

## 间充质干细胞治疗早期糖尿病视网膜病变研究进展

陈莉 综述 陈松 审校

300020 天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所

通信作者:陈松, Email: chensong20@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.020

**【摘要】** 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的主要并发症之一,其病变主要包括微血管病变和神经元功能的损害。治疗早期 DR 的研究从未间断,包括药物、生物制剂等,其中间充质干细胞(MSCs)作为一种具有广阔应用前景的组织工程细胞得到越来越多的关注。MSCs 具有多向分化及免疫调节等能力, MSCs 治疗 DR 可能有多种机制,通过 MSCs 体外培养和动物体内实验的研究发现,不同途径移植 MSCs 对 DR 进行早期干预后,其对 DR 的抗炎及神经保护等作用可改善 DR 视网膜功能,延缓 DR 的发展。就研究进展作一综述。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 间充质干细胞; 移植途径; 治疗; 综述

**基金资助:** 天津市科技计划项目(13ZCZDSY01500)

**Research progress of mesenchymal stem cells for the treatment of diabetic retinopathy** Chen Li, Chen Song  
Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical university, Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Institute of Ophthalmology, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Chen Song, Email: chensong20@hotmail.com

**[Abstract]** Diabetic retinopathy (DR) is one of the major complications of diabetes. It includes microvascular disease and neuronal function change. For the early treatment of DR, there are a variety of drugs and biologic preparations, including mesenchymal stem cells (MSCs). As a kind of tissue engineering cell, it has broad prospects and gradually receives increasing attention. MSCs have strong ability of multi-directional differentiation and immune-regulation. Treating DR by MSCs may have a variety of mechanisms. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of DR have been confirmed. According to the studies of MSCs *in vitro* and *in vivo* experiments. The researchers found that different MSCs transplantation approaches can improve retinal function in early DR and delay the development of DR. This paper was to a review on the research progress.

**[Key words]** Diabetic retinopathy; Mesenchymal stem cells; Transplantation pathway; Treatment; Review

**Fund program:** Tianjin Science and Technology Project of China (13ZCZDSY01500)

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的主要并发症之一,已成为全球致盲的主要原因之一。DR 以视网膜血管和神经元功能损害为特征性的病变,早期即可出现毛细血管内皮细胞的凋亡、周细胞的减少和无细胞毛细血管的形成等血管损害<sup>[1-2]</sup>。目前,针对不同时期 DR 的治疗包括激光光凝、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)玻璃体腔注射、药物、玻璃体视网膜手术及联合治疗等,但激光治疗是有损伤的,部分患者还可能会出现视力下降、视野损害;重复注射抗 VEGF 药物费用高,且会对视网膜神经细胞造成不同程度的毒性作用及其他不良反应<sup>[3]</sup>;而 DR 发展至增生期,即使行 VRS,视网膜的功能也已形成不可逆转的损害。近年体外和动物实验显示,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)对早期 DR 的病理改变有明显的影

### 1 MSCs 的概况

MSCs 是一种具有广泛临床应用前景的干细胞,它来源于发育早期的中胚层,首次得到的 MSCs 是从人骨髓中分离获得的,随着研究的深入,脂肪、骨膜、肌肉、皮肤、骨小梁、关节软骨、脐带血中也存在 MSCs,其功能特性也有所不同<sup>[4-8]</sup>。

MSCs 主要具有以下优点:(1)多向分化的能力 MSCs 能够向着中胚层系统进行分化,如骨骼、软骨和脂肪细胞等,也能向着外胚层系统以及内胚层系统分化,如神经元、上皮组织和肌肉、肝实质细胞等<sup>[9-10]</sup>。(2)迁移能力 MSCs 能够从血液中迁移到受损组织,并进行扩增、分化,完成受损组织的修复和再生。郑飞等<sup>[11]</sup>研究发现, MSCs 通过分泌基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)提高人脐静脉内皮细胞的

迁移和黏附力。研究发现补体 1q 通过化学诱导 SDF-1 参与 MSCs 的迁移过程,此外,SDF-1 的同族受体趋化因子受体 4 (chemokine receptor-4, CXCR4) 在 MSCs 通过血管内皮迁移中也发挥着重要作用<sup>[12-13]</sup>。(3)免疫调节能力 MSCs 具有较低的免疫原性,能够逃避宿主的免疫反应,其机制可能为未分化的 MSCs 能够表达高水平的主要组织相容性复合体 Ib (major histocompatibility complex Ib, MHC-Ib),从而发挥免疫调节以保护异源组织免受宿主免疫系统的排斥<sup>[14-15]</sup>。(4)营养作用 MSCs 通过分泌多种营养因子对受损组织及细胞进行修复和再生,增强移植物的存活率和功能。研究表明, MSCs 通过分泌神经生长因子或发挥神经分化潜能,成为亨廷顿病、帕金森病等脑部疾病治疗的首选<sup>[16-17]</sup>。研究表明,脂肪源性 MSCs (adipose derived MSCs, AMSCs) 可挽救丝裂霉素处理致死的 ARPE19 细胞,提示 AMSCs 除了分化为视网膜细胞外,还可能通过自身分泌生长因子作用保护 ARPE19 细胞<sup>[18]</sup>。(5)基因工程载体的作用 MSCs 增殖能力很强且具有向损伤部位趋化的作用,因此是一种优良的基因靶向治疗载体,可作为基因治疗的载体<sup>[19-20]</sup>。

## 2 MSCs 治疗 DR 的可能作用机制

### 2.1 抗炎及免疫调节作用

DR 早期的病理特点是微血管的损害以及视网膜神经细胞和 Müller 细胞出现凋亡。白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 一直被认为是主要的促炎因子<sup>[21]</sup>。IL-1 $\beta$  等炎性介质在葡萄糖诱导视网膜毛细血管凋亡中起重要作用。IL-1 $\beta$  的上调会引起血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 损伤,这直接导致 DR 黄斑水肿<sup>[22-23]</sup>。研究发现抑制炎性因子 IL-1 $\beta$  等可减轻 DR 视网膜毛细血管 BRB 的损伤<sup>[24-25]</sup>。研究表明骨髓源性 MSCs (bone marrow derived MSCs, BMMSCs) 可有效抑制活化的 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞和 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞的增生<sup>[26]</sup>。BMMSCs 可影响外周血单个核细胞分化为树突状细胞,抑制内吞作用和产生 IL-12,且降低树突状细胞分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),从而抑制树突状细胞的免疫能力<sup>[27]</sup>。BMMSCs 还能够抑制自然杀伤细胞的细胞毒性,减少了其分泌的细胞因子,如  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), IL-10 和 TNF- $\alpha$  等<sup>[28-29]</sup>。因此, MSCs 对免疫系统内的 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、自然杀伤淋巴细胞等产生抑制作用,从而延缓 DR 进展<sup>[30]</sup>。

### 2.2 向神经样细胞分化

研究显示,在 DR 过程中有神经元的凋亡、神经胶质细胞功能障碍及视觉电生理等改变且先于视网膜血管病变<sup>[31]</sup>。Barber<sup>[32]</sup>通过视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 研究发现, DR 早期视网膜血管系统出现损害前即出现神经元功能紊乱。Giove 等<sup>[33]</sup>研究发现, DR 早期神经元轴突处一氧化碳大量增加,可能是引起神经元死亡的主要原因。Woodbury 等<sup>[34]</sup>首次确定 BMMSCs 能够在体外分化为神经元样表型的细胞,并且也证实人类 BMMSCs 同样具有向神经元分化的能力。随后 Yu 等<sup>[35]</sup>通过细胞联合培养法在体外联合培养 MSCs 和视网膜神

经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs), 发现 BMMSCs 能够促进 RGCs 存活和轴突外生。Jin 等<sup>[36]</sup>采用化学诱导法在体外用牛磺酸和内皮生长因子 (endothelial growth factor, EGF) 体外诱导 MSCs, 证实 MSCs 可向着视网膜神经节细胞和视紫质阳性细胞分化。

### 2.3 营养作用

MSCs 在一定的微环境下不仅可以分化为视神经细胞,同时 MSCs 可以分泌神经生长因子和表达的一些特异性受体而实现 DR 的神经保护作用<sup>[37]</sup>。Amhold 等<sup>[38]</sup>提出, MSCs 可以分泌一些保护性因子,促进光感受器细胞的存活。Li 等<sup>[39]</sup>将 BMMSCs 注入鼠玻璃体腔,发现部分 BMMSCs 进入神经节细胞层,2 周或 4 周时检测到 BMMSCs 表达神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 和多种神经生长因子,提示 BMMSCs 对视网膜和视神经疾病具有神经保护作用。

### 2.4 基因工程载体的作用

MSCs 通过基因工程加工后,能够作为基因载体表达研究所需的基因。有研究者将人 VEGF165 基因转染至 BMMSCs 后,细胞在不影响生长和扩增的同时,能够高表达人 VEGF165,由此证明 MSCs 适合进行基因转染<sup>[40]</sup>。血管生成素-1 具有稳定血管结构、降低血管渗透性、促进成熟血管形成的作用<sup>[41]</sup>。侯阳等<sup>[42]</sup>通过血管生成素-1 重组质粒转染大鼠 BMMSCs 细胞株,与恒河猴脉络膜-视网膜内皮细胞 (rhesus chorioretinal vascular endothelial cells, RF/6A) 共培养,观察其对高糖环境中的 RF/6A 损伤的保护作用,其机制可能与 P-PKB 表达上调有关,从而为 DR 的进一步治疗提供理论基础。

### 2.5 其他

研究证实,人脐带 MSCs (human umbilical MSCs, hUCMSCs) 能够在体外分化为成熟的胰岛样细胞簇,移植入糖尿病模型鼠后,血内胰岛素水平显著提高,血糖水平显著下降<sup>[43-44]</sup>。

## 3 MSCs 干预早期 DR 的实验研究

MSCs 干预早期 DR 大多数为实验研究,其研究的主要途径有静脉注射途径、玻璃体腔移植及视网膜下注射途径等。

### 3.1 静脉注射途径移植 MSCs

在实验研究中,静脉注射途径是采用较多的一种移植方式,静脉注射途径对实验动物损伤较小且操作简便,多采用尾静脉注射。Yang 等<sup>[45]</sup>将人 AMSCs 经尾静脉注入链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,可降低血糖,定量检测出 BRB 的渗透性降低,胶质细胞原纤维酸性蛋白和视紫质表达增多,推测其原因可能是 AMSCs 可能通过旁分泌某些细胞因子以及分化成光感受器或类胶质细胞改善 BRB 的完整性,从而延缓或逆转 DR 的发生和发展。利焕廉等<sup>[46]</sup>通过尾静脉注射 BMMSCs 探讨其对 DR 大鼠血糖及视网膜功能的影响,认为 BMMSCs 可降低 DR 大鼠的血糖水平,使早期受损的 BRB 得到一定程度的修复,其机制可能与分化形成的小胶质细胞的功能有关。Zhou 等<sup>[47]</sup>采用尾静脉注射 BMMSCs,观察 DR 大鼠血糖变化、BRB 功能及间充质干细胞在视网膜中的分化,结果证实 BMMSCs 能够向光感受器及胶质细胞分化,可以有效改善 BRB 功能,血糖水平也明显

下降。

### 3.2 玻璃体腔注射途径移植 MSCs

经玻璃体腔注射途径移植 MSCs 采用的是局部治疗的一种方式,有研究表明,尾静脉或玻璃体腔注射 hUCMSCs 均可改善 DR 视网膜功能,增加脑源性神经营养因子的表达,其中玻璃体腔注射效果更佳<sup>[48]</sup>。研究表明,糖尿病大鼠玻璃体腔移植不同浓度 hUCMSCs 后观察视网膜功能及视网膜神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达情况,进一步证明玻璃体腔注射 hUCMSCs 可改善 DR 的视网膜功能,增加 NGF 的表达,改善视网膜功能,且高浓度 hUCMSCs( $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ )对 DR 的保护效果要优于低浓度 hUCMSCs( $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ )的效果<sup>[49]</sup>。Scalinci 等<sup>[50]</sup>将人 UC MSCs 注入链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠玻璃体腔后,发现治疗组的玻璃体腔和视网膜中的脑源性神经营养因子、成纤维细胞生长因子、NGF 等神经营养因子的含量显著升高,而 VEGF 和促炎症反应因子含量与 DR 进程负相关,由此提示 UC MSCs 移植到糖尿病大鼠玻璃体腔后能够存活、迁移并整合到受损的视网膜上,可以在视网膜中有效发挥神经保护和抗炎作用,即对 DR 进行治疗。

### 3.3 视网膜下注射途径移植 MSCs

多数 MSCs 体外移植治疗视网膜疾病研究的途径是利用分离培养的 MSCs 经视网膜下腔注射。视网膜下腔移植通常是在光学显微镜下使用微型刀片在视网膜赤道部做一小切口,然后用带 30G 号针头的微量注射器穿巩膜、脉络膜进入视网膜下腔,注入 5  $\mu$ l 细胞悬液<sup>[51]</sup>。研究表明,在同等条件下,通过视网膜下腔移植的细胞与玻璃体腔移植相比,显示了更好的迁移能力,可能是由于视网膜内界膜的限制,影响了在玻璃体腔的细胞向视网膜的迁移,但是视网膜下腔移植的损伤较大,操作不慎易造成视网膜脱离,临床应用存在风险。Wang 等<sup>[52]</sup>利用 RCS 鼠的 MSCs 分别通过尾静脉和视网膜下腔途径对同基因鼠进行注射后,在不同时相进行光感细胞血管功能形态学方面的检查,发现视网膜下腔注射后可以很大程度上挽救视网膜的形态和功能,而经尾静脉注射可对整个视网膜的光感细胞有挽救作用,因此认为 2 条途径结合则可以同时挽救光感细胞和视觉功能。

### 3.4 其他移植方式

其他移植方式还有球后注射和腹腔内注射。Liu 等<sup>[53]</sup>对 9 例 DR 患者球后注射地塞米松 2 mg、脐带间充质干细胞悬液 0.15 ml,7 例患者视力提高了 0.2~0.5,出血灶、渗出也有不同程度的吸收。在国内外研究中,腹腔内注射途径很少被采用。Zhao 等<sup>[54]</sup>研究比较 BMSCs 经静脉、肝内和腹腔内注射防止肝纤维化的治疗效果,结果表明静脉内注射与腹腔内及肝内注射相比,提供了最有效的治疗,而腹腔内注射方式并不能有效地改善肝功能及防止肝纤维化,而经腹腔内注射移植 MSCs 防治 DR 有关的实验研究很少,在腹腔内注射途径中, MSCs 到达损伤部位路线复杂,且治疗效果并不优于其他移植途径,所以腹腔内注射方式较少受到研究者关注。

## 4 展望

MSCs 治疗有可能挽救早期 DR 受损的视网膜,有助于防

止病情的进一步恶化。MSCs 取材方便,啮齿类 BMSCs 是研究最多的 MSCs,人脐带来源广泛,且 MSCs 含量丰富,在今后的研究中,还需要进一步研究人 MSCs 向视网膜细胞的分化潜能。但 MSCs 缺乏特异标志物, MSCs 在体内并无公认的免疫表型,研究者很难在体内识别、追踪、评估 MSCs 特征表型<sup>[55]</sup>,虽然一些动物实验显示结果较好,然而进入眼内的最佳、最安全的给药途径还不确定,且其最佳取材时间、MSCs 移植的数量、体外培养时间、体外培养周期等尚缺乏金标准,仍需进一步研究 MSCs 在 DR 受损视网膜功能修复的证据及长期安全性的观察。

## 参考文献

- [1] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease [J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2401-2411. DOI:10.2337/db05-1635.
- [2] Behl Y, Krothapalli P, Desta T, et al. FOXO1 plays an important role in enhanced microvascular cell apoptosis and microvascular cell loss in type 1 and type 2 diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 917-925. DOI:10.2337/db08-0537.
- [3] 许艳, 陈松. 玻璃体腔重复注射 bevacizumab 对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜的毒性观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2011, 27(3): 240-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2011.03.010.
- [4] Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, et al. Retinal neurodegeneration; early pathology in diabetes [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2000, 28(1): 3-8. DOI:10.1046/j.1442-9071.2000.00222.x.
- [5] Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2 Akita-diabetic mouse retinas [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(7): 3143-3150. DOI:10.1167/iovs.05-1376.
- [6] Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6): 2635-2642. DOI:10.1167/iovs.07-0683.
- [7] Kern TS, Miller CM, Du Y, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology [J]. *Diabetes*, 2007, 56(2): 373-379. DOI:10.2337/db05-1621.
- [8] Alvarez Y, Chen K, Reynolds AL, et al. Predominant cone photoreceptor dysfunction in a hyperglycaemic model of non-proliferative diabetic retinopathy [J]. *Dis Model Mech*, 2010, 3(3-4): 236-245. DOI:10.1242/dmm.003772.
- [9] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147. DOI:10.1126/science.284.5411.143.
- [10] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [J]. *Nature*, 2002, 418(6893): 41-49. DOI:10.1038/nature00870.
- [11] 郑飞, 李霞, 张蕾, 等. 间充质干细胞条件培养液对人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和粘附的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(1): 154-158. DOI:1009-2137(2012)01-0154-05.
- [12] Qiu Y, Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord blood migrate in response to complement C1q [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(3): 285-295. DOI:10.3109/14653249.2011.651532.
- [13] Chamberlain G, Smith H, Rainger GE, et al. Mesenchymal stem cells exhibit firm adhesion, crawling, spreading and transmigration across aortic endothelial cells: effects of chemokines and shear [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25663. [2011-01-13]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0025663>. DOI:10.1371/journal.pone.0025663.
- [14] Huang XP, Sun Z, Miyagi Y, et al. Differentiation of allogeneic mesenchymal stem cells induces immunogenicity and limits their long-term benefits for myocardial repair [J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2419-2429. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955971.
- [15] Chen PM, Yen ML, Liu KJ, et al. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells [J]. *J Bio*

- Sci, 2011, 18 (16) : 1-11. DOI:10.1186/1423-0127-18-49.
- [16] Lin YT, Chern Y, Shen CK, et al. Human mesenchymal stem cells prolong survival and ameliorate motor deficit through trophic support in Huntington's disease mouse models [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (8) : e22924 [2016-01-22]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022924>. DOI: 10.1371/journal.pone.0022924.
- [17] Moloney TC, Rooney GE, Barry FP, et al. Potential of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for delivery of neurotrophins to the Parkinsonian rat brain [J]. *Brain Res*, 2010, 1359 : 33-43. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.040.
- [18] Singh AK, Srivastava GK, Garcia-Gutierrez MT, et al. Adipose derived mesenchymal stem cells partially rescue mitomycin C treated ARPE19 cells from death in co-culture condition [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28 (12) : 1577-1583.
- [19] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8 (4) : 315-317. DOI:10.1080/14653240600855905.
- [20] Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. MSCs: biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10 (1) : 93-103. DOI:10.1016/j.arr.2010.08.005.
- [21] Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88 (10) : 1343-1347. DOI:10.1136/bjo.2003.038133.
- [22] Voronov E, Carmi Y, Apte RN. The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis [J]. *Front Physiol*, 2014, 5 : 114. DOI: 10.3389/fphys.2014.00114.
- [23] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30 : 343-358. DOI:10.1016/j.pretyeres.2011.05.002.
- [24] Jousseaume AM, Doehmen S, Le ML, et al. TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 (151) : 1418-1428.
- [25] Vincent JA, Mohr S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1beta signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (1) : 224-230. DOI:10.2337/db06-0427.
- [26] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli [J]. *Blood*, 2002, 99 (10) : 3838-3843. DOI:10.1182/blood.V99.10.3838.
- [27] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 [J]. *Blood*, 2009, 113 (26) : 6576-6583.
- [28] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, 105 (4) : 1815-1822. DOI:10.1182/blood-2004-04-1559.
- [29] Tomchuck SL, Zvezdaryk KJ, Coffelt SB, et al. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses [J]. *Stem Cells*, 2008, 26 (1) : 99-107. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0563.
- [30] Chen PM, Yen ML, Liu KJ, et al. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2011, 18 : 49 [2015-11-05]. <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-18-49>. DOI:10.1186/1423-0127-18-49.
- [31] 梁紫岩, 张卯年, 魏世辉. 糖尿病早期视网膜神经组织病理学改变研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2007, 13 (3) : 270-272. DOI: 1006-9771 (2007)03-0270-03.
- Liang ZY, Zhang MN, Wei SH. Neuronal and glial dysfunction before diabetic retinopathy (review) [J]. *Chin J Rehabilitation Theory Practice*, 2007, 13 (3) : 270-272. DOI:1006-9771 (2007)03-0270-03.
- [32] Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27 (2) : 283-290. DOI:10.1016/S0278-5846(03)00023-X.
- [33] Giove TJ, Deshpande MM, Gagen CS, et al. Increased neuronal nitric oxide synthase activity in retinal neurons in early diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 2249-2258.
- [34] Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 61 (4) : 364-370. DOI:10.1002/1097-4547 (20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C.
- [35] Yu K, Ge J, Summers JB, et al. TSP-1 Secreted by bone marrow stromal cells contributes to retinal ganglion cell neurite outgrowth and survival [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3 (6) : e2470 [2016-01-22]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002470>. DOI: 10.1371/journal.pone.0002470.
- [36] Jin W, Xing YQ, Yang AH. Epidermal growth factor promotes the differentiation of stem cells derived from human umbilical cord blood into neuron-like cells via taurine induction in vitro [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2009, 45 (7) : 321-327. DOI:10.1007/s11626-009-9184-7.
- [37] Pisati F, Bossolasco P, Meregalli M, et al. Induction of neurotrophin expression via human adult mesenchymal stem cells; implication for cell therapy in neurodegenerative diseases [J]. *Cell Transplant*, 2007, 16 (1) : 41-45.
- [38] Amhold S, Heiduschka P, Klein H, et al. Adenovirally transduced bone marrow stromal cells differentiate into pigment epithelial cells and induce rescue effects in RCS rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (9) : 4121-4129. DOI:10.1167/iovs.04-1501.
- [39] Li N, Li XR, Yuan JQ. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/reperfusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247 (4) : 503-514. DOI: 10.1007/s00417-008-1009-y.
- [40] Liang W, Cai Q. Transfection of human vascular endothelial growth factor 165 gene into rat bone marrow mesenchymal stem cells in vitro [J]. *Chin J Reparative Reconstructive Surg*, 2011, 25 (11) : 1383-1388.
- [41] Reiss Y, Knedla A, Tal AO. Switching of vascular phenotypes within a murine breast cancer model induced by angiopoietin-2 [J]. *J Pathol*, 2009, 217 (4) : 571-580. DOI:10.1002/path.2484.
- [42] 侯阳, 李福智, 左中夫, 等. pEGFP/Ang-1 转染 BMSCs 对高糖环境中 RF/6A 细胞的保护作用 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14 (5) : 807-810. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.05.
- Hou Y, Li FZ, Zuo ZF, et al. pEGFP/Ang-1 transfected BMSCs attenuates glucose-damaged RF/6A cells [J]. *Int Eye Sci*, 2014, 14 (5) : 807-810. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.05.
- [43] Chao KC, Chao KF, Fu YS, et al. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3 (1) : e1451 [2016-01-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001451>. DOI:10.1371/journal.pone.0001451.
- [44] Tsai PJ, Wang HS, Shyr YM, et al. Transplantation of insulin-producing cells from umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of streptozotocin-induced diabetic rats [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2012, 19 (5) : 47 [2016-01-05]. <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-19-47>. DOI:10.1186/1423-0127-19-47.
- [45] Yang Z, Li K, Yan X, et al. Amelioration of diabetic retinopathy by engrafted human adipose-derived mesenchymal stem cells in streptozotocin diabetic rats [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (10) : 1415-1422. DOI:10.1007/s00417-010-1384-z.
- [46] 利焕廉, 周金文, 蔡晓华. 骨髓间充质干细胞对糖尿病视网膜病变大鼠血糖及视网膜功能影响 [J]. *现代仪器与医疗*, 2014, 20 (2) : 31-34. DOI:10.11876/mim201402009.
- Li HL, Zhou JW, Cai XH. Study the differentiated features and function of mesenchymal stem cells in rat model with diabetic retinopathy [J]. *Med Instru Med Treat*, 2014, 20 (2) : 31-34. DOI:10.11876/mim201402009.
- [47] Zhou JW, Zuo W, Li HL. Effects of mesenchymal stem cells on diabetic retinopathy in rat model of blood retinal barrier [J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2014, 23 : 10-12. DOI:1673-2197 (2014)23-0010-02.
- [48] 毕雪, 陈松. 不同途径移植人脐带间充质干细胞影响糖尿病视网膜病变发展的实验研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30 (2) : 166-170. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.02.012.
- [49] Kong JH, Zheng D, Chen S, et al. A comparative study on the transplantation of different concentrations of human umbilical mesenchymal cells into diabetic rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8 (2) : 257-262. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.08.
- [50] Scalinci SZ, Scorolli L, Corradetti G, et al. Potential role of intravitreal

- human placental stem cell implants in inhibiting progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: neuroprotective growth factors in the vitreous [J]. Clin Ophthalmol, 2011, 5 : 691 - 696. DOI: 10. 2147/OPHT. S21161.
- [51] Zhang KJ, Liu XZ, Hou Y. Application of induced differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to retinal diseases [J]. J Clin Rehabilitative Tissue Engineering Res, 2010, 14 (49) : 9281 - 9285. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8225. 2010. 037.
- [52] Wang S, Lu B, Tian C, et al. Syngeneic mesenchymal stem cells rescue vision and vascular pathology in a rodent model of retinal degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (13) : 691 - 696.
- [53] Liu YF, Shi J, Cui Q, et al. Retrobulbar injection of umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of diabetic retinopathy: nursing care [J]. J Nursing Sci, 2013, 28 (7) : 32 - 33. DOI: 10. 3870/hlxz. 2013. 14. 032.
- [54] Zhao W, Li JJ, Cao DY, et al. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (10) : 1048 - 1058. DOI: 10. 3748/wjg. v18. i10. 1048.
- [55] Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns [J]. Ageing Res Rev, 2011, 10 (1) : 93 - 103. DOI: 10. 1016/j. arr. 2010. 08. 005.

(收稿日期: 2016-03-02)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

## · 临床经验 ·

## 孔源性视网膜脱离患者远期视力与黄斑中心凹下脉络膜厚度的相关性研究

沈鸿波

471000 洛阳博爱眼科医院

通信作者: 沈鸿波, Email: shhb0423@163.com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 07. 021

视网膜脱离是视网膜神经上皮层与色素上皮层之间发生的脱离, 根据病因可分为孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD)、渗出性视网膜脱离和牵拉性视网膜脱离<sup>[1]</sup>。其中 RRD 最为多见, 其临床治疗以手术为主, 术后解剖复位率可达 90% 以上<sup>[2]</sup>。但临床工作中发现, 部分 RRD 患者术后即使达到了裂孔闭合及视网膜解剖复位, 视力却无明显改善。目前普遍认为, 影响 RRD 术后视力恢复的主要因素是累及黄斑区的 RRD 引起黄斑部结构的改变, 而黄斑中心凹下脉络膜对视力的影响因素尚未完全阐明。OCT 具有无创性、分辨率高、穿透力强、灵敏度高的特点, 且易对较小的组织结构改变成像。增强深部成像频谱 OCT (enhanced depth imaging spectral-domain OCT, EDI SD-OCT) 是在传统 SD-OCT 的基础上发展的新的诊断技术, 其联合眼球追踪和图像降噪技术可较清晰地显示全层脉络膜影像<sup>[3-4]</sup>, 适合术后定期随访。本研究采用 EDI SD-OCT 观察视网膜复位术后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) < 0. 3 的患者黄斑中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT), 探讨 SFCT 对视力恢复的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 10 月在洛阳博爱眼科医院接受巩膜扣带术治疗的 RRD 患者 38 例 38 眼的临床资料, 其中男 23 例, 女 15 例; 年龄 23 ~ 72 岁, 平均 (47. 6 ± 12. 4) 岁; 患者病程 10 ~ 37 d, 平均 12 d; 均为单眼患病, 其中右眼 13 眼, 左眼 25 眼; 有晶状体眼 24 眼, 人工晶状体眼 14 眼。患眼平均眼轴长度为 (23. 22 ± 1. 30) mm, 屈光度为 (-0. 892 ± 2. 90) D。患眼扩瞳后三面镜检查眼底可发现原发裂孔。患者视网膜脱离特点: (1) 根据 1983 年国际视网膜协会的增生性玻璃体视网膜病变分级标准<sup>[5]</sup>进行分级, 29 眼为 B 级, 7 眼为 C1

级, 2 眼为 C2 级。(2) RRD 范围 OCT 检查显示患者 RRD 均波及黄斑区, 30 眼为上半部 RRD, > 2 个象限, 8 眼 ≤ 1 个象限。(3) 视网膜裂孔情况 马蹄形裂孔 20 眼, 圆形裂孔 8 眼, 锯齿缘截离 4 眼, 平坦部裂孔 6 眼。

**1.2 病例入选与排除标准** 入选标准: 单眼患病; 接受巩膜扣带术治疗, 且术后 OCT 显示视网膜均成功复位, 随访期 6 ~ 12 个月, 末次随访患眼 BCVA < 0. 3 者; 无糖尿病视网膜病变、青光眼、弱视患者。排除标准: 有其他眼部手术、外伤史或合并有糖尿病等系统性疾病患者; 复发性 RRD; 不能配合进行眼底 OCT 扫描者。

**1.3 方法** 患眼均由同一手术医师行巩膜外扣带术+冷凝+玻璃体腔注气术, 术中自角膜缘环形 360° 剪开球结膜, 分离筋膜, 暴露巩膜, 于脱离的视网膜隆起最高点对应的巩膜外用尖刀片做一约 1 mm 的放液口, 放出视网膜下积液, 间接检眼镜下冷凝封闭裂孔, 对 17 眼马蹄形裂孔用硅胶海绵行放射状加压, 21 眼小圆孔行平行加压, 确认加压嵴在位, 联合玻璃体内注入 C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 气体, 指测眼压为 T<sub>n+1</sub> 后缝合球结膜, 结膜下注射万古霉素+地塞米松 1 ml, 结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏, 包扎。

**1.4 术后检查** 术后随访 12 个月, 于术前及术后每个月定期复查 BCVA 和眼压, 行裂隙灯三面镜检查及, 由同一位技师行频域 OCT 扫描检查, 以末次随访的结果纳入统计。采用国际标准视力表检查视力, BCVA 为数字/30 cm 者记为 2. 8, 0. 25 者记为 4. 4。EDI SD-OCT 检查时应用 EDI 高清黄斑线扫描模式, 开启眼位跟踪方式以避免患者眼动影响结果的判定。获取穿过黄斑中心凹横向切面图像进行黄斑中心凹形态学分析及 SFCT 测量, 以黄斑中心凹下视网膜色素上皮层到巩膜内层的垂直距离定义为 SFCT。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。