

细胞外囊泡在角膜及眼表疾病诊断与治疗中的研究进展

张志豪¹, 王嘉昊¹, 刁启航², 赵静静¹, 付梦军¹

引用: 张志豪, 王嘉昊, 刁启航, 等. 细胞外囊泡在角膜及眼表疾病诊断与治疗中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1365–1370.

基金项目: 潍坊市科技发展计划项目 (No. 2025ZJ1121, 2023YX067, 2025RKX060)

作者单位:¹(261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院 正大光明眼科集团;²(264100) 中国山东省烟台市, 山东医药大学第二临床医学院

作者简介: 张志豪, 男, 本科, 眼视光技术初级(师), 研究方向: 屈光手术、眼视光学。

通讯作者: 付梦军, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 屈光手术、眼视光学. doctmengjunfu@163.com

收稿日期: 2026-01-19 修回日期: 2026-06-15

摘要

细胞外囊泡 (EVs) 是细胞分泌的纳米级膜泡, 携带蛋白质、核酸等生物活性分子, 在细胞间通讯中发挥关键作用, 近年来在角膜及眼表疾病的诊断与治疗中显示出重要潜力。作为诊断标志物, 泪液等来源的 EVs 可反映疾病特征, 为疾病早期识别提供依据。在治疗方面, 间充质干细胞 (MSCs) 来源 EVs 通过递送 miRNA, 调控炎症通路, 促进角膜上皮修复并抑制纤维化。此外, EVs 作为天然药物载体, 可实现精准递送并促进角膜损伤愈合。文章系统总结了 EVs 在该领域的最新研究进展。

关键词: 细胞外囊泡; 角膜再生; 干眼; 药物递送; 免疫调节
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.8.10

Advances in extracellular vesicles for the diagnosis and treatment of corneal and ocular surface diseases

Zhang Zhihao¹, Wang Jiahao¹, Diao Qihang², Zhao Jingjing¹, Fu Mengjun¹

Foundation item: Weifang Science and Technology Development Plan Project (No. 2025ZJ1121, 2023YX067, 2025RKX060)

¹Weifang Eye Hospital; Zhengda Guangming Ophthalmology Group, Weifang 261000, Shandong Province, China; ²The Second Clinical Medical College of Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264100, Shandong Province, China

Correspondence to: Fu Mengjun. Weifang Eye Hospital; Zhengda Guangming Ophthalmology Group, Weifang 261000, Shandong Province, China. doctmengjunfu@163.com

Received: 2026-01-19 Accepted: 2026-06-15

Abstract

• Extracellular vesicles (EVs) are nanoscale membrane vesicles released by cells that carry bioactive molecules

such as proteins and nucleic acids. They play a key role in intercellular communication. In recent years, they have shown significant potential in the diagnosis and treatment of corneal and ocular surface diseases. As diagnostic biomarkers, EVs derived from tears or other sources can reflect disease-specific characteristics, providing a basis for the early disease detection. In terms of therapy, mesenchymal stem cells (MSCs) - derived EVs deliver miRNAs to modulate inflammatory pathways, promote corneal epithelial repair, and inhibit fibrosis. Furthermore, as natural drug vehicles, EVs enable precise delivery of therapeutic agents and promote corneal wound healing. This review systematically summarizes the recent research advances in the application of EVs in the field.

• KEYWORDS: extracellular vesicles; corneal regeneration; dry eye disease; drug delivery; immune regulation

Citation: Zhang ZH, Wang JH, Diao QH, et al. Advances in extracellular vesicles for the diagnosis and treatment of corneal and ocular surface diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(8): 1365–1370.

0 引言

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由细胞分泌的纳米级膜包裹结构, 其内部携带有蛋白质、脂质及核酸等多种生物活性分子, 并能够将这些信息传递至受体细胞, 从而影响后者的功能^[1]。根据其发生途径、大小及来源的不同, EVs 主要可分为外泌体、微囊泡及凋亡小体等亚型^[2-3] (图 1)。

近年来, EVs 因其在维持组织稳态、参与免疫调节、促进损伤修复等生理病理过程中的重要作用, 已成为生物医学研究的前沿热点^[4-5]。由于 EVs 能够真实反映亲本细胞的分子特征, 也被视为极具价值的生物标志物^[6]。此外, EVs 因其天然的生物相容性、低免疫原性及跨生物屏障的能力, 被广泛用于新一代的药物递送平台, 并通过工程化改造实现治疗性药物 (如小分子药物、核酸等) 的靶向递送^[7-9] (图 2)。

在眼科领域, EVs 的研究也展现出广阔前景。眼部的多种细胞, 如角膜上皮细胞 (corneal epithelial cells, CECs)、视网膜色素上皮细胞等, 均被证实可分泌功能性 EVs, 参与调控眼内微环境及组织修复^[10-11]。对泪液、房水等眼表液体中 EVs 的分析, 为干眼 (dry eye disease, DED)、感染性角膜炎、角膜损伤及修复、圆锥角膜等多种角膜及眼表疾病的无创诊断与治疗提供了新策略^[12-14]。在治疗方面, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 来源的 EVs 已被证明能够促进角膜上皮再生、减轻眼表炎症、改善泪腺功能^[15-17]。EVs 可作为理想的天然纳米载体, 负载抗炎或抗血管生成药物, 实现针对眼部疾病的精准靶向治疗^[18-19] (图 3)。

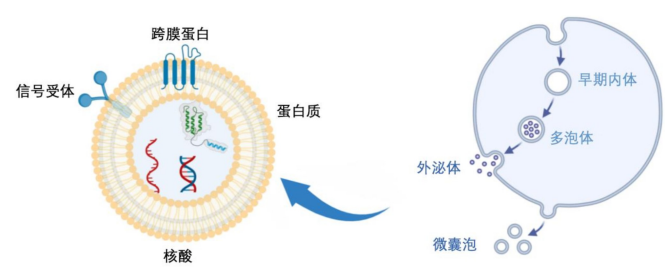


图1 EVs的形成及组成成分。

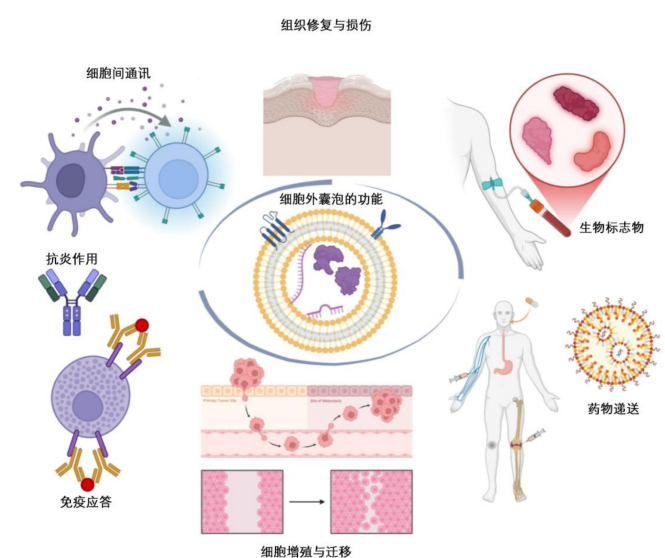


图2 EVs在生物医学领域的应用。

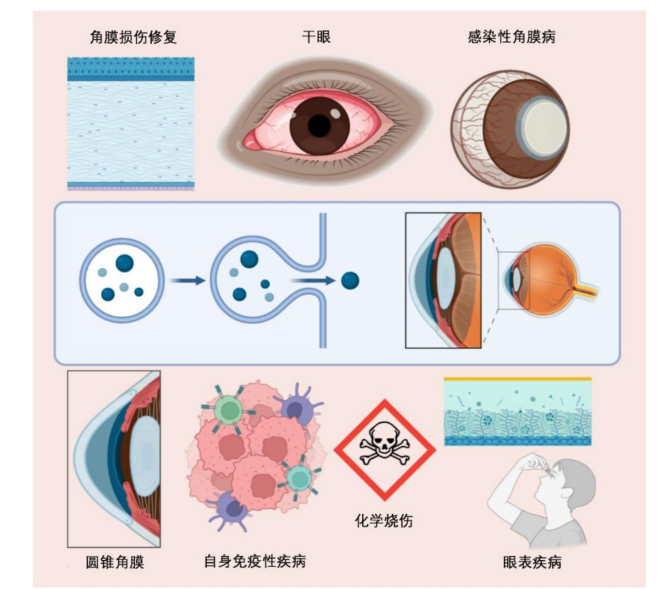


图3 EVs在角膜及眼表疾病中的应用。

1 EVs在角膜损伤修复中的应用

角膜损伤及修复涉及上皮再生、基质重塑、炎症调控及神经恢复等多个复杂环节。EVs可通过递送蛋白质、miRNA等生物活性分子,多维度参与并加速角膜损伤的愈合进程^[20]。

1.1 促进角膜上皮及基质修复 EVs被证实能有效促进CECs的迁移与增殖,加速创面修复。MSCs来源的EVs是研究最为广泛的类别之一^[21]。例如,脂肪间充质干细胞来源的EVs(adipose-derived mesenchymal stem cell-derived EVs,ADSCs-EVs)可调节细胞周期、抑制细胞衰老与自

噬,促进角膜上皮伤口愈合及内皮再生^[22]。骨髓间充质干细胞来源的EVs(bone marrow mesenchymal stem cells-derived EVs,BMSCs-EVs)以剂量依赖方式增强上皮细胞增殖与迁移,并通过激活p44/42 MAPK信号通路,在碱烧伤模型中减轻炎症、抑制纤维化标志物 α -SMA的表达,从而促进修复^[23]。CECs来源的EVs可作为CECs与角膜基质细胞、血管内皮细胞之间的通讯媒介,调控伤口愈合与血管生成^[24]。角膜缘间充质干细胞及角膜间充质干细胞(corneal mesenchymal stem cells,CMSCs)来源的EVs富含参与胶原重塑和细胞-基质黏附的蛋白,能加速上皮创面愈合,并在维持角膜缘干细胞微环境及自我更新中起关键作用^[21, 25]。

工程化策略进一步提升了EVs的修复效能。将诱导多能干细胞来源的MSCs-EVs(iPSC-MSCs-exo)负载于热敏壳聚糖水凝胶中,可协同促进受损角膜上皮及基质的修复,下调I型、V型胶原的mRNA表达,减少瘢痕形成。其机制与递送miR-432-5p并抑制易位相关膜蛋白2的表达,从而减少细胞外基质(extracellular matrix,ECM)过度沉积有关^[26]。血小板来源的EVs因富含生长因子及黏附相关功能蛋白,能显著提升CECs的增殖与黏附能力,将来可作为新型生物疗法用于角膜再生^[27]。

1.2 调控炎症与免疫反应 炎症反应是导致角膜损伤后瘢痕形成和角膜混浊的关键因素。研究表明,多种EVs具有显著的抗炎与免疫调节作用^[28]。例如,CMSCs-EVs可通过介导miRNA递送,减少损伤后中性粒细胞的浸润,下调纤维化相关基因(如col3a1、acta2)的表达,从而抑制瘢痕形成^[29-30]。这种通过调控免疫细胞浸润与活化以促进局部免疫耐受的作用,为控制损伤后炎症、减少炎症及纤维化提供了新思路。

1.3 促进角膜神经再生 角膜神经支配对于维持眼表稳态至关重要,其损伤可导致角膜知觉减退、干眼等眼表病变,EVs在促进角膜神经修复方面亦有潜力^[31]。经胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)修饰的ADSCs-EVs,能激活三叉神经节细胞,维持角膜缘干细胞特性,并抑制角膜纤维化与新生血管生成,从而促进神经修复与稳态重建^[32]。在糖尿病角膜病变模型中,ADSCs-EVs可通过持续上调神经生长因子(nerve growth factor,NGF)/TrkA通路,减轻由脂多糖介导的炎症因子[如IL-6、转化生长因子(transforming growth factor,TGF)- α]释放,进而促进角膜上皮愈合与神经再生^[33]。在神经损伤修复过程中,EVs携带的miRNA发挥着关键的信号调控作用。人脐带MSCs-EVs通过递送miRNA等活性分子激活mTORC1、PI3K/AKT等信号通路,促进神经元存活和轴突再生^[34]。EVs还可以通过调控免疫炎症反应、促进血管生成以及线粒体功能恢复,为神经再生构建有利的外部微环境^[35]。

由此可见,EVs通过促进上皮/基质细胞增殖及迁移、调控炎症及免疫微环境、促进神经再生等多重机制,在角膜损伤修复中发挥着整合性作用。

2 EVs在DED中的应用

DED是一种多因素导致的眼表疾病,其特征是泪膜不稳定或眼表微环境失衡,并伴有泪液渗透压增高、眼表炎症、组织损伤及神经感觉异常等。临床表现为眼部干涩、不适、视疲劳、视力波动、眼痛等症状^[36]。EVs在DED的诊断与治疗领域展现出重要潜力。

2.1 EVs 在 DED 治疗中的作用 干细胞来源的 EVs 已成为治疗 DED 的研究焦点,其通过递送生物活性分子,多途径调控眼表炎症并促进组织修复^[37]。ADSCs-EVs 在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中能抑制 NLRP3 炎症小体活化,下调 caspase-1、IL-1 β 及 IL-18 等炎症介质,同时降低促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平并提升抗炎因子 IL-10,减轻眼表损伤、修复微环境^[38]。BMSCs-EVs 则通过递送 miR-21-5p 靶向抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路,进而调节 Treg/Th17 免疫平衡,表现为降低 IL-17、IL-22,增加 IL-4、IL-10 和 TGF- β 1 分泌,促进泪液分泌和杯状细胞增生,缓解 DED 症状^[39]。此外,MSC-EVs 可通过 miR-204 介导的机制,靶向 IL-6/IL-6R/Stat3 通路,促使巨噬细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型转化,有效抑制炎症并改善角膜上皮修复^[40]。这些研究表明,干细胞来源的 EVs 通过多靶点调控炎症与免疫反应,为 DED 的无细胞治疗提供新策略^[41]。

2.2 EVs 作为干眼诊断的生物标志物 EVs 携带有来源细胞的分子信息,这使其在疾病诊断,特别是自身免疫相关性干眼,如干燥综合征(Sjogren's syndrome,SS)、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等中具有作为生物标志物的潜力^[42]。

研究发现,SS 患者的唾液腺上皮细胞释放的 EVs 中携带 Ro/SSA、La/SSB 等自身抗原,这些抗原能被提呈给免疫系统,从而参与自身免疫反应的启动与维持^[42]。此外,从 SS 患者唾液中分离的 EVs,以及血清 EVs 中特异性上调的 miRNA(如 miR-127-3p、miR-410-3p 等)和 circRNA(如 circ-IQGA2),均显示出作为非侵入性诊断生物标志物的潜力^[43]。与此同时,泪液 EVs(Tear EVs, tEVs)能够反映 CECs 的实时状态,对其内容物(如蛋白质、miRNA)进行组学分析,有助于 DED 的辅助诊断、分型与病情评估^[44]。

综上所述,EVs 在干眼领域扮演着“治疗载体”与“诊断信使”的双重角色。在治疗方面,干细胞来源的 EVs 通过抗炎、免疫调节及促进修复等机制,为 DED 提供全新的治疗思路。在诊断方面,EVs 携带的特异性分子为其无创、早期诊断带来了希望。

3 EVs 在感染性角膜病中的应用

感染性角膜炎是由细菌、病毒、真菌或寄生虫等病原体引起的角膜炎症,是全球范围内导致视力损害甚至致盲的重要原因之一^[45]。据估计,全球每年因感染性角膜炎致盲的患者约达 600 万例^[46]。其发病率与地域经济水平、卫生条件密切相关^[47]。EVs 被发现在感染性角膜病的发生发展与转归中扮演着复杂而重要的角色。

3.1 EVs 参与免疫调节与炎症反应 在感染早期,宿主细胞释放的 EVs 能够递送抗原、趋化因子及细胞因子等免疫活性分子,募集并激活中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞向感染部位迁移,从而增强病原体清除能力^[48]。例如,CECs 或基质细胞在感知病原相关分子模式后,可能通过释放富含特定 miRNA 或炎症介质的 EVs,调控局部免疫应答。EVs 也参与炎症的负向调控,通过传递抗炎信号(如 IL-10、TGF- β)或调节性 miRNA,防止过度的炎症反应造成角膜组织的继发性损伤,在控制感染与维持组织完整性之间发挥平衡作用^[49]。

3.2 EVs 作为病原体传播的载体 病原体可“劫持”或利用 EVs 的传递系统,促进自身感染与免疫逃逸。一些病

毒(如单纯疱疹病毒)能将自身基因组或病毒蛋白整合至宿主细胞来源的 EVs 中,从而躲避宿主体液免疫识别,并高效感染邻近或远隔的细胞。细菌亦能释放含有毒力因子的 EVs,直接损伤宿主细胞或调控其功能^[50]。

3.3 EVs 作为治疗性载体 鉴于 EVs 良好的生物相容性、低免疫原性及跨生物屏障的能力,其作为抗菌药物或免疫调节剂的天然递送平台,在感染性角膜炎治疗中展现出独特前景。研究已开始探索利用工程化 EVs 负载抗生素、抗病毒药物或抗炎分子,实现角膜组织的靶向治疗。例如,有研究将来源于姜黄的细胞外囊泡样颗粒(curcuma longa-derived extracellular vesicle-like particles, CL-EVLPs)与透明质酸水凝胶结合,应用于兔细菌性角膜溃疡模型。结果显示,该复合体系能有效促进溃疡愈合,其机制可能与 CL-EVLPs 携带的姜黄素等活性成分发挥强效抗炎、抗氧化作用,并调节局部促炎细胞因子网络有关^[14]。这为开发基于天然植物来源 EVs 的新型眼表抗感染制剂提供了新思路。

因此,EVs 在感染性角膜病中具有“双刃剑”特性:既是宿主免疫防御与调控的重要参与者,也可能被病原体利用以促进传播。将其工程化改造为药物递送系统,则开辟了精准治疗的新途径。

4 EVs 在化学烧伤性角膜炎中的应用

化学烧伤性角膜炎是眼部接触酸、碱等化学物质后引发的严重眼表急症,可导致角膜上皮缺损、基质溶解、持续性炎症及新生血管形成,最终造成角膜混浊、瘢痕乃至视力丧失^[51]。尽管发病率相对较低,但其病理复杂、后遗症严重,临床缺乏高效的特异性疗法。EVs 因其在调控炎症、促进组织再生及作为药物载体方面的多重功能,成为治疗化学性角膜损伤的研究新焦点。

4.1 促进组织修复与抑制瘢痕形成 干细胞来源的 EVs 已被证实能够多靶点促进烧伤后角膜修复。例如,人胎盘(human placenta)MSCs-EVs 在碱烧伤小鼠模型中,可显著增强 CECs 增殖、抑制细胞凋亡,并通过抗血管生成和抗炎作用改善创面愈合^[52]。BMSC-EVs 局部给药后,能有效调节损伤组织的细胞死亡、炎症及血管生成过程,加速角膜修复^[16]。人羊膜上皮细胞来源的 EVs(human amniotic epithelial cell-derived EVs, hAEC-EVs)被证明可促进 CECs 与基质细胞的增殖迁移,抑制过度活化的肌成纤维细胞,减少 ECM 异常沉积,从而在兔眼碱烧伤模型中促进上皮再生、抑制瘢痕并恢复角膜透明度^[15]。

4.2 工程化改造提升靶向与疗效 为克服天然 EVs 靶向性不足、生物利用度有限的问题,工程化修饰策略应运而生。有研究将抗炎分子 TNF- α 抑制剂(aT)锚定于 ADSCs-EVs 表面,构建了工程化 aT-EVs 应用于碱烧伤模型中,可以促进伤口愈合、减轻炎症反应^[53]。通过 mRNA 技术对 ADSCs 进行工程化改造,使其过表达 IGF-1,所得细胞的条件培养基能更有效地促进角膜上皮与神经修复,抑制纤维化与血管生成,为综合重建角膜稳态提供了新策略^[32]。

4.3 作为药物递送系统 EVs 的天然纳米载体特性为化学烧伤的精准药物治疗提供了平台。利用牛奶来源的 EVs 负载地塞米松(dexamethasone, DXMS),构建了纳米载药系统 DXMS@EVs 应用于碱烧伤角膜中,能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,更高效地抑制炎症、促进上皮再生,加速角膜修复^[54]。有研究将 EVs 整合至聚乙烯醇微针

中,可实现眼表药物的精确、持续释放,其治疗效率显著高于传统的滴眼液或结膜下注射方式^[53]。

5 EVs 在圆锥角膜中的应用

圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种角膜基质非炎症性进行性变薄、前突的疾病,常导致高度不规则散光与视力损害,其病理过程涉及角膜基质细胞功能异常、ECM 重塑失衡、氧化应激等多重因素^[55]。EVs 在 KC 的 ECM 调控中扮演重要角色。

5.1 EVs 参与 ECM 重塑的调控 角膜基质细胞的稳态依赖于 ECM 合成与降解的平衡,此过程主要由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)调控。健康状态下,角膜成纤维细胞来源的 EVs 富含 TIMP-1 和 TIMP-3,能有效抑制 MMP2/MMP9 的活性,从而维持 ECM 稳定^[56]。在 KC 患者中, EVs 的成分发生显著改变,其中 MMP9 的水平异常升高,可能促进胶原蛋白的过度降解,导致角膜基质变薄及生物力学下降^[57]。

5.2 tEVs 作为潜在的生物标志物 tEVs 为无创性的探究圆锥角膜的分子机制提供了窗口。在男性 KC 患者中, tEVs 表面标志物 CD63+/CD9+及 CD63+/CD81+/CD9+的比例显著降低,此现象在女性患者中未观察到。tEVs 的特定表面标志物谱可能具有性别特异性,且与 KC 的病理状态相关。

6 EVs 在自身免疫性疾病及眼表疾病中的应用

自身免疫性眼表疾病,如 SS、免疫性角膜炎及巩膜炎等,源于免疫系统对眼表正常组织的异常攻击,其治疗常面临长期免疫抑制所带来的风险。EVs 作为细胞间通讯的关键介质,不仅参与自身免疫反应的启动与调节,更在疾病的无创诊断与新型治疗策略开发中展现出独特价值。

6.1 EVs 作为诊断与监测的生物标志物 EVs 携带着来源细胞的分子生物信息,使其成为理想的液体活检靶标。在 SS 中, tEVs 的蛋白质组学和代谢组学与健康对照存在显著差异,包括代谢通路、蛋白质折叠及适应性免疫反应相关蛋白的改变,这为 SS 的早期诊断和病情评估提供了潜在的客观指标^[58-59]。此外,从房水或外周血中分离、富集特定细胞来源的 EVs(如使用抗 L1CAM 抗体捕获神经来源外泌体),已在中枢神经系统疾病诊断中取得成功,从而为精准诊断免疫性眼病提供了可借鉴的技术路径^[60]。

6.2 EVs 作为免疫调节与治疗工具 EVs 具有天然的免疫调节特性,能够通过多种机制干预自身免疫病理过程。干细胞来源的 EVs,特别是 MSCs-EVs,已被证明能够抑制 T 细胞过度活化、促进调节性 T 细胞功能,从而减轻角膜移植排斥反应^[28]。这提示其作为传统免疫抑制剂替代或辅助疗法的潜力。更具前景的是, iPSC-EVs 因其高表达肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和 TGF-β1 等免疫调节因子,在 SS 模型中显示出显著疗效。其作用机制涉及调控固有免疫反应,其中所富集的 Let-7 miRNA 家族,可通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路及下游 MAPK 的活化,减少促炎细胞因子的产生,从而缓解眼表及唾液腺的自身免疫性炎症^[61]。这展现了工程化或选择性利用特定来源 EVs 进行靶向免疫调节的治疗前景。

7 EVs 与传统疗法的对比优势

与传统疗法相比, EVs 在眼表疾病治疗中展现出独特优势。在小鼠 DED 模型中证实, MSC-EVs 滴眼液的疗效

显著优于低浓度激素和人工泪液,且无激素类药物所致的眼压升高、白内障形成等典型不良反应^[62]。血清来源 EVs 保留了自体血清促进角膜上皮迁移的愈合能力,但其促炎细胞因子(如 IL-6、IL-8)水平显著降低,不会诱发继发性炎症反应,为自体血清治疗失败的重度眼表疾病患者提供了替代选择^[63]。与环孢素等免疫抑制剂相比, MSC-EVs 通过天然的抗炎与免疫调节机制多靶点调控炎症通路(如靶向 IRAK1/TAB2/NF-κB 信号通路),在改善眼表免疫微环境的同时避免了对免疫系统的过度抑制^[62]。一项纳入 21 项临床试验的 Meta 分析进一步显示, EVs 治疗的整体严重不良事件发生率仅为 0.7%,且自体与异体给药之间无显著差异,证实了其低免疫原性和良好的安全性^[64]。

与直接的细胞治疗相比, EVs 疗法避免了细胞增殖、迁移和致癌风险,具有更高的临床转化安全性。未来研究需致力于建立基于 EVs 的诊断标准,优化其靶向递送效率,并开展严谨的临床前及临床试验,以最终实现其在复杂自身免疫性眼病中的有效应用。

8 EVs 的局限性和不足

EVs 作为新兴的无细胞治疗方式,在临床转化过程中面临诸多挑战:(1)由于不同实验室在 EVs 的分离方法、表征手段和质控标准上存在显著差异,导致研究结果的可重复性和可比性较差^[65]。(2)从细胞培养到纯化回收的规模化生产工艺尚不成熟,难以满足大规模临床应用的需求^[64]。(3)天然 EVs 的体内靶向能力有限,且长期储存过程中 EVs 的完整性和生物活性可能下降,影响疗效的稳定性^[66]。最后,尽管 Meta 分析显示 EVs 疗法的总体安全性良好,但各研究之间存在高度异质性^[64]。

9 小结与展望

EVs 作为介导细胞间通讯的关键载体,通过其携带的生物活性分子,在角膜损伤修复、DED、感染性角膜炎、化学烧伤、KC 及自身免疫性眼病等多种眼表疾病的诊断与治疗中展现出巨大潜力。在诊断方面,泪液等眼表液体中的 EVs 可作为反映疾病状态的新型无创生物标志物;在治疗方面,干细胞来源的 EVs 通过调控炎症、促进组织再生等机制发挥治疗作用,其作为天然纳米药物载体经工程化改造后更能实现精准靶向递送。然而,该领域仍面临分离标准化、作用机制解析、规模化生产及临床转化等挑战。未来研究需整合多组学技术、发展智能工程化策略、优化递送系统并推进临床验证,以推动 EVs 成为一种安全高效的无细胞治疗新范式,为眼表疾病的诊疗提供革命性新策略。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:张志豪初稿撰写;王嘉昊、刁启航、赵静静文献检索与分析;付梦军选题指导,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] Tang P, Song FQ, Chen Y, et al. Preparation and characterization of extracellular vesicles and their cutting-edge applications in regenerative medicine. Appl Mater Today, 2024,37:102084.
[2] Jiang X, You LH, Zhang ZX, et al. Biological properties of milk-derived extracellular vesicles and their physiological functions in infant. Front Cell Dev Biol, 2021,9:693534.
[3] Tiwari S, Kumar V, Randhawa S, et al. Preparation and characterization of extracellular vesicles. Am J Reprod Immunol, 2021,

85(2):e13367.

- [4] Yin YJ, Chen HH, Wang YZ, et al. Roles of extracellular vesicles in the aging microenvironment and age - related diseases. *J Extracell Vesicles*, 2021,10(12):e12154.
- [5] Mathieu M, Martin -Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 2019,21(1):9-17.
- [6] Tan MD, Ge YZ, Wang XG, et al. Extracellular vesicles (EVs) in tumor diagnosis and therapy. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22:15330338231171463.
- [7] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020,367(6478):eaa06977.
- [8] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014,30:255-289.
- [9] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2013,12(5):347-357.
- [10] Haraszi RA, Didiot MC, Sapp E, et al. High-resolution proteomic and lipidomic analysis of exosomes and microvesicles from different cell sources. *J Extracell Vesicles*, 2016,5:32570.
- [11] 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.
- [12] Zhang H, Zhang XM, Li XR. Intraocular exosomes in eye diseases. *Curr Mol Med*, 2022,22(6):540-548.
- [13] Pucker AD, Ngo W, Postnikoff CK, et al. Tear film miRNAs and their association with human dry eye disease. *Curr Eye Res*, 2022,47(11):1479-1487.
- [14] Sohani Z, Jamshidi S, Koohi MK, et al. Novel ophthalmic hyaluronic acid - hydrogel with curcumin nanoparticles for enhanced healing of ulcerative keratitis in rabbit model. *Sci Rep*, 2024,14:23046.
- [15] Hu SQ, Wang Z, Jin CX, et al. Human amniotic epithelial cell-derived extracellular vesicles provide an extracellular matrix - based microenvironment for corneal injury repair. *J Tissue Eng*, 2022,13:20417314221122123.
- [16] Saccu G, Menchise V, Gai C, et al. Bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote corneal wound repair by regulating inflammation and angiogenesis. *Cells*, 2022, 11(23):3892.
- [17] Li SJ, Cheng RJ, Wei SX, et al. Advances in mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles therapy for Sjogren's syndrome-related dry eye disease. *Exp Eye Res*, 2023,237:109716.
- [18] EL Andaloussi S, Lakhal S, Mäger I, et al. Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3):391-397.
- [19] Peng DW, Lan CL, Dong LQ, et al. Anti-angiogenic properties of microRNA-29a in preclinical ocular models. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022,119(45):e2204795119.
- [20] Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther*, 2017,174:63-78.
- [21] Samaekia 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.
- [22] Ryu Y, Hwang JS, Noh KB, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote the regeneration of corneal endothelium through ameliorating senescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(13):29.
- [23] Zhou J, Ding YY, Zhang YQ, 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.
- [24] 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.
- [25] Kistenmacher S, Schwämmle M, Martin G, et al. Enrichment, characterization, and proteomic profiling of small extracellular vesicles derived from human limbal mesenchymal stromal cells and melanocytes. *Cells*, 2024,13(7):623.
- [26] Tang QM, Lu B, He J, et al. Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration. *Biomaterials*, 2022,280:121320.
- [27] Widyaniangrum R, Wu YW, Delila L, et al. *In vitro* evaluation of platelet extracellular vesicles (PEVs) for corneal endothelial regeneration. *Platelets*, 2022,33(8):1237-1250.
- [28] 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.
- [29] Hertszenberg AJ, Shojaati G, Funderburgh ML, et al. Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding. *PLoS One*, 2017,12(3):e0171712.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Yu F, Gong DN, Yan D, et al. Enhanced adipose-derived stem cells with IGF - 1 - modified mRNA promote wound healing following corneal injury. *Mol Ther*, 2023,31(8):2454-2471.
- [33] Wang GF, Zeng L, Gong C, et al. Extracellular vesicles derived from mouse adipose - derived mesenchymal stem cells promote diabetic corneal epithelial wound healing through NGF/TrkA pathway activation involving dendritic cells. *Exp Eye Res*, 2023,231:109484.
- [34] Sang X, Tang L, Zhao L, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell - derived exosomes promote axon regeneration during optic nerve injury through microRNA - dependent mTORC1 signalling. *Clin Transl Med*, 2023,13(7):e1319.
- [35] Zhang QK, Liu JL, Wang W, et al. The role of exosomes derived from stem cells in nerve regeneration: a contribution to neurological repair. *Exp Neurol*, 2024,380:114882.
- [36] Huang RJ, Su CY, Fang LJ, et al. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(10):3253-3272.
- [37] Harrell CR, Jankovic MG, Fellabaum C, et al. Molecular mechanisms responsible for anti - inflammatory and immunosuppressive effects of mesenchymal stem cell-derived factors. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Cham: Springer, 2019: 187-206.
- [38] Wang GF, Li HH, Long HM, et al. Exosomes derived from mouse adipose - derived mesenchymal stem cells alleviate benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model *via* inhibiting NLRP3 inflammasome. *Ophthalmic Res*, 2022,65(1):40-51.
- [39] Zhao DD, Ji H, Zhao HX, et al. BMSC-derived exosomes regulate the Treg/Th17 balance through the miR - 21-5p/TLR4/MyD88/NF- κ B pathway to alleviate dry eye symptoms in mice. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024,60(6):644-656.
- [40] Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirikhah A, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42(3):242-248.
- [41] Jaffet J, Singh V, Schrader S, et al. The potential role of exosomes in ocular surface and lacrimal gland regeneration. *Curr Eye Res*, 2025,

50(12):1211–1224.

[42] Fang Y, Ni J, Wang YS, et al. Exosomes as biomarkers and therapeutic delivery for autoimmune diseases: Opportunities and challenges. *Autoimmun Rev*, 2023,22(3):103260.

[43] Li FX, Liu ZW, Zhang B, et al. Circular RNA sequencing indicates circ-IQGAP2 and circ-ZC₃H₆ as noninvasive biomarkers of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(9): 2603–2615.

[44] Sabatino F, Di Zazzo A, De Simone L, et al. The intriguing role of neuropeptides at the ocular surface. *Ocul Surf*, 2017,15(1):2–14.

[45] Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, et al. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causativemicroorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*, 2021,35(4):1084–1101.

[46] Srinivasan M, Upadhyay MP, Priyadarsini B, et al. Corneal ulceration in south-east Asia III: prevention of fungal keratitis at the village level in south India using topical antibiotics. *Br J Ophthalmol*, 2006,90(12):1472–1475.

[47] Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea*, 2008,27(1):22–27.

[48] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(3):195–208.

[49] Piszczatowska K, Czerwaty K, Cyran AM, et al. The emerging role of small extracellular vesicles in inflammatory airway diseases. *Diagnostics (Basel)*, 2021,11(2):222.

[50] Zhu LY, Kalimuthu S, Gangadaran P, et al. Exosomes derived from natural killer cells exert therapeutic effect in melanoma. *Theranostics*, 2017,7(10):2732–2745.

[51] Li SM, Pang KP, Zhu SY, et al. Perfluorodecalin – based oxygenated emulsion as a topical treatment for chemical burn to the eye. *Nat Commun*, 2022,13(1):7371.

[52] Tao HY, Chen XN, Cao HM, et al. Mesenchymal stem cell – derived extracellular vesicles for corneal wound repair. *Stem Cells Int*, 2019,2019:5738510.

[53] Yu F, Zhao X, Wang Q, et al. Engineered mesenchymal stromal cell exosomes – loaded microneedles improve corneal healing after chemical injury. *ACS Nano*,2024, 18(31): 20065–20082.

[54] 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.

[55] Gupta Y, Shanmugam C, Priyadarshini K, et al. Pediatric

keratoconus. *Surv Ophthalmol*, 2025,70(2):296–330.

[56] Berger T, Flockerzi E, Berger M, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal stromal fibroblasts and keratocytes from healthy and keratoconus corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025,263(2):467–475.

[57] Belal A, Elanany MA, Santali EY, et al. Screening a panel of topical ophthalmic medications against MMP – 2 and MMP – 9 to investigate their potential in keratoconus management. *Molecules*, 2022, 27(11):3584.

[58] Hian Tan K, Sim Tan S, Sze SK, et al. Plasma biomarker discovery in preeclampsia using a novel differential isolation technology for circulating extracellular vesicles. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(4):380.e1–380.e13.

[59] Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B, et al. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Res Ther*, 2017,19(1):14.

[60] Pulliam L, Sun B, Mustapic M, et al. Plasma neuronal exosomes serve as biomarkers of cognitive impairment in HIV infection and Alzheimer's disease. *J Neurovirol*, 2019,25(5):702–709.

[61] Ogata K, Moriyama M, Kawado T, et al. Extracellular vesicles of iPS cells highly capable of producing HGF and TGF-β1 can attenuate Sjögren's syndrome *via* innate immunity regulation. *Cell Signal*, 2024, 113:110980.

[62] 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.

[63] Saraf N, Ramachandran RA, Cao M, et al. Serum – derived extracellular vesicles for the treatment of severe ocular surface disease. *Ocul Surf*, 2024,34:317–325.

[64] van Delen M, Derdelinckx J, Wouters K, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials assessing safety and efficacy of human extracellular vesicle – based therapy. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(7):e12458.

[65] Escudero – Cernuda S, Eiro N, Fraile M, et al. Limitations and challenges in the characterization of extracellular vesicles from stem cells and serum. *Microchim Acta*, 2025,192(5):311.

[66] Verma N, Arora S. Navigating the global regulatory landscape for exosome – based therapeutics: challenges, strategies, and future directions. *Pharmaceutics*, 2025,17(8):990.