

· 综述 ·

脂肪源性间充质干细胞外泌体在慢性创面治疗中作用机制的研究进展

唐黎璐¹ 张筱薇² 金俊俊² 李笑眉¹ 徐刚²¹大连医科大学第一临床学院 116044; ²扬州大学临床医学院, 苏北人民医院烧伤整形外科 225001

通信作者: 徐刚, Email: xugun2004@126.com

【摘要】 外泌体是一种直径为 30 ~ 150 nm 的膜性小囊泡, 由细胞内多囊泡出芽形成, 可与细胞膜融合释放至细胞外基质中。脂肪源性间充质干细胞(ADSC)是具有自我更新及多向分化潜能的细胞, 通过旁分泌外泌体的作用转运活性物质, 调控机体炎症反应, 细胞的迁移、增殖、分化以及血管的生成等, 从而增强创面修复能力, 促进创面愈合, 抑制瘢痕形成。慢性创面是指无法通过正常有序而及时的修复过程达到解剖和功能上的完整状态, 病程超过 4 周的创面。当前针对慢性创面的治疗方法多种多样, 其中 ADSC 具有良好的应用前景, 但因伦理问题, 存在一定的局限性, 而外泌体可避开这个问题。本文就 ADSC 外泌体治疗慢性创面进行综述。

【关键词】 外泌体; 伤口愈合; 间质干细胞

Research advances on mechanism of exosomes derived from adipose derived stem cells in the treatment of chronic wounds

Tang Lijun¹, Zhang Xiaowei², Jin Junjun², Li Xiaomei¹, Xu Gang²¹The First Clinical College of Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery of Subei People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Xu Gang, Email: xugun2004@126.com

【Abstract】 Exosomes are a kind of membrane vesicle with a diameter of 30 - 150 nm. It is formed by the budding of multiple vesicles in cells, which can fuse with the cell membrane and be released into the extracellular matrix. Adipose derived stem cells (ADSCs) have the potential of self-renewal and multi-directional differentiation. They can transport the active substance, regulate the inflammatory response, cell migration, proliferation, differentiation and angiogenesis via the action of

paracrine exosomes, so as to enhance the ability of wound repair, promote wound healing, and inhibit the formation of scars. Chronic wounds refer to the wounds that can not reach the anatomic and functional integrity through the normal, orderly, and timely repair process, and the course of the wound healing is more than 4 weeks. At present, there are various treatment methods for chronic wounds, among which ADSCs, although showing a good application prospect, have some limitations due to ethical issues, while exosomes can avoid this problem. This article reviews the treatment of chronic wounds with ADSC exosomes.

【Key words】 Exosomes; Wound healing; Mesenchymal stem cells

外泌体是一种脂质双分子层囊泡, 直径为 30 ~ 150 nm, 于 1983 年, 被 Pan 和 Johnstone^[1] 在未成熟的羊网织红细胞培养上清液中观察到, 1989 年被正式命名为外泌体^[2]。间充质干细胞(MSC)外泌体(MSC-Exo)能促进受损区域的自我修复与组织再生, 恢复组织内稳态, 加速创面修复^[3]; 还具有免疫调节、促进血管再生以及介导细胞迁移、增殖、分化、凋亡等功能, 可维持机体正常生理状态并且参与疾病进程^[4]。慢性创面是指无法通过正常有序且及时的修复过程达到解剖和功能上愈合的创面。临床上常见于大面积烧伤晚期残余创面、糖尿病足溃疡、下肢静脉性溃疡、压疮等。随着脂肪源性间充质干细胞外泌体(ADSC-Exo)相关研究日益增多, 其表现出与炎症反应、胶原沉积及组织修复密切相关的特性, 本文就其在慢性创面治疗中的研究进展进行如下综述。

1 外泌体的生物学特性及提取方法

1.1 生物学特性

外泌体是早期内涵体向多囊泡变化过程中由内涵体内陷形成的内囊泡, 其中包含大量功能性蛋白质、mRNA、微小 RNA(miRNA)以及完整的细胞器^[5]等, 经过细胞的“内吞-融合-外排”等过程释放到细胞质中, 通过表面膜蛋白与靶细胞进行细胞间信息传递^[6]。研究表明, miRNA 作为信息传递的主要物质, 通过自身降解和再表达来调节受体细胞的基因, 导致不同细胞分泌的外泌体生物学功能不同^[7-9]。外泌体可释放不同种类的转运 RNA, 其作用涉及限制损伤、调节免疫反应、促进细胞自我修复及组织再生^[10]。目前通过对干细胞旁分泌因子的研究表明, 外泌体可以分泌数千种营养因子, 如干细胞因子、胰岛素样生长因子 I、VEGF、TGF- β 及

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200220-00076

本文引用格式: 唐黎璐, 张筱薇, 金俊俊, 等. 脂肪源性间充质干细胞外泌体在慢性创面治疗中作用机制的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(2):191-195. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200220-00076.

Tang LJ, Zhang XW, Jin JJ, et al. Research advances on mechanism of exosomes derived from adipose derived stem cells in the treatment of chronic wounds[J]. Chin J Burns, 2021, 37(2):191-195. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200220-00076.

肝细胞生长因子等^[11-12]。

1.2 提取方法

外泌体的治疗效果离不开高效的制备。传统的外泌体提取方法有超速离心法、密度梯度离心法、ExoQuick 法及色谱法等。最经典也是最广泛使用的是超速离心法,具体步骤为先将干细胞离心纯化,去除杂质,取沉淀进行 0.3 g/mL 蔗糖密度梯度超速离心,进一步分离蛋白质杂质,再于 PBS 重新悬浮, -80 °C 保存^[13]。Gupta 等^[14]对该方法进行了改良,研发出一步式蔗糖垫超速离心法,不同的是该方法在二次离心中加蔗糖,得到沉淀以保存备用。研究显示,相较于普通超速离心法提取的外泌体,一步式蔗糖垫超速离心法分离的外泌体外形呈茶托状、高度完整,数量多、表面蛋白质浓度高,而且经济高效耗时短。密度梯度离心法是利用离心力及密度的作用,向干细胞培养基中加入不同浓度梯度的蔗糖进行洗脱离心,得到外泌体^[15]。该方法与传统超速离心法相比,产出率高,且最大限度避免了外泌体被压碎变形,防止了分离出的成分再次混合。但该方法耗时久、机器设备昂贵,因而在临床上不常用^[16]。

由于传统提取方法有一定局限性,近年来已开发出许多新颖的方法。例如超滤分离法及应用集成双过滤设备、纳米等离子增强散射设备提取外泌体等。所谓超滤分离法,是基于超滤膜的孔径允许特定分子量的物质通过或截留的原理^[17]。溶剂和小分子将通过膜过滤,而分子量较大的分子将被截留在超滤膜中,从而实现分离。该方法所获得的外泌体不会成簇聚集,增加总收率,然而很难精确排除与外泌体有相似直径的分子,如微泡和凋亡小体。这些新技术目前仅限于理论阶段,缺乏临床前研究和经验,可靠性尚不清楚。

2 ADSC-Exo 用于治疗慢性创面的机制

ADSC-Exo 作为一项新兴的生物技术在创面修复方面代表了多领域的突破,尽管其修复机制众说纷纭,但 ADSC-Exo 的有效性在越来越多的实验研究中被证实。创面修复离不开细胞和外泌体之间一系列复杂的反应和相互作用。ADSC 释放外泌体于细胞质中,可通过弥散、内吞、受体介导等方式转运生物活性物质作用于靶细胞,从而发挥多种生物学功能。大量研究表明外泌体发挥作用的途径有以下 2 种。(1)直接作用:外泌体表面蛋白识别靶细胞受体,诱导信号转导,传递细胞间信息^[18]。(2)间接作用:外泌体通过与靶细胞融合,传递 mRNA 或通过释放生物活性因子作用于靶细胞表面受体,实现信息转运^[19-20]。创面愈合通常涉及炎症、增殖和重塑。目前关于 ADSC-Exo 在创面愈合作用中所有研究也主要集中在以上 3 个阶段,外泌体可能与细胞迁移、增殖,血管再生以及抑制凋亡、调节自身免疫、释放活性因子、参与胶原合成、促进神经再生有关^[21-22]。

2.1 调节创面炎症反应

在创面形成的早期阶段,坏死组织和致病微生物引发机体的炎症反应,即粒细胞吞噬入侵的细菌;巨噬细胞和细胞被破坏后释放出来的蛋白溶解酶类消化坏死组织的细胞碎片,完成自身清创,为创面修复提供良好的环境。然而,在大多数慢性创面中,组织修复过程常停滞在炎症阶段,炎症细胞持续渗出及炎症因子过度产生,进而刺激基质金属蛋白酶

(MMP)分泌,使大量细胞因子丢失。外泌体富含众多生物活性分子或表面携带特定蛋白,外泌体可将这些成分作为信号分子,从而调节靶细胞的基因表达或功能,以达到免疫的上调或抑制作用。ADSC-Exo 也因其缺乏组织相容性复合体 II 和共刺激因子能直接抑制 T 细胞活化^[23]。随着创面久治不愈,巨噬细胞的吞噬能力下降,M1 型巨噬细胞存在时间延长,向 M2 表型过渡效率降低。在大鼠骨髓间充质干细胞外泌体(BMSC-Exo)与小鼠巨噬细胞 RAW264.7 共培养的实验中,有学者观察到,小鼠的 M2 型巨噬细胞标志物抵抗素样分子 α 、CD206 表达皆升高,而 M1 型巨噬细胞标志物组织相容性抗原 DR 明显降低^[24]。炎症过程的调控与外泌体富含多种蛋白质和 RNA 密切相关。在 Ti 等^[25]的研究中,用 LPS 预处理的 MSC-Exo 通过 Let-7b/Toll 样受体 4 途径作用于巨噬细胞极化,表现出更好的抗炎能力。此外,TNF- α 和 γ 干扰素刺激外泌体表达 miRNA,RT-PCR 分析显示,miRNA-1180、miRNA-183、miRNA-550b 和 miRNA-133a 表达均增高^[26]。Jiang 等^[27]在急性缺血性卒中的小鼠模型中观察到,缺氧诱导的巨噬细胞表达 TGF- α 、IL-6 和诱导型 NOS,提示 M1 型极化增强。该实验中 miRNA-30d-5p 过表达的 ADSC-Exo 恰恰逆转了自噬相关蛋白 Beclin-1、ATG-5 的表达,促使细胞向 M2 型极化。然而并不是 miRNA 富集的外泌体能起抑炎作用,在敲除 miRNA-223 的 BMSC-Exo 中,调节巨噬细胞极化的人全长重组蛋白呈高水平表达^[28]。ADSC-Exo 通过上调 IL-10 的表达可诱导调节性 B 细胞的扩增,以及促炎细胞 Th1、Th17 向调节性 T 细胞转化,抑制自身免疫,维持外周耐受^[29-30]。

2.2 促进创面血管再生

在创面修复过程中,血液能供应创面充足氧气和细胞因子,这些都是组织再生所必需的。血管再生在慢性创面中包括 2 个过程。(1)血管生成:指已有的毛细血管或毛细血管后微静脉以出芽方式新生毛细血管,该过程由组织缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)活化包括 VEGF、VEGF 受体(VEGFR)和血管生成素 2 等诸多因子而来。(2)血管形成:通过内皮祖细胞直接参与血管新生,并分泌生长因子如 VEGF、IL-8 和 MMP 进一步加速该过程。一些研究证实了外泌体可通过间接作用参与血管再生。在缺氧条件下,大多数细胞可以分泌 VEGF。与未行缺氧处理的小鼠源性 ADSC-Exo 比较,缺氧处理后的 ADSC-Exo 中 VEGF、EGF、FGF 及其受体(VEGFR2、VEGFR3)和单核细胞趋化蛋白 4 明显升高^[31]。此外,缺氧条件下的外泌体更易被内皮细胞吸收,加快内皮细胞迁移和体外毛细血管网的形成,并减轻炎症反应^[32]。人脐静脉内皮细胞在低氧条件下可由 ADSC-Exo 刺激后高表达 VEGF,激活了蛋白激酶 A(PKA)信号通路,并且调节 VEGF/VEGFR 的信号转导来改善血管生成^[33]。在糖尿病足溃疡大鼠模型中,ADSC-Exo 过表达核因子 E2 相关因子时可提高衰老标记蛋白 30 和 VEGF 水平,并提高 VEGFR2 磷酸化水平,抑制活性氧和 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子的表达,从而保护内皮祖细胞以及促进高糖环境下的血管新生,有效减少溃疡面积^[34]。进一步研究表明,小鼠 ADSC-Exo 中含有丰富的 miRNA。miRNA-199-3p 修饰的 ADSC-Exo 作为促血管生成因子下调抑制血管生成的信号素 3A^[17];过表达 miRNA-21

的 ADSC-Exo 可激活 PKB 和胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路,从而增强 HIF-1 α 和 VEGF 表达^[35];小鼠 ADSC-Exo 亦可通过 miRNA-181b-5p/离子通道蛋白 M7 轴参与内皮细胞的增殖分化^[36]。尽管以上实验说明了部分 miRNA 可以调节蛋白的表达从而参与血管新生,但仍需进一步研究阐明外泌体在创面愈合中的具体分子机制。

2.3 创面细胞增殖

上皮细胞和 Fb 的增殖迁移以及 ECM 合成是创面增殖期的主要特征。Fb 在细胞因子的刺激下获得平滑肌细胞的形态和生化特性,分化为肌 Fb,参与 ECM 的合成,以收缩创面。创缘上皮细胞向损伤区域迁移,覆盖创面,形成物理防御。新生的 ECM 则为细胞的增殖、迁移及细胞因子的储存提供支架,使皮肤趋向正常生理结构再生,这一系列活动称之为再上皮化,是评价创面治疗效果的标准之一。若 Fb 过度增殖,不加以治疗或干扰,创面将面临局部痉挛、炎症浸润、局部缺血或坏死等的严重后果。近几年研究观察到,ADSC-Exo 很容易被人真皮 Fb 和人永生角质形成细胞 (HaCaT) 内化,并以剂量依赖的方式促进 Fb 迁移和增殖^[37]。脂肪组织是一种活跃的内分泌器官,参与新陈代谢、生长发育及炎症反应等一系列生理活动,其中还含有大量 MSC,被认为在软组织创伤修复中起着重要作用。miRNA 同样也参与了创面细胞增殖,小鼠 ADSC-Exo 通过 miRNA 抑制与细胞衰老相关的蛋白,比如核仁磷蛋白、趋化因子 5、人核孔蛋白 62×10^3 ,以刺激人皮肤 Fb 的增殖^[38]。此外,已证明人源性 ADSC-Exo 可能通过调控 ERK1/2、PKB、信号转导及转录激活因子 3、Wnt/ β 连环蛋白等信号通路信号来实现 HaCaT 的增殖和迁移^[39-40]。

2.4 创面重塑

创面重塑是完整愈合过程的最后阶段,其中 ECM 的合成和降解是决定瘢痕形成程度的关键。ECM 主要由胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖和氨基聚糖 5 种物质组成。Hu 等^[41]将荧光染料标记的人源性 ADSC-Exo 与 Fb 共同孵育 24 h 后,通过荧光显微镜观察到 Fb 的细胞质中含有荧光素,表明 Exo 已被内化。在小鼠皮肤损伤模型中,通过静脉注射 ADSC-Exo 观察到其能够被招募至组织损伤区,促进 III 型胶原/I 型胶原的基因表达以及弹性蛋白形成^[42]。在创面愈合的早期,Exo 可以促进胶原的合成,而在后期则抑制胶原的合成,从而抑制瘢痕组织的形成,人源性 ADSC-Exo 作用下 III 型胶原/I 型胶原及 TGF- β_3 /TGF- β_1 的比值均明显升高,从而阻止 Fb 向肌 Fb 分化,抑制肉芽组织的形成^[43]。此外,Exo 激活真皮 Fb 中的 ERK/MAPK 通路,增加了 MMP-3/金属蛋白酶组织抑制物 1 的比值,通过调节 ECM 的重塑促进了无瘢痕皮肤修复,镜下可见组织再生良好、上皮细胞及皮肤附属器完整^[44]。值得注意的是外泌体在神经重塑方面也起重要作用,大鼠 ADSC-Exo 通过增加细胞周期蛋白 Ki67 的表达,在体内被轴突选择性内化,增加外周神经再生^[45],也可诱导施万细胞中各种神经营养因子 miRNA 的表达,如神经生长因子 (NGF) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 等^[46]。NGF 和 BDNF 可以通过促进轴突再生和髓鞘形成来加快神经系统恢复^[47]。在大鼠周围神经损伤模型中,ADSC-Exo 通过上调抗凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2 的 mRNA 水平,下调促凋

亡的 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关 X 蛋白的 mRNA 水平来减少周围神经损伤后施万细胞的凋亡^[48]。这些实验结果都有力地证明了 ADSC-Exo 在慢性创面愈合过程中对 ECM 重塑、减少瘢痕形成起关键作用。

3 展望

随着对慢性创面发生机制以及愈合过程的深入了解,探索更加有效、微创、精准的修复创面的方法仍有待研究。ADSC-Exo 具有快速大量扩增、低免疫原性、在血液或体液中稳定存在等优点^[49],并且外泌体不会引起溶血、全身过敏反应及血常规的异常,具有一定的安全性^[50]。但是,ADSC-Exo 在临床应用的最佳治疗安全剂量及半衰期,临床治疗的远期随访效果,以及外泌体可能存在的致癌作用均有待进一步研究。然而我们忽略了一点,不同微环境中分泌的 MSC-Exo 具有不同的成分,发挥不同的生物学作用,目前大部分研究都是由体外提取得到外泌体,这显然与 MSC 旁分泌作用与其微环境密切相关这一观点相矛盾^[51]。在未来,需要进行长期的大样本体内研究探讨外泌体与创面微环境间的关系以及其生物安全性和有效性。若解决了这些问题,MSC-Exo 将可作为一种无细胞治疗法对创面愈合甚至其他疾病产生重大影响^[52]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor [J]. *Cell*, 1983, 33 (3): 967-978. DOI: 10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- [2] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [3] Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 82-88. DOI: 10.1016/j.semedb.2015.03.001.
- [4] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. *Cell*, 2016, 164 (6):1226-1232. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
- [5] Raik S, Kumar A, Bhattacharyya S. Insights into cell-free therapeutic approach: role of stem cell "soup-ernatant" [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(2): 104-118. DOI: 10.1002/bab.1561.
- [6] Simpson RJ, Jensen SS, Lim JWE. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives [J]. *Proteomics*, 2008, 8 (19): 4083-4099. DOI: 10.1002/pmic.200800109.
- [7] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (8): 509-524. DOI: 10.1038/nrm3838.
- [8] Marote A, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, et al. MSCs-derived exosomes: cell-secreted nanovesicles with regenerative potential [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 231. DOI: 10.3389/fphar.2016.00231.
- [9] Urbanelli L, Magini A, Buratta S, et al. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate [J]. *Genes (Basel)*, 2013, 4(2): 152-170. DOI: 10.3390/genes4020152.
- [10] Baglio SR, Rooijers K, Koppers-Lalic D, et al. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes

- enriched in distinctive miRNA and tRNA species[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 127. DOI: 10.1186/s13287-015-0116-z.
- [11] Li XY, Zheng ZH, Li XY, et al. Treatment of foot disease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: response and correction of immunological anomalies [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(27): 4893-4899. DOI: 10.2174/13816128113199990326.
- [12] Rosca AM, Rayia DMA, Tutuianu R. Emerging role of stem cells-derived exosomes as valuable tools for cardiovascular therapy [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(2): 134-138. DOI: 10.2174/1574888x10666151026115320.
- [13] Ryu KJ, Lee JY, Park C, et al. Isolation of small extracellular vesicles from human serum using a combination of ultracentrifugation with polymer-based precipitation[J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(3):253-258. DOI: 10.3343/alm.2020.40.3.253.
- [14] Gupta S, Rawat S, Arora V, et al. An improvised one-step sucrose cushion ultracentrifugation method for exosome isolation from culture supernatants of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 180. DOI: 10.1186/s13287-018-0923-0.
- [15] Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 498-503. DOI: 10.1038/nature22341.
- [16] Yu LL, Zhu J, Liu JX, et al. A comparison of traditional and novel methods for the separation of exosomes from human samples [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3634563. DOI: 10.1155/2018/3634563.
- [17] Du LJ, Li GJ, Yang Y, et al. Exosomes from microRNA-199-3p-modified adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of endothelial tip cells by downregulation of semaphorin 3A[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(10): 4879-4888.
- [18] Gross JC, Chaudhary V, Bartscherer K, et al. Active Wnt proteins are secreted on exosomes [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(10): 1036-1045. DOI: 10.1038/ncb2574.
- [19] Montecalvo A, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 756-766. DOI: 10.1182/blood-2011-02-338004.
- [20] 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. DOI: 10.1038/ncb1596.
- [21] Skog J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1470-1476. DOI:10.1038/ncb1800.
- [22] Wang SW, Cesca F, Loers G, et al. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(20):7275-7290. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6476-10.2011.
- [23] Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, et al. Immunomodulatory potential of human adipose, mesenchymal stem cells derived exosomes on in vitro stimulated T cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00556.
- [24] Xu RQ, Zhang FC, Chai RJ, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7617-7631. DOI: 10.1111/jcmm.14635.
- [25] Ti DD, Hao HJ, Tong C, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 308. DOI: 10.1186/s12967-015-0642-6.
- [26] Domenis R, Cifù A, Quaglia S, et al. Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13325. DOI: 10.1038/s41598-018-31707-9.
- [27] Jiang M, Wang HR, Jin MM, et al. Exosomes from miR-30d-5p-ADSCs reverse acute ischemic stroke-induced, autophagy-mediated brain injury by promoting M2 microglial/macrophage polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 864-878. DOI: 10.1159/000490078.
- [28] He XN, Dong ZW, Cao YN, 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] Park MJ, Kwok SK, Lee SH, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce expansion of interleukin-10-producing regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in a murine model of systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(11): 2367-2377. DOI: 10.3727/096368914x685645.
- [30] 赵一婷. 脂肪间充质干细胞及其外泌体对炎症状态脂肪细胞及 2 型糖尿病大鼠的作用及机制 [D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- [31] Han YD, Ren J, Bai Y, et al. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 109: 59-68. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.01.017.
- [32] Han YD, Bai Y, Yan XL, et al. Co-transplantation of exosomes derived from hypoxia-preconditioned adipose mesenchymal stem cells promotes neovascularization and graft survival in fat grafting [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 305-312. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.076.
- [33] Xue CL, Shen YM, Li XC, et al. Exosomes derived from hypoxia-treated human adipose mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through the PKA signaling pathway [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(7): 456-465. DOI: 10.1089/scd.2017.0296.
- [34] Li X, Xie XY, Lian WS, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nr2f accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 29. DOI: 10.1038/s12276-018-0058-5.
- [35] An Y, Zhao JF, Nie FF, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells (ADSCs) overexpressing miR-21 promote vascularization of endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12861. DOI: 10.1038/s41598-019-49339-y.
- [36] Yang YJ, Cai Y, Zhang Y, et al. Exosomes secreted by adipose-derived stem cells contribute to angiogenesis of brain microvascular endothelial cells following oxygen-glucose deprivation in vitro through microRNA-181b/TRPM7 axis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(1): 74-83. DOI: 10.1007/s12031-018-1071-9.
- [37] Cooper DR, Wang CY, Patel R, et al. Human adipose-derived stem cell conditioned media and exosomes containing MALAT1 promote human dermal fibroblast migration and ischemic wound healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(9): 299-308. DOI: 10.1089/wound.2017.0775.
- [38] Choi EW, Seo MK, Woo EY, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote proliferation and migration of skin fibroblasts [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(10): 1170-1172. DOI: 10.1111/exd.13451.
- [39] Ma T, Fu BC, Yang X, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling in cutaneous

wound healing [J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (6): 10847-10854. DOI: 10.1002/jcb.28376.

[40] 田新立, 江波, 颜洪. 脂肪间充质干细胞来源外泌体对角质形成细胞增殖和迁移的影响与机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (1): 68-73. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1527.

[41] Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32993. DOI: 10.1038/srep32993.

[42] 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.

[43] Wang L, Hu L, Zhou X, et al. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 13321. DOI: 10.1038/s41598-017-12919-x.

[44] Hyldig K, Riis S, Pennisi CP, et al. Implications of extracellular matrix production by adipose tissue-derived stem cells for development of wound healing therapies [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (6): 1167. DOI: 10.3390/ijms18061167.

[45] Bucan V, Vaslaitis D, Peck CT, et al. Effect of exosomes from rat adipose-derived mesenchymal stem cells on neurite outgrowth and sciatic nerve regeneration after crush injury [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (3): 1812-1824. DOI: 10.1007/s12035-018-1172-z.

[46] Chen J, Ren S, Duscher D, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (12): 23097-23110. DOI: 10.1002/jcp.28873.

[47] Hoyng SA, De Winter F, Gnani S, et al. A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF [J]. Exp Neurol, 2014, 261: 578-593. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.08.002.

[48] Liu CY, Yin G, Sun YD, et al. Effect of exosomes from adipose-derived stem cells on the apoptosis of Schwann cells in peripheral nerve injury [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26 (2): 189-196. DOI: 10.1111/cns.13187.

[49] Jing H, He XM, Zheng JH. Exosomes and regenerative medicine: state of the art and perspectives [J]. Transl Res, 2018, 196: 1-16. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.01.005.

[50] 骆峻, 丁利军, 周强, 等. 脐带间质干细胞来源外泌体的安全性评估 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (24): 3371-3373, 3376. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.005.

[51] 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 [2020-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812844/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0178-8.

[52] Lin R, Wang SH, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 383 (1/2): 13-20. DOI: 10.1007/s11010-013-1746-z.

(收稿日期:2020-02-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊实行双盲审稿

为了进一步提高审稿的公平性和公正性,《中华烧伤杂志》自 2020 年底起已开始实行双盲审稿。请作者在系统投稿时删去稿件中任何位置所有作者姓名和单位信息(包括中文和英文部分),删除信息时请勿使用修订格式,感谢您的支持与配合!本刊投稿网址:<https://cmaes.medline.org.cn/Login/Login.aspx>,本刊官网:<http://www.zhssz.org/>,本刊官方邮箱:shaoshangzazhi@163.com、shaoshangzazhi@vip.163.com。

本刊编辑委员会

广告目次

苏州汇涵医用科技发展有限公司	封二
上海铠唏尔医疗器械贸易有限公司	对封二
南海朗肽制药有限公司	对中文目次 1
四川德峰药业有限公司	对中文目次 2
上海腾瑞制药股份有限公司	对英文目次 1
冠昊生物科技股份有限公司	对英文目次 2
苏州爱得科技发展股份有限公司	对正文
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司	封底