

DOI: 10.13376/j.cbls/2023150

文章编号: 1004-0374(2023)10-1380-08

巨噬细胞外泌体在增殖性糖尿病视网膜病变中的研究进展

汪梦竹^{1#}, 蔡畅^{1#}, 刘洋^{1#}, 宋洪元², 沈炜^{2*}

(1 海军军医大学基础医学院学员一大队, 上海 200433; 2 海军军医大学长海医院眼科, 上海 200433)

摘要: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者最常见的微血管系统并发症之一, 是视力丧失的主要原因。增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是 DR 的终末期表现, 其主要的病理生理学特征是视网膜新生血管形成 (retinal neovascularization, RNV)。但 PDR 现有治疗方式存在局限性。外泌体作为细胞间沟通交流的重要使者, 其携带的非编码 RNA 和生物活性蛋白质等重要信号分子, 通过影响血管内皮细胞的增殖和迁移, 在 RNV 中发挥关键作用。巨噬细胞是一种多功能调节细胞, 越来越多的研究表明巨噬细胞外泌体在调控新生血管形成中起重要作用。该文就巨噬细胞外泌体在增殖性糖尿病视网膜病变形成中的作用与机制研究进展进行综述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 巨噬细胞; 外泌体; 作用机制

中图分类号: Q946.5; Q591.4 **文献标志码:** A

Research progress of macrophage-derived exosomes in proliferative diabetic retinopathy

WANG Meng-Zhu^{1#}, CAI Chang^{1#}, LIU Yang^{1#}, SONG Hong-Yuan², SHEN Wei^{2*}

(1 Brigade One Team, Basic Medical College, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

2 Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular system complications in diabetic patients, and is the main cause of vision loss. Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is the end-stage manifestation of DR, while its main pathophysiological feature is retinal neovascularization (RNV). However, existing treatments for PDR have limitations. As an important messenger between cells, exosomes carry important signaling molecules such as non-coding RNA and bioactive proteins, which play a key role in RNV by affecting the proliferation and migration of vascular endothelial cells. Macrophages are multifunctional regulatory cells, and more and more studies have shown that macrophage-derived exosomes play an important role in regulating neovascularization. This article reviews the research progress on the role and mechanism of macrophage-derived exosomes in the formation of proliferative diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy; macrophages; exosomes; mechanism

随着人民生活水平的提高, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患病率逐年增高, 预计到 2040 年中国 DM 患者数将位居世界首位^[1]。糖尿病视网膜病

变 (diabetic retinopathy, DR) 是 DM 患者最常见的微血管系统并发症之一, 晚期可能进展为增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR),

收稿日期: 2023-03-23; 修回日期: 2023-04-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82271106); 上海市自然科学基金面上项目(22ZR1478200); 上海浦江人才计划(21PD068)

[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: shenwzz@163.com; Tel: 021-31161991

以病理性新生血管为主要特征, 引起玻璃体出血、视网膜脱离, 是致盲或重度视力损害的常见原因^[2]。抗血管内皮生长因子 (anti-vascular endothelial growth factor/VEGF, aV) 治疗是目前改善眼部新生血管疾病最有效的方法, 但有相当比例的 PDR 患者治疗效果不佳, 如视力未完全恢复、持续性液体渗出、继发性出血等; 此外, 重复有创治疗、频繁眼内注射在经济效益方面也不能完全满足患者需要^[1, 3]。因此仍需探索新的治疗靶点和治疗方式。

外泌体 (exosomes) 是一种直径在 40~100 nm 的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs), 几乎所有哺乳动物细胞都分泌吸收, 在细胞间通讯、血管生成、肿瘤生长等多种生理病理进程中发挥关键作用^[4-5]。近年来研究表明外泌体参与了多种新生血管性病变的形成发展。巨噬细胞 (macrophage) 是一种多功能细胞, 广泛分布于机体的各处组织, 包括 M1 和 M2 两种亚型, 通过对环境的适应性极化, 发挥着强大的调节功能^[6]。越来越多的研究表明, 巨噬细胞外泌体通过携带和传递非编码 RNA、细胞因子和一些具有生物活性的蛋白质, 在调节新生血管形成的过程中发挥着重要作用。此外, 巨噬细胞外泌体还可以促进巨噬细胞两种亚型之间的转换, 目前已被应用在一些新生血管类的疾病中, 这提示其在 PDR 中可能也存在相同的治疗作用^[7-8]。本文主要综述在 PDR 新生血管形成中, 巨噬细胞外泌体相关作用与机制的最新研究进展。

1 增殖性糖尿病视网膜病变的形成

DR 是常见的 DM 慢性并发症之一, 是 DM 导致的视网膜微血管损害所引起的一系列典型病变, 影响视力, 甚至致盲。临床上根据是否出现视网膜新生血管为标志, 将 DR 分为非增殖性糖尿病性视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[2]。其主要病理过程包括: 毛细血管基底膜增厚、周细胞损伤、内皮细胞损伤、微血管瘤形成、视网膜毛细血管闭塞、组织缺氧、毛细血管闭塞加重、新生血管形成。病理性视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 形成是导致 PDR 的重要事件, 可引发玻璃体出血, 甚至是视网膜脱离, 是 PDR 患者视力下降的主要原因, 最终可能导致失明^[3]。

新生血管形成是指从已有的血管中发展而形成新的血管, 是一个各种细胞因子和生物活性分子参

与调节的复杂过程, 包括血管基底膜降解, 血管内皮细胞的激活、增殖和迁移, 以及新生血管重建形成^[9]。而在各种病理条件下, 例如缺氧、缺血、炎症、感染和创伤, 血管生成刺激剂和血管生成抑制剂之间的平衡受到干扰, 都可能导致 RNV 的形成^[10]。

1.1 缺氧与新生血管形成

研究显示, 缺氧在 RNV 形成中起重要作用。在缺氧环境中, 缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1 信号通路的激活诱导了几种下游信号通路的激活, 包括 VEGF 信号通路、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)- β 信号通路和血管生成素 (angiopoietin, Ang)-2 信号通路, 它们在视网膜新生血管的发生中起关键作用^[11]。高糖或缺氧均介导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累和氧化应激, 促进参与新生血管形成的内皮细胞病理性增殖, 还可诱发局部炎症、线粒体和微血管功能障碍、细胞凋亡、细胞代谢途径紊乱等^[12-13]。Yeh 等^[14] 研究发现 PDR 患者玻璃体中 ROS 水平显著升高。此外, 在缺氧条件下, Müller 细胞中 HIF-1/HIF-2 α 信号通路激活促进促血管生成因子的表达, 激活了内皮细胞的增殖和迁移, 参与视网膜血管生成^[15]。Qin 等^[16] 研究发现纤溶酶原激活剂抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI)-1 在 PDR 患者视网膜血管细胞中表达增加, 且受 HIF-2 α 调节。因此, 靶向缺氧诱导因子及其信号通路上相关因子或将是治疗 PDR 患者的有效辅助疗法。

1.2 炎症与新生血管形成

近年来, 研究人员还强调了炎症在眼部 RNV 疾病的发生、发展中的重要性。新生血管形成和炎症有许多共同的分子介质和信号通路, 在 PDR 中, 炎症通过激活转录因子和上调促炎细胞因子、促血管生成分子、趋化因子和其他炎症介质的表达, 引起持续性炎症, 进而导致视网膜血管损伤、RNV 形成和黄斑水肿^[3]。Rezzola 等^[17] 评估了 PDR 患者玻璃体液诱导内皮细胞促血管生成和促炎反应的能力, 证明了炎症介导 PDR 的血管生成。Feng 等^[18] 研究表明, DR 患者房水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 和 TNF- α 炎症因子的水平随着新生血管形成的发展而升高。Loukovaara 等^[19] 发现核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat receptor containing a pyrin domain 3, NLRP3) 与 PDR 的发病机制相关。随后, Sui 等^[20] 研究发现, 当细胞受到内源性或外源性因子的刺激

时, IL-1 β 和 IL-18 的表达发生变化, NLRP3 炎症小体同时被激活, 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 -1 (cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase-1) 切割 IL-1 β 和 IL-18 的前体, 产生活化的 IL-1 β 和 IL-18, 从而引发一系列炎症反应, 在氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 小鼠模型中, 该模式被逆转, 促进了 RNV 形成。

各种病理条件下的 RNV 是 PDR 发生发展的必要条件, 在新生血管形成过程中, 已发现多种缺氧和炎症相关的细胞因子、分子介质与信号通路, 可探索作为 PDR 的生物标志物或治疗新靶点的可能性。

2 外泌体与新生血管形成

近年来大量研究证实外泌体与新生血管形成密切相关。内皮细胞作为血管的主要成分, 人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs) 的代谢异常、功能障碍可以导致早产儿视网膜病变、糖尿病黄斑水肿和 PDR 等各种眼部新生血管形成相关疾病^[21]。研究表明, PDR 患者的玻璃体液中含有促炎、促血管生成、细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 等多种生物活性分子^[3]。而外泌体是一种直径在 40~100 nm 的 EVs^[4, 22], 通过携带和传递代谢物、核酸 (mRNA、DNA、miRNA) 和蛋白质, 直接刺激靶细胞, 在细胞间通讯、血管生成、肿瘤生长等多种生理病理进程中发挥关键作用^[23]。DM 患者眼内高糖状态或氧化应激刺激可引起视网膜细胞分泌异常的外泌体, 上游细胞通过分泌外泌体激活下游细胞增生或凋亡信号通路, 参与血管生成相关因子的表达等, 影响 PDR 的发生发展^[5]。此外, 在缺氧条件下, 外泌体还可以通过蓄积 HIF-1 α 等来促进血管内皮细胞增生和迁移, 刺激血管生成和增加血管通透性^[23]。

2.1 外泌体RNA与新生血管形成

近年来, 外泌体释放的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 被证明与新生血管形成密切相关^[24]。外泌体 ncRNA 可通过不同途径促进或抑制新生血管形成的发生和发展。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 长约 20~25 nt^[25]。miRNA 经胞吞作用进入受体细胞, 通过与靶基因的结合调控 mRNA 的表达。外泌体释放的 miRNA 可以促进内皮细胞增殖, 进而诱导新生血管形成。研究表明, 细胞与细胞外基质的相互作用受到 miRNA 的强烈调控, 其中 miR-155、

miR-494、miR-15a、miR-320a、miR-320b、miR-93 和 miR29a 等被认为与血管生成相关^[3, 26]。Yang 等^[26]研究表明, 在胰腺导管腺癌中, M2 极化的巨噬细胞以外泌体的形式, 将 miR-155p 和 miR-221p 转运至内皮细胞, 进而通过抑制 E2F 转录因子 2 (E2F transcription factor 2, E2F2) 基因的表达, 发挥促进血管生成的作用。Chen 等^[27]研究表明, 视网膜母细胞瘤细胞来源的外泌体将 miR-92a-3p 转运至人囊泡内皮细胞, 从而促进其血管生成。外泌体 miRNA 除了促进新生血管形成, 还可以抑制炎症反应和氧化损伤从而起到治疗作用。Li 等^[28]发现, 通过外源性引入间充质干细胞 (mesenchymal stem cells-derived exosomes, MSCs) 衍生的外泌体可提高 miR-17-3p 水平以改善 DR 小鼠的炎症反应和氧化损伤, 最终可能达到 DR 临床症状的缓解。

与 miRNA 相似, 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 和长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可以调节血管生成、免疫应答和炎症等各种生理和病理过程^[3]。靶向 VEGF 的 siRNA 克服了许多眼部新生血管常规治疗的缺点, 但目前仅见少量外泌体 lncRNA 与新生血管形成相关研究报道^[29]。

2.2 外泌体蛋白质与新生血管形成

外泌体还可以作为蛋白质的载体影响新生血管形成。Luo 等^[30]研究发现, 泛素硫酯酶卵白蛋白 (OTU deubiquitinase with linear linkage specificity, OTULIN) 在巨噬细胞分泌的外泌体介导下, 通过抑制脊髓微血管内皮细胞 (spinal cord microvascular endothelial cells, SCMECs) 中 β -连环蛋白的泛素化修饰来增加其蛋白质水平, 从而激活了 Wnt/ β -连环蛋白信号转导, 并触发血管生成相关基因的表达, 促进血管再生。同时, 外泌体可以作为治疗载体携带蛋白质抑制新生血管形成。Dong 等^[31]研究发现, 外泌体携带抗血管生成肽 KV11 通过眶后注射具有抗血管生成作用, 在抑制新生血管形成和血管渗漏方面比单独使用 KV11 更有效。

外泌体作为 ncRNA、蛋白质等物质的理想载体, 参与 PDR 相关的视网膜内皮细胞损伤和功能障碍以及视网膜血管生成。通过玻璃体腔注射、眶后注射相关外泌体有抗血管生成作用。此外, Gui 等^[32]研究发现纳米材料与外泌体相结合可以抑制视网膜的新生血管形成, 为开发新的 PDR 治疗靶点和临床生物标志物提供了多种可能和新思路, 但目前对外泌体携带蛋白质影响 RNV 的认识尚不全面, 仍有待进一步探索。

3 巨噬细胞外泌体与新生血管形成

巨噬细胞是多功能细胞,可以根据组织环境变化,进行不同方向的细胞极化,以满足组织适应环境变化的需求^[6]。其极化形式包括两种:促炎极化和抗炎极化,它们分别对应巨噬细胞的两个亚型,即巨噬细胞 M1 亚型和 M2 亚型。促炎极化主要与组织降解和炎症传播增加有关,表现为促进细胞分泌炎症因子,抑制血管生成;抗炎极化,也称 M2 亚型的替代极化,主要表现为促进病理性血管生成、器官纤维化及肿瘤生长^[33]。研究显示,外泌体在促进巨噬细胞亚型转换过程中发挥重要作用,同时,不同亚型巨噬细胞分泌的外泌体,通过其中包含的生物活性物质,对组织血管新生起着调节作用。

3.1 巨噬细胞外泌体与新生血管形成

巨噬细胞作为重要的免疫调节细胞,广泛存在于机体各处组织。越来越多的研究表明,巨噬细胞外泌体在调节新生血管形成方面发挥着重要作用。Wang 等^[34]发现,使用铜离子诱导的巨噬细胞外泌体,可以时间依赖性的方式被内皮细胞摄取,进而诱导整合素 $\beta 1$ 向核内体而不是溶酶体的转运,从而促进了内皮细胞的存活、迁移,促进了新生血管的形成。尽管这提示巨噬细胞外泌体参与调控了新生血管的形成,但这项研究对于巨噬细胞外泌体调控内皮细胞的具体机制并未深入探讨。目前巨噬细胞外泌体在调控新生血管方面的研究普遍侧重于巨噬细胞的重编程,即病理条件下,巨噬细胞表型的转变,进而发挥调控新生血管形成的功能^[7-8]。因此,研究病理条件下巨噬细胞的早期远程激活,调控新生血管形成的机制,有助于人们更好地理解新生血管病变的致病条件和发病机制。

3.2 M1型巨噬细胞外泌体与新生血管形成

巨噬细胞是调节炎症的核心细胞群,炎症性巨噬细胞参与了多种疾病的发病机制, M1 型巨噬细胞通过促进炎症因子释放,抑制血管生成,与多种新生血管病变相关。同时, M1 型巨噬细胞分泌的外泌体在抑制血管生成方面发挥着重要作用。Chen 等^[35]研究发现, M1 型巨噬细胞分泌的细胞外囊泡中携带的一种长链非编码 RNA——MALAT1,通过与 miR-25-3p 竞争性结合,促进了 CDC42 的表达,激活了其下游的 MEK/ERK 通路,降低了血管生成标志物 CD31 和 VEGF 的表达,从而抑制了心肌梗死中的血管生成。这表明 M1 型巨噬细胞外泌体参与调控了组织新生血管的形成。有趣的是, Ding 等^[36]

利用 M1 亚型巨噬细胞的外泌体处理诱导 M2 巨噬细胞在体外和体内成功极化为 M1 巨噬细胞,这提示 M1 巨噬细胞外泌体内不仅携带有非编码 RNA 这样的功能性货物,还包含有促进 M2 亚型向 M1 亚型极化的因子,这可能与 M1 巨噬细胞抑制血管生成有关。

M1 亚型巨噬细胞与炎症相关病理有关,其释放的细胞外囊泡可以促进细胞应激和组织细胞功能障碍^[37]。Qian 等^[38]发现高脂饮食喂养小鼠的 M1 巨噬细胞以外泌体依赖性的方式诱导了 β 细胞功能障碍,其特点为靶向向外泌体内 miR-212-5p 的细胞间转移,靶向 sirtuin2 基因并调节 β 细胞中的 Akt/GSK-3 β / β -连环蛋白途径,限制了胰岛素的分泌。类似地, Wang 等^[39]研究表明来自 M1 巨噬细胞的外泌体可以通过 miR-181A-5P/ETS1/STK16 轴抑制肺腺癌细胞的活力并促进细胞凋亡。这些研究提示 M1 亚型巨噬细胞外泌体可以直接损伤组织细胞,从而诱发组织细胞的功能障碍,而目前对于 M1 亚型巨噬细胞外泌体直接损伤血管内皮细胞或周细胞方面的研究较少, M1 型巨噬细胞外泌体通过与血管内皮细胞或周细胞的相互作用,直接诱导其功能障碍,抑制新生血管形成,或可成为新生血管疾病治疗的新思路。

3.3 M2型巨噬细胞外泌体与新生血管形成

M2 型巨噬细胞主要与炎症的消退和组织再生相关^[40]。大量研究表明, M2 型巨噬细胞可以起到促进血管生成的作用。外泌体作为细胞间交流的重要使者,在促进新生血管形成过程中起着至关重要的作用。目前研究最多的是肿瘤相关巨噬细胞,这是一种 M2 极化的巨噬细胞,在肿瘤发展过程中,起到促进血管生成、肿瘤生长以及侵袭的作用。M2 型巨噬细胞外泌体中含有的多种非编码 RNA,是促进血管生成的重要的功能性货物,如 miRNA-130b-3p、miRNA-501-3p、miRNA-15b-5p 等,均可以起到促进细胞迁移、血管生成的作用^[41-43]。同时,与 M1 型巨噬细胞类似, M2 型巨噬细胞外泌体可以促进 M1 亚型向 M2 亚型转变,从而促进血管生成,有助于皮肤伤口的愈合^[44]。

目前,关于 M2 型巨噬细胞外泌体促进血管生成,研究较多的是非编码 RNA 的作用,而外泌体除了携带有小分子 RNA 外,还携带有一些具有生物活性的蛋白质、细胞因子以及生长因子^[45]。2021 年, Luo 等^[30]研究发现, OTULIN 通过 M2 型巨噬细胞分泌的外泌体进入血管内皮细胞,通过抑制其

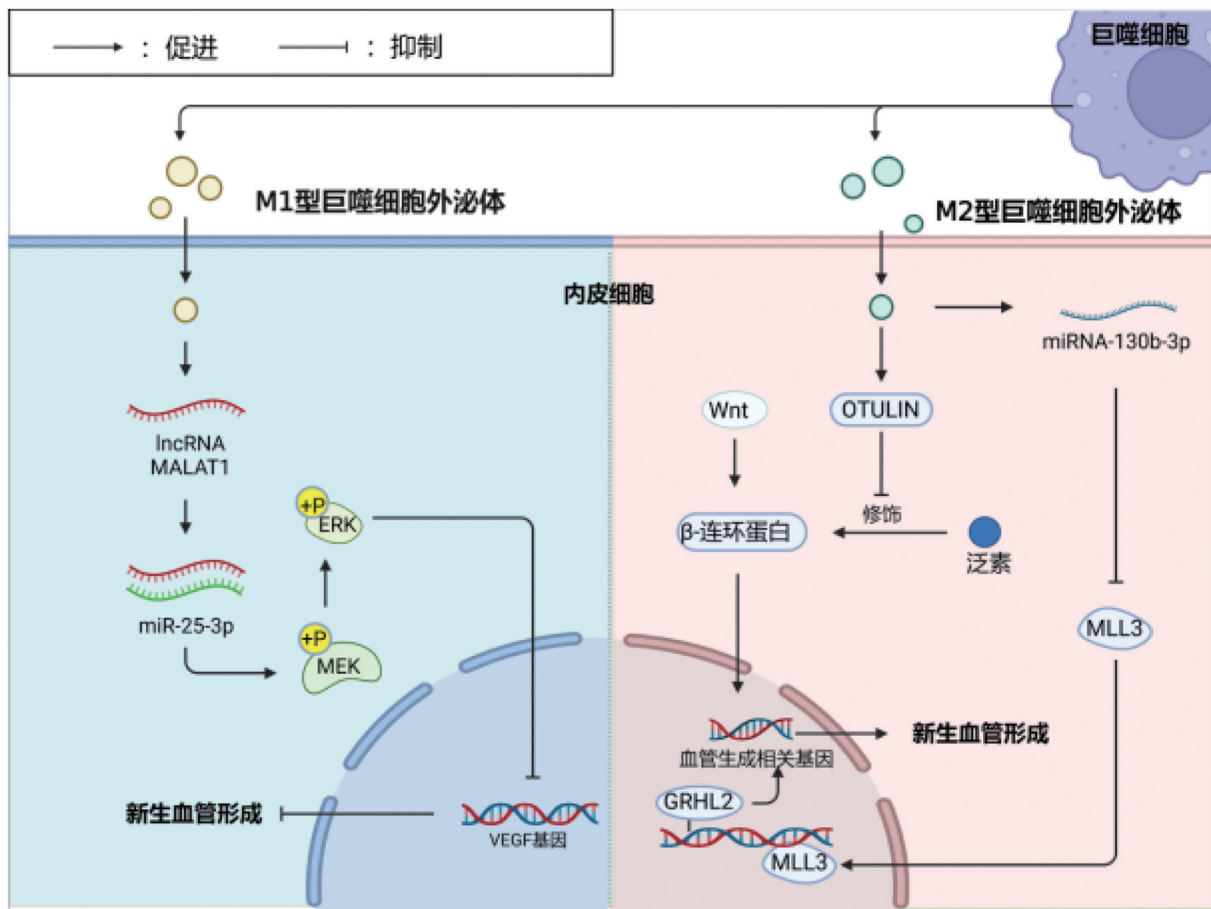
中的 β - 连环蛋白的泛素化修饰来增加其蛋白质水平, 激活了 Wnt/ β 连环蛋白信号通路, 从而触发血管生成相关基因的表达, 促进血管的再生。这提示一些具有生物活性的蛋白质可以通过巨噬细胞外泌体进入细胞内发挥作用, 并非仅仅依赖于细胞表面受体的介导的信号转导。而目前有关外泌体携带的生物活性蛋白质在新生血管形成中的机制研究较少, 大多数细胞因子发挥作用需要依赖于细胞表面受体的信号传递, 而像 OTULIN 这样通过外泌体进入细胞内部发挥作用, 可能是一些蛋白质发挥作用的方式。因此, 通过研究生物活性蛋白质在细胞内的作用, 可以在一定程度上帮助理解新生血管形成的机制。

3.4 巨噬细胞外泌体在新生血管形成性病变中的应用

肿瘤是一种新生血管性病变, 大部分肿瘤的生长和侵袭依赖于血管的生成。基于 M1 型巨噬细胞的促炎以及抗血管生成的作用, 以及 M1 巨噬细胞

外泌体可以诱导肿瘤微环境中 M2 亚型巨噬细胞向 M1 亚型的转化的特点, 目前利用工程化的 M1 型巨噬细胞外泌体进行抗肿瘤治疗已经成为一项研究的热点。其治疗策略为: (1) 促进肿瘤微环境中 M2 亚型巨噬细胞向 M1 亚型极化, 调节抗肿瘤免疫, 抑制血管形成; (2) 通过镶嵌在膜上的活性蛋白, 制造肿瘤缺氧环境, 抑制肿瘤生长; (3) 囊泡内携带化疗药物^[46-47]。这种策略的优点在于: (1) 具有高度的生物相容性; (2) M1 巨噬细胞外泌体在调节 M2 亚型向 M1 亚型极化方面的可靠性; (3) 与脂质囊泡类似, 由于其中空和双分子层的结构, 可以包含不同药物, 或者在膜表面镶嵌活性蛋白; (4) 外泌体的易获得性^[46-48]。目前工程化巨噬细胞外泌体在脑胶质瘤、结直肠癌等方面均有研究, 或可成为癌症治疗的新辅助手段。

PDR 同样以病理性新生血管为特征, 目前观点普遍认为巨噬细胞在 PDR 发病机制中起主要作



IncRNA: 长非编码RNA; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; MEK: 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶; VEGF: 血管内皮生长因子; OTULIN: 泛素硫酯酶卵泡蛋白

图1 巨噬细胞外泌体与新生血管形成(Created with BioRender.com)

用。2008年, Kakehashi 等^[49]通过临床收集的 PDR 患者样本, 发现糖尿病患者组的虹膜巨噬细胞较对照组出现明显的富集。Meng 等^[50]从基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库中挖掘并重新分析了 PDR 相关数据集, 发现在 PDR 发病过程中多种 M2 巨噬细胞相关的生物标志物表达增加。这些研究结果表明巨噬细胞确实参与到了 PDR 的发病过程, 但目前还没有有关巨噬细胞外泌体在 PDR 进展中起到调节作用的研究。外泌体作为一种生物活性的囊泡, 并可由几乎所有细胞分泌, 在生物体发挥着强大的调节作用。因此, 我们认为存在着巨噬细胞外泌体调控 PDR 进展的生物学途径, 同时, 巨噬细胞外泌体内携带的某些生物活性物质可以作为 PDR 的潜在治疗靶点, 结合巨噬细胞外泌体独特的生物学特性, 相信在 PDR 治疗方面, 巨噬细胞外泌体必将具有光明的前景。

目前, 大部分使用巨噬细胞外泌体进行疾病治疗的应用研究多数停留在巨噬细胞外泌体调节 M1 亚型和 M2 亚型的转变这一特点上。如 2019 年, Kim 等^[44]使用 M2 型巨噬细胞衍生的外泌体, 诱导伤口部位 M1 型巨噬细胞直接转化为 M2 型巨噬细胞, 通过增加血管生成、再上皮化和胶原沉积加速了伤口愈合。同时, 一些研究者利用巨噬细胞膜包被的纳米材料逃避巨噬细胞介导的免疫监视, 靶向眼底血管, 调节脉络膜新生血管^[51]。这提示在新生血管病变的治疗过程中, 巨噬细胞外泌体可以依赖巨噬细胞外泌体这一可靠特性, 同时对外泌体进行特定的工程化修饰, 使其起到治疗作用。

4 总结与展望

微血管功能障碍一直被认为是 DR 晚期的标志, 抑制 RNV 形成是目前治疗 PDR 的关键所在。外泌体的出现, 一定程度上帮临床医生更具体地了解 miRNA、细胞因子、生长因子等在 PDR 中的致病途径, 为寻找治疗的新靶点提供了思路。近年来, 许多研究表明, 巨噬细胞外泌体在调控新生血管形成方面担任重要角色 (图 1), M1 亚型和 M2 亚型分别在新生血管形成中起到抑制和促进的作用。但目前大多数研究重点在于外泌体携带的 ncRNA 的作用, 对于其中携带具有生物活性的蛋白质研究较少。因此, 可以从分析糖尿病患者巨噬细胞外泌体中携带的生物活性蛋白的变化入手, 探究巨噬细胞外泌体在调控视网膜新生血管形成中的新机制, 帮人们更好地理解 PDR 乃至多种以病理性新生血管

形成为特征的疾病的分子机制, 发现外泌体相关的生物标志物以及新的治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] 张凤俊, 李晶明, 刘秋平. 糖尿病视网膜病变发病机制及潜在治疗研究进展. 眼科新进展, 2020, 40: 677-85
- [2] Tian Y, Zhang F, Qiu Y, et al. Reduction of choroidal neovascularization via cleavable VEGF antibodies conjugated to exosomes derived from regulatory T cells. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 968-82
- [3] Nawaz IM, Rezzola S, Cancarini A, et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 72: 100756
- [4] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- [5] 张慧, 张晓敏, 李筱荣. 外泌体在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 中华实验眼科杂志, 2020, 38: 799-803
- [6] Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 799-820
- [7] Xu H, Zhu Y, Hsiao AW, et al. Bioactive glass-elicited stem cell-derived extracellular vesicles regulate M2 macrophage polarization and angiogenesis to improve tendon regeneration and functional recovery. *Biomaterials*, 2023, 294: 121998
- [8] Yuan G, Huang Y, Yang ST, et al. RGS12 inhibits the progression and metastasis of multiple myeloma by driving M1 macrophage polarization and activation in the bone marrow microenvironment. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42: 60-4
- [9] 孙宇恒, 黄静怡, 虞淦军. 间充质干细胞来源的外泌体: 肿瘤治疗的双刃剑. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29: 937-43
- [10] Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res*, 2007, 26: 1-37
- [11] Xiao Y, Thakkar KN, Zhao H, et al. The m(6)A RNA demethylase FTO is a HIF-independent synthetic lethal partner with the VHL tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 21441-9
- [12] Xue B, Ge M, Fan K, et al. Mitochondria-targeted nanozymes eliminate oxidative damage in retinal neovascularization disease. *J Control Release*, 2022, 350: 271-83
- [13] 万光明, 薛榕. 从视网膜氧化应激与微血管改变谈糖尿病视网膜病变的发病机制和防治策略. 眼科新进展, 2022, 42: 505-9
- [14] Yeh PT, Yang CM, Huang JS, et al. Vitreous levels of reactive oxygen species in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2008, 115: 734-7
- [15] Li X, Liu J, Hoh J, et al. Muller cells in pathological retinal angiogenesis. *Transl Res*, 2019, 207: 96-106
- [16] Qin Y, Zhang J, Babapoor-Farrokhran S, et al. PAI-1 is a vascular cell-specific HIF-2-dependent angiogenic factor that promotes retinal neovascularization in diabetic patients. *Sci Adv*, 2022, 8: eabm1896

- [17] Rezzola S, Corsini M, Chiodelli P, et al. Inflammation and N-formyl peptide receptors mediate the angiogenic activity of human vitreous humour in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2017, 60: 719-28
- [18] Feng S, Yu H, Yu Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8546423
- [19] Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95: 803-8
- [20] Sui A, Chen X, Shen J, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 ameliorates retinal neovascularization and leakage by reversing the IL-1 β /IL-18 activation pattern in an oxygen-induced ischemic retinopathy mouse model. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 901
- [21] 田涛, 姚睿, 彭婧利, 等. miR-106调控CC趋化因子配体2对增生型糖尿病视网膜病变中人视网膜微血管内皮细胞增殖、血管生成和炎症反应的影响. *眼科新进展*, 2021, 41: 831-7
- [22] 徐梦乔, 孙晓东. 外泌体与年龄相关性黄斑病变的研究进展. *中华眼科杂志*, 2017, 53: 786-90
- [23] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871: 455-68
- [24] Xu YX, Pu SD, Li X, et al. Exosomal ncRNAs: novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106135
- [25] 姚晓楠, 王良雨, 彭丽俊, 等. microRNAs在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用. *国际眼科杂志*, 2019, 19: 1507-11
- [26] Yang Y, Guo Z, Chen W, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote angiogenesis and growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting E2F2. *Mol Ther*, 2021, 29: 1226-38
- [27] Chen S, Chen X, Luo Q, et al. Retinoblastoma cell-derived exosomes promote angiogenesis of human vesicle endothelial cells through microRNA-92a-3p. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 695
- [28] Li W, Jin LY, Cui YB, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-17-3p ameliorates inflammatory reaction and antioxidant injury of mice with diabetic retinopathy via targeting STAT1. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107010
- [29] Supe S, Upadhy A, Singh K. Role of small interfering RNA (siRNA) in targeting ocular neovascularization: a review. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108329
- [30] Luo Z, Peng W, Xu Y, et al. Exosomal OTULIN from M2 macrophages promotes the recovery of spinal cord injuries via stimulating Wnt/ β -catenin pathway-mediated vascular regeneration. *Acta Biomater*, 2021, 136: 519-32
- [31] Dong X, Lei Y, Yu Z, et al. Exosome-mediated delivery of an anti-angiogenic peptide inhibits pathological retinal angiogenesis. *Theranostics*, 2021, 11: 5107-26
- [32] Gui X, Zhang H, Zhang R, et al. Exosomes incorporated with black phosphorus quantum dots attenuate retinal angiogenesis via disrupting glucose metabolism. *Mater Today Bio*, 2023, 19: 100602
- [33] Pantazi P, Clements T, Venø M, et al. Distinct non-coding RNA cargo of extracellular vesicles from M1 and M2 human primary macrophages. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11: e12293
- [34] Wang Z, Zhao Y, Zhao Y, et al. Exosomes secreted by macrophages upon copper ion stimulation can promote angiogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 123: 111981
- [35] Chen B, Luo L, Wei X, et al. M1 bone marrow-derived macrophage-derived extracellular vesicles inhibit angiogenesis and myocardial regeneration following myocardial infarction via the MALAT1/microRNA-25-3p/CDC42 axis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9959746
- [36] Ding J, Lu G, Nie W, et al. Self-activatable photo-extracellular vesicle for synergistic trimodal anticancer therapy. *Adv Mater*, 2021, 33: e2005562
- [37] Yan C, Zhou QY, Wu J, et al. Csi-let-7a-5p delivered by extracellular vesicles from a liver fluke activates M1-like macrophages and exacerbates biliary injuries. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2102206118
- [38] Qian B, Yang Y, Tang N, et al. M1 macrophage-derived exosomes impair β cell insulin secretion via miR-212-5p by targeting SIRT2 and inhibiting Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway in mice. *Diabetologia*, 2021, 64: 2037-51
- [39] Wang X, Huang R, Lu Z, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages promote apoptosis in lung adenocarcinoma via the miR-181a-5p/ETS1/STK16 axis. *Cancer Sci*, 2022, 113: 986-1001
- [40] Villarreal-Leal RA, Healey GD, Corradetti B. Biomimetic immunomodulation strategies for effective tissue repair and restoration. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179: 113913
- [41] Cao Y, Tu Y, Xiong J, et al. microRNA-15b-5p encapsulated by M2 macrophage-derived extracellular vesicles promotes gastric cancer metastasis by targeting BRMS1 and suppressing DAPK1 transcription. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 152
- [42] Yin Z, Ma T, Huang B, et al. Macrophage-derived exosomal microRNA-501-3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGF β 3-mediated TGF- β signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 310
- [43] Zhang Y, Meng W, Yue P, et al. M2 macrophage-derived extracellular vesicles promote gastric cancer progression via a microRNA-130b-3p/MLL3/GRHL2 signaling cascade. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 134
- [44] Kim H, Wang SY, Kwak G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6: 1900513
- [45] 王雅芝, 陈慧. 外泌体在1型糖尿病中的研究进展. *中国新药与临床杂志*, 2022: 1-12
- [46] Gunassekaran GR, Poongkavithai Vadevoo SM, Baek MC, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137

- [47] Wang X, Ding H, Li Z, et al. Exploration and functionalization of M1-macrophage extracellular vesicles for effective accumulation in glioblastoma and strong synergistic therapeutic effects. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 74
- [48] Ma X, Yao M, Gao Y, et al. Functional immune cell-derived exosomes engineered for the trilogy of radiotherapy sensitization. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2106031
- [49] Kakehashi A, Inoda S, Mameuda C, et al. Relationship among VEGF, VEGF receptor, AGEs, and macrophages in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79: 438-45
- [50] Meng Z, Chen Y, Wu W, et al. Exploring the immune infiltration landscape and M2 macrophage-related biomarkers of proliferative diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 841813
- [51] Xia W, Li C, Chen Q, et al. Intravenous route to choroidal neovascularization by macrophage-disguised nanocarriers for mTOR modulation. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 2506-21