

间充质干细胞对视网膜疾病免疫调节的实验研究进展

杜玉芹 综述 陈松 审校

【摘要】 间充质干细胞(MSCs)是主要来源于中胚层的多能干细胞,具有来源广泛、易于获得、低免疫原性、多向分化潜能、损伤修复、营养神经等特点和功能,广泛应用于多种疾病的临床治疗。近年国内外学者对 MSCs 各种生理特点的研究不断深入,并且把 MSCs 应用于视网膜疾病的治疗。本文就 MSCs 的免疫特点,如免疫标记、免疫调节特性、营养作用,以及 MSCs 对糖尿病视网膜病变(DR)、视网膜退行性疾病、脉络膜新生血管(CNV)、视网膜缺血-再灌注的免疫调节应用进行综述。

【关键词】 间充质干细胞; 免疫; 糖尿病视网膜病变; 脉络膜新生血管; 视网膜疾病

Experimental study progress in retinal disease immunomodulation by mesenchymal stem cells Du Yuqin, Chen Song. Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Chen Song, Email: chensong20@hotmail.com

[Abstract] Mesenchymal stem cells (MSCs) derive mainly from the mesoderm pluripotent stem cells, with wide variety of sources, easily accessible, low immunogenicity, pluripotent, various damage repair, nutrition, and other features and functions. MSCs are widely used for clinical treatment of various diseases. In recent years, scholars deepens various physiological characteristics of MSCs, and the MSCs have been used in the treatment of retinal diseases. In this paper, the characteristics of the MSCs, such as immune markers, immunomodulatory properties, the role of nutrition and MSCs immune on diabetic retinopathy (DR), retinal degenerative diseases, choroidal neovascular (CNV), retinal ischemia-reperfusion immunomodulatory applications were reviewed.

[Key words] Mesenchymal stem cells; Immunity; Diabetic retinopathy; Choroidal neovascularization; Retinopathy

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是干细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层和外胚层,属于全能干细胞。MSCs 最初在骨髓中被发现,具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点。MSCs 在特定的诱导条件下,可分化为脂肪、骨、软骨等多种组织细胞^[1],连续传代培养和冷冻保存后仍然具有多向分化潜能^[2],可作为理想的种子细胞用于衰老和病变引起的组织器官损伤修复。近年来随着对视网膜发病机制的研究及 MSCs 在各个治疗领域的应用越来越广泛,特别是 MSCs 在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜退行性疾病、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、视网膜缺血-再灌注等领域。

1 MSCs 的免疫特点

MSCs 广泛存在于全身结缔组织和器官介质中,在骨髓组

织中含量最为丰富,也可以从胎儿脐血中分离得到^[3],此外还可以来源于羊水、脐静脉内皮下层、胎盘、脐带、脂肪等多种组织中。常用含体积分数 5%~20% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养 MSCs。Stute 等^[4]发现体积分数 10% 自体血清与 10% 胎牛血清用于培养人骨髓 MSCs (human bone marrow-MSCs, hBM-MSCs)的效果相似,自体血清诱导 MSCs 向骨细胞分化的效果比其他血清好。MSCs 是贴壁生长细胞,常用流式细胞仪或免疫组织化学染色方法来鉴别细胞及其表型。

1.1 MSCs 的免疫标记

不同来源的 MSCs 表达的 surface 标志物也有差异。骨髓来源的 MSCs 表面抗原表达有 SH2、SH3、CD106、CD120a、CD124、CD29、CD44、CD71、CD90,还可表达生长因子及其受体、黏附分子等具有间质细胞特征 surface 标志物^[5-6]。Nogami 等^[7]通过对骨髓提取 MSCs 的研究,发现传代到 4 代以上的骨髓来源的 MSCs 表达较高比例的 CD73,参与相关信号转导。脐带来源的 MSCs 具有较强的扩增能力,脐血 MSCs 表达 CD29、CD105 和神经祖细胞/多能干细胞标志物巢蛋白(nestin)与转录因子 Oct4 阳性,造血细胞标志物 CD34 和 CD45 阴性^[8]。脐带 MSCs 表达的转录因子 Oct4 和转录因子 Nanog 协同作用能促进细胞增生

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.019

基金项目:天津市科技计划项目(13ZCDSY01500)

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

通信作者:陈松,Email:chensong20@hotmail.com

并保持未分化状态^[9]。脐带 MSCs 还表达 nestin, 表明其在诱导分化为神经细胞方面更有优势^[10]。

1.2 MSCs 的免疫调节特性

MSCs 具有低免疫原性和免疫调节特性, 在异种、异体的移植中未见到明显的排斥反应, 它可以通过抑制活化 T 细胞的增生及 T 细胞对 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌、增加调节性 T 细胞比例等多种途径发挥免疫调节作用^[11-12]。在大量的同种异体动物和临床移植实验中都表现出和角膜移植类似的免疫赦免特性^[13]。研究者发现, 大鼠模型中初始性 T 细胞和记忆性 T 细胞的增生可被 MSCs 抑制^[14]。Nazarov 等^[15]发现体外扩增培养的 MSCs 可抑制 T 淋巴细胞反应, 减轻移植排斥, 延长移植物的生存时间。MSCs 可下调趋化因子 CXCL12、CXCL13 的受体 CXCR4、CXCR5 及 CCR7 等 B 细胞表面趋化因子受体的表达, 抑制 B 细胞向浆细胞分化, 从而减少免疫球蛋白的合成^[16-17]。研究证实经白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 或 IL-5 活化后的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的增生能力以及 IFN- γ 的释放均可被 MSCs 抑制^[18-20]。树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是体内重要的抗原递呈细胞是启动调控和维持免疫应答的中心环节。MSCs 通过抑制 DCs 分泌 TNF 进而抑制 DCs 的促炎作用^[21], 同时还抑制 T 细胞的增生作用。MSCs 应用于异基因造血干细胞移植后移植抗宿主病的预防和治疗效果显著。

1.3 MSCs 的营养作用

在动物实验研究中, 将人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord-MSCs, hUC-MSCs) 注入糖尿病鼠玻璃体腔后, 发现所有鼠的玻璃体腔及视网膜中的神经营养因子的含量显著升高, 提示 hUCMSCs 可以通过分泌神经营养因子改善 DR 的发展^[22]。hUC-MSCs 还能明显促进糖尿病患者的伤口愈合^[23]。当 MSCs 移植到受损的脑和脊髓等组织后, 分泌各种营养因子, 如神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等^[24]。当 MSCs 移植到受损或退化的组织, 如中风、脊髓损伤等动物模型或在孤独症患者治疗中, MSCs 会移植到损伤部位, 有助于该组织生理和功能的恢复^[25-26]。刺激 MSCs 迁移的信号肽可能与局部微环境的生理或者病理状态有关。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)/c-met 信号通路可以诱导 MSCs 迁移并定位到集体受损部位^[27-28]。干细胞移植还可能会提供独特的治疗策略, MSCs 已在视网膜疾病的治疗中进行了多种实验研究。

2 MSCs 在视网膜疾病中免疫调节的实验研究

2.1 MSCs 对 DR 免疫调节的实验研究

DR 是糖尿病患者因高血糖致全身各组织器官的微血管发生病变, 造成视网膜病变和功能障碍。长期的高血糖是发生视网膜病变的决定性因素, 血糖的控制程度与该疾病的病程密切相关。研究表明给糖尿病动物模型注射 MSCs, 可通过降低血糖水平来改善糖尿病肾脏病变^[29]。近期研究发现, 向化学诱导的糖尿病动物模型的玻璃体腔中注射 hMSCs, 通过实时 PCR

发现, hMSCs 在小鼠的玻璃体腔内释放 bFGF、NGF、BDNF、睫状源性神经营养因子 (ciliary-derived neurotrophic factor, CNTF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 等, 可有效缓解 DR 进展^[30]。Ezquer 等^[31]发现转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 能增加叉头蛋白 3 (forkhead/winged helix transcription factor p3, Foxp3) 的表达, 从而通过调控调节性 T 细胞, 阻滞炎症性免疫应答反应, 抑制 DR 进展。MSCs 暴露于缺氧状态的视网膜中, 通过旁分泌作用也会产生神经保护因子, 使周围细胞更好地生存。在 DR 动物模型中还观察到 MSCs 通过自分泌作用, 能够表达光感受器细胞和神经胶质细胞标志物, 定向迁移到受损视网膜, 从而改善血-视网膜屏障^[32]。有研究指出同种异体 MSCs 能抑制胰腺 β 细胞特异性 T 淋巴细胞的增生, 这种特异性 T 细胞能够影响内源性胰腺 β 细胞的再生^[33], 因此能延缓 DR 进展。Ezquer 等^[34]认为, MSCs 不仅能通过分泌神经营养因子, 减轻 DR 患者视网膜的氧化性损伤, 还能分化为周细胞和神经细胞替代死亡细胞, 预防并改善 DR 视网膜的受损状态。

2.2 MSCs 对视网膜退行性疾病免疫调节的实验研究

RPE 细胞的功能衰退或死亡, 其吞噬视细胞脱落的外节盘膜的功能减弱, 导致 AMD、色素性视网膜炎等视网膜退行性疾病^[35]。在体外和体内均有实验证明, MSCs 可分化为光感受器细胞和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞, 这为 MSCs 治疗视网膜色素变性和视网膜光损伤提供了实验和临床依据^[36-39]。Mead 等^[40]认为干细胞移植通过替代视网膜损伤细胞和向受损的神经纤维层分泌生长因子, 可能成为治疗视网膜退行性疾病的新方法。Arnhold 等^[41]在体外把绿色荧光蛋白标记的 *Noggin* 基因转染进入 hBM-MSCs, 培育后 10 d, 这些细胞形成类似光感受器细胞的形态并表达光感受器细胞特异标志物。人脂肪组织来源的 MSCs 在 RPE 条件培养基中培养诱导后, 可以表达 RPE 标志物细胞角蛋白 8、细胞角蛋白 18 及 RPE65, 且有色素颗粒的形成, 均展现 RPE 表型特征, 表明 MSCs 有向 RPE 细胞分化的潜能^[42]。在动物模型中, Johnson 等^[43]给正常 Wistar 或 RCS 大鼠的玻璃体腔注入绿色荧光蛋白标记的 MSCs, 饲养后 35 d, 取大鼠视网膜制作冷冻切片, 发现在 RPE 层中整合了绿色荧光蛋白标记的细胞, 呈六角形并与周围细胞连接紧密, 在神经视网膜层中 MSCs 显示了神经元和神经胶质细胞的形态。利用 MSCs 向 RPE 分化并能整合到视网膜与周围细胞建立紧密连接这一功能, 可能恢复视网膜的神经传递活性和重建视网膜网络, 这对视网膜退行性疾病提供了可以利用的治疗方法。

2.3 MSCs 对视网膜缺血-再灌注免疫调节的实验研究

MSCs 能缓解视网膜组织的损伤, 分泌多种神经营养因子修复视网膜, 保护视神经。缺血-再灌注会产生大量自由基, 诱导各种细胞因子产生以及进一步激活白细胞释放活性因子, 对视网膜细胞产生氧化应激损伤, 导致视神经细胞破坏, 产生炎症反应, 还可使视力下降, 常见于视网膜动静脉阻塞、糖尿病视网膜眼病以及急性青光眼发作等。在高眼压诱导视网膜缺血-再灌注的动物模型中玻璃体腔注射 MSCs 培育 4 周后发现,

MSCs 沿内界膜分布并且分泌多种神经营养因子,如 BDNF、CNTF、bFGF 等;部分 MSCs 迁移到视网膜,并表达神经细胞标志物神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和神经丝(neurofilament, NF)及多种神经营养因子,可显著减轻视网膜节细胞的损伤^[44]。Johnson 等^[43]采用激光诱导高血压大鼠模型,利用静脉注射和玻璃体腔注射 2 种方法移植 MSCs,发现能降低神经节细胞的丢失。MSCs 还能高表达抑制炎症反应的因子,如 TGF- β_1 、基质金属蛋白酶-2 和血小板反应蛋白-1,减轻视网膜炎症反应。MSCs 移植对治疗视网膜缺血-再灌注损伤具有良好前景。

2.4 MSCs 对 CNV 免疫调节的实验研究

CNV 是眼科疾病中的常见病,来自脉络膜的新生血管穿过 Bruch 膜进入视网膜下,引起渗液和出血,导致不可逆的视觉损害。研究发现, MSCs 静脉注入激光诱导小鼠 CNV 模型后 MSCs 聚集至 CNV,分化成多种细胞类型,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞及 RPE 细胞等,并参与新生血管的发展^[44]。采用转基因技术使 MSCs 成为抑制血管生成的色素上皮源性因子的细胞载体,静脉注射入小鼠体内,经病理组织学检查发现其能有效抑制 CNV 生长并促其消退,同时还能加强 RPE 的功能,限制 CNV 的进展、增生和转移^[45]。由此可见, MSCs 可作为抗新生血管药物的载体来治疗一系列与 CNV 相关的疾病。

3 展望

随着对 MSCs 的深入研究,发现 MSCs 具有自我更新和多向分化潜能以及神经营养等功能,比传统糖皮质激素和抗炎药物更有优势,为视网膜疾病的治疗提供了新的思路,但在临床应用中还有许多问题需进一步观察和探讨。如何稳定、高效地获得 MSCs,摸索出一套在体外使其较好纯化、扩增的方法以满足基础和临床研究的需要是亟待解决的问题。如何实现安全、有效的给药方式,选择合适的给药时机,以及治疗的长期性和安全性还需进一步证实,不仅需要细胞和动物模型实验结果,还需要有与人同源性更高的动物模型来评估干细胞疗效。对 MSCs 移植发挥作用的调控机制的探索及促进移植后的 MSCs 与周围视网膜细胞之间建立精确的突触联系,将成为今后研究的方向。

参考文献

- [1] Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts[J]. Hum Gene Ther, 2010, 21(9): 1045-1056. doi: 10.1089/hum. 2010. 115.
- [2] Zhang HT, Chen H, Zhao H, et al. Neural stem cells differentiation ability of human umbilical cord mesenchymal stromal cells is not altered by cryopreservation[J]. Neurosci Lett, 2011, 487(1): 118-122. doi: 10.1016/j.neulet. 2010. 10. 008.
- [3] Erices A, Conget P, Minguell JJ, et al. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood[J]. Br J Haematol, 2000, 109(1): 235-242. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x.
- [4] Stute N, Holtz K, Bubenheim M, et al. Autologous serum for isolation and expansion of human mesenchymal stem cells for clinical use[J]. Exp Hematol, 2004, 32(12): 1212-1225.
- [5] 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.
- [6] Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells[J]. J Cell Physiol, 1999, 181(1): 67-73. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199910)181:1<67::AID-JCP7>3.0.CO;2-C.
- [7] Nogami M, Tsuno H, Koike C, et al. Isolation and characterization of human amniotic mesenchymal stem cells and their chondrogenic differentiation[J]. Transplantation, 2012, 93(12): 1221-1228. doi: 10.1097/TP.0b013e3182529b76.
- [8] Divya MS, Roshin GE, Divya TS, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells consist of a unique population of progenitors co-expressing mesenchymal stem cell and neuronal markers capable of instantaneous neuronal differentiation[J]. Stem Cell Res Ther, 2012, 3(6): 57 [2015-02-04]. http://www.stemcellres.com/content/3/6/57. doi: 10.1186/scri148.
- [9] Tsai CC, Hung SC. Functional roles of pluripotency transcription factors in mesenchymal stem cells[J]. Cell Cycle, 2012, 11(20): 3711-3712. doi: 10.4161/cc.22048.
- [10] Jin X, Jin X, Jung JE, et al. Cell surface Nestin is a biomarker for glioma stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 433(4): 496-501. doi: 10.1016/j.bbrc. 2013. 03. 021.
- [11] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. Blood, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [12] Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(4): 1175-1186. doi: 10.1002/art. 22511.
- [13] Bocelli-Tyndall C, Bracci L. Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) from healthy donors and auto-immune disease patients reduce the proliferation of autologous and allogeneic-stimulated lymphocytes in vitro[J]. Rheumatology, 2007, 46(3): 403-408. doi: 10.1093/rheumatology/kel267.
- [14] Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 241-248. doi: 10.1136/ard. 2008. 101881.
- [15] Nazarov C, Lo Surdo J, Bauer SR, et al. Assessment of immunosuppressive activity of human mesenchymal stem cells using murine antigen specific CD4 and CD8 T cells in vitro[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(5): 128. doi: 10.1186/scri339.
- [16] 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.
- [17] Sato Y, Araki H, Kato J, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion[J]. Blood, 2005, 106(2): 756-763. doi: 10.1182/blood-2005-02-0572.
- [18] Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(2): 386-398. doi: 10.1634/stemcells. 2005-0008.
- [19] Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(1): 74-85. doi: 10.1634/stemcells. 2004-0359.
- [20] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer cell proliferation, cytotoxicity and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2[J]. Blood, 2008, 111(3): 1327-1333. doi: 10.1182/blood-2007-02-074997.
- [21] Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle[J]. Transplantation, 2007, 83(1): 71-76. doi: 10.1097/01.tp.0000244572.24780.54.
- [22] 毕雪, 陈松. 不同途径移植人脐带间充质干细胞对糖尿病大鼠视网膜病变的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(2): 166-170. doi: 10.1182/blood-2005-02-0572.

- 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.02.012
- [23] You HJ, Namgoong S, Han SK, et al. Wound-healing potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells in vitro—a pilot study [J]. *Cytotherapy*, 2015, S1465–3249 (15) : 962–967. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.06.011.
- [24] Nakano N, Nakai Y, Seo TB, et al. Characterization of conditioned medium of cultured bone marrow stromal cells [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 483 (1) : 57–61. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.062.
- [25] Tang JM, Wang JN, Zhang L, et al. VEGF / SD F-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91 (3) : 402–411. doi: 10.1093/cvr/cvr053.
- [26] Lv YT, Zhang Y, Liu M, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism [J/OL]. *J Transl Med*, 2013, 11 : 196 [2015-02-27]. <http://www.translational-medicine.com/content/11/1/196>. doi: 10.1186/1479-5876-11-196.
- [27] Chen X, Li Y, Wang L, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production [J]. *Neuropathology*, 2002, 22 (4) : 275–279. doi: 10.1046/j.1440-1789.2002.00450.x.
- [28] Neuss S, Becher E, Woltje M, et al. Functional expression of HGF and HGF receptor/c-met in adult human mesenchymal stem cells suggests a role in cell mobilization, tissue repair, and wound healing [J]. *Stem Cells*, 2004, 22 (3) : 405–414. doi: 10.1634/stemcells.22-3-405.
- [29] Zhou H, Tian HM, Long Y, et al. Mesenchymal stem cells transplantation mildly ameliorates experimental diabetic nephropathy in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122 (21) : 2573–2579. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.21.009.
- [30] 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.
- [31] Ezquer ME, Ezquer FE, Arango-Rodríguez ML, et al. MSC transplantation: a promising therapeutic strategy to manage the onset and progression of diabetic nephropathy [J]. *Biol Res*, 2012, 45 (3) : 289–296. doi: 10.4067/S0716-97602012000300010.
- [32] Dong QY, Chen L, Gao GQ, et al. Allogeneic diabetic mesenchymal stem cells transplantation in streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *Clin Invest Med*, 2008, 31 (6) : 328–337.
- [33] Urbn VS, Kiss J, Kovacs J, et al. Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes [J]. *Stem Cells*, 2008, 26 (1) : 244–253. doi: 10.1634/stemcells.2007-0267.
- [34] Ezquer F, Ezquer M, Arango-Rodríguez M, et al. Could donor multipotent mesenchymal stromal cells prevent or delay the onset of diabetic retinopathy? [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (2) : e86–95 [2015-03-09]. <http://onlinelibrary.wiley.com>. doi: 10.1111/aos.12113.
- [35] Bharti K, Miller SS, Arnheiter H. The new paradigm: retinal pigment epithelium cells generated from embryonic or induced pluripotent stem cells [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24 (1) : 21–34. doi: 10.1111/j.1755-148X.2010.00772.x.
- [36] Tao YX, Hu HW, Zheng QY, et al. Noggin induces human bone marrow-derived mesenchymal stem cells to differentiate into neural and photoreceptor cells [J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48 (5) : 444–452.
- [37] Vossmerbaeumer U, Ohnesorge S, Kuehl S, et al. Retinal pigment epithelial phenotype induced in human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11 (2) : 177–188. doi: 10.1080/14653240802714819.
- [38] Castanheira P, Torquett L, Nehemy MB, et al. Retinal incorporation and differentiation of mesenchymal stem cells intravitreally injected in the injured retina of rats [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2008, 71 (5) : 644–650.
- [39] Gong L, Wu Q, Song B, Lu B, et al. Differentiation of rat mesenchymal stem cells transplanted into the subretinal space of sodium iodate-injected rats [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2008, 36 (7) : 666–671. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01857.x.
- [40] Mead B, Berry M, Logan A, et al. Stem cell treatment of degenerative eye disease [J]. *Stem Cell Res*, 2015, 14 (3) : 243–257. doi: 10.1016/j.scr.2015.02.003.
- [41] Arnhold S, Absenger Y, Klein H, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue photoreceptor cells in the dystrophic retina of the rhodopsin knockout mouse [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245 (3) : 414–422. doi: 10.1007/s00417-006-0382-7.
- [42] 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.
- [43] Johnson TV, Bull ND, Hunt DP, et al. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (4) : 2051–2059. doi: 10.1167/iovs.09-4509.
- [44] Espinosa-Heidmann DG, Reinoso MA, Pina Y, et al. Quantitative enumeration of vascular smooth muscle cells and endothelial cells derived from bone marrow precursors in experimental choroidal neovascularization [J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80 (3) : 369–378. doi: 10.1016/j.exer.2004.10.005.
- [45] Hou HY, Liang HL, Wang YS, et al. Atherapeutic strategy for choroidal neovascularization based on recruitment of mesenchymal stem cells to the sites of lesions [J]. *Mol Ther*, 2010, 18 (10) : 1837–1845. doi: 10.1038/mt.2010.144.

(收稿日期: 2015-03-22)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

常用英文缩略语名词解释

ROCK: Rho 关联卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase)

MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases)

Phaco: 白内障超声乳化 (phacoemulsification)

ECCE: 白内障囊外摘出 (extracapsular cataract extraction)

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊、中国中文核心期刊和中国科学引文数据库 (CSCD) 核心期刊, 月刊, 96 面, 每月 10 日出版, 每期定价 16 元, 邮发代号: 36-13, 国内外公开发行, 欢迎到各地邮局或直接与本刊编辑部联系订阅。联系电话: 0371-65580157。

(本刊编辑部)