

# 小梁网的干细胞移植治疗原发性开角型青光眼的研究进展

蒋鑫, 苏颖, 王峰

引用: 蒋鑫, 苏颖, 王峰. 小梁网的干细胞移植治疗原发性开角型青光眼的研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(6): 933-936

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81470633)

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 蒋鑫, 哈尔滨医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障、视神经损伤修复的分子机制。

通讯作者: 王峰, 毕业于暨南大学, 医学博士, 留美博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 科室副主任, 研究方向: 青光眼、白内障的分子机制. wangfd@126.com

收稿日期: 2018-11-26 修回日期: 2019-04-25

## 摘要

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是以持续性眼压增高导致视神经损伤为主要临床表现的一种疾病, 其发病机制复杂, 尚未明确, 现阶段临床治疗相对困难。影响眼内压 (intraocular pressure, IOP) 高低的重要因素是房水引流是否通畅, 而房水引流途径中小梁网 (trabecular meshwork, TM) 起重要调控作用。TM 细胞的形态、数量、结构和功能改变均可使房水外流阻力增大, 从而导致 IOP 升高。研究证实诱导多功能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)、骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 和脂肪干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs) 已被用于 TM 细胞的分化和再生, 为 POAG 小梁网的干细胞替代治疗提供可靠的细胞来源。近年研究发现, 小梁网干细胞 (trabecular meshwork stem cells, TMSCs) 在分化为 TM 细胞方面具有绝对优势, 为细胞移植治疗青光眼提供新的靶向, 这标志着干细胞治疗 POAG 进入一个新纪元, 为青光眼治疗带来新的曙光。本文将对不同种类干细胞的小梁网移植进行综述, 为细胞移植治疗 POAG 提供新思路。

关键词: 原发性开角型青光眼; 干细胞; 眼内压; 小梁网细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.09

## Advances in trabecular meshwork stem cells transplantation for primary open angle glaucoma

Xin Jiang, Ying Su, Feng Wang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81470633)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Feng Wang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. wangfd@126.com

Received: 2018-11-26 Accepted: 2019-04-25

## Abstract

• Primary open angle glaucoma is a kind of chronic disease characterized by progressive damage to the optic disc as a result of persistent elevation of intraocular pressure. The complicated and unidentified mechanism of primary open angle glaucoma makes its clinical treatment relatively difficult nowadays. In primary open angle glaucoma, IOP elevation is often a result of reduced aqueous humor flow through the trabecular meshwork, which plays an important regulating role in drainage process. The morphology, quantity, structure and function of trabecular meshwork cell can increase the outflow resistance of aqueous humor, leading to elevation of IOP. Research is proving that induced pluripotent stem cells (iPSCs), bone mesenchymal stem cells (BMSCs) and adipose-derived stem cells (ADSCs) have been used for trabecular meshwork cell differentiation and regeneration, providing a reliable cell source for trabecular meshwork stem cell replacement therapy in primary open angle glaucoma. Recent studies have showed that trabecular meshwork stem cells have absolute superiority in differentiating into trabecular meshwork cells, which provides new target for cell transplantation to treat glaucoma. This marks a new era of stem cell therapy for primary open angle glaucoma and also brings new hope to the treatment of glaucoma. This article reviews different types of stem cells for trabecular meshwork transplantation and may provide novel development of therapeutic strategies for primary open angle glaucoma with cell transplantation in the future.

• KEYWORDS: primary open angle glaucoma; stem cells; intraocular pressure; trabecular meshwork cells

Citation: Jiang X, Su Y, Wang F. Advances in trabecular meshwork stem cells transplantation for primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(6): 933-936

## 0 引言

青光眼是致盲的最常见眼病之一, 全球患病达 7 000 多万人, 其特征为视网膜神经节细胞功能的进行性丧失、视神经萎缩和视野缺损<sup>[1-5]</sup>。原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是最常见的青光眼类型, 其危险因素包括年龄增加、眼内压 (intraocular

pressure, IOP) 升高和家族史等,其中 IOP 的升高是最重要的致病因素<sup>[6]</sup>。生理情况下,房水的产生和外排处于动态平衡状态,IOP 的升高往往是由于动态平衡紊乱所致。房水由睫状体连续产生,总房水引流的 40%~96%通过常规途径[也称为小梁网(trabecular meshwork, TM)途径]排出,该途径由 TM、Schlemm 氏管(SC)、集液管和巩膜外静脉系统组成<sup>[7-9]</sup>。TM 细胞在体内发挥两个主要作用,包括特定酶和细胞外基质(ECM)的分泌,以及房水中碎片的吞噬<sup>[10]</sup>。随年龄增长和眼病的发生, TM 细胞数量减少、凋亡和衰老加速<sup>[11-17]</sup>,胞内肌动蛋白网交联,胞外基质异常蓄积<sup>[18-21]</sup>,使房水排出受阻,最终导致 IOP 升高<sup>[8]</sup>。IOP 持续增高诱导视网膜神经节细胞死亡,导致不可逆性视力丧失。目前青光眼的治疗方法包括药物、激光、手术治疗,手术治疗包括外引流、内引流和睫状体破坏术等,但由于药物依赖性的出现,术后瘢痕化形成、引流钉或引流阀的堵塞、移位导致内、外引流通道的关闭,IOP 再次升高,存在多次手术风险。因此我们迫切需要找到新的方法,恢复 TM 细胞数量与功能,从根本上降低 IOP,延缓疾病进展。

## 1 POAG 细胞替代治疗的供体干细胞研究进展

干细胞是一类具有自我复制更新能力、多向分化潜能和高度增殖潜能的细胞<sup>[22]</sup>。干细胞移植修复和替代变性缺失的细胞为治疗 POAG 提供可能。干细胞替代治疗成功的标志在于,移植后的供体细胞可以正常存活,并可定植于 TM 组织中分化为 TM 细胞或修复受损的 TM 细胞来改善功能,使房水引流通畅,降低 IOP。目前报道用于 TM 细胞移植的细胞有诱导多功能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)、骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)、脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)和 TM 干细胞(trabecular meshwork stem cells, TMSCs)。

### 1.1 诱导多功能干细胞

iPSCs 是具有与胚胎干细胞相似特征的重编程分化细胞<sup>[23-24]</sup>。Takahashi 等<sup>[23]</sup>报道了 iPSCs 的发现,一些研究也证实通过四种转录因子: Oct-3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4,可使自体细胞转化为 iPSCs<sup>[24-27]</sup>。iPSCs 能够在 TM 细胞提供的细胞外基质上培养<sup>[28]</sup>或与 TM 细胞共培养后分化为 TM 细胞<sup>[7]</sup>。将 iPSCs 与人 TM530 共同培养<sup>[7]</sup>,证实 iPSC-TM 细胞表达特异性 TM 细胞蛋白,包括:caveolin (Cav1)<sup>[29]</sup>、collagen IV (Col4A5)<sup>[30-31]</sup>、基质 Gla 蛋白(MGP)<sup>[32-33]</sup>、肌球蛋白(MYOC)<sup>[34]</sup>、金属蛋白酶类组织抑制剂(TIMP3)<sup>[24,35]</sup>和血管细胞粘附分子 1(Vcam1)<sup>[36]</sup>。多能性标记物分析显示最初细胞依旧表达多能性标志物,但随着培养时间的延长,表达量急剧下降<sup>[37]</sup>。随着培养时间延长检测到 iPSC-TM 的总体吞噬能力显著增加。特异性蛋白表达检测结合吞噬功能实验充分证实 iPSCs 诱导分化的 iPSC-TM 细胞具有正常 TM 细胞的功能。但因染色体的稳定性所导致的 iPSCs 潜在的肿瘤致病性,是目前备受关注的问题,也亟待我们进一步研究解决。

iPSCs 最初由小鼠成纤维细胞诱导产生,共培养诱导分化以获得 iPSC-TM 细胞。由于部分未完全分化的 iPSCs 存在致肿瘤性,使其在体内的研究存在重要的安全隐患。为了获得适合移植的 iPSC-TM 细胞,Zhu 等<sup>[38]</sup>采用负选择方法,经过多轮 iPSCs 特异性蛋白阴性筛选,尽可能地排除分化细胞群体中的未完全分化 iPSCs,并将纯

化后的 iPSC-TM 细胞注射到 POAG 初期的 Myocilin<sup>Y437H</sup> 转基因小鼠<sup>[38]</sup>、患病中期的 Myocilin<sup>Y437H</sup> 转基因小鼠<sup>[39]</sup>以及患病晚期的 sGCα<sup>phal</sup> 敲除鼠 3 种不同病理进程的小鼠的前房内,结果提示在患病初期, iPSC-TM 细胞移植治疗可在短时间内有效调控 IOP 的升高,保护视网膜神经节细胞;患病中期或晚期,干细胞移植后需要相对较长时间才可发挥其对 IOP 的调控作用,对此阶段 POAG 小鼠视网膜神经节细胞的保护作用,目前尚未确定<sup>[38-40]</sup>。上述结果显示, iPSCs 对 POAG 不同患病阶段的治疗效果可能存在明显差异,提示我们及时发现并正确诊断 POAG 是干细胞有效治疗的必要前提。

### 1.2 骨髓间充质干细胞

BMSCs 是存在于骨髓中,由前体细胞、软骨前体细胞、脂肪前体细胞、神经细胞和肌细胞前体细胞组成的一种可以向多种非造血细胞分化的成体干细胞。BMSCs 具有较强的自我更新能力,在体内外有多分化潜能,在体外不同的诱导条件下可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌腱、肌肉细胞和神经细胞等多种细胞<sup>[41]</sup>。近来已经被探索用于 TM 细胞再生。

加拿大研究人员尝试用 BMSCs 治疗慢性青光眼<sup>[42]</sup>。在体外将 BMSCs 与 TM 细胞共培养,发现与 TM 细胞的直接接触并不促进 BMSCs 分化;体内注射发现 BMSCs 具有特异性迁移到激光损伤区域的能力,但不能长时间存留在前房中,而 POAG 小鼠前房注射含有 BMSCs 细胞制剂后前房角的有效结构得以恢复,并可迅速降低 IOP,并显示其主要负责快速恢复基线 IOP。有效的结构恢复及 IOP 降低表明有新的 TM 细胞产生,但 BMSCs 注射后会迅速被房角清除掉,因而猜想 BMSCs 并不是通过整合原有 TM 细胞诱导分化替换损伤的 TM 细胞,而是自身及其旁分泌因子诱发睫状体中祖细胞池再活化并促进增殖。结合已有研究发现由免疫细胞或组织内环境所产生的细胞因子和缺氧状态可使 BMSCs 分泌因子发生变化,这些治疗因子在眼组织的功能恢复中发挥关键作用<sup>[43-45]</sup>。实验结果显示骨髓中的 BMSCs 可诱发 POAG 模型中 TM 细胞的再生,注射进眼前房后能有效引起 IOP 下降。因此可以确定 BMSCs 及其旁分泌因子是 POAG 通过局部神经祖细胞进行组织修复的关键介质。目前来说具体包括哪些分泌因子,以及 BMSCs 及其旁分泌因子通过何种途径来诱导分化尚未有明确研究,寻找具体因子,以及探究经过何种途径诱导 BMSCs 分化和修复已损伤的 TM 细胞成为新的研究方向。

### 1.3 脂肪干细胞

ADSCs 是近年来从脂肪组织中分离得到的具有多向分化潜能的干细胞。该细胞具有恢复组织细胞的修复功能,促进细胞再生。ADSCs 易从人类脂肪组织中分离出来,并且具有多向分化潜能,在特定培养条件下被诱导分化为脂肪、骨骼、软骨和肌肉<sup>[46]</sup>。2015 年 Zhou 等<sup>[47]</sup>将获取的人 ADSCs 一部分由 TM 细胞产生的细胞外基质或 TM 细胞条件培养基共培养以诱导 ADSCs,另一部分用地塞米松刺激培养,两组 ADSCs 均能够表达 TM 细胞标志物 CHI3L1 和 AQP1,同时干细胞标记蛋白巢蛋白的表达减少甚至减退;其同时也具有类似于原代 TM 细胞的吞噬功能,即可摄取灭活的 pHrodo 金黄色葡萄球菌生物颗粒。由此提示人 ADSCs 与 TM 细胞共培养是诱导的最有效方法,可使 ADSCs 分化为具有吞噬功能的 TM 细胞,地塞米松刺激也有效。这表明使用自体 ADSCs 进行青光眼治疗将成为可能。ADSCs 具有易取材、少量组织来

源即可获取大量细胞,且能够在体外以较高的存活率稳定增殖,适合大量培养,对机体损伤小等优点,并且原始组织来源广泛,体内储备量丰富,几乎无异体排斥反应,适宜自体移植。虽然体外实验可得到合理诱导条件,也已证实可诱导获得具有吞噬功能的 TM 细胞,但对于将 ADSCs 移植于青光眼模型眼内后其将定植于何处,以及如何与眼内条件相互配合诱导分化发挥功能,还有待于进一步体内实验进行验证,这将是以后新的研究方向。

**1.4 小梁网干细胞** TMSCs 是在成人眼中从 Schwalbe 线的内边缘开始切割,剥离 TM 组织,经体外分离培养,获得的一种可分化成具有吞噬功能的 TM 细胞的干细胞<sup>[24]</sup>。TM 自内向外由 3 个区域组成:葡萄膜小梁网,角巩膜小梁网,以及直接邻近 Schlemm 管(SC)内皮内壁的近交组织(JCT)或骨架样区域。房水流出通道除了 TM 的 3 个组成部分之外,还存在位于 Schwalbe 线上的第四区域,被称为插入区,该区并不将房水过滤到 SC 中<sup>[11]</sup>。Raviola<sup>[48]</sup>鉴定了一个具有与 TM 细胞超微结构特征不同的细胞群,称为 Schwalbe 线细胞。对经过激光小梁成形术治疗后的人眼组织培养可发现 TM 细胞分裂增加,且超过 60% 的细胞分裂发生在 TM 非过滤部分<sup>[49]</sup>。对未受伤和受伤的角膜缘相比较,发现干细胞标记蛋白、碱性磷酸酶和端粒酶存在于未受伤和受伤的角膜的 TM 和 TM 插入区域<sup>[50]</sup>。在受伤角膜的相同区域发现了额外的干细胞标记物 Oct-3/4 和 Wnt-1。这项研究表明,眼内存在 TMSCs,且内源性 TMSCs 某种状态下可以退出静止状态以重新形成 TM 细胞。通过实验确定人类 TMSCs 表达干细胞标志物 ABCG2、Notch1、Oct-3/4、ankyrin G 和 mucin 1 而不是 TM 细胞标记物 AQP1、MGP、CHI3L1 或 TIMP3<sup>[51]</sup>。这些前期研究均表明正常眼内位于特殊区域存在 TMSCs,可为后续研究提供直接依据。

TMSCs 在体外特定培养条件下可分化为具有吞噬功能的 TM 细胞,为 POAG 的干细胞治疗提供了分化 TM 细胞的生物学来源<sup>[51]</sup>。近年来将体外培养的人 TMSCs 用荧光绿色染料 DiO 预标记,追踪其注射到小鼠前房后定植位置<sup>[8]</sup>。经过不同时段图像观察,大多数 TMSCs 位于眼的 TM 中,随着时间的延长存在于 TM 中的标记细胞没有明显损失,且该操作对眼的角膜透明度、角膜内皮细胞密度和形态、前房稳定性和反应无任何不良影响。3wk 后眼内状况稳定后,IOP 明显下降并维持稳定。说明 TMSCs 在体外可广泛扩增,同种异体 TMSCs 移植后可使细胞稳定定植于特定组织,发挥其分化及修复作用,充分表明同种异体 TMSCs 移植治疗 POAG 具有远期效果。

## 2 小结

就目前来看干细胞移植治疗 POAG 具有诱人前景,但同时也存在许多亟待解决的现实问题。譬如组织来源、精确取材、高纯度诱导分化、培养条件的掌握、移植方法、移植后的免疫排斥反应、移植后的远期功能以及存活状态等。因此仍存在许多方面如安全等需要慎重考虑,且远期效果有待考究。

从不同干细胞来源诱导分化为 TM 细胞并作为健康的移植体取代 POAG 中缺失或丧失功能的 TM 细胞为患者带来希望,但是这种方法仍存在一定的局限性:(1)不同干细胞来源所分化的 TM 细胞纯度不一致,纯化方法也不尽相同,iPSCs 以目前水平来看,负选择的纯化方法虽可得到高纯度 iPSC-TM 细胞,但多次筛选无法避免目的

细胞的丢失,因此寻找 TM 细胞的特异性标志物,对分化细胞群进行阳性筛选需要我们进一步研究,届时可提高纯化率降低损失率,使 iPSCs 诱导分化的 iPSC-TM 细胞更加安全可靠。同时生成 iPSCs 使用的逆转录病毒对受体整体状况的影响有待进一步确定。(2) BMSCs 与 ADSCs 均具有易获得,体外培养后可用于移植,且植入体内后排斥反应弱,不存在社会伦理问题等优点,被赋予诱人的应用前景。但同时由于 BMSCs 诱导后的 TM 细胞在眼内作用机制较为复杂,远期效果有待观察;ADSCs 对地塞米松具有良好反应性,因此诱导分化时是否需要加用地塞米松刺激以及量的把握,对移植后效果是否有影响均缺乏确切实验支持。(3)对于 TMSCs 来说自体取材困难、获取细胞量少,虽然目前同种异体移植已获得可喜研究成果,但同种异体移植体内后可能引起急性或远期免疫排斥反应。利用自体干细胞诱导分化 TM 细胞进行移植是避免产生机体免疫排斥反应和长期服用抗免疫排斥药物的良好方法,同时也为患者精简了预后药物的经济负担。但由于 POAG 具有遗传倾向,亲属移植是否可行有待证实,对自体移植以及亲属供体移植与同种异体移植所带来的排斥反应如何平衡亟待解决。移植后干细胞在体内持久发挥效应还是需要定期移植,仍未有明确定论需进一步研究。(4)无论何种类型干细胞,其组织来源于越幼稚的供体如胎儿组织,细胞状态越好,但供体来源具有明显的局限性,并且涉及到社会伦理问题。

此外,我们要清楚地认识到,体外不同干细胞来源诱导分化 TM 细胞只是干细胞治疗 POAG 的准备步骤。如何提高其纯度,寻找有效的移植途径,利用生物科技促进其准确到达预设位置并能长期存活、继续体内分化、生长并发挥正常功能,以及远期对眼内正常组织结构及细胞功能有无不良影响,从而使 TM 细胞治疗能够真正用于临床治疗 POAG,将是我们研究者进一步探索的方向。

## 参考文献

- 1 Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 2011;377(9774):1367-1377
- 2 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 3 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- 4 Allingham RR, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: A review. *Exp Eye Res* 2009;88(4):837-844
- 5 Allingham RR. Shields textbook of glaucoma. Wolters Philadelphia, PA: Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2011:1-5
- 6 Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2017;160:62-84
- 7 Ding QJ, Zhu W, Cook AC, et al. Induction of trabecular meshwork cells from induced pluripotent stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7065-7072
- 8 Du Y, Yun H, Yang E, et al. Stem Cells from Trabecular Meshwork Home to TM Tissue *In Vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1450-1459
- 9 Yun H, Zhou Y, Wills A, et al. Stem Cells in the Trabecular Meshwork for Regulating Intraocular Pressure. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32(5):253-260
- 10 Buller C, Johnson DH, Tschumper RC. Human trabecular meshwork phagocytosis. Observations in an organ culture system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(10):2156-2163
- 11 Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in

primary open - angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology* 1984;91(6):564-579

12 Alvarado J, Murphy C, Polansky J, et al. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21(5): 714-727

13 Tripathi RC. Pathologic anatomy of the outflow pathway of aqueous humour in chronic simple glaucoma. *Exp Eye Res* 1977;25:403-407

14 Lütjens-Drecoll E. Morphological changes in glaucomatous eyes and the role of TGFbeta2 for the pathogenesis of the disease. *Exp Eye Res* 2005;81(1):1-4

15 He Y, Leung KW, Zhang YH, et al. Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients; protection by antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(4):1447-1458

16 Liton PB, Challa P, Stinnett S, et al. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exp Gerontol* 2005;40(8):745-748

17 Baleriola J, García-Feijoo J, Martínez-De-La-Casa JM, et al. Apoptosis in the trabecular meshwork of glaucomatous patients. *Mol Vis* 2008;14(179-181):1513-1516

18 Clark AF, Brotchie D, Read AT, et al. Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Mot Cytoskel* 2005;60(2):83-95

19 Read AT, Chan DW, Ethier CR. Actin structure in the outflow tract of normal and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res* 2007; 84(1):214-226

20 Hoare MJ, Grierson I, Brotchie D, et al. Cross-linked actin networks (CLANs) in the trabecular meshwork of the normal and glaucomatous human eye *in situ*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1255-1263

21 Chatterjee A, Jin DJ, Kang MH, et al. The role of SPARC in trabecular meshwork extracellular matrix turnover and IOP regulation. *Glaucoma Today* 2012;12-15

22 张青林, 张旭. 干细胞治疗青光眼的研究进展. *眼科新进展* 2017; 37(9):886-889

23 Takahashi KS, Amanaka Y. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-676

24 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science* 2007;318(5858): 1917-1920

25 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131(5):861-872

26 Park IH, Zhao R, West JA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008; 451(7175): 141-146

27 Lowry WE, Richter L, Yachechko R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(8):2883-2888

28 Abuhassan DW, Li X, Ryan EI, et al. Induced Pluripotent Stem Cells Restore Function in a Human Cell Loss Model of Open-Angle Glaucoma. *Stem Cells* 2015;33(3):751-761

29 Kuehn MH, Wang K, Roos B, et al. Chromosome 7q31 POAG locus: ocular expression of caveolins and lack of association with POAG in a US cohort. *Mol Vis* 2011;17:430-435

30 Mao W, Liu Y, Mody A, et al. Characterization of a spontaneously immortalized bovine trabecular meshwork cell line. *Exp Eye Res* 2012; 105(9):53-59

31 Hernandez MR, Weinstein BI, Schwartz J, et al. Human trabecular meshwork cells in culture: morphology and extracellular matrix components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28(10):1655-1660

32 Xue W, Comes N, Borrás T. Presence of an established calcification

marker in trabecular meshwork tissue of glaucoma donors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3184-3194

33 Vittitow J, Borrás T. Genes expressed in the human trabecular meshwork during pressure-induced homeostatic response. *J Cell Physiol* 2004; 201(1):126-137

34 Ueda J, Wentz Hunter KK, Cheng EL, et al. Ultrastructural localization of myocilin in human trabecular meshwork cells and tissues. *J Histochemistry Cytochemistry* 2000; 48(10):1321-1330

35 Rönkkö S, Rekonen P, Kaamiranta K, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open - angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(5):697-704

36 Perkumas KM, Stamer WD. Protein markers and differentiation in culture for Schlemm's canal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2012;96(1): 82-87

37 Tucker BA, Park IH, Qi SD, et al. Transplantation of adult mouse iPSC cell-derived photoreceptor precursors restores retinal structure and function in degenerative mice. *PLoS One* 2012;6(4):e18992

38 Zhu W, Gramlich OW, Laboissonniere L, et al. Transplantation of iPSC derived TM cells rescues glaucoma phenotypes *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(25):3492-3500

39 Zhu W, Jain A, Gramlich OW, et al. Restoration of aqueous humor outflow following transplantation of iPSC-derived trabecular meshwork cells in a transgenic mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2054-2062

40 Buys ES, Ko YC, Alt C, et al. Soluble Guanylate Cyclase  $\alpha 1$  - Deficient Mice: a novel murine model for Primary Open Angle Glaucoma. *PLoS One* 2013;8(3):65-66

41 罗静, 张慧明, 魏为, 等. 干细胞移植治疗青光眼的研究进展. *中华细胞与干细胞杂志:电子版* 2014;2:49-56

42 Manuguerra-Gagné R, Boulos PR, Ammar A, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment. *Stem Cells* 2013;31(6):1136-1148

43 Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, et al. Preconditioning mesenchymal stem cells with transforming growth factor- $\alpha$  improves mesenchymal stem cell-mediated cardioprotection. *Shock* 2010; 33(1): 24-30

44 Rosová I, Mo D, Capoccia B, et al. Hypoxic Preconditioning Results in Increased Motility and Improved Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* 2008;26(8):2173-2182

45 Trivedi P, Tray N, Nguyen T, et al. Mesenchymal stem cell therapy for treatment of cardiovascular disease: helping people sooner or later. *Stem Cells Development* 2010;19(7):1109-1120

46 Tholpady SS, Llull R, Ogle RC, et al. Adipose Tissue: Stem Cells and Beyond. *Clin Plastic Surg* 2006;33(1):55-62

47 Zhou Y, Yun H, Yang E, et al. Induction of Adipose-derived Stem Cells to Trabecular Meshwork Cells for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(7):3279-3279

48 Raviola G. Schwalbe line's cells: a new cell type in the trabecular meshwork of Macaca mulatta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(1): 45-56

49 Samples JR, Bradley JMB, Bacon DR, et al. Trabecular Repopulation by Anterior Trabecular Meshwork Cells After Laser Trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(1):1-6

50 McGowan SL, Edelhauser HF, Pfister RR, et al. Stem cell markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas. *Mol Vis* 2007;13(3):1984-2000

51 Du Y, Roh DS, Mann MM, et al. Multipotent Stem Cells from Trabecular Meshwork Become Phagocytic TM Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1566-1575