

小细胞外囊泡在皮肤光老化等皮肤疾病中的作用 及机制研究进展

孔翔^{1,2#} 徐开颜^{1,2#} 吴芷菁^{1,2#} 吴佩佩^{1,2} 侯小美^{1,2} 张佳昕^{1,2}
李钰^{1,2} 李加利^{1,2} 孙梓暄^{1,2*}

(¹江苏大学医学院, 镇江 212013; ²镇江市外泌体基础与转化应用高新技术研究重点实验室, 镇江 212013)

摘要 小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEVs)是近几年纳米医学界的新星,它有着独特的形态结构和理化性质,可以充当细胞间信息传递的介质,并作为疾病发生发展过程中的生物学标志物。现今人们越来越关注皮肤光老化问题,有关sEVs延缓和改善皮肤光老化的研究也逐渐成为热点。来源于间充质干细胞的sEVs不仅在皮肤光老化中有减轻炎症反应和减弱氧化损伤等的作用,而且对于其他皮肤疾病(例如皮肤创伤、斑块状银屑病、系统性红斑狼疮以及皮肤肿瘤等)也有着显著的作用。此外,由于sEVs的囊泡性质,sEVs正在成为一种新的药物递送系统。然而在将干细胞源性sEVs作为一种新的治疗方法时,仍需重视其安全性和毒性问题。

关键词 间充质干细胞;小细胞外囊泡;皮肤光老化;皮肤创伤;皮肤肿瘤

Research Progress on the Roles and Mechanisms of Small Extracellular Vesicles Involved in Skin Diseases Including Photoaging

KONG Xiang^{1,2#}, XU Kaiyan^{1,2#}, WU Zhijing^{1,2#}, WU Peipei^{1,2}, HOU Xiaomei^{1,2}, ZHANG Jiaxin^{1,2},
LI Yu^{1,2}, LI Jiali^{1,2}, SUN Zixuan^{1,2*}

(¹School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; ²Zhenjiang Key Laboratory of High Technology Research on Exosomes Foundation and Transformation Application, Zhenjiang 212013, China)

Abstract sEVs (small extracellular vesicles) are new stars in the field of nanomedicine in recent years. They have unique morphological structures and physicochemical properties, which can act as mediators of intercellular information transmission and as biomarkers in the process of disease occurrence and development. Nowadays, people are paying more and more attention to the problem of skin photoaging, and the research on sEVs delaying and improving skin photoaging has gradually become a hot spot. sEVs derived from mesenchymal stem cells not only relieve inflammation and attenuate oxidative damage in skin photoaging, but also have significant effects on other skin diseases, such as skin trauma, plaque psoriasis, systemic erythema lupus and skin tumors. Furthermore, sEV is becoming a new drug delivery system due to its vesicular nature. However, when using stem cell-derived sEV as a new treatment method, it is still necessary to pay attention to its safety and toxicity.

Keywords mesenchymal stem cells; small extracellular vesicles; skin photoaging; skin trauma; skin tumor

收稿日期: 2022-07-13

接受日期: 2022-10-25

国家自然科学基金(批准号: 82003379)和江苏大学大学生创新创业训练计划(批准号: 2021102991071X)资助的课题

#共同第一作者

*通讯作者。Tel: 15189188992, E-mail: zxsun321@126.com

Received: July 13, 2022

Accepted: October 25, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82003379) and the Jiangsu University College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.2021102991071X)

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-15189188992, E-mail: zxsun321@126.com

皮肤光老化是一直以来被人们所关注的话题, 已有研究表明皮肤光老化主要是由于体内自由基的产生和失衡以及继发性的炎症改变所导致的^[1]。但是人们对于小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEVs)延缓皮肤光老化的探索还不够深入, 仅能从已有的研究中得出其主要是通过调控炎症表达、产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、重构血管等方式来延缓皮肤光老化的^[2]。除了皮肤光老化外, sEVs也参与了多种其他皮肤相关疾病的治疗, 并且不同的病变组织可以释放不同的sEVs来帮助其自身进一步发展^[3], 同理, 原有的杀伤细胞也可以通过自身分泌的sEVs来抑制病变细胞的生长^[4]。本篇综述主要阐述了sEVs在皮肤光老化、皮肤创伤、斑块状银屑病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及皮肤肿瘤等皮肤疾病中的作用及机制。

1 小细胞外囊泡简介

哺乳动物的细胞可以释放不同类型的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs), 依据囊泡粒径大小和形成机制等, EVs主要被划分为sEVs、微泡(microvesicles, MVs)和凋亡小体^[5]。1983年, PAN和JOHNSTONE^[6]首次发现了sEVs, 这是一种所有类型的细胞都会向胞外间隙和体液中不间断分泌的脂质双层囊泡, 是EVs的一个亚型, 能够携带并转移各种生物活性分子, 如遗传物质核酸、蛋白质、脂质。囊泡是由管腔内小泡(intraluminal vesicles, ILVs)所分泌的。目前主流观点认为, sEVs的产生过程为: 细胞膜内陷, 形成内体, 内体经由体内多种酶的修饰作用产生多囊体(multivesicular body, MVB), 随后MVB与质膜融合释放, 形成sEVs。最终sEVs携带生物活性分子作用于靶细胞^[7]。各种生物来源的sEVs作用于受体细胞的机理也有所不同, 包括①自身进入到受体细胞后释放出携带物质; ②sEVs的自身受体与受体细胞膜融合后再将携带物质释放入胞质; ③sEVs的膜上配体与受体细胞的受体发生结合并相互传递生物信息和生物活性物质^[8]。因为细胞分泌的囊泡在大小、形态、密度以及生物性等方面有所不同, 故囊泡离体后仍需一系列检测才能确定是否为sEVs。sEVs的形态通常为茶托型或者一侧凹陷的半球形, 大小为30~150 nm^[6], 其鉴定与鉴别方法还有纳米颗粒跟踪分析法、Western blot分子标志物检测等^[9]。sEVs不仅可以作为细胞

信号传递介质在细胞通讯中起着重要作用, 还可以携带蛋白或者miRNA等物质去调控细胞的生物学活性, 包括免疫应答、细胞增殖和组织损伤修复, sEVs的应用与治疗可改善各种损伤, 包括心血管损伤、肾脏损伤和肺损伤等^[10]。

2 sEVs在皮肤光老化中的研究与应用

2.1 皮肤光老化的病理变化与临床表现

作为暴露在外环境中面积最大的身体组织, 皮肤受内在和外老化因素的影响。内在老化是不可避免的生理过程, 由遗传基因决定, 而外在老化是由空气污染、紫外线辐射等外部环境因素引起的。内在和外老化均会导致皮肤结构的完整性及生理功能降低, 主要表现为角质形成细胞、黑色素细胞和朗格汉斯细胞减少, 基底膜带萎缩扁平, 真皮层的成纤维细胞减少, 进一步导致弹性蛋白降解, 胶原蛋白减少, 皮下脂肪变薄, 皮脂腺汗腺数量减少^[11]。两者不同之处在于外在老化的临床表现为皮肤干燥粗糙呈皮革样, 皮肤修复和再生能力降低, 人们罹患皮肤恶性肿瘤的风险增加^[12]。

2.2 皮肤光老化的发生机制

皮肤发生光老化主要与阳光紫外线照射程度和皮肤色素有关。太阳紫外线照射及其产生的ROS可直接或间接导致皮肤光老化, 直接作用包括诱导机体发生促炎反应, 进一步破坏DNA和细胞线粒体, 间接作用包括ROS通过激活相关转录因子和诱导相关酶的合成来破坏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。

ROS是线粒体有氧代谢电子传递链的副产物, 是除遗传因素外内源性衰老的主要因素。同理, 光老化的发生也与ROS的产生有关^[13]。ROS会导致真皮成纤维细胞(human dermal fibroblast, HDF)中转录因子的激活, 转录因子抑制了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达, 进一步诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的产生, 抑制胶原蛋白的分泌, 促进胶原蛋白和弹性蛋白的分解, 从而导致光老化^[14]。此外, 紫外线辐射产生的ROS会导致破坏性氧化应激, 破坏细胞结构, 损害细胞功能, 诱导促炎基因表达, 介导炎症反应^[13], 使炎症介质从角质形成细胞、成纤维细胞、白细胞、肿瘤细胞和血管内皮层中释放, 炎症介质是光老化和光致癌的重要介质^[15]。紫外线辐射参与鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的激活, 同时

也参与ODC对表皮生长因子所致的细胞过度增生的促进过程。炎症过程会刺激炎症细胞分泌ROS和活性氮物质,这些物质会发生反应形成过氧亚硝酸盐,触发DNA缺失和重排^[16],损害线粒体中的DNA。线粒体功能受损表现为耗氧以及ATP的产生量减少,从而影响细胞的迁移和分裂^[17]。在分子水平上,这些变化是sEVs通过激活几个转录途径,形成ROS以及释放细胞因子、白介素、前列腺素等实现的。表1描述的是sEVs对皮肤光老化相关信号通路的调节。

2.3 sEVs参与皮肤光老化的修复

光老化主要是由ROS的产生和炎症反应所造成的,已有的光保护策略包括阻断紫外线光入射、通

过DNA修复酶修复DNA、用抗氧化剂去除ROS和抗炎免疫调节^[21]等。此外,细胞已经进化出一种由酶促抗氧化剂组成的抗氧化系统,同时细胞自身的抗炎系统也可以缓解光老化所引起的炎症反应。图1是应用已有的、具有抗炎和抗氧化作用的间充质干细胞来源的sEVs来治疗皮肤光老化损伤的机制示意图。

2.3.1 缓解抗氧化损伤 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源的sEVs具有抗氧化能力,可以降低氧化应激产物8-OHdG的水平,减少氧化反应产生的损伤。sEVs可通过调节STAT3信号通路及激活Nrf2/ARE抗氧化通路上调氧应激诱导型血红素加氧酶从而缓解氧化损伤^[20],同时通过抑制氧

表1 sEVs对皮肤光老化相关信号通路的调节

Table 1 Regulation of sEVs on skin photoaging related signal pathways

信号通路 Signal pathway	机制 Mechanism	sEVs的调节 Regulation of sEVs	通路的作用效果 Effect of pathway action	参考文献 Reference
MAPK	ROS accumulation activates AP-1 and induces MMPs expression Promote the up-regulation of apoptosis protein Bax	Inhibit the upregulation of p-ERK, p-p38, p-c-fos and p-c-jun	Degradation of extracellular matrix Apoptosis	[18]
NF-κB	ROS activates NF-κB and then induces the expression of inflammatory factors	Reduce NF-κB/TNFα signal conduction through lncRNA MALAT1 Promote cell proliferation	Inhibit the production of collagen Increase the transcription of MMP gene Degradation of matrix	[19]
JAK/STAT and Nrf2/ARE	Regulate corresponding gene expression	Downregulate Keap1 to activate Nrf2 expression Activate STAT3 significantly (phosphorylation of Thr705)	Induce the expression of genes involved in cell cycle progression and growth factor production	[20]
TGF-β/Smad	AP-1 downregulates the expression of TGF-β type II receptor, resulting in the decrease of transcription factor Smad	Reduce the downregulation of TGF-β and p-Smad2/3	Inhibit collagen production Reduce collagen fibers Induce inflammatory reaction	[11]

AP-1: 转录因子AP-1。

AP-1: activated protein-1.

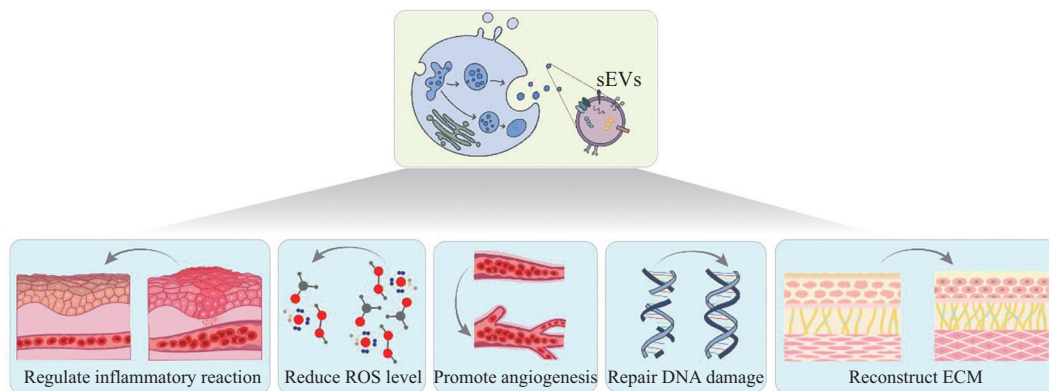


图1 sEVs延缓皮肤光老化的机制

Fig.1 Mechanism of sEVs delaying skin photoaging

化应激来发挥细胞保护作用。来自人脐带间充质干细胞的sEVs的治疗下调了氧化应激诱导的炎症细胞因子TNF- α 的表达,从而促进了人永生化角质形成细胞(human immortalized keratinocytes, HaCaT)的增殖^[22]。此外,也有研究表明牛初乳来源的sEVs具有稳定的结构和功能,可以减少皮肤中各种类型细胞中ROS和黑色素的产生^[23]。

2.3.2 调控炎症反应 有研究者建立了急性光损伤的大鼠模型,通过皮下注射人脐带间充质干细胞来源的sEVs进行治疗。结果表明人脐带间充质干细胞来源的sEVs治疗提高了急性皮肤损伤大鼠模型中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达水平,降低了p-p65的表达水平,显著缓解了皮肤炎症并促进了皮肤细胞再生^[22]。sEVs通过下调TLR4、p-p65、iNOS并上调p-STAT3、p-AKT、ARG1来减轻炎症并诱导M2巨噬细胞极化^[24]。人骨髓MSC衍生的sEVs可以通过下调TNF- α 、IL-1 β 并上调TGF- β 、CTLA4来缓解小鼠皮肤光老化以改善炎症^[25]。

2.3.3 促进血管生成和组织再生 人类脂肪干细胞来源的sEVs通过激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)以及细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)通路,促进成纤维细胞增殖和胶原蛋白分泌,有助于内皮细胞的增殖和迁移^[26]。同时MSC可以释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促血管生成因子和血管生成素-1等促进血管生成^[27]。sEVs中有几种类型的信号分子和生物活性分子(例如VEGF、miR-145和miR-126)可以介导血管生成^[28]。LIANG等^[24]的研究表明,在脂肪MSC来源的sEVs中富集的miR-125a可以通过上调血管生成相关基因*Ang1*和*Flkl1*的表达水平来改善内皮细胞血管生成。

2.3.4 细胞外基质的重构 紫外线照射会减少I型胶原蛋白的合成量并抑制MMPs的表达,最终导致皮肤过早老化。有研究表明,源自人类诱导多能干细胞的sEVs能显著增加I型胶原蛋白的转录水平,与未处理组相比,用此种sEVs处理过后的HDF中基质降解酶MMP-1和MMP-3的表达水平降低^[29]。由此可得,该sEVs恢复了在紫外线照射下HDF中的mRNA的表达。同理,研究表明脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)可以延缓HaCaT的衰老和凋亡,增加I型胶原的表达量,降低光老化HaCaT中MMP-1的表达量。有研究者评

估了这类sEVs保护HaCaT免受UVB照射损伤的能力,分别用30或60 mJ/cm² UVB照射处理的细胞在24和48小时后均显示出活力显著下降,而与未处理的对照组相比,UCMSC来源的sEVs处理组在这两个时间点上都显示出细胞活力的显著增加^[30]。某项研究使用划痕测定法研究了MSC-sEVs诱导HDF迁移的能力,经MSC-sEVs处理后的HDF的迁移率显著增加,并且HDF在MSC-sEVs的剂量为10 μ g/mL时显示出最大的迁移率^[20]。还有研究发现在体外使用一定剂量的源自人类诱导多能干细胞的sEVs可以促进人成纤维细胞和人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)的增殖与迁移^[31]。

2.3.5 改变基因表达 SA- β -Gal是衰老成纤维细胞中表达的典型生物标志物,它的表达水平随着年龄的增长而增加。有学者研究了sEVs是否可以改变基因表达,通过pH6.0的底物染色衰老细胞来检测SA- β -Gal的表达情况,结果表明,与未处理的衰老细胞相比,用多功能间充质干细胞衍生的sEVs处理过的细胞中SA- β -Gal阳性细胞的比例降低^[29]。此外,有研究人员用人脐带间充质干细胞(human umbilical mesenchymal stem cell, hucMSC)来源的sEVs修复了大鼠损伤模型。在治疗1周后,发现编码细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK-19)的基因显著上调,这是一种由基底细胞合成的上皮细胞生化标记物,治疗2周后,在损伤部位的CK-19阳性区域形成了完整的表皮结构,说明用sEVs进行治疗促进了皮肤的再上皮化^[32]。同时,在用人诱导性多能干细胞来源的sEVs处理的HaCaT中,参与伤口愈合的蛋白质(I型胶原蛋白 α 、弹性蛋白和MMP-1)表达量高于阳性对照组($P < 0.05$)^[33]。另外,有研究表明hucMSC来源sEVs的治疗可以减轻H₂O₂诱导的细胞毒性损伤,抑制DNA损伤,并在体外和体内抑制细胞凋亡。在氧化应激条件下,通过免疫组化染色检测HaCaT细胞的DNA损伤情况,与PBS组相比,由hucMSC源性sEVs递送的14-3-3 ζ 蛋白治疗组出现DNA损伤的细胞显著减少,但其机制还有待进一步研究^[22]。GAO等^[34]首次证明sEVs可以通过激活Nrf2通路来减少UVB诱导的ROS生成量和DNA损伤,研究人员通过彗星实验来了解sEVs是否能保护细胞DNA免受UVB的诱导损伤,DNA损伤的程度通常以彗星尾部DNA的百分比来表示。实验表明,在荧光显微镜下可看到UVB照射导致细胞形成了一个长长的“彗星尾巴”,这表明DNA发生了损伤,而sEVs处理明显改善

了细胞的DNA损伤。

3 sEVs在其他皮肤疾病中的研究与应用

3.1 皮肤创伤

当机体的皮肤受到外力作用而发生断裂或缺损时,破损处的皮肤会出现组织再生、肉芽组织增生及瘢痕形成的现象,包括止血期形成临时性伤口基质、炎症期机体消除病原体和组织碎片、增生期角质形成细胞的增殖以及重塑期HDF分泌胶原蛋白进行重塑^[35]。最近的几项研究表明,干细胞主要通过其分泌组和旁分泌因子作用于伤口促进伤口愈合和组织再生,而不是依靠其在损伤部位分化成皮肤细胞的能力^[36]。在伤口愈合的炎症阶段,干细胞来源的sEVs通过细胞间信号的传递参与旁分泌过程,影

响各种免疫细胞,降低炎症细胞因子浓度从而调控炎症反应,防止因细胞因子过度产生而导致的组织继发性损伤^[37,60];在伤口愈合的增殖阶段,sEVs通过调节AKT和ERK通路,促进血管内皮细胞的增殖,血管内皮细胞进一步释放VEGF、促血管生成因子和血管生成素-1,增强伤口部位的血管生成反应,减少细胞死亡,最终增加伤口中的血管数量^[38];在伤口愈合的重塑阶段,sEVs通过下调TGF- β 1来抑制肌成纤维细胞的分化和过度聚集,并促进胶原蛋白和弹性蛋白的合成,增加III型胶原与I型胶原的比例,同时sEVs通过上调MMP-1和MMP-9表达等途径调控胶原重塑,从而减少瘢痕形成,加快伤口愈合^[39]。表2描述的是来源于不同干细胞的sEVs在皮肤创伤中的修复作用。

表2 来源于不同干细胞的sEVs在皮肤修复中的作用效果与机制

Table 2 Effects and mechanisms of sEVs derived from different stem cells in skin regeneration

sEVs来源 Source of sEVs	作用效果 Effect	机制 Mechanism	模型 Model	参考文献 References
BMMSC	Promote collagen synthesis and angiogenesis	Activation of key signal pathways including AKT, ERK1/2 and STAT3	Internal	[40-41]
ADSC	Promote proliferation in fibroblasts Optimize collagen deposition	Activation of AKT and ERK signal pathways	Internal and external	[12,14,26]
UCBMSC	Promote fibroblasts migration and collagen synthesis of HDFs	Permeation of an effective factor with UCBMSC-sEVs in whole skin	External	[42]
UCMSC	Prevent collagen deposition and increase cellular expansion	Activate Wnt/ β -catenin signal Result in YAP-associated protein phosphorylation	External	[43]
iPSC	Promote cell migration and collagen synthesis of HDFs	Restore the mRNA expression levels in UVB Reverse the expression of genes associated with aging in HDF Attenuate the UVB-induced overexpression of MMPs	Internal	[7,29]
MenSC	Promote macrophage polarization Enhance the number of newly formed blood vessels Increase collagen deposition and decrease scar formation	Upregulation of endothelial growth factor A Activation of the NF- κ B signal pathway	External	[44]
GMSC	Promote the production and remodeling of re-epithelialized ECM	IL-1Ra regulates a variety of immune and inflammatory responses associated with IL-1	External	[40]
SMSC	Enhance the migration and tube formation of fibroblasts and endothelial cells	SMSC overexpress miRNA-126-3p and stimulate the proliferation of HDF and vascular endothelial cells	External	[45]

BMMSC: 骨髓间充质干细胞; ADSC: 脂肪干细胞; UCBMSC: 脐带血间充质干细胞; UCMSC: 脐带间充质干细胞; iPSC: 诱导性多能干细胞; MenSC: 经血干细胞; GMSC: 人齿龈间充质干细胞; SMSC: 滑膜间充质干细胞。

BMMSC: bone marrow mesenchymal stem cells; ADSC: adipose stem cell; UCBMSC: umbilical cord blood mesenchymal stem cell; UCMSC: umbilical cord mesenchymal stem cell; iPSC: induced pluripotent stem cell; MenSC: menstrual blood stem cell; GMSC: human gingival mesenchymal stem cell; SMSC: synovial mesenchymal stem cells.

3.2 斑块状银屑病

银屑病俗称牛皮癣。研究发现在咪喹莫特银屑病小鼠模型中局部应用MSC来源的sEVs显著降低了小鼠皮肤中的IL-17和末端补体激活复合物C5b-9水平^[46]。此外还发现在体外环境中, 牛皮癣条件下的角质形成细胞源性的sEVs可以诱导中性粒细胞活化, 并且增强炎症反应。数据表明, GW4869(一种体内外sEVs抑制剂)在体内抑制sEVs分泌可以阻止皮肤病变的发展, 进一步说明sEVs可能与牛皮癣的发病机制有关^[47]。

3.3 SLE

SLE是一种自身免疫性的结缔组织病。sEVs富含乙酰胆碱酯酶, 该酶可以用来估计血清中sEVs的水平。通过检测乙酰胆碱酯酶发现: 与健康对照组相比, SLE患者的血清sEVs水平显著上调, 这一特性不仅赋予sEVs成为潜在疾病诊断和预后生物标志物的能力, 而且为SLE治疗提供了新的靶点。此外, 与健康对照组相比, SLE患者血清sEVs中miR-146a的表达量显著下降。miR-146a可以通过sEVs内化到MSC中, 并通过靶向TRAF6/NF- κ B信号通路参与MSC衰老。这些结果阐明了SLE患者MSC衰老的新机制^[48]。

3.4 特异性皮炎

特异性皮炎(atopic dermatitis, AD)是具有遗传倾向的一种过敏反应性皮肤病。CHO等^[49]研究发现sEVs可以改善体内小鼠模型中的AD。首先用屋尘螨抗原处理NC/Nga小鼠, 其次通过静脉和皮下给予小鼠来自ASC的sEVs, 发现sEVs可降低血清IgE水平, 减少血液中嗜酸性粒细胞的数量以及皮肤病变中肥大细胞、CD86⁺和CD206⁺细胞的浸润。sEVs还显著降低了Nc/Nga小鼠AD皮肤病变中各种炎性细胞因子如IL-4、IL-23、IL-31和TNF- α 的mRNA表达水平。综合起来, 这些结果表明sEVs可以成为一种新的有前途的AD无细胞治疗方式。

3.5 系统性硬化病

系统性硬化病(systemic sclerosis, SSC)是一种局限或具有广泛增生性的结缔组织疾病。其发病机制可能与III型超敏反应有关, 其特异性抗体为抗Scl-70。SSC患者皮肤中sEVs标记物(CD63、CD9和CD81)的mRNA水平增加, 而系统性硬化症患者血清sEVs水平较正常血清低。SSC患者来源的sEVs可以促进正常人HDF表达促纤维化基因、I型胶原蛋白和纤维连接蛋白^[50]。

3.6 白癜风

白癜风是一种由自体表皮黑素细胞逐渐破坏引起的脱色性皮肤病, 该疾病主要特点为皮肤上出现界限清楚的毁容性白斑。sEVs通路对于CD8⁺、Treg和Th17细胞在病理和生理条件下的调控都是必要的。衍生的sEVs在病理状况下可导致CD8⁺、Treg和Th17细胞微环境平衡紊乱, 一定程度上破坏白癜风的自身免疫耐受性。此外, 在黑素生成途径中sEVs充当角质形成细胞和黑素细胞之间的通讯介质, 可能参与黑素体转运。它们还调节黑色素细胞的存活和酶(例如酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1、酪氨酸酶相关蛋白2和小眼畸形相关转录因子基因编码的蛋白)的表达, 这表明黑色素的产生与sEVs有关。结果表明, 免疫调节和黑色素生成中的sEVs可能有助于阐明白癜风的发病机制, 同时是开发潜在诊断标志物和治疗选择的依据^[51]。

3.7 皮肤肿瘤

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)的临床表现多种多样, 可发生于皮肤、口腔、食道和肺等部位。研究表明, 辐射可以上调头颈部鳞状细胞癌中sEVs的释放, 并促进受体细胞对sEVs的摄取^[52]。另外, 头颈部鳞状细胞癌衍生的sEVs的生物活性成分, 如microRNA、转录因子和致癌蛋白, 在介导肿瘤发生、肿瘤微环境重编程、免疫耐受以及促进转移和治疗抵抗中发挥重要作用。例如, 细胞内膜联蛋白1调节表皮生长因子受体的活性, 并调节头颈部鳞状细胞癌中含有表皮生长因子受体的肿瘤源性sEVs的释放^[53]。此外, 口腔SCC中癌症相关成纤维细胞衍生的sEVs中的miR-34a-5p可以通过AKT/糖原合成酶激酶-3 β / β -连环蛋白/Snail信号级联刺激口腔癌细胞的增殖和转移^[54]。

黑色素瘤是最常见的恶性原发性皮肤肿瘤, 预后不良。研究表明, NK来源的sEVs对肿瘤有一定的抑制作用^[4]。sEVs可以通过调节miR-138-5p/SOX4通路抑制人黑色素瘤细胞的存活^[55]。黑色素瘤来源的sEVs通过增加黑色素蛋白的表达和活性而与黑色素细胞相互作用^[2]。来自高度转移性黑色素瘤的sEVs通过受体酪氨酸激酶调控骨髓祖细胞, 从而促进了原发性肿瘤的转移行为^[56]。此外, 黑色素瘤细胞可以分泌携带PD-L1的sEVs从而抑制T细胞活性。有证据表明, sEVs携带PD-L1可遏制免疫检查点封锁, 并可能导致治疗产生耐药性^[57]。

3.8 糖尿病足溃疡

糖尿病足溃疡是一种由神经系统功能障碍和血管受损引起的严重糖尿病并发症,大多数糖尿病患者的截肢源于糖尿病足溃疡。研究发现来自 linc00511 过表达 ADSC 的 sEVs 通过抑制 Twist1 泛素化促进血管生成从而减轻大鼠的糖尿病足溃疡^[58]。此外, ADSC

在高葡萄糖环境中可以促进 EPC (endothelial progenitor cell) 的增殖和血管生成, Nrf2 的过表达也在一定程度上增加了这种保护作用。有实验结果显示, 当用来自过表达 Nrf2 的 ADSC 的 sEVs 治疗时, 糖尿病大鼠足部伤口的溃疡面积显著减少^[59]。表 3 总结了不同来源的 sEVs 对其他皮肤疾病的作用效果。

表3 不同来源的sEVs对其他皮肤疾病的作用效果
Table 3 Effects of different sources of sEVs on other skin diseases

疾病 Disease	sEVs来源 Sources of sEVs	作用效果 Effect	机制 Mechanism	模型 Mode	参考文献 References
Plaque psoriasis	MSC	Relieve inflammation	Inhibit C5b-9 complex formation by CD59, thereby inhibiting complement activation, alleviating IL-17 release from neutrophil extracellular traps	Internal	[46]
	Keratinocytes in psoriasis conditions	Enhance inflammation	Activate neutrophils	External	[47]
SLE	SLE serum	Participate in the senescence of MSC	The expression of miR-146a declined significantly MiR-146a also participates in TRAF6/NF-κB signal pathway	Internal	[48]
AD	ASC	Relieve pathological symptoms	Serum IgE levels were significantly reduced, mast cell infiltration was reduced, and the number of eosinophils was decreased The mRNA expression of various inflammatory cytokines such as <i>IL-4</i> , <i>IL-23</i> , <i>IL-31</i> and <i>TNF-α</i> was decreased	Internal	[49]
SSC	SSC patients	Pro-fibrotic effect	Promote the expression of pro-fibrotic genes, type I collagen and fibronectin in normal human HDF	Internal	[50]
Vitiligo	Vitiligo patients	Disrupt the patient's autoimmune tolerance	Break the microenvironmental balance of CD8 ⁺ , Treg and Th17 cells	Internal	[51]
	Keratinocytes	Involved in the production of melanin	Be involved in melanosome transport and regulate melanocyte survival and the protein expression of enzymes	External	
SCC	SCC cells	Mediate tumorigenesis	Possess bioactive components such as microRNA, transcription factors and oncogenic proteins ANXA1 regulates EGFR activity and alters the release of EGFR containing tumor-derived sEVs in head and neck squamous cell carcinoma	External	[53]
	Cancer-associated fibroblast in oral SCC	Stimulate the proliferation and metastasis of oral cells	MiR-34a-5p stimulates the oral cancer cells through the AKT/glycogen synthase kinase-3β/β-catenin/Snail signaling cascade	External	[54]
Melanoma	NK	Inhibit tumor	Regulation of miR-138-5p/SOX4 pathway	External	[4,55]
	Melanoma cell	Increase the metastatic behavior of primary tumors	Increase melanin protein expression and activity to interact with melanocytes Educate bone marrow progenitor cells via the MET receptor Secrete exosomal PD-L1 to suppress T cell activity	External	[2,56-57]
Diabetic foot ulcer	ASC	Enhance angiogenesis Reduce ulcer area	Inhibit Twist1 ubiquitination	Internal	[58]

SLE: 系统性红斑狼疮; AD: 特异性皮炎; SSC: 系统性硬化病; SCC: 鳞状细胞癌。

SLE: systemic lupus erythematosus; AD: atopic dermatitis; SSC: systemic sclerosis; SCC: squamous cell carcinoma.

4 展望

4.1 sEVs的应用前景

由于MSC来源的sEVs具有组织相容性、免疫相容性等诸多优势, 并且其临床应用也正在快速发展, 所以sEVs在未来的临床医学领域有望取得重大进展和突破。但总的来说, sEVs在生物治疗方面的探索还处于起步阶段, 存在着诸多瓶颈有待突破, 因此目前其在人类中的使用相当有限。

第一, MSC衍生的sEVs在来源、分离、纯化和鉴定等方面都存在着局限性, 由于sEVs的培养需要使用sEVs和人或其他动物的无蛋白培养基, 因此从条件培养基中分离sEVs是研究中最大的挑战^[60]。目前, 对于sEVs的保存、鉴别还没有规范化的程序, 需要对sEVs的形状学、粒子尺寸和蛋白质进行全面的定性分析, 因此扩大sEVs制备的药物的临床应用领域具有技术挑战性, 目前尚未形成适用于大型新药制备使用的规范方法^[61]。第二, sEVs在应用于临床治疗前需要经过严格的质量控制(包括sEVs的质量、大小、标志物、纯度、效价)和高度的标准化。在这个过程中效价是最重要的标准, 因为它可以显著影响sEVs在体内的疗效。然而, 因为没有“金标准”技术来评估sEVs的效价^[60], 所以效力测定是具有挑战的。第三, sEVs进入受体细胞后发挥作用的机制以及疾病的治疗原理尚未被完全阐明, 如何实现有效抗癌、增强药物靶向性, 仍需进一步探索^[62]。

对于皮肤治疗, 分泌组衍生物, 如全条件培养基或体外生成的纯化sEVs, 可能在细胞制造、存储、产品安全性及其作为一种现成的治疗产品的潜力方面存在一些缺点。其中, 临床使用sEVs最困难的部分是用于治疗的临床级外泌体数量不足以及从条件培养基中分离出符合标准的sEVs较为复杂^[60]。

此外, 动物模型的研究结果表明, sEVs可以有效地治疗伤口, 特别是慢性伤口或糖尿病伤口。但在某些情况下, 直接使用与细胞和动物相关的临床前研究来解释sEVs在人类中的应用是不精确的。

4.2 sEVs应用于皮肤疾病的安全性评价

首先, 皮肤组织中的不同细胞可衍生不同的sEVs, 而且这些sEVs还传递非常复杂的生物信息, 因此sEVs的机制在皮肤病学中仍然知之甚少, 需要进一步阐明。例如, 由角质形成细胞、成纤维细胞和免疫细胞产生的sEVs可以携带不同的miRNA和细胞因子并作用于不同的靶细胞来调节不同的过

程。其次, 与皮肤病相关的sEVs含有大量的mRNA、ncRNA和蛋白质, 可以反映来源细胞的生理或病理状态。此外, 由于sEVs在一些皮肤病中具有一定的敏感性和特异性, 所以sEVs有望成为新型的诊断性生物标志物^[10]。

当我们谈论到sEVs在皮肤疾病中的作用时, 无法避免对其来源细胞的讨论。目前来看, MSC是治疗性sEVs的最优来源, 过去十年的大量临床数据表明MSC本身似乎是安全的。迄今为止, 研究者们已经做出了许多努力来将干细胞应用于开发新的治疗策略以实现皮肤再生和修复。然而, 该策略还存在着移植细胞的植入率低、细胞增殖和分化不可控等诸多挑战。在临床治疗中接受MSC治疗的部分个体出现持续发烧的现象, 表明细胞疗法可能具有免疫原性^[63]。MSC-sEVs可以是MSC细胞治疗的一个极好的替代方案, 因为MSC-sEVs具有与原始细胞相似的生物学功能, 但相较于原始细胞, 它们具有更好的稳定性和更低的免疫原性^[1]。在一项临床试验中, 将载有化疗药物的肿瘤细胞来源的sEVs注射入胸腺, sEVs仅对机体产生低度毒性, 同时其又产生了临床益处^[64]。此外, MSC衍生的sEVs可以通过过滤灭菌并作为现成产品生产, 而MSC本身则不能^[49]。

在将干细胞源性sEVs作为新型无细胞疗法去辅助诊断和治疗人体各种临床病症(包括急性皮肤黏膜过敏、光致敏化、眼部刺激和慢性皮肤黏膜刺激反应及药物急性口服中毒等)时, 对其安全性和药物毒性作用的评价也是具有关键意义的。有研究表明, ASC衍生的sEVs可安全用于局部治疗, 在毒理学测试中没有不良影响^[65]。然而通过安全性和毒性的实验结果来确定不同MSC来源的sEVs是否能够安全用于局部治疗还有待进一步考虑^[66-67]。此外有研究表明, 肿瘤衍生的sEVs在归巢于其母体肿瘤的同时, 可以携带药物用于癌症的靶向治疗^[68]。

此外, 研究人员一直致力于构建可以载药的sEVs。但在大型临床试验使用sEVs之前, 仍需克服的障碍是建立可扩展的sEVs隔离方法和更有效的不同治疗药物装载方法。另一个挑战是将sEVs的体内生物分布从非特异性器官积累转移到所需组织中的积累^[68]。鉴于sEVs作为治疗剂和药物递送载体的巨大潜力及其潜在的高工业价值, 不仅需要对其作用方式和产品释放标准进行各种研究, 还需要对其毒性特征、生物分布和药代动力学进行深入研究。

参考文献 (References)

- [1] GU Y, HAN J, JIANG C, et al. Biomarkers oxidative stress and autophagy in skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101036.
- [2] HA D H, KIM H K, LEE J, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1157.
- [3] GOWDA R, ROBERTSON B M, IYER S, et al. The role of exosomes in metastasis and progression of melanoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 85: 101975.
- [4] ZHU L, KALIMUTHU S, GANGADARAN P, et al. Exosomes derived from natural killer cells exert therapeutic effect in melanoma [J]. *Theranostics*, 2017, 7(10): 2732-45.
- [5] THÉRY C, WITWER K W, 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]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [6] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor [J]. *Cell*, 1983, 33(3): 967-78.
- [7] BRAY E R, OROPALLO A R, GRANDE D A, et al. Extracellular vesicles as therapeutic tools for the treatment of chronic wounds [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1543.
- [8] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [9] ZHU L, SUN H T, WANG S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 152.
- [10] XIONG M, ZHANG Q, HU W, et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105490.
- [11] ZHANG S, DUAN E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(5): 729-38.
- [12] 杨玉玲, 王佩茹, 曹智, 等. 脂肪干细胞细胞外囊泡在皮肤抗光老化中的研究进展[J]. *中国皮肤性病杂志*(YANG Y L, WANG P R, CAO Z, et al. Research progress of adipose stem cell extracellular vesicles in skin anti-photoaging [J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*), 2021, 35(11): 1295-9.
- [13] PETRUK G, DEL GIUDICE R, RIGANO M M, et al. Antioxidants from plants protect against skin photoaging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1454936.
- [14] CHOI J S, CHO W L, CHOI Y J, et al. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1565885.
- [15] GONG M, ZHAI X, YU L, et al. ADSCs inhibit photoaging- and photocarcinogenesis-related inflammatory responses and extracellular matrix degradation [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1205-15.
- [16] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammatory cells and cancer: think different [J]. *J Exp Med*, 2001, 193(6): F23-6.
- [17] SREEDHAR A, AGUILERA-AGUIRRE L, SINGH K K. Mitochondria in skin health, aging, and disease [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 444.
- [18] ZHANG M, ZHANG T, TANG Y, et al. Concentrated growth factor inhibits UVA-induced photoaging in human dermal fibroblasts via the MAPK/AP-1 pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20193566.
- [19] ZHU B, ZHANG L, LIANG C, et al. Stem cell-derived exosomes prevent aging-induced cardiac dysfunction through a novel exosome/lncRNA MALAT1/NF- κ B/TNF- α signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9739258.
- [20] 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* [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635-47.
- [21] SUOZZI K, TURBAN J, GIRARDI M. Cutaneous photoprotection: a review of the current status and evolving strategies [J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1): 55-67.
- [22] WU P, ZHANG B, HAN X, et al. HucMSC exosome-delivered 14-3-3 ζ alleviates ultraviolet radiation-induced photodamage via SIRT1 pathway modulation [J]. *Aging*, 2021, 13(8): 11542-63.
- [23] HAN G, KIM H, KIM D E, et al. The potential of bovine colostrum-derived exosomes to repair aged and damaged skin cells [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 307.
- [24] LIANG X, ZHANG L, WANG S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(11): 2182-9.
- [25] HU S, LI Z, CORES J, et al. Needle-free injection of exosomes derived from human dermal fibroblast spheroids ameliorates skin photoaging [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11273-82.
- [26] REN S, CHEN J, DUSCHER D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 47.
- [27] OLEJARZ W, KUBIAK-TOMASZEWSKA G, CHRZANOWSKA A, et al. Exosomes in angiogenesis and anti-angiogenic therapy in cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5840.
- [28] SHI J, ZHAO Y C, NIU Z F, et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles in the treatment of human diseases: progress and prospect [J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(1): 49-63.
- [29] OH M, LEE J, KIM Y J, et al. Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1715.
- [30] LIU S J, MENG M Y, HAN S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate HaCaT cell photoaging [J]. *Rejuvenation Res*, 2021, 24(4): 283-93.
- [31] 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]. *J Transl Med*, 2015, 13: 49.
- [32] CASADO-DIAZ A, QUESADA-GOMEZ J M, DORADO G. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells (MSC) in regenerative medicine: applications in skin wound healing [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 146.
- [33] KIM S, LEE S K, KIM H, et al. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19103119.
- [34] GAO W, WANG X, SI Y, et al. Exosome derived from ADSCs attenuates ultraviolet b-mediated photoaging in human dermal fibroblasts [J]. *Photochem Photobiol*, 2021, 97(4): 795-804.
- [35] JARRIGE M, FRANK E, HERARDOT E, et al. The future of

- regenerative medicine: cell therapy using pluripotent stem cells and acellular therapies based on extracellular vesicles [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 240.
- [36] CAO Y, GANG X, SUN C, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 9328347.
- [37] KIM H, WANG S Y, KWAK G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(20): 1900513.
- [38] 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): 1472-87.
- [39] WANG L, HU L, ZHOU X, et al. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13321.
- [40] 李曼, 朱威, 张海萍. 不同来源间充质干细胞外泌体在皮肤损伤修复中的研究进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*(LI M, ZHU W, ZHANG H P. Research progress of mesenchymal stem cell secretions from different sources in skin injury repair [J]. *Chinese Journal of Damage and Repair, electronic edition*), 2021, 16(6): 515-9.
- [41] 马久程, 王兆楠, 祁俊. 外泌体在瘢痕中的作用[J]. *生命的化学*(MA J C, WANG Z N, QI J. The role of exocrine body in scar [J]. *Chemistry of Life*), 2021, 41(11): 2401-10.
- [42] KIM Y J, YOO S M, PARK H H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2): 1102-8.
- [43] YAGHOUBI Y, MOVASSAGHPOUR A, ZAMANI M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116733.
- [44] 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): 555-68.
- [45] 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): 736-47.
- [46] ZHANG B, LAI R C, SIM W K, et al. Topical application of mesenchymal stem cell exosomes alleviates the imiquimod induced psoriasis-like inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 720.
- [47] JIANG M, FANG H, SHAO S, et al. Keratinocyte exosomes activate neutrophils and enhance skin inflammation in psoriasis [J]. *Faseb J*, 2019, 33(12): 13241-53.
- [48] DONG C, ZHOU Q, FU T, et al. Circulating exosomes derived-miR-146a from systemic lupus erythematosus patients regulates senescence of mesenchymal stem cells [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6071308.
- [49] CHO B S, KIM J O, HA D H, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 187.
- [50] WANG W M, WU C, JIN H Z. Exosomes in chronic inflammatory skin diseases and skin tumors [J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(3): 213-8.
- [51] WONG P M, YANG L, YANG L, et al. New insight into the role of exosomes in vitiligo [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102664.
- [52] MUTSCHELKNAUS L, PETERS C, WINKLER K, et al. Exosomes derived from squamous head and neck cancer promote cell survival after ionizing radiation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152213.
- [53] XIAO C, SONG F, ZHENG Y L, et al. Exosomes in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 894.
- [54] LI Y Y, TAO Y W, GAO S, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to oral cancer cells proliferation and metastasis via exosome-mediated paracrine miR-34a-5p [J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 209-20.
- [55] WANG X, CUI Z, ZENG B, et al. Human mesenchymal stem cell derived exosomes inhibit the survival of human melanoma cells through modulating miR-138-5p/SOX4 pathway [J]. *Cancer Biomark*, 2022: 34(4): 533-43.
- [56] PEINADO H, ALEČKOVIĆ M, LAVOTSHKIN S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 883-91.
- [57] WANG G, XIE L, LI B, et al. A nanounit strategy reverses immune suppression of exosomal PD-L1 and is associated with enhanced ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5733.
- [58] QIU J, SHU C, LI X, et al. Exosomes from linc00511-overexpressing ADSCs accelerates angiogenesis in diabetic foot ulcers healing by suppressing PAQR3-induced Twist1 degradation [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 180: 109032.
- [59] 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 [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-14.
- [60] VU N B, NGUYEN H T, PALUMBO R, et al. Stem cell-derived exosomes for wound healing: current status and promising directions [J]. *Minerva Med*, 2021, 112(3): 384-400.
- [61] 何丽, 林雪霏, 陈慧, 等. 皮肤光老化机制及治疗制剂研究进展[J]. *实用皮肤病学杂志*(HE L, LIN X F, CHEN H, et al. Research progress in skin photoaging mechanism and therapeutic agents [J]. *Journal of Practical Dermatology*), 2020, 13(5): 293-6.
- [62] 刘慧, 杨淑娇, 李玉霞. 间充质干细胞外泌体研究热点分析与前景展望[J]. *中国医药生物技术*(LIU H, YANG S J, LI Y X. Analysis of research hotspots and prospects of mesenchymal stem cell exosomes [J]. *Chinese Medical Biotechnology*), 2022, 17(1): 64-9.
- [63] LALU M M, MCINTYRE L, PUGLIESE C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47559.
- [64] ELSHARKASY O M, NORDIN J Z, HAGEY D W, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems: why and how [J]? *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 332-43.
- [65] HA D H, KIM S D, LEE J, et al. Toxicological evaluation of exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchy-

- mal stem/stromal cells [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 115: 104686.
- [66] 曹宸, 严志新, 杨细虎. 间充质干细胞外泌体应用于慢性创面的研究进展[J]. *中国医药科学*(CAO C, YAN Z X, YANG X H. Progress in the application of mesenchymal stem cell secretions to chronic wounds [J]. *Chinese Medical Science*), 2021, 11(23): 44-7.
- [67] 张璟琳, 冷敏, 朱博恒, 等. 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*(ZHANG J L, LENG M, ZHU B H, et al. Mechanism and application of stem cell derived exosomes in promoting wound healing in diabetes [J]. *Research on Tissue Engineering in China*), 2022, 26(7): 1113-8.
- [68] QIAO L, HU S, HUANG K, et al. Tumor cell-derived exosomes home to their cells of origin and can be used as Trojan horses to deliver cancer drugs [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3474-87.
- [69] VADER P, MOL E A, PASTERKAMP G, et al. Extracellular vesicles for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106(Pt A): 148-56.