

## 干细胞在角膜修复中的作用

陈虹丽 综述 严晨曦 傅瑶 审校

200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室

通信作者:傅瑶, Email: fuyaofy@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.014

**【摘要】** 角膜位于眼球最外侧,对眼球具有重要的保护作用,是主要屈光介质之一。外伤、炎症、营养不良、先天性疾病、肿瘤、角膜接触镜的使用,以及准分子激光角膜屈光手术的并发症都可能引起角膜损伤。目前,对于严重的角膜损伤仍没有十分理想的治疗方案。近年来,干细胞在该领域取得了许多研究进展,其中角膜上皮干细胞在角膜损伤修复过程中的作用毋庸置疑,但角膜基质干细胞和角膜内皮干细胞在该过程中的作用仍有争议。同时,应用其他来源干细胞诱导分化为角膜干细胞也给移植治疗带来了更多可能。现就干细胞在角膜上皮、基质和内皮损伤修复中的研究进展作一综述。

**【关键词】** 角膜; 干细胞; 角膜上皮细胞; 角膜基质细胞; 角膜内皮细胞; 损伤修复

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81570812、81500765、81600774、81770888)

**Research progress of stem cells in corneal wound healing** Chen Hongli, Yan Chenxi, Fu Yao

Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Fu Yao, Email: fuyaofy@sina.com

**【Abstract】** As the outermost part, cornea plays a critical role in protecting the eyeball and functions as main component of the dioptric media. Trauma, inflammation, malnutrition, inherited diseases, tumors, contact lens problems and complications of refractive surgeries may cause corneal injury. However, there are still no perfect treatments for severe corneal damage. Progresses have been made in the research field of corneal stem cells in recent years. Epithelial stem cells play an important role in corneal wound healing, whereas the contribution of stromal and endothelial stem cells is less studied. Moreover, corneal cells differentiated from alternative cell sources have a brilliant prospect in transplantation. This article reviewed the recent research progress of stem cells in the corneal epithelial, stromal and endothelial wound healing.

**【Key words】** Cornea; Stem cell; Corneal epithelium; Keratocyte; Corneal endothelium; Wound healing

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81570812, 81500765, 81600774, 81770888)

角膜与巩膜共同构成眼球最外层的纤维膜,对眼球起着重要的保护作用。角膜的屈光力占眼总屈光力的 70% ~ 75%。外伤、炎症、营养不良、先天性疾病、肿瘤、角膜接触镜的使用以及准分子激光角膜屈光手术并发症等均可引起角膜损伤。目前,我国供体角膜来源十分有限,对于严重的角膜损伤仍缺少十分理想的治疗方案。近年来,干细胞移植在角膜修复领域取得了许多研究进展。角膜结构上可分为 5 层,包括 3 种细胞,由外至内分别为角膜上皮细胞、角膜基质细胞和角膜内皮细胞 (corneal endothelial cells, CECs)。目前普遍认为,角膜上皮损伤通过上皮细胞迁移和增生进行修复;角膜基质损伤由静止期的角膜细胞在免疫细胞的参与下,转化成为活化的成纤维细胞和肌成纤维母细胞进行修复;角膜内皮损伤主要依靠临近细胞扩张移行和转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ,

TGF- $\beta$ ) 驱动的内皮-间充质转分化进行修复<sup>[1-2]</sup>。其中,角膜上皮干细胞在角膜损伤修复过程中的作用是毋庸置疑的,但角膜基质干细胞和角膜内皮干细胞在该过程中的作用仍有争议。现就干细胞在角膜上皮、基质和内皮损伤修复过程中的研究进展作一综述。

### 1 干细胞与角膜上皮损伤修复

角膜上皮层由 1 层基底细胞和 4 ~ 6 层鳞状非角化上皮细胞构成,其更新依赖于位于角膜-巩膜连接处 Vogt 栅栏区的角膜缘干细胞 (limbal stem cells, LSCs)。目前尚无特异的分子标志物鉴定 LSCs,但仍可根据细胞的群落形成能力、增生潜能、缓慢的细胞周期、某些特异性抗原的表达和终末分化标志物的缺乏对其进行定位和初步鉴定<sup>[1]</sup>。

对于较轻的角膜上皮损伤,主要由受损区周围的上皮细胞进行修复;当角膜上皮形成较大伤口时,启动 LSCs 活化诱导的损伤修复,角蛋白-14 阳性的角膜缘细胞将沿辐射状路径迁移至角膜中心<sup>[3]</sup>。在上皮愈合期间,促进愈合是非常重要的,特别是对于愈合缓慢或不完全患者,如糖尿病患者。研究表明在角膜上皮愈合过程中,角膜缘成纤维细胞中的角质形成细胞生长因子及其在上皮细胞上的受体、胰岛素样生长因子-1 (insulin growth factor-1, IGF-1) 和 IGF-2 及其受体和色素上皮衍生因子、神经保护性细胞因子(如睫状神经营养因子)、免疫调节因子(如白细胞介素 1 受体拮抗剂)以及 Rho 相关蛋白激酶(Rho-associated kinase, ROCK)抑制剂 Y-27632<sup>[7]</sup> 等均有促进角膜损伤修复的作用<sup>[4-6]</sup>,其作用机制可能是抑制 Smad2 表达,从而干扰 TGF- $\beta$  信号转导激活,延缓再上皮化。ROCK 抑制剂也可通过下调 caspase-10 和 caspase-3 来阻断凋亡。

对于较广泛的角膜上皮损伤,如遗传性疾病(如 Stevens-Johnson 综合征)、烧伤、糖尿病、感染和慢性炎症、LSCs 缺陷等导致的部分或全部角膜缘干细胞缺陷(limbal stem cell deficiency, LSCD),目前临床上主要通过自体或异体角膜缘组织或 LSCs 移植治疗<sup>[8]</sup>。除此之外,同种异体移植也应用广泛,但是需要同时联合应用免疫抑制剂<sup>[9]</sup>。1997 年, Pellegrini 等<sup>[10]</sup>提出了另一种治疗 LSCD 的方法,即在体外扩增 LSCs 进行移植。欧盟已许可首个干细胞疗法 Holoclar 治疗中度至重度成年 LSCD 患者。同种异体的 LSCs 培养物也成功应用于临床,且冷冻保存和扩增的 LSCs 培养物的主要组织相容性复合物蛋白表达下调,从而降低了免疫原性,可减轻免疫排斥反应。

自体角膜缘组织块移植需要相对较大的健眼角膜缘组织,存在发生医源性 LSCD 的可能,操作时应谨慎。体外扩增 LSCs 所需的供体组织量较少,但缺点是供体缺乏、细胞传代次数受限、同种异体移植排斥、疾病传播风险增加以及小鼠 3T3 细胞来源的潜在基因和细胞污染。近期, Bobba 等<sup>[11]</sup>通过使用无血清或人血清补充培养基来开发不含其他种属来源物的培养物,并开始探索其他细胞用于替代 LSCs,包括胚胎干细胞、诱导多能干细胞、口腔黏膜上皮细胞、毛囊干细胞、羊膜上皮细胞,以及来自脂肪组织、骨髓、和未成熟牙髓的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)<sup>[12-13]</sup>。将胚胎干细胞和诱导多能干细胞衍生细胞引入临床之前,仍需解决高成本、诱变和肿瘤发生的风险以及不同胚胎干细胞或诱导多能干细胞分化的可重复性等关键问题。相比而言,自体口腔黏膜上皮细胞、毛囊干细胞以及 MSCs 具有更广阔的临床应用前景。

## 2 干细胞与角膜基质层损伤修复

透明的角膜基质主要由角膜基质细胞、规则有序排列的 I 型胶原纤维和细胞外基质组成。角膜基质损伤后组织修复的胶原纤维将失去原先有序的结构,形成瘢痕,影响视力。

近年来研究发现,角膜缘处存在着一群角膜缘基质干细胞,人角膜缘基质干细胞(human corneal stromal stem cells, HCSSCs)的特异性基因包括 *ABCG2*、*BMI1*、*CD166*、*cKIT* 和 *Notch1*,以及角膜早期发育存在的基因 *Pax6* 和 *Six2*。

HCSSCs 经成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)诱导可分化成为角膜基质细胞,此种 HCSSCs 具有多能性,且在特定的培养基中可诱导分化成为非角膜细胞谱系<sup>[14]</sup>。动物实验证实,将 HCSSCs 注射至小鼠角膜基质中可表达人角膜外基质相关蛋白替代小鼠细胞外基质。此外,人中央角膜基质中也能够分离到一类 MSCs,并且人供体角膜中的单核细胞祖细胞(CD133<sup>+</sup>)同样被可诱导分化成为角膜基质细胞(lumican<sup>+</sup>)<sup>[15]</sup>。CSSCs 在体外实验中被用于基质组织工程修复,例如向角膜混浊的 lumican-null 小鼠模型注射分离得到的 HCSSCs 可恢复其基质透明度<sup>[14]</sup>;注射 HCSSCs 可预防纤维化瘢痕形成、促进基质上皮-间充质转化再生,且修复后的结构与未受伤角膜类似<sup>[16]</sup>。这些基质细胞具有抑制中性粒细胞向伤口迁移与组织纤维化的功能,并且有助于增加激光辅助角膜原位磨镶术中人工组织培养的角膜的黏附强度,对于保持移植角膜的完整性具有重要意义<sup>[17-18]</sup>。有报道称 CSSCs 还具有类似免疫赦免的效应,例如将 HCSSCs 注射至小鼠角膜基质不会导致 T 细胞介导的免疫排斥反应,即使出现的短暂性炎症也仅类似于注射产生的炎症反应。

除了上述眼内来源的细胞,身体其他部位获得的 MSCs 在碱烧伤角膜修复模型中也具有显著降低基质新生血管形成与穿透性损伤造成的角膜混浊与炎症的作用<sup>[19]</sup>。有报道称将人脂肪干细胞直接注入活体兔角膜内可存活 12 周以上,且可在体内微环境诱导下向角膜基质细胞转化,表达角膜基质细胞特异性蛋白聚糖 keratocan。通过对小鼠眼损伤模型的研究发现,注射的 MSCs 可分泌高水平的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),抑制成纤维细胞的生成,从而恢复角膜的透明度,同时证实单独应用 HGF 亦可达到相同的效果,这一研究结果为 HGF 制剂替代以往细胞治疗与常规治疗提供了可能。

修复角膜基质瘢痕的常规途径是手术置换瘢痕化的基质,未来有望通过注射干细胞以及眼表应用生长因子改善基质瘢痕情况,进而提高患者的视力。总之,在基质愈合期间,治疗应该注重抑制过度的组织重塑,避免瘢痕形成和角膜混浊发生。角膜缘基质干细胞、角膜基质干细胞和其他 MSCs 对于治疗烧伤、减少穿透性损伤引起的基质纤维化和角膜混浊有着重要意义,HGF 制剂也有望替代以往治疗方法恢复角膜透明度并进入临床试验。

## 3 干细胞与角膜内皮层损伤修复

人角膜透明性的维持需要依赖 CECs 的屏障功能与质子泵功能,且 CECs 的密度须维持在 400 ~ 500 个/mm<sup>2</sup>以上(该临界值因人种、性别、年龄等个体差异而不同)。人 CECs 在体内几乎不增生,主要通过扩张和移行来填补缺损区域。角膜内皮失代偿后临床上必须进行角膜内皮移植治疗,同样面临着供体匮乏的问题。目前主要的解决方法是异体角膜内皮移植。体外试验证实,OptiMEM-I 培养液和 Ham F12/M199 培养液更适合 HCECs 的保存。

影响 CECs 增生的因素有多种<sup>[20]</sup>。体外试验证实,E2F2

异位表达可促进人 CECs 进入 S 期,并显著提高 CECs 密度。TGF- $\beta_2$  与 FGF-2 对 CECs 的迁移具有促进作用,在培养液中加入 TGF- $\beta$  受体选择性抑制剂 SB431542 可有效抑制多次传代后人 CECs 的纤维细胞样变;神经生长因子、表皮生长因子、FGF 等对 CECs 的增生具有促进作用。与上皮细胞相同,ROCK 抑制剂 Y-27632 能显著增强 CECs 的细胞连接、修复损伤,并改变体内外细胞的形态。

人角膜内皮干细胞的存在尚未得到确定。但有体外实验发现,成年人角膜内皮存在能分化成表达 ZO-1 的、呈规则六边形内皮细胞的可传代前体细胞。通过对多种干细胞标志物,包括干细胞标志物 Oct3/4 和 Wnt-1、Pax6、Sox2 及端粒酶及 BrdU 活性的检测发现,在角膜内皮和小梁网交界处存在慢细胞周期及具有高核质比的小细胞,且可分化成表达 ZO-1、呈规则六边形的内皮细胞。对老年人离体角膜内皮的体外培养实验显示,角膜中央、旁中央和周边部的角膜内皮均能分离到前体细胞,但角膜周边部细胞数量显著高于中央部。目前可将这群细胞假定为角膜内皮祖细胞,且参与角膜内皮损伤的修复与人 CECs 的正常更新<sup>[21]</sup>。

研究表明,其他来源的干细胞也具有增强内皮修复和伤口愈合的潜能。例如,将脐带血中分离得到的 MSCs 植入损伤内皮层,可获得内皮表型。将骨髓或脐带血中分离得到的内皮祖细胞植入角膜内皮层损伤后的动物眼前房,不仅可获得内皮表型,还能够显著减轻角膜水肿<sup>[22]</sup>。体外试验中,Hanson 等<sup>[23]</sup>也成功利用人胚胎干细胞衍生出人 CECs。通过使用视黄酸刺激和上调 Wnt- $\beta$ -连环蛋白途径,神经嵴起源的皮肤衍生前体细胞也已成功地分化形成功能性角膜内皮<sup>[24]</sup>。将诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)与 CECs 以及晶状体上皮共培养,可观察到 iPSCs 在形态学上向人 CECs 方向分化<sup>[25]</sup>。CECs 也可由 ESCs 和 iPSCs 通过两步法诱导产生或直接通过抑制 TGF- $\beta$  和 ROCK 信号得到<sup>[26]</sup>。用 25% 小鼠胚胎干细胞条件培养液离体诱导培养 HCECs 可有效促进人 CECs 的增生。用骨髓 MSCs 条件培养液离体诱导培养人 CECs 可通过调节细胞周期蛋白 G1 刺激其增生。将 ESCs 衍生的功能性 CECs 样细胞移植至 CECs 功能障碍的兔眼中,可恢复其角膜透明度<sup>[27]</sup>。上述细胞中 CECs 标志物 AQP1、Na-K-ATPase、VIII 型胶原和 ZO-1 均为高表达,且与 CECs 有类似的基因谱<sup>[28-29]</sup>。

虽然目前在 CECs 增生以及干细胞替代领域取得了许多研究进展,但目前仍存在以下问题:细胞增生潜力低、替代细胞效果不完美、干细胞与生长因子的作用不明确和角膜内皮-间质转化机制不明确等。

#### 4 小结

如何及时、有效地进行角膜修复是重要的临床问题,因此开发新的、有效的治疗方法具有重要意义。近年来,移植 LSCs 组织块或 LSCs 培养得到的细胞膜片治疗 LSCD 已成为常规治疗,自体口腔黏膜上皮细胞膜片移植也在双眼 LSCD 的治疗中有所应用。基质干细胞可减少角膜基质修复过程中的瘢痕形成,但在用于临床之前还需在大型动物模型中进行验证。对于

利用干细胞修复角膜内皮,仍需要更多机制研究以及移植性的实验结果来验证。相信在不久的将来,干细胞技术将在角膜修复领域取得重大突破。

#### 参考文献

- [1] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing [J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 49 : 17 - 45. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2015. 07. 002.
- [2] Saghizadeh M, Kramerov AA, Svendsen CN, et al. Concise review: stem cells for corneal wound healing [J]. Stem Cells, 2017, 35 ( 10 ) : 2105 - 2114. DOI: 10. 1002/stem. 2667.
- [3] Dorá NJ, Hill RE, Collinson JM, et al. Lineage tracing in the adult mouse corneal epithelium supports the limbal epithelial stem cell hypothesis with intermittent periods of stem cell quiescence [J]. Stem Cell Res, 2015, 15 ( 3 ) : 665 - 677. DOI: 10. 1016/j. scr. 2015. 10. 016.
- [4] Jiang Y, Ju Z, Zhang J, et al. Effects of insulin-like growth factor 2 and its receptor expressions on corneal repair [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 ( 9 ) : 10185 - 10191.
- [5] Gao N, Yan C, Lee P, et al. Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea [J]. J Clin Invest, 2016, 126 ( 5 ) : 1998 - 2011. DOI: 10. 1172/JCI85097.
- [6] Yan C, Gao N, Sun H, et al. Targeting imbalance between il-1 $\beta$  and il-1 receptor antagonist ameliorates delayed epithelium wound healing in diabetic mouse corneas [J]. Am J Pathol, 2016, 186 ( 6 ) : 1466 - 1480. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2016. 01. 019.
- [7] Sun CC, Chiu HT, Lin YF, et al. Y-27632, a ROCK inhibitor, promoted limbal epithelial cell proliferation and corneal wound healing [J/OL]. PLoS One, 2015, 10 ( 12 ) : e0144571 [ 2017 - 11 - 03 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144571>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0144571.
- [8] 李颖, 杨磊, 宋艳萍, 等. 角膜基质细胞诱导分化的脂肪间充质干细胞羊膜片移植治疗兔角膜碱烧伤的疗效及其机制 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33 ( 6 ) : 500 - 506. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 06. 004.
- [9] Li Y, Yang L, Song YP, et al. Efficacy and mechanism of rabbit corneal stromal cell-induced adipose-derived mesenchymal stem cell amnion transplantation for corneal alkali burn [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33 ( 6 ) : 500 - 506. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095 - 0160. 2015. 06. 004.
- [10] Zhao Y, Ma L. Systematic review and meta-analysis on transplantation of *ex vivo* cultivated limbal epithelial stem cell on amniotic membrane in limbal stem cell deficiency [J]. Cornea, 2015, 34 ( 5 ) : 592 - 600. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000398.
- [11] Pellegrini G, Lambiase A, Macaluso C, et al. From discovery to approval of an advanced therapy medicinal product-containing stem cells, in the EU [J]. Regen Med, 2016, 11 ( 4 ) : 407 - 420. DOI: 10. 2217/rme-2015-0051.
- [12] Bobba S, Chow S, Watson S, et al. Clinical outcomes of xeno-free expansion and transplantation of autologous ocular surface epithelial stem cells via contact lens delivery: a prospective case series [J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6 : 23 [ 2017 - 11 - 12 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396082/>. DOI: 10. 1186/s13287-015-0009-1.
- [13] Casaroli-Marano RP, Nieto-Nicolau N, Martínez-Conesa EM, et al. Potential role of induced pluripotent stem cells ( ipscs ) for cell-based therapy of the ocular surface [J]. J Clin Med, 2015, 4 ( 2 ) : 318 - 342. DOI: 10. 3390/jcm4020318.
- [14] Ouyang H, Xue Y, Lin Y, et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis [J]. Nature, 2014, 511 ( 7509 ) : 358 - 361. DOI: 10. 1038/nature13465.
- [15] Funderburgh JL, Funderburgh ML, Du Y. Stem cells in the limbal stroma [J]. Ocul Surf, 2016, 14 ( 2 ) : 113 - 120. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2015. 12. 006.
- [16] Veréb Z, Pólska S, Albert R, et al. Role of human corneal stroma-derived mesenchymal-like stem cells in corneal immunity and wound healing [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6 : 26227 [ 2017 - 11 - 20 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872602/>. DOI: 10. 1038/srep26227.
- [17] Basu S, Hertsberg AJ, Funderburgh ML, et al. Human limbal biopsy-

- derived stromal stem cells prevent corneal scarring [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(266) : 266ra172 [2017-11-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4398334/>. DOI:10.1126/scitranslmed.3009644.
- [17] Hertsberg AJ, Shojaaati G, Funderburgh ML, et al. Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3) : e0171712 [2017-11-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171712>. DOI:10.1371/journal.pone.0171712.
- [18] Morgan SR, Dooley EP, Kamma-Lorger C, et al. Early wound healing of laser in situ keratomileusis-like flaps after treatment with human corneal stromal stem cells [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2016, 42(2) : 302-309. DOI:10.1016/j.jcrs.2015.09.023.
- [19] Demirayak B, Yüksel N, Çelik OS, et al. Effect of bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on the natural course of corneal scarring after penetrating injury [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151 : 227-235. DOI:10.1016/j.exer.2016.08.011.
- [20] 朱梦玉, 邵春益, 傅瑶. 角膜内皮细胞再生研究新进展 [J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2014, 4(2) : 116-121. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2014.02.007.
- Zhu MY, Shao CY, Fu Y. Research progress on corneal endothelial cells regeneration [J]. *Chin J Cell Stem Cell (Electronic Edition)*, 2014, 4(2) : 116-121. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2014.02.007.
- [21] de Araujo AL, Gomes JÁ. Corneal stem cells and tissue engineering: Current advances and future perspectives [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(5) : 806-814. DOI:10.4252/wjsc.v7.i5.806.
- [22] Shao C, Chen J, Chen P, et al. Targeted transplantation of human umbilical cord blood endothelial progenitor cells with immunomagnetic nanoparticles to repair corneal endothelium defect [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(6) : 756-767. DOI:10.1089/scd.2014.0255.
- [23] Hanson C, Arnarsson A, Hardarson T, et al. Transplanting embryonic stem cells onto damaged human corneal endothelium [J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(8) : 127-132. DOI:10.4252/wjsc.v9.i8.127.
- [24] Inagaki E, Hatou S, Higa K, et al. Skin-derived precursors as a source of progenitors for corneal endothelial regeneration [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3) : 788-798. DOI:10.1002/sctm.16-0162.
- [25] Chen P, Chen JZ, Shao CY, et al. Treatment with retinoic acid and lens epithelial cell-conditioned medium *in vitro* directed the differentiation of pluripotent stem cells towards corneal endothelial cell-like cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2) : 351-360. DOI:10.3892/etm.2014.2103.
- [26] Zhao JJ, Afshari NA. Generation of human corneal endothelial cells via *in vitro* ocular lineage restriction of pluripotent stem cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15) : 6878-6884. DOI:10.1167/iovs.16-20024.
- [27] Zhang K, Pang K, Wu X. Isolation and transplantation of corneal endothelial cell-like cells derived from *in-vitro*-differentiated human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(12) : 1340-1354. DOI:10.1089/scd.2013.0510.
- [28] Song Q, Yuan S, An Q, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells to corneal endothelial cell-like cells: a transcriptomic analysis [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151 : 107-114. DOI:10.1016/j.exer.2016.08.004.
- [29] McCabe KL, Kunzevitzky NJ, Chiswell BP, et al. Efficient generation of human embryonic stem cell-derived corneal endothelial cells by directed differentiation [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12) : e0145266 [2017-11-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686926/>. DOI:10.1371/journal.pone.0145266.

(收稿日期:2018-04-13 修回日期:2018-09-04)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ :  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ )
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)