

•综述•

# 脂肪来源干细胞及外泌体调控慢性创面炎症和血管重建机制的研究进展

付强 郑璨 综述, 陈敏亮 审校

(解放军总医院第四医学中心烧伤整形医学部整形修复科 北京 100048)

[摘要] 本文通过查阅近年来有关ADSCs及外泌体治疗慢性难愈性创面的文献, 分析总结其修复机制及研究最新进展。ADSCs作为组织工程和再生医学理想的种子细胞, 具有自我更新和多向分化的潜能, 能够显著地调控机体炎症反应与血管生成。ADSCs-Exos具有类似ADSCs的功能, 能够加速细胞增殖、分化, 促进细胞迁移, 调控血管生成速度, 是近年来针对慢性创面进行无细胞疗法的研究热点。近年来通过不断开发新的优化方法, 使ADSCs及外泌体对创面的修复效果得到进一步增强。但两者在临床应用中仍存在一定局限性, 相关研究新进展综述如下。

[关键词] 脂肪来源干细胞; 外泌体; 慢性创面; 创面修复; 炎症; 血管重建

[中图分类号] R641 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2025) 03-0171-05

## Research Progress on the Mechanism of Adipose-derived Stem Cells and Exosomes in the Modulation of Chronic Wounds Inflammation and Angiogenesis

FU Qiang, ZHENG Can, CHEN Minliang

(Department of Burn and Plastic Surgery, Plastic and Reconstructive Surgery Unit, Fourth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**Abstract:** The related literatures about chronic wounds treated by ADSCs and ADSCs-Exos in recent years were reviewed, and the repair mechanism was analyzed and summarized. As ideal seed cells for wound healing and tissue regeneration, ADSCs have the potential of self-renewal and multidirectional differentiation. It can significantly regulate inflammatory response and angiogenesis. ADSCs-Exos have similar functions to ADSCs, which can accelerate cell proliferation and differentiation, promote cell migration, and regulate the rate of angiogenesis. It has become a research hotspot of cell-free therapy for chronic wounds in recent years. In recent years, through the continuous development of new optimization methods, the repair effect of ADSCs and exosomes on wound healing has been further enhanced. But there are still some limitations in their application. This article reviews the modulation of chronic wounds inflammation and angiogenesis with ADSCs and ADSCS-Exos.

**Key words:** adipose-derived stem cells; exosomes; chronic wounds; wound healing; inflammation; angiogenesis

长期不愈合的慢性创面的治疗一直是再生医学领域的难题, 如何快速有效地加速创面愈合是临床研究的重点。创面愈合是一个复杂而有序的生理过程, 按照先后顺序大体分为4个时期: 止血期、炎症期、增殖期与重塑期<sup>[1]</sup>。多种细胞、细胞因子及细胞信号通路参与其中, 构成了复杂的调控网络, 从而保证创面修复以正确的顺序在规定的时间内完成<sup>[2]</sup>。慢性创面的修复过程停滞在炎症期, 炎症细胞大量浸润, 并且过度分泌炎症因子, 导致本该结束的炎症反应持续存在, 创面修复无法进入增殖期以及最后的重塑期, 新生血管无法正常形成, 创面持续不愈<sup>[3]</sup>。因此, 寻找更有针对性的治疗手段, 重建正常的周期, 取代

老化的常驻炎症细胞, 诱导创面新生血管的形成显得尤为重要。脂肪来源干细胞 (Adipose-derived stem cells, ADSCs) 及外泌体 (Adipose-derived stem cell derived exosomes, ADSCs-Exos) 可有效促进慢性创面愈合, 是近年来研究的热点之一。本文就国内外关于ADSCs及ADSCs-Exos在调控慢性创面炎症与血管重建中的机制研究新进展作一综述。

### 1 ADSCs及ADSCs-Exos的生物学特性

ADSCs属于成体间充质干细胞的一种, 于不同物种中均有广泛分布, 取材安全简便; 且具有很强的体外增殖、

基金项目: 解放军总医院青年自主创新科学基金项目 (编号: 22QNFC048)

通信作者: 陈敏亮, 主任医师、烧伤整形医学部副主任兼整形修复科主任; 研究方向为组织损伤修复重建, 脂肪移植医学再年轻化、创面愈合、瘢痕防治中的调控机制研究及美容并发症治疗机制研究。E-mail: chenml@sohu.com

第一作者: 付强, 副主任医师; 研究方向为瘢痕防治、创面愈合的调控机制研究及美容并发症治疗机制研究。E-mail: tony561@126.com

自我更新以及多向分化的潜能<sup>[4]</sup>。早期从脂肪组织中分离并进行原代培养的ADSCs被称为基质血管成分(Stromal vascular fraction, SVF),其细胞成分除ADSCs外,还包括脂肪前体细胞、内皮细胞、红细胞、淋巴细胞和单核细胞等杂细胞<sup>[5]</sup>。对SVF进行培养传代可逐步纯化出ADSCs,并特异地表达间充质干细胞标志分子:CD13、CD29、CD44、CD73、CD90。ADSCs另一重要特性为低免疫原性,不表达B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD40和MHC II类分子等效应性T细胞活化必需的共刺激分子,导致T细胞激活的第二信号丧失以及Th细胞的无反应性,从而形成免疫耐受<sup>[6]</sup>。ADSCs的鉴定主要通过流式细胞术鉴定以下两方面:①鉴定间充质干细胞表面标志物,如CD73、CD105、CD90等;②鉴定ADSCs成脂、成骨和成软骨分化的三系分化能力。

ADSCs-Exos是一种大小较均一,直径30~150nm的具有脂质双分子层膜结构的小囊泡,囊泡内富含多种蛋白质和核酸如mRNA、微小RNA(micro RNA, miRNA)等,细胞经过“内吞-融合-外排”等一系列调控过程将其释放到细胞质中,通过表面膜蛋白与靶细胞之间进行信息传递。外泌体的提取方法多样,包括超滤法、免疫捕捉法、超高速或密度差异离心法、ExoQuick试剂盒法以及ExoQuick试剂盒与超高速离心法联用等<sup>[1]</sup>。Exos的鉴定有多种途径:①可通过扫描电镜观察形态,其为大小均一的圆杯状,可见囊泡结构;②使用颗粒粒度分析仪检测粒径,其直径大多在30~150 nm;③Exos囊泡膜及囊泡内均表达相应特异性标志分子,囊泡膜表面标记物主要有CD9、CD63、CD81、CD82、HSP70等,Alix蛋白和TSG101(Tumor susceptibility gene 101)蛋白为EXOs囊内标记物<sup>[7]</sup>。

## 2 ADSCs及外泌体调节慢性创面炎症反应

2.1 慢性创面过度炎症反应:慢性难愈性创面炎症期主要受细胞因子、激肽原、生长因子及与其受体相互作用。中性粒细胞、单核巨噬细胞和其他白细胞通过伤口受损血管渗漏到创面,由此启动炎症反应。随后,各类炎症细胞分泌大量趋化因子,从伤口周围血管中募集更多的中性粒细胞和单核细胞。中性粒细胞具有杀菌及净化伤口的作用,血液中的单核细胞定植到创面组织后进一步成熟为巨噬细胞,具有强大的吞噬与分泌功能<sup>[1]</sup>。巨噬细胞主要分为M1表型和M2表型。M1型巨噬细胞主导促炎,可吞噬病原体微生物与受损细胞,并合成分泌IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子。M2型巨噬细胞主导抗炎和修复,可产生大量的IL-4和IL-10等抑炎细胞因子,在抗炎和组织重塑等方面具有核心作用<sup>[8]</sup>。两种类型的巨噬细胞在创面愈合过程中动态转变的一系列现象,称为巨噬细胞极化。M1型巨噬细胞出现于炎症早期,发挥促进炎症反应,清除坏死组织以及阻止细菌入侵的作用,而到炎症后期,巨噬细胞大量转化为M2型,炎症反应被抑制,创面修复从炎症期进入到修复期<sup>[9]</sup>。但在大多数难愈性创面中,巨噬

细胞向M2型巨噬细胞的转变无法顺利进行,导致炎症反应持续存在,创面修复无法进入增殖期。

2.2 ADSCs及外泌体调节慢性创面炎症反应机制:糖尿病足等慢性创面会形成低氧环境,研究表明ADSCs对缺氧耐受,并且能在缺氧的环境中释放热休克蛋白、抗氧化物质、自由基清除剂等,清除创面微环境中的毒素,促进创面修复<sup>[10-11]</sup>。对ADSCs-Exos的研究发现,在高糖环境中,ADSCs-Exos可以抑制活性氧和IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的表达,从而减轻全身氧化应激反应及局部炎症反应<sup>[2]</sup>。ADSCs-Exos能够促进大量抑炎因子IL-10、PGE<sub>2</sub>、吲哚2,3-双加氧酶等的表达,诱导调节性B细胞的扩增,抑制T淋巴细胞的增殖,削弱创面局部的免疫反应,维持外周耐受,从而推动创面修复过程由炎症期向增殖期过度,加速愈合进程<sup>[12-13]</sup>。ADSCs-Exos可促进单核细胞趋化蛋白1、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子释放<sup>[1]</sup>,诱导骨髓来源的巨噬细胞由促炎的M1表型向抑炎的M2表型极化。此外,ADSCs还可以通过调节巨噬细胞的活性抑制炎症反应。研究表明ADSCs可通过免疫调节抑制巨噬细胞的活化<sup>[14]</sup>,也可以将巨噬细胞转化为免疫调节细胞<sup>[15]</sup>,从而达到抑制炎症的效果。

2013年,Manferdini C等<sup>[16]</sup>发现,ADSCs能够通过环氧酶2(Cyclooxygenase 2, COX-2)/前列腺素E<sub>2</sub>(Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)信号通路纠正巨噬细胞以及T细胞在炎症刺激作用下发生的免疫功能异常,发挥抗炎作用。近年来的研究表明细胞核因子 $\kappa$ B(Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)在ADSCs的抗炎机制中也发挥着重要作用。研究表明ADSCs通过对NF- $\kappa$ B的活化抑制发挥对酶聚糖诱导的小鼠气囊模型中的早期急性炎症的抑制作用<sup>[17]</sup>。ADSCs移植可通过下调炎症递质NF- $\kappa$ B和PARP的表达抑制炎症反应,从而促进脑缺血损伤的恢复<sup>[18]</sup>。此外,在对大鼠糖尿病创面修复的研究中发现,MSCs经脂多糖(LPS)预处理后,可使其外泌体表现出更高的抗炎能力。具体机制可能是经LPS预处理后的外泌体通过miR-let-7d转移到巨噬细胞中,激活Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B/信号转导及转录激活因子3(STAT3)/AKT信号通路,继而减少炎症反应,促进伤口愈合<sup>[19]</sup>。

值得一提的是,严重烧伤后造成的难愈性创面感染易引发脓毒症,目前普遍认为脓毒症的发生与免疫功能紊乱密切相关<sup>[20-21]</sup>,脓毒症患者的免疫状态早期表现为全身过度炎症反应,后期转变成以抗炎反应为主。树突状细胞(Dendrite cells, DCs)是体内免疫系统中唯一一种可激活初始T细胞的专职抗原提呈细胞和免疫调节细胞,并且DCs全程参与脓毒症的免疫紊乱过程,因此,DCs在脓毒症的发生发展中起到非常关键的作用,已成为目前脓毒症治疗研究中一个重要的细胞靶点。而ADSCs对DCs的耐受性具有重要的调控作用,可诱导DCs免疫耐受,进而导致CD4<sup>+</sup>T细胞活化的抑制和幼稚T细胞向Th1细胞的极化,产生免疫

力的负调节<sup>[22]</sup>。

### 3 ADSCs及外泌体促进慢性创面血管重建

3.1 慢性创面的血管重建：慢性创面的血管重建包括以下两方面。①血管形成：通过内皮祖细胞直接参与血管新生并分泌血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）、IL-8和基质金属蛋白酶（Matrix metallo proteinase, MMP）等细胞因子进一步加速这一过程；②血管生成：已有的毛细血管或毛细血管后微静脉以出芽的方式新生毛细血管，该过程由组织缺氧诱导因子1 $\alpha$ （Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ）活化以及VEGF、VEGF受体（VEGFR）、表皮生长因子（Epidermal growth factor, EGF）、血管生成素2和M2型巨噬细胞在内的诸多细胞及细胞因子共同调控完成<sup>[23-24]</sup>。

3.2 ADSCs及外泌体促进慢性创面血管重建机制：ADSCs及外泌体可通过多种途径促进慢性创面血管重建。一方面，ADSCs可以通过直接作用，即自身分化成血管内皮细胞以及平滑肌细胞等促进慢性创面血管新生。体外实验证实，使用30%的大鼠血管匀浆液与大鼠ADSCs共培养3 d，可使ADSCs向血管内皮细胞分化<sup>[25]</sup>，应用VEGF体外诱导ADSCs，ADSCs会表达血管内皮细胞标志物<sup>[26]</sup>。TGF- $\beta$ 或PDGF-BB刺激ADSCs，可显著诱导ADSCs向血管平滑肌细胞（Vascular smooth muscle, VSMCs）分化，表达血管平滑肌蛋白Q-SKA、心肌肌凝蛋白多肽（Cardiac myosin heavy chain, SM-MHC）以及类肌钙蛋白Calponin<sup>[27]</sup>。体内实验发现将ADSCs直接或以支架为载体应用到皮下脂肪移植的裸鼠皮肤创面，GFP-ADSCs可分化为血管内皮细胞，并表达SMA、vWF及CD31<sup>[28]</sup>。

另一方面，ADSCs-Exos可通过间接作用参与慢性创面血管重建过程。ADSCs-Exos中含有VEGF、EGF、FGF及其受体（VEGFR2、VEGFR3）和单核细胞趋化蛋白4（Monocyte chemoattractant protein-4, MCP-4）等一系列促血管生成因子，与未缺氧处理的小鼠源性ADSCs-Exos相比，缺氧处理后的ADSCs-Exos中这些细胞因子含量明显增高，并且能够诱导巨噬细胞由M1型向M2型极化。而且，缺氧条件下ADSCs-Exos更易被内皮细胞吸收，加快内皮细胞迁移和体外毛细血管网的形成，诱导创面微血管重建，增加血管密度，加速创面愈合<sup>[29]</sup>。此外，对糖尿病足溃疡大鼠模型的研究发现，高糖环境下ADSC-Exos过表达核因子E<sub>2</sub>相关因子2（Nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2），可提高衰老标记蛋白30和VEGF水平以及VEGFR2的磷酸化水平，保护内皮祖细胞并促进血管新生，明显缩小溃疡面积<sup>[2]</sup>。ADSCs-Exos中还含有丰富的miRNA，可进入到血管内皮细胞，促进血管内皮细胞的增殖与迁移。研究表明，ADSCs-Exos可通过过度表达miRNA-21激活PKB和胞外信号调节激酶1/2（ERK1/2）信号通路，以及通过miRNA-181b-5p/离子通道蛋白M7轴增强VEGF表达和内皮细胞增殖，从而发挥促进

血管新生的作用<sup>[1]</sup>。

### 4 优化ADSCs及外泌体治疗的方法

近年来，如何提高ADSCs及其外泌体在慢性创面愈合中的功效，探索更加有效、精准、微创的修复方法，已成为临床热门话题。目前，已有多种方法被用于进一步改善ADSCs及外泌体的疗效：①利用基因疗法与干细胞疗法相结合，促进ADSCs的旁分泌功能。可以应用重组病毒载体（慢病毒、腺病毒、腺相关病毒）或非病毒转染技术将遗传物质如特定mRNA或miRNA引入靶细胞，来改变ADSCs-Exos的表达特性<sup>[30]</sup>。②体外通过特定药物预处理ADSCs，可提高ADSCs的分化效率，很好地解决了ADSCs直接移植到体内分化效率不高这一难题。此外，用特定药物预处理ADSCs，可改变ADSCs-Exos的表达特征，从而调节其治疗特性<sup>[31-32]</sup>，促进慢性创面愈合。③低氧环境（氧浓度为1%~5%）增强ADSCs分泌VEGF、bFGF和HGF的能力，促血管形成能力增强<sup>[33]</sup>。并且，缺氧条件下的Exos更易被内皮细胞吸收，加快内皮细胞迁移和体内毛细血管网的形成<sup>[34]</sup>；④研究发现，ADSCs通过与支架复合移植能够促进创面的修复速度，I型胶原、纤维蛋白胶、透明质酸和丝素壳聚糖作为支架起到缓释作用，能够稳定Exos的局部作用浓度以保证其治疗效果，增强ADSCs-Exos的创面愈合能力<sup>[35]</sup>。⑤富血小板血浆（Platelet-rich plasma, PRP）可由患者自身血液中提取，不存在免疫排斥反应，大量研究证实PRP凝胶和ADSCs联合应用能够产生一定的协同作用，可提高创面愈合速度和质量<sup>[36]</sup>。

然而，上述新型的改良ADSCs及外泌体在慢性创面中的疗效研究目前大多停留在基础研究阶段，仅在各类动物创面模型中得到证实，但在转化医学方面的应用还不够广泛，缺乏临床应用经验与确切的疗效评价，主要原因在于多数改良方式实施起来存在一定的技术局限性，并且有些涉及伦理问题。基因疗法、药物预处理以及低氧刺激后的干细胞对于人体是否有影响目前还存在大量争议，虽然有少量ADSCs介导的部分纤维蛋白凝胶支架在受损的三维人体皮肤等效物的应用情况<sup>[37]</sup>，但尚未有临床应用的报道。近年来，已经有学者将PRP和ADSCs联合的治疗方式应用于临床，取得了较为理想的效果。Didangelos T等<sup>[38]</sup>和Yin S等<sup>[39]</sup>通过SVF和PRP联合应用治疗顽固性慢性糖尿病溃疡患者，尽管样本量小，该研究结果仍然表明这种新疗法有效。Stessuk T等<sup>[40]</sup>对6例2型糖尿病患者的慢性伤口局部施用含ADSCs和PRP的生物膜，从局部施用后7 d伤口开始有肉芽组织形成，溃疡面积逐渐减小，随访观察到90 d后的平均伤口愈合率为74.55%，未观察到有瘢痕增生或收缩。Raposio E等<sup>[41]</sup>通过研究证明，ADSCs细胞悬液与PRP联合治疗组相比只进行标准伤口护理的对照组可以显著提高慢性皮肤溃疡伤口闭合率，而不引起任何严重的并发症。ADSCs与PRP共移植可观察到积极的临床效果，值得在临床



上推广应用。

## 5 小结和展望

上述研究证明ADSCs及外泌体可通过调节炎症反应,加速细胞增殖、分化,促进细胞迁移,调控血管生成速度等多种途径参与难愈性创面修复,但两者在临床应用中仍存在各自的局限性。ADSCs在创面修复中主要存在的问题有:①离体脂肪组织需经分离、培养、增殖等多项操作后才能获得成分较为单一的ADSCs,操作步骤繁琐耗时,提高ADSCs的获取速率需要更有效的方法;②ADSCs移植于创面后其存活率偏低,导致最后可用的ADSCs数量不多,如何提高其存活率以及移植后转归仍然是研究难点;③ADSCs治疗可能会引起免疫排斥,并且与肿瘤的形成和发展密切相关,其致瘤性等问题有待进一步研究;④ADSCs治疗的给药方式主要是静脉注射,这种全身给药方式可能会降低ADSCs的使用效率,甚至引起栓塞。近年来新兴的局部给药方式可将ADSCs直达作用靶点,使ADSCs能够精准高效地作用于目标组织或器官内,同时减少ADSCs在心、肺等血管丰富脏器中产生的副作用,并且避免细胞进入血液循环而降低使用效率<sup>[42-43]</sup>,值得进一步研究推广。

ADSCs-Exos作为一种无细胞疗法治疗创面,避免了干细胞治疗的免疫排斥、致瘤、栓塞等缺点,且具有高稳定性、易于储存、无需增殖、便于定量使用等优势,但仍存在以下几个问题:①ADSC-Exos的分离纯化需要更有效的方法。目前最常用的超速离心法操作过程繁琐,获取量低且纯度不高,不适合大规模生产。近年来,较热门的切向流过滤法(Tangential flow filtration, TFF)是一种根据Exos直径分离Exos的方法,适合大规模获取Exos纯化产品,临床应用潜力较大<sup>[44]</sup>;②ADSC-Exos需要更有效的长期安全保存的方法。传统的-80℃条件冷冻可用于短期存储,但随着存储时间延长,外泌体的原有结构逐渐遭到破坏、大量失活后难以继续应用。近年来发展的冻干技术更适于超过2个月外泌体的长期贮存<sup>[45]</sup>。作为一种固态粉剂,冻干粉可以较长时间稳定保存,并且ADSC-Exos冻干后再水化,膜结构依然保持完整,蛋白测的量恒定;③ADSCs-Exos在临床应用中的最佳治疗安全剂量及致瘤性方面仍不能完全保证,还有待进一步研究;④ADSCs-Exos半衰期较短,进入体内后靶向性差,临床治疗的远期随访效果不确定,近年来将ADSCs-Exos混合水凝胶或涂层在纤维蛋白凝胶上,一定程度上稳定了Exos的局部作用浓度,保证了Exos的治疗效果<sup>[35]</sup>,未来希望开发出更加安全有效的支架材料增强ADSCs-Exos对创面的愈合能力;⑤尚需进一步研究ADSC-Exos促进创伤愈合的机制及靶点,如过表达miRNA-21的ADSC-Exos在创面修复中的作用机制等,并考虑多靶点联合干预,研发出治疗各类创面的高效ADSC-Exos产品,以解决临床的治疗难题。

## [参考文献]

- [1]彭译萱,肖志波.脂肪干细胞外泌体在创面修复中的研究进展[J].中国美容整形外科杂志,2021,32(2):125-127.
- [2]Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells over expressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model[J]. Exp Mol Med, 2018,50(4):1-14.
- [3]唐黎珺,张筱薇,金俊俊,等.脂肪源性间充质干细胞外泌体在慢性创面治疗中作用机制的研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(2):191-195.
- [4]邢楠,刘艳,王海涛,等.脂肪干细胞旁分泌促进创面修复机制的研究进展[J].中华医学美容美容杂志,2022,28(2):160-162.
- [5]Locke M, Windsor J, Dunbar P R. Human adipose-derived stem cells:isolation, characterization and applications in surgery[J]. Anz J Surg, 2010,79(4):235-244.
- [6]朱桂英.脂肪间充质干细胞促进皮肤创面修复及其作用机制探讨[J].中国美容医学,2012,21(3):519-522.
- [7]李洪超,金银鹏,王哲,等.人脂肪干细胞及其外泌体的分离与鉴定[J].中国组织工程研究,2018,22(13):2033-2038.
- [8]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.
- [9]刘宸,章宏伟,徐宁,等.糖尿病大鼠创面愈合中巨噬细胞的浸润变化[J].医学研究生学报,2014,27(10):1033-1037.
- [10]郇敏,张杰,王际壮,等.低氧预处理大鼠脂肪源性间充质干细胞条件培养基对大鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响[J].中华烧伤杂志,2020,36(9):803-812.
- [11]赵建辉.脂肪来源干细胞的基础研究进展[J].中国美容医学,2011,20(3):512-515.
- [12]Eirin A, Zhu X Y, Puranik A S, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation[J]. Kidney Int, 2017,92(1):114-124.
- [13]刘俊辉,谭军.脂肪干细胞(ADSCs)在瘢痕防治中的基础研究进展[J].中国美容医学,2017,26(3):132-134.
- [14]Anderson P, Souza-Moreira L, Morell M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells induce immunomodulatory macrophages which protect from experimental colitis and sepsis[J]. Gut, 2013,62(8):1131-1141.
- [15]Lee S H, Lee E J, Lee S Y, et al. The effect of adipose stem cell therapy on pulmonary fibrosis induced by repetitive intratracheal bleomycin in mice[J]. Exp Lung Res, 2014,40(3):117-125.
- [16]Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E<sub>2</sub>[J]. Arthritis Rheum, 2013,65(5):1271-1281.
- [17]Carceller M C, Guillén M I, Ferrández M L, et al. Paracrine in vivo inhibitory effects of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells in the early stages of the acute inflammatory response [J]. Cytotherapy, 2015,17(9):1230-1239.
- [18]李文媛,王莹,刘艳翠,等.脂肪源性干细胞移植对脑缺血

- 再灌注损伤大鼠PARP和NF- $\kappa$ B表达的影响[J]. 热带医学杂志, 2012,12(4):429-431.
- [19] Ti D, Hao H, Tong C, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b[J]. J Transl Med, 2015,13(1):308.
- [20] 董月青, 姚咏明. 脓毒症中细胞免疫紊乱的机制[J]. 中国危重病急救医学, 2004,16(10):636-638.
- [21] 杨丽萍, 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症发病的炎症反应与免疫紊乱机制[J]. 感染. 炎症. 修复, 2008,9(1):48-51.
- [22] 赵铭, 李博, 王海山. 脂肪干细胞诱导树突状细胞发生耐受性和抑制Th1极化的研究[J]. 中国基层医药, 2013,20(23):3622-3624.
- [23] Dorschner R A, Lee J, Cohen O, et al. ECRG4 regulates neutrophil recruitment and CD44 expression during the inflammatory response to injury[J]. Sci Adv, 2020,6(11):eaay0518.
- [24] Gainza G, Bonafonte D C, Moreno B, et al. The topical administration of rhEGF-loaded nanostructured lipid carriers (rhEGF-NLC) improves healing in a porcine full-thickness excisional wound model[J]. J Control Release, 2015,197:41-47.
- [25] 雷永红, 付小兵, 盛志勇, 等. 诱导脂肪干细胞向血管内皮细胞分化的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2010,48(14):1106-1110.
- [26] Cao Y, Sun Z, Liao L M, et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005,332:370-379.
- [27] 杨平, 尹烁, 崔磊, 等. 脂肪干细胞向血管平滑肌细胞诱导的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008,22(4):481-486.
- [28] Nie C, ang D, Morris S F. Local delivery of adipose-derived stem cells via acellular dermal matrix as a scaffold: a new promising strategy to accelerate wound healing[J]. Med Hypotheses, 2009,72(6):679-682.
- [29] Han Y, Ren J, Bai Y, et al. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019,109:59-68.
- [30] Park J S, Suryaprakash S, Lao Y H, et al. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery[J]. Methods, 2015,84:3-16.
- [31] Cabral J, Ryan A E, Griffin M D, et al. Extracellular vesicles as modulators of wound healing[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018,129:394-406.
- [32] Lu Z, Chen Y, Dunstan C, et al. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor- $\alpha$  preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration[J]. Tissue Eng Part A, 2017,23(21-22):1212-1220.
- [33] 王馨悦, 罗赛, 郝立君. 脂肪来源干细胞的细胞外囊泡在创面修复及脂肪移植术中应用的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2021,32(4):252-254.
- [34] Han Y D, Bai Y, Yan X L, et al. Co-transplantation of exosomes derived from hypoxia-preconditioned adipose mesenchymal stem cells promotes neovascularization and graft survival in fat grafting[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018,497(1):305-312.
- [35] Taverna S, Pucci M, Alessandro R. Extracellular vesicles: small bricks for tissue repair/regeneration[J]. Ann Transl Med, 2017,5(4):83.
- [36] 张森焱, 冯晓玲. 脂肪干细胞联合富血小板血浆在慢性创面治疗中的应用研究进展[J]. 中国美容医学, 2020,29(11):183-186.
- [37] Murphy K C, Whitehead J. Engineering fibrin hydrogels to promote the wound healing potential of mesenchymal stem cell spheroids[J]. Acta Biomater, 2017,64:176-186.
- [38] Didangelos T, Koliakos G, Kouzi K, et al. Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma[J]. Regen Med, 2018,13(3):277-281.
- [39] Yin S, Yang X, Bi H, et al. Combined use of autologous stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma for chronic ulceration of the diabetic lower limb improves wound healing[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2020,19(2):1-8.
- [40] Stessuk T, Ribeiro-Paes J T, Colpas P T, et al. A topical cell therapy approach for diabetic chronic ulcers: Effects of mesenchymal stromal cells associated with platelet-rich plasma[J]. J Cosmet Dermatol, 2020,19(1):2669-2678.
- [41] Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, et al. Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy[J]. Wounds, 2016,28(4):126-131.
- [42] Beerts C, Brondeel C, Pauwelyn G, et al. Scintigraphic tracking of  $^{99m}$ Technetium-labelled equine peripheral blood-derived mesenchymal stem cells after intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection in healthy dogs[J]. Stem Cell Res Ther, 2021,12(1):393.
- [43] Koellensperger E, Lampe K, Beierfuss A, et al. Intracutaneously injected human adipose tissue-derived stem cells in a mouse model stay at the site of injection[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014,67(6):844-850.
- [44] Allan D, Tieu A, Lalu M, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy and immune modulation: progress and challenges toward clinical application[J]. Stem Cells Transl Med, 2020,9(1):39-46.
- [45] 李洪超, 金银鹏, 王哲, 等. 人脂肪干细胞及外泌体冻干粉的安全性[J]. 中国组织工程研究, 2018,22(29):4593-4600.

[收稿日期] 2023-05-07

本文引用格式: 付强, 郑璨, 陈敏亮. 脂肪来源干细胞及外泌体调控慢性创面炎症和血管重建机制的研究进展[J]. 中国美容医学, 2025,34(3):171-175.