

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2021.18.023

间充质干细胞外泌体在眼部疾病中的研究进展^①

付长秀 孙建伟^② 张 芸 吴文哲 郑永钦^② 贺军栋 (昆明理工大学医学院,昆明 650000)

中图分类号 R322.9*1 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2021)18-2295-05

[摘要] 眼部疾病病因复杂且种类多种多样,主要包括眼眶、角膜、虹膜、视神经、视网膜等疾病,如果不及及时治疗或处理不当会导致视力模糊,严重的会导致失明。手术和药物治疗存在一定的局限性。近几年,由于间充质干细胞(MSC)具有免疫调节和促进血管生成等特性,在许多眼部疾病的细胞疗法中被广泛探索。随着无细胞疗法的兴起,间充质干细胞外泌体(MSC-Exos)的深入研究为眼部疾病的治疗注入了新的活力。本文就间充质干细胞外泌体治疗眼部疾病的相关研究进展进行综述。

[关键词] 间充质干细胞外泌体;角膜;视网膜;神经

Research progress of mesenchymal stem cell exosomes in ocular diseases

FU Chang-Xiu, SUN Jian-Wei, ZHANG Yun, WU Wen-Zhe, ZHENG Yong-Qin, HE Jun-Dong. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650000, China

[Abstract] The causes of eye diseases are complex and varied, mainly including diseases of the orbit, cornea, iris, optic nerve, and retina. If these diseases are not treated in time or improperly treated, it will lead to blurred vision and severe blindness. Surgery and medicine have certain limitations. In recent years, mesenchymal stem cells have been widely explored in cell therapy for many eye diseases due to their immunomodulatory and angiogenic properties. With the rise of cell-free therapy, the in-depth study of mesenchymal stem cell exosomes has injected new vitality into the treatment of eye diseases. This article reviews the research progress of exosomes in treating eye diseases.

[Key words] Exosomes of mesenchymal stem cell; Cornea; Retina; Nerve

眼功能障碍是一种普遍存在的健康问题,世界卫生组织(WHO)在全球范围内进行了数年的努力,已最大限度地减少视力损害或残障。虽然治疗策略已经发生了实质性的转变,但仍存在一些挑战。眼睛,一个独特的视觉感觉器官,被认为是一个防止免疫原性炎症的免疫豁免部位^[1]。尽管如此,仍存在几种涉及眼部的炎症性疾病和免疫介导的疾病,严重的会导致视力障碍,例如干眼综合征、角膜同种异体排斥反应、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性等^[2-4]。这些眼部疾病给人们的日常生活带来了极大的不便,因此许多研究者都在探索新的治疗方法。

1 间充质干细胞外泌体的发现及应用

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是具有分化、释放再生生长因子和免疫调节等功能且存在于多种组织中的成体干细胞^[5]。MSC在一定条件下可以分化成各种类型的间充质谱系细胞,例如成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞^[6]。它们具有增殖和迁移至损伤部位的能力,并通过分泌抗炎和生长因子促进伤口愈合^[7]。它们还与先天和后天免疫细胞相互作用,并通过旁分泌作用调节免疫反应。目前普遍认为,MSC在体内以旁分泌方式起作用,而不是直接分化^[8-9]。

根据细胞中囊泡分泌的方式,细胞外囊泡可分为两大类:一类被称为微囊泡,直接从细胞膜脱落;另一类称为外泌体(exosomes),当多囊体与质膜融合时,通过胞吐作用释放到细胞外环境^[10]。外泌体最早是由PAN和JOHNSTONE在1983年发现的。他们发现在绵羊网状红细胞成熟过程中,转铁蛋白受体释放到细胞外与一种小囊泡有关^[11]。1989年,JOHNSTONE将这类功能性囊泡定义为外泌体^[12]。外泌体是一种细胞外囊泡,直径40~150 nm,包含特定

①本文受云南省中青年学术和技术带头人后备人才(2018HB050);云南省万人计划青年拔尖人才(YNWR-QNBJ-2018-070)资助。

②云南省第一人民医院,昆明 650034。

作者简介:付长秀,女,在读硕士,主要从事间充质干细胞外泌体在骨关节炎中的作用机制研究, E-mail: 1178420893@qq.com。

通信作者及指导教师:贺军栋,男,博士,副教授,主要从事间充质干细胞外泌体在骨关节炎中的作用机制研究, E-mail: hejd1227@163.com。

的蛋白质、脂质、RNA 和 DNA^[13]。考虑到它们的纳米尺寸,外泌体很容易穿过生物屏障并进入靶器官,可以与特定的受体细胞相互作用。研究发现,在外泌体表面上的磷脂酰丝氨酸受体、整联蛋白、四跨膜蛋白、凝集素、聚糖以及其他黏附分子的表达有助于该过程^[14]。外泌体可以通过巨胞饮作用、吞噬作用、受体介导的内吞作用或膜融合作用、内化作用将信息传递至靶细胞,或者不递送内含物直接作用于细胞表面^[15-18]。因此,外泌体已被认为是促进细胞间通讯和递送蛋白质、RNA、DNA 和其他分子成分,从而调节受体细胞功能的载体^[19]。外泌体在生物体液中具有良好的耐受性,广泛分布在尿液、血清、羊水、唾液、脑脊液、乳液和鼻分泌物中^[20]。这些属性为外泌体作为治疗性递送载体在心血管疾病、肾损伤、眼部疾病、类风湿性关节炎、肝纤维化等疾病中的应用提供了理论依据^[21-24]。

尽管 MSC 移植具有明显的优势,但同种异体和异种免疫排斥,恶性转化以及小血管倒伏和阻塞的风险仍然存在^[25]。然而外泌体给药可以避免所有这些潜在风险^[26]。间充质干细胞外泌体(mesenchymal stem cell exosomes, MSC-Exos)具有与 MSC 相似的功能,并且与细胞相比,外泌体更安全、稳定、容易储存。因此,作为基于间充质干细胞治疗策略的安全且更有利的替代方法,间充质干细胞外泌体无细胞治疗方法已经开发出来,并取得了一定的成果。例如,来自特定培养基中的 MSC-Exos 在体外具有一定程度的免疫抑制作用,并且通过抑制炎症机制在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型中表现出治疗能力^[13]。也有研究证明了载有 miR-132 的骨髓间充质干细胞(BMSC)外泌体作为微小 RNA(mi-RNA)携带和转移的载体,显著增加了体外血管形成、Matrigel 栓塞和心肌梗塞中的新生血管形成^[27]。ZHAO 等^[28]也发现来源于骨髓的 MSC-Exo 通过 MAPK 途径促进成骨细胞的增殖,从而改善骨质疏松症。本综述重点讨论外泌体在几种眼病中的最新研究进展。

2 外泌体在眼部疾病中的相关研究

2.1 角膜相关疾病 角膜相关疾病主要是化学或热灼伤,创伤性损伤或免疫和遗传性疾病引起的角膜创伤,与炎症、新血管形成、溃疡和瘢痕形成有关。不正确或延迟的治疗可能导致失明。在过去的十年中,MSC 疗法作为抗炎、抗血管生成和免疫调节的治疗策略得到广泛的关注。在几种组织模

型中,MSC 的旁分泌显示出抑制炎症和血管生成,促进组织伤口修复的作用。无细胞策略在促进角膜伤口修复中也发挥重要作用,其中涉及调节炎症,血管生成和组织再生等各种因素。有研究已经证实了 MSC-Exos 中可溶性因子对角膜创伤模型的体内外治疗作用。SHEN 等^[29]发现在兔脂肪 MSC-Exos 的共同培养下,兔角膜基质细胞增殖多,凋亡少,并有新的细胞外基质蛋白(包括胶原蛋白)沉积。在小鼠浅表间质创伤模型中,局部角膜基质干细胞来源的外泌体通过 TSG-6 依赖途径,下调纤维化标志物肌腱蛋白-c、ACTA2、Col3A1 和 SPARC,抑制中性粒细胞浸润,从而抑制角膜炎症和角膜瘢痕^[30]。SAMAEEKIA 等^[31]发现人角膜间充质干细胞外泌体可加速角膜上皮伤口愈合,可为眼表损伤提供治疗方法。脐带间充质干细胞和宿主细胞之间的囊泡可以传递活性的 β -葡萄糖醛酸苷酶,使宿主细胞能够分解代谢积累的糖胺聚糖,从而防止了角膜混浊和视力障碍的发展^[32]。以上研究表明 MSC-Exos 在角膜的损伤中起到了修复治疗的作用,并且为以后角膜相关疾病的治疗提供了新的思路。

2.2 视网膜相关疾病 视网膜疾病由许多因素导致,如氧化应激、遗传疾病、光诱导损伤、化学损伤、血管缺陷或老化等。由于哺乳动物视网膜的自我再生能力有限,视网膜变性引起的视觉障碍很难治疗。手术和药物干预等治疗方案更适合早期诊断的患者,对于晚期的患者并没有明显的效果。此外,一些视觉仿生设备,如 Argus II,是一种无细胞视网膜植入物,作用于视网膜神经节细胞,以刺激色素性视网膜炎或年龄有关的黄斑变性患者的视觉传输,但是其费用十分昂贵,并且有用户报告其在视觉输出方面有一定的障碍^[33-34]。因此,需要探索新的方法来治疗视网膜疾病。现有研究已经表明,MSC 已经显示出治疗视网膜疾病的特殊前景,例如在急性视网膜损伤,视神经损伤和自身免疫性葡萄膜炎等疾病中都取得了良好的效果^[35-37]。

MSC-Exos 在视网膜疾病中的研究也越来越普遍。由于外泌体中含有许多微小 RNA(mi-RNA)、长链非编码 RNA(Lnc-RNA)、蛋白质等物质,并且可以将这些物质靶向运输到特定的细胞从而发挥修复损伤的作用。在激光诱发的视网膜损伤小鼠模型的玻璃体中,注射了源自小鼠脂肪组织和人脐带的 MSC 及其外泌体后,均减轻了玻璃体损伤,抑制了细胞凋亡,并抑制了炎症反应,且视觉功能的恢复程度相同。MSC-Exos 注射到玻璃体后,视网膜

中单核细胞趋化蛋白(MCP-1)明显下调。在体外, MSC-Exos 还下调热损伤后视网膜细胞中的 MCP-1 mRNA 表达。而玻璃体内注射 MCP-1 的中和抗体促进了视网膜激光损伤的恢复,但同时使用 MSC-Exos 和 MCP-1 并没有显示出外泌体的治疗作用。这些结果表明, MSC-Exos 通过下调 MCP-1 来缓解激光诱发的视网膜损伤^[38]。同样, MSC-Exos 还减轻了人视网膜色素上皮细胞蓝光刺激和激光诱发的视网膜损伤,明显下调了 VEGF-A 并逐渐改善激光诱导的脉络膜新生血管的组织学结构,从而具有更好的视觉功能^[39]。

高糖刺激和糖尿病都会引起视网膜炎症等疾病。现有数据表明, MSC-Exos 可有效预防 I 型糖尿病和实验性自身免疫性葡萄膜炎的发病。此外,进行混合淋巴细胞反应测定表明 MSC-Exos 抑制了抗原呈递细胞的激活,并抑制了 Th1 和 Th17 细胞的发育。由此也揭示了 MSC-Exos 替代细胞疗法预防自身免疫性疾病的可能性^[40]。高血糖大大增加了糖尿病大鼠或暴露于高葡萄糖的人视网膜内皮细胞(human retinal endothelial cells, HREC)的炎症,增加了 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的水平。MSC-Exos 可以有效地逆转这种反应。与对照 MSC-Exos 相比,过表达 miR-126 的 MSC-Exos 显著降低了高葡萄糖诱导的 HREC 中 HMGB1 表达和 NLRP3 炎性体的活性,更成功地抑制了 HMGB1 信号传导途径并抑制了糖尿病大鼠的炎症。实验结果表明 MSC-Exos 中的 miR-126 表达通过下调 HMGB1 信号传导途径来减少高血糖诱导的视网膜炎症^[41]。

黄斑裂孔对于 50 岁以上的女性来说是一种健康威胁,会使中心视力下降,并且其发病机制目前尚不清楚。ZHANG 等^[42]的研究表明 MSC-Exos 治疗可促进黄斑裂孔功能的恢复。由此说明,对于难治性黄斑裂孔患者, MSC-Exos 治疗可能是一种有效和安全的改善术后视力的方法。

综上所述, MSC-Exos 在视网膜疾病中起到了一定的保护及修复作用,还在治疗炎症方面扮演着重要角色。但是,其抗炎和免疫调节等作用有关的具体机制值得进一步研究。

2.3 眼部神经相关疾病 视网膜神经节细胞(retinal ganglial cells, RGC),既不可替换,又不能轴突再生。RGC 的功能障碍和丧失(例如青光眼和外伤性视神经病变)是失明的主要原因。之前已证明 BMSC 作为神经保护药是有效的。现在有研究证明 BMSC 衍生的外泌体为 RGC 的保护提供了显著的治

疗益处,这是由其 miRNA 而不是蛋白质介导的。并且外泌体不存在将活细胞移植到玻璃体中相关的并发症风险(免疫排斥,有害的增殖/分化)^[43-44]。在啮齿动物青光眼模型中,外泌体可以主动整合到神经元从而促进神经保护。外泌体在神经系统的研究虽然刚刚开始,但是已经取得了初步的成果,为以后研究眼部神经相关疾病提供了新的策略。

3 小结及展望

MSC-Exos 已经在眼部疾病中显示出巨大的应用潜力,首先, MSC-Exos 能够抑制角膜炎症,促进角膜伤口愈合等作用;其次,无论在激光刺激的视网膜损伤还是高糖诱导的视网膜损伤中, MSC-Exos 都可以缓解其损伤或炎症程度,对于难治性黄斑裂孔的术后恢复也有很大的帮助;最后, MSC-Exos 还可以在青光眼中促进神经保护。虽然 MSC-Exos 在眼部疾病中已经取得一定的成果,但是仍然存在着许多未知和挑战。首先,由于外泌体是高度异质的,不同来源的外泌体对眼部疾病的作用是不一样的,因此预选外泌体的最有效组织来源至关重要;其次, MSC-Exos 在眼部疾病中的分子作用目前尚未阐明,还需要进一步研究。此外, MSC-Exos 的注射频率和剂量仍然没有确定,不能保证 MSC-Exos 持久的作用。为了成功地转化为临床疗法,迫切需要新颖和先进的技术来获得大量具有稳定功能的高纯度外泌体。有挑战就有希望,外泌体有望成为治疗眼部疾病的新策略,从而为眼部疾病患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] KEINO H, HORIE S, SUGITA S. Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1679197. DOI:10.1155/2018/1679197.
- [2] DI ZAZZO A, KHEIRKHAH A, ABUD T B, *et al.* Management of high-risk corneal transplantation [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(6):816-827. DOI:10.1016/j.survophthal.2016.12.010.
- [3] ZHAO Y, WANG J, MIN Z, *et al.* I-a(low) CD11b(high) DC regulates the immune response in the eyes of experimental autoimmune uveitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:6947482. DOI: 10.1155/2020/6947482.
- [4] ZHANG W, MA Y, ZHANG Y, *et al.* Photo-oxidative blue-light stimulation in retinal pigment epithelium cells promotes exosome secretion and increases the activity of the NLRP3 inflammasome [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(1):67-75. DOI: 10.1080/0271-3683.2018.1518458.
- [5] 王文晟,孔冰洁,唐超智等. 骨关节炎间充质干细胞治疗进展 [J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2019, 47(6):82-88. DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2019.06.013.
- [6] DENG H, SUN C, SUN Y, *et al.* Lipid, Protein, and MicroR-

- NA composition within mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Cell Reprogram*, 2018, 20 (3) : 178-186. DOI: 10.1089/cell.2017.0047.
- [7] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4) : 851-858. DOI:10.1002/stem.2575.
- [8] HARRELL C R, JOVICIC N. Therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived exosomes: From basic science to clinics [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5) :474. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050474.
- [9] HARRELL C R, MILORADOVIC D, SADIKOT R, *et al.* Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020:3153891. DOI:10.1155/2020/3153891.
- [10] MACHAIRAKI V. Human pluripotent stem cells as in vitro models of neurodegenerative diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1195:93-94. DOI:10.1007/978-3-030-32633-3_13.
- [11] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33(3) :967-978. DOI: 10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- [12] JOHNSTONE R M, BIANCHINI A, TENG K. Reticulocyte maturation and exosome release: Transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions[J]. *Blood*, 1989, 74(5):1844-1851. DOI:10.1182/blood.v74.5.1844.1844.
- [13] MA Z J, WANG Y H, LI Z G, *et al.* Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis [J]. *Int J Stem Cells*, 2019, 30: 12(3) : 440-448. DOI:10.15283/ijsc18139.
- [14] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (1) : 9-17. DOI:10.1038/s41556-018-0250-9.
- [15] MULCAHY L A, PINK R C, CARTER D R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014. DOI:10.3402/jev.v3.24641.
- [16] MCKELVEY K J, POWELL K L, ASHTON A W, *et al.* Exosomes: Mechanisms of Uptake[J]. *J Circ Biomark*, 2015, 4: 7. DOI:10.5772/61186.
- [17] KAHROBA H, HEJAZI M S, SAMADI N. Exosomes: From carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9) :1747-1758. DOI: 10.1007/s00018-019-03035-2.
- [18] RAPOSO G, STOORVOGEL W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):373-383. DOI:10.1083/jcb.201211138.
- [19] 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]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6) : 654-659. DOI:10.1038/ncb1596.
- [20] JAFARINIA M, ALSAHEBFOSOU L, SALEHI H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy[J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(7) : 1-23. DOI:10.1080/08820139.2020.1712416.
- [21] DING S, FAN Z, LIN C, *et al.* Therapeutic effects of ischemic-preconditioned exosomes in cardiovascular diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998:271-281. DOI:10.1007/978-981-10-4397-0_18.
- [22] GAO F, ZUO B, WANG Y, *et al.* Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 255:117719. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117719.
- [23] TAVASOLIAN F, MOGHADDAM AS, ROHANI F, *et al.* Exosomes: Effectual players in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6):102511. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102511.
- [24] RONG X, LIU J, YAO X, *et al.* Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1) :98. DOI:10.1186/s13287-019-1204-2.
- [25] HERBERTS C A, KWA M S, HERMSEN H P. Risk factors in the development of stem cell therapy[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 29. DOI:10.1186/1479-5876-9-29.
- [26] XIN H, LI Y, CHOPP M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 377. DOI:10.3389/fncel.2014.00377.
- [27] MA T, CHEN Y, CHEN Y, *et al.* MicroRNA-132, delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3290372. DOI:10.1155/2018/3290372.
- [28] ZHAO P, XIAO L, PENG J, *et al.* Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12) : 3962-3970. DOI:10.26355/eurrev_201806_15280.
- [29] SHEN T, ZHENG Q Q, 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*, 2018, 131(6) :704-712. DOI:10.4103/0366-6999.226889.
- [30] HERTSENBERG A J, SHOJAATI G, FUNDERBURGH M L, *et al.* Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3) : e0171712. DOI:10.1371/journal.pone.0171712.
- [31] SAMAEKIA 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/iovs.18-24803.
- [32] COULSON-THOMAS V J, CATERSON B, KAO W W. 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.
- [33] GREENEMEIER L. FDA approves first retinal implant[J]. *Nature*, 2013. DOI:10.1038/nature.2013.12439.
- [34] CRUZ LDA, DORN J D, HUMAYUN M S, *et al.* Five-year safety and performance results from the argus ii retinal prosthesis system clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (10) : 2248-2254. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.06.049.
- [35] MACHALINSKA A, KAWA M, PIUS-SADOWSKA E, *et al.* Long-term neuroprotective effects of NT-4-engineered mesenchymal stem cells injected intravitreally in a mouse model of acute retinal injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (13) : 8292-8305. DOI:10.1167/iovs.13-12221.
- [36] SEYEDRAZIZADEH S Z, POOSTI S, NAZARI A, *et al.* Extracellular vesicles derived from human ES-MSCs protect retinal

- ganglion cells and preserve retinal function in a rodent model of optic nerve injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 203. DOI: 10. 1186/s13287-020-01702-x.
- [37] ZHANG L, ZHENG H, SHAO H, *et al.* Long-term therapeutic effects of mesenchymal stem cells compared to dexamethasone on recurrent experimental autoimmune uveitis of rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (9) : 5561-5571. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14788.
- [38] YU B, SHAO H, SU C, *et al.* Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34562. DOI: 10. 1038/srep34562.
- [39] HE G H, ZHANG W, MA Y X, *et al.* Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate blue light stimulation in retinal pigment epithelium cells and retinal laser injury by VEGF-dependent mechanism [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11 (4) : 559-566. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 04. 04.
- [40] SHIGEMOTO-KURODA T, OH J Y, KIM D K, *et al.* MSC-derived extracellular vesicles attenuate immune responses in two autoimmune murine models: Type 1 diabetes and uveoretinitis [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5) : 1214-1225. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2017. 04. 008.
- [41] ZHANG W, WANG Y, KONG Y. 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.
- [42] ZHANG X, LIU J, YU B, *et al.* Effects of mesenchymal stem cells and their exosomes on the healing of large and refractory macular holes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256 (11) : 2041-2052. DOI: 10. 1007/s00417-018-4097-3.
- [43] MEAD B, AMARAL J, TOMAREV S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in rodent models of glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2) : 702-714. DOI: 10. 1167/iovs. 17-22855.
- [44] MEAD B, TOMAREV S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(14) : 1273-1285. DOI: 10. 1002/sctm. 16-0428.

[收稿 2020-07-09 修回 2020-09-03]

(编辑 张晓舟)

(上接第 2294 页)

- [20] MULLICAN S E, GADDIS C A, ALENGHAT T, *et al.* Histone deacetylase 3 is an epigenomic brake in macrophage alternative activation [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(23) : 2480-2488. DOI: 10. 1101/gad. 175950. 111.
- [21] SANCHEZ S, LEMMENS S, BAETEN P, *et al.* HDAC3 inhibition promotes alternative activation of macrophages but does not affect functional recovery after spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2018, 27 (5) : 437-452. DOI: 10. 5607/en. 2018. 27. 5. 437.
- [22] CHEN X, BAROZZI I, TERMANINI A, *et al.* Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: E2865-E2874. DOI: 10. 1073/pnas. 1121131109.
- [23] HOEKSEMA M A, GIJBELS M J, BOSSCHE J VAN DEN, *et al.* Targeting macrophage histone deacetylase 3 stabilizes atherosclerotic lesions [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(9) : 1124-1132. DOI: 10. 15252/emmm. 201404170.
- [24] YANG J, YIN S, BI F, *et al.* TIMAP repression by TGF β and HDAC3-associated Smad signaling regulates macrophage M2 phenotypic phagocytosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(3) : 273-285. DOI: 10. 1007/s00109-016-1479-z.
- [25] CZIMMERER Z, DANIEL B, HORVATH A, *et al.* The transcription factor STAT6 mediates direct repression of inflammatory enhancers and limits activation of alternatively polarized macrophages [J]. *Immunity*, 2018, 48(1) : 75-90. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2017. 12. 010.
- [26] SUMMERS A R, FISCHER M A, STENGEL K R, *et al.* HDAC3 is essential for DNA replication in hematopoietic progenitor cells [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7) : 3112-3123. DOI: 10. 1172/JCI60806.
- [27] GOLDFARB Y, KADOURI N, LEVI B, *et al.* HDAC3 is a master regulator of mTEC development [J]. *Cell Reports*, 2016, 15(3) : 651-665. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2016. 03. 048.
- [28] FOLGUERAS A R, GONZALEZ S, LÓPEZ-SOTO A. NKG2D signaling: The immune subversive side of HDAC3 (Short Survey) [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38 (3) : 151-153. DOI: 10. 1016/j. it. 2016. 12. 005.
- [29] LOPEZ-SOTO A, FOLGUERAS A R, SETO E, *et al.* HDAC3 represses the expression of NKG2D ligands ULBPs in epithelial tumor cells: potential implications for the immunosurveillance of cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(25) : 2370-2382. DOI: 10. 1038/onc. 2009. 117.
- [30] KARAGIANNI P, WONG J. HDAC3: Taking the SMRT-N-CoR rect road to repression [J]. *Oncogene*, 2007, 26(37) : 5439-5449. DOI: 10. 1038/sj. onc. 1210612.

[收稿 2020-01-30 修回 2020-03-04]

(编辑 倪鹏)