

干细胞的外泌体在抗皮肤衰老中的研究进展

宋元明

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月7日

摘要

干细胞疗法主要是由于干细胞通过旁分泌途径发挥作用, 而外泌体在旁分泌机制中起着关键作用。外泌体是细胞释放到细胞外的膜源性囊泡。干细胞来源的外泌体可以修复皮肤损伤, 在再生医学中显示出巨大的治疗潜力。本综述主要讨论了间充质干细胞和诱导多能性干细胞来源的外泌体在抗皮肤衰老中的相关研究进展, 并为使用干细胞来源的外泌体抗皮肤衰老提供了新的思路。

关键词

外泌体, 细胞外囊泡, 干细胞, 皮肤衰老, 间充质干细胞, 诱导多能性干细胞

Research Progress of Stem Cell Exosomes in Anti-Skin Aging

Yuanming Song

The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 5th, 2023; accepted: Mar. 29th, 2023; published: Apr. 7th, 2023

Abstract

Stem cell therapy is mainly due to stem cells acting through paracrine pathways, and exosomes play a key role in paracrine mechanisms. Exosomes are membrane-derived vesicles that are released by cells to the outside of the cell. Stem cell-derived exosomes can repair skin damage and show great potential in regenerative medicine. This review discusses the research progress of stem cell-derived exosomes in anti-skin aging, and provides new ideas for the use of stem cell-derived exosomes for anti-skin aging.

Keywords

Extracellular Vesicles, Exosomes, Stem Cells, Skin Aging, Mesenchymal Stem Cells, Induced Pluripotent Stem Cells



1. 前言：皮肤衰老

在日常生活中越来越多的人会注重自己的皮肤状态。皮肤老化主要是由内源性和外源性老化共同作用的结果。内源性老化随着年龄的增长逐渐发生，主要是由基因决定的。外源性老化主要由于太阳辐射、重金属、大气颗粒物暴露和营养失衡所造成的。暴露于紫外线辐射是皮肤外源性老化的主要来源，又称光老化[1]。

太阳紫外线辐射(UVR)包括 UVA (320~400 nm)、UVB (280~320 nm)和 UVC (100~280 nm)。UVC 是最具破坏性的紫外线[2]。主要导致人皮肤老化的是长波紫外线(UVA)和中波紫外线(UVB)，因为短波紫外线(UVC)被臭氧层吸收。由于 UVA 比 UVB 波长长导致其穿透能力强，可到达真皮层。UVA 对皮肤的损伤较弱，但长期积累容易导致细胞外基质降解，是导致皮肤光老化主要原因之一。UVB 穿透能力弱，主要局限在表皮层。UVB 可以产生活性氧(ROS)对皮肤产生晒伤作用并且诱导细胞的 DNA 损伤[1]。长期紫外线照射皮肤可导致皱纹、色素沉着和皮肤癌。目前有很多方法改善皮肤状况，如皮肤护理、药物和手术[3] [4] [5]，但这些方法在抗皮肤衰老方面并没有达到理想的效果。

干细胞易于分离和扩增，可以多谱系的分化，在皮肤医学和美容医学领域的应用颇受人们关注。然而，干细胞治疗存在储存和运输的问题，以及诱导肿瘤发生和畸形的风险。最近研究表明，干细胞通过旁分泌机制发挥治疗作用，外泌体在旁分泌机制中起着关键作用。由于外泌体的免疫原性较低，易于保存，且不存在肿瘤形成的风险。本文阐述干细胞来源的外泌体在皮肤衰老中的作用和研究进展。

2. 外泌体的定义

在 1946 年发表了第一份可靠的报告，表明存在细胞外囊泡(EV) [6]。1977 年，DE Broe 发现“膜碎片”的分泌是活细胞的普遍特征[7]。1983 年，外泌体首次在绵羊网织红细胞中被发现[8]。1985 年，Johnstone 将其命名为“Exosome” (外泌体)。2013 年，诺贝尔生理学或医学奖授予 James, Randy, Thomas 三位科学家，因为他们的研究成果阐述了细胞内部囊泡运输调控机制。综上所述，越来越多的科研人员开始关注细胞外囊泡的功能及其相关机制。

细胞外囊泡是细胞释放到细胞外空间的膜源性囊泡。虽然细胞外囊泡最初被认为是没有任何基本生物功能的细胞碎片，目前发现细胞外囊泡可以调节免疫反应、抑制细胞凋亡和促进血管生成[9] [10] [11] [12]。细胞外囊泡的主要类型分为凋亡小体、微囊泡和外泌体。微粒和微囊泡主要是通过向外出芽的方式从质膜表面截取的囊泡，大小在 150 至 1000 nm 之间。外泌体(Exosomes)是一种直径平均 100 nm 的细胞外囊泡，起源于细胞的内涵体(Endosome) [13]。

外泌体携带 DNA、RNA、脂质和蛋白质，可将其转运到受体细胞，具有细胞间通讯的功能。外泌体广泛富集于人体的血液、滑膜液、乳汁、尿液以及唾液等多种体液中[14]，它的脂质膜可保护其内容物免受体液中酶的损害，具有高度的稳定性。有实验证据证明了外泌体维持皮肤功能和治疗皮肤疾病，如脂肪干细胞外泌体通过 Wnt/ β -catenin 信号促进毛发再生[15]、脂肪间充质干细胞的外泌体可以促进特异性皮炎表皮屏障修复[16]。因此外泌体在皮肤领域上成为了最有前途的新兴方法之一。

3. 干细胞外泌体在皮肤衰老中的研究进展

人们对干细胞及其产物的治疗潜力抱有极大的热情。干细胞具有自我更新和分化为多种不同细胞类

型的能力。干细胞分泌各种生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β (TGF- β)等,它们可以促进组织再生。有研究发现干细胞通过旁分泌机制发挥治疗作用,外泌体在旁分泌机制中起着关键作用。外泌体具有高稳定性、非免疫排斥,易于管理,且不存在肿瘤形成的风险和直接刺激靶细胞的优势。近年来,在皮肤领域中研究人员将注意力转向干细胞来源的外泌体作为无细胞治疗的潜在替代品。

3.1. 间充质干细胞及其来源的外泌体

间充质干细胞(MSC, mesenchymal stem cells)是迄今为止研究最多的用于人类伤口愈合的干细胞,因为它们可以很容易地从成人组织中分离出来。间充质干细胞分布于全身,在组织稳态、修复和再生中发挥重要作用。间充质干细胞在表型上很难与成纤维细胞区分,其定义为表达 CD105、CD73 和 CD90,以及不存在 CD45、CD34、CD14 和 HLA-DR。间充质干细胞可以分化为骨、软骨和脂肪的能力。间充质干细胞已成功从多种人体组织(骨髓、脂肪、滑膜、软骨、皮肤、胎盘等)中分离出来。临床研究中,间充质干细胞的主要来源是骨髓(BM-MSC)、脂肪组织(AD-MSC)和脐带(UC-MSC)。骨髓间充质干细胞是非造血的,具有较高的分化和增殖率。骨髓是间充质干细胞的常见来源,正被研究用于临床应用。然而骨髓抽吸手术使患者痛苦不已,增加病人患有骨髓炎的风险并且获得细胞数目较少,这对骨髓源性间充质干细胞广泛应用是一个重大的障碍[17]。相比骨髓间充质干细胞而言,脂肪来源的干细胞更容易地从抽脂术中获取,增加了临床应用的可行性。脐带通常被作为医疗废物丢弃,使用从脐带血中分离出的间充质干细胞也是比较好的方法。但临床上间充质干细胞治疗目前还存在一些不足:需要稳定的细胞来源,存在免疫排斥和肿瘤发展的风险。

干细胞的治疗作用主要是由干细胞分泌因子介导的旁分泌作用。在干细胞的分泌组中,发现外泌体在旁分泌作用中发挥主要作用。与干细胞不同,外泌体缺乏自我复制的能力,从而消除了对潜在肿瘤形成的担忧,而且外泌体更稳定、更容易储存。间充质干细胞外泌体已被应用于各种疾病模型,包括神经、心血管、肾脏、肌肉骨骼、肝脏、呼吸、眼部和皮肤疾病以及癌症[18]-[25]。

3.1.1. 脂肪间充质干细胞来源的外泌体

研究发现,对于 UVB 辐射引起的不同代数(P5、P15、P28)的成纤维细胞(HDF)损伤,脂肪来源干细胞条件培养基(ADSC-CM)可以抑制细胞衰老。随着成纤维细胞代数的增加,ADSC-CM 对 UVB 诱导细胞衰老的预防作用也逐渐减弱。ADSC-CM 对于皮肤老化有治疗效果[26]。UVB 辐射显著降低了成纤维细胞活性,脂肪干细胞的条件培养基(ADSC-CM)和脂肪干细胞来源的外泌体(ADSC-Ex)都可以逆转这种下降,分别能使细胞活力提高 18.08%和 28.19%。ADSC-Ex 和 ADSC-CM 处理损伤的成纤维细胞通过激活 Nrf2 通路可以有效降低了 ROS 水平和 DNA 损伤。ADSC-Ex 和 ADSC-CM 也有效上调 I 型前胶原、TGF- β 1 和 p-Smad2/3 蛋白的表达,抑制 Smad7 的表达,通过激活 TGF- β /Smad 通路促进 I 型前胶原的形成。ADSC-Ex 和 ADSC-CM 可明显抑制 UVB 辐射引起的 MMP-1、p-ERK、p-p38、p-c-fos 和 p-c-jun 的上调,抑制 UVB 诱导的 MAPK/AP-1 的激活。根据数据比较 ADSC-Ex 具有更高的抑制作用,说明外泌体在调节 UVB 诱导的皮肤光老化中起主要作用[27]。皮下注射 ADSC-Ex 在暴露于 UVB 的 SD 大鼠上,在治疗后第 7、14、28 天都观察到光老化皮肤的表皮厚度减少,真皮厚度的增加,促进真皮中 I 型胶原 mRNA 的表达,抑制 III 型胶原 mRNA 的表达[28]。

3.1.2. 脐带间充质干细胞来源的外泌体

在三维培养系统中生长细胞可以增强其介导组织修复的能力,有研究团队发现在三维培养系统中可以收集大量高纯度和高浓度的脐带间充质干细胞来源的外泌体(hucMSC-Ex)。hucMSC-Ex 能够增强正常成年人类的永生角质形成细胞(HaCaT)的增殖和迁移,同时减少了 HaCaT 细胞的凋亡和衰老,增加了 I 型胶

原的表达。基质金属蛋白酶(MMPs)可降解几乎所有的细胞外基质(ECM)成分,并在皮肤的光老化过程中发挥重要作用。hucMSC-Ex有效降低了光老化HaCaT细胞中MMP1的表达[29]。在紫外线辐射诱导皮肤损伤的大鼠模型中,研究人员皮下注射hucMSC-Ex发现增殖细胞核抗原(PCNA)表达水平显著增加,促进细胞再生,但是显著降低p-p65表达水平。hucMSC-Ex治疗会使DNA损伤标志物 γ H2AX和8-OHdG显著下降,并显著下调细胞内ROS的产生。紫外线辐射或H₂O₂诱导细胞损伤中的SIRT1的表达呈时间和剂量依赖性下降,hucMSC-Ex可以逆转这种下降。hucMSC-Ex组自噬相关蛋白LC3II/I比值和自噬相关蛋白LC3B表达水平增加。hucMSC-Ex携带的14-3-3 ζ 蛋白通过调节SIRT1通路保护细胞,从而减轻紫外线辐射和H₂O₂诱导的氧化应激损伤[30]。这些发现表明hucMSC-Ex有潜力用于抑制皮肤老化的治疗。经过体外研究海绵骨针(SHS)处理的皮肤可以使脐带间充质干细胞来源的外泌体被皮肤吸收量明显增加。hucMSC-Ex和SHS联合处理小鼠皮肤穿透行为与体外研究相似,说明外泌体可以通过SHS渗透到皮肤内。紫外照射10周的光老化小鼠与未受辐射的小鼠相比,辐照小鼠背部皮肤观察到明显的皱纹。处理2周后,hucMSC-Ex联合SHS对皮肤微皱纹有明显改善,仅SHS或hucMSC-Ex对皮肤微皱纹无明显改善。与正常皮肤相比,光老化皮肤中I型胶原蛋白、弹性蛋白和纤维粘连蛋白mRNA水平降低,MMP-1mRNA水平升高。联合使用hucMSC-Ex和SHS会改善皮肤的光老化。hucMSC-Ex对紫外线辐射诱导的成纤维细胞(HDF)损伤具有抑制作用。SHS提供了一种安全有效的方法来增强hucMSC-Ex的皮肤传递。hucMSC-Ex和SHS联合应用在光老化的治疗中有很大的应用价值[31]。

3.2. 多能干细胞来源的外泌体

多能干细胞包括胚胎干细胞(ESC)和诱导多能性干细胞(iPSC)。胚胎干细胞因为伦理问题极大地限制了临床应用的热情和研究。Yamanaka等人利用重编程技术在成纤维细胞中获得了诱导多能性干细胞,因此获得了2012年的诺贝尔生理学或医学奖。诱导多能性干细胞可以分化成体内任何细胞谱系,并且避免了伦理争议。诱导多能性干细胞在患者身体中的致癌风险仍然是临床转化的一个挑战。诱导多能性干细胞能产生调节因子直接调控邻近细胞,这些调节因子可以以外泌体的形式释放。在细胞实验中已经证实了静脉注射诱导多能性干细胞来源的外泌体具有安全性[32]。诱导多能性干细胞来源的外泌体在多种疾病模型中均表现出治疗效果[33]。诱导多能性干细胞来源的外泌体具有替代治疗疾病的巨大潜力。

3.2.1. 胚胎干细胞来源的外泌体

实验团队先从培养基去研究是否存在因子具有抗衰老作用,发现胚胎干细胞来源的外泌体(ESC-Ex)分泌的mmu-miR-291a-3p促进了三种不同的类型HDF衰老(复制性衰老、阿霉素诱导细胞衰老和电离辐射诱导细胞衰老)中的细胞增殖,还增加S和G2/M期的细胞群和ki67阳性细胞的数量,降低SA- β -gal活性,降低TGFBR2、p53和p21的mRNA和蛋白质水平。但是mmu-miR-291a-3p在正常的成纤维细胞中没有显著影响SA- β -gal活性和细胞增殖。Hsa-miR-371a-3p和has-miR-520e是mmu-miR-291a-3p的人类同系物,也显示出类似的抗衰老活性。ESC-Ex分泌的mmu-miR-291a-3p通过TGFBR2信号通路对成纤维细胞衰老产生抑制作用[34]。

3.2.2. 诱导多能性干细胞来源的外泌体

有研究发现人类诱导多能性干细胞产生细胞外囊泡(iPSC-EV)的效率是间充质干细胞产生细胞外囊泡(MSC-EV)的16倍,iPSC-EV比MSC-EV更有效地被间充质干细胞和人脐血管内皮细胞(HUVEC)吸收。iPSC-EV处理的衰老间充质干细胞显示PRDX1和PRDX2水平升高,细胞ROS水平降低。iPSC-EV携带PRDX抗氧化酶,减少早衰素诱导的衰老细胞中ROS来改善衰老表型[35]。在正常情况下,人类诱导多能性干细胞来源的外泌体(iPSCs-Ex)刺激成纤维细胞的增殖和迁移[36]。iPSC-Ex可以抑制UVB

辐照引起的成纤维细胞损伤和 MMP-1/3 的过表达。iPSC-Ex 显著降低了 SA- β -Gal 的表达水平,也恢复了衰老的成纤维细胞中 I 型胶原蛋白的表达量[37]。研究人员利用诱导多能干细胞来源间充质干细胞分泌的外泌体(iMSC-Ex)与脐带间充质干细胞来源的外泌体相比, iMSC-Ex 促使 HaCaT 的增殖,增强 HaCaT 的胶原分泌,并诱导 HaCaT 中纤维连接蛋白,弹性蛋白的上调的效果更好。iMSC-Ex 可增强细胞外信号调节激酶(ERK)-1/2 的磷酸化[38]。iMSC-Ex 更有效地促进皮肤细胞的生长、增殖和迁移。人诱导多能干细胞的培养基用不同的膜连续挤压生成细胞工程纳米囊泡(iPSC-CENV),发现与 iPSC-EV 物理化学相似。iPSC-CENV 在产量和纯度上明显优于 iPSC-EV。iPSC-CENV 刺激了衰老 HDF 的增殖和迁移,降低了 SA- β -Gal 的表达水平,并抑制 p53 和 p21 表达的升高。iPSC-CENV 可以替代 iPSC-Ex 治疗皮肤衰老[39]。

4. 小结与展望

在皮肤研究领域中,现今的研究主要集中于干细胞的外泌体在损伤修复中的应用。干细胞的外泌体在抗皮肤衰老的相关研究较少,但在缓解皮肤老化方面有很广泛的应用前景。本文探讨了干细胞(间充质干细胞和多能干细胞)来源的外泌体缓解皮肤老化的研究进展,干细胞外泌体处理真皮中衰老的成纤维细胞、表皮中衰老的 HaCaT 细胞和衰老的间充质干细胞都有抑制作用,但是相关机制研究尚不够深入还需要我们进一步探讨。此外,研究人员还需要提升分离纯化外泌体的方法,并且解决外泌体应用于临床的时效性。

参考文献

- [1] Todorova, K. and Mandinova, A. (2020) Novel Approaches for Managing Aged Skin and Nonmelanoma Skin Cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **153**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.004>
- [2] Wang, Y., Marling, S.J. and McKnight, S.M. (2013) Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by 300-315 nm Ultraviolet Light. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **536**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.05.010>
- [3] Guan, L.L., Lim, H.W. and Mohammad, T.F. (2021) Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, **22**, 819-828. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00632-5>
- [4] Li, H., Gao, A. and Jiang, N. (2016) Protective Effect of Curcumin against Acute Ultraviolet B Irradiation Induced Photodamage. *Photochemistry and Photobiology*, **92**, 808-815. <https://doi.org/10.1111/php.12628>
- [5] Gilchrist, B.A. (1996) A Review of Skin Ageing and Its Medical Therapy. *British Journal of Dermatology*, **135**, 867-875. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1088.x>
- [6] Chargaff, E. and West, R. (1946) The Biological Significance of the Thromboplastic Protein of Blood. *Journal of Biological Chemistry*, **166**, 189-197. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)34997-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)34997-9)
- [7] Broe, M.E. and Wieme, R.J. (1977) Spontaneous Shedding of Plasma Membrane Fragments by Human Cells *in Vivo* and *in Vitro*. *Clinica Chimica Acta*, **81**, 237-245. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90054-7](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90054-7)
- [8] Pan, B.-T., Teng, K. and Wu, C. (1985) Electron Microscopic Evidence for Externalization of the Transferrin Receptor in Vesicular Form in Sheep Reticulocytes. *Journal of Cell Biology*, **101**, 942-948. <https://doi.org/10.1083/jcb.101.3.942>
- [9] Monguió-Tortajada, M., Prat-Vidal, C. and Martínez-Falguera, D. (2022) Acellular Cardiac Scaffolds Enriched with MSC-Derived Extracellular Vesicles Limit Ventricular Remodelling and Exert Local and Systemic Immunomodulation in a Myocardial Infarction Porcine Model. *Theranostics*, **12**, 4656-4670. <https://doi.org/10.7150/thno.72289>
- [10] Chu, M., Wang, H. and Bian, L. (2022) Nebulization Therapy with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for COVID-19 Pneumonia. *Stem Cell Reviews and Reports*, **18**, 2152-2163. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10398-w>
- [11] Abel, F., Murke, F. and Gaida, M. (2020) Extracellular Vesicles Isolated from Patients Undergoing Remote Ischemic Preconditioning Decrease Hypoxia-Evoked Apoptosis of Cardiomyoblasts after Isoflurane but Not Propofol Exposure. *PLOS ONE*, **15**, e0228948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228948>
- [12] You, B., Pan, S. and Gu, M. (2022) Extracellular Vesicles Rich in HAX1 Promote Angiogenesis by Modulating ITGB6 Translation. *Journal of Extracellular Vesicles*, **11**, e12221. <https://doi.org/10.1002/jev2.12221>

- [13] Cheng, L. and Hill, A.F. (2022) Therapeutically Harnessing Extracellular Vesicles. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 379-399. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00410-w>
- [14] Sil, S., Dagur, R.S., Liao, K. and Peeples, E.S. (2020) Strategies for the Use of Extracellular Vesicles for the Delivery of Therapeutics. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **15**, 422-442. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09873-y>
- [15] Li, Y., Wang, G., Wang, Q. and Zhang, Y. (2022) Exosomes Secreted from Adipose-Derived Stem Cells Are a Potential Treatment Agent for Immune-Mediated Alopecia. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 7471246. <https://doi.org/10.1155/2022/7471246>
- [16] Shin, K.-O., Ha, D.H. and Kim, J.O. (2020) Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells*, **9**, 680. <https://doi.org/10.3390/cells9030680>
- [17] Abdul, K.N., Aijaz, A. and Jeschke, M.G. (2021) Stem Cell Therapy for Burns: Story So Far. *Biologics*, **15**, 379-397. <https://doi.org/10.2147/BTT.S259124>
- [18] Fan, B., Li, C. and Szalad, A. (2020) Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Ameliorate Peripheral Neuropathy in a Mouse Model of Diabetes. *Diabetologia*, **63**, 431-443. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05043-0>
- [19] Yao, J., Huang, K. and Zhu, D. (2021) A Minimally Invasive Exosome Spray Repairs Heart after Myocardial Infarction. *ACS Nano*, **15**, 11099-11111. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c00628>
- [20] Cao, J.Y., Wang, B. and Tang, T.T. (2021) Exosomal miR-125b-5p Deriving from Mesenchymal Stem Cells Promotes Tubular Repair by Suppression of p53 in Ischemic Acute Kidney Injury. *Theranostics*, **11**, 5248-5266. <https://doi.org/10.7150/thno.54550>
- [21] Zhang, S., Teo, K.Y.W. and Chuah, S.J. (2019) MSC Exosomes Alleviate Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Attenuating Inflammation and Restoring Matrix Homeostasis. *Biomaterials*, **200**, 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.02.006>
- [22] Lin, F., Chen, W. and Zhou, J. (2022) Mesenchymal Stem Cells Protect against Ferroptosis via Exosome-Mediated Stabilization of SLC7A11 in Acute Liver Injury. *Cell Death & Disease*, **13**, 271. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04708-w>
- [23] Willis, G.R., Fernandez-Gonzalez, A. and Anastas, J. (2018) Mesenchymal Stromal Cell Exosomes Ameliorate Experimental Bronchopulmonary Dysplasia and Restore Lung Function through Macrophage Immunomodulation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 104-116. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925OC>
- [24] Zhou, T., He, C., Lai, P., et al. (2022) miR-204-Containing Exosomes Ameliorate GVHD-Associated Dry Eye Disease. *Science Advances*, **8**, eabj9617. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj9617>
- [25] Ha, D.H., Kim, H.K., Lee, J., et al. (2020) Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*, **9**, 1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>
- [26] Guo, S., Wang, T. and Zhang, S. (2020) Adipose-Derived Stem Cell-Conditioned Medium Protects Fibroblasts at Different Senescent Degrees from UVB Irradiation Damages. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **463**, 67-78. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03630-8>
- [27] Gao, W., Wang, X. and Si, Y. (2021) Exosome Derived from ADSCs Attenuates Ultraviolet B-Mediated Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Photochemistry and Photobiology*, **97**, 795-804. <https://doi.org/10.1111/php.13370>
- [28] Liang, J.X., Liao, X. and Li, S.H. (2020) Antiaging Properties of Exosomes from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Photoaged Rat Skin. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 6406395. <https://doi.org/10.1155/2020/6406395>
- [29] Liu, S.J., Meng, M.Y. and Han, S. (2021) Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate HaCaT Cell Photo-Aging. *Rejuvenation Research*, **24**, 283-293. <https://doi.org/10.1089/rej.2020.2313>
- [30] Wu, P., Zhang, B. and Han, X. (2021) HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3 ζ Alleviates Ultraviolet Radiation-Induced Photodamage via SIRT1 Pathway Modulation. *Aging (Albany NY)*, **13**, 11542-11563. <https://doi.org/10.18632/aging.202851>
- [31] Zhang, K., Yu, L. and Li, F.R. (2020) Topical Application of Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Combination with Sponge Spicules for Treatment of Photoaging. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 2859-2872. <https://doi.org/10.2147/IJN.S249751>
- [32] Gu, Z., Yin, Z. and Song, P. (2022) Safety and Biodistribution of Exosomes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 949724. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.949724>
- [33] Wang, A.Y.L. (2021) Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Various Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 1769. <https://doi.org/10.3390/ijms22041769>
- [34] Bae, Y.U. and Son, Y. (2019) Embryonic Stem Cell-Derived mmu-miR-291a-3p Inhibits Cellular Senescence in Hu-

-
- man Dermal Fibroblasts through the TGF- β Receptor 2 Pathway. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, **74**, 1359-1367. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly208>
- [35] Liu, S., Mahairaki, V. and Bai, H. (2019) Highly Purified Human Extracellular Vesicles Produced by Stem Cells Alleviate Aging Cellular Phenotypes of Senescent Human Cells. *Stem Cells*, **37**, 779-790. <https://doi.org/10.1002/stem.2996>
- [36] Shi, H., Wang, M., Sun, Y., Yang, D., Xu, W. and Qian, H. (2021) Exosomes: Emerging Cell-Free Based Therapeutics in Dermatologic Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 736022. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.736022>
- [37] Oh, M., Lee, J. and Kim, Y. (2018) Exosomes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells Ameliorate the Aging of Skin Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms19061715>
- [38] Kim, S., Lee, S.K. and Kim, H. (2018) Exosomes Secreted from Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells Accelerate Skin Cell Proliferation. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 3119. <https://doi.org/10.3390/ijms19103119>
- [39] Lee, H., Cha, H. and Park, J.H. (2020) Derivation of Cell-Engineered Nanovesicles from Human Induced Pluripotent Stem Cells and Their Protective Effect on the Senescence of Dermal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 343. <https://doi.org/10.3390/ijms21010343>