

## · 专家论坛 ·

## 本文亮点:

- (1) 提出通过体外模拟创面微环境预处理间充质干细胞的方式获取外泌体,应用后可以获得更接近细胞的治疗效果。
- (2) 提出创面组织匀浆或者创面组织来源细胞外囊泡可能是体外预处理间充质干细胞的最合适组分,是分离获取间充质干细胞外泌体用于创面治疗的优选预处理方案。



## 关于间充质干细胞外泌体与创面微环境研究的一些思考

王达利<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>遵义医科大学附属医院烧伤整形外科,遵义 563003;<sup>2</sup>遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心,遵义 563003

Email: daliwangzy@sina.com

**【摘要】** 自研究者们发现间充质干细胞条件培养基、外泌体具有与间充质干细胞等效的生物学效应时,间充质干细胞旁分泌效应的代表产物:间充质干细胞外泌体就成为间充质干细胞“无细胞”治疗的研究热点。但是,目前多数研究者采用传统培养条件培养间充质干细胞,分离外泌体用于治疗创面或者其他疾病。从理论上讲,间充质干细胞的旁分泌效应与创面(疾病)微环境的病理状况或者体外培养条件直接相关,其旁分泌的组分与生物学效应也会随着创面(疾病)微环境或体外培养条件的改变而发生改变。因此,不考虑拟治疗疾病的实际情况,仅仅采用传统培养条件培养间充质干细胞提取外泌体,治疗不同疾病的研究方案是否可行值得商榷。由此,笔者认为间充质干细胞外泌体的研究,应尽可能考虑拟治疗创面(疾病)微环境因素,否则提取的间充质干细胞外泌体可能不“精准”,或者说难以真正达到间充质干细胞的治疗效果。该文总结了笔者对目前间充质干细胞外泌体与创面微环境研究的相关思考与问题,希望与研究者们共同商讨。

**【关键词】** 间充质干细胞; 外泌体; 创面修复; 微环境

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81871570、82072195); 贵州省科技计划(黔科合支撑[2020]4Y148号); 省部共建协同创新中心项目(教科科技厅函

[2020]39号)

### Some thoughts on the research of mesenchymal stem cell exosomes and wound microenvironment

Wang Dali<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China;

<sup>2</sup>The Collaborative Innovation Center of Tissue Damage Repair and Regeneration Medicine of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Email: daliwangzy@sina.com

**【Abstract】** Since researchers have found that the conditioned medium and exosomes of mesenchymal stem cells (MSCs) had the biological effects equivalent to those of MSCs, MSC exosomes (MSC-Exos), the representative product of MSCs' paracrine effect, have become the research focus of the "cell-free" therapy of MSCs. However, most researchers currently use conventional culture condition to culture MSCs and then isolate exosomes for the treatment of wound or other diseases. Theoretically, the paracrine effect of MSCs is directly associated with the pathological condition of the wound (disease) microenvironment or *in vitro* culture condition, and their paracrine components and biological effects may be altered with the changes of the wound (disease) microenvironment or *in vitro* culture condition. Thus, the

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230112-00014

本文引用格式: 王达利. 关于间充质干细胞外泌体与创面微环境研究的一些思考[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230112-00014.

Wang DL. Some thoughts on the research of mesenchymal stem cell exosomes and wound microenvironment[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(2): 101-105. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230112-00014.



feasibility of using traditional culture condition to culture MSCs for exosome extraction for the treatment of different diseases without considering the actual situation of the disease to be treated needs further discussion. Therefore, the author suggests that the research of MSC-Exos should consider the microenvironment of the wound (disease) to be treated. as much as possible, otherwise the extracted MSC-Exos may not be "accurate" or may not really achieve the treatment effect of MSCs. In this article, we summarized some thoughts of the author and problems related to the researches about MSC-Exos and wound microenvironment, and hoped to discuss with researchers.

**【Key words】** Mesenchymal stem cells; Exosomes; Wound repair; Microenvironment

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China (81871570, 82072195); Science and Technology Project of Guizhou Province (No. 2020-4Y148); Collaborative Innovation Center of Chinese Ministry of Education and Guizhou Province (No. 2020-39)

在间充质干细胞(MSC)被证实主要是通过旁分泌机制发挥生物学效应后,学术界对于MSC是否是真正意义上的干细胞也出现了争议。将这群细胞命名为MSC的Arnold I. Caplan在2010年建议将MSC更名为药(物)用信号细胞,Caplan认为这些细胞归巢在损伤或疾病病变部位,分泌生物活性因子,起到免疫调节和营养再生作用,就犹如这些细胞在原位进行疾病治疗一样<sup>[1]</sup>。近年来,大量研究显示,MSC来源的外泌体(MSC-Exo)具有与MSC同样的生物学效应。MSC-Exo具有作用效率高、能够长期稳定保存、便于运输、使用剂量与时间容易控制、无肿瘤或血栓形成风险等优点,被认为是未来替代MSC的治疗方案,目前已成为组织损伤修复与再生医学的研究热点。

## 1 外泌体与细胞外囊泡(EV)的命名

近10年来,关于EV的研究在迅速增加,为了让读者理解外泌体与EV研究领域的进展,避免误解,在此简单介绍一下外泌体与EV这2个术语的命名情况。国际细胞外囊泡学会(ISEV)在2014年拟定的指南中指出,从2004年开始,“外泌体”已经成为大多数文献中描述“EV”最常用的术语,而“EV”是2011年9月ISEV创建的专业术语<sup>[2]</sup>。EV是一类异质性的颗粒,通过不同的生物发生途径产生。ISEV在2018年更新的指南中将EV定义为“从细胞中自然释放的颗粒,由脂质双层包裹,不能复制,即不包含功能性细胞核”<sup>[3]</sup>。EV主要由外泌

体、大囊泡、微囊泡、微粒、凋亡小体等组成,由于研究者尚没有能够在实验系统中建立可靠的亚细胞来源标志物,对于EV亚型的特定标志物尚未达成共识,为核内体来源的外泌体和质膜来源的大囊泡、微粒、微囊泡分配一个特定的生物发生途径仍然非常困难。由此,ISEV 2018年更新的指南建议使用EV亚型的术语来对不同的EV进行命名,即根据EV的物理特性命名,如尺寸,将直径<100 nm或<200 nm的EV命名为“小EV”,直径>200 nm的EV命名为“中/大EV”,或以密度定义为低、中、高密度EV;根据特异性表面标志物命名(CD63<sup>+</sup>/CD81<sup>+</sup>EV、ANXA5<sup>+</sup>EV等);根据描述条件或细胞来源(足细胞EV、缺氧EV等)命名,用来取代外泌体和微囊泡这些在历史上有矛盾或者生物发生不准确的术语<sup>[3]</sup>。事实上,不管怎么命名EV或者外泌体,都不影响这群亚细胞产物在创面(疾病)治疗中的应用前景。基于使用的习惯性,目前外泌体这一术语仍然被多数学者采用<sup>[4]</sup>。

## 2 从MSC治疗创面或肿瘤的不同效应方面思考疾病微环境对MSC旁分泌的影响

在有关MSC旁分泌效应的研究中,大多数研究者是在传统培养条件下培养MSC,分离其外泌体<sup>[4]</sup>,而MSC的旁分泌效应在很大程度上取决于移植部位局部的病理性微环境。由此,上述研究方案可能存在一定的局限性<sup>[5]</sup>。研究证实,将MSC移植于小鼠全层皮肤缺损创面能够上调VEGF的表达,促进血管再生,加快创面愈合<sup>[6-7]</sup>;但在乳腺癌的研究中,MSC能够下调肿瘤组织VEGF的表达,抑制乳腺癌生长<sup>[8-9]</sup>。在关于其他肿瘤的研究中,MSC-Exo促进肿瘤进展与抑制肿瘤生长均有不少报道<sup>[10]</sup>。而事实上,创面与肿瘤均存在一定程度的炎症和缺氧这些比较共性的病理性微环境<sup>[11-13]</sup>,然而MSC在这些类似的微环境中却表现出差异明显的旁分泌效应。因此笔者思考,在排除实验室因素以及患者的年龄、性别和是否有使用药物等因素外,不同器官与组织的同种或同类疾病或具有类似病理性微环境特征的不同疾病,病理性微环境都可能具有不同的特性。笔者暂且认为出现这种特性是因为器官与组织来源不同或者是疾病发生部位不同,这样某一疾病特有病理性微环境特征就有可能存在“组织/部位”属性,这种“组织/部位”属性因素就有可能上述MSC旁分泌效应研究出现不同

结果的原因之一。另外,研究表明,脂肪 MSC 的旁分泌效应在开放性创面表现为上调胶原的合成,加快肉芽组织形成,促进小鼠全层皮肤缺损创面愈合<sup>[14]</sup>;但当创面上皮化完成后,脂肪 MSC 的旁分泌效应则表现为下调胶原合成、拮抗纤维化或者瘢痕形成<sup>[15-17]</sup>。因此,在皮肤损伤修复发生发展的不同阶段,其病理性微环境的差异可能是改变 MSC 旁分泌效应的主要原因。笔者暂且把这种因同一疾病不同发展阶段呈现的不同微环境考虑为某一疾病的病理性微环境特征存在“疾病阶段/进展”属性。为了方便理解与后续描述,笔者把疾病微环境的“组织/部位”属性比喻为“空间”属性,“疾病阶段/进展”属性比喻为“时间”属性,也就是说疾病的病理性微环境特征与疾病发生发展的“时间”与“空间”属性也存在密切关系,同种疾病发生发展的“时间”与“空间”不同,其病理性微环境的特征也不同,甚至存在较大差异。由于移植的 MSC 是在这些不同的病理性微环境诱导或者刺激下发挥有针对性的旁分泌效应,因此 MSC 能够用于治疗不同组织与器官的多种类型疾病<sup>[18]</sup>。除实验室因素等外,研究者在研究 MSC 旁分泌效应时“忽略”了疾病微环境具有的“时间”与“空间”属性,就会使研究结果不一致,甚至出现较大差异<sup>[19]</sup>。

不同来源 MSC 的功能存在显著差异,从理论上讲, MSC 的来源也会影响其旁分泌效应。研究表明 CD146 在脐带 MSC 中的表达高于脂肪 MSC 和骨髓 MSC,且脐带 MSC 表现出比其他来源的 MSC 更强的黏附能力和更高的增殖率;在分化能力方面,骨髓 MSC 表现出比脂肪 MSC 更高的成软骨细胞和成骨细胞分化能力,而脂肪 MSC 较脐带 MSC 和骨髓 MSC 具有更强的成脂谱系分化能力<sup>[20]</sup>。然而,目前还不清楚哪种来源 MSC 应该用于哪种疾病,因为似乎无论其来源如何, MSC 的旁分泌效应未见明显差异,对同一种疾病都表现出相同的作用<sup>[18]</sup>。

另外,外泌体作用的靶细胞的状态也会影响其生物学效应,由此笔者建议在进行 MSC 旁分泌效应研究时,体外实验部分使用的靶细胞也应该尽可能为疾病部位分离培养的原代细胞,如在研究 MSC-Exo 对瘢痕的治疗效应时,体外实验部分最好不选择正常 Fb,宜选择瘢痕组织来源的原代 Fb,从而使体内外实验的靶细胞趋于一致。当然,体外培养也会迅速改变细胞的状态,可采用疾病微环境因素预处理正常靶细胞,如将瘢痕组织匀浆预处理体

外培养的正常 Fb。

### 3 对目前常用的 MSC 体外预处理方式改善其旁分泌效应的思考

基于上述思考,笔者认为 MSC-Exo 的研究方案应该纳入拟治疗疾病的病理性微环境因素。近年来,相关研究者使用炎症、低氧等方式预处理体外培养的 MSC 后,用分离得到的 MSC-Exo 治疗相关疾病的效果显著提高。因此, MSC 的预处理已经开始成为提高 MSC 生物学效应的重要策略<sup>[21]</sup>。研究者认为 MSC 分泌组的组分可以通过“启动” MSC 来调节,而且这也是 MSC“无细胞”治疗的需要<sup>[22]</sup>。目前较常用的 MSC 体外培养预处理方案有炎症、低氧、三维培养、各种化学和物理刺激等<sup>[21-22]</sup>。用这些方式预处理 MSC,虽然在一定程度上模拟了一些疾病病变部位的炎症、缺氧等病理性微环境,改善了 MSC 的旁分泌效应,但缺氧、炎症等病理性微环境是诸多缺血性疾病和代谢性疾病比较共性的。如创面微环境与乳腺癌微环境均存在一定程度的炎症和缺氧<sup>[11]</sup>,但 MSC-Exo 在用于治疗这些疾病时却表现出不同,甚至差异较大的生物学效应。而且,即便同样是肿瘤微环境, MSC-Exo 也表现出促进或者抑制肿瘤生长这 2 种截然相反的生物学效应<sup>[10]</sup>。由此,笔者推测通过炎症或者缺氧等体外预处理 MSC 的方式,虽然在一定程度上模拟了创面或者肿瘤的病理性微环境,但是疾病特有的病理性微环境特征存在着上述“空间”属性与“时间”属性,忽略疾病微环境的这 2 种属性,仅仅通过模拟炎症或者缺氧这 2 个特征,从“精准”医学角度分析,仍缺乏针对性,仍然需要进一步改进和完善。

由此,本研究团队在相关学者研究的基础上提出,根据拟治疗疾病特有的病理性微环境,进行针对性的 MSC 预处理,进而提取针对特定微环境的 MSC-Exo 进行疾病治疗的设想与建议<sup>[23-24]</sup>。建议在体外培养 MSC、分离 MSC-Exo 时,尽可能模拟拟治疗疾病特有的病理性微环境,诱导或者预处理体外培养的 MSC,这样才有可能获取对该疾病有针对性治疗效应的 MSC-Exo。有研究者采用大鼠肝脏组织匀浆上清液模拟肝脏微环境在体外和体内成功诱导人脐带 MSC 分化为具有肝细胞表型和功能的肝细胞样细胞<sup>[25]</sup>,采用大鼠脑组织匀浆上清液模拟脑组织微环境能够明显上调孕酮,诱导人脐带 MSC 分泌脑源性神经营养因子<sup>[26]</sup>。于是,本研究团队采



用炎症期创面组织匀浆模拟炎症期创面微环境对体外培养的 MSC 进行预处理并提取 MSC-Exo, 观察到与传统的 MSC-Exo 比较, 创面组织匀浆预处理的 MSC-Exo 在体外能够更好地促进 Fb 增殖与迁移, 但这 2 种 MSC-Exo 处理后的 Fb 中修复相关基因的表达无明显差异<sup>[27]</sup>。进一步研究显示, 小鼠正常皮肤组织与小鼠炎症期创面组织匀浆上清液中炎症介质类蛋白几乎无表达(无差异), 但修复因子类蛋白表达存在差异, ELISA 检测炎症期创面组织与正常皮肤组织匀浆上清液中 TNF- $\alpha$  的含量分别为 115.54、97.39 pg/mL。糖尿病小鼠创面建模第 4 天 TNF- $\alpha$  的浓度在 300 pg/mL 左右<sup>[28]</sup>。MSC 的炎症调控与修复效应需要炎症因子“启动”<sup>[29]</sup>, 文献报道在体外启动 MSC 的免疫抑制与再生修复效应需要 10~50 ng/mL 的炎症介质<sup>[30-31]</sup>。而将 MSC 直接移植到炎症介质浓度极低的小鼠全层皮肤缺损创面时, 也能够发挥其免疫调节与修复效应, MSC 是通过与免疫细胞直接接触的方式被激发或启动的<sup>[32]</sup>。于是本研究团队采用创面组织匀浆联合炎症因子预处理体外培养的 MSC, 观察到从预处理 MSC 分离的 MSC-Exo 在调控小鼠全层皮肤缺损创面的炎症反应及促进修复方面明显优于从传统培养条件培养的 MSC 中提取的 MSC-Exo<sup>[33]</sup>。这证实了本研究团队的前期设想, 即炎症期创面组织匀浆在一定程度上模拟了创面炎症期的“特征性”病理性微环境, 也证实了前期相关研究者提出的 MSC 对炎症性疾病的调控需要炎症因子“启动”的学术观点。采用创面(疾病)组织匀浆模拟创面微环境只是本研究团队提出的一种学术观点, 从理论上讲, 该方法除了能够在一定程度上模拟疾病微环境外, 还具有疾病微环境的“空间”与“时间”属性, 可能是一种值得研究的 MSC 预处理方案, 但还需要相关研究证实。

#### 4 体外模拟创面微环境进行 MSC 预处理后提取 MSC-Exo 方案的进一步设想

新近研究证实, 肿瘤组织来源的 EV 能够较准确反映肿瘤组织微环境特征<sup>[34-35]</sup>, 目前肿瘤 EV 被应用到肿瘤的诊断、分期及治疗效果评价等诸多方面。同时从阿尔茨海默病、代谢性疾病、缺血再灌注损伤等多种非肿瘤疾病组织中也分离出了较准确反映这些疾病微环境特征的 EV。研究表明, 组织来源 EV 涉及组织的病理性微环境, 包括但不限于血管生成、上皮-间充质转化、ECM 重构和免疫状

况等; 而且与从体液中分离出来的 EV 相比, 直接从组织中分离出来的 EV 具有组织特异性, 能准确反映组织微环境<sup>[36-37]</sup>。从理论上讲, 疾病微环境来源 EV 既具有疾病发生发展的“空间”与“时间”属性, 又能够较准确反映这些疾病微环境的特征。由于组织来源 EV 是细胞间信息交流的关键信使, 同时其组成组分较组织匀浆简单、可控, 已有初步达成的实验室质控指南。由此, 笔者推测创面(疾病)组织来源的 EV 有可能是一种比创面(疾病)组织匀浆更具有研究前景的能够代表创面的病理性微环境特征的 MSC 预处理组分, 值得在 MSC-Exo 相关研究领域进一步探讨。总之, 笔者希望与更多相关学者一起共同研究与讨论, 为 MSC“无细胞”治疗开辟出一个更为“精准”的研究方向。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(6): 1445-1451. DOI: 10.1002/sctm.17-0051.
- [2] Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 26913. DOI: 10.3402/jev.v3.26913.
- [3] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750. DOI: 10.1080/20013078.2018.1535750.
- [4] Al-Masawa ME, Alshawsh MA, Ng CY, et al. Efficacy and safety of small extracellular vesicle interventions in wound healing and skin regeneration: a systematic review and meta-analysis of animal studies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6455-6508. DOI: 10.7150/thno.73436.
- [5] Kusuma GD, Carthew J, Lim R, et al. Effect of the microenvironment on mesenchymal stem cell paracrine signaling: opportunities to engineer the therapeutic effect [J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(9): 617-631. DOI: 10.1089/scd.2016.0349.
- [6] Liu Z, Yang J, Chen Y, et al. P311 facilitates the angiogenesis and wound healing function of MSCs by increasing VEGF production [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 821932. DOI: 10.3389/fimmu.2022.821932.
- [7] Zhu M, Chu Y, Shang Q, et al. Mesenchymal stromal cells pretreated with pro-inflammatory cytokines promote skin wound healing through VEGFC-mediated angiogenesis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(10): 1218-1232. DOI: 10.1002/sctm.19-0241.
- [8] Lee JK, Park SR, Jung BK, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84256. DOI: 10.1371/journal.pone.0084256.

- [9] Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5): 457-470. DOI:10.1007/s13402-017-0335-7.
- [10] Vakhshiteh F, Atyabi F, Ostad SN. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2847-2859. DOI: 10.2147/IJN.S200036.
- [11] Peta KT, Ambele MA, Pepper MS. Similarities between tumour immune response and chronic wound microenvironment: influence of mesenchymal stromal/stem cells[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6649314. DOI: 10.1155/2021/6649314.
- [12] Greten FR, Grivnikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1):27-41. DOI:10.1016/j.immuni.2019.06.025.
- [13] Meng W, Hao Y, He C, et al. Exosome-orchestrated hypoxic tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):57. DOI: 10.1186/s12943-019-0982-6.
- [14] 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.
- [15] 陈璐,王达利,魏在荣,等. 自体脂肪源性间充质干细胞局部移植对兔耳增生性瘢痕形成的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(10):582-587. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.003.
- [16] 伍倩,谭晓宇,王怡佳,等. Wnt/ $\beta$ 连环蛋白信号通路在体表创面愈合中的作用机制研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(2): 190-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220816-00348.
- [17] 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. DOI:10.1186/s13287-021-02290-0.
- [18] Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, et al. Stem cell-based therapy for human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):272. DOI:10.1038/s41392-022-01134-4.
- [19] Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, et al. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9628536. DOI: 10.1155/2019/9628536.
- [20] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 301-313. DOI: 10.1016/j.stem.2008.07.003.
- [21] Chen S, Sun F, Qian H, et al. Preconditioning and engineering strategies for improving the efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes in cell-free therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022:1779346. DOI:10.1155/2022/1779346.
- [22] Miceli V, Bulati M, Iannolo G, et al. Therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells: the need of cell priming for cell-free therapies in regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):763. DOI:10.3390/ijms22020763.
- [23] 魏在荣,王达利. 间充质干细胞与创面修复——间充质干细胞微环境细胞外囊泡假说[J]. *中华整形外科杂志*, 2019, 35(4):324-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.04.002.
- [24] 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[2023-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890717/>. DOI:10.1186/s41038-019-0178-8.
- [25] Xue G, Han X, Ma X, et al. Effect of microenvironment on differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocytes in vitro and in vivo[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:8916534. DOI:10.1155/2016/8916534.
- [26] Yang J, Wang X, Liu S, et al. BDNF expression is up-regulated by progesterone in human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(12): 1088-1093. DOI: 10.1080/01616412.2016.1235248.
- [27] 郝艺,杨沁馨,王旗,等. 小鼠炎症创面组织匀浆体外模拟创面炎症微环境的可行性研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(11): 1024-1034. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200720-0351.
- [28] Siqueira MF, Li J, Chehab L, et al. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF- $\alpha$  dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1) [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(2): 378-388. DOI:10.1007/s00125-009-1529-y.
- [29] Maldonado-Lasunción I, Haggerty AE, Okuda A, et al. The effect of inflammatory priming on the therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for spinal cord repair[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1316. DOI: 10.3390/cells10061316.
- [30] Yu Z, Wen Y, Jiang N, et al. TNF- $\alpha$  stimulation enhances the neuroprotective effects of gingival MSCs derived exosomes in retinal ischemia-reperfusion injury via the MEG3/miR-21a-5p axis[J]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121484. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121484.
- [31] Harting MT, Srivastava AK, Zhaorigetu S, et al. Inflammation-stimulated mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate inflammation [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(1):79-90. DOI:10.1002/stem.2730.
- [32] Li Y, Zhang D, Xu L, et al. Cell-cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(12): 908-920. DOI:10.1038/s41423-019-0204-6.
- [33] 王珍. 模拟创面微环境诱导的人脐带间充质干细胞外泌体对创面愈合的影响研究[D]. 遵义:遵义医科大学, 2022.
- [34] Tao SC, Guo SC. Role of extracellular vesicles in tumour microenvironment[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):163. DOI:10.1186/s12964-020-00643-5.
- [35] Clancy JW, D'Souza-Schorey C. Tumor-derived extracellular vesicles: multifunctional entities in the tumor microenvironment[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 205-229. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-022116.
- [36] Li SR, Man QW, Gao X, et al. Tissue-derived extracellular vesicles in cancers and non-cancer diseases: present and future[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(14): e12175. DOI: 10.1002/jev.2.12175.
- [37] 李梁,白南,付妍婕,等. 自体脂肪干细胞基质胶对兔耳全层皮肤缺损创面愈合及瘢痕增生的影响[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(2): 132-140. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221020-00463.