

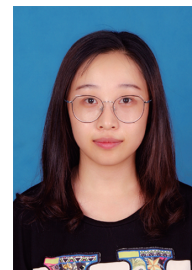
· 综述 ·

间充质干细胞与外泌体和富血小板血浆在创面修复中的作用研究进展

李芳 李全 王凌峰

内蒙古医科大学第三附属医院烧伤科, 内蒙古烧伤医学研究所, 包头 014010

通信作者: 王凌峰, Email: wlf7413@vip.sina.com



【摘要】 在我国,很多患者由于创面修复困难,创面逐渐转变成为一种慢性疾病,给家庭和社会带来沉重负担。目前关于创面修复的研究较多,然而其机制仍不明确。越来越多的研究表明,间充质干细胞、外泌体和富血小板血浆可通过对创面修复的各个阶段起不同的重要作用,有效促进创面修复。本文就间充质干细胞、外泌体和富血小板血浆在创面修复中的作用及机制进行综述。

【关键词】 伤口愈合; 间充质干细胞; 外泌体; 富血小板血浆

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金(81660318); 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划(201703157); 内蒙古自治区自然科学基金(2017MS0877)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.10.012

Advances in the research of effects of mesenchymal stem cells, exosomes, and platelet-rich plasma in wound repair

Li Fang, Li Quan, Wang Lingfeng

Department of Burns, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Institute of Burn Research, Baotou 014010, China

Corresponding author: Wang Lingfeng, Email: wlf7413@vip.sina.com

【Abstract】 Due to difficult healing, wounds become chronic diseases in many patients, and bring heavy burden to family and society in China. Although there are many studies about wound repair at present, its mechanism remains unclear. An increasing number of studies showed that mesenchymal stem cells (MSCs), exosomes, and platelet-rich plasma (PRP) play different important roles in the regulation of different phases of wound repair. This review focuses on the function and mechanism of MSCs, exosomes, and PRP in wound repair.

【Key words】 Wound healing; Mesenchymal stem cells; Exosomes; Platelet-rich plasma

Fund program: Regional Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (81660318); Research Project of Health and Family Planning Commission of Inner Mongolia Autonomous Region (201703157); Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2017MS0877)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.10.012

皮肤组织是机体防御外界侵害的第一道屏障,当发生皮肤大面积深度烧伤或全层缺损时,会引发机体病理生理变化,诱导免疫功能异常,导致高代谢,继而引发创面感染影响

创面修复。部分患者尤其是糖尿病患者和长期卧床患者创面修复速度很慢,创面逐渐转变成为一种慢性疾病,给家庭和社会带来沉重负担。因而加速创面修复逐渐成为热门的研究方向。目前在临床上针对创面治疗的方法主要有自体皮肤移植、组织工程皮肤移植、负压伤口治疗以及生物敷料治疗等方法。近年来,在创面修复研究中重点越来越偏向于干细胞、外泌体和富血小板血浆 (PRP),结果显示这些物质应用后明显能够加速创面修复,但其机制尚不明确,现就国内外针对间充质干细胞 (MSC)、外泌体和 PRP 在创面修复中作用及机制的研究进行综述。

1 干细胞治疗对创面修复的作用

干细胞具有 2 个重要特征:一个是自我更新的能力,另一个是分化潜能。在正常生理情况下,干细胞可以通过增殖分化产生功能性细胞,替代衰老或凋亡细胞,维持机体组织结构的完整,发挥正常生理功能。而在病理情况下,干细胞可修复、替代病变缺失的组织细胞,以恢复受损组织的结构和功能^[1]。干细胞在组织修复、器官重建和基因治疗中发挥重要作用,干细胞治疗在临床应用上是继手术治疗和药物治疗后更有发展前景的新医疗方案,是当今再生医学研究领域的核心,将对人类的健康医疗事业产生重要影响。干细胞促进创面修复主要表现为加速创面闭合,促进血管生成,减轻创面炎症反应,调控 ECM 重塑,重建皮肤组织^[2]。目前有很多利用细胞疗法促进皮肤组织再生和烧伤创面修复的临床研究^[3],但对干细胞发挥促愈合作用的方式还存在争议。

1.1 干细胞的直接作用

干细胞通过原位再生病变缺损的组织、构建组织工程化器官、表达外来基因等直接作用,发挥其再生效能,即细胞直接作用。Makarevich 等^[4]构建了小鼠后肢皮肤缺血模型,并在缺血后肢皮下植入脂肪来源 MSC (ADMSC) 和 ADMSC 细胞膜片,14 d 后皮下肌肉组织中仍然能够检测到植入标记的 ADMSC。有学者利用 PKH26 染色的山羊来源的骨髓 MSC (BMSC) 治疗兔皮肤损伤,观察到创面边缘和新生组织中存在植入的 BMSC^[5]。还有研究人员将表达绿色荧光蛋白的雄性小鼠 BMSC 移植到雌性小鼠创面上,检测显示成功植入的 BMSC 百分比很低,并且随着时间的延长而逐渐减少,同时观察到植入的 BMSC 表达了细胞角化蛋白, BMSC 有向 KC 分化的趋势^[6]。这表明外源的 MSC 可直接参与皮肤组织重建过程。

1.2 干细胞的间接作用

干细胞的间接作用是指细胞旁分泌产生一些生物活性

因子,例如促生长相关因子、外泌体等调控创面局部炎症反应、免疫反应、血管新生和抗凋亡等,间接修复病变缺损的组织器官^[7-8]。有学者研究显示 BMSC 和皮肤 Fb 分泌的生长因子不同,对创面修复的影响也不同。其中 BMSC 条件培养基中有 15 种细胞因子的表达水平明显高于皮肤 Fb 条件培养基,包括 VEGF- α 、EGF、胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、KC 生长因子(KGF)、血管生成素、巨噬细胞炎症蛋白 1 α 、巨噬细胞炎症蛋白 1 β 和促红细胞生成素等,这些细胞因子是促进创面修复的有效因子,在动物实验中也表明了 BMSC 条件培养基能够加速一般创面修复^[9]。在体外培养 ADMSC 时,ADMSC 向培养基中分泌多种细胞因子,如碱性 FGF (bFGF)、KGF、IGF-I、TGF- β 、肝细胞生长因子(HGF)、VEGF 和 IL-6 等^[10]。Li 等^[11]用 80% ADMSC 条件培养基治疗全层皮肤缺损小鼠,结果显示创面修复速率较使用无血清培养基治疗的对照组明显加快,且新生组织中的 p38 表达下调,瘢痕增生受到抑制。利用 ADMSC 治疗糖尿病模型小鼠创面的研究显示,ADMSC 能够显著促进创面中血管生成,新生血管的形成促进供血,为损伤组织细胞修复再生提供充足的营养,进而加速创面修复^[12]。Jeon 等^[13]利用人脐带 MSC (UCMSC) 的代谢培养基来培养皮肤 Fb,可明显促进 Fb 的增殖迁移。此研究认为干细胞主要是通过促进细胞的增殖和迁移来促进创面修复。

1.3 细胞治疗对不同创面修复阶段的影响

创面修复过程一般可分为 4 个阶段,包括止血、炎症反应、增生、组织重塑阶段,这几个阶段过渡时没有明显标志,两两重叠,在整个创面修复过程中交错发生着复杂的生化过程。大量研究验证了 MSC 可以分泌多种生长因子,包括 bFGF、KGF、VEGF、TGF- β_1 、IGF-I、血小板源性生长因子(PDGF)和 IL-6 等。这些生长因子在不同的创面修复阶段具有不同作用。在炎症反应阶段 TGF- β 和 PDGF 能够刺激 Fb,诱导胶原、黏多糖和蛋白聚糖的合成。在炎症反应阶段和增生阶段中,TGF- β_1 、PDGF、IL-1 和其他细胞生长因子可以刺激在创伤修复过程中发挥重要作用的中性粒细胞、巨噬细胞和白细胞向创面迁移^[14],增强其吞噬和分泌功能,中性粒细胞会产生 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6^[15],加强炎症反应,提高创面自身的抗感染能力。增生阶段是上皮组织和血管再生以及纤维素增生的过程,TGF- β 、bFGF、EGF、KGF、VEGF 等因子促进血管和上皮再生^[16]。TGF- β_1 、PDGF 促进 Fb 迁移,纤维素增生促进 ECM 沉积,在创面部位形成肉芽组织^[14]。增生阶段形成的 ECM 排列紊乱,在组织重塑期重新排列,血管生成能力下降,瘢痕代替肉芽组织。在组织重塑阶段使用 MSC,可以增加创面张力,减少瘢痕增生,缓解瘢痕挛缩,并促进胶原蛋白的表达^[17]。MSC 在这个过程中抑制 TGF- β_1 、TGF- β_2 的作用,促进 TGF- β_3 的表达,减少瘢痕增生^[18]。MSC 可促进 III 型胶原蛋白的表达^[19],在组织重塑阶段会产生 III 型胶原蛋白逐渐取代 I 型胶原蛋白,形成交联胶原组织矩阵收缩瘢痕。通常在瘢痕情况轻微的组织中 III 型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白比值较高^[20]。细胞生长因子如 EGF、HGF、VEGF、FGF、KGF 等能够促进基质金属蛋白酶(MMP)的表达,MMP 在组织重塑阶段可以降解胶原和 ECM,改善瘢痕状态^[21]。

2 细胞外泌体对创面修复的影响

基于细胞治疗的机制研究,最近几年引发了大量研究人员对细胞旁分泌机制的研究热情。研究显示细胞信息交流过程中,有一种富含生物活性因子的微型膜性囊泡,作为载体在细胞间进行信号转导,在不同种类的细胞中,产生的囊泡的种类功能也有差异^[22]。人们根据微型膜性囊泡的产生方式将其分为 2 种类型:一种由细胞向外分泌产生,称之为外泌体;另一种为浆细胞膜脱落形成的小泡,称为微囊泡。外泌体是目前研究较多、功能性较强的微型囊泡。外泌体是由体内活细胞通过“内吞—融合—外排”等调控过程所形成的直径为 30~150 nm 的双层膜结构小囊泡,其表面富含胆固醇、神经鞘磷脂、神经酰胺等脂类物质,囊泡内可携带大量的生物活性物质,如核酸、蛋白质和糖类等,经选择包装,在细胞微环境中发挥重要作用^[23]。外泌体通过转运遗传物质和蛋白质调节受体细胞功能,表现出与细胞作用相似的功能,并且没有免疫原性和恶性转化危险,用于组织再生治疗比直接使用细胞治疗更加安全,更具有使用前景。已有较多研究显示细胞外泌体在促进创面修复中发挥了重要作用。

2.1 外泌体促进创面修复

内皮祖细胞(EPC)是内皮细胞的前体细胞,能够增强糖尿病患者创面新血管的形成,促进创面修复。Zhang 等^[24]的研究显示由人 UCMSC 诱导分化的 EPC 产生的外泌体,可治疗糖尿病大鼠创面,促进创面血管生成,加速创面修复。EPC 来源的外泌体参与内皮细胞的增殖、迁移,促进血管形成。该外泌体显著改变了胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 通路上的基因表达,激活 ERK1/2 通路有助于皮肤损伤修复。另有研究显示培养口腔上皮细胞膜片的培养基中分离出的外泌体,可加快大鼠全层皮肤损伤创面的愈合,同时观察到连续给予低剂量外泌体的治疗效果优于一次性给予大剂量外泌体的治疗效果^[25]。

2.2 外泌体抑制瘢痕增生

利用 ADMSC 来源的外泌体治疗皮肤损伤时,可见 Fb 融合外泌体,促进细胞的增殖和迁移,并能促进胶原蛋白的合成,同时上调神经钙黏着蛋白、细胞周期蛋白 1、增殖细胞核抗原、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白基因的表达。在小鼠全层皮肤损伤模型中观察到 ADMSC 来源的外泌体会迁移到受损的软组织区域,加速创面修复。外泌体作用于创面修复初期时,会提高 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的表达,但在创面修复晚期会抑制胶原蛋白的表达,减少瘢痕产生^[26]。Zhao 等^[27]研究显示加入高质量浓度(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的人羊膜上皮细胞来源的外泌体激活 MMP-1 很大程度上消除了 ECM 沉着,抑制瘢痕增生。还有研究显示 UCMSC 在小鼠全层皮肤损伤模型中能减少瘢痕形成^[28]。其中发挥重要作用的是 UCMSC 来源外泌体,尤其是外泌体中包含的微小 RNA。通过高通量测序和功能分析显示富含微小 RNA (微小 RNA 21、微小 RNA 23a、微小 RNA 125b、微小 RNA 145)的外泌体,可通过抑制 TGF- β_2 /Smad2 信号通路来抑制 Fb 形成^[28]。

2.3 基因修饰后的外泌体对创面修复作用增强

有研究显示大鼠烧伤后炎症反应明显增强,表现为上调 TNF- α 、IL-1 β 的表达以及下调 IL-10 的表达。UCMSC 来源的外泌体中的微小 RNA181c 在调控炎症反应方面有重要作

用。过表达微小 RNA181c 通过下调 Toll 样受体 4 信号通路中级联蛋白的表达,减少烧伤引起的炎症反应^[29]。Tao 等^[30]研究显示滑膜源性 MSC (SMSC) 能够促进 Fb 的增殖但不促进血管生成,但过表达微小 RNA126-3p 的 SMSC 产生的外泌体,能够促进血管的生成。同时研究显示,过表达微小 RNA126-3p 的 SMSC 产生的外泌体能够刺激人皮肤 Fb 和人微血管内皮细胞的增殖和迁移,这种促进存在剂量依赖效应。另在糖尿病大鼠模型中观察到过表达微小 RNA126-3p 的 SMSC 产生的外泌体可加速皮肤再植,激活血管再生,促进胶原蛋白生成。

3 PRP 对创面修复的影响

PRP 是将全血离心后富含血小板的血浆浓缩物,其含有极高浓度的生长因子、细胞因子蛋白和多肽等物质,如 VEGF、IGF、PDGF、FGF、TGF- β 、IL-1、纤维蛋白、骨粘连蛋白等,这些物质能够促进细胞增殖分裂,调节炎症反应,促进血管和胶原生成,改善创面微环境从而促进创面修复^[31]。

3.1 PRP 促进创面修复的机制研究

很多创面损伤的动物模型,包括鼠、兔、狗、猪和马等,利用 PRP 治疗都具有明显的促创面修复作用^[32],且 PRP 在治疗过程中不会引发肿瘤^[33]。创面愈合过程包括细胞的增殖迁移、血管再生以及 ECM 形成的复杂过程,在这些过程中都离不开细胞生长因子的作用。PRP 促进创面愈合的作用主要体现在 PRP 中含有大量的生长因子,能够明显促进细胞的增殖、分化,促炎症反应和具有趋化性。PRP 中的多种因子参与调控细胞增殖、分化以及炎症反应等的信号通路,共同作用促进创面愈合。PRP 具有刺激加速组织愈合的强大作用,在创面修复治疗中发挥较好的效果^[34],而它本身可来源于自体,免疫原性低,对机体刺激性伤害小。

3.2 PRP 在创面修复中的临床应用

在临床上 PRP 已被广泛应用于各种组织修复中,对慢性创面如糖尿病创面、慢性皮肤溃疡创面、动脉型溃疡及结节性动脉炎创面的治疗具有较好的效果^[35]。利用二氧化碳点阵激光对皮肤进行修复时,联合使用 PRP 可减少红疹、加速创面修复过程。有研究应用 PDGF 治疗糖尿病足、VEGF 治疗神经性足溃疡、FGF 治疗烧伤创面,利用 TGF- β 控制瘢痕增生等^[36],但导致慢性创伤的因素很多,应用单一外源性因子治疗,不会对愈合结果产生明显影响。

3.3 PRP 与干细胞治疗效果的对比研究

PRP 和 MSC 对创面修复都有明显作用,研究人员通过大量实验对比了这 2 种方法对创面修复的影响。体外研究显示将 ADMSC 与 PRP 共培养时,加入 5% 或 20% 的 PRP 能够明显促进 ADMSC 的生长,与此同时,共培养的 ADMSC 中 IL-6、IL-8、IL-10、VEGF 和 γ 干扰素的表达量显著提高^[37]。有学者通过大鼠全层皮肤损伤模型对比 PRP 和 ADMSC 对创面修复的作用,结果显示 PRP 组创面修复相关指标明显优于 ADMSC 组^[38]。有学者也对比研究了 PRP 联合 ADMSC 诱导的角质形成样细胞 (KLC),单独应用 PRP、KLC 以及不治疗对糖尿病大鼠烫伤创面修复的影响,结果显示 PRP 联合 KLC 的治疗效果最佳^[39]。PRP 和干细胞在临床应用中各存利弊。PRP 可由患者自身血液中提取,没有免疫排斥反

应,分离速度快,但获取的数量较少,大面积创面或慢性创面患者不适宜长期使用该种治疗方法。干细胞需在体外分离培养,可收获量大,但细胞培养周期较长。

4 总结与展望

创面修复是复杂的生理生化过程,其中炎症反应阶段的长短对创面的愈合有重要的影响,在这个时期对创面施以细胞水平治疗,可以刺激机体加速炎症反应,缩短炎症反应时间,同时促进创面血管生成,为创面修复提供充分的养分。可用于治疗创面的干细胞种类较多,如 BMSC、ADMSC、UCMSC 等。脂肪来源的基质血管成分细胞 (SVF),它可经脂肪组织消化获得,由多种类型细胞构成,不需要体外培养。将 SVF 移植至创面上,不仅可以募集细胞向创面迁移,而且可以分泌 ECM 和促进创面生长的生长因子^[40]。由于 SVF 分离简单快速,可以在手术过程中制备并应用,因此 SVF 是进行细胞治疗的理想选择。

临床不同患者患有不同的基础性疾病,这加剧了创面修复的复杂性。是否能够通过细胞进行基因修饰,过表达某些能够促进创面修复以及治疗某些疾病的基因,从而缓解基础疾病对创面修复的影响,同时加快创面修复治疗值得研究。但人们对于细胞治疗创面还有很多争议,而由细胞分泌产生的外泌体,可以发挥类似细胞治疗的作用,避免直接使用细胞治疗的有关风险。PRP 在临床上应用效果良好,但限于患者自身营养情况,获取有限。未来可结合干细胞、外泌体和 PRP 共同作用,研讨出促进创面修复的最佳治疗方案。

目前,干细胞、外泌体以及 PRP 在创面修复研究上多数处于动物实验或临床试验阶段,没有统一的质量控制体系或创面使用指南。其在创面修复中的应用还需注意以下几个问题:提取分离制备干细胞、外泌体以及 PRP 的规范化还需更多的探索;创面自身条件,仍需对创面施以干细胞、外泌体以及 PRP 治疗的剂量、方法、用药时间及安全性进行评估;需根据不同患者创面的情况制订合适的可行性高的治疗方案。随着对创面修复研究的不断深入,加快创面修复不是唯一的重点,对严重创伤皮肤功能的恢复治疗也有待进一步研究,从而实现加速创面修复并恢复皮肤功能的双重愿景,为大面积皮肤损伤患者带来福音!

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mora C, Serzanti M, Consiglio A, et al. Clinical potentials of human pluripotent stem cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 33(4): 351-360. DOI: 10.1007/s10565-017-9384-y.
- [2] Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 37. DOI: 10.1186/s13287-016-0303-6.
- [3] Li Z, Maitz P. Cell therapy for severe burn wound healing [J]. *Burns Trauma*, 2018, 6: 31. DOI: 10.1186/s41038-018-0117-0.
- [4] Makarevich PI, Boldyreva MA, Gluhanyuk EV, et al. Enhanced angiogenesis in ischemic skeletal muscle after transplantation of cell sheets from baculovirus-transduced adipose-derived stromal cells expressing VEGF165 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 204. DOI: 10.1186/s13287-015-0199-6.
- [5] Pratheesh MD, Gade NE, Nath A, et al. Evaluation of persistence

- and distribution of intra-dermally administered PKH26 labelled goat bone marrow derived mesenchymal stem cells in cutaneous wound healing model [J]. *Cytotechnology*, 2017, 69 (6): 841-849. DOI: 10.1007/s10616-017-0097-0.
- [6] Wu Y, Chen L, Scott PG, et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis [J]. *Stem Cells*, 2007, 25 (10): 2648-2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226.
- [7] Gnecci M, Zhang Z, Ni A, et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy [J]. *Circ Res*, 2008, 103 (11): 1204-1219. DOI: 10.1161/circresaha.108.176826.
- [8] Cabral J, Ryan AE, Griffin MD, et al. Extracellular vesicles as modulators of wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129: 394-406. DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.018.
- [9] Chen L, Tredget EE, Wu PY, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (4): e1886. DOI: 10.1371/journal.pone.0001886.
- [10] Ma T, Sun J, Zhao Z, et al. A brief review: adipose-derived stem cells and their therapeutic potential in cardiovascular diseases [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 124. DOI: 10.1186/s13287-017-0585-3.
- [11] Li Y, Zhang W, Gao J, et al. Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7 (1): 102. DOI: 10.1186/s13287-016-0356-6.
- [12] Seo E, Lim JS, Jun JB, et al. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing [J]. *J Transl Med*, 2017, 15 (1): 35. DOI: 10.1186/s12967-017-1145-4.
- [13] Jeon YK, Jang YH, Yoo DR, et al. Mesenchymal stem cells' interaction with skin: wound-healing effect on fibroblast cells and skin tissue [J]. *Wound Repair Regen*, 2010, 18 (6): 655-661. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00636.x.
- [14] Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, et al. Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2 (5): 215-224. DOI: 10.1089/wound.2012.0406.
- [15] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (265): 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [16] Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing [J]. *Clin Dermatol*, 2007, 25 (1): 9-18. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
- [17] Hu MS, Borrelli MR, Lorenz HP, et al. Mesenchymal stromal cells and cutaneous wound healing: a comprehensive review of the background, role, and therapeutic potential [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 6901983. DOI: 10.1155/2018/6901983.
- [18] Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring [J]. *J Cell Sci*, 1995, 108 (Pt 3): 985-1002.
- [19] Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair [J]. *Stem Cells*, 2004, 22 (5): 812-822. DOI: 10.1634/stemcells.22-5-812.
- [20] Yeh CJ, Chen CC, Leu YL, et al. The effects of artocarpin on wound healing: in vitro and in vivo studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 15599. DOI: 10.1038/s41598-017-15876-7.
- [21] Goodarzi P, Alavi-Moghadam S, Sarvari M, et al. Adipose tissue-derived stromal cells for wound healing [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1119: 133-149. DOI: 10.1007/5584_2018_220.
- [22] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (3): 195-208. DOI: 10.1038/nri3622.
- [23] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication [J]. *J Proteomics*, 2010, 73 (10): 1907-1920. DOI: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.
- [24] Zhang J, Chen C, 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.
- [25] Sjöqvist S, Ishikawa T, Shimura D, et al. Exosomes derived from clinical-grade oral mucosal epithelial cell sheets promote wound healing [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8 (1): 1565264. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565264.
- [26] 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.
- [27] Zhao B, Zhang Y, Han S, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation [J]. *J Mol Histol*, 2017, 48 (2): 121-132. DOI: 10.1007/s10735-017-9711-x.
- [28] Fang S, Xu C, Zhang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal micRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor-beta/SMAD2 pathway during wound healing [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5 (10): 1425-1439. DOI: 10.5966/sctm.2015-0367.
- [29] Li X, Liu L, Yang J, et al. Exosome derived from human umbilical cord mesenchymal stem cell mediates mir-181c attenuating burn-induced excessive inflammation [J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 72-82. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.030.
- [30] Tao SC, Guo SC, Li M, et al. Chitosan wound dressings incorporating exosomes derived from microRNA-126-overexpressing synovium mesenchymal stem cells provide sustained release of exosomes and heal full-thickness skin defects in a diabetic rat model [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (3): 736-747. DOI: 10.5966/sctm.2016-0275.
- [31] Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications [J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37 (11): 2259-2272. DOI: 10.1177/0363546509349921.
- [32] Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management [J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9 (1): e10. DOI: 10.3390/jfb9010010.
- [33] Omar NN, El-Tawdi AH, Tash RF, et al. Tumor potential in rat wounds after short- and long-term administration of platelet-rich plasma [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31 (4): 889-899.
- [34] Gonchar IV, Lipunov AR, Afanasov IM, et al. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12 (2): 189-194. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.007.
- [35] Yotsu RR, Hagiwara S, Okochi H, et al. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma [J]. *J Dermatol*, 2015, 42 (3): 288-295. DOI: 10.1111/1346-8138.12777.
- [36] Long DW, Johnson NR, Jeffries EM, et al. Controlled delivery of platelet-derived proteins enhances porcine wound healing [J].

J Control Release, 2017, 253: 73-81. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.021.

[37] D'Esposito V, Passaretti F, Perruolo G, et al. Platelet-rich plasma increases growth and motility of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and controls adipocyte secretory function[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(10): 2408-2418. DOI: 10.1002/jcb.25235.

[38] Aydin O, Karaca G, Pehlivanli F. Platelet-rich plasma may offer a new hope in suppressed wound healing when compared to mesenchymal stem cells[J]. J Clin Med, 2018, 7(6): e143. DOI: 10.3390/jcm7060143.

[39] Hosseini Mansoub N, Gürdal M, Karadadaş E, et al. The role of PRP and adipose tissue-derived keratinocytes on burn wound healing in diabetic rats[J]. Bioimpacts, 2018, 8(1): 5-12. DOI: 10.15171/bi.2018.02.

[40] Suga H, Matsumoto D, Inoue K, et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue[J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 122(1): 103-114. DOI:10.1097/PRS.0b013e31817742ed.

(收稿日期:2018-08-02)

本文引用格式

李芳,李全,王凌峰. 间充质干细胞与外泌体和富血小板血浆在创面修复中的作用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(10): 764-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.10.012.

Li F, Li Q, Wang LF. Advances in the research of effects of mesenchymal stem cells, exosomes, and platelet-rich plasma in wound repair[J]. Chin J Burns, 2019, 35(10): 764-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.10.012.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊关于照片图的要求

照片图用于提供客观证据,包括人体照片、动物照片、标本照片、色谱图、光谱图和影像学图片。基本要求:(1)清晰度。原片肉眼观察清晰、层次分明、影调适中、无杂乱背景。(2)对比度。良好的黑白度比较应是黑白分明、境界清晰。特殊要求:(1)人体照片,只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片,若不需显示眼部或阴部,应加以遮盖。(2)病理组织图,应注明染色方法、放大倍数(在左下角或右上角加注标尺)。显微照片中使用的符号、箭头或字母应与背景有很好的对比度。(3)实物照片,涉及尺寸者应附有表示目的物尺寸大小的标度。(4)X线片,需部位明确,肢体照片应带上一端关节,胸片应包括肺尖或肋膈角、横膈。(5)家族性染色体图谱或基因图谱,是个人或家属的隐私材料,投稿时需提供当事人或亲属的书面同意书。此外,引用已发表的图需注明出处,并提供版权所有人同意使用该图的书面材料。

本刊编辑委员会

· 消息 ·

首届“亿帆杯”瘢痕药物防治有奖征文通知

瘢痕是一项国际难题,增生性瘢痕或瘢痕疙瘩可出现瘙痒、疼痛等不适症状,影响容貌,甚至导致严重的功能障碍。为倡导广大医师关注我国瘢痕领域防治工作,促进药物在瘢痕防治中的合理应用,为今后进一步制订规范打下基础,中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组联合亿帆医药股份有限公司举办首届“亿帆杯”瘢痕药物防治有奖征文活动。凡有关瘢痕防治的研究进展、药物干预瘢痕的基础研究、临床观察、临床应用等的学术论文均可参加本次征文活动,欢迎各位专家、学者、临床医务工作人员踊跃参与。

文稿请以电子文件形式发送至邮箱 zhengwen@yifanyy.com,邮件主题请注明:“亿帆杯瘢痕药物防治”征文+作者名+医院+科室名;联系人:杨清媛,电话:18628239592,截稿时间:2020年6月30日。本则通知详情请见《中华烧伤杂志》官网 http://www.zhsszz.org/“公告与动态”板块。

中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组
亿帆医药股份有限公司

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
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