

## 不同细胞来源外泌体对眼表的作用研究进展

康艺龄 综述 赵少贞 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能和疾病重点实验室,天津 300384  
通信作者:赵少贞,Email:zhaosz1997@sina.com

**【摘要】** 外泌体是由细胞分泌的一种膜性囊泡,可广泛参与细胞间通讯、抗炎、免疫调节等。眼表相关的外泌体来源细胞有间充质干细胞(MSC)、调节性 T 细胞(Treg)、未成熟树突状细胞(imDC)和髓源性抑制细胞(MDSC)。不同细胞来源的外泌体通过递送不同的生物分子给受体细胞而发挥作用。MSC 来源的外泌体通过抑制 T 细胞增生、转换巨噬细胞表型、调控辅助性 T(Th)细胞分化、上调 Treg 表达等机制对眼表炎症与免疫相关疾病有积极作用,同时可减少新生血管和炎症反应,培育了一个可促进角膜损伤修复的微环境。Treg 来源外泌体内含微小 RNA(miRNA)(miR-503,miR-330 和 miR-9)和诱导型 NO 合成酶,可通过干扰细胞周期进程,诱导凋亡和其他 T 细胞分化为 Treg 表型,抑制 T 细胞的同种异体排斥反应从而诱导免疫耐受。imDC 来源外泌体通过递送 miR-682 抑制角膜植片免疫排斥。MDSC 来源外泌体在体内外促进 Treg 扩增,抑制活化 T 细胞的增生和细胞毒性反应,还表达 miR-29a-3p 和 miR-93-5p,可抑制 Th1 和 Th17 细胞分化。鉴于上述外泌体的抗炎及免疫抑制作用,本文就其对眼表炎症与免疫相关疾病如角膜损伤、黏多糖贮积症、干眼、干燥综合征和眼部移植物抗宿主病等的研究进行综述。

**【关键词】** 外泌体; 胞外囊泡; 间充质干细胞; 调节性 T 细胞; 未成熟树突状细胞; 髓源性抑制细胞  
**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81970769、81770890)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200419-00271

### Recent advances on the role of various cells-derived exosomes in ocular surface

Kang Yiling, Zhao Shaozhen

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China  
Corresponding author: Zhao Shaozhen, Email: zhaosz1997@sina.com

**【Abstract】** Exosomes are membranous vesicles secreted by cells and can be widely involved in intercellular communication, anti-inflammation, immunoregulation, etc. Mesenchymal stem cell (MSC), regulatory T cell (Treg), immature dendritic cell (imDC) and myeloid-derived suppressor cell (MDSC) are the main ocular surface-related exosomes origins. Exosomes derived from different cells play their roles by delivering different biological molecules to recipient cells. Exosomes derived from MSC play a positive role in ocular surface inflammation and immune-related diseases by inhibiting T cell proliferation, transforming macrophage phenotype, regulating T helper (Th) cell differentiation and up-regulating Treg expression, reduce neovascularization and inflammation, and foster a microenvironment to promote corneal wound healing at the same time. Exosomes derived from Treg contain inducible NO synthase and microRNA (miRNA) including miR-503, miR-330 and miR-9, which can interfere with cell cycle progression, induce apoptosis, induce the differentiation of other T cells into Treg phenotype, inhibit T cell allograft rejection to induce immune tolerance. Exosomes derived from imDC inhibit corneal allograft rejection by delivering miR-682. MDSC-derived exosomes promote Treg expansion *in vivo* and *in vitro*, inhibit the proliferation and cytotoxicity of activated T cells, and express miR-29a-3p and miR-93-5p, which can inhibit the differentiation of Th1 and Th17 cells. Given the anti-inflammatory and immunosuppressive effects of exosomes, this paper reviewed the studies on ocular surface inflammation and immune-related diseases such as corneal injury, mucopolysaccharide storage disease, dry eye, Sjögren syndrome and ocular graft-versus-host disease.

**【Key words】** Exosomes; Extracellular vesicles; Mesenchymal stem cell; Regulatory T cell; Immature dendritic cell; Myeloid-derived suppressor cell

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970769, 81770890)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200419-00271

外泌体是细胞分泌的膜性囊泡,膜上的突起是膜蛋白,与靶向结合有关,内容物主要是脂质、蛋白质和核酸<sup>[1]</sup>。探索不

同细胞来源的外泌体功能和特点对不同疾病的诊断和治疗有研究价值。目前,对不同细胞分泌的外泌体作用于眼表疾病的



认识还不全面,本文就不同细胞分泌外泌体的特点及其作用于眼表疾病的研究进行综述。

## 1 外泌体的生物学特点

细胞分泌体不仅含有可溶性蛋白,还含有胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),如外泌体。细胞膜内陷形成胞内小泡,随后发育成早期内吞小体、晚期内吞小体,向内出芽形成多囊泡体,多囊泡体的腔内小泡被分选以供货物降解,或以外泌体的形式分泌到细胞外环境中<sup>[2]</sup>。由于没有完美的方法仅能分离外泌体,因此,在本综述中提到的术语 EVs 用于描述富含外泌体的囊泡。

## 2 不同细胞来源外泌体的特点与眼表疾病

几乎机体所有细胞均可产生外泌体,种类不同的细胞或处于不同状态下的细胞所释放的外泌体不同。与眼表疾病相关的常见外泌体的细胞来源有间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、未成熟树突状细胞(imature dendritic cell, imDC)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)等。

### 2.1 MSC 及其外泌体

眼表疾病的研究中, MSC 来源的外泌体(mesenchymal stem cell derived exosome, MSC-exo)研究较多,特别是从骨髓、脂肪、脐带、角膜中分离出的 MSC。MSC 是起源于中胚层,具有多向分化、自我复制和抗炎、免疫调控等特点的多能干细胞,易于从多种易获得的组织中分离,可大规模体外培养,免疫原性低。MSC 的性能因不同组织来源而异。骨髓来源的 MSC(bone marrow derived MSC, BM-MSC)数量及其分化潜能随着年龄的增长而急剧下降,分离过程具有侵入性且受试者感受痛苦<sup>[3]</sup>。从获取难易程度来看,脂肪来源的 MSC(adipose-derived stem cell, ADSC)比 BM-MSC 更有优势,因为皮下脂肪组织来源广泛,可方便、重复获取,分离过程简单且为微创<sup>[4]</sup>。与 BM-MSC 和 ADSC 相比,人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUC-MSC)具有培养时间更长、增生能力强、延迟衰老以及抗炎作用更强的特点<sup>[5]</sup>,其含量较高,增生和免疫调节能力强,且取材方便,无伦理、配型、排斥反应等问题。近年发现角膜也可分离出 MSC。角膜中央分离的角膜基质来源的 MSC(corneal stroma-derived mesenchymal stem-like cell, CSMSC)可表达 MSC 相关的表面标志物。CSMSC 在体外可以分化为脂肪、骨和软骨,其基因表达谱更接近 BM-MSC,而不是角膜缘上皮干细胞<sup>[6]</sup>。角膜缘基质的角膜基质干细胞(corneal stromal stem cell, CSSC)也表现出与 MSC 相似的特性,保持 MSC 标记阳性染色<sup>[7-8]</sup>。角膜上皮、角膜成纤维细胞也可分泌外泌体作用于眼表。大量的实验和临床研究表明,大部分 MSC 介导的有益效应归因于 MSC-exo 作用, MSC-exo 的治疗潜力依赖于生物活性分子,包括脂质、蛋白质和微小 RNA(microRNA, miRNA)。MSC-exo 能有效抑制炎症 M1 巨噬细胞的效应功能,减轻 DC 的抗原提呈特性,抑制炎症 CD4+Th1 和 Th17 淋巴细胞的产生,诱导 Treg、耐受性 DC 和交替激活的巨噬细胞扩增,

有助于减轻持续的炎症反应<sup>[9]</sup>,并促进组织修复和再生。

**2.1.1 角膜损伤** 当角膜受到热力、化学伤害、外伤等刺激时,角膜缘上皮干细胞分化为上皮细胞,并向角膜中央迁移恢复角膜透明性。角膜基质由细胞外基质和胶原组成,基质细胞位于细胞外基质中,胶原纤维的规则排列对维持角膜透明性有重要作用。残存的角膜基质细胞分化为角膜成纤维细胞或肌成纤维细胞,胶原纤维排列失去规则性,导致角膜瘢痕。

MSC 促进组织修复的作用来源于产生外泌体的旁分泌途径而非直接转分化逐渐被认识到。不同来源的 MSC-exo 可促进角膜损伤修复。人角膜缘基质来源的 MSC 外泌体促进角膜上皮伤口愈合,与角膜中伤口愈合相关信号分子 p-Akt 的上调有关<sup>[10-11]</sup>。外泌体来源细胞所处的不同病理生理状态影响着其分泌外泌体的内容和生物功能。糖尿病和正常人角膜缘基质细胞的外泌体(DM-exo 和 N-exo)中小 RNA 差异表达,经 N-exo 处理后的角膜上皮伤口愈合和增生率显著增加,而 DM-exo 处理后无明显变化<sup>[11]</sup>,说明外泌体中小 RNA 的差异可能与疾病状态有关。ADSC-exo 调节角膜中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和胶原蛋白以恢复角膜基质并重塑细胞外基质<sup>[12]</sup>。ADSC-exo 分泌的 miR-19a 抑制 HIPK2 表达,而 HIPK2 的下调抑制了转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad3 和 p53 通路,导致纤维化前标志物和细胞外基质成分的表达降低,从而抑制角膜基质细胞分化为成肌纤维细胞<sup>[13]</sup>。越来越多的研究一致认为, MSC 促进角膜损伤修复不是通过直接分化为角膜上皮细胞,而是通过减少新生血管和炎症反应,培育了一个微环境,从而上调常驻干细胞的增生和分化<sup>[14]</sup>。CSSC 来源的 EVs 可与角膜细胞融合,将 miRNA 转移到角膜细胞内,降低纤维化基因 *Col3a1* 和 *Acta2* 的表达,阻断中性粒细胞浸润,从而减轻小鼠角膜损伤后瘢痕<sup>[15]</sup>,这些结果提示 EVs 递送的 miRNA 在 CSSC 的再生功能中发挥作用。

角膜透明性有赖于无血管结构,在角膜损伤修复过程中往往伴随着新生血管的生成。MSC 有促血管生成和抗血管生成作用,取决于微环境变化。MSC 及其条件培养基通过上调基质细胞蛋白凝集酶敏感蛋白-1,减轻损伤角膜的炎症和新生血管<sup>[16]</sup>。MSC 在缺血组织中可促血管生成,通过促进血管内皮细胞增生、迁移,促进血管形成,改善氧供<sup>[17]</sup>。缺氧条件下激活低氧诱导因子-1 $\alpha$  可增强 MSC 活性和迁移能力,低氧诱导因子-1 $\alpha$  过表达的 MSC-exo 增加了血管生成和血管通透性<sup>[17]</sup>。角膜成纤维细胞分泌的外泌体可以将包括 MMP14 在内的蛋白转运到血管内皮细胞<sup>[18]</sup>, MMP14 降解 VEGFR1 以促进 VEGFR2 与 VEGFA 结合从而促进更多的 VEGFR2 激活和血管生成<sup>[19]</sup>。所以抑制 MMP14 和调节含有 MMP14 的外泌体可能是抑制角膜新生血管的潜在机制。小鼠角膜上皮细胞分泌的外泌体在体外能与角膜基质细胞融合,诱导肌成纤维细胞转化,还可诱导内皮细胞增生<sup>[20-21]</sup>,这表明上皮细胞来源的外泌体在角膜上皮细胞与角膜基质细胞、血管内皮细胞之间起着中介作用,亦可能参与新生血管形成和角膜损伤修复过程<sup>[21]</sup>。

**2.1.2 角膜移植排斥反应** 角膜虽有免疫赦免特性,但移植术后排斥反应仍可能导致手术不成功。CD4<sup>+</sup>T 细胞、细胞因子、CD8<sup>+</sup>T 细胞和效应 B 细胞参与角膜移植排斥反应。细胞疗法(MSC、Treg、imDC、MDS)对角膜移植排斥有治疗作用<sup>[22]</sup>。给动物注射 EVs,包括来自同种异体 MSC、imDC 或 Treg 的外泌体,可延长同种异体移植物的存活时间。BM-MSC 通过减少 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD68<sup>+</sup>巨噬细胞,增强 Treg 表达,促进同种异体角膜移植的存活<sup>[23]</sup>。BM-MSC 诱导的细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、蛋白酪氨酸磷酸酶 C 型受体、C-X-C 基序趋化因子配体 9 基因上调和热休克蛋白家族 A 成员 8 基因的下调可能有助于 BM-MSC 的保护作用,并保留潜在的介入角膜移植排斥反应的靶点,BM-MSC 可能通过调节上述抗原靶点来抑制 T 细胞介导的免疫反应<sup>[23]</sup>。联合应用促炎因子 TNF- $\alpha$  和白介素(interleukin,IL)-1 $\beta$  可进一步增强 BM-MSC 的免疫调节能力,促进角膜移植存活<sup>[24]</sup>。角膜移植排斥模型大鼠结膜下注射 BM-MSC 来源外泌体,可通过调节细胞因子,如上调 IL-10/干扰素  $\gamma$  水平,降低 IL-17 水平,调控 Th 细胞分化,抑制 T 细胞增生和 CD4<sup>+</sup>T 细胞的表达以及上调 Treg,延长角膜植片存活时间<sup>[25-27]</sup>。该研究还通过标记外泌体,观察到结膜下注射 BM-MSC 来源外泌体可到达角膜和前房,说明外泌体可跨越生物屏障发挥作用<sup>[27]</sup>。

**2.1.3 黏多糖贮积症** 黏多糖贮积症 VII (mucopolysaccharidosis VII, MPS VII) 是一种代谢贮积病,归因于编码  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶的 *GUSB* 基因突变。这种溶酶体酶的缺乏会损害人体分解糖胺聚糖的能力。角膜混浊在 MPS VII 中很常见。hUC-MSC 来源外泌体能与角膜细胞内的溶酶体融合,从而递送活性  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶并随后分解累积的糖胺聚糖<sup>[28]</sup>,这提示外泌体对 MPS VII 所致角膜混浊有治疗潜力。

**2.1.4 干眼** 干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病,眼表炎症与损伤是其病理机制之一<sup>[29]</sup>。与免疫相关的干眼发病机制为自身泪腺组织的免疫炎症反应,MSC 及其外泌体具有免疫调节、抗炎和组织修复能力,故用于干眼的治疗有广阔前景。hUC-MSC 来源外泌体升高抗炎因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 等的表达,抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达,促进巨噬细胞表型转化,减轻干眼角膜上皮的损伤,对于干眼有治疗作用<sup>[30-31]</sup>。泪腺来源 MSC 的分泌体包含 Len2、prosaposin、Rac1 和 STAT1 等蛋白,这些蛋白对泪腺上皮细胞存活产生积极影响,并可能诱导泪腺再生<sup>[32]</sup>。在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中,ADSC-exo 上调抗炎因子 IL-10 水平,逆转激活的 NLRP3 炎症小体和上调的 caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平,从而减轻眼表炎症<sup>[33]</sup>。

**2.1.5 干燥综合征** 干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种表现为眼干和口干的自身免疫性疾病,以唾液腺和泪腺的淋巴细胞浸润和多种自身抗体存在为特征。SS 患者体外培养的唾液腺上皮细胞释放的外泌体中存在自身抗原 Ro/SS-A、La/SS-B 以及 Sm-RNPs,表明细胞内自身抗原可以通过外泌体进行转运<sup>[34]</sup>。由于 EB 病毒主要感染 B 细胞,EBV-miRBART13-3p 通过外泌体从 B 细胞转移到唾液腺上皮细胞,这种功能性

miRNA 针对水通道蛋白 5 和基质相互作用分子 1 影响唾液分泌<sup>[35]</sup>。

**2.1.6 眼部移植抗宿主病** 移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)是异基因造血干细胞移植后发生的一种疾病,眼部 GVHD 主要累及眼表。MSC 通过减少 CD3<sup>+</sup>T 细胞、Pax6 的表达,有效减轻眼部 GVHD 的角膜炎症和鳞状化生<sup>[36]</sup>。BM-MSC 来源外泌体通过抑制 Th17 细胞并诱导 Treg,保存外周幼稚 T 细胞来提高 GVHD 小鼠的存活率并减轻其病理损伤<sup>[37-38]</sup>。

## 2.2 Treg 及其外泌体

Treg 是 T 细胞的一类亚群,根据其发育来源,可分为直接从胸腺中分化而来的自然 Treg 和在外周活化过程中产生的适应性 Treg。Treg 可诱导免疫耐受,直接通过细胞间接触或间接通过分泌毒性分子和 IL-10、TGF- $\beta$  等免疫抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用。高表达 Foxp3 的 Treg 具有更强的免疫抑制作用。但机体中 Treg 数量少,难获得,稳定性、效能、纯度等问题待明确。Treg 分泌的外泌体中含有多种成分,如膜表面蛋白质分子、RNA 和细胞因子等,可与靶细胞高效作用,抑制 T 细胞增生,发挥其免疫调节作用<sup>[39]</sup>。

通过直接注射 Treg 或刺激体内 Treg 分泌增生可增加体内总 Treg 数量从而提高角膜移植成功率<sup>[40]</sup>。Treg 可通过释放的高浓度 EVs 抑制 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 淋巴细胞以诱导移植免疫耐受<sup>[41]</sup>。Treg 分泌外泌体内的 miRNA (miR-503、miR-330 和 miR-9)和诱导型 NO 合成酶通过干扰细胞周期进程,诱导凋亡和其他 T 细胞分化为 Treg 表型,抑制 T 细胞的同种异体排斥反应<sup>[42]</sup>。Treg 分泌的外泌体对角膜植片亦可能诱导免疫耐受,但尚未见报道。

## 2.3 imDC 及其外泌体

DC 是专职抗原提呈细胞,其成熟过程中可分泌外泌体。DC 不同的成熟状态有不同的免疫功能。imDC 表达低水平的共刺激分子和主要组织相容性复合体 II 类(major histocompatibility complex class II, MHC-II),发挥免疫抑制作用,而成熟 DC 表达高水平共刺激分子和 MHC-II,发挥免疫刺激作用。IL-10 修饰的供体来源 imDC 利于角膜植片存活,诱导角膜移植免疫耐受,且比单纯 imDC 注射时角膜植片存活时间更长<sup>[43]</sup>。来自 imDC 的外泌体分泌的 miR-682 经负调节 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的 *ROCK2* 基因促进 Treg 分化,诱导模型小鼠移植肾的免疫耐受<sup>[44]</sup>,其中 *ROCK2* 是 miR-682 的靶标。来自 imDC 的外泌体亦可能诱导角膜植片的免疫耐受,但尚未见报道。

## 2.4 MDS 及其外泌体

MDS 是一种异质性的未成熟髓系细胞群体,可产生免疫抑制因子,从而发挥免疫抑制活性,MDS 可用于诱导免疫耐受并延长同种异体移植存活时间,已经成为移植免疫学研究的重点<sup>[45]</sup>。角膜移植手术后立即向模型鼠眼眶后注射炎症、肿瘤诱导的 MDS 均能抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞增生、角膜植片新生血管和炎症细胞浸润,延长同种异体角膜移植存活时间<sup>[46-47]</sup>。MDS 来源的外泌体在体外促进 Treg 扩增,体内则更为明显,可抑制活化的 T 细胞增生和细胞毒性反应<sup>[48]</sup>。人类 MDS 来

源的外泌体在体外过度表达 miR-29a-3p 和 miR-93-5p,可抑制 Th1 和 Th17 细胞分化<sup>[49]</sup>。MDSC 来源的外泌体在肿瘤、自身免疫性疾病等方面的作用已有文献报道,但尚无对角膜移植排斥反应的报道。因此 MDSC 来源的外泌体诱导角膜移植排斥反应的免疫耐受有研究价值。

### 3 小结

MSC、Treg、imDC、MDSC 都可调节免疫反应,其外泌体通过传递蛋白质、核酸等内容物可发挥其来源细胞的生物学作用。通过抑制 T 细胞增生、转换巨噬细胞表型、调控 Th 细胞分化、上调 Treg 表达等机制发挥抗炎和免疫抑制作用,外泌体对眼表免疫相关疾病如角膜移植排斥反应、干眼、SS、眼部 GVHD 有治疗潜力。外泌体参与角膜损伤的修复,递送活性  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶并随后分解 MPS VII 中累积的糖胺聚糖,减轻患者角膜混浊<sup>[14,28]</sup>。在众多的外泌体来源中,MSC 被认为最有临床应用潜力,且研究最多。不同来源的 MSC 抗炎、免疫抑制和促进组织修复作用相似,但分离难易程度有所不同。外泌体来源细胞的生理病理状态影响着外泌体功能<sup>[11]</sup>。不依赖活细胞的外泌体比活细胞更稳定,无免疫排斥、恶变和细胞治疗相关小血管堵塞的风险,从而提高了治疗的有效性和安全性。不同的 miRNA、蛋白质由外泌体传递到相应组织发挥作用逐渐被认识到,可为每种眼病定义与外泌体治疗效果相关的精确因子,使其应用于患者之前在外泌体中过表达,从而最大限度发挥疗效。尽管有实验研究显示了外泌体的治疗潜力,但转化到临床仍有很多工作要做,比如如何高效分离纯化外泌体等。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Pammi Guru KT, Sreeja JS, Dharmapal D, et al. Novel gold nanoparticle-based quick small-exosome isolation technique from serum sample at a low centrifugal force [J/OL]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(10): 1660 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35630882/>. DOI: 10.3390/nano12101660.
- [2] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes [J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1244-1247. DOI: 10.1126/science.1153124.
- [3] Thirumala S, Goebel WS, Woods EJ. Clinical grade adult stem cell banking [J]. *Organogenesis*, 2009, 5(3): 143-154. DOI: 10.4161/org.5.3.9811.
- [4] Aghayan HR, Goodarzi P, Arjmand B. GMP-compliant human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for cellular therapy [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1283: 93-107. DOI: 10.1007/7651\_2014\_112.
- [5] Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17986-18001 [2021-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005862/>. DOI: 10.3390/ijms140917986.
- [6] Veréb Z, Póliska S, Albert R, et al. Role of human corneal stroma-derived mesenchymal-like stem cells in corneal immunity and wound healing [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26227 [2021-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195722/>. DOI: 10.1038/srep26227.
- [7] Kureshi AK, Funderburgh JL, Daniels JT. Human corneal stromal stem cells exhibit survival capacity following isolation from stored organ-culture corneas [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(11): 7583-7588. DOI: 10.1167/iov.14-14448.
- [8] 刘先宁,汪耀,朱秀萍,等.人角膜基质间充质干细胞的分离培养及表型鉴定 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 28-30, 34. DOI:

10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.007.

Liu XN, Wang Y, Zhu XP, et al. Isolation, culture and phenotype identification of human corneal stromal mesenchymal stem cells [J]. *J Mod Lab Med*, 2019, 34(4): 28-30, 34. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.007.

- [9] Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(12): 1605 [2021-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835680/>. DOI: 10.3390/cells8121605.
- [10] Samaeekia R, Rabiee B, Putra I, et al. Effect of human corneal mesenchymal stromal cell-derived exosomes on corneal epithelial wound healing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 5194-5200. DOI: 10.1167/iov.18-24803.
- [11] Leszczynska A, Kulkarni M, Ljubimov AV, et al. Exosomes from normal and diabetic human corneolimb keratocytes differentially regulate migration, proliferation and marker expression of limbal epithelial cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15173 [2021-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310159/>. DOI: 10.1038/s41598-018-33169-5.
- [12] Shen T, Zheng QQ, Shen J, et al. Effects of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes on corneal stromal fibroblast viability and extracellular matrix synthesis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(6): 704-712. DOI: 10.4103/0366-6999.226889.
- [13] Shen T, Zheng Q, Luo H, et al. Exosomal miR-19a from adipose-derived stem cells suppresses differentiation of corneal keratocytes into myofibroblasts [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(5): 4093-4110. DOI: 10.18632/aging.102802.
- [14] Sahu A, Foulsham W, Amouzegar A, et al. The therapeutic application of mesenchymal stem cells at the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(2): 198-207. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.01.006.
- [15] Shojaati G, Khandaker I, Funderburgh ML, et al. Mesenchymal stem cells reduce corneal fibrosis and inflammation via extracellular vesicle-mediated delivery of miRNA [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(11): 1192-1201. DOI: 10.1002/sctm.18-0297.
- [16] Oh JY, Kim MK, Shin MS, et al. The anti-inflammatory and anti-angiogenic role of mesenchymal stem cells in corneal wound healing following chemical injury [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(4): 1047-1055. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0737.
- [17] 陈俊秋,黄梁浒.间充质干细胞及其外泌体促血管再生的分子机制研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(6): 1858-1862. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.06.047.
- [18] Han KY, Dugas-Ford J, Seiki M, et al. Evidence for the involvement of MMP14 in MMP2 processing and recruitment in exosomes of corneal fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5323-5329. DOI: 10.1167/iov.14-14417.
- [19] Han KY, Chang JH, Azar DT. MMP14-containing exosomes cleave VEGFR1 and promote VEGFA-induced migration and proliferation of vascular endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(6): 2321-2329. DOI: 10.1167/iov.18-26277.
- [20] McKay TB, Hutcheon A, Zieske JD, et al. Extracellular vesicles secreted by corneal epithelial cells promote myofibroblast differentiation [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(5): 1080 [2021-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357574/>. DOI: 10.3390/cells9051080.
- [21] Han KY, Tran JA, Chang JH, et al. Potential role of corneal epithelial cell-derived exosomes in corneal wound healing and neovascularization [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40548 [2021-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165027/>. DOI: 10.1038/srep40548.
- [22] 罗丹,赵敏.角膜移植免疫排斥反应细胞疗法的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(9): 848-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.016.
- [23] Luo D, Zhao M. Recent advances of cellular therapy for corneal graft rejection [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(9): 848-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.016.



- mesenchymal stem cell-induced immunological signature in a rat model of corneal allograft rejection [J/OL]. PLoS One, 2019, 14 (9) : e0222515 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545822/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0222515.
- [24] Murphy N, Treacy O, Lynch K, et al. TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ -licensed mesenchymal stromal cells promote corneal allograft survival via myeloid cell-mediated induction of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the lung [J]. FASEB J, 2019, 33 (8) : 9404-9421. DOI: 10.1096/fj.201900047R.
- [25] Jia Z, Li F, Zeng X, et al. The effects of local administration of mesenchymal stem cells on rat corneal allograft rejection [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18 (1) : 139 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884142/>. DOI: 10.1186/s12886-018-0802-6.
- [26] 贾喆, 李斐, 吕瑛, 等. 间充质干细胞来源外泌体 (MSCs-exo) 对大鼠角膜移植排斥反应的抑制作用 [J]. 眼科新进展, 2018, 38 (11) : 1010-1013.  
Jia Z, Li F, Lyu Y, et al. Suppressive effect of exosomes derived from mesenchymal stem cells on keratoplasty rejection [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2018, 38 (11) : 1010-1013.
- [27] Jia Z, Lv Y, Zhang W, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes-based immunological signature in a rat model of corneal allograft rejection therapy [J/OL]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27 (3) : 86 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35345318/>. DOI: 10.31083/j.fbl2703086.
- [28] Coulson-Thomas VJ, Caterson B, Kao WW. Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells cures the corneal defects of mucopolysaccharidosis VII mice [J]. Stem Cells, 2013, 31 (10) : 2116-2126. DOI: 10.1002/stem.1481.
- [29] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. Ocul Surf, 2017, 15 (3) : 276-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [30] 周颖, 谭钢, 王甜, 等. 间充质干细胞外泌体治疗小鼠干眼的疗效评价 [J]. 眼科新进展, 2019, 39 (10) : 901-905.  
Zhou Y, Tan G, Wang T, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells derived exosomes on dry eye mice [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2019, 39 (10) : 901-905.
- [31] 李娜, 粘红, 赵璐, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体对兔自身免疫性干眼外周血巨噬细胞的调控 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37 (11) : 854-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.002.  
Li N, Nian H, Zhao L, et al. Regulation of human umbilical cord mesenchymal stem cells derived exosomes on peripheral blood macrophages from rabbit autoimmune dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37 (11) : 854-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.002.
- [32] Dietrich J, Roth M, König S, et al. Analysis of lacrimal gland derived mesenchymal stem cell secretome and its impact on epithelial cell survival [J/OL]. Stem Cell Res, 2019, 38 : 101477 [2021-12-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181482/>. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101477.
- [33] Wang G, Li H, Long H, 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.
- [34] Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, et al. Salivary gland epithelial cell exosomes: a source of autoantigenic ribonucleoproteins [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (5) : 1517-1521. DOI: 10.1002/art.21005.
- [35] Li N, Zhao L, Wei Y, et al. Recent advances of exosomes in immune-mediated eye diseases [J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10 (1) : 278 [2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470892/>. DOI: 10.1186/s13287-019-1372-0.
- [36] Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, et al. Subconjunctival injection of mesenchymal stromal cells protects the cornea in an experimental model of GVHD [J]. Ocul Surf, 2019, 17 (2) : 285-294. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.01.001.
- [37] Lai P, Chen X, Guo L, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD [J/OL]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1) : 135 [2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526632/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0680-7.
- [38] Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, et al. Graft-versus-host disease amelioration by human bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles is associated with peripheral preservation of naive T cell populations [J]. Stem Cells, 2018, 36 (3) : 434-445. DOI: 10.1002/stem.2759.
- [39] 曹启江, 周奕辰, 王金岩. CD4<sup>+</sup>~+CD25<sup>+</sup>~+Treg 细胞分泌外泌体在疾病中作用的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (8) : 1268-1273+1281. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.029.  
Cao QJ, Zhou YC, Wang JY. Immunoregulation and progress of Treg cell-derived exosomes in disease research [J]. Chin J Immunol, 2018, 34 (8) : 1268-1273+1281. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.029.
- [40] 边江, 王婷, 史伟云, 等. 调节性 T 细胞在角膜移植排斥反应中的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (1) : 51-55. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.10.  
Bian J, Wang T, Shi WY, et al. Research progress of regulatory T cells in corneal allograft rejection [J]. Int Eye Sci, 2019, 19 (1) : 51-55. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.10.
- [41] Chen L, Huang H, Zhang W, et al. Exosomes derived from T regulatory cells suppress CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocyte proliferation and prolong liver allograft survival [J]. Med Sci Monit, 2019, 25 : 4877-4884. DOI: 10.12659/MSM.917058.
- [42] Aiello S, Rocchetta F, Longaretti L, et al. Extracellular vesicles derived from T regulatory cells suppress T cell proliferation and prolong allograft survival [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 11518 [2021-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912528/>. DOI: 10.1038/s41598-017-08617-3.
- [43] 李佳, 李雪, 孙建华, 等. IL-10 基因修饰的未成熟树突状细胞在大鼠角膜移植排斥反应中的作用 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16 (8) : 1439-1443. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.09.  
Li J, Li X, Sun JH, et al. Role and its mechanism of immature dendritic cells with IL-10 gene modified in rats after keratoplasty [J]. Int Eye Sci, 2016, 16 (8) : 1439-1443. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.09.
- [44] Pang XL, Wang ZG, Liu L, et al. Immature dendritic cells derived exosomes promotes immune tolerance by regulating T cell differentiation in renal transplantation [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (20) : 8911-8924. DOI: 10.18632/aging.102346.
- [45] Zhang W, Li J, Qi G, et al. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation: the dawn of cell therapy [J/OL]. J Transl Med, 2018, 16 (1) : 19 [2021-12-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378596/>. DOI: 10.1186/s12967-018-1395-9.
- [46] He Y, Bei J, Zeng H, et al. The roles of sepsis-induced myeloid derived suppressor cells in mice corneal, skin and combined transplantation [J]. Transpl Immunol, 2016, 34 : 8-13. DOI: 10.1016/j.trim.2015.12.003.
- [47] He Y, Wang B, Jia B, et al. Effects of adoptive transferring different sources of myeloid-derived suppressor cells in mice corneal transplant survival [J]. Transplantation, 2015, 99 (10) : 2102-2108. DOI: 10.1097/TP.0000000000000749.
- [48] Zöller M, Zhao K, Kutlu N, et al. Immunoregulatory effects of myeloid-derived suppressor cell exosomes in mouse model of autoimmune alopecia areata [J/OL]. Front Immunol, 2018, 9 : 1279 [2021-12-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951053/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01279.
- [49] Zhu D, Tian J, Wu X, et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses [J/OL]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865 (12) : 165540 [2021-12-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470074/>. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165540.

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-07-04)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

