

间充质干细胞来源外泌体在皮肤损伤修复中的研究进展

刘紫微^{1,2}, 时 权², 王思拓^{1,2}, 徐 娟²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心 口腔科, 北京 100853

摘要: 皮肤损伤是由于疾病或外部暴力而导致的表皮、黏膜或组织破损。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 修复皮肤损伤已成为一种加速皮肤伤口愈合的选择, 其诱导伤口愈合的机制除了直接分化为皮肤常驻细胞外, 更依赖于 MSC 强大的旁分泌作用。外泌体 (exosomes, EXOs) 作为旁分泌的主要成分, 为实现“无细胞治疗”奠定了基础。近年来, 外泌体促进组织再生的治疗方法被广泛研究, EXOs 促进皮肤愈合的具体机制及其体内应用方法仍在不断完善。本文将对间充质干细胞来源的外泌体在皮肤损伤修复中的机制和应用方法做一综述。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 无细胞治疗; 皮肤损伤修复; 组织再生

中图分类号: R622 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)08-0896-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.08.015

网络出版时间: 2022-07-21 11:02

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220720.0840.004.html>

引用本文: 刘紫微, 时权, 王思拓, 等. 间充质干细胞来源外泌体在皮肤损伤修复中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (8): 896-900.

Research advances in role of mesenchymal stem cells derived exosomes in wound repair

LIU Ziwei^{1,2}, SHI Quan², WANG Situo^{1,2}, XU Juan²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Stomatology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: XU Juan. Email: newxj@hotmail.com

Abstract: Skin injury is the breakdown of the epidermis, mucous membranes, or tissue due to disease or external violence. Mesenchymal stem cells (MSCs) to repair skin damage have become an option to accelerate skin wound healing. In addition to their differentiation into skin resident cells, the mechanism of wound healing induced by MSCs is mainly contributed to their paracrine effect. As the main component of paracrine, exosomes lay the foundation for the realization of “cell-free therapy”. In recent years, exosome-based tissue regeneration therapeutics are being extensively studied, but the specific mechanisms of exosome in promoting skin healing and methods for in vivo applications are still being refined. This article will review the mechanism and application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in skin wound repair.

Keywords: mesenchymal stem cells; exosomes; cell-free therapy; skin wound repair; tissue regeneration

Cited as: Liu ZW, Shi Q, Wang ST, et al. Research advances in role of mesenchymal stem cells derived exosomes in wound repair [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (8): 896-900.

皮肤是人体最大的器官, 可作为第一道防线帮助我们抵御外界的刺激, 同时具有一定的自我修复能力。皮肤受损面积过大时, 难以正常愈合, 特别是在患有糖尿病 (慢性伤口或溃疡) 等疾病的情况下。加速皮肤组织再生、恢复受损皮肤的功能, 是皮肤组织再生修复的关键。间充质干细 (mesenchymal stem cells, MSCs) 代表了一个具有自我更新、免疫调节和多向分化能力的干细胞

群体, 分为多能干细胞和成体干细胞两大类。包括人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord MSCs, hUCMSCs)、骨髓间充质干细胞 (bone marrow MSCs, BMMSCs)、子宫内膜间充质干细胞 (endometrial MSCs, EnMSCs)、脂肪间充质干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs)、牙科间充质干细胞 (dental-derived MSCs, DMSCs)、多能诱导干细胞衍生间的充质干细胞 (induced pluripotent stem cell-derived MSC, iMSCs) 等。过去的 20 年中, 在组织工程和再生医学领域, 干细胞疗法被用于治疗多种自身免疫性和炎症性疾病, 促进受损组织的新生^[1]。然而, 干细胞治疗也有一些局限性, 如有一定的伦理限制、存在突变致癌和免疫排斥的可能性等。外泌体 (exosomes, EXOs) 是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)

收稿日期: 2022-01-25

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7212091); 国家自然科学基金项目 (81901034)

Supported by Beijing Natural Science Foundation (7212091); the National Natural Science Foundation of China (81901034)

作者简介: 刘紫微, 女, 在读硕士。研究方向: 皮肤组织工程。Email: lzw123080@sina.com

通信作者: 徐娟, 女, 博士, 主任医师, 教授。Email: newxj@hotmail.com

的一种亚型,直径30~150 nm,可经超速离心从干细胞中获取,主要成分是磷脂双分子层及其相关成分,如蛋白质、脂质、RNA等。干细胞来源的外泌体是细胞旁分泌作用的关键介质,被供体细胞分泌出来后,可以被受体细胞所摄取,并将其内容物传递至受体细胞中,从而发挥生物学作用。间充质干细胞来源的外泌体(MSC-EXOs)治疗皮肤创面避免了干细胞治疗的免疫排斥、致瘤、栓塞等缺点,且具有稳定性高、无需增殖、储存方便、便于定量使用等优势,具有较高的安全性和较大的组织再生潜能^[2]。迄今为止,越来越多的实验室和临床研究证明了人间充质干细胞及其分泌的产物在治疗各种皮肤疾病中有很大的潜力,本文将对MSC-EXOs修复皮肤损伤的研究进展做一综述。

1 外泌体修复皮肤损伤的机制

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,常需要免疫细胞、造血细胞和皮肤常驻细胞的共同参与。皮肤创面愈合包括4个阶段:止血阶段、炎症阶段、增殖阶段和重塑阶段。这些阶段的生物过程紧密协调,以确保皮肤能够正常行使屏障功能,而外泌体在皮肤再生过程各个阶段中均发挥了重要作用。

1.1 止血阶段 止血阶段恢复皮肤屏障功能的主要生理机制是通过血块中的血管收缩和血小板聚集减少失血。有报道显示,hUCMSC-EXOs可在体外诱导血液凝固^[3]。这一结果表明,MSC-EXOs可能在伤口愈合的止血阶段具有潜在的功能,但仍需要进一步的研究来分析证明其具体作用。

1.2 炎症阶段 炎症阶段是伤口愈合和组织再生的开始,这个过程可触发免疫细胞的增殖以及炎症细胞因子和趋化因子的分泌^[4],伤口部位的中性粒细胞和单核/巨噬细胞开始浸润,从而完成杀死细菌和清除碎片等任务。适度的炎症反应有利于伤口的愈合,而过度、失调的炎症反应则会导致瘢痕形成,抑制创面再上皮化,降低伤口愈合的质量。近年研究表明,MSC-EXOs可以通过多种途径调节巨噬细胞,诱导其从促炎的M1型向抗炎的M2型转变^[5],进而控制炎症反应,加速伤口愈合过程。He等^[6]研究发现,BMSC-EXOs产生的miR-223可以通过PBX/Knotted 1 homeobox 1靶向调节巨噬细胞的极化。Liu等^[7]发现,经褪黑素刺激的MSC-EXOs可以通过靶向激活PTEN/AKT通路,增加M2型与M1型巨噬细胞的比率,从而抑制炎症,促进糖尿病创面愈合。Dalirfardouei

等^[8]证明人月经血间充质干细胞来源的外泌体也可通过诱导M1~M2巨噬细胞极化减轻炎症,从而促进伤口愈合。此外,皮肤伤口组织中存在的B淋巴细胞和T淋巴细胞在炎症的发展过程中也具有一定的作用。实验证明,MSCs-EXOs可以激活B淋巴细胞,促进其增殖和分化,也可以抑制T淋巴细胞的增殖,且促使活化的T淋巴细胞向调节性T细胞转换,从而发挥免疫抑制作用^[9],减轻免疫反应对皮肤的损伤,促进伤口的愈合。

1.3 增殖阶段 在炎症晚期,随着M2型巨噬细胞和其他介质的释放,伤口愈合从炎症阶段过渡到增殖阶段,这是正常伤口愈合过程中的关键步骤^[10]。在这个阶段中,白细胞释放的细胞因子诱导内皮细胞和成纤维细胞向伤口中心迁移,形成新的血管和肉芽组织,而局部血液循环可以提供组织再生所需营养物质和氧气,是影响创面愈合的重要因素。有报道称,MSC-EXOs可激活内皮细胞的血管生成活性,如EnMSC-EXOs可增加血管生成标志物的表达,并促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的增殖、迁移和血管生成^[11]。ADSC-EXOs可以分泌调节伤口愈合的关键生长因子,如血管内皮生长因子A和血小板衍生生长因子BB,进而促进血管的生成^[12];也可以通过传递miR-125a来抑制阻碍血管生成的DLL4的表达,诱导HUVECs的小血管形成^[13]。Yang等^[14]也同样发现,hUCMSC-EXOs可以增加CD31和Ki-67的表达,促进肉芽组织的再生,并上调血管内皮生长因子和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达,促进糖尿病患者伤口的愈合。

另有研究表明,不同组织来源的MSC-EXOs能促进人真皮成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)的迁移和增殖,并诱导其产生促进皮肤愈合的相关蛋白。Hu等^[15]发现,ADSC-EXOs可以被HDFs摄取并内化,通过增加N-钙黏蛋白、细胞周期蛋白1、增殖细胞核抗原、I型和III型胶原的基因表达,从而影响HDFs的迁移、增殖和胶原合成。人胎儿真皮间充质细胞来源的外泌体通过传递Jagged1蛋白激活Notch通路,并诱导I型和III型胶原、弹性蛋白和纤维连接蛋白的mRNA表达^[16]。Zhang等^[17]通过体外和体内实验证明,ADSCs-Exos可以促进HDFs的增殖和迁移,促进胶原或其他细胞生长因子的合成和分泌,且PI3K/AKT信号通路在其中起着至关重要的作用。

此外, 还有报道显示 MSC-EXOs 对角质形成细胞有积极作用。如 iMSC-EXOs 可促进角质形成细胞的增殖并增加其胶原分泌, 从而加速皮肤伤口的愈合^[18]; ADSC-EXOs 可以激活 AKT/HIF-1 α 轴, 加速角质形成细胞的迁移和增殖, 促进伤口愈合^[19]; hUCMSC-EXOs 通过抑制凋亡诱导因子的核易位以及促进聚 ADP 核糖和聚 ADP 核糖聚合酶 1 的表达来抑制使用过氧化氢诱导的角质形成细胞凋亡^[20]。

1.4 重塑阶段 重塑阶段是皮肤损伤修复的最后一个阶段, 其特征是细胞和血管逐渐减少, 肉芽组织逐渐纤维化。一些细胞因子和蛋白质是这一阶段的核心元素, 如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、TGF- β ^[21]。MMP 及其抑制剂之间的平衡一旦被打乱, 就可能触发增生性瘢痕或慢性伤口的形成。其次, 真皮成纤维细胞的原位分化是肌成纤维细胞的主要来源, 通常由 TGF- β 信号通路启动。肌成纤维细胞的募集和持续分化, 会导致结缔组织过度沉积, 肉芽组织逐渐纤维化, 伤口开始收缩, 最终也会导致皮肤瘢痕组织的形成^[22]。瘢痕的形成不但影响外形美观, 还会造成功能障碍。

有研究表明, 在伤口愈合早期, ADSCs-EXOs 增加了 I 型和 III 型胶原的生成^[15], 在伤口愈合的后期, EXOs 又通过增加 III 型胶原与 I 型胶原的比率以及 TGF- β 3 与 TGF- β 1 的比率, 阻止成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 并抑制肉芽组织形成, 减少瘢痕形成^[23]。Jiang 等^[24]发现, 经 TSG-6 修饰的 BMMSC-EXOs 通过调节炎症反应和抑制胶原沉积的作用, 减少伤口愈合过程中的瘢痕形成。并且证明 TSG-6 的敲除消除了 BMMSC-EXOs 对瘢痕形成的治疗作用。Yang 等^[25]还发现, 通过增强 MMP-9 表达和抑制 TIMP2 表达 (PI3K/AKT 途径中的作用点), ADSC-EXOs 中 miRNA-21 的表达水平增高, 从而促进了伤口愈合。此外, 高 miRNA-21 表达水平可下调 TGF- β 1 蛋白水平, 减少伤口瘢痕的形成。除成纤维细胞外, 角质形成细胞也在伤口愈合、瘢痕形成和组织重塑中起着关键的调节作用。Ma 等^[26]通过过氧化氢处理角质形成细胞, 建立了皮肤损伤模型, 并提出 ADSCs-EXOs 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进受损角质形成细胞的迁移, 以调节细胞外基质的重塑。hBMMSC-EXOs 能有效促进 HDFs 和角质形成细胞增殖, 并可以降低 TGF- β 1 的表达, 增加 TGF- β 3 的表达, 通过抑制 TGF- β /Smad 信号通

路发挥促进皮肤创伤愈合的作用, 这可能是促进皮肤无疤痕伤口愈合的关键原因之一^[27]。

2 外泌体的应用方法

目前应用外泌体促进皮肤损伤修复的方法主要是局部注射和静脉注射。局部注射一般是将外泌体注射至创面的周围, 并不能让外泌体直接、均匀地分布在创面上。静脉注射则不能保证所有外泌体都参与皮肤修复, 且外泌体在体内很快会被清除, 难以维持较高浓度状态, 需多次给药, 造成外泌体的浪费。除此之外, 注射的方法还会对皮肤造成二次伤害, 给治疗带来一定的困难^[28]。近年来, 为解决糖尿病等一些慢性伤口的修复和再生需要较长时间的问题, 制备能够负载外泌体的新型材料, 以维持其在糖尿病伤口区域的生物活性, 获得广大研究学者的关注。

常见的用于促进皮肤损伤修复药物递送的生物支架材料分为天然支架和合成支架。天然支架的材料成分包括透明质酸、壳聚糖、胶原蛋白、海藻酸盐等, 合成支架材料成分包括聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸等^[29]。而对于皮肤损伤应用最多的支架形式为水凝胶支架, 它可以使外泌体在皮肤局部应用后浓度更加稳定, 以延迟外泌体的释放并增强其伤口愈合能力^[30]。水凝胶是一种稳定的亲水性网络结构, 通过物理、化学和生物酶法交联而成, 具有良好的生物相容性、可降解性和保水性等, 已被证实是最友好、经济并容易获得的材料, 在临床医学中显现出极大的应用潜力^[31]。水凝胶负载 MSC-EXOs 既可解决静脉注射法造成的外泌体在体内被快速清除的问题, 又可以将含有外泌体的水凝胶直接放置于目标部位或其附近, 能够保证外泌体的作用剂量更加集中, 同时发挥外泌体和水凝胶促进伤口修复的作用^[32]。Nooshabadi 等^[33]利用壳聚糖和甘油为主要原料, 制备了甘油壳聚糖水凝胶, 并负载了 EnMSC-EXOs, 用于小鼠创伤模型的治疗, 发现水凝胶组对伤口愈合具有一定的促进作用, 而水凝胶外泌体组的治疗效果最好, 呈现出最大程度的纤维化、上皮厚度和血管化。Shi 等^[34]利用壳聚糖/丝素蛋白水凝胶负载牙龈间充质干细胞来源的外泌体, 研究其对糖尿病大鼠皮肤缺损的影响。发现该外泌体水凝胶可通过促进细胞外基质的再上皮化、沉积和重塑, 促进血管生成和神经元的生长等多种途径, 有效促进糖尿病大鼠皮肤伤口愈合。在另一项研究中, Hu 等^[35]使用基于挤压的低温 3D 打印技术, 将脱细胞小肠黏膜下层 (SIS) 与

介孔生物活性玻璃 (MBG) 和 MSC-EXOs 结合, 形成 3D 支架敷料 (SIS/MBG@EXOs), 延长了具有生物活性的外泌体在体内的释放时间。SIS/MBG@EXOs 水凝胶支架在体外可增强 HUVECs 的增殖、迁移和血管生成, 在体内也能通过增强创面血流和诱导糖尿病创面血管生成来促进糖尿病创面愈合。所构建的支架还能诱导肉芽组织的建立和胶原纤维的沉积, 最终形成有功能的新血管。

3 结语

在过去的 20 年中, 由于 MSCs 独特的免疫调节属性, 其潜在的分泌促血管生成因子和促进内皮细胞招募到创伤组织的能力, 以及加速基质重塑的作用, 使基于 MSCs 治疗皮肤损伤的方法得到了关注。然而, 由于干细胞治疗在再生医学中的一些局限性, MSC-EXOs 为再生医学提供了新的思路。外泌体在病理和生理过程中可以发挥重要作用, 并且克服了干细胞治疗可能带来的伦理问题, 降低免疫排斥和致癌风险, 使治疗更加安全有效。然而, MSC-EXOs 在临床中的应用也受到一定限制, 在细胞培养条件和程序、外泌体分离和储存、最佳治疗剂量和给药计划、可靠的药效等方面缺乏普遍被接受的操作标准, 并且对于外泌体最佳给药途径的研究也在继续进行, 新的方案不断提出。目前对于外泌体修复皮肤缺损的研究大多还是在动物实验模型上开展, 因此如何将其正确应用于临床还需要更多、更全面的研究和评估。

参考文献

- 1 Gan L, Liu Y, Cui DX, et al. Dental tissue-derived human mesenchymal stem cells and their potential in therapeutic application [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/8864572>.
- 2 Poltavtseva RA, Poltavtsev AV, Lutsenko GV, et al. Myths, reality and future of mesenchymal stem cell therapy [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375 (3): 563-574.
- 3 Silachev DN, Goryunov KV, Shpilyuk MA, et al. Effect of MSCs and MSC-derived extracellular vesicles on human blood coagulation [J]. *Cells*, 2019, 8 (3): E258.
- 4 Medhat D, Rodríguez CI, Infante A. Immunomodulatory effects of MSCs in bone healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (21): 5467.
- 5 Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (3): 1018-1028.
- 6 He XN, Dong ZW, Cao YN, et al. MSC-derived exosome promotes M2 polarization and enhances cutaneous wound healing [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2019/7132708>.
- 7 Liu W, Yu MY, Xie D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 259.
- 8 Dalirfardouei R, Jamialahmadi K, Jafarian AH, 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): 555-568.
- 9 Su N, Hao YY, Wang F, et al. Mesenchymal stromal exosome-functionalized scaffolds induce innate and adaptive immunomodulatory responses toward tissue repair [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (20): eabf7207.
- 10 Landén NX, Li DQ, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (20): 3861-3885.
- 11 Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration [J]. *Cells*, 2020, 9 (5): E1157.
- 12 Hoang DH, Nguyen TD, Nguyen HP, et al. Differential wound healing capacity of mesenchymal stem cell-derived exosomes originated from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord under serum- and xeno-free condition [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 119.
- 13 Liang XL, Zhang LN, Wang SH, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129 (11): 2182-2189.
- 14 Yang JY, Chen ZY, Pan DY, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5911-5926.
- 15 Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32993.
- 16 Wang X, Jiao Y, Pan Y, et al. Fetal dermal mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing by activating Notch signaling [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2019/2402916>.
- 17 Zhang W, Bai XZ, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370 (2): 333-342.
- 18 Kim S, Lee SK, 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, 19 (10): 3119.
- 19 Zhang Y, Han F, Gu L, et al. Adipose mesenchymal stem cell exosomes promote wound healing through accelerated keratinocyte migration and proliferation by activating the AKT/HIF-1 α axis [J]. *J Mol Histol*, 2020, 51 (4): 375-383.
- 20 Zhao GF, Liu FL, Liu ZN, et al. MSC-derived exosomes attenuate cell death through suppressing AIF nucleus translocation and enhance cutaneous wound healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 174.
- 21 Zeng WL, Guo LL. Research advances in the application of adipose-derived stem cells derived exosomes in cutaneous wound healing [J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33 (4): 309-317.
- 22 Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of dermis: scarring and cells involved [J]. *Cells*, 2019, 8 (6): 607.
- 23 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: 13321.
- 24 Jiang L, Zhang YG, Liu T, et al. Exosomes derived from TSG-6 modified mesenchymal stromal cells attenuate scar formation during wound healing [J]. *Biochimie*, 2020, 177: 40-49.
- 25 Yang C, Luo L, Bai XZ, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 681: 108259.
- 26 Ma T, Fu BC, Yang X, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling in cutaneous wound healing [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (6) : 10847-10854.
- 27 Jiang TC, Wang ZY, Sun J. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cutaneous wound healing mediates through TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 198.
- 28 Liu XL, Yang YL, Li Y, et al. Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration [J]. *Nanoscale*, 2017, 9 (13) : 4430-4438.
- 29 Dash B, Xu ZZ, Lin L, et al. Stem cells and engineered scaffolds for regenerative wound healing [J]. *Bioengineering*, 2018, 5 (1) : 23.
- 30 Taverna S, Pucci M, Alessandro R. Extracellular vesicles: small bricks for tissue repair/regeneration [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5 (4) : 83.
- 31 Khayambashi P, Iyer J, Pillai S, et al. Hydrogel encapsulation of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for tissue engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2) : 684.
- 32 Han CS, Zhou J, Liu B, et al. Delivery of miR-675 by stem cell-derived exosomes encapsulated in silk fibroin hydrogel prevents aging-induced vascular dysfunction in mouse hindlimb [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 99: 322-332.
- 33 Nooshabadi VT, Khanmohamadi M, Valipour E, et al. Impact of exosome-loaded chitosan hydrogel in wound repair and layered dermal reconstitution in mice animal model [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108 (11) : 2138-2149.
- 34 Shi Q, Qian ZY, Liu DH, et al. GMSC-derived exosomes combined with a chitosan/silk hydrogel sponge accelerates wound healing in a diabetic rat skin defect model [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 904.
- 35 Hu YQ, Wu B, Xiong Y, et al. Cryogenic 3D printed hydrogel scaffolds loading exosomes accelerate diabetic wound healing [J]. *Chem Eng J*, 2021, 426: 130634.

(上接 866 页)

- 3 Kahn SA, Bader B, Flamm T, et al. Revisions in the national burn repository improve the rate of firefighter injury data capture [J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40 (4) : 412-415.
- 4 de Carvalho FO, Felipe FA, de Melo Costa ACS, et al. Inflammatory mediators and oxidative stress in animals subjected to smoke inhalation: a systematic review [J]. *Lung*, 2016, 194 (4) : 487-499.
- 5 Galeiras R, Seoane-Quiroga L, Pérttega-Díaz S. Prevalence and prognostic impact of inhalation injury among burn patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88 (2) : 330-344.
- 6 Deutsch CJ, Tan A, Smailes S, et al. The diagnosis and management of inhalation injury: an evidence based approach [J]. *Burns*, 2018, 44 (5) : 1040-1051.
- 7 韩欣洁, 孙军平, 张明月, 等. 白藜芦醇对急性肺损伤兔内质网应激和细胞凋亡的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41 (4) : 364-368.
- 8 Song MJ, Lv Q, Zhang XW, et al. Dynamic tracking human mesenchymal stem cells tropism following smoke inhalation injury in NOD/SCID mice [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2016/1691856>.
- 9 Zhu F, Qiu XC, Wang JJ, et al. A rat model of smoke inhalation injury [J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24 (6) : 356-364.
- 10 Belli S, Basaran O, Ozdemir BH, et al. Protective role of simvastatin on lung damage caused by burn and cotton smoke inhalation in rats [J]. *J Surg Res*, 2011, 167 (2) : e283-e290.
- 11 Mellins RB. Respiratory complications of smoke inhalation in victims of fires [J]. *J Pediatr*, 1975, 87 (1) : 1-7.
- 12 Enkhbaatar P, Pruitt BA Jr, Suman O, et al. Pathophysiology, research challenges, and clinical management of smoke inhalation injury [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10052) : 1437-1446.
- 13 陈亚东, 汪建新. 急性呼吸窘迫综合征发病机制及预后评价的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39 (8) : 730-733.
- 14 Xiao PX, Sun SL, Cao J, et al. Expression profile of microRNAs in bronchoalveolar lavage fluid of rats as predictors for smoke inhalation injury [J]. *Burns*, 2018, 44 (8) : 2042-2050.
- 15 Kobayashi T, Tanaka K, Fujita T, et al. Bidirectional role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis [J]. *Respir Res*, 2015, 16: 99.
- 16 Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (8) : 723-737.
- 17 Song LC, Chen XX, Meng JG, et al. Effects of different corticosteroid doses and durations on smoke inhalation-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in the rat [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 392-403.
- 18 Laskin DL, Malaviya R, Laskin JD. Role of macrophages in acute lung injury and chronic fibrosis induced by pulmonary toxicants [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168 (2) : 287-301.