

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2026.01.010

间充质干细胞外泌体促进皮肤伤口愈合的研究进展

陈钊涛, 刘馨, 李艳云, 兰江

【摘要】 皮肤作为人体最大的器官, 易受损伤且修复困难, 尤其在慢性疾病及老龄化背景下, 伤口愈合问题日益突出。传统修复方法存在耗时长、易感染等局限, 而再生医学中的生物治疗策略展现出良好前景。间充质干细胞来源的外泌体因其低免疫原性、易储存、便于定量等优势, 成为一种安全有效的“无细胞”治疗手段, 主要通过旁分泌机制促进皮肤创面愈合。本文综述了不同来源的间充质干细胞外泌体在皮肤伤口愈合中的作用机制、递送方式及临床应用研究进展。

【关键词】 间充质干细胞; 外泌体; 伤口愈合; 再生医学

中图分类号: R363 文献标识码: A

文章编号: 1673-713X (2026) 01-0061-06

Progress in mesenchymal stem cell exosomes promoting skin wound healing

【Abstract】 As the largest organ of the human body, the skin is prone to be damaged, and its repair process can be challenging. Especially against the backdrop of chronic diseases and aging, the wound healing has become an increasingly prominent issue. Conventional wound management strategies are often limited by prolonged duration and high susceptibility to infection. In contrast, biological therapies emerging from the field of regenerative medicine have shown promising prospects. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exos) have emerged as a safe and effective “cell-free” therapeutic approach, favored for their low immunogenicity, ease of storage, and quantifiability. They primarily facilitate skin wound repair through paracrine mechanisms. This review summarizes recent advances in the mechanistic actions, delivery methods, and clinical applications of MSC-Exos from various tissue sources in promoting skin wound healing.

【Keywords】 mesenchymal stem cell; exosome; wound healing; regenerative medicine

皮肤组织是人体最大的器官, 是保护人体抵御外界环境刺激的第一道防线, 因而容易受到损伤, 常见烫伤、烧伤以及一些慢性疾病如糖尿病引发的皮肤损伤等^[1]。大多数急性创伤在 1~2 周便可以愈合, 但当皮肤受损面积过大, 特别是在患慢性疾病的情况下, 患者伤口会出现难以愈合或异常瘢痕及后续感染的问题^[2]。此外, 人口老龄化导致伤口愈合受损的患者数量不断增加, 因此, 对伤口愈合的新治疗策略需求也不断上升^[3]。

传统创伤修复方法多依赖于物理治疗, 如换药、引流和皮肤移植, 但通常修复时间较长且容易引发感染^[4]。再生医学旨在通过补充、替代或修复受损的细胞、组织和器官, 从根本上为血管损伤、神经损伤及糖尿病相关创伤提供有效的治疗方案^[5]。近年来, 生物治疗作为一种新兴治疗策略, 已成为传统再生医学的有力补充, 受到广泛关注。其中基于间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 的治疗方法已被广泛应用于创伤修复和组织再生研究中, 且被证实具有良好的皮肤损伤修复功能^[6]。

MSCs 是具有自我更新和多向分化潜能的干细胞, 可以从骨髓、脂肪、毛囊、滑膜、脐带、胎盘和牙周膜等组织中分离获得^[7], 是再生医学治疗领域中应用最广泛的细胞来源, 在组织修复愈合和再生中发挥着关键作用^[8]。目前多项研究表明, 干细胞主要通过旁分泌机制发挥其修复作用, 其中外泌体作为细胞间信号传递的关键生物活性分子起着重要作用^[9]。MSCs 来源的外泌体 (MSC-Exos) 具有便捷的给药方式、较低的免疫原性、丰富的来源、便于定量、无需增殖以及储存方便等优点, 是一种更安全 and 有效的“无细胞”治疗策略, 在促进皮肤伤口愈合方面有巨大的应用潜力^[10]。本文就不同来源的 MSC-Exos 在促进皮肤伤口愈合中的作用机制、递送方式及临床应用的研究新进展进行综述。

作者单位: 650500 云南, 昆明医科大学药学院云南省天然药物药理重点实验室 (陈钊涛、刘馨); 650033 昆明, 云南时光生命控股有限公司 (刘馨、李艳云、兰江)

通信作者: 刘馨, Email: fluidstar@126.com

收稿日期: 2025-02-14

1 外泌体概述

外泌体是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的一种亚型, 直径在 30 ~ 150 nm, 在透射电镜下呈球形或杯状形态。几乎所有类型的细胞均可释放外泌体, 如干细胞、肿瘤细胞、上皮细胞、神经细胞等。此外, 外泌体还大量存在于各种体液中, 如血液、羊水、唾液、尿液、脑脊液和泪液等^[11]。目前, 外泌体常见的分离提取方法包括超速离心法、超滤法、聚合物沉淀法、尺寸排除色谱法、免疫磁珠分离法等, 其中超速离心法因其高效性和经济性等优势应用最广泛, 但纯度和产量仍有待提高^[12]。在储存及运输方面, 已有研究证实 MSC-Exos, 在 -20、-80 °C 及冻干条件下储存 4 ~ 6 周后仍能维持其关键生物活性^[13]。Yang 等^[14]开发了 HD-DP7/Exos, 采用冻干形式实现了外泌体的长期储存和运输, 并可以快速重新溶解用于治疗。

外泌体中包含多种类型的活性蛋白分子, 如跨膜连接蛋白、细胞质蛋白、热休克蛋白^[15]等复杂的蛋白组分。同时, 外泌体内还携带多种具有功能性的核酸物质, 如 mRNA 和非编码 RNA, 包括 microRNA、lncRNA、circRNA 等分子。这些分子在细胞信号传导通路中发挥重要作用。外泌体能与膜表面受体结合、胞吞和胞吐等多种机制被靶细胞摄取, 进而将供体细胞表达信息传递到受体细胞, 参与调节受体细胞功能^[16]。此外, 外泌体还可将线粒体 DNA、mRNA 及非编码 RNA 等物质传递至受体细胞, 诱导靶细胞产生各种生物学效应^[17]。因此, 外泌体在细胞与细胞、细胞与微环境之间具有十分重要的调节作用, 在皮肤伤口愈合过程中扮演着重要的角色^[18]。

2 皮肤伤口愈合过程

皮肤创面愈合是一个复杂且动态的过程, 大致分为四个阶段: 止血期、炎症期、细胞增殖期及组织重塑期^[19]。止血期是愈合的第一步。这一阶段血小板被激活, 并在凝血酶的作用下形成稳定的血块, 促使纤维蛋白血块的生成, 将血细胞困于受伤区域^[20]。炎症期主要依赖中性粒细胞和巨噬细胞的引导与激活清除细菌和病原体, 并启动局部和全身免疫反应。这一过程中, 中性粒细胞和巨噬细胞通过直接作用或释放多种介质来清除入侵的细菌和细胞碎片^[21]。增殖期上皮细胞从伤口边缘增殖并迁移至受损区域, 依赖上皮化和肌成纤维细胞的作用形成肉芽组织^[22]。成纤维细胞增殖并合成细胞外基质和胶原蛋白, 为细胞附着提供支架, 促进组织修复^[23]。这一阶段必须有丰富的血管供应, 为肉芽组织提供充足的氧气和营养^[24]。组织重塑期胶原沉积以及创口完全闭合, 胶原纤维之间通过交联逐渐将 III 型胶原转变为 I 型胶原, 新组织完全覆盖受损区域, 并随着时间的推移逐渐增强强度和弹性, 最终形成瘢痕组织^[24]。

3 MSC-Exos 在皮肤伤口愈合中的机制

3.1 调节炎症反应

皮肤损伤后, 适度的炎症反应有利于伤口愈合, 此时多

种炎症细胞和炎症因子协同参与炎症反应对抗感染; 而过度、失调的炎症反应则可能抑制创面再上皮化, 导致瘢痕形成等, 降低伤口愈合质量。炎症反应是调控创面修复的重要阶段, MSC-Exos 能通过调节巨噬细胞极化和炎症因子的表达, 减轻创面的炎症反应, 加快创面愈合。

人骨髓间充质干细胞来源的外泌体 (BMSC-Exos) 可通过激活磷酸酶与张力蛋白同源物/蛋白激酶 B 信号通路, 促进巨噬细胞向抗炎 M2 型极化, 抑制促炎 M1 型极化, 降低 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子的表达, 增加 IL-10 等抗炎因子的表达, 从而加速糖尿病小鼠皮肤损伤的愈合^[25]。此外, 脂肪间充质干细胞来源的外泌体 (ADSC-Exos) 可直接与巨噬细胞相互作用, 抑制核因子- κ B 信号通路的活性及特定促炎基因的表达, 从而减轻由巨噬细胞介导的炎症反应^[26]。在另一项研究中, ADSC-Exos 可以减少巨噬细胞浸润和 TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎因子的表达, 同时上调抗炎因子 IL-10, 从而缓解伤口处的炎症反应并促进伤口愈合^[27]。脐带间充质干细胞来源的外泌体 (UCMSC-Exos) 也展现出良好的治疗潜力。Wang 等^[28]研究发现, UCMSC-Exos 可显著抑制外周血单个核细胞增殖, 调节 T 细胞分化, 减少淋巴细胞浸润, 从而促进伤口愈合。以上研究表明, 不同来源 MSC-Exos 能通过下调促炎因子、上调抗炎因子的表达, 调节巨噬细胞极化, 从而抑制炎症反应、加速创面愈合。

3.2 促进细胞增殖、迁移和血管生成

在伤口愈合的增殖期, 细胞的增殖和迁移至关重要。表皮细胞的增殖和迁移有助于创面覆盖和保护, 内皮细胞与成纤维细胞的增殖和迁移有助于生成血管、合成细胞外基质及形成肉芽组织, 从而加速皮肤伤口愈合, 有助于营养物质的运输和代谢废物的清除。

角质形成细胞是表皮的主要细胞类型, UCMSC-Exos 可通过抑制凋亡诱导因子的核易位, 并上调多聚 ADP 核糖和多聚 ADP 核糖聚合酶 1 的水平, 从而有效抑制 H₂O₂ 引起的人永生角质形成细胞 (human adult cutaneous keratinocyte, HaCaT) 的凋亡^[29]。BMSC-Exos 可以促进 HaCaT 和人皮肤成纤维细胞 (human dermal fibroblast, HDF) 的增殖和迁移^[30], 此外, Hu 等^[31]发现在高糖条件下, 吡格列酮处理的 BMSC-Exos 促进了人脐静脉内皮细胞的增殖与活力, 并在糖尿病大鼠模型中促进胶原沉积、基质重塑和血管生成。UCMSC-Exos 可增加正常 HaCaT 细胞的增殖和迁移, 同时降低细胞的凋亡和衰老^[32]。ADSC-Exos 能增强 HaCaT 细胞增殖能力同时抑制细胞凋亡^[33], 还可以通过上调成纤维细胞生长因子 2 增强 HDF 的活力和迁移能力^[34]。此外, Wang 等^[35]证实 ADSC-Exos 经低氧预处理能显著促进 HDF 的增殖和迁移能力。

近年来 MSC-Exos 中的多种非编码 RNA 已被证明在促进血管生成方面具有重要意义。例如近期有研究发现, ADSCs-Exos 来源的 miRNA-146a 能够上调丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 H 成员 1 和磷酸化细胞外调节蛋白激酶两种

蛋白的表达水平来促进 HDF 的增殖和迁移,进而加速伤口愈合过程,并促进新生血管的形成^[36]。另有 ADSC-Exos 中的 miR-125a-3p 通过抑制小鼠伤口肉芽组织中的 PTEN 基因表达,促进血管生成和伤口愈合^[37]。BMSC-Exos 来源的 miR-126 通过下调磷酸肌醇 3-激酶调节亚基 2 蛋白的表达,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,有效促进血管生成,加速伤口愈合^[38]。BMSC 还可通过磁性纳米颗粒 (Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) 和静态磁场 (SMF) 预处理,上调 BMSC-Exos 中的 miR-1260a,从而调节基因 COL-4A2 促进血管生成^[39]。此外,有研究表明 BMSC-Exos 中的 lncRNA KLF3-AS1 刺激血管生成和促进糖尿病皮肤伤口愈合的能力是通过下调 miR-383 并上调其靶点血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的表达来实现^[40]。

3.3 调节细胞基质重塑

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 由真皮成纤维细胞合成并分泌,主要成分包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖、层黏连蛋白、弹性蛋白、糖蛋白和透明质酸。ECM 的重塑过程依赖于胶原蛋白合成与降解之间的动态平衡。ECM 合成不足或降解过度会导致创伤愈合障碍,而 ECM 合成过度或降解不足则可能引发瘢痕形成^[41]。在伤口愈合过程中,成纤维细胞不仅增殖并向肌成纤维细胞分化,还合成胶原蛋白及其他 ECM 分子,从而促进组织的结构修复与紧密结合。

MSC-Exos 能通过提高 III 型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白的比率,以及调节 ECM 重塑、抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,从而促进伤口愈合并减少瘢痕形成。ADSC-Exos 也已被证明可以提升 III 型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白的比率,有效调节伤口愈合过程中的胶原代谢,促进更有利的胶原平衡^[42]。此外,ADSC-Exos 中的 miR-192-5p 通过抑制 IL-17 受体 A 的表达,调控 Smad 通路,减少成纤维细胞的增殖和迁移,以及胶原蛋白的产生,从而减轻增生性瘢痕的纤维化^[43]。UCMSC-Exos 能够抑制转化生长因子- β 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,并可能逆转肌成纤维细胞的表型转换,从而减少瘢痕形成^[44]。BMSC-Exos 能够通过抑制 III 型胶原蛋白和 I 型胶原蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 2 和 14 基因表达的上调,并促进 MMP13 基因的表达,从而促进胶原的水解、抑制胶原沉积,进而减轻瘢痕组织的形成^[30]。

4 MSC-Exos 在创面治疗中的递送方法

为了支持伤口复杂的愈合过程,敷料常被用于覆盖创面以避免机械力损伤及伤口感染,并促进组织再生。传统创伤敷料 (如绷带、纱布和棉花) 不能为创面提供愈合所需的湿度,无法支持胶原蛋白合成及血管生成^[45]。随着再生医学的进展,现代创伤敷料逐渐采用了生物材料,如天然或合成高分子,形成三维结构,能够嵌入生物活性化合物、细胞或纳米颗粒,从而形成具有优异生物相容性和生物活性的创伤

敷料^[46]。近年来,研究人员正在探索将 MSC-Exos 与生物材料相结合以实现协同治疗效果的潜力。

目前,水凝胶是最具吸引力的组织再生支架之一。水凝胶是一种稳定的亲水性网络结构,它们通过物理或化学交联形成的多孔亲水性聚合物结构,保证外泌体性质稳定及持续释放的能力^[47]。大量体内研究也证实,它们能通过保湿、抑制炎症、缓释药物和生长因子^[48]、促进血管生成^[49]、抗菌^[50]等机制,显著促进皮肤伤口的愈合,是最友好、经济并容易获得的材料,在临床医学中显现出极大的应用潜力。

水凝胶联合外泌体用于治疗伤口愈合的使用方式主要为外敷型和可注射型。外敷型水凝胶如 ADSC-Exo@MMP-PEG^[48],外敷在伤口部位促进了糖尿病小鼠伤口愈合。此外,喷雾水凝胶 ADA-aPF127@LL18/Exo^[50]、CP/EXO/SA^[51]能通过喷雾方式均匀覆盖不规则创面,为治疗伤口愈合提供更多选择。另一方面,可注射水凝胶 Exos-Ag@BSA NFs/Col^[52]、ECM@Exo^[49]能够填充深层创面并缓慢释放药物或生长因子愈合皮肤伤口。还有一些新型自愈合水凝胶如 MSC-Exos@CEC-DCMC^[53]能在损伤发生时产生自身修复功能,进一步提升其疗效。此外,随着响应式水凝胶在药物递送系统的应用,研究人员开始关注水凝胶对外界环境 (如光、磁场^[54]、温度^[55])、伤口内部环境变化 (如 ROS 水平升高、高血糖状态、pH 水平等)^[56]的反应,这为 MSC-Exos 联合水凝胶治疗皮肤损伤提供了另一种选择。近几年不同类型 MSC-Exos 联合水凝胶用于皮肤伤口愈合的研究进展总结如表 1。

除了水凝胶,去细胞化生物材料在再生医学中越来越受到关注,这些材料通过去除活体组织中的细胞,获得去细胞化细胞外基质 (decellularized extracellular matrix, dECM) 支架,不仅具有良好的生物相容性,还能提供必要的机械支撑。Zhong 等^[57]以明胶为载体,加入 dECM 和季铵盐壳聚糖开发了一种新型 Gel-dECM-Qcs (GDQ) 生物墨水,并采用挤压 3D 打印技术构建了复合支架,该 GDQ 支架不仅具有优异的力学性能和抗菌活性,还能显著促进成纤维细胞的增殖和迁移,在体内实验中展现出加速伤口愈合的潜力。值得注意的是,dECM 作为天然的生物支架,可以提供一个类似于 ECM 的微环境,有助于保护外泌体不被降解,从而提高了外泌体的稳定性;通过将外泌体嵌入到复合支架中,可以实现外泌体的缓释效应。去细胞化生物材料与外泌体的联合应用不仅能提高外泌体治疗的效率和持续性,而且通过增强材料的物理和生物学特性,有望为难治性伤口损伤疾病提供更加有效的治疗方法。

5 MSC-Exos 在伤口愈合中的临床应用

目前,虽然大量动物实验及其他临床前研究已经证实 MSC-Exo 在促进伤口愈合方面具有巨大的潜力,但关于其在伤口愈合中的临床研究仍然不足。从 clinicaltrials.gov 中,我们仅检索到 3 项关于 MSC-Exos 用于皮肤伤口愈合的临床研究 (表 2)。

表 1 不同类型间充质干细胞来源的外泌体联合水凝胶用于皮肤伤口愈合的研究进展总结

生物材料名称	外泌体来源	外泌体表征		疾病模型	治疗作用	文献
		尺寸	表面标志物			
HD-DP7/Exo	HucMSCs	165.4 nm	Flotillin-1、CD63	C57BL/6J 小鼠 深二度烧伤感 染模型	调节成纤维细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞， 组织再生，减少瘢痕形成	[14]
ADSC-exo@MMP-PEG	ADSCs	100 nm	CD63、CD81	大鼠烧伤模型	抗菌、促进血管新生，降低炎症反应，维持负 载的外泌体的活力及其持续释放，促进肉芽 组织和胶原蛋白沉积，加速再上皮化，诱导 毛囊再生	[48]
ECM@exo	ADSCs	(108.97 ± 13.15) nm	CD9、CD63、 CD81、TSG101	ICR 糖尿病小鼠 皮肤全层损伤 模型	可生物降解，减轻炎症并促进血管生成、胶原 蛋白沉积，促进细胞增殖和迁移	[49]
ADA-aPF127@LL18/Exo	ADSCs	100 nm	CD63、CD81	大鼠烧伤模型	抗菌、促进血管新生，降低炎症反应，维持负 载的外泌体的活力及其持续释放，促进肉芽 组织和胶原蛋白沉积，加速再上皮化，诱导 毛囊再生	[50]
CP/EXO/SA	BMSCs	(140 ± 35.5) nm	ALIX、CD63	SD 大鼠糖尿病 皮肤全层损伤 模型	缓解细胞缺氧，促进伤口血管生成、再上皮化， 加速巨噬细胞的 M2 极化，有利于胶原蛋 白沉积，缩短炎症期	[51]
Exos-Ag@BSA NFs/Col	ADSCs	约 100 nm	CD63、TSG101	糖尿病小鼠硅胶 夹板切除损伤 模型	有效消除细菌，促进受损氧化细胞凋亡，改善 再生微环境，促进组织肉芽形成、胶原蛋白 沉积、新生血管形成、血管生成和再上皮化	[52]
MSC-Exos@CEC-DCMC	BMSCs	50 ~ 150 nm	ALIX、TSG101、 CD63、CD81	糖尿病大鼠皮肤 全层切除创伤 模型	调节巨噬细胞的极性，促进血管生成、抗菌	[53]

表 2 MSC-Exos 用于治疗皮肤伤口愈合的临床研究总结

研究标题	外泌体来源	受试 人数	最终随访 时间	治疗疾病	干预条件	输送剂量	阶段	临床编号
细胞外囊泡治疗烧伤创面的安全性	BMSC-EVs	1	54 周	皮肤深部二度 烧伤	AGLE-102	1 × 10 ⁷ EVs/cm ²	I 期	NCT05078385
个性化营养干预对糖尿病患者皮肤 溃疡伤口愈合的评价	MSC-EVs	30	90 d	慢性皮肤溃疡	个性化营养 干预	N/A	N/A	NCT05243368
营养不良性大疱性表皮松懈症中的 MSC-EVs	同种异体 MSC-EVs	10	12 周	大疱性表皮松 解症	AGLE-102	N/A	I/IIA 期	NCT04173650

NCT05078385 使用来自同种异体骨髓干细胞的 EVs 治疗总面积小于 20% 的二度烧伤，该试验于 2023 年开始，目前试验已完成，但相关结果还未公布。NCT05243368 描述了使用营养补充剂同时将 MSC-EVs 应用治疗慢性皮肤溃疡，以评估个性化营养补充剂对愈合和再生能力的影响，该研究目前正在招募参与者。NCT04173650 描述了使用 AGLE-102 治疗营养不良性大疱性表皮松懈症，评估其安全性和有效性，该研究目前正在招募参与者。

6 总结与展望

与传统的 MSCs 治疗相比，MSC-Exos 具有较低的免疫原性和更高的稳定性，避免了伦理和安全性问题，为无细胞疗法提供了新的可能。近年来，研究者深入探索了 MSC-Exos 在伤口修复中的作用，发现其通过调节炎症反应、促进细胞增殖与迁移、增强血管生成及调控细胞外基质重塑等机制，展现出显著的治疗潜力。随着再生医学和生物

材料领域的快速发展，已有越来越多的新型载体被开发用于强化 MSC-Exos 的治疗效果，但还需深入探索 MSC-Exo 与生物材料的协同作用，特别是在个性化治疗、长期效果和实际临床转化方面的应用。目前关于 MSC-Exos 修复皮肤伤口愈合的研究仍主要局限于动物实验，临床应用研究尚显不足。此外，标准化、规模化临床级的生产方法也面临挑战。

参考文献

[1] Jo H, Brito S, Kwak BM, et al. Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2410.

[2] Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(1):146-161.

[3] Sen CK. Human wound and its burden: Updated 2022 compendium of estimates[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2023, 12(12):657-670.

- [4] Wang PH, Huang BS, Horng HC, et al. Wound healing[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2):94-101.
- [5] Li M, Fang F, Sun M, et al. Extracellular vesicles as bioactive nanotherapeutics: An emerging paradigm for regenerative medicine[J]. Theranostics, 2022, 12(11):4879-4903.
- [6] Wu S, Sun S, Fu W, et al. The role and prospects of mesenchymal stem cells in skin repair and regeneration[J]. Biomedicines, 2024, 12(4):743.
- [7] Murray IR, Péault B. Q&A: Mesenchymal stem cells - where do they come from and is it important?[J]. BMC Biol, 2015, 13:99.
- [8] Jo H, Brito S, Kwak BM, et al. Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2410.
- [9] Abbaszadeh H, Ghorbani F, Abbaspour-Aghdam S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):262.
- [10] Nikfarjam S, Rezaie J, Zolbanin NM, et al. Mesenchymal stem cell derived-exosomes: a modern approach in translational medicine[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):449.
- [11] Kang YB, Wang SF, Chen TJ, et al. Research progress of exosomes and their forensic significance[J]. J Forensic Med, 2022, 38(6):754-762. (in Chinese)
康圆博, 王思凡, 陈婷君, 等. 外泌体的研究进展及其法医学意义[J]. 法医学杂志, 2022, 38(6):754-762.
- [12] Lou G, Chen Z, Zheng M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(6):e346.
- [13] Levy D, Jeyaram A, Born LJ, et al. Impact of storage conditions and duration on function of native and cargo-loaded mesenchymal stromal cell extracellular vesicles[J]. Cytotherapy, 2023, 25(5):502-509.
- [14] Yang Y, Zhang JN, Wu SW, et al. Exosome/antimicrobial peptide laden hydrogel wound dressings promote scarless wound healing through miR-21-5p-mediated multiple functions[J]. Biomaterials, 2024, 308:122558.
- [15] Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(11):2060-2064.
- [16] Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: a systems view[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1419.
- [17] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(6):654-659.
- [18] Li H, Gao A, Jiang N, et al. Protective effect of curcumin against acute ultraviolet B irradiation-induced photo-damage[J]. Photochem Photobiol, 2016, 92(6):808-815.
- [19] Zakeri A, Khaseb S, Akhavan RM, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells: a promising cell-free therapeutic tool for cutaneous wound healing[J]. Biochimie, 2023, 209:73-84.
- [20] Zeng QL, Liu DW. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(22):6218-6233.
- [21] Raziyeve K, Kim Y, Zharkinkbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing[J]. Biomolecules, 2021, 11(5):700.
- [22] Ben Amar M, Wu M. Re-epithelialization: advancing epithelium frontier during wound healing[J]. J R Soc Interface, 2014, 11(93):20131038.
- [23] Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, et al. Skin tissue regeneration for burn injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):94.
- [24] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. Open Biol, 2020, 10(9):200223.
- [25] Liu W, Yu M, Xie D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):259.
- [26] Shen H, Yoneda S, Abu-Amer Y, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the early inflammatory response after tendon injury and repair[J]. J Orthop Res, 2020, 38(1):117-127.
- [27] Shen K, Wang XJ, Liu KT, et al. Effects of exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells on inflammatory response of mouse RAW264.7 cells and wound healing of full-thickness skin defects in mice[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(3):215-226. (in Chinese)
沈括, 王许杰, 刘开拓, 等. 人脂肪间充质干细胞外泌体对小鼠 RAW264.7 细胞的炎症反应和小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(3):215-226.
- [28] Wang M, Zhao Y, Zhang Q. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate wound healing of mice eczema[J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(3):1401-1405.
- [29] Zhao G, Liu F, Liu Z, et al. MSC-derived exosomes attenuate cell death through suppressing AIF nucleus translocation and enhance cutaneous wound healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):174.
- [30] Tutuianu R, Rosca AM, Iacom DM, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived exosomes promote in vitro wound healing by modulating the biological properties of skin keratinocytes and fibroblasts and stimulating angiogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6239.
- [31] Hu Y, Tao R, Chen L, et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):150.
- [32] Liu SJ, Meng MY, Han S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate HaCaT cell photo-aging[J]. Rejuvenation Res, 2021, 24(4):283-293.
- [33] He L, Zhu C, Jia J, et al. ADSC-Exos containing MALAT1 promotes wound healing by targeting miR-124 through activating Wnt/beta-catenin pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5):BSR20192549.
- [34] Pi L, Yang L, Fang BR, et al. LncRNA MALAT1 from human adipose-derived stem cell exosomes accelerates wound healing via miR-378a/FGF2 axis[J]. Regen Med, 2022, 17(9):627-641.
- [35] Wang J, Wu H, Peng Y, et al. Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):202.
- [36] Chen Md G, Wu Md Y, Zou Md L, et al. Effect of microRNA-146a modified adipose-derived stem cell exosomes on rat back wound healing[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2023, 22(4):704-712.
- [37] Pi L, Yang L, Fang BR, et al. Exosomal microRNA-125a-3p from human adipose-derived mesenchymal stem cells promotes angiogenesis of wound healing through inhibiting PTEN[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(1):115-127.
- [38] Zhang L, Ouyang P, He G, et al. Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4):2148-2162.

- [39] Wu D, Chang X, Tian J, et al. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):209.
- [40] Han ZF, Cao JH, Liu ZY, et al. Exosomal lncRNA KLF3-AS1 derived from bone marrow mesenchymal stem cells stimulates angiogenesis to promote diabetic cutaneous wound healing[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109126.
- [41] Shen Y, Ning J, Zhao L, et al. Matrix remodeling associated 7 proteins promote cutaneous wound healing through vimentin in coordinating fibroblast functions[J]. *Inflamm Regen*, 2023, 43(1):5.
- [42] Zheng HH, Ben XY, Wang YR, et al. Experimental study on the effect and mechanism of adipose stem cell-derived exosomes combined with botulinum toxin A on skin trauma in rats[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2024, 23(1):271-283.
- [43] Li Y, Zhang J, Shi J, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 221.
- [44] Fang S, Xu C, Zhang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor-beta/SMAD2 pathway during wound healing[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10):1425-1439.
- [45] Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. Scaffolds for wound healing applications[J]. *Polymers (Basel)*, 12(9):2010.
- [46] Kalantari K, Mostafavi E, Afifi AM, et al. Wound dressings functionalized with silver nanoparticles: promises and pitfalls[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(4):2268-2291.
- [47] Khayambashi P, Iyer J, Pillai S, et al. Hydrogel encapsulation of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for tissue engineering[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):684.
- [48] Jiang T, Liu S, Wu Z, et al. ADSC-exo@MMP-PEG smart hydrogel promotes diabetic wound healing by optimizing cellular functions and relieving oxidative stress[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16:100365.
- [49] Song Y, You Y, Xu X, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes biopotential extracellular matrix hydrogels accelerate diabetic wound healing and skin regeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30):e2304023.
- [50] Vipin CL, Kumar GSV. Exosome laden sprayable thermo-sensitive polysaccharide-based hydrogel for enhanced burn wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 290:138712.
- [51] Zhang Y, Fang M, Xie W, et al. Sprayable alginate hydrogel dressings with oxygen production and exosome loading for the treatment of diabetic wounds[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242(Pt 3):125081.
- [52] Chen Y, Younis MR, He G, et al. Oxidative stimuli-responsive "pollen-like" exosomes from silver nanoflowers remodeling diabetic wound microenvironment for accelerating wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23):e2300456.
- [53] Geng X, Qi Y, Liu X, et al. A multifunctional antibacterial and self-healing hydrogel laden with bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes for accelerating diabetic wound healing[J]. *Biomater Adv*, 2022, 133:112613.
- [54] Cao Y, Cheng Y, Zhao G. Near-infrared light-, magneto-, and pH-responsive GO-Fe₃O₄/Poly(N-isopropylacrylamide)/alginate nanocomposite hydrogel microcapsules for controlled drug release[J]. *Langmuir*, 2021, 37(18):5522-5530.
- [55] Liang Y, Li M, Tang Y, et al. Temperature-sensitive hydrogel dressing loaded with nicotinamide mononucleotide accelerating wound healing in diabetic mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167:115431.
- [56] Jia X, Dou Z, Zhang Y, et al. Smart responsive and controlled-release hydrogels for chronic wound treatment[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12):2735.
- [57] Zhong Y, Ma H, Lu Y, et al. Investigation on repairing diabetic foot ulcer based on 3D bio-printing Gel/dECM/Qcs composite scaffolds[J]. *Tissue Cell*, 2023, 85:102213.