

外泌体在年龄相关性黄斑变性发病机制中的作用研究进展

杨婧 综述 陈松 审校

300020 天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所

通信作者:陈松,Email:chensong20@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.018

【摘要】 外泌体是细胞分泌的纳米级膜性小泡,分布于多种体液,包括外周血、尿液、唾液等。目前多步差速离心是较为有效的外泌体提取方法。外泌体来源多样,可来自各种类型细胞,携带其来源细胞的蛋白质及核酸,参与细胞间的信息交流,在免疫调节、炎症反应等许多病理生理过程中发挥重要功能。年龄相关性黄斑变性(AMD)是引起 50 岁以上人群严重视力障碍的主要疾病,其发病机制尚不明确,目前认为 AMD 的发生与多种因素相关。最新研究表明,视网膜色素上皮(RPE)细胞分泌的外泌体可能与 AMD 的发生有关,RPE 细胞通过外泌体释放的 α B 晶体蛋白等相关蛋白的增加可能导致玻璃膜疣的形成,氧化应激下的外泌体蛋白参与了 RPE 细胞的凋亡和存活。外泌体中的补体调节因子 CD46、CD59 通过损伤外层视网膜及 Bruch 膜参与 AMD 病程的进展。此外,RPE 细胞的外泌体可能与脉络膜血管生成有关。随着对外泌体的深入研究,未来可能为 AMD 的诊治提供新的途径。

【关键词】 外泌体; 年龄相关性黄斑变性; 发病机制

基金项目: 天津市科学技术委员会项目(14JCYBJC27400)

Effects of exosomes in pathogenesis of age-related macular degeneration Yang Jing, Chen Song

Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Chen Song, Email: chensong20@hotmail.com

【Abstract】 Exosomes are nanometer membranous vesicles which can be distributed in a variety of biological fluids, including peripheral blood, urine, saliva and so on. Currently, the multi-step differential centrifugation is a efficient method which can be used to isolate exosomes. Exosomes are released by all types of cells. Exosomes can carry proteins and RNAs from derived cells, involve in exchange of information between cells, and play an important role in physiological and pathological processes of immunoregulation and inflammatory responses. Age-related macular degeneration (AMD) is the leading indication of severe visual impairment in adults over 50 years old. The exact etiology of AMD is still unknown, and its pathogenesis may involve various factors. New studies showed that exosomes secreted by retinal pigment epithelium (RPE) cells may be associated with AMD. The elevated levels of protein in exosomes from RPE, such as α B-crystalline, are associated with druse in AMD. Stress-altered exosomes proteins were found involving in regulation of apoptosis and survival of RPE. RPE cells membrane complement regulators, CD46 and CD59, could contribute to lesion formation in the outer retina and Bruch's membrane during the development of AMD. Further, exosomes from RPE cells may be associated with the genesis of choroidal angiogenesis. There remain thorough studies to be conducted, which would reveal new approaches for the diagnosis and treatment of AMD in the future.

【Key words】 Exosomes; Age-related macular degeneration; Pathogenesis

Fund program: Tianjin Science and Technology Commission Project (14JCYBJC27400)

外泌体是一种直径约 50 ~ 100 nm 的囊泡样小体,可由细胞主动分泌,最早发现于体外培养的绵羊红细胞上清液中^[1]。此后,研究发现各种活细胞均可分泌外泌体,如间质细胞、内皮细胞、造血细胞、肿瘤细胞等^[2]。原本以为外泌体是细胞废物

从细胞中释放的一个机制,现在大量证据表明外泌体是细胞外信号转导的重要介质^[3]。外泌体在细胞微环境中具有十分重要的作用,其携带的核酸及蛋白质参与细胞间的信号传递^[4]。近年来,眼科领域研究发现,视网膜色素上皮(retinal pigment

epithelium, RPE) 细胞、小梁细胞均可分泌外泌体^[5-6]。RPE 细胞的凋亡是引起年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的主要病理改变之一, 在 AMD 的发病过程中, RPE 可能通过外泌体参与玻璃膜疣的形成; 同时, 外泌体在 AMD 形成过程中补体激活等方面也可能发挥了重要作用。

1 外泌体的生理特性

1.1 外泌体的形成

外泌体形成开始于内涵体膜的内陷, 形成多泡体, 然后多泡体与细胞膜融合、外排并释放到细胞外。外泌体可通过其表面磷脂酰丝氨酸交联而聚集, 在外周血、唾液、尿液、乳汁等体液中稳定存在^[7], 最终与周围细胞表面受体结合从而介导细胞内信号传导。从理论上讲, 任何包含有囊泡的细胞都能分泌外泌体。在体外环境下, 已发现多种细胞可分泌外泌体, 包括 B 细胞、T 细胞、粒细胞、树突细胞、血小板、神经细胞、上皮细胞和肿瘤细胞等^[8]。

1.2 外泌体的成分

不同细胞来源的外泌体通常含有一些相同的蛋白质和脂质成分。由于起源于内涵体, 外泌体含有 2 种特征性蛋白 Tsg101 和 Alix。此外, 外泌体高度富集跨膜蛋白四蛋白, 其中包括 CD3、CD63、CD37 和 CD81 等外泌体特征性蛋白^[9], 跨膜蛋白四蛋白富集区特别是 CD81, 在对于靶蛋白的机械区分中发挥关键性作用^[10]。同时, 外泌体中含有丰富的热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 90、HSP70, 在外泌体的释放中也起到重要作用。各种蛋白分子为外泌体参与的信息传递提供了物质基础。2007 年, Valadi 等^[11] 研究首次发现外泌体中存在 mRNA 和 miRNA, 鼠肥大细胞分泌的外泌体可作用于人肥大细胞, 其携带的 mRNA 被翻译成蛋白质, 提示外泌体与靶细胞融合后, 通过 RNA 进行信息转导。随后发现外泌体可携带多种 RNA, 包括 mRNA、microRNA (miRNA)、和长非编码 RNA (long non code RNA, lncRNA)^[12], 这些 RNA 可直接传达遗传信息, 调节细胞功能。另外, 外泌体的生物活性不仅在于其蛋白质及 RNA, 具有生物活性的脂质也可作为脂质相关疾病的生物标志物^[13]。

1.3 外泌体的提取和鉴定

目前最常用的外泌体的提取方法是多步差速离心法, 即通过 300 g、2 000 g、10 000 g 离心力逐步去除细胞和细胞碎片, 最后 100 000 g 离心得到富含外泌体的沉积物^[14]。但是这种方法得到的外泌体纯度不够, 其中含有一些与外泌体结合的蛋白等杂质。Chen 等^[15] 研究发现在这种方法的基础上增加蔗糖密度梯度离心法可进一步纯化外泌体, 得到较高纯度外泌体。但目前仍没有一种提取方法可以同时保证外泌体的纯度、含量及生物活性。

外泌体的鉴定可采用电镜摄影观察其直径及形态, 通过 Western blot 及流式细胞仪检测外泌体特异性蛋白包括 Alix、Flotillin-1、CD9 和 CD63 等^[16]。

2 外泌体与 AMD

近年来, 有研究外泌体在眼科中的应用。廖志雄等^[6] 在兔

房水成功分离并鉴定外泌体, 并且发现其能明显抑制 T 淋巴细胞的增生。Stamer 等^[5] 发现小梁细胞可分泌外泌体, 外泌体中含有特征性的蛋白, 包括可能引起青光眼的蛋白, 并推测小梁网外泌体可能在眼内压的控制中有一定的作用。外泌体含有大量与其来源和功能密切相关的蛋白质和脂质成分, 而 RPE 细胞损伤与 AMD 的形成密切相关, RPE 细胞分泌的外泌体可能参与了 AMD 的发生及发展。

AMD 是一种进行性视网膜黄斑区的变性改变, 导致老年患者中心视力严重下降和中心暗点形成^[17]。AMD 大致可分为干性 (非新生血管性) 和湿性 (新生血管性)^[18]。干性 AMD 的特点是黄斑区玻璃膜疣形成, AMD 患者 85% ~ 90% 属于这一型, 而干性 AMD 有很大可能性转化为湿性 AMD。

2.1 玻璃膜疣与外泌体

玻璃膜疣是早期 AMD 的主要临床特征, 玻璃膜疣与 RPE 细胞和光感受细胞的变性有关。对其成分检测分析结果表明, 玻璃膜疣中含有多种炎症因子, 如: C 反应蛋白、免疫球蛋白、补体成分、 β -淀粉样物质、 α B 晶体蛋白等^[19]。因此, 推测玻璃膜疣可能是 RPE 细胞损伤后的炎症反应的产物。

对于玻璃膜疣的形成过程, Wang 等^[20] 研究表明, AMD 患者的玻璃膜疣中包含有自体吞噬和外泌体, 并推测玻璃膜疣的形成、AMD 的发生与 RPE 自体吞噬的增加、通过外泌体释放胞内蛋白有关, 老年人 RPE 细胞通过外泌体释放蛋白的增加可能导致玻璃膜疣的形成。在 AMD 患者的玻璃膜疣中存在 CD63、CD81、LAMP2 等外泌体的标志蛋白, 而在以年龄匹配的对照组中不存在这些蛋白, 此外, 人玻璃膜疣中 CD63 共定位蛋白如淀粉样蛋白 b、 α B 晶体蛋白、C5b-9 和 CFH 也存在于人玻璃膜疣中^[21]。这些蛋白可能参与了补体途径, 从而促进玻璃膜疣的形成。

α B 晶体蛋白是一种小热休克蛋白, 对视网膜神经节细胞具有保护作用, 生理状态下, α B 晶体蛋白在视网膜光感受细胞外节、视网膜神经节细胞层及 RPE 细胞中均有表达, 并且, 在无外界有害刺激的前提下, 随年龄增长, α B 晶体蛋白在组织中的表达应呈现普遍下降趋势。在生理情况下, α B 晶体蛋白保护 RPE 细胞免受氧化应激, 作为血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的调节剂, 具有治疗 AMD 的潜力^[22-23]。目前发现在生理条件下, 成人 RPE 细胞能通过外泌体分泌 α B 晶体蛋白, 其携带了细胞信息进行细胞间的信息传递。在病理条件下, RPE 细胞分泌含有 α B 晶体蛋白的外泌体, 还可以激活及参与免疫调节和应激反应, 诱导聚集形成玻璃膜疣^[24]。Sreekumar 等^[25] 的研究表明 α B 晶体蛋白在视网膜外层微环境中起到神经保护的重要作用, 而在病理条件下 α B 晶体蛋白在 RPE 表面的聚集破坏了微环境从而形成 AMD。对于 α B 晶体蛋白在 AMD 的发病过程中发挥的作用及治疗潜力, 尚需进一步研究证实。

2.2 氧化应激与外泌体

AMD 典型的病理特征之一是 RPE 细胞的逐步凋亡, 病因是多因素的, 而氧化应激是其中一个关键的影响因素^[26]。近来研究表明 AMD 患者玻璃体腔内存在有磷酸化的信号蛋白。

Biasutto 等^[27]对成人 RPE 细胞研究发现,氧化应激状态下,RPE 细胞分泌的外泌体中含有 72 种蛋白,其中 41 种磷酸化的蛋白参与了细胞的信号传递,从而参与调节细胞凋亡。在遗传和免疫组化方面的研究已经证实,补体旁路途径在 AMD 的形成中起重要作用。Ebrahimi 等^[28]研究发现,外泌体中所含的补体调节因子 CD46、CD59 可通过 RPE 细胞的补体调节途径损伤外层视网膜及 Bruch 膜,参与 AMD 病程的发展。

随着年龄增加,RPE 细胞老化相关的氧化应激、线粒体的异常及自噬功能的下降都表明,RPE 细胞在 AMD 发病中起重要作用^[29]。RPE 细胞分泌的外泌体中所含的多种蛋白可能参与了补体途径的异常、炎症因子的形成,从而参与 AMD 的发生和发展。

2.3 脉络膜新生血管与外泌体

对于湿性 AMD,VEGF 是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)形成的重要刺激因子。Grunwald 等^[30]研究表明,AMD 患者黄斑处脉络膜血流量减少,低灌注的状态导致了组织细胞的缺血、缺氧,促进了 VEGF 的表达。VEGF 家族中又包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘样生长因子(placental like growth factor,PLGF),其中以 VEGF-A 研究最为广泛。VEGF-A 与其受体 VEGFR-1、VEGFR-2 结合后促使大量蛋白活化,使血管内皮细胞生长、分化和增生,增加血管的通透性^[31]。

研究表明,肿瘤细胞来源的外泌体中含有大量的细胞因子,如 VEGF、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)、血管生长素等,可导致血管形成,促进肿瘤生长^[32]。Zhu 等^[33]研究表明肿瘤细胞中外泌体参与 VEGF 的调控,从而增强血管生成和肿瘤生长。然而,Hajrasouliha 等^[34]研究表明,视网膜不同的组织细胞分泌的外泌体具有不同的血管生成作用,视网膜胶质细胞来源的外泌体具有抗血管生成作用,可以抑制激光诱导的小鼠 CNV 模型的 CNV 形成,而 RPE 来源的外泌体没有此作用。但 Grassmann 等^[35]研究发现,外泌体中的 3 种 microRNA 与 CNV 形成相关,分别是 has-mir-301-3p、has-mir-361-5p 和 has-mir-424-5p。那么,对于不同组织来源的外泌体,在 CNV 形成过程中所发挥的作用,还需进一步的研究。

3 展望

AMD 作为一种不可逆性致盲眼病,给患者家庭及社会造成严重负担,其致病因素复杂,发病机制尚未阐明。目前的激光治疗,抗 VEGF 治疗,手术治疗等虽然取得了一定的疗效,但仍存在效果不佳、易复发等治疗难点。而外泌体可从各种细胞中获得,参与细胞-细胞间通信,在正常及病理条件下发挥着免疫作用,并具有潜在的治疗应用^[36]。RPE 细胞分泌的外泌体在 AMD 的发生发展中可能有重要作用,为 AMD 的诊断和治疗提出了新的思路。Wang 等^[37]发现极化的人 RPE 细胞分泌的外泌体中含有具有抗凋亡、抗炎活性的 α B 晶体蛋白,在体外通过无缝融合将其重新设计成蛋白质聚合物纳米颗粒,将来可能应用于 AMD 的治疗。目前研究表明外泌体可能参与免疫调节、细胞间信息传递,但是其确切作用及机制尚需进一步的研

究。随着对外泌体的深入研究,外泌体可能作为一种理想的药物载体^[38],作用于靶细胞,在 AMD 的诊断和治疗中发挥重要作用。另外,RPE 细胞所表达的 GPR143 等参与信号转导,可以控制 RPE 细胞对外泌体的释放^[39],也为将来外泌体作为一种新的治疗途径提供了可能性。

参考文献

- [1] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [2] Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers [J]. *Oral Dis*, 2010, 16(1): 34-38. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x.
- [3] Lässer C. Exosomes in diagnostic and therapeutic applications: biomarker, vaccine and RNA interference delivery vehicle [J]. *Exp Opin Biol Ther*, 2015, 15(1): 103-117. DOI: 10.1517/14712598.2015.977250.
- [4] Lopez-Verrilli MA, Court FA. Exosomes: mediators of communication in eukaryotes [J]. *Biol Res*, 2013, 46(1): 5-11. DOI: 10.4067/S0716-97602013000100001.
- [5] Stamer WD, Hoffman EA, Luther JM, et al. Protein profile of exosomes from trabecular meshwork cells [J]. *J Proteomics*, 2011, 74(6): 796-804. DOI: 10.1016/j.jprot.2011.02.024.
- [6] 廖志雄,楼正青,肖中.兔房水来源 exosomes 的分离与鉴定及其免疫抑制功能的研究 [J]. *浙江大学学报:医学版*, 2012, 41(3): 315-319. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2012.03.014.
- [7] Liao ZX, Lou ZQ, Xiao Z. Isolation of rabbit aqueous humor-derived exosomes and their immunosuppression function [J]. *J Zhejiang Univer: Medical Sciences*, 2012, 41(3): 315-319. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2012.03.014.
- [8] Fitzner D, Schnaars M, van Rossum D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(3): 447-458. DOI: 10.1242/jcs.074088.
- [9] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
- [10] Escola JM, Kleijmeer JM, Stoorvogel W, et al. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(32): 20121-20127.
- [11] Perez-Hernandez D, Gutierrez-Vazquez C, Jorge I, et al. The intracellular interactome of tetraspanin-enriched microdomains reveals their function as sorting machineries to exosomes [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(17): 11649-11661. DOI: 10.1047/jbc.M112.445304.
- [12] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6): 654-659. DOI: 10.1038/ncb1596.
- [13] Batagov AO, Kuznetsov VA, Kurochkin IV. Identification of nucleotide patterns enriched in secreted RNAs as putative cis-acting elements targeting them to exosome nano-vesicles [J]. *BMC Genomics*, 2011, 12 Suppl 3: S18. DOI: 10.1186/1471-2164-12-S3-S18.
- [14] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological processes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(1): 108-120. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.10.004.
- [15] Sheldon H, Heikamp E, Turley H, et al. New mechanism for Notch signaling to endothelium at a distance by Delta-like 4 incorporation into exosomes [J]. *Blood*, 2010, 116(13): 2385-2394. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239228.
- [16] Chen TS, Arslan F, Yin YJ, et al. Enabling a robust scalable

- manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC-derived MSCs [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 47. DOI:10.1186/1479-5876-9-47.
- [16] Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 367-371. DOI:10.1083/jcb.201212113.
- [17] Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(3): 486-495. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.069.
- [18] Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2006, 314(5801): 989-992. DOI:10.1126/science.1133807.
- [19] Telander DG. Inflammation and age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Semin Ophthalmol*, 2011, 26(3): 192-197. DOI:10.3109/08820538.2011.570849.
- [20] Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy, exosomes and drusen formation in age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2009, 5(4): 563-564.
- [21] Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4160 [2016-02-21]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004160>. DOI:10.1371/journal.pone.0004160.
- [22] Kannan R, Sreekumar PG, Hinton DR. Alpha crystallins in the retinal pigment epithelium and implications for the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(1 Pt B): 258-268. DOI:10.1016/j.bbagen.2015.05.016.
- [23] Muraleva NA, Kozhevnikova OS, Zhdankina AA, et al. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 restores α B-crystallin expression and protects against AMD-like retinopathy in OXYS rats [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(22): 3499-3505. DOI:10.4161/15384101.2014.958393.
- [24] Bhat SP, Gangalum RK. Secretion of α B-crystallin via exosomes [J]. *Commun Integr Biol*, 2011, 4(6): 739-741.
- [25] Sreekumar PG, Kannan R, Kitamura M, et al. α B crystallin is apically secreted within exosomes by polarized human retinal pigment epithelium and provides neuroprotection to adjacent cells [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e12578 [2015-11-04]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012578>. DOI:10.1371/journal.pone.0012578.
- [26] Plafker SM. Oxidative stress and the ubiquitin proteolytic system in age-related macular degeneration [J]. *Adv Exp Med Biology*, 2010, 664: 447-456. DOI:10.1007/978-1-4419-1399-9_51.
- [27] Biasutto L, Chiechi A, Couch R, et al. Retinal pigment epithelium (RPE) exosomes contain signaling phosphoproteins affected by oxidative stress [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(13): 2113-2123. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.05.005.
- [28] Ebrahimi KB, Fijalkowski N, Cano M, et al. Oxidized low-density-lipoprotein-induced injury in retinal pigment epithelium alters expression of the membrane complement regulatory factors CD46 and CD59 through exosomal and apoptotic bleb release [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 259-265. DOI:10.1007/978-1-4614-3209-8_33.
- [29] Mitter SK, Song C, Mao H, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1989-2005. DOI:10.4161/autophagy.36184.
- [30] Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, et al. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(3): 1033-1038. DOI:10.1167/iov.04-1050.
- [31] Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(8): 838-855. DOI:10.1002/phar.1264.
- [32] Skoq J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and induce diagnostic biomarkers [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1470-1476. DOI:10.1038/ncb1800.
- [33] Zhu W, Huang L, Li Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo [J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 28-37. DOI:10.1016/j.canlet.2011.10.002.
- [34] Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, et al. Exosomes from retinal astrocytes contain antiangiogenic components that inhibit laser-induced choroidal neovascularization [J]. *J Biol Chemistry*, 2013, 288(39): 28058-28067. DOI:10.1074/jbc.M113.470765.
- [35] Grassmann F, Schoenberger PG, Brandl C, et al. A circulating microRNA profile is associated with late-stage neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107461 [2016-02-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107461>. DOI:10.1371/journal.pone.0107461.
- [36] de Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications [J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 203 [2015-12-03]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00203/full>. DOI:10.3389/fimmu.2015.00203.
- [37] Wang W, Sreekumar PG, Valluripalli V, et al. Protein polymer nanoparticles engineered as chaperones protect against in human retinal pigment epithelial cells [J]. *J Control Release*, 2014, 191: 4-14. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.04.028.
- [38] Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery: a novel application for the mesenchymal stem cell [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543-551. DOI:10.1016/j.biotechadv.2012.08.008.
- [39] Locke CJ, Congrove NR, Dismuke WM, et al. Controlled exosome release from the retina pigment epithelium in situ [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2014, 129: 1-4 [2015-12-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483514002747>. DOI:10.1016/j.exer.2014.10.010.

(收稿日期:2016-03-02)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消 息

中文翻译版《眼外伤学》正式出版

由扬州大学医学院附属苏北人民医院眼科解正高副教授主译、颜华教授及管怀进教授审校的中文翻译版《眼外伤学》于2016年12月由化学工业出版社正式出版。《Ocular Trauma》原著由印度的DK梅塔(DK Metha)教授主编,共分为13章,重点介绍常见的化学伤、机械性损伤及爆炸伤等引起的眼部外伤性疾病,其中近1/2的篇幅详细介绍了眼前节及眼后节各类眼外伤的临床表现、诊断及处理方法,并选配277幅精美图片,有助于读者对眼外伤知识的理解及掌握,适用于参加住院医师规范化培训的年轻医师、主治医师及低年资高级医师阅读参考。全书定价299元,各地新华书店有售。邮购联系人:陈曦,联系电话:18051063722;电子邮箱:644623244@qq.com。单位名称:苏北人民医院眼科;地址:江苏省扬州市南通西路98号,邮编:225001。

(解正高)