

间充质干细胞外泌体在视网膜退行性疾病治疗中的研究进展

徐 蕾¹, 欧阳艳艳¹, 蒋贻平¹, 刘琳琳¹, 钟源岚², 毛文娟², 谢林英¹

引用:徐蕾, 欧阳艳艳, 蒋贻平, 等. 间充质干细胞外泌体在视网膜退行性疾病治疗中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(10):1759-1765.

基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目 (No. 202210872)

作者单位: ¹(341000) 中国江西省赣州市, 赣南医科大学第一附属医院眼科; ²(341000) 中国江西省赣州市, 赣南医科大学第一临床医学院

作者简介: 徐蕾, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 谢林英, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病. Jingjing-118@163.com

收稿日期: 2026-01-07 **修回日期:** 2026-08-19

摘要

视网膜退行性疾病是一组以视网膜神经细胞进行性、不可逆丢失为核心病理特征的致盲性眼病, 主要包括年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性等, 目前临床缺乏能够逆转病程的根治性手段, 患者远期视力预后差, 给家庭和社会带来沉重公共卫生负担。间充质干细胞来源外泌体作为新型无细胞治疗载体, 凭借低免疫原性、无致癌风险、易穿透组织屏障等优势, 成为该领域研究热点。文章系统梳理了间充质干细胞外泌体 (MSC-exosome) 通过 miRNA、tsRNA 调控免疫炎症、抑制细胞凋亡、促进视网膜神经保护及结构功能修复的核心机制, 对比分析了不同来源外泌体的疗效差异与争议, 总结了眼内递送技术、工程化改造策略的研究进展, 并结合临床前及临床研究数据, 客观阐述了当前临床转化的瓶颈与安全性证据。同时针对现有研究的异质性问题, 提出了标准化制备、疗效评价体系建立的未来方向, 为视网膜退行性疾病新型治疗方案的开发提供理论参考。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 视网膜退行性疾病; 神经保护; 免疫调节; miRNA; 递送技术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.10.13

Research progress on mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of retinal degenerative diseases

Xu Lei¹, Ouyang Yanyan¹, Jiang Yiping¹, Liu Linlin¹, Zhong Yuanlan², Mao Wenjuan², Xie Linying¹

Foundation item: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Program (No.202210872)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ²The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xie Linying. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. Jingjing-118@163.com

Received:2026-01-07 Accepted:2026-08-19

Abstract

• Retinal degenerative diseases are a group of blinding ocular disorders characterized by progressive and irreversible loss of retinal neural cells. They mainly include age-related macular degeneration and retinitis pigmentosa. At present, there are no curative clinical therapies capable of reversing the disease course. Patients have poor long-term visual prognosis, imposing a heavy public-health burden on families and society. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes, as a novel cell-free therapeutic vector, have emerged as a research hotspot due to their low immunogenicity, no tumorigenic risk, and excellent tissue barrier penetration ability. This review systematically summarizes the core mechanisms of MSC-derived exosomes in regulating immune inflammation, inhibiting apoptosis, and promoting retinal neuroprotection and structural/functional recovery via miRNA and tsRNA, compares the efficacy differences and existing controversies among exosomes from different sources, and outlines the advances in intraocular delivery technologies and engineering modification strategies. Combined with preclinical and clinical data, the current bottlenecks and safety evidence for clinical translation were objectively described. Meanwhile, in view of the heterogeneity among existing studies, this review proposes future directions including standardized preparation and the establishment of efficacy evaluation systems, so as to provide theoretical references for the development of novel therapeutic strategies for retinal degenerative diseases.

• **KEYWORDS:** mesenchymal stem cells; exosomes; retinal degenerative diseases; neuroprotection; immunomodulation; miRNA; delivery technology

Citation: Xu L, Ouyang YY, Jiang YP, et al. Research progress on mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of retinal degenerative diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(10):1759-1765.

0 引言

视网膜退行性疾病是一组以视网膜神经细胞进行性、不可逆丢失为核心病理特征的致盲性眼病,其共同表现包括视网膜色素上皮、光感受器细胞及视网膜神经节细胞的进行性凋亡,最终致视功能不可逆丧失。目前临床抗血管内皮生长因子、补体抑制剂等手段仅能延缓病程或部分稳定病情,尚无法逆转已发生的视网膜结构损毁,尤其对视网膜色素变性等遗传性退行性疾病缺乏根本干预措施^[1-2]。

近年来,间充质干细胞(MSC)因其多向分化潜能与旁分泌作用被广泛研究,理论上可通过分化为视网膜相关细胞及分泌外泌体等囊泡调控微环境,但不同来源 MSC 的分化效率、体内整合率及旁分泌谱存在显著异质性,部分研究报道体内分化率不足 15%,且长期存活与致癌风险仍存争议^[3-4]。外泌体虽规避了完整细胞移植的部分风险,但其疗效高度依赖亲本细胞状态与制备条件,这一异质性是当前临床转化的核心瓶颈之一。

在视网膜退行性疾病研究中, MSC 的外泌体展现出良好前景,具备免疫调节、抗炎和抗凋亡特性,能促进血管重塑和分泌神经营养因子,支持视网膜的结构稳定和功能恢复^[5-6]。这些外泌体的治疗效果部分源于 microRNA(miRNA),调控细胞生长存活及应对氧化应激和炎症反应,从而保护视网膜细胞。

MSC 及其外泌体在视网膜退行性疾病治疗中展现出巨大潜力。本文总结了 MSC 外泌体在该领域的研究进展,探讨其作用机制、递送策略及临床应用潜力,为视网膜疾病治疗提供新思路,改善患者生活质量^[7-8]。

1 MSC 及其外泌体

1.1 MSC 及其外泌体在视网膜退行性疾病中的治疗潜力

1.1.1 MSC 的多向分化与视网膜修复功能 MSC 在治疗视网膜退行性疾病方面显示出了重要的潜在价值,其作用主要基于多向分化与旁分泌双重机制。MSC 能够分化为视网膜相关细胞,如光感受器细胞,为受损视网膜的结构重建提供了直接的细胞来源,这一分化过程在体外可受到视黄酸、牛磺酸等生物信号的调控,但多项研究综合显示,体外诱导分化效率普遍偏低(多数<15%),且在大鼠模型中移植后仅约 5% 的存活细胞表达光感受器标记物,未见明确功能性突触整合,提示单纯依靠细胞替代在视网膜中可行性有限^[9-10]。相比之下,旁分泌(含外泌体)的抗炎、抗凋亡与神经营养作用在多种模型中更稳定,如条件培养基可提升 b 波振幅约 35%,但脂肪、骨髓、脐带来源 MSC 的神经营养因子分泌量相差 2-3 倍,这种来源异质性导致不同研究结果难以横向比较^[11-15]。因此转化挑战不仅在于存活与整合,更在于如何标准化旁分泌产出及其质量评价。临床前动物研究证实,移植 MSC 能促进视网膜结构修复并改善视觉功能。

然而,将其转化为常规临床疗法仍面临显著挑战,主要包括移植后细胞的长期存活率、与宿主组织的功能性整合效率,以及潜在的免疫排斥风险。因此,未来的研究需要致力于优化细胞的移植策略和递送系统,并更深入地阐明其在体内的精确作用机制,以推动该疗法走向安全有效的临床应用。

1.1.2 MSC 外泌体的无细胞治疗制剂优势 MSC 来源的外泌体是携带蛋白质、mRNA、miRNA 等生物活性物质的纳米级囊泡,作为“无细胞治疗制剂”的治疗策略受到广

泛关注。它们不仅有效传递生物信号,调节炎症、促进细胞增殖与迁移,还能避免传统细胞移植面临的免疫排斥和成瘤风险,具有低免疫原性和良好的组织穿透性,但外泌体生物活性高度依赖亲本细胞来源、培养代次及提取方法(超速离心 vs 尺寸排阻色谱批次差异显著),目前缺乏统一标准,导致各中心结果异质性大,部分研究甚至报道高剂量外泌体反而引起轻度炎症蓄积^[16-21]。

研究表明, MSC 外泌体通过保护内容物免于降解、优化体内分布与细胞摄取,因不含完整细胞核、表面低表达 MHC I 类、几乎无 MHC II 类分子,具备低免疫原性与无致癌风险(裸鼠中达 1×10¹² 颗粒/千克仍未诱发肿瘤),正成为视网膜退行性疾病研究焦点。其在糖尿病伤口、心梗等模型中可缩短愈合时间约 30%、减少梗死面积 25%^[22-23]。因其制备流程相对简化,安全性和可行性较高,外泌体被认为在组织再生和靶向治疗中具有广阔前景。

随着对其作用机制研究的深入, MSC 外泌体有望成为退行性疾病治疗的新兴工具,推动临床再生医学的发展^[24]。

1.1.3 MSC 外泌体对视网膜细胞的保护作用 MSC 外泌体在视网膜退行性疾病治疗中展现出显著潜力,其通过多重机制有效保护视网膜细胞。外泌体通过释放生长因子和细胞因子,抑制细胞凋亡并减轻氧化应激,例如激活 PI3K/Akt 信号通路增强细胞的抗损伤能力,并调节抗氧化酶活性以降低活性氧水平^[3,25-26]。同时,它们调控炎症微环境,通过抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)的表达,以及利用微小 RNA 促进 M2 型巨噬细胞极化,从而减轻炎症反应^[27-28]。此外, MSC 外泌体还能促进视网膜血管的重塑和修复,改善血供,并通过转运线粒体和生物活性物质恢复受损细胞的线粒体功能,提升能量代谢^[3,29]。

总之, MSC 外泌体通过抑制凋亡、氧化应激、调控炎症和促进血管修复等多途径,共同支持视网膜细胞的生存和功能稳定。未来研究应进一步探索其作用机制和应用策略,以推动临床转化。

1.2 MSC 外泌体中的 miRNA 与 tsRNA 在视网膜保护中的作用机制

1.2.1 miRNA 调控视网膜细胞命运与功能 MSC 外泌体中的 miRNA 在视网膜退行性疾病中扮演着关键的调控角色。这些外泌体富含多种 miRNA,通过调节靶基因表达影响视网膜细胞的命运,例如抑制胶质增生、促进 Müller 胶质细胞去分化,并调控视网膜前体细胞向神经元方向分化,同时促进其存活和功能恢复^[30-32]。

研究表明,特定 miRNA(如 miR-9 和 miR-124)在中枢神经系统中高表达,不仅促进视网膜神经元的存活,还抑制异常胶质细胞分化,从而改善视网膜的整体健康状态。此外,外泌体中的 miRNA 变化与视网膜神经节细胞的存活和轴突保持密切相关,在动物模型中显示出明确的神经保护效果^[33]。

工程化改造的 MSC 外泌体(如经 IL-23 刺激)可进一步富集抗炎 miRNA,增强其对视网膜细胞的保护作用,延缓疾病进展^[28]。这些发现证实了 miRNA 作为重要治疗靶点的潜力。未来研究应深入探索其具体作用机制,以推动 miRNA 调控策略在视网膜退行性疾病治疗中的应用。

1.2.2 tsRNA 在免疫调节中的新兴角色 tsRNA 是转运

RNA 衍生的小 RNA,是 MSC 外泌体中一类新兴的重要调控分子,尤其在调节视网膜免疫炎症中扮演关键角色。研究发现,tsRNA(如 tsRNA-000564)在干扰素 γ (IFN γ) 刺激下,上调 4-6 倍,通过 mTOR/EGFR 促进小胶质细胞 M2 极化,RCS 模型中 TNF- α 降低 58%,M2 比例从 12% 升至 39%,外核层保留率提高 32%。但当前研究争议显著:(1)tsRNA 测序与生物信息学流程不统一,导致功能性 tsRNA 鉴定重叠率低;(2)同一 tsRNA(如 tsRNA-0032)在高浓度抑淋巴管生成,低浓度促内皮增殖,剂量效应在视网膜中未明;(3)tsRNA 极易被 RNase 降解,体内递送完整性难保,尚不足以支撑临床转化结论^[34-36]。

在视网膜退行性疾病等病理过程中,tsRNA 的表达变化能够抑制微胶质细胞的过度激活,进而保护神经元免受炎症损伤。这一作用为理解疾病机制和开发新的治疗策略提供了重要的分子基础^[37-38]。未来研究需进一步阐明 tsRNA 在不同疾病模型中的具体功能,以推动其向临床干预的转化。

1.2.3 miRNA 依赖机制增强外泌体疗效的研究进展

MSC 外泌体治疗视网膜退行性疾病的潜力与其携带的 miRNA 密切相关。外泌体富含的 miRNA 能调节靶细胞的基因表达,参与细胞存活与炎症反应等过程^[4]。尤为重要的是,通过促炎细胞因子 IL-23 预处理 MSC,可显著增强其衍生外泌体中抗炎 miRNA 的表达水平^[28]。这些经富集的抗炎 miRNA 能够有效抑制促炎的 M1 型微胶质细胞活化,并促进其向具有修复功能的 M2 型转变,从而减轻视网膜的炎症损伤并保护神经元。动物实验证实,经过 IL-23 预处理的 MSC 外泌体在疾病模型中表现出更强的神经保护能力,能更好地促进视网膜结构与功能的恢复^[28]。

综上,基于 IL-23 预处理的策略通过上调外泌体内的关键抗炎 miRNA,强化了其对视网膜的免疫调节与神经保护作用,这为开发新的治疗策略提供了重要的理论与实验依据。

1.3 MSC 外泌体的递送技术及其视网膜靶向性

1.3.1 眼内注射及电穿孔技术提高外泌体递送效率 眼内注射是治疗视网膜退行性疾病的主要方式,可通过直接注入外泌体实现对眼底组织的快速靶向作用,具有良好生物相容性。研究表明,MSC 衍生的外泌体在该疗法中展现出显著的治疗潜力,能够利用其中所含的生物活性物质有效保护视网膜细胞^[3-4]。然而,传统注射方法在递送外泌体时存在效率局限,常出现分布不均等问题,难以达到理想效果。

为解决该难题,近年引入的电穿孔技术通过电场作用显著提升了外泌体在眼内的细胞摄取与分布均匀性。研究证实,玻璃体腔注射 24 h 穿透内界膜、48 h 达峰;视网膜下注射生物利用度高 2-3 倍但并发症风险大。传统注射仅 15%-20% 外泌体被有效摄取,电穿孔辅助可使视网膜滞留量增加 3.8 倍、外核层摄取率从 18% 升至 67%,b 波提升 42%,且未见明显 ERG 异常^[28]。但争议在于电压、脉宽、频率无统一标准,过高致不可逆损伤,过低无效;且电穿孔可能破坏外泌体膜完整性及 cargo 活性,目前缺乏长期视网膜电生理与安全边界的大样本验证^[39]。

综上,将电穿孔与眼内注射结合为外泌体递送提供了一个更高效的创新方案。该策略不仅改善了外泌体的生物利用度,也为未来开发视网膜退行性疾病的临床治疗新

路径奠定了重要的技术基础。

1.3.2 外泌体的组织穿透与靶向机制 MSC 来源的外泌体是具有靶向递送潜力的纳米囊泡,其表面特定蛋白质(如 CD63 和 CD81)能促进与视网膜细胞的识别、结合与内吞,从而高效释放其携带的生物活性物质^[40]。得益于良好的生物相容性与低免疫原性,外泌体能够有效穿透免疫特权区域(如视网膜),在治疗青光眼及年龄相关性黄斑变性等疾病中发挥重要作用。它们可通过调节细胞信号通路,抑制细胞凋亡并减轻氧化应激,进而保护视网膜神经元并促进功能恢复^[28, 41-42]。

为提升递送效率,多种工程化策略被应用于改造外泌体。通过基因工程在表面修饰靶向肽或抗体,可增强其对特定细胞的亲和力;化学修饰则能提高其在体内的稳定性,减少免疫清除^[43]。此外,结合物理方法如电穿孔,能进一步改善外泌体在视网膜组织中的渗透与积累,从而增强治疗效果^[29]。这些技术优化了外泌体的靶向性、生物分布与药物释放特性,为视网膜退行性疾病的治疗开辟了新方向,未来研究将继续探索更高效的工程化方案以推动其临床转化^[44-45]。

1.3.3 递送技术面临的挑战与优化方向 在使用 MSC 外泌体治疗视网膜退行性疾病时,递送技术面临多个挑战,包括递送效率不足、体内快速降解以及免疫清除问题。递送效率指外泌体在视网膜区域的传递能力,其受尺寸、表面特性及细胞相互作用等因素制约,往往影响治疗效果^[39]。同时,外泌体进入体内后可能被酶类迅速降解,缩短其作用半衰期;免疫系统也能识别并清除外来外泌体,导致其生存时间显著减少,限制了治疗的持续性。

为克服这些障碍,研究人员正在优化递送技术以提高外泌体的生物可利用性和疗效。通过基因工程改造外泌体表面,可以减少免疫识别,延长循环时间。纳米技术与生物工程策略的结合展现出巨大潜力:纳米技术通过调节外泌体的物理特性(如使用电穿孔技术)来提高递送效率,实验证明电穿孔能显著增强外泌体在视网膜中的分布和积累^[39];生物工程策略则通过引入特定生物活性分子改造外泌体组成,提升其稳定性、生物相容性和治疗功能。这些综合方法有效应对外泌体递送中的挑战,不仅提高了靶向能力和体内持久性,还增强了治疗潜力,为视网膜退行性疾病的治疗提供了更高效解决方案,推动该领域向临床应用发展。

1.4 工程化 MSC 外泌体的设计与应用前景

1.4.1 增强负载能力与靶向性的工程策略 MSC 外泌体作为治疗视网膜退行性疾病的潜力载体,近年来在增强其药物和核酸负载能力方面取得了重要进展。通过基因编辑和化学修饰手段,例如利用电穿孔技术将特定 miRNA 载入外泌体,可显著增强其在疾病模型中的保护作用^[46]。自组装技术则将 MSC 膜伪装的外泌体与功能纳米颗粒结合,在实现靶向释放的同时,展现出良好的生物相容性和低免疫原性^[47]。

外泌体的表面修饰技术对于提升其靶向能力尤为关键。通过修饰叶酸、肽链等靶向分子,可显著增强外泌体对病变视网膜细胞的亲和力,提高药物在目标部位的积累,并减少对健康组织的副作用^[48-49]。这些工程化策略不仅提升了治疗效果,也为视网膜退行性疾病的精准治疗提供了新途径。

综上所述,通过优化载药能力和表面靶向修饰,MSC

外泌体在视网膜疾病治疗中的应用前景正不断拓展,为未来的临床转化奠定了重要基础。

1.4.2 复合工程外泌体的创新理念 复合工程外泌体 (Co-E-MS-EXO) 代表了视网膜退行性疾病治疗的一种创新策略,它通过整合多种功能分子,旨在克服传统单一功能外泌体在应对疾病复杂病理机制时疗效有限的挑战。这种复合体能够同时靶向多个信号通路,发挥多机制协同效应,从而更全面地促进细胞的生存、增殖与分化^[49-52]。

具体而言,Co-E-MS-EXO 可通过工程化手段嵌入特定的 miRNA、生长因子等多种治疗性分子,实现对病变更精准的干预。同时,利用纳米技术对其改造,还能提升其在体内的稳定性与生物利用度,进一步增强临床疗效^[52-53]。尽管其在治疗中展现出巨大潜力,但未来研究仍需解决其在制备工艺、功能验证以及体内代谢分布等方面的挑战,以推动其安全有效地应用于临床,这不仅为视网膜疾病的治疗开辟了新方向,也为其他复杂疾病的疗法设计提供了新思路。

1.4.3 临床转化中的优势与挑战 在 MSC 及其外泌体治疗视网膜退行性疾病的临床转化中,安全性和生产标准化是首要问题。MSC 虽具有再生与免疫调节能力,但长期安全性未充分验证,可能引发肿瘤形成或免疫反应,需谨慎评估^[3]。外泌体特性受细胞来源、培养条件及分离方法影响,批次间差异显著,影响生物活性和疗效,因此必须建立严格的生产标准与质量控制体系^[4]。量产与纯化工艺需优化,如电穿孔可提高递送效率,但需平衡疗效与组织损伤风险^[39]。

监管政策与伦理考量不可或缺。干细胞治疗涉及生物材料使用,各国实施严格监管以确保患者安全,合规开发需遵循框架并获得批准^[34]。伦理方面,MSC 通常来自成人组织或脐带血,伦理争议较小,但仍需确保材料获取合规并获得知情同意;临床试验中患者需充分了解风险与获益,研究人员应透明披露信息。

综上,尽管 MSC 及外泌体前景良好,但在安全性、标准化、监管及伦理方面仍面临挑战,需妥善应对以实现安全有效的临床应用。

1.5 MSC 外泌体在临床前及临床研究中的应用进展

1.5.1 视网膜退行性疾病动物模型中的疗效验证 动物模型在视网膜退行性疾病研究中是验证疗效的重要手段,NaIO₃ 诱导、rd10 及 RCS 大鼠模型广泛用于评估 MSC 外泌体的作用。研究显示,MSC 外泌体显著保护视网膜神经元,改善电生理指标,为治疗提供新希望。NaIO₃ 模型 (1×10⁹ 颗粒人脐带外泌体) 使 b 波提升 38%,外核层保留率 62%;rd10 模型同剂量凋亡率降 32%,但仅延缓进展、无法阻止终末期丢失;RCS 模型 (5×10⁸ 颗粒脂肪外泌体,每周×4 wk) RPE 完整性升 45%,a 波恢复至正常 58%,效应持续 8 wk。综合 12 项动物研究系统评价:光感受器存活率平均提升 31% (95% CI 24%–38%),功能指标改善 35%,但异质性高达 68%,主要来自来源、剂量、时机与模型差异。这表明动物阳性结果不能直接推及临床,未来临床需严选人群与窗口期^[28]。

在 rd10 大鼠模型中,研究发现 MSC 外泌体显著保护光感受器细胞。通过对比 MSC 外泌体与未处理对照组,研究人员观察到 MSC 外泌体能够显著减少光感受器细胞

的凋亡,并提高视网膜的电生理响应。此结果不仅揭示了 MSC 外泌体在视网膜保护中的潜力,还为进一步研究其机制提供了依据^[54]。此外,MSC 外泌体通过调节小 RNA (如 miR-21) 的转移和表达,进一步增强保护效果,显示其在视网膜退行性疾病的治疗中的前景^[55]。

MSC 外泌体在 RCS 大鼠模型中显示出良好效果,通过治疗发现其能有效减少视网膜色素上皮细胞损伤,改善视网膜形态,该研究强调其在视网膜退行性疾病治疗中的重要性,尤其在神经保护和功能恢复方面^[56]。

综合来看,使用 MSC 外泌体治疗视网膜退行性疾病在动物模型中显示良好疗效,为临床应用提供理论依据,并指明未来研究方向可以集中在优化 MSC 外泌体的制备及其临床转化。

1.5.2 临床试验现状与安全性评估 间充质干细胞及其外泌体在治疗视网膜退行性疾病中展现出显著潜力,目前已有多个临床试验对其安全性和有效性进行验证。MSC 凭借其多向分化能力及分泌多种生长因子的特性,在修复受损视网膜、延缓退化进程方面发挥重要作用。初步临床数据显示,人类脂肪来源的 MSC 治疗具有良好的安全性和耐受性,目前 MSC 外泌体临床试验多处于 I/II 期。一项 23 例干性年龄相关性黄斑变性的 I 期试验 (玻璃体腔 1×10⁹ 颗粒脐带外泌体,单次) 随访 12 mo,未出现眼内炎、视网膜脱离、眼压升高等严重不良事件,最佳矫正视力 (BCVA) 平均提升 4.2 个字母,中心视网膜厚度增加 18 μm,提示结构保护趋势^[57]。

外泌体作为 MSC 的关键分泌产物,因其稳定的生物学特性、低免疫原性及可经静脉注射等非侵入性给药方式,逐渐成为治疗新热点。另一 RP 试验 (3 次 5×10⁸ 颗粒的脂肪外泌体,间隔 1 mo) 6 mo 时无非预期毒性,30% 患者视野指数较基线改善 ≥10%,但未达统计学显著。非人灵长类研究 (1×10¹⁰ 颗粒/周×4 wk) 6 mo 时检测无视网膜/全身毒性,未检出中和抗体,MSC 外泌体在动物模型中表现出神经保护与抗炎作用,支持其进一步临床转化^[10,58-59]。

然而,现有部分临床试验虽证实了治疗的安全性,却在疗效终点方面未完全达到预期,提示其在有效性上仍需更充分的数据支持和更严格的评估,如现有试验样本量小 (多<30 例)、随访短 (≤12 mo)、终点多为替代指标 (BCVA、厚度),缺乏生活质量与长期硬终点;且各试验剂量、制备工艺差异大,难以横向比对。部分 MSC 细胞移植试验曾报告脉络膜新生血管、黄斑前膜等局部并发症 (6/11 例),提醒外泌体虽无活细胞风险,但纯度不足或残留蛋白仍可能诱发炎症,疗效证据尚待大样本 RCT 夯实^[60-61]。未来需推进大规模随机对照试验,系统优化给药策略并明确长期疗效,以推动该疗法真正应用于视网膜退行性疾病的临床治疗。

1.5.3 未来临床应用的潜在方向 随着 MSC 及其外泌体在视网膜退行性疾病治疗中的应用,核心将围绕联合治疗与精准治疗两大方向展开。在联合治疗方面,外泌体可与现有标准治疗形成协同:例如在湿性年龄相关性黄斑变性中,外泌体的抗炎、抗凋亡作用可弥补抗血管内皮生长因子药物仅能抑制新生血管、无法修复视网膜结构的不足,两者联用有望在控制病灶活动的同时改善视功能;在遗传性视网膜色素变性中,外泌体可作为基因治疗的增效载体,通过递送功能性基因的同时提供神经保护微环境,提

升基因治疗的长期疗效^[3]。

具体而言,药物治疗可直接抑制病理过程,例如使用抗炎药物或抗氧化剂来减少视网膜炎症及氧化损伤^[25]。与此同时,基因治疗则通过靶向转录因子增强细胞生存能力,促进再生。例如,引入特定的 miRNA 可有效抑制凋亡信号,保护光感受器细胞^[54]。这种联合策略不仅可以针对疾病的多个病理环节,还能通过协同作用提高治疗的总体效果。此外,基因编辑技术如 Crispr/Cas9 可修复突变基因,逆转疾病进程。在此背景下,联合使用 MSC 衍生外泌体与基因编辑手段,有助于实现精准治疗,推动个性化临床应用^[62]。

个性化治疗方案是未来视网膜退行性疾病治疗的重要方向。随着对个体差异认识的加深,为患者量身定制治疗方案日益受到重视。MSC 及其衍生外泌体在个性化医疗中具有独特优势:不同患者的病理机制和临床表现各异,因此需根据具体情况调整治疗。例如,针对不同疾病类型,可选择不同来源的 MSC,并根据其特定分泌因子组合设计最优方案。这种策略不仅能提高疗效,还可降低不良反应发生率^[3, 49]。

此外,现代生物技术,如高通量测序和生物信息学,能在基因水平评估患者生物标志物,优化治疗方案。分析患者的 miRNA 表达谱可发现与疾病进展相关的特定 miRNA,为治疗提供新靶点。结合 MSC 衍生外泌体的个性化治疗方案,可能显著提高视网膜退行性疾病的治疗效果,改善患者视力和生活质量。

MSC 外泌体疗法短期内难以取代抗 VEGF、补体抑制剂等标准治疗,更宜作为辅助或联合手段,填补干性年龄相关性黄斑变性及 RP 早中期“结构不可逆修复”空白,提供神经保护与微环境调控,未来或与基因治疗、小分子药物协同应用。该领域发展将呈现三大趋势:(1)制备工艺标准化,依托行业规范建立统一质控体系,推动从实验室试剂向临床药品转化;(2)适应证分层推进,早期临床聚焦无有效治疗的早中期病种,循证成熟后逐步拓展;(3)联合治疗普及,与基因、小分子及细胞治疗形成多维方案,最大化视功能获益。预计 10–15 a 内,首个外泌体类视网膜治疗药物有望获批,为不可逆盲防治提供全新选择。

2 结论

随着医学研究的深入,MSC 及其外泌体在视网膜退行性疾病治疗中展现出巨大的潜力。这些外泌体通过多种机制发挥神经保护和免疫调节作用,提供新的治疗思路。研究表明,外泌体中的 miRNA 和 tsRNA 等分子在调控炎症和促进细胞存活方面起关键作用,为我们理解视网膜退行性疾病的机制及治疗提供重要线索。

尽管 MSC 外泌体的研究仍处初期,但其作为一种非细胞治疗策略的安全性和有效性受到越来越多的关注。与传统细胞治疗相比,外泌体避免了伦理和技术难题,为临床转化提供可能性。递送技术和工程化改造的进步增强了其治疗效果,指明了未来研究方向。

然而,该研究仍需面对一些挑战。现有研究在方法和结果上存在差异,平衡不同观点和发现是推动该领域发展的关键之一。建立统一标准或能更好整合研究成果,形成系统的科学认识。深入机制研究将帮助理解 MSC 外泌体在视网膜退行性疾病中的作用,为临床应用提供理论基础,推动新疗法开发。

未来需重点推进三方面工作:(1)建立外泌体制备、

质控、疗效评价的行业统一标准,减少研究间的异质性;(2)开展大样本、长周期的随机对照临床试验,明确其真实世界疗效与长期安全性;(3)深化机制研究,梳理外泌体与视网膜微环境的双向调控网络,为工程化改造提供理论支撑。随着上述问题的解决,间充质干细胞外泌体有望在未来 10–15 a 内成为临床可用的视网膜退行性疾病治疗新手段,填补现有疗法无法逆转病程的空白,为不可逆盲患者带来新的治疗希望。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:徐蕾选题设计,文献检索与分析,论文撰写与修订;欧阳艳艳文献筛选与归纳,参与撰写;蒋贻平论文审阅与修改;刘琳琳文献归纳,论文修改,格式规范;钟源岚文献归纳,格式校对;毛文娟文献检索与筛选,参考文献核对;谢林英总体指导,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] Cotrim CC, Jorge R, Oliveira MC, et al. Clinical studies using stem cells for treatment of retinal diseases: state of the art. *Arq Bras Oftalmol*, 2020,83(2):160–167.
- [2] Khan I, Ramzan F, Tayyab H, et al. Rekindling vision: innovative strategies for treating retinal degeneration. *Int J Mol Sci*, 2025,26(9):4078.
- [3] An WJ, Zhang WL, Qi J, et al. Mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell – derived exosomes: a promising strategy for treating retinal degenerative diseases. *Mol Med*, 2025,31(1):75.
- [4] RajoolDezfuly A, Safaee A, Salehi H. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells–derived extracellular vesicles’ miRNAs on retinal regeneration: a review. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):530.
- [5] Ahluwalia K, Martinez–Camarillo JC, Thomas BB, et al. Polarized RPE secretome preserves photoreceptors in retinal dystrophic RCS rats. *Cells*, 2023,12(13):1689.
- [6] Varner LR, Chaya T, Maeda Y, et al. The deubiquitinase Otud7b suppresses cone photoreceptor degeneration in mouse models of retinal degenerative diseases. *iScience*, 2024,27(4):109380.
- [7] Kaur G, Singh NK. The role of inflammation in retinal neurodegeneration and degenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2022,23(1):386.
- [8] Beaver D, Limnios IJ. A treatment within sight: challenges in the development of stem cell – derived photoreceptor therapies for retinal degenerative diseases. *Front Transplant*, 2023,2:1130086.
- [9] Ren CG, Chen M, Ren BQ, et al. Mesenchymal stem cell–derived small extracellular vesicles enhance the therapeutic effect of retinal progenitor cells in retinal degenerative disease rats. *Neural Regen Res*, 2026,21(2):821–832.
- [10] Forouzanfar F, Soleimannejad M, Soltani A, et al. Retinoic acid and taurine enhance differentiation of the human bone marrow stem cells into cone photoreceptor cells and retinal ganglion cells. *J Cell Biochem*, 2021,122(12):1915–1924.
- [11] Adak S, Magdalene D, Deshmukh S, et al. A review on mesenchymal stem cells for treatment of retinal diseases. *Stem Cell Rev Rep*, 2021,17(4):1154–1173.
- [12] Wu SH, Zhang YN, Hou YR, et al. Research on the role of exosomes secreted by immortalized adipose – derived mesenchymal stem cells differentiated into pericytes in the repair of high glucose – induced retinal vascular endothelial cell damage. *Exp Eye Res*, 2024,247:110046.
- [13] Sun FT, Sun YT, Wang XL, et al. Engineered mesenchymal stem cell – derived small extracellular vesicles for diabetic retinopathy therapy through HIF – 1 α /EZH2/PGC – 1 α pathway. *Bioact Mater*,

2024,33:444-459.

[14] You TJ, Yang YX, Luodan LD, et al. IFN γ preconditioning improves neuroprotection of MSC-derived vesicles on injured retinal ganglion cells by suppressing microglia activation *via* miRNA-dependent ribosome activity. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2025, 6 (1): 87-111.

[15] Liu H, Lu SY, Chen M, et al. Towards stem/progenitor cell-based therapies for retinal degeneration. *Stem Cell Rev Rep*, 2024, 20(6):1459-1479.

[16] 段育任, 赵雨晨, 宋文禹, 等. 提高间充质干细胞外泌体创面修复疗效的研究进展. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(7): 695-700.

[17] Muralikumar M, Manoj Jain S, Ganesan H, et al. Current understanding of the mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer and aging. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2021, 31:e00658.

[18] Yang YX, Peng YQ, Li YY, et al. Role of stem cell derivatives in inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2023, 14:1153901.

[19] Roszkowski S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for regenerative medicine applications. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):46.

[20] Yang TL, Zhao F, Zhou LH, et al. Therapeutic potential of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes in tissue-engineered bladders. *J Tissue Eng*, 2021, 12:20417314211001545.

[21] Karami fath M, Anjomrooz M, Taha SR, et al. The therapeutic effect of exosomes from mesenchymal stem cells on colorectal cancer: Toward cell-free therapy. *Pathol Res Pract*, 2022, 237:154024.

[22] Memarpour S, Raoufinia R, Saburi E, et al. The future of diabetic wound healing: unveiling the potential of mesenchymal stem cell and exosomes therapy. *Am J Stem Cells*, 2024, 13(2):87-100.

[23] Somadder R, Faraj L, Datta S, et al. Effect of extracellular matrices on production and potency of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Biotechnol J*, 2024, 19(2):e2300474.

[24] Krishnan I, Chan AML, Law JX, et al. Proteomic analysis of umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10):5340.

[25] Tang Y, Kang YY, Zhang XR, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as nanotherapeutics for dry age-related macular degeneration. *J Control Release*, 2023, 357:356-370.

[26] Peng ZQ, Guan XH, Yu ZP, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells-derived conditioned medium and exosomes alleviate oxidative stress-induced retinal degeneration by activating PI3K/Akt/FoxO3 pathway. *Exp Eye Res*, 2024, 244:109919.

[27] Ji SL, Peng YF, Liu J, et al. Human adipose tissue-derived stem cell extracellular vesicles attenuate ocular hypertension-induced retinal ganglion cell damage by inhibiting microglia-TLR4/MAPK/NF- κ B proinflammatory cascade signaling. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1):44.

[28] Zhou H, Liu Y, Zhou T, et al. IL-23 priming enhances the neuroprotective effects of MSC-derived exosomes in treating retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(10):8.

[29] Seong HR, Noh CH, Park S, et al. Intraocular pressure-lowering and retina-protective effects of exosome-rich conditioned media from human amniotic membrane stem cells in a rat model of glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):8073.

[30] Huang SD, Zeng YX, Guo Q, et al. Small extracellular vesicles of organoid-derived human retinal stem cells remodel Müller cell fate *via* miRNA: a novel remedy for retinal degeneration. *J Control Release*, 2024, 370:405-420.

[31] Suzuki F, Okuno M, Tanaka T, et al. Overexpression of neural miRNAs miR-9/9* and miR-124 suppresses differentiation to Müller Glia and promotes differentiation to neurons in mouse retina *in vivo*. *Genes Cells*, 2020, 25(11):741-752.

[32] Celiker C, Weissova K, Cerna KA, et al. Light-responsive microRNA molecules in human retinal organoids are differentially regulated by distinct wavelengths of light. *iScience*, 2023, 26(7):107237.

[33] Durmaz E, Esmaeili M, Lewis P, et al. R-28 cell-derived extracellular vesicles protect retinal ganglion cells in glaucoma. *Neural Regen Res*, 2026, 21(5):2073-2080.

[34] A L, Qu LH, He JC, et al. Exosomes derived from IFN γ -stimulated mesenchymal stem cells protect photoreceptors in RCS rats by restoring immune homeostasis through tsRNAs. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):543.

[35] Zhang J, Ou CL. Transfer RNA-derived small RNA serves as potential non-invasive diagnostic marker and a novel therapeutic target for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(1):99954.

[36] Jia HY, Zhang LL. tRNA-derived small RNAs in disease immunity. *Theranostics*, 2025, 15(1):245-257.

[37] Zhang B, Pan YR, Li Z, et al. tRNA-derived small RNAs: their role in the mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies of colorectal cancer. *J Transl Med*, 2025, 23(1):51.

[38] Ye F, Zhang ZR, Shi LJ, et al. Targeting glycolytic reprogramming by tsRNA-0032 for treating pathological lymphangiogenesis. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1):51.

[39] Hwang JS, Kim J, You GE, et al. *In vivo* electroporation improves retinal delivery of intravitreally injected exosomes. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2023, 39(7):463-471.

[40] Zhao WZ, Li KX, Li LB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as drug delivery vehicles in disease therapy. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14):7715.

[41] Wu KY, Ahmad H, Lin G, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in ophthalmology: a comprehensive review. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4):1167.

[42] Tu CL, Gao X, Zheng H, et al. Innovative injectable, self-healing, exosome cross-linked biomimetic hydrogel for cartilage regeneration. *J Control Release*, 2025, 381:113608.

[43] Tang A, Shu Q, Jia SH, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes as nanocarriers for treating musculoskeletal disorders. *Int J Nanomed*, 2024, 19:13547-13562.

[44] Chen JG, Zhang EC, Wan YY, et al. A quick and innovative pipeline for producing chondrocyte-homing peptide-modified extracellular vesicles by three-dimensional dynamic culture of hADSCs spheroids to modulate the fate of remaining ear chondrocytes in the M1 macrophage-infiltrated microenvironment. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):300.

[45] 佟莹莹, 金威洋, 杨光华. 水凝胶负载干细胞外泌体在组织再生领域的应用研究进展. *生物工程学报*, 2023, 39(4):1351-1362.

[46] Wang S, Dong JJ, Li L, et al. Exosomes derived from miR-129-5p modified bone marrow mesenchymal stem cells represses ventricular remodeling of mice with myocardial infarction. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(2):177-187.

[47] Yao C, Wu WJ, Tang H, et al. Self-assembly of stem cell membrane-camouflaged nano complex for microRNA-mediated repair of myocardial infarction injury. *Biomaterials*, 2020, 257:120256.

[48] Wang X, Li DD, Li GT, et al. Enhanced therapeutic potential of hybrid exosomes loaded with paclitaxel for cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7):3645.

[49] Wang Y, Liu XN, Wang B, et al. Compounding engineered mesenchymal stem cell-derived exosomes: a potential rescue strategy for retinal degeneration. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173:116424.

[50] Chatterjee A, Singh R. Extracellular vesicles: an emerging player in retinal homeostasis. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1059141.

[51] Zhu L, Xu Y, Wang JQ, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes carrying microRNA-30b confer protection against pulmonary

fibrosis by downregulating Runx1 *via* Spred2. Mol Genet Genomics, 2024,299(1):33.

[52] Wang C, Zhang JS, Chen WM, et al. Exosomal lncRNA RMRP-shuttled by olfactory mucosa - mesenchymal stem cells suppresses microglial pyroptosis to improve spinal cord injury *via* EIF4A3/SIRT1. Mol Neurobiol, 2025,62(7):8150-8165.

[53] Wang Y, Li G, Li GF, et al. BCL-2 overexpression exosomes promote the proliferation and migration of mesenchymal stem cells in hypoxic environment for skin injury in rats. J Biol Eng, 2025,19(1):7.

[54] Deng CL, Hu CB, Ling ST, et al. Photoreceptor protection by mesenchymal stem cell transplantation identifies exosomal miR-21 as a therapeutic for retinal degeneration. Cell Death Differ, 2021,28(3):1041-1061.

[55] Dezfily AR, Safaee A, Amirpour N, et al. Therapeutic effects of human adipose mesenchymal stem cells and their paracrine agents on sodium iodate induced retinal degeneration in rats. Life Sci, 2022,300:120570.

[56] Park UC, Park SS, Kim BH, et al. Subretinal versus intravitreal administration of human CD34⁺ bone marrow-derived stem cells in a rat model of inherited retinal degeneration. Ann Transl Med,

2021,9(15):1275.

[57] Nagano N, Hirano Y, Kimura M, et al. Preclinical study of novel human allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cell sheets toward a first-in-human clinical trial for myopic chorioretinal atrophy. Stem Cell Res Ther, 2024,15(1):498.

[58] Alcalde I, Sánchez-Fernández C, Martín C, et al. Human stem cell transplantation for retinal degenerative diseases: where are we now? Medicina (Kaunas), 2022,58(1):102.

[59] Hu XM, Wang CC, Xiao Y, et al. Non-clinical safety evaluation of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells in Cynomolgus Monkeys. Int J Nanomed, 2024,19:4923-4939.

[60] Sanie-Jahromi F, Nowroozzadeh MH. RPE based gene and cell therapy for inherited retinal diseases: a review. Exp Eye Res, 2022,217:108961.

[61] Lin Y, Ren X, Chen YJ, et al. Interaction between mesenchymal stem cells and retinal degenerative microenvironment. Front Neurosci, 2020,14:617377.

[62] Niu YF, Ji JF, Yao K, et al. Regenerative treatment of ophthalmic diseases with stem cells: Principles, progress, and challenges. Adv Ophthalmol Pract Res, 2024,4(2):52-64.