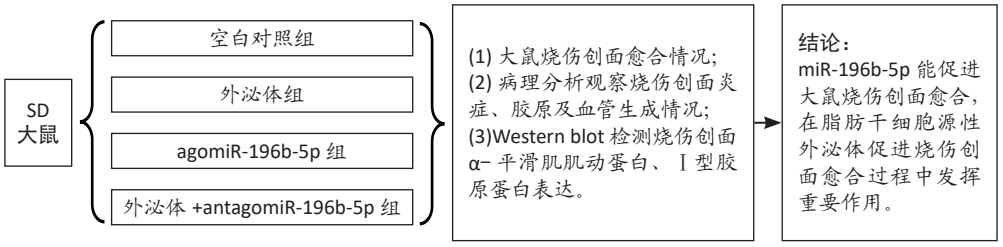
脂肪干细胞源性外泌体中 miR-196b-5p 对大鼠烧伤创面愈合的影响

左 娜，唐 琪，于 猛，陶 凯

https://doi.org/10.12307/2025.927
投稿日期：2024-10-11
采用日期：2024-12-03
修回日期：2024-12-26
在线日期：2025-01-13
中图分类号：
R459.9；R318；R644
文章编号：
2095-4344(2026)01-00043-07
文献标识码：A

文章快速阅读： 脂肪干细胞源性外泌体中 miR-196b-5p 影响大鼠烧伤创面的愈合



文题释义：

脂肪干细胞源性外泌体：从脂肪干细胞中提取的直径40–100 nm的细胞外囊泡，其内含有多种生物活性物质，包括miRNA、蛋白质等，可作为细胞间通讯的媒介。外泌体具有较低免疫原性、便于存储及运输，目前已被发现可用于疾病诊治、靶向药传递、创面修复等不同领域，具有广泛的应用前景。

微小RNA：是一类小的非编码RNA，通过与部分互补位点碱基配对参与基因调控，涉及许多重要的生理过程调节，包括细胞的增殖、迁移、凋亡等，是外泌体的关键组成部分和生物标志物。

摘要

背景：目前发现miR-196b-5p在细胞增殖、迁移及抑制瘢痕增生中发挥作用，但在创面愈合过程中是否发挥作用缺乏相关研究。

目的：探讨脂肪干细胞源性外泌体中miR-196b-5p对烧伤创面愈合的影响。

方法：构建SD大鼠皮肤深Ⅱ度烧伤模型，随机分为4组：空白对照组、外泌体组、agomiR-196b-5p组和外泌体+antagomiR-196b-5p组，每组10只，根据不同分组于创周注射PBS、脂肪干细胞源性外泌体、miR-196b-5p激动剂和miR-196b-5p抑制剂，伤后即刻和伤后7，14，21 d观察创面愈合情况，伤后7 d苏木精-伊红染色观察创面炎症表达，伤后14 d Masson染色观察创面胶原表达及免疫组化染色观察创面CD31表达，伤后7 d Western blot检测创面中α-平滑肌肌动蛋白、Ⅰ型胶原蛋白表达。

结果与结论：①agomiR-196b-5p组创面愈合较快，空白对照组和外泌体+antagomiR-196b-5p组愈合较慢；②与空白对照组和外泌体+antagomiR-196b-5p组相比，外泌体组和agomiR-196b-5p组创面炎性细胞浸润较少，CD31表达明显增加($P < 0.01$)；③与空白对照组和外泌体+antagomiR-196b-5p组相比，外泌体组和agomiR-196b-5p组中α-平滑肌肌动蛋白、Ⅰ型胶原蛋白表达升高($P < 0.05$)。结果表明，脂肪干细胞源性外泌体中miR-196b-5p能促进大鼠烧伤创面愈合。

关键词：脂肪干细胞；外泌体；miR-196b-5p；烧伤；创面愈合；炎症反应；血管新生；工程化外泌体

Effect of miR-196b-5p in adipose-derived stem cell exosomes on burn wound healing in rats

Zuo Na, Tang Qi, Yu Meng, Tao Kai

Department of Burn Plastic Microsurgery, Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Zuo Na, MS, Attending physician, Department of Burn Plastic Microsurgery, Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Tao Kai, MD, Chief physician, Department of Burn Plastic Microsurgery, Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Abstract

BACKGROUND: Currently, miR-196b-5p has been found to play a role in cell proliferation, migration and inhibition of scar hyperplasia, but there is a lack of relevant studies on whether it plays a role in the process of wound healing.

OBJECTIVE: To investigate the effect of miR-196b-5p in adipose stem cell-derived exosomes on burn wound healing.

METHODS: The models of deep second degree skin burn in SD rats were established and randomly divided into four groups: blank control group, exosome group, agomiR-196b-5p group, and exosome + antagomiR-196b-5p group, with 10 rats in each group. PBS, adipose-derived stem cell-derived exosomes, miR-196b-5p agonist, and miR-196b-5p inhibitor were injected around the wound according to different groups. Wound healing was observed immediately after injury and on days 7, 14, and 21 after injury. On day 7 after surgery, hematoxylin-eosin staining was used to observe the expression of inflammation in the

中国医科大学附属第四医院烧伤整形显微外科，辽宁省沈阳市 110000

第一作者：左娜，女，1989 年生，辽宁省沈阳市人，汉族，2015 年中国医科大学毕业，硕士，主治医师，主要从事瘢痕的综合治疗、烧创伤创面修复、激光美容等。

通讯作者：陶凯，博士，主任医师，中国医科大学附属第四医院烧伤整形显微外科，辽宁省沈阳市 110000

https://orcid.org/0009-0007-2986-889X(左娜)

基金资助：辽宁省科学技术计划 (2021JH2/10300108)，项目负责人：陶凯

引用本文：左娜，唐琪，于猛，陶凯 . 脂肪干细胞源性外泌体中 miR-196b-5p 对大鼠烧伤创面愈合的影响 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):43-49.

wound surface. On day 14 after suregery, Masson staining was used to observe the expression of collagen and immunohistochemical staining was used to observe the expression of CD31 in the wound surface. On day 7 after surgery, western blot assay was performed to detect the expression of α-smooth muscle actin and type I collagen in the wound surface.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The wound healing was faster in the agomiR-196b-5p group, while it was slower in the blank control group and the exosome+antagomiR-196b-5p group. (2) Compared with the blank control group and the exosome+antagomiR-196b-5p group, the wound infiltration of inflammatory cells was less in the exosome group and the agomiR-196b-5p group, and the expression of CD31 was significantly increased ($P < 0.01$). (3) Compared with the blank control group and the exosome+antagomiR-196b-5p group, the expression levels of α-smooth muscle actin and type I collagen were increased in the exosome group and the agomiR-196b-5p group ($P < 0.05$). These findings indicate that miR-196b-5p in adipose stem cell-derived exosomes can promote burn wound healing in rats.

Key words: adipose-derived stem cell; exosome; miR-196b-5p; burn; wound healing; inflammatory response; angiogenesis; engineered exosome

Funding: *Liaoning Provincial Science and Technology Plan, No. 2021JH2/10300108 (to TK)*

How to cite this article: *ZUO N, TANG Q, YU M, TAO K. Effect of miR-196b-5p in adipose-derived stem cell exosomes on burn wound healing in rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):43-49.*

0 引言 Introduction

在大面积烧伤患者中，大部分为深Ⅱ度及以上深度创面，多数需要植皮修复，但存在皮源紧张问题，如保守换药治疗，则创面愈合后瘢痕较重，影响患者功能及外观，并可能存在痛痒等不适症状，降低患者的生活质量。创面愈合过程是各种细胞、炎症因子及细胞因子相互作用的结果[1]。在创面愈合的各个阶段采取积极的干预措施，减轻烧伤后创面感染、促进创面愈合是烧伤患者治疗过程中的重点和难点，也是目前研究的热点。

小 RNA 是一类长度较短且功能各异的非编码 RNA，主要包括 miRNA、piRNA、siRNA 等，主要功能是诱导基因沉默，参与基因转录后调控，从而调节细胞生长、分化以及个体发育、生殖等重要生物学过程。随着对 miRNA 研究的不断深入，部分 miRNA 已被认为是疾病发生发展的靶点。目前研究表明，miR-196b-5p 在多种疾病中表达异常，与多种肿瘤、纤维化疾病的发生和发展密切相关。WU 等[2]发现 miR-196b-5p 可促进成肌细胞肌管形成，增强细胞增殖能力；ZHU 等[3]研究表明，miR-196b-5p 可通过直接靶向 NFKBIA 促进肺癌细胞增殖及迁移；WANG 等[4]研究发现外泌体来源 miR-196b-5p 可通过直接与 CDKN1B 结合，促进内皮细胞的增殖和血管生成并抑制内皮细胞凋亡。目前尚不明确 miR-196b-5p 是否在创面愈合中发挥作用，该研究旨在通过动物实验进一步研究脂肪干细胞源性外泌体中 miR-196b-5p 对大鼠烧伤创面愈合的影响，以期为烧伤创面治疗提供新的治疗靶点。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验，两组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。

1.2 时间及地点 实验于 2022 年 5–12 月在北部战区总医院动物部完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 40 只雄性 SD 大鼠，8 周龄，体质量 220–240 g，购于辽宁长生生物技术股份有限公司，合格证号：SCXK(辽)2020-0001，环境温度 24–26 ℃，湿度 40%–60%，标准 12 h 光 / 暗循环，动物自由饮食、饮水，适应 1 周后进行实验。

实验方案经北部战区总医院动物实验伦理委员会批准，审批号为 2020019 号。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。实验动物在麻醉下进行所有的手术，并最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

1.3.2 主要试剂 戊巴比妥 (美国 Sigma-Aldrich 公司)；硫化钠 (济南中恒化工有限公司)；胎牛血清 (天津灏洋公司)；脂肪干细胞源性外泌体 (沈阳细胞中心)；miR-196b-5p 激动剂 (agomiR-196b-5p) 和 miR-196b-5p 抑制剂 (antagomiR-196b-5p) (锐博生物)；丙烯酰胺 / 甲叉双丙烯酰胺溶液 (30%，29 ∶ 1) (北京兰杰柯科技有限公司)；甘氨酸 (北京兰杰柯科技有限公司)；甲醇 (天津市恒兴化学试剂制造有限公司)；四甲基乙二胺试剂 (武汉华美生物工程公司)；聚偏二氟乙烯膜 (美国 Millipore 公司)；蛋白 Marker(赛默飞世尔科技公司)；十二烷基硫酸钠、过硫酸铵 (纳川生物技术有限公司)；α– 平滑肌肌动蛋白一抗，Ⅰ型胶原蛋白一抗、GAPDH 一抗 (abclonal 公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 深Ⅱ度烧伤模型建立 实验前禁食水 8 h，以 1% 戊巴比妥 50 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠，麻醉满意后以电动脱毛器剃除背毛，再涂抹硫化钠彻底去除背毛，次日再以戊巴比妥麻醉，应用砝码烫伤法造模[5]。将 50 g 砝码放入水浴锅中加热至沸腾，用镊子取出砝码并置于大鼠背部脱毛区 15 s，无需加压，造成直径约 2 cm 的圆形深Ⅱ度烧伤创面。

1.4.2 干预方法

分组：将 40 只 SD 大鼠分为 4 组：空白对照组，外泌体组，agomiR-196b-5p 组，外泌体 +antagomiR-196b-5p 组。其中空白对照组在烧伤后即刻于创周注射 2 mL PBS；外泌体组在烧伤后创周注射 2 mL 50 μg/mL 脂肪干细胞源性外泌体；

agomiR-196b-5p 组在烧伤后创周注射 2 mL agomiR-196b-5p；外泌体 +antagomiR-196b-5p 组在烧伤后创周注射 1 mL 50 μg/mL 脂肪干细胞源性外泌体和 1 mL antagomiR-196b-5p，先注射外泌体再注射 antagomiR-196b-5p，无需间隔。根据不同分组于创周 0 点、3 点、6 点、9 点 4 个方位注射等量溶液，用量为 0.2 mg/ 只。伤后单笼饲养，自由进食水。

标本采集：伤后 7，14 d，每个时间点选取 3 只大鼠，麻醉状态下切取整个创面，每个标本分为两部分，一部分用于 Western blot 检测，一部分用于病理学分析。取伤后 7 d 标本行苏木精－伊红染色及 Western blot 实验，取伤后 14 d 标本行 Masson 染色及 CD31 免疫组化染色。伤后即刻和伤后 7，14，21 d 拍照，观察创面愈合情况，利用 Image J 软件测量创面面积，计算创面愈合率。愈合率 =(治疗前面积－治疗后未愈合面积)/ 治疗前面积 ×100%。

1.4.3 苏木精－伊红染色 将各组大鼠创面组织固定于 40 g/L 多聚甲醛中，经过脱水、包埋后制成 5 μm 切片，经苏木精－伊红染色后通过显微镜观察组织病理变化。

1.4.4 Masson 染色 将各组大鼠创面组织固定于 40 g/L 多聚甲醛中，经过脱水、包埋后制成 5 μm 切片，经丽春红、磷钼酸、苯胺蓝染色后通过显微镜观察组织病理变化。

1.4.5 免疫组化染色 各组石蜡切片经脱蜡脱水，应用柠檬酸在高压锅中进行抗原修复，室温冷却后阻断内源性过氧化物酶，血清封闭 30 min，加入 CD31 一抗 (1 ∶ 200)，4 ℃孵育过夜，PBS 洗涤后加入二抗孵育 50 min，DAB 染色，显微镜下控制染色时间，棕黄色为阳性，冲洗切片终止显色。通过显微镜观察切片，随机选取 5 个视野计算 CD31 阳性血管数。

1.4.6 Western blot 实验 将创面组织剪碎后与 RIPA 裂解液混合，研磨匀浆充分裂解 20 min，超声破碎后离心，取上层液，通过酶标仪测蛋白浓度。上样蛋白量为 40 μg，经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离，转膜至聚偏二氟乙烯膜，5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h，分别加入 α− 平滑肌肌动蛋白一抗 (1 ∶ 500)，Ⅰ型胶原蛋白一抗 (1 ∶ 500)，GAPDH 一抗 (1 ∶ 5 000)，4 ℃孵育过夜，TBST 洗膜后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠或兔二抗 (1 ∶ 5 000)，室温孵育 1 h，洗膜后在暗室内加入发光液，胶片曝光，应用 Image J 软件分析胶片条带灰度值。以各条带的灰度值 / 内参 GAPDH 条带的灰度值代表相对蛋白含量。

1.5 主要观察指标 ①各组大鼠创面愈合情况；②各组大鼠创面组织病理分析；③各组大鼠创面组织 CD31 表达；④各组大鼠创面组织 α− 平滑肌肌动蛋白及Ⅰ型胶原蛋白的蛋白表达量。

1.6 统计学分析 采用 Image J 和 GraphPad Prism 10.0 软件完成数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。图表采用 GraphPad Prism 10.0 软件制作。组间两两比较采用 *t* 检验，$P < 0.05$ 为差异有显著性意义。文章统计方法已经过中国医科大学生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 40 只 SD 大鼠全部进入结果分析。

2.2 烧伤深度验证 烧伤后 24 h 取创面行病理检测，病理切片证实为深Ⅱ度烧伤 (**图 1**)，表现为表皮部分脱落，结构不清，局部坏死、变形，真皮间质充血、疏松。

2.3 大鼠创面愈合情况 如 **图 2** 所示，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组创面愈合率较空白对照组和外泌体 + antagomiR-196b-5p 组明显加快，有统计学差异 ($P < 0.000\ 1$)，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体对创面的促愈合作用 ($P < 0.05$)。

2.4 苏木精－伊红染色结果 烧伤后 7 d 创面组织行苏木精－伊红染色，检测各组创面炎症浸润情况。如 **图 3** 所示，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组创面炎性细胞浸润较少，而空白对照组和外泌体 +antagomiR-196b-5p 组炎性细胞浸润较多，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体减轻炎症浸润的作用。

2.5 Masson 染色结果 烧伤后 14 d 创面组织行 Masson 染色，检测各组创面胶原表达。如 **图 4** 所示，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组胶原表达明显增多，排列较为规整，而空白对照组和外泌 +antagomiR-196b-5p 组胶原排列较乱，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体促进胶原生成的作用。

2.6 免疫组化结果 烧伤后 14 d 取创面组织行免疫组化分析，检测各组创面中 CD31 表达。如 **图 5** 所示，与空白对照组相比，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组 CD31 表达明显增加，差异有显著性意义 ($P < 0.01$)，而与外泌体组和 agomiR-196b-5p 组相比，外泌体 +antagomiR-196b-5p 组 CD31 表达较少，差异有显著性意义 ($P < 0.01$)，说明外泌体组和 agomiR-196b-5p 组血管生成增加，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体促进血管生成的作用。

2.7 Western blot 结果 烧伤后 7 d 取创面组织行 Western blot 实验，检测各组 α− 平滑肌肌动蛋白和Ⅰ型胶原蛋白的蛋白表达水平。如 **图 6** 所示，与空白对照组相比，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组 α− 平滑肌肌动蛋白的蛋白表达水平增高 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.001$)，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体促进 α− 平滑肌肌动蛋

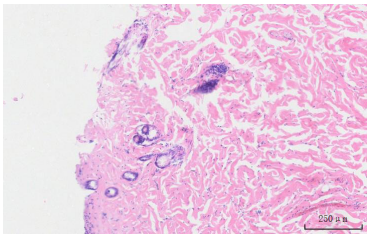
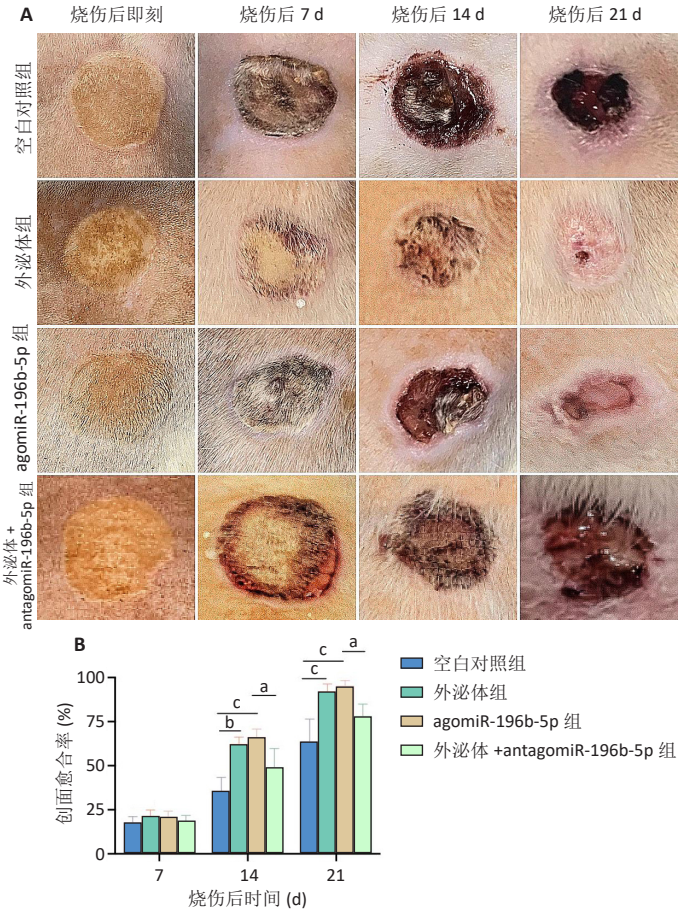


图 1 | 大鼠烧伤深度验证 (标尺 =250 μm)
Figure 1 | Burn depth verification in rats (scale bar: 250 μm)



图注: 图 A 为创面愈合情况; B 为创面愈合率统计图, $^{a}P < 0.05$, $^{b}P < 0.001$, $^{c}P < 0.000\ 1$。
图 2 | 各组大鼠创面愈合情况 (*n*=3)
Figure 2 | Wound healing in rats of each group (*n*=3)

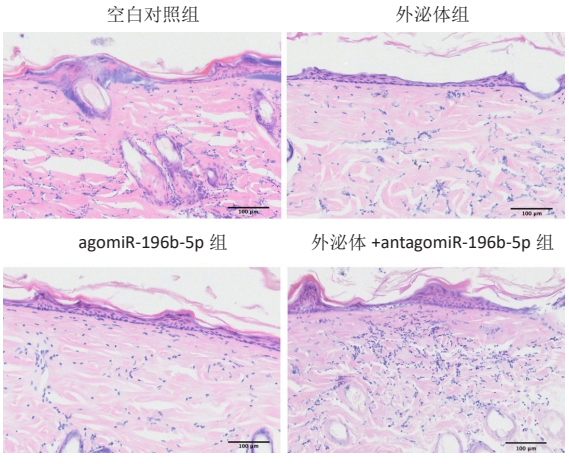


图 3 | 各组大鼠烧伤后 7 d 皮肤组织苏木精 – 伊红染色 (标尺 =100 μm)
Figure 3 | Hematoxylin-eosin staining of skin tissue 7 days after burn in rats of each group (scale bars: 100 μm)

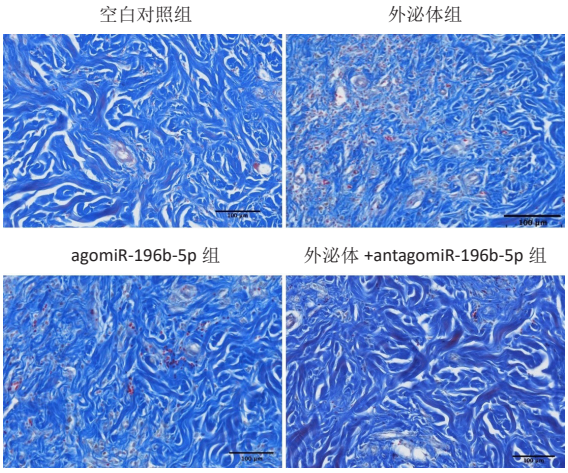
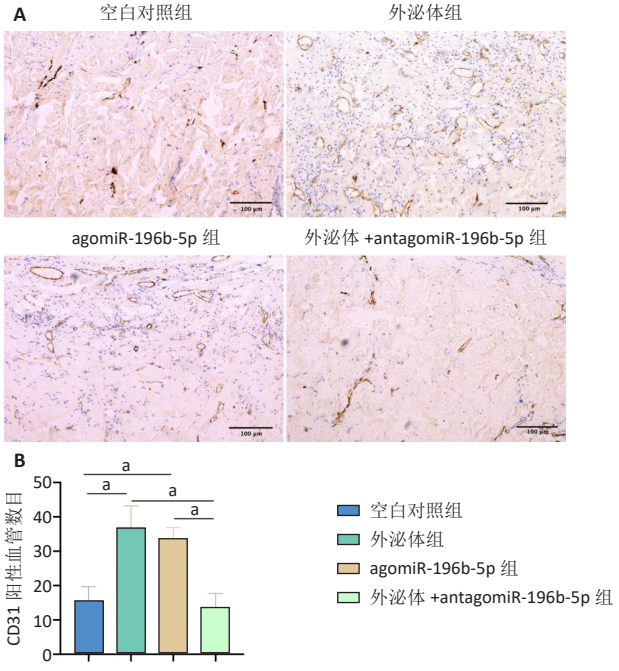
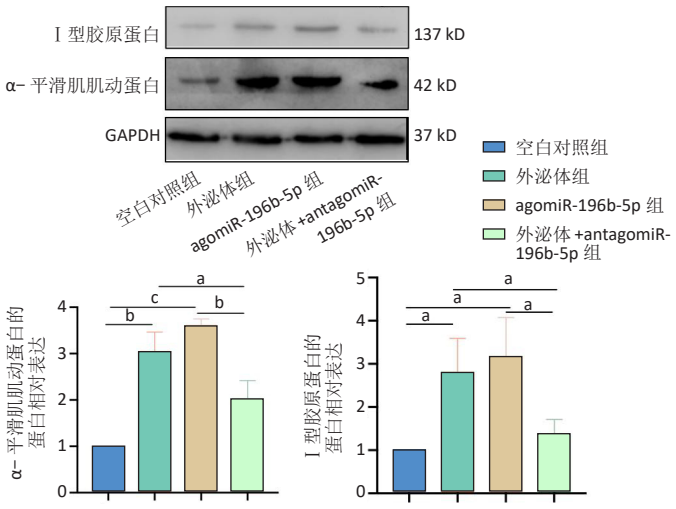


图 4 | 各组大鼠烧伤后 14 d 皮肤组织 Masson 染色 (标尺 =100 μm)
Figure 4 | Masson staining of skin tissue 14 days after burn in rats of each group (scale bars: 100 μm)



图注：图 A 分别为空白对照组、外泌体组、agomiR-196b-5p 组、外泌体 + antagomiR-196b-5p 组 CD31 表达情况；B 为各组 CD31 阳性血管数目统计图。$^{a}P < 0.01$。
图 5 | 各组大鼠烧伤后 14 d 创面组织 CD31 免疫组化染色 (标尺 = 100 μm)
Figure 5 | CD31 immunohistochemical staining of wound tissue 14 days after burn in rats of each group (scale bars: 100 μm)

白表达的作用，α– 平滑肌肌动蛋白的蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$)。与空白对照组相比，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组Ⅰ型胶原蛋白的蛋白表达水平增高 (均 $P < 0.05$)，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体促进Ⅰ型胶原蛋白表达的作用，Ⅰ型胶原蛋白的蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$)。以上结果说明，miR-196b-5p 在创面愈合中具有促进创口收缩、胶原生成的作用。



图注：$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.000\ 1$。

图 6 ｜ Western blot 检测各组大鼠烧伤后 7 d 创面组织中 α− 平滑肌肌动蛋白、Ⅰ型胶原蛋白的蛋白表达水平

Figure 6 ｜ **Western blot analysis of the protein expression levels of α-smooth muscle actin and type I collagen in the wound tissue of rats in each group 7 days after burn**

3 讨论 Discussion

烧伤是一种常见的损伤，即使在发达国家，其发病率及病死率也较高，是一个全球性健康问题 [6]。烧伤不仅是皮肤的损伤，大面积烧伤将会引起全身炎症反应，而且由于皮源匮乏，无法及时有效覆盖创面，常会引起感染、多器官功能衰竭甚至死亡，因此控制感染、减少并发症及病死率、加速创面愈合是治疗的重点 [7]。创面愈合是一个复杂而有序的生物学过程，主要分为凝血期、炎症反应期、增殖期和组织重塑期 [8-9]。 在这一过程中需要多种信号因子及多种细胞参与调控，从而完成复杂的修复重建。

间充质干细胞是一类具有自我更新及分化特性的多能干细胞，可分化为成骨细胞、脂肪细胞、成纤维细胞等 [10]。干细胞在皮肤创伤愈合和组织再生中均体现了巨大的潜力 [11]，与骨髓间充质干细胞及脐带间充质干细胞相比，脂肪间充质干细胞广泛存在于人体，更易于获得，具有多谱系分化、高增殖能力和自我更新特性，近年来在创面修复中受到广泛关注，已被证明可通过各种信号通路调节成纤维细胞、角质形成细胞及其他靶细胞，从而促进皮肤创口愈合 [12]。但目前仍存在一些争议及隐患，比如伦理问题、免疫排斥、致畸性、致癌性等潜在风险 [13-14]。越来越多的研究表明，脂肪干细胞发挥的作用并非完全由转分化所致，还通过旁分泌的机制来发挥作用，外泌体作为旁分泌的主要递质受到关注 [15]。

“外泌体”由 TRAMS 等 [16] 于 1981 年首次提出，是纳米级别的微囊泡，可由多种细胞分泌而来，同时还存在于各种体液中，其内含有多种生物活性物质，包括 miRNA、蛋白质等，能够透过细胞膜在细胞间传递信息 [17-19]。miRNA 作为外泌体的关键组成部分，参与了很多重要的生理过程调节，包括细胞增殖、迁移、凋亡等，同时可以作用于疾病诊断、靶向药传递等不同领域，因此近年来越来越受到关注 [20-22]。PI 等 [23] 研究表明，脂肪干细胞源性外泌体可促进人皮肤成纤维细胞增殖及迁移，通过调节 miR-378a/FGF2 轴加速皮肤创面愈合。XU 等 [24] 研究发现脂肪干细胞源性外泌体可通过 miR-125b-5p 抑制 Smad2 通路，从而加速创面愈合，并能起到抑制瘢痕的作用。PI 等 [25] 研究显示，脂肪干细胞源性外泌体中的 miR-125a-3p 可促进血管内皮细胞的增殖、迁移，从而促进血管生成及创面愈合。既往研究发现 miR-196b-5p 能够促进细胞增殖、迁移、血管新生，抑制瘢痕形成 [26-29]，因此作者推测其在创面愈合过程中也起到调控作用。该研究通过动物实验发现外泌体组和 agomiR-196b-5p 组创面愈合较快，空白对照组和外泌体 +antagomiR-196b-5p 组愈合较慢，说明外泌体和 agomiR-196b-5p 具有促进创面愈合的作用，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了促进创面愈合作用，说明下调 miR-196b-5p 表达抑制创面愈合。苏木精 – 伊红染色发现，与空白对照组相比，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组炎性细胞浸润较少，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后炎症浸润增加。在血管形成方面，外泌体组和 agomiR-196b-5p 组 CD31 表达增加，而空白对照组和外泌体 +antagomiR-196b-5p 组 CD31 表达减少，说明外泌体组和 agomiR-196b-5p 组血管生成增加。以上结果说明，脂肪干细胞源性外泌体及其中含有的 miR-196b-5p 具有减少炎症浸润及促进血管形成的作用。

Ⅰ型胶原蛋白及 α− 平滑肌肌动蛋白在创面愈合早期高表达，均对创面愈合起促进作用，其中Ⅰ型胶原蛋白是皮肤、韧带、肌腱及许多结缔组织的主要成分，这种纤维性胶原蛋白是真皮基质的主要成分 [30]，其不仅能促进细胞外基质形成，而且能促进细胞增殖、迁移和其他必须蛋白的合成 [31]。α− 平滑肌肌动蛋白是调控创面收缩的重要功能性蛋白，在创面愈合早期表达 α− 平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞会形成大量肌动蛋白应力纤维，增强收缩和迁移功能，从而促进创面的修复及组织重塑 [32]。该研究选取大鼠伤后 7 d 创面进行 Western blot 实验，结果显示外泌体组和 agomiR-196b-5p 组 α− 平滑肌肌动蛋白及Ⅰ型胶原蛋白表达均增高，在外泌体中加入 antagomiR-196b-5p 后逆转了外泌体促进 α− 平滑肌肌动蛋白及Ⅰ型胶原蛋白表达的作用，α− 平滑肌肌动蛋白及Ⅰ型胶原蛋白表达降低，说明脂肪干细胞源性外泌体及其中含有的 miR-196b-5p 在创面愈合早期具有促进创面组织收缩、胶原合成的作用，从而促进创面愈合。

外泌体作为一种新兴产物，目前处于早期阶段，临床试验大多集中在Ⅰ期/Ⅱ期试验，主要验证外泌体应用的安全性。从目前研究结果来看，未发现严重不良反应。HYUCK 团队进行了一项为期 12 周的前瞻性、双盲、随机、对照试验[33]，对患者进行 3 次全面部点阵激光治疗痤疮瘢痕，治疗后一侧面部应用脂肪干细胞源性外泌体凝胶，另一侧应用对照凝胶，结果发现应用外泌体侧激光治疗后恢复期更短，不良反应更轻。ZHU 等[34]开展了一项Ⅱ期临床试验，应用异体脂肪间充质干细胞来源外泌体对 7 例 COVID-19 患者进行雾化治疗，发现在治疗期间及治疗后均未出现不良反应，治疗后患者肺部病变均有不同程度减轻。CHU 等[35]应用脐带干细胞来源外泌体雾化治疗新冠肺炎患者，也得到了相似结果。HALEH 团队进行了一项Ⅰ期临床试验[36]，通过注射人胎盘间充质干细胞源性外泌体治疗 11 例复杂性非克罗恩病肛周瘘，评价其安全性及有效性，结果显示所有患者未出现急性或迟发过敏反应及注射相关并发症，治疗后平均生活质量评分显著高于治疗前。以上研究结果表明应用外泌体治疗具有一定的安全性和有效性，但由于试验的数量和样本数均较少，还需要进一步验证。

干细胞及其相关产品在烧伤创面治疗中具有巨大潜力。到目前为止，已经完成的试验研究表明，它有可能在宏观和微观上改善全身炎症并促进烧伤创面愈合。研究发现，负载外泌体的水凝胶可显著改善创面愈合情况，对细胞具有生物相容性，无毒性作用。水凝胶充当了三维多孔支架，创造了有利于细胞生长和细胞外基质重塑的环境，同时能延长外泌体的作用时间，有望成为生物活性敷料用于临床治疗[37-39]。外泌体是一种有前景的治疗方法，相信随着技术的不断进步，会有越来越多的研究及临床试验证明其安全性及有效性，并最终造福于人类。

综上所述，脂肪干细胞源性外泌体含有的 miR-196b-5p 能够减轻创面炎症、促进胶原合成，从而促进创面愈合。此前尚无明确研究 miR-196b-5p 对创面愈合的调控作用，miR-196b-5p 可能为一个潜在的治疗靶点，为后续研究和药物开发奠定了基础。通过病理分析观察到应用外泌体和 miR-196b-5p 激动剂后创面愈合速度加快及创面组织内 CD31 表达增加的现象，其可能具有促进血管生成的作用，但未深入探究其机制，未来实验将围绕此方面开展一系列实验。

作者贡献：左娜负责实验实施、论文撰写，陶凯负责实验设计指导、校对，于猛和唐琪负责部分数据整理及分析。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] REZAEI YAZDI F, GHAHARY A, MIRDORAGHI M, et al. Promotion of Burn Wound Healing by Local Application of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: An Experimental Study. Med J Islam Repub Iran. 2021;35:172.

[2] WU LL, ZHANG XY, LI X, et al. miR-196b-5p promotes myoblast proliferation and differentiation. Yi Chuan. 2023;45(5):435-446.

[3] ZHU W, YU Y, YE Y, et al. MiR-196b-5p activates NF-κB signaling in non-small cell lung cancer by directly targeting NFKBIA. Transl Oncol. 2023;37:101755.

[4] WANG QZ, ZHAO ZL, LIU C, et al. Exosome-derived miR-196b-5p facilitates intercellular interaction in infantile hemangioma via down-regulating CDKN1B. Ann Transl Med. 2021;9(5):394.

[5] 丁毅 , 吾拉尔 • 阿德力 , 李敏 , 等 . 一种简便的大鼠Ⅱ度烫伤模型制备方法 [J]. 临床与病理杂志 ,2021,41(3):517-522.

[6] ABDUL KAREEM N, AIJAZ A, JESCHKE MG. Stem Cell Therapy for Burns: Story so Far. Biologics. 2021;15:379-397.

[7] 王宏宇 , 刘玲英 , 巴特 . 间充质干细胞在烧伤创面修复中的研究进展 [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版),2020,15(6):495-498.

[8] WANG X, JIAO Y, PAN Y, et al. Fetal Dermal Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Accelerate Cutaneous Wound Healing by Activating Notch Signaling. Stem Cells Int. 2019;2019:2402916.

[9] 刘忠钰 , 李文娅 , 范永鸿 , 等 . 甲基丙烯酰化改性真皮细胞外基质水凝胶促进腹壁缺损修复 [J]. 中国组织工程研究 ,2025,29(10):2074-2082.

[10] ZENG QL, LIU DW. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: An emerging therapeutic strategy for normal and chronic wound healing. World J Clin Cases. 2021;9(22):6218-6233.

[11] JO H, BRITO S, KWAK BM, et al. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Skin Regeneration and Rejuvenation. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2410.

[12] HSIEH MW, WANG WT, LIN CY, et al. Stem Cell-Based Therapeutic Strategies in Diabetic Wound Healing. Biomedicines. 2022;10(9):2085.

[13] HOSSEINI M, DALLEY AJ, SHAFIEE A. Convergence of Biofabrication Technologies and Cell Therapies for Wound Healing. Pharmaceutics. 2022;14(12):2749.

[14] KOLANTHAI E, FU Y, KUMAR U, et al. Nanoparticle mediated RNA delivery for wound healing. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2022;14(2):e1741.

[15] HEO JS, KIM S, YANG CE, et al. Human Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Key Player in Wound Healing. Tissue Eng Regen Med. 2021;18(4):537-548.

[16] TRAMS EG, LAUTER CJ, SALEM N JR, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. Biochim Biophys Acta. 1981;645(1):63-70.

[17] WANG ZY, WEN ZJ, XU HM, et al. Exosomal noncoding RNAs in central nervous system diseases: biological functions and potential clinical applications. Front Mol Neurosci. 2022;15:1004221.
[18] 郑明魁 , 薛晨晖 , 关晓明 , 等 . 人脐带间充质干细胞来源外泌体降低脊髓损伤后血脊髓屏障的通透性 [J]. 中国组织工程研究 ,2024, 28(1):50-55.
[19] TANG XH, GUO T, GAO XY, et al. Exosome-derived noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications. Mol Cancer. 2021;20(1):99.
[20] LOU R, CHEN J, ZHOU F, et al. Exosome-cargoed microRNAs: Potential therapeutic molecules for diabetic wound healing. Drug Discov Today. 2022;27(10):103323.
[21] ZHANG M, HU S, LIU L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):124.
[22] SADEGHI S, TEHRANI FR, TAHMASEBI S, et al. Exosome engineering in cell therapy and drug delivery. Inflammopharmacology. 2023;31(1): 145-169.
[23] PI L, YANG L, FANG BR, et al. LncRNA MALAT1 from human adipose-derived stem cell exosomes accelerates wound healing via miR-378a/FGF2 axis. Regen Med. 2022;17(9):627-641.
[24] XU C, ZHANG H, YANG C, et al. miR-125b-5p delivered by adipose-derived stem cell exosomes alleviates hypertrophic scarring by suppressing Smad2. Burns Trauma. 2024;12:tkad064.
[25] PI L, YANG L, FANG BR, et al. Exosomal microRNA-125a-3p from human adipose-derived mesenchymal stem cells promotes angiogenesis of wound healing through inhibiting PTEN. Mol Cell Biochem. 2022; 477(1):115-127.
[26] ZHANG Z, YANG L, LEI X, et al. Mechanism of non-small cell lung cancer cell-derived exosome miR-196b-5p promoting pyroptosis of tumor T cells and tumor cell proliferation by downregulating ING5. J Biochem Mol Toxicol. 2024;38(1):e23629.
[27] MAO X, ZHOU X, LIU J, et al. Up-regulated Linc00472 suppresses development of lung cancer cell via inhibition of MiR-196b-5p. Biosci Biotechnol Biochem. 2022;86(8):1160.
[28] LI Z, GONG C, WEI H. Long non-coding RNA H19 aggravates keloid progression by upregulating SMAD family member 5 expression via miR-196b-5p. Bioengineered. 2022;13(1):1447-1458.
[29] YANG J, DENG P, QI Y, et al. NEAT1 Knockdown Inhibits Keloid Fibroblast Progression by miR-196b-5p/FGF2 Axis. J Surg Res. 2021;259:261-270.
[30] LI L, MA Y, HE G, et al. Pilose antler extract restores type I and III collagen to accelerate wound healing. Biomed Pharmacother. 2023; 161:114510.
[31] BOLLA SR, MOHAMMED AL-SUBAIE A, YOUSUF AL-JINDAN R, et al. In vitro wound healing potency of methanolic leaf extract of Aristolochia saccata is possibly mediated by its stimulatory effect on collagen-1 expression. Heliyon. 2019;5(5):e01648.
[32] EL KAHI CG, ATIYEH BS, ABDALLAH HAJJ HUSSEIN I, et al. Modulation of wound contracture alpha-smooth muscle actin and multispecific vitronectin receptor integrin alphavbeta3 in the rabbit's experimental model. Int Wound J. 2009;6(3):214-224.
[33] KWON HH, YANG SH, LEE J, et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO2 Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. Acta Derm Venereol. 2020;100(18):adv00310.
[34] ZHU YG, SHI MM, MONSEL A, et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):220.
[35] CHU M, WANG H, BIAN L, et al. Nebulization Therapy with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for COVID-19 Pneumonia. Stem Cell Rev Rep. 2022;18(6):2152-2163.
[36] PAK H, HADIZADEH A, HEIRANI-TABASI A, et al. Safety and efficacy of injection of human placenta mesenchymal stem cells derived exosomes for treatment of complex perianal fistula in non-Crohn's cases: Clinical trial phase I. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(4):539-547.
[37] SHAFEI S, KHANMOHAMMADI M, HEIDARI R, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. J Biomed Mater Res A. 2020;108(3): 545-556.
[38] ZHANG K, ZHAO X, CHEN X, et al. Enhanced Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes with an Injectable Hydrogel for Hindlimb Ischemia Treatment. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10(36):30081-30091.
[39] ZHU D, HU Y, KONG X, et al. Enhanced burn wound healing by controlled-release 3D ADMSC-derived exosome-loaded hyaluronan hydrogel. Regen Biomater. 2024;11:rbae035.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)