

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.039

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200619.1706.008.html\(2020-06-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200619.1706.008.html(2020-06-20))

干细胞来源的外泌体对糖尿病足创面修复的研究进展

苏 欢 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[摘要] 糖尿病足是糖尿病的一种常见且严重并发症。它的治疗往往需要从多方面着手,包括控制血糖、抗感染等内科治疗,以及各种清创手段、负压封闭吸引、敷料、血管介入等外科技术。干细胞在机体分布广泛,具备多向分化、旁分泌、自我复制与更新、免疫调节等独特优势,在慢性难治性创面中备受关注。应用干细胞尤其是干细胞来源的外泌体成为糖尿病足治疗的一项新策略。各类型干细胞及其来源的外泌体在糖尿病慢性创面中的作用机制不尽相同,本文从不同干细胞对糖尿病足修复的作用机制、外泌体的生物学性能及再生医学、不同干细胞来源的外泌体对糖尿病足创面的作用机制的研究进展进行综述,为今后治疗慢性难愈性糖尿病足创面提供相应的参考。

[关键词] 干细胞;外泌体;再生医学;糖尿病足

[中图法分类号] R632.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3491-05

Research progress of exosomes from stem cells source in wound repair of diabetic foot

SU Huan, JIAN Huagang[△]

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

[Abstract] Diabetic foot is a common and serious complication of diabetes. The treatment of diabetic foot often needs the multidisciplinary participation, including the internal medicine treatment such as controlling the blood glucose level, anti-infection, as well as the surgical techniques such as a variety of debridement means, vacuum sealing drainage, dressing and vascular interventional therapy. Stem cells are widely distributed in the body, and have the unique advantages of multi-directional differentiation, paracrine, self-replication and renewal, and immune regulation, which has attracted much attention in chronic refractory wounds. The application of stem cells, especially exosomes derived from stem cells, has become a new strategy for the treatment of diabetic foot. Various types of stem cells and exosomes derived from different sources in the role of diabetes chronic wound is not the same, this article reviews the research progress of the mechanism of different stem cell on diabetic foot wounds repair, biological properties of exosomes and their effects on regenerative medicine, and the mechanism of treatment of exosomes from different stem cells on diabetic foot wounds, in order to provide reference for treating chronic refractory diabetic foot in the future.

[Key words] stem cell; exosome; regenerative medicine; diabetic foot

糖尿病是一种世界大规模流行的慢性代谢性疾病,患病率逐年上升,流行病学调查估计 2015 年约有 4.15 亿人口患糖尿病,到 2040 年这一数字预计达 6.42 亿。同时,糖尿病还给全世界带来了严重的经济负担;据报道,2015 年全球治疗糖尿病的费用为 1.31 万亿美元,占全球国内生产总值(GDP)1.8%;然而,这一情况日趋严峻,到 2030 年治疗费用可能高达 2.1 万亿美元,占 GDP 2.2%^[1]。糖尿病足是糖尿病的一种常见并发症,是一种多因素导致的慢性不愈合创

面,其发生机制与感染、血管病变、神经病变均有关联^[2],不仅严重威胁患者的生理健康,出现静息痛、间歇性跛行、溃疡感染等症状,还伴随着巨大的经济负担及心理负担。血糖升高会过度产生活性氧,导致血管功能障碍,引起局部缺血,诱发感染或加重感染,创面修复因此受损,长此以往,糖尿病足患者截肢风险远高于健康人^[3]。有学者已着眼于糖尿病溃疡发展过程中各种生长因子、细胞因子、炎症细胞、皮肤细胞、基质金属蛋白酶(MMP)、代谢内环境的不协调、

不同步的研究^[4]。目前糖尿病足部溃疡的常规治疗包括减轻局部压力、控制感染、改善血供、清创换药及负压封闭吸引等,大部分患者预后不尽人意,最终导致组织坏死、坏疽和截肢。因此,新型的有效改善糖尿病足溃疡预后的治疗方式是临床应用中亟待解决的技术问题。

1 干细胞与糖尿病足

伤口愈合是一个复杂的过程,包含炎症、增殖及重塑等多个重叠和连续的阶段,每一个阶段的中断都会导致慢性不愈合伤口^[5]。糖尿病改变正常机体内稳态,影响血管生成、炎症细胞浸润、细胞外基质沉积和成纤维细胞转化,可能影响伤口愈合的各个阶段。目前的研究证据表明,干细胞治疗是一种有效的治疗糖尿病足的策略^[2,6-7]。自体干细胞和异体干细胞不仅能够分化为肌成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞等皮肤细胞促进伤口愈合,还能够合成和分泌多种细胞因子参与细胞募集、免疫调节、细胞外基质重塑、血管生成和神经再生等过程^[7]。FRIDONI 等^[3]发现骨髓间充质干细胞(BMSCs)可显著增强碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、基质细胞衍生因子(SDF-1 α)表达,增加巨噬细胞数量,在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的糖尿病创面发挥抗炎及促血管生成活性。高糖及氧化微环境中干细胞多种功能均明显受损,ARIYANTI 等^[8]的研究证明,红景天甙预处理可改善高血糖状态下间充质干细胞(MSCs)的旁分泌功能,提高血红素加氧酶-1(HO-1)、成纤维细胞生长因子 2(FGF2)和肝细胞生长因子(HGF)等细胞因子的表达水平,并抑制活性氧水平,降低细胞凋亡,最终促进糖尿病创面愈合。近年来,人们开始意识到脂肪干细胞(ADSCs)应用于糖尿病溃疡的前景^[9]。ADSCs 主要通过以下机制促进创面愈合:调节转化生长因子(TGF)- β 1、TGF- β 3 表达以促进胶原生成及沉积、定向分化为内皮细胞、调节免疫反应和分泌血管内皮生长因子(VEGF)、HGF 和 FGF2 等血管生成细胞因子^[10]。脐带血、胚胎、羊水等多种组织来源的干细胞均有利于糖尿病足创面修复,促进侧支循环建立,改善糖尿病外周血管病变及神经病变^[11-12]。有临床试验证明,人脐带间充质干细胞移植可改善血液供应,促进溃疡愈合,降低截肢率,提高晚期糖尿病患者生活质量^[12]。

2 外泌体的生物学性能及再生医学

外泌体是细胞旁分泌作用的关键介质,广泛应用于组织修复和再生医学领域;它是一种细胞外囊泡,直径 30~200 nm,CD63、CD81 阳性,可经超速离心从干细胞中获取^[13];它是由早期核内体成熟发生为晚期内体/多囊泡多胞体,最终与细胞膜融合进一步释放^[14];干细胞来源的外泌体可以作为一种媒介,将膜受体、蛋白质、mRNAs 和 miRNAs 传递给受体细胞,

从而改变受体细胞的基因表达和蛋白翻译,调节靶细胞的生物活性^[13-16];ADSCs 来源的外泌体将一些关键功能 miRNA 转运至靶细胞以激活内源性修复机制,如 miRNA-126、miRNA-130a、miRNA-132 发挥促血管生成作用、miRNA-let7b、miRNA-let7c 发挥抗纤维化作用;BMSCs 分泌的外泌体携带 miRNA-125b 并靶向沉默信息调节因子 7(SIRT7)保护心肌缺血再灌注损伤。已有研究证明,外泌体可促进各种动物模型中的组织修复和再生^[15-16],如心肌缺血、肺纤维化、肺水肿、肾损伤、糖尿病、骨折愈合等。MSCs 来源的外泌体可以抑制高氧相关的炎症,减轻肺纤维化及肺血管重塑,改善肺动脉高压及肺功能,其作用机制与肺巨噬细胞表型的调节有关^[17]。

3 干细胞来源的外泌体对糖尿病足创面愈合的作用

干细胞移植是一种糖尿病足的新型治疗方式,然而,全身应用时干细胞归巢、定植到创面的效率较低,局部应用时干细胞受缺血缺氧及炎症等微环境影响也面临存活和增殖率低下问题,上述情况都不可避免地导致干细胞治疗效果低下。越来越多的研究表明,干细胞移植治疗不仅通过直接分化作用促进创面愈合,更多的是通过旁分泌机制发挥其功能。基于外泌体的治疗可避免干细胞治疗的部分缺陷^[14-15]:体积过大不易通过毛细血管循环;低剂量,低效力;携带突变或损坏的 DNA;免疫活性及免疫反应损害;分化不良。外泌体作为干细胞旁分泌产物,同干细胞效应相似,可参与伤口愈合过程中的炎症调节、血管生成、上皮新生、胶原沉积等一系列重要过程。

3.1 骨髓干细胞来源的外泌体与糖尿病足创面愈合

DING 等^[18]的实验表明,BMSCs 来源的外泌体通过 miRNA-126 介导的 PTEN 下调激活 PI3K/AKT 信号通路,在体外及体内表现出优越的促血管生成特性。DING 等^[18]将外泌体皮下注射于糖尿病大鼠背部皮肤创面,在伤后第 7、14 天观察得出外泌体移植组创面愈合率显著高于对照组。同时,实验第 14 天,CD 31 免疫组织化学染色及 CD 31-SMA 免疫荧光双染色实验证明外泌体处理组血管密度、血管总数量、成熟血管数量均高于对照组。ARSALAM 等^[19]将 BMSCs 及成纤维细胞按 1:1 的比例共培养 24 h,活细胞成像显示共培养过程中可见纳米管状网络的形成及微囊泡的分泌。外泌体的内化使正常供者及慢性糖尿病创面的成纤维细胞的增殖和迁移呈剂量依赖性的增强;其作用机制可能是外泌体激活伤口愈合过程中的重要信号级联通路,诱导细胞周期因子(c-myc、cyclin 1、cyclin D 2)、生长因子[HGF、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、神经生长因子(NGF)、间质细胞衍生因子 1(SDF-1)]和细胞因子[白细胞介素(IL)-6]等相关基因表达增强。HE 等^[20]实验证明静脉注射的 BMSCs 可向创面迁移,促进巨噬细胞向 M₂

极化,加快创面愈合,证实了 MSCs 的外泌体转运 miRNA-223 靶向 *pknx1* 调节巨噬细胞的极化。

3.2 ADSCs 来源的外泌体与糖尿病创面愈合

ADSCs 可促进糖尿病溃疡修复,ADSCs 来源外泌体移植可能给临床治疗糖尿病足溃疡(DFUS)提供一种新的思路。高氧化应激常引起糖尿病创面细胞功能障碍,转录因子核因子 E2 相关因子 2(NRF2)可调节 TGF- β 1、MMP9 表达,降低氧化应激引起的蛋白及 DNA 损伤。LI 等^[21]实验证明,糖尿病患者氧化应激相关蛋白(NOX1、NOX4)、炎症因子(IL-6、IL-1、TNF-1)水平增加,SMP 30 和 VEGFR 2 磷酸化水平显著降低,血管生成减少;这一结果与高糖培养基损害正常人内皮前体细胞(EPC)活性一致。ADSCs 衍生外泌体抑制活性氧(ROS)和炎性因子,从而阻止高糖及氧化微环境诱导的 EPC 衰老,并增强 EPC 的细胞活性、增殖及血管生成能力,进而改善血管化;同时他们在糖尿病大鼠模型中证实,高表达 NRF2 的 ADSCs 外泌体(ADSCs-Exos)可以增强胶原沉积与组织纤维化、微血管形成,加速糖尿病创面愈合,其机制与促血管化及生长因子释放,降低氧化应激反应相关。LIN 等^[22]研究结果表明,ADSCs 通过 Pluronic F-127 水凝胶移植可提高细胞传递效率,上调 VEGF、TGF- β 1 的 mRNA 表达,优化 ADSCs 治疗糖尿病创面愈合的效果。众多研究报道水凝胶可作为新型载体/生物支架传递干细胞、外泌体、药物等活性成分,发挥细胞外基质作用,促进创面血管生长、肉芽组织增生。WANG 等^[23]用 Pluronic F 127、氧化透明质酸(OHA)和聚- ϵ -L-赖氨酸(EPL)组成一种多功能凝胶(FHE),并将脂肪间充质干细胞衍生的外泌体种植于水凝胶,发现外泌体可激活人脐静脉内皮细胞的一系列血管生成反应,并加快糖尿病鼠全层创面肉芽组织形成、上皮及胶原重塑。生物学工程的发展使干细胞外泌体治疗进一步优化,成为可供选择的一种新策略。

3.3 脐带 MSCs 及脐带内皮祖细胞来源的外泌体与糖尿病足创面愈合

ZHANG 等^[24]发现人脐带血内皮祖细胞来源的外泌体促进链脲霉素诱导的糖尿病鼠血管生成和伤口愈合,显示出外泌体在糖尿病创面愈合的治疗潜力;他们采取含外泌体的无血清培养基(MCDB131)孵育人微血管内皮细胞,结果显示高剂量的外泌体可促进人微血管内皮细胞迁移、激活受体内皮细胞的血管生成反应。另外,研究者利用特异性抑制剂(U0126)来干扰细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 通路信号传导,极大降低了外泌体的促血管作用,这一结果更加证明 EPC 外泌体(EPC-Exos)能够激活 ERK 1/2 信号通路刺激血管生成,促进创面的修复和再生。HU 等^[25]试验证明,人脐带血外泌体通过 miRNA-

21-3p 介导抑制磷酸酶张力蛋白同源物(PTEN)和侧支发芽因子同源物 1(SPRY 1),促进血管生成和成纤维细胞功能,从而改善皮肤伤口愈合。另外,miRNA-21、miRNA-146a 和 miRNA-181 等非编码 RNA 在人脐带 MSCs 外泌体(MSC-Exos)参与炎症调节和伤口修复方面具有重大意义。BMSCs 衍生外泌体是胞间转运 Wnt3a 的重要载体,体外诱导成纤维细胞增殖、迁移和血管生成。人脐带 MSCs 外泌体通过 wnt 4/ β -catenin 途径正向调节皮肤细胞的增殖和迁移,为 MSC-Exos 在伤口治疗策略上提供了新的方向。糖尿病患者与 M2 巨噬细胞有关的基因(如 Arg-1)表达明显下调,M₁-M₂ 转化受损,严重和长期的炎症极大可能形成慢性不愈合伤口。Let-7b/TLR4 通路在促进巨噬细胞极化和调节炎性反应起着至关重要的作用。人脐带来源的外泌体能通过下调与巨噬细胞极化相关的 TLR4 和 NF- κ B/P65 等基因,激活 M₂ 巨噬细胞,显著缓解炎症刺激。有研究表明,NF- κ B 对于伤口愈合起重要的调节作用,不但能够诱导 VEGF 转录,促进血管生成,还可以通过激活 Notch 信号增强上皮细胞的增殖和迁移,促进再上皮化^[26]。

3.4 其他干细胞及组织来源的外泌体与糖尿病足创面愈合

TAO 等^[27]研究发现,过表达 miRNA-126-3p 的滑膜 MSCs 来源的外泌体显著激活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 1/2 通路,可呈剂量依赖性的促进人真皮成纤维细胞和人真皮微血管内皮细胞的增殖。同时,他们以大鼠为模型模拟糖尿病溃疡创面,结果显示 MSC-Exos 组相较于对照组在上皮化及肉芽组织成熟程度、血管密度、胶原排列沉积方面均有很大改善,表明 MSC-Exos 在糖尿病创面修复的巨大潜力。CHEN 等^[28]研究表明:(1)尿源性干细胞(USCs)分离的外泌体能够增强角质形成细胞和成纤维细胞的增殖、迁移活性,加强内皮细胞的血管生成活性;(2)蛋白质组分析表明,USCs 外泌体(USC-Exos)富含伤口愈合相关生物过程的蛋白质,如 VEGFA、SRPX2、ANGPTL4 等;DMBT1 在 USC-Exos 中高度表达,引起 VEGF-A 水平显著升高和 Akt 磷酸化;(3)局部应用 USC-Exos 显著提高糖尿病小鼠创面伤口闭合率、再上皮化速率。DALIRFARDOUEI 等^[26]研究了外泌体作为经血来源 MSCs 释放的旁分泌因子对糖尿病小鼠伤口愈合过程的影响;发现外泌体可从不同机制影响糖尿病创面愈合:降低 iNOS 活性,促进巨噬细胞 M₁-M₂ 转变;上调血管生成细胞因子 VEGFA 表达,促进血管新生;上调 RelA(p65)基因表达,激活 NF- κ B 信号途径,促进新生上皮形成;适时调控 Col1、Col3 促进胶原沉积、减少瘢痕形成。人脱落乳牙干细胞移植使 VEGF、一氧化氮合酶(eNOS)、MMP2 和 MMP9 蛋白及 RNA 的表达水平显著上调,促进糖尿

病鼠创面愈合。SHI 等^[29]的实验证实,牙龈 MSC-Exos 能够在促进神经元生长方面改善糖尿病大鼠皮肤伤口愈合。人诱导多能干细胞来源的外泌体对肉芽组织的形成和血管生成也具有改善作用,在皮肤伤口愈合过程中发挥显著疗效。

4 总结与展望

当前的研究证据表明,干细胞及其来源的外泌体治疗是一种治疗糖尿病足创面的有效方式。外泌体已作为干细胞旁分泌因子被应用于再生医学的各个领域,包括心脏、肾脏、肺、骨骼等相关疾病。研究表明并非所有 MSCs 衍生的外泌体作用都相同。例如,有报告称骨髓和脐带来源的外泌体在体外抑制 U87MG 胶质母细胞瘤细胞的生长和诱导凋亡,而脂肪来源的则促进细胞生长。研究者进行蛋白组学分析不同组织来源的 MSCs 在神经营养、轴突导向、轴突生长和神经分化蛋白分泌方面存在差异,发现 BMSCs 可能是减少氧化应激的最有利的治疗选择,而人脐带周围细胞(HUCPVCs)和 ADSCs 更多保护免受兴奋性毒性,另一方面,HUCPVCs 在靶向异常蛋白酶降解方面效果显著^[30]。多类型干细胞衍生外泌体被证明可转运各种蛋白及 RNA,并介导多条细胞通路,来促进肉芽组织形成、血管新生,释放各类生长因子/血管因子,调节炎症及免疫反应,多方面改善糖尿病创面愈合进程,对组织修复有积极影响。

综上所述,干细胞治疗应用广泛,骨髓、脂肪、脐带等多种组织来源的干细胞均较易获取;虽然众多研究表明,自体或异体干细胞移植对于 DFUS 具有一定的治疗潜力,但如今干细胞外泌体应用于糖尿病足的实验仍较少,且暂无不同组织来源干细胞效果比较,迫切需要解决外泌体治疗中所面对的细胞来源及种类、分离方法、使用剂量、移植方式、扩增方法等问题,因此,需要更大规模的临床前及临床研究来优化干细胞外泌体治疗。随着干细胞及外泌体在 DFUS 的不断深入研究,以及生物工程技术的不断发展,临床上应用外泌体进行糖尿病足创面修复将得以应用,前景广阔。

参考文献

[1] BOMMER C, SAGALOVA V, HEESEMANN E, et al. Global economic burden of diabetes in adults; projections from 2015 to 2030[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5):963-970.

[2] SHU X, SHU S Y, TANG S J, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis[J]. *Endocr J*, 2018, 65(4):403-413.

[3] FRIDONI M, KOUHKHEIL R, ABDOLLI-

FAR M, et al. Improvement in infected wound healing in type 1 diabetic rat by the synergistic effect of photobiomodulation therapy and conditioned medium[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):9906-9916.

[4] PATEL S, SRIVASTAVA S, SINGH M R, et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112(4):108615.

[5] HAN G, CEILLEY R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(3):599-610.

[6] JACKSON W M, NESTI L J, TUAN R S. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(1):44-50.

[7] LOPES L, SETIA O, AURSHINA A, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of pre-clinical and clinical research[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):188.

[8] ARIYANTI A D, ZHANG J Q, MARCELINA O, et al. Salidroside-pretreated mesenchymal stem cells enhance diabetic wound healing by promoting paracrine function and survival of mesenchymal stem cells under hyperglycemia[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(4):404-414.

[9] BORA P, MAJUMDAR A S. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):145.

[10] GADELKARIM M, ABUSHOUK A I, GHANEM E, et al. Adipose-derived stem cells: effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(11):625-633.

[11] WU Q N, CHEN B, LIANG Z W. Mesenchymal stem cells as a prospective therapy for the diabetic foot[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:4612167.

[12] CAO Y, GANG X K, SUN C L, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:9328347.

[13] POLTAVTSEVA R A, POLTAVTSEV A V, LUTSENKO G V, et al. Myths, reality and future of mesenchymal stem cell therapy[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(3):563-574.

- [14] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4): 851-858.
- [15] NEWTON W C, KIM J W, LUO J Z Q, et al. Stem cell-derived exosomes: a novel vector for tissue repair and diabetic therapy [J]. *J mol Endocrinol*, 2017, 59(4): R155-165.
- [16] KUSUMA G D, BARABADI M, TAN J L, et al. To protect and to preserve: novel preservation strategies for extracellular vesicles [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(10): 1199.
- [17] WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ANASTAS J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(1): 104-116.
- [18] DING J N, 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 [J]. *Bio Med Res Int*, 2019, 2019: 9742765.
- [19] ARSALAM S, AUDREY C, LUIS R M, et al. Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis in vitro [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635-1647.
- [20] HE X N, DONG Z W, CAO Y, et al. MSC-derived exosome promotes M2 polarization and enhances cutaneous wound healing [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 7132708.
- [21] LI X, XIE X Y, LIAN W S, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 29.
- [22] LIN K S, WANG S Y, FAN L J, et al. Adipose-derived stem cells seeded in pluronic F-127 hydrogel promotes diabetic wound healing [J]. *J Surg Res*, 2017, 217(11): 63-74.
- [23] WANG C G, WANG M, XU T Z, 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.
- [24] ZHANG J Y, CHEN C Y, 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.
- [25] HU Y, RAO S S, WANG Z X, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function [J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 169-184.
- [26] 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.
- [27] TAO S C, GUO S C, 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.
- [28] CHEN C Y, RAO S S, REN L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(6): 1607-1623.
- [29] SHI Q, QIAN Z Y, LIU D H, 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(4): 904.
- [30] VIZOSO F J, EIRO N, CID S, et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1852-1875.