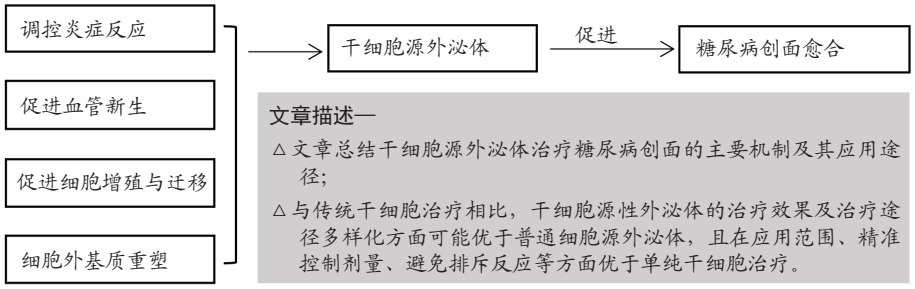
干细胞源外泌体促进糖尿病创面愈合的机制及应用

https://doi.org/10.12307/2022.153
投稿日期：2020-09-27
送审日期：2020-09-28
采用日期：2020-11-09
在线日期：2021-03-31
中图分类号：
R459.9；R318；R622+.9
文章编号：
2095-4344(2022)07-01113-06
文献标识码：A

张璟琳，冷 敏，朱博恒，汪 虹

文章快速阅读：



文章描述—

△文章总结干细胞源外泌体治疗糖尿病创面的主要机制及其应用途径；

△与传统干细胞治疗相比，干细胞源性外泌体的治疗效果及治疗途径多样化方面可能优于普通细胞源外泌体，且在应用范围、精准控制剂量、避免排斥反应等方面优于单纯干细胞治疗。

文题释义：

外泌体：一种细胞外囊泡，直径在30−200 nm之间，其内含有DNA、mRNA、miRNA、蛋白质、脂质等。当多泡小体与质膜融合时，可通过胞外分泌进入细胞外腔，穿过细胞或组织到达不同位置发挥作用。

糖尿病性难愈创面：是最常见的糖尿病并发症之一，主要由于体内高糖环境和多种生物学因素共同作用导致创面形成，大多难以治愈，以糖尿病足为代表，多数患者面临着截肢风险，其主要机制有晚期糖基化终末产物相关学说、炎性浸润、血管生成障碍、外周神经功能障碍等。

摘要

背景：外泌体是成体干细胞旁分泌的重要活性成分之一，为干细胞“非细胞”治疗提供了基础，干细胞来源外泌体可通过不同机制促进糖尿病创面愈合。

目的：总结干细胞源外泌体在治疗糖尿病创面中的主要机制及其应用途径。

方法：用计算机检索PubMed数据库、Web of Science数据库、FMRS外文医学信息资源检索平台等英文数据库及中国知网、万方数据知识服务平台等中文数据库，检索范围从建库至2020年9月发表的文献，英文检索词为“stem cells，exosomes，wound healing，cell proliferation，neovascularization，inflammation，extracellular matrix，therapeutic use”，中文检索词为“干细胞，外泌体，伤口愈合，细胞增殖，血管新生，炎症，细胞外基质，治疗应用”。根据纳入和排除标准最终纳入66篇文献进行结果分析。

结果与结论：①总结了干细胞源外泌体通过调节炎症、促进血管新生、再上皮化和细胞外基质重塑等方面促进糖尿病伤口愈合；②列举了干细胞源外泌体在糖尿病创面中的应用途径；③干细胞源外泌体能避免干细胞治疗糖尿病创面的免疫性反应，并且其对糖尿病创面的调控范围更广、效果更优；④目前干细胞源外泌体在糖尿病创面中的应用还存在一些问题，例如：干细胞源外泌体分离纯度低、分离成本高、生产效率低、到达目的区域的途径以及损耗率、扩散效率等。

关键词：干细胞；外泌体；糖尿病创面；细胞增殖；血管生成；创面愈合；组织工程；综述

Mechanism and application of stem cell-derived exosomes in promoting diabetic wound healing

Zhang Jinglin, Leng Min, Zhu Boheng, Wang Hong

Department of Burns, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Burn Institute of Yunnan Province, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Zhang Jinglin, Master candidate, Physician, Department of Burns, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Burn Institute of Yunnan Province, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Corresponding author: Wang Hong, Master, Chief physician, Department of Burns, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Burn Institute of Yunnan Province, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Abstract

BACKGROUND: The exosomes are one of important active components of adult stem cells paracrine, providing the basis for stem cell “non-cellular” treatment. Exosomes from stem cells can play different roles in the wound through different mechanisms to promote the healing of diabetic wounds.

OBJECTIVE: To summarize the main mechanism and application of stem cell derived exosomes in the treatment of diabetic wounds.

METHODS: Computers were used to retrieve English databases such as PubMed database, Web of Science database, FMRS foreign language medical information resource retrieval platform, and Chinese databases such as CNKI and Wanfang Data Knowledge Service Platform. The retrieval scope was from

昆明医科大学第二附属医院烧伤科，云南省烧伤研究所，云南省昆明市 650101

第一作者：张璟琳，女，1995 年生，陕西省西安市人，汉族，昆明医科大学在读硕士，医师，主要从事创面修复、整形等方面的研究。

通讯作者：汪虹，硕士，主任医师，昆明医科大学第二附属医院烧伤科，云南省烧伤研究所，云南省昆明市 650101

https://orcid.org/0000-0003-2358-4363(张璟琳)

基金资助：国家自然科学基金地区科学基金项目 (81660321)，项目负责人：汪虹；云南省科技厅－昆明医科大学应用基础研究联合专项资助项目 [2017FE468(-177)]，项目负责人：汪虹

引用本文：张璟琳，冷敏，朱博恒，汪虹 . 干细胞源外泌体促进糖尿病创面愈合的机制及应用 [J]. 中国组织工程研究，2022，26(7):1113-1118.

the inception of the database to September 2020. The English and Chinese search terms were “stem cells, exosomes, wound healing, cell proliferation, neovascularization, inflammation, extracellular matrix, therapeutic use”. According to the inclusion and exclusion criteria, 66 articles were included and the results were analyzed.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) It is summarized that stem cell-derived exosomes can promote diabetic wound healing by regulating inflammation, promoting neovascularization, re-epithelialization and remodeling of extracellular matrix. (2) The application of stem cell-derived exosomes in diabetic wounds was listed. (3) The exosomes from stem cells can avoid the immune response of stem cells in the treatment of diabetic wounds, and the genetic material of stem cells carried by them is more widely regulated and more effective than that from ordinary cells in the treatment of diabetic wounds. (4) At present, the application of stem cell derived exosomes in diabetes wounds still has some problems, such as low purity, high cost of separation, low production efficiency, and the way to reach the target area, loss rate and diffusion efficiency.
Key words: stem cell; exosomes; diabetic wound; cell proliferation; neovascularization; wound healing; tissue engineering; review

Funding: *National Natural Science Foundation of China Regional Science Foundation Supported Project, No. 81660321 (to WH); Yunnan Provincial Department of Science and Technology - Kunming Medical University Applied Basic Research Joint Special Funding Project, No. 2017FE468(-177) (to WH)*
How to cite this article: *ZHANG JL, LENG M, ZHU BH, WANG H. Mechanism and application of stem cell-derived exosomes in promoting diabetic wound healing. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(7):1113-1118.*

0 引言 Introduction

糖尿病创面常由糖尿病神经病变、周围血管疾病、感染、创伤等多种因素交互作用而引起，通常会出现创面愈合不良，最终导致严重的足部溃疡、伤口坏疽甚至截肢，给患者造成了心理、生理及经济上的极大负担。糖尿病创面等慢性溃疡发生率逐年增高，糖尿病创面的治疗是临床工作中的难点。干细胞疗法被认为是一种有前途的方法，但应用干细胞存在许多弊端，例如存在排斥反应、有致癌风险等。近年来，外泌体作为无细胞替代物受到科研人员的关注[1]。

外泌体是一种细胞外囊泡，直径在 30–200 nm 之间。除此之外，细胞外囊泡还包括直径在 200–1 000 nm 的微囊泡和直径大于 1 000 nm 的凋亡小体[2]。几乎所有的活细胞都可以分泌外泌体，且外泌体广泛存在于细胞培养上清液及多种体液中。外泌体内包含大量遗传信息和丰富的 RNA 种类，包括 DNA、蛋白质、mRNA、miRNA、rRNA、lncRNA、tRNA、piRNA、snRNA、snoRNA 等[3-4]。外泌体转运核酸的能力使其成为基因治疗的理想载体，其可携带特定 DNA 或 RNA 运送至靶细胞中发挥作用。当外泌体释放到细胞外环境后，其主要通过 3 种方式进行信息交换和传递，分别为近分泌、旁分泌、内分泌。外泌体内的生物活性物质被受体细胞摄取后会通过多种方式来影响受体细胞的表型及功能，不同来源的外泌体因其内含物不同可发挥不同功能，即使从单个细胞系中提取的外泌体其形态也不同，可能存在具有不同特定功能的外泌体亚群[5]。

许多因素均可影响糖尿病伤口愈合，包括持续炎症、角质形成细胞和成纤维细胞的增殖、迁移减少及迁移能力降低[6]、血管新生减少[7-8]。因此，要解决糖尿病创面难愈合，最重要的就是解决其持续炎症反应、细胞增殖与迁移调控受损、血管新生减少及细胞外基质重塑等方面的问题。据报道，干细胞源性外泌体具有调节炎症、促进血管新生、再上皮化和细胞外基质重塑的能力。文章就干细胞源外泌体促进糖尿病创面愈合的主要机制及其应用途径进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 **资料来源** 应用计算机检索 PubMed 数据库、Web of Science 数据库、FMRS 外文医学信息资源检索平台等英文数据库及中国知网、万方数据知识服务平台等中文数据库，检索范围是从建库至 2020 年 9 月发表的文献，英文检索词为“stem cells，exosomes，wound healing，cell proliferation，re-epithelialization，neovascularization，inflammation，extracellular matrix，therapeutic use”，中文检索词为“干细胞，外泌体，伤口愈合，细胞增殖，血管新生，炎症，细胞外基质，治疗应用”。

1.2 入选标准

纳入标准：①有关外泌体、干细胞研究、伤口愈合、糖尿病创面一般性质的文献；②有关干细胞源外泌体应用于糖尿病创面的相关研究；③相同领域中观点明确、原创性高、论据可靠的高水平文章。

排除标准：①重复性研究；②与研究目的无关的文献；③无法获取完整资料的文献。

1.3 **数据的提取** 浏览所有文章的标题及摘要，不能判断文献质量的需阅读全文，根据纳入及排除标准提取干细胞源外泌体在糖尿病创面中应用的文章数据，见**图 1**。

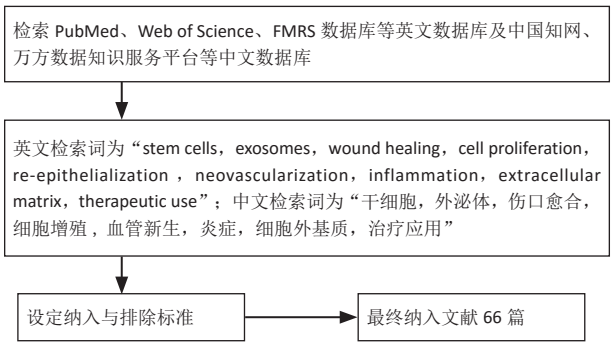


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

外泌体内常含具有生物活性的蛋白质和遗传信息，在进入靶细胞后可以对糖尿病创面愈合发挥一些作用。干细胞源外泌体促进糖尿病创面愈合的机制可为 4 类，见**图 2**。

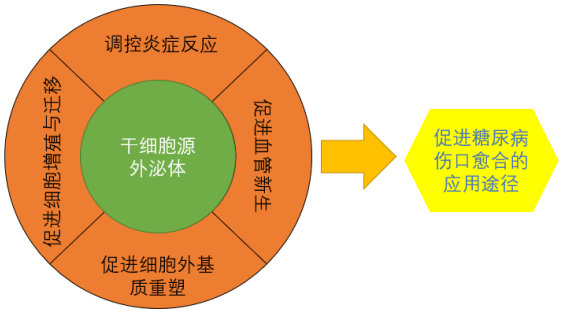


图 2 | 干细胞源外泌体 4 种不同机制及应用途径

2.1 **调控炎症反应** 炎症在协调伤口愈合和再生中具有重要作用。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells，MSCs) 具有强大的免疫调节功能，所以间充质干细胞分泌的外泌体可以产生适合

炎症消退的微环境以促进组织修复[9]。间充质干细胞来源外泌体被证实具有抗炎和抗凋亡的功能，且具有多种调节炎症的方式。

间充质干细胞来源外泌体内含有具有调节炎症反应的功能性 miRNA。例如，骨髓间充质干细胞来源外泌体中含有抑制促炎细胞因子的 miR-210[10]；人脐带间充质干细胞来源外泌体中有 miR-21，miR-146a 和 miR-181 三种与调节炎症有关的特定免疫相关 miRNA[9]。过表达 miR-210 的间充质干细胞来源外泌体通过 NF-κB 信号通路降低了白细胞介素 1β、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的表达。miR-21 在炎症消融中起着重要作用。在调控炎症过程中，miR-21 会沉默 PTEN 和 GSK3β 表达，抑制 NF-κB 的激活，提高 c-jun/AP1 活性，从而控制炎症反应并促进伤口愈合。在面对细菌感染时，miR-21 抑制抗炎巨噬细胞中的 PTEN 表达，导致 AKT 激活，使炎症缓解和伤口愈合。间充质干细胞来源外泌体中的 miR-146a 在限制过度炎症反应方面可能具有多种关键作用，miR-146a 可以作为先天免疫反应的关键调节因子，阻止几种促炎因子的表达，包括肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6 和干扰素 γ，还可能调节单核细胞亚群的动态变化。据报道，巨噬细胞和单核细胞中 miR-146 的转录增强可以减弱单核 / 巨噬细胞的激活，并抑制促炎巨噬细胞的反应，从而抑制 NF-κB 介导的炎症[11]。

间充质干细胞来源外泌体还可以通过拮抗炎症因子、抑制促炎因子的分泌来缓解炎症。据报道，间充质干细胞来源外泌体增强了 s-GAG 的合成，而白细胞介素 1β 抑制 s-GAG 的合成，并且间充质干细胞来源外泌体抑制了促炎因子白细胞介素 1β 诱导的一氧化氮和基质金属蛋白酶 13 的产生[12]。

间充质干细胞来源外泌体可通过诱导 M1 向 M2 型巨噬细胞极化来解决炎症[13]。有报道称，间充质干细胞来源外泌体能显著降低脂多糖诱导的巨噬细胞 M1 型活化标志肿瘤坏死因子 α 和一氧化氮合酶水平，提高 M2 型活化标志白细胞介素 10 和精氨酸酶 1 水平，调控巨噬细胞向 M2 型极化，从而发挥组织修复的功能[14]。

在调控高糖水平的炎症方面，干细胞源性外泌体发挥着不俗的作用。有报道称，脂肪间充质干细胞衍生的外泌体对链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病具有免疫调节 T 细胞炎症反应和减轻临床症状的作用，且免疫调节 T 细胞炎症主要表现在使白细胞介素 4、白细胞介素 10 和转化生长因子 β 水平显著增加，白细胞介素 17 和干扰素 γ 水平下降等方面[15]。间充质干细胞来源外泌体可介导巨噬细胞激活，而巨噬细胞源性外泌体又可通过抑制促炎酶和肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6 的分泌发挥抗炎作用。此外，巨噬细胞源性外泌体还显著增强了磷酸化 AKT 和血管内皮生长因子的表达，使高糖培养人静脉内皮细胞中 AKT/VEGF 信号通路激活，从而加速糖尿病伤口愈合[16]。

2.2 促进血管新生 缺血组织血管修复的主要机制是血管生成和血管新生[17]。血管生成是指在胚胎形成过程中，内皮祖细胞迁移到血管化部位，分化为内皮细胞，并聚集形成初始血管丛，而血管新生则是在愈合过程中为了恢复血循环，从现有血管的新毛细血管分支中生出萌芽[17]。血管新生是一种内源性修复机制，对伤口愈合和组织再生起关键性作用，而外泌体是细胞诱导的血管新生的关键旁分泌成分，所以要完成血管新生需要依赖外泌体来发挥作用。干细胞源外泌体可通过多种方式来促进血管新生，修复糖尿病创面。

干细胞源外泌体可通过传递促血管生成相关分子蛋白，刺激血管内皮细胞的增殖、迁移和管形成能力，以促进伤口愈合。例如，经内皮祖细胞衍生外泌体刺激的内皮细胞会增加成纤维细胞生长因子 1、血管内皮生长因子 A、血管内皮生长因子受体 2、血管生成素 1、E- 选择素、趋化因子 16、内皮型一氧化氮合酶和白细胞介素 8 等血管生成相关分子的表达[18]。据报道，间充质干细胞来源外泌体在体外增加血管内皮生长因子和缺氧诱导因子 1α 的表达，显著增强了股骨骨折大鼠模型的血管新生[19]。月经血间充质干细胞来源外泌体通过上调血管内皮生长因子 A 表达增强新血管生成[13]。这些血管生成相关分子会刺激内皮祖细胞迁移及形成毛细血管网，从而促进大鼠伤口愈合[20]。内皮祖细胞衍生的外泌体不仅可以通过表达血管新生分子促进正常小鼠的创面愈合过程，还可以促进糖尿病大鼠皮肤伤口的修复和再生[18，21]。

人类尿液干细胞来源外泌体中也富含与伤口愈合相关的生物过程调控相关蛋白质。JIANG 等[22]发现尿液干细胞来源外泌体包含转化生长因子 β1、血管生成素和骨形态发生蛋白 7 等，它们可能与血管新生和细胞存活有关。尿液干细胞来源外泌体中含有促血管生成蛋白 DMBT1，可通过转移 DMBT1 蛋白促进糖尿病小鼠伤口愈合[23]。

干细胞来源外泌体中有促进血管新生的关键功能性 miRNA，将其转运至靶细胞以改善功能或激活内源性修复机制来治疗糖尿病创面。据报道，来自脐血的人内皮祖细胞系和来自永生的脂肪源间充质干细胞系的微囊泡中存在促血管生成的 miRNA：miR-126、miR-296、miR-378 和 miR-210[24]。例如，内皮祖细胞来源外泌体中 miR-126 激活 Raf/ERK 信号，通过下调 SPRED1 表达，促进了内皮细胞的增殖、迁移和血管生成能力[25]。脂肪间充质干细胞来源外泌体中含有一些促血管生成的微小 RNA 如 miR-126，miR-130a 和 miR-132，从而使其表现出体外促血管生成特性[26]。诱导多能干细胞衍生的内皮细胞源外泌体中富含 miR-199b-5p，其可增强缺血部位的微血管密度和血液灌注[27]。人类胚胎干细胞的外泌体中高度富集 miR-200a，通过下调 Keap1 负调控 Nrf2 的表达，可促进衰老小鼠的背部压力性溃疡伤口闭合并增强血管新生[28]。

干细胞来源外泌体发挥促进血管新生的途径也各有不同。间充质干细胞来源外泌体通过调节 AKT/eNOS 途径促进了靶向受体内皮细胞增强血管生成的功能[29]。间充质干细胞来源外泌体也可激活 Wnt/β-catenin 诱导血管生成，Wnt4 会在内皮细胞中诱导 β-catenin 核转位并发挥促血管生成作用[30]。内皮祖细胞来源外泌体是通过激活 Erk1/2 信号传导来改变基因表达，从而显著促进内皮细胞的增殖、迁移[21]。LI 等[31]发现脂肪间充质干细胞来源外泌体过表达 Nrf2 时，可通过 SDF-1/CXCR7 的介导而增加对内皮祖细胞显著的保护作用，促进血管新生修复[32]，并且 Nrf2 过表达可以在高葡萄糖环境中促进内皮祖细胞的增殖和血管生成，治疗糖尿病大鼠脚上的伤口溃疡[31]。

干细胞来源外泌体经过处理后促进血管新生作用更加明显，且促进糖尿病创面愈合的效果也更明显。据报道，455 nm 的蓝光可有效促进与间充质干细胞共培养的人脐静脉血管内皮细胞的管形成，蓝光可以通过上调 miR-135b-5p 和 miR-499a-3p 增强其促血管生成能力，从而改善人脐带间充质干细胞来源外泌体的治疗效果[33]。通过 Akt 修饰的间充质干细胞来源外泌体显著加速内皮细胞增殖和迁移，通过激活血小板衍生生长因子 D，增强体外管状结构形成和体内血管形成[34]。低氧诱导的间充质干细胞来源外泌体中 miR-214 表达增加，可以通过抑制 ATM 基因的表达从而促进血管新生[35]。116MMU_CIRC_0000250 修饰的脂肪间充质干细胞来源外泌体通过 miR-128-3p/SIRT1 轴通路调节促进糖尿病小鼠创面愈合[36]。

由去铁胺预处理的间充质干细胞来源外泌体通过 miR-126 介导的 PTEN 下调激活 PI3K/AKT 信号通路，从而在体外刺激糖尿病大鼠的伤口愈合和血管生成[37]。

2.3 促进细胞增殖与迁移 干细胞源性外泌体可介导信息传递，促进成纤维细胞增殖，调节角质形成细胞的迁移，从而促进糖尿病伤口的愈合。

干细胞源性外泌体在促进成纤维细胞的增殖和迁移方面具有重要作用，并且不同干细胞来源的外泌体可通过不同方式分泌生长因子促进创面愈合。间充质干细胞来源外泌体激活了伤口愈合过程中几种重要的信号通路，例如 Akt 通路、ERK 通路和 STAT3 通路等，并诱导了多种生长因子蛋白的表达，如肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子 1、神经生长因子和基质细胞衍生因子 1 等来实现创面修复[38]。滑膜间充质干细胞在糖尿病大鼠模型中具有促进成纤维细胞增殖的能力。miR-126-3p 过表达的滑膜间充质干细胞来源外泌体以剂量依赖方式刺激了人真皮成纤维细胞的增殖，导致体内上皮再生加速，促进胶原蛋白成熟[39]。人诱导多能干细胞来源的间充质干细胞外泌体在体外以剂量依赖方式刺激了人皮肤成纤维细胞的增殖和迁移，且随着外泌体浓度的增加，Ⅰ、Ⅲ型胶原和弹性蛋白的分泌以及成纤维细胞的 mRNA 表达也增加[40]。脂肪间充质干细胞来源外泌体可以被成纤维细胞吸收并内化，通过 PI3K/Akt 信号通路促进成纤维细胞增殖和迁移并优化胶原蛋白沉积[41]，使基质金属蛋白酶 1、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β1 的 mRNA 和蛋白水平均升高，同时增加 N- 钙黏蛋白、细胞周期蛋白 1、增殖细胞核抗原和Ⅰ，Ⅲ胶原蛋白的基因表达[42]。人羊膜间充质干细胞来源外泌体中的 miR-135a 可促进成纤维细胞迁移，抑制 E- 钙黏着蛋白、N- 钙黏着蛋白、大型肿瘤抑制因子 2 的表达，并促进 α- 平滑肌肌动蛋白的表达[43]。

在再上皮化过程中角质形成细胞的迁移对于伤口愈合至关重要。干细胞源外泌体可通过不同的方式促进角质形成细胞的迁移，从而导致糖尿病创面愈合。例如，人循环纤维细胞分泌的外泌体能诱导糖尿病角质形成细胞的迁移和增殖，促进糖尿病小鼠创面的愈合[8]。有报道称，间充质干细胞来源外泌体可能通过调控 ERK、AKT 和 STAT3 蛋白的磷酸化而促进角质形成细胞增殖与迁移，且在处理时间为 48 h 和质量浓度为 50 mg/L 时效果最明显[44]。脂肪间充质干细胞来源外泌体可促进 HaCaT 细胞的增殖和迁移，抑制其凋亡。脂肪间充质干细胞来源外泌体可能通过 Wnt/β-catenin 信号传导在皮肤伤口愈合中发挥积极作用[45]。脂肪间充质干细胞来源外泌体中高表达 miR-21，其可以显著加速伤口愈合过程，并促进 HaCaT 细胞的迁移和增殖，此过程可能通过 PI3K/AKT 途径影响基质金属蛋白酶 2 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 蛋白表达，从而起到加速伤口愈合的作用[46]。

2.4 促进细胞外基质重塑 细胞外基质主要由胶原蛋白、纤维蛋白、弹性蛋白，层粘蛋白等组成，给细胞提供适宜的微环境，从而诱导细胞黏附、迁移、分化[47]。在愈合早期，胶原沉淀较为重要；而在愈合后期，基质重塑更为重要。细胞外基质的重塑通常需要持续 2 周至 1 年，而细胞外基质的产生和重塑是决定瘢痕形成程度的关键。

干细胞源外泌体可以调控细胞外基质，促进胶原的生成，从而减少瘢痕。有报道称，间充质干细胞来源外泌体可以增加Ⅲ型胶原与Ⅰ型胶原的比例及转化生长因子 β3 与转化生长因子 β1 的比例；间充质干细胞来源外泌体还可以降低Ⅰ型胶原与Ⅲ型胶原比例导致瘢痕形成较少。此外，间充质干细胞来源外泌体激活 ERK/MAPK 信号通路，导致基质金属蛋白酶 3 的表达增加、基质金属蛋白酶 3/ 金属蛋白酶组织抑制剂 1 比例增加，从而促进细胞外基质的重建，减少瘢痕形成，提高创伤愈合质量[48]。

在皮肤伤口愈合期间，肌成纤维细胞聚集是导致瘢痕过多的重要因素，干细胞源性外泌体可抑制肌成纤维细胞的生长和聚集从而抑制瘢痕形成。间充质干细胞来源外泌体可抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。人脐带间充质干细胞来源外泌体中的 miR-21、miR-23a、miR-125b 和 miR-145 通过 TGF-β2/ SMAD2 途径抑制 α- 平滑肌肌动蛋白和胶原沉积以此来抑制肌成纤维细胞生长，以达到抗瘢痕效果[49]。人脐带间充质干细胞来源外泌体不仅起到促进伤口愈合的信号加速器作用，而且还起到抑制瘢痕的信号制动作用。有报道称，人脐带间充质干细胞来源外泌体在皮肤再生的重塑阶段还能促进 Wnt/β-catenin 信号的自我调节，通过调节 YAP 表达来协调皮肤再生，限制皮肤细胞过度膨胀和抑制胶原蛋白沉淀[50]。

2.5 干细胞源外泌体在治疗糖尿病创面中的应用途径 干细胞源外泌体在治疗糖尿病伤口时，可配合换药、负压疗法等传统治疗方法加速伤口愈合。有报道称，外泌体移植可能适合于糖尿病足溃疡治疗的临床应用[31]。内皮祖细胞来源外泌体可促进皮肤损伤区的血管新生和成熟、激活 Erk1/2 信号通路、增强人微血管内皮细胞的成血管功能，从而提高糖尿病大鼠皮肤伤口愈合率，增强新生血管形成、表皮和胶原组织再生[51]。

在对大面积糖尿病伤口进行皮瓣修复时应用干细胞源外泌体可以减少皮瓣坏死。有报道称，对缺血性坏死的组织缺损进行皮瓣移植时，间充质干细胞来源外泌体可以有效促进缺血皮瓣成活，减少皮瓣坏死[52]。脂肪间充质干细胞来源外泌体可通过转运白细胞介素 6 来激活 STAT3 通路从而显著提高皮瓣的毛细血管密度和皮瓣的存活率[53]。

将干细胞来源外泌体结合到多功能敷料中，在伤口愈合这一方面有巨大潜力。为了解决如何让外泌体在组织中持续释放的问题，研究人员研发出了具有刺激响应性的脂肪间充质干细胞来源外泌体的 FHE 水凝胶和 FEP 水凝胶支架，经证实其确有使创面快速愈合的能力且效果优于单一外泌体治疗，并减少瘢痕形成[54-55]。

此外，在将干细胞源外泌体作为新型无细胞疗法治疗各种疾病时，评估其安全性和毒性是非常重要的。研究人员用脂肪间充质干细胞分泌的外泌体来评估毒理学特征，包括皮肤过敏、光敏化、眼睛和皮肤刺激以及急性口服毒性，结果表明脂肪间充质干细胞来源外泌体可以安全用于局部治疗，并且可以潜在地用作治疗剂、化妆品成分或用于其他生物学用途[56]。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

干细胞源外泌体通过调节炎症、促进血管新生、再上皮化和细胞外基质重塑等方面促进糖尿病伤口愈合，并且干细胞源性外泌体治疗糖尿病创面的效果要优于干细胞疗法。

干细胞疗法很大程度上是通过营养和旁分泌活动来增强皮肤再生[57]。外泌体是成体干细胞旁分泌的重要活性成分之一，主要通过旁分泌来介导细胞间通讯[58]，其作用很大程度上取决于其来源的细胞。干细胞源外泌体在以下几个方面要优于单纯干细胞治疗及非干细胞源外泌体治疗。

一是外泌体作为干细胞的旁分泌形式，避免发生免疫排斥等问题。据报道，外泌体可以直接抑制效应 T 细胞的活性，从而抑制免疫应答[59]；二是外泌体可通过血脑屏障及胎盘屏障[60-61]，在干细胞无法到达的微环境中发挥作用，这说明了外泌体比单纯干细胞治疗应用范围更宽广，可以通过屏障直接抵达目的区域；三是干细胞源外泌体剂量可调节，应用时便于人

工调控，外泌体可被个性化的调整剂量与组成成分为患者输送药物[62]；四是干细胞源外泌体可以通过基因修饰的方式扩大治疗效果，例如通过基因过表达修饰细胞，并使用源于该细胞的外泌体提供潜在的药物递送系统[39]，又或者是过表达某些外泌体中生物活性成分，以达到促进伤口愈合的目的；五是干细胞源外泌体调控方式更广，干细胞源外泌体可通过多重作用修复或预防糖尿病并发症引起的损害[63]。前文提到干细胞源外泌体促进糖尿病伤口愈合的4种主要机制，不仅如此，人脐带间充质干细胞来源外泌体还可通过逆转外周胰岛素抵抗和减轻胰岛细胞的破坏来改善2型糖尿病[64]，这说明了干细胞源外泌体不只是在创面局部发挥作用，可能还涉及调控体内多种机制，共同联合作用治疗糖尿病创面。

干细胞源外泌体作为细胞间通讯的重要参与者，其自身含有干细胞的遗传信息，也能将某些分子转移到靶细胞，继承了干细胞治疗的多种优点，例如，对糖尿病创面治疗过程中的多种因素进行调控、综合治疗以达到创面修复的目的。

因此，干细胞源性外泌体在治疗效果及治疗途径多样化方面可能优于普通细胞源外泌体，且在应用范围、精准控制剂量、避免排斥反应方面则优于单纯干细胞治疗。

然而，运用干细胞源外泌体治疗糖尿病创面还存在许多问题，其中的一个主要问题就是鉴定合适的源细胞；其次是通过何种方式使外泌体抵达需要部位；再者干细胞源外泌体分离纯度低、分离成本高、生产效率低等问题限制了临床应用的潜力。目前的外泌体实验主要集中在动物实验部分，将干细胞源外泌体真正用于治疗糖尿病创面还有很长的路需要摸索。

以干细胞源外泌体为基础的治疗为组织修复打开一扇新的大门，其可以解决糖尿病伤口愈合过程中的多种因素，包括免疫调控、细胞增殖、血管新生、细胞外基质重塑等而非只局限在伤口愈合过程中的一个方面，如控制感染或应用生长因子等[65-66]。然而干细胞源外泌体的应用还存在一系列问题，干细胞源外泌体如何应用于临床糖尿病患者的创面愈合，相关给药途径、剂量、频率、注意事项等也有待进一步的研究和探索。随着以上问题的逐步解决，干细胞源外泌体作为一种治疗糖尿病创面的新型方法，其将占有独特的地位和广阔的临床应用前景。

作者贡献：张璟琳进行综述设计，张璟琳收集资料，张璟琳成文，冷敏、朱博恒、汪虹审校。

经费支持：该文章接受了“国家自然科学基金地区科学基金项目(81660321)”和“云南省科技厅－昆明医科大学应用基础研究联合专项项目[2017FE468(-177)]”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

[1] CHEN B, CAI J, WEI Y, et al. Exosomes Are Comparable to Source Adipose Stem Cells in Fat Graft Retention with Up-Regulating Early Inflammation and Angiogenesis. Plast Reconstr Surg. 2019;144(5):816e-827e.

[2] 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 Extracell Vesicles. 2018;7(1):1535750.

[3] HUANG G, LIN G, ZHU Y, et al. Emerging technologies for profiling extracellular vesicle heterogeneity. Lab Chip. 2020;20(14):2423-2437.

[4] HUANG X, YUAN T, TSCHANNEN M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. BMC Genomics. 2013;14:319.

[5] ZABEO D, CVJETKOVIC A, LÄSSER C, et al. Exosomes purified from a single cell type have diverse morphology. J Extracell Vesicles. 2017; 6(1):1329476.

[6] MAIONE AG, SMITH A, KASHPUR O, et al. Altered ECM deposition by diabetic foot ulcer-derived fibroblasts implicates fibronectin in chronic wound repair. Wound Repair Regen. 2016;24(4):630-643.

[7] CATRINA SB, ZHENG X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 Suppl 1:179-185.

[8] GEIGER A, WALKER A, NISSEN E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice. Biochem Biophys Res Commun. 2015;467(2):303-309.

[9] TI D, HAO H, FU X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation. Sci China Life Sci. 2016; 59(12):1305-1312.

[10] HE L, CHEN Y, KE Z, et al. Exosomes derived from miRNA-210 overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells protect lipopolysaccharide induced chondrocytes injury via the NF-κB pathway. Gene. 2020;751:144764.

[11] ETZRODT M, CORTEZ-RETAMOZO V, NEWTON A, et al. Regulation of monocyte functional heterogeneity by miR-146a and Relb. Cell Rep. 2012;1(4):317-324.

[12] ZHANG S, TEO KYW, CHUAH SJ, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. Biomaterials. 2019;200:35-47.

[13] DALIRFARDOUEI R, JAMIALAHMADI K, JAFARIAN AH, et al. Promising effects of exosomes isolated from menstrual blood-derived mesenchymal stem cell on wound-healing process in diabetic mouse model. J Tissue Eng Regen Med. 2019;13(4):555-568.

[14] 宋玉仙，张东亚，许玉君，等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体可调控巨噬细胞的极化[J]. 中国组织工程研究，2019,23(13):2002-2008.

[15] NOJEHDEHI S, SOUDI S, HESAMPOUR A, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes. J Cell Biochem. 2018;119(11):9433-9443.

[16] LI M, WANG T, TIAN H, et al. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti-inflammation effects in a diabetic rat model. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2019;47(1):3793-3803.

[17] 张静，易阳艳，阳水发，等. 脂肪干细胞来源外泌体对人脐静脉血管内皮细胞增殖、迁移及管样分化的影响[J]. 中国修复重建外科杂志，2018,32(10):1351-1357.

[18] LI X, JIANG C, ZHAO J. Human endothelial progenitor cells-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats by promoting endothelial function. J Diabetes Complications. 2016;30(6): 986-992.

[19] ZHANG Y, HAO Z, WANG P, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1α-mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture. Cell Prolif. 2019;52(2):e12570.

[20] 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): 672-678,857-858.

[21] 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. Int J Biol Sci. 2016;12(12):1472-1487.

[22] JIANG ZZ, LIU YM, NIU X, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats. Stem Cell Res Ther. 2016;7:24.

[23] CHEN CY, RAO SS, REN L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis. Theranostics. 2018;8(6):1607-1623.

[24] KRAWCZENKO A, BIELAWSKA-POHL A, PAPROCKA M, et al. Microvesicles from Human Immortalized Cell Lines of Endothelial Progenitor Cells and Mesenchymal Stem/Stromal Cells of Adipose Tissue Origin as Carriers of Bioactive Factors Facilitating Angiogenesis. Stem Cells Int. 2020;2020:1289380.

[25] JIA Y, ZHU Y, QIU S, et al. Exosomes secreted by endothelial progenitor cells accelerate bone regeneration during distraction osteogenesis by stimulating angiogenesis. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):12.
[26] ZHU LL, HUANG X, YU W, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stem cell-derived exosomes ameliorates erectile function in diabetic rats. Andrologia. 2018;50(2):e12871.
[27] YE M, NI Q, QI H, et al. Exosomes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells-Endothelia Cells Promotes Postnatal Angiogenesis in Mice Bearing Ischemic Limbs. Int J Biol Sci. 2019;15(1): 158-168.
[28] CHEN B, SUN Y, ZHANG J, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):142.
[29] QIU X, LIU J, ZHENG C, et al. Exosomes released from educated mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via promoting angiogenesis. Cell Prolif. 2020;53(8):e12830.
[30] ZHANG B, WU X, ZHANG X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. Stem Cells Transl Med. 2015;4(5):513-522.
[31] 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. Exp Mol Med. 2018; 50(4):29.
[32] DAI X, YAN X, ZENG J, et al. Elevating CXCR7 Improves Angiogenic Function of EPCs via Akt/GSK-3β/Fyn-Mediated Nrf2 Activation in Diabetic Limb Ischemia. Circ Res. 2017;120(5):e7-e23.
[33] YANG K, LI D, WANG M, et al. Exposure to blue light stimulates the proangiogenic capability of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):358.
[34] MA J, ZHAO Y, SUN L, et al. Exosomes Derived from Akt-Modified Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improve Cardiac Regeneration and Promote Angiogenesis via Activating Platelet-Derived Growth Factor D. Stem Cells Transl Med. 2017;6(1):51-59.
[35] 张烨 , 肖轶 , 余国龙 . 间充质干细胞来源外泌体促心肌梗死血管新生及其机制研究进展 [J]. 生命科学研究 ,2020,24(2):153-159.
[36] SHI R, JIN Y, HU W, et al. Exosomes derived from mmu_circ_0000250-modified adipose-derived mesenchymal stem cells promote wound healing in diabetic mice by inducing miR-128-3p/SIRT1-mediated autophagy. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(5):C848-C856.
[37] DING J, WANG X, CHEN B, et al. Exosomes Derived from Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Stimulated by Deferoxamine Accelerate Cutaneous Wound Healing by Promoting Angiogenesis. Biomed Res Int. 2019;2019:9742765.
[38] SHABBIR A, COX A, RODRIGUEZ-MENOCAL L, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Induce Proliferation and Migration of Normal and Chronic Wound Fibroblasts, and Enhance Angiogenesis In Vitro. Stem Cells Dev. 2015;24(14):1635-1647.
[39] 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. Stem Cells Transl Med. 2017;6(3):736-747.
[40] ZHANG J, GUAN J, 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 Transl Med. 2015;13:49.
[41] 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. Exp Cell Res. 2018;370(2):333-342.
[42] HU L, WANG J, ZHOU X, et al. Exosomes derived from human adipose mensenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. Sci Rep. 2016;6:32993.
[43] CHEN T, GAO S, HAO Y, et al. Experimental study of human amniotic mesenchymal stem cell exosome promoting fibroblasts migration through microRNA-135a. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2020;34(2):234-239.
[44] 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.
[45] 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 Cell Biochem. 2019;120(6):10847-10854.
[46] YANG C, LUO L, BAI X, et al. Highly-expressed micoRNA-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. Arch Biochem Biophys. 2020;681:108259.
[47] 郭昊宇 , 李伟权 , 刘开源 , 等 . 基于细胞外基质仿生工程心肌构建的研究进展 [J]. 中国组织工程研究 ,2021,25(10):1577-1584.
[48] 胡丽 . 人脂肪间充质干细胞来源的外泌体通过调控细胞外基质重建促进皮肤无瘢痕愈合 [C]. 北京 : 中华口腔医学会口腔医学科研管理分会第二次学术年会 ,2017.
[49] FANG S, XU C, ZHANG Y, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor-β/SMAD2 Pathway During Wound Healing. Stem Cells Transl Med. 2016;5(10): 1425-1439.
[50] ZHANG B, SHI Y, GONG A, et al. HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3ζ Orchestrates Self-Control of the Wnt Response via Modulation of YAP During Cutaneous Regeneration. Stem Cells. 2016;34(10):2485-2500.
[51] 陈春媛 . 人 EPCs 来源外泌体修复糖尿病大鼠皮肤缺损的作用及机制 [D]. 南昌 : 南昌大学 ,2016.
[52] 胡玄 , 易阳艳 , 朱元正 , 等 . 脂肪干细胞来源外泌体促进大鼠皮瓣移植后血管新生的研究 [J]. 中国修复重建外科杂志 ,2019,33(12): 1560-1565.
[53] PU CM, LIU CW, LIANG CJ, et al. Adipose-Derived Stem Cells Protect Skin Flaps against Ischemia/Reperfusion Injury via IL-6 Expression. J Invest Dermatol. 2017;137(6):1353-1362.
[54] 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. Theranostics. 2019;9(1):65-76.
[55] 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. ACS Nano. 2019;13(9):10279-10293.
[56] HA DH, KIM SD, LEE J, et al. Toxicological evaluation of exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells. Regul Toxicol Pharmacol. 2020;115:104686.
[57] DUSCHER D, BARRERA J, WONG VW, et al. Stem Cells in Wound Healing: The Future of Regenerative Medicine? A Mini-Review. Gerontology. 2016;62(2):216-225.
[58] GUAY C, KRUIT JK, ROME S, et al. Lymphocyte-Derived Exosomal MicroRNAs Promote Pancreatic β Cell Death and May Contribute to Type 1 Diabetes Development. Cell Metab. 2019;29(2):348-361.
[59] ROBBINS PD, DORRONSORO A, BOOKER CN. Regulation of chronic inflammatory and immune processes by extracellular vesicles. J Clin Invest. 2016;126(4):1173-1180.
[60] VAN DER POL E, BÖING AN, HARRISON P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. Pharmacol Rev. 2012; 64(3):676-705.
[61] NAIR S, SALOMON C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. Semin Immunopathol. 2018;40(5):425-437.
[62] LAMICHHANE TN, SOKIC S, SCHARDT JS, et al. Emerging roles for extracellular vesicles in tissue engineering and regenerative medicine. Tissue Eng Part B Rev. 2015;21(1):45-54.
[63] NEWTON WC, KIM JW, LUO JZQ, et al. Stem cell-derived exosomes: a novel vector for tissue repair and diabetic therapy. J Mol Endocrinol. 2017;59(4):R155-R165.
[64] SUN Y, SHI H, YIN S, et al. Human Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Alleviate Type 2 Diabetes Mellitus by Reversing Peripheral Insulin Resistance and Relieving β-Cell Destruction. ACS Nano. 2018; 12(8):7613-7628.
[65] YANG M, SHENG L, ZHANG TR, et al. Stem cell therapy for lower extremity diabetic ulcers: where do we stand? Biomed Res Int. 2013; 2013:462179.
[66] BUI TQ, BUI QVP, NÉMETH D, et al. Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(14):2584.

(责任编辑：MZH，ZN，JY)