

外泌体移植促进创面愈合的研究进展

邱 扬¹, 吕星瑶², 汪 虹^{1*}

¹昆明医科大学第二附属医院烧伤科, 云南 昆明

²温岭市第一人民医院皮肤科, 浙江 温岭

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月22日

摘 要

外泌体是细胞旁分泌的一个重要组成部分, 它参与细胞间通讯, 并在促进成纤维细胞增殖和迁移、促进新生血管、调节炎症反应、促进创面再上皮化及减少瘢痕形成等促进创面愈合方面显示出巨大的潜力。以下对外泌体移植促进创面愈合的研究进行综述, 为难治性创面愈合提供新的思路和方法。

关键词

外泌体, 移植, 创面愈合

Advances in the Research of Exosome Transplantation Promoting Wound Healing

Yang Qiu¹, Xingyao Lyu², Hong Wang^{1*}

¹Burn Unit, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Dermatology Department, The First People's Hospital of Wenling, Wenling Zhejiang

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 22nd, 2025

Abstract

Exosome is an important component of paracrine secretion by cells. They are involved in intercellular communication and have shown great potential in promoting wound healing through mechanisms such as stimulating fibroblast proliferation and migration, promoting angiogenesis, modulating inflammatory responses, facilitating re-epithelialization, and reducing scar formation. This review summarizes the research on exosome transplantation for wound healing, providing new ideas and methods for the treatment of refractory wounds.

*通讯作者。

文章引用: 邱扬, 吕星瑶, 汪虹. 外泌体移植促进创面愈合的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1345-1349.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551500

Keywords

Exosome, Transplantation, Wound Healing

Copyright © 2025 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. 外泌体的基本特性

外泌体是一种直径为 30~150 nm 的具有双层脂膜结构性的囊泡样小体,是参与细胞间通讯的重要载体,先经过质膜内陷,在细胞内完成包装过程后再释放到细胞外,并携带细胞内生物活性分子,包括细胞特异的蛋白、脂质和核酸,可以作为信号分子传递给其他细胞,从而改变其他细胞的功能,具有免疫调节、促进细胞新生、组织损伤修复的作用[1]。相比于细胞,外泌体具有免疫原性低、来源丰富、易于储存、给药方式便捷、高效生物活性等优点,此外,它们不被免疫系统排斥,具有归巢效应,且剂量易于控制,为多种疾病提供新的治疗手段,在医学研究中受到了广泛的关注[2]。

2. 外泌体在创面愈合中的作用机制

创面愈合是一个复杂而有序的生物过程,通常包括止血期、炎症期、增殖期和成熟期四个阶段[3]。每个阶段都有其特定的生理变化和细胞活动,共同促进伤口的愈合。这些阶段中,不同类型的皮肤细胞和免疫细胞之间的动态相互作用对于促进伤口愈合至关重要。细胞旁分泌的外泌体在创面愈合的多阶段能发挥重要作用,其生物学效应的主要机制主要包括以下几点。(1) 通过将外泌体表面蛋白或生物活性脂质配体与受体细胞表面受体结合来实现信号传导。(2) 受体细胞通过内吞作用吸收外泌体,然后在外泌体进入细胞后释放其内容物,从而实现对受体细胞的调控。(3) 外泌体直接与受体细胞的细胞膜融合,并将内容物(mRNA、miRNA、蛋白质等)直接引入受体细胞以实现受体细胞的调节[4]。快速有效地促进新血管再生,抑制创面炎症,促进伤口再上皮化和纤维细胞增殖,对于促进伤口组织修复具有重要意义。外泌体对修复创面愈合的修复作用可概括为以下几点(1) 促进成纤维细胞功能:外泌体可以促进成纤维细胞、内皮细胞等关键细胞类型的增殖和迁移,从而加速伤口的愈合过程,这对于伤口的填充和覆盖至关重要。(2) 促进血管生成:外泌体通过增强内皮细胞的血管形成活性,促进新血管的生成,为受损组织提供必要的营养、氧气和生长因子,改善伤口部位的血液供应。(3) 调节炎症反应:外泌体能够调节巨噬细胞的极化,从促炎(M1)状态转变为抗炎(M2)状态,从而加速炎症的消退,为伤口的愈合创造有利条件。(4) 促进再上皮化:外泌体通过刺激角质形成细胞的生长和迁移,促进伤口的再上皮化过程。(5) 减少瘢痕形成:通过调节细胞外基质的生成和重塑,减少胶原蛋白的过度沉积,外泌体有助于减少瘢痕的形成,使伤口愈合更加美观。

3. 外泌体移植的临床应用

外泌体的特定功能取决于它们的起源,因为外泌体可从其亲本细胞继承多能性或多向分化能力。因此不同组织或细胞来源的外泌体在促进伤口愈合方面具有不同水平的功能,在创面愈合上具有潜力,他们的这些功能主要依赖于外泌体内包裹的某些成分,尤其是蛋白成分, RNA 及脂类成分。动物实验和临床研究表明,外泌体移植可以显著缩短伤口的愈合时间,减少瘢痕的形成。近年来,外泌体移植在促进创面愈合方面取得了显著的研究进展[5]。

常见的干细胞来源的外泌体有脂肪干细胞来源的外泌体(adipose-derived stem cells-derived exosomes; ADSCs-exo)、骨髓间充质干细胞来源的外泌体(bone marrow-MSCs-derived exosomes, BMSCs-exos)、脐带血干细胞来源的外泌体(umbilical cord blood-MSCs-derived exosomes, UCB-MSCs-exo)、表皮干细胞来源的外泌体(epidermal stem cells-derived exosomes, EPSCs-exos)。研究表明,将干细胞外泌体局部移植到小鼠皮肤创伤中,能调节免疫反应和炎症、增强血管生成、加速皮肤细胞的增殖和再上皮,调节胶原重塑,缩小瘢痕宽度,从而抑制疤痕增生,促进伤口愈合。与干细胞疗法相比,外泌体具有较高的稳定性和易于储存的特点。此外,它们不会被免疫系统排斥,具有归巢效应,而且它们的剂量易于控制。细胞通讯是外泌体的一项重要生物学特性,通过这种机制,细胞能够相互传递信息并调节其生理功能。外泌体作为细胞间信息传递的载体,能够通过携带各种生物活性分子(如蛋白质、脂类和核酸)影响靶细胞的行为。外泌体的释放通常发生在细胞膜的出芽过程中,这种过程可以被多种因素调控,包括细胞状态、微环境和病理刺激等。

外泌体通过几种主要途径实现细胞通讯。首先,外泌体可以直接与靶细胞的膜结合,从而将其内部的生物分子释放到靶细胞内,激活特定的信号通路。其次,外泌体中的 miRNA 和其他小分子 RNA 可以通过进入靶细胞后,调控基因表达,进而影响细胞的增殖、迁移和凋亡。此外,外泌体还可以通过与细胞外基质相互作用,促进细胞的粘附和运动。

外泌体移植可以协同传统治疗方法,如伤口敷料、负压吸引等,进一步提高伤口愈合的效果。此外,外泌体还可以应用于皮瓣修复等复杂伤口的治疗中,减少皮瓣坏死[6]。外泌体在皮瓣修复中的应用逐渐受到关注,相关临床研究显示其在促进皮瓣愈合与提高愈合质量方面具有显著效果。多项研究表明,外泌体能够有效促进局部血管生成,改善皮瓣供血状况,从而降低皮瓣坏死的风险。比如,在一项针对特定类型皮瓣的临床试验中,研究者将提取的外泌体注入皮瓣周围,结果显示治疗组皮瓣存活率显著高于对照组[7]。

此外,外泌体还通过促进局部细胞增殖和迁移,加速了皮肤组织的再生。临床案例显示,在复杂伤口的皮瓣修复中应用外泌体后,患者的愈合时间明显缩短,疼痛和炎症反应减轻,术后恢复情况良好。例如,一项研究中的多例患者在皮瓣修复手术后,注射外泌体使得伤口愈合时间平均缩短了 30%,且术后无明显并发症[8]。

近期有学者结合人脐带间充质干细胞衍生的外泌体制备了液体创可贴,实验表明,局部应用此液体创可贴可促进小鼠创面愈合,其机制可能与人脐带干细胞外泌体诱导血管内皮细胞增殖与迁移有关[9]。也有研究将 PF-127 水凝胶和含有脂肪干细胞来源的外泌体中表达最多的 miRNA (miR-148a-3p)联合应用,促进血管生成和皮肤伤口愈合,并且发现 PF-127 水凝胶结合的外泌体比单独的外泌体具有更好的功效[10]。因为外泌体在体内容易被清除,有学者通过分离干细胞外泌体并通过化学交联将其引入包括羧甲基壳聚糖(CMCS)和氧化透明质酸(OHA)的复合水凝胶中,其形成复合水凝胶[11]。CMCS/OHA/Exo 水凝胶在 6 天内表现出外泌体缓释和外泌体保护的功能,延缓了体内外泌体的快速清除。起到了促进伤口愈合,抑制炎症因子分泌,伤口再上皮化和胶原产生[12]。有团队将 3D 打印微纤维培养衍生的外泌体负载到高生物相容性透明质酸(HA)中,来提高外泌体的可用性和功效,增加其在创面愈合上的应用,更好解决了外泌体产量低、直接包被后容易流失的问题。与传统的二维平板培养(2D-Exos)、微载体培养(2.5D-Exos)获得的外泌体功效相比,3D 打印微纤维培养(3D-Exos)所获得的外泌体促进角质细胞和内皮细胞迁移和增殖更显著,在高活性氧应激为特征的环境中展现出更好的烧伤创面愈合作用,在血管形成实验中发挥了更强的血管生成能力。在将来也有望为创面愈合引入新方法[13]。

4. 外泌体移植促进创面愈合的挑战与前景

尽管外泌体移植在促进创面愈合方面显示出巨大的潜力,但其临床应用仍面临一些挑战[14]。例如,

细胞保留和存活能力差、细胞培养耗时、致瘤性等问题限制了其进一步应用。此外，外泌体的给药途径也是值得考虑的问题[15]。外泌体进入人体循环后，只有一小部分能到达目标部位，其靶向性和有效性很大程度上取决于它们与靶向组织和细胞相互作用的强度。工程化外泌体是指通过对外泌体进行特定的修饰和改造，来增强其生物活性、对疾病治疗的靶向性，更加精确靶向损伤部位或靶细胞。与天然外泌体相比，工程化外泌体在炎症和氧化应激的调控方面展现出更加优越的治疗效果。也可将功能外泌体与生物材料靶向结合，来增加其稳定性，提高递送效率，有效促进组织修复[16]。

随着技术的不断发展，外泌体移植在创面愈合领域的应用前景广阔。通过优化外泌体的提取、纯化和保存方法[17]，提高其稳定性和生物活性；通过改进给药途径和方式，提高外泌体在伤口部位的浓度和分布；通过结合其他治疗方法，进一步提高伤口愈合的效果和效率[18]。外泌体的纯化过程复杂，存在不同来源、不同大小和不同成分的外泌体，这导致了其在纯化时的异质性。常用的分离技术如凝胶过滤、免疫捕获等，尽管能提高纯度，但也可能影响外泌体的生物活性。此外，标准化也是一个重要挑战，目前尚缺乏统一的外泌体提取和纯化标准，使得不同实验室和研究者之间的结果难以比较和复现。这限制了外泌体在临床应用和基础研究中的推广[19]。最后，外泌体的成分复杂，如何准确鉴定和分析其功能性成分也是一个迫切需要解决的问题。未来的发展需要在提取和纯化技术上取得突破，以提高外泌体的产量、纯度和生物活性，从而推动其在复杂伤口治疗中的应用[20]。

随着研究的不断深入和技术的不断进步，相信这些挑战将得到逐步解决。未来，外泌体移植有望成为促进创面愈合的一种新型、高效的治疗方法[21]。

综上所述，外泌体移植在促进创面愈合方面显示出巨大的潜力和优势。然而，其临床应用仍面临一些挑战和限制。未来需要更多的研究和探索来克服这些问题，以推动外泌体移植在创面愈合领域的广泛应用和发展[22]。促进创面愈合的研究涉及多个方面，包括药物治疗、物理疗法、手术治疗、新型敷料以及组织工程与细胞疗法等[23]。未来随着科技的进步和研究的深入，将有更多新的方法和策略被开发出来，以更好地促进创面愈合。

参考文献

- [1] Bai, L., Shao, H., Wang, H., Zhang, Z., Su, C., Dong, L., *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/s41598-017-04559-y>
- [2] Zhao, G., Liu, F., Liu, Z., Zuo, K., Wang, B., Zhang, Y., *et al.* (2020) MSC-Derived Exosomes Attenuate Cell Death through Suppressing AIF Nucleus Translocation and Enhance Cutaneous Wound Healing. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, Article No. 174. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01616-8>
- [3] Shi, R., Jin, Y., Hu, W., Lian, W., Cao, C., Han, S., *et al.* (2020) Exosomes Derived from Mmu_circ_0000250-Modified Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Wound Healing in Diabetic Mice by Inducing miR-128-3p/SIRT1-Mediated Autophagy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318, C848-C856. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00041.2020>
- [4] Abdul Kareem, N., Aijaz, A. and Jeschke, M.G. (2021) Stem Cell Therapy for Burns: Story So Far. *Biologics: Targets and Therapy*, 15, 379-397. <https://doi.org/10.2147/btt.s259124>
- [5] Shou, J., Kong, X., Wang, X., Tang, Y., Wang, C., Wang, M., *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>
- [6] Liu, J., Yan, Z., Yang, F., Huang, Y., Yu, Y., Zhou, L., *et al.* (2020) 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>
- [7] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, 367, Article 6478. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [8] Hurwitz, S.N., Cheerathodi, M.R., Nkosi, D., York, S.B. and Meckes, D.G. (2018) Tetraspanin CD63 Bridges Autophagic and Endosomal Processes to Regulate Exosomal Secretion and Intracellular Signaling of Epstein-Barr Virus LMP1.

- Journal of Virology*, **92**, 1-21. <https://doi.org/10.1128/jvi.01969-17>
- [9] Zhang, W., Meng, T., Hu, J., Wen, L., Du, L., Cheng, X., *et al.* (2025) A Liquid Band-Aid with Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Wound Healing in Mice. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **26**, 911-922. <https://doi.org/10.2174/0113892010331302240913114112>
 - [10] Zhang, Q., Su, P., Zhao, F., Ren, H., He, C., Wu, Q., *et al.* (2024) Enhancing Skin Injury Repair: Combined Application of PF-127 Hydrogel and hADSC-Exos Containing miR-148a-3p. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **10**, 2235-2250. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01567>
 - [11] Li, J., Li, Y., Li, P., Zhang, Y., Du, L., Wang, Y., *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>
 - [12] Hoang, D.M., Pham, P.T., Bach, T.Q., Ngo, A.T.L., Nguyen, Q.T., Phan, T.T.K., *et al.* (2022) Stem Cell-Based Therapy for Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 272. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>
 - [13] Zhu, D., Hu, Y., Kong, X., Luo, Y., Zhang, Y., Wu, Y., *et al.* (2024) Enhanced Burn Wound Healing by Controlled-Release 3D ADMSC-Derived Exosome-Loaded Hyaluronan Hydrogel. *Regenerative Biomaterials*, **11**, rbae035. <https://doi.org/10.1093/rb/rbae035>
 - [14] Vakhshiteh, F., Atyabi, F. and Ostad, S.N. (2019) Mesenchymal Stem Cell Exosomes: A Two-Edged Sword in Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 2847-2859. <https://doi.org/10.2147/ijn.s200036>
 - [15] Zhou, Y., Zhou, G., Tian, C., Jiang, W., Jin, L., Zhang, C., *et al.* (2016) Exosome-Mediated Small RNA Delivery for Gene Therapy. *WIREs RNA*, **7**, 758-771. <https://doi.org/10.1002/wrna.1363>
 - [16] Ye, H., Wang, F., Xu, G., Shu, F., Fan, K. and Wang, D. (2023) Advancements in Engineered Exosomes for Wound Repair: Current Research and Future Perspectives. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article 1301362. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1301362>
 - [17] Torreggiani, E., Perut, F., Roncuzzi, L., Zini, N., Baglio, S. and Baldini, N. (2014) Exosomes: Novel Effectors of Human Platelet Lysate Activity. *European Cells and Materials*, **28**, 137-151. <https://doi.org/10.22203/ecm.v028a11>
 - [18] Zhang, B., Wu, X., Zhang, X., Sun, Y., Yan, Y., Shi, H., *et al.* (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Exosomes Enhance Angiogenesis through the Wnt4/ β -Catenin Pathway. *Stem Cells Translational Medicine*, **4**, 513-522. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0267>
 - [19] Zheng, J., Wang, W., Hong, T., Yang, S., Shen, J. and Liu, C. (2020) Suppression of MicroRNA-155 Exerts an Anti-Inflammatory Effect on CD4⁺ T Cell-Mediated Inflammatory Response in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **52**, 654-664. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa040>
 - [20] Xu, Y.Q., Xu, Y. and Wang, S.H. (2019) Effect of Exosome-Carried miR-30a on Myocardial Apoptosis in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Rats through Regulating Autophagy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 7066-7072.
 - [21] van Niel, G., D'Angelo, G. and Raposo, G. (2018) Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 213-228. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
 - [22] Santoso, M.R., Ikeda, G., Tada, Y., Jung, J., Vaskova, E., Sierra, R.G., *et al.* (2020) Exosomes from Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Promote Autophagy for Myocardial Repair. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014345. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014345>
 - [23] Şahin, F., Koçak, P., Güneş, M.Y., Özkan, İ., Yıldırım, E. and Kala, E.Y. (2018) *In Vitro* Wound Healing Activity of Wheat-Derived Nanovesicles. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **188**, 381-394. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2913-1>