

间充质干细胞来源的外泌体治疗糖尿病足溃疡的研究进展

刘妮妮^{1,2}, 余明珠^{1,2}, 李肖娟^{1,2}, 李亚^{1*}

¹西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

²西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月7日

摘要

糖尿病足溃疡造成的足部感染、化脓、溃疡等症状可导致溃疡面长期不愈、截肢甚至死亡, 是严重影响病人身心健康的并发症之一。糖尿病足溃疡的发病机制和临床表现复杂, 目前尚缺乏早期诊断和评估病情严重程度的生物标志物。间充质干细胞来源的外泌体参与细胞间通讯, 通过调节炎症、血管再生、加速细胞上皮化和细胞外基质重塑等机制在糖尿病创面修复过程中发挥作用。此外, 基于聚合物的伤口敷料支架可以将外泌体输送至所需的靶点, 成为糖尿病创面精准治疗的创新靶点。本文综述了外泌体在糖尿病创面愈合中的作用机制及在诊断治疗中的潜在应用。

关键词

糖尿病足溃疡, 间充质干细胞, 外泌体

Research Progress of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers

Nini Liu^{1,2}, Mingzhu Yu^{1,2}, Xiaojuan Li^{1,2}, Ya Li^{1*}

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: Mar. 7th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘妮妮, 余明珠, 李肖娟, 李亚. 间充质干细胞来源的外泌体治疗糖尿病足溃疡的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 8-14. DOI: 10.12677/acm.2024.143658

Abstract

The symptoms of foot infection, suppuration and ulceration caused by diabetic foot ulcers can lead to long-term non-healing of the ulcerated surface, amputation and even death, which is one of the complications that seriously affect the physical and mental health of patients. The pathogenesis and clinical manifestations of diabetic foot ulcers are complex, and there is currently a lack of biomarkers for early diagnosis and assessment of the severity of the disease. Mesenchymal stem cell-derived exosomes participate in intercellular communication and play a role in diabetic wound repair by regulating inflammation, angiogenesis, accelerating cell epithelialization and extracellular matrix remodeling. In addition, polymer-based wound dressing scaffolds can deliver exosomes to the desired target, becoming an innovative target for the precision treatment of diabetic wounds. This article reviews the mechanism of exosomes in the healing of diabetic wound and their potential application in diagnosis and treatment.

Keywords

Diabetic Foot Ulcer, Mesenchymal Stem Cells, Exosomes

Copyright © 2024 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

根据国际糖尿病联合会(IDF)估计, 2021 年全球 20~79 岁人群糖尿病患病率为 10.5% (536.6 万人), 2045 年预计上升 12.2% (783.2 亿) [1]。糖尿病足是指初诊糖尿病或已有糖尿病病史的患者, 足部出现感染、溃疡或组织的破坏, 通常伴有下肢神经病变和(或)周围动脉病变[2]。糖尿病相关性足溃疡的终生发病率为 19%~34%, 年发病率为 2%。经成功治愈后, 糖尿病相关性足部溃疡一年内复发率为 40%, 3 年内复发率为 65% [3]。近年来, 糖尿病足溃疡创面治疗的研究重点是减轻炎症反应, 恢复内皮细胞血管功能、促进成纤维胶原和促进新血管生成, 但临床治疗的效果并不理想[4]。因此, 发现早期诊断和评估病情严重程度的新型标志物将有利于其治疗。外泌体是直径为 30~200 nm 的细胞外囊泡, 其中富含蛋白质、脂质、受体、核酸等, 可将 miRNA 转运至靶细胞, 介导细胞间通讯, 在皮肤创面愈合中起着重要的作用 [5]。此外, 通过分析外泌体中核酸的含量, 可以早期诊断糖尿病足以及评估其严重程度[6]。本文探讨间充质干细胞来源的外泌体在糖尿病创面愈合中的作用以及促进伤口愈合的新型治疗方法。

2. 间充质干细胞来源的外泌体

间充质干细胞具有自我更新和多能分化的潜力, 可以从骨髓、脐带、脂肪组织组织和胎盘组织中分离出来, 成为细胞疗法和生物工程发展的热点[7]。既往研究示, 间充质干细胞通过旁分泌作用、细胞分化和免疫调节增加血管生成、增强修复细胞的迁移、修复和替换细胞基质, 并减少炎症, 是一种很有前途的伤口治疗方法[8]。但间充质干细胞具有迁移能力差、增殖和分化能力下降、高免疫原性、在受损区域存活率及移植潜力低的特点[9], 且 JEONG 的试验表明间充质干细胞具有致肿瘤形成的潜力[10]。间充质干细胞的治疗效果取决于旁分泌作用, 并通过外泌体发挥作用[11]。间充质干细胞来源的外泌体具有低免疫原性、致肿瘤风险小以及可以大量生产的特点, 且能够最大限度提高原始细胞的固有生物活性, 已

被成为药物靶向和生物分子的高效递送系统之一[12]。外泌体是几乎所有细胞类型分泌的天然颗粒，在细胞通讯中不可或缺[13]。外泌体作为一种培养基载体，通过“配体-受体”模式，它们可以激活与靶细胞受体结合后激活的信号通路，将信息物质传递给靶细胞，调节靶细胞中的微环境和相关蛋白功能。HAN 的研究显示间充质干细胞来源的外泌体 lncRNA KLF3-AS1 通过刺激血管生成促进糖尿病皮肤伤口愈合[14]。将外泌体加载到基于聚合物的伤口敷料支架在治疗糖尿病伤口时具有良好的抗菌或抗氧化活性，且可以避免外泌体爆发释放的缺点。XIANG 等人的研究开发了 ADM-Fe³⁺@PA-Exos/GelMA 水凝胶，该凝胶具有减少氧化应激和炎症、抑制细菌生长、促进血管生成和成熟、胶原蛋白沉积以及持续释放外泌体的特点[15]。间充质干细胞来源的外泌体在治疗糖尿病创面表现出巨大的潜力。

3. 外泌体在糖尿病足创面愈合中的作用

伤口愈合是一个复杂的过程，涉及一系列协调和重叠的阶段，包括凝血、炎症、血管生成和细胞基质重塑。这些步骤中的任何一个延迟或停滞都会导致伤口愈合受损。然而，糖尿病患者的慢性伤口由于炎症时间延长、氧化应激增加、细菌感染严重、细胞迁移和增殖受损、再上皮化减少和血管生成减少而愈合不良[16]。

3.1. 炎症期：促进炎症反应调节

在糖尿病患者中，高血糖微环境导致巨噬细胞从 M1 (促炎型)到 M2 (抗炎型)表型的转变受损，导致 M1 表型极化增加和炎性细胞因子分泌增加，持续炎症状态阻碍内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞的促愈合功能导致伤口愈合受损[17]。开发调节巨噬细胞极化的特定药物可能为解决糖尿病创面愈合问题提供一种有前途的治疗方法。SU 研究表明 M2-Exos 可以通过增加小鼠皮肤创面中 M2 亚型巨噬细胞的数量，分泌 IL-4、IL-10 和 IL-13 等抗炎细胞因子，增强调节性 T 细胞的反应，促进组织修复，同时抗炎[18]。目前已经开发 ADM-Fe³⁺@PA-Exos/GelMA 水凝胶具有良好的生物相容性，可抑制细菌感染，释放人脐静脉内皮细胞来源的外泌体，通过降低糖尿病伤口的氧化应激水平来促进伤口愈合，这些发现代表了材料应用的重大进展，为糖尿病足创面的临床转化提供了新的可能性[15]。

3.2. 增殖期：促进血管生成

糖尿病足创面愈合缓慢的原因之一是血管生成不足，目前较多学者深入研究关于外泌体 miRNA 介导的血管生成在创面愈合中的作用。LOU 研究发现经过干扰素 γ 加脂多糖处理的巨噬细胞提取出来的外泌体中 miRNA-155-5p 高表达，进一步研究发现 miRNA-155-5p 过表达导致 GDF6 蛋白表达受到抑制，随后 Akt 磷酸化受损，抑制脐静脉内皮细胞中的血管生成。此外，研究发现使用水凝胶负载的 miRNA-155-5p 拮抗剂加速糖尿病小鼠的伤口愈合[19]。这个发现证实 miRNA-155-5p 拮抗剂是一种有前途的抗糖尿病足溃疡核酸疗法。GUO 的研究表明脂肪来源的间充质干细胞外泌体 miR-125b-5p 通过靶向 ACER2 抑制其过表达促进 C2C12 细胞增殖和迁移以及促进脐静脉内皮细胞血管生成的潜力，这为糖尿病下肢缺血治疗选择的潜力提供新的选择[20]。目前已有研究发现间充质干细胞来源的外泌体 miR-182-5p 参与缓解心肌缺血再灌注损伤，为缺血性组织损伤找到了新的靶点[21]。目前，关于间充质干细胞来源的外泌体 miRNA 促进和抑制血管生成的研究很多，这为糖尿病伤口治疗中显示出巨大的应用前景。

3.3. 重塑期：促进细胞增殖和分化

研究表明，未愈合的糖尿病伤口与成纤维细胞功能的改变有关，外泌体促进成纤维细胞的增殖和迁移。在 WANG 等人的研究中，建立糖尿病伤口模型，发现缺氧脂肪干细胞外泌体通过激活 PI3K/Akt 通路调节炎症和细胞外基质分泌促进成纤维细胞的增殖和迁移加速糖尿病伤口愈合，这项研究为无细胞治

疗提供了一种有前途的策略[22]。然而,由于生长因子的半衰期短以及生长因子和外泌体的爆发释放限制在临床中应用。目前 BAKADIA 开发基于丝蛋白(SP)的新型双交联水凝胶,该凝胶克服外泌体在伤口使用中的局限性,在体内通过上调 GF 并下调 MMP-9 表达,减少 NETosis 和氧化应激,同时诱导 M2 极化、肉芽组织形成、新生血管形成、增强胶原蛋白沉积,但需要进一步的临床研究来证实这些双交联水凝胶在人体中的功效声明[23]。尽管如此,我们还是提出这些双交联水凝胶作为有前途的生物活性伤口敷料,用于治疗慢性伤口,包括感染的糖尿病伤口。

4. 外泌体在糖尿病足治疗中的应用

糖尿病创面的常规临床治疗包括手术清创、负压、高压氧和植皮等治疗,但由于伤口周围的细胞功能受损,这些治疗对许多患者效果不佳。Apligraf 和 Dermagraft 是经美国食品和药物管理局(FDA)批准的治疗糖尿病足溃疡的药物,但 Apligraf 缺点为价格昂贵、创面感染高,胶原成分易被胶原酶消化降解[24]。因此,探索新的糖尿病足创面治疗方法迫在眉睫。在大部分再生医学和修复中,外泌体通过重复给药或局部注射的方式直接进入缺损位点,但是这些方式可能导致外泌体剂量过大或在体内快速地被清除,不能达到组织再生或修复的持续性血药浓度[25]。因此,将外泌体包裹或结合到生物支架中实现有序缓慢释放已成为再生医学治疗的新策略。ZHONG 的研究采用 3D 打印技术构建了 Gel-dECM-Qcs 复合支架,该支架具有使用皮肤弯曲的良好性能,可用于负载来自羊膜间充质干细胞的外泌体可以促进成纤维细胞的生长和迁移,且具有良好的抗菌能力可以抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长,为糖尿病足溃疡修复研究提供基础[26]。WANG 等首次开发一种新型生物活性 FHE@exo 水凝胶,该水凝胶具有良好的抗菌活性和细胞生物相容性、PH 响应性外泌体释放、易操作性的特点,FHE@exo 水凝胶在体外显著脐静脉内皮细胞改善的增殖、迁移和血管生成,进一步体内研究证实,经过 FHE@exo 水凝胶处理的伤口新生血管生成、肉芽组织形成、再上皮化和基质沉积过程加速[27]。此外,研究发现用 FHE@exo 水凝胶治疗的糖尿病创面愈合后期发现丰富的皮肤附属物,可能提醒我们外泌体的持续释放可能有助于糖尿病伤口的完全愈合。水凝胶的产生成为修复慢性伤口一种有前途的策略。

5. 外泌体的异常调节及可能潜在的新生物标志物

糖尿病足是在血管病变或(和)下肢神经病变基础上发生的,而这些危险因素可能导致患者不能及时发现足部微小伤口,导致就诊延迟。一项研究示:我国糖尿病足患者就诊延迟率为 72.8%。同时导致截肢和死亡风险会显著增加[28]。因此,迫切需要一种新型、高灵敏度、高特异性的指标早期识别糖尿病足的发生和评估病情严重程度。最近的研究表明,外泌体 circRNA 具有稳定性且在细胞或组织中表达具有特异性模式,有利于糖尿病足的早期诊断和病情评估。

XIONG 等发现在从糖尿病患者分离出来的外泌体中 miR-20b-5p 过表达,将从糖尿病个体分离出的外泌体移植到经过处理的小鼠伤口部位,发现 miR-20b-5p 是通过 Wnt9B/ β -连环蛋白通路抑制人脐静脉内皮细胞增殖和管腔形成并促进细胞凋亡,从而导致血管创面愈合延迟并损害局部血管生成,敲除 miR-20b-5p 能够促进伤口的愈合[29]。XU 等的研究表明 miR-24-3p 的表达增多抑制 PIK3R3 的表达,导致人脐静脉内皮细胞功能受损从而延缓脐静脉内皮细胞凋亡和创面愈合,在从糖尿病患者分离出来的外泌体发现 miR-24-3p 过表达[30]。CHEN 等收集 20 例糖尿病足患者、20 例非糖尿病足患者及 20 例健康人群作为对照分别提取血清 RNA 及外泌体 RNA,结果显示血清 hsa_circ_0000907 和 hsa_circ_0057362 诊断早期糖尿病足的 AUC 分别为 0.9389 和 0.8792,外泌体 hsa_circ_0000907 和 hsa_circ_0057362 诊断早期糖尿病足的 AUC 分别为 0.8783 和 0.8481。此外,糖尿病足患者血清 hsa_circ_0000907 和 hsa_circ_0057362 的表达与踝肱指数(ABI)和经皮氧分压(TcPO₂)呈负相关,考虑与糖尿病足溃疡的进展并

且与病情的严重程度相关[31]。这些证明表明,外泌体 ncRNA 可能是有前途的新的生物标志物,用于 DFU 的临床诊断和疾病监测。

6. 讨论与展望

近年来,外泌体在糖尿病足创面愈合的研究取得了突破性的进展。首先,外泌体通过调节炎症反应、促进血管生成、细胞外基质重塑等功能来加速糖尿病伤口愈合,同时可用于糖尿病足溃疡的早期诊断及预后评估,为糖尿病足创面愈合提供新的可能性。其次,外泌体的应用可以提供更高的安全性,并避免与细胞移植相关的许多风险,因此具有实现“无细胞再生医学”的巨大潜力[32]。最后,目前对外泌体的研究已经显示出巨大的应用前景,在体外实验和临床前研究的基础上,被用于伤口愈合、组织再生、肿瘤和许多其他重要领域。目前已有研究关于各种类型的水凝胶支架装载间充质干细胞衍生的外泌体的临床试验证实伤口愈合表现出良好的特性,外泌体-人无细胞羊膜复合材料支架在促进糖尿病皮肤伤口愈合方面显示出巨大的潜力,同时也为间充质干细胞衍生外泌体未来的临床应用提供了强有力的证据[33]。尽管外泌体治疗糖尿病足创面的潜力巨大,但在治疗及诊断糖尿病足的应用仍处于转化医学阶段,获得监管部门批准和商业应用的产品较少,在临床应用方面仍然面临许多挑战和难题。这一现象的原因有多个方面:首先,外泌体仍处于早期发展阶段,如何选择合适的外泌体来源、稳定的外泌体 ncRNA 表达、实现精确的靶向治疗以及外泌体的递送分离等问题,需要进一步研究和解决。此外,在不同阶段外泌体 ncRNA 的种类和表达水平可能会有所差异,因此还需进一步研究。其次,目前的研究大多处于体外研究和临床前阶段,迫切需要在临床上应用外泌体的现实方法。外泌体的生物安全性和有效性尚且需要大量的临床试验验证,为了在未来成功进行临床转化,有必要进一步了解分子机制,制定标准化的实验方案、详细的方法学报告和基于外泌体的治疗产品的明确定义。

总的来说,外泌体 ncRNA 在糖尿病足创面的预防、诊断和治疗中将发挥越来越重要的作用。随着转化医学与临床研究的深入进行,多学科合作作为外泌体技术在临床应用将得到更快的推进。在治疗糖尿病足的创面愈合过程中,含有生物活性剂的聚合物敷料有望成为一种新的治疗手段。

基金项目

陕西省健康委员会,热休克蛋白介导免疫在糖尿病足溃疡中的作用及机制,2022SF-162。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Van Netten, J.J., Bus, S.A., Apelqvist, J., *et al.* (2020) Definitions and Criteria for Diabetic Foot Disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>
- [3] Bus, S.A., Sacco, I.C.N., Monteiro-Soares, M., *et al.* (2023) Guidelines on the Prevention of Foot Ulcers in Persons with Diabetes (IWGDF 2023 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3651>
- [4] 罗富强, 谢康麒, 李载永, 等. Ilizarov 技术胫骨横向骨搬移术治疗糖尿病足溃疡的临床效果[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 504-508.
- [5] 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>
- [6] Li, J., Wei, M., Liu, X., *et al.* (2021) The Progress, Prospects, and Challenges of the Use of Non-Coding RNA for Diabetic Wounds. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, **24**, 554-578. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.03.015>
- [7] Maqsood, M., Kang, M., Wu, X., *et al.* (2020) Adult Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes: Sources, Characteristics, and Application in Regenerative Medicine. *Life Sciences*, **256**, Article ID: 118002. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118002>

- [8] Maranda, E., Rodriguez-Menocal, L. and Badiavas, E. (2016) Role of Mesenchymal Stem Cells in Dermal Repair in Burns and Diabetic Wounds. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **12**, 61-70. <https://doi.org/10.2174/1574888X11666160714115926>
- [9] Zhou, T., Yuan, Z., Weng, J., et al. (2021) Challenges and Advances in Clinical Applications of Mesenchymal Stromal Cells. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01037-x>
- [10] Jeong, J.O., Han, J.W., Kim, J.M., et al. (2011) Malignant Tumor Formation after Transplantation of Short-Term Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Experimental Myocardial Infarction and Diabetic Neuropathy. *Circulation Research*, **108**, 1340-1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.239848>
- [11] Jafarina, M., Alsahebhosoul, F., Salehi, H., et al. (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy. *Immunological Investigations*, **49**, 758-780. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
- [12] Fu, P., Zhang, J., Li, H., et al. (2021) Extracellular Vesicles as Delivery Systems at Nano-/Micro-Scale. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **179**, Article ID: 113910. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113910>
- [13] Van Niel, G., Carter, D.R.F., Clayton, A., et al. (2022) Challenges and Directions in Studying Cell-Cell Communication by Extracellular Vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 369-382. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00460-3>
- [14] Han, Z.F., Cao, J.H., Liu, Z.Y., et al. (2022) Exosomal LncRNA KLF3-AS1 Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Stimulates Angiogenesis to Promote Diabetic Cutaneous Wound Healing. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109126. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109126>
- [15] Xiang, K., Chen, J., Guo, J., et al. (2023) Multifunctional ADM Hydrogel Containing Endothelial Cell-Exosomes for Diabetic Wound Healing. *Materials Today Bio*, **23**, Article ID: 100863. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100863>
- [16] Deng, L., Du, C., Song, P., et al. (2021) The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 8852759. <https://doi.org/10.1155/2021/8852759>
- [17] Cai, F., Wang, P., Chen, W., et al. (2023) The Physiological Phenomenon and Regulation of Macrophage Polarization in Diabetic Wound. *Molecular Biology Reports*, **50**, 9469-9477. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08782-x>
- [18] Su, N., Hao, Y., Wang, F., et al. (2021) Mesenchymal Stromal Exosome-Functionalized Scaffolds Induce Innate and Adaptive Immunomodulatory Responses toward Tissue Repair. *Science Advances*, **7**, eabf7207. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf7207>
- [19] Lou, R., Chen, J., Zhou, F., et al. (2023) Exosomal MiRNA-155-5p from M1-Polarized Macrophages Suppresses Angiogenesis by Targeting GDF6 to Interrupt Diabetic Wound Healing. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, **34**, Article ID: 102074. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.102074>
- [20] Guo, J., Yang, X., Chen, J., et al. (2023) Exosomal MiR-125b-5p Derived from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Enhance Diabetic Hindlimb Ischemia Repair via Targeting Alkaline Ceramidase 2. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01954-8>
- [21] Yue, R., Lu, S., Luo, Y., et al. (2022) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNA-182-5p Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Targeting GSDMD in Mice. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00909-6>
- [22] Wang, J., Wu, H., Peng, Y., et al. (2021) Hypoxia Adipose Stem Cell-Derived Exosomes Promote High-Quality Healing of Diabetic Wound Involves Activation of PI3K/Akt Pathways. *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00942-0>
- [23] Bakadia, B.M., Qaed Ahmed, A.A., Lamboni, L., et al. (2023) Engineering Homologous Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Plasma-Derived Exosomes, and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes-Based Dual-Crosslinked Hydrogels as Bioactive Diabetic Wound Dressings. *Bioactive Materials*, **28**, 74-94. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.05.002>
- [24] Pitkin, Z. (2016) New Phase of Growth for Xenogeneic-Based Bioartificial Organs. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1593. <https://doi.org/10.3390/ijms17091593>
- [25] Jing, X., Wang, S., Tang, H., et al. (2022) Dynamically Bioresponsive DNA Hydrogel Incorporated with Dual-Functional Stem Cells from Apical Papilla-Derived Exosomes Promotes Diabetic Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 16082-16099. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c02278>
- [26] Zhong, Y., Ma, H., Lu, Y., et al. (2023) Investigation on Repairing Diabetic Foot Ulcer Based on 3D Bio-Printing Gel/DECM/Qcs Composite Scaffolds. *Tissue and Cell*, **85**, Article ID: 102213. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102213>
- [27] Wang, C., Wang, M., Xu, T., et al. (2019) Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*, **9**, 65-76. <https://doi.org/10.7150/thno.29766>

-
- [28] 张玉杰, 雷善言, 杨芳. 我国糖尿病足患者就诊延迟率的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(17): 3197-3202.
- [29] Xiong, Y., Chen, L., Yan, C., *et al.* (2020) Circulating Exosomal MiR-20b-5p Inhibition Restores Wnt9b Signaling and Reverses Diabetes-Associated Impaired Wound Healing. *Small*, **16**, Article ID: 1904044. <https://doi.org/10.1002/smll.201904044>
- [30] Xu, Y., Ouyang, L., He, L., *et al.* (2020) Inhibition of Exosomal MiR-24-3p in Diabetes Restores Angiogenesis and Facilitates Wound Repair via Targeting PIK3R3. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 13789-13803. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15958>
- [31] Chen, Z.J., *et al.* (2020) Serum and Exosomal Hsa_Circ_0000907 and Hsa_Circ_0057362 as Novel Biomarkers in the Early Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 8117-8126.
- [32] Tsiapalis, D. and O'Driscoll, L. (2020) Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Cells*, **9**, Article 991. <https://doi.org/10.3390/cells9040991>
- [33] Xiao, S., Xiao, C., Miao, Y., *et al.* (2021) Human Acellular Amniotic Membrane Incorporating Exosomes from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes Diabetic Wound Healing. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 255. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02333-6>