

· 综述 ·

## 血管内皮祖细胞源性外泌体在创面修复中的作用研究进展

潘满昌 林晓莹 汪虹 陈玉峰 冷敏

昆明医科大学第二附属医院烧伤科 650000

通信作者:汪虹, Email: 1953602234@qq.com



**【摘要】** 血管新生是创面修复的核心步骤,血管内皮祖细胞(EPC)在其中发挥着极其重要的作用。新近研究显示,血管 EPC 源性外泌体(EPC-Exo)能保护血管,促进血管内皮细胞增殖、迁移及对血管内皮细胞具有抗炎、抗氧化及抗凋亡等作用。本文就近年来血管 EPC-Exo 在血管新生的作用机制及创面修复领域的潜在应用研究方面进行综述。

**【关键词】** 外泌体; 基因表达; 内皮祖细胞; 创面修复; 信号通路

**基金项目:**国家自然科学基金(81660321);云南省卫生科技计划(2017NS295);云南省科技计划[2017FE468(-177)]

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190702-00290

### Research advances on the roles of exosomes derived from vascular endothelial progenitor cells in wound repair

Pan Manchang, Lin Xiaoying, Wang Hong, Chen Yufeng, Leng Min

Department of Burns, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: Wang Hong, Email: 1953602234@qq.com

**【Abstract】** Angiogenesis is the core step of wound repair, and vascular endothelial progenitor cells (EPC) play an extremely important role during wound repair. Recent studies have shown that vascular EPC-derived exosomes (EPC-Exo) can protect vessels, promote the proliferation and migration of vascular endothelial cells, and have anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-apoptotic effects on vascular endothelial cells. This article reviews the mechanism of vascular EPC-Exo in angiogenesis and its potential applications in wound repair in recent years.

**【Key words】** Exosomes; Gene expression; Endothelial progenitor cells; Wound repair; Signal pathway

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81660321); Yunnan Health Science and Technology Plan (2017NS295); Science and Technology Plan of Yunnan Province of China [2017FE468 (-177)]

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190702-00290

外泌体过去被认为是细胞代谢的“废物”,但近年研究显示其在细胞间物质转运及信息传递中扮演着重要角色。创面修复是一个涉及多种细胞、生长因子与 ECM 等之间的相互作用的过程。其中血管再生是创面修复的核心步骤,由血管内皮祖细胞(EPC)主导完成,但自体来源的血管 EPC

的数量和功能受机体状态影响,而异体来源血管 EPC 由于排异反应使临床应用存在短效性。研究表明,外泌体具有来源广泛、可避免排异反应等特点,且已经证实血管 EPC 源性外泌体(EPC-Exo)可通过调节细胞增殖分化、血管新生等多种途径参与创面修复过程<sup>[1-2]</sup>。本文对近年来血管 EPC-Exo 在创面修复中的作用及其机制研究进行综述。

### 1 外泌体的生物学特性及功能

外泌体是一种由多种细胞分泌并通过旁分泌机制发挥作用、具有小型双线性膜的囊泡结构<sup>[3]</sup>,其包含转录因子、细胞表面受体、细胞质和核蛋白、微小 RNA (miRNA) 和 mRNA 等内容物介导细胞间的通讯,而这些内容物一般不是活细胞产生的,因此,外泌体作为一种新的生物学标志物,可用来判断细胞的状态<sup>[4]</sup>。外泌体来源十分广泛,不同细胞来源的外泌体均通过胞内体途径分泌。外泌体通过与细胞表面受体结合、与质膜融合或内吞将分子物质传递给靶细胞,被靶细胞摄取后,内容物便可通过改变转录和翻译过程来影响蛋白修饰和定位,从而调控靶细胞的表型及功能;但病理状态下与正常状态下释放的外泌体内容物有一定差异,其机制暂未阐明,需进一步研究。

对于创面修复而言,干细胞/祖细胞的促进作用已得到证实,各类干细胞源性外泌体具有其母细胞的功能,通过调节细胞增殖分化、血管新生等多种途径,以实现促进创面愈合的功能<sup>[5]</sup>。间充质干细胞来源的外泌体处理伤口,在体内表现出明显的加速上皮组织再生,减小瘢痕宽度和促进胶原成熟的作用<sup>[6-7]</sup>;在体外热应激后,可促进皮肤细胞的增殖并抑制其凋亡<sup>[8]</sup>。脂肪干细胞源性外泌体可通过上调磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路促进 Fb 增殖和迁移,优化胶原沉积,加速皮肤创伤愈合<sup>[9]</sup>。研究显示,血管 EPC-Exo 可优先募集到受损部位并内化到血管内皮细胞中,在受损动脉血管中引起强烈的再生反应,加速受损内皮细胞的再内皮化<sup>[5]</sup>。此外,在皮肤损伤的大鼠模型中将血管 EPC-Exo 作用于内皮细胞后,其细胞迁移速率和血管形成数量都随着血管 EPC-Exo 浓度递增而明显增加,且 VEGFA 表达水平也表现出浓度依赖性<sup>[10]</sup>。来源于不同细胞类型的外泌体均会表现出不同的治疗效果<sup>[11]</sup>,因此,可根据原始细胞的生物学特性使用适当的细胞源性外泌体,以更有效地达到治疗目的。

### 2 血管 EPC-Exo 在创面修复中的作用及相关机制

#### 2.1 对血管的保护作用

血管 EPC 在维持内皮功能、血管新生中起关键作用,其

对受损血管内膜修复的促进机制有 2 个方面。一是分化为成熟的血管内皮细胞,二是增加残存的内皮细胞的增殖及迁移能力以促进内膜新生。近期研究表明,血管 EPC 再生血管作用不是直接通过分化为成熟的内皮细胞,而是通过旁分泌途径的外泌体发挥了治疗作用<sup>[11]</sup>。研究表明,糖尿病血清对 EPC 的趋化和迁移行为有明显的抑制作用且抑制了旁分泌活性<sup>[12]</sup>。外泌体作为 EPC 旁分泌的主要部分,体外更易获得,可以弥补 EPC 内源性的不足<sup>[13]</sup>。最近的研究观察到,血管 EPC-Exo 对血管保护发挥重要作用<sup>[3,14]</sup>。

内皮细胞损伤和平滑肌细胞(SMC)增殖均参与血管成形和再狭窄的病理过程。以往认为血管内皮损伤后再狭窄的机制是血管 SMC 的迁移和增殖促使内膜的新生。近期 Kong 等<sup>[15]</sup>在大鼠颈动脉球囊损伤模型体内分别注射血管 EPC-Exo 和生理盐水,第 14 天免疫组织化学染色显示生理盐水组的再内皮化面积明显小于血管 EPC-Exo 组,但第 14、28 天血管 EPC-Exo 组的内膜与中膜面积之比和 SMC 增殖率均明显低于生理盐水组,由此说明血管 EPC-Exo 可促进再内皮化和抑制颈动脉损伤后的内膜增生。在体外又用血管 EPC-Exo 分别处理内皮细胞和 SMC,结果显示血管 EPC-Exo 可显著促进内皮细胞和 SMC 增殖、迁移<sup>[15]</sup>。这说明血管 EPC-Exo 对血管的保护作用是通过对内皮细胞的修复和抑制内膜增生而非直接抑制 SMC 增殖和迁移来体现的,这一研究成果为进一步了解血管 EPC-Exo 在内膜中的作用和改善血管损伤后再狭窄奠定了基础。

## 2.2 促进内皮细胞增殖、迁移

血管新生是指通过内皮细胞的增殖、迁移和毛细血管样结构的形成,从原有的血管系统中形成新的血管<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[17]</sup>将血管 EPC-Exo 局部注射于糖尿病大鼠的伤口上,观察到血管 EPC-Exo 具有强大的促血管生成和伤口愈合作用;通过微阵列分析可见血管 EPC-Exo 刺激内皮细胞后促进胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路上游调节剂 FGF-2、IL-6 和 IL-8 的表达上调,通过激活该信号通过程诱导多种细胞血管生成反应<sup>[18-20]</sup>;与之相关下游一类血管生成相关分子包括骨髓细胞增生癌基因、分化抑制因子 1、环氧合酶 2、VEGFA 表达量也显著上调,并且通过 mRNA 水平的 ERK1/2 信号调节诱导 VEGFA 释放,促进内皮细胞的增殖、迁移<sup>[17,21]</sup>;而使用 ERK1/2 信号抑制剂后,显著降低了血管 EPC-Exo 对人微血管内皮细胞(HMEC)的成管能力。证实血管 EPC-Exo 可激活 ERK1/2 信号通路,介导血管内皮细胞增殖、迁移和血管形成作用。此外,Li 等<sup>[5]</sup>将血管 EPC-Exo 移植到大鼠颈动脉内皮损伤处,观察到血管 EPC-Exo 促进内皮细胞的增殖、迁移;在体外将 HMEC 放置于含血管 EPC-Exo 的培养基中培养 24 h,检测 HMEC 中关键促血管生成基因结果显示,内皮型 NOS、缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 、VEGFA、VEGF 受体 2、血管生成素 1、选择素 E、CXC 趋化因子配体 16、血小板衍生生长因子 A(PDGF A)和 IL-8 在内的促血管生成相关分子表达上调以及抗血管生成因子基质金属蛋白酶 9 和 PDGF B 表达下调。提示在血管 EPC-Exo 促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管新生的过程中涉及多个基因的共同调控,为血管 EPC-Exo 应用于糖尿病等难愈性创面治疗提供良好的策略。

熊武等<sup>[22]</sup>用生物信息学方法筛选血管 EPC-Exo,观察

到多个在血管 EPC-Exo 中可能高表达且与血管生成相关的 miRNA。Jia 等<sup>[23]</sup>将血管 EPC-Exo 应用于大鼠牵张成骨模型,观察到与移植 EPC 比较,移植血管 EPC-Exo 在促进血管生成和骨再生方面作用更显著。基因谱检测 miRNA126 在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中高表达,为确定 miRNA126 的作用,将正常 miRNA126 组和 miRNA126 抑制剂组分别转染血管 EPC-Exo 并与 HUVEC 共培养,结果显示,与正常 miRNA126 组处理的细胞相比,miRNA126 抑制剂组处理细胞的增殖、迁移和血管形成能力降低,说明血管 EPC-Exo 通过依赖 miRNA126 方式增强内皮细胞的增殖、迁移和血管生成能力;亦说明血管 EPC-Exo 可通过 miRNA126 促进血管再生和骨再生<sup>[23]</sup>。此外,血管 EPC-Exo 具有携带多种生物学活性分子的特性,可在一定程度上缩短创伤愈合时间和断肢手术后的愈合时间<sup>[24-25]</sup>。

Wu 等<sup>[26]</sup>在 LPS 诱导 HUVEC 损伤实验中,证实血管 EPC-Exo 可极大促进内皮细胞的增殖、迁移和血管生成,与体内研究一致;并通过体外实验进一步观察到 miRNA126 敲除对 HUVEC 的修饰可减弱血管 EPC-Exo 对出芽相关蛋白 1(SPRED-1)的作用。荧光素酶基因检测表明,血管 EPC-Exo 可能通过直接抑制 SPRED-1 部分调节内皮细胞的增殖、迁移和血管形成,从而激活纤维肉瘤蛋白/ERK 信号通路<sup>[26]</sup>。Hu 等<sup>[27]</sup>在体外用血管 EPC-Exo 处理 HUVEC,观察到血管 EPC-Exo 可促进 HUVEC 的增殖、迁移和血管形成,基因谱分析显示 miRNA21-5p 在 HUVEC 中高表达,体外功能丧失实验表明血管 EPC-Exo-miRNA21-5p 靶向抑制血小板凝血酶蛋白 1 (THBS1) 的表达;说明血管 EPC-Exo-miRNA21-5p 靶向抑制 THBS1 以促进 HUVEC 血管生成。另一方面,有研究者在人脐带来源的 EPC 和人脐带来源的内皮细胞中检出高表达的血管 EPC-Exo-miRNA221,在内皮细胞中具有抗血管生成活性并有助于内膜形成的作用<sup>[28]</sup>。上述研究表明,血管 EPC-Exo 携带血管生成相关的 miRNA 对改善内皮细胞功能发挥重要作用,为利用其促进血管生成提供了理论依据。

## 2.3 抗炎、抗氧化及抗凋亡

氧化应激已被认为是导致内皮/血管功能障碍的主要因素,且与细胞衰老、炎症反应和细胞凋亡密切相关。Yue 等<sup>[29]</sup>从 IL-10 基因敲除小鼠体内分离提取血管 EPC-Exo,并进行细胞成管和迁移实验,结果显示血管 EPC-Exo 强烈抑制 HUVEC 在基质凝胶上形成管状结构的能力,且显著降低细胞迁移能力。深度测序检测健康小鼠和 IL-10 基因敲除小鼠的血管 EPC-Exo 显示,IL-10 基因敲除小鼠血管 EPC-Exo 富含促进炎症、细胞凋亡和抑制血管生成的 miRNA 和蛋白质,说明 IL-10 的缺失改变了血管 EPC-Exo 的构成并损害其功能;该实验还对 miRNA375 修饰的血管 EPC-Exo 和未修饰的血管 EPC-Exo 给予过氧化氢处理,结果显示 miRNA375 修饰的血管 EPC-Exo 存活率更高,提示可通过上调特定靶点 miRNA375 表达水平来改善炎症反应带给血管 EPC-Exo 的功能损伤。Yue 等<sup>[30]</sup>又将野生型小鼠体内血管 EPC-Exo 应用到野生型小鼠心肌梗死模型,研究显示心肌梗死后 31 d 射血分数和缩短分数增加,心肌细胞凋亡显著减少及左室心功能明显改善;为明确整合素连接激酶(ILK)的作用,将野生型血管 EPC-Exo、IL-10 基因敲除血管 EPC-Exo 和 ILK 基

因敲除血管 EPC-Exo 分别处理心肌梗死模型,显示野生型血管 EPC-Exo 和 ILK 基因敲除血管 EPC-Exo 处理后射血分数和缩短分数均显著增加,IL-10 基因敲除血管 EPC-Exo 处理后无明显改善,进一步说明 ILK 基因敲除成功逆转了 IL-10 缺乏/炎症中的血管 EPC-Exo 功能障碍。

动脉粥样硬化(AS)是慢性炎症和氧化应激共同作用的结果。尹倩倩<sup>[31]</sup>将正常 C57 小鼠血管 EPC-Exo 注射到 2 型糖尿病 AS 小鼠体内,通过检测血清观察到炎症因子 C 反应蛋白、IL-8 及氧化应激指标活性氧、丙二醛、SOD 的表达水平均显著降低,提示血管 EPC-Exo 明显抑制血管内皮细胞炎症反应和氧化应激,参与内皮的修复作用。Ma 等<sup>[32]</sup>将人血管 EPC-Exo 在体外与缺氧/复氧损伤的人内皮细胞共培养,观察到血管 EPC-Exo 可减少内皮细胞凋亡和活性氧过量产生,从而说明血管 EPC-Exo 具有抗氧化、抗凋亡的能力。将 miRNA210 转染至血管 EPC-Exo 即血管 EPC-Exo-miRNA210 并采用血管 EPC-Exo-miRNA210 干扰剂分别与缺氧/复氧损伤的内皮细胞共培养,显示血管 EPC-Exo-miRNA210 可减少活性氧过量产生和几乎完全抑制内皮细胞凋亡,说明 miRNA210 可增强血管 EPC-Exo 抗氧化、抗凋亡作用。此外,Zhang 等<sup>[33]</sup>在体外将缺氧/复氧诱导衰老的 C57 小鼠内皮细胞分别与正常 C57 小鼠血管 EPC-Exo 和血管紧张素转化酶 2 (ACE2)-EPC-Exo 共培养,表明两者均可促进内皮细胞抗氧化和抗凋亡,但 ACE2-EPC-Exo 在减少缺氧/复氧诱导的活性氧过量产生和降低内皮细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (Nox2) 表达方面比血管 EPC-Exo 更有效。该研究又通过将敲除 miRNA18a 的 ACE2-EPC-Exo 与缺氧/复氧诱导的内皮细胞共培养,显示 ACE2-EPC-Exo 对内皮细胞的保护作用减弱。说明血管 EPC-Exo 携带的 miRNA18a 可通过下调 Nox2/活性氧途径减少缺氧/复氧的损伤。此外,miRNA126 可靶向抑制血管细胞黏附分子 1,从而调节白细胞与内皮细胞的结合并促进白细胞运输到炎症组织<sup>[34]</sup>。笔者认为通过改变血管 EPC-Exo 的相关基因或分子可解决内皮细胞因炎症反应、氧化应激和细胞凋亡导致的血管新生障碍问题。

血管 EPC-Exo 为 EPC 分泌的囊泡,直径 30 ~ 150 nm<sup>[35]</sup>;来自 EPC 的某些蛋白质、脂质、DNA 及 RNA 等生物活性物质,可能是 EPC 发挥治疗作用的物质基础。由于 EPC 不同的来源如骨髓、脂肪、脐带等,可将血管 EPC-Exo 进一步分为更多的亚类,但是这些外泌体具有一些共同的特性,可能通过调控相关分子和基因的表达促进内皮细胞的增殖、迁移、形成成管样结构,抗炎症反应,抗氧化应激,抗细胞凋亡等功能。因此,在应用外泌体的过程中,miRNA 的个体种类在外泌体功能中起关键作用。可通过检测差异基因表达寻找相关信号通路,以便靶向性提高血管 EPC-Exo 数量,从而增强内皮细胞功能;此外,血管 EPC-Exo-miRNA 的数量与其来源的细胞的生理或病理状态有关<sup>[36]</sup>;还可从核酸层面进一步探究以改善在特殊条件下血管 EPC-Exo 的质量。

由此可见,血管 EPC-Exo 不仅具有加速损伤部位内皮细胞的再生从而促进血管新生和修复作用<sup>[15,35]</sup>,在保护内膜、抗炎、抗氧化和抗凋亡方面也发挥了积极作用。外泌体体外培养条件和技术已较成熟<sup>[26-27]</sup>,且本身无免疫原性、恶性转

化和血管阻塞风险等明显的不良作用,这表明在组织再生方面外泌体治疗比直接使用细胞更加安全和有前景<sup>[37]</sup>。

### 3 展望

与直接使用血管 EPC 或单分子药物治疗相比,血管 EPC-Exo 优势主要表现在:(1)避免肿瘤转化和免疫排斥反应。(2)作为一种新型的无细胞疗法,其尺寸小可避免代谢过程中的流失,能在大多数器官中发挥作用。(3)生物稳定性和相容性良好,可被装载于各种药物中。(4)对其表面特异性受体、抗体或基因进行加工,以实现将治疗性分子靶向送至目的细胞等目标。然而,要使血管 EPC-Exo 能够走进临床应用,仍然有很多挑战。首先,关于血管 EPC-Exo 使血管新生的研究证据几乎全部来自前期研究,且多数是以细胞或基因水平研究为主,其应用于人体后是否仍有上述作用,尚不得而知;其次,关于血管 EPC-Exo 治疗创面的作用机制研究仍然有限,存在许多不明确的地方,血管 EPC-Exo 靶向传递功能性蛋白质和 RNA 时,是否具有受体细胞选择性仍不清楚,且是否存在其他的作用机制还需要更深入的研究;再者,大规模生产出适用于治疗难愈性创面同质化的血管 EPC-Exo 是另一挑战,冷冻/解冻是否影响外泌体效力需进一步验证。总之,已有较多相关研究显示了血管 EPC-Exo 促进血管修复的良好前景,其有望成为难愈性创面的有效治疗手段,但距离真正应用于临床仍有很多困难,有待不断探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Barlow HR, Cleaver O. Building blood vessels-one Rho GTPase at a time [J]. *Cells*, 2019, 8 (6): 545. DOI: 10.3390/cells8060545.
- [2] Tenreiro MM, Correia ML, Brito MA. Endothelial progenitor cells in multiple myeloma neovascularization: a brick to the wall [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20 (4): 443-462. DOI: 10.1007/s10456-017-9571-8.
- [3] Hu H, Jiang CY, Li RT, et al. Comparison of endothelial cell- and endothelial progenitor cell-derived exosomes in promoting vascular endothelial cell repair [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12 (7): 2793-2800.
- [4] Koritzinsky EH, Street JM, Star RA, et al. Quantification of exosomes [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 (7): 1587-1590. DOI: 10.1002/jcp.25387.
- [5] Li XC, Chen CY, Wei LM, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells attenuate vascular repair and accelerate re-endothelialization by enhancing endothelial function [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18 (2): 253-262. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.11.009.
- [6] Zhang JY, Guan JJ, Niu X, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 49. DOI: 10.1186/s12967-015-0417-0.
- [7] Hu P, Yang QX, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration [J/OL]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 38 [2019-07-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890717/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0178-8.
- [8] Zhang B, Wang M, Gong AH, et al. HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing [J].

- Stem Cells, 2015, 33(7): 2158-2168. DOI: 10.1002/stem.1771.
- [9] Zhang W, Bai XZ, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 333-342. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.035.
- [10] 徐兵,李海乐,刘丹平,等.骨髓源内皮祖细胞分泌的外泌体对大鼠创伤性皮肤缺损修复的促进作用[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(4):672-678,封2. DOI:10.13481/j.1671-587x.20170402.
- [11] Zhu Y, Wang YC, Zhao BZ, et al. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 64. DOI: 10.1186/s13287-017-0510-9.
- [12] Berezin AE. Endothelial progenitor cells dysfunction and impaired tissue repair; the missed link in diabetes mellitus development [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(3): 215-220. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.007.
- [13] Zhang ZG, Buller B, Chopp M. Exosomes - beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4): 193-203. DOI: 10.1038/s41582-018-0126-4.
- [14] Sun JC, Zhang ZW, Ma T, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes, loaded with miR-126, promoted deep vein thrombosis resolution and recanalization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 223. DOI: 10.1186/s13287-018-0952-8.
- [15] Kong J, Wang F, Zhang JB, et al. Exosomes of endothelial progenitor cells inhibit neointima formation after carotid artery injury [J]. *J Surg Res*, 2018, 232:398-407. DOI: 10.1016/j.jss.2018.06.066.
- [16] Huang YJ, Nan GX. Oxidative stress-induced angiogenesis [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63:13-16. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.02.019.
- [17] Zhang JY, Chen CY, Hu B, et al. Exosomes derived from human endothelial progenitor cells accelerate cutaneous wound healing by promoting angiogenesis through Erk1/2 signaling [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(12): 1472-1487. DOI: 10.7150/ijbs.15514.
- [18] Devesa J, Caicedo D. The role of growth hormone on ovarian functioning and ovarian angiogenesis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:450. DOI: 10.3389/fendo.2019.00450.
- [19] Su JL, Lai KP, Chen CA, et al. Editor's note: a novel peptide specifically binding to interleukin-6 receptor (gp80) inhibits angiogenesis and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14): 3791. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1712.
- [20] Wang JC, Wang YN, Wang SC, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42825-42837. DOI: 10.18632/oncotarget.5739.
- [21] Li TT, Hu JY, Du SS, et al. ERK1/2/COX-2/PGE2 signaling pathway mediates GPR91-dependent VEGF release in streptozotocin-induced diabetes [J]. *Mol Vis*, 2014, 20:1109-1121.
- [22] 熊武,孙安梦,皇毅,等.内皮祖细胞外泌体中与血管生成相关的 miRNAs 生物信息学分析 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(4):499-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.04.005.
- [23] Jia YC, Zhu Y, Qiu S, et al. Exosomes secreted by endothelial progenitor cells accelerate bone regeneration during distraction osteogenesis by stimulating angiogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 12. DOI: 10.1186/s13287-018-1115-7.
- [24] Mathiyalagan P, Liang YX, Kim D, et al. Angiogenic mechanisms of human CD34<sup>+</sup> stem cell exosomes in the repair of ischemic hindlimb [J]. *Circ Res*, 2017, 120(9): 1466-1476. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310557.
- [25] Xu J, Bai S, Cao Y, et al. miRNA-221-3p in endothelial progenitor cell-derived exosomes accelerates skin wound healing in diabetic mice [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:1259-1270. DOI: 10.2147/DMSO.S243549.
- [26] Wu X, Liu Z, Hu L, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells ameliorate acute lung injury by transferring miR-126 [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(1): 13-23. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.003.
- [27] Hu H, Wang B, Jiang CY, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes facilitate vascular endothelial cell repair through shuttling miR-21-5p to modulate thrombospondin-1 expression [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(14): 1629-1644. DOI: 10.1042/CS20190188.
- [28] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:354517. DOI:10.1155/2015/354517.
- [29] Yue Y, Garikipati VNS, Verma SK, et al. Interleukin-10 deficiency impairs reparative properties of bone marrow-derived endothelial progenitor cell exosomes [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21/22): 1241-1250. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0084.
- [30] Yue Y, Wang C, Benedict C, et al. Interleukin-10 deficiency alters endothelial progenitor cell-derived exosome reparative effect on myocardial repair via integrin-linked kinase enrichment [J]. *Circ Res*, 2020, 126(3):315-329. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315829.
- [31] 尹倩倩.内皮祖细胞外泌体对2型糖尿病动脉粥样硬化小鼠血管内皮细胞炎症反应和氧化应激的调节作用 [D].合肥:安徽医科大学,2017.
- [32] Ma X, Wang J, Li J, et al. Loading MiR-210 in endothelial progenitor cells derived exosomes boosts their beneficial effects on hypoxia/reoxygenation-injured human endothelial cells via protecting mitochondrial function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(2): 664-675. DOI: 10.1159/000488635.
- [33] Zhang C, Wang J, Ma X, et al. ACE2-EPC-EXs protect ageing ECs against hypoxia/reoxygenation-induced injury through the miR-18a/Nox2/ROS pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1873-1882. DOI: 10.1111/jcmm.13471.
- [34] Tang ST, Wang F, Shao M, et al. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1 [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 88:48-55. DOI: 10.1016/j.vph.2016.12.002.
- [35] Yi M, Wu Y, Long J, et al. Exosomes secreted from osteocalcin-overexpressing endothelial progenitor cells promote endothelial cell angiogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(5): C932-C941. DOI: 10.1152/ajpcell.00534.2018.
- [36] Hassanpour M, Cheraghi O, Brazvan B, et al. Chronic exposure of human endothelial progenitor cells to diabetic condition abolished the regulated kinetics activity of exosomes [J]. *Iran J Pharm Res*, 2018, 17(3): 1068-1080.
- [37] Huang L, Ma W, Ma Y, et al. Exosomes in mesenchymal stem cells, a new therapeutic strategy for cardiovascular diseases? [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(2): 238-245. DOI: 10.7150/ijbs.10725.

(收稿日期:2019-07-02)

**本文引用格式**

潘满昌,林晓莹,汪虹,等.血管内皮祖细胞源性外泌体在创面修复中的作用研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(9): 883-886. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190702-00290.

Pan MC, Lin XY, Wang H, et al. Research advances on the roles of exosomes derived from vascular endothelial progenitor cells in wound repair [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(9): 883-886. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190702-00290.