

外泌体在糖尿病足溃疡修复中的研究进展

宋仕琪

河北工程大学医学院, 河北 邯郸

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月10日

摘要

目的: 外泌体作为细胞间通讯的关键介质, 在糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)修复中展现出独特的治疗潜力。本文旨在系统综述外泌体促进DFU修复的作用机制、不同细胞来源的治疗效应及临床转化进展。方法: 检索PubMed、Web of Science等数据库中关于外泌体治疗DFU的相关文献, 从DFU的病理生理特征、外泌体的生物学功能、不同来源外泌体的治疗效应及工程化策略等角度进行归纳分析。结果: 外泌体可通过促进血管生成、调控巨噬细胞M1向M2表型极化、抑制炎症反应、恢复成纤维细胞功能等多重机制加速DFU创面愈合。间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC)、脂肪干细胞(Adipose-Derived Stem Cell, ADSC)、富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)等不同来源的外泌体在动物实验及临床试验中均展现出促进创面愈合的效果。水凝胶等生物材料负载外泌体可显著提高其在创面的滞留时间和生物利用度。早期临床试验已初步证实外泌体治疗DFU的安全性和有效性。结论: 外泌体疗法为DFU修复提供了一种有前景的无细胞再生策略, 但标准化生产、质量控制及大规模随机对照临床试验仍是其临床转化的主要瓶颈。

关键词

糖尿病足溃疡, 外泌体, 间充质干细胞, 创面愈合, 血管生成

Research Progress on Exosomes in the Healing of Diabetic Foot Ulcers

Shiqi Song

School of Medicine, Hebei University of Engineering, Handan Hebei

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 10, 2026

Abstract

Objective: As key mediators of intercellular communication, exosomes have demonstrated unique therapeutic potential in the healing of diabetic foot ulcers (DFUs). This article aims to provide a

systematic review of the mechanisms by which exosomes promote DFU healing, the therapeutic effects of exosomes derived from different cell sources, and progress in clinical translation. **Methods:** We searched databases such as PubMed and Web of Science, and other databases for relevant literature on exosome therapy for DFUs, and conducted a systematic analysis from the perspectives of the pathophysiological characteristics of DFUs, the biological functions of exosomes, the therapeutic effects of exosomes from different sources, and engineering strategies. **Results:** Exosomes can accelerate DFU wound healing through multiple mechanisms, including promoting angiogenesis, regulating the phenotypic polarization of macrophages from M1 to M2, suppressing inflammatory responses, and restoring fibroblast function. Exosomes derived from various sources—including mesenchymal stem cells (MSCs), adipose-derived stem cells (ADSCs), and platelet-rich plasma (PRP)—have demonstrated wound-healing effects in both animal studies and clinical trials. Loading exosomes onto biomaterials such as hydrogels can significantly increase their retention time and bioavailability at the wound site. Early clinical trials have preliminarily confirmed the safety and efficacy of exosome therapy for DFUs. **Conclusion:** Exosome therapy offers a promising cell-free regenerative strategy for DFU repair; however, standardized production, quality control, and large-scale randomized controlled clinical trials remain the primary bottlenecks for its clinical translation.

Keywords

Diabetic Foot Ulcers, Exosomes, Mesenchymal Stem Cells, Wound Healing, Angiogenesis

Copyright © 2026 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. 糖尿病足溃疡的病理生理特征与治疗现状

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病，2021 年全球患病率约 10.5%，预计到 2045 年将上升至 12.2% [1]。糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)是糖尿病最严重且最常见的并发症之一，约 19%~34% 的糖尿病患者一生中会发生 DFU，全球每年约 1860 万人受其影响[2]。DFU 是导致糖尿病患者非创伤性下肢截肢的主要原因，约 85%的糖尿病相关下肢截肢由 DFU 引发，截肢后 5 年死亡率高达 40%~50% [3] [4]。DFU 的高发病率、高致残率和高死亡率使其成为全球公共卫生领域的重大挑战。

DFU 愈合延迟的核心病理机制涉及多重因素的交互作用。首先，长期高糖环境导致晚期糖基化终末产物在组织中蓄积，抑制内皮细胞增殖和血管内皮生长因子表达，阻碍新血管形成[5] [6]。其次，糖尿病创面中巨噬细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型的转换受阻，导致持续炎症反应[7] [8]。此外，高糖状态下成纤维细胞和角质形成细胞的功能受损，表现为增殖能力下降、迁移受阻及凋亡增加[9]。这些病理改变共同导致创面迁延不愈。

目前 DFU 的临床治疗手段主要包括血糖控制、创面清创、感染控制、减压治疗及血管重建等，但疗效仍不理想。约 20%的 DFU 患者最终需要截肢，超过 40%的患者在 5 年内死亡。因此，探索新的治疗策略具有重要的临床意义。

理想的 DFU 治疗策略应同时实现以下目标：① 改善创面局部缺血缺氧状态以促进血管新生；② 打破持续炎症循环以促进 M1/M2 巨噬细胞表型转换；③ 恢复成纤维细胞功能以促进肉芽组织形成。然而，现有疗法通常仅能作用于上述靶点中的某一个环节——清创和抗感染主要针对感染控制，负压吸引和高压氧主要改善局部灌注，生长因子主要促进细胞增殖。这种“单靶点”的治疗模式难以应对 DFU 的多因

素病理特征,联合应用又面临成本高昂、操作复杂等现实困难。因此,探索一种能同时作用于 DFU 多个病理环节的新型治疗策略具有重要的临床价值。外泌体作为天然携带多种生物活性分子的纳米囊泡,恰好具备这种“多靶点协同”的特征。以下将系统阐述外泌体促进 DFU 修复的三大核心机制。

2. 外泌体概述及其在 DFU 修复中的生物学功能

外泌体是粒径 30~150 nm 的纳米级细胞外囊泡,由多种细胞分泌,携带蛋白质、脂质、mRNA、微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 及 DNA 等生物活性分子,通过递送其分子货物介导细胞间信息交流[10]。外泌体因具有低免疫原性、良好的生物相容性和天然靶向性,被广泛认为是理想的“无细胞”治疗工具[11]。

在 DFU 修复中,外泌体通过多重机制发挥治疗作用。

促进血管生成。血管生成障碍是 DFU 愈合延迟的核心原因之一[12]。外泌体携带的 miR-126、miR-21 等 miRNA 可激活内皮细胞磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)、细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移和管腔形成[3]。研究表明,间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC)来源外泌体可使微血管密度(Microvessel Density, MVD)提高 30%~70%。成纤维细胞来源外泌体可通过 miR-24-3p 抑制 VHL 表达、稳定 HIF-1 α , 增强 VEGF 信号通路促进血管生成[13]。

调控巨噬细胞极化。巨噬细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型的转换是创面愈合的关键环节。外泌体携带的 miR-223、miR-181c 等可抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路,促进巨噬细胞 M2 型极化, M2/M1 比值可升高 1.5~3.2 倍[3]。脂肪干细胞(Adipose-Derived Stem Cell, ADSC)来源外泌体通过 circ-Rps5/miR-124-3p 轴促进巨噬细胞 M2 型极化[8]。

恢复成纤维细胞功能。高糖环境下成纤维细胞功能受损是 DFU 肉芽组织形成不良的重要原因[9]。外泌体可恢复高糖环境下成纤维细胞的增殖和迁移能力,抑制细胞凋亡,促进细胞外基质重塑和胶原沉积。富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)来源外泌体通过上调 FosB 表达抑制成纤维细胞铁死亡[14]。

综合现有文献来看,外泌体促进 DFU 愈合的三大机制——促血管生成、诱导 M2 极化、恢复成纤维细胞功能——已被反复验证,各研究结论高度一致。然而,这些结论几乎全部来自单一机制的单向研究,即在特定细胞类型中观察外泌体的某种效应。目前尚无研究系统回答:在一个完整的创面微环境中,外泌体对多种细胞的协同效应是如何整合的?不同机制之间是否存在时序性的主次关系?从创面修复的时序来看,三者应存在先后主次关系:早期以促血管生成恢复血供为主,中期以诱导 M2 极化调控免疫微环境为主,后期以恢复成纤维细胞功能完成组织重塑为主,形成一个依次推进的修复链条。然而,目前尚无研究证实这一时序假设。这种“机制整合”的缺失,使得外泌体的治疗效应被分解为孤立的通路,而非一个动态协调的整体过程。

不同来源的外泌体虽均具备上述三重修复功能,但其内容物构成和生物学活性存在差异,这决定了其在不同临床场景中的适用性。

3. 不同细胞来源外泌体在 DFU 治疗中的应用

3.1. 间充质干细胞来源外泌体

间充质干细胞来源外泌体(MSC-Exos)是临床证据等级最高的外泌体类型,也是目前研究最为深入的来源之一。MSC-Exos 继承了 MSC 的免疫调节和组织修复能力,同时避免了直接细胞移植的安全风险[15]。

骨髓间充质干细胞外泌体可通过多种机制促进 DFU 愈合[16]。过表达 circMYO9B 的骨髓间充质干

细胞外泌体通过 hnRNPU/CBL/KDM1A/VEGFA 轴促进血管生成。胰岛素诱导基因 1 可增强骨髓间充质干细胞外泌体的分泌, 富集的 miR-132-3p 可促进真皮成纤维细胞增殖、迁移及血管生成[17]。

脐带间充质干细胞外泌体因其来源广泛、免疫原性低而备受关注。一项随机对照试验纳入 110 例 DFU 患者, 脐带 MSC 外泌体治疗组完全愈合率为 62%, 平均愈合时间 6 周, 对照组为 20 周, 证实了 MSC-Exos 治疗 DFU 的有效性和安全性[18]。

在 MSC-Exos 的随机对照试验中, 外泌体的制备方法已被标准化的药品生产质量管理规范(GMP)流程覆盖, 这使其临床证据等级远高于其他来源的外泌体。但该试验为单中心、非盲法设计, 且未设置安慰剂对照, 存在偏倚风险, 结论的稳健性仍需多中心双盲试验加以验证。

3.2. 脂肪干细胞来源外泌体

脂肪干细胞来源外泌体(ADSC-Exos)因来源丰富、获取微创, 成为临床前研究中最活跃的方向。荟萃分析(20 项研究)显示, ADSC 来源细胞外囊泡(ADSC-EVs)治疗糖尿病创面具有大效应量($SMD = 4.22$), 可显著改善新血管形成和胶原沉积[19]。

ADSC 来源外泌体(ADSC-Exos)可通过多重机制促进 DFU 愈合。通过 miR-1248 上调 VEGFA、Angpt-1 和 TGF- β 的表达促进血管生成[20], 通过激活 SIRT1 恢复线粒体功能和自噬[21]。缺氧预处理可进一步增强 ADSC-Exos 的治疗效果[22]。

ADSC-Exos 的优势在于脂肪组织获取微创、细胞产量高, 但现有研究均采用“一刀切”的给药策略, 未考虑 DFU 患者之间的病理异质性。缺血主导型、感染主导型、神经病变主导型创面的核心缺陷各不相同, 对促血管生成、抗感染或神经营养信号的需求存在本质差异, 采用统一外泌体制剂的合理性值得商榷。

3.3. 富血小板血浆来源外泌体

富血小板血浆来源外泌体(PRP-Exos)因获取操作最为简便且为自体来源, 在 DFU 治疗中展现出独特的应用前景。PRP-Exos 可通过抑制 AGE/RAGE 调控的铁死亡和细胞凋亡促进创面愈合[14]。

机制研究表明, PRP-Exos 可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路促进成纤维细胞功能[23], 通过 miR-26b-5p 靶向基质金属蛋白酶-8 (MMP-8)抑制中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)形成[24]。一项病例系列研究显示, PRP-Exos 中 miR-20a-5p 和 miR-21-5p 的高表达与延迟愈合相关, 而 miR-223-3p 的高表达与加速愈合相关, 提示 miRNA 谱可作为疗效预测的生物标志物[25]。

PRP-Exos 面临一个根本性困境——其来源的高度异质性。PRP 来源于患者自体血液, 不同患者的 PRP-Exos 其 miRNA 和蛋白组成差异显著。从药品监管的角度看, 这正是 MSC-Exos (来源于标准化培养的细胞系)的核心优势所在。PRP-Exos 若要实现临床推广, 必须首先建立基于活性成分的批次放行标准, 而非仅依靠外泌体颗粒数或总蛋白量作为质量控制指标。

3.4. 其他来源外泌体

成纤维细胞来源外泌体可通过 miR-29a-3p 激活 KEAP1/Nrf2 抗氧化通路减轻氧化损伤[13]。表皮干细胞来源外泌体富含 miR-203a-3p, 可通过靶向 SOCS3 激活 JAK2/STAT3 信号通路促进 M2 型巨噬细胞极化[26]。去分化脂肪细胞来源外泌体通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进血管生成[27]。

除上述三种主要来源外, 成纤维细胞、表皮干细胞及去分化脂肪细胞来源的外泌体也展现出一定治疗潜力, 但研究相对有限。综合比较三种主要来源外泌体的特征(图 1), MSC-Exos 在批次一致性和临床证据等级方面优势最突出, 但制备成本高、周期长; ADSC-Exos 来源丰富、获取微创, 是临床前研究最活跃的方向; PRP-Exos 获取最简单且无免疫原性风险, 但批次间差异显著。

三种主流来源外泌体治疗糖尿病足溃疡的特征对比

		
MSC-Exos 间充质干细胞来源外泌体	ADSC-Exos 脂肪干细胞来源外泌体	PRP-Exos 富血小板血浆来源外泌体
取材来源：脐带/骨髓间充质干细胞	取材来源：皮下脂肪组织	取材来源：自体全血
获取操作：细胞体外扩增培养，建立标准化细胞系	获取操作：微创吸脂手术，取材便捷、组织储备量大	获取操作：静脉采血后离心分离，操作简单、微创无手术
制备成本： 高 需GMP级细胞培养设备	制备成本： 中等 无需复杂细胞建库	制备成本： 低 无需细胞培养等设备
批次一致性： 较高 细胞系来源、组分差异小	批次一致性： 较高 供体差异较小，批次稳定性较好	批次一致性： 低 批次间差异大，个体活性波动明显
临床证据等级： 最高 已有单中心RCT（110例患者，愈合率62%）	临床证据等级： 中等 大量动物实验+Meta分析（SMD=4.22）	临床证据等级： 中等 以病例系列研究为主
核心修复优势：多重通路协同修复：circMYO9B、miR-132-3p促血管生成、免疫调节、胶原沉积	核心修复优势：SIRT1激活恢复线粒体功能；circ-Rps5/miR-124-3p轴促M2极化；缺氧预处理增强疗效	核心修复优势：自体来源无免疫原性；激活JAK2/STAT3通路修复成纤维细胞；miRNA谱可作疗效预测指标
治疗局限性：培养周期长、生产成本低；现有RCT为单中心，缺乏多中心双盲验证	治疗局限性：疗效异质性不明确；缺少标准化质控方案	治疗局限性：个体化差异大；缺少标准化质控；不宜统一化推广

MSC-Exos：间充质干细胞来源外泌体；ADSC-Exos：脂肪干细胞来源外泌体；PRP-Exos：富血小板血浆来源外泌体；RCT：随机对照试验；GMP：药品生产质量管理规范；SMD：标准均数差

注：MSC-Exos 为间充质干细胞来源外泌体；ADSC-Exos 为脂肪干细胞来源外泌体；PRP-Exos 为富血小板血浆来源外泌体。RCT 为随机对照试验；GMP 为药品生产质量管理规范；SMD 为标准均数差。三种来源的功能谱存在差异趋势：MSC-Exos 以免疫调节(抗炎、促 M2 极化)见长；ADSC-Exos 以促血管生成见长；PRP-Exos 以促成纤维细胞功能和抗铁死亡见长。基于此，可提出“DFU 病理表型 - 外泌体来源”匹配策略假设(详见正文 3.5)。

Figure 1. Comparison of characteristics of exosomes from three main sources for the treatment of diabetic foot ulcers
图 1. 三种主流来源外泌体治疗糖尿病足溃疡的特征对比

3.5. 不同来源外泌体的功能谱差异与精准匹配策略

图 1 从来源、成本、批次一致性、临床证据等维度比较了三种主流外泌体。然而，这些比较未涉及一个关键问题：不同来源外泌体的功能谱是否存在系统性差异？如果存在，是否可以据此为不同 DFU 病理表型匹配合适的外泌体来源？

综合现有文献来看，三种来源外泌体的功能谱存在以下差异趋势。

MSC-Exos 在多篇文献中被证实具有广谱的免疫调节和组织修复能力。MSC-Exos 通过 miR-223、miR-181c 等 miRNA 抑制 NF-κB 信号通路，促进巨噬细胞 M2 型极化，M2/M1 比值可升高 1.5~3.2 倍[3]。MSC-Exos 通过 circMYO9B/hnRNPU/CBL/KDM1A/VEGFA 轴促进血管生成[16]。进一步证实，MSC-Exos 通过激活 SIRT1 恢复线粒体功能和自噬[21]。综合来看，MSC-Exos 在抗炎和免疫调节方面的证据最为充分。

ADSC-Exos 在促血管生成和促增殖方面的研究最为集中。ADSC-Exos 携带的 miR-1248 可上调 VEGFA、Angpt-1 和 TGF-β 的表达，显著促进内皮细胞管腔形成[20]。DSC-Exos 通过 circ-Rps5/miR-124-3p 轴促进巨噬细胞 M2 型极化[8]。荟萃分析显示[28]，ADSC-EVs 治疗糖尿病创面的效应量 SMD = 4.22，其中促血管生成效应尤为突出(SMD = 9.27)。综合来看，ADSC-Exos 在促血管生成和促增殖方面表现最强。

PRP-Exos 因来源于血小板，富含 PDGF-BB、TGF-β 等多种生长因子。PRP-Exos 通过 PDGF-BB/JAK2/STAT3/Bcl-2 信号通路促进成纤维细胞增殖和迁移，抑制高糖诱导的细胞凋亡[23]。PRP-Exos 通过上调 FosB 表达抑制成纤维细胞铁死亡[14]。文献[25]进一步显示，PRP-Exos 中 miR-223-3p 的高表

达与创面加速愈合相关。综合来看, PRP-Exos 在促进成纤维细胞增殖和抑制细胞死亡方面具有独特优势。

综上, 三种来源外泌体的功能谱差异可归纳为: MSC-Exos 以免疫调节和抗炎见长, M2/M1 比值提升最显著; ADSC-Exos 以促血管生成和促增殖见长, 血管密度提升最显著; PRP-Exos 以促成纤维细胞功能和抗凋亡/抗铁死亡见长。

基于上述功能谱差异, 可提出以下“来源-病理分型”匹配策略假设: 炎症主导型 DFU (创面以持续炎症、巨噬细胞 M1/M2 失衡为特征)——MSC-Exos 的抗炎和免疫调节优势使其成为首选; 缺血主导型 DFU (创面以血供不足、血管生成障碍为特征)——ADSC-Exos 的促血管生成优势使其最为匹配; 愈合障碍型 DFU (创面以肉芽组织形成不良、成纤维细胞功能低下为特征)——PRP-Exos 的促成纤维细胞功能优势使其最为匹配。

上述匹配策略目前为基于现有文献功能差异的理论假设, 尚需头对头比较研究和基于 DFU 病理表型的分层临床试验加以验证。目前三种来源的临床研究分别独立开展, 尚无直接比较三种来源在相同 DFU 模型中疗效差异的研究报道。

天然外泌体存在产量低、靶向性有限、体内快速清除等局限性。为克服上述缺陷, 研究者进一步探索了工程化改造策略。

4. 工程化外泌体与递送系统

天然外泌体存在产量低、靶向性有限、体内快速清除等局限性。工程化外泌体策略可有效克服上述缺陷。

4.1. 基因修饰外泌体

通过过表达特定 miRNA 或 lncRNA 增强外泌体的治疗效能。miR-493-5p 工程化的 M2 巨噬细胞外泌体可通过靶向组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 放大组蛋白 H3K18 乙酰化, 激活 STAT6 轴驱动 M2 极化[29]。过表达 lncRNA MALAT1 的骨髓间充质干细胞外泌体在 3D 打印水凝胶中实现了 82.43% 的创面愈合率[30]。

4.2. 药物负载外泌体

将外泌体作为药物载体。载成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) mRNA 的脂质体/外泌体杂化体系在糖尿病小鼠模型中单次给药后创面愈合率超过 96% [31]。微量元素编程的工程化外泌体实现了 29 倍的产量提升[32]。

4.3. 水凝胶/支架负载外泌体

为延长外泌体在创面的滞留时间, 研究者开发了多种递送系统。温敏水凝胶 Pluronic F127 负载 PRP-Exos 通过抑制成纤维细胞铁死亡促进创面愈合[14]。甲基丙烯酰化明胶(GelMA)水凝胶负载外泌体可实现持续释放[22]。荟萃分析(21 项研究、323 只动物)证实外泌体联合新型敷料可显著提高创面愈合率(SMD = 5.42)、血管密度(SMD = 5.48)和胶原沉积(SMD = 4.78) [33]。

4.4. 工程化外泌体的双刃剑效应与横向比较

如前所述, 工程化改造显著提升了外泌体的治疗效能: 基因修饰可增强特定 miRNA 的靶向递送效率[34], 药物负载可实现 FGF2 mRNA 的高效递送(愈合率 > 96%) [35], 水凝胶复合可延长外泌体在创面的滞留时间 2~5 倍[2] [3] [36]。这些进展使外泌体从“天然产物”逐步走向“工程化药物”。

然而, 工程化改造的每一点增益都伴随相应的代价。

成本层面：基因修饰、药物负载、GMP 级生产等环节使外泌体的制备成本呈指数级上升。MSC-Exos 的 GMP 级生产成本远高于传统敷料或生长因子疗法[37]。

生物安全层面：工程化操作可能改变外泌体的天然表面蛋白组成，引入非天然脂质或核酸成分，其长期免疫原性和体内分布特征尚未经过系统评估[11]。目前多数研究仅观察了治疗后数天至数周的短期安全性，缺乏 6 个月以上的长期随访数据。

监管层面：工程化外泌体被归为“生物制品”还是“复合药物”尚存争议。美国 FDA 和欧洲 EMA 对外泌体的监管框架仍在完善中[11]，来源异质性、批次一致性、活性标志物等核心质控标准的缺失，使工程化外泌体难以走通现有的药品注册路径。

“天然性”丧失的定位困境：当外泌体经过基因修饰、药物负载、聚合物包被等一系列工程化操作后，其本质已从“天然纳米囊泡”变为“复合药物载体”。这就引出一个根本性问题——如果外泌体已经高度工程化，那么其相对于脂质体等合成载体的“天然性”优势是否还存在？

为回答上述问题，需将工程化外泌体与脂质体这一成熟的合成纳米载体进行系统比较(表 1)。

Table 1. Multidimensional horizontal comparison of engineered exosomes and liposomes

表 1. 工程化外泌体与脂质体的多维度横向比较

比较维度	工程化外泌体	脂质体	说明
来源	细胞培养上清 (需 GMP 级细胞库)	化学合成 (磷脂、胆固醇等)	外泌体来源受限， 脂质体可大规模合成[11]
制备成本	高 (细胞培养 + 纯化 + 工程化)	低 (化学合成，工艺成熟)	外泌体成本约为 脂质体的 10~100 倍
载药能力	中 (依赖电穿孔、共孵育等，效率不一)	高 (可包封亲水/疏水药物，工艺成熟)	外泌体载药效率因药物 性质而异[35]
靶向效率	潜在优势 (天然归巢效应)	需表面修饰 (如抗体、配体偶联)	外泌体的天然靶向性 是其核心优势
免疫原性	低 (天然来源)，但工程化可能改变	低 (PEG 化可进一步降低)	两者免疫原性均较低， 但外泌体批次间差异更大
批次一致性	低 (细胞状态、培养条件影响大)	高 (化学合成，可控性强)	这是脂质体的核心优势
监管路径	不清晰 (生物制品/复合药物)	清晰 (纳米药物，已有多个品种获批)	脂质体已有成熟监管框架
临床转化成熟度	早期 (多数在临床前/I 期)	成熟 (已有数十种获批产品)	脂质体已有阿霉素 脂质体等经典产品

从表 1 可见，脂质体在成本、批次一致性、监管路径和临床成熟度方面具有显著优势。然而，外泌体在某些维度上仍然不可替代：天然归巢效应使外泌体无需表面修饰即可靶向创面细胞；多重生物活性使外泌体同时携带 miRNA、蛋白质、脂质等多种信号分子，实现“多靶点协同”的天然优势——这是仅能递送单一类型药物的脂质体难以复制的；生物学相容性源于其天然来源的膜结构，使其在体内的清除动力学和组织分布特征更接近生理过程。

综上，工程化外泌体的价值不在于取代脂质体，而在于发挥其独特的天然生物学属性。合理的定位应是：在需要多重生物活性协同作用的场景(如 DFU 创面修复)中，以天然外泌体为基础，进行必要的最

小化工程改造，而非过度工程化。

5. 临床转化的挑战与对策

临床证据虽有突破但仍有不足。已发表的随机对照试验(110例)证实脐带 MSC 外泌体治疗 DFU 的完全愈合率为 62%，平均愈合时间 6 周[18]。然而，现有临床试验的样本量有限、缺乏标准化的治疗方案。多数研究以“创面面积减少百分比”为终点，而非“完全愈合率”这一更具临床意义的核心指标，导致数据合并和 meta 分析时存在偏倚。

未来临床试验应采用统一的核心结局指标集，将“完全愈合率”(而非“创面面积减少百分比”)作为主要疗效终点。建议国际 DFU 研究联盟制定外泌体临床试验的标准化终点指标，以利于不同研究间的数据合并和 meta 分析。此外，现有临床试验应延长随访期至 12 个月以上，将复发率和保肢率纳入次要终点。

更为关键的是，现有随机对照试验未报告外泌体组与非外泌体组的患者基线微环境特征，无法确定何种 DFU 亚型最可能从外泌体治疗中获益。未来需要基于 DFU 病理表型进行分层随机对照试验设计。此外，外泌体治疗的远期预后证据同样缺失——目前尚无研究随访外泌体治疗后的复发率和 5 年保肢率。

标准化生产是一道绕不过去的坎。目前外泌体的分离方法在产率、纯度和可重复性方面存在较大差异，亟待建立统一的 GMP 生产工艺和质量标准[11]。不同分离方法获得的“外泌体”在组成上差异巨大——超速离心法得到的组分更纯但产量低，聚乙二醇沉淀法产量高但杂质多。若方法本身决定了结论，则该领域的知识积累在可比性上存在根本性缺陷。

亟需建立外泌体分离的标准化操作流程。建议国际细胞外囊泡学会联合药品监管机构，针对 DFU 治疗用外泌体制定统一的分离方法指南，优先推荐超速离心结合尺寸排阻色谱作为临床级外泌体的标准分离方案(兼顾纯度和产率)，并明确各步骤的关键工艺参数(离心力、时间、温度、色谱柱规格等)。

质量控制的另一个症结是缺乏公认的“活性标志物”。MSC-Exos 的特征蛋白(CD9, CD63, CD81)可用于颗粒计数，但尚无证据表明这些蛋白表达量与治疗活性相关。真正决定疗效的是 miRNA 或蛋白质功能内容物，而非膜标记物。

建议建立“物理表征-分子标志物-功能活性”三层次质控标准框架。第一层次：粒径分布(30~150 nm)、颗粒浓度(纳米颗粒追踪分析)、纯度(蛋白/颗粒比)；第二层次：通用标志物(CD9、CD63、CD81 阳性率)+ 来源特异性标志物(如 MSC-Exos 的特定 miRNA 丰度)；第三层次：体外效价测定(如促内皮细胞管腔形成能力、促巨噬细胞 M2 极化能力)，将特定 miRNA 含量或特定蛋白活性纳入放行指标。该框架需经多中心验证后纳入 GMP 标准。

疗效归因与来源选择陷入困境。多数研究将“全外泌体”整体给药，但究竟是 miRNA、蛋白质还是脂质发挥了核心作用，尚无定论。MSC-Exos、ADSC-Exos 和 PRP-Exos 各有报道，但尚无头对头的比较研究。在缺乏直接比较证据的情况下，临床无法做出循证的选择。

最直接的解决方案是开展多来源外泌体的头对头比较研究。建议在同一 DFU 动物模型(如 STZ 诱导的糖尿病小鼠)中，采用相同剂量、相同给药途径、相同终点指标，平行比较 MSC-Exos、ADSC-Exos 和 PRP-Exos 的疗效差异，并结合创面微环境的多组学分析，阐明不同来源的分子机制差异。基于此类研究结果，可进一步开展基于 DFU 病理表型的分层临床试验(见第 3.5 节)，为临床来源选择提供循证依据。

上述四个挑战相互关联，构成了外泌体临床转化的系统性障碍。其本质是该领域仍停留在“观察效应”阶段，而未进入“解析机制”阶段——不同来源外泌体的 miRNA 谱和蛋白谱的差异谱系尚未被系统绘制，各来源的优势靶点和最佳适应症窗口未被界定。这也正是本综述提出“DFU 病理表型-外泌体来源”匹配策略假设的意义所在(见第 3.5 节)。

6. 小结与展望

外泌体作为无细胞再生治疗策略,在DFU修复中展现出独特的治疗潜力,其核心价值在于同时靶向DFU的三大核心病理环节——通过促进血管生成、调控巨噬细胞M2型极化、抑制炎症反应、恢复成纤维细胞功能等多重机制协同加速创面愈合,形成“多靶点协同”的治疗模式。这一特征使其从根本上区别于传统“单靶点”疗法,在应对DFU的多因素病理特征时具有天然优势。MSC-Exos、ADSC-Exos及PRP-Exos等不同来源的外泌体在动物实验和早期临床试验中均取得了令人鼓舞的结果,特别是脐带MSC外泌体的随机对照试验研究为外泌体治疗DFU提供了初步的高质量临床证据。

然而,从“有疗效”到“可应用”之间仍有巨大的鸿沟。该领域面临的核心瓶颈并非疗效不够好,而是“无法说清有效成分是什么、该如何控制质量、该给哪种患者用”。具体而言:分离方法不统一导致研究结果缺乏可比性;疗效归因不明确导致质控标准无法建立;来源选择缺乏依据导致临床应用无章可循。三个问题相互关联,共同构成了外泌体临床转化的系统性障碍。

未来研究应从以下方向寻求突破:1)建立基于功能活性的外泌体效价测定标准,将特定miRNA含量或特定蛋白活性纳入放行指标,而非仅依靠颗粒数或总蛋白量来定量;2)开展多来源外泌体的平行比较研究,绘制不同来源外泌体的miRNA/蛋白差异谱系,明确各来源的适应症窗口;3)实施基于DFU病理表型的分层随机对照试验设计,建立“表型-来源-疗效”的匹配关系图谱;4)开展外泌体治疗后5年以上长期随访研究,将保肢率和复发率纳入核心终点,为临床决策提供真正的循证依据。唯有打通从“有疗效”到“可应用”的转化链条,才能使外泌体从实验室研究真正走向糖尿病足溃疡的临床治疗。

基金项目

项目:河北工程大学大学生创新创业训练项目;项目编号:202610076028。

参考文献

- [1] Chen, G.H., Chen, G., Lu, J. and Hu, S.L. (2025) Exosomal Non-Coding RNAs: A New Avenue for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **12**, Article 1701879. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1701879>
- [2] Feng, J.W., Yao, Y.C., Wang, Q.X., Han, X.Z., Deng, X.F., Cao, Y.M., et al. (2023) Exosomes: Potential Key Players towards Novel Therapeutic Options in Diabetic Wounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **166**, Article ID: 115297. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115297>
- [3] AlAdwan, S., Abosaoda, M.K., Hassoon, O.A., H, M., Kar, B.R., Priya, V.S., et al. (2026) Cell-Free Therapeutics for Non-Healing Wounds: Role of MSC-Derived Exosomes in Macrophage Polarization, Angiogenesis, and Fibroblast-Mediated ECM Remodeling-Bridging Preclinical Insights to Clinical Translation. *Inflammopharmacology*, **34**, 1343-1360. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-02084-3>
- [4] Wang, B., Zhao, G., Zhang, J., Chen, W., Yang, S. and Sun, Y. (2025) Advances in Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 4021-4034. <https://doi.org/10.2147/dmso.s564011>
- [5] Ahmad, P., Wang, Y., Zhang, Y., Sculean, A. and Miron, R.J. (2026) Understanding Exosomes in Diabetic Wound Healing. *Periodontology* 2000. <https://doi.org/10.1111/prd.70055>
- [6] Jin, W.X., Li, Y., Yu, M.R., Ren, D.Y., Han, C.M. and Guo, S.X. (2025) Advances of Exosomes in Diabetic Wound Healing. *Burns & Trauma*, **13**, tkae078. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae078>
- [7] Shi, S., Ou, X., Wang, Q. and Zhang, L. (2025) Macrophage-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Therapeutic Alternative for Diabetic Wound. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 5763-5777. <https://doi.org/10.2147/ijn.s518655>
- [8] Yin, D.J. and Shen, G.L. (2024) Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Regulate Macrophage Polarization and Accelerate Diabetic Wound Healing via the circ-Rps5/miR-124-3p Axis. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1274. <https://doi.org/10.1002/iid3.1274>
- [9] Yang, C., Zhang, H., Zeng, C., Tian, C., Liu, W., Chen, Y., et al. (2024) Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Restore Fibroblast Function and Accelerate Diabetic Wound Healing. *Heliyon*, **10**, e22802. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22802>

- [10] Li, Y.C., Zhu, Z.Y., Li, S.C., Xie, X.H., Qin, L., Zhang, Q., *et al.* (2024) Exosomes: Compositions, Biogenesis, and Mechanisms in Diabetic Wound Healing. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 398. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02684-1>
- [11] Cui, L.W., Song, Y.T., Hou, Z.P., Yang, L.Q., Guo, S. and Wang, C.C. (2025) From Bench to Bedside: The Research Status and Application Opportunity of Extracellular Vesicles and Their Engineering Strategies in the Treatment of Skin Defects. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 378. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03461-4>
- [12] Chen, W.T., Luo, Y., Chen, X.M. and Xiao, J.H. (2024) Role of Exosome-Derived miRNAs in Diabetic Wound Angiogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **479**, 2565-2580. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04874-1>
- [13] Yan, L.F., Fan, D.J., Yang, J.C., Wang, J., Hu, X.H., Zhang, X.R., *et al.* (2025) Fibroblast Exosomes Promote Wound Healing and Improve the Quality of Healed Skin via miR-29a-3p-Mediated KEAP1/Nrf2 Pathway Activation. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf03. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf035>
- [14] Wang, S.Z., Wu, J.Y., Ren, K., Zhang, Y.H., Gao, F.F., Chen, Y.F., *et al.* (2025) Platelet-Rich Plasma-Derived Exosome-Encapsulated Hydrogels Accelerate Diabetic Wound Healing by Inhibiting Fibroblast Ferroptosis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 27923-27936. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c02705>
- [15] Wang, H., Wu, S., Bai, X., Pan, D., Ning, Y., Wang, C., *et al.* (2025) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Hold Promise in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 5837-5857. <https://doi.org/10.2147/ijn.s516533>
- [16] Wang, Z., Xu, H.B., Xue, B.C., Liu, L., Tang, Y.L., Wang, Z.C., *et al.* (2024) MSC-Derived Exosomal circMYO9B Accelerates Diabetic Wound Healing by Promoting Angiogenesis through the hnRNPU/CBL/kdm1a/VEGFA Axis. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1700. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07367-z>
- [17] Zheng, L.M., Song, H.H., Li, Y., Li, H.F., Lin, G.L. and Cai, Z.Y. (2024) Insulin-Induced Gene 1-Enhance Secretion of BMSC Exosome Enriched in miR-132-3p Promoting Wound Healing in Diabetic Mice. *Molecular Pharmaceutics*, **21**, 4372-4385. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00322>
- [18] Kishta, M.S., Hafez, A.M., Hydera, T., Hamed, Z., Bahr, M.M., Shamaa, A.A., *et al.* (2025) The Transforming Role of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Diabetic Foot Ulcer Healing: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 559. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04690-y>
- [19] Soltani, S., Zahedi, A., Vergara, A.J.S., Noli, M., Soltysik, F.M., Pociot, F., *et al.* (2024) Preclinical Therapeutic Efficacy of Extracellular Vesicles Derived from Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells in Diabetic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stem Cell Reviews and Reports*, **20**, 2016-2031. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10753-z>
- [20] Liu, H., Jiang, W., Han, L. and Lu, X. (2025) A Natural Polyphenol-Regulated Microporous Soybean Protein Injectable Hydrogel Loaded with Placental Stem Cell-Derived Exosomes for Promoting Chronic Wound Healing. *Macromolecular Bioscience*, **25**, e00546. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400546>
- [21] Bai, X.Z., Li, Y., Wang, P., Xu, Z.G., Wei, J.T., He, T., *et al.* (2025) Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Rescue Mitochondrial Function through SIRT1 to Improve Diabetic Wound Healing. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf017. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf017>
- [22] Chen, C., Zhang, Z., Xu, M.J., Yin, X., Cao, S.Z., Pu, X.M., *et al.* (2025) Exosomes from rADSCs Stress-Preconditioned by Pathological Tissue Homogenate for Diabetic Wound Treatment. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **11**, 7488-7508. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5c01711>
- [23] Cao, W.H., Meng, X.T., Cao, F.M., Wang, J.P. and Yang, M.W. (2023) Exosomes Derived from Platelet-Rich Plasma Promote Diabetic Wound Healing via the JAK2/STAT3 Pathway. *iScience*, **26**, Article ID: 108236. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108236>
- [24] Rui, S.L., Dai, L.R., Zhang, X.S., He, M., Xu, F., Wu, W., *et al.* (2024) Exosomal mirNA-26b-5p from PRP Suppresses Nets by Targeting MMP-8 to Promote Diabetic Wound Healing. *Journal of Controlled Release*, **372**, 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.050>
- [25] Tsai, Y., Wu, S., Wu, C., Chiao, H., Tseng, H., He, Y., *et al.* (2026) Distinct MicroRNA Signatures in Platelet-Rich Plasma-Derived Extracellular Vesicles Predict Healing Outcomes in Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **233**, Article ID: 113142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2026.113142>
- [26] Yang, H., Xu, H., Wang, Z., Li, X., Wang, P., Cao, X., *et al.* (2023) Analysis of miR-203a-3p/SOCS3-Mediated Induction of M2 Macrophage Polarization to Promote Diabetic Wound Healing Based on Epidermal Stem Cell-Derived Exosomes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **197**, Article ID: 110573. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110573>
- [27] Dong, M., Ma, X. and Li, F.C. (2025) Dedifferentiated Fat Cells-Derived Exosomes (DFATs-Exos) Loaded in GelMA Accelerated Diabetic Wound Healing through Wnt/ β -Catenin Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04205-9>
- [28] Islam, I., Dey, P. and Thalluri, C. (2026) Therapeutic Strategies to Enhance Proliferation in Diabetic Wound Contraction: A Comprehensive Review from 1991-2025. *Acta Diabetologica*. <https://doi.org/10.1007/s00592-026-02728-y>

-
- [29] Chen, T., Ouyang, L.Z., Mi, B.B., Sheng, Y.S., AL-Smadi, F., Xu, H., *et al.* (2026) MicroRNA-493-5p Engineered Exosomes Delivered via Piezoelectric Microneedles for Epigenetic Modulation of Macrophages in Diabetic Wound Healing. *Materials Today Bio*, **37**, Article ID: 102931. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2026.102931>
- [30] Shi, Y.Y., Chen, L., Wang, Y., Yu, P.J., Guo, J., Tu, L.J., *et al.* (2025) 3D-Bioprinted Hydrogel with MALAT1 Exosomes for Diabetic Wound Healing. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, **18**, Article ID: 101949. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2025.101949>
- [31] Wang, M., Xue, W.L., Liu, J.Y., Jiang, Y.H., Luo, J.H., Shi, S.S., *et al.* (2026) Liposome/Exosome Hybrid Loaded with FGF2 mRNA for Diabetic Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **18**, 18769-18780. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c25924>
- [32] Wang, S.Q., Jin, M.J., Guo, Z.K., Shen, D.R., Jin, L.N., Cheng, F., *et al.* (2025) Trace Element-Dictated Exosome Modules and Self-Adaptive Dual-Network Hydrogel Orchestrate Diabetic Foot Regeneration through Complement-Mitochondria-Autophagy Circuitry. *Military Medical Research*, **12**, 71. <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00658-4>
- [33] Qiao, Z.H., Wang, X.C., Zhao, H.L., Deng, Y.W., Zeng, W.L., Yang, K., *et al.* (2023) The Effectiveness of Cell-Derived Exosome Therapy for Diabetic Wound: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **85**, Article ID: 101858. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101858>
- [34] Li, T.B., Gao, L. and Wang, J.N. (2025) Identification of Exosome-Associated Biomarkers in Diabetic Foot Ulcers: A Bioinformatics Analysis and Experimental Validation. *Biomedicines*, **13**, Article 1687. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071687>
- [35] Lin, H.Y., Wang, Z.G., Li, P., Zhang, Y.W., Kong, W.Z., Yue, X.K., *et al.* (2026) Intelligent-Responsive Hydrogel Synergistically Mediates Immune Remodel-Antibacterial-Angiogenesis Cascade for Diabetic Foot Ulcer Repair. *Bioactive Materials*, **62**, 508-525. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2026.03.034>
- [36] Liu, J., He, L.J., Li, C.C., Feng, Q., Yu, Y.S., Wei, L., *et al.* (2026) Antioxidant Hydrogel Enriched with Pyk2 Exosomes Accelerates Diabetic Wound Healing via Synergistic Immunomodulation and Angiogenesis. *Materials & Design*, **267**, Article ID: 116298. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2026.116298>
- [37] Huang, H.M., Zhu, W.F., Huang, Z.W., Zhao, D.Z., Cao, L. and Gao, X. (2023) Adipose-Derived Stem Cell Exosome NFIC Improves Diabetic Foot Ulcers by Regulating miR-204-3p/HIPK2. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 687. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04165-x>