

## 视网膜色素上皮细胞移植研究进展及存在的问题

李腾 综述 陈晓冬 审校

西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室 陕西省眼科疾病临床医学研究中心 西北大学附属第一医院 西北大学 710002

通信作者:陈晓冬,Email:cx390203850@163.com

**【摘要】** 近年来,视网膜色素上皮(RPE)细胞移植在治疗年龄相关性黄斑变性等疾病方面取得了一些进展。移植细胞根据来源和类型分为自体 RPE 细胞、自体虹膜色素上皮细胞、异体胎儿 RPE 细胞、异体成人 RPE 细胞、胚胎干细胞衍生的 RPE 细胞、诱导多能干细胞衍生的 RPE 细胞;根据移植方式分为 RPE 细胞悬液移植和 RPE 细胞片移植。自体 RPE 细胞和虹膜色素上皮细胞因其取材受限等缺点,相关研究已减少。胎儿 RPE 细胞具有低免疫原性,并能产生大量供体 RPE 细胞,是理想的移植细胞来源;胚胎干细胞和诱导多能干细胞衍生的 RPE 细胞具有致畸性和基因不稳定性风险。未来可能建立移植细胞的综合评价体系,以筛选出相对合适的供体细胞。本文主要回顾了近年来 RPE 细胞移植相关的实验研究、临床移植的效果及所存在的问题。

**【关键词】** 视网膜色素上皮细胞;干细胞;移植;年龄相关性黄斑变性

**基金项目:** 陕西省自然科学基金面上项目(2018JM7040);西安市科技计划项目[20YXXJ008(4)]

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190820-00356

### Research progress and problems of retinal pigment epithelium transplantation

Li Teng, Chen Xiaodong

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Shaanxi Ophthalmological Institute, Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology, Shaanxi Clinical Research Center for Ocular Diseases, First Affiliated Hospital of Northwestern University, Northwestern University, Xi'an 710002, China

Corresponding author: Chen Xiao dong, Email: cx390203850@163.com

**【Abstract】** In recent years, promising results have been achieved in retinal pigment epithelium (RPE) cell transplantation in the treatment of diseases such as age-related macular degeneration. The types of transplanted RPE cells include autologous RPE cells, autologous iris pigment epithelium cells, allogeneic fetal RPE cells, allogeneic adult RPE cells, human embryonic stem cell-derived RPE cells, induced pluripotent stem cell-derived RPE cells. According to the transplantation method, RPE cell transplantation can be divided into RPE cell suspension transplantation and RPE cell sheets transplantation. The research on the autologous RPE cells and iris pigment epithelial cells has been reduced due to their limited materials. Fetal RPE cells, which have low immunogenicity and can produce a large number of donor RPE cells, are ideal sources of transplanted cells. Human embryonic stem cell-derived RPE cells and induced pluripotent stem cell-derived RPE cells have adverse effects, including teratogenicity and genetic instability, so transplanted RPE cells need to be optimized. In this article, the experimental researches related to RPE cell transplantation in recent years, the efficacy of transplantation and the existing problems were reviewed. The future trend of RPE cell transplantation may be to establish a comprehensive evaluation system for transplanted cells to screen out relatively suitable donor cells.

**【Key words】** Retinal pigment epithelium cell; Stem cell; Transplantation; Age-related macular degeneration

**Fund program:** Project on Basic Research Program of Natural Science in Shaanxi Province (2018JM7040); Science and Technology Planned Projects of Xi'an city [20YXXJ008(4)]

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190820-00356

视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞位于视网膜和脉络膜间,具有重要的生理功能。RPE 细胞受损会引起视网膜感光细胞异常和视网膜组织退化,导致一系列的致盲疾病如年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 和视网膜色素变性等。自 1991 年始,就有研究人员对 RPE 细胞移植进行研究,以期治疗与 RPE 细胞损伤相关的疾病<sup>[1]</sup>。目前根据移植细胞的来源可分为自体 RPE 细胞、自体虹膜色素上皮 (iris pigment epithelium, IPE) 细胞、异体胎儿视网膜色素上皮 (fetal retinal pigment epithelium, fRPE) 细胞、异体成人视网膜色素上皮 (adult retinal pigment epithelium, ARPE) 细胞、胚胎干细胞衍生的视网膜色素上皮 (human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium, hESC-RPE) 细胞、诱导多能干细胞衍生的视网膜色素上皮 (induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium, iPSC-RPE) 细胞、以及基因修饰的 RPE 细胞。移植方法主要分为细胞悬液移植和细胞片移植。本文对 RPE 细胞移植的细胞来源、移植方法、存在的问题进行综述。

## 1 移植 RPE 细胞来源分类

### 1.1 自体细胞移植

**1.1.1 自体 RPE 细胞移植** 自体 RPE 细胞移植可避免出现免疫排斥反应,是进行 RPE 细胞移植的首选。Zhang 等<sup>[2]</sup>对兔子自体 RPE 细胞和脉络膜移植研究发现,自体 RPE 细胞和脉络膜移植不仅具备支持感光细胞存活的能力,而且还能启动早期损伤修复机制。Veckeneer 等<sup>[3]</sup>对 18 例湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 患者进行自体 RPE-脉络膜片移植治疗并进行 11 个月随访,结果显示 15 例视力恢复,1 例视力稳定,2 例视力丧失,患者平均视力提高 30 个字母,2 例患者在随访期间出现复发性新生血管膜。Boral 等<sup>[4]</sup>对 8 例 wAMD 患者进行自体 RPE-脉络膜片移植,平均随访 (20±16.57) 个月,患者最佳矫正视力由术前的 (2.64±0.3) LogMAR 提高为术后的 (1.095±0.27) LogMAR,随访期间未出现不良反应。Parolini 等<sup>[5]</sup>对 84 例 wAMD 和干性年龄相关性黄斑变性 (dry age-related macular degeneration, dAMD) 患者行自体 RPE 细胞-脉络膜移植并随访 10 年发现,平均最佳矫正视力由术前的 20/320 提高至术后的 20/200,其中 40% 患者的视力提高了至少 15 个字母,术后出现视网膜脱离、黄斑萎缩、视网膜下出血、视网膜前膜、复发性脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)、黄斑裂孔、囊样水肿等并发症。自体 RPE 细胞几乎不会产生免疫排斥反应,但需进行手术取材,可能会对患者正常组织造成伤害,并且存在难以避免的术后并发症,因此自体 RPE 细胞移植的研究逐年减少。

**1.1.2 自体 IPE 细胞移植** IPE 细胞与 RPE 细胞有相同的特征:(1)相同的胚胎(神经外胚层)起源;(2)胞质内均有黑色素颗粒;(3)形成紧密连接以维持生理屏障功能<sup>[6]</sup>。因此,有研究人员尝试用自体 IPE 细胞替代 RPE 细胞进行移植。Aisenbrey 等<sup>[7]</sup>对 20 例 CNV 患者进行了 IPE 细胞移植研究发现,1 例患者视力提高 3 行,13 例患者视力保持稳定并且变化小于 3 行,3

例患者视力降低 3 行,在 36 至 48 个月的随访期间未发现黄斑水肿和免疫排斥反应,术后血管造影均未有 CNV 复发的迹象。Abe 等<sup>[8]</sup>对 56 例 AMD 患者进行了自体 IPE 细胞移植研究,术后随访 2~8 年发现,23 例患者视力改善,27 例患者视力保持稳定,6 例患者视力降低;移植术后 2 周,1 例患者视觉敏感度下降,并且出现短暂性轻度血管炎。Bennis 等<sup>[9]</sup>对 RPE 细胞和 IPE 细胞的基因表达谱进行分析,结果显示视觉循环、跨上皮细胞运输、色素沉着等相关基因在 2 种细胞中有差异性表达。由于 IPE 细胞和 RPE 细胞本质上的差异,导致 IPE 细胞替代 RPE 细胞进行移植研究可能存在一些缺陷,所以自体 IPE 细胞移植的治疗方式近年来也鲜有报道。

### 1.2 同种异体细胞移植

**1.2.1 异体 fRPE 细胞移植** 有研究显示小胶质细胞与视网膜早期发育有关,提示胎儿视网膜免疫原性低可能与视网膜的发育程度有关,这为 fRPE 细胞移植提供了可能<sup>[10]</sup>。Pan 等<sup>[11]</sup>对视网膜退行性疾病小鼠模型进行 fRPE 细胞和间充质干细胞共移植研究,结果显示小鼠视功能有显著的恢复,并可抑制免疫排斥反应。Algere 等<sup>[12-13]</sup>在未使用免疫抑制剂的情况下对 5 例 wAMD 患者和 4 例 dAMD 患者分别进行 fRPE 细胞片移植和 fRPE 细胞悬液移植并随访 8~20 个月,结果显示在 wAMD 患者中 fRPE 细胞片移植造成患者视力逐渐下降,并在移植部位出现黄斑水肿及 1~6 个月的免疫排斥反应,在 dAMD 患者中, fRPE 细胞悬液移植没有出现排斥反应,患者视力保持稳定。Weisz 等<sup>[14]</sup>对 1 例 65 岁女性 dAMD 患者行 fRPE 细胞移植,发现在患者未服用全身免疫抑制剂的情况下,术后 5 个月视力趋于稳定,但光感受器相关蛋白出现弱免疫应答,提示在未使用免疫抑制剂的情况下,同种异体 RPE 细胞移植并非总是被排斥,且血-视网膜屏障可能有助于减弱免疫排斥反应。这些研究显示 fRPE 细胞的免疫原性低,是理想的细胞来源,但取材受限也影响了其大规模的临床应用。

**1.2.2 异体 ARPE 细胞移植** Tezel 等<sup>[15]</sup>对 12 例 wAMD 患者行视网膜中心凹下切除手术并移植同种异体 ARPE 细胞,发现患者最佳矫正视力和视觉敏感度在随访的 1 年内没有显著变化,移植后的患者继续使用免疫抑制剂 6 个月没有出现免疫排斥反应,术后并发症包括白内障、视网膜脱离、视网膜裂孔、黄斑皱褶,没有出现黄斑水肿。Algere 等<sup>[16]</sup>对 11 例 dAMD 和 5 例 wAMD 患者进行同种异体 ARPE 细胞移植研究,发现在未给予免疫抑制剂的情况下,11 例 dAMD 患者中有 5 例在 6~20 个月内出现了排斥反应,所有 wAMD 患者均在随访的 3 个月内出现移植排斥反应提示视网膜下同种异体 ARPE 细胞移植在没有应用免疫抑制剂的情况下呈现高免疫排斥率(75%),然而由于 wAMD 破坏了血-视网膜屏障,可能增强移植排斥反应,因此免疫排斥反应在 wAMD 患者中更早发生,这种现象出现的原因有待进一步探索。异体 ARPE 细胞的来源可能相对充足,但其移植后会引发较高的免疫排斥反应。

**1.2.3 hESC-RPE 细胞移植** Araki 等<sup>[17]</sup>研究发现胚胎干细胞和多能干细胞具有低免疫原性,从而降低免疫排斥反应。还有研究显示人胚胎干细胞表达低水平的白细胞抗原 I 类分

子,并且不表达白细胞抗原 II 类分子<sup>[18]</sup>。Idelson 等<sup>[19]</sup>研究发现 hESC-RPE 细胞具有免疫抑制能力,将 hESC-RPE 细胞与人外周血单核细胞共培养可抑制促炎性因子的分泌并诱导 T 细胞的凋亡。Ben 等<sup>[20]</sup>对视网膜变性大鼠行 hESC-RPE 细胞移植,发现在使用免疫抑制剂的前提下,视网膜变性大鼠的视觉敏锐度和感光细胞的存活率提高。Liu 等<sup>[21]</sup>对 3 例 wAMD 患者进行 hESC-RPE 细胞移植,随访第 12 个月时,视觉电生理检查显示 3 例患者视觉功能都有不同程度的改善,并且未出现任何不良反应。Schwartz 等<sup>[22]</sup>分别对 1 例 dAMD 和 1 例 Stargardt 病患者进行 hESC-RPE 细胞移植研究,术后 4 个月未出现免疫排斥反应,dAMD 患者视力增加了 7 个字母,Stargardt 病患者视力增加了 5 个字母。Schwartz 等<sup>[23]</sup>对 9 例 dAMD 患者 9 眼和 8 例 Stargardt 病患者 8 眼进行 hESC-RPE 细胞移植,发现在术前 1 周开始使用免疫抑制剂并持续使用 6 周的情况下,dAMD 患者在随访第 6 个月时,4 眼视力至少增加了 15 个字母,2 眼增加了 11~14 个字母,3 眼视力保持稳定,在随访第 12 个月时,3 眼视力增加至少 15 个字母,1 眼视力增加 13 个字母,3 眼视力稳定;Stargardt 病患者在随访 6 个月时,3 眼视力至少增加了 15 个字母,4 眼视力保持稳定,1 眼视力减少 11 个字母,在随访 12 个月时,3 眼视力至少增加了 15 个字母,3 眼视力稳定,1 眼视力减少超过 10 个字母,均未出现免疫排斥反应。hESC-RPE 细胞移植后患者视力恢复显著、免疫反应性低、细胞来源充足,是目前临床上研究较多的移植方式,但其存在基因不稳定的风险,其疗效及生物安全性仍需进一步深入探讨。

**1.2.4 iPSC-RPE 细胞移植** Kamao 等<sup>[24]</sup>研究发现 12 种 iPSC-RPE 细胞中的 154 个基因与 RPE 细胞有相似的表达模式,只有 2~4 个基因处于低表达水平,iPSC-RPE 细胞具有 RPE 细胞的免疫原性并表现出类似于 RPE 细胞的吞噬活性。Sharma 等<sup>[25]</sup>研发出了人 iPSC-RPE 细胞贴片,在使用免疫抑制剂的情况下,对鼠和猪视网膜损伤模型进行了测试,结果显示 iPSC-RPE 细胞至少存活了 10 周并可缓解视网膜损伤。Sugita 等<sup>[26]</sup>研究发现 iPSC-RPE 细胞可以抑制 T 细胞活化,将 iPSC-RPE 细胞移植到眼内可能是视网膜疾病的潜在治疗方法。Mandai 等<sup>[27]</sup>对 1 例 77 岁女性息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 患者行自体 iPSC-RPE 细胞的移植治疗,发现在 1 年随访期间未出现免疫排斥反应和并发症,最佳矫正视力稳定。iPSC-RPE 细胞的来源相对充裕,会引起较低的免疫反应,是可供移植研究的理想材料,但目前其临床应用较少,未来需对其进行进一步临床研究。

## 2 RPE 细胞移植手术方法

细胞来源问题是 RPE 细胞移植当前一个重要的研究热点,同时成功将不同来源的供体细胞移植到黄斑区视网膜下,使其发挥理想的解剖和生理功能也是一个巨大的挑战。不同来源 RPE 细胞的取材方法有所不同,这也导致了 RPE 细胞移植手术方法有很大的差异。目前 RPE 细胞的移植方法主要有

RPE 细胞悬液移植和 RPE 细胞片移植,但是这 2 种移植方法的操作过程、移植后的免疫排斥反应程度和术后患者视力的恢复情况也有所差异。

### 2.1 RPE 细胞悬液移植手术方法

RPE 细胞悬液移植手术主要是将不同来源的 RPE 细胞制作成细胞悬液,将细胞悬液注射到黄斑区视网膜下间隙。van Meurs 等<sup>[28]</sup>对 8 例 CNV 患者进行自体 RPE 细胞悬液移植,将 RPE 细胞从脉络膜上轻轻刮除,经导管吸出细胞,离心制备细胞悬液,将视网膜切开取出病变的脉络膜,向黄斑区中心凹下注射 RPE 细胞悬液,随访 3~16 个月发现,仅 1 例患者出现色素沉着,5 例患者的视力保持不变,3 例患者视力下降均伴有视网膜脱离,其可能是由于增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 引起的视网膜脱离。Binder 等<sup>[29]</sup>对 13 眼原发性 CNV 和 1 眼激光治疗后引起的 CNV 进行自体 RPE 细胞悬液移植,在完成玻璃体切割手术后行视网膜切开取出黄斑下病变膜组织,在视盘鼻侧再次做视网膜切开,向视网膜下注射林格溶液,形成视网膜浅脱离,使用器械轻轻刮下 RPE 细胞,使用微量吸管吸出细胞悬液,然后将 RPE 细胞悬液注射到黄斑区视网膜下间隙,术后随访 17 个月时,8 眼的最佳矫正视力提高 2 行以上,5 眼最佳矫正视力保持不变,1 眼最佳矫正视力减少超过 2 行,在术后观察期间未见 CNV 复发。这些研究表明 RPE 细胞悬液移植能通过较小的视网膜切口将供体细胞注射到病变位置,具有较小的手术创伤,可能对于手术的预后有一定的意义,但是供体细胞在视网膜下间隙的组织重构和功能重建情况仍然需要深入研究和长期观察。

### 2.2 RPE 细胞片移植手术方法

Treumer 等<sup>[30]</sup>对 9 例 wAMD 患者和 1 例 dAMD 患者进行自体 RPE-脉络膜片移植,所有患者接受玻璃体切割和黄斑区新生血管切除术,然后在黄斑上方中周部视网膜行环形激光光凝,在环形激光斑内使用微套管实现局限性视网膜脱离,并切开视网膜,制作 RPE-脉络膜植片,通过黄斑区视网膜切口,将植片尽可能放置在黄斑区视网膜下方,随访 6~12 个月发现,7 例患者术后视力提高,1 例患者视力保持稳定,2 例患者视力下降,术后出现视网膜脱离 1 例,视网膜前膜 2 例。van Zeeburg 等<sup>[31]</sup>对 1 例 72 岁 wAMD 患者行自体 RPE-脉络膜片移植发现,移植后视力提高至 20/32,并维持至术后 13.5 年。Lu 等<sup>[32]</sup>对 31 例 wAMD 患者进行自体 RPE 细胞片移植,首先切除黄斑下病变组织,暴露新生血管周围的 RPE 细胞层,注入平衡盐溶液扩大范围,用显微剪刀分离单层 RPE 细胞植片,将游离 RPE 细胞植片植入黄斑区视网膜下,行激光光凝,最后向眼内填充硅油,结果显示术后患者视力改善(至少提高 2 行)的百分比为 62.50%;对 32 例患者进行了 RPE-Bruch 膜复合物移植,发现术后患者视力改善的百分比为 58.00%,2 种移植方法均出现视网膜脱离、PVR 和 CNV 复发等并发症。这些结果提示 RPE 细胞片移植的并发症较多,可能与手术创伤和过度修复有关,因此在未来的研究中需要进一步优化手术方案,减少术后并发症的发生。

表 1 不同类型 RPE 细胞移植比较

| 细胞类型        | 细胞来源 | 移植方法  | 有效性 | 安全性 | 优点    | 缺点     | 参考文献    |
|-------------|------|-------|-----|-----|-------|--------|---------|
| RPE 细胞      | 自体   | 悬液/植片 | 中   | 高   | 免疫反应低 | 取材不便   | [3-5]   |
| IPE 细胞      | 自体   | 植片    | 低   | 高   | 免疫反应低 | 取材不便   | [7-8]   |
| fRPE 细胞     | 异体   | 悬液/植片 | 中   | 中   | 免疫反应低 | 取材受限   | [12-14] |
| ARPE 细胞     | 异体   | 悬液/植片 | 低   | 低   | 供体材料多 | 免疫反应高  | [15-16] |
| hESC-RPE 细胞 | 异体   | 悬液/植片 | 高   | 中   | 免疫反应低 | 有致畸性风险 | [20-23] |
| iPSC-RPE 细胞 | 自体   | 植片    | 中   | 中   | 免疫反应低 | 基因不稳定性 | [27]    |

注:RPE:视网膜色素上皮;IPE:自体虹膜色素上皮;fRPE:胎儿视网膜色素上皮;ARPE:成人视网膜色素上皮;hESC-RPE:胚胎干细胞衍生的视网膜色素上皮;iPSC-RPE:诱导多能干细胞衍生的视网膜色素上皮

### 3 问题与展望

不同细胞来源的 RPE 细胞移植方法各有其优缺点(表 1), 自体 RPE 细胞和 IPE 细胞可避免发生免疫排斥反应,但这两者都是从患者眼内取材,容易因机械性剥离引起 CNV 和视网膜出血等并发症,因此自体移植方法仍然有待进一步深入研究。同种异体的 fRPE 细胞免疫原性低,细胞活力和分裂能力强,可产生大量用于移植的供体 RPE 细胞,是理想的移植细胞来源。同种异体的 ARPE 细胞易引起免疫排斥反应,所以此类临床试验日趋减少。hESC-RPE 细胞和 iPSC-RPE 细胞都是由干细胞分化的 RPE 细胞,具有免疫原性低的特点,可降低免疫排斥反应的程度,但是通过干细胞诱导的 RPE 细胞存在致畸性和基因不稳定性的风险,因而干细胞来源的 RPE 细胞的生物安全性有待进一步研究。

Zhao 等<sup>[33]</sup>对大鼠视网膜下腔注射 2 种细胞悬液进行比较,发现前部穿刺法造成晶状体损伤的风险较大,而后部经巩膜穿刺技术更精确,能直接到达 RPE 细胞移植的位置并且创伤较小,如何优化细胞悬液的注射方法还需大量实验进行探索。RPE 细胞片在移植后易形成血-视网膜屏障,有助于患者视力恢复,但其所引起的黄斑皱褶等并发症也需要进一步观察和研究。此外,经过基因修饰的 RPE 细胞,可以用来治疗遗传性视网膜变性,有研究发现在 RPE 细胞中过表达 *OTX2* 基因可显著增强对光感受器细胞的保护作用<sup>[34]</sup>。国内有研究将过表达 *Fibulin-5* 基因的 RPE 细胞移植到激光诱导的 CNV 大鼠视网膜下腔,通过荧光素眼底血管造影观察发现过表达 *Fibulin-5* 基因的 RPE 细胞可以抑制大鼠 CNV 的发生,这可能为 AMD 治疗提供了新的思路<sup>[35]</sup>。另外,RPE 细胞移植的细胞数量也需要优化,细胞数量过多不利于形成单层细胞,有研究发现当进行同种异体 RPE 细胞移植时,移植到每眼细胞数量超过 50 000 个会引起严重的急性免疫排斥反应<sup>[36]</sup>。Mehat 等<sup>[37]</sup>对 12 例 Stargardt 病患者进行 hESC-RPE 细胞移植,发现在注射区域内出现的视网膜下色素沉着与注射的细胞数量呈正相关,但随访观察 12 个月内,未发现 hESC-RPE 细胞移植对视网膜功能恢复产生明显的有益作用。

综上所述,筛选更适用于移植的 RPE 细胞时需考虑以下

因素:移植细胞来源(是否为干细胞来源)、供体细胞的年龄、移植细胞与 RPE 细胞的功能差异(即移植细胞的替代程度)、移植细胞的基因稳定性、移植细胞生理形态稳定性、移植细胞引发的受体免疫排斥反应的程度(免疫原性)、移植后是否易产生并发症及术后患者各项指标的恢复情况等。未来 RPE 细胞移植的趋势可能是建立对各种移植细胞的综合评价体系,以筛选合适的供体细胞。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Peyman GA, Blinder KJ, Paris CL, et al. A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring[J]. *Ophthalmic Surg*, 1991, 22(2): 102-108.
- [2] Zhang T, Hu Y, Li Y, et al. Photoreceptors repair by autologous transplantation of retinal pigment epithelium and partial-thickness choroid graft in rabbits[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6): 2982-2988. DOI: 10.1167/iov.08-2131.
- [3] Veckeneer M, Augustinus C, Feron E, et al. OCT angiography documented reperfusion of translocated autologous full thickness RPE-choroid graft for complicated neovascular age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(9): 1274-1283. DOI: 10.1038/eye.2017.137.
- [4] Boral SK, Agarwal D, Das A, et al. Long-term clinical outcomes of submacular blood removal with isolated autologous retinal pigment epithelium-choroid graft transplantation in long-standing large-sized submacular hematomas: an Indian experience [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(10): 2148-2153. DOI: 10.4103/ijo. IJO\_1729\_19.
- [5] Parolini B, Di SA, Pinackatt SJ, et al. Long-term results of autologous retinal pigment epithelium and choroid transplantation for the treatment of exudative and atrophic maculopathies [J]. *Retina*, 2020, 40(3): 507-520. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002429.
- [6] Wang X, Xiong K, Lu L, et al. Developmental origin of the posterior pigmented epithelium of iris [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71: 1067-1076. DOI: 10.1007/s12013-014-0310-0.
- [7] Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, et al. Iris pigment epithelial translocation in the treatment of exudative macular degeneration: a 3-year follow-up [J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(2): 183-188. DOI: 10.1001/archoph.124.2.183.
- [8] Abe T, Yoshida M, Yoshioka Y, et al. Iris pigment epithelial cell transplantation for degenerative retinal diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2007, 26(3): 302-321. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.003.
- [9] Bennis A, Ten Brink JB, Moerland PD, et al. Comparative gene expression study and pathway analysis of the human iris-and the retinal pigment epithelium [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182983 [2019-04-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827822>. DOI: 10.1371/journal.pone.0182983.
- [10] Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina [J/OL]. *Neural Dev*, 2019, 14: 12 [2021-04-11]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888774/>. DOI: 10.1186/s13064-019-0137-x.
- [11] Pan T, Shen H, Yuan S, et al. Combined transplantation with human mesenchymal stem cells improves retinal rescue effect of human fetal RPE cells in retinal degeneration mouse model [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(8): 9 [2021-04-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32639552>. DOI: 10.1167/iov.61.8.9.
- [12] Algrever PV, Berglin L, Gouras P, et al. Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal

- neovascularization [J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994, 232(12):707-716. DOI:10.1007/BF00184273.
- [13] Algere PV, Berglin L, Gouras P, et al. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy [J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997, 235(3):149-158. DOI:10.1007/BF00941722.
- [14] Weisz JM, Humayun MS, De Juan E Jr, et al. Allogenic fetal retinal pigment epithelial cell transplant in a patient with geographic atrophy [J]. Retina, 1999, 19(6):540-545. DOI:10.1097/00006982-199911000-00011.
- [15] Tezel TH, Del Priore LV, Berger AS, et al. Adult retinal pigment epithelial transplantation in exudative age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(4):584-595. DOI:10.1016/j.ajo.2006.12.007.
- [16] Algere PV, Gouras P, Dafgård Kopp E. Long-term outcome of RPE allografts in non-immunosuppressed patients with AMD [J]. Eur J Ophthalmol, 1999, 9(3):217-230. DOI:10.1177/112067219900900310.
- [17] Araki R, Uda M, Hoki Y, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells [J]. Nature, 2013, 494(7435):100-104. DOI:10.1038/nature11807.
- [18] Wu KH, Wu HP, Chan CK, et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation; from bench to bedside [J]. Cell Transplant, 2013, 22(4):723-729. DOI:10.3727/096368912X655217.
- [19] Idelson M, Alper R, Obolensky A, et al. Immunological properties of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells [J]. Stem Cell Reports, 2018, 11(3):681-695. DOI:10.1016/j.stemcr.2018.07.009.
- [20] Ben M, Barek K, Habeler W, Plancheron A, et al. Human ESC-derived retinal epithelial cell sheets potentiate rescue of photoreceptor cell loss in rats with retinal degeneration [J/OL]. Sci Transl Med. 2017, 9(421):eaai7471 [2021-04-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263231>. DOI:10.1126/scitranslmed.aai7471.
- [21] Liu Y, Xu HW, Wang L, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration [J/OL]. Cell Discov. 2018, 4:50 [2019-08-16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245845>. DOI:10.1038/s41421-018-0053-y.
- [22] Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration; a preliminary report [J]. Lancet, 2012, 379(9817):713-720. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60028-2.
- [23] Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, et al. Subretinal transplantation of embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium for the treatment of macular degeneration: an assessment at 4 years [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(5):ORSFc1-9. DOI:10.1167/iovs.15-18681.
- [24] Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application [J]. Stem Cell Reports, 2014, 2(2):205-218. DOI:10.1016/j.stemcr.2013.12.007.
- [25] Sharma R, Khristov V, Rising A, et al. Clinical-grade stem cell-derived retinal pigment epithelium patch rescues retinal degeneration in rodents and pigs [J/OL]. Sci Transl Med. 2019, 11(475):eaat5580 [2021-04-11]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651323>. DOI:10.1126/scitranslmed.aat5580.
- [26] Sugita S, Kamao H, Iwasaki Y, et al. Inhibition of T-cell activation by retinal pigment epithelial cells derived from induced pluripotent stem cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(2):1051-1062. DOI:10.1167/iovs.14-15619.
- [27] Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2017, 376(11):1038-1046. DOI:10.1056/NEJMoa1608368.
- [28] van Meurs JC, ter Averst E, Hofland LJ, et al. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(1):110-113. DOI:10.1136/bjo.88.1.110.
- [29] Binder S, Stolba U, Krebs I, et al. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration; a pilot study [J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(2):215-225. DOI:10.1016/s0002-9394(01)01373-3.
- [30] Treumer F, Bunse A, Klatt C, et al. Autologous retinal pigment epithelium-choroid sheet transplantation in age related macular degeneration; morphological and functional results [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(3):349-353. DOI:10.1136/bjo.2006.102152.
- [31] van Zeeburg EJT, Maaijwee KJM, van Meurs JC. Visual acuity of 20/32, 13.5 years after a retinal pigment epithelium and choroid graft transplantation [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2018, 10:62-64. DOI:10.1016/j.ajoc.2018.01.042.
- [32] Lu Y, Han L, Wang C, et al. A comparison of autologous transplantation of retinal pigment epithelium (RPE) monolayer sheet graft with RPE-Bruch's membrane complex graft in neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2017, 95(6):e443-e452 [2019-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496526>. DOI:10.1111/aos.13054.
- [33] Zhao C, Boles NC, Miller JD, et al. Development of a refined protocol for trans-scleral subretinal transplantation of human retinal pigment epithelial cells into rat eyes [J/OL]. J Vis Exp, 2017, 126:e55220 [2019-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829422>. DOI:10.3791/55220.
- [34] Kole C, Klipfel L, Yang Y, et al. Otx2-genetically modified retinal pigment epithelial cells rescue photoreceptors after transplantation [J]. Mol Ther, 2018, 26(1):219-237. DOI:10.1016/j.ymthe.2017.09.007.
- [35] Li F, Zeng Y, Xu H, et al. Subretinal transplantation of retinal pigment epithelium overexpressing fibulin-5 inhibits laser-induced choroidal neovascularization in rats [J]. Exp Eye Res, 2015, 136:78-85. DOI:10.1016/j.exer.2015.05.004.
- [36] Binder S, Stanzel BV, Krebs I, et al. Transplantation of the RPE in AMD [J]. Prog Retin Eye Res, 2007, 26(5):516-554. DOI:10.1016/j.preteyeres.2007.02.002.
- [37] Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2018, 125(11):1765-1775. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.04.037.

(收稿日期:2019-08-20 修回日期:2021-04-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊对论文题目的要求

论文题目力求简洁、特异、明确、能准确反映文章主题和特定内容,具有可检索性。中文文题一般以 20 个汉字以内为宜,一般不设副标题,尽量不用标点符号,文题中避免使用不为同行熟知的符号、简称、缩略语和商品名。论著文章和综述须有与中文文题含意一致的英文文题。

(本刊编辑部)