

引文格式:李东丽,宫媛媛.间充质干细胞源性外泌体对前部缺血性视神经病变患者的治疗潜力[J].眼科新进展,2020,40(5):492-496. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0113

【文献综述】

间充质干细胞源性外泌体对前部缺血性视神经病变患者的治疗潜力[△]

李东丽 宫媛媛

作者简介:李东丽,女,1995年8月出生,甘肃人,在读硕士研究生。联系电话:021-56722273;E-mail:juicy8150@sjtu.edu.cn;ORCID:0000-0001-8432-1132
通信作者:宫媛媛,女,1973年6月出生,陕西人,主任医师,博士。研究方向:眼底病基础与临床。E-mail:gydyr@126.com;ORCID:0000-0002-9250-8957

收稿日期:2019-01-01
修回日期:2019-04-10
本文编辑:王燕
△基金项目:国家重点研发计划资助(编号:2016YFC0904800);上海市第一人民医院临床研究创新团队建设资助(编号:CTCCR-2018BP04);上海市科学技术委员会科研计划项目(编号:19401932700)
作者单位:200080 上海市,上海交通大学附属第一人民医院眼科

【摘要】 前部缺血性视神经病变(anterior ischemic optic neuropathy, AION)是继青光眼后成人永久性视神经相关视力丧失的第二大常见原因,目前尚无确切有效的治疗方案。既往研究发现间充质干细胞源性外泌体(mesenchymal stem cells-exosomes, MSC-exosomes)与MSCs非常相似地改善缺血后神经组织的损伤,并诱导与增强血管神经发生相关的长期神经保护作用。外泌体是细胞-细胞间交流的一种重要通讯途径,因此可作为小分子物质传递载体信号,并通过不同机制作用于靶细胞,从而成为眼前部缺血性视神经病变潜在的有效治疗工具。本文对MSC-exosomes的生物发生及其功能,以及MSC-exosomes在前部缺血性视神经性病变中的治疗机制进行综述。

【关键词】 外泌体;前部缺血性视神经病变;间充质干细胞

【中图分类号】 R774.6

基于不同细胞来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的组织修复和免疫调节作用已成为其治疗包括心肌缺血、缺血性脑卒中等在内各种组织来源的缺血性疾病最有前景的策略^[1-3]。目前正在针对越来越广泛的疾病适应证进行各种动物模型研究和临床试验,而其衍生的外泌体(exosomes)因含蛋白因子、脂质体、RNA、DNA片段等传递细胞间信号作用和特有的一些优势,从而成为再生医学的研究热点;需要特别提出的是,根据细胞类型、细胞大小、细胞所处微环境变化,外泌体的内容物成分呈差异性表达。研究证实,神经细胞及干细胞分泌的外泌体在神经疾病的发生发展进程及损伤

修复机制中起重要的调控作用^[4]。因此,MSCs衍生的外泌体可能提供治疗前部缺血性视神经病变(anterior ischemic optic neuropathy, AION)和潜在的其他视网膜血管相关疾病新的安全的有效工具。

1 AION 概述

AION是50岁以上患者最常见的由于后睫状动脉循环障碍造成视盘供血不足,引起视神经急性缺氧而水肿的一种病变,由于对本病的发病机制认识不充分,临床上尚缺乏疗效确切的治疗方案^[5]。非动脉炎性前部缺血性视神经病变(non arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是缺血性视神经病变的最常见形式,故以下探讨的AION均指非动脉炎性。研究显示,这种形式的病变与各种危险因素有关,包括高龄、系统性高血压、夜间低血压、糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、高脂血症等,血管活性药物的使用可能是NAION的另一个风险因素,尽管已经报道了许多血管活性药物与NAION的关联,但没有一个被证明是最终明确的因果关系,对其发病机制也知之甚少^[6]。

NAION可被称为类似发生于中枢神经系统白质中的脑卒中,其通常导致严重的视力丧失,可单

侧或双侧,患者通常表现出与视野缺损相关的急性、无痛性的视力丧失、相对传入性瞳孔障碍、视盘肿胀和一个或多个火焰形状的视盘周围视网膜少量出血。视力丧失在首次发生后2个月内通常保持稳定,之后逐渐发展为弥漫性或节段性视盘苍白,伴继发性萎缩。研究显示,对侧眼随访5a内的NAION发生率为14.7%,第二眼受累的风险多为更差的基线视力或糖尿病等。NAION的组织病理学涉及缺血性水肿、海绵状变性、视神经轴突萎缩以及视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡^[7]。药物治疗包括抗凝血药物、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、皮质类固醇和促红细胞生成素等,但均未确切地被证明是持续有益的^[8-9]。通过口服、静脉内、玻璃体内或眼球下Tenons途径给予类固醇的长期疗效仍不确定^[10];有证据表明,视神经开窗手术无效并且可能有害^[11]。因此,迫切需要寻找有效的治疗策略。干细胞疗法可以进行组织再生,目标是恢复或替换受损的视网膜脉管系统和缺氧损伤中受损和(或)退化的神经元。目前已经探索了不同来源的间充质干细胞及其衍生的外泌体作为潜在治疗工具。

2 间充质干细胞源性外泌体的发生及其生物作用

MSCs 为一类具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞亚组,在修复组织损伤、抑制局部炎症和免疫调节中的治疗潜力和安全性已得到众多研究的支持。然而,使用 MSCs 有一些缺点,如需要具有稳定的表型,成本高和生产储存时间延迟等。此外,已经报道了其在异位组织形成、细胞排斥等中的一系列问题^[12]。研究表明, MSCs 可以通过直接分化和旁分泌机制将分子(如生长因子、细胞因子和细胞外微泡)分泌到周围环境中实现治疗效果;在这些旁分泌分子中,外泌体在疾病诊断和治疗中显示出重要功能^[13-14]。外泌体是一种几乎可由所有类型细胞分泌到胞外空间的具有磷脂双层结构的纳米级囊泡,含有其母体细胞多种特异的结构成分及其特性。目前外泌体神经相关研究的治疗效果已广泛归因于其表面标志物、分子内容物、低免疫原性、穿过血-脑脊液屏障的能力以及介导神经再生的作用^[15]。然而,与外泌体类似,间充质干细胞源性外泌体(MSC-exosomes)也携带核酸、蛋白质和脂质等复杂物质。通过质谱、抗体阵列和微阵列分析,已经在 MSC-exosomes 的内容物中鉴定了超过 850 种独特的基因产物和多于 150 种 miRNA^[16]。这些外泌体蛋白质和 miRNA 的功能是复杂的,并且涉及许多不同的生物化学和细胞过程,如通信、免疫调节、组织修复和再生以及代谢。这种广泛的生物活性分布赋予 MSC-exosomes 引发多种细胞反应,并与许多细胞类型相互作用的潜力。

3 MSC-exosomes 治疗 AION 的作用机制

MSCs 不仅具有多向分化潜能,并能分泌多种细胞因子促进血管形成,改善血流灌注和氧供,因此, MSCs 一直是缺血性疾病血管再生治疗的研究热点。MSC-exosomes 含有 MSCs 来源的细胞特异性蛋白质和核酸,能够部分模拟 MSCs 功能,且能透过血-脑脊液屏障,可替代 MSCs 治疗缺血性疾病的再血管化治疗。最近, MSC-exosomes 也已经在各种神经和神经退行性疾病的治疗中显示出令人鼓舞的治疗功效,包括创伤性脑损伤、脑卒中和阿尔茨海默病等^[17]。然而,在 AION 中,视网膜的特殊结构提供了一个更方便的位置来研究 MSC-exosomes 的缺血后神经修复功能和其在视网膜中的分布。MSC-exosomes 成功地将营养和免疫调节因子递送至视网膜内部,并有效促进受损 RGCs 的存活和神经再生。外泌体在介导 MSCs 作为基质支持细胞的功能中起关键作用,以维持组织内的稳态并响应外部刺激。目前的各种临床试验证据显示,基于细胞疗法的 MSCs 不是替代受损细胞,而是通过向细胞内递送功能性蛋白质分子和 miRNA 信号来促进神经可塑性,促进血管生成,

抑制氧化应激和纤维化,减少细胞凋亡以及起到免疫调节作用,为眼部缺血性视神经病变重塑建立适当的微环境,从而快速启动细胞修复功能。以下综述了 MSC-exosomes 在治疗 AION 相关疾病及中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的主要作用机制,为该领域研究者进一步探索 MSC-exosomes 在 AION 的有效治疗提供依据。

3.1 促进神经可塑性 视神经是由视网膜 RGC 轴突和支持神经胶质组成的 CNS 白质,这使它们容易受到创伤性和退行性疾病。Şahin 等^[18]通过光谱域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)检测到慢性期 NAION 患者眼中黄斑神经节细胞复合体和视盘周围视网膜神经纤维层厚度明显变薄和轴突损伤。虽然手术或皮质类固醇可能使一些患者受益,但由于进行性 RGC 轴突变性和坏死,失去的视力可能是永久性的。已证明基于细胞疗法的 MSCs 促进中枢神经系统的可塑性和神经血管重塑导致功能获益^[19]。而 MSCs 通过其衍生的外泌体促进神经血管重塑,改善神经功能恢复,促进内源性神经营养因子的发生。Mead 等^[20]用大鼠视神经挤压模型模拟 RGC 凋亡和轴突变性,玻璃体内骨髓 MSC-exosomes 注射后在 OCT 和视网膜电图下显示了 RGC 轴突的显著保护(以视网膜神经纤维层厚度测量)和 RGC 功能的保留(以 pSTR 振幅测量)。Zhang 等^[21]研究发现,骨髓 MSC-exosomes 促进皮层神经元的轴突生长,而携带升高的 miR-17-92 的 MSC-exosomes 进一步促进这种效应。MSC-exosomes 也报道了 Akt 途径的激活,这是受损 RGC 存活和再生的主要途径^[20]。总之,数据表明 MSC-exosomes 含有多重 miRNA,外泌体成功地将物质运送到视网膜内层以及 Müller 胶质细胞和 RGCs,并通过 miRNA 依赖性机制引发治疗效果^[20]。RGCs 的丧失或功能障碍是不可逆性失明的主要原因,而外泌体可以将生物活性核酸递送到视网膜内多层的能力表明无细胞疗法可能有益于缺血性或退行性神经眼病的治疗。

3.2 促进血管生成 研究发现视网膜视盘旁和脉络膜血管密度在急性和慢性 NAION 患者中显著减少。Song 等^[22]用光学相干断层扫描血管造影术(optical coherence tomography angiography, OCTA)检测到 NAION 患者视网膜毛细血管周围和视神经盘的血管密度显著低于正常组,证实了此类疾病中视网膜和视盘中的血液灌注不足和微血管的丢失。而缺血后损伤修复的关键因素之一就是血管新生。已经证明 MSCs 外泌体在心肌缺血/再灌注损伤、脑损伤模型中表现出血管保护作用^[23-24]。MSC-exosomes 被血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)有效吸收,实验显示这些外泌体通过 ERK/Akt 信号刺激 VEC 迁移和血管形成^[25];全面蛋白质组学分析显示, MSC-exosomes 表达涉及血管生成的多种因子,包括

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 相关的信号蛋白, 而 NF- κ B 信号传导被鉴定其为诱导内皮细胞血管生成的关键介质。对促血管生成因子进行分析, 发现细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (extracellular matrix metalloproteinase inducing factor, EMMPRIN) 的水平较高, 敲除此基因后 VEC 的促血管生成作用明显减弱。因此, MSC-exosomes 强大的促血管生成作用主要是通过外泌体的基质金属蛋白酶诱导因子 (matrix metalloproteinase inducing factor, MMPIN) 实现的^[26]。外泌体携带的 miRNA 在 MSCs 介导的缺血后内皮细胞功能修复和血管生成中也起重要调控作用, Saif 等^[27] 研究发现, miRNA-424 通过靶向 cullin 2 促进血管新生。研究证明, 接触模拟缺血微环境可以提高一些促血管发生蛋白和功能性 miRNA 在 MSCs 及其外泌体中的表达, 这些 MSCs 及其外泌体含有强大的促血管再生成分, 能够诱导血管再生。Moisseiev 等^[28] 研究结果显示, 玻璃体内注射来自低氧条件下培养的人 MSC-exosomes 能显著减少氧诱导视网膜病变小鼠模型中的视网膜缺血, 并促进新生血管形成; Lv 等^[29] 证实, 在低氧条件下低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 过表达的 MSCs 分泌外泌体增强血管生成和血管通透性。总的来说, MSC-exosomes 或经处理后含有较强大的血管生成旁分泌效应物有望弥补 MSCs 的不足, 成为治疗 AION 及相关疾病的有效治疗策略^[30]。

3.3 抑制氧化应激和减少细胞凋亡 NAION 患者由于短后睫状动脉灌注减少引起视神经损伤, 之后导致 RGCs 的凋亡和视神经萎缩^[31]。Dreixler 等^[32] 已经确定, 在具有急性缺血-再灌注损伤的动物眼中, 玻璃体内注射 MSCs 导致 RGC 层的保存, 这种效果可以通过玻璃体内注射条件培养基来复制, 培养基通过减弱缺血后细胞凋亡和凋亡相关基因表达来预防缺血后视网膜细胞丢失。以往研究证明, 静脉注射 MSCs 通过抑制细胞凋亡和减少炎症反应来挽救视网膜激光损伤, 但其较少迁移到受损的视网膜, 推测主要是通过分泌营养因子调节眼内微环境在神经保护中起作用。类似地, Yu 等^[33] 进一步使用同样激光诱导的视网膜损伤动物模型比较玻璃体内注射 MSC-exosomes 和 MSCs 的效果, 发现 MSC-exosomes 对受损视网膜的保护作用与抑制损伤、减少细胞凋亡和抑制炎症反应的程度与 MSCs 相当, 并表明 MSC-exosomes 部分通过下调 MCP-1 改善激光诱导的视网膜损伤。此外, Xiao 等^[34] 在大鼠氧-葡萄糖剥夺模型诱导的缺血缺氧性 CNS 少突胶质细胞中发现, 骨髓 MSCs 衍生的 miR-134 外泌体通过负向调节 caspase-8 依赖性凋亡途径抑制少突胶质细胞的凋

亡。因此, MSCs 衍生的外泌体部分地充当将 miRNA 转移到远端受体细胞的载体, 改变其 miRNA 表达来介导受体细胞的抗凋亡功能。MSC-exosomes 也能增强有益 miRNA 表达, 刺激轴突向外生长, 从而改善缺血后神经的功能恢复。

3.4 免疫调节作用 研究显示, 在 NAION 缺血性梗死后存在多核型白细胞的浸润和巨噬细胞的吞噬和清除作用, 揭示了细胞免疫反应参与视神经的损伤^[35]。然而, 早期 NAION 后炎症反应可能导致持续或甚至进行性视神经功能障碍, 如果发生后一种效应, 针对性地减少早期炎症反应可能引起 NAION 患者的视力改善。Doeppner 等^[36] 发现 MSC-exosomes 在小鼠中风模型中改善神经恢复, 增加神经发生和血管生成, 并参与了缺血后免疫反应。体内研究表明, 人脐带 MSCs 外泌体可以通过下调炎症细胞因子如 TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、IL-6 和 γ 干扰素 (interferon, IFN- γ) 来改善脊髓损伤后的功能恢复; 有研究发现, 人脐带 MSC-exosomes 通过减少眼内 T 细胞亚群和其他炎症细胞的浸润, 大大降低了正在进行的实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎的强度, 从而保护视网膜结构和挽救视网膜功能^[25]。此外, MSC-exosomes 也已经在创伤性脑损伤模型中进行了测试, 结果表明 MSC-exosomes 部分通过减少神经炎症来增强新生成的内皮细胞和新形成的未成熟和成熟神经元, 从而改善创伤性脑损伤后的功能恢复^[24]。鉴于外泌体被认为是含有大量蛋白质、脂质、miRNA 和 RNA 的复杂“活”结构, 这些结构可能以多种方式协同作用。总之, NAION 相关的炎症问题与潜在治疗有关, 而 MSC-exosomes 不仅具有低免疫原性, 而且能够激活免疫调节相关信号通路, 传递 miRNA 至靶细胞从而维持组织稳态, 因此有望在缺血性视神经病变中提供有益的治疗效果。

4 结语

NAION 是一种对患者视力具有破坏性结果的常见神经眼科疾病, 伴有病理生理学机制上的不明确, 以及其他关于眼睛受累和治疗策略有争议的研究数据。尽管 MSCs 移植在再生医学中具有巨大的应用, 但与活细胞相比, MSC-exosomes 更稳定, 可保留, 可避免异基因免疫排斥、不必要的分化和小血管阻塞等风险。MSC-exosomes 与 MSCs 非常相似地通过各种作用机制保护视神经和促进轴突再生, 这在眼前部缺血性视神经病变中是一种非常有吸引力的新型非细胞治疗方法, 值得进一步眼科学方面的探索。此外, 外泌体还可以作为载体提供具有现成递送能力的更集中的促进组织愈合因子的来源。然而, 需要在 AION 模型中进一步研究以确定是否可以观察到这些外泌体的有益作用, 在将该疗法转化为临床应用之前, 需要额外的长期安全性信息和剂量反应

评估。此外,高质量高效率的分离提纯技术和必须明确不同组织外泌体中各种生物活性物质的确切机制及其生物学效应的持续时间均仍是目前外泌体研究领域需要进一步深入探讨的问题;仔细选择最有效的组织源性外泌体和适合特定生物样品的分离技术,最终可以满足涉及外泌体诊断和治疗的临床应用的需求。

参考文献

- [1] HAN Y S, YUN S P, LEE J H, KWON S H, KIM S, HUR J, et al. C-Met-activated mesenchymal stem cells rescue ischemic damage via interaction with cellular prion protein[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 1835-1848.
- [2] LI L, CHU L, FANG Y, YANG Y, QU T, ZHANG J, et al. Pre-conditioning of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by tetramethylpyrazine enhances cell migration and improves functional recovery after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 112.
- [3] LIU C B, HUANG H, SUN P, MA S Z, LIU A H, XUE J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells improve left ventricular function, perfusion, and remodeling in a porcine model of chronic myocardial ischemia[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(8): 1004-1013.
- [4] DE RIVERO VACCARI J P, BRAND F, 3rd, ADAMCZAK S, LEE S W, PEREZ-BARCENA J, WANG M Y, et al. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(Suppl 1): 39-48.
- [5] BIOUSSE V, NEWMAN N J. Ischemic optic neuropathies[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2428-2436.
- [6] FOROOZAN R. New treatments for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(1): 1-15.
- [7] MIKI A, ENDO T, MORIMOTO T, MATSUSHITA K, FUJIKADO T, NISHIDA K. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses measured with spectral-domain optical coherence tomography in eyes with no light perception due to nonglaucomatous optic neuropathy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(4): 230-235.
- [8] PEREIRA L S, AVILA M P, SALUSTIANO L X, PAULA A C, ARNHOLD E, MCCULLEY T J. Intravitreal triamcinolone acetate injection in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38(4): 561-565.
- [9] ACAR U, KUCUK B, SEVINC M K, AYKAS S, ERDURMUS M, SOBACI G. Intravitreal erythropoietin injection in late-stage optic neuropathy: a safety study on human[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(3): 1021-1025.
- [10] MILLER N R, ARNOLD A C. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy[J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(1): 65-79.
- [11] DICKERSIN K, LI T. Surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): CD001538.
- [12] URBANELLI L, BURATTA S, SAGINI K, FERRARA G, LANNI M, EMILIANI C. Exosome-based strategies for diagnosis and Therapy[J]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2015, 10(1): 10-27.
- [13] ZHANG B, SHI Y, GONG A, PAN Z, SHI H, YANG H, et al. HucMSC exosome-delivered 14-3-3zeta orchestrates self-control of the wnt response via modulation of YAP during cutaneous regeneration[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(10): 2485-2500.
- [14] KIM D K, NISHIDA H, AN S Y, SHETTY A K, BARTOSH T J, PROCKOP D J. Chromatographically isolated CD63⁺ CD81⁺ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(1): 170-175.
- [15] DORAYAPPAN K D P, WALLBILICH J J, COHN D E, SELVENDIRAN K. The biological significance and clinical applications of exosomes in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 199-205.
- [16] LAI R C, ARSLAN F, TAN S S, TAN B, CHOO A, LEE M M, et al. Derivation and characterization of human fetal MSCs: an alternative cell source for large-scale production of cardioprotective microparticles[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1215-1224.
- [17] KESHTKAR S, AZARPIRA N, GHAREMANI M H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 63.
- [18] ŞAHİN M, ŞAHİN A, TÜRKÇÜ F M, ASLANHAN H, YÜKSEL H. Peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex thickness in patients with chronic phase of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2018, 61(2): 138-143.
- [19] XIN H, KATAKOWSKI M, WANG F, QIAN J Y, LIU X S, ALI M M, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats[J]. *Stroke*, 2017, 48(3): 747-753.
- [20] MEAD B, TOMAREV S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(4): 1273-1285.
- [21] ZHANG Y, CHOPP M, LIU X S, KATAKOWSKI M, WANG X, TIAN X, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2659-2673.
- [22] SONG Y, MIN J Y, MAO L, GONG Y Y. Microvasculature dropout detected by the optical coherence tomography angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. *Lasers Surg Med*, 2018, 50(3): 194-201.
- [23] GONG M, YU B, WANG J C, WANG Y G, LIU M, PAUL C, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45200-45212.
- [24] ZHANG Y, CHOPP M, MENG Y, KATAKOWSKI M, XIN H, MAHMOOD A, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(4): 856-867.
- [25] MERINO-GONZALEZ C, ZUNIGA F A, ESCUDERO C, ORMAZ-ABAL V, REYES C, NOVA-LAMPERTI E, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote angiogenesis: potential clinical application[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 24.
- [26] VRIJSEN K R, MARING J A, CHAMULEAU S A, VERHAGE V, MOL E A, DEDDENS J C, et al. Exosomes from cardiomyocyte progenitor cells and mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis via EMMPRIN[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(19): 2555-2565.
- [27] SAIF J, EMANUELI C. miRNAs in post-ischaemic angiogenesis and vascular remodelling[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(6): 1629-1636.
- [28] MOISSEIEV E, ANDERSON J D, OLTJEN S, GOSWAMI M, ZAWADZKI R J, NOLTA JA, et al. Protective effect of intravitreal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells on retinal ischemia[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(10): 1358-1367.
- [29] LV B, LI F, FANG J, XU L, SUN C, HAN J. Hypoxia inducible factor 1 α promotes survival of mesenchymal stem cells under hypoxia[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1521-1529.
- [30] ANDERSON J D, JOHANSSON H J, GRAHAM C S, VESTERLUND M, PHAM M T, BRAMLETT C S, et al. Comprehensive proteomic analysis of mesenchymal stem cell exosomes reveals modulation of angiogenesis via nuclear factor-kappaB signaling[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3): 601-613.
- [31] LEVIN L A, LOUHAB A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114(4): 488-491.
- [32] DREXLER J C, POSTON J N, BALLYASNIKOVA I, SHAIKH A R, TUPPER K Y, CONWAY S, et al. Delayed administration of bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium significantly improves outcome after retinal ischemia in rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3785-3796.
- [33] YU B, SHAO H, SU C, JIANG Y, CHEN X, BAI L, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34562.
- [34] XIAO Y, GENG F, WANG G, LI X, ZHU J, ZHU W. Bone mar-

row-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent oligodendrocyte apoptosis through exosomal miR-134 by targeting caspase-8 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (6) : 4868-4877.

[35] SALGADO C, VILSON F, MILLER N R, BERNSTEIN S L. Cellular inflammation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and its primate model [J]. *Arch Ophthalmol-Chic*, 2011, 129 (12) : 1583-1591.

[36] SUN G, LI G, LI D, HUANG W, ZHANG R, ZHANG H, *et al.* hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 89 : 194-204.

Therapeutic potential of mesenchymal stem cells-exosomes for anterior ischemic optic neuropathy

LI Dongli, GONG Yuanyuan

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200080, China
Corresponding author: GONG Yuanyuan, E-mail: gydr@126.com

[Abstract] Anterior ischemic optic neuropathy (AION) is the second most common cause of permanent vision loss after glaucoma. There is no actual and effective treatment plan. Mesenchymal stem cells-exosomes (MSC-exosomes) have been shown to significantly attenuate post-ischemic neuronal damage and induce long-term neuroprotection associated with enhanced angiogenesis of MSCs. Exosomes are an important communication pathway for cell-cell communication, and can be used as a small molecule to transmit carrier signals and act on the target cells by different mechanisms. Therefore, MSC-exosomes are expected to be an effective therapeutic tool for the treatment of AION. This article reviews the biogenesis and physiological functions of MSC-exosomes, and their therapeutic mechanism for AION.

[Key words] exosomes; anterior ischemic optic neuropathy; mesenchymal stem cell



(上接第 491 页)

Research progress on role of lncRNA in diabetic retinopathy

WANG Zhongyuan, SUN Jinyu, XIE Tianhua, YIN Li, YAO Yong

Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China
Corresponding author: YAO Yong, E-mail: pardl@126.com

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is a severe diabetic microvascular complication, and is one of the major reasons for blindness in patients with diabetes mellitus. Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of RNA with more than 200 nucleotides and without protein coding, and plays a significant role in multiple physiological and pathological processes. Recent studies show aberrant expression of lncRNA has been widely observed in patients with diabetes mellitus and diabetes related microvascular complications. This article reviews the genomic origins of DR-related lncRNA and their molecular mechanisms and regulatory roles in the development of DR, and discusses the potential of lncRNA in the diagnosis and treatment of DR.

[Key words] diabetic retinopathy; lncRNA; gene regulation