

老龄化影响下脐带间充质干细胞衍生的外泌体促进糖尿病伤口愈合研究进展

颜志勇

上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

收稿日期: 2024年8月13日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月15日

摘要

随着全球人口老龄化的加剧, 老年糖尿病的发病率明显升高, 糖尿病患者的伤口愈合问题成为重要的医疗挑战。老年人体内的生理和代谢变化与糖尿病并发症相结合, 导致伤口愈合过程延缓和复杂化。糖尿病患者的伤口愈合速度通常比非糖尿病患者慢, 特别是在老年人中。脐带间充质干细胞(UCMSCs)衍生的外泌体(Exosomes)因其在细胞再生、免疫调节和血管新生中的潜在作用而被视为一种有前景的治疗策略。本文综述了UCMSCs-exo在糖尿病伤口愈合中的应用进展, 探讨了老龄化如何影响这一过程, 并展望了未来研究方向。

关键词

老龄化, 糖尿病伤口愈合, 脐带间充质干细胞, 外泌体

Research Progress on the Promotion of Diabetic Wound Healing by Exosomes Derived from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells under the Influence of Aging

Zhiyong Yan

School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Aug. 13th, 2024; accepted: Sep. 30th, 2024; published: Oct. 15th, 2024

Abstract

As the global population ages, the incidence of diabetes among the elderly markedly increases,

文章引用: 颜志勇. 老龄化影响下脐带间充质干细胞衍生的外泌体促进糖尿病伤口愈合研究进展[J]. 老龄化研究, 2024, 11(5): 1823-1830. DOI: 10.12677/ar.2024.115264

making wound healing in diabetic patients a significant medical challenge. The physiological and metabolic changes in the elderly, coupled with diabetic complications, result in delayed and complicated wound healing processes. Wound healing in diabetic patients is generally slower than in non-diabetic individuals, especially among the elderly. Exosomes derived from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UCMSCs) are seen as a promising therapeutic strategy due to their potential roles in cell regeneration, immune modulation, and angiogenesis. This article reviews the progress of UCMSC-derived exosomes in diabetic wound healing, discusses how aging affects this process, and looks forward to future research directions.

Keywords

Aging, Diabetic Wound Healing, Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells, Exosomes

Copyright © 2024 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. 引言

随着全球人口逐渐老龄化,老年糖尿病患者的数量不断增长。全球范围内,糖尿病影响了超过 4.22 亿人,这种慢性疾病不仅显著影响患者的生活质量,还会延缓伤口愈合,增加患者的并发症风险。在老年患者中,约有 20% 的人会遭受伤口愈合障碍或形成慢性溃疡。这一数据强调了改善老年糖尿病患者的伤口愈合能力的重要性,对于公共卫生政策和临床治疗策略具有重要的指导意义[1]。糖尿病创面对患者的生活质量产生广泛的负面影响,并导致巨大的心理困扰[2]。因此,寻找有效的治疗方法以提升该群体的伤口愈合能力具有重大临床意义。传统治疗糖尿病伤口的的方法,包括应用敷料、负压和高压氧治疗[3]等,往往效果有限[4]。糖尿病伤口的特征是慢性炎症、血管生成受损和再上皮化延迟[2]。因此,需要通过抑制糖尿病创面的炎症反应,来促进细胞分化、血管生成、细胞外基质(ECM)的产生和生长因子以及产生伤口收缩[5]。干细胞移植由于其自我更新和分化的能力,可以提供有效的治疗方法[6]。间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)是最重要的成体干细胞之一,具有可塑性、粘附性及多向分化潜能, MSCs 可以从不同组织中获得,如脐带、骨髓、脂肪组织、骨骼肌组织等[5]。由于脐带间充质干细胞(UCMSCs)采用非侵入性分离方法,无伦理问题、免疫原性较低、自我更新能力更快、倍增时间更稳定、增殖效力更高,因此与其他来源相比,脐带间充质干细胞(UCMSCs)是细胞疗法和再生医学的首选候选药物[7]。有研究表明, UCMSCs 可以促进新血管的形成和组织的再生[8]。UCMSCs 能分泌多种生长因子和细胞因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和转化生长因子- β (TGF- β)。这些因子可以直接刺激周围组织的血管形成,促进新的血管生成,从而改善受损组织的血液供应和营养状态。UCMSCs 也可以通过与宿主体内的其他细胞(如内皮细胞、成纤维细胞等)进行物理和化学相互作用,促进细胞迁移、增殖和分化,从而加强组织修复和再生。其衍生的外泌体(Exosomes)具有良好的稳定性和免疫原性,具有运输不同功能的蛋白和生长因子发挥不同的作用[9]。研究还表明, UCMSCs-exo 可以调节氧化应激,抑制细胞缺氧损伤[10]。基于这些研究发现,脐带间充质干细胞衍生的外泌体具有在促进糖尿病伤口愈合中发挥显著作用的潜力。

2. 皮肤老化对伤口愈合影响

目前全球人口正在快速增加,其中老年人口的增长速度最快:预计从 2000 年到 2050 年,全球 60 岁

及以上的人口比例将从 11% 翻倍至 22%。随着年龄的增长,皮肤会经历一系列自然的变化,包括弹性减弱、水分保持能力下降以及愈合能力的减缓。这些变化导致皮肤更易受到伤害,并且恢复过程变得缓慢。

皮肤是人体最大的器官,它由三层组成: 1) 表皮 2) 真皮层 3) 皮下组织。皮肤的第一层也是最外层是表皮。随着年龄的增长同样经历一系列变化。老年人的表皮层变得更薄,细胞更新速度减慢。细胞周期延长意味着损伤后皮肤的重新表皮化(伤口覆盖新表皮细胞的过程)也会更慢,从而延缓伤口的初步封闭过程。尽管血液供应主要影响真皮层,但表皮的营养和氧气供应也受到影响。减少的血液流动减慢了营养物质和氧气的传输,这是细胞修复和再生所必需的。表皮中的神经末梢数量减少,导致老年人对疼痛和压力的感觉减弱。这可能导致他们不注意小伤口,使这些伤口无法得到及时处理和恰当的护理,增加了感染和并发症的风险由于真皮层主要决定了皮肤的厚度,其对皮肤的外观具有决定性影响。

真皮层是皮肤的中间层,位于表皮下方,由主要由结缔组织构成,包括胶原蛋白和弹性纤维。随着年龄的增长,真皮层的厚度、弹性和水分含量均呈下降趋势,这些变化导致皮肤变薄,弹性减弱,并增加了皱纹的形成,从而显著影响皮肤的整体健康和外观[11]。随着皮肤的老化,皮肤内的血管数量减少。这种真皮层血管的减少导致血液流动减缓、营养物质交换减少、体温调节能力下降、皮肤表面温度下降和皮肤颜色变得苍白。此外,皮肤血管周围的周细胞数量及其合成功能也随着年龄的增长而减少[12]。

位于真皮层下方的皮下脂肪层对皮肤具有多重重要功能,包括提供浮力、充当能量储备、帮助温度调节与保温,并提供保护和支持[13]。老年人的皮下脂肪层往往比年轻时薄,这导致缺乏足够的能量和营养储备,这些都是伤口愈合所必需的。脂肪层的减薄也减少了保护深层组织免受外部压力和撞击的缓冲作用。随着衰老过程的进行,身体的特定部位,如面部和手背,可能会经历皮下脂肪的逐渐减少,这不仅影响皮肤的外观,还可能影响其生理功能[14]。许多老年人患有慢性疾病如糖尿病和心血管疾病,这些疾病可能通过影响皮下脂肪层的血液流动和代谢功能间接影响伤口愈合。

伤口愈合是一个复杂且精细调控的生理过程,涉及多种细胞类型和生物分子的密切协同作用。这一过程至关重要,以确保组织的有效修复和功能恢复[15]。正常伤口愈合过程包括四个阶段:止血、炎症阶段、增殖期以及重塑阶段。

1) 止血阶段

止血阶段发生在伤口形成之后,其主要功能是阻止出血,这一过程通过血小板的聚集以及血液凝固级联反应来实现。血小板不仅帮助形成血栓封闭受损的血管,还释放出多种生长因子,例如血小板衍生生长因子(PDGF),这些生长因子在伤口愈合的后续阶段发挥着至关重要的作用[16]。

2) 炎症阶段

炎症阶段紧随止血阶段发生,通常持续数日。在此阶段,白细胞(包括嗜中性粒细胞和巨噬细胞)会迁移到伤口区域,负责清除死细胞、细菌和碎片。同时,这些细胞还释放细胞因子和酶,以促进伤口愈合过程的进展[17]。炎症反应是伤口正常愈合过程的一个必要环节,然而过度的炎症可能导致疤痕形成或愈合过程的延迟。

3) 增殖阶段

在增殖阶段,伤口区域开始形成新组织以填补损伤。此过程涉及纤维母细胞的迁移与增殖,这些细胞负责产生大量胶原蛋白和其他细胞外基质组成部分,从而形成新的肉芽组织[18]。同时,在增殖阶段,新的血管(血管新生)开始形成,以增加伤口区域的血液供应,从而促进更进一步的组织修复。此阶段还可观察到上皮细胞沿着新形成的基质移动,开始覆盖并逐渐封闭伤口表面[19]。

4) 重塑阶段

重塑是伤口愈合过程的最后阶段,这一阶段可能持续数月至数年。在此期间,最初形成的胶原蛋白被重新排列和成熟,以增强伤口区域的张力和结构强度。纤维母细胞逐渐转变为成纤维细胞,促使伤口

缩小,并最终可能形成瘢痕组织。此阶段是整个愈合过程中对功能和外观影响最为持久的部分[20]。

随着年龄的增长,伤口愈合速度,特别是新表皮的形成速度显著减慢。这一现象似乎与老年皮肤中大汗腺角质形成细胞的凝聚力减弱有关。尽管老年皮肤与年轻皮肤相比大汗腺的密度保持不变,但在皮肤修复过程中,这些腺体形成上皮性外生物的活性降低了 50%。这导致在修复过程中细胞间接触减少,细胞间隙增大,桥粒数量减少,表皮修复层变薄,从而整体延迟了老年皮肤的伤口愈合[21]。老年人的血管通常会硬化,血流量减少,这导致伤口区域的血液供应不足,影响了必要营养物质和氧气的供应,从而延缓了伤口愈合过程。随着年龄的增长,皮肤中的成纤维细胞和其他重要细胞的再生能力减弱,这些细胞在伤口愈合过程中起着关键作用。而且,随着年龄的增长,医疗状况及其他阻碍伤口愈合的不利因素变得更为常见[22]。糖尿病、外周动脉疾病和静脉功能不全等在老年人中较为常见的疾病复杂化了伤口的愈合过程,这些条件可能导致慢性伤口的愈合受损或延迟。这些挑战突显了为这一人群设计针对性治疗策略的重要性[23]。

3. UCMSCs-Exo 在促进糖尿病伤口愈合中的作用

由于老年糖尿病患者面临伤口愈合缓慢和高并发症的挑战,脐带间充质干细胞衍生的外泌体(UCMSCs-exo)因其在细胞再生、免疫调节和血管新生中的潜在作用而被视为一种有前景的治疗策略。在糖尿病伤口治疗中,UCMSCs-exo 展现出显著的潜力,这归功于它们含有的丰富生物活性分子,能够有效促进多种细胞的生物功能,并显著改善伤口愈合过程。UCMSCs-exo 通过增强或抑制特定的生物活性,如止血、促进血管生成、抗炎作用、调节细胞增殖与迁移以及促进细胞外基质(ECM)的重建,从而促进伤口的快速和有效愈合。这一治疗策略的开发,可能为糖尿病患者的伤口管理提供重要的临床益处[24]。

3.1. 止血

在文献中,UCMSCs-exo 在止血阶段的作用尚未受到广泛关注。然而,已有发现表明 UCMSCs-exo 能够调节凝血和抗凝系统之间的平衡,并可用于治疗与免疫相关的血栓形成[25]。尽管 UCMSCs-exo 在止血阶段的直接作用尚未被广泛研究,这一领域显然需要更多的研究来探索 UCMSCs-exo 在伤口愈合的止血阶段的潜在效用。此类研究将有助于深入理解 UCMSCs-exo 的全面生物活性,并可能开拓其在临床应用中的新用途。

3.2. 抗炎作用

糖尿病患者的伤口往往伴随慢性炎症,从而延缓了愈合过程。UCMSCs-exo 通过调节免疫细胞的活性显著减轻炎症反应,具体表现在降低促炎细胞因子的释放和增加抗炎细胞因子的产生。此外,UCMSCs-exo 展现出强大的免疫调节作用,能控制免疫细胞的激活并抑制炎症细胞因子的表达。特别是,它们通过上调 ICAM-1 基因表达来帮助调控炎症过程。UCMSCs-exo 中丰富的 miRNA,如 miR-21、miR-146a 和 miR-181,也发挥关键的抗炎作用,其活动的潜在下游靶点包括 IL-6 和 TLR 信号通路,这些机制共同促进糖尿病伤口的愈合[26]-[28]。

3.3. 促进血管生成

糖尿病伤口愈合面临的一大挑战是受损的血管新生能力减弱。在人脐带间充质干细胞条件培养基(UCMSC-CM)中,TGF- β 1 通过激活 TGF- β /Smad 信号通路促进血管生成,这对恢复和增强糖尿病伤口的血管新生能力至关重要。此作用机制强化了血管的形成和修复,从而有助于改善糖尿病患者的伤口愈合过程[29]。UCMSCs-exo 通过调节 ERK1/2 通路,增加成纤维细胞、角质形成细胞和炎症细胞分泌的 VEGF(血管内皮生长因子)水平,从而促进血管新生。这种调节机制有效提升了伤口区域的血管形成能力,

为改善糖尿病伤口愈合提供了关键的生物学支持。通过增强血管新生, UCMSCs-exo 有助于改进血液供应和营养物质传输, 加速伤口的愈合过程[30]。目前在 UCMSCs-exo 中已确认存在多种促血管生成的成分, 包括 Ang-2 [31]、Wnt-4 [8]、Wnt-11 [32]、PGE2 [33]及多种 miRNAs, 例如 miR-146a [34]、miR-17-92 [35]和 miR-135b-5p 这些成分中, 特别是 Ang-2, 作为 Ang/Tie 信号通路的一部分, 扮演着促进血管生成的关键角色。Ang-2 在 UCMSCs-exo 中的富集以及其向内皮细胞的传递可以显著增强血管新生。实验研究表明, UCMSCs-exo 中过表达 Ang-2 能够促进皮肤伤口的愈合和血管生成, 而 Ang-2 基因的敲除则会带来相反的效果[31]。

3.4. 调节细胞增殖与迁移

UCMSCs-exo 能够显著促进关键细胞类型, 如表皮细胞和成纤维细胞的迁移和增殖, 这对于伤口的封闭和再表皮化过程至关重要。在 UCMSC-CM 中, TGF- β 1 通过 TGF- β /Smad 信号通路激活, 进而促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化, 这一过程对伤口的结构重建和功能恢复具有重要意义[36]。在 UCMSC-CM 中, IL-8 通过激活 p38 MAPK 信号通路, 能诱导内皮细胞的细胞骨架重排和定向迁移[37]。此外, 经过 UCMSC-CM 处理后, 真皮成纤维细胞的数量和活性显著增加, 同时总胶原蛋白、弹性蛋白和纤维连接蛋白的水平也有了明显提升, 从而促进了皮肤结构和功能的整体改善[38]。在 UCMSC-CM 中, VEGF-A 特别刺激了伤口深层的细胞外基质合成、肉芽组织形成、以及成纤维细胞的增殖和迁移[39]。根据体内实验数据, UCMSCs-exo 在激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路中扮演了关键角色, 这对于促进伤口上皮细胞的增殖和再上皮化过程极为关键[40]。角质形成细胞, 作为皮肤上皮的主要成分, 在重建上皮组织中具有至关重要的作用。

3.5. 促进细胞外基质的重建

在伤口愈合的最后阶段, 细胞外基质(ECM)的产生和重组是决定伤口愈合速度和瘢痕形成程度的关键。UCMSCs-exo 可以帮助调节细胞外基质的重塑, 优化新组织的结构和功能。虽然肌成纤维细胞能够通过增加皮肤张力来缩小伤口, 从而帮助恢复其原有功能, 但它们的过度积累可能会导致进一步的局部收缩和纤维化, 最终形成瘢痕[41]。UCMSCs-exo 能够抑制成纤维细胞产生 I 型和 III 型胶原。通过干扰 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路, 它们能够阻止成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化[42]。UCMSCs-exo 可能通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路来降低肌成纤维细胞的活化和胶原蛋白沉积, 从而减少真皮层的纤维化, 进而缓解皮肤纤维化[43]。Wnt/ β -连环蛋白信号通路在重塑阶段同样至关重要, 外泌体蛋白 14-3-3 ζ 可以通过形成一个复合体来促进 YAP 和 p-LATS 的结合, 该复合体促进 YAP 磷酸化, 从而协调这一信号通路, 限制角质形成细胞和成纤维细胞的过度扩张以及在皮肤再生中的胶原沉积。UCMSCs-exo 不仅在增殖阶段通过 Wnt/ β -连环蛋白信号来加速修复受损的皮肤组织, 还通过调节 YAP, 在重塑阶段协调皮肤再生的管理[44]。有研究表明, UCMSC-exo 通过高表达 miR-21-5p 和 miR-125b-5, 同时通过 TGF- β 2/Smad2 途径抑制 TGF- β 受体, 促进组织再生, 减少瘢痕形成[31]。

4. 总结

间充质干细胞(MSCs)具备多向分化潜能、免疫调节功能、自我更新能力以及促进细胞增殖等关键特性, 因此在基于细胞的治疗策略中占据了重要地位。特别是在皮肤再生领域, MSCs 展现出巨大的应用潜力。这些特性使得 MSCs 成为再生医学和组织工程中不可或缺的资源, 为治疗多种疾病提供了新的希望[45]。间充质干细胞可以从多种组织中提取, 包括骨髓、脂肪组织以及脐带等[46]。多项研究表明, 脐带间充质干细胞(UCMSCs)具备易于提取、成本低廉、无创采集、细胞含量丰富及低免疫原性等诸多优势。因此, UCMSCs 被认为是所有类型间充质干细胞中最具潜力且最理想的治疗选择[47]。UCMSCs-exo 在治

疗糖尿病伤口中具有显著潜力，它可以促进伤口愈合并减少并发症。UCMSCs-exo 具有强大的免疫调节作用，它可以控制免疫细胞的激活，抑制炎症细胞因子的表达[27]。老年人的伤口更易感染，这会严重影响愈合。UCMSCs-exo 展现出一定的抗菌活性，有助于防止伤口感染，为安全愈合创造条件。UCMSCs-exo 可以通过改善氧化应激和增强血管生成来加速糖尿病皮肤创面的愈合[48]。UCMSCs-exo 能够促进关键细胞如表皮细胞和成纤维细胞的迁移与增殖，这对于伤口的封闭和再表皮化过程至关重要。由于这些特性，UCMSCs-exo 被认为是一种有前景的治疗策略，尤其适合老年人的伤口愈合治疗。在未来，这些外泌体的应用可能成为改善老年人伤口管理和愈合的关键技术。随着进一步的研究和临床试验，这些外泌体的具体应用方式和治疗效果将更加明确，为老年医疗提供新的解决方案。

5. 讨论

老龄化对糖尿病伤口的愈合产生显著影响，而 UCMSCs-exo 凭借其独特的生物学特性，在糖尿病伤口治疗领域展现出广泛的应用潜力。由于老年人皮肤的保护屏障功能减弱，糖尿病伤口更易发生感染。UCMSCs-exo 显示出一定的抗菌活性，能够帮助抵抗常见的细菌，减少伤口感染的机会。老年糖尿病患者的伤口通常表现为持续的炎症状态，这延迟了愈合过程。UCMSCs-exo 具有调节免疫细胞功能的能力，能够平衡促炎和抗炎细胞因子的产生，从而改善伤口的炎症环境，减少慢性炎症的负面影响。尽管当前的研究成果令人鼓舞，但仍需深入探究其作用机制和临床应用的可能性，特别是在老年糖尿病患者中的效用。通过整合多种治疗策略与 UCMSCs-exo 的应用，有望显著提升老年糖尿病患者的伤口愈合效率和生活质量。尽管 UCMSCs-exo 在实验室研究和动物模型中表现出显著的治疗潜力，但其在临床上的应用仍处于初级阶段。当前的挑战包括如何扩大生产、确保生物活性的一致性以及评估长期安全性。进一步的临床试验和研究将是推动这一治疗策略向临床应用转化的关键。

参考文献

- [1] Patel, S., Srivastava, S., Singh, M.R. and Singh, D. (2019) Mechanistic Insight into Diabetic Wounds: Pathogenesis, Molecular Targets and Treatment Strategies to Pace Wound Healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108615. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>
- [2] Chang, M. and Nguyen, T.T. (2021) Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 1080-1093. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00864>
- [3] Kranke, P., Bennett, M.H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S.E. and Weibel, S. (2015) Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004123.pub4>
- [4] Boateng, J. and Catanzano, O. (2015) Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing—A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **104**, 3653-3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>
- [5] Jiang, M., Jiang, X., Li, H., Zhang, C., Zhang, Z., Wu, C., et al. (2023) The Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Evs in Diabetic Wound Healing. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1136098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136098>
- [6] Chen, R., Hao, Z., Wang, Y., Zhu, H., Hu, Y., Chen, T., et al. (2022) Mesenchymal Stem Cell-Immune Cell Interaction and Related Modulations for Bone Tissue Engineering. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 7153584. <https://doi.org/10.1155/2022/7153584>
- [7] Li, T., Xia, M., Gao, Y., Chen, Y. and Xu, Y. (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: An Overview of Their Potential in Cell-Based Therapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **15**, 1293-1306. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1051528>
- [8] 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>
- [9] Zhuang, L., Xia, W., Chen, D., Ye, Y., Hu, T., Li, S., et al. (2020) Exosomal LncRNA-NEAT1 Derived from MIF-Treated Mesenchymal Stem Cells Protected against Doxorubicin-Induced Cardiac Senescence through Sponging miR-221-3p. *Journal of Nanobiotechnology*, **18**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00716-0>

- [10] Xue, C., Shen, Y., Li, X., Li, B., Zhao, S., Gu, J., *et al.* (2018) Exosomes Derived from Hypoxia-Treated Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis through the PKA Signaling Pathway. *Stem Cells and Development*, **27**, 456-465. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0296>
- [11] Fisher, G.J., Wang, Z., Datta, S.C., Varani, J., Kang, S. and Voorhees, J.J. (1997) Pathophysiology of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light. *New England Journal of Medicine*, **337**, 1419-1429. <https://doi.org/10.1056/nejm199711133372003>
- [12] Waller, J.M. and Maibach, H.I. (2005) Age and Skin Structure and Function, a Quantitative Approach (I): Blood Flow, Ph, Thickness, and Ultrasound Echogenicity. *Skin Research and Technology*, **11**, 221-235. <https://doi.org/10.1111/j.0909-725x.2005.00151.x>
- [13] Proksch, E., Brandner, J.M. and Jensen, J. (2008) The Skin: An Indispensable Barrier. *Experimental Dermatology*, **17**, 1063-1072. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>
- [14] Kremer, M. and Burkemper, N. (2024) Aging Skin and Wound Healing. *Clinics in Geriatric Medicine*, **40**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2023.06.001>
- [15] Ashcroft, G.S., Mills, S.J. and Ashworth, J.J. (2002) Ageing and Wound Healing. *Biogerontology*, **3**, 337-345. <https://doi.org/10.1023/a:1021399228395>
- [16] Senzel, L., Gnatenko, D.V. and Bahou, W.F. (2009) The Platelet Proteome. *Current Opinion in Hematology*, **16**, 329-333. <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e32832e9dc6>
- [17] Wilgus, T.A., Roy, S. and McDaniel, J.C. (2013) Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Advances in Wound Care*, **2**, 379-388. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0383>
- [18] Shams, F., Moravvej, H., Hosseinzadeh, S., Mostafavi, E., Bayat, H., Kazemi, B., *et al.* (2022) Overexpression of VEGF in Dermal Fibroblast Cells Accelerates the Angiogenesis and Wound Healing Function: *In Vitro* and *in Vivo* Studies. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 18529. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23304-8>
- [19] Gerhardt, H., Golding, M., Fruttiger, M., Ruhrberg, C., Lundkvist, A., Abramsson, A., *et al.* (2003) VEGF Guides Angiogenic Sprouting Utilizing Endothelial Tip Cell Filopodia. *The Journal of Cell Biology*, **161**, 1163-1177. <https://doi.org/10.1083/jcb.200302047>
- [20] Yates, C.C., Krishna, P., Whaley, D., Bodnar, R., Turner, T. and Wells, A. (2010) Lack of CXCR3 Chemokine Receptor 3 Signaling Leads to Hypertrophic and Hypercellular Scarring. *The American Journal of Pathology*, **176**, 1743-1755. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090564>
- [21] Rittié, L., Farr, E.A., Orringer, J.S., Voorhees, J.J. and Fisher, G.J. (2016) Reduced Cell Cohesiveness of Outgrowths from Eccrine Sweat Glands Delays Wound Closure in Elderly Skin. *Aging Cell*, **15**, 842-852. <https://doi.org/10.1111/acer.12493>
- [22] Gosain, A. and DiPietro, L.A. (2004) Aging and Wound Healing. *World Journal of Surgery*, **28**, 321-326. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7397-6>
- [23] Thomas, D.R. (2001) Age-Related Changes in Wound Healing. *Drugs & Aging*, **18**, 607-620. <https://doi.org/10.2165/00002512-200118080-00005>
- [24] Wu, J., Chen, L., Sun, S., Li, Y. and Ran, X. (2022) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: The Dawn of Diabetic Wound Healing. *World Journal of Diabetes*, **13**, 1066-1095. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i12.1066>
- [25] Lin, C.M., Gu, J., Zhang, Y., *et al.* (2012) Effect of UC-MSCs on Inflammation and Thrombosis of the Rats with Collagen Type II Induced Arthritis. *Chinese Journal of Hematology*, **33**, 215-219.
- [26] Alexander, M., Hu, R., Runtsch, M.C., Kagele, D.A., Mosbrugger, T.L., Tolmachova, T., *et al.* (2015) Exosome-Delivered MicroRNAs Modulate the Inflammatory Response to Endotoxin. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7321. <https://doi.org/10.1038/ncomms8321>
- [27] Li, X., Liu, L., Yang, J., Yu, Y., Chai, J., Wang, L., *et al.* (2016) Exosome Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates miR-181c Attenuating Burn-Induced Excessive Inflammation. *EBioMedicine*, **8**, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.030>
- [28] Ti, D., Hao, H., Fu, X. and Han, W. (2016) Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal MicroRNAs Contribute to Wound Inflammation. *Science China Life Sciences*, **59**, 1305-1312. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-0240-4>
- [29] Wang, X., Abraham, S., McKenzie, J.A.G., Jeffs, N., Swire, M., Tripathi, V.B., *et al.* (2013) LRG1 Promotes Angiogenesis by Modulating Endothelial TGF- β Signalling. *Nature*, **499**, 306-311. <https://doi.org/10.1038/nature12345>
- [30] Zhang, Y., Zhang, P., Gao, X., Chang, L., Chen, Z. and Mei, X. (2021) Preparation of Exosomes Encapsulated Nanohydrogel for Accelerating Wound Healing of Diabetic Rats by Promoting Angiogenesis. *Materials Science and Engineering: C*, **120**, Article ID: 111671. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111671>
- [31] 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>
- [32] Shi, H., Xu, X., Zhang, B., Xu, J., Pan, Z., Gong, A., *et al.* (2017) 3,3'-Diindolylmethane Stimulates Exosomal Wnt11 Autocrine Signaling in Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells to Enhance Wound Healing. *Theranostics*, **7**, 1674-1688. <https://doi.org/10.7150/thno.18082>
- [33] Zhang, S., Chen, L., Zhang, G. and Zhang, B. (2020) Umbilical Cord-Matrix Stem Cells Induce the Functional Restoration of Vascular Endothelial Cells and Enhance Skin Wound Healing in Diabetic Mice via the Polarized Macrophages. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1561-x>
- [34] Song, Y., Dou, H., Li, X., Zhao, X., Li, Y., Liu, D., *et al.* (2017) Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 β -Primed Mesenchymal Stem Cells against Sepsis. *Stem Cells*, **35**, 1208-1221. <https://doi.org/10.1002/stem.2564>
- [35] Nie, W., Huang, X., Zhao, L., Wang, T., Zhang, D., Xu, T., *et al.* (2023) Exosomal miR-17-92 Derived from Human Mesenchymal Stem Cells Promotes Wound Healing by Enhancing Angiogenesis and Inhibiting Endothelial Cell Ferroptosis. *Tissue and Cell*, **83**, Article ID: 102124. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102124>
- [36] Miranda, J.P., Filipe, E., Fernandes, A.S., Almeida, J.M., Martins, J.P., De La Fuente, A., *et al.* (2015) The Human Umbilical Cord Tissue-Derived MSC Population Ucx[®] promotes Early Motogenic Effects on Keratinocytes and Fibroblasts and G-Csf-Mediated Mobilization of BM-MSCs When Transplanted *in Vivo*. *Cell Transplantation*, **24**, 865-877. <https://doi.org/10.3727/096368913x676231>
- [37] Lai, Y., Liu, X.H., Zeng, Y., *et al.* (2012) Interleukin-8 Induces the Endothelial Cell Migration through the Rac1/RhoA-p38MAPK Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **16**, 630-638.
- [38] Fong, C., Tam, K., Cheyyatraivendran, S., Gan, S., Gauthaman, K., Armugam, A., *et al.* (2013) Human Wharton's Jelly Stem Cells and Its Conditioned Medium Enhance Healing of Excisional and Diabetic Wounds. *Journal of Cellular Biochemistry*, **115**, 290-302. <https://doi.org/10.1002/jcb.24661>
- [39] Nissen, N.N., Polverini, P.J., Koch, A.E., *et al.* (1998) Vascular Endothelial Growth Factor Mediates Angiogenic Activity during the Proliferative Phase of Wound Healing. *The American Journal of Pathology*, **152**, 1445-1452.
- [40] Zhang, B., Wang, M., Gong, A., Zhang, X., Wu, X., Zhu, Y., *et al.* (2015) HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells*, **33**, 2158-2168. <https://doi.org/10.1002/stem.1771>
- [41] Wilkinson, H.N. and Hardman, M.J. (2020) Wound Healing: Cellular Mechanisms and Pathological Outcomes. *Open Biology*, **10**, Article ID: 200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- [42] Hu, J., Chen, Y., Huang, Y. and Su, Y. (2020) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Suppress Dermal Fibroblasts-Myofibroblasts Transition via Inhibiting the TGF- β 1/Smad2/3 Signaling Pathway. *Experimental and Molecular Pathology*, **115**, Article ID: 104468. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104468>
- [43] Li, M., Zhang, H., Wang, X., Chen, Z., Lin, X. and Zhu, W. (2021) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Dermal Fibrosis in a Murine Model of Bleomycin-Induced Scleroderma. *Stem Cells and Development*, **30**, 981-990. <https://doi.org/10.1089/scd.2021.0112>
- [44] Zhang, B., Shi, Y., Gong, A., Pan, Z., Shi, H., Yang, H., *et al.* (2016) HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3 ζ Orchestrates Self-Control of the Wnt Response via Modulation of YAP during Cutaneous Regeneration. *Stem Cells*, **34**, 2485-2500. <https://doi.org/10.1002/stem.2432>
- [45] Ding, D., Chang, Y., Shyu, W. and Lin, S. (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy. *Cell Transplantation*, **24**, 339-347. <https://doi.org/10.3727/096368915x686841>
- [46] Hoang, D.H., Nguyen, T.D., Nguyen, H., Nguyen, X., Do, P.T.X., Dang, V.D., *et al.* (2020) 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. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **7**, Article No. 119. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00119>
- [47] Abbaszadeh, H., Ghorbani, F., Derakhshani, M., Movassaghpour, A. and Yousefi, M. (2019) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Therapeutic Paradigm. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 706-717. <https://doi.org/10.1002/jcp.29004>
- [48] Yan, C., Xv, Y., Lin, Z., Endo, Y., Xue, H., Hu, Y., *et al.* (2022) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Accelerate Diabetic Wound Healing via Ameliorating Oxidative Stress and Promoting Angiogenesis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 829868. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.829868>