

间充质干细胞来源细胞外囊泡及联合生物支架治疗角膜碱烧伤的研究进展

阿布都萨塔尔·艾山, 李霞, 周瑛, 王晓康

引用: 阿布都萨塔尔·艾山, 李霞, 周瑛, 等. 间充质干细胞来源细胞外囊泡及联合生物支架治疗角膜碱烧伤的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 404-409.

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (No. 2024D01A100); 乌鲁木齐市卫生健康委员会科技计划项目 (No. 202461); 新疆四七四医院院内项目 (No. 2023xj474001); 新疆军区总医院北京路医疗区重点扶持科研项目 (No. 2022jzbj18)

作者单位: (830013) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆四七四医院眼科

作者简介: 阿布都萨塔尔·艾山, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 青光眼、角膜及眼表疾病。

通讯作者: 李霞, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、角膜及眼表疾病. Lilixia5010@sina.com

收稿日期: 2024-10-27 修回日期: 2025-01-20

摘要

角膜碱烧伤是一种常见的角膜外伤, 其治疗一直是眼科领域的难题。传统治疗方法包括抗炎、免疫抑制和角膜移植等, 但效果有限。本综述聚焦于间充质干细胞 (MSCs) 及其来源的细胞外囊泡 (MSCs-EVs) 在角膜碱烧伤治疗中的研究进展。MSCs 具有自我更新、多向分化和免疫调节能力, 而 MSCs-EVs 继承了 MSCs 的功能, 且具有更低的免疫原性和更好的生物相容性, 为眼科治疗提供了新途径。此外, 生物支架因其优异的生物相容性和可降解性, 在组织工程中作为支架或药物递送系统, 促进组织再生。文章综述了 MSCs-EVs 联合生物支架在角膜碱烧伤治疗中的作用机制和研究进展, 探讨了其在促进角膜碱烧伤的修复和改善视力方面的潜力。这些发现为角膜碱烧伤的治疗提供了新的策略, 有望改善患者的预后。

关键词: 角膜碱烧伤; 间充质干细胞; 细胞外囊泡 (EVs); 生物支架

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.12

Progress of mesenchymal stem cell - derived extracellular vesicles and combined bioscaffolds in the treatment of corneal alkali burns

Abudou Sataer Aishan, Li Xia, Zhou Ying, Wang Xiaokang

Foundation items: Xinjiang Uyghur Autonomous Region Natural Science Foundation (No. 2024D01A100); Science and Technology

Plan Project of Urumqi Health Commission (No. 202461); Project of Xinjiang 474 Hospital (No. 2023xj474001); Xinjiang Military Region General Hospital Beijing Road Medical Zone Key Holding Research Project (No. 2022jzbj18)

Department of Ophthalmology, Xinjiang 474 Hospital, Urumqi 830013, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China

Correspondence to: Li Xia. Department of Ophthalmology, Xinjiang 474 Hospital, Urumqi 830013, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. Lilixia5010@sina.com

Received: 2024-10-27 Accepted: 2025-01-20

Abstract

• Corneal alkali burns are a common form of corneal trauma, and their treatment has been a challenge in ophthalmology. Traditional treatments include anti-inflammatory, immunosuppressive, and corneal transplantation, with limited results. This review focuses on the research progress of mesenchymal stem cells (MSCs) and their derived extracellular vesicles (MSCs-EVs) in the treatment of corneal alkali burns. MSCs have the ability of self-renewal, multidirectional differentiation, and immunomodulation, and the MSCs-EVs inherit its function from MSCs. MSCs-EVs inherit the functions of MSCs and has lower immunogenicity and better biocompatibility, which provides a new avenue for ophthalmic treatment. In addition, bioscaffolds are used as scaffolds or drug delivery systems in tissue engineering to promote tissue regeneration due to their excellent biocompatibility and degradability. This article reviews the mechanism of action and research progress of MSCs-EVs and combined bioscaffolds in the treatment of corneal alkali burns, and explores their potential in promoting the repair of corneal alkali burns and improving vision. These findings provide new strategies for the treatment of corneal alkali burns and are expected to improve the prognosis of patients.

• KEYWORDS: corneal alkali burns; mesenchymal stem cells; extracellular vesicles (EVs); bioscaffolds

Citation: Aishan AS, Li X, Zhou Y, et al. Progress of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles and combined bioscaffolds in the treatment of corneal alkali burns. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(3): 404-409.

0 引言

角膜碱烧伤是失明的主要原因之一,因碱性物质与组织中的脂类发生皂化反应,形成的化合物具有更强的穿透性,其损伤远比酸性物质严重^[1]。当前的临床治疗旨在改善过度炎症或促进角膜上皮修复,但这种方法往往不能达到理想效果。例如,皮质类固醇滴眼液可以有效地抑制炎症,但长期使用可能会诱发眼部并发症损害角膜完整性,甚至导致角膜融解^[2-3]。羊膜移植已广泛应用于临床,但是羊膜的快速溶解和脱落在一定程度上限制了角膜的修复^[4]。当角膜严重损伤时,角膜移植是金标准,此方法可以维持角膜的正常生理功能,从而避免失明。但是,角膜供体资源有限,术后排斥反应等因素往往导致长期效果不佳。因此,角膜碱烧伤的多维度、复杂的修复过程需要有效的综合治疗。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有来源广、多向分化能力、可塑性强、免疫原性低和生物活性因子旁分泌等优良生物学特点,在角膜碱烧伤的治疗中具有重要意义。MSCs的主要来源包括骨髓、脂肪组织、牙髓和脐带血等^[5]。MSCs具有多种生物学作用,如多谱系分化、免疫调节、抗凋亡、抗纤维化活性和组织修复^[6]。此外,释放多种生物活性成分包括蛋白质、生长因子、趋化因子、microRNA和细胞因子等参与组织修复及再生^[7]。MSCs如此强大的功能被认为是细胞治疗中最有前途的干细胞类型之一。近年来,MSCs因其独特的生物学特性和潜在的临床应用价值而被广泛应用于眼部疾病的治疗^[8-9]。然而,MSCs在静脉注射时可能会发生肺滞留并诱发肺栓塞,和受损组织微环境中存在的趋化因子发生反应,并可能以牺牲靶组织细胞类型为代价生成骨细胞和软骨细胞,或者尽管其免疫原性较低,但仍会引发免疫反应^[10-11]。干细胞的使用引起了临床环境中的安全问题,因此,迫切需要开发一种新方法取代干细胞疗法。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是具有携带生物活性因子的细胞分泌的囊泡状结构。间充质干细胞来源的细胞外囊泡(mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, MSCs-EVs)可大大减轻MSCs引起的各种副作用。越来越多的证据表明,MSCs-EVs可能比MSCs具有更大的临床应用潜力^[12]。因此,MSCs-EVs因其良好的临床应用前景而受到越来越多的关注^[13]。然而,目前常见的给药方式如局部滴眼、结膜下注射等可能面临MSCs-EVs在眼部的停留时间短、生物利用度不高等问题。当MSCs-EVs与生物支架联合应用时,优势凸显。生物支架为EVs提供了稳定的载体,延长其在眼部的作用时间,确保EVs能够持续释放生物活性分子,促进角膜修复。因此,本文综述MSCs-EVs联合生物支架治疗角膜碱烧伤的研究进展,总结相关机制及临床推广所面临的问题和挑战。

1 MSCs-EVs的生物学特性

EVs是由大多数细胞释放出来的膜性囊泡,根据其大小和生物发生过程可分为三个不同的亚群:外泌体、微囊泡和凋亡体^[14-15]。MSCs可分泌多种EVs,其中,外泌体的特征最明显,具有更明确的生物物理和生物化学参数。外泌体具有良好的稳定性和渗透性,并携带蛋白质、脂质、mRNA和miRNA等。这些生物活性因子被包装在EVs的

脂质双分子层中,并确保其高效地输送到靶细胞中^[16-17]。与MSCs相比,EVs不仅有与其相似的生物学功能,且具有更好的生物学稳定性、更低的免疫原性且无致瘤性,比细胞更易储存和运输^[18],同时也降低了细胞应用的相关风险,提供了更安全有效的治疗方案,被认为是一种有前景的新兴的治疗策略。

2 MSCs-EVs在治疗角膜碱烧伤中的作用

2.1 抗炎作用

2.1.1 抑制炎症因子的释放 MSCs-EVs能够显著降低促炎因子的表达,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等。这些因子在角膜碱烧伤后会大量释放,导致局部炎症加重。研究^[19]表明,MSCs-EVs通过释放抗炎因子如IL-10和转化生长因子- β (tumor necrosis factor- β , TGF- β)等,抑制这些促炎因子的产生,从而减轻炎症反应。François等^[20]研究者在细胞实验中发现MSCs抑制炎症细胞因子的机制与吡啶胺,3-双加氧酶(indoleamine, 3-dioxygenase, IDO)密切相关。IFN- γ 可诱导MSCs表达IDO,IDO催化色氨酸降解为尿氨酸及其代谢产物,这些产物具有免疫调节特性,可抑制炎症细胞因子的产生,进而调节免疫反应。Yu等^[21]在体外轻度角膜划伤伤口愈合模型中发现,骨髓间充质干细胞来源的细胞外囊泡(bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, BMSC-EVs)通过下调VEGF因子的表达,从而显著减少了炎症和新生血管的形成。

2.1.2 调节免疫细胞功能 MSCs-EVs对免疫细胞具有调节作用。在角膜疾病治疗中,调节巨噬细胞的极化状态可能有助于促进伤口愈合和减少免疫介导的角膜损伤。例如,通过促进M2型巨噬细胞的极化,可能有助于减轻炎症反应,促进角膜修复。相反,抑制M1型巨噬细胞的活性可能有助于控制过度的炎症反应,防止角膜损伤。MSCs-EVs能够抑制巨噬细胞的活化和极化,减少M1型巨噬细胞的比例,提高M2型巨噬细胞的比例,后者有助于组织修复和减少炎症^[22]。

2.1.3 减少细胞凋亡 MSCs-EVs可能通过调节多种细胞信号通路来减少角膜上皮细胞和内皮细胞的凋亡,这些信号通路包括caspase信号通路、PI3K/Akt信号通路、NF- κ B信号通路、MAPK/ERK信号通路等。这些通路在细胞存活、炎症反应和凋亡过程中起着关键作用,为角膜的再生提供了有利环境^[23]。

2.1.4 促进抗炎因子的分泌 MSCs-EVs通过促进角膜细胞分泌抗炎因子,进一步增强局部抗炎环境。这些抗炎因子包括IL-10、TGF- β 、IL-4、TNF- α 等。这种作用有助于抑制炎症反应,促进角膜的愈合。Lee等^[24]研究中,经EVs处理的角膜上皮受伤后24h显示出显著增强的伤口闭合。通过5-乙基-2'-脱氧尿苷测定和定量逆转录聚合酶链反应发现,EVs处理的角膜组织中炎症因子TNF- α 、CCL2和CCL5的表达水平显著降低。这些发现表明,MSCs-EVs可能是促进角膜上皮伤口愈合的新型治疗剂。

2.2 促进上皮愈合作用 MSCs-EVs富含多种生长因子,如表皮生长因子和成纤维生长因子。这些因子能够刺激角膜上皮细胞的增殖,增强其再生能力,从而加速损伤后

上皮的修复过程^[25]。Sun等^[26]在研究中发现, EVs除了具有与脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)相同的功能外,还具有物质运输载体的功能,可以通过内吞作用进入靶细胞。他们在研究中发现携带 miRNA24-3p 的 EVs 可以调节角膜上皮细胞的增殖和迁移,调节迁移相关基因的上调,并在体内和体外充分验证了其加速细胞迁移的能力。除此之外,Zhou等^[27]在角烧伤小鼠模型中发现 BMSC-EVs 在体外通过激活 p44/42 MAPK 通路促进角膜上皮细胞的增殖和迁移,并在体内抑制碱烧伤诱导的角膜炎症、纤维化和血管化,改善预后。

2.3 神经保护作用

2.3.1 促进神经再生 MSCs-EVs 能够释放多种神经营养因子,如神经生长因子和脑源性神经营养因子,这些因子对于神经细胞的存活、增殖和分化至关重要。研究^[28]表明, MSCs-EVs 可以促进角膜内神经纤维的再生,从而改善角膜的感觉功能。

2.3.2 减轻氧化应激 角膜碱烧伤后,角膜组织面临严重的氧化应激,这会导致神经细胞损伤。MSCs-EVs 通过其抗氧化成分,帮助清除自由基,降低氧化应激对神经细胞的伤害,进而保护神经元的完整性^[21]。

然而, MSCs-EVs 的生物活性成分受来源、提取方法和存储条件的影响。此外,角膜上皮的自然屏障功能对药物的眼部递送构成了挑战,这一因素在角膜上皮治疗策略的制定中必须予以重视^[29-30]。有报道^[31]称,静脉注射的 EVs 会因免疫细胞的摄取而被快速清除,因此无法向靶器官输送治疗剂量的 EVs。在多项临床前研究中表明,传统的滴眼液给药方法受限于眼部生理结构,其中药物成分在达到眼部目标部位之前,往往会因为频繁的眼睑运动而通过鼻泪管流失,导致实际吸收的药物量远低于给药量。这一现象在频繁眨眼的情况下尤为显著,从而限制了药物的生物利用度。增加眼药水的每日用量可提高局部用量,但会带来眼表刺激和全身副作用的潜在风险,同时患者对治疗方案的依从性也会降低^[32-33]。为克服这些局限性, MSCs-EVs 与生物支架的联合应用显示出许多优势。

3 生物支架及其在治疗角膜碱烧伤中的应用

生物支架在组织工程领域扮演着核心角色,它们构建了一个三维的框架结构,旨在促进骨骼或软组织的修复与再生。这些支架不仅为细胞提供了依附、增殖和成熟所需的空间,还有助于营养物质的流通和代谢废物的排出,进而促进组织的重建和愈合过程。生物支架技术在眼科领域的研究中实现了显著的突破,尤其是在促进角膜、视网膜以及其它眼部组织再生与修复的应用上展现出巨大的潜力^[34]。可根据其来源和材料特性主要分为天然生物支架、合成生物支架和复合生物支架。

天然生物支架通常来源于动物或植物组织,常用的材料包括胶原蛋白、明胶、透明质酸、海藻酸盐等。其具有良好的生物相容性,能够促进细胞附着和增殖。部分天然生物支架通常可以在体内逐渐降解,支持组织再生的过程中,避免二次手术^[35]。除此之外,天然支架能够提供细胞黏附位点,支持细胞的生长和迁移,研究^[36]发现天然生物支架适合用于角膜和视网膜的修复。合成生物支架是通

过化学合成或聚合工艺制备的,常见的材料包括聚乳酸、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、聚乳酸-羟基乙酸等,其具有更好的可控性和机械性能,合成材料的物理化学性质如孔隙率、降解速率和机械强度可以精确控制,以满足特定的临床需求。合成支架通常具备优越的机械强度,适合承受眼球内的生理压力^[37]。复合生物支架结合了天然和合成材料的优点,通常是将天然聚合物与合成聚合物混合制备而成,同时具备天然材料的生物相容性和合成材料的可调性,提供了一个更好的细胞生长环境^[38]。

4 MSCs-EVs 与生物支架联合应用治疗角膜碱烧伤

生物支架能够提供必要的结构支持,促进细胞附着和生长,同时通过可控释放机制持续释放 MSCs-EVs,提高其生物活性。这种结合不仅能够增强角膜上皮细胞的增殖和迁移,还能加速愈合过程。此外,生物支架的使用可以有效控制局部微环境,减少炎症反应。MSCs-EVs 富含抗炎因子,借助生物支架,这些因子可以更有效地作用于损伤区域,抑制炎症细胞的浸润,降低组织损伤^[39]。此外通过结合生物支架可以减少多次给药的需求,提高患者的依从性,从而降低治疗成本^[40]。

4.1 天然生物支架

4.1.1 血浆纤维蛋白 血浆纤维蛋白原是一种可溶性蛋白质,与血液凝固和血小板聚集有关。在凝血级联作用下形成不溶性纤维蛋白凝胶^[41]。纤维蛋白支架因其良好的生物相容性、可塑性、可降解性、降解产物的无毒性以及可从人体本身提取等特点,已成为一种广受欢迎的支架材料。血浆纤维蛋白的原料是生物材料血浆,其中含有一些生长因子,可促进组织缺损的修复^[42]。Song等^[43]在研究中,使用血浆纤维蛋白作为支架来加载骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)和角膜上皮细胞形成角膜样膜,在大鼠角膜碱烧伤修复模型中发现,这种膜能够有效抑制炎症反应,促进 BMSC 向角膜上皮样细胞分化,并防止角膜纤维化和疤痕形成,从而促进角膜损伤的愈合并维持角膜的透明度。然而,其机械强度不足,难以在角膜提供足够支撑力且难以维持特定形状,影响干细胞生长分化环境和治疗效果。除此之外,血浆纤维蛋白制备过程复杂,增加了难度和成本,难以实现大规模生产。总之,血浆纤维蛋白作为干细胞生物支架在治疗角膜疾病领域虽有一定潜力,但以上不足和缺点限制了其广泛应用,需要进一步深入研究以优化其性能。

4.1.2 甲基纤维素 甲基纤维素源自纤维素,后者是一种由 1,4- β -葡萄糖苷键连接的线性多糖,构成其重复单元的葡萄糖单体。作为自然界中含量最丰富的可再生聚合物,纤维素被植物、藻类、真菌以及某些细菌所合成^[44]。纤维素因其优良的生物相容性和机械强度而受到重视。Vu等^[45]研究者报道,甲基纤维素与 BMSC-EVs 的混合使用能够抑制 TNF- α 引发的炎症反应,并有效调控人角膜内皮细胞的增殖、凋亡及反应性变化,对于角膜损伤治疗具有潜在的应用价值。此外,他们观察了聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)与 BMSC-EVs 联合治疗小鼠角膜碱烧伤模型的效果。尽管这种联合治疗并未显著加速伤口愈合过程,但研究者推测这可能是因为 PEG 结合的 EVs 释放速率较慢,从而影响了治疗效果。研究表明^[34],

基于纤维素的生物材料能够实现长达 12 h 的药物释放,而 PEG 制剂则能够支持长达 14 d 的缓释。然而,对于小鼠角膜碱烧伤模型,甲基纤维素结合的 BMSC-EVs 展现出了更高的 EVs 生物利用度,这表明了其在治疗途径、剂量以及化学诱导的给药频率方面的适用性。这些发现强调了甲基纤维素结合 BMSC-EVs 在角膜烧伤治疗中提升治疗效果的潜力。

4.2 合成生物支架

4.2.1 PEG PEG 作为一种亲水性生物材料,以其优异的生物相容性而著称。PEG 的显著优势之一在于其可调控性,这使得我们能够对其物理和化学特性进行精确调控。通过调整 PEG 的化学结构,可以有效地控制其机械强度和降解动力学,从而满足不同生物医学应用的需求^[46]。然而,由于 PEG 的表面性质,细胞可能难以在其上黏附和增殖,这对于角膜组织的修复和再生是不利的。但可以通过对 PEG 水凝胶进行化学修饰,以改善其表面性质来提高其表面亲水性和细胞黏附性,因此被广泛应用^[47]。为了避免 EVs 的损失,研究人员已经开发了多种策略来定制 EVs,以增强其在体内的稳定性和延长循环时间。其中,合成 PEG 等聚合物被广泛用于 EVs 的表面修饰,这些修饰能够减少 EVs 与血液中非靶细胞的相互作用,从而降低非特异性摄取,提高 EVs 的靶向递送效率^[48]。Na 等^[49]通过体外实验探究了不同浓度凝胶的降解行为和流变特性,从而确定了 4-臂 PEG-NHS、胶原蛋白及 MSCs 持续释放的最佳浓度。实验结果表明,经碱烧伤处理的角膜在体外培养后均立即丧失透明度,而经胶原蛋白-PEG 复合物包裹的 MSCs 处理的角膜组在 10 d 后透明度得到显著恢复。此外,免疫组化和共聚焦显微镜观察结果显示,未处理组角膜的基质和上皮层中 δ -平滑肌肌动蛋白(δ -Smooth Muscle Actin, δ -SMA)的表达明显,提示纤维化愈合的存在;相比之下,经过处理的角膜组中 δ -SMA 的表达未被检测到,表明胶原蛋白-PEG 复合物和 MSCs 的应用有效抑制了纤维化愈合的过程。因此得出结论 MSCs 封装在胶原蛋白-PEG 凝胶中可能是一个有前途的平台,可以在眼部碱烧伤中发挥治疗作用。

4.2.2 聚乙烯醇 Yu 等^[50]采用 PVA 构建微针阵列,实现工程化 EVs 跨角膜上皮递送,并 TNF- α 抗体(tumor necrosis factor-alpha antibody, aT)连接到脂肪间充质干细胞来源细胞外囊泡(adipose derived mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, ADSCs-EVs)表面,从而制造出具有协同效应的工程化 aT-EVs。他们在小鼠角膜碱烧伤动物模型中,aT-EVs 分别通过滴眼液、结膜下注射和微针形式进行给药,结果显示微针递送系统能够有效提高 EVs 的生物利用度,增强角膜炎症控制效果。该研究通过构建 aT-EVs,靶向抑制角膜碱烧伤引起的炎症反应,促进角膜的修复和再生,结合构建的聚乙烯醇微针阵列(polyvinyl alcohol microneedles, PVA-MNs)实现 EVs 的精确和持续角膜递送,展示了工程化 EVs 干预角膜炎症相关疾病的临床应用前景,同时证实微针技术在眼部生物活性纳米药物递送中的潜力,克服传统眼局部给药的组织穿透性和生物利用度低的局限性。

4.3 复合生物支架 复合生物支架是由两种或两种以上

不同材料组合而成的生物支架。这些材料可以是天然生物材料、合成高分子材料以及其他无机材料,通过一定的技术手段制备而成,兼具各组成材料的优点,为细胞的生长、增殖和分化提供适宜的微环境。复合生物支架提高治疗的安全性和有效性,控制 MSCs 释放和分布,避免过度聚集和异位生长,保护细胞免受免疫系统攻击,与单纯天然生物支架和合成生物支架相比,提高了治疗的针对性和可控性,减少副作用和并发症,实现精准治疗。比如,水凝胶具有高含水量、类似组织的弹性和生物相容性,因此将天然聚合物和合成聚合物结合成复合生物支架水凝胶用于组织工程^[51]。在 Na 等^[49]研究中还发现了,PEG-胶原水凝胶中的 MSCs 能显著加速上皮伤口闭合并减少角膜瘢痕的形成。此外,还观察到凝胶包裹 MSCs 治疗组的免疫组化差异,包括 α -SMA 表达减少和角膜混浊减轻。聚乙二醇-胶原蛋白水凝胶是 MSCs 的合适封装载体,利用这一平台可将 MSCs 可靠地输送到角膜表面。未来的工作值得在体内模型中评估和验证这些效果,并通过使用人源胶原而非动物源胶原来减少批次间的差异和避免宿主免疫排斥的风险。Sun 等^[26]通过结合 ADSCs 来源 EVs 的抗炎、细胞增殖和迁移以及 miRNA24-3p 的细胞迁移优点,制备了用于角膜上皮伤口修复的 miRNA24-3p 修饰的 Exos-miRNA24-3p。此外,根据角膜碱烧伤的复杂性和严重程度,设计并开发了一种用二(乙二醇)单甲醚甲基丙烯酸酯修饰的热敏透明质酸水凝胶,传递富含 miRNA24-3p 的 EVs 用于角膜上皮缺损愈合。此研究通过开发一种具有生物相容性、稳定性和温度敏感性的缓释 miRNA24-3p 的 EVs 的复合生物支架,提高了 miRNA24-3p 的 EVs 的眼部生物利用度和方便性。对于 Tang 等^[52]的研究,他们利用诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)衍生的 MSCs 重悬于生物相容性和热敏性壳聚糖基水凝胶中制备的 EVs,以评估其对角膜前板层损伤大鼠角膜上皮和基质再生的治疗效果。研究结果表明,这种水凝胶促进了 EVs 的持续释放,从而增强了受损角膜的修复能力。这一发现为角膜碱烧伤的治疗提供了新的策略,通过控制 EVs 的释放,提高了治疗的针对性和可控性,减少了副作用和并发症,实现了精准治疗。综上所述,通过优化生物支架的材料组成和结构设计,可以进一步提高治疗效果,为角膜碱烧伤患者提供更有效的治疗方案。

5 面临的问题和挑战

目前,MSCs-EVs 和特定生物支架在角膜碱烧伤治疗方面的研究仅限于动物实验阶段,其在人类中的安全性、疗效及适宜剂量尚未得到充分验证,因此不能简单地将动物实验结果推广至人类治疗中。MSCs-EVs 因其大小和来源的多样性而表现出异质性,它们的提纯和分离技术尚在初级发展阶段,实现完全分离存在难度。传统的分离方法效率不高,限制了大规模生产,且在临床应用的可行性,以及在分离、保存和运输过程中的成本效益问题需要进一步探讨和解决。尽管 MSCs-EVs 和生物支架的联合应用在治疗角膜碱烧伤方面展现出潜力,但对其长期疗效的评估研究尚不充分。进行长期跟踪研究是至关重要的,这有助于评估治疗效果的持续性和安全性。将 MSCs-EVs 与

生物支架结合用于临床治疗时,相关的法规和伦理问题需要被深入探讨。我们必须进一步研究并讨论如何建立和解决这些问题,以确保治疗的合规性和伦理性。

6 小结与展望

综合上述分析,基于 MSCs-EVs 与复合生物支架的治疗方案在角膜碱烧伤治疗领域展现出显著的治疗效果和应用潜力。未来的研究需聚焦于优化 MSCs-EVs 的分离技术,提升其提取效率,同时开展长期随访研究以评估治疗效果的持久性。此外,还需解决与这些治疗方法相关的法规和伦理问题,并探索其在临床实践中的应用可行性。随着这些挑战的逐步克服,预期这些治疗方法将为角膜碱烧伤患者带来更加光明的治疗前景。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:阿布都萨塔尔·艾山论文选题、文献检索及初稿撰写;周瑛、王晓康协助选题及初稿修改;李霞选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组, 史伟云. 中国眼烧伤临床诊疗专家共识(2021年). 中华眼科杂志, 2021,57(4):254-260.

[2] Tallab RT, Stone DU. Corticosteroids as a therapy for bacterial keratitis: an evidence-based review of 'who, when and why'. Br J Ophthalmol, 2016,100(6):731-735.

[3] Jinagal J, Gupta PC, Paliana RK, et al. Systemic toxicity of topical corticosteroids. Indian J Ophthalmol, 2019,67(4):559-561.

[4] Zhang C, Du T, Mu G, et al. Evaluation and ultrastructural changes of amniotic membrane fragility after UVA/riboflavin cross-linking and its effects on biodegradation. Medicine, 2020,99(20):e20091.

[5] Marinescu CI, Preda MB, Burlacu A. A procedure for *in vitro* evaluation of the immunosuppressive effect of mouse mesenchymal stem cells on activated T cell proliferation. Stem Cell Res Ther, 2021,12(1):319.

[6] Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, et al. The potential use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for orthopedic diseases treatment. Stem Cell Rev Rep, 2022,18(3):933-951.

[7] Aravindhan S, Ejam SS, Lafta MH, et al. Mesenchymal stem cells and cancer therapy: insights into targeting the tumour vasculature. Cancer Cell Int, 2021,21(1):158.

[8] 宋东宇, 高明宏, 李冬梅. 人脐带间充质干细胞移植治疗角膜碱烧伤的实验研究. 国际眼科杂志, 2023,23(5):717-722.

[9] Zakirova EY, Valeeva AN, Aimaletdinov AM, et al. Potential therapeutic application of mesenchymal stem cells in ophthalmology. Exp Eye Res, 2019,189:10786.

[10] Masterson CH, Tabuchi A, Hogan G, et al. Intra-vital imaging of mesenchymal stromal cell kinetics in the pulmonary vasculature during infection. Sci Rep, 2021,11(1):5265.

[11] Wang Y, Huang J, Gong L, et al. The plasticity of mesenchymal stem cells in regulating surface HLA-I. iScience, 2019,15:66-78.

[12] Lin YD, Yang Q, Wang JL, et al. An overview of the efficacy and signaling pathways activated by stem cell-derived extracellular vesicles in diabetic kidney disease. Front Endocrinol, 2022,13:962635.

[13] Romanelli P, Bieler L, Scharler C, et al. Extracellular vesicles can deliver anti-inflammatory and anti-scarring activities of mesenchymal stromal cells after spinal cord injury. Front Neurol, 2019,10:1225.

[14] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells, 2019,8(7):727.

[15] vanNiel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018,19(4):213-228.

[16] Lee BR, Kim JH, Choi ES, et al. Effect of young exosomes injected in aged mice. Int J Nanomed, 2018,13:5335-5345.

[17] Tenchov R, Sasso JM, Wang XM, et al. Exosomes-Nature's lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. ACS Nano, 2022,16(11):17802-17846.

[18] Liao ZQ, Liu C, Wang L, et al. Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in female reproductive diseases. FrontEndocrinol, 2021,12:665645.

[19] Heo JS, Kim S. Human adipose mesenchymal stem cells modulate inflammation and angiogenesis through exosomes. Sci Rep, 2022,12(1):2776.

[20] François M, Romieu-Mourez R, Li MY, et al. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine, 3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. Mol Ther, 2012,20(1):187-195.

[21] Yu ZT, Hao R, Du J, et al. A human Cornea-on-a-chip for the study of epithelial wound healing by extracellular vesicles. iScience, 2022,25(5):104200.

[22] Samaeekia R, Rabiee B, Putra I, et al. Effect of human corneal mesenchymal stromal cell-derived exosomes on corneal epithelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018,59(12):5194-5200.

[23] Yu F, Wang Y, Huang CQ, et al. Neuroprotective effect of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on optic nerve injury in chronic ocular hypertension. Neural Regen Res, 2023,18(10):2301-2306.

[24] Lee S, Han J, Yang J, et al. Exosomes from human iPSC-derived retinal organoids enhance corneal epithelial wound healing. Int J Mol Sci, 2024,25(16):8925.

[25] Zakeri A, Khaseb S, Akhavan Rahnema M, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells; a promising cell-free therapeutic tool for cutaneous wound healing. Biochimie, 2023,209:73-84.

[26] Sun X, Song W, Teng L, et al. MiRNA 24-3p-rich exosomes functionalized DEGMA-modified hyaluronic acid hydrogels for corneal epithelial healing. Bioact Mater, 2022,25:640-656.

[27] Zhou J, Ding Y, Zhang Y, et al. Exosomes from bone marrow-derived mesenchymal stem cells facilitate corneal wound healing *via* regulating the p44/42 MAPK pathway. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023,261(3):723-734.

[28] Verma A, Tiwari A, Saraf S, et al. Emerging potential of niosomes in ocular delivery. Expert Opin Drug Deliv, 2021,18(1):55-71.

[29] Mofidfar M, Abdi B, Ahadian S, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye: a review of current and future treatment strategies. Int J Pharm, 2021,607:120924.

[30] Kim YC, Shin MD, Hackett SF, et al. Gelling hypotonic polymer solution for extended topical drug delivery to the eye. Nat Biomed Eng, 2020,4(11):1053-106.

[31] Smyth T, Kullberg M, Malik N, et al. Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes. J Control Release, 2015,199:145-155.

[32] Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. Drug Deliv Transl Res, 2021,

11(3):866–893.

- [33] Yang YJ, Lockwood A. Topical ocular drug delivery systems: Innovations for an unmet need. *Exp Eye Res*, 2022,218:109006.
- [34] Son YJ, Tse JW, Zhou YR, et al. Biomaterials and controlled release strategy for epithelial wound healing. *Biomater Sci*, 2019,7(11):4444–4471.
- [35] Jameson JF, Pacheco MO, Nguyen HH, et al. Recent advances in natural materials for corneal tissue engineering. *Bioengineering (Basel)*, 2021,8(11):161.
- [36] 陈娜, 石栋, 赵江月. 构建组织工程人工角膜的天然生物材料的研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(1):44–48.
- [37] 董茂盛, 王佃亮. 生物支架材料——组织工程连载之二. *中国生物工程杂志*, 2014,34(6):122–127.
- [38] Ravoor J, Thangavel M, Elsen S R. Comprehensive review on design and manufacturing of bio-scaffolds for bone reconstruction. *ACS Appl Bio Mater*, 2021,4(12):8129–8158.
- [39] Yang YM, Fan YH, Zhang HP, et al. Small molecules combined with collagen hydrogel direct neurogenesis and migration of neural stem cells after spinal cord injury. *Biomaterials*, 2021,269:120479.
- [40] Liu A, Zhang X, He H, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2020,20(2):125–140.
- [41] Linnes MP, Ratner BD, Giachelli CM. A fibrinogen – based precision microporous scaffold for tissue engineering. *Biomaterials*, 2007,28(35):5298–5306.
- [42] Shi W, Wu Y, Wu J, et al. NPS-crosslinked fibrin gels load with EMSCs to repair peripheral nerve injury in rats. *Macromol Biosci*, 2023,23(3):e2200381.
- [43] Song LQ, Yang X, Cui HF. Plasma fibrin membranes loaded with bone marrow mesenchymal stem cells and corneal epithelial cells promote

corneal injury healing *via* attenuating inflammation and fibrosis after corneal burns. *Biomater Sci*, 2023,11(17):5970–598.

- [44] Mahboubian A, Vllasaliu D, Dorkoosh FA, et al. Temperature-responsive methylcellulose – hyaluronic hydrogel as a 3D cell culture matrix. *Biomacromolecules*, 2020,21(12):4737–4746.
- [45] Vu NB, Nguyen HT, Palumbo R, et al. Stem cell – derived exosomes for wound healing: current status and promising directions. *Minerva Med*, 2021,112(3):384–400.
- [46] Sargeant TD, Desai AP, Banerjee S, et al. An *in situ* forming collagen-PEG hydrogel for tissue regeneration. *Acta Biomater*, 2012,8(1):124–131.
- [47] Deshmukh M, Singh Y, Gunaseelan S, et al. Biodegradable poly (ethylene glycol) hydrogels based on a self – elimination degradation mechanism. *Biomaterials*, 2010,31(26):6675–6684.
- [48] Patras L, Ionescu AE, Munteanu C, et al. Trojan horse treatment based on PEG – coated extracellular vesicles to deliver doxorubicin to melanoma *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Biol Ther*, 2022,23(1):1–16.
- [49] Na KS, Fernandes – Cunha GM, Varela IB, et al. Effect of mesenchymal stromal cells encapsulated within polyethylene glycol – collagen hydrogels formed *in situ* on alkali-burned corneas in an *ex vivo* organ culture model. *Cytotherapy*, 2021,23(6):500–509.
- [50] Yu F, Han X, Zhang K, et al. Evaluation of a polyvinyl alcohol-alginate based hydrogel for precise 3D bioprinting. *J Biomed Mater Res A*, 2018,106(11):2944–2954.
- [51] Lee HJ, Lee JS, Chansakul T, et al. Collagen mimetic peptide – conjugated photopolymerizable PEG hydrogel. *Biomaterials*, 2006,27(30):5268–5276.
- [52] Tang Q, Lu B, He J, et al. Exosomes – loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration. *Biomaterials*, 2022,280:121320.