

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.027

外泌体促进糖尿病溃疡创面愈合的 meta 分析

苏欢, 简华刚[△]

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[摘要] **目的** 系统评价外泌体促进糖尿病溃疡创面愈合的效果。**方法** 检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、知网、CBM、万方、维普等数据库,检索时间为建库至 2021 年 2 月。使用系统分析软件 RevMan 5.3 对纳入文献进行 meta 分析。**结果** 最终纳入 10 篇随机对照研究(RCTs),纳入研究的实验动物样本量共 207 只。Meta 分析结果显示,实验组在糖尿病溃疡创面愈合的第 7 天($SMD = 8.33, 95\%CI: 5.58 \sim 11.09, P < 0.001$)、第 14 天($SMD = 3.97, 95\%CI: 2.44 \sim 5.40, P < 0.001$)创面愈合率高于对照组;实验组在创面愈合过程中创伤部位新生血管密度($SMD = 7.60, 95\%CI: 4.96 \sim 10.24, P < 0.001$)、胶原纤维沉积百分比($SMD = 6.98, 95\%CI: 1.41 \sim 12.56, P = 0.010$)、再上皮化程度($SMD = 16.81, 95\%CI: 1.81 \sim 31.80, P = 0.030$)高于对照组,瘢痕形成低于对照组($SMD = -3.41, 95\%CI: -5.21 \sim -1.60, P < 0.001$)。**结论** 外泌体应用于糖尿病溃疡,可以促进创面新生血管产生、改善上皮化及胶原纤维沉积,明显促进创面愈合,并减少瘢痕形成。

[关键词] 外泌体;糖尿病性溃疡;创面愈合;meta 分析

[中图法分类号] R632.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)02-0307-06

Meta analysis of exosomes promoting healing of diabetic ulcer wound

SU Huan, JIAN Huagang[△]

(Department of Emergency Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effect of exosomes in promoting diabetic ulcer wound healing. **Methods** The databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang and Vip were retrieved from their establishment to February 2021. The meta analysis was performed on the included literatures by using RevMan 5.3. **Results** Ten randomized controlled trials (RCTs) were finally included, with a total sample size of 207 cases. The meta analysis results showed that the wound healing rates on 7, 14 d in the experimental group were higher than those in the control group ($SMD = 8.33, 95\%CI = 5.58 - 11.09, P < 0.001$; $SMD = 3.97, 95\%CI = 2.44 - 5.40, P < 0.001$). In the experimental group, the density of neovascularization ($SMD = 7.60, 95\%CI = 4.96 - 10.24, P < 0.001$), percentage of collagen fiber deposition ($SMD = 6.98, 95\%CI = 1.41 - 12.56, P = 0.010$), degree of re-epithelialization ($SMD = 16.81, 95\%CI = 1.81 - 31.80, P = 0.030$) at the wound site were higher than those of the control group, and the scar formation was lower than that in the control group ($SMD = -3.41, 95\%CI = -5.21 - -1.60, P < 0.001$). **Conclusion** The application of exosomes in diabetic ulcers can promote the generation of new blood vessels, improve epithelization and collagen fiber deposition at the wound site, significantly accelerate the wound healing, and reduce the scar formation.

[Key words] exosomes; diabetic ulcer; wound healing; meta analysis

随着人类生存寿命延长,慢性疾病的研究得到更多的关注,比如糖尿病及其并发症,10%~15%糖尿病患者承受着糖尿病溃疡引起的生理和心理压力^[1]。健康皮肤的完整性对维持人体生理稳态起着至关重

要的作用^[2]。干细胞因自我更新能力在创面修复方面拥有独特优势,能调节炎症环境^[3],促进血管化的肉芽组织基质形成,抑制伤口愈合细胞凋亡^[4]。越来越多研究证明干细胞是通过旁分泌机制发挥促进创

面愈合作用^[5-6]。外泌体富含来源细胞的蛋白质、脂质、受体、核酸等,与细胞具有相同的拓扑结构,可转运动能性 miRNA 至靶细胞介导细胞间通讯^[7],还可以激活伤口愈合过程中的重要信号级联通路^[8],增强细胞因子、生长因子等相关基因表达,抑制氧化应激反应及炎性因子表达,改善细胞衰老,增强伤口愈合相关细胞增殖迁移^[9-10],在各个阶段均能发挥优势^[11]。

本文旨在研究外泌体对糖尿病溃疡愈合的有效性,但目前相关研究主要处于动物实验阶段,暂无临床试验,故纳入外泌体应用于动物模型糖尿病溃疡的随机对照试验(RCTs)进行 meta 分析,拟为临床治疗糖尿病溃疡提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入所有关于外泌体促进糖尿病溃疡创面愈合的 RCTs,语种不限。纳入标准:(1)皮肤创面;(2)动物实验,种属、性别及年龄不限。排除标准:(1)干预措施不符合;(2)非随机对照试验;(3)重复发表;(4)原始数据不足,无法纳入评价的文献;(5)可提取数据不足以统计;(6)非皮肤创面。

1.2 干预措施及结局指标

实验组采取外泌体应用于糖尿病动物模型,过程中干预方式、治疗时间、剂量、载体、创面大小、注射间距等不限。对照组采取 PBS 缓冲液或生理盐水或空白对照等。结局指标:(1)创面愈合率;(2)新生血管密度;(3)胶原纤维沉积百分比;(4)再上皮化情况;(5)创面瘢痕情况。

1.3 检索策略

检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、知网、CBM、万方、维普等数据库,检索时间为建库至 2021 年 2 月。

以主题词、自由词结合进行检索;英文检索词包括:“exosomes”and“diabetic” or “diabetes”and“foot” or “feet” or “ulcer” or “wound”;中文检索词包括“外泌体”“糖尿病溃疡”“糖尿病伤口”“糖尿病创面”“糖尿病足”“足溃疡”“糖尿病坏疽”。

1.4 检索文献的筛选和资料提取

两名评价者按照既定标准进行文献检索、筛选、数据提取,如遇分歧由第三方评定。提取的资料包括:纳入研究的标题、发表时间、第一作者、样本量、干预措施、研究动物模型及初始创面、结局指标。

1.5 文献质量评价

纳入研究的质量采用 Cochrane 手册针对 RCTs 的偏倚风险进行评估。

1.6 统计学处理

采用系统评价软件 Rev Man 5.3 进行分析。以标准化均数差(SMD)及 95%可信区间(95%CI)为效应指标,根据异质性结果选择随机效应模型或固定效应模型,如 Q 检验和 I^2 检验提示各研究间存在较大的异质性,采用亚组分析探讨异质性来源。漏斗图用于检测发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出 253 篇相关文献,其中中文 46 篇,英文 207 篇,剔除重复文献后共 140 篇,初步阅读题目和摘要剩余 49 篇,阅读全文最终纳入 10 篇文献^[12-21]。其中中文 3 篇,英文 7 篇,总样本量 207 只,文献检索流程见图 1。纳入文献基本特征见表 1,偏倚风险评价见表 2。

2.2 结果分析

2.2.1 创面愈合率

6 项研究^[12-17]报道了第 7 天创面愈合率的情况,各研究间具有异质性($P < 0.10, I^2 > 50%$),采用随机效应模型。meta 分析结果显示:实验组在实验进程的第 7 天创面愈合得更快($SMD = 8.33, 95\%CI: 5.58 \sim 11.09, P < 0.001$),见图 2。

5 项研究^[12-14, 17-18]报道了第 14 天创面愈合率的情况,各研究间具有异质性($P < 0.10, I^2 > 50%$),采用随机效应模型。meta 分析结果显示:实验组在第 14 天创面愈合得更快($SMD = 3.97, 95\%CI: 2.44 \sim 5.49, P < 0.001$),见图 3。

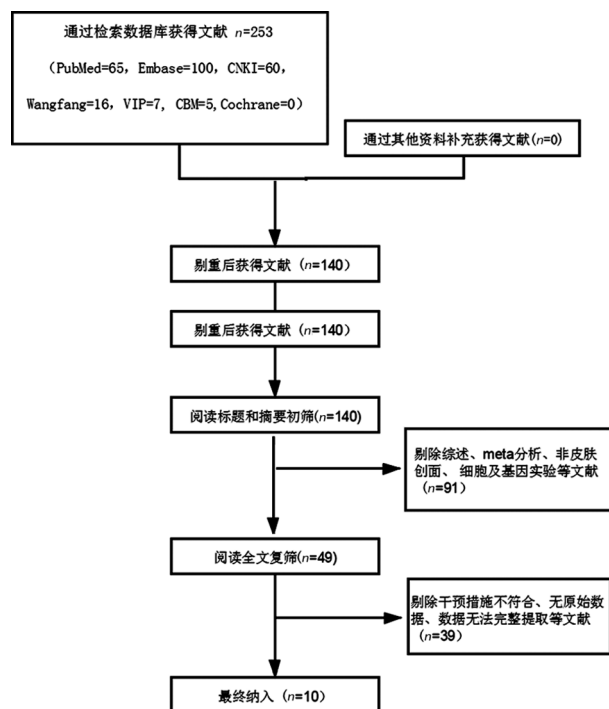


图 1 文献检索流程

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表时间	动物模型	总样本	实验组	对照组	干预措施		原始创面直径
						实验组	对照组	
LI ^[12]	2016 年	SD 雄性糖尿病大鼠	16	8	8	局部注射内皮组细胞外泌体	PBS	20 mm
SHAFEI ^[13]	2020 年	Wistar 雄性糖尿病大鼠	8	4	4	局部覆盖含脂肪干细胞外泌体的水凝胶	PBS	15 mm
SHI ^[14]	2017 年	SD 雄性糖尿病大鼠	16	8	8	局部覆盖含牙龈间充质干细胞外泌体的凝胶海绵	PBS	10 mm
杨荣华 ^[15]	2020 年	SD 雄性糖尿病大鼠	27	14	13	尾静脉注射骨髓间充质干细胞外泌体	PBS	背部 30% 体表总面积
王江文 ^[16]	2020 年	Balb/c 雄性糖尿病小鼠	24	12	12	局部注射脂肪干细胞外泌体	PBS	8 mm
陈春媛 ^[17]	2016 年	Sprague-Dawley(SD)雄性糖尿病大鼠	10	5	5	局部注射内皮组细胞外泌体	PBS	15 mm
WANG ^[18]	2019 年	ICR 雄性糖尿病小鼠	24	12	12	局部覆盖含脂肪干细胞外泌体的水凝胶	生理盐水	8 mm
WEI ^[19]	2020 年	db/db 雄性糖尿病小鼠	6	3	3	局部注射人羊膜上皮细胞外泌体	PBS	8 mm
DALIRFARDOUEI ^[20]	2019 年	C57BL/6 雄性糖尿病小鼠	36	18	18	局部注射经血来源间充质干细胞外泌体	PBS	8 mm
BAI ^[21]	2020 年	db/db 雄性糖尿病小鼠	40	20	20	局部注射蜕膜间充质干细胞外泌体	PBS	16 mm

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

第一作者	序列产生	分配隐藏	盲法	结局资料的完整性	选择性结局报告	其他偏倚来源
LI ^[12]	不清楚	不清楚	单盲	完整	否	不清楚
SHAFEI ^[13]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
SHI ^[14]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
杨荣华 ^[15]	不清楚	不清楚	单盲	不完整	是	不清楚
王江文 ^[16]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
陈春媛 ^[17]	不清楚	不清楚	单盲	不完整	否	不清楚
WANG ^[18]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
WEI ^[19]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
DALIRFARDOUEI ^[20]	不清楚	不清楚	单盲	不清楚	否	不清楚
BIA ^[21]	不清楚	不清楚	单盲	完整	否	不清楚

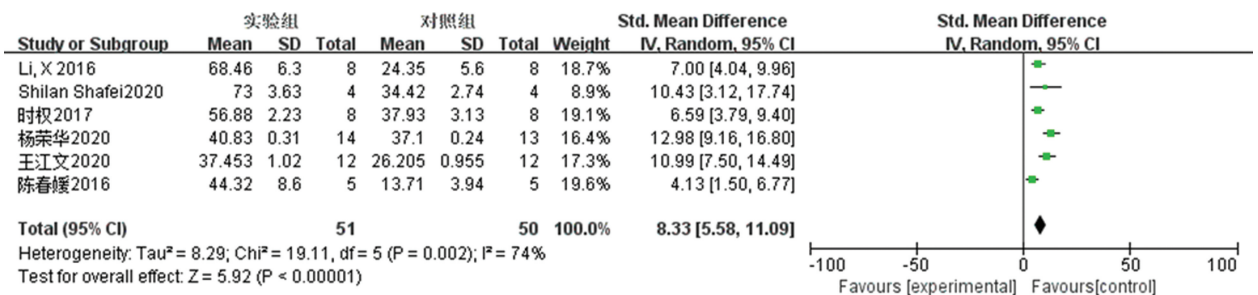


图 2 实验组与对照组第 7 天创面愈合率的 meta 分析

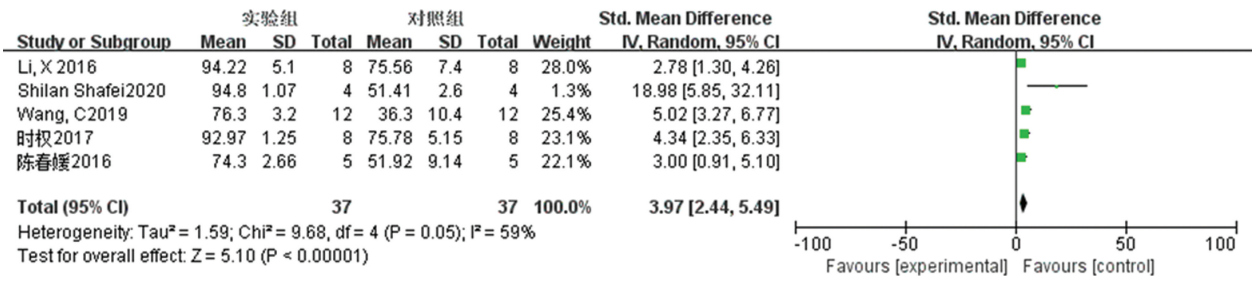


图 3 实验组与对照组第 14 天创面愈合率的 meta 分析

2.2.2 创面组织情况

5 项研究^[13-14,16-17,19]报道了 2 周后创面新生血管的情况,各研究间具有同质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型。meta 分析结果显示:实验组创伤部位新生血管密度比对照组高($SMD = 7.60, 95\% CI: 4.96 \sim 10.24, P < 0.001$),见图 4。

3 项研究^[13-14,16]报道了第 14 天胶原纤维沉积的情况,各研究间具有异质性($P < 0.10, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型。meta 分析结果显示:实验组创面胶原纤维沉积百分比高于对照组($SMD = 6.98, 95\% CI: 1.41 \sim 12.56, P = 0.010$),见图 5。

4 项研究^[13-14,17,20]报道了再上皮化的情况,各研究间具有异质性($P < 0.10, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型。meta 分析结果显示:实验组创面愈合过程中再上皮化程度高于对照组($SMD = 16.81, 95\% CI: 1.81 \sim 31.80, P = 0.030$),见图 6。

2 项研究^[17,21]报道了瘢痕形成的情况,各研究间具有同质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:实验组创面愈合过程中瘢痕形成低于对照组($SMD = -3.41, 95\% CI: -5.21 \sim -1.60, P < 0.001$),见图 7。

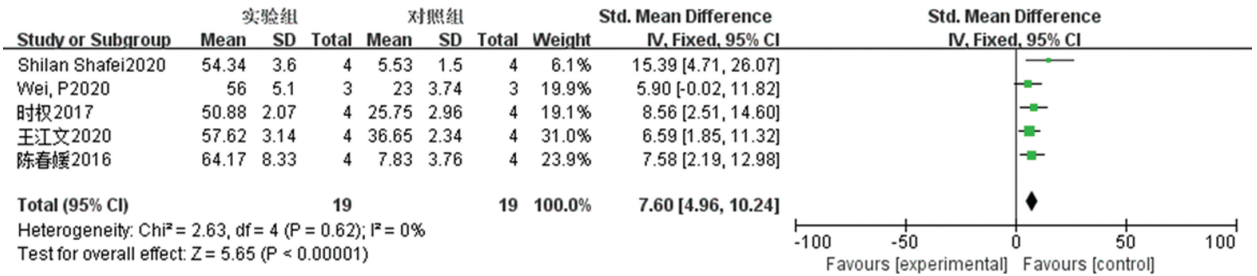


图 4 实验组与对照组 2 周后新生血管数的 meta 分析

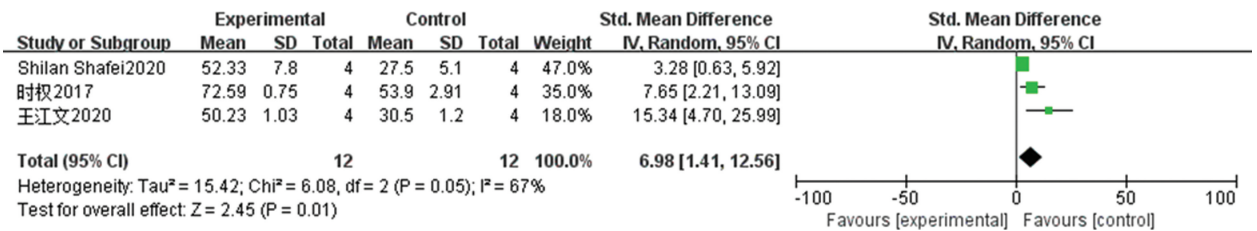


图 5 实验组与对照组第 14 天创面胶原纤维沉积百分比的 meta 分析

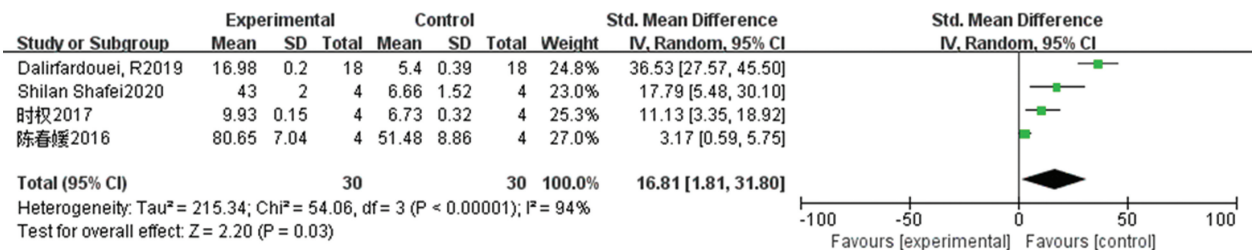


图 6 实验组与对照组创面再上皮化情况的 meta 分析

2.3 发表偏倚

以第 7 天创面愈合率为指标进行发表偏倚的分析,结果显示呈非对称性分布,表明纳入研究存在潜

在发表偏倚,见图 8。

2.4 亚组分析

meta 分析显示各研究间存在一定异质性,考虑纳

入研究间外泌体来源及干预方式存在差异,以创面愈合率为指标进行亚组分析进一步探索异质性来源。

以第 14 天创面愈合率为指标的亚组分析显示内皮组细胞外泌体(组 1)无明显异质性($I^2 = 0, P = 0.48$),脂肪干细胞外泌体(组 2)无明显异质性($I^2 = 0, P = 0.32$),合并后亚组存在异质性($I^2 = 99\%, P < 0.01$)。第 7 天创面愈合率的亚组分析显示组 1、组 2 研究无明显异质性($I^2 = 50\%, P = 0.16; I^2 = 0, P = 0.89$),牙龈和骨髓间充质干细胞外泌体组间存在异质性($I^2 = 86\%, P < 0.01$),合并后各亚组间存在异质

性($I^2 = 70\%, P = 0.04$)。

第 7 天创面愈合率指标中,局部注射外泌体组有异质性($I^2 = 79\%, P < 0.01$),外泌体覆盖创面组无明显异质性($I^2 = 0, P = 0.34$),合并后异质性无明显升高($I^2 = 74\%, P < 0.01$)。第 14 天创面愈合率同理分析,局部注射外泌体组无异质性($I^2 = 0, P = 0.86$),外泌体覆盖创面组有异质性($I^2 = 58\%, P = 0.09$),合并进行亚组差异性检验显示有异质性($I^2 = 63.2\%, P = 0.10$)。

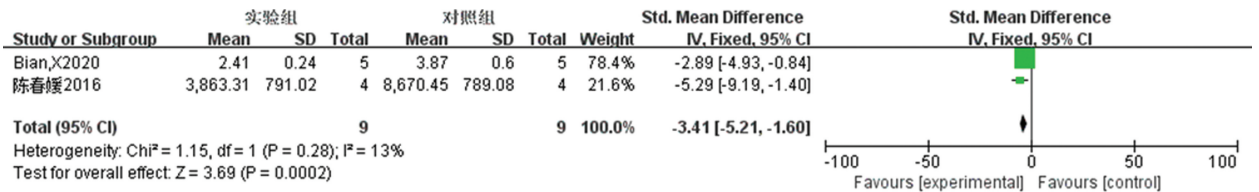


图 7 实验组与对照组创面愈合情况的 meta 分析

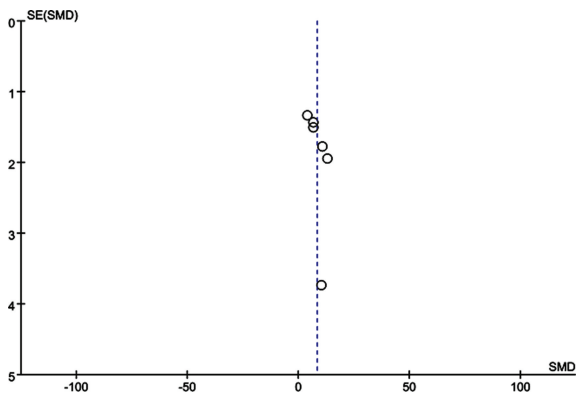


图 8 纳入文献的漏斗图分析

3 讨 论

外泌体生物发生是一种蛋白质质量控制机制,从质膜和核内体膜出芽产生并释放,参与包括发育、免疫、退行性疾病等相关通路,正被开发为多种疾病模型的诊疗手段^[22-23]。本文主要探讨外泌体在皮肤创面愈合方面的作用。大多数情况创面能正常愈合,但合并某些易感因素时未经过有序、及时的修复而形成慢性创面^[3],促炎因子、蛋白酶、活性氧及衰老细胞水平升高。目前糖尿病创面治疗效果不尽人意,严重降低生活质量^[5]。研究证明外泌体是一种理想的治疗手段,拥有与干细胞相同或更强的组织修复效果。

本 meta 分析结果显示:与对照组相比,实验组应用外泌体后,糖尿病溃疡创面在第 7、14 天均表现出更高的创面愈合率,并且在创伤部位新生血管密度增高,说明外泌体可以促进血管形成,改善局部组织血流及氧供,从而促进糖尿病溃疡肉芽组织生长,加速创面修复;在促进上皮新生、增加胶原纤维沉积方面,

外泌体被证明是有效的;同时,本 meta 分析表明了外泌体在减少瘢痕形成方面也有一定作用。与对照组相比,外泌体治疗可增加第 11、21 天糖尿病溃疡愈合率($SMD = 28.52, 95\% CI: 11.54 \sim 45.50, P = 0.001; SMD = 27.35, 95\% CI: 19.91 \sim 34.79, P < 0.001$),但因描述上述两个指标的研究仅有两篇,故未将森林图列出。

杨荣华等^[15]证明,外泌体实验组的创面组织促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 表达减少,抗炎因子 IL-10 表达较高;外泌体处理的创面伤后血管密度增加^[20,24],神经纤维密度增加^[24],提示外泌体可能促进周围神经系统的再生;SHI 等^[14]同样也证明外泌体可促进血管生成和神经元生长,进而优化糖尿病溃疡愈合进程。但目前研究描述炎症因子、神经纤维的文献数目较少,且原始数据文献中未列出,故未纳入结局指标。

meta 分析显示各研究间存在一定异质性,故进行亚组分析进一步探索异质性来源。亚组分析结果显示外泌体可以提高创面愈合率,异质性可能来源于外泌体种类差异。不同类别细胞组及合并各亚组后异质性升高,外泌体种类差异有很大可能为异质性来源。以干预方式进行亚组分析的异质性结果不具有稳定性,干预方式不一定是异质性的来源。

本系统评价及外泌体应用存在一定局限性:(1)纳入文献数据较少;(2)纳入研究样本量较小;(3)研究选择外泌体的种属、剂量、干预方式等不一致,且各研究测量和统计方法存在差别,可能是此 meta 分析异质性的来源;亚组分析提示外泌体种类可能是异质性来源,但仍不能排除及明确其他异质性来源,需要

更大的样本量来证实;(4)部分纳入研究质量不高,未对序列产生、分配隐藏进行描述,可能存在选择偏倚;未对研究者、评价者是否采用盲法进行描述,可能存在实施偏倚;(5)外泌体实验模型为糖尿病鼠,得出的实验结论因物种的差别是否适合应用于临床需谨慎看待。

综上所述,本系统评价结果表明外泌体可以促进糖尿病溃疡创面愈合,提高创面愈合率,改善局部血供及肉芽组织生长。但由于样本量少,纳入文献质量不高,可能影响评价的结果;关于使用外泌体的种类、剂量、给药途径等标准化流程及如何应用于临床试验值得进一步研究验证,未来期待更大规模、多中心、严标准的随机对照试验。

参考文献

[1] DIDANGELOS T, KOLIAKOS G, KOUZI K, et al. Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma[J]. *Regen Med*, 2018, 13(3): 277-281.

[2] SORG H, TILKORN D J, HAGER S, et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts [J]. *Eur Surg Res*, 2017, 58(1/2): 81-94.

[3] KOSARIC N, KIWANUKA H, GURTNER G C. Stem cell therapies for wound healing[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(6): 575-585.

[4] NOURIAN DEHKORDI A, MIRAHMADI BA BAHEYDARI 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.

[5] 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.

[6] KUHN J, HASSAN A, SHARMA S, et al. Human NRF2-active multipotent stromal cell exosomes promote tissue repair in a wound model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69(1): 46-50.

[7] LV Q, DENG J, CHEN Y, et al. Engineered hu-

man adipose stem-cell-derived exosomes loaded with miR-21-5p to promote diabetic cutaneous wound healing[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(5): 1723-1733.

[8] ZHANG Y, ZHANG P, GAO X, et al. Preparation of exosomes encapsulated nanohydrogel for accelerating wound healing of diabetic rats by promoting angiogenesis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 120: 111671.

[9] YANG J, CHEN Z, PAN D, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5911-5926.

[10] SHIEKH P A, 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.

[11] AN Y, LIN S, TAN X, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12993.

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

[13] SHAFEI S, KHANMOHAMMADI M, HEIDARI R, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: an in vivo study[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(3): 545-556.

[14] SHI Q, QIAN Z, LIU D, et al. GMSC-derived exosomes combined with a chitosan/silk hydrogel sponge accelerates wound healing in a diabetic rat skin defect model[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 904.

[15] 杨荣华, 林泽鹏, 信琪, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对糖尿病大鼠创面炎症因子的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(15): 2178-2181.

[16] 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(下转第 319 页)

- [9] KÜGELE M, MANNERBERG A, NØRRING BEKKE S, et al. Surface guided radiotherapy (SGRT) improves breast cancer patient setup accuracy[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(9):61-68.
- [10] FARHOOD B, BAHREYNI TOOSI M T, GHATEI N, et al. A comparison between skin dose of breast cancer patients at the breast region, measured by thermoluminescent dosimeter in the presence and absence of bolus[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(6):1214-1219.
- [11] KUMAR A S, SINGH I R, SHARMA S D, et al. Radiation dose measurements during kilovoltage-cone beam computed tomography imaging in radiotherapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2):858-863.
- [12] HOISAK J D P, PAWLICKI T. The role of optical surface imaging systems in radiation therapy[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2018, 28(3):185-193.
- [13] 彭海燕, 罗焕丽, 靳富, 等. 表面光学系统 Catalyst 在宫颈癌放疗中的临床应用[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(3):198-202.
- [14] HAMMING V C, VISSAER C, BATIN E, et al. Evaluation of a 3D surface imaging system for deep inspiration breath-hold patient positioning and intra-fraction monitoring[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):125.
- [15] 罗焕丽, 彭海燕, 靳富, 等. Catalyst 系统在乳腺癌患者放疗摆位应用及影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(2):190-194.
- [16] YANG K, PARK W, JU S G, et al. Heart-sparing radiotherapy with three-dimensional printing technology after mastectomy for patients with left breast cancer[J]. *Breast J*, 2019, 25(4):682-686.
- [17] BATIN E, DEPAUW N, MACDONALD S, et al. Can surface imaging improve the patient setup for proton postmastectomy chest wall irradiation[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2016, 6(6):e235-241.

(收稿日期:2021-06-23 修回日期:2021-10-23)

(上接第 312 页)

- 的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(1):124-131.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] WEI P, ZHONG C, YANG X, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate diabetic wound healing via PI3K-AKT-mTOR-mediated promotion in angiogenesis and fibroblast function[J]. *Burns Trauma*, 2020, 8:tkaa020.
- [20] DALIRFARDOUEI R, JAMIALAHMADI K, JAFARIAN A H, et al. Promising effects of exosomes isolated from menstrual blood-derived mesenchymal stem cell on wound-healing process in diabetic mouse model[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(4):555-568.
- [21] BIAN X, LI B, YANG J, et al. Regenerative and protective effects of dMSC-sEVs on high-glucose-induced senescent fibroblasts by suppressing RAGE pathway and activating Smad pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):166.
- [22] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaau6977.
- [23] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88:487-514.
- [24] KOBAYASHI H, EBISAWA K, KAMBE M, et al. Effects of exosomes derived from the induced pluripotent stem cells on skin wound healing[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2018, 80(2):141-153.

(收稿日期:2021-05-18 修回日期:2021-09-08)