

学术前沿

外泌体在糖尿病性溃疡中作用机制及应用的研究进展
Research progress of mechanism and application of
exosomes in diabetic ulcer袁佳沁¹, 宋福晨¹, 朱美冬¹, 李琪¹, 王星皓², 张磊¹

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 血管外科, 上海, 200437;

2. 上海中医药大学, 上海, 201203)

关键词: 外泌体; 糖尿病性溃疡; 间充质干细胞; 研究进展

中图分类号: R 587.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)20-001-05 DOI: 10.7619/jcmp.201920001

糖尿病性溃疡是糖尿病较为严重的并发症, 发生率约 15%。长期高血糖状态会损害血管内皮细胞功能, 引起神经病变, 易伴发感染^[1]。临床治疗糖尿病性溃疡通常采用手术清创、负压引流及抗感染等方法^[2], 但疗效欠佳。近年来, 外泌体在治疗糖尿病及其并发症中受到广泛关注。外泌体广泛存在于体液中, 能够将包含的 mRNAs、miRNAs 和蛋白质传递到靶细胞来调控细胞间的通讯, 发挥生物学效应^[3], 并参与多种病理生理过程, 如肿瘤生长与转移、炎症反应与免疫调节等^[4]。研究^[5-6]表明, 外泌体可以通过促进成纤维细胞增殖、加速血管生成等机制来促进伤口愈合, 这为今后防治糖尿病性溃疡提供新的思路, 故本文综述如下。

1 外泌体介绍

1.1 外泌体的概念和来源

外泌体是最小的细胞外囊泡, 大小在 40 ~ 200 nm, 最初是由 Pan 等^[7]于 1983 年从绵羊网织红细胞中分离出来。随着研究的深入, 发现几乎所有的细胞都能够分泌外泌体, 包括正常上皮细胞^[8]、干细胞^[9]、肿瘤细胞^[10]、肥大细胞^[11]、脂肪细胞^[12]等。不仅如此, 外泌体还广泛存在于各种体液中, 如血浆、尿液、唾液和母乳^[13]。

外泌体是通过内体途径在细胞内产生的。首先, 细胞的质膜被内化形成内含体。随后, 蛋白质和 RNA(包括 lncRNA、mRNA、miRNA 和 circRNA)通过内含体分选复合物(ESCRT)依赖途径或

ESCRT 非依赖途径选择性地被装入多囊体(MVBs)中。最后, 一部分多囊体通过与溶酶体结合而降解, 而另一些多囊体则借由 Rab27 介导与质膜相融合, 并释放到细胞外成为外泌体^[14]。

1.2 外泌体的特征及功能

外泌体通常具有以下特征: 呈典型的球形或碟形, 质膜为脂质双分子层, 含有丰富的胆固醇、鞘磷脂等脂质成分, 并携带有特异性蛋白质、功能性 mRNAs、miRNAs, 甚至 DNA。因此, 细胞间能够通过外泌体进行信息交流, 并通过影响靶细胞的存活、增殖、迁移和基因表达以及通过重新编程供体细胞行为来调节许多生理和病理过程^[15-16], 如免疫反应、肿瘤扩散、基因交换等。最新的研究^[17]表明, 外泌体还可以作为药物投递载体将抗肿瘤药物针对性地传递至肿瘤细胞, 从而提高化疗效果, 减轻副作用。

过去通常将跨膜蛋白(CD9、CD63 和 CD81)、热休克蛋白(HSP70、HSP90)、主要组织相容性复合体(MHC)和肿瘤易感基因 101 蛋白(TSG101)作为识别外泌体的特异性蛋白。然而, 最近的研究^[18]认为这些蛋白可能并不那么具有特异性。最近的一项研究^[19]发现, 这些蛋白不仅存在于外泌体中, 而且也存在于微囊泡中。Jeppeen 等^[20]重新评估了外泌体组成, 发现非外泌体细胞外囊泡可以通过膜联蛋白 A1 和 A2 鉴定, 并确定膜联蛋白 A1 是直接从质膜脱落的微泡的特异性标记。故目前对于外泌体的特定蛋白标志物尚未达成共识。

1.3 外泌体的分离和鉴定

目前常用超速离心法、密度梯度离心法、免疫亲和法和超滤离心法等分离外泌体^[21-22]。超速离心法是分离纯化外泌体的“金标准”,通过低速离心与高速离心交替的方式得到大小相近的外泌体。超滤离心法利用不同截留相对分子质量(MWCO)的超滤膜进行选择分离。这2种方法操作简便,获取量大,缺点在于纯度常受到质疑。密度梯度法的条件限制更严格,获得的外泌体纯度较高,但操作费时、繁琐。免疫亲和法是用包被抗标记物抗体的磁珠与外泌体孵育后结合,将外泌体吸附并分离出来。最近,微流体分离被认为是一种很具前景的选择性浓缩外泌体的方法,因其可以从少量液体样品中快速、准确地分离外泌体^[23]。

通常使用电子显微镜^[24]来观察外泌体的形态,纳米粒子追踪分析(NTA)检测外泌体的大小、分布和计数^[25],ELISA和Western blot分析外泌体的蛋白质含量和分子谱。以上3种方法相结合可有效地对外泌体进行识别、鉴定。此外,流式细胞术可以通过识别单个外泌体上的标记,有效地识别异质外泌体群体中的癌细胞衍生外泌体^[26]。因此,流式细胞术可能是鉴定外泌体的有效方法。

2 外泌体与糖尿病性溃疡的关系

创面愈合是一个复杂的生理过程,包括炎症期、增殖期和瘢痕期3个不同但相互重叠的阶段^[27]。然而,糖尿病可以干扰这一过程,导致溃疡难以愈合,目前其作用机制尚不清楚。最近的研究^[28]发现,间充质干细胞(MSCs)在促进溃疡创面愈合上展示出巨大的优势,而MSCs释放的可溶性介质和旁分泌因子在创面愈合中起着关键作用^[29]。故外泌体作为重要的旁分泌因子,可以影响创面愈合的多个过程,在糖尿病性溃疡的修复中具有巨大潜力。

2.1 促进成纤维细胞的增殖和迁移

组织受损后,纤维细胞被招募到损伤部位,通过获得成纤维细胞样表型并产生细胞外基质成分和生长因子来促进组织修复。Walker等^[30]研究发现,2型糖尿病患者较正常人群的外周血中纤维细胞减少,晚期糖基化终产物(AGEs)浓度增加,氧化应激反应强烈,并释放更多的促炎细胞因子,这可能是导致糖尿病患者溃疡创面难愈的原

因。间充质干细胞分泌的外泌体具有逆转这一过程的能力,有助于糖尿病性溃疡创面愈合。Tao等^[31]发现滑膜间充质干细胞(SMSCs)具有较强的促进成纤维细胞增殖的能力。同时,该团队^[32]证实了富血小板血浆衍生外泌体(PRP-Exos)能促进糖尿病大鼠模型慢性溃疡创面微血管内皮细胞(HMEC-1)和成纤维细胞的增殖和迁移,并释放碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、人血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子- β (TGF- β)等生长因子。同时,Shabbir A等^[33]研究也证明了骨髓间充质干细胞外泌体(BMSCs-Exos)具有促进成纤维细胞的增殖和迁移的作用,并且外泌体可以激活伤口愈合[蛋白激酶B(AKT)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和信号传导及转录激活因子(STAT3)等]中的几种重要信号通路,诱导干细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、神经生长因子(NGF)、趋化因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1)等多种生长因子的表达。

Geiger等^[34]提取人的循环纤维细胞,并用PDGF-BB和TGF- β_1 刺激纤维细胞衍生外泌体。结果证实它具有促进血管生成,诱导糖尿病皮肤成纤维细胞、角质形成细胞的迁移和增殖,并加速2型糖尿病小鼠创面愈合的功能。进一步研究发现,该外泌体中含有多种有效成分,如成血管相关的mir-126、mir-130a、mir-132,抗炎相关的mir-124a、mir-125b,以及调节胶原形成的miR-21,进一步从分子层面解释了外泌体促进糖尿病溃疡创面愈合的机制。

2.2 促进血管生成

血管生成是决定糖尿病性溃疡愈合结果的关键因素^[35],具有极其重要的生理学作用。目前较多文献证实了间充质干细胞及内皮祖细胞分泌的外泌体可以促进血管的生成,从而加速糖尿病性溃疡创面的愈合。

Tao等^[31]在糖尿病大鼠体外实验中发现mir-126-3p过度表达的SMSCs-Exos可促进血管生成,加速再上皮化和体内胶原成熟,表明了SMSC-126外泌体能够加速糖尿病性溃疡创面愈合。Guo等^[32]发现PRP-Exos可能通过激活ERK和Akt信号通路参与诱导血管生成。Dalirfardouei等^[36]发现经血源性间充质干细胞外泌体(MenSCs-Exos)可以通过上调血管内皮生长因子A促进新生血管的形成。Chen等^[37]发现人尿源干

细胞外泌体(USC-Exos)中富含一种叫做DMBT1的促血管生成蛋白,是促进内皮细胞血管生成和创面愈合的必需物质,故USC-Exos可以通过转移DMBT1蛋白来促进血管生成,加速溃疡愈合。

内皮祖细胞(EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,在生理或病理因素刺激下,可从骨髓中动员到外周血液参与血管损伤的修复。有研究^[38-39]发现,内皮祖细胞来源的外泌体能够促进血管内皮细胞的增殖、迁移能力,提高VEGF、人低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)等因子表达,加速糖尿病大鼠模型溃疡创面的愈合。Zhang等^[40]发现内皮祖细胞源性的外泌体可以影响在成血管中有重要作用的ERK1/2通路,调节相关蛋白的表达促进糖尿病性溃疡创面的修复与再生。Li等^[41]研究结果表明,脂肪间充质干细胞源性的外泌体(ADSCs-Exos)能够促进EPCs的增殖和血管生成,促进肉芽组织形成和生长因子表达以及降低炎症和氧化应激相关蛋白水平,从而显著减少糖尿病大鼠足部溃疡面积。上述研究均表明来自间充质干细胞源性的外泌体能够调节内皮祖细胞的功能,促进溃疡创面愈合。

2.3 调控炎症因子

在糖尿病患者中,溃疡创面局部的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)等表达明显升高,已有较多研究发现外泌体可以通过调节损伤局部的炎症反应来促进皮肤的修复。

Li等^[42]发现人脐带间充质干细胞外泌体(hucMSCs-Exos)在糖尿病大鼠烧伤模型中可以抑制炎症反应,降低TNF- α 、IL-1 β 的表达,促进抗炎因子IL-10的表达。外泌体所含的miR-181c过表达可以有效减少炎症因子分泌,抑制TLR4信号通路,减少NF- κ B/p65的通路激活,抑制炎症反应。有研究^[36]也发现MenSCs-Exos通过NF- κ B/p65亚单位上调和激活NF- κ B信号通路诱导M1-M2巨噬细胞极化来减轻炎症。

Ti等^[43]评估了骨髓间充质干细胞的外泌体(LPS pre-Exo)对糖尿病慢性炎症和创面愈合的治疗效果,发现其上调抗炎细胞因子的表达和促进M2巨噬细胞活化,激活let-7b/TLR4通路,促进慢性炎症消退,加速糖尿病溃疡创面的愈合。因此,外泌体调节炎症反应可能是通过激活NF- κ B/p65、let-7b/TLR4通路,降低炎症因子TNF- α 、IL-1 β 等的表达和诱导巨噬细胞活化来实现的。

2.4 对糖尿病周围神经病变的影响

糖尿病性溃疡创面与普通创面的另一区别在

高糖环境会导致周围神经病变的发生,神经传导速度变慢,皮肤感觉减退,失去原有的保护作用,不利于创面的愈合。Jia等^[44]发现在体外实验中,用高糖外泌体处理远端轴突后导致轴突生长减少,这与轴突中miR-28、miR-31a和miR-130a的升高以及它们的靶蛋白DNA甲基转移酶-3a、Numb、突触体相关蛋白25和生长相关蛋白43的减少有关,而体内实验显示高糖外泌体作用于小鼠坐骨神经可诱导周围神经病变的发生。这一结果提示了来源于高糖刺激的施旺细胞的外泌体在介导糖尿病周围神经病变的发展中起到了一定的作用。

另一方面,MSCs-Exos能够介导受损神经组织的功能修复。有研究^[45]发现MSCs可以通过传递外泌体转运miR-133a以促进轴突重塑和神经元生长,改善受损神经组织的功能。因此,外泌体作为细胞通讯的媒介,可以双向调控糖尿病周围神经病变的发生、发展,提供了一种新的治疗思路。

2.5 外泌体在糖尿病性溃疡中的应用

在最新的文献报道中,有学者将外泌体与别的介质相融合形成药物材料,并将其应用于糖尿病性溃疡创面的损伤修复中,以评价其作用效果,开创了一种无细胞、无创的治疗方案。

Wang C等^[46]发明了一种FHE@exo复合水凝胶,是将AMSCs-exo搭载到FHE水凝胶上,具有加速愈合、剪切稀化、高效抗菌、不受pH影响且释放具有生物活性的外泌体等多种功能,可协同促进溃疡愈合和皮肤再生。Xu N等^[47]从术根茎中成功分离纯化了一种均一多糖(ZWP),并将其结合到负载富血小板血浆外泌体的壳聚糖/丝水凝胶海绵上形成PRP-Exos/ZWP。Shi Q等^[48]分离来自牙龈间充质干细胞(GMSCs)的外泌体,然后将其负载到壳聚糖/丝质水凝胶海绵上,以评估这种新的非侵入性方法对糖尿病大鼠溃疡的影响。上述2项实验均发现外泌体复合物材料能够通过促进胶原的再上皮化、沉积和重塑,促进血管生成和神经元的内向生长,从而有效地促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合。以上这些发现为糖尿病性溃疡修复提供了一种新的外泌体介导的临床治疗方法。

3 总结与展望

外泌体是一类纳米级的细胞外囊泡,随着对

其生物特性和功能的深入研究,发现其可以介导细胞间通讯,调控生理及病理活动,并具有一定的治疗价值。本研究总结了外泌体有助于糖尿病溃疡创面愈合的作用机制包括促进成纤维细胞的增殖和迁移、刺激血管生成,调控炎症反应、分泌生长因子和加速胶原合成,以及改善糖尿病神经病变等。故而提供了一种全新的治疗糖尿病性溃疡的思路,具有广阔的前景。最新的研究方向显示了外泌体还可以被设计为载体,运载药物或 RNA 进入靶细胞,以实现精准定位,用于靶向治疗,开辟了修复糖尿病性溃疡的一种无细胞、无创性的治疗方法。

然而,目前将外泌体应用于治疗糖尿病性溃疡仍然存在一些问题,包括如何高效制备和分离高纯度的外泌体,以及无法分离不同细胞释放的特定外泌体。未来的研究应着眼于开发更有效地分离提纯方法,以解决上述这些问题。此外,外泌体促进糖尿病性溃疡愈合的具体机制以及如何将其更好地应用于临床中仍有待于进一步探索。相信在不久的将来,研究者对外泌体会有进一步的认识,并在治疗糖尿病性溃疡中得到越来越多的应用。

参考文献

- [1] Marti-Carvajal A J, Gluud C, Nicola S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 18013-18021.
- [2] Du Y Z, Yu M, Ge J, et al. Development of a multifunctional platform based on strong, intrinsically photoluminescent and antimicrobial silica-poly(citrate)-based hybrid biodegradable elastomers for bone regeneration[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(31): 5016-5029.
- [3] Rani S, Ryan A E, Griffin M D, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(5): 812-823.
- [4] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 13-27.
- [5] Zhang J Y, Guan J J, Niu X, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 49-53.
- [6] Zhang B, Wang M, Gong A H, et al. HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2158-2168.
- [7] Pan B T, Johnstone R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33(3): 967-978.
- [8] Borges F T, Melo S A, Ozdemir B C, et al. TGF- β 1-containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 385-392.
- [9] Mathiyalagan P, Liang Y X, Kim D, et al. Angiogenic mechanisms of human CD34⁺ stem cell exosomes in the repair of ischemic hindlimb[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9): 1466-1476.
- [10] Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232.
- [11] Skokos D, Botros H G, Demeure C, et al. Mast cell-derived exosomes induce phenotypic and functional maturation of dendritic cells and elicit specific immune responses in vivo[J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3037-3045.
- [12] Flaherty S E 3rd, Grijalva A, Xu X Y, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes[J]. *Science*, 2019, 363(6430): 989-993.
- [13] Andre F, Scharzt N E, Movassagh M, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes[J]. *Lancet*, 2002, 360(9329): 295-305.
- [14] Xiao Y W, Zheng L, Zou X F, et al. Extracellular vesicles in type 2 diabetes mellitus: key roles in pathogenesis, complications, and therapy[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1625677.
- [15] Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, et al. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 5338-5366.
- [16] Zhang X, Yuan X, Shi H, et al. Exosomes in cancer: small particle, big player[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 83-86.
- [17] Kim M S, Haney M J, Zhao Y L, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2016, 12(3): 655-664.
- [18] Théry C, Witwer K W, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [19] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): E968-E977.
- [20] Jeppesen D K, Fenix A M, Franklin J L, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.
- [21] Gardiner C, Di Vizio D, Sahoo S, et al. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: results of a worldwide survey[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5: 32945.
- [22] Mateescu B, Kowal E J, van Balkom B W, et al. Obstacles

- and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA - an ISEV position paper[J]. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1): 1286095.
- [23] Karimi N, Cvjetkovic A, Jang S C, et al. Detailed analysis of the plasma extracellular vesicle proteome after separation from lipoproteins[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(15): 2873 – 2886.
- [24] Carrasco-Ramírez P, Greening D W, Andres G, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16070 – 16089.
- [25] Hong C S, Funk S, Muller L, et al. Isolation of biologically active and morphologically intact exosomes from plasma of patients with cancer[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5: 29289.
- [26] Shen W, Guo K Z, Adkins G B, et al. A single extracellular vesicle (EV) flow cytometry approach to reveal EV heterogeneity[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(48): 15675 – 15680.
- [27] Gurtner G C, Sabine W, Yann B, et al. Wound repair and regeneration[J]. *Wound Repair & Regeneration*, 2010, 11(6): 5A – 8A.
- [28] Pop M A, Almquist B D. Biomaterials: A potential pathway to healing chronic wounds? [J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(9): 760 – 763.
- [29] Dittmer J, Leyh B. Paracrine effects of stem cells in wound healing and cancer progression (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6): 1789 – 1798.
- [30] Walker A, Nissen E, Geiger A. Migratory, metabolic and functional alterations of fibrocytes in type 2 diabetes[J]. *IU-BMB Life*, 2018, 70(11): 1122 – 1132.
- [31] Tao S C, Guo S C, Li M, et al. Chitosan wound dressings incorporating exosomes derived from MicroRNA-126-overexpressing synovium mesenchymal stem cells provide sustained release of exosomes and heal full-thickness skin defects in a diabetic rat model[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 736 – 747.
- [32] Guo S C, Tao S C, Yin W J, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 81 – 96.
- [33] Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, et al. Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis in vitro[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635 – 1647.
- [34] Geiger A, Walker A, Nissen E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2): 303 – 309.
- [35] Zhao F J, Lei B, Li X, et al. Promoting in vivo early angiogenesis with sub-micrometer strontium-contained bioactive microspheres through modulating macrophage phenotypes [J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 36 – 47.
- [36] Dalirfardouei R, Jamialahmadi K, Jafarian A H, 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.
- [37] Chen C Y, Rao S S, Ren L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(6): 1607 – 1623.
- [38] Li X C, Chen C Y, Wei L M, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells attenuate vascular repair and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2): 253 – 262.
- [39] Li X C, Jiang C Y, Zhao J G. Human endothelial progenitor cells-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats by promoting endothelial function[J]. *J Diabetes Complicat*, 2016, 30(6): 986 – 992.
- [40] Zhang J Y, Chen C Y, Hu B, et al. Exosomes derived from human endothelial progenitor cells accelerate cutaneous wound healing by promoting angiogenesis through Erk1/2 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(12): 1472 – 1487.
- [41] Li X, Xie X Y, Lian W S, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nr2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 29 – 34.
- [42] Li X, Liu L Y, Yang J, et al. Exosome derived from human umbilical cord mesenchymal stem cell mediates MiR-181c attenuating burn-induced excessive inflammation [J]. *EBio-Medicine*, 2016, 8: 72 – 82.
- [43] Ti D D, Hao H J, 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: 308 – 314.
- [44] Jia L, Chopp M, Wang L, et al. Exosomes derived from high-glucose - stimulated Schwann cells promote development of diabetic peripheral neuropathy [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32(12): 6911 – 6922.
- [45] Zhang Z G, Chopp M. Exosomes in stroke pathogenesis and therapy[J]. *J Clin Investig*, 2016, 126(4): 1190 – 1197.
- [46] Wang C G, Wang M, Xu T Z, et al. Engineering bioactive self-healing antibacterial exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 65 – 76.
- [47] Xu N, Wang L, Guan J, et al. Wound healing effects of a Curcuma zedoaria polysaccharide with platelet-rich plasma exosomes assembled on chitosan/silk hydrogel sponge in a diabetic rat model[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 117: 102 – 107.
- [48] Shi Q, Qian Z, Liu D, et al. GMSC-Derived Exosomes Combined with a Chitosan/Silk Hydrogel Sponge Accelerates Wound Healing in a Diabetic Rat Skin Defect Model [J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 1341 – 1349.