

外泌体在眼病发病机制和诊疗中的研究进展

刘一洁¹, 卢秀珍^{1,2}, 吴秋欣^{1,2}

1. 山东中医药大学 第一临床医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属眼科医院眼科 / 山东省眼病防治研究院 / 山东省中西医结合眼病防治重点实验室 斜弱视科, 山东 济南 250002

摘要: 外泌体是由多种活细胞分泌的纳米级细胞外囊泡, 具有脂质双层膜结构, 广泛存在于各种体液当中。外泌体在细胞间的信息交流、免疫反应、修复再生等方面发挥重要作用, 不同来源的外泌体功能不尽相同。近年来, 外泌体在眼科疾病的诊断、治疗、预后评估中均取得了一定的进展, 使眼病个性化治疗成为可能, 并为眼病治疗方式的选择提供依据。本文就外泌体在眼病发病机制、诊断、治疗方面的研究进展作一综述。

关键词: 外泌体; 眼病; 发病机制; 诊断; 治疗

中图分类号: R77 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2026)01-0135-07

引用格式: 刘一洁, 卢秀珍, 吴秋欣. 外泌体在眼病发病机制和诊疗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1): 135-141. LIU Yijie, LU Xiuzhen, WU Qiuxin. Research progress of exosomes in the pathogenesis, diagnosis and treatment in ophthalmic diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1): 135-141.

Research progress of exosomes in the pathogenesis, diagnosis and treatment in ophthalmic diseases

LIU Yijie¹, LU Xiuzhen^{1,2}, WU Qiuxin^{1,2}

1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

2. Ophthalmology, Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine/Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy/Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong, China

Abstract: Exosomes are nanoscale extracellular vesicles secreted by a variety of living cells. They have a lipid bilayer membrane structure and are widely distributed in various body fluids. They play an important role in information exchange between cells, immune response, repair and regeneration, etc. Exosomes from different sources have different functions. In recent years exosomes have shown great research potential in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of eye diseases, which may lead to more personalised treatment for patients with eye diseases and provide a basis for the selection of treatment methods for eye diseases. This article reviews the role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of ophthalmic diseases.

Key words: Exosomes; Ophthalmic diseases; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

据世界卫生组织统计, 视力障碍已成为影响人类生活质量的第三大疾病^[1]。传统的眼部给药方式由于效率低、准确性差等缺点迫切需要改进, 与传统药物治疗相比, 细胞治疗长期疗效较好, 具有良好的生物相容性。

外泌体是一种由活细胞通过“内吞—融合—外排”方式分泌的细胞外囊泡, 直径 30~150 nm, 呈杯状或盘状, 且具有脂质双层膜结构。外泌体不仅是天然的纳米载体, 可作为载药“胶囊”将物质递送到

靶细胞内进行生理功能的调节, 还可携带脂质、特定蛋白质、核酸物质(DNA、RNA), 将信号传递给受体细胞。基因工程将外源基因转移到受体细胞中, 引导蛋白或多肽的基因序列与选定的外泌体膜蛋白的基因序列融合, 可调节部分基因的表达。近年来随着对外泌体功能的深入研究, 利用多种策略设计或修饰外泌体以提高治疗效果的研究日益增多^[2]。在眼科领域, 外泌体的研究取得了显著进展。本文就外泌体在眼科领域的研究进展作一综述。

收稿日期: 2024-01-15

基金课题: 国家自然科学基金(82104937); 国家重点研发计划项目(2021YFC2702103, 2021YFC2702100, 2021YFC2702104); 山东省中医药科技项目(M-2023010); 山东省中西医结合专病防治项目(YXH2019ZXY001)

通信作者: 卢秀珍. E-mail: luxzhluxzh@163.com; 吴秋欣. E-mail: wuqiuxin@163.com

1 外泌体概述

细胞外囊泡是一种由细胞内释放到细胞外基质中的膜性小囊泡,根据其释放途径、径粒大小、生物成因、含量和功能分为 3 种亚型^[3]:外泌体(直径 30~150 nm)、微囊泡(直径 100~1 000 nm)和凋亡小体(直径 100~5 000 nm)。1983 年外泌体首次于绵羊网织红细胞中被发现,1987 年被命名为外泌体^[4]。B 细胞、T 细胞、间充质干细胞等众多细胞均可分泌外泌体^[3],外泌体广泛存在于泪液、房水、玻璃体液、血液、腹水等体液中。

外泌体的发生途径主要有内吞途径和质膜途径(图 1)。目前研究最多的是内吞途径。内吞途径^[5]首先通过细胞膜内陷形成早期内体,成熟后形成晚期内体;晚期内体向内出芽产生多个囊泡,沿着特殊的蛋白质轨道运动,选择性与蛋白质、脂质融合,形成多囊泡体(multi-vesicular body,

MVB)。MVB 内含有多个腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILV);MVB 可与溶酶体或自噬体融合被降解,也可与细胞质膜融合,将 ILV 释放到细胞外环境,形成外泌体。此外,外泌体亦可从细胞质膜直接出芽形成,即质膜途径^[6]。外泌体既可通过内吞作用进入受体细胞,又可通过与受体细胞膜融合释放其内含物影响受体细胞状态,还可通过与靶细胞直接相互作用改变细胞的生理和病理状态。外泌体具有双层膜结构,稳定性好,可以包裹丰富的内容物(例如脂质、核酸物质和各种蛋白质)。蛋白质占据了外泌体内容物的大部分,主要包括特异性蛋白和非特异性蛋白。其中,CD9、CD63、CD81 被认为是目前最好的外泌体标记物^[7]。不同细胞来源的外泌体,数量和内容物种类不同,所决定的外泌体的生物学功能亦不同。由于外泌体特殊的结构及其多样性,其生物作用亦受到广泛关注。

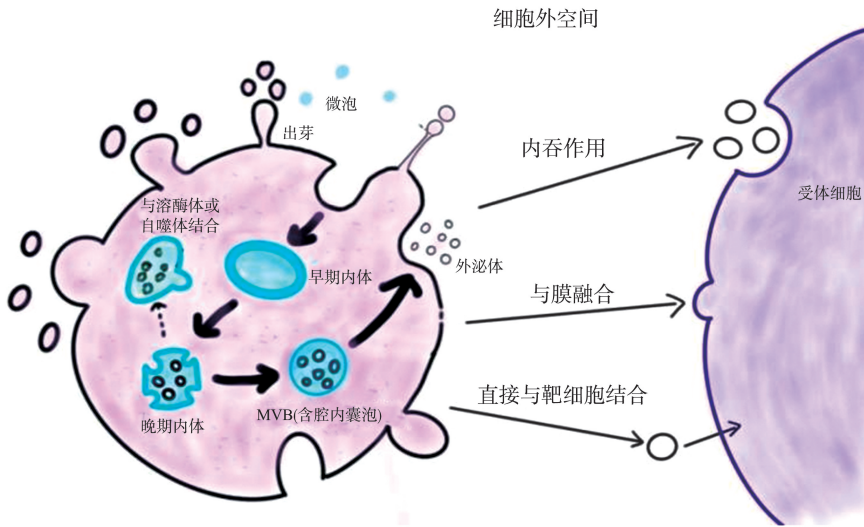


图 1 外泌体发生的质膜途径和内吞途径
Figure 1 Plasma membrane pathway and endocytosis pathway of exosome generation

2 外泌体的生物作用

2.1 信号传导

信号传导是外泌体最重要的生物作用。早期研究^[8]认为,外泌体起着细胞“垃圾袋”的作用,可排出无用或无功能的细胞成分。之后的研究表明^[9],外泌体不仅可作为信息通讯的载体,将其内容物运输到邻近细胞或远处细胞,还可直接与受体结合并激活受体细胞,实现细胞间的信号传导。此外,外泌体可传导与疾病密切相关的氧化应激信号^[10],但还需要对其信号传导的具体细胞和分子基础进一步研究。

2.2 修复再生

外泌体可通过携带各种效应蛋白、mRNA、miR-

NA 来调节受体细胞的活性,在伤口愈合中发挥重要作用^[11]。作为干细胞旁分泌途径中的重要成分,外泌体可调节周围受损细胞再生。间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)来源的外泌体能促进血管新生、胶原合成,减弱细胞凋亡,为多种疾病的治疗提供了新选择^[12]。在眼部,MSC 来源的外泌体能够促进角膜伤口愈合、防止角膜损伤后的纤维化瘢痕并刺激透明基质组织的再生,可为治疗角膜损伤和预防移植排斥反应等提供新的治疗策略。

2.3 免疫调节

间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stromal cells exosome, MSC-exos)可通过调控多种免疫细胞(T 细胞、B 细胞等)来调节免疫反应。它

能够参与癌症、感染性疾病、退行性疾病、自身免疫性疾病的发展,可能会成为这些疾病治疗的新选择^[13-14]。

2.4 作为生物标志物和药物载体

外泌体易于提取,且稳定性较好,已成为疾病诊断治疗的潜在有效方式,在精准医学上有着广阔的应用前景。Xiao 等^[15]首次证明在不同来源的外泌体中,细胞角蛋白 19、糖类抗原 125、肿瘤相关糖蛋白 72 的表达水平不同,外泌体可作为结直肠癌的生物标志物。Ragusa 等^[16]通过分析葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)患者玻璃体内外泌体的 miRNA 谱后发现外泌体 RNA 可能是诊断 UM 的潜在特异性标记物。此外,与脂质体和聚合纳米颗粒等其他纳米颗粒药物递送系统相比,外泌体具有低免疫原性、高生物相容性、靶向性和穿透血液组织屏障(如血—脑屏障和血网膜屏障)的能力^[17],能够进行更高效的药物运输。外泌体亦可作为一种治疗实体主动递送具有不同性质和成分的药物,抑制组织损伤。此外,外泌体还可间接促进外源性纳米药物在人体内的传递,提高药物的疗效和稳定性。

3 外泌体在眼病发病机制和诊疗中的研究

3.1 外泌体与角膜疾病

3.1.1 外泌体与角膜瘢痕

MSC 可通过分泌外泌体促进角膜伤口愈合^[18]。有研究发现^[19]准分子激光诱导的大鼠角膜瘢痕模型在局部应用 MSC-exos 后,角膜中促炎 M1 巨噬细胞相关基因下调,抗炎 M2 巨噬细胞标记物上调,角膜纤维化和血管生成特异性分子标记物的免疫反应性降低,表明局部应用 MSC-exos 可通过免疫调节提高角膜上皮伤口愈合率,抑制角膜新生血管形成,减少角膜瘢痕的发展。Liu 等^[20]研究表明局部使用 MSC-exos 后,角膜中磷酸酶与张力蛋白同源物水平下调,角膜上皮细胞的体外增殖和迁移显著增强,促进角膜修复和再生。此外, Sun 等^[21]开发了一种将多能干细胞来源的外泌体与热敏水凝胶结合的新方法,其中水凝胶能够维持外泌体的释放,增强外泌体修复角膜伤口的功效。MSC-exos 不仅通过促进受损角膜上皮和基质层再生,而且通过抑制易位相关膜蛋白 2 和角膜间质中的胶原蛋白表达来避免细胞外基质沉积。除干细胞外,来自其他细胞的外泌体亦可减少角膜上皮细胞凋亡,促进伤口愈合。有研究发现使用血小板反应蛋白 1 处理人角膜上皮细胞后,其分泌的外泌体含有伤口愈合相关蛋白,这些蛋白被角膜上皮细胞吸

收后可促进角膜组织重塑和修复^[22]。此外,人类唾液外泌体也可调节基质细胞迁移和伤口愈合^[23]。

3.1.2 外泌体与圆锥角膜

研究表明外泌体可能参与圆锥角膜(keratoconus, KC)的发病过程^[24]。Hadvina 等^[25]对人类 KC 成纤维细胞外泌的外泌体进行了 miRNA 谱分析和蛋白质组学质谱分析,发现了 12 个上调蛋白和 2 个下调蛋白,这些蛋白参与细胞外基质重塑过程,受肿瘤坏死因子- β 1(tumor necrosis factor- β 1, TNF- β 1)等炎症因子的调控,参与 KC 发病机制。hsa-miR-100-5p 是圆锥角膜成纤维细胞外泌的外泌体中表达最丰富的 10 个 miRNA 之一^[26],可作为 KC 患者的生物标志物。此外, Hefley 等^[27]研究发现泪液外泌体不仅在健康人群和 KC 患者之间存在差异,在眼泪颗粒数量不同的男性和女性之间亦存在性别差异,表明泪液外泌体可能在 KC 发病机制中起作用。但外泌体在 KC 中的研究较少,还需进一步探索以更好地了解外泌体在 KC 中的作用。

3.2 外泌体与干眼症

外泌体具有组织修复、免疫调节等作用,可与特定受体细胞结合,调节细胞功能,对干眼有一定治疗作用。zhou 等^[28]研究表明 MSC-exos 中的 miR-204 可通过直接靶向白细胞介素-6 受体诱导炎性 M1 巨噬细胞转化为抗炎性的 M2 表型,恢复干眼小鼠眼表稳态。Wang 等^[29]研究表明局部点用 MSC-Exos 可促进干眼小鼠角膜上皮恢复,维持泪膜完整性。在干燥应激诱导的干眼小鼠模型中亦有类似报道^[30]。

与免疫性疾病相关的干眼症往往难以用现存治疗方案进行治疗。体外实验表明^[31], MSC-Exos 可调节干燥综合征患者外周血中 CD4⁺ T 细胞的异常增殖、凋亡和分化,通过自噬途径恢复干燥综合征患者的 Th17/Treg 平衡和泪腺功能。Møller-Hansen 等^[32]将 MSC-Exos 注入 5 例缺水性干眼患者的泪腺中,发现患者经治疗后泪液分泌增加,泪膜渗透压降低,主观干眼症状减轻,随访 4 个月内未出现严重不良反应。Zhou 等^[33]研究发现 14 例移植植物抗宿主病相关干眼患者在使用 MSC-Exos 滴眼液 14 d 后泪膜破裂时间延长、泪液分泌增加、炎症损伤减少,且未见明显并发症,同样表明外泌体对干眼有一定治疗效果。综上,外泌体在干眼治疗中显示较好的疗效,但目前仍缺乏大样本随机对照试验来进一步验证。

3.3 外泌体与近视

研究表明外泌体 miRNA 参与近视发展中巩膜

重塑、自噬、脉络膜纤维化等过程^[34],可能成为近视治疗的新靶点。Chen^[35]通过分析近视组外泌体 RNA 谱,发现 15 个近视特异性 miRNA 和 4 个近视无特异性 miRNA,并确定了 6 个与近视相关的潜在基因 (*has-miR-582-3p*、*has-miR-17-5p*、*has-miR-885-3p*、*has-miR-885-3p*、*has-miR-19b-3p* 和 *has-miR-450b-5p*)。You 等^[36]从近视患者的玻璃体中提取高纯度外泌体 miRNA,进一步证实玻璃体外泌体中 *miR-143-3p* 和 *miR-145-5p* 可作为近视的生物标志物,并能够反映近视黄斑病变恶化的趋势。此外,在体内实验中,Li 等^[37]研究发现,*miR-138-5p* 可通过抑制 HIF-1 α 信号通路下调纤维化相关因子的表达,改善实验性近视豚鼠脉络膜纤维化,延缓近视发展,为通过 miRNA 控制近视进展提供新见解。除了外泌体 miRNA 外,外泌体蛋白水平的改变也与近视发展相关。Tsai 等^[38]通过液相色谱-串联质谱比较了近视患者与正常人群的个体蛋白谱,发现 25 种近视特异性外泌体蛋白,且近视患者会分泌更多的房水外泌体蛋白。邵珺等^[39]通过蛋白质组学分析,在近视患者的血清和房水外泌体中检测到高表达的差异蛋白(血色素结合蛋白和转甲状腺素蛋白)。这些特异性外泌体蛋白和差异蛋白将来可能成为病理性近视的分子生物标志物。外泌体在近视中的研究较少,进一步研究外泌体的靶组织,了解这些外泌体 miRNA 和近视特异性蛋白的功能,可能为近视的诊断、治疗、预后评估提供重要信息。

3.4 外泌体与青光眼

青光眼是一组视神经退行性病变,目前治疗无法使受损的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 再生,因此需要探索新的方法用于青光眼治疗。

基于外泌体的新细胞间通讯方式在青光眼中发挥着重要作用。一方面,不同来源 MSC-Exos 可通过产生神经营养因子、血管活性和免疫调节因子,减少 RGCs 的凋亡损伤,并诱导 RGCs 扩张再生,维持小梁网完整性^[40-41]。例如,骨髓来源的 MSC-Exos 被发现可以增强 RGCs 存活率并促进轴突再生,显著保护视神经,降低 RGCs 细胞死亡率,减少青光眼视神经退化轴突的总数^[40]。脂肪来源的 MSC-Exos 也可以通过抑制细胞凋亡和增加神经营养因子的分泌来改善静水压引起的 RGC 损伤^[42],表明 MSC-Exos 在 RGCs 再生和青光眼治疗中具有一定治疗潜力。

另一方面,外泌体作为细胞间通讯的重要介质,可通过调节细胞信号通路促进房水流出,防止眼压

升高。纤维化改变或细胞外基质沉积失调会增加房水的流出阻力并导致眼压升高。来自小梁网的外泌体含有丰富的与细胞外基质重塑相关的蛋白质,可协助消化细胞外基质成分^[43],减少房水流出阻力。外泌体 miRNA 可以调节小梁网和 Schlemm 管的基因表达,在青光眼发病机制中发挥重要作用^[44-48]。转化生长因子 $\beta 2$ (transforming growth factor beta-2, TGF- $\beta 2$) 是细胞外基质重塑的关键调节剂,与青光眼发病机制有关,可靶向作用于 miR-29b 负向调节小梁网细胞中多个基因的表达^[48],抑制 TGF- $\beta 2$ 表达可减少细胞外基质沉积,促进房水流出,进一步降低眼压。此外,通过调节细胞信号通路亦可显著抑制小梁网细胞中胶原蛋白的表达^[48],避免细胞外基质沉积,维持房水系统稳态,防止眼压升高。

综上,外泌体可促进 RGCs 再生和减少房水流出阻力,外泌体通路的进一步探索将有助于寻找青光眼治疗的新靶点,但其给药途径、治疗效果及安全性仍需进一步证实。

3.5 外泌体与视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是最常见的儿童眼部恶性肿瘤,早期诊断和及时治疗对防止 RB 所致的视力丧失至关重要。外泌体 miRNA 在 RB 的发生发展中发挥重要作用。Plousiou 等^[49]使用斑马鱼模型研究 miRNA 在 RB 中的调节作用。研究将单核细胞与 RB 细胞共培养后,发现 *miR-142-3p* 在 Rb 细胞和共培养基中均过表达,表明 *miR-142-3p* 由单核细胞分泌的外泌体释放后,可被 RB 细胞吸收,通过影响细胞周期进程抑制 RB 细胞的增殖。*miR-491-3p* 过表达可显著抑制 RB 细胞增殖、迁移和侵袭,同时增加细胞凋亡^[50]。此外,*miR-491-3p* 改变了 RB 细胞系的形态,致细胞更加贴壁,并显著降低 RB 细胞系中上皮间质转化相关蛋白波形蛋白和 N-钙黏蛋白的表达,同时增加了 E-钙黏蛋白的表达,抑制上皮间质转化,延缓 RB 进展。Liu 等^[51]研究表明 *miR-141-3p* 过表达会促进 RB 生长和血管生成,可成为 RB 治疗的新靶点。此外,某些外泌体 miRNA 的高表达与 RB 预后不良相关^[52]。但外泌体 miRNA 在 RB 中的研究相对较少,除了作为疾病的预后或诊断性生物标志物的价值外,还需要更多的研究来评估外泌体 miRNA 是否可用于 RB 的临床治疗。

此外,外泌体在 RB 侵袭和转移中可发挥重要作用。源自视网膜母细胞瘤细胞的外泌体可能对视网膜母细胞瘤的发展有多种影响。有研究发现^[53]源自视网膜母细胞瘤细胞的外泌体富含参与肿瘤恶化的 miRNA 和蛋白质,可抑制巨噬细胞的抗肿瘤

作用并促进肿瘤生长,通过渗透微环境促进肿瘤进展。

3.6 外泌体与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的严重并发症之一,主要以视网膜血管改变为特征。外泌体可通过携带不同的 miRNA 或蛋白质,减轻或加重 DR。

一方面外泌体可用于 DR 治疗。外泌体能够通过多种机制维持血糖水平稳定,玻璃体内注射 MSC-Exos 可有效抑制与 DR 炎症反应相关的信号通路^[54],减缓糖尿病的发展和相关微血管的形成,从而改善 DR^[55]。Safwat 等^[56]研究表明,在兔 DR 模型中,MSC 来源的外泌体 miR-222 在视网膜组织修复过程中起重要作用。此外,高糖处理的视网膜色素上皮细胞源性外泌体也可用于预防增殖性 DR,减少新生血管的形成。

另一方面,外泌体参与 DR 形成。有研究发现^[57],糖尿病大鼠血浆外泌体水平明显升高,其可通过上调 TLR4 信号通路,调节炎症反应,并引起视网膜内皮损伤。Kamalden 等^[58]证实,胰腺生成后由循环外泌体传递的 miR-15a 可引起氧化应激,增强 2 型糖尿病诱导的 DR,揭示外泌体在 DR 形成中发挥重要作用。

4 小结与展望

综上所述,外泌体作为细胞间通信的重要媒介,可能为眼病的诊断、治疗、预后提供新的策略,开辟新的途径,具有广阔的应用前景。一方面,外泌体参与眼病的发生发展;另一方面,外泌体具有良好的渗透和分布特性,可作为载体用于眼病的治疗。然而外泌体在眼病的研究面临着一系列的挑战和局限:①外泌体的分离纯化技术尚不成熟,行业迫切需求稳定、标准的外泌体分离方法。②基于外泌体的复杂性和多样性,需要进一步研究外泌体是否与一种或多种疾病特异性相关,并探索其在疾病中的潜在分子机制。③开发一种基于外泌体的药物传递系统,并将其引入体内,靶向特定细胞发挥功能作用仍需要进一步探讨。④尽管在许多动物模型中,外泌体在眼病治疗中发挥作用,但仍缺乏临床试验来证实这些发现的准确有效性和安全性,等待着进一步探索。

参考文献:

[1] Keel S, Müller A, Block S, et al. Keeping an eye on eye care: monitoring progress towards effective coverage[J].

Lancet Glob Health, 2021, 9(10): e1460-e1464. doi:10.1016/S2214-109X(21)00212-6

[2] Li YT, Ren XJ, Zhang ZH, et al. Effect of small extracellular vesicles derived from IL-10-overexpressing mesenchymal stem cells on experimental autoimmune uveitis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 100. doi:10.1186/s13287-022-02780-9

[3] Liu J, Jiang F, Jiang Y, et al. Roles of exosomes in ocular diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 10519-10538. doi:10.2147/IJN.S277190

[4] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes[J]. Cells, 2021, 10(2): 462. doi:10.3390/cells10020462

[5] Patel NJ, Ashraf A, Chung EJ. Extracellular vesicles as regulators of the extracellular matrix[J]. Bioengineering, 2023, 10(2): 136. doi:10.3390/bioengineering10020136

[6] 郝慧强,李姝赟,郭松佳,等.外泌体生物学发生机制的研究进展[J].山东医药,2021,61(19):109-112. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.19.028

HAO Huiqiang, LI Shuyun, GUO Songjia, et al. Research progress on biological mechanism of exosomes[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(19): 109-112. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.19.028

[7] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1): 1535750. doi:10.1080/20013078.2018.1535750

[8] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1208-1215. doi:10.1172/JCI81135

[9] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy[J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77: 13-27. doi:10.1146/annurev-physiol-021014-071641

[10] Hanus J, Anderson C, Wang SS. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD[J]. Ageing Res Rev, 2015, 24(Pt B): 286-298. doi:10.1016/j.arr.2015.09.002

[11] Hu P, Yang QX, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration[J]. Burns Trauma, 2019, 7: 38. doi:10.1186/s41038-019-0178-8

[12] Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 711. doi:10.3390/jcm10040711

[13] 梁春兰,师齐,刘莲,等.间充质干细胞来源的外泌体

- 与眼免疫性疾病[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(9): 171-174. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.037
- LIANG Chunlan, SHI Qi, LIU Lian, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells and ocular immune diseases[J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51(9): 171-174. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.037
- [14] Wei C, Sun YR, Zeng FX, et al. Exosomal miR-181d-5p derived from rapamycin-conditioned MDSC alleviated allograft rejection by targeting KLF6 [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(34): e2304922. doi:10.1002/adv.202304922
- [15] Xiao Y, Li Y, Yuan YH, et al. The potential of exosomes derived from colorectal cancer as a biomarker[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 186-193. doi:10.1016/j.cca.2018.09.007
- [16] Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, et al. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients; pathological and diagnostic implications[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(9): 1387-1396. doi:10.1080/15384047.2015.1046021
- [17] Ha D, Yang NN, Nadihe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287-296. doi:10.1016/j.apsb.2016.02.001
- [18] Bhujel B, Oh SH, Kim CM, et al. Mesenchymal stem cells and exosomes: a novel therapeutic approach for corneal diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10917. doi:10.3390/ijms241310917
- [19] Ong HS, Riau AK, Yam GHF, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as immunomodulatory therapy for corneal scarring[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7456. doi:10.3390/ijms24087456
- [20] Liu XL, Li XR, Wu GY, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles deliver miR-21 to promote corneal epithelial wound healing through PTEN/PI3K/akt pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1252557. doi:10.1155/2022/1252557
- [21] Sun XM, Song WJ, Teng LJ, et al. MiRNA 24-3p-rich exosomes functionalized DEGMA-modified hyaluronic acid hydrogels for corneal epithelial healing [J]. *Bioact Mater*, 2023, 25: 640-656. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.07.011
- [22] Lai YH, Lee PY, Lu CY, et al. Thrombospondin 1-induced exosomal proteins attenuate hypoxia-induced paraptosis in corneal epithelial cells and promote wound healing[J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21200. doi:10.1096/fj.202001106RRR
- [23] Escandon P, Liu A, Nicholas SE, et al. Unravelling novel roles of salivary exosomes in the regulation of human corneal stromal cell migration and wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4330. doi:10.3390/ijms23084330
- [24] 李孟婷, 何书喜, 王华. 炎症因子在圆锥角膜中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(2): 151-158. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.536
- LI Mengting, HE Shuxi, WANG Hua. Research progress of inflammatory factors in Keratoconus[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(2): 151-158. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.536
- [25] Hadvina R, Lotfy Khaled M, Akoto T, et al. Exosomes and their miRNA/protein profile in keratoconus-derived corneal stromal cells [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 236: 109642. doi:10.1016/j.exer.2023.109642
- [26] Lozano V, Martín C, Blanco N, et al. Exosomes released by corneal stromal cells show molecular alterations in keratoconus patients and induce different cellular behavior [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2348. doi:10.3390/biomedicines10102348
- [27] Hefley BS, Deighan C, Vasini B, et al. Revealing the presence of tear extracellular vesicles in Keratoconus[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 224: 109242. doi:10.1016/j.exer.2022.109242
- [28] Zhou T, He C, Lai PL, et al. MiR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2): eabj9617. doi:10.1126/sciadv.abj9617
- [29] Wang GF, Li HH, Long HM, et al. Exosomes derived from mouse adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model via inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Ophthalmic Res*, 2022, 65(1): 40-51. doi:10.1159/000519458
- [30] Yu CQ, Chen P, Xu J, et al. hADSCs derived extracellular vesicles inhibit NLRP3 inflammasome activation and dry eye [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14521. doi:10.1038/s41598-020-71337-8
- [31] Ma D, Wu ZW, Zhao XX, et al. Immunomodulatory effects of umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes on CD4+ T cells in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1823-1838. doi:10.1007/s10787-023-01189-x
- [32] Møller-Hansen M, Larsen AC, Toft PB, et al. Safety and feasibility of mesenchymal stem cell therapy in patients with aqueous deficient dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2021, 19: 43-52. doi:10.1016/j.jtos.2020.11.013
- [33] Zhou T, He C, Lai PL, et al. MiR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2): eabj9617. doi:10.1126/sciadv.abj9617

- [34] Zhuang Z, Li L, Yu Y, et al. Targeting MicroRNA in myopia: current insights[J]. *Exp Eye Res*, 2024, 243: 109905. doi: 10.1016/j.exer.2024.109905
- [35] Chen CF, Hua KT, Woung LC, et al. Expression profiling of exosomal miRNAs derived from the aqueous humor of myopia patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 249(3): 213-221. doi:10.1620/tjem.249.213
- [36] You J, Wu Q, Xu GZ, et al. Exosomal microRNA profiling in vitreous humor derived from pathological myopia patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(1): 9. doi:10.1167/iovs.64.1.9
- [37] Li TL, Li XM, Hao YX, et al. Inhibitory effect of miR-138-5p on choroidal fibrosis in lens-induced myopia guinea pigs via suppressing the HIF-1 α signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115517. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115517
- [38] Tsai CY, Chen CT, Lin CH, et al. Proteomic analysis of Exosomes derived from the Aqueous Humor of Myopia Patients[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(9): 2023-2029. doi:10.7150/ijms.51735
- [39] 邵珺, 辛瑜, 李荣秀, 等. 病理性近视眼患者血清蛋白质组学分子标志物筛选[J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48(3): 246-252. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.03.010
SHAO Jun, XIN Yu, LI Rongxiu, et al. Proteomics analysis of serum biomarks in patients with pathological myopia[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2012, 48(3): 246-252. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.03.010
- [40] Mead B, Ahmed Z, Tomarev S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in a genetic DBA/2J mouse model of glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(13): 5473-5480. doi:10.1167/iovs.18-25310
- [41] Mathew B, Ravindran S, Liu XR, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles and retinal ischemia-reperfusion[J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 146-160. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.01.016
- [42] Zheng ZK, Kong L, Dai M, et al. ADSC-Exos outperform BMSC-Exos in alleviating hydrostatic pressure-induced injury to retinal ganglion cells by upregulating nerve growth factors[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(12): 1077-1092. doi:10.4252/wjsc.v15.i12.1077
- [43] Zhang JL, Wang Y. Altered expression of extracellular vesicles miRNAs from primary human trabecular meshwork cells induced by transforming growth factor- β 2[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(7): 988-997. doi:10.1089/dna.2020.6298
- [44] Lerner N, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Extracellular vesicle-mediated crosstalk between NPCE cells and TM cells result in modulation of Wnt signalling pathway and ECM remodelling[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4646-4658. doi:10.1111/jcmm.15129
- [45] Takahashi E, Saruwatari J, Fujimoto T, et al. The effects of exosomes derived from trabecular meshwork cells on Schlemm's canal endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21942. doi:10.1038/s41598-021-01450-9
- [46] Kosior-Jarecka E, Czop M, Gasińska K, et al. MicroRNAs in the aqueous humor of patients with different types of glaucoma[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(8): 2337-2349. doi: 10.1007/s00417-021-05214-z
- [47] Mead B, Tomarev S. The role of miRNA in retinal ganglion cell health and disease[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 516-522. doi:10.4103/1673-5374.320974
- [48] Greene KM, Stamer WD, Liu YT. The role of microRNAs in glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 215: 108909. doi:10.1016/j.exer.2021.108909
- [49] Plousiou M, de Vita A, Miseroocchi G, et al. Growth inhibition of retinoblastoma cell line by exosome-mediated transfer of miR-142-3p[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2119-2131. doi:10.2147/CMAR.S351979
- [50] Hu Y, Zhao M, Li L, et al. MiR-491-3p is downregulated in retinoblastoma and inhibit tumor cells growth and metastasis by targeting SNN[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(2): 453-474. doi:10.1007/s10528-020-10007-w
- [51] Liu SL, Wen CT. MiR-141-3p promotes retinoblastoma progression via inhibiting sushi domain-containing protein 2[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7410-7424. doi:10.1080/21655979.2022.2048770
- [52] Fuchs B, Zhang K, Schabel A, et al. Identification of twenty-two candidate markers for human osteogenic sarcoma[J]. *Gene*, 2001, 278(1/2): 245-252. doi:10.1016/s0378-1119(01)00731-4
- [53] Chen SL, Chen X, Qiu J, et al. Exosomes derived from retinoblastoma cells enhance tumour deterioration by infiltrating the microenvironment[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 278-290. doi:10.3892/or.2020.7858
- [54] Zhang W, Wang Y, Kong YC. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 294-303. doi:10.1167/iovs.18-25617
- [55] Liu C, Ge HM, Liu BH, et al. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP2A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(15): 7455-7464. doi:10.1073/pnas.1814874116

- meable and scleral lenses[J]. *Optom Vis Sci*, 2020, 97(9): 790-796. doi:10.1097/OPX.0000000000001565
- [38] Macedo-de-Araújo RJ, van der Worp E, González-Méijome JM. A one-year prospective study on scleral lens wear success[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020, 43(6): 553-561. doi:10.1016/j.clae.2019.10.140
- [39] Fuller DG, Wang YR. Safety and efficacy of scleral lenses for keratoconus[J]. *Optom Vis Sci*, 2020, 97(9): 741-748. doi:10.1097/OPX.0000000000001578
- [40] Barnett M, Courey C, Fadel D, et al. Bcla clear-scleral lenses[J]. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2021, 44(2): 270-288. doi.org/10.1016/j.clae.2021.02.001
- [41] 蒋倩旒, 陈碧池, 周佳奇, 等. 巩膜镜与硬性透气性角膜接触镜矫正屈光不正的有效性及安全性比较[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2023, 25(10): 777-783. doi:10.3760/cma.j.cn115909-20230306-00054
- JIANG Qianni, CHEN Bichi, ZHOU Jiaqi, et al. The safety and efficacy of scleral lenses in the treatment of ametropia compared with rigid gas-permeable contact lenses[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2023, 25(10): 777-783. doi:10.3760/cma.j.cn115909-20230306-00054

(编辑:李纬)

(上接第 141 页)

- [56] Safwat A, Sabry D, Ragiae A, et al. Adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes attenuate retina degeneration of streptozotocin-induced diabetes in rabbits[J]. *J Circ Biomark*, 2018, 7: 1849454418807827. doi: 10.1177/1849454418807827
- [57] Zhang W, Dong X, Wang T, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma mediate hyperglycemia-induced retinal endothelial injury via targeting the TLR4 signaling pathway[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107813. doi:10.1016/j.exer.2019.107813
- [58] Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, et al. Exosomal microRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 913-930. doi:10.1089/ars.2016.6844

(编辑:李纬)

(上接第 148 页)

- [61] Zhang K, Sun CP, Zhang Q, et al. Sonic hedgehog-Gli1 signals promote epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer by mediating PI3K/AKT pathway [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 368. doi: 10.1007/s12032-014-0368-y
- [62] Wang JH, Zhan HY, Wang MM, et al. Correction for: Sonic hedgehog signaling promotes angiogenesis of endothelial progenitor cells to improve pressure ulcers healing by PI3K/AKT/eNOS signaling [J]. *Aging*, 2023, 15(24): 15703-15704. doi:10.18632/aging.205458
- [63] Zhang RY, Qiao ZY, Liu HJ, et al. Sonic hedgehog signaling regulates hypoxia/reoxygenation-induced H9C2 myocardial cell apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4193-4200. doi:10.3892/etm.2018.6678
- [64] Song ZD, Du YY, Tao Y. Blockade of sonic hedgehog signaling decreases viability and induces apoptosis in retinoblastoma cells; the key role of the PI3K/Akt pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4099-4105. doi:10.3892/ol.2017.6701
- [65] Chen MJ, Qian YS, Dai JH, et al. The sonic hedgehog signaling pathway induces myopic development by activating matrix metalloproteinase (MMP)-2 in guinea pigs [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96952. doi:10.1371/journal.pone.0096952
- [66] 马飞. 视网膜 Sonic hedgehog 信号介导 PI3K/AKT 通路在豚鼠形觉剥夺性近视模型中的作用及机制研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2014

(编辑:李纬)