

网络出版时间:2026-06-08 14:47:09 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1086.R.20260608.1025.006

# 携载细胞外囊泡水凝胶在伤口愈合中的构建策略与应用前景

杨艳伟<sup>1</sup>,王 上<sup>2</sup>,霍利月<sup>1</sup>,张小琳<sup>1</sup>,张钰蓓<sup>1</sup>,汪雪峰<sup>1</sup>

(1. 江苏大学附属医院中心实验室,江苏 镇江 212001;2. 慈济国际中医学院,不列颠哥伦比亚省温哥华 V6H1G7)

doi:10.12360/CPB202511061

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2026)05-0817-08

中图分类号:R-05;R318.08;R64;R944.15

**摘要:**复杂伤口的有效治疗是临床重大挑战。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)在促进组织修复、调节免疫反应和加速伤口愈合方面展现出巨大潜力,但EVs在体内容易被快速清除,疗效受限。水凝胶能有效保护并延长EVs在伤口部位的滞留时间,通过响应pH、酶或活性氧(reactive oxygen species, ROS)等微环境信号实现EVs智能可控释放,为EVs的靶向与持续递送提供了理想的解决方案。该文综述了不同来源的EVs在伤口愈合中的作用及机制,其智能响应型载体系统的构建策略,以及在复杂伤口中的应用。

**关键词:**细胞外囊泡;水凝胶;智能响应;伤口愈合;复杂伤口;再生医学

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



皮肤是保护人体免受外部伤害的重要屏障。然而,在烧伤、糖尿病或合并感染等复杂临床条件下,愈合进程常会明显延迟甚至停滞,严重影响患者生活质量,给医疗系统带来沉重负担。传统伤口敷料可以吸收渗液保护伤口预防感染,但是难以调控复杂伤口微环境,不能有效促进创面愈合。因此,亟待开发能够响应伤口病理微环境、打破愈合障碍的新型治疗策略。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是由细胞分泌的一类纳米级膜泡结构,富含蛋白质、核酸和脂质等多种生物活性物质,是介导细胞间通信的关键信使<sup>[1]</sup>。来源于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、巨噬细胞等多种细胞的EVs已被证实具有抗炎、促血管生成、免疫调控、促进

成纤维细胞和角质形成细胞增殖与迁移等多重功能,可有效促进伤口愈合。但游离EVs易被创面渗液冲刷和酶解,导致EVs难以在伤口部位有效滞留,限制了EVs的临床转化及应用。

为应对上述问题,将EVs封装到具有良好生物相容性与可降解性的载体中,构建稳定、可控的EVs递送系统。在各类载体中,水凝胶具有三维多孔结构、高含水率和优异的生物相容性等特性,是负载并保护EVs的理想平台。将EVs载入水凝胶基质,不仅能有效延长其在创面的滞留时间,还能较好地维持EVs结构和功能完整性,增强其生物学活性<sup>[2]</sup>。基于水凝胶的EVs递送系统为复杂、难愈性创面的临床治疗提供了更具前景的解决方案。

本文旨在综述用于伤口愈合的EVs来源与作用机制、载EVs水凝胶的构建方法及其智能响应机制,并探讨其在复杂伤口愈合中的应用。以期开发新的伤口修复方法提供理论参考和新思路。

## 1 用于伤口愈合的EVs主要来源

EVs是由细胞主动或被动释放的膜性结构,广泛存在于体内各种生理和病理环境中。根据其生物发生机制分为三种亚型:外泌体,源于细胞内“内体-多囊泡体”途径,多囊泡体与细胞膜融合后释放,多呈杯状或球形,膜表面富含CD9、CD63等四跨膜蛋白,可携带核酸、蛋白质等活性分子,在伤口愈合中通过传递生长因子等,调控细胞增殖与炎症反应;微囊泡,由细胞膜直接出芽、脱落形成,无需内体途径,形态不规则,膜成分与亲代细胞膜相似,富含整合素,可参与创面止血、肉芽组织形成;凋亡小体,由凋亡细胞破裂产生,内部含染色质片段、细胞器等,膜暴露磷脂酰丝氨酸,能被吞噬细胞清除以避免炎症扩散,为组织重塑创造有利条件。如图1所示,EVs有多种细胞来源,在伤口愈合的炎症调控、组织再生、瘢痕抑制等环节展现出差异化优势。

**1.1 干细胞来源** 干细胞具有自我更新与多向分化潜能,目前用于伤口愈合研究的干细胞EVs主要来源于MSCs、胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)及诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)。MSCs可以从骨髓、脂肪、脐带、胎盘等多种组织中分离获取。MSC-EVs可携带丰富的生长因子(如VEGF、bFGF)、抗炎细胞因子(如IL-10、TGF- $\beta$ )及功能性miRNA(如miR-21、miR-126),这些分子可直接调控伤口微环境中的细胞行为。毕迦琦等<sup>[3]</sup>研究发现,脂肪MSCs外泌体在皮肤炎症与屏障修复中展现出应用潜力,其可通过上调紧密连接蛋白表达,修复皮肤屏障,并抑制TSLP和IL-33等促炎因子,缓解特异性皮炎症状。此外,MSC-EVs的来源可及性高,脂肪MSCs可通过脂肪抽吸术便捷获取,脐

收稿日期:2026-01-13,修回日期:2026-04-02

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 81871243);江苏省社会发展项目(No BE2017697);江苏省“六大人才高峰”项目(No WSN-009);镇江市中医妇科病临床医学研究中心开放课题(No SS202204-KFB02)

作者简介:杨艳伟(2001-),女,硕士生,研究方向:炎症与创伤修复及机制,E-mail: yyw0924@163.com;  
汪雪峰(1973-),女,博士,研究员,博士生导师,研究方向:炎症性疾病的免疫调节及机制,通信作者,E-mail: xuefengwang@ujs.edu.cn

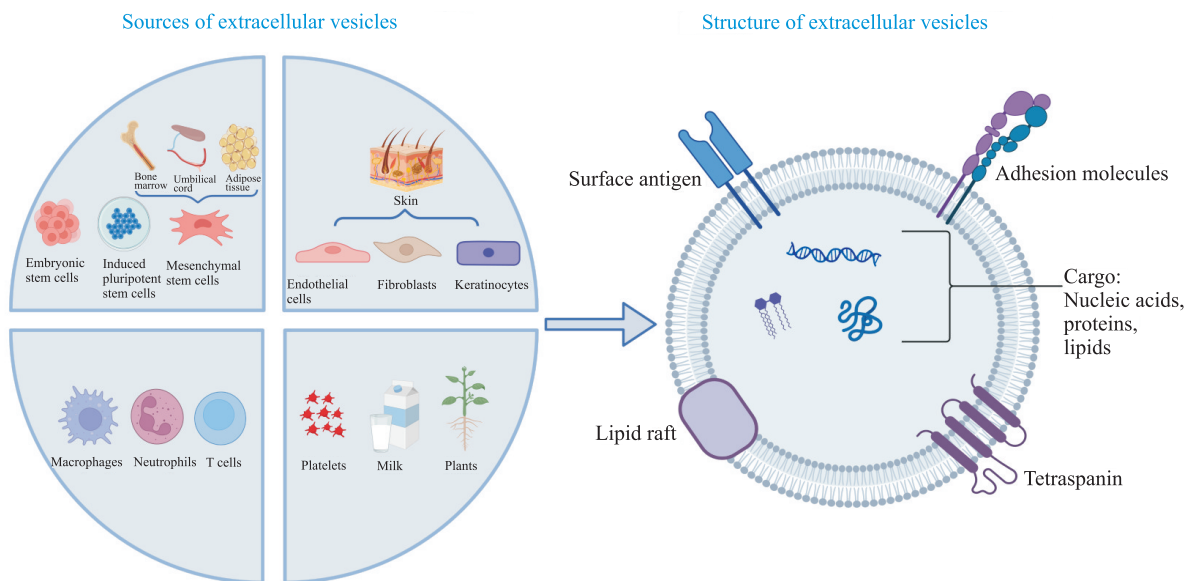


Fig 1 Sources and structure of extracellular vesicles for wound healing

Extracellular vesicles are structurally based on a lipid bilayer membrane, with antigens and adhesion molecules on the membrane surface, and carry molecules such as nucleic acids, proteins, and lipids within their interior.

带MSCs则来自废弃脐带组织,伦理争议小,且可通过体外扩增实现规模化培养,为批量制备EVs提供可能。近年来研究发现,通过预处理手段可进一步优化MSC-EVs的伤口修复功能。槲皮素预处理的人脐带MSCs外泌体在糖尿病大鼠皮肤伤口模型中,展现出比普通外泌体更强的促成纤维细胞增殖、迁移和胶原合成的能力,加速伤口愈合<sup>[4]</sup>。此外,有研究表明ESC来源的外泌体富含的miR-200a能够靶向抑制Kelch样ECH相关蛋白1表达,从而解除对核因子E2相关因子2的抑制作用,激活抗氧化应激通路。这一机制不仅逆转了血管内皮细胞的衰老相关表型,而且促进了老龄小鼠压疮模型愈合过程,为衰老相关难愈性创面提供了靶向干预策略<sup>[5]</sup>。但因其来源涉及胚胎伦理争议,临床应用受到严格限制。相比之下,iPSC来源EVs(iPSC-EVs)通过体细胞重编程获得,从而规避了胚胎来源的伦理问题,但其临床级细胞系的建立与应用仍须遵循严格的伦理规范。Levy等<sup>[6]</sup>研究表明,iPSC-EVs通过诱导M2型巨噬细胞极化,营造抗炎免疫微环境,在糖尿病皮肤损伤模型中有效促进再上皮化并抑制瘢痕形成。此外,iPSC作为来源细胞具备良好的扩增稳定性,为其规模化生产奠定了基础。

**1.2 免疫细胞来源** 免疫细胞来源的EVs主要通过调控伤口炎症微环境参与修复过程。巨噬细胞在伤口愈合中具有表型可塑性:即从早期促炎M1表型向后期抗炎M2表型转换。M2型巨噬细胞来源的外泌体通过重编程巨噬细胞表型来调控免疫微环境,从而抑制伤口愈合中的炎症反应。Kim等<sup>[7]</sup>研究表明,M2巨噬细胞来源外泌体通过递送CCL22、CCL24及MFG-E8等因子,诱导体内巨噬细胞表型由M1向M2转换,重塑损伤局部免疫微环境,加速炎症消退和组织再生。

除巨噬细胞外,调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)

与中性粒细胞来源的EVs也为伤口愈合提供促修复作用。脐带血Treg来源外泌体一方面可被单核细胞特异性摄取,通过驱动其向M2表型极化来调节炎症;另一方面可直接促进成纤维细胞与内皮细胞的迁移活性。在糖尿病伤口模型中,其可下调IL-6表达、提升M2巨噬细胞比例,并明显促进伤口愈合。中性粒细胞来源微囊泡被成纤维样滑膜细胞内化后,可下调TNF- $\alpha$ 诱导的IL-5、IL-8等促炎因子表达,提示其具有抗炎潜力,但在皮肤伤口模型中的效果和安全性尚待验证<sup>[8]</sup>。

**1.3 体细胞来源** 体细胞来源的EVs在伤口修复的多个环节中扮演关键角色。角质形成细胞来源EVs能通过多种机制协同,促进修复。研究表明,角质形成细胞微囊泡可激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶等信号通路,其中,ERK1/2通路的激活对驱动基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)的高表达尤为关键,可促进基质重塑与细胞迁移。此外,角质形成细胞微囊泡可上调成纤维细胞的IL-6表达,下调 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)表达,提示其在促进修复的同时可能抑制过度的纤维化表型。内皮祖细胞来源的外泌体中miR-182-5p通过靶向结合PPARG mRNA的3'UTR并抑制其表达,解除PPARG对细胞增殖的抑制,并进一步调控下游MMP-1、纤维连接蛋白1等与细胞黏附、迁移相关基因的表达,从而促进糖尿病创面内皮细胞增殖,加速糖尿病创面的愈合过程。成纤维细胞来源EVs也积极参与伤口修复调控。人真皮成纤维细胞来源的EVs可通过调控早期生长因子的动态释放,增强成纤维细胞与角质形成细胞间通信,从而促进伤口愈合,为皮肤再生提供了一种潜在的无细胞治疗策略。

**1.4 其他特殊来源** 除上述三类传统来源外,血小板、牛

奶、植物等非细胞或异体组织来源的EVs,因具有获取成本低、规模化潜力大或伦理争议小的优势,成为伤口愈合EVs来源的创新探索方向,为临床转化提供了多样化选择。

## 2 EVs在伤口愈合各阶段的作用机制

伤口愈合是一个连续且有序的生理病理过程,这一过程通常包括4个重叠的阶段:止血期、炎症期、增殖期及重塑期,EVs通过携带特异性分子“货物”,在不同阶段发挥精准调控作用(Fig 2)。

**2.1 止血期** 在皮肤损伤后的止血期,血小板活化和凝血系统的启动是防止进一步出血和建立临时伤口基质的关键步骤。EVs在伤口愈合止血期发挥关键作用,如富血小板血浆外泌体(platelet-rich plasma exosomes, PRP-Exos),富含血小板源性生长因子、血管内皮生长因子等,可激活凝血通路加速止血。研究显示,PRP-Exos能明显缩短活化部分凝血活酶时间,增强血液凝固能力,在大鼠断尾和肝损伤模型中,载PRP-Exos的氧化海藻酸钠-明胶水凝胶可将止血时间缩短至约30 s,减少出血量<sup>[9]</sup>。

**2.2 炎症期** 炎症期是机体清除病原体及坏死组织的关键

阶段,过度或持续炎症会阻碍愈合进程。EVs在伤口愈合的炎症期通过精准调控免疫细胞表型、抑制过度促炎反应,以及协同激活修复相关信号通路,成为促进炎症消退与愈合启动的关键介质。研究表明,人脐带MSCs外泌体通过下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子并上调IL-10,抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路过度激活,减少烧伤引起的炎症;在糖尿病伤口中,可诱导中性粒细胞向抗炎促修复的N2表型极化,逆转糖尿病伤口的慢性炎症状态。此外,巨噬细胞来源的外泌体通过其携带的miR-21-3p特异性抑制磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达,激活PI3K/AKT信号通路,上调VEGF表达,促进血管生成。同时下调NF- $\kappa$ B通路中的关键激酶IKK $\beta$ ,减少TNF- $\alpha$ 和IL-6的分泌,缓解高糖诱导的内皮细胞炎症反应,为伤口愈合由炎症期向增殖期过渡创造条件<sup>[10]</sup>。综上所述,EVs通过多细胞、多通路的协同调控,为逆转过度炎症、启动有序修复提供了高效的无细胞治疗策略。

**2.3 增殖期** 增殖期是创面填补缺损的关键阶段,主要包括成纤维细胞增殖与胶原合成、上皮细胞迁移与再上皮化,

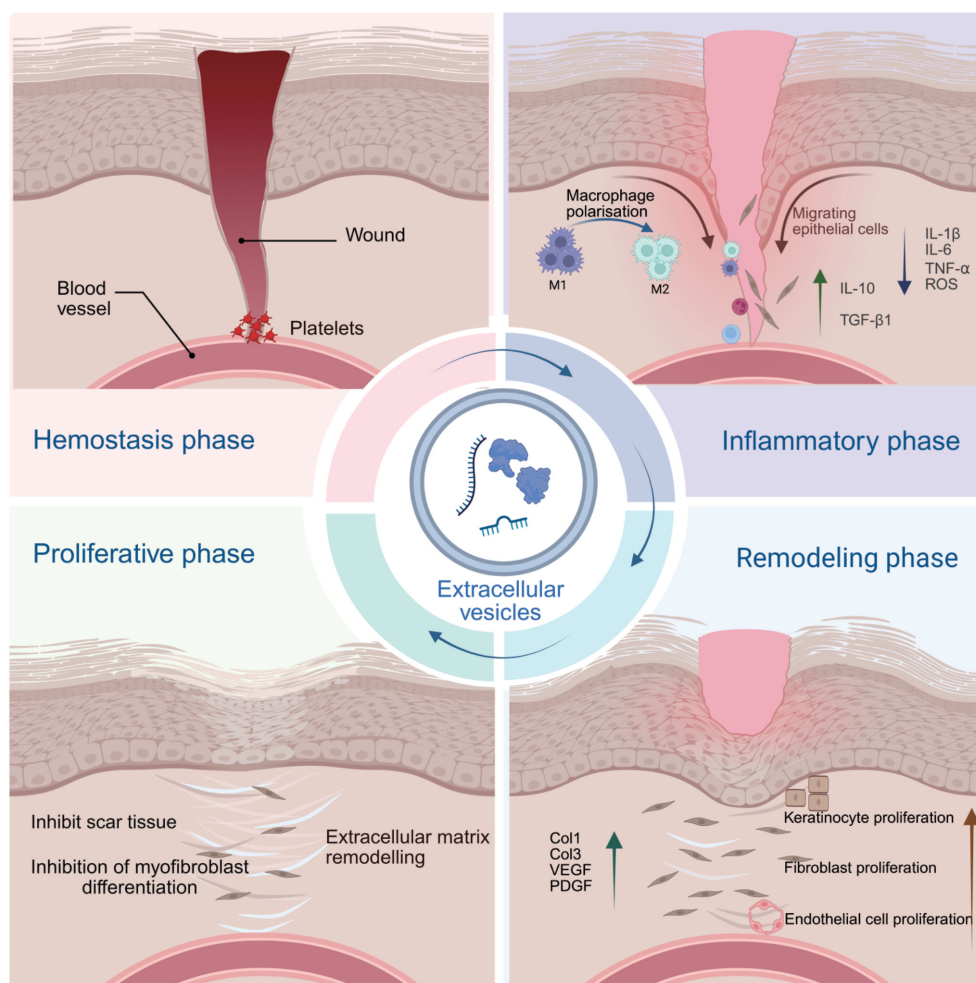


Fig 2 Extracellular vesicles promote wound healing

IL-1 $\beta$ : interleukin-1 beta; IL-6: interleukin-6; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor-alpha; ROS: reactive oxygen species; IL-10: interleukin-10; TGF- $\beta$ 1: transforming growth factor-beta 1; Col1: type I collagen; Col3: type III collagen; VEGF: vascular endothelial growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor.

以及新生血管形成。EVs作为细胞间通信的关键介质,通过调控成纤维细胞、角质形成细胞及血管内皮细胞的功能,协同推动组织再生。成纤维细胞是创面细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成的主要细胞,Wu等<sup>[11]</sup>研究表明,成纤维细胞EVs可明显促进成纤维细胞的增殖与迁移,并通过上调MMP1、MMP3和Ⅲ型胶原蛋白(type Ⅲ Collagen, Col3)等基因表达,增强胶原合成与ECM重塑。最新研究发现一种新型EV——迁移体(migrasome),成纤维细胞在迁移过程中释放富含CXCL12等信号分子,能通过旁分泌方式促进周围细胞迁移与血管生成,从而加速创面愈合<sup>[12]</sup>。再上皮化是创面闭合的标志之一。人脐血血浆来源外泌体通过递送miR-21-3p至成纤维细胞和内皮细胞,通过抑制PTEN与Sprouty同源物1基因的表达,从而解除两者对PI3K/Akt和ERK1/2通路的抑制,增强细胞的增殖与迁移,为加速伤口再上皮化提供支撑。新生血管形成是创面获得营养与氧气的前提。脂肪干细胞来源的凋亡囊泡通过抑制内皮细胞铁死亡来促进血管生成,并加速糖尿病伤口愈合。人iPSC来源的MSCs外泌体(hiPSC-MSC-Exos)同样可促进血管内皮细胞的增殖与血管网络形成,提升创面血管密度与成熟度。综上,EVs通过多通路、多靶点协同调控成纤维细胞、角质形成细胞及血管内皮细胞行为,促进伤口愈合增殖期组织再生。

**2.4 重塑期** 在创面修复的重塑期,EVs通过调控ECM的代谢平衡,表现出明显抗瘢痕能力。主要通过抑制关键促纤维化信号通路,减少胶原的过度沉积与异常排列。Zhang等<sup>[13]</sup>研究表明,人脐带血MSCs来源的外泌体可通过递送miR-21-5p与miR-125b-5p,靶向TGF- $\beta$ 受体,阻断TGF- $\beta$ 信号通路活化,减少肌成纤维细胞分化,抑制I型胶原过度产生,促进胶原纤维有序分布,实现ECM的健康重塑。脂肪来源的MSCs外泌体富含miR-192-5p,可靶向IL-17RA并抑制下游Smad2/3磷酸化,下调 $\alpha$ -SMA、Col1及Col3的表达,抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,减轻胶原异常沉积。综上,EVs通过多途径协同干预纤维化信号通路,是防止伤口愈合过程中疤痕形成的新策略。

### 3 水凝胶载EVs构建策略与智能响应方式

**3.1 水凝胶为EVs提供保护性微环境** EVs用于伤口修复临床转化中的修复效能受多方面制约:天然EVs易被酶降解失活,对创面靶向效率低,局部应用易随创面渗出液流失,且其囊泡结构易受损,导致EVs功能发挥不稳定。为了克服上述局限,水凝胶作为一种新兴的生物材料,为EVs发挥生物学功能提供了一种理想微环境。水凝胶是由亲水聚合物构成的三维网络结构,含水量高,具有优异的透气性和有效吸收伤口渗出液的能力。此外,它们还可以模仿天然组织的组成和机械属性,为细胞迁移和组织再生提供足够的空间和机械支持。相较于脂质体、纳米颗粒等其他EVs载体,水凝胶在生物相容性与创面适配性上具有明显优势:水凝胶的成分与人体ECM成分相似,可减少载体自身对创面的刺激;且可根据创面形状实现原位覆盖,避免EVs随创面渗出液流失。这些特性使水凝胶成为当前EVs创面递送的优选载体。

#### 3.2 载EVs的构建策略

**3.2.1 共混交联策略:先混合后交联** 该策略将EVs与水凝胶前体材料预先混合,再通过引入交联剂或改变物理条件诱导凝胶化。EVs在交联过程中被封装于水凝胶网络中,形成均匀分布的复合体系。该方法的优点在于可实现EVs高效可控负载。Galbiati等<sup>[14]</sup>将EVs均匀混合于甲基丙烯酸酯化明胶(GelMA)前体溶液中,随后通过紫外线引发交联,实现EVs持续释放,并促进皮肤再生。然而,因紫外照射、某些化学交联剂可能对EVs生物学活性造成不利影响,所以在实施过程中需优化交联参数,选择生物相容性良好的交联方式,以最大程度保持EVs的功能完整性。

**3.2.2 后载入策略:先交联后负载EVs** 该策略也通常被称为“呼吸法”,先将水凝胶前体材料在适宜条件下(如紫外线、化学交联剂)诱导形成三维网络结构,再进行脱水处理,以使水凝胶孔隙中的水分排出,然后将脱水后的水凝胶浸入含有EVs的溶液中。在水凝胶重新吸水膨胀的过程中,EVs随溶液进入凝胶内部孔隙,从而实现EVs负载。该方法的优势在于操作简便,避免交联过程对EVs活性的潜在影响。Han等<sup>[15]</sup>开发了一种用于伤口愈合的水凝胶,他们先通过紫外光激发交联合成水凝胶基质,然后将骨髓细胞来源的EVs溶液直接滴加至水凝胶表面,实现EVs物理吸附和缓慢释放,加速全皮层缺损创面模型的愈合。该策略的有效性主要取决于水凝胶的孔隙结构与表面物理化学性质。良好的孔隙连通性是确保EVs在凝胶内部有效传输与均匀分布的前提。若孔隙连通性不佳,即便孔径很大,EVs也难以有效进入水凝胶内部。同时,表面电荷作为另一个核心因素,使EVs与凝胶骨架之间通过静电相互作用,可以通过设计与EVs表面电荷相反的水凝胶网络,增强水凝胶对EVs的吸附能力,这不仅能提高EVs的负载效率,也是防止EVs早期突释、实现EVs长效缓释的核心机制。

**3.2.3 原位构建策略** 原位构建是指将EVs与可交联的水凝胶前体溶液混合,施加特定触发条件后,在应用部位发生从溶液到凝胶的转变,将EVs原位封装于三维凝胶网络的技术。Zhou等<sup>[16]</sup>利用Pluronic F-127的温敏特性(4℃为流动液体,37℃生理温度下快速凝胶化),将人脂肪MSCs外泌体负载于温敏凝胶中,延长外泌体滞留时间,减少给药频率。该策略的核心优势在于,能使水凝胶完美贴合不规则的组织创面,实现EVs在病灶部位的长效和可控释放(Fig 3)。

**3.3 智能响应型载EVs水凝胶的调控方式** 智能响应型水凝胶能够感知伤口区域特有的微环境信号或外界施加的物理刺激,并发生溶胀、收缩或降解等结构变化,精准调控EVs释放,进一步放大EVs的修复效能,为复杂伤口的治疗提供新思路。根据刺激源的不同,可分为内部微环境响应和外部物理刺激响应两大类(Tab 1)。

**3.3.1 内部微环境响应型调控** pH响应型调控:伤口处由于糖酵解增强和细菌代谢产物积累,微环境通常呈弱酸性。pH响应型水凝胶利用这一特征,由含对pH敏感的基团或化学键的聚合物构建。酸性条件下,这些基团会发生质子化/去质子化,或敏感键发生断裂,导致水凝胶网络结构解交联或剧烈溶胀,加速EVs释放。例如,Yang等<sup>[17]</sup>构建的水凝胶

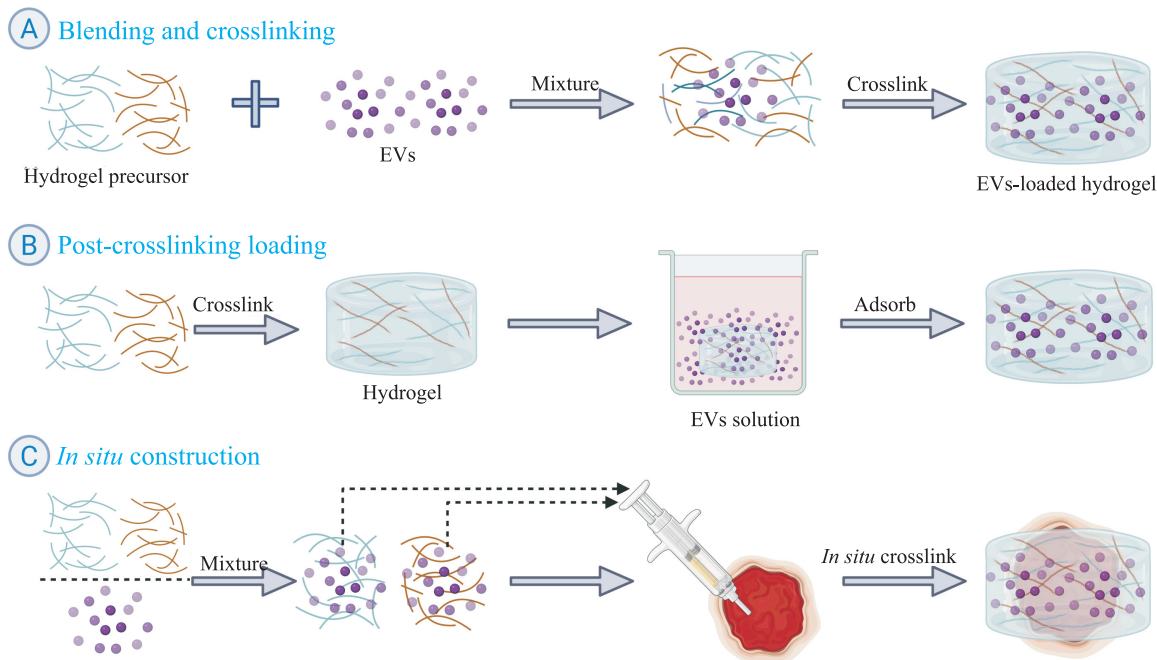


Fig 3 Construction methods of extracellular vesicle-loaded

A: Blending and crosslinking strategy: The hydrogel precursor solution is mixed with EVs prior to crosslinking; B: Post crosslinking loading: EVs are loaded into the pre-formed hydrogel after crosslinking; C: *In situ* construction: EVs and the hydrogel form simultaneously at the application site.

Tab 1 Characteristics and comparison of smart responsive EV-loaded hydrogel systems

| Response type                       | Trigger signal                      | Main advantages                                                                                | Limitations                                                                                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Internal microenvironment response  |                                     |                                                                                                |                                                                                               |
| pH response                         | Acidic pH                           | Direct response to the acidic microenvironment of infected/diabetic wounds                     | Limited specificity (small pH gradient between normal tissue and wounds)                      |
| Enzyme response                     | Specific protease overexpression    | High specificity; release behavior synchronized with tissue remodeling activities              | High peptide synthesis cost; varying enzyme expression levels across individuals/wound stages |
| ROS response                        | High reactive oxygen species levels | Scavenges harmful ROS; Synergistic anti-inflammatory and pro-repair effects                    | May cause premature/rapid release of EVs                                                      |
| Glucose response                    | High glucose in diabetic wounds     | Specifically targets diabetic wounds; enables glucose-concentration-dependent release kinetics | Narrow applicability (only for diabetes-related wounds)                                       |
| External physical stimulus response |                                     |                                                                                                |                                                                                               |
| Light response                      | Near-infrared light irradiation     | High release precision; unaffected by changes in the internal wound environment                | Limited tissue penetration depth                                                              |
| Temperature response                | Temperature change                  | Convenient triggering, enables on-site delivery                                                | Susceptible to interference from ambient temperature fluctuations                             |

以氧化普鲁兰和羧甲基壳聚糖通过席夫碱键交联,将外泌体均匀包埋于三维网络中。席夫碱键在中性环境下结构稳定,而处于伤口酸性环境时,席夫碱键则会断裂导致水凝胶降解,触发外泌体释放。糖尿病小鼠模型中,该水凝胶可有效下调炎症因子表达,促进M2型巨噬细胞极化,增强血管新生,明显加快创面愈合<sup>[17]</sup>。

酶响应型调控:伤口愈合过程,尤其是慢性伤口,通常伴随特定蛋白酶如MMP-2、MMP-9及组织蛋白酶等过度表达。酶响应型水凝胶通过将这些酶的底物多肽序列作为交联剂整合到水凝胶网络中,当水凝胶暴露于高酶浓度的伤口环境时,多肽交联点被特异性切割,网络结构被破坏,进而实现EVs的定点、定时释放。Meng等<sup>[18]</sup>针对糖尿病慢性创面持

续高表达MMP-9的特点,设计了一种可注射的MMP-9响应水凝胶。当MMP-9浓度升高时,水凝胶中敏感的PVGLIG肽段被酶切,交联网络解离,释放出包埋的M2巨噬细胞源外泌体,诱导抗炎型M2巨噬细胞极化。

ROS响应型调控:伤口早期会大量生成ROS,形成持续的氧化应激微环境,成为阻碍创面正常愈合的关键病理因素之一。研究者开发了具有ROS响应能力的水凝胶,其中引入硫醚、硒或芳基硼酸酯等可被高水平ROS氧化的活性基团,引起聚合物链断裂或凝胶网络亲、疏水性变化,实现内部包裹EVs的靶向释放。且其响应过程本身可不断消耗创面局部过量的ROS,有效缓解氧化应激水平,为组织再生创造更适宜的微环境。Wang等<sup>[19]</sup>开发了一种多功能ROS响应型水

凝胶,通过硫缩酮键作为ROS敏感连接桥,在实现干细胞外泌体自适应释放的同时,持续清除创面ROS,促进感染的糖尿病伤口愈合。

**葡萄糖响应型调控:**葡萄糖响应型水凝胶利用糖尿病创面的高糖微环境,通过葡萄糖与苯硼酸形成可逆酯键,实现外泌体的按需释放。Yuan等<sup>[20]</sup>研制的由透明质酸甲基丙烯酸酯、壳聚糖甲基丙烯酸酯与3-甲基丙烯酸酞基苯硼酸(MPBA)构建的水凝胶,其中MPBA的苯硼酸基团可与葡萄糖特异性结合。在高糖环境中,该结合破坏水凝胶内硼酸键,增大孔径并加速外泌体释放,促进M2型巨噬细胞极化、血管新生及胶原沉积,加速糖尿病小鼠创面愈合。

**3.3.2 外源性刺激响应型调控** **光响应型调控:**携带EVs的光响应型智能水凝胶凭借光信号的精准调控,实现EVs在糖尿病或感染性创面中的精准释放与功能放大。Li等<sup>[21]</sup>开发的抗肿胀水凝胶系统,创新性整合M2巨噬细胞外泌体与光热效应,用于糖尿病伤口愈合。该水凝胶在光刺激下可实现高效光热转换:一方面通过光热效应调节伤口局部微环境温度,抑制过度炎症反应以减轻肿胀;另一方面触发水凝胶网络结构变化,实现M2巨噬细胞外泌体可控释放,调控巨噬细胞极化。

**温度响应型调控:**携带EVs的温度响应型水凝胶通过体温或外源热触发实现EVs可控释放,调控伤口修复进程。Yu等<sup>[22]</sup>研制的一种温敏水凝胶,室温下呈流体态,37℃时快速凝胶,可持续释放人脐静脉内皮细胞来源外泌体,促进成纤维细胞增殖迁移,增加伤口血管生成与胶原沉积,加速糖尿病大鼠伤口愈合。

**智能响应型水凝胶**负载EVs,借助其对内外环境刺激的精确反应,实现伤口部位EVs的按需释放,极大改善了EVs的生物利用度与治疗效率,通过调节创面微环境,可实现对复杂伤口愈合过程的多功能、智能化调节,具有较强的临床转化潜力。

#### 4 携带EVs的多功能水凝胶在复杂伤口愈合中的应用

复杂伤口属于临床创面修复领域的难题,具有难修复性、病因复杂性及高复发性,常规治疗难以实现组织结构与功能的同步修复<sup>[23]</sup>。其常伴随持续性炎症、ECM代谢异常等病理改变,单一疗法因无法同步干预多重病理环节,修复效果受限<sup>[23]</sup>。而携带EVs的多功能水凝胶融合EVs生物活性与水凝胶支架特性,可实现对复杂创面的多靶点协同增效修复。本文以慢性糖尿病伤口、感染伤口和烧伤伤口为例,介绍携带EVs的多功能水凝胶促进伤口愈合的作用机制与应用潜力,以期对复杂伤口敷料的设计优化与临床应用转化提供理论参考和实践依据。

**4.1 慢性难愈合伤口** 糖尿病足溃疡是典型的慢性难愈合伤口,其高血糖微环境会引发促炎细胞因子分泌、ROS积累、免疫紊乱及血管生成受损,导致伤口迁延不愈。针对上述问题,开发能持续释放EVs的水凝胶递送系统是关键研究方向。针对慢性伤口氧化应激与免疫紊乱问题,Wang等<sup>[24]</sup>设计出一种载镁( $Mg^{2+}$ )掺杂生物活性玻璃-EVs的水凝胶。 $Mg^{2+}$ 与EVs协同抑制NF- $\kappa$ B通路,促进M2巨噬细胞极化,同

时激活HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路促进血管生成;其光热性能还可在近红外光下物理抗菌,营造无菌低炎症微环境。此外,通过工程化改造,将表面富含唾液酸化路易斯X糖原(sialyl Lewis X, sLeX)的糖工程化EVs被负载于抗菌水凝胶中,可靶向结合伤口内皮细胞的E-选择素,提升EVs摄取效率,进而缓解炎症、增强血管生成。携带EVs的多功能水凝胶通过微环境响应释放、生物活性协同以及靶向改造,可同步解决慢性伤口的炎症、感染与血管生成不足等问题,为临床治疗提供多元化方案。

**4.2 感染性伤口** 感染性伤口因耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、铜绿假单胞菌、大肠杆菌等致病菌定植,引发过度炎症、组织坏死,导致伤口愈合缓慢,甚至引发败血症,是临床伤口管理的核心难题。携带EVs多功能水凝胶凭借抗菌性、生物活性分子控释能力,以及促组织再生作用,可作为感染伤口的高效治疗方案。为了满足感染伤口的快速覆盖与持续给药需求,He等<sup>[25]</sup>构建了甲基丙烯酸改性氧化透明质酸(OHAMA)-聚 $\epsilon$ -L-赖氨酸(EPL)双网络水凝胶喷雾,负载MSCs来源EVs。EPL作为一种抗菌肽,通过破坏细菌细胞膜,在研究中表现出对MRSA和大肠杆菌的抗菌效果;OHAMA的pH响应降解特性可在伤口酸性环境中缓慢释放EVs,避免其被快速清除。在MRSA感染小鼠全层皮肤伤口模型中,该凝胶明显提高伤口闭合率,促进血管生成、胶原沉积及炎症缓解,兼具抗感染与促修复功能。根据感染伤口pH下降与ROS积累的微环境特点,Chen等<sup>[26]</sup>构建了一种PF127-(CHO)<sub>2</sub>羧甲基壳聚糖/没食子酸(GA)基pH/ROS双响应水凝胶,负载人脐带MSCs EVs。在感染早期,酸性环境可加速水凝胶降解,释放EVs与GA,协同发挥抗菌、抗氧化、抗炎作用,促进小鼠MRSA感染的全层皮肤伤口愈合。此外,针对细菌外毒素损伤,Tan等<sup>[27]</sup>从蒲公英汁液中提取出可特异性结合金黄色葡萄球菌外毒素的EVs样纳米颗粒(TH-EVNs),将其嵌入明胶甲基丙烯酸酯水凝胶后,可在体内持续释放TH-EVNs,促进感染伤口再上皮化与胶原沉积。携带EVs水凝胶通过整合抗菌、抗炎、促修复等多种功能,有效应对细菌感染,响应伤口微环境变化,有望成为治疗感染伤口的重要工具。

**4.3 烧伤伤口** 烧伤是一种常见且严重的创伤类型,治疗难度大,愈后易形成瘢痕,严重影响患者生活质量。在烧伤早期,细菌感染和ROS大量生成是主要挑战。Zhao等<sup>[28]</sup>设计的双层智能水凝胶,内层负载诱导发光型光敏剂功能化的脂肪干细胞纳米囊泡,光照下产生ROS杀菌;外层通过ROS清除基团减轻氧化应激,在感染型烧伤模型中加速再上皮化,可明显缩短愈合时间。Chen等<sup>[29]</sup>研制的基于点击化学交联的羧甲基壳聚糖水凝胶具有pH响应性,可在感染微环境中加速释放囊泡,高效抑制金黄色葡萄球菌,同时促进血管生成与创面愈合。为满足烧伤创面无瘢痕愈合需求,Liu等<sup>[30]</sup>把antagomiR-192-5p(ant-192)载入MSC来源外泌体中,将工程化外泌体封装在由GelMA和MXene纳米片组成的复合水凝胶中,缓释ant-192,发挥抗炎特性,促进上皮化和烧伤伤口愈合,为烧伤伤口闭合提供了一种新的治疗方法。负

载EVs多功能水凝胶在烧伤治疗中展现出广阔的应用前景,通过整合抗菌、免疫调节与抗纤维化功能,调节烧伤创面复杂的病理微环境,促进创面快速、无瘢痕愈合。

## 5 总结与展望

既往研究系统揭示了EVs在伤口愈合中的重要作用。干细胞、免疫细胞、体细胞等多种来源的EVs作为关键信使,递送其携带的蛋白质、核酸及脂质等功能性分子,精准调控伤口愈合的止血、炎症、增殖及重塑阶段的愈合过程,为无细胞治疗提供了新视角。为解决EVs在体内应用中存在的靶向性差、易被微环境降解等挑战,研究者引入以水凝胶为基础的递送与智能化响应策略,实现了EVs在伤口部位按需可控释放,提高了创面治疗效率。但携带EVs水凝胶的临床转化仍面临挑战,首先,EVs的规模化生产、质量控制及安全性评估是当前研究瓶颈,尤其是外泌体的异质性,给临床转化带来巨大挑战。因此,未来可通过基因编辑、代谢标记或膜修饰等技术对EVs进行工程化改造,提高其靶向性、稳定性及货物装载效率;同时建立基于促血管生成、抗炎活性等功能指标的EVs效价评价体系,结合多组学分析,明确关键活性成分,为质量控制提供科学依据。其次,目前广泛使用的临床前动物模型难以充分模拟人类糖尿病足、大面积烧伤等复杂伤口的病理特征,导致治疗效果的预测效力和临床转化价值受限;未来需推动人源化动物模型、3D全层皮肤类器官及复杂伤口模型的应用,更精准地模拟人类伤口病理特征与免疫微环境,提高临床转化预测价值。此外,智能水凝胶的响应灵敏度、生物降解性与EVs释放动力学的匹配关系仍需系统优化,以实现更精准的时空控释。未来可通过整合多种微环境信号与外部触发方式,构建动态反馈释放系统,优化水凝胶交联网络设计,实现个体化治疗。综上所述,携带EVs的多功能水凝胶系统在伤口修复领域展现出广阔的应用前景,随着技术不断进步,其有望成为新型伤口愈合治疗策略,为临床提供更有效、安全的治疗方案。

## 参考文献:

- [1] Takahashi Y, Takakura Y. Extracellular vesicle-based therapeutics: Extracellular vesicles as therapeutic targets and agents[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, **242**:108352.
- [2] Gounden V, Singh M. Hydrogels and wound healing: current and future prospects[J]. *Gels*, 2024, **10**(1):43.
- [3] 毕迦琦, 王昭, 王炳坤, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体抑制特异性皮炎的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2025, **41**(6):1148-57.
- [3] Bi J Q, Wang Z, Wang B K, et al. Mechanism of adipose mesenchymal stem cell exosomes inhibiting atopic dermatitis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, **41**(6):1148-57.
- [4] Wu S, Zhou Z, Li Y, et al. Pretreatment of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes with quercetin enhances the healing of diabetic skin wounds by modulating host-microbiota interactions[J]. *Int J Nanomed*, 2024, **19**:12557-81.
- [5] Chen B, Sun Y, Zhang J, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, **10**(1):142.
- [6] Levy D, Abadchi S N, Shababi N, et al. Induced pluripotent stem cell-derived extracellular vesicles promote wound repair in a diabetic mouse model via an anti-inflammatory immunomodulatory mechanism[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, **12**(26):e2300879.
- [7] Kim H, Wang S Y, Kwak G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing[J]. *Adv Sci*, 2019, **6**(20):1900513.
- [8] Zhan D, Cross A, Wright H L, et al. Internalization of neutrophil-derived microvesicles modulates TNF $\alpha$ -stimulated proinflammatory cytokine production in human fibroblast-like synoviocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(14):7409.
- [9] Sun D, Yu H, Shen H, et al. Sodium alginate hydrogel platelet rich plasma exosome loaded for synergistic hemostasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, **311**(Pt 1):143447.
- [10] Li M, Wang T, Tian H, et al. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti-inflammation effects in a diabetic rat model[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, **47**(1):3793-803.
- [11] Oh E J, Gangadaran P, Rajendran R L, et al. Extracellular vesicles derived from fibroblasts promote wound healing by optimizing fibroblast and endothelial cellular functions[J]. *Stem Cells*, 2021, **39**(3):266-79.
- [12] Zhou H, Zhang Z, Liu Z, et al. Single-cell analysis reveals fibroblast-derived migrasomes as CXCL12 carriers promoting skin wound repair[J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, **14**(6):e70112.
- [13] Zhang Y, Pan Y, Liu Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- $\beta$  receptor inhibition[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, **12**(1):434.
- [14] Galbiati M, Maiullari F, Ceraolo M G, et al. Bioactive hydrogel supplemented with stromal cell-derived extracellular vesicles enhance wound healing[J]. *Pharmaceutics*, 2025, **17**(2):162.
- [15] Han Z, Dong L, Li A, et al. Efficient angiogenesis-based wound healing through hydrogel dressing with extracellular vesicles release[J]. *Mater Today Bio*, 2022, **16**:100427.
- [16] Zhou Y, Zhang X L, Lu S T, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, **13**(1):407.
- [17] Yang P, Ju Y, Shen N, et al. Exos-loaded gox-modified smart-response self-healing hydrogel improves the microenvironment and promotes wound healing in diabetic wounds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(7):e2403304.
- [18] Meng H, Su J, Shen Q, et al. A smart MMP-9-responsive hydrogel releasing M2 macrophage-derived exosomes for diabetic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(10):2404966.
- [19] Wang X, Dong J, Kang J, et al. Self-adaptive release of stem cell-derived exosomes from a multifunctional hydrogel for accelerating MRSA-infected diabetic wound repair[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, **147**(19):16362-78.

- [20] Yuan W, Huang C, Deng W, et al. Hyaluronic acid methacryloyl/chitosan methacryloyl/3-methacrylamidophenylboronic acid multifunctional hydrogel loading exosome for diabetic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024,**280**:135562.
- [21] Li W, Wu S, Ren L, et al. Development of an antistretching hydrogel system incorporating M2-exosomes and photothermal effect for diabetic wound healing[J]. *ACS Nano*, 2023,**17**(21):22106-20.
- [22] Yu L, Dai Z, Huang Y, et al. A temperature-sensitive chitosan hydrogels loaded with nano-zinc oxide and exosomes from human umbilical vein endothelial cells accelerates wound healing [J]. *Regen Ther*, 2025,**30**:63-74.
- [23] 胡大海, 李梦洋, 王 鹏. 复杂创面修复前沿进展:从微环境调控到精准医疗实践[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, **41**(5):417-25.
- [23] Hu D H, Li M Y, Wang P. Frontier progress in complex wound repair: from microenvironment regulation to precision medical practice[J]. *Chin J Burns Wounds*, 2025,**41**(5):417-25.
- [24] Wang Z, Sun Z, Zhu S, et al. A multifunctional hydrogel loaded with magnesium-doped bioactive glass-induced vesicle clusters enhances diabetic wound healing by promoting intracellular delivery of extracellular vesicles [J]. *Bioact Mater*, 2025, **50**:30-46.
- [25] He M, Wei Y, Chen X, et al. Incorporating stem cell-derived small extracellular vesicles into a multifunctional OHAMA-EPL hydrogel spray for rapid healing of infected skin wounds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025,**14**(32):e04147.
- [26] Chen X, Wang X, He M, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles embedded in a self-adaptive multifunctional hydrogel for rapid healing of infected wounds [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025,**14**(20):e2500980.
- [27] Tan S, Liu Z, Cong M, et al. Dandelion-derived vesicles-laden hydrogel dressings capable of neutralizing *Staphylococcus aureus* exotoxins for the care of invasive wounds[J]. *J Control Release*, 2024,**368**:355-71.
- [28] Zhao M, Kang M, Wang J, et al. Stem cell-derived nanovesicles embedded in dual-layered hydrogel for programmed ROS regulation and comprehensive tissue regeneration in burn wound healing[J]. *Adv Mater*, 2024,**36**(32):e2401369.
- [29] Chen X, Zhao M, Xie Q, et al. Click-hydrogel delivered aggregation-induced emissive nanovesicles for simultaneous remodeling and antibiosis of deep burn wounds [J]. *Aggregate*, 2024,**5**(1):e406.
- [30] Liu W, Huang H, Shu F, et al. AntagomiR-192-5p-engineered exosomes encapsulated in MXene-modified GelMA hydrogel facilitated epithelization of burn wounds by targeting OLFM4[J]. *Bioact Mater*, 2025,**52**:318-37.

## Fabrication strategies and application prospects of hydrogels carrying extracellular vesicles in wound healing

YANG Yan-wei<sup>1</sup>, WANG Shang<sup>2</sup>, HUO Li-yue<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-lin<sup>1</sup>, ZHANG Yu-bei<sup>1</sup>, WANG Xue-feng<sup>1</sup>

(1. Dept of Central Laboratory, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu 212001, China;

2. Tzu Chi International College of Traditional Chinese Medicine, Vancouver V6H1G7, Canada)

**Abstract:** Effective treatment of complex wounds is a major clinical challenge. Extracellular vesicles (EVs) have shown great potential in promoting tissue repair, modulating immune responses, and accelerating wound healing, but they are easily cleared rapidly *in vivo*, limiting their efficacy. Hydrogels can effectively protect EVs and prolong their retention time at wound sites, achieving intelligent and controlled release of EVs in response to microenvironmental signals such as pH, enzymes, or

reactive oxygen species (ROS), providing an ideal solution for targeted and sustained delivery of EVs. This article reviews the mechanisms by which EVs from different sources promote wound healing, strategies for constructing their smart responsive carrier systems, and their applications in complex wounds.

**Key words:** extracellular vesicles; hydrogel; intelligent response; wound healing; complex wounds; regenerative medicine