

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1932.018.html\(2022-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1932.018.html(2022-06-01))

## MSCs-Exo 对创面愈合炎症反应的调控作用及机制研究进展\*

王文瑞,黄晓飞,孙田静 综述,喻安永<sup>△</sup>审校  
(遵义医科大学附属医院急诊科,贵州遵义 563000)

**[摘要]** 皮肤损伤是临床常见病,除各类急性创面外,因局部血液供应障碍、代谢异常等原因导致的慢性创面逐渐增多,创面延迟愈合与感染、异物、局部血液循环障碍及部分基础疾病密切相关。炎症反应及瘢痕愈合是创面愈合的必要条件,但促炎因子和抑炎因子动态失衡引起的异常炎症反应是创面延迟愈合的重要原因之一。间充质干细胞源性外泌体(MSCs-Exo)作为目前创面修复极具前景的治疗方式,可有效调控创面炎症细胞表型转换及炎症因子分泌,抑制异常炎症反应,促进创面愈合,是创面修复和再生医学的研究热点。本文就 MSCs-Exo 对创面修复过程中异常炎症反应的调控作用及机制进行综述,以期对 MSCs-Exo 后续用于创面研究和治疗提供一定的参考。

**[关键词]** 间充质干细胞;外泌体;创面愈合;炎症反应;综述

**[中图分类号]** R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3573-05

### Research progress in regulation role and mechanism of MSCs-Exo on inflammatory response of wound healing\*

WANG Wenrui, HUANG Xiaofei, SUN Tianjing, YU Anyong<sup>△</sup>  
(Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** Skin injury is the common clinical disease, in addition to various types of acute wounds, chronic wounds due to local blood supply disorders, metabolic abnormalities, and other reasons are gradually increasing. Delayed wound healing is closely related to infection, foreign bodies, local blood circulation disorders and partial underlying diseases. Inflammatory response and scar healing are necessary conditions for wound healing, however, the abnormal inflammatory response caused by the dynamic imbalance of pro-inflammatory factors and anti-inflammatory factors is one of the important reasons for delayed wound healing. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSCs-Exo) as currently very promising treatment mode for wound repair can effectively regulate the phenotypic conversion of inflammatory cells and the secretion of inflammatory factors in the wound, inhibit abnormal inflammatory response, and promote wound healing, which is a research hotspot of wound repair and regenerative medicine. This article reviewed the regulatory effects and mechanisms of MSCs-Exo on abnormal inflammation reaction in the process of wound repair to provide certain references for the subsequent application of MSCs-Exo in wound research and treatment.

**[Key words]** mesenchymal stem cell; exosome; wound healing; inflammatory reaction; review

创面愈合是指致伤因子的作用造成组织缺失后,局部组织通过再生、修复、重建,进行修补的一系列复杂而有序的生物学过程,受多层面、多因素调控,是针对组织细胞损伤的一种固有防御性反应<sup>[1]</sup>。皮肤损伤后,受损区域皮肤组织会进入一个动态的、高度可控的恢复过程,主要包括止血、炎症、增殖和组织重塑 4 个连续交织的阶段<sup>[2]</sup>。如果愈合过程不顺利,急性皮肤创面在 3 个月内无法通过正常、有序、及时的修

复过程达到解剖和功能上的完整性,将演变为慢性皮肤创面<sup>[3]</sup>。炎症反应及瘢痕形成均为创面愈合的必经过程,其中炎症反应有助于清除创面坏死物质,促进细胞生长因子释放,而瘢痕形成则有助于尽早关闭创面,缩短创面愈合时间,二者共同促进创面修复<sup>[4]</sup>。有研究证实,慢性创面难愈可能与过度且持续的异常创面炎症密切相关,通过炎症反应抑制干预可有效改善创面局部炎症刺激,提高溃疡面愈合效果,并加快

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760233);省部共建协同创新中心项目(教科科技厅函【2020】39号);贵州省科技计划项目(黔科合支撑〔2020〕4Y-149);贵州省科技计划项目(黔科合平台人才〔2019〕-566)。 作者简介:王文瑞(1996—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事间充质干细胞外泌体的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: anyongyu750811@126.com。

愈合进程<sup>[5]</sup>。创面炎症干预已成为慢性难愈合创面治疗研究的重要靶点之一,为此学界尝试了许多方法,并始终在寻找更有效的解决方法。近年来,间充质干细胞(MSCs)及 MSCs 源性外泌体(MSCs-Exo)等在创面修复中的应用受到了广泛的关注,可有效修复创面并有效减轻创面异常炎症反应,促进创面愈合。本综述对创面愈合过程进行介绍,分析 MSCs-Exo 调控创面炎症反应的机制,归纳和总结 MSCs-Exo 减轻创面异常炎症反应、促进创面愈合的研究现状,为 MSCs-Exo 未来临床应用于创面修复治疗和研究提供参考。

## 1 创面愈合过程

创面愈合是一个动态又复杂的生理过程<sup>[6]</sup>。在止血期,创面局部血管收缩,血流量减少,内源性及外源性凝血过程启动,血小板聚集于裸露的胶原纤维上,释放 5-羟色胺、前列腺素、磷脂和二磷酸腺苷(ADP)等血管活性物质,吸引更多的血小板聚集,加速血凝块形成,此时凝血过程完成。进入炎症期,随着一氧化氮、白细胞介素(IL)等炎症物质释放,早期收缩的血管扩张,粒细胞和巨噬细胞游出血管向创面趋化,吞噬入侵的细菌,消化坏死的组织细胞碎片,同时,组织细胞溶酶体释放蛋白溶酶加速消化过程,使创面清洁,以启动组织的修复过程。进入创面增殖和组织重塑阶段,巨噬细胞刺激成纤维细胞增殖分化,合成胶原蛋白,毛细血管和结缔组织的反应性增生形成肉芽组织,并在生长因子[如血小板衍生性生长因子(PDGF)]作用下不断成熟,填充创面基底,同时创面周缘健存的基底细胞开始增生,并向中心部位移行,使创面不断缩小。当创面被再生的上皮细胞完全覆盖后,内部胶原纤维重新排列,毛细血管数目减少,创面局部颜色减退,在结缔组织收缩作用下完全合拢,组织层次恢复正常,创面得以愈合。

## 2 创面愈合过程炎症反应

创面炎症反应持续时间及程度与创面大小、创伤机制、局部血供、创面治疗措施是否及时有效等因素有关,早期创面清创、植皮,调控异常炎症,治疗原发病,改善机体全身状态均有助于创面修复痊愈<sup>[7]</sup>。研究显示,炎症反应期延长可引起创面微环境变化,进而延缓创面愈合<sup>[8]</sup>。创面愈合早期,免疫应答反应有助于清除病原体,但是,过度且持续的炎症反应将促进慢性创面的形成,加速肥厚性瘢痕的产生,炎性组织中粒细胞及巨噬细胞持续及过度浸润,受体[如 Toll 样受体(TLR)]过度激活,IL-6、IL-17、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子持续过度表达,大量促炎细胞因子和蛋白酶持续作用可引起组织血管过度收缩,导致血供障碍及组织损伤,同时血管内皮细胞生长因子(VEGF)、PDGF、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 等生长因子水平降低,有氧自由基生成过多、钙离子超载等因素均可导致愈合进程停留在炎症反应期,抑制创面修复<sup>[9]</sup>。在增殖与组织塑形阶段,炎症异常持续可引起创面基质金属

蛋白酶(MMP)活性增加、蛋白酶组织抑制物减少,成纤维细胞老化、纤维连接蛋白变性与碎片化,导致细胞外基质(ECM)过量破坏并阻碍肉芽组织形成,抑制上皮组织的修复,因此早期调控创面异常炎症反应显得尤为重要<sup>[10]</sup>。

## 3 MSCs-Exo 创面修复研究现状及对异常炎症反应调控作用

### 3.1 MSCs-Exo 创面修复领域的研究现状

MSCs 作为人体组织重要的组成成分之一,可来源于骨髓、脂肪、脐带等多种组织,现已广泛用于创面修复、脑损伤等疾病治疗。移植后的干细胞存活数量随时间的推移急剧下降,极少量存活的干细胞并不能从根本上影响新生组织的再生构建,更有可能是通过局部微环境的改变而产生作用<sup>[11]</sup>。有研究证实, MSCs-Exo 既保留 MSCs 的功能特性,同时又具有更低的免疫原性与更高的安全性,目前已广泛用于神经退行性疾病、脊髓损伤、骨性关节炎、糖尿病溃疡创面等疾病研究及治疗<sup>[12]</sup>。MSCs-Exo 直径 30~100 nm,具有脂质双分子层结构,可由差速离心、沉淀、免疫分离等方法提取,并通过释放蛋白、脂质、核酸等生物活性物质,构成细胞间信号传递系统<sup>[13]</sup>。MSCs-Exo 在不同阶段分别参与炎症反应调控,促进创面愈合,抑制瘢痕的形成。MSCs-Exo 最大限度保留了 MSCs 损伤修复、炎症抑制、免疫调节的作用,在创面修复中显示出了极大的潜力,同时具有更长的半衰期、更低的免疫原性、更好的稳定性,一方面可以直接作用于创面,促进表皮细胞迁移、增殖和血管形成,增加生长因子的表达,另一方面具有免疫调节、免疫抑制和抗炎作用,对创面异常炎症反应进行调控,加速创面愈合<sup>[12]</sup>。

### 3.2 MSCs-Exo 对创面修复异常炎症反应的调控作用

#### 3.2.1 MSCs-Exo 对巨噬细胞及炎症因子的调控作用

炎症初期,创面局部微环境诱导巨噬细胞向 M1 型转变,巨噬细胞分泌的 CXCL9、CXCL10 等趋化因子吸引中性粒细胞聚集,并释放 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子促进创面炎症发生,清除坏死组织并防止细菌侵袭<sup>[14]</sup>。进入增殖及组织重塑阶段,巨噬细胞转变为 M2 型,通过分泌产生 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子抑制炎症反应持续,促进创面修复<sup>[15]</sup>。若 M1 型巨噬细胞不能及时向 M2 型转化,持续的炎症信号将建立正反馈环,放大炎症反应效应,使创面滞留在炎症反应期,影响创面愈合<sup>[16]</sup>。MSCs-Exo 通过 Janus 激酶-信号转导通路、微 RNA(miR)-146a、miR-9、miR-127、miR-155 和 miR-125b 等途径有效促进巨噬细胞向 M2 型转化,缩短炎症反应时间,同时通过 Notch 信号通路和核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号轴减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子分泌,增加 IL-10、TGF- $\beta$ 、CCL1 等抗炎因子

分泌,并抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38-MAPK)信号通路,减少巨噬细胞活化,调节创面 M1/M2 型巨噬细胞比例,减少炎症因子释放,促进创面修复<sup>[17-19]</sup>。

### 3.2.2 MSCs-Exo 对中性粒细胞及炎症因子的调控作用

创面局部血液循环障碍、坏死组织形成、趋化因子大量释放均可诱导中性粒细胞活化,促使中性粒细胞靶向向损伤部位释放氧自由基,蛋白水解酶发挥抗感染及保护创面作用,同时刺激成纤维细胞、上皮细胞等细胞增殖,增加血管通透性,分泌促炎细胞因子(如 IL-17)和生长因子(如 VEGF),形成对中性粒细胞及巨噬细胞等持续募集和激活<sup>[20]</sup>。若炎症持续,上述反应加重组织损伤,导致创面局部循环障碍,加速炎症损伤的发生,使创面加深和扩大,有研究表明早期应用氧自由基清除剂及蛋白酶抑制剂可有效促进创面愈合<sup>[21]</sup>。MSCs-Exo 通过抑制 C5b-9 复合物的形成,有效减少中性粒细胞浸润及 IL-17 释放,减轻创面局部炎症反应,并通过抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、金属蛋白酶的基因表达及释放,促进 M2 型巨噬细胞的生成,增强巨噬细胞对局部中性粒细胞的吞噬作用,释放 miRNA(如 miR-124-3p)片段,使创面局部释放的炎症因子及中性粒细胞数量减少,避免过多中性粒细胞趋化与活化所致创面损伤,促进创面愈合<sup>[22-24]</sup>。

### 3.2.3 MSCs-Exo 对淋巴细胞、肥大细胞及炎症因子的调控作用

创面局部巨噬细胞或树突状细胞将抗原信息呈递给 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞,激活辅助性 T 淋巴细胞(Th)2,诱导成纤维细胞增殖分化及迁移,释放 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等炎症因子和促纤维化因子,加速 ECM 合成与沉积,影响胶原代谢,加速病理性瘢痕的形成<sup>[25]</sup>。同时,损伤局部血管导致大量 T 淋巴细胞渗出,释放干扰素及促炎介质影响成纤维细胞增殖活性和胶原的沉积,延缓创面愈合并促进瘢痕形成<sup>[26]</sup>。损伤局部聚集的肥大细胞可释放 TGF- $\beta$ 、PDGF 等促纤维化因子及组胺、类胰蛋白酶等细胞质颗粒,刺激成纤维细胞增殖,促进肌成纤维细胞的合成及胶原合成,延缓急性炎症反应并促进瘢痕形成<sup>[27]</sup>。肥大细胞过量聚集、活化对缺血性皮肤伤口的张力产生负面影响,并通过释放扩血管物质(如组胺)导致出血,抑制凝血过程,延缓创面愈合<sup>[28]</sup>。MSCs-Exo 通过传递抗原、miRNA 等多种物质,抑制树突状细胞的活化并诱导耐受,调节创面免疫平衡,同时可通过增强程序性死亡配体-1(PD-L1)、galectin-1 和 TGF- $\beta$  的基因表达,抑制自身反应性淋巴细胞增殖,抑制 B 淋巴细胞的分化及炎症作用,加速活化 T 淋巴细胞的凋亡,减少 Th17 和 Th22 的生成,促进 Th1 转化为 Th2,上调自身反应抑制性淋巴细胞比例,诱导免疫耐受,减少干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达,增加 IL-6、IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎细胞因子分泌,有效

抑制创面免疫反应,加速创面愈合<sup>[29-32]</sup>。同时 MSCs-Exo 可降低血清免疫球蛋白 E(IgE)水平,减少嗜酸性粒细胞及肥大细胞活化,减少 IL-4、IL-23、IL-31 和 TNF- $\alpha$  炎症因子的表达和组胺等物质的释放,缩短凝血过程,促进创面愈合及预防瘢痕形成<sup>[33]</sup>。

### 3.2.4 MSCs-Exo 对成纤维细胞及血管生成的调控作用

慢性创面通常伴随组织缺失及局部血液循环障碍,常引起炎症持续,导致创面延迟愈合或不愈。若皮下组织长期暴露可促进创面内细菌繁殖,细菌通过分泌蛋白、坏死物质形成生物膜,削弱免疫细胞、抗生素等对细菌的作用,不能及时清除有害物质,延缓创面愈合<sup>[34]</sup>。组织再生需要流动的血液提供氧气和营养并为中性粒细胞、巨噬细胞渗出活化清除坏死物质提供条件,充足的血液可以改善局部微循环,减少感染发生。MSCs-Exo 可分泌 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)等多种生长因子,促进血管生成<sup>[35]</sup>。MSCs-Exo 还可通过上调 miR-31、hsa-miR-760 基因的表达和下调 hsa-miR-423-3p 基因的表达,影响 ITGA5 和 HDAC5 基因的表达,达到促血管化的目的<sup>[36-37]</sup>。成纤维细胞可通过迁移、增殖和分泌等来促进创面内组织生长、填满创面<sup>[38]</sup>。MSCs-Exo 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路促进成纤维细胞增殖、迁移,增加 I 型和 III 型胶原分泌,使 II 型胶原沉积增加,促进成纤维细胞分泌 ECM 相关蛋白和 MMP-1 分泌,增加 TGF- $\beta$ 1 和纤连蛋白表达,加快创面愈合速度,促进上皮化的发生<sup>[39-40]</sup>。

### 3.2.5 MSCs-Exo 创面修复临床前研究及临床应用

MSCs-Exo 可有效抑制异常创面炎症反应,促进创面愈合,目前市面上存在多种包含外泌体的医学产品。如直接将间充质干细胞外泌体提纯后制成水凝胶,缓慢释放可用于创面修复及瘢痕治疗<sup>[41]</sup>;将人脐带 MSCs-Exo、表皮生长因子和透明质酸钠配合,可用于创面修复及美容去疤<sup>[42]</sup>;添加纤连蛋白、VEGF、纤维芽细胞生长因子、上皮细胞生长因子、HGF、TGF-1-磷酸鞘氨醇、神经酰胺-1-磷酸,制成包含外泌体的复合物,同样具有不错的创面修复效果<sup>[43]</sup>;将外泌体制成冻干粉,可更加长久地发挥其生物活性;同时,将外泌体加入粘贴材料,制成敷贴,贴附于压疮皮肤,可降低创面组织中肌成胶原纤维细胞数量,并调节 I 型、III 型胶原蛋白及高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、TGF- $\beta$  表达水平,动态调控创面愈合过程<sup>[44]</sup>;将芭花、洋甘菊、金缕梅、海藻酸盐等成分与 MSCs-Exo 制作成为复合物,可加速创面止血过程,促进损伤修复,同时具有抗炎抑菌、止痒、保湿等效果,加速创面愈合<sup>[45]</sup>。

## 4 小 结

皮肤损伤是临床常见疾病之一,我国整体创面发



生率呈上升趋势,糖尿病、血液循环障碍等原因导致的慢性创面逐渐增多。炎症反应期延长引起组织血液灌注不足及缺血性损伤,可能是创面难愈的重要原因。创面异常炎症反应是临床上慢性难愈合创面治疗的主要靶点之一, MSCs-Exo 可有效促进巨噬细胞向 M2 型转化,减少中性粒细胞的浸润和激活,抑制树突状细胞活化并诱导耐受,减少皮损中肥大细胞数量,抑制自身反应性淋巴细胞增殖,加速活化 T 淋巴细胞的凋亡,上调抑制自身反应性淋巴细胞比例,诱导免疫耐受,促进成纤维细胞增殖、迁移,调节胶原沉积类型,促进血管生成,增加 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子的分泌,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$  等炎症因子的分泌多途径发挥抗炎作用,缩短创面炎症反应时间,加速创面愈合,并预防瘢痕形成。MSCs-Exo 作为创面修复和再生医学的研究热点,既可保留 MSCs 的功能特性,同时具有更低的免疫原性与更高的安全性,有望成为一种极具前景的创面修复治疗方式,且临床上目前已存在针对创面修复的多种包含外泌体的医疗产品。明确 MSCs-Exo 临床应用安全性、剂量、疗程与创面炎症严重程度及持续时间关系,明确其在人体内的药代动力学、不良反应发生及如何批量获取与储存 MSCs-Exo 均为 MSCs-Exo 临床应用需要首先解决的问题,需要开展更多多中心及大样本的随机对照试验和临床研究来明确。

## 参考文献

- [1] WILKINSON H N, HARDMAN M J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. *Open Biol*, 2020, 10(9): 200223.
- [2] 崔晓,郭冰玉,回蓄,等. 脂肪来源干细胞治疗慢性创面的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(6): 383-385.
- [3] BOWERS S, FRANCO E. Chronic wounds: evaluation and management[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(3): 159-166.
- [4] PIIPPONEN M, LI D, LANDÉN N X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8790.
- [5] AN T, CHEN Y, TU Y, et al. Mesenchymal stromal Cell-Derived extracellular vesicles in the treatment of diabetic foot ulcers: application and challenges[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 369-378.
- [6] 刘衍哲,徐佳,文根,等. 皮肤创面愈合过程中神经与血管的相互作用[J]. *国际骨科学杂志*, 2021, 42(1): 30-34.
- [7] CATANZANO O, QUAGLIA F, BOATENG J S. Wound dressings as growth factor delivery platforms for chronic wound healing[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(6): 737-759.
- [8] 黄跃生. 创面微环境与修复[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(3): 276.
- [9] 陈成,胡晓红,梁光萍,等. DETC 在创面愈合过程中对炎症反应的调控作用及机制研究进展[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(6): 378-382.
- [10] RAZIYEVA K, KIM Y, ZHARKINBEKOV Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 700.
- [11] 苏欢,简华刚. 干细胞来源的外泌体对糖尿病足创面修复的研究进展[J]. *重庆医学*, 2020, 49(20): 3491-3495.
- [12] 陈曼雨,王启光,樊渝江. 间充质干细胞来源的外泌体促进组织再生与重建的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3): 380-386.
- [13] 韩杰,葛安,马晓霞,等. 外泌体提取及保存技术研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(2): 451-459.
- [14] TORREGROSSA M, KAKPENOVA A, SIMON J C, et al. Modulation of macrophage functions by ECM-inspired wound dressings: a promising therapeutic approach for chronic wounds[J]. *Biol Chem*, 2021, 402(11): 1289-1307.
- [15] VILLARREAL-LEAL R A, HEALEY G D, CORRADETTI B. Biomimetic immunomodulation strategies for effective tissue repair and restoration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 16: 113913.
- [16] LOUISELLE A E, NIEMIEC S M, ZGHEIB C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2021, 236: 109-116.
- [17] 崔舒悦,丁晓玲,丁刚. 间充质干细胞来源的外泌体对巨噬细胞的影响[J]. *生命的化学*, 2020, 40(10): 1825-1832.
- [18] MAZINI L, ROCHETTE L, HAMDAN Y, et al. Skin immunomodulation during regeneration: emerging new targets[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 85.
- [19] 赵吉玲,余国龙,彭漪,等. 间充质干细胞调控炎症巨噬细胞极化的机制研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(2): 209-213, 219.
- [20] WALLACE H A, BASEHORE B M, ZITO P M. Wound healing phases[M]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC*, 2021.
- [21] 刘金凤,许瑾,李勇,等. 中性粒细胞在深 II 度烧伤早期创面进行性损伤中的作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2010, 35(5): 487-488.
- [22] TAGHAVI-FARAHABADI M, MAHMOUDI M, MAHDAVIANI S A, et al. Improving the

- function of neutrophils from chronic granulomatous disease patients using mesenchymal stem cells' exosomes[J]. *Hum Immunol*, 2020, 81(10/11):614-624.
- [23] MAHMOUDI M, TAGHAVI-FARAHABADI M, NAMAKI S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells improved function and survival of neutrophils from severe congenital neutropenia patients in vitro[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(12):990-998.
- [24] LI Q C, LIANG Y, SU Z B. Prophylactic treatment with MSC-derived exosomes attenuates traumatic acute lung injury in rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6):L1107-L1117.
- [25] CHEN C, MENG Z, REN H, et al. The molecular mechanisms supporting the homeostasis and activation of dendritic epidermal T cell and its role in promoting wound healing[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9(9):tkab009.
- [26] HUITEMA L, PHILLIPS T, ALEXEEV V, et al. Immunological mechanisms underlying progression of chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(12):1724-1733.
- [27] DONG J, CHEN L, ZHANG Y, et al. Mast cells in diabetes and diabetic wound healing[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(11):4519-4537.
- [28] 张坤申, 传安. 皮肤角质形成细胞的免疫学特性与基因调控研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(1):89-92.
- [29] 刘勉, 朱海杰, 杨加彩, 等. 树突状表皮 T 淋巴细胞对小鼠创缘表皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(2):122-123.
- [30] 郭礼妍, 赖沛龙, 耿素霞, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体对 Treg 和 TH17 细胞的调节作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1):221-226.
- [31] 李伟伟, 李晓丰, 侯萍, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体可抑制 Th22 细胞的表达及功能[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(29):4657-4662.
- [32] LI D, LIN F, LI G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells curbs the progression of clear cell renal cell carcinoma through T-cell immune response[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(4):593-604.
- [33] KIM G B, SHON O J, SEO M S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and their therapeutic potential for osteoarthritis[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(4):285.
- [34] GUSHIKEN L S, BESERRA F P, BASTOS J K, et al. Cutaneous wound healing: an update from physiopathology to current therapies[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(7):665.
- [35] CHANG X, MA Z, ZHU G, et al. New perspective into mesenchymal stem cells: Molecular mechanisms regulating osteosarcoma [J]. *J Bone Oncol*, 2021, 29:100372.
- [36] KANG T, JONES T M, NADDELL C, et al. Adipose-Derived stem cells induce angiogenesis via microvesicle transport of miRNA-31 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4):440-450.
- [37] MANVATI M K S, KHAN J, VERMA N, et al. Association of miR-760 with cancer: an overview[J]. *Gene*, 2020, 747:144648.
- [38] SHI Y, YANG Y, GUO Q, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote fibroblast-to-myofibroblast differentiation in inflammatory environments and benefit cardioprotective effects [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(12):799-811.
- [39] SUN B K, SIPRASHVILI Z, KHAVARI P A. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds[J]. *Science*, 2014, 346(6212):941-945.
- [40] 唐黎珺, 张筱薇, 金俊俊, 等. 脂肪源性间充质干细胞外泌体在慢性创面治疗中作用机制的研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(2):191-195.
- [41] 沈一凡. 水凝胶序贯释放外泌体对无瘢痕创面愈合的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [42] 梅杰, 张许昌, 钱军. 含干细胞源外泌体的皮肤护理组合物及其用途: CN108451887A [P]. 2018-08-28.
- [43] 杨永利. 一种干细胞复合外泌体的制备方法及其应用: CN111269884A [P]. 2020-06-12.
- [44] 李富荣, 于丽, 闫飞. 干细胞外泌体在制备促进创面愈合的产品中的应用: CN110693912A [P]. 2020-01-17.
- [45] 冯焯威, 陈镇洲. 一种促进皮肤创面愈合的外泌体制剂及其制备方法: CN111632075B [P]. 2021-09-07.