

间充质干细胞外泌体对眼部疾病的治疗作用

王亚鹏¹, 李江伟¹, 彭俊², 周亚莎¹, 龙达², 彭清华^{1,2}

引用:王亚鹏,李江伟,彭俊,等. 间充质干细胞外泌体对眼部疾病的治疗作用. 国际眼科杂志 2021;21(6):1004-1007

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81874492,81973910,81273807);中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室开放基金项目(No.2018YZD01,2018YZD03);湖南中医药大学研究生科研创新基金项目(No.2018CX41,2019CX71);湖南省中医五官科学重点学科建设项目

作者单位:¹(410208)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学;²(410007)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:王亚鹏,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:彭清华,男,博士研究生导师,二级教授,主任医师,研究方向:干眼、青光眼、眼底病. pqh410007@126.com;龙达,女,博士研究生导师,副主任医师,研究方向:青光眼、眼底病. cajcajlongda@yeah.net

收稿日期:2020-05-19 修回日期:2021-04-25

摘要

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种来源于多种组织,具有多向细胞分化潜能和自我细胞更新的多能干细胞,可对多种眼部疾病发挥治疗作用。研究表明, MSCs的生物学功能与其分泌的外泌体(MSC-Exo)有密切联系。相较而言, MSC-Exo的生物性能更加稳定,且不具有成瘤性,因此有望成为 MSCs生物学功能的有效替代物。本文对 MSC-Exo在眼部疾病中的应用进展讨论,以期 MSC-Exo在眼部疾病的治疗提供思路和借鉴。

关键词:间充质干细胞;间充质干细胞外泌体;免疫抑制;视网膜保护

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.13

Therapeutic effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on ocular diseases

Ya-Peng Wang¹, Jiang-Wei Li¹, Jun Peng², Ya-Sha Zhou¹, Da Long², Qing-Hua Peng^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81874492, 81973910, 81273807); Hunan Provincial Key Laboratory for Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Chinese Medicine (No. 2018YZD01, 2018YZD03); Postgraduate Innovation Project of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (No. 2018CX41, 2019CX71); Construction Project of Key Discipline of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Hospital

of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. pqh410007@126.com; Da Long. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. cajcajlongda@yeah.net

Received:2020-05-19 Accepted:2021-04-25

Abstract

• Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent stem cells which are derived from a variety of tissues and have the potential for multidirectional cell differentiation and self-cell renewal. They can play a therapeutic effect on a variety of eye diseases. Studies have shown that the biological functions of MSCs are closely related to their secreted exosomes (MSC-Exo). Compared with MSCs, the biological performance of MSC-EXO is more stable and non-tumorigenic. Therefore, MSC-EXO is expected to be an effective substitute for the biological function of MSCs. In this paper, the application progress of MSC-EXO in ocular diseases is discussed in order to provide ideas and reference for the treatment of MSC-EXO in ocular diseases.

• KEYWORDS: mesenchymal stem cells; mesenchymal stem cells-derived exosomes; immunosuppression; retinal protection

Citation: Wang YP, Li JW, Peng J, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1004-1007

0 引言

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一群具有多向细胞分化潜能和自我细胞更新的多能干细胞,可从多种组织如胎盘、脐带、脂肪、骨髓、肌肉和牙髓等中获取^[1]。MSCs具有保护神经系统、多向细胞分化、抑制机体炎症反应和促进免疫系统调节等多种生物学功能。研究发现 MSCs的功能与其旁分泌机制(尤其是外泌体)有着密切的联系。MSCs来源的外泌体(mesenchymal stem cells-derived exosomes, MSC-Exo)是 MSCs旁分泌作用的主要物质,是一种包括信使 RNA、微小非编码 RNA(miRNA)、双层脂质、蛋白质的细胞外囊泡小体,其大小均一,直径为 30~150nm,密度为 1.13~1.18g/mL,其传递是通过进入细胞内吞泡膜向内凹陷而形成多泡内涵体并与细胞膜融合而释放^[2],可避免其携带的特异蛋白质和 mRNA 在分泌到细胞外后被迅速吸收降解,从而可在整个

细胞外保持稳定的机体生物学活性,到达机体远端发挥作用,并可长时间保持有效生物学功能^[3]。研究表明,MSC-Exo通过传递蛋白质和RNA完成细胞间的通讯,可实现介导MSCs的促进修复、保护神经、免疫系统调节等功能^[4-5]。MSC-Exo在肝肾肺脏损伤修复,骨骼肌、软骨、神经组织、口腔组织、心血管再生和皮肤创口愈合等多种疾病中具有重要的治疗作用^[6],相比较MSCs而言,外泌体更加稳定,易于修饰,且不具有成瘤性的风险。此外,由于外泌体的纳米级尺寸和双层脂质膜结构,可以很容易地通过人体生物屏障进入靶向免疫器官和细胞发挥治疗作用。研究表明,MSC-Exo对各种眼部疾病如干眼、抑制角膜移植排斥反应、视网膜脱离、黄斑变性、青光眼、自身免疫性葡萄膜炎等具有治疗潜能^[7-8]。现就MSC-Exo在眼部疾病中的作用及临床应用前景进行讨论。

1 对干眼的治疗作用

干眼(dry eye,DED)是一种以泪膜内稳态丧失为特征的眼表多因素疾病,伴有泪膜稳定性差、泪液高渗性、眼表炎症等^[9],目前该病的患病率不断提高,严重影响患者的生活质量。国际泪膜和眼表协会(Tear Film and Ocular Surface Society,TFOS)与国际干眼研讨会(International Dry Eye Workshop,DEWS)一致认为,泪液高渗性和泪膜不稳定性是DED的核心病因,众多学者认为DED发生的关键因素是泪液渗透压增高诱导的眼表炎症。有研究表明,DED患者及动物模型中IL-6、IL-8、IL-1 β 和TNF- α 呈现高表达,这对眼表炎症的发生及发展具有重要作用,且表达水平与DED的严重程度呈正相关。目前,DED无法治愈,目前主要的治疗方法为采用人造眼泪、抗炎滴眼液和局部免疫抑制,目的是改善慢性角膜炎症的症状^[10]。

前期研究已知MSCs显示出具有角膜上皮前体细胞的形态特征,可检测出Integrin D1、Cx43、Pax6和P63等角膜上皮前体细胞的标志,说明适宜条件下MSCs能诱导分化为角膜上皮前体细胞^[11]。蔡丽萍等^[12]研究发现,在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)滴眼组及眼眶注射组均可有效降低眼表炎症指数、降低荧光素染色评分(corneal fluorescein staining,FLS)、延长泪膜破裂时间(tear break-up time,BUT)、修复角膜上皮,表明其对DED有一定的治疗作用。王希莲等^[13]研究发现,静脉输注人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)或兔脂肪来源的MSCs能有效缓解兔自身免疫性干眼的病情进展,且在发病前预防性输注hUC-MSCs能够取得相似的治疗效果,但静脉输注MSCs有一定的风险,故临床应用有局限性。

李娟等^[14]用MSC-Exo处理小鼠干眼模型后,进行小鼠泪膜功能相关检查,包括泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、BUT、FLS测定,发现MSC-Exo组BUT延长,S I t增加,FLS评分降低,组织病理学结果显示小鼠角膜浸润的炎症细胞减少,角膜上皮细胞形态更加规整,微绒毛浓密,治疗效果明显。相关研究表明^[15]MSC-Exo能够降低炎症分子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的转录,说明MSC-Exo可以减轻DED小鼠角膜上皮的损伤。

李娜等^[16]实验发现在兔自身免疫性干眼模型的泪腺组织中TNF- α 和IL-1 β mRNA表达显著增加,而抗炎因子IL-10mRNA表达下调,人脐带间充质干细胞来源外泌体(hUC-MSC-Exo)可诱导外周血中单核巨噬细胞向抗炎

性M2表型极化,从而有效促进IL-10、TGF- β 分泌,抑制巨噬细胞相关炎症因子如TNF- α 和IL-1 β 分泌,达到抑制炎症反应的效果。

2 对角膜移植排斥反应的免疫抑制作用

角膜病是最常见的与失明相关的眼病之一,是我国第二大致盲眼病,临床证实其可靠、有效的复明手段为角膜移植手术。正常生理情况下,角膜属于自体免疫特殊区域,但由于是同种异体移植,移植的角膜可引起移植体内抗原抗体反应,致使角膜植片混浊、功能丧失,甚至失明,从而导致角膜移植失败^[17]。角膜移植后排斥反应是多种细胞(如T、B细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等)和免疫分子参与的免疫排斥反应^[18]。在角膜移植排斥反应的高危患者中,减少或防治角膜排斥反应是提高手术成功率及患者生活质量的关键^[19]。目前临床主要用糖皮质激素、环孢素A滴眼液等,但长期使用可诱发青光眼、白内障、肝肾毒性等疾病及不良反应,故优化治疗尤为重要。

Jia等^[20]前期研究发现,在大鼠结膜下注射MSCs或尾静脉注射MSCs可抑制炎症反应和上调Th2细胞因子,在对MSCs进行示踪观察后,发现结膜下注射MSCs后72h,结膜囊中存在大量MSCs,但前房以及角膜组织中未见表达,总体效果可延长角膜植片存活时间。贾喆等^[21]通过进一步研究发现,比较结膜下注射MSCs和MSC-Exo后角膜植片存活时间,发现24h后结膜囊、角膜组织中以及前房内均可见外泌体的定位表达;72h后发现结膜囊中外泌体存在量极少,最终MSCs-Exo治疗组角膜植片的存活时间更长。因此得出结论:MSCs-Exo可以发挥免疫调节作用,能够调节免疫应答并促进免疫组织修复,抑制T细胞免疫应答、改变Th1/Th2免疫应答平衡以及上调调节性T细胞,可以克服体内生物屏障到达角膜以及前房从而发挥生物学功能,对抑制角膜移植术后细胞排斥反应有一定作用。

3 对视网膜细胞及视神经损伤的保护作用

损伤、感染或局部缺血引起的视网膜细胞损伤会触发邻近神经细胞的变性,导致视网膜形态和功能的损伤以及不可逆的视力损害^[22]。目前干细胞移植、抗炎药、信号通路抑制剂、神经营养因子等在各种视网膜疾病模型中均显示出神经保护作用^[23]。既往研究证明,静脉注射MSCs可通过抑制细胞凋亡和炎症反应来挽救视网膜激光损伤^[24]。王宁等^[25]通过在大鼠视网膜下移植BMSCs,推测BMSCs的作用机制可能与其分泌细胞因子bFGF而起到营养支持和多向分化的潜在功能有关,其可通过改善视网膜微环境而起到保护光感受器细胞的作用。

Yu等^[26]在激光诱导的视网膜损伤小鼠模型中,通过在玻璃体腔注射MSC-Exo,发现视网膜中单核细胞趋化蛋白(MCP-1)明显下调,热损伤后的视网膜细胞中的MCP-1mRNA表达也明显下调。这些结果表明,玻璃体腔注射MSC-Exo可通过下调MCP-1减少视网膜损伤,抑制细胞凋亡和巨噬细胞浸润,从而保护视网膜结构和功能。Mead等^[27]研究发现,在以视网膜神经节细胞(RGC)死亡和轴突变性为特征的大鼠视神经挤压(ONC)模型中,BMSC-Exo中的miRNA展现出显著的神经保护和促进神经再生作用。因而推测,BMSC-Exo可以有效促进视网膜创伤修复,抑制炎症和免疫,保护视网膜神经功能,具有较好的潜在临床应用价值。

视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 是视网膜神经上皮层与色素上皮层的物理分离,是最常见的威胁视力的疾病之一。马明明^[28]研究表明, MSC-Exo 含有抗炎、神经保护和抗凋亡的蛋白效果,可以减轻 RD 对光感受器细胞变性的影响,能抑制炎症因子的产生,增强光感受器细胞的自噬,减少凋亡,发挥保护视网膜的功能^[29],从而对 RD 诱导的视网膜损伤具有治疗作用。

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种多因素的进行性致盲眼病,是 50 岁以上人群不可逆性视力下降的首要原因^[30]。已知脉络膜新生血管 (CNV) 是 ARMD 的主要病理改变,而血管内皮生长因子 (VEGF) 是促进 CNV 形成的主要生长因子,其中 VEGF-A 与眼内新生血管生成密切相关。何广辉^[31]将 hUC-MSC-Exo 按照不同作用浓度注射到动物眼球中,通过荧光造影检查和免疫组织化学染色检测发现 CNV 动物模型的渗漏情况较对照组好转,并下调 CNV 形成处 VEGF-A 蛋白的表达,表明 hUC-MSC-Exo 能够改善光损伤所致的细胞形态学改变,且与作用浓度和作用时间呈正比。

糖尿病性视网膜病 (DR) 是老年人视力丧失的主要原因之一,视网膜中炎症细胞因子的增加与 DR 中的视网膜病变程度密切相关。Zhang 等^[32]和 Liu 等^[33]研究发现, MSC-Exo 中 miR-126 在调节高血糖诱发的视网膜炎症因子的表达中起关键作用,过表达 miR-126 的 MSC-Exo 在糖尿病大鼠中显著降低了视网膜内皮细胞中高糖诱导的 HMGB1 表达和 NLRP3 炎性小体的活性,从而改善了糖尿病大鼠的高血糖诱导的视网膜炎症。

青光眼 (glaucoma) 是导致不可逆性失明的一种进行性视神经病变,全世界有超过 7 000 万人受到本病的影响^[34]。其特征是 RGC 的逐渐丧失,眼内压升高 (IOP) 被认为是导致青光眼 RGC 凋亡增加的主要原因。Harrell 等^[35]在青光眼动物模型玻璃体腔注射 MSCs 后发现,注射后可产生神经营养蛋白和免疫调节因子,可诱导 RGC 的扩增和再生,提供小梁网完整性,并减轻视网膜炎症。Mathew 等^[36]表明 MSC-Exo 能够在玻璃体内给药后至少停留 4wk,并且由于其纳米尺寸,可能会迅速到达 RGC,为它们提供神经营养蛋白,最终达到保护 RGC 的作用。

4 对自身免疫性葡萄膜炎的治疗作用

自身免疫性葡萄膜炎是一种涉及葡萄膜和视网膜的自身免疫性疾病,是全世界视力障碍的主要原因,全身或局部给予皮质类固醇联合免疫抑制药物是自身免疫性葡萄膜炎的传统治疗方案^[22],但长期使用会有全身性副作用以及白内障和青光眼的风险^[37],因此优选球周/眼内注射药物治疗。Li 等^[38]既往研究发现,在大鼠实验性自身免疫性葡萄膜炎 (EAU) 模型中静脉输注大鼠 MSCs 可以抑制 T 细胞增生,下调 Th1、Th17 效应细胞,上调 Th2、Treg 细胞,能有效预防和治疗抗原诱导的 EAU 发生发展;研究发现在球周注射人来源的 MSC-Exo 治疗大鼠 EAU,可显著抑制病情,保护视网膜。

Bai 等^[39]发现在 EAU 大鼠模型局部应用 MSC-Exo,可以有效抑制炎症细胞的迁移,并显著降低 CD4⁺IFN- γ ⁺和 CD4⁺IL-17⁺的百分比。这些发现表明,眼周注射 MSC-Exo 至少部分地通过抑制白细胞迁移而发挥有益作用,且眼周注射人 MSC-Exo 可通过下调 MCP1/CCL21 和

MYD88 依赖性途径来降低白细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的浸润和迁移,减少 EAU 大鼠的白细胞浸润,保护视网膜结构并挽救视网膜功能。这些研究的结果表明, MSC-Exo 可用于治疗人类自身免疫性葡萄膜炎。

5 小结

目前,对外泌体的研究热潮方兴未艾,相比于 MSCs 在多种疾病中的直接治疗, MSC-Exo 具有毒性小、免疫原性低、靶向归巢能力强和可包载的物质种类多等特点^[40],因此在使用、转移过程中更安全; MSC-Exo 可通过特定细胞在特定环境下的培养、扩增而获得,获得方式更便捷,获取成本更低,速度更快;同时, MSC-Exo 还能够修饰为特定的特异性细胞分子,更能提高治疗效果; MSC-Exo 是天然纳米囊泡,在药物递送载体上具有先天优势。可见, MSC-Exo 在安全性、作用剂量、作用效果方面均优于 MSCs,更具有应用前景与价值^[41]。但目前对 MSC-Exo 在眼部疾病中的治疗时间、治疗量,以及其发挥治疗作用的机制仍缺乏全面的认知,对 MSC-Exo 的探究需进一步的基础医学和转化医学研究推动发展以及研究者的共同努力。

参考文献

- 1 Volarevic V, Volarevic V, Ljubic B, et al. Human stem cell research and regenerative medicine—present and future. *Br Med Bull* 2011;99:155–168
- 2 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. *中国实验血液学杂志* 2018;26(6):1858–1862
- 3 谢若天, 张晓敏. 间充质干细胞外泌体: 眼部给药的可选择载体. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):211–214
- 4 李禹兵, 高凌, 罗登. 间充质干细胞来源的外泌体在血管损伤修复中的研究进展. *医学综述* 2019;25(16):3159–3163
- 5 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 等. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学: 无细胞疗法临床应用的未来. *中国组织工程研究* 2020;24(19):3055–3062
- 6 韩睿, 李琳, 王润清, 等. 间充质干细胞来源外泌体对免疫功能调控的作用与应用前景. *中国组织工程研究* 2019;23(17):2762–2769
- 7 Klingeborn M, Dismuke WM, Bowes Rickman C, et al. Roles of exosomes in the normal and diseased eye. *Prog Retin Eye Res* 2017;59:158–177
- 8 Li JJ, Shao H. Research progress of exosome in ocular fundus Diseases. *Rec Adv Ophthalmol* 2018;38(2):197–200
- 9 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15(3):334–365
- 10 张梦瑶, 汪水风, 邵毅. 干眼的再生疗法研究进展. *眼科新进展* 2019;39(12):1192–1196
- 11 张鑫, 赵桂秋. 间充质干细胞在眼科领域的研究与应用. *中国组织工程研究与临床康复* 2009;13(6):1151–1154
- 12 蔡丽萍, 孟然, 张宏. 眼局部应用骨髓间充质干细胞 (BMSC) 治疗小鼠干眼的实验研究. *眼科新进展* 2016;36(11):1024–1028
- 13 王希莲, 杨丽媛, 粘红, 等. 人脐带间充质干细胞对兔自身免疫性干眼的疗效研究. *眼科新进展* 2017;37(1):19–23
- 14 李娟, 周颖, 谭钢, 等. 间充质干细胞外泌体治疗小鼠干眼的疗效评价. *眼科新进展* 2019;39(10):901–905
- 15 Shao Y. Interpretation of TFOS DEWS II. *Rec Adv Ophthalmol* 2018;38(1):1–12
- 16 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. *中华实验眼科杂志* 2019;37(11):854–862
- 17 廖雪梅, 冯晓, 上官国涵. 他克莫司滴眼液对高危角膜移植术后免疫排斥反应的影响观察. *中国药师* 2020;23(3):481–484

- 18 罗媛媛, 高玉. NK 细胞在大鼠角膜移植排斥反应中作用的研究. 海军医学杂志 2019;40(5):404-407
- 19 高玉, 罗媛媛, 景明. 大鼠同种异体穿透性角膜移植排斥模型的建立与评价. 中国美容医学 2013;22(20):2027-2030
- 20 Jia Z, Li F, Zeng XY, et al. The effects of local administration of mesenchymal stem cells on rat corneal allograft rejection. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):1-10
- 21 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. 眼科新进展 2018;38(11):1010-1013
- 22 Yu B, Li XR, Zhang XM. Mesenchymal stem cell - derived extracellular vesicles as a new therapeutic strategy for ocular diseases. *World J Stem Cells* 2020;12(3):178-187
- 23 Kim BJ, Silverman SM, Liu Y, et al. In vitro and in vivo neuroprotective effects of cJun N-terminal kinase inhibitors on retinal ganglion cells. *Mol Neurodegener* 2016;11:30
- 24 Jiang Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on laser-induced retinal injury in mice. *Int J Mol Sci* 2014;15(6):9372-9385
- 25 王宁, 孙海霞. BMSCs 视网膜下移植对大鼠视网膜光感受器细胞凋亡的影响及机制研究. 临床和实验医学杂志 2019;18(5):460-464
- 26 Yu B, Shao H, Su C, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1. *Sci Rep* 2016;6:34562
- 27 Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(4):1273-1285
- 28 马明明. 间充质干细胞来源的外泌体对视网膜脱离的治疗作用. 天津医科大学 2019
- 29 Ma MM, Li B, Zhang ML, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on retinal detachment. *Exp Eye Res* 2020;191:107899
- 30 Hollyfield JG. Age-related macular degeneration; the molecular link between oxidative damage, tissue-specific inflammation and outer retinal disease; the Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1275-1281
- 31 何广辉. 间充质干细胞外泌体对蓝光损伤人视网膜色素上皮细胞及激光诱导大鼠脉络膜新生血管 VEGF-A 表达影响的研究. 天津医科大学 2017
- 32 Zhang W, Wang Y, Kong Y. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):294-303
- 33 Liu B, Li YG. Impact of conditional miRNA126 overexpression on apoptosis-resistant endothelial cell production. *PLoS One* 2015;10(5):e0126661
- 34 Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma; a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-1911
- 35 Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their secretome in the treatment of Glaucoma. *Stem Cells Int* 2019;2019:7869130
- 36 Mathew B, Ravindran S, Liu XR, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles and retinal ischemia-reperfusion. *Biomaterials* 2019;197:146-160
- 37 Yang PZ. Editorial: uveitis; pathology, molecular mechanisms and therapy. *Curr Mol Med* 2018;17(7):459
- 38 Li G, Yuan L, Ren X, et al. The effect of mesenchymal stem cells on dynamic changes of T cell subsets in experimental autoimmune uveoretinitis. *Clin Exp Immunol* 2013;173(1):28-37
- 39 Bai L, Shao H, Wang H, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental autoimmune uveitis. *Sci Rep* 2017;7(1):4323
- 40 杜月, 顾永卫, 姜良弟, 等. 间充质干细胞外泌体作为药物递送载体的研究进展. 中国药理学杂志 2020;55(1):1-7
- 41 黄谱, 宗璐. 人脐间充质干细胞来源的外泌体对早产子代大鼠学习记忆能力及海马的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2020;41(3):317-322