

不同来源外泌体对角膜疾病作用的研究进展

阙宗润¹, 何乾尚²

引用: 阙宗润, 何乾尚. 不同来源外泌体对角膜疾病作用的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1359-1364.

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (No.Z-L20221842)

作者单位: ¹(533000) 中国广西壮族自治区百色市, 右江民族医学院; ²(533000) 中国广西壮族自治区百色市人民医院眼科

作者简介: 阙宗润, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、白内障、视网膜病变。

通讯作者: 何乾尚, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、白内障、视网膜病变. 13197567168@ymun.edu.cn

收稿日期: 2026-02-13 修回日期: 2026-06-15

摘要

角膜作为维持眼球屈光功能与视觉质量的关键透明组织, 其损伤和疾病仍是导致视功能障碍乃至失明的重要原因, 而传统药物治疗及角膜移植在免疫排斥、供体短缺及长期疗效等方面仍存在一定局限。外泌体作为多种细胞分泌的细胞外囊泡 (EVs), 富含蛋白质、脂质及 mRNA、miRNA 等生物活性成分, 具有免疫原性低、生物相容性好、可稳定递送调控炎症反应与组织修复的关键信号分子并适于角膜局部给药等特点, 在一定程度上弥补了传统角膜治疗在免疫调控精细化和损伤修复效率方面的不足, 因而显示出较高的研究价值。文章就外泌体的生物学特性, 系统综述不同来源外泌体在角膜损伤修复、炎症与免疫调控及相关角膜疾病中的研究进展, 重点分析其作用机制与应用潜力, 以期外泌体在角膜疾病中的规范化研究与临床转化提供参考。

关键词: 外泌体; 角膜疾病; 细胞外囊泡; 间充质干细胞; 树突状细胞; 角膜缘干细胞; 角膜损伤修复; 炎症与免疫调控
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.8.09

Advances in exosomes from different sources on corneal diseases

Que Zongrun¹, He Qianshang²

Foundation item: Self-funded Scientific Research Project of the Health Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No.Z-L20221842)

¹Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Baise People's Hospital, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: He Qianshang. Department of Ophthalmology, Baise People's Hospital, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 13197567168@ymun.edu.cn

Received: 2026-02-13 Accepted: 2026-06-15

Abstract

• The cornea is a transparent tissue essential for maintaining ocular refractive function and visual quality. Corneal injury and disease remain major causes of visual impairment and blindness. However, conventional pharmacological therapies and corneal transplantation are still limited by immune rejection, donor tissue shortage, and suboptimal long-term outcomes. Exosomes, a subtype of extracellular vesicles (EVs) secreted by various cell types, are enriched in bioactive molecules such as proteins, lipids, mRNA, and miRNA. Owing to their low immunogenicity, favorable biocompatibility, capacity to stably deliver key signaling molecules involved in inflammation regulation and tissue repair, and suitability for local corneal administration, exosomes partially overcome the limitations of traditional corneal therapies in terms of precise immunomodulation and repair efficiency, thereby demonstrating considerable research value. This review systematically summarizes the biological characteristics of exosomes and recent advances in the application of exosomes derived from different sources in corneal injury repair, inflammation and immune regulation, and related corneal diseases, with a particular focus on their underlying mechanisms and therapeutic potential, aiming to provide a reference for standardized research and clinical translation of exosome-based therapies in corneal diseases.

• KEYWORDS: exosomes; corneal diseases; extracellular vesicles; mesenchymal stem cells; dendritic cells; limbal stem cells; corneal injury repair; inflammation and immune regulation

Citation: Que ZR, He QS. Advances in exosomes from different sources on corneal diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(8): 1359-1364.

0 引言

角膜作为眼球最外层的结构, 是参与眼球屈光功能的组织, 对维持眼透明性及完整结构具有非常重要的作用^[1]。长期暴露于外界环境, 角膜对物理损伤、化学刺激、病原体侵袭以及免疫紊乱等因素较为敏感, 各种破坏角膜结构及功能的病理改变会导致不同程度的视觉障碍, 甚至不可逆失明^[2]。临床上对于一些严重的角膜疾病, 治疗手段仍主要集中在药物治疗和角膜移植, 但免疫抑制剂的副作用、供体短缺及发生移植排斥反应等, 使得长期应用仍受到一定程度的影响^[3-4]。外泌体是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 家族的亚型之一, 因其低免疫原性、高生物相容性及天然介导细胞间通讯的能力, 逐渐成为角膜疾病领域的新兴研究热点^[5]。外泌体是直径为

30–150 nm 的膜性囊泡,来源于多泡体与细胞膜融合过程,存在于泪液、房水中。其中包含多种蛋白质、脂质、mRNA 和 miRNA 等活性分子,可通过与目标细胞融合的方式将其携带的活性物质转移,实现对靶细胞的增殖、分化、凋亡、免疫反应等过程的调节,因此被认为是细胞间通讯的一种重要方式^[6]。结合角膜无血管、相对免疫豁免及局部给药便利等生理特点,外泌体在角膜疾病中的研究价值逐渐凸显^[7–8]。为此,本文将系统梳理不同细胞来源外泌体在角膜疾病中的研究进展,着重阐述对角膜的促修复、抗炎、免疫抑制等方面的功能,为其在基础及临床研究中的广泛应用提供有益的思路。

1 外泌体的生物学特点

外泌体,作为一类典型粒径约 30–150 nm 膜性囊泡,是细胞经内吞途径形成并分泌至胞外的。其内含蛋白质、脂质以及核酸等生物活性物质^[9]。1989 年,Johnstone 等^[10]首次在羊网织红细胞培养上清中选择性地使用抗体包被的磁性珠分离具有特异性抗原标记物的细胞和内体,从而发现了外泌体,认为其作用是清除细胞内多余的转铁蛋白受体。此后在 1996 年,Raposo 等^[11]报道 B 淋巴细胞也能分泌具有抗原递呈功能的外泌体,可刺激 T 细胞增殖并抑制肿瘤生长,揭示了外泌体的重要生物学活性。研究表明,几乎所有细胞都可分泌外泌体,并广泛存在于血液、唾液、尿液等体液中^[12]。作为细胞间通讯的信使,外泌体可转运母细胞来源的遗传物质和信号分子至受体细胞,在免疫应答、组织修复、血管生成等过程中发挥重要作用^[13]。由于角膜组织无血管,研究发现角膜上皮、基质、内皮细胞均能分泌外泌体以介导细胞层间的信号交流,在泪液、房水等眼部体液中更是作为局部信息载体被检测到^[14–15]。可见外泌体的生物学功能与角膜稳态和疾病过程密切相关。

外泌体通过与靶细胞膜受体结合或被靶细胞内吞/融合,将内部活性成分递送至细胞质,从而改变靶细胞的功能。外泌体能够调控免疫反应、促进组织修复和血管新生等过程^[13]。在角膜研究中已有提示,外泌体亦可以促进角膜损伤修复和免疫调节等生理和病理过程,其中间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)来源外泌体较为典型,其不仅可以减轻角膜损伤后的炎症,抑制异常血管生成,而且能够促进角膜上皮愈合^[16–18]。目前在寻找疾病的生物标志物、药物及基因的转运等方面也已经有外泌体的相关研究^[19]。对于角膜疾病而言,上述特性为进一步探索不同来源外泌体在角膜损伤修复、免疫调控及无血管环境维持中的作用奠定了理论基础。

2 不同来源外泌体在角膜疾病中的作用与机制进展

外泌体的生物学效应具有明显的来源依赖性,成分及调控效应取决于母细胞的表型和状态。基于来源细胞类型的不同,外泌体可大体分为干细胞来源、免疫细胞来源以及角膜局部组织细胞来源等类别,其在成分构成与作用靶点上存在差别,从而导致其在角膜疾病中的生物学效应并不相同。

2.1 MSC 来源外泌体 MSC 因其多向分化潜能与免疫调节特性,在再生医学领域应用广泛。越来越多的研究表明, MSC 分泌的外泌体在很大程度上介导了 MSC 的治疗效果,其富含多种生物活性分子,它们参与到角膜疾病的修复与调节^[19–20]。

2.1.1 来源与特点 MSC 广泛分布于人体,骨髓、脂肪、脐

带、牙髓等多种组织均可获得,取材相对便捷。MSC 来源外泌体在一定程度上保留 MSC 低免疫原性、免疫抑制等特性,同时也携带有多种生长因子、细胞因子、酶类与 miRNA 等活性分子,其协同作用或是构成介导组织修复与免疫调节的关键基^[21]。需要注意的是,不同组织来源 MSC 的外泌体在 miRNA 谱、蛋白载荷均存在系统差别,对抗炎、促/抗血管生成、抗纤维化的结果并不尽一致,在血管化高度敏感的角膜,选择哪种来源、培养条件的 MSC 更安全也是重要考量^[22]。

2.1.2 在角膜损伤修复中的作用 角膜损伤时, MSC 来源外泌体可能通过多条路径发挥促进作用,例如促进角膜上皮细胞的增殖与迁移。一些准激光分子诱导损伤的大鼠角膜损伤模型研究中发现,血管新生特异性分子标志物(纤维化蛋白、胶原蛋白 3A1、 α -SMA、CD31 和 LYVE-1)免疫反应性降低,加上促炎 M1 巨噬细胞相关基因下调和抗炎 M2 标记相应上调等机制,能在一定程度上抑制角膜成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化进程,从而提高角膜上皮伤口愈合速率,减少角膜雾霾形成,并抑制角膜新生血管形成^[23]。在化学烧伤引起的角膜损伤模型中,有报告称外泌体可能通过抑制角膜炎症、抑制细胞凋亡来助力角膜修复^[24]。其中 miR-29b-3p 通过角膜上皮修复促进碱烧伤角膜的恢复,并在小鼠角膜碱烧伤模型中促进水肿减弱。基因集富集分析(GSEA)显示, Ddx3x 上调生物合成和分泌通路,同时抑制肌原纤维组装。这些发现表明 miR-29b-3p 是角膜碱性烧伤的有望治疗药物, Ddx3x 是关键的下游靶点^[25]。近期研究也揭示, MSC 来源外泌体对神经性角膜病变具有一定影响,在于它参与角膜神经再生过程,这将是治疗角膜神经损伤的另一种可能^[26–27]。尽管许多研究广泛评估了 MSC 来源外泌体在临床前动物模型中的疗效,但只有少数研究进入了临床试验。为此, MSC 来源外泌体促进角膜再生的确切作用机制以及长期效果仍需做深入探究。

2.1.3 在角膜炎症与免疫调节中的作用 累及角膜的炎症性及免疫性疾病通常并非单纯的先天免疫缺陷,而多为先天免疫与适应性免疫持续失调所致,长此以往势必造成严重的角膜损害与视觉障碍。近年研究逐步将 MSC 来源外泌体引入角膜炎症领域,主要基于其免疫调节潜能,即可以在一定程度上抑制 T 细胞的激活以及促进 Treg 细胞的产生和维持(外泌体浓度等于 90 μ g/mL 时, $P<0.001$),在整体上缓解局部炎症反应^[28]。具体来说,外泌体富集的 miR-146a 被认为可通过干预 TLR4/NF- κ B 信号轴下调多种促炎细胞因子表达,从而削弱炎症级联反应^[29]。此外, MSC 来源外泌体已经发现可作为诱导巨噬细胞表型从 M1 表型向 M2 表型转换来调节和促进局部免疫微环境恢复的效应物质^[30]。总体来说,凭借其靶向性强及免疫学层面的多效功能,在角膜炎症性疾病中的应用中具有一定的参考价值,但目前特地针对角膜疾病炎症这方面的直接证据较少,从其他疾病到不同的角膜疾病模型的这一空白需要相关研究填补。

2.2 树突状细胞来源外泌体 树突状细胞(DC)作为经典的抗原递呈细胞,在免疫应答启动与调节中发挥重要作用。源自 DC 的外泌体,尤其是未成熟 DC(immature DC)来源外泌体(imDC-exo),因具有诱导免疫耐受的潜力,被认为在角膜移植领域具有重要意义。

2.2.1 来源与特点 DC 在不同成熟阶段分泌的外泌体免

疫功能差异较为明显。通常来说,imDC-exo 中携带的共刺激分子与主要组织相容性复合体(MHC)分子量较低,但却富集 T 细胞凋亡诱导配体(TRAIL)与 Fas 配体(FasL)等免疫抑制相关分子^[31]。与之相比,成熟 DC 来源外泌体更倾向于免疫激活。DC 来源外泌体的免疫学属性高度依赖其来源细胞的成熟状态,这便为移植免疫治疗提供了潜在的干预靶点。

2.2.2 在角膜移植排斥反应中的作用 角膜移植对于终末期角膜疾病的救治具备临床价值,不过免疫排斥反应依旧是造成植片失败的常见因素。当前临床多采用局部或全身免疫抑制剂来预防免疫排斥的发生,可是长期使用易引起感染及全身性毒副反应,难以长期维持治疗。imDC-exo 逐渐成为一种更具竞争力的免疫调节剂。目前已有研究证实体内应用 imDC-exo 可通过运送特定的 miRNA(miR-682)或表达抗免疫分子(ROCK2),进而影响 T 细胞的活化并增加 Treg 细胞的数量,从某个层面来讲使得机体产生了免疫耐受^[32]。这一特性为开发更加安全、靶向性更强的免疫调控策略提供了潜在可能。不过要表明的是,外泌体所介导的免疫效应并非一成不变,其功能也会受宿主免疫状态潜在影响。在免疫耐受窗口期内,imDC-exo 更倾向于诱导免疫抑制,而在炎症反应较为活跃期,则可能反而促免疫致敏效应^[33]。与 MSC 来源外泌体相比,imDC 来源外泌体在角膜移植中的应用时机更有依赖性,并且疗效与病程进展情况以及局部免疫微环境有关。DC 来源外泌体对于角膜移植免疫调控具有一定研究价值,特别是 imDC 来源外泌体,并且这些外泌体可以推动角膜移植免疫调控策略的进一步优化。

2.3 角膜缘干细胞来源外泌体 角膜缘干细胞(limbal stem cells,LSC)存在于角膜缘部位,该细胞对于守护角膜上皮的稳态及修复功能十分关键。LSC 产生的外泌体,由于其特定的合成成分包含与再生有关的信号,在医治角膜缘干细胞缺乏症(corneal limbal stem cell deficiency,LSCD)时颇具应用价值。

2.3.1 来源与特点 LSC 来源外泌体可携带与维持上皮干性、促进增殖分化及抵抗环境应激原相关的生物活性因子,其组分包含 LSC 特异性 miRNA 与蛋白质等。此类外泌体提供了一种无需直接移植细胞即可将再生与保护性信号传递至受损角膜上皮细胞的途径^[34]。如此,LSC 来源外泌体的核心优势在于再生信号更适合用于角膜,也就是说更具组织特异性。

2.3.2 在 LSCD 治疗中的作用 LSCD 可导致持续性上皮缺损、慢性炎症与角膜血管化,进而严重损害视功能。LSC 来源外泌体会推动角膜上皮的再生并修复屏障功能,而且还能在某种程度上抑制角膜新生血管的生成。一项研究表明,LSC 来源外泌体可能通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路来促使 LSC 增殖和分化,进而改善 LSCD 的病理状况。其中 R-spondin3(RSPO3)作为 Wnt 信号通路放大器,对 LSC 的促进作用并非简单的线性关系,研究发现当其浓度小于 100 ng/mL 时,表现为正反馈,但进一步提升浓度至 200 ng/mL 则表现为负反馈作用($P<0.001$),表明该通路放大器的机制仍有待进一步研究^[35]。当 LSC 供体数量不足的时候,外泌体疗法大概能够简化细胞移植治疗的复杂程度及其风险。LSC 来源外泌体对于 LSC 自我更新和再生有着很强的组织特异性,这使其成为一种在 LSCD 当中应用较为安全且可控的无细胞疗法。

2.4 其他来源外泌体 局部微环境中角膜组织细胞来源外泌体也参与到自身的稳态维持。角膜内皮细胞来源外泌体可能与内皮屏障功能及水盐平衡相关,它起到维持角膜透明性的支持作用^[14]。角膜基质细胞来源外泌体被认为可参与胶原纤维排列与细胞外基质重塑过程,其在创伤修复及纤维化调控中的潜在作用逐渐受到关注^[1]。当前此类研究比较少,但从组织微环境这个角度出发,不同局部细胞来源外泌体可能具有协同影响角膜病理进程的作用。泪液外泌体属于较为方便获取的来源,而且能够体现眼局部微环境的改变情况。所以已有研究正探索泪液外泌体在相关角膜及眼表疾病的监控以及诊断治疗方面的作用^[36]。诸多来源外泌体共同参与到角膜微环境信息传递当中,给相关机制的研究带来新的思路。

3 外泌体在特定角膜疾病中的应用潜力

3.1 角膜创伤与损伤修复 角膜创伤可由物理、化学或感染等因素引起,往往造成组织结构破坏及功能障碍。外泌体在损伤修复方面有其优势:促进角膜上皮细胞增殖,加速上皮缺损愈合,同时还可通过传递抗炎分子抑制炎症、减少细胞凋亡,并调控细胞外基质重塑以降低瘢痕形成风险,从而更有利于角膜透明性重建^[24]。有研究表明,在角膜碱烧伤模型中,MSC 来源外泌体可携带多种生长因子例如色素上皮衍生因子(PEDF)、血管内皮生长因子(VEGF)等激活核因子- κ B(NF- κ B)抑制炎症因子白细胞介素-1 α 和白介素-1 β (IL-1A & IL-1B)促进细胞生存和迁移,加速角膜损伤恢复。其中当时间来到第 7 d,IL-1A & IL-1B 表达水平较对照组分别降低 3.33 倍和 2.34 倍(均 $P<0.001$),而时间到达 14 d 其表达水平更是恢复到基线水平,这肯定了核泛在性酪蛋白及周期蛋白依赖性激酶底物(nuclear ubiquitous casein and cyclin-dependent kinase substrate,NUCKS)沉默作为损伤角膜恢复的新治疗靶点的现实作用^[37]。近期,另有研究发现,牛奶来源外泌体经过超声负载地塞米松分子后构建出一个生物安全且具备缓释能力的药物递送系统。其通过调节经典 Wnt 信号通路,有效下调了 Wnt1 和 β -catenin 的表达,从而积极加速角膜化学烧伤模型中受伤角膜的再上皮化过程,强有力促进损伤后的角膜修复,但未来的研究则需进一步关注其作为激素结合物在角膜疾病中的免疫原性和毒性,尤其关注其对眼压的影响,探索其长期应用的可能性^[38]。因此,外泌体在促进机体对角膜创伤修复中具有多方面的协同作用,可以替代或增强目前的治疗策略。

3.2 角膜炎症与免疫性疾病 干眼、自身免疫性角膜炎、过敏性角膜炎等疾病的通常特征是慢性持续性炎症信号通路的激活、眼表免疫微环境紊乱,临床上常呈慢性迁延。外泌体在上述疾病中不仅是被动降低炎症因子的水平,更是通过诱导巨噬细胞极化、改变 T 细胞反应阈值以及重塑局部细胞因子谱等方式,使眼表微环境恢复到一种较稳定的状态^[39]。已有动物实验表明,脐带 MSC 来源外泌体在小鼠干眼模型中可下调促炎细胞因子表达,减少 CD4⁺T 细胞浸润,抑制上皮细胞凋亡并提升杯状细胞密度(23.4 ± 12.3 cells/mm),其 miRNA 测序与通路验证进一步提示 IRAK1/TAB2/NF- κ B 信号轴可能参与其中,形成相对完整的机制线索^[40]。更为值得注意的是,MSC 来源外泌体滴眼治疗移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)相关干眼,在动物模型及人群前瞻性研究($n=14$)中均显示症状与体征改善,其关键作用分子被进一步指向

miR-204 将促炎性 M1 巨噬细胞转化为免疫抑制性 M2 巨噬细胞的相关调控机制^[41]。近期有关发表研究进一步表明,Sjögren 相关干眼的随机临床试验结论亦强调 MSC 来源外泌体滴眼的安全性,并讨论其与 IL-6 等炎症指标变化的相关性^[42]。与此同时,从炎症性及免疫性角膜炎层面来看,工程性外泌体在增强靶向递送能力方面显示出一定潜力,但其应用仍依赖于对免疫谱系变化的系统监测及分子层面有效性的充分验证^[43]。整体上,外泌体在调控眼表免疫稳态和缓解慢性炎症方面具有一定潜力,其通过精细调控免疫反应网络,对相关角膜疾病具有持久而良好的治疗作用。虽然已有 MSC 来源外泌体研究进入人群临床实验,其中不乏静脉注射和滴眼液治疗干眼,但仍处于小样本、短期研究,所以未来更是应进一步确定长期疗效和适应范围。

3.3 角膜移植排斥反应 角膜移植后的排斥反应是决定移植片长期存活的重要因素,且在高危角膜移植中更为突出。其病理基础往往与角膜植床持续血管化及炎症状态有关:在此背景下,抗原递呈效率提高,效应 T 细胞募集更为充分,使原本具有相对免疫耐受特征的眼部微环境逐步转向促排斥的免疫微生物^[44]。在该过程中,外泌体(尤其与 DC 相关)高表达分泌的 miR-682 通过负向调控 ROCK2 促进调节性 T 细胞(Treg)的分化,因此成为潜在的干预靶点或治疗载体^[32]。相对于当前免疫抑制方案,外泌体免疫原性更弱,作用更具局部性,可以减少全身性不良反应的发生,理论上有利于维持较好的患者生活质量。对于角膜移植来说,外泌体的使用可能更多是一种辅助性免疫干预措施,可能不会完全取代当前的免疫干预方案,尤其在特殊免疫干预的时间节点,更应该合理使用。值得注意的是,有研究提出工程化外泌体传递免疫抑制分子,例如程序性死亡配体-1(PD-L1),以抑制异体反应性 CD4+Th1 细胞并通过 αvβ8 整合素激活的转化生长因子-β1(TGF-β1)增强 Treg 介导的耐受性,从而更精确地进行免疫调控并促进植片存活^[45-47]。近年来,也有尝试用角膜移植模型鉴定外泌体关键蛋白 JAK2 的表达差异抑制 T 细胞增殖的作用,进一步明确了外泌体的免疫抑制作用,并且是独立于其他效应指标之外更直接的效应验证^[48]。所以在外泌体的预防作用和早期监测作用两方面,均可以更好地帮助角膜移植诊断和治疗。

3.4 角膜新生血管 当角膜新生血管继发于各种炎症、感染及创伤等角膜疾病时,会影响角膜透明性并导致失明。因此,抑制角膜新生血管形成是长期维持角膜透明性的核心任务。而抗血管内皮生长因子(VEGF)与糖皮质激素治疗角膜新生血管中又受限于复发、角膜上皮毒性与对淋巴管生成控制不足,提示仍需探索更安全、可持续的干预手段^[49]。在此基础上,外泌体作为新型生物活性载体逐渐受到关注,其潜在优势在于能够同时调控血管生成、炎症反应及角膜基质重塑等多个病理过程^[50]。在一项角膜碱烧伤模型研究中,M2 巨噬细胞来源的外泌体(M2-Exos)递送 NGF 修饰 mRNA(modNGF)减少了血管和淋巴管等新生血管生长。其中血管标志物 CD31 和淋巴标志物 LYVE1 免疫组化(IHC)染色结果显示,该外泌体显著降低了毛细血管和淋巴血管密度($P<0.001$),从而实现多维度的角膜修复^[51]。经局部给药,外泌体有望成为一种非侵入性、高效的角膜新生血管治疗手段。角膜细胞外泌体携带 siRNA 靶向其母细胞来减少眼表炎症因子的释放,

便抑制了角膜新生血管^[52]。总之,外泌体在角膜新生血管干预中的应用前景值得肯定,尤其可能适用于需要长期、局部抗血管生成治疗的角膜疾病,但其疗效稳定性及临床可行性仍有待进一步验证。

3.5 感染性角膜炎 细菌性、真菌性与病毒性角膜炎是眼科常见的急症,病情发展迅速,它们都会损害患者视力。当前治疗仍以抗感染为核心,但炎症失控与组织破坏往往决定最终视力结局。外泌体经由加强宿主免疫反应,如促使巨噬细胞执行吞噬作用,或直接转移抗菌或抗病毒分子,这就为采用抗感染加免疫调控的综合治疗方案创造了可能^[7]。已有研究报道,MSC 来源外泌体可携带抗菌肽并对细菌性角膜炎产生治疗效应^[53]。近期有报道,exosome/let-7b-5p/SOCS-1 轴促进了 M1 巨噬细胞活化和炎症性细胞因子的产生与真菌性角膜炎先天免疫相关,这表明 EV-miRNA 网络可能是治疗靶点。在治疗方面,通过使用特定抑制剂或仿制剂调节 let-7b-5p 调控通路的策略,可能为真菌性角膜炎提供新颖的治疗方法。然而,确保这些治疗药物的靶向递送、减少非靶向效应以及管理潜在免疫反应方面仍面临挑战^[43]。此外,工程化外泌体递送抗病毒药物用于治疗病毒性角膜炎也已经有人进行探索^[54]。当下相关研究大多仍处于早期阶段,有效性和安全性仍需更多循证医学资料予以支撑,其临床定位还需进一步明晰,尤其关于细菌性角膜炎相关方面的研究。不过它在感染性角膜炎中的辅助治疗与靶向递送潜力,给抗感染治疗提供了新的研究方向。

3.6 遗传性角膜病 遗传性角膜营养不良等疾病,通常是由特定基因突变或蛋白异常沉积导致角膜结构或功能异常,在治疗上往往缺乏特异性及长期受益。外泌体天然存在于机体,在运输核酸/蛋白方面具有理论优势,能将外源的基因(mRNA 或 siRNA)递送至靶细胞,修正缺陷或补充功能蛋白^[5,55]。需要强调的是,当前与角膜遗传病直接对应的外泌体临床证据仍然匮乏,但 EVs 输送的基因工程抑制单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)对角膜的感染等证实了在眼内可到达的任何组织中,其中泪液来源外泌体是病毒持续作用的部位,外泌体递送复杂大分子具有实现路径^[56]。目前已有研究尝试利用工程化外泌体递送 CRISPR/Cas9 系统中的神经元靶向肽 RVG 以修复致病突变,为部分缺乏有效治疗手段的遗传性角膜病提供了新方向^[57]。同时,外泌体递送小 RNA(miR-29b-3p)以沉默致病基因的策略亦有被报道^[58-59]。就现阶段研究证据而言,遗传性角膜病的外泌体策略仍处于概念验证向可控递送过渡阶段,若要成为遗传性角膜疾病可编程递送的关键载体,仍需在效率与安全性层面建立更强证据链。

4 总结与展望

不同来源外泌体在角膜疾病中具有多靶点的治疗潜能。外泌体天然存在细胞间,不仅仅可促进损伤组织修复与再生,同样可发挥免疫调节功能,用于减轻炎症反应和降低移植排斥风险,提示外泌体有望成为角膜疾病治疗的重要补充手段。在现有报道不同来源外泌体中,MSC 来源外泌体因获取相对简单、体外扩增稳定且产量相对较高,故成了研究主流。Treg 及 imDC 来源外泌体在诱导免疫耐受方面或许更加贴合角膜疾病的应用需求,但优势仍需在不同的疾病模型中进一步比较。在此基础上,LSC 来源外泌体可维持角膜缘微环境稳态及促进角膜上皮更新,但相关研究仍处于探索阶段,尚未形成共识。综合现有证

据,外泌体为角膜疾病的精准诊疗提供了新的研究方向。但其规范化制备、质量控制与临床转化路径仍需深入探究。尤其作为眼表局部用药,外泌体在泪液冲刷下的角膜基质穿透力与滞留时间是其临床转化的瓶颈。但外泌体可通过结合生物材料(如缓释水凝胶、接触镜载体等)以提升其局部生物利用度,这使其成为未来研究方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:阙宗润论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;何乾尚选题指导,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] Kumar A, Yun HM, Funderburgh ML, et al. Regenerative therapy for the Cornea. *Prog Retin Eye Res*, 2022,87:101011.

[2] Das AV, Basu S. Indications and prognosis for keratoplasty in eyes with severe visual impairment and blindness due to corneal disease in India. *Br J Ophthalmol*, 2021,105(1):17–21.

[3] He BB, Wang J, Xie MT, et al. 3D printed biomimetic epithelium/stroma bilayer hydrogel implant for corneal regeneration. *Bioact Mater*, 2022,17:234–247.

[4] Yao G, Mo XY, Liu SS, et al. Snowflake-inspired and blink-driven flexible piezoelectric contact lenses for effective corneal injury repair. *Nat Commun*, 2023,14(1):3604.

[5] Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*, 2024,13(2):e12404.

[6] Blanco-Agudín N, Ye SH, González-Fernández S, et al. Exosomes in ocular health: recent insights into pathology, diagnostic applications and therapeutic functions. *Biomedicines*, 2025,13(1):233.

[7] Guan J, Meng FH, Wang CZ, et al. Recent advances in engineered exosome-based therapies for ocular vascular disease. *J Nanobiotechnol*, 2025,23(1):526.

[8] Li YM, Wang ZK. Biomaterials for corneal regeneration. *Adv Sci*, 2025,12(6):2408021.

[9] Liu J, Jiang F, Jiang Y, et al. Roles of exosomes in ocular diseases. *Int J Nanomed*, 2020,15:10519–10538.

[10] Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood*, 1989,74(5):1844–1851.

[11] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 1996,183(3):1161–1172.

[12] Pedersen C, Chen VT, Herbst P, et al. Target specification and therapeutic potential of extracellular vesicles for regulating corneal angiogenesis, lymphangiogenesis, and nerve repair. *Ocul Surf*, 2024,34:459–476.

[13] Robbins BT, Montreuil KA, Kundu N, et al. Corneal treatment, repair, and regeneration: exosomes at rescue. *Pharmaceutics*, 2024,16(11):1424.

[14] Desjardins P, Berthiaume R, Couture C, et al. Impact of exosomes released by different corneal cell types on the wound healing properties of human corneal epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2022,23(20):12201.

[15] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020,367(6478):eaau6977.

[16] Bhujel B, Oh SH, Kim CM, et al. Mesenchymal stem cells and exosomes: a novel therapeutic approach for corneal diseases. *Int J Mol Sci*, 2023,24(13):10917.

[17] Wu W, Zhou JT, Zhu D, et al. Effect of PKH-26-labeled exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells on corneal epithelium regeneration in diabetic mice. *Ann Transl Med*, 2023,

11(4):167.

[18] Zhao WB, He XZ, Liu RL, et al. Accelerating corneal wound healing using exosome-mediated targeting of NF- κ B c-Rel. *Inflamm Regen*, 2023,43(1):6.

[19] Gamez J, Zha DX, Ebrahimi SM, et al. Exosomes as future therapeutic tools and targets for corneal diseases. *Cells*, 2025,14(13):959.

[20] Moujane F, Zhang C, Knight R, et al. Corneal stromal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate ANGPTL7 expression in the human trabecular meshwork. *Transl Vis Sci Technol*, 2025,14(1):21.

[21] Cianciaruso C, Beltraminelli T, Duval F, et al. Molecular profiling and functional analysis of macrophage-derived tumor extracellular vesicles. *Cell Rep*, 2019,27(10):3062–3080.e11.

[22] Bi YK, Qiao XL, Liu Q, et al. Systemic proteomics and miRNA profile analysis of exosomes derived from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):449.

[23] Ong HS, Riau AK, Yam GH, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as immunomodulatory therapy for corneal scarring. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7456.

[24] Wang M, Zhao XY, Cui YY, et al. Extracellular vesicles in burn injury: roles, mechanisms, and applications. *Burns Trauma*, 2025,13:tkaf006.

[25] Gao J, Li J, Liu JH, et al. miR-29b-3p promotes the recovery of alkali-burned cornea by targeting Ddx3x. *Exp Eye Res*, 2026,264:110849.

[26] Massoumi H, Katz EA, Alviar M, et al. Corneal nerve regeneration *via* MSC-derived EVs: tissue source and culture dimensionality dictate miRNA cargo and therapeutic efficacy. *Small*, 2026,22(6):e07451.

[27] Almaliotis D, Thomas A, Komnenou A, et al. Evaluation of clinical and histological outcomes of adipose-derived mesenchymal stem cells in a rabbit corneal alkali burn model. *Stem Cells Int*, 2021,2021:6610023.

[28] Tian J, Zhu QG, Zhang YD, et al. Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate experimental colitis *via* modulating Th1/Th17 and Treg cell responses. *Front Immunol*, 2020,11:598322.

[29] Meng WT, Zhu J, Wang YC, et al. Targeting delivery of miR-146a *via* IMTP modified milk exosomes exerted cardioprotective effects by inhibiting NF- κ B signaling pathway after myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Nanobiotechnol*, 2024,22(1):382.

[30] Shi ZJ, Li ST, Chen W, et al. The effect of blue and green light on human umbilical cord mesenchymal stem cells for promoting proliferation and wound healing. *Sci Rep*, 2025,15(1):14787.

[31] PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol*, 2015,16(4):328–334.

[32] Pang XL, Wang ZG, Liu L, et al. Immature dendritic cells derived exosomes promotes immune tolerance by regulating T cell differentiation in renal transplantation. *Aging*, 2019,11(20):8911–8924.

[33] Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol Rep*, 2011,3:15.

[34] Kaupila M, Möör A, Valle-Delgado JJ, et al. Toward corneal limbus *in vitro* model: regulation of hPSC-LSC phenotype by matrix stiffness and topography during cell differentiation process. *Adv Health Mater*, 2023,12(29):e2301396.

[35] Shen Y, Wang JJ, Dai YQ, et al. RSP03 promotes proliferation and self-renewal of limbal epithelial stem cells through a WNT/ β -catenin-independent signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(1):8.

[36] Jones G, Lee TJ, Glass J, et al. Comparison of different mass spectrometry workflows for the proteomic analysis of tear fluid. *Int J Mol Sci*, 2022,23(4):2307.

[37] Poon MW, Jiang D, Qin P, et al. Inhibition of NUCKS facilitates corneal recovery following alkali burn. *Sci Rep*, 2017,7(1):41224.

[38] Wang MY, Yang XQ, Ye YY, et al. Anti-inflammatory and Restorative effects of milk exosomes and Dexamethasone - Loaded exosomes in a corneal alkali burn model. *Int J Pharm*, 2024, 666:124784.

[39] Mao Y, Ou SK, Si W, et al. Corneal macrophages and limbal stem cells: emerging roles in ocular surface regeneration. *Ann Med*, 2026, 58(1):2616082.

[40] Wang LY, Wang XY, Chen QK, et al. microRNAs of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells alleviate inflammation in dry eye disease by targeting the IRAK1/TAB2/NF-κB pathway. *Ocul Surf*, 2023,28:131-140.

[41] Zhou T, He C, Lai PL, et al. miR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease. *Sci Adv*, 2022,8(2): eabj9617.

[42] Habibi A, Khosravi A, Soleimani M, et al. Efficacy of topical mesenchymal stem cell exosome in Sjögren's syndrome-related dry eye: a randomized clinical trial. *BMC Ophthalmol*, 2025,25(1):299.

[43] Yu XM, Wu XY. Exosomal let-7b-5p derived from *Aspergillus fumigatus* - treated human corneal epithelial cells promotes M1 macrophage activation via targeting SOCS-1. *Front Immunol*, 2025, 16:1548802.

[44] Cheng YQ, Chen HX, Gu SM, et al. TLR3-overexpressing umbilical cord mesenchymal stromal cells suppress immune responses to attenuate high-risk corneal transplantation rejection. *Stem Cell Res Ther*, 2025,16(1):370.

[45] Blanco T, Nakagawa H, Musayeva A, et al. Acquired immunostimulatory phenotype of migratory CD103⁺ DCs promotes alloimmunity following corneal transplantation. *JCI Insight*, 2024, 9(20):e182469.

[46] Niederkorn JY. Immunology of corneal allografts: insights from animal models. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2015,6(3):429.

[47] Li BW, Zhang X, Fang YJ, et al. PD-L1 promotes immunological tolerance and enhances visual protection of hESC-RPE grafts in retinal degeneration. *Cell Prolif*, 2025,58(8):e70007.

[48] Yang JR, Kang HM, Liu YY, et al. Harnessing tumor cell-derived exosomes for immune rejection management in corneal transplantation. *Adv Sci*, 2025,12(2):2409207.

[49] Zhang HY, Zhang QY, Liu Q, et al. Exosome-loading miR-205: a two-pronged approach to ocular neovascularization therapy. *J Nanobiotechnol*, 2025,23(1):36.

[50] Zhang XT, Zhao BW, Zhang YL, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes on VEGF-A in hypoxic-induced mice retinal astrocytes and mice model of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(7):1238-1247.

[51] Gong DN, Chen H, Wang HJ, et al. M2 macrophage-derived exosomes deliver NGF-modified mRNA to promote comprehensive corneal repair. *J Control Release*, 2026,395:114930.

[52] Xie M, Wu YQ, Zhang YL, et al. Membrane fusion-mediated loading of therapeutic siRNA into exosome for tissue-specific application. *Adv Mater*, 2024,36(33):e2403935.

[53] Marrazzo P, Pizzuti V, Zia S, et al. Microfluidic tools for enhanced characterization of therapeutic stem cells and prediction of their potential antimicrobial secretome. *Antibiotics (Basel)*, 2021,10(7):750.

[54] Dhodapkar RM, Jung E, Lee SY. An eye on extracellular vesicles: trends and clinical translations in vision research. *Ophthalmol Sci*, 2025, 5(1):100619.

[55] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, 2015,4:27066.

[56] Huang HY, Liu SH, Zhao X, et al. Role of tear exosomes in the spread of herpes simplex virus type 1 in recurrent herpes simplex keratitis. *Eye*, 2023,37(15):3180-3185.

[57] Wan YD, Li LR, Chen RL, et al. Engineered extracellular vesicles efficiently deliver CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein (RNP) to inhibit herpes simplex virus1 infection *in vitro* and *in vivo*. *Acta Pharm Sin B*, 2024,14(3):1362-1379.

[58] Liu JH, Gao J, Lu P, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as drug carriers for delivering miRNA-29b to ameliorate inflammation in corneal injury *via* activating autophagy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(6):16.

[59] Hadvina R, Lotfy Khaled M, Akoto T, et al. Exosomes and their miRNA/protein profile in keratoconus-derived corneal stromal cells. *Exp Eye Res*, 2023,236:109642.