

·综述·

脂肪间充质干细胞外泌体促进糖尿病创面愈合的研究进展

王一希 陈俊杰 岑瑛 李正勇 张振宇

四川大学华西医院烧伤整形科, 成都 610041

通信作者:张振宇, Email: zzy137731@163.com

【摘要】 糖尿病创面形成的病理机制是导致糖尿病创面愈合困难的重要原因之一, 难愈的糖尿病创面为患者及社会带来沉重负担。来源于干细胞的外泌体具有与干细胞相似的促组织再生能力及更多的临床优势, 逐渐在创面愈合中发挥重要作用。近年来, 诸多研究显示, 脂肪间充质干细胞外泌体(ADSC-EXO)通过参与糖尿病创面愈合的各个过程, 促进创面愈合。该文就导致糖尿病创面愈合困难的病理机制、ADSC-EXO 促进糖尿病创面愈合的相关作用机制及其应用前景进行综述。

【关键词】 糖尿病; 伤口愈合; 外泌体; 脂肪间充质干细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871574); 四川省科技计划(2020YFS0267); 四川省卫生健康委科研课题(19PJ097)

Research advances on exosomes derived from adipose-derived mesenchymal stem cells in promoting diabetic wound healing

Wang Yixi, Chen Junjie, Cen Ying, Li Zhengyong, Zhang Zhenyu
Department of Burns and Plastic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhang Zhenyu, Email: zzy137731@163.com

【Abstract】 Impaired healing of diabetic wounds is mainly attributed to its pathological mechanism, and refractory diabetic wounds bring heavy burdens to patients and society. Exosomes derived from stem cells possess the similar ability as stem cells in promoting tissue regeneration and more clinical advantages and are gradually playing important roles in wound healing. In recent years, researches have shown that exosomes derived from adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSC-EXOs) can promote the healing of diabetic wounds by participating in various processes of wound healing. This article

reviews the pathological mechanism leading to impaired healing of diabetic wounds, the related mechanism and the application prospect of ADSC-EXOs in promoting diabetic wound healing.

【Key words】 Diabetes mellitus; Wound healing; Exosomes; Adipose-derived mesenchymal stem cells

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81871574); Science and Technology Program of Sichuan Province of China (2020YFS 0267); Scientific Research Project of Health Commission of Sichuan Province of China (19PJ097)

皮肤能保护机体免受极端环境刺激及病原体入侵。由于创面形成的特殊病理机制, 糖尿病创面常难以自行愈合, 给患者造成巨大的身心痛苦, 也为社会经济带来沉重负担。在糖尿病患者中, 足部皮肤溃疡患者的 5 年死亡风险是未患足部皮肤溃疡者的 2.5 倍^[1]。经久不愈的糖尿病创面是非创伤性截肢的最常见原因, 约 20% 的中重度糖尿病足创面会导致截肢^[2], 糖尿病足患者截肢后 5 年病死率超过 70%^[3]。因此, 如何有效地治疗糖尿病引起的皮肤慢性创面是临床上亟待解决的问题。

近年来研究表明, 干细胞、细胞外囊泡具有促进创面愈合的作用^[4-5]。由于来源丰富、获取简便, 脂肪间充质干细胞(ADSC)被广泛用于组织工程和再生医学研究, 是最有希望应用于临床治疗的间充质干细胞类型之一^[6]。然而, 将干细胞应用于临床组织损伤修复后, 患者可能出现严重并发症, 如多发性硬化、急性心肌梗死、急性肾损伤、严重肢体缺血、中风及肿瘤等^[6-8], 因此干细胞的临床应用一直备受争议, 且存在尚未解决的伦理难题。我国指南不建议将干细胞治疗作为常规临床治疗手段^[9]。随着研究的深入, 研究者观察到干细胞主要通过旁分泌外泌体产生治疗作用^[10]。ADSC 来源外泌体(ADSC-EXO)与干细胞有相似的促组织再生能力, 但较干细胞有更高的安全性, 具有无致瘤性、栓塞风险低、稳

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210218-00057

本文引用格式: 王一希, 陈俊杰, 岑瑛, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体促进糖尿病创面愈合的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(5): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210218-00057.

Wang YX, Chen JJ, Cen Y, et al. Research advances on exosomes derived from adipose-derived mesenchymal stem cells in promoting diabetic wound healing[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(5): 491-495. DOI: 10.3760/cma. j. cn501120-20210218-00057.



定性高、易于储存等优势,因此在皮肤组织再生及创面愈合领域拥有巨大应用潜力。本文综述糖尿病创面愈合困难的病理机制及 ADSC-EXO 促进糖尿病创面愈合的研究进展,并展望 ADSC-EXO 的应用前景。

1 外泌体的特性

外泌体是脂质双层膜封闭的亚细胞结构,直径为 40~100 nm,透射电子显微镜下呈盘状。外泌体囊泡内携带与其生物发生过程相关的蛋白质,包括膜转运蛋白、跨膜蛋白、内体来源蛋白和热休克蛋白,还富含 mRNA 和微小 RNA (miRNA)、小干扰 RNA、小核 RNA 等非编码 RNA。通常采用检测外泌体特定的生物标志蛋白,如 CD9、CD63、CD81、凋亡相关基因产物 2 相互作用蛋白 X、肿瘤易感基因 101 蛋白和热休克蛋白 70 等的表达,来鉴定外泌体^[11-12]。当前常用的获取外泌体的方式包括差速超速离心法、密度梯度离心法、尺寸排阻色谱法、超滤法、沉淀法、免疫亲和捕获法及微流控技术分离法等。与直接对干细胞进行基因修饰相比,将外泌体进行工程化改造以获取所需的治疗成分更容易,也更安全。相较于干细胞疗法需要从患者身上获取自体干细胞并等待细胞培养扩增相比,外泌体无免疫原性,提取后可于 -80 °C 冷冻储存,能及时满足临床治疗需求。外泌体体积较干细胞更小,静脉注射外泌体的血管阻塞风险低^[13]。

2 糖尿病创面愈合困难的病理机制

正常创面愈合包括止血、炎症、增殖和重塑这 4 个动态变化且相互作用的阶段。炎症反应促使巨噬细胞从促炎 M1 表型转变为抗炎 M2 表型,激活 KC、Fb 和内皮细胞^[13]。随后 Fb 增殖并产生 ECM。在重塑阶段,胶原蛋白不断降解并重排为平行结构,新生毛细血管退化,结缔组织收缩使创缘靠近,最终使创面愈合^[14]。

创面愈合阶段的任一环节失衡都将导致创面愈合受阻。导致糖尿病创面难愈的机制包括:(1)过度的慢性炎症。糖尿病创面促炎性细胞因子 TNF- α 的过量表达,以及抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β 等的缺乏,导致创面愈合不良^[15]。上述细胞因子的表达不平衡导致 M1 型巨噬细胞过度极化,而针对糖尿病小鼠和患者的研究均显示巨噬细胞极化失调会抑制糖尿病创面愈合^[16-17]。(2)血管生成受损。糖尿病创面的持续高糖水平会干扰创面愈合微环境,导致血管生成过程受损和微血管并发症^[18]。长期暴露于高糖环境中,血管内皮细胞更易脱落和凋亡^[19],其分泌的血管活性因子——内皮型 NOS(eNOS)随之减少,导致创面血流减少,创面愈合更加困难;同时 eNOS 减少导致对骨髓内皮祖细胞(EPC)的动员作用减弱,也阻碍糖尿病创面的血管新生^[20]。(3)过度的氧化应激。创面高糖水平激活平滑肌和内皮细胞中的蛋白激酶 C,导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)活性增加,产生过量活性氧,损害真皮 Fb 和 KC 活性^[15]。在糖尿病小鼠创面中也观察到黄嘌呤氧化酶的表达和活性的增强^[21],产生活性氧,加重氧化应激。(4)低氧的创面环境。高

血糖会增加创面耗氧量,从而导致细胞缺氧并促进活性氧的生成。糖尿病创面对低氧环境的适应不良也导致其愈合困难。在正常的创面愈合中,局部缺氧可导致缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的稳定表达,该因子影响包括血管生成、代谢变化、红细胞生成、细胞增殖和迁移在内的多种细胞过程。高血糖可影响 HIF-1 α 的稳定表达并抑制其功能,导致 HIF-1 α 信号通路在糖尿病创面中的作用受到抑制,从而导致创面愈合过程受阻^[22]。(5)ECM 沉积与重塑失衡。基质金属蛋白酶(MMP)可以消化 ECM 的多种成分,而 MMP 与组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of MMP, TIMP)的结合可调节其活性。创面愈合早期 MMP/TIMP 比值升高,促进 KC 从基膜向创面迁移;重塑期 MMP/TIMP 降至较低水平,适当降解 ECM,从而调节 ECM 结构重塑,避免过度的瘢痕形成或 ECM 降解^[23]。在糖尿病创面中,持续的炎症导致 MMP-9 表达大幅增加, TIMP 减少^[24],引起创面 ECM 的过度降解,阻碍胶原重塑,导致创面愈合困难。

3 ADSC-EXO 促进糖尿病创面愈合的机制

由于创面持续高糖环境的存在,糖尿病创面较急性创面及其他原因所致的慢性创面,具有独特的病理机制,导致其愈合更加困难。近年来的相关研究显示,针对上述引发糖尿病创面愈合困难的病理机制,ADSC-EXO 可通过多种途径发挥促进糖尿病创面愈合的作用。

3.1 诱导巨噬细胞极化,抑制过度炎症反应

糖尿病创面中巨噬细胞极化失调及过量促炎性细胞因子的表达是引发糖尿病创面愈合困难的主要原因之一,而 ADSC-EXO 对巨噬细胞的极化具有诱导作用,并能抑制过度的炎症反应。Zhao 等^[25]在肥胖小鼠模型的研究中观察到,ADSC-EXO 可被巨噬细胞内化,从而增加 M2 型巨噬细胞相关因子精氨酸酶 1 和 IL-10 的 mRNA 水平。ADSC-EXO 携带的活性信号转导及转录激活因子 3 反式激活精氨酸酶 1,诱导巨噬细胞向抗炎 M2 表型极化,并显著抑制 LPS 和 γ 干扰素刺激的巨噬细胞炎症反应。此外,EPC 经体外高糖处理后,促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达增多;使用 ADSC-EXO 处理 EPC 后,上述促炎性细胞因子水平显著降低,且 ADSC-EXO 展现出的抗炎效果在使用外泌体抑制剂 GW4869 后消失^[26]。由于巨噬细胞极化失调及持续的炎症反应是糖尿病创面愈合困难的重要原因,而 ADSC-EXO 表现出诱导巨噬细胞极化及抑制炎症的作用,可期待 ADSC-EXO 应用于临床促进糖尿病创面愈合的效果。

3.2 促进局部血管新生,对抗创面低氧环境

血管生成是一个复杂且动态平衡的过程,在创面的正常愈合中发挥着至关重要的作用。糖尿病创面由于外周血管病变和缺乏促血管生成因子,血管新生较正常创面更为困难。有研究显示,应用影响疾病发生的机体内外因素对间充质干细胞进行适当的预处理,可以改变其分泌的外泌体的内容物,优化其中的治疗性分子,对相应的疾病显示出更优的治疗效果^[27]。有研究者认为,在体外培养系统中模拟糖尿病

创面微环境,有利于探讨ADSC-EXO促进糖尿病创面愈合的机制^[28]。目前,诸多研究模拟糖尿病创面的低氧环境对ADSC进行培养,以获取低氧条件下产生的ADSC-EXO,并探讨其促进血管生成的作用。研究表明,ADSC-EXO携带的与血管生成相关的miRNA亚类(miRNA-126、miRNA-130a、miRNA-132),可通过增加内皮细胞中的促血管生成因子,如VEGF、EGF和FGF,促进创面局部血管新生^[29]。Ren等^[30]研究显示,ADSC-EXO可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B和胞外信号调节激酶信号通路,在体外促进人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖、迁移及血管状结构的新生,从而促进血管生成。此外,低氧处理后的ADSC-EXO可明显促进HUVEC毛细血管网的形成。Xue等^[31]研究显示,低氧预处理的ADSC-EXO通过体外激活HUVEC中的蛋白激酶A信号通路,增加VEGF的表达,协同调节下游血管生成素-1和VEGF受体胎肝激酶-1的表达,同时降低血管抑制蛋白-1的表达。与常氧处理相比,低氧处理的ADSC-EXO中FGF、VEGF、EGF和单核细胞趋化蛋白等促血管生成因子更为富集^[32]。Yang等^[33]研究表明,ADSC-EXO可通过上调miRNA-181b-5p的表达,促进缺氧后脑微血管内皮细胞形成血管。由于低氧处理的ADSC-EXO显示出更强的促局部微血管生成能力,同时ADSC-EXO在细胞缺氧状态下可促进血管生成,因此在血管生成受阻、血流减少、低氧的糖尿病创面中,应用的ADSC-EXO可通过促进血管新生、增加创面氧含量而发挥关键性的治疗作用。

3.3 减轻氧化应激损伤,保护促创面愈合细胞

糖尿病创面的持续高糖水平诱导产生过量活性氧,降低真皮Fb和KC活性,而ADSC-EXO可在高糖诱导的应激环境中对创面愈合相关细胞发挥保护作用,并通过多种途径调节血管内皮细胞^[26]、上皮细胞^[34]和Fb^[35]的增殖和迁移。Li等^[26]研究显示,ADSC-EXO可能通过在高糖环境下缓解氧化应激,保护EPC,从而加速糖尿病大鼠创面愈合。在高糖诱导EPC产生氧化应激时,ADSC-EXO可降低VEGF受体2的磷酸化水平及氧化应激相关蛋白NOX1和NOX4的水平,并促进EPC增殖和血管生成,而外泌体抑制剂GW4869可抑制ADSC-EXO的促EPC增殖和血管生成作用,核因子E2相关因子2的过表达可增强促EPC增殖和血管生成作用。ADSC-EXO在过氧化氢诱导的氧化应激环境中对KC同样显示出保护作用;经ADSC-EXO预处理的KC暴露于高糖环境时,其存活率及代谢活性较未经ADSC-EXO预处理的KC更高^[36],并表现出促进糖尿病大鼠创面血管新生及胶原沉积的作用。ADSC-EXO在体外实验中以剂量依赖性的方式促进Fb进入DNA合成期,并促进Fb增殖和迁移^[37-38]。总之,在糖尿病创面特有的高糖环境及高活性氧环境中,ADSC-EXO表现出对促创面愈合相关细胞的保护作用以及促进糖尿病创面愈合的作用。

3.4 调节胶原重塑失衡,促进胶原合成

ECM的产生和重塑是决定皮肤创面愈合时间和瘢痕增生程度的关键因素。正常创面愈合过程中MMP/TIMP比值

早期升高、晚期降低,呈动态变化,而在糖尿病创面中,MMP/TIMP比值处于持续高水平,导致胶原沉积与重塑过程受阻。ADSC-EXO表现出调节MMP/TIMP比值及促进胶原合成的作用,从而促进糖尿病创面愈合。ADSC-EXO可以增加糖尿病创面中I型和III型胶原的表达,并且胶原纤维形态良好^[39-40]。ADSC-EXO可通过增加III型胶原/I型胶原、TGF- β_3 /TGF- β_1 、MMP-3/TIMP-1的比值,促进小鼠创面愈合过程中ECM的重塑,抑制Fb向肌Fb分化,抑制瘢痕形成^[41]。Yang等^[42]研究显示,ADSC-EXO通过刺激创面miRNA-21表达升高,增强MMP-9和MMP-3蛋白的表达,抑制TIMP-1和TIMP-2蛋白的表达,从而促进KC的增殖和迁移,并通过抑制TGF- β_1 蛋白的表达,从而抑制瘢痕形成。虽然有研究显示,糖尿病创面MMP-9/TIMP-1比值高提示过度的ECM降解,导致预后不良^[24];但ADSC-EXO提高MMP家族蛋白表达的同时,也促进创面的胶原沉积,在糖尿病小鼠创面模型中总体表现出促进创面愈合的作用^[38]。将ADSC-EXO应用于糖尿病创面后,其对创面ECM合成及降解共同发挥作用,或许能够解释其如何调节ECM重塑,从而促进糖尿病创面愈合。在糖尿病创面愈合的不同阶段中,ADSC-EXO对胶原沉积及MMP家族的复杂调控及其与瘢痕增生的关系,还有待更深入地研究。

4 ADSC-EXO在修复糖尿病创面中的应用前景及局限

尽管ADSC-EXO在创面愈合中表现出与ADSC相似甚至更优的治疗效果,但目前实验室条件下获取ADSC-EXO的量有限,较难维持创面有效治疗浓度,因此工程化手段改造ADSC-EXO逐渐成为研究热点,包括以下几个方面:(1)对ADSC或ADSC-EXO进行预处理。Lu等^[43]使用TNF- α 预处理ADSC后,获得过表达Wnt-3a的ADSC-EXO,增强了ADSC-EXO促进人原代成骨细胞增殖和分化的能力。Qu等^[44]使用含miRNA-181-5p的质粒转染ADSC获得的ADSC-EXO治疗肝损伤小鼠,可减轻肝损伤,并显著下调肝脏中I型胶原、波形蛋白、 α 平滑肌肌动蛋白和纤维连接蛋白的表达,减轻肝纤维化。(2)将ADSC-EXO与生物材料支架相结合,制成生物活性敷料。Shiekh等^[36]将ADSC-EXO与抗氧化聚氨酯抗菌支架相结合,使糖尿病大鼠创面胶原沉积增加,促进创面重新上皮化,而且可预防感染和创面加深。Wang等^[39]制造出热敏性及pH反应性氟化乙烯丙烯共聚物支架,在糖尿病小鼠创面缓释ADSC-EXO,促进糖尿病小鼠创面血管生成及血管内皮细胞增殖。Wang等^[40]开发了可注射、具有抗菌活性和自愈性的基于多肽的氧化透明质酸改性水凝胶,包裹ADSC-EXO后可促进糖尿病小鼠创面愈合,并较创面单一使用ADSC-EXO的小鼠瘢痕组织形成更少,皮肤附件再生更多。目前工程化ADSC-EXO的研究大多停留在实验室层面,如何进行成果转化,产生临床应用价值尚具有巨大的探索空间。

优化ADSC-EXO的分离、鉴定及修饰技术也是未来的研究方向之一。各个研究中细胞培养方法的差异,以及当前不

断发展的外泌体分离、表征技术共同导致的 ADSC-EXO 异质性,严重阻碍研究的可重复性,并可能掩盖单个效应分子对 ADSC-EXO 生物学功能的贡献。目前各种分离 ADSC-EXO 的技术都有其优势和局限,尚未找到最佳的分离技术^[12]。采用基因敲除或过表达技术工程化 ADSC-EXO 不仅影响目标效应分子,也可能影响其他效应分子的表达^[45]。在技术方面,为探索标准化、精准而高效的外泌体提取、纯化流程,还需进行更多的研究工作。

5 小结

综上所述,ADSC-EXO 在糖尿病创面愈合的各个过程中均可发挥促愈合的作用。ADSC-EXO 通过携带的特定蛋白质或 miRNA 等效应分子,诱导巨噬细胞极化和抑制过度炎症,在糖尿病创面的低氧环境中促进创面血管生成,改善氧化应激,保护创面愈合相关细胞,调节 ECM 重塑;可通过预处理或工程化手段获取高效或具有特定治疗效应的 ADSC-EXO,增强 ADSC-EXO 促创面愈合的能力。然而,研究者还需要对 ADSC-EXO 的效应分子和作用方式进行更深入研究,为其进一步临床应用奠定更坚实的理论基础。此外,当前的外泌体获取方法及研究手段在一定程度上限制了 ADSC-EXO 的临床应用。真正高效、稳定、可量产的治疗糖尿病创面的 ADSC-EXO 产品,还有待研究者的不断探索和开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, et al. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(11): 1493-1498. DOI: 10.1111/dme.13054.
- [3] 海峡两岸医药卫生交流协会烧伤暨组织修复专委会. 负压伤口疗法在糖尿病足创面治疗中的应用全国专家共识(2021 版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(6): 508-518. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210107-00010.
- [4] Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, et al. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 111. DOI: 10.1186/s13287-019-1212-2.
- [5] Qiu X, Liu J, Zheng C, et al. Exosomes released from educated mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via promoting angiogenesis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12830. DOI: 10.1111/cpr.12830.
- [6] Wolf DA, Beeson W, Rachel JD, et al. Mesothelial stem cells and stromal vascular fraction for skin rejuvenation[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018, 26(4): 513-532. DOI: 10.1016/j.fsc.2018.06.011.
- [7] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1): 11-22. DOI: 10.1016/j.stem.2015.06.007.
- [8] Swaminathan M, Stafford-Smith M, Chertow GM, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of AKI after cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 260-267. DOI: 10.1681/ASN.2016101150.
- [9] Wang A, Lv G, Cheng X, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition)[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa017 [2021-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685563/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa017.
- [10] Park JH, Hwang I, Hwang SH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells prevent diabetic renal injury through paracrine action[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 465-473. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.034.
- [11] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8): E968-977. DOI: 10.1073/pnas.1521230113.
- [12] Varderdidou-Minasian S, Lorenowicz MJ. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair: challenges and opportunities[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5979-5997. DOI: 10.7150/thno.40122.
- [13] Taverna S, Pucci M, Alessandro R. Extracellular vesicles: small bricks for tissue repair/regeneration[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(4): 83. DOI: 10.21037/atm.2017.01.53.
- [14] Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(6): 674-686; discussion 686. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31612.
- [15] Moura J, Madureira P, Leal EC, et al. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing[J]. *Clin Immunol*, 2019, 200: 43-54. DOI: 10.1016/j.clim.2019.02.002.
- [16] Mirza RE, Fang MM, Novak ML, et al. Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes[J]. *J Pathol*, 2015, 236(4): 433-444. DOI: 10.1002/path.4548.
- [17] Basu Mallik S, Jayashree BS, Shenoy RR. Epigenetic modulation of macrophage polarization—perspectives in diabetic wounds[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(5): 524-530. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.01.015.
- [18] Kathawala MH, Ng WL, Liu D, et al. Healing of chronic wounds: an update of recent developments and future possibilities[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(5): 429-444. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0019.
- [19] Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and wound angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1419. DOI: 10.3390/ijms18071419.
- [20] den Dekker A, Davis FM, Kunkel SL, et al. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2019, 204: 39-50. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.10.001.
- [21] Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling[J]. *Circ Res*, 2018, 122(6): 877-902. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
- [22] Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: S179-185. DOI: 10.1002/dmrr.2742.
- [23] Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 113-121. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.002.
- [24] Jones JL, Nguyen TT, Peng Z, et al. Targeting MMP-9 in diabetic foot ulcers[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(2): 79. DOI: 10.3390/ph12020079.
- [25] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through

- polarizing M2 macrophages and being in white adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247. DOI: 10.2337/db17-0356.
- [26] Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-14. DOI: 10.1038/s12276-018-0058-5.
- [27] Liu W, Li L, Rong Y, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126 [J]. *Acta Biomater*, 2020, 103: 196-212. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.020.
- [28] Hu P, Yang Q, 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[2021-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890717/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0178-8.
- [29] Zhu LL, Huang X, Yu W, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stem cell-derived exosomes ameliorates erectile function in diabetic rats [J]. *Andrologia*, 2018, 50(2): e12871. DOI: 10.1111/and.12871.
- [30] Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 47. DOI: 10.1186/s13287-019-1152-x.
- [31] Xue C, Shen Y, Li X, 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.
- [32] Han Y, 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.
- [33] Yang Y, 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.
- [34] Ma T, Fu B, 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.
- [35] Zhang W, Bai X, 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.
- [36] Shiekh PA, Singh A, Kumar A. Exosome laden oxygen releasing antioxidant and antibacterial cryogel wound dressing OxOBand alleviate diabetic and infectious wound healing [J]. *Biomaterials*, 2020, 249: 120020. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120020.
- [37] 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.
- [38] 王江文, 易阳艳, 朱元正, 等. 脂肪干细胞来源外泌体促进糖尿病小鼠创面愈合的实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(1): 124-131. DOI: 10.7507/1002-1892.201903058.
- [39] Wang M, Wang C, Chen M, et al. Efficient angiogenesis-based diabetic wound healing/skin reconstruction through bioactive antibacterial adhesive ultraviolet shielding nanodressing with exosome release [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10279-10293. DOI: 10.1021/acsnano.9b03656.
- [40] Wang C, Wang M, Xu T, et al. Engineering bioactive self-healing antibacterial exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration [J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 65-76. DOI: 10.7150/thno.29766.
- [41] 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.
- [42] Yang C, Luo L, Bai X, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 681: 108259. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108259.
- [43] Lu Z, Chen Y, Dunstan C, et al. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor- α preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21/22): 1212-1220. DOI: 10.1089/ten.tea.2016.0548.
- [44] Qu Y, Zhang Q, Cai X, et al. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2491-2502. DOI: 10.1111/jcmm.13170.
- [45] Wang X, Gu H, Huang W, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3111-3128. DOI: 10.2337/db15-1563.

(收稿日期: 2021-02-18)