

外泌体在免疫介导性眼病中的研究进展

刘笑, 马诗思, 钟敬祥

引用: 刘笑, 马诗思, 钟敬祥. 外泌体在免疫介导性眼病中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(3):476-479

作者单位: (510630) 中国广东省广州市, 暨南大学附属第一医院眼科

作者简介: 刘笑, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 钟敬祥, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 主任, 研究方向: 干细胞治疗、基因治疗在眼科的临床转化应用。zjx85221206@163.com

收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2021-01-26

摘要

免疫介导性眼病 (immune-mediated eye diseases, IMED) 是一类与免疫高度相关眼病的统称, 主要包括甲状腺相关眼病、自身免疫性葡萄膜炎及 Sjögren 综合征等, 其病理生理机制复杂、临床治疗效果欠佳, 严重威胁着患者的视力健康。外泌体作为一种由细胞分泌的脂质双分子层囊泡, 在细胞间通讯和免疫调节等方面起着重要的作用。诸多研究表明, 外泌体不仅参与了 IMED 的发生与发展, 某些细胞 (如间充质干细胞) 来源的外泌体还可用于 IMED 的治疗。本文拟对外泌体在 IMED 中的研究进展作一综述。

关键词: 外泌体; 免疫介导性眼病; 甲状腺相关眼病; 自身免疫性葡萄膜炎; 角膜移植排斥反应; Sjögren 综合征

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.20

Recent advances of exosomes in immune-mediated eye diseases

Xiao Liu, Shi-Si Ma, Jing-Xiang Zhong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jing - Xiang Zhong. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. zjx85221206@163.com

Received: 2020-03-16 Accepted: 2021-01-26

Abstract

• Immune-mediated eye diseases (IMED) represent a kind of autoimmune eye diseases, such as thyroid-associated ophthalmopathy, autoimmune uveitis and Sjögren syndromes. Owing to its complicated pathophysiological mechanisms, the efficacies of current therapeutic strategies for IMED are unsatisfactory, which may ultimately result in severe visual impairment. Exosomes are lipid bilayer vesicles secreted by cells that play an important role in cell-to-cell communication and immune regulation. Recent studies have shown that

exosomes secreted by cells under pathological conditions are closely associated with the development and progression of IMED, and the exosomes derived from certain cells (such as mesenchymal stem cells) are deemed as promising therapy for IMED. Hence, we review the recent advances of exosomes in IMED.

• **KEYWORDS:** exosomes; immune-mediated eye diseases; thyroid-associated ophthalmopathy; autoimmune uveitis; corneal transplant rejection; Sjögren syndrome

Citation: Liu X, Ma SS, Zhong JX. Recent advances of exosomes in immune-mediated eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(3):476-479

0 引言

眼睛由于存在血眼屏障、缺乏淋巴引流系统等原因, 常常被认为是免疫赦免器官。尽管如此, 眼部仍可发生严重的免疫介导性眼病 (immune-mediated eye diseases, IMED), 如甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)、自身免疫性葡萄膜炎 (autoimmune uveitis, AU) 及 Sjögren 综合征 (Sjögren syndromes, SS) 等, 轻则影响患者的日常生活, 重则引起严重的视力损害, 甚至失明。现阶段, 临床上以糖皮质激素及免疫抑制剂为主的治疗方法疗效欠佳、且易复发, 因而亟需开拓该类疾病的诊治思路与策略。外泌体是一种由细胞分泌的脂质双分子层囊泡, 其中包含蛋白质、脂质及核酸等生物活性分子, 在细胞间通讯起着重要的媒介作用^[1]。既往研究发现, 外泌体具有重要的炎症及免疫调节作用^[2]。一方面, 病损细胞分泌的外泌体密切参与了 IMED 的发生与发展; 另一方面, 某些细胞 (如间充质干细胞) 分泌的外泌体还可用于 IMED 的治疗。因此, 本文拟对外泌体在 IMED 中的研究进展作一综述。

1 外泌体概述

1.1 外泌体的来源与组成 细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 根据其生物学来源和大小可分为外泌体、微囊泡及凋亡小体。三者的直径差别较大, 外泌体一般为 30~150nm, 微囊泡为 100~1000nm, 而凋亡小体分子直径常 >1000nm, 发挥的生物学功能也有差异^[3]。近年来, 外泌体在疾病中所发挥的作用受到了越来越多人的关注。外泌体首次于 1983 年由 Johnstone 等^[4]在绵羊网织红细胞上清液中发现, 广泛存在于多种体液中^[5-6], 其中就包括眼睛的房水、泪液、玻璃体等^[7-9]。此外, 外泌体携带有丰富的蛋白质, 包括广谱蛋白和特异性蛋白。广谱蛋白与细胞来源无关, 而特异性蛋白与细胞的来源相关, 可以反映组织细胞的特异性, 如 T 细胞来源的外泌体含有 CD3 分子^[10]、心肌细胞来源的外泌体含肌节蛋白^[11]、神经元分泌的外泌体含有谷氨酸受体等^[12]。值得注意的是, 外

泌体还携带有如 DNA、mRNAs、miRNAs 等多种核酸分子,可与受体结合介导细胞内的信号调控,从而改变细胞功能。研究表明外泌体在血管生成、免疫抑制和癌症等方面发挥着重要的作用^[13-14]。除此之外,某些细胞分泌的外泌体还可用于疾病的治疗,如同充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)来源的外泌体(MSC-Exos)保留了其亲本 MSCs 的特征,具有免疫调节、抑制炎症反应及受损组织修复等功能^[15-16],可用于骨关节炎、特发性肺纤维化及眼科疾病等多种疾病的治疗^[17-19]。

1.2 外泌体的免疫调节作用 研究发现外泌体能有效激活或抑制机体的免疫应答,并可促进炎症反应,参与肿瘤、自身免疫性疾病的发生与发展^[2]。不同类型的细胞分泌的外泌体发挥的功能及作用也有差异。由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞等免疫细胞分泌的外泌体具有免疫调节功能,可以影响天然免疫及获得性免疫,参与抗原的提呈、T 细胞的活化、免疫抑制及抗炎等过程^[20-21]。值得注意的是,除免疫细胞外,非免疫细胞源性的外泌体也受到了越来越多人的关注。Poggio 等^[22]发现肿瘤细胞产生的外泌体可使细胞发生程序性死亡、阻止 T 细胞活化,从而促进肿瘤细胞的增殖。此外,研究表明炎症刺激可以使 MSC-Exos 分泌增加,从而增强了抗炎及免疫抑制的能力^[23-25]。由此可见,外泌体的生物学功能与其细胞来源及微环境紧密相关,但其在 IMED 中的研究有待我们进一步深入挖掘与探讨。

2 外泌体参与免疫介导性眼病的发生发展

2.1 外泌体与甲状腺相关眼病 TAO 是一种危及视力且损伤外观的特异性自身免疫性疾病,为 Graves 病(Graves' disease, GD)的眼部临床表现^[26]。由于甲状腺和眼周组织具有共同抗原,疾病状态下免疫耐受平衡失调,可引起眼眶炎症反应,导致眼肌纤维化、肿胀及局部脂肪增生,出现眼球突出及视神经受压等临床表现,严重影响患者的视力健康。目前,外泌体(或 EVs)参与 TAO 的发生发展尚缺乏直接研究证据,但有研究表明外泌体与 GD 的发生发展密切相关。Hiratsuka 等^[27]研究发现,与健康对照组或 GD 缓解组患者相比,难治性 GD 组患者外周血单核细胞分泌的外泌体可使 IL-1、TNF- α 及 IL-6 表达增多,这提示了外泌体可能在 GD 的发病机制中发挥着重要的作用。此外,Edo 等^[28]研究表明,在正常和癌变的甲状腺细胞系所分泌的外泌体中均存在甲状腺刺激激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR),TSHR 可与自身抗体结合发挥作用,从而减轻 GD 患者的症状。因此,我们有理由推测病损细胞分泌的外泌体涉及了 TAO 的发生与发展,但仍亟待进一步研究探索。

2.2 外泌体与自身免疫性葡萄膜炎 葡萄膜炎是发达国家致盲的主要原因之一^[29]。AU 为非感染性葡萄膜炎,该病可以单独发生在眼部,如交感性眼炎、特发性葡萄膜炎等;也可以是全身系统性疾病的眼部表现,如全身性结节病、Behcet 病及 V-K-H 综合征等。目前,临床上治疗 AU 的方法主要包括糖皮质激素及免疫抑制剂,存在治疗效果欠佳、全身及局部毒副作用大等问题^[30-31]。有研究表明,AU 的免疫反应主要由 T 淋巴细胞介导,为 Th17 细胞及其相关的炎症因子共同作用下完成的。Knickelbein 等^[32]研究发现,当葡萄膜炎累及到视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞时,可刺激 RPE 细胞分泌外

泌体,抑制 T 淋巴细胞的增殖,从而阻止免疫反应的进一步发展。

2.3 外泌体与角膜移植排斥反应 角膜病是我国主要的致盲性眼病之一,角膜移植手术是治疗角膜盲的主要方法。角膜作为无血管的透明组织,享有相对的免疫赦免特权。尽管如此,免疫排斥反应仍是导致角膜移植手术失败的主要原因^[33]。有研究表明,角膜移植排斥反应主要为同种异体排斥反应,移植后受体 T 细胞识别供体的主要组织相容复合物抗原而引发免疫应答^[34-35]。研究表明,在角膜伤口愈合过程中小鼠角膜上皮细胞源性外泌体可诱导成纤维细胞增殖,并将角膜细胞转化为成肌纤维细胞,从而介导角膜上皮和基质之间的细胞间通讯^[36]。此外,Leszczynska 等^[37]研究发现人角膜缘基质细胞源性外泌体可显著增强角膜缘上皮细胞的增殖并促进角膜伤口愈合,其作用机制可能是通过激活 Akt 信号通路实现的。总而言之,外泌体在角膜移植排斥中起到了重要的作用,为角膜损伤和移植排斥提供了新的诊治思路。

2.4 外泌体与 Sjögren 综合征 SS 是一种可累及多器官的慢性炎症性自身免疫性疾病,其主要累及唾液腺及泪腺,可引起口干、眼干等不适,严重影响患者的生活质量。SS 的发病率约为 1%,其中约 90% 患者为女性^[38]。Kapsogeorgou 等^[39]研究发现,静止的及活动的唾液腺上皮细胞所分泌的外泌体均含有 Ro/SSA、La/SSB 及 Sm RNPs 等自身抗原,并且 RNPs 在 SS 患者和健康者的外泌体中均显著表达。此外,Michael 等^[40]首次成功地从唾液中分离并鉴定出携带 miRNA 的外泌体,提示检测唾液外泌体的蛋白质和 miRNA 水平可能有助于 SS 的诊断,但我们需要更多的研究来评估唾液外泌体 miRNA 在 SS 诊断和预后中的价值。

2.5 外泌体与年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种与年龄相关的致盲性、退行性眼底病变,是导致老年人失明的主要原因^[41]。ARMD 可分为干性和湿性两大类,其中干性 ARMD 占比约为 80%,以黄斑区地图状萎缩及玻璃膜疣为特点;而湿性 ARMD 的特征主要为 RPE 层的功能退化及脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成,CNV 极易引起出血和渗出,影响患者视力。目前,ARMD 的发病机制尚不完全清楚。有研究表明,ARMD 的病理过程不仅与退化有关,还与免疫反应及炎症反应有关^[42]。Zhang 等^[43]研究发现在蓝光的氧化刺激下,RPE 衍生的外泌体可能通过上调 NLRP3 炎性小体来加剧氧化反应,从而加剧 ARMD 病程的发展。此外,补体系统在 ARMD 的发病过程中也起着十分重要的作用^[44]。Wang 等^[45]研究发现在老化的视网膜中补体因子 H 功能异常,可使含有 C3 分子的 RPE 细胞源性外泌体遭受白细胞攻击,导致外泌体膜不稳定及细胞内蛋白释放,从而促进玻璃膜疣的形成;此外,该研究还发现 CD63 及 CD8 等外泌体标志物在 ARMD 中表达,而在健康对照组中不表达,这表明 RPE 细胞来源的外泌体在 ARMD 中与补体驱动的先免疫反应有关。

3 外泌体对免疫介导性眼病的治疗潜力

外泌体不仅参与了 IMED 的病理生理过程,某些细胞来源的外泌体还对疾病有治疗作用。外泌体的功能与其细胞来源紧密相关,其中研究最多的为 MSC-Exos。MSCs

为多功能干细胞,其分泌的外泌体具有免疫调节、抑制炎症反应及受损组织修复等功能,可用于多种眼科疾病的治疗。此外,眼部组织来源的细胞如RPE细胞、角膜上皮细胞等分泌的外泌体也可用于眼科疾病的治疗。

Shigemoto-Kuroda等^[46]发现人骨髓来源的MSC-Exos对AU的治疗效果明显,可显著抑制T细胞增殖及Th1、Th17的发育。此外,Bai等^[47]研究发现局部注射人脐带来源的MSC-Exos可减轻白细胞浸润并有效缓解大鼠葡萄膜炎的症状,其作用机制主要是通过抑制炎症细胞迁移来发挥作用。值得一提的是,外泌体对角膜移植排斥也有一定的治疗作用。贾喆等^[48]发现MSC-Exos可以通过抑制CD4⁺细胞从而达到抑制角膜移植排斥的效果。Jangamreddy等^[49]发现角膜上皮细胞来源的外泌体可以促进角膜组织的再生。除此之外,Han等^[36]发现小鼠角膜上皮细胞来源的外泌体含有与伤口愈合和新生血管形成相关的蛋白质,包括血小板反应蛋白-2、转化生长因子 β 结合蛋白1等,对角膜移植术后的伤口的愈合起到了重要作用。

在SS方面,Li等^[50]研究发现结膜下注射MSC-Exos可明显改善SS兔子的干眼症状、减轻泪腺的炎症反应,考虑与泪腺巨噬细胞的极化调节作用及靶向NF- κ B信号传导增强了Treg和Th2的免疫应答有关。由此可见,MSC-Exos在无细胞疗法治疗SS干眼上有广阔的应用前景。值得注意的是,外泌体对ARMD也有一定的治疗效果。Aboul Naga等^[51]研究发现贝伐单抗抗体对ARMD的治疗作用与外泌体有关,RPE细胞源性外泌体标志物CD63与贝伐单抗抗体存在共定位现象,提示贝伐单抗抗体存在于RPE源性外泌体中。此外,Hajrasouliha等^[52]发现视网膜星形胶质细胞来源的外泌体可以同时攻击巨噬细胞和血管内皮细胞,对激光诱导的视网膜血管渗漏和CNV具有明显的抑制作用。总而言之,多种细胞来源的外泌体对多种IMED均有一定的治疗作用。但是,外泌体是否可用于TAO的治疗目前尚不明确,亟待进一步研究与探讨。

4 眼部疾病的外泌体生物标志物

近年来,研究发现某些细胞来源的外泌体及其携带的分子可作为生物标志物用于疾病的诊断及预测,尤其是在肿瘤方面^[53]。有研究表明,对血清外泌体的表面蛋白进行检测有助于癌症的早期诊断及分类^[54]。在眼睛方面,识别眼部体液中的外泌体生物标志物对眼部疾病的早期诊断具有重要的意义。Ragusa等^[9]研究发现葡萄膜黑色素瘤患者的前房及血清的外泌体miR-146a表达明显增高。因此,外泌体miR-146a可能为葡萄膜黑色素瘤的潜在标志物。Dismuke等^[7]及Kang等^[55]研究发现,房水中的外泌体及其携带的miRNA或蛋白质有望成为青光眼及新生血管性ARMD的诊断性生物标志物。除此之外,Ahn等^[56]研究表明RPE细胞分泌的EVs miR-494-3p在非新生血管性ARMD的RPE线粒体损伤中发挥着重要的作用,有望成为ARMD的潜在生物标志物。总体而言,随着外泌体特异性分离技术及其蛋白质和核酸定量检测方法的不断更新,外泌体作为眼部疾病特异性生物标志物的应用将越来越广泛。

5 总结与展望

综上所述,外泌体作为一种由细胞分泌的脂质双分子

层囊泡,在细胞间通讯和免疫调节等方面起着重要的作用。一方面,病损细胞分泌的外泌体介导了IMED的发生与发展,这提示了外泌体作为IMED诊断或预后标志物的潜在价值。另一方面,MSCs等细胞来源的外泌体在IMED的治疗上具有良好的应用前景,但目前存在的诸多应用困境(如外泌体的最佳细胞来源、输注途径、治疗时机及剂量、外泌体与免疫抑制剂的协同治疗等)有待攻克,其安全性及疗效也有待更为深入的临床前及临床研究予以论证。我们相信,随着研究思路和研究技术的不断进步,外泌体与IMED的研究有望得到突破,并为IMED的诊治提供新策略、开辟新路径。

参考文献

- 1 Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013;200(4):373-383
- 2 Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature Rev Immunol* 2014;14(3):195-208
- 3 Mead B, Tomarev S. Extracellular vesicle therapy for retinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2020;79:100849
- 4 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Turbide C Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262(19):9412-9420
- 5 Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014;30:255-289
- 6 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
- 7 Dismuke WM, Challa P, Navarro I, et al. Human aqueous humor exosomes. *Exp Eye Res* 2015;132:73-77
- 8 Grigor'eva AE, Tamkovich SN, Eremina AV, et al. Characteristics of exosomes and microparticles discovered in human tears. *Biomed Khim* 2016;62(1):99-106
- 9 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
- 10 Zhang B, Yeo RWY, Lai RC, et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway. *Cytotherapy* 2018;20(5):687-696
- 11 Zhao W, Zheng XL, Zhao SP. Exosome and its roles in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2015;20(3):337-348
- 12 Wei JJ, Chen YF, Xue CL, et al. Protection of Nerve Injury with Exosome Extracted from Mesenchymal Stem Cell. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2016;38(1):33-36
- 13 Tarabozetti G, D'Ascenzo S, Giusti I, et al. Bioavailability of VEGF in tumor-shed vesicles depends on vesicle burst induced by acidic pH. *Neoplasia* 2006;8(2):96-103
- 14 Filipazzi P, Burdek M, Villa A, et al. Recent advances on the role of tumor exosomes in immunosuppression and disease progression. *Semin Cancer Biol* 2012;22(4):342-349
- 15 Kim YJ, Yoo SM, Park HH, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;493(2):1102-1108
- 16 Sun G, Li G, Li D, et al. hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018;89:194-204
- 17 Kim YG, Choi J, Kim K. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Effective Cartilage Tissue Repair and Treatment of Osteoarthritis. *Biotechnol J* 2020;15(12):e2000082

- 18 Wan X, Chen S, Fang Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppress the fibroblast proliferation by downregulating FZD6 expression in fibroblasts via miRNA-29b-3p in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol* 2020;235(11):8613-8625
- 19 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
- 20 Selmaj I, Mycko MP, Raine CS, *et al.* The role of exosomes in CNS inflammation and their involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017;306:1-10
- 21 Tan L, Wu H, Liu Y, *et al.* Recent advances of exosomes in immune modulation and autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2016; 49 (6): 357-365
- 22 Poggio M, Hu T, Pai CC, *et al.* Suppression of Exosomal PD-L1 Induces Systemic Anti-tumor Immunity and Memory. *Cell* 2019;177(2):414-427
- 23 Zhang Q, Fu L, Liang Y, *et al.* Exosomes originating from MSCs stimulated with TGF-beta and IFN-gamma promote Treg differentiation. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6832-6840
- 24 Harting MT, Srivastava AK, Zhaorigetu S, *et al.* Inflammation-Stimulated Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Inflammation. *Stem Cells* 2018;36(1):79-90
- 25 Domenis R, Cifu A, Quaglia S, *et al.* Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Sci Rep* 2018;8(1):13325
- 26 Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24(6):802-835
- 27 Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, *et al.* Circulating MicroRNAs in Graves' Disease in Relation to Clinical Activity. *Thyroid* 2016; 26(10):1431-1440
- 28 Edo N, Kawakami K, Fujita Y, *et al.* Exosomes Expressing Thyrotropin Receptor Attenuate Autoantibody-Mediated Stimulation of Cyclic Adenosine Monophosphate Production. *Thyroid* 2019; 29 (7): 1012-1017
- 29 Horai R, Caspi RR. Microbiome and Autoimmune Uveitis. *Front Immunol* 2019;10:232
- 30 Yang P. Editorial: Uveitis: Pathology, Molecular Mechanisms and Therapy. *Curr Mol Med* 2018;17(7):459
- 31 Rosenbaum JT. Future for biological therapy for uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(6):473-477
- 32 Knickelbein JE, Liu B, Arakelyan A, *et al.* Modulation of Immune Responses by Extracellular Vesicles From Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4101-4107
- 33 Treacy O, O'Flynn L, Ryan AE, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy promotes corneal allograft survival in rats by local and systemic immunomodulation. *Am J Transplant* 2014;14(9):2023-2036
- 34 Mahabadi N, Czyz CN, Tariq M, *et al.* Corneal Graft Rejection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC 2020
- 35 Marino J, Paster J, Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front Immunol* 2016;7:582
- 36 Han KY, Tran JA, Chang JH, *et al.* Potential role of corneal epithelial cell-derived exosomes in corneal wound healing and neovascularization. *Sci Rep* 2017;7:40548
- 37 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
- 38 Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, *et al.* Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304(4):452-460
- 39 Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, *et al.* Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1517-1521
- 40 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, *et al.* Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010;16(1):34-38
- 41 Wong WL, Su X, Li X, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-116
- 42 Perez VL, Caspi RR. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol* 2015;36(6):354-363
- 43 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. *Curr Eye Res* 2019;44(1):67-75
- 44 Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, *et al.* Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration. *Mol Immunol* 2015;63(2):176-183
- 45 Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, *et al.* Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium; possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009;4(1):e4160
- 46 Shigemoto-Kuroda T, Oh JY, Kim DK, *et al.* MSC-derived Extracellular Vesicles Attenuate Immune Responses in Two Autoimmune Murine Models: Type 1 Diabetes and Uveoretinitis. *Stem Cell Reports* 2017;8(5):1214-1225
- 47 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
- 48 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
- 49 Jangamreddy JR, Haagdorens MKC, Mirazul Islam M, *et al.* Short peptide analogs as alternatives to collagen in pro-regenerative corneal implants. *Acta Biomater* 2018;69:120-130
- 50 Li N, Zhao L, Wei Y, *et al.* Recent advances of exosomes in immune-mediated eye diseases. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):278
- 51 Aboul Naga SH, Dithmer M, Chitadze G, *et al.* Intracellular pathways following uptake of bevacizumab in RPE cells. *Exp Eye Res* 2015;131:29-41
- 52 Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, *et al.* Exosomes from retinal astrocytes contain antiangiogenic components that inhibit laser-induced choroidal neovascularization. *J Biol Chem* 2013;288(39):28058-28067
- 53 Gonzalez E, Falcon-Perez JM. Cell-derived extracellular vesicles as a platform to identify low-invasive disease biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15(7):907-923
- 54 Liu C, Zhao J, Tian F, *et al.* Low-cost thermophoretic profiling of extracellular-vesicle surface proteins for the early detection and classification of cancers. *Nat Biomed Eng* 2019;3(3):183-193
- 55 Kang GY, Bang JY, Choi AJ, *et al.* Exosomal proteins in the aqueous humor as novel biomarkers in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Proteome Res* 2014;13(2):581-595
- 56 Ahn JY, Datta S, Bandeira E, *et al.* Release of extracellular vesicle miR-494-3p by ARPE-19 cells with impaired mitochondria. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2021; 1865(4): 129598