

# 人脐带间充质干细胞来源的外泌体在皮肤老化方面的作用

石星星<sup>1</sup>, 杨喜明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院医学美容科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月1日; 录用日期: 2022年3月25日; 发布日期: 2022年4月7日

## 摘 要

干细胞治疗是修复衰老受损组织、恢复皮肤弹性活力的一种安全、实用、有效的治疗来源。先前的实验证明, 间充质干细胞来源的外泌体对皮肤衰老有治疗作用, 在一定程度上为管理皮肤和面部皮肤老化提供了一种有前途和有效的替代方案, 但近年来发现人脐带间充质干细胞源性外泌体(Human umbilical cord mesenchymal stem cells-exosome, HUCMSCs-ex)在缓解皮肤衰老方面表现出巨大的治疗潜力, 这也成为医学美容领域研究的热点问题。本文现就人脐带间充质干细胞来源的外泌体功能特性及其在治疗皮肤老化中的研究机制方面作一综述, 提出目前所面临的临床问题, 并对其未来的临床应用进行了展望。

## 关键词

人脐带间充质干细胞, 外泌体, 人脐带间充质干细胞来源的外泌体, 面部年轻化, 皮肤衰老

# Role of Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Skin Aging

Xingxing Shi<sup>1</sup>, Ximing Yang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Medical Cosmetology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Mar. 25<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 7<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Stem cell therapy is a safe, practical and effective treatment source for repairing aging damaged

文章引用: 石星星, 杨喜明. 人脐带间充质干细胞来源的外泌体在皮肤老化方面的作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2457-2462. DOI: 10.12677/acm.2022.124355

tissues and restoring skin elasticity. Previous experiments have demonstrated that exosomes derived from mesenchymal stem cells have therapeutic effects on skin aging, providing a promising and effective alternative for managing skin and facial skin aging to a certain extent. However, in recent years, human umbilical cord mesenchymal stem cells-exosome (HUCMSCs-ex) has been found to show great therapeutic potential in alleviating skin aging, which has become a hot topic in the field of medical cosmetology research. In this review, the functional characteristics of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells and their mechanisms in the treatment of skin aging are reviewed, the current clinical problems are put forward, and the future clinical applications of exosomes are prospected.

## Keywords

Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (HUCMSCs), Exosomes, Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells-Exosome (HUCMSCs-ex), Facial Rejuvenation, Skin Aging

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

皮肤随着生理年龄的增长而发生了自然又复杂的衰老过程, 皮肤功能和结构稳定性的丧失不可避免地会持续, 这是在机体内在机制和外在影响的相互作用下引起的[1]。它是由内在因素(例如: 时间, 遗传, 雌激素)和外在潜在因素(例如: 紫外线照射, 污染, 作息不良, 烟草使用)因素驱动的[2]。虽然说衰老是不可避免的, 但却可以通过一些干预手段使其衰老速度得到延迟。因此, 如何延缓皮肤老化、实现面部年轻化这一问题便成为了当今医学美容领域的研究热潮。近年来, 随着大众物质生活水平的提高及爱美人士对自身皮肤的抗衰意识也越来越强, 干细胞疗法在众多抗衰方法中脱颖而出并成为一种新兴趋势。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)被称为能够增殖和分化成多个中胚层组织的多电位细胞群, 包括骨骼, 软骨, 肌肉, 韧带, 肌腱, 脂肪和基质[3]。间充质干细胞(MSCs)由于其增殖, 多系分化和免疫调节特性的能力而成为有吸引力的细胞。这些细胞首先被鉴定并从骨髓(BMMSC)中分离出来, 并且自此成为再生治疗中的重要组成部分[4]。目前, 骨髓是实验和临床研究的 MSCs 的主要来源[5]。然而, 骨髓 MSCs 的数量随着年龄的增长而显着减少[6], 并且从骨髓中分离 MSCs 的过程是复杂而痛苦的, 这使得寻找这些细胞的足够替代来源以进行自体 and 同种异体使用成为必要。因此, 出生后从废弃的胚胎外组织中分离出的人脐带间充质干细胞(Human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUCMSCs)是间充质干细胞(MSCs)的有希望的新型替代来源。HUCMSCs 具有供应充足、无痛采集、自我更新速度快、多向分化能力、免疫调控等突出优势[7]。之前实验证明间充质干细胞源性外泌体可延迟皮肤衰老的速度, 但很少有研究特别关注 HUCMSC 来源的外泌体在情况下的作用。现就人脐带间充质干细胞来源的外泌体(Human umbilical cord mesenchymal stem cells-exosome, HUCMSCs-ex)的生物学特性及在延缓皮肤老化方面的生物学功能作一综述。

## 2. 皮肤老化

皮肤作为覆盖在人体全身表面, 直接同外界环境相接触的组织。它是保护人体免受伤害, 感染和脱水, 并实现体温调节和感官知觉的一种器官, 约占体重的 16%, 同时也是人体与外部环境的第一道防线。

因此, 皮肤便成了最先会遭受到外界损害而出现衰老的器官。皮肤主要由表皮和真皮紧密结合而成, 具有重要的屏障保护作用。表皮是人体最外层, 主要为机体提供防御外界损害的作用[8], 其自我更新能力随着年龄的增长而减弱。真皮在身体组织结构方面起着至关重要的作用, 其组成成分结缔组织由成纤维细胞形成, 成纤维细胞主要负责弹性蛋白和胶原蛋白的合成[9], 使皮肤保持弹性活力。随着时光流逝(自然老化)与长期暴露于太阳紫外线照射下(光老化)引起皮肤结构和功能的下降[10], 在组织病理上有相似之处, 如均可表现为皮肤弹性减退、皮脂腺汗腺分泌减少、弹性纤维变性、胶原蛋白含量减少、皮肤中过氧化脂质和变性蛋白沉积等[1]。

### 3. HUCMSCs 外泌体的生物学特性

与其他 MSCs 相比, 人脐带间充质干细胞(HUCMSCs)是最年轻和最原始的 MSCs。取来自女性分娩胎儿后丢弃的脐带采用酶消化法从 Wharton 胶中分离出干细胞, 继而利用免疫化学方法等对其进行细胞鉴定, 从而得出人脐带华通胶中含有大量的干细胞, 在体外培养较容易扩增[11]。另外来自脐带的 MSCs 也可以从羊膜, 脐带膜, 结缔组织和血管周围区域获得[12]。此外, 有人利用超速离心法将 HUCMSCs 从足月分娩的新生儿脐带干细胞培养上清液中分离, 发现人脐带来源的间充质干细胞有强大的分泌外泌体能力, 产量大且培养简单[13][14]。

早在 1983 年, 外泌体第一次在绵羊的网织红细胞中被研究者们发现[15]。1987 年, Johnstone 等人将在体外培养的绵羊红细胞培养液上清中发现的小囊泡命名为 Exosome (外泌体) [16]。1996 年, Raposo 发现来自人和小鼠 B 淋巴细胞外泌体诱导抗原特异性 MHC II 类限制性 T 细胞反应, 表明外泌体在体内抗原呈递中的作用[17]。外泌体是内吞细胞起源的小膜囊泡, 由培养物中的大多数活细胞分泌而来。它直径约 30~160 nm, 具有完整的磷脂双分子膜结构, 富含蛋白质、核酸等[18]。在机体中的分布很广泛, 比如脑脊液[19]、人母乳[20]、血液[21]、精液[22]、尿液[23]和腹水[24]等。外泌体发挥效应主要是通过受体细胞接触或释放内含物等方式发生功能。之后在 2015 年的国际权威杂志 Cell 子刊上, 金岩教授及合作者通过研究提出年轻细胞分泌的外泌体可以抗衰老。因此, 外泌体在抗击皮肤衰老方面表现出巨大的潜力, 并且逐渐受到时尚界的各大求美者以及科研人员的关注。

### 4. HUCMSCs 外泌体对机体的组织修复

研究发现 MSC 来源的外泌体激活多种信号通路在组织损伤修复中起重要作用, 有利于伤口愈合和细胞生长。而 HUCMSCs 主要通过旁分泌作用产生细胞外囊泡(EV), 包括外泌体和微囊泡, 来发挥其治疗作用[25]。有一项研究[26]通过构建大鼠皮肤烧伤模型研究发现了人脐带 MSC 衍生的外泌体(HUCMSCs-ex)通过激活 Wnt4/ $\beta$ -连环蛋白对伤口再上皮化有显著加速作用、并且可使体内 CK19, PCNA, 胶原 I (与胶原 III 相比)的表达增加以及 HUCMSCs-ex 促进了体外热应激后皮肤细胞的增殖并抑制了细胞凋亡。此外, HUCMSCs-ex 激活 AKT 通路与减少热应激诱导的大鼠皮肤烧伤模型细胞凋亡有关。总的来说, 这项研究在治疗皮肤伤口愈合策略中提供了新的方面。

许多基础和临床研究表明, HUCMSCs-ex 可以对机体发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用, 促进增殖等[27]。也有越来越多证据表明, 人脐带间充质干细胞衍生的外泌体在糖尿病溃疡创面修复[28]、肾损伤[29][30]、血管生成[31]、肝纤维化[32]、治疗肿瘤[33]等方面均表现出了巨大的潜力。比如 Li 等发现移植来自 HUCMSCs (HUCMSCs-ex)通过抑制 EMT 和保护肝细胞来缓解四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的纤维化肝脏中的肝脏炎症和胶原沉积[32]。随后 Yan 等人在移植的肝小鼠模型上将不同剂量的 HUCMSCs-ex 通过尾静脉或口服强饲法给药, 从而得出结论 HUCMSCs-ex 通过递送其衍生的谷胱甘肽过氧化物酶 1 (GPX1)可促进因氧化剂损伤的肝脏恢复[34]。这些研究均显示人脐带间充质干细胞源性外泌体强大的组织修复能力以及在未来各项疾病治疗

中提供了一种新工具, 但具体机制以及是否对机体产生副作用仍然有待进一步研究。

## 5. HUCMSCs 外泌体治疗皮肤老化的基础研究

之前有研究发现间充质干细胞(MSC)能够使胶原蛋白的合成增加、真皮层和皮下脂肪层增厚以及抑制黑色素细胞的增殖合成, 从而缓解皮肤衰老[35] [36]。有相关文章报道使用 HUCMSCs 可以促进皮肤再生和恢复活力, 具有抗衰老/皱纹作用, 抑制皮肤色素沉着, 并具有其他生物学功能[37] [38]。先前也已有研究证明, 间充质干细胞来源的外泌体(MSC-exosomes)可代替 MSC 来发挥相似的生物学性能, 其功能发挥更强, 将有望成为未来发展的理想载体[39]。2019年, Wang 等人[40]通过超声波制备的 HUCMSCs 衍生的外泌体, 结果发现其可能用于增加皮肤细胞外基质并增强皮肤恢复活力。随后 Liu [41]等人通过分离来自在三维培养系统中生长的外泌体, 并探索它们调节 HaCaT 角质形成细胞光老化的能力, 从而发现 HUCMSCs 衍生的外泌体能够增强正常的 HaCaT 细胞增殖和迁移, 同时抑制 UVB 诱导的对这些细胞的损伤。这些外泌体还减少了光老化 HaCaT 细胞中的 HaCaT 细胞凋亡和衰老, 增加了胶原 I 型表达并降低了基质金属蛋白酶(MMP1)的表达。胶原蛋白的增加是皮肤保持活力及年轻化的关键东西。这一研究证实人脐带间充质干细胞来源的外泌体在治疗皮肤衰老方面有很大的空间, 为临床抗衰提供了一种新型的策略。为了进一步探究 HUCMSCs-ex 是否能防止紫外线辐射引起的急性皮肤光损伤, 有研究者[42]通过建立急性光损伤(连续三天的紫外线辐射诱导皮肤组织发红, 脱屑和炎症细胞浸润)的大鼠模型, 发现体内皮下注射的 HUCMSCs-ex 可保护皮肤细胞免受紫外线辐射诱导的 DNA 损伤、炎症和细胞凋亡, 较为明显的减少了皮肤炎症并促进了皮肤细胞再生。其主要是由 HUCMSCs-ex 递送的 14-3-3 $\zeta$  蛋白通过调节 SIRT1 依赖性抗氧化途径发挥细胞保护功能。

## 6. 小结及展望

综上所述, 经过对 HUCMSCs-ex 的研究, 我们发现人脐带间充质干细胞衍生的外泌体在调节干细胞扩增、减少皮肤炎症和胶原蛋白表达方面有重大潜力, 从而对老化松弛皮肤有一定程度的抗衰作用, 并在一定程度上显示了其与化妆品或治疗药物整合的潜力。总之, HUCMSCs-ex 可能成为预防或治疗皮肤光损伤和衰老的新的潜在药物。

HUCMSCs 的使用具有许多有吸引力的点: 1) 与其他间充质干细胞相比较, 脐带组织来源丰富、取材较为容易; 2) 在早期阶段的 MSC 临床前和临床试验中, 移植的 MSCs 的安全性在动物模型和人体试验中得到了很好的记录。然而, 体内疗效在人类中是有争议的, 关于干细胞应用安全性的数据仍然不足。有证据说明 HUCMSCs 已被静脉注射到非人灵长类动物(犬儒猴)中以测试安全性, 结果显示没有干细胞移植相关的毒性, 所有研究的注射部位和器官都是正常的, 没有注意到免疫排斥或肿瘤发生[43]; 3) 与困扰 ESC 分离的伦理问题相比, 很少有伦理争议, 通常于女性分娩时被丢弃, 也具有无创收集程序, 对胎儿和孕妇疼痛均小。最重要的是, 相对较大的脐带体积和易于物理操作从理论上讲增加了可以提取的干细胞的数量, 可以大量产生, 而无需长期培养和广泛的离体扩增[7]。以上优势结果说明 HUCMSCs 来源的外泌体具有高增殖率, 具有广泛的多能性, 不产生畸胎瘤或其他肿瘤, 并且是低免疫原性, 安全性较高。但在临床应用中可能还存在一些问题, 比如不同个体应用 HUCMSCs-ex 治疗皮肤老化是否具有差异等。尽管已有很多研究说明, HUCMSCs (HUCMSCs-ex)在皮肤抗衰方面有治疗作用, 但 HUCMSCs-ex 发挥这些作用的机制仍然需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] Farage, M.A., Miller, K.W., Elsner, P. and Maibach, H.I. (2012) Characteristics of the Aging Skin. *Advances in Wound*

- Care, **2**, 5-10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>
- [2] Farage, M.A., Miller, K.W., Elsner, P. and Maibach, H.I. (2008) Intrinsic and Extrinsic Factors in Skin Ageing: A Review. *International Journal of Cosmetic Science*, **30**, 87-95. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x>
- [3] Qiao, C., Xu, W., Zhu, W., Hu, J., Qian, H., Yin, Q., et al. (2008) Human Mesenchymal Stem Cells Isolated from the Umbilical Cord. *Cell Biology International*, **32**, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.002>
- [4] Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., et al. (1999) Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*, **284**, 143-147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- [5] Deans, R.J. and Moseley, A.B. (2000) Mesenchymal Stem Cells: Biology and Potential Clinical Uses. *Experimental Hematology*, **28**, 875-884. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(00\)00482-3](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(00)00482-3)
- [6] Rao, M.S. and Mattson, M.P. (2001) Stem Cells and Aging: Expanding the Possibilities. *Mechanisms of Ageing and Development*, **122**, 713-734. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00224-X](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00224-X)
- [7] Fan, C., Zhang, Q. and Zhou, J. (2011) Therapeutic Potentials of Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord. *Stem Cell Reviews and Reports*, **7**, 195-207. <https://doi.org/10.1007/s12015-010-9168-8>
- [8] Hsu, Y., Li, L. and Fuchs, E. (2014) Emerging Interactions between skin Stem Cells and Their Niches. *Nature Medicine*, **20**, 847-856. <https://doi.org/10.1038/nm.3643>
- [9] Grinnell, F. (2003) Fibroblast Biology in Three-Dimensional Collagen Matrices. *Trends in Cell Biology*, **13**, 264-269. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(03\)00057-6](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(03)00057-6)
- [10] Rittié, L. and Fisher, G.J. (2015) Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, Article ID: a15370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>
- [11] 赵庆华, 祝加学, 王雷, 董双海, 夏天, 田纪伟. 人脐带间充质干细胞的生物学特性及向软骨细胞、骨细胞分化实验研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 317-321.
- [12] Ding, D., Chang, Y., Shyu, W. and Lin, S.-Z. (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy. *Cell Transplantation*, **24**, 339-347. <https://doi.org/10.3727/096368915X686841>
- [13] 王雨涵, 程福, 蒋汶学, 黄远帅. 人脐带间充质干细胞来源外泌体的提取与鉴定[J]. 中国社区医师, 2020, 36(34): 4-5.
- [14] Wang, Z., He, Z., Liang, S., Yang, Q., Cheng, P. and Chen, A. (2020) Comprehensive Proteomic Analysis of Exosomes Derived from Human Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-83181/v1>
- [15] Pan, B. and Johnstone, R.M. (1983) Fate of the Transferrin Receptor during Maturation of Sheep Reticulocytes *In Vitro*: Selective Externalization of the Receptor. *Cell*, **33**, 967-978. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5)
- [16] Johnstone, R.M., Adam, M., Hammond, J.R., Orr, L. and Turbide, C. (1987) Vesicle Formation during Reticulocyte Maturation. Association of Plasma Membrane Activities with Released Vesicles (Exosomes). *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 9412-9420. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)48095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48095-7)
- [17] Raposo, G., Nijman, H.W., Stoorvogel, W., Liejendekker, R., Harding, C.V., Melief, C.J., et al. (1996) B Lymphocytes Secrete Antigen-Presenting Vesicles. *Journal of Experimental Medicine*, **183**, 1161-1172. <https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161>
- [18] Théry, C., Zitvogel, L. and Amigorena, S. (2002) Amigorena, S. Exosomes: Composition, Biogenesis and Function. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 569-579. <https://doi.org/10.1038/nri855>
- [19] Vella, L.J., Sharples, R.A., Lawson, V.A., Masters, C., Cappai, R. and Hill, A. (2007) Packaging of Prions into Exosomes Is Associated with a Novel Pathway of PrP Processing. *The Journal of Pathology*, **211**, 582-590. <https://doi.org/10.1002/path.2145>
- [20] Admyre, C., Johansson, S.M., Qazi, K.R., Filén, J.-J., Lahesmaa, R., Norman, M., et al. (2007) Exosomes with Immune Modulatory Features Are Present in Human Breast Milk. *The Journal of Immunology*, **179**, 1969-1978. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1969>
- [21] Caby, M., Lankar, D., Vincendeau-Scherrer, C., Raposo, G. and Bonnerot, C. (2005) Exosomal-Like Vesicles Are Present in Human Blood Plasma. *International Immunology*, **17**, 879-887. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh267>
- [22] Ronquist, G. and Brody, I. (1985) The Prostate: Its Secretion and Function in Man. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Reviews on Biomembranes*, **822**, 203-218. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(85\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0304-4157(85)90008-5)
- [23] Pisitkun, T., Shen, R. and Knepper, M.A. (2004) Identification and Proteomic Profiling of Exosomes in Human Urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13368-13373. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403453101>
- [24] Andre, F., Schartz, N.E., Movassagh, M., Flament, C., Pautier, P., Morice, P., et al. (2002) Malignant Effusions and Immunogenic Tumour-Derived Exosomes. *The Lancet*, **360**, 295-305. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09552-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09552-1)

- [25] Zhou, J., Benito-Martin, A., Mighty, J., Chang, L., Ghoroghi, S., Wu, H., *et al.* (2018) Retinal Progenitor Cells Release Extracellular Vesicles Containing Developmental Transcription Factors, MicroRNA and Membrane Proteins. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2823. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20421-1>
- [26] Zhang, B., Wang, M., Gong, A., Zhang, X., Wu, X., Zhu, Y., *et al.* (2015) HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells*, **33**, 2158-2168. <https://doi.org/10.1002/stem.1771>
- [27] Phinney, D.G. and Pittenger, M.F. (2017) Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells*, **35**, 851-858. <https://doi.org/10.1002/stem.2575>
- [28] 韩新焯. 人脐带间充质干细胞源外泌体在糖尿病溃疡创面修复中的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2020.
- [29] Zhou, Y., Xu, H., Xu, W., Wang, B., Wu, H., Tao, Y., *et al.* (2013) Exosomes Released by Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Protect against Cisplatin-Induced Renal Oxidative Stress and Apoptosis *in Vivo* and *in Vitro*. *Stem Cell Research & Therapy*, **4**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/scrt194>
- [30] Jia, H., Liu, W., Zhang, B., Wang, J., Wu, P., Tandra, N., *et al.* (2018) HucMSC Exosomes-Delivered 14-3-3 $\zeta$  Enhanced Autophagy via Modulation of ATG16L in Preventing Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *American Journal of Translational Research*, **10**, 101-113.
- [31] Zhang, B., Wu, X., Zhang, X., Sun, Y., Yan, Y., Shi, H., *et al.* (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Exosomes Enhance Angiogenesis through the Wnt4/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Stem Cells Translational Medicine*, **4**, 513-522. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0267>
- [32] Li, T., Yan, Y., Wang, B., Qian, H., Zhang, X., Shen, L., *et al.* (2012) Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Liver Fibrosis. *Stem Cells and Development*, **22**, 845-854. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0395>
- [33] Ayuzawa, R., Doi, C., Rachakatla, R.S., Pyle, M.M., Maurya, D.K., Troyer, D., *et al.* (2009) Naïve Human Umbilical Cord Matrix Derived Stem Cells Significantly Attenuate Growth of Human Breast Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Letters*, **280**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.011>
- [34] Yan, Y., Jiang, W., Tan, Y., Zou, S., Zhang, H., Mao, F., *et al.* (2017) HucMSC Exosome-Derived GPX1 Is Required for the Recovery of Hepatic Oxidant Injury. *Molecular Therapy*, **25**, 465-479. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.019>
- [35] 秦锋, 张文超, 张明子, 俞楠泽, 龙笑, 王晓军. 脂肪来源间充质干细胞治疗皮肤老化的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31(4): 244-246+253.
- [36] 胡煜. NR1P1 调控脂肪间充质干细胞功能在延缓皮肤衰老中作用的初步研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [37] Musiał-Wysocka, A., Kot, M., Sułkowski, M., Badyra, B. and Majka, M. (2019) Molecular and Functional Verification of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells (WJ-MSCs). *Pluripotency: International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 1807. <https://doi.org/10.3390/ijms20081807>
- [38] Fong, C., Chak, L., Biswas, A., Tan, J.H., Gauthaman, K., Chan, W.K., *et al.* (2011) Human Wharton's Jelly Stem Cells Have Unique Transcriptome Profiles Compared to Human Embryonic Stem Cells and Other Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **7**, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s12015-010-9166-x>
- [39] 张娟, 史晋叔, 李剑. 间充质干细胞源性外泌体——未来生物疗法的理想载体[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 1179-1183.
- [40] Wang, L., Abhange, K.K., Wen, Y., Chen, Y., Xue, F., Wang, G., *et al.* (2019) Preparation of Engineered Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Ultrasonication for Skin Rejuvenation. *ACS Omega*, **4**, 22638-22645. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03561>
- [41] Liu, S., Meng, M., Han, S., Gao, H., Zhao, Y.Y., Yang, Y., *et al.* (2021) Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate HaCaT Cell Photo-Aging. *Rejuvenation Research*, **24**, 283-293. <https://doi.org/10.1089/rej.2020.2313>
- [42] Wu, P., Zhang, B., Han, X., Sun, Y., Sun, Z., Li, L., *et al.* (2021) HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3 $\zeta$  Alleviates Ultraviolet Radiation-Induced Photodamage via SIRT1 Pathway Modulation. *Aging*, **13**, 11542-11563. <https://doi.org/10.18632/aging.202851>
- [43] Wang, Y., Han, Z., Ma, J., Zuo, C., Geng, J., Gong, W., *et al.* (2011) A Toxicity Study of Multiple-Administration Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Cynomolgus Monkeys. *Stem Cells and Development*, **21**, 1401-1408. <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0441>