

间充质干细胞源性外泌体治疗干眼的研究进展

张明杰¹, 李从心², 温莹²

引用: 张明杰, 李从心, 温莹. 间充质干细胞源性外泌体治疗干眼的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(2): 251-254.

基金项目: 山东省中医药科技项目 (No.Q-2022077)
作者单位: ¹ (250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学; ² (250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院
山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院
作者简介: 张明杰, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、眼外伤及眼底病。
通讯作者: 温莹, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、眼外伤及眼底病. wenyinyeye@163.com
收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-12-22

摘要

外泌体是一种细胞外囊泡, 通过生物分子传递改变受体细胞的生化特性, 并在细胞通讯中发挥作用。其中, 间充质干细胞源性外泌体 (MSC-Exos) 是由间充质干细胞分泌的双层脂质囊泡, 具有与间充质干细胞 (MSCs) 相似的功能, 并携带蛋白质、脂质和核酸等生物活性物质, 可作为细胞间通讯的媒介参与免疫调节、组织损伤修复和促进血管生成等多种重要生理过程, 近年来在治疗免疫炎症性疾病、缺血性疾病等相关领域成为研究的热点。本文从 MSC-Exos 的生物学功能出发, 针对干眼不同发病机制如炎症反应、神经及组织修复等, 阐述其治疗干眼的可能机制, 以期 MSC-Exos 在干眼治疗中的应用奠定基础, 并为未来的临床应用提供参考依据。
关键词: 外泌体; 间充质干细胞; 干眼; 炎症
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.14

Research progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of dry eye

Zhang Mingjie¹, Li Congxin², Wen Ying²

Foundation item: Shandong Province Traditional Chinese Medicine Technology Project (No.Q-2022077)
¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China
Correspondence to: Wen Ying. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. wenyinyeye@163.com
Received: 2023-05-10 Accepted: 2023-12-22

Abstract

• Exosomes are extracellular vesicles that facilitate cellular communication by transmitting biomolecules and altering the biochemical characteristics of receptor cells. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exos) are lipid bilayer vesicles secreted by mesenchymal stem cells (MSCs). These exosomes have similar functions to MSCs and contain bioactive substances such as proteins, lipids, and nucleic acids. MSC-Exos play a vital role in intercellular communication and are involved in essential physiological processes including immune regulation, tissue damage repair, and angiogenesis promotion. Consequently, they have gained significant attention in research, particularly in the treatment of immune inflammatory diseases, ischemic diseases, and other related fields. This article provides an in-depth analysis of the potential treatment mechanisms for dry eye, focusing on the pathogenesis of the condition, including inflammatory reactions, nerve regeneration, and tissue repair. The objective is to establish a foundation for the application of MSC-Exos in the treatment of dry eye, thereby offering a valuable reference for the future clinical applications.
• KEYWORDS: exosomes; mesenchymal stem cells; dry eye; inflammation

Citation: Zhang MJ, Li CX, Wen Y. Research progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of dry eye. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(2): 251-254.

0 引言

干眼是一种慢性进行性疾病, 常见症状包括眼干、眼红、眼痛、异物感和视物模糊, 严重降低患者的生活质量, 增加家庭和社会的经济负担, 随着干眼发病率的逐年攀升, 已然成为一个不容忽视的公共卫生问题。干眼的主要特征是泪膜内稳态丧失并伴有眼部症状, 其中泪膜不稳定和高渗、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常是导致干眼的重要机制^[1], 因此, 控制炎症和免疫反应是预防和治疗慢性干眼的基础。当前治疗干眼的手段主要包括人工泪液替代、抗炎、局部免疫抑制等药物治疗, 但这些治疗方法主要局限于改善眼表不适等症状, 对于一些重度干眼患者的治疗效果相对较差。近年来, 随着再生医学的迅速发展, 干细胞疗法表现出对干眼的治疗潜力。
干细胞可以分为成体干细胞和胚胎干细胞, 其中间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是最重要的成体干细胞之一, 具有自我更新和多向分化潜能^[2], 其良好的分化能力、体外扩增以及免疫调节特性使得 MSCs 在再生细胞治疗中表现出巨大潜力。MSCs 主要通过释放外泌体 (exosomes, Exos) 介导细胞间通讯, 相较于合成纳米材料,

Exos 不但降低了药物清除率,在靶向性、安全性和药代动力学方面也更具有优势^[3],推动了纳米载药、基因工程等技术的发展,其作为一种新的无细胞治疗策略逐渐受到研究者的关注。近年来的研究表明,间充质干细胞源性外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exos)在调节免疫反应等方面发挥重要作用,这为干眼的治疗提供了新的方向。

1 MSCs 及 Exos 概述

MSCs 是从多种组织中分离出来的一种多能成体干细胞,具有自我更新能力和向成骨细胞、软骨细胞、肌细胞及其他类型细胞多向分化潜能^[4]。因其相对简单的细胞分离程序、自我更新和扩展的潜力、低免疫原性、多能性和分泌支持组织更新或替代的介质而逐渐成为最有前途的细胞治疗工具之一。MSCs 具有免疫调节潜能,可以调节固有和适应性免疫细胞,在受到炎症因子刺激后通过细胞间的相互作用及产生细胞因子发挥免疫重建功能。然而,有报道表明 MSCs 在受损组织区域的存活率低,移植潜力低,注射可能导致肿瘤扩散,此外, MSCs 分化可能导致动物模型组织骨化或钙化^[5],这在一定程度上限制了 MSCs 的有效性。

Exos 这个术语最早于 1981 年由 Trams 等^[6]提出,直径 40–100 nm,密度 1.13–1.19 g/mL^[7]。Exos 是一种双层脂质囊泡,产生于多囊体内,通过多囊体与质膜的融合释放到细胞外环境^[8],具有包括蛋白质、脂质、细胞表面受体、酶、细胞因子、转录因子和核酸^[4]在内的多种信号分子,其拥有良好的生物相容性、稳定性、低毒性和分子交换能力,能够跨越血脑屏障和血-眼屏障,通过多种途径与靶细胞结合,将上述信号分子进行细胞间传递,实现遗传信息交换、宿主细胞重编程和细胞通讯,从而达到药物传递的目的^[3],主要机制包括内吞作用、配体-受体结合或直接结合^[9–11]。这些神奇的小囊泡在药物传递、疾病诊断、细胞内通讯和生物标记物治疗方面表现出的巨大潜力已逐渐成为当今医学领域的研究热点。

2 MSC-Exos 的生物学功能及其制备

2.1 MSC-Exos 的生物学特性 MSCs 通过旁分泌途径释放 Exos 介导细胞间通讯,发挥免疫调节功能。MSC-Exos 作为细胞间载体能够将蛋白质、RNA 等重要生物活性物质运送到靶细胞中达到特定疾病途径的调控,显示出其通过药物传递治疗多种疾病的巨大潜能^[12], MSC-Exos 保持其免疫原性低的优势,无需担心 MSCs 注射并发症^[13],降低了不良分化及成瘤的风险。此外,与它们的亲代细胞相似,Exos 的表面及内部可以被修饰,并可以在其表面附着各种靶向分子来提高 MSC-Exos 的靶向性,以显示不同的抗体或表面受体,具有很强的扩展性^[14]。这使得 MSC-Exos 在疾病治疗方面比 MSCs 细胞治疗风险更小,应用范围更广,已然成为无细胞治疗的前途工具。因此,探究 MSC-Exos 在疾病中的作用及其机制有利于提升临床疾病的诊疗水平。

2.2 MSC-Exos 的功能 MSC-Exos 具备分化、炎症和免疫抑制等各种调节功能,在再生医学领域的研究取得了很大进展。MSC-Exos 的抗炎作用依赖于在炎症免疫细胞(M1 巨噬细胞、树突状细胞、CD4⁺Th1 和 Th17 细胞)中传递免疫调节 miRNAs 和免疫调节蛋白,使其表型转化为免疫抑制的 M2 巨噬细胞、耐受性树突状细胞和 T 调节细胞,有助于减轻炎症反应并促进组织修复再生^[15]。

MSC-Exos 通过调节免疫细胞、促炎因子和抗炎因子的比例以及与免疫应答相关的基因^[16–17],在免疫抑制中发挥重要作用。

2.3 MSC-Exos 的制备 MSC-Exos 的现存分离技术主要包括超速离心分离技术、沉淀技术、免疫亲和捕获技术以及一些新的组合技术,其中通过超速离心技术所获得的 MSC-Exos 纯度最高^[18],该方法根据 Exos 的大小和密度分离,这种技术虽然耗时,但成本较低且安全可靠,通常用于从大量生物培养物中分离 Exos。然而,当前各种方法都存在设备复杂、可扩展性、提取囊泡纯度控制、污染控制等局限性,从临床前研究到临床, MSC-Exos 在大规模体外生产、高质量收集、优化储存条件等方面仍存在挑战。因此,当前需要解决的主要问题是建立最佳的 MSCs 培养条件及 Exos 生产、分离和储存的标准,以提供批间的一致性、最佳剂量和给药时间表。

3 MSC-Exos 在干眼治疗中的作用及机制

干眼是眼科最常见的慢性眼表疾病之一,是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定和高渗透压的恶性循环,导致眼表炎症、损伤和神经感觉异常,对患者的视觉功能、日常活动及生活质量都有显著的影响^[19]。在干眼治疗中, MSC-Exos 的治疗目标是再生新的组织,以修复角膜、结膜和其他炎症引起的损伤,并恢复泪膜的稳定性。Harrell 等^[20]通过对干眼患者使用人羊水来源 MSCs (AF-MSCs)的滴眼液,显著减轻了干眼患者的眼干、异物感、瘙痒感、疼痛、刺激、灼烧和眼疲劳,提示 AFMSC-Exos 在治疗干眼中的治疗潜力。以下将通过两方面论述 MSC-Exos 对干眼治疗作用的相关机制。

3.1 MSC-Exos 在炎症方面对干眼的治疗作用 炎症被认为是干眼的主要致病因素之一。眼表对环境因素、感染、内源性因素或抗原的应激反应被认为是干眼的触发机制,从而启动急性炎症反应的信号通路,包括刺激促炎细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)和趋化因子的产生^[21],使得自身反应性辅助性 T 细胞扩张,从而浸润眼表和泪腺,最终导致眼表的进一步损伤和一个自我持续的炎症循环发展^[22]。既往研究表明,干眼的长期炎症可能导致白细胞介素(IL)-1、IL-6、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、TNF- β 水平的改变^[23–27],其中 IL-6 在干眼中表达尤其高,IL-6 与受体结合后,可激活磷酸化信号转导,使 Th17 细胞分泌 IL-17 等炎症因子^[28], IL-17 刺激 MMP 的表达,破坏角膜屏障,导致上皮细胞凋亡和杯状细胞的丢失,从而加重炎症和细胞凋亡。因此,控制炎症是干眼治疗的重要组成部分。

研究表明, Th1 和 Th17 细胞同时存在于结膜杯状细胞富集区,并伴有 IFN- γ 和 IL-17 的高表达^[29],抑制 IFN- γ 能显著减少杯状细胞分泌的黏蛋白,抑制 Th17 细胞功能或靶向 IL-17 可以显著降低干眼的严重程度并延缓其进展。研究发现, AF-MSCs 可以产生高水平的 IL-10 以及免疫调节生长相关基因以减弱树突细胞的成熟和抗原递呈功能,抑制 Th17 的免疫应答^[30],从而表现出免疫抑制的能力。AFMSC-Exos 含有免疫抑制因子 TGF- β 和 HGF,可以抑制 T 细胞增殖并减弱 T 细胞介导的炎症。同样, B 细胞的成熟和增殖减少,其产生抗体的能力受到抑制,这表明 AFMSC-Exos 具有很强的免疫抑制潜能^[31],证实了 AFMSC-Exos 作为一种潜在的炎症性疾病治疗新药物的意义。

有研究证明脂肪间充质干细胞源性外泌体(ADSC-Exos)可能通过抑制TLR4信号通路/NLRP3-IL-1 β 信号通路降低细胞因子从而对苯扎氯铵诱导的小鼠干眼具有显著的治疗作用^[32-33]。李娟等^[34]通过脐带血MSC-Exos混悬液证明其能够降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的转录,从而参与免疫系统和补体系统的调节,达到治疗干眼的目的。李娜等^[35]通过建立兔自身免疫性干眼模型证明人脐带来源MSC-Exos可诱导外周血单核巨噬细胞向抗炎性M2表型分化,抑制TNF- α 、IL-1 β 的表达分泌,同时升高TGF- β 、IL-10等表达,以达到减轻干眼角膜上皮损伤的目的。

3.2 MSC-Exos在神经及组织修复方面对干眼的治疗作用 眼表感觉神经异常或泪腺功能异常可能引发干眼。角膜是眼前段最外层的透明结构,表面密布着感觉神经,眼表微环境变化信号到达神经中枢后,传出神经支配刺激眼表腺体分泌和眨眼反射。角膜神经通过保护性眨眼反射和控制泪液分泌促进上皮生长以及局部免疫调节,构成了眼表微环境稳态的支柱,其功能异常会破坏眼表微环境,从而加重眼表损伤,导致干眼相关炎症的持续性。此外,正常的结膜神经功能是调节杯状细胞分泌和维持眼表功能的重要因素,结膜神经功能异常会导致杯状细胞分泌减少,从而影响泪膜稳定性,加重眼表损伤。研究表明脂肪MSCs可以通过分泌神经生长因子、脑源性及胶质细胞源性神经营养因子抑制炎症反应,支持周围神经再生^[36],局部应用MSC-Exos可以显著增加杯状细胞的数量和分泌的质量以治疗干眼^[37]。

泪液大部分由泪腺分泌,泪液分泌不足或成分异常及泪腺功能异常会引起干眼,从而出现眼部干涩、异物感、烧灼感等表现。泪腺来源MSC-Exos包含Lcn2、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^[38],体现MSC-Exos通过组织修复能力实现缓解干眼的目的。

总的来说,炎症的恶性循环被认为是干眼的核心驱动因素,其眼表感觉神经元和局部免疫系统之间的双向相互作用导致泪液高渗、角膜和结膜细胞凋亡,进而刺激神经冲动活动^[39]。了解与干眼相关的基本免疫因素对于适当管理干眼患者至关重要,近年来研究表面MSC-Exos在炎症反应、药物传递、神经及组织方面显示出具有巨大的潜力和可实用性,然而目前的研究大多建立在动物模型的基础上,且制备困难,缺乏大样本的临床研究,包括给药方式、剂量、治疗时机、临床试验的安全性及有效性等也有待于进一步探索,这需要通过动物研究进一步验证和评估,否则无法在临床上发挥MSC-Exos的治疗潜力。

4 展望

MSC-Exos在细胞通讯和免疫调节方面起着重要作用,可以促进受损组织或细胞修复和再生、减轻炎症及重建眼表稳态,作为药物运输载体在干眼治疗中表现出广阔的发展前景,然而其在人体内的生物分布、半衰期以及Exos与靶细胞沟通的分子机制等方面需要进一步明确,此外,MSC-Exos治疗干眼尚缺乏与其他疾病模型进行对比研究的数据及相关临床研究,以证实其在干眼治疗中的有效性、安全性,MSC-Exos在其他眼科治疗如葡萄膜炎、肿瘤性疾病等方面研究尚属空白。同时,由于技术限制,难以获得高纯度、高得率的MSC-Exos,因此未来需要进一步对Exos的生物发生、细胞摄取和运输等领域以及眼部

其他疾病进行广泛深入的研究。

近年来,随着生物工程和细胞修饰技术的高速发展,Exos的下一步研究将是表面和内容物的工程或修饰,以应用到更加广阔复杂的医学领域。随着研究思路与研究技术的不断发展,MSC-Exos有望为干眼及其他眼部疾病的诊断与治疗提供新策略,为此需要进一步探索优化上述问题,并促进未来Exos的功能研究。

参考文献

- [1] Niu LL, Zhang SJ, Wu JH, et al. Upregulation of NLRP3 inflammasome in the tears and ocular surface of dry eye patients. *PLoS One*, 2015,10(5):e0126277.
- [2] Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019,13(9):1738-1755.
- [3] Burnouf T, Agrahari V, Agrahari V. Extracellular vesicles As nanomedicine: hopes and hurdles in clinical translation. *Int J Nanomed*, 2019,14:8847-8859.
- [4] Wang QJ, Li Y, Zhang YX, et al. LncRNA MEG3 inhibited osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from postmenopausal osteoporosis by targeting miR-133a-3p. *Biomed Pharmacother*, 2017,89:1178-1186.
- [5] Zhu W, Huang L, Li YH, et al. Mesenchymal stem cell-secreted soluble signaling molecules potentiate tumor growth. *Cell Cycle*, 2011,10(18):3198-3207.
- [6] Trams EG, Lauter CJ, Norman Salem J Jr, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta BBA Biomembr*, 1981,645(1):63-70.
- [7] Wang JJ, Jia HY, Zhang B, et al. HucMSC exosome-transported 14-3-3 ζ prevents the injury of cisplatin to HK-2 cells by inducing autophagy *in vitro*. *Cytotherapy*, 2018,20(1):29-44.
- [8] Hade MD, Suire CN, Suo ZC. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine. *Cells*, 2021,10(8):1959.
- [9] Costa-Verdera H, Gitz-Francois JJ, Schiffelers RM, et al. Cellular uptake of extracellular vesicles is mediated by clathrin-independent endocytosis and macropinocytosis. *J Control Release*, 2017, 266: 100-108.
- [10] Rai AK, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles are internalized by host cells using proteoglycans and caveolin-dependent endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(43):21354-21360.
- [11] Di Trapani M, Bassi G, Midolo M, et al. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci Rep*, 2016, 6:24120.
- [12] 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.
- [13] Yu B, Zhang XM, Li XR. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*, 2014,15(3):4142-4157.
- [14] Sun Y, Liu GL, Zhang K, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes for drug delivery. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):561.
- [15] 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. *Cells*, 2019,8(12):1605.
- [16] La Greca A, Solari C, Furmento V, et al. Extracellular vesicles from pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells acquire a stromal modulatory proteomic pattern during differentiation. *Exp Mol Med*, 2018,50(9):142.

[17] Chen WC, Huang YK, Han JC, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome. *Immunol Res*, 2016,64(4):831-840.

[18] Tian Y, Gong MF, Hu YY, et al. Quality and efficiency assessment of six extracellular vesicle isolation methods by nano-flow cytometry. *J Extracellular Vesicle*, 2020,9(1):1697028.

[19] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020 年). *中华眼科杂志*, 2020,56(6):418-422.

[20] Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of eye diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2018,1089:47-57.

[21] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 2001,45(Suppl 2):S211-S220.

[22] 邵毅. 国际干眼新共识(TFOSDEWS II)解读. *眼科新进展*, 2018,38(1):1-12.

[23] Sugaya S, Sakimoto T, Shoji J, et al. Regulation of soluble interleukin-6 (IL-6) receptor release from corneal epithelial cells and its role in the ocular surface. *Jpn J Ophthalmol*, 2011,55(3):277-282.

[24] Choi M, Han SJ, Ji YW, et al. Meibum expressibility improvement as a therapeutic target of intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction and its association with tear inflammatory cytokines. *Sci Rep*, 2019,9:7648.

[25] Wu XD, Chen X, Ma YJ, et al. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(11):3049-3058.

[26] Pinto-Fraga J, Enríquez-de-Salamanca A, Calonge M, et al. Severity, therapeutic, and activity tear biomarkers in dry eye disease: an analysis from a phase III clinical trial. *Ocul Surf*, 2018, 16(3):368-376.

[27] Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, et al. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(10):7725.

[28] Fujimura T, Fujimoto T, Itaya-Hironaka A, et al. Significance of interleukin-6/STAT pathway for the gene expression of REG Iα, a new autoantigen in sjögren's syndrome patients, in salivary duct epithelial cells. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017,52(3):351-363.

[29] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(6):2553-2560.

[30] Merino-González C, Zuñiga FA, Escudero C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote angiogenesis: potencial clinical application. *Front Physiol*, 2016,7:24.

[31] Balbi C, Piccoli M, Barile L, et al. First characterization of human amniotic fluid stem cell extracellular vesicles as a powerful paracrine tool endowed with regenerative potential. *Stem Cells Transl Med*, 2017,6(5):1340-1355.

[32] 王桂芳, 龙红梅, 龚喜乐缘, 等. 脂肪间充质干细胞来源的外泌体对苯扎氯铵诱导的小鼠干眼的治疗作用及机制. *眼科新进展*, 2021,41(10):930-934.

[33] Wang GF, Li HH, Long HM, et al. Exosomes derived from mouse adipose-derived mesenchymal stem cells alleviatebenzalkonium chloride-induced mouse dry eye model via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Ophthalmic Res*, 2022,65(1):40-51.

[34] 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.

[35] 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.

[36] Rhode SC, Beier JP, Ruhl T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-*In vitro* and *in vivo*. *J Neurosci Res*, 2021,99(2):545-560.

[37] Yu CQ, Chen P, Xu J, et al. hADSCs derived extracellular vesicles inhibit NLRP3inflammasome activation and dry eye. *Sci Rep*, 2020,10:14521.

[38] Dietrich J, Roth M, König S, et al. Analysis of lacrimal gland derived mesenchymal stem cell secretome and its impact on epithelial cell survival. *Stem Cell Res*, 2019,38:101477.

[39] Rhee MK, Mah FS. Inflammation in dry eye disease: how do we break the cycle? *Ophthalmology*, 2017,124(11S):S14-S19.