

外泌体源性 miRNA 在眼部疾病中的研究进展

朱妍, 姚牧笛, 孟祥瑞, 蒋沁

引用: 朱妍, 姚牧笛, 孟祥瑞, 等. 外泌体源性 miRNA 在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(11):1887-1891

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82070983)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 朱妍, 在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜疾病的表观遗传学。

通讯作者: 蒋沁, 毕业于南京医科大学, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 视网膜疾病的血管和神经病变、表观遗传学. jqin710@vip.sina.com

收稿日期: 2021-01-22 修回日期: 2021-09-18

摘要

外泌体是直径为 30~200nm 的细胞外泌性囊泡, 可由多种细胞释放至细胞外空间。研究证实, 外泌体中含有蛋白质、mRNA、microRNA (miRNA) 等多种功能活性物质。miRNA 是一类短链非编码 RNA, 可在转录后水平调控基因表达, 参与细胞的增殖、迁移、分化等生命活动。外泌体源性 miRNA 可被选择性组装入外泌体, 传递至邻近或远处的细胞, 并调节受体细胞的功能。研究表明, 外泌体源性 miRNA 与多种眼科疾病病的发生、发展和转归密切相关, 有潜力作为新型生物标志物以指示疾病状态。本文就外泌体源性 miRNA 的基本特征及其在眼部疾病中的研究进展进行系统综述。

关键词: 外泌体; miRNA; 外泌体源性 miRNA; 眼部疾病; 生物标志物

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.10

Research progress of exosome - derived miRNA in ocular diseases

Yan Zhu, Mu-Di Yao, Xiang-Rui Meng, Qin Jiang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82070983)

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qin Jiang. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. jqin710@vip.sina.com

Received: 2021-01-22 Accepted: 2021-09-18

Abstract

• Exosomes, which are 30-200nm nano-sized vesicles, can be released by many cell types into the extracellular environment. Various biological active substances have

been identified in the exosomal lumen, including proteins, mRNA, and microRNA (miRNA). miRNA is small non-coding RNA involved in post-transcriptional generegulation, participating in many biological activities. They can be selectively packed into exosomes, delivered to neighboring or distant cells, and regulate the functions of recipient cells. Accumulating evidence showed that exosome-derived miRNA play important roles in initiation, progression, and prognosis of diverse ocular diseases. Thus, exosome-derived miRNA are considered as potential biomarkers for diagnosis and prognosis. This review summarizes the basic characteristics of exosome-derived miRNA and their research progresses in different ocular diseases.

• KEYWORDS: exosome; miRNA; exosome - derived miRNA; ocular diseases; biomarkers

Citation: Zhu Y, Yao MD, Meng XR, et al. Research progress of exosome-derived miRNA in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1887-1891

0 引言

外泌体被定义为直径 30~200nm 的细胞外泌性囊泡, 它可由多种细胞产生并释放入细胞外空间, 广泛存在于尿液、血液、唾液等生物体液中^[1]。外泌体内含有蛋白质、脂质及 mRNA、miRNA、circRNA 等多种核酸, 通过传递功能性物质调节炎症反应、免疫应答、组织修复等重要病理生理过程^[2]。其中, miRNA 是一类长度约为 22nt 的短链非编码 RNA, 通过与靶 mRNA 的非翻译区或开放阅读框结合, 介导转录后基因沉默^[3]。miRNA 可于外泌体中稳定存在, 随外泌体循环并被邻近或远处的细胞摄取, 参与受体细胞的增殖、分化、迁移等活动, 调控疾病的发生和进展^[4-6]。

鉴于囊泡的可运输性, 外泌体源性 miRNA 的作用受到了极大的关注。近年来的研究证实外泌体源性 miRNA 与诸多眼部疾病的发生发展有密切的联系, 是极具潜力的诊断标志物及新型治疗靶点。本文就外泌体源性 miRNA 的基本概况及其在眼部疾病中的相关研究进行系统综述。

1 外泌体源性 miRNA 的基本概况

1.1 外泌体源性 miRNA 的发现及研究现状 miRNA 是短链非编码 RNA 的主要亚型, 通过序列特异性方式结合靶 RNA, 在转录后水平抑制基因表达, 参与机体的各种生命活动, 因此一直是研究的热点^[3]。1983 年, Pan 等^[7]首次发现了外泌体, 此后大量研究证实, 外泌体及其内容物在细胞通讯中发挥至关重要的作用^[8]。2007 年, Valadi 等^[9]首先证实了 miRNA 存在于外泌体中, 并可被输送到受体细胞内。后又有研究发现, 外泌体可保护 miRNA 免受体

液中 RNA 酶的降解,使其稳定存在^[10]。自此,外泌体源性 miRNA 引起了广泛关注,各类研究层出不穷。目前发现的外泌体源性特异性 miRNA 已高达 2 838 种^[11],其研究范围涵盖免疫、肿瘤、神经等各个领域,对多种疾病的诊断、预后评估、治疗都具有不可估量的价值^[12-14]。

1.2 外泌体源性 miRNA 的分选机制 在外泌体所包含的全部 RNA 中,成熟 miRNA 的比例高达 41.7%^[15]。2014 年,Goldie 等^[16]证实外泌体中 miRNA 的比例高于其母细胞。此后多项研究表明,母细胞可能具有一种或几种特殊的机制,将特定种类的 miRNA 引导入外泌体。尽管仍需更深一步的探索,但目前学者们已经发现了四种可能的途径。(1)神经鞘磷脂酶 2 (nSMase2) 依赖途径:Kosaka 等^[17]发现过表达 nSMase2 会使外泌体中 miRNA 的数量增多,而抑制 nSMase2 表达则能起到相反的作用。(2)miRNA 基序及 SUMO 化核不均一核糖核蛋白 (hnRNPs) 依赖途径:Villarroya - Beltri 等^[18]研究表明,SUMO 化 hnRNA2B1 可识别 miRNA 序列 3' 端的 GGAG 基序,使特定的 miRNA 进入外泌体。(3)miRNA 3' 末端序列依赖途径:Koppers-Lalic 等^[19]发现,尿苷化内源性 miRNA 的 3' 末端主要出现在 B 细胞或尿液来源的外泌体中,而腺苷化内源性 miRNA 的 3' 末端主要出现在 B 细胞中。(4)miRNA 诱导沉默复合物 (miRISC) 相关途径:Guduric - Fuchs 等^[20]的研究证实,敲除 miRISC 主要成分之一 AGO2 可减少 HEK293T 细胞来源的外泌体中优先输出的 miRNA 的类型或丰度。综上所述,miRNA 的特异性序列对其与外泌体的结合至关重要,某些酶或蛋白质也能以一种独立于 miRNA 序列的方式指导外泌体源性 miRNA 的分选。

1.3 外泌体源性 miRNA 的功能及应用 外泌体源性 miRNA 可循环至邻近或远处的细胞,并进入受体细胞发挥作用。其功能大致可分为两种:一种是常规功能,即负向调控基因表达;另一种是作为配体与 Toll 样受体结合并激活免疫细胞,但此功能仅存在于部分外泌体源性 miRNA^[21]。

外泌体源性 miRNA 有潜力作为非侵入性生物标志物以指示疾病状态。一方面,外泌体的膜结构可减少体液中 RNA 酶对 miRNA 的降解作用,增强 miRNA 分子的稳定性,使其在样本中保存更长时间^[6]。另一方面,外泌体存在于人体大多数体液中,且外泌体 miRNA 的数量和组成在生理及病理情况下存在明显差异。诸多研究已经对不同样本的外泌体源性 miRNA 进行了分析,明确其可用于临床诊断和预后评估^[22-23]。此外,外泌体良好的生物相容性及穿越生物屏障的能力保证了内容物的完整性和活性^[24]。而除内源性 miRNA 外,外源性 miRNA 及其他小 RNA 也能以相似的分子机制被外泌体转运。如人肿瘤病毒可利用外泌体作为传递载体,将外源性 miRNA 转移到其他未感染的细胞中^[25]。这一重要发现也为目前备受关注的基因治疗提供了新的途径。

2 外泌体源性 miRNA 在眼部疾病中的相关研究

在眼睛的不同部位,如视网膜、角膜、房水、玻璃体及泪液中,都有外泌体的存在,且多种眼科疾病的发生、发展、转归均与外泌体有关^[26]。近年来的研究表明,外泌体对眼科疾病的调控作用很大程度上依赖于外泌体源性 miRNA 的种类与功能。

2.1 角膜疾病 近年来的研究证实,外泌体源性 miRNA 对修复角膜损伤,抑制角膜纤维化具有极其重要的作用。角膜是重要的屈光介质,而损伤、感染和手术引起的伤口愈合过程会降低角膜的透明度,引起视力下降。Shojaati 等^[27]的研究显示间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 来源的外泌体可阻断角膜瘢痕形成,恢复瘢痕角膜的透明度,但当外泌体源性 miRNA 减少时,该作用减弱。这揭示了外泌体源性 miRNA 在角膜透明组织再生过程中的重要作用。机制研究证实,在基质创伤愈合过程中,角膜细胞分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,导致细胞外基质沉积,角膜细胞晶状体蛋白表达减少,最终造成角膜瘢痕形成,透明度降低^[28]。因此,抑制角膜基质细胞的分化是治疗的关键。Shen 等^[29]发现,脂肪干细胞来源外泌体中的 miR-19a 下调了 HIPK2 的表达,导致促纤维化蛋白如 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、Ⅲ型胶原、基质金属蛋白酶 9 和纤维连接蛋白减少,抑制了角膜细胞向肌成纤维细胞的分化,表明外泌体源性 miRNA 在修复受损角膜基质及治疗角膜纤维化中具有巨大潜力。此外,全身性疾病例如糖尿病等也会造成角膜的损伤。Leszczynska 等^[30]对正常及糖尿病患者角膜缘间质细胞来源的外泌体进行了 miRNA 分析,确定了 10 个差异表达的 miRNA。其中,miR-184 已被证实参与维持角膜上皮稳态,而 miR-200b-3p 及 miR-200c-3p 已被证明在抑制生长和活动方面发挥重要作用,很可能导致了糖尿病病程中上皮的迁移和愈合能力减弱,GO 分析结果也支持外泌体源性 miRNA 与糖尿病角膜病变密切相关。以上结果表明,外泌体源性 miRNA 很可能对角膜微环境有重要的调节作用,或可作为糖尿病角膜病变的新型治疗工具。

2.2 视网膜疾病 外泌体源性 miRNA 的调节作用在糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 中也扮演重要角色。DR 是致盲的主要原因之一。在疾病进展过程中,高糖水平可影响视网膜神经血管单元,导致视网膜炎症,新生血管生成及神经退行性病变等病理过程,最终造成纤维化^[31]。Zhang 等^[31]发现,外泌体源性 miR-126 能够靶向 HMGB1 通路,降低视网膜内皮细胞中 NLRP3 炎症小体的活性,从而抑制高糖诱导的视网膜炎症。更重要的是,异种 MSC 分泌的外泌体也能够有效减轻大鼠的视网膜炎症。Kamalden 等^[32]的研究则显示在高糖环境下,胰腺 β 细胞产生的 miR-15a 通过外泌体被运输至视网膜微血管床,靶向 Akt3 诱导氧化应激,引起细胞凋亡,表明其可在 DR 的进展中发挥一定作用。内皮间质转化参与 DR 的病理性纤维化过程。Gu 等^[33]证实,在高糖刺激下,视网膜色素上皮细胞分泌的外泌体通过转移 miR-202-5p 作用于 TGF/Smad 信号通路,调控 HUVEC 细胞的生长,迁移和成管,抑制内皮间质转化过程。

外泌体源性 miRNA 还有望为年龄相关性视网膜病变提供新的诊断及治疗策略。年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是老年人群视力丧失主要的原因之一。在其发病机制中,视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞发挥关键调节作用。它可表达血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 诱导脉络膜新生血管生成^[34]。Yoon 等^[35]

的研究显示,Raji 外泌体富含 miR-155,诱导 ARPE-19 细胞中 VEGF-A 的表达上调,且经 Raji 外泌体处理后的 ARPE-19 细胞条件培养基增强了内皮细胞成管能力。将 miR-155 抑制剂导入 Raji 外泌体后则逆转了这些作用,表明外泌体源性 miRNA 的传递可调节细胞微环境,促进新生血管生成。高半胱氨酸 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 可破坏血-视网膜屏障,标志 ARMD 等多种视网膜疾病的发生发展^[36]。Elmasry 等^[37]发现 HHcy 改变了 RPE 细胞来源外泌体中 miRNA 的含量,同时确定了 88 个差异表达的 miRNA。此外,针对 ARMD 及其他年龄相关性视网膜病变的危险因素,Morris 等^[38]鉴定了外泌体中表达水平随年龄变化的 miRNA,发现外泌体介导的 miR-21 转移可使 p53 信号通路下游的基因表达上调,从而调节老化视网膜小胶质细胞的功能。以上结果表明,外泌体源性 miRNA 或可作为 ARMD 及其他年龄相关性视网膜退行性病变诊断的生物标志物和治疗靶点。

此外,外泌体源性 miRNA 还参与调节多种视网膜疾病中光感受器进行性退化的病理过程。Bian 等^[39]研究发现,小鼠及人神经前体细胞源性外泌体均含有一组 miRNA,能够靶向活化小胶质细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 及 COX-2,使炎症性信号通路明显受到抑制,从而减少光感受器的凋亡。Xu 等^[40]则发现外泌体可将 miR-24-3p 转移至光感受器,并通过下调 IRE1 α 的蛋白水平,降低光感受器凋亡率,从而缓解缺氧诱导的视功能减退。

2.3 青光眼及视神经损伤 随着对外泌体研究的不断深入,人们发现外泌体源性 miRNA 有望成为青光眼及视神经损伤的新型治疗靶标。青光眼及视神经损伤可导致视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 丢失,造成失明。目前的治疗方法主要用于减缓疾病的发展,不能从根本上逆转神经网络的损伤。干细胞移植及基因疗法虽已取得一定的进展,但其限制条件多,实施不易,临床普及困难。因此,外泌体源性 miRNA 的发现及其在青光眼和视神经损伤中的研究进展具有重要的临床意义。Liu 等^[41]分离检测发现,miR-182 在高眼压性青光眼患者房水及人小梁网衍生的外泌体中高表达,揭示了其通过调节房水动力学及眼压而在原发性开角型青光眼发病机制中的潜在作用。Mead 等^[42]也证实骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 来源的外泌体可将其内含物运输至视网膜内部,并通过 miRNA 依赖机制产生神经保护及轴突生成作用。此后 Mead 等^[43]挑选了 6 个在 BMSC 小细胞外囊泡中差异表达的 miRNA,组合后用腺相关病毒作为载体注射至视神经挤压伤大鼠玻璃体腔内。结果显示在 5 种 miRNA 组合中,有 3 种可使大鼠视网膜神经纤维层厚度较 PBS 对照组及空载体组显著增加,证实了它们对神经节细胞及其轴突的保护作用。而 Pan 等^[44]则在研究中发现脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cell, UMSC) 外泌体虽然可促进视神经夹伤后 RGC 的存活,但并无轴突生成作用。鉴于 BMSC 外泌体与 UMSC 外泌体中 miRNA 的组成不同,他们推测,是外泌体源性 miRNA 的不同种类和含量导致了不同的效应。

2.4 其他眼部疾病 在其他眼部疾病,如肿瘤、玻璃体疾病、晶状体疾病及近视中外泌体源性 miRNA 也很可能发

挥一定作用。但目前这些领域相关的研究较少,故仍需进一步探索。

葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 于成年人中多见,恶性程度高。临床对其诊断大多依靠眼底镜、超声、FFA 等检查,但易受屈光介质混浊,眼内出血等因素的影响。Ragusa 等^[45]发现,UM 患者血清与玻璃体液中的 miRNA 差异无统计学意义,但原癌性转录因子 miR-146a 在玻璃体液、玻璃体外泌体、血清及血清外泌体中皆上调,表明致癌外泌体可能通过肿瘤血管进入血液,传递功能性 miRNA,影响肿瘤的发展,有望作为 UM 的新型非侵入性诊断标志物及治疗靶点。

外泌体源性 miRNA 在晶状体及玻璃体疾病领域的研究也取得了一定成果。Gao 等^[46]的研究显示与年龄相关性白内障相比,糖尿病白内障组的外泌体中有 433 个差异表达的 miRNA,其中 miR-551b 升高最显著。同时发现 miR-551b 下调了 CRYAA 的表达,增加人晶状体上皮细胞的凋亡并减少其活力,证实外泌体源性 miRNA 的异常表达可能是糖尿病性白内障潜在的发病机制。RPE 细胞的上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 被认为是增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 的重要病理过程^[47]。Zhang 等^[48]发现 miR-543 在发生 EMT 的 ARPE-19 细胞外泌体中高表达。同时,将 miR-543 模拟物转染入正常 ARPE-19 细胞外泌体并作用于受体 ARPE-19 细胞后,受体细胞 miR-543 水平增高, α -SMA 及纤维结合蛋白表达增多,E-钙黏蛋白表达减少。这些结果表明外泌体源性 miRNA 在 EMT 的诱导中起着关键作用。

此外,外泌体源性 miRNA 在近视的发展中也具有重要的作用。Chen 等^[49]通过对近视组及对照组房水样本进行外泌体 miRNA 测序及分析,确定了 5 个近视特异性 miRNA (has-miR-582-3p、has-miR-17-5p、has-miR-885-3p、has-miR-19b-3p、has-miR-450b-5p) 及 1 个近视缺失 miRNA (has-miR-378a-5p),并确定了这些 miRNA 的靶基因;虽仍需通过完善的体内外实验及临床研究进行验证,但该成果为近视的研究提供了新的方向。

3 总结与展望

外泌体源性 miRNA 的发现为眼部疾病的研究提供了新的方向。外泌体可由眼部多种细胞释放且分布广泛,获取容易,且其脂质双层膜结构可显著增加 miRNA 的稳定性。在生理及病理状态下,外泌体源性 miRNA 的种类及丰度不同。此外,外泌体还具有较好的生物相容性及穿越生物屏障的能力。这些优势提升了外泌体源性 miRNA 应用于疾病诊断及治疗的可行性。然而,外泌体源性 miRNA 在眼科疾病中的研究尚处于起步阶段,在葡萄膜炎、眼眶炎性疾病等亚方向尚无重要研究成果。特异性 miRNA 的分选、装载、转运及对受体细胞的调控机制仍需进一步探究。随着研究的不断深入,外泌体源性 miRNA 有望成为诊断和监测眼部疾病的新指标,甚至可能用于基因治疗。未来值得探索的研究方向包括:能否在合适的样本中选取一种或一组标准化的特异性外泌体源性 miRNA,以提高对特定疾病的诊断敏感性及准确性;能否构建更详尽的 miRNA-靶基因网络,揭示外泌体源性 miRNA 在眼部疾病发生发展中的分子机制;能否寻求成

熟的技术,利用外泌体作为转运平台,将特定 miRNA 或其拮抗剂注入玻璃体腔或前房,精确调控靶基因的表达,治疗内眼疾病。

参考文献

- 1 Zhang C, Zhu ZL, Gao JX, et al. Plasma exosomal miR-375-3p regulates mitochondria-dependent keratinocyte apoptosis by targeting XIAP in severe drug-induced skin reactions. *Sci Transl Med* 2020;12(574):eaaw6142
- 2 Li SF, Han Y, Wang F, et al. Progress in exosomes and their potential use in ocular diseases. *Int J Ophthalmol* 2020;13(9):1493-1498
- 3 Androvic P, Valihrach L, Elling J, et al. Two-tailed RT-qPCR: a novel method for highly accurate miRNA quantification. *Nucleic Acids Res* 2017;45(15):e144
- 4 Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell* 2017;171(2):372-384. e12
- 5 Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease. *Cell Metab* 2019;30(4):656-673
- 6 Liu L, Lu H, Shi R, et al. Synergy of peptide-nucleic acid and spherical nucleic acid enabled quantitative and specific detection of tumor exosomal MicroRNA. *Anal Chem* 2019;91(20):13198-13205
- 7 Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor. *Cell* 1983;33(3):967-978
- 8 Lakshmi S, Hughes TA, Priya S. Exosomes and exosomal RNAs in breast cancer: a status update. *Eur J Cancer* 2021;144:252-268
- 9 Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007;9(6):654-659
- 10 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010;56(11):1733-1741
- 11 张萍, 杨波, 蔡小玲, 等. 外泌体微小 RNA 研究进展及诊断价值. *检验医学* 2019;34(12):1139-1144
- 12 Kyuno D, Zhao K, Bauer N, et al. Therapeutic targeting cancer-initiating cell markers by exosome miRNA: efficacy and functional consequences exemplified for claudin7 and EpCAM. *Transl Oncol* 2019;12(2):191-199
- 13 Santangelo L, Bordoni V, Montaldo C, et al. Hepatitis C virus direct-acting antivirals therapy impacts on extracellular vesicles microRNAs content and on their immunomodulating properties. *Liver Int* 2018;38(10):1741-1750
- 14 Li DB, Liu JL, Wang W, et al. Plasma exosomal miR-422a and miR-125b-2-3p serve as biomarkers for ischemic stroke. *Curr Neurovasc Res* 2017;14(4):330-337
- 15 Huang X, Yuan T, Liang M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(1):33-41
- 16 Goldie BJ, Dun MD, Lin M, et al. Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons. *Nucleic Acids Res* 2014;42(14):9195-9208
- 17 Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic MicroRNAs regulate cancer cell metastasis. *J Biol Chem* 2013;288(15):10849-10859
- 18 Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, et al. Sumoylated hnRNP2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun* 2013;4:2980
- 19 Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnsdorp IV, et al. Nontemplated

- nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep* 2014;8(6):1649-1658
- 20 Guduric-Fuchs J, O'Connor A, Camp B, et al. Selective extracellular vesicle-mediated export of an overlapping set of microRNAs from multiple cell types. *BMC Genomics* 2012;13:357
- 21 Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015;13(1):17-24
- 22 Magayr TA, Song X, Streets AJ, et al. Global microRNA profiling in human urinary exosomes reveals novel disease biomarkers and cellular pathways for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98(2):420-435
- 23 Khalyfa A, Gozal D, Chan WC, et al. Circulating plasma exosomes in obstructive sleep apnoea and reverse dipping blood pressure. *Eur Respir J* 2020;55(1):1901072
- 24 Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications. *Mol Cancer* 2020;19(1):66
- 25 Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *PNAS* 2010;107(14):6328-6333
- 26 Lande K, Gupta J, Ranjan R, et al. Exosomes: insights from retinoblastoma and other eye cancers. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7055
- 27 Shojaati G, Khandaker I, Funderburgh ML, et al. Mesenchymal stem cells reduce corneal fibrosis and inflammation via extracellular vesicle-mediated delivery of miRNA. *Stem Cells Transl Med* 2019;8(11):1192-1201
- 28 樊廷俊, 白苏冉. 角膜基质创伤愈合的研究进展. *山东大学学报(理学版)* 2016;51(3):1-10
- 29 Shen T, Zheng Q, Luo H, et al. Exosomal miR-19a from adipose-derived stem cells suppresses differentiation of corneal keratocytes into myofibroblasts. *Aging (Albany NY)* 2020;12(5):4093-4110
- 30 Leszczynska A, Kulkarni M, Ljubimov AV, et al. Exosomes from normal and diabetic human corneal limbal keratocytes differentially regulate migration, proliferation and marker expression of limbal epithelial cells. *Sci Rep* 2018;8(1):15173
- 31 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
- 32 Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, et al. Exosomal MicroRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2017;27(13):913-930
- 33 Gu S, Liu YX, Zou J, et al. Retinal pigment epithelial cells secrete miR-202-5p-containing exosomes to protect against proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2020;201:108271
- 34 徐晓玮, 黎彪, 邵毅. 脉络膜新生血管基因工程小鼠模型研究. *国际眼科杂志* 2019;19(9):1488-1491
- 35 Yoon C, Kim J, Park G, et al. Delivery of miR-155 to retinal pigment epithelial cells mediated by Burkitt's lymphoma exosomes. *Tumour Biol* 2016;37(1):313-321
- 36 Ibrahim AS, Mander S, Hussein KA, et al. Hyperhomocysteinemia disrupts retinal pigment epithelial structure and function with features of age-related macular degeneration. *Oncotarget* 2016;7(8):8532-8545
- 37 Elmasry K, Mohamed R, Sharma I, et al. Epigenetic modifications in hyperhomocysteinemia: potential role in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Oncotarget* 2018;9(16):12562-12590
- 38 Morris DR, Bounds SE, Liu HH, et al. Exosomal MiRNA transfer between retinal microglia and RPE. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3541
- 39 Bian B, Zhao C, He X, et al. Exosomes derived from neural

progenitor cells preserve photoreceptors during retinal degeneration by inactivating microglia. *J Extracell Vesicles* 2020;9(1):1748931

40 Xu W, Wu Y, Hu Z, *et al.* Exosomes from microglia attenuate photoreceptor injury and neovascularization in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;16:778-790

41 Liu Y, Bailey JC, Helwa I, *et al.* A common variant in MIR182 is associated with primary open-angle glaucoma in the NEIGHBORHOOD consortium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4528-4535

42 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

43 Mead B, Cullather E, Nakaya N, *et al.* Viral delivery of multiple miRNAs promotes retinal ganglion cell survival and functional preservation after optic nerve crush injury. *Exp Eye Res* 2020;197:108071

44 Pan D, Chang X, Xu M, *et al.* UMSC-derived exosomes promote retinal ganglion cells survival in a rat model of optic nerve crush. *J Chem*

Neuroanat 2019;96:134-139

45 Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, *et al.* miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications. *Cancer Biol Ther* 2015;16(9):1387-1396

46 Gao C, Fan F, Liu X, *et al.* Exosomal miRNA analysis of aqueous humour of diabetes and cataract patients. *Curr Eye Res* 2021;46(3):324-332

47 Pastor JC, Rojas J, Pastor - Idoate S, *et al.* Proliferative vitreoretinopathy: a new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:125-155

48 Zhang Y, Wang K, Pan J, *et al.* Exosomes mediate an epithelial-mesenchymal transition cascade in retinal pigment epithelial cells: Implications for proliferative vitreoretinopathy. *J Cell Mol Med* 2020;24(22):13324-13335

49 Chen CF, Hua KT, Woung LC, *et al.* Expression profiling of exosomal miRNAs derived from the aqueous humor of myopia patients. *Tohoku J Exp Med* 2019;249(3):213-221