

间充质干细胞外泌体在皮肤组织修复与再生中的机制及临床应用研究进展

梁俊琴¹ 胡凤侠² 康晓静²

¹新疆维吾尔自治区人民医院变态反应(过敏)科, 乌鲁木齐 830001; ²新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科 新疆皮肤病临床医学研究中心 新疆皮肤病研究重点实验室, 乌鲁木齐 830001

通信作者: 康晓静, Email: drkangxj666@163.com, 电话: 13999927999

【摘要】 间充质干细胞是起源于中胚层的非造血干细胞, 可在体外增殖并具有自我更新、多向分化潜能和免疫调节功能。间充质干细胞来源的外泌体是细胞间传递信号的重要分子介质, 可运输蛋白质、代谢物和各种核酸, 具有与间充质干细胞相似的生物学功能, 因其更稳定且具有较低的免疫原性, 在抗衰老、皮肤伤口愈合及部分皮肤疾病中发挥重要作用, 但具体机制尚不明确。文章将从间充质干细胞外泌体在皮肤组织修复与再生中的机制研究与临床应用现状进行综述。

【关键词】 间充质干细胞; 外泌体; 组织修复; 再生; 皮肤

基金项目: 新疆维吾尔自治区天山创新团队计划(2023D14005); 新疆维吾尔自治区人民医院干细胞生物治疗基础和临床研究专项项目(GXBZX-2023004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.02.015

A review of mechanism and clinical application of exosomes derived from mesenchymal stem cells in skin tissue repair and regeneration

LIANG Junqin¹, HU Fengxia², KANG Xiaojing²

¹Allergy Department, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China;

²Department of Dermatology and Venereology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Clinical Research Center for Dermatologic Diseases, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research, Urumqi 830001, China

Corresponding author: KANG Xiaojing, Email: drkangxj666@163.com, Tel: 13999927999

【Abstract】 Mesenchymal stem cells are non-hematopoietic stem cells originating from mesoderm, which can proliferate in vitro and have the potential of self-renewal, multidirectional differentiation and immunomodulatory functions. Exosomes derived from mesenchymal stem cells are important molecular mediators for signaling between cells, and can transport proteins, metabolites and various nucleic acids. They have similar biological functions as mesenchymal stem cells. Due to their greater stability and lower immunogenicity, they play an important role in anti-aging, skin wound healing and some skin diseases, but the specific mechanism remains unclear. Therefore, this article reviews the mechanism research and clinical application of mesenchymal stem cell exosomes in skin tissue repair and regeneration.

【Key words】 Mesenchymal stem cell; Exosome; Tissue repair; Regeneration; Skin

Fund program: Tianshan Innovation Team Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D14005); Basic and Clinical Research Project of Stem Cell Biotherapy - People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region (GXBZX-2023004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.02.015

干细胞是一种能够自我更新的组织前体细胞,为组织提供多谱系可分化细胞。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其可行性和安全性较好,使用最为广泛。MSCs 能从骨髓、脂肪组织和脐带等多种组织中分离出来,可分泌上皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等细胞因子,通过人真皮成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)的胶原合成,对皮肤修复和伤口愈合非常重要。近年来,旁分泌效应被认为是 MSCs 的主要作用机制^[1],特别是通过分泌细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)发挥作用,外泌体(exosomes)具有独特的核酸、蛋白质和脂质成分,是细胞外囊泡中最重要的类型,可替代 MSCs 用作无细胞疗法^[2]。在各种细胞来源的外泌体中,间充质干细胞来源的外泌体(MSCs-exosomes, MSCs-exo)因其具有免疫调节和再生功能而备受关注。许多研究已经在各种体外和体内模型中显示了 MSCs-exo 的抗炎、抗衰老和伤口愈合作用^[3],但其在皮肤组织修复与再生中的机制尚不明确。文章将从间充质干细胞外泌体在皮肤组织修复与再生中的机制研究与临床应用现状进行综述。

1 间充质干细胞的定义与来源

MSCs 是起源于中胚层的非造血干细胞,可在体外增殖并具有自我更新、多向分化潜能和免疫调节功能。广泛存在于骨髓、脂肪、脐带等多种结缔组织和器官间质中,以骨髓中含量最为丰富^[4]。MSCs 很容易从多种成人组织中分离出来,因此被纳入作为再生治疗的替代细胞来源。由于它们来源于成人组织,因此绕过了从囊胚中分离胚胎多能干细胞所引起的伦理、政治和基本道德问题。目前,许多临床试验正在评估 MSCs 在骨关节炎、伤口愈合和自身免疫性疾病等疾病中的治疗效果及安全性,但结果并不理想^[5]。MSCs 一旦移植到受体组织中,其作用主要受到三个因素的影响:①向中胚层起源组织的扩张和分化;②通过细胞间接触与邻近细胞的密切相互作用,以及旁分泌因子和细胞外囊泡的释放,影响和调节免疫效应细胞、血管及其他类型细胞的微环境变化;③间充质干细胞、免疫细胞和组织细胞的凋亡现象,最终导致细胞碎片的泡沫化、微环境重组和吞噬细胞的功能性极化^[6-7]。越来越多的证据

表明, MSCs 的生物活性是由生物活性因子的旁分泌释放介导的^[8],特别是通过其分泌 EVs 发挥作用。

2 外泌体的来源及生物活性功能

EVs 可分为凋亡小泡、微囊泡和外泌体,凋亡小泡属于脱落小体;微囊泡是质膜直接向外出芽产生的囊泡;而外泌体由细胞膜内吞并向内出芽形成腔内囊泡(intraluminal vesicle, ILV),继而转变为具有动态亚细胞结构的多泡体(multivesicular body, MVB),与胞膜融合后,将颗粒状小囊泡释放至胞外,即为外泌体^[9]。外泌体是一种直径 30 ~ 150 nm 的磷脂双分子层细胞外载体,由真核和原核细胞释放^[10]。最初认为外泌体的作用是排泄细胞废物,随后发现它是细胞间传递信号的重要分子介质,可运输蛋白质、代谢物和各种核酸^[11]。外泌体可由巨噬细胞、胎盘组织、上皮细胞、树突状细胞和 MSCs 等几乎所有类型的细胞和组织分泌,还大量存在于母乳、羊水、血浆、唾液、精液和宫颈阴道液等各种体液中,并可利用实验室技术分离出来^[12]。外泌体独特而复杂的胞内形成过程,决定了其组成的复杂性及功能的多样性^[13]。外泌体作为细胞间通讯的关键因子,除传递蛋白质、DNA 和 miRNAs 等很多种质外^[14],还包含跨膜蛋白、外泌体腔内的外周相关膜蛋白和可溶性蛋白等,而用来鉴定外泌体的表面蛋白通常为 CD9、CD63、CD81 等^[15]。此外,大量研究表明,不同来源的外泌体的含量往往存在明显差异,因此在临床实践中,组织来源的外泌体被视为各种疾病的生物标志物。同时,由于低毒性、低免疫原性和无潜在致癌风险,它们也可作为各种药物的传递工具^[16]。

3 间充质干细胞外泌体的分类及研究进展

可分泌外泌体的 MSCs 来源包括诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的 MSCs(iMSCs)、骨髓来源的 MSCs(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脐带来源的 MSCs(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)、脐带血来源的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)以及脂肪来源间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)等多种成体干细胞^[17]。2010 年有学者利用小鼠心肌缺血再灌注损伤模型研究了 BMSCs 来源的外泌体,这是首次开展

MSCs-exo 相关研究^[18]。与其他来源的外泌体一样, MSCs-exo 也是通过“内陷-融合-排斥”过程产生的^[19], 因此具有与外泌体形成相关的蛋白质, 如膜相关蛋白 (CD9、CD63、CD81、MHC-I、MHC-II)、热休克蛋白 (Hsp8、Hsp70、Hsp90) 和 MVB 蛋白 (ALIX、TSG101)^[20]; 同时, 还具有许多 MSCs 特异性蛋白, 如 CD29、CD44 和 CD73。除蛋白质外还含有许多与其生物起源有关的特异性物质, 如脂筏、饱和脂肪酸和特异性非编码 RNA, 这些物质也与 MSCs-exo 对靶细胞的调控密切相关^[21]。不同 MSCs 来源的外泌体在功能上存在一定差异, 对于 MSCs-exo 在皮肤组织修复和再生过程中的应用及其分子作用机制将进行不断深入的研究。

4 MSCs-exo 在皮肤组织修复和再生中的作用

4.1 MSCs-exo 在皮肤抗衰中的作用

衰老是生命个体不可抗拒的自然过程, 皮肤老化是衰老最直观的表现形式, 各种内在和外在因素均可引起皮肤老化, 表现为皱纹、松弛、弹性降低、毛细血管扩张和色素异常等^[22]。其潜在机制复杂, 涉及细胞老化、DNA 损伤、氧化应激、炎症和基因突变等因素^[23]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在皮肤老化中起着重要作用, MSCs-exo 通过激活多种信号通路参与调控成纤维细胞的增殖, 恢复细胞外基质成分, 降低 ROS 水平, 进而逆转皮肤老化, 发挥抗衰老作用^[24]。内源性老化和紫外线损伤在皮肤老化过程中不可忽视, 而成纤维细胞和角质形成细胞是抗光老化的保护屏障。UC-MSCs 外泌体能够增强正常 HaCaT 细胞的增殖和迁移, 抑制 UVB 紫外线对这些细胞的损伤。同时, 还减少了 HaCaT 细胞的凋亡和衰老, 增加了 I 型胶原的表达, 降低了光老化 HaCaT 淋巴细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 1 的表达, 抑制皮肤老化^[25]。衰老相关- β -半乳糖苷酶 (SA- β -Gal) 活性被认为是自然衰老的标志^[26], 人类 iPSCs 的外泌体 (iPSCs-exo) 能刺激 HDFs 的增殖和迁移及显著降低 SA- β -Gal 和 MMP-1/3 的表达水平, 恢复衰老 HDFs 中 I 型胶原蛋白的表达, 最终达到抗衰老效果^[27]。由此可见 MSCs-exo 在治疗皮肤衰老具有良好的发展潜力。

4.2 MSCs-exo 在皮肤创面愈合中的作用

皮肤创面愈合是有序的生理过程, 分为止血期、

炎症期、增殖期和重塑期四个阶段^[28], 这些阶段通过相互间的紧密协调以确保皮肤屏障功能的完善。MSCs-exo 在皮肤组织修复和创面愈合过程中发挥重要作用, 其机制大致涉及三个方面^[8]: ①抗炎作用: 首先 MSCs-exo 可直接分泌抗炎因子发挥抗炎作用。人 UC-MSCs (hUC-MSCs) 外泌体用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理 48 h 后能产生更多的白细胞介素 (interleukin, IL)-10、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 等抗炎细胞因子, 而 IL-1、IL-4、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子明显减少。其次越来越多的证据表明, MSCs-exo 的 miR-223 通过靶向 PKNX1 促进巨噬细胞从 M1 向 M2 的极化。M2 巨噬细胞可分泌 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子, 及其标记物 IL-1RA、CD163 和 CCL22, 促进皮肤伤口愈合^[29]。另外, LPS 预处理的 MSCs-exo 中 miR-let-7b 通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 激活信号传感器和 STAT3/AKT 信号传导, 减轻慢性炎症反应、促进皮肤创面修复^[8]。②增殖作用: MSCs-exo 可通过改善表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的表达以显著提高靶细胞的增殖率^[30]。HGF 作为 MSCs-exo 最核心因子之一, 通过诱导 HGF/cMET 通路对多种细胞增殖进行正向调控^[31]。HGF 还可以刺激 MMP-2 和 MMP-9 活性, 参与血管生成、细胞迁移和细胞外基质重塑, 促进创面愈合^[32]。此外, EGF 与 EGF 受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 的结合是表皮和毛囊稳态所必需的, 能促进大面积烧伤和遗传性皮肤病患者的人角质形成细胞干细胞增殖。iPSC 外泌体可以通过激活 ERK-1/2 信号通路, 促进 HaCaT 细胞和人真皮成纤维细胞 (human dermal fibroblasts, HDFs) 的生长^[33]。iMSCs 外泌体可能通过激活 EGFR-Ras-Raf 轴而诱导 ERK1/2 刺激皮肤细胞生长^[34]。③促血管生成作用: 血管的生成作用在皮肤修复和再生中至关重要, MSCs-exo 在体内促进伤口愈合和血管生成的机制是向内皮细胞传递关键蛋白 Wnt4, 诱导 β -连环蛋白活化并发挥促血管生成作用^[35]。BMSCs 来源的外泌体可以将 Wnt3a 与共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low density lipoprotein receptor related protein-6, LRP6) 经过经典的 Wnt 信号通路促进血管生成^[36]。去铁胺预处理的 BMSCs 来源的外泌体通过 miR-126 介导

的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因下调激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路 (简称 PI3K/Akt 信号通路), 刺激血管生成, 促进皮肤伤口愈合^[37]。来源于二甲基草酰甘氨酸刺激的 BMSCs 外泌体还可以通过激活 AKT/mTOR 信号通路发挥增强的促血管生成活性^[38]。总之, MSCs-exo 可通过抗炎作用、增殖作用及促进血管生成等多种机制促进皮肤组织的恢复及再生。

4.3 MSCs-exo 在皮肤疾病中的临床应用进展及前景

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 及其分泌的细胞因子密切相关。MSCs-exo 可维持 Th17/Treg 的平衡, 已被用于临床试验及临床治疗 Th17/Treg 失衡相关疾病^[39]。皮下注射 hUC-MSCs-exo 可通过抑制、成熟和激活树突状细胞, 调节信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription-3, STAT3) 的表达和磷酸化, 以及分泌细胞因子和趋化因子等机制改善银屑病小鼠的临床症状^[40]。局部应用 MSCs-exo 可以抑制角质层中的补体活化, 从而减轻了中性粒细胞在角质层内和下面积聚的中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 释放 IL-17^[41], MSCs-exo 有望成为银屑病治疗的新药物。MSCs-exo 的 miRNAs 通过 MAPK 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、cAMP 信号通路、内吞作用、轴突引导和 Wnt 参与黑素发生^[42]。其已被证明可以刺激健康黑素细胞的动员, 使白癜风患者皮损重新着色^[43]。特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性皮肤病, 其病理生理学特点包括皮肤屏障功能障碍、皮肤炎症和免疫失调, 目前治疗方案有限^[44]。研究发现发现经静脉或皮下注射 ADMSCs 外泌体能明显减轻小鼠 AD 皮损中肥大细胞和炎性树突状表皮细胞的浸润, 降低血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平和外周血嗜酸粒细胞数, IL-4、IL-23、IL-31、TNF- α 等多种炎性细胞因子的表达也显著下调^[44]。ADMSCs 外泌体在动物模型中的有效结果为 AD 治疗提供了新的治疗思路。

5 小结

MSCs-exo 具有与 MSCs 相似的生物学功能, 但

其更稳定且具有较低的免疫原性, 因此可以作为 MSCs 细胞治疗的替代品。相关临床及实验数据显示, MSCs-exo 在皮肤组织修复和再生领域及皮肤病的治疗方面表现出了强大的应用前景, 为皮肤科医生提供了新的治疗思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Al-Awsi GRL, Alsaikhan F, Margiana R, et al. Shining the light on mesenchymal stem cell-derived exosomes in breast cancer[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1):21. DOI: 10.1186/s13287-023-03245-3.
- [2] Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration[J]. Cells, 2020, 9(5):1157. DOI: 10.3390/cells9051157.
- [3] Chen M, Wang Q, Wang Y, et al. Biomaterials-assisted exosomes therapy in osteoarthritis[J]. Biomed Mater, 2022, 17(2). DOI: 10.1088/1748-605X/ac4c8c.
- [4] Yang Z, Li Y, Wang Z. Recent advances in the application of mesenchymal stem cell-derived exosomes for cardiovascular and neurodegenerative disease therapies[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3):618. DOI:10.3390/pharmaceutics14030618.
- [5] Jeyaraman M, Muthu S, Nischith DS, et al. PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials on osteoarthritis of knee managed with allogeneic vs autologous MSCs: efficacy and safety analysis[J]. Indian J Orthop, 2022, 56(12):2042-2059. DOI: 10.1007/s43465-022-00751-z.
- [6] 骆瑜, 王娟, 彭友俭. 间充质干细胞来源外泌体对皮肤组织修复作用的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2019, 35(9):860-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2019.09.016.
Luo Y, Wang J, Peng YJ. Research progress in mesenchymal stem cell-derived exosomes repairing skin tissues[J]. Chin J Trauma, 2019, 35(9):860-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2019.09.016.
- [7] Fu Y, Sui B, Xiang L, et al. Emerging understanding of apoptosis in mediating mesenchymal stem cell therapy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6):596. DOI: 10.1038/s41419-021-03883-6.
- [8] Bian D, Wu Y, Song G, et al. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):24. DOI: 10.1186/s13287-021-02697-9.
- [9] Marofi F, Alexandrovna KI, Margiana R, et al. MSCs and their exosomes: a rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):597. DOI: 10.1186/s13287-021-02662-6.
- [10] Dimik M, Abeysinghe P, Logan J, et al. The exosome: a review

- of current therapeutic roles and capabilities in human reproduction[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(2):473-502. DOI: 10.1007/s13346-022-01225-3.
- [11] 杨啸天,朱梓轩,秦鸿雁,等. 树突状细胞的细胞外囊泡在抗原呈递和肿瘤免疫治疗中的作用研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(4):406-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.04.010.
- Yang XT, Zhu ZX, Qin HY, et al. Research progress of dendritic cell-derived extracellular vesicles in antigen presentation and tumor immunotherapy[J]. *Int J Immunol*, 2020 (4): 406-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.04.010.
- [12] Xu B, Chen Y, Peng M, et al. Exploring the potential of exosomes in diagnosis and drug delivery for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(2):110-122. DOI: 10.1002/ijc.34195.
- [13] 陈青江,陈肯,罗文娟,等. 成肌细胞外泌体诱导骨髓间充质干细胞成肌分化的实验研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(10):932-936. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20220521-00382.
- Chen QJ, Chen K, Luo WJ, et al. Study of myoblast-derived exosomes in inducing myogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2012, 43(10): 932-936. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20220521-00382.
- [14] Liang Y, Duan L, Lu J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3183-3195. DOI: 10.7150/thno.52570.
- [15] 杨琦,曾迎楠,许永安. 间充质干细胞来源外泌体在皮肤修复与再生中的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(7): 1362-1365. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20190731-00571.
- Yang Q, Zeng YN, Xu YA. Advances in researches on mesenchymal stem cell-derived exosomes involved in skin repairing and regeneration[J]. *Chin J Exp Surg*, 2019, 37(7):1362-1365. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20190731-00571.
- [16] Joladarashi D, Kishore R. Mesenchymalstromal cell exosomes in cardiac repair[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(4):405-417. doi: 10.1007/s11886-022-01660-1.
- [17] 段海真,甘露,曹钰. 外泌体生成调控机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(04):429-433. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210818-01209.
- Duan HZ, Gan L, Cao Y. Research progress on the molecular regulatory mechanism of exosome biogenesis [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2022, 34(04):429-433. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210818-01209.
- [18] Gangadaran P, Gunassekaran GR, Rajendran RL, et al. Interleukin-4receptor targeting peptide decorated extracellular vesicles as a platform for in vivo drug delivery to thyroid cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1978. DOI: 10.3390/biomedicines10081978.
- [19] Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. *Biomaterials*, 2018, 156:16-27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.028.
- [20] 吴金燕,刘建兰,朱敏,等. 干细胞外泌体在抗皮肤老化中作用的研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2020, 36(8):928-932. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20190127-00029.
- Wu JY, Liu JL, Zhu M, et al. Role of stem cell-derived exosomes in reversing skin aging [J]. *Chin J Plast Surg*, 2020, 36(8): 928-932. DOI: 10.3760/cma.j.cn114453-20190127-00029.
- [21] Qian H, Shan Y, Gong R, et al. Mechanism of action and therapeutic effects of oxidative stress and stem cell-based materials in skin aging: Current evidence and future perspectives[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 10:1082403. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1082403.
- [22] 熊铭琛,张奇,赵崇如,等. 脂肪干细胞外泌体在整形美容的研究进展[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2022, 28(3):252-255. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2022.03.026.
- Xiong MC, Zhang QC, Zhao CR, et al. Research progress of adipose stem cell derived exosomes in plastic surgery [J]. *Chin J Med Aesthetic Cosmet*, 2022, 28(3):252-255. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2022.03.026.
- [23] Liu SJ, Meng MY, Han S, et al. Umbilicalcord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate HaCaT cell photo-aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2021, 24(4):283-293. DOI: 10.1089/rej.2020.2313.
- [24] Pan X, Wu B, Fan X, et al. YAP accelerates vascular senescence via blocking autophagic flux and activating mTOR[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):170-183. DOI: 10.1111/jcmm.15902.
- [25] Han J, Wu T, Jin J, et al. Exosome-like nanovesicles derived from *Phellinus linteus* inhibit Mical2 expression through cross-kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):455. DOI: 10.1186/s12951-022-01657-6.
- [26] van Dongen JA, van Boxtel J, Ugut M, et al. Tissuestromal vascular fraction improves early scar healing: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. *Aesthet Surg J*, 2022, 42(7):NP477-NP488. DOI: 10.1093/asj/sjab431.
- [27] Arabpour M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 107823. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107823.
- [28] He X, Dong Z, Cao Y, et al. MSC-derived exosome promotes M2 polarization and enhances cutaneous wound healing[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:7132708. DOI: 10.1155/2019/7132708.
- [29] Tamama K, Kerpedjieva SS. Acceleration of wound healing by multiple growth factors and cytokines secreted from multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells [J]. *Adv Wound Care*, 2012, 1(4):177-182.
- [30] Li B, Leung JCK, Chan LYY, et al. Amelioration of endoplasmic reticulum stress by mesenchymal stem cells via hepatocyte growth

- factor/c-Met signaling in obesity-associated kidney injury [J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(9):898-910. DOI: 10.1002/sctm.18-0265.
- [31] Yang Y, Zhao Y, Zhang L, et al. The application of mesenchymal stem cells in the treatment of liver diseases: mechanism, efficacy, and safety issues [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 655268. DOI: 10.3389/fmed.2021.655268.
- [32] Kim S, Lee SK, Kim H, et al. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):3119. DOI: 10.3390/ijms19103119.
- [33] Kerpedjieva SS, Kim DS, Barbeau DJ, et al. EGFR ligands drive multipotential stromal cells to produce multiple growth factors and cytokines via early growth response-1 [J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(13):2541-2551. DOI: 10.1089/scd.2011.0711.
- [34] Zhang B, Wang M, Gong A, et al. HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing [J]. Stem Cells, 2015;2158-2168. DOI: 10.1002/stem.1771.
- [35] Liu Z, Zhou S, Zhang Y, et al. Rat bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) inhibit liver fibrosis by activating GSK3 β and inhibiting the Wnt3a/ β -catenin pathway [J]. Infect Agent Cancer, 2022, 17(1):17. DOI:10.1186/s13027-022-00432-4.
- [36] Yan Y, Qin D, Hu B, et al. Deletion of miR-126 promotes hepatic aging and inflammation in a mouse model of cholestasis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 16:494-504. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.04.002.
- [37] Liang B, Liang JM, Ding JN, et al. Dimethylxaloylglycine-stimulated human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance bone regeneration through angiogenesis by targeting the AKT/mTOR pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):335. DOI: 10.1186/s13287-019-1410-y.
- [38] Xu F, Fei Z, Dai H, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles with high PD-L1 expression for autoimmune diseases treatment [J]. Adv Mater, 2022, 34(1):e2106265. DOI: 10.1002/adma.202106265.
- [39] Zhang Y, Yan J, Li Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate psoriasis-like skin inflammation [J]. J Interferon Cytokine Res, 2022, 42(1):8-18. DOI: 10.1089/jir.2021.0146.
- [40] Zhang B, Lai RC, Sim WK, et al. Topical application of mesenchymal stem cell exosomes alleviates the imiquimod induced psoriasis-like inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):720. DOI: 10.3390/ijms22020720.
- [41] Zhu L, Lin X, Zhi L, et al. Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):26. DOI: 10.1186/s13287-019-1543-z.
- [42] Esquivel D, Mishra R, Srivastava A. Stem cell therapy offers a possible safe and promising alternative approach for treating vitiligo: a review [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(37):4815-4821. DOI: 10.2174/1381612826666200730221446.
- [43] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎的全程管理共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(1):5-15. DOI:10.35541/cjd.20220618. Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Consensus on the whole-process management of atopic dermatitis [J]. Chin J Dermatol, 2023, 56(1):5-15. DOI:10.35541/cjd.20220618.
- [44] Shin KO, Ha DH, Kim JO, et al. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote epidermal barrier repair by inducing de Novo synthesis of ceramides in atopic dermatitis [J]. Cells, 2020, 9(3):680. DOI: 10.3390/cells9030680.

(收稿日期:2023-05-07)

读者 · 作者 · 编者

关于关键词的标引

本刊要求所有文章需标引 3~8 个关键词。请使用中国医学科学院医学信息研究所的《中文医学主题词表》(CmeSH)所列的词。如果查不到相应的关键词, 处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时, 可采用习用的自由词并排列于最后。每个英文关键词第一个字母大写, 各词汇之间“;”号相隔。