

外泌体在创面愈合中的应用

刘松梅, 王献珍*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

外泌体是内体衍生的囊泡, 在细胞间通讯中起关键作用, 分泌于多种生物液体中, 包括血清、唾液、尿液、腹水和脑脊液等。外泌体很小(直径30~150 nm), 具有独特的脂质蛋白结构, 它们可以在细胞之间携带和交换各种物质。在此, 我们对各种来源的外泌体在不同创面恢复过程中的最新应用进行综述, 并简要概述在各种生物医学领域的应用现状。

关键词

外泌体, 创面修复, 炎症介质

Application of Exosomes in Wound Healing

Songmei Liu, Xianzhen Wang*

The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

Abstract

Exosomes are vesicles derived from endosomes, which play a key role in intercellular communication and are secreted in various biological fluids, including serum, saliva, urine, ascites and cerebrospinal fluid. Exosomes are very small (30~150 nm in diameter) and have a unique lipid protein structure, which can carry and exchange various substances between cells. Here, we review the latest application of exosomes from various sources in different wound healing processes, and briefly outline the application status in various biomedical fields.

Keywords

Exosomes, Wound Repair, Inflammatory Mediators

*通讯作者。



1. 引言

皮肤创面的愈合由一系列复杂而动态的组织恢复阶段组成, 对于伤口细胞发育和伤口微环境的稳态而言, 细胞间的物质交换与信号传递是必要的。外泌体原本只是细胞外囊泡, 但因近几年的研究发现, 它在许多生物过程中都具有着调节的功能因此而备受关注。外泌体几乎可以从任何细胞中分离出来, 其参与细胞间通讯, 并参与正常和病理生物学过程。外泌体的集合或组成有助于创面间细胞的物质交换, 而富含多种脂质和蛋白的外泌体介导凝血、炎症和血管生成等伤口愈合阶段, 调节机体特异性免疫反应, 因此, 外泌体可以帮助组织重构完整性[1]。

2. 外泌体的结构和产生

2.1. 外泌体产生

外泌体的生物发生涉及质膜的双重内陷和含多管腔囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)的细胞内多泡体(multivesicular bodies, MVBs)的形成, 多管腔囊泡通过多泡体与细胞膜融合并胞吐, 从而以外泌体的形式分泌到胞外。质膜的第一次内陷形成一个杯状结构, 包含有细胞膜表面蛋白和细胞外可溶性蛋白, 这就形成了早期核内体(early sorting endosome, ESE), 在某些情况下早期核内体可能直接与先前存在的早期核内体合并, 通过内质网和高尔基复合体的介导变成晚期核内体, 此过程中质膜再次向内凹陷形成多管腔囊泡, 内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)在这一过程以一定的顺序发挥功能。随着核内体中多管腔囊泡的数量逐步积累增加, 最终形成多泡体, 多泡体既可以与溶酶体或自噬体融合并被降解, 也可以在细胞内分子马达的牵引下与细胞表面融合, 将多管腔囊泡分泌到细胞外, 即外泌体。

最近的一项研究表明, 外泌体的外源性活性是细胞通讯、免疫反应、细胞再生信号和分化调节的必要条件[2]。甚至报道了胞外体信号在病毒复制中的作用[3], 其可由间充质干细胞、肿瘤细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、肥大细胞、人羊膜上皮细胞、内皮祖细胞等不同类型的细胞释放, 且广泛分布于各种体液中, 如唾液、腹水、心包积液、尿液、羊水、乳汁、脑脊液和血液等中[4]。

2.2. 外泌体结构

外泌体[5]具有脂质双层膜结构, 携带母细胞的多种蛋白质、脂类和 RNA 等重要信息。外泌体的膜蛋白包括膜转运和融合相关蛋白、抗原呈递相关蛋白、黏附因子和其他跨膜蛋白, 参与细胞的靶向运输、黏附作用和介导 T 细胞活化。外泌体内部蛋白包括信号转导蛋白、细胞骨架蛋白、ESCRT 组件、酶类和其他胞质蛋白。外泌体脂质包括鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、胆固醇和神经酰胺, 主要参与分子信号转导。外泌体携带有特定的 mRNA 和其他的非编码 RNA, 其作为主要的信息物质传递给靶细胞发挥调控作用。

3. 外泌体在不同创面修复中的应用

3.1. 烧伤创面

一般烧伤创面均要经历炎症反应、组织增生和瘢痕形成 3 个阶段。早期炎症反应很大程度上决定了后期瘢痕的发展结果。对于人体而言, 最大的器官就是皮肤, 创伤后正常愈合的创面不会影响功能, 只

有较为严重的创伤或炎症反应异常时, 组织过度修复, 进而产生瘢痕组织, 影响美观, 甚至会引发癌变[6]。干细胞来源外泌体能够将 mRNA miRNA 和各种特异性蛋白、脂质等信号分子转运给靶向细胞, 在创面愈合过程中的不同阶段分别参与炎症反应、细胞增殖、血管生成与基质重建从而抑制瘢痕形成, 促进烧伤创面的愈合[7]。

烧伤后炎症介质在体内释放增加, 这会引起过度的全身炎症反应, 从而导致病理变化过程中的血管通透性增, 促炎细胞因子 TNF- α 和 IL- β 在细胞因子网络和全身性炎症中起着重要作用, 他们不仅可以引起细胞因子的释放, 而且可以增强嗜中性粒细胞和内皮细胞的黏附以及嗜中性粒细胞的迁移, 从而进一步加重了器官的损伤[8]。抗炎细胞因子 IL-10 具有重要免疫调节功能, 能够通过活化的巨噬细胞来抑制炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 的表达[9]。这些炎性因子的表达水平通常是烧伤治疗后检测的重要指标之一。

3.2. 干细胞来源的外泌体在烧伤创面恢复中的作用

近年来, 研究人员尝试将干细胞来源外泌体用于修复烧伤创面, 这不仅解决了皮肤供应紧张的问题, 还能有效修复皮肤结构受损, 完成功能重建, 同时避免炎症反应和过度组织增生导致的瘢痕[10]。文献报道, 脂肪干细胞来源外泌体能够促进创伤表面的修复和皮层重生[11]。转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)是一种在创面愈合和组织修复中对细胞的增殖、分化、代谢起调节作用的关键细胞因子, TGF- β 过高水平的表达是非常有害的, 不但直接影响伤口部位的瘢痕形成, 还会产生过度纤维化。根据临床观察, 干细胞来源外泌体不仅能促进伤口愈合, 还能抑制 TGF- β 诱导, 从而避免伤口愈合过程中 TGF- β 失调而引发的组织纤维化[12]。Liu J 等在大鼠深二度烧伤创面中注射人脐带间充质干细胞(HUMSC)-Exo, 结果显示, 在伤后的 14 d, 1 mg 的干细胞来源外泌体能有效地促进大鼠全层皮肤创面及血管的愈合[13]。与此同时, 唐强[14]等在注射骨髓间充质干细胞(Bone mesenchymal stem cells, BMSCs)来源的外泌体的烧伤小鼠皮肤组织中也观察到, 创面组织愈合加快, 组织修复较为明显, 同时 TNF- α 、IL-1 β 的含量降低而 IL-10 的含量升高, 由此说明, BMSCs 来源的外泌体可抑制小鼠烧伤后的炎症反应, 加快创面的愈合。

除此之外 Bo Y [15]的一项研究为我们展示了人诱导多功能干细胞衍生的角质形成细胞(iPSCs-KC)在治疗伤口愈合方面的前景。研究人员通过建立大鼠二度烧伤模型, 发现 iPSCs-KCs-Exos 治疗可以促进角质形成细胞迁移, 从而加速小鼠深二度烧伤伤口的愈合。并且该实验还确定, 这些外泌体中最丰富 miRNA, miR-762, 是这种迁移效应增强的关键介质。该结果为进一步研究 iPSCs-KCs-Exos 作为一种新型的深 II 度烧伤无细胞治疗方法奠定了基础。

3.3. 糖尿病创面

糖尿病是临床上十分常见的一种疾病, 也是老年慢性代谢性疾病的常见病之一。据不完全统计, 全世界范围内大约有 4.63 亿糖尿病患者, 其中, 约 6.3% 的患者合并了糖尿病足部溃疡, 而在我国糖尿病足部溃疡的发生率则更高[16] [17] [18], 糖尿病创面因受到持续高血糖和长期缺氧的刺激, 易引起皮肤溃疡、组织坏死、创面感染等问题, 其治疗十分复杂, 且花费巨大, 是世界范围内的难题, 也是糖尿病患者非外伤性截肢的主要因素[19]。按东西部差异约为 6.9%~4.2%, 以东部更为多见。50 岁以上人群发病率超过 8%, 并呈现高致残率、高复发率和高死亡率的特点, 开创全新的糖尿病足治疗路径迫在眉睫。

在高糖微环境的刺激下, 血液黏稠度增加、血管损伤和微循环障碍, 导致组织缺氧和营养不良引起机体氧化应激水平升高, 是影响糖尿病足溃疡患者伤口愈合的重要因素[20]。此外, 长期高糖微环境的刺激导致患者体内蛋白质产生的氨基与葡萄糖产生的羟基首先经过非酶促糖基化反应形成一系列中间产物,

然后通过机体介导的多个步骤的修饰反应最终形成戊糖素、羟甲基赖氨酸等终末产物, 这些终末产物在抑制糖尿病患者皮肤伤口血管内皮细胞生成的同时还可与多种细胞表面受体结合, 对新生血管及局部神经产生毒性作用, 进而影响巨噬细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞等的合成与功能[21]。巨噬细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞等在皮肤创面修复过程中发挥着重要作用, 若这些细胞及相关因子合成减少或功能受损则会延长皮肤伤口的炎症期, 使抗炎反应减弱, 进而影响创面修复过程, 最终导致糖尿病足溃疡患者皮肤创面难以愈合甚至不能愈合, 形成慢性溃疡。

3.4. 内皮祖细胞来源的外泌体在糖尿病足创面修复中的作用

内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)被广泛定义为血管内皮细胞的前体细胞, 具有干细胞的特性, 能够分化为成熟的内皮细胞。众多的研究证明[22] [23], EPC 是血管网络重建中的强效再生细胞, 在再生医学领域中扮演着重要角色。目前主要将 EPC 分为两类, 早期内皮祖细胞(也称骨髓血管生成细胞)和晚期内皮祖细胞(也称内皮集落形成细胞)。EPC 促进血管再生主要通过两种途径; 其一、EPC 具有增殖及分化潜能, 能迁移至损伤处, 分化为成熟的内皮细胞, 促进血管生成; 其二、EPC 不直接分化为成熟的内皮细胞, 而是通过旁分泌途径激活成熟的内皮细胞来促进血管形成。

一项来自李罗成[24]等人的研究数据表明 EPCs-EXO 可改善缺氧内皮细胞的增殖和迁移能力, 减少内皮细胞凋亡, 减轻血管内皮细胞的缺氧性损伤。该实验通过体外培养人脐静脉内皮细胞给我们展示了 0 h、24 h、48 h 内, 缺氧 + EPCs-EXO 组的细胞增殖和迁移能力均得到一定程度的恢复。内皮损伤是多种心脑血管疾病发生的关键环节, 并与心脑血管疾病形成恶性循环, 随着心脑血管疾病的进展, 内皮损伤日趋加重, 继而进一步促进心脑血管疾病的发展, 最终引起致死性疾病的发作。

Peng Li [25]等人的研究表明来源于内皮祖细胞来源的外泌体(EPCs-EXO), 通过提高 miR-182-5p 的表达水平, 促进高葡萄糖(HG)刺激的人类永生表皮细胞(HaCaTs)的增殖、迁移, 同时抑制其凋亡。EPCs-EXO 可显著促进糖尿病小鼠的皮肤伤口愈合。此外, 生物信息学分析和荧光素酶报告基因分析表明, 外泌体 miR-182-5p 与 PPARG 3'UTR 序列结合并抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARG)的表达, 这个发现也使得糖尿病皮肤创伤的临床治疗中提供了一个新的角色。这项基于干细胞的心脑血管疾病治疗研究有望针对糖尿病所引起的血管病变加以控制, 并减少其并发症的发生。

3.5. 人角膜间充质干细胞(cMSCs)来源的外泌体在角膜伤口愈合中的应用

与将间充质基质细胞(MSCs)实际递送至损伤部位相比, 外泌体具有若干优势。首先通过离心技术可以很容易地分离外泌体, 并提供了 MSC 介导的旁分泌修复的益处, 而没有与细胞治疗相关的免疫排斥、恶性转化和小血管阻塞等风险[26]。其次它们可以更安全和高效的储存, 因为它们具有优异的稳定化学性质和高生物安全性。外泌体的双脂膜可以将封装的蛋白质、信 RNA (mRNA)和 microRNA (miRNA)等保持在稳定的条件下, 以发挥持久的作用[27] [28]。因此, 它们可以制作为治疗药物的载体, 也可以被配制成凝胶或滴剂去用于局部给药。最后, 由于其较小的尺寸, 与细胞相比, 它们也能够向角膜基质深处迁移。仍需进一步研究以确定 cMSC 外泌体影响角膜上皮伤口的确切机制。特别是, 有必要根据其含量分析(蛋白质、mRNA 和 miRNA)进行进一步研究, 以阐明其再生机制积极的影响。总之, 人角膜间充质干细胞(cMSCs)分泌的外泌体可以很容易地被分离出来。它们被上皮细胞摄取, 进而在体外增加其迁移和增殖, 并在体内加速其伤口愈合。我们的发现表明, 人 cMSCs 外泌体可能代表了一种治疗角膜伤口愈合障碍的新方法。

近年来, 外来体在眼科疾病中的应用也引起了人们的关注。在最近的一项研究中, Bai 等人[29]发现, 人脐带 MSC 衍生的外泌体通过减少 T 细胞亚群和其他炎性细胞在眼中的浸润, 极大地降低了进行中的

实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎的强度。此外, Yu 等[30]研究表明, 人脐带 MSC 来源的外泌体通过 MCP-1 下调机制改善激光视网膜损伤。在另一项研究中, Han 等[31]人表明, 小鼠角膜上皮来源于外泌体在体外与基质角膜细胞融合并诱导肌成纤维细胞转化, 提示外来体可能参与角膜伤口愈合。

3.6. 人脐血血浆来源的外泌体细胞在软组织伤口愈合中的应用

研究报道, 在糖尿病或烧伤创面动物模型中, 局部注射人脐带血(UCB)来源干细胞分泌的外泌体可促进皮肤细胞增殖与迁移、血管生成及创面愈合[32] [33], 提示以外泌体为基础的治疗是一种有前途的创面愈合途径。然而, 干细胞直接用于治疗目的仍然受到许多风险因素的限制, 如肿瘤形成、血栓形成和不想要的免疫反应[34] [35]。除干细胞外, UCB 还含有丰富的外泌体[36]。然而, 迄今为止, 很少有研究直接利用 UCB 用于治疗目的的外泌体。

尹虎[37]等人采用超速离心法分离人脐血血浆(UCB-Exos)中的外泌体细胞, 皮下注射到小鼠全层皮肤创面。通过测量伤口闭合率、组织学分析和免疫荧光检查评估 UCB-Exos 对伤口愈合的疗效。该研究结果显示: 将 UCB-Exos 局部移植到小鼠皮肤创伤处, 加速了再上皮化, 减少了瘢痕宽度, 增强了血管生成。在体外, UCB-Exos 能促进成纤维细胞增殖、迁移, 增强内皮细胞的血管生成活性。Zhang Y 等[38]人也在一项人脐带血间充质干细胞来源的外泌体(UCB-MSC-exo)研究中也同样得出结论, 在临床上, UCB-MSC-exo 可能是一种预防瘢痕形成和促进伤口愈合过程中皮肤附件再生的新策略。该结论阐述 UCB-MSC-exo 通过抑制肌成纤维细胞分化抑制瘢痕形成并促进大鼠伤口愈合中的再生并调节胶原分布。作为细胞治疗的替代方案, UCB 来源外泌体可能是临床上防止伤口愈合过程中瘢痕形成的一种新策略。

4. 外泌体的最新应用

细胞外囊泡(EVs)或外泌体的发现可以追溯到 20 世纪 40 年代, 而这些微小的囊泡作为细胞垃圾被长期忽视。直到 21 世纪中叶, 在重新发现外来体是细胞间通讯的信使之后, 它们才开始引起人们的极大关注。目前外泌体的研究热点主要聚焦在癌症治疗[39]、神经疾病治疗[40]、疾病诊断[41]、药物递送[42] 四个方面, 毫不夸张地说, 当前我们正处于外泌体新时代的黎明。

5. 总结

随着不同来源外泌体的研究更加深入其适用性被不断扩大, 为许多医学应用提供了全新的思路, 并且将来有望在更多的领域发挥作用。尽管对于外泌体发生机制、生物学功能等还有很多的未解之谜, 但相信随着外泌体研究工作的深入开展及研究手段的不断更新, 外泌体的表达调控机理将会进一步被揭示。未来我们不仅可以通过外泌体中信号分子进行疾病诊断、个性化预测, 还可以用于疫苗开发与免疫治疗、基因治疗、靶向药物治疗等, 这也为心脑血管疾病、癌症等医学难题的最终攻克带来新的曙光。

参考文献

- [1] 李俊鹏, 李悦, 李晓鲁. 干细胞外泌体创面修复作用及机制研究进展[J]. 四川医学, 2023, 44(2): 191-194.
- [2] Alenquer, M. and Amorim, M.J. (2015) Exosome Biogenesis, Regulation, and Function in Viral Infection. *Viruses*, 7, 5066-5083. <https://doi.org/10.3390/v7092862>
- [3] Yang, Q., Diamond, M.P. and Al-Hendy, A. (2016) The Emerging Role of Extracellular Vesicle-Derived miRNAs: Implication in Cancer Progression and Stem Cell Related Diseases. *Journal of Clinical Epigenetics*, 2, Article No. 13.
- [4] Samanta, S., Rajasingh, S., Drosos, N., Zhou, Z., Dawn, B. and Rajasingh, J. (2018) Exosomes: New Molecular Targets of Diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39, 501-513. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.162>
- [5] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, 367, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>

- [6] 窦涵钰, 崔白苹, 丁小雷. 创面瘢痕形成机制研究进展[J]. 上海大学学报(自然科学版), 2022, 28(5): 831-840.
- [7] Than, U.T.T., Guanzon, D., Leavesley, D. and Parker, T. (2017) Association of Extracellular Membrane Vesicles with Cutaneous Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 956. <https://doi.org/10.3390/ijms18050956>
- [8] Shou, J., Kong, X., Wang, X., *et al.* (2019) Tizoxanide Inhibits Inflammation in LPS-Activated RAW264.7 Macrophages via the Suppression of NF- κ B and MAPK Activation. *Inflammation*, **42**, 1336-1349. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00994-3>
- [9] 殷玉莲, 潘玲婷, 程亦勤, 陈红风. 巨噬细胞促进创面修复中作用的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1191-1195.
- [10] Bian, D., Wu, Y., Song, G., Azizi, R. and Zamani, A. (2022) The Application of Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) and Their Derivative Exosome in Skin Wound Healing: A Comprehensive Review. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02697-9>
- [11] An, Y., Lin, S., Tan, X., *et al.* (2021) Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells and Application to Skin Wound Healing. *Cell Proliferation*, **54**, e12993. <https://doi.org/10.1111/cpr.12993>
- [12] Shi, A., Li, J., Qiu, X., *et al.* (2021) TGF- β Loaded Exosome Enhances Ischemic Wound Healing *in Vitro* and *in Vivo*. *Theranostics*, **11**, 6616-6631. <https://doi.org/10.7150/thno.57701>
- [13] Liu, J., Yan, Z., Yang, F., *et al.* (2021) Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Enhancing Angiogenesis through Delivering Angiopoietin-2. *Stem Cell Reviews and Reports*, **17**, 305-317. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09992-7>
- [14] 唐强, 黄志群, 陆钢, 陈端凯, 姜艳, 唐乾利. 再生医疗技术对深 II 度烧伤患者的炎症因子水平及创面愈合的影响[J]. 中国美容医学, 2020, 29(4): 94-97.
- [15] Bo, Y., Yang, L., Liu, B., *et al.* (2022) Exosomes from Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Keratinocytes Accelerate Burn Wound Healing through miR-762 Mediated Promotion of Keratinocytes and Endothelial Cells Migration. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, 291. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01504-8>
- [16] 新版《中国 2 型糖尿病防治指南》解读[J]. 临床荟萃, 2012(4): 357.
- [17] Cuadros, D.F., Li, J., Musuka, G. and Awad, S.F. (2021) Spatial Epidemiology of Diabetes: Methods and Insights. *World Journal of Diabetes*, **12**, 1042-1056. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.1042>
- [18] Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D. and Bi, Y. (2017) Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **49**, 106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- [19] Stoekenbroek, R.M., Lokin, J.L.C., Nielen, M.M., Stroes, E.S.G. and Koelemay, M.J.W. (2017) How Common Are Foot Problems among Individuals with Diabetes? Diabetic Foot Ulcers in the Dutch Population. *Diabetologia*, **60**, 1271-1275. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4274-7>
- [20] Patel, S., Srivastava, S., Singh, M.R. and Singh, D. (2019) Mechanistic Insight into Diabetic Wounds: Pathogenesis, Molecular Targets and Treatment Strategies to Pace Wound Healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108615. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>
- [21] Davis, F.M., Tsoi, L.C., Wasikowski, R., *et al.* (2020) Epigenetic Regulation of the PGE2 Pathway Modulates Macrophage Phenotype in Normal and Pathologic Wound Repair. *JCI Insight*, **5**, e138443. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138443>
- [22] Kaushik, K. and Das, A. (2019) Endothelial Progenitor Cell Therapy for Chronic Wound Tissue Regeneration. *Cytotherapy*, **21**, 1137-1150. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.09.002>
- [23] Li, J.H., Li, Y., Huang, D. and Yao, M. (2021) Role of Stromal Cell-Derived Factor-1 in Endothelial Progenitor Cell-Mediated Vascular Repair and Regeneration. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **18**, 747-758. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00366-9>
- [24] 李罗成, 王志维, 吴红兵, 任宗力, 任伟. 内皮祖细胞来源的外泌体减轻血管内皮细胞缺氧性损伤[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(4): 1-6.
- [25] Li, P., Hong, G., Zhan, W., *et al.* (2023) Endothelial Progenitor Cell Derived Exosomes Mediated miR-182-5p Delivery Accelerate Diabetic Wound Healing via Down-Regulating PPAR γ . *International Journal of Medical Sciences*, **20**, 468-481. <https://doi.org/10.7150/ijms.78790>
- [26] Keshtkar, S., Azarpira, N. and Ghahremani, M.H. (2018) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Novel Frontiers in Regenerative Medicine. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0791-7>
- [27] Shen, T., Zheng, Q.Q., Shen, J., *et al.* (2018) Effects of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes on Cor-

- neal Stromal Fibroblast Viability and Extracellular Matrix Synthesis. *Chinese Medical Journal (England)*, **131**, 704-712. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226889>
- [28] Wahlgren, J., Statello, L., Skogberg, G., Telemo, E. and Valadi, H. (2016) Delivery of Small Interfering RNAs to Cells via Exosomes. *Methods in Molecular Biology*, **1364**, 105-125. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3112-5_10
- [29] Bai, L., Shao, H., Wang, H., et al. (2017) Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Experimental Autoimmune Uveitis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 4323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28151-0>
- [30] Yu, B., Shao, H., Su, C., et al. (2016) Exosomes Derived from MSCs Ameliorate Retinal Laser Injury Partially by Inhibition of MCP-1. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 34562. <https://doi.org/10.1038/srep34562>
- [31] Han, K.Y., Tran, J.A., Chang, J.H., Azar, D.T., Zieske, J.D. (2017) Potential Role of Corneal Epithelial Cell-Derived Exosomes in Corneal Wound Healing and Neovascularization. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 40548. <https://doi.org/10.1038/srep40548>
- [32] Zhang, J., Chen, C., Hu, B., et al. (2016) Exosomes Derived from Human Endothelial Progenitor Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Promoting Angiogenesis through Erk1/2 Signaling. *International Journal of Biological Sciences*, **12**, 1472-1487. <https://doi.org/10.7150/ijbs.15514>
- [33] Zhang, B., Wang, M., Gong, A., 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>
- [34] Amariglio, N., Hirshberg, A., Scheithauer, B.W., et al. (2009) Donor-Derived Brain Tumor Following Neural Stem Cell Transplantation in an Ataxia Telangiectasia Patient. *PLOS Medicine*, **6**, e1000029. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000029>
- [35] Herberts, C.A., Kwa, M.S. and Hermesen, H.P. (2011) Risk Factors in the Development of Stem Cell Therapy. *Journal of Translational Medicine*, **9**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-29>
- [36] Jia, R., Li, J., Rui, C., et al. (2015) Comparative Proteomic Profile of the Human Umbilical Cord Blood Exosomes between Normal and Preeclampsia Pregnancies with High-Resolution Mass Spectrometry. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **36**, 2299-2306. <https://doi.org/10.1159/000430193>
- [37] Hu, Y., Rao, S.S., Wang, Z.X., et al. (2018) Exosomes from Human Umbilical Cord Blood Accelerate Cutaneous Wound Healing through miR-21-3p-Mediated Promotion of Angiogenesis and Fibroblast Function. *Theranostics*, **8**, 169-184. <https://doi.org/10.7150/thno.21234>
- [38] Zhang, Y., Pan, Y., Liu, Y., et al. (2021) Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells Stimulate Regenerative Wound Healing via Transforming Growth Factor- β Receptor Inhibition. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 434. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02517-0>
- [39] Li, C., Hou, X., Zhang, P., et al. (2020) Exosome-Based Tumor Therapy: Opportunities and Challenges. *Current Drug Metabolism*, **21**, 339-351. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200515103354>
- [40] Soares Martins, T., Trindade, D., Vaz, M., et al. (2021) Diagnostic and Therapeutic Potential of Exosomes in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **156**, 162-181. <https://doi.org/10.1111/jnc.15112>
- [41] Li, J., Li, Y., Li, P., et al. (2022) Exosome Detection via Surface-Enhanced Raman Spectroscopy for Cancer Diagnosis. *Acta Biomaterialia*, **144**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.036>
- [42] Liang, Y., Duan, L., Lu, J. and Xia, J. (2021) Engineering Exosomes for Targeted Drug Delivery. *Theranostics*, **11**, 3183-3195. <https://doi.org/10.7150/thno.52570>