

骨髓与脂肪间充质干细胞治疗眼病的研究进展

于晨雨,梁荣斌,邵毅

引用:于晨雨,梁荣斌,邵毅.骨髓与脂肪间充质干细胞治疗眼病的研究进展.国际眼科杂志 2021;21(1):62-65

基金项目:国家自然科学基金资助(No.81660158);江西省自然科学基金重大项目(No.20161ACB21017);江西省青年科学基金项目(No.20151BAB215016);江西省重点研发项目(No.20151BBG70223;20181BBG70004);江西省杰出青年人才计划(No.S2019RCQNB0259)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

作者简介:于晨雨,女,南昌大学在读本科,研究方向:角膜病、眼表疾病。

通讯作者:邵毅,男,毕业于中山大学,博士,副主任医师,副主任,井冈学者,赣江学者,研究方向:角膜病及眼表疾病。freebee99@163.com

收稿日期:2020-02-10 修回日期:2020-12-08

摘要

间充质干细胞(MSCs)具有很强的增殖能力,并且可以分化成不同类型的细胞,为动物个体发育中体细胞的更新提供了极大的可塑性。基于其独特的生物学特性,现在被用于治疗各种创伤性和退行性疾病,其临床应用潜能几乎是无限的。本文就骨髓和脂肪组织来源的两种间充质干细胞(BMSCs和ADSCs),讨论了其应用于眼科各种疾病的临床治疗、给药方法及其获得途径和安全性的相关研究。

关键词:间充质干细胞;干眼;视网膜病变;角膜损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.12

Research advancement of bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of eye diseases

Chen-Yu Yu, Rong-Bin Liang, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No.20161ACB21017); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No.20151BAB215016); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223, 20181BBG70004); Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (No.S2019RCQNB0259)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2020-02-10 Accepted:2020-12-08

Abstract

• Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent cells

with high proliferation ability that can differentiate into a variety of cell types. Thus great plasticity was provided for the regeneration of somatic cells in animal individual growth. Recently, MSCs have been applied to the treatment of traumatic and degenerative diseases on account of its distinct biologic peculiarity. The cells have tremendous potential in the clinical application. This article reviewed clinical treatment of ophthalmic diseases, administration route, methods of acquiring and security about two of MSCs derived from bone marrow and adipose tissue (BMSCs and ADSCs).

• KEYWORDS: mesenchymal stem cells; dry eye disease; retinopathy; cornea injury

Citation: Yu CY, Liang RB, Shao Y. Research advancement of bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):62-65

0 引言

针对不同眼疾的现代治疗方法的开发和引入是医学上的一大挑战。近年来,眼科专家已经在干细胞研究上投入了大量的关注,因为成人体内任何组织的更新和再生都依赖于成体干细胞,眼组织也不例外^[1]。干细胞具有很强的增殖能力,是一种可以分化为不同细胞类型的自我维持细胞群。成年人的干细胞分为造血干细胞、多能间充质干细胞和组织特异性祖细胞三大类别。其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)有极强的自我更新和多向分化潜能,还具有低免疫原性和免疫调节性^[2],是最具有潜力的研究对象。MSCs除脐带来源外,可根据组织来源分为骨髓间充质干细胞(bone marrow MSC, BMSCs)和脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)。两种MSCs都具有显著的组织再生潜能——可以分泌信号分子。例如神经营养因子、生长因子和细胞因子,通过旁分泌作用发挥组织再生与损伤保护作用^[3]。BMSCs可以分化为成骨细胞、软骨细胞以及脂肪细胞^[4],且在向成骨细胞和脂肪细胞分化过程中维持动态平衡。近年来,临床上大量引入BMSCs和ADSCs进行细胞水平的治疗,其在眼病治疗及临床试验上具有无限的价值与潜力。

1 MSCs的收集和给药方法

1.1 增加MSCs数量 研究和寻找出可替代的且易获得足够数量的干细胞,对于干细胞治疗,尤其是以细胞永久性丧失为特征的眼疾有重大的意义。BMSCs在骨髓中含量极低,仅有0.001%~0.01%,并且来源有限,需要进行有创方法才能获取骨髓组织,无疑加重了患者的承受负担。因此,有效提高BMSCs在生物工程中的利用率十分必要。脂肪是近年来研究较为热门的干细胞来源,与骨髓相比,脂肪组织能够通过较小创伤的方法分离并获得数目更多的ADSCs^[5]。

近年来,用于增加和收集 MSCs 的方法都有了显著的进步。一项针对小鼠和人的研究表明,运动能增加造血干细胞(HSC)和极小的胚胎样干细胞的动员^[6],同时,这与人们对急性心肌梗死、脑卒中以及其他疾病患者的观察结果相似^[7]。将干细胞动员的增加与干细胞的应用联系起来,理解这些过程背后的级联和机制并应用辅助疗法,可能会为将来包括眼科在内的所有领域提供改善 MSCs 治疗的方法。目前已经提出了改善 MSCs 治疗的其他机制,包括使用常规的干细胞治疗评估接近治疗部位的输送,并通过使用宿主细胞克服免疫排斥,从而克服传统的移植并发症^[8]。

1.2 MSCs 的给药 BMSCs 与 ADSCs 的治疗性给药可通过多种方式应用于眼部,包括局部给药、结膜下给药、腹腔给药和静脉给药。最近一篇关于小鼠角膜损伤后给药的论文表明,相比于局部和腹腔给药,结膜下和静脉给药在上皮完整性、加速组织修复、减少纤维化、角膜混浊和炎症等方面显示出更佳的治疗效果^[9]。因此,虽然角膜局部给药更容易获得,但与其他方法相比,它并不是疗效最好的给药方法。细胞的活力和功能会在受影响区域实现细胞保留然后提供细胞基质,还可能会影响疗效。此外,大鼠的纤维蛋白胶内给药、具有 MSCs 修饰的生物活性 3D 基质增加犬体内 VEGF165 和 FGF2 的产生等技术实验,提供了提高疗效的方法^[10]。目前大多数在进行的均是动物临床试验,少有的人体临床试验还仍处于早期阶段,因此,包括不良反应在内的全部临床结果仍尚未确定。MSCs 的部分作用可能与一些药物治疗存在着相似性:具有降低炎症因子肿瘤坏死因子- α 含量的药物;改善血管内皮细胞功能,逆转高血糖、高血脂引起的内皮细胞功能损伤的药物;抗血小板聚集类药物;改善微循环类药物等, MSCs 的突出优点是能同时避免药物性不良反应和副作用^[11]。目前普遍认为, MSCs 治疗时要克服的主要障碍是供体异质性、体外扩增、免疫原性和冷冻保存几个方面的问题^[12]。

2 BMSCs 与 ADSCs 对眼部疾病和损伤的治疗

2.1 治疗干眼 干眼(dry eye disease, DED)是眼科门诊最常见的疾病,其主要特征是泪膜不稳定和高渗透的恶性循环所导致的眼表炎症、损伤以及眼部异物感。中至重度的 DED 会伴有明显的疼痛,导致患者生活质量下降,甚至产生抑郁等心理问题^[13]。DED 发病机制复杂,病因繁多,目前认为眼局部的炎症免疫反应是引起干眼病理损害的重要机制,相应的抗炎治疗是研究的热点。

当炎症在发病机制中起关键作用时, BMSCs 可用于治疗包括 DED 在内的许多眼表疾病。在眶内注射刀豆蛋白 a 的干眼综合征小鼠模型中探究了 BMSCs 的治疗潜力。实验结果表明,眶周注射 BMSCs 可减少 CD4⁺细胞浸润,降低眼眶内腺体和眼表面炎性细胞因子水平。此外, BMSCs 刺激了泪液的形成,显著增加了结膜杯状细胞的数量。该研究证实了注射 BMSCs 的角膜上皮细胞具有完整性。虽然没有不良反应的报道,但是作者强调了 BMSCs 的一些免疫调节作用是有物种特异性的,也就是说,在不同物种中进行试验是相当有必要的^[14]。在蔡丽萍等^[15]的实验研究中发现,与小鼠模型组相比, BMSCs 眼眶注射组可有效降低眼表炎症指数、延长 BUT、减少 FLS、修复角膜上皮;同时, BMSCs 眼眶注射组与阳性对照组、 BMSCs 滴眼组相比,结膜杯状细胞数量及泪液分泌量明显增多。因为炎症微环境对干细胞的归巢生存至关重要,不同的干

眼造模方法,可能导致眼表微环境不同,这将影响 BMSCs 在眼表的存活、迁移以及增殖能力从而影响其在眼表的定植。所以具体关于 BMSCs 的应用方法和途径还有待研究。

除此之外,在泪腺周围植入同种异体 ADSCs 可显著改善干眼的临床症状,且在实验期间效果稳定,对角膜没有负面影响,也没有退化或恶化的迹象。这些动物对细胞给药耐受性也提示良好,在研究期间没有任何全身或局部并发症^[16]。

2.2 治疗角膜疾病 目前角膜病是引起视力丧失的第二位主要病因。角膜是一种保护性屏障,由具有不同起源的三层组织构成:上皮起源于浅表外胚层,基质和内皮起源于神经嵴细胞(间充质组织)。角膜上皮干细胞历经干细胞、短暂扩增细胞(transient amplifying cells, TACs)和终末分化细胞(terminally differentiated cells, TDCs)3个分化阶段而构成不断更新的角膜上皮组织^[17]。

临床上通常将各种原因导致的眼表疾病的终末阶段统称为角膜缘干细胞功能障碍(limbal stem cell deficiency, LSCD),会发生角膜上皮反复剥脱、角膜上皮结膜化、角膜新生血管、角膜混浊等临床改变,严重威胁着患者的健康,最终导致视力丧失。LSCD 的治疗一直是临床上的一大难题,近年来 BMSCs 羊膜移植手术的开展明显提高了手术成功率。邵毅等^[18]建立兔角膜缘干细胞缺损模型以探讨无缝线 BMSCs 羊膜移植在兔角膜缘干细胞缺损模型的应用效果。随机分为三组:实验组(A组)行无缝线 BMSCs 羊膜移植术,阳性对照组(B组)行单纯羊膜移植术,阴性对照组(C组)不做手术处理。A、B 两组兔术后 28d,泪液分泌、角膜新生血管和角膜透明度组间比较差异均有统计学意义,角膜上皮数差异、炎症细胞数差异也有统计学意义。实验结果表明无缝线 BMSCs 羊膜移植术能有效预防兔角膜缘干细胞缺乏,且炎症反应小,角膜透明度高。普遍认为 LSCD 的发病机制是角膜缘上皮基底层的干细胞缺失或受损所引起。但是,近年来有研究认为角膜上皮干细胞并非只存在于角膜缘部位,整个角膜上皮基底层均存在寡能干细胞(oligopotent stem cells, OSCs),它们可能也是角膜上皮更新的重要细胞来源^[19],这为治疗 LSCD 又提供了新的思路。将 MSCs 移植于角膜上皮基底层,使它们拥有可以独立再生和维持上皮植片的能力,从而更新修复角膜上皮,重建角膜生理稳态。

同种异体 ADSCs 的结膜下植入可改善猫嗜酸性角膜炎的临床表现。猫科动物的嗜酸性角膜炎是一种慢性角膜疾病,由免疫反应引起对未知抗原的刺激。在 11mo 的随访中,5 只受移植猫没有出现全身或局部并发症,角膜和结膜状态改善,无任何退行或恶化迹象^[19]。在使用同种异体的 ADSCs 治疗犬干燥性角膜结膜炎的研究中表明,在轻、中度病例中眼睛可恢复到健康状态^[20]。

2.3 治疗视网膜和视神经疾病 近几年有人提出 MSCs 治疗可作为治疗视网膜和视神经变性的有效方法。已经探知 MSCs 对视网膜神经节细胞具有保护作用,并通过分泌旁分泌因子刺激视神经轴突的再生。其作用机制大致如下: MSCs 通过直接分泌神经营养因子,或刺激可在激活后提供额外旁分泌供应并能起细胞替代作用的内源性细胞,为视网膜受损细胞轴突神经的保护和再生提供营养供应^[21]。有实验研究表明 ADSCs 对视神经损伤后的纤维再生也有促进作用,有利于视神经轴突的再生、改善轴突运输功能^[22]。

MSCs 给药如今已成为治疗糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的方法之一。MSCs 治疗 DR 的可能机制有: 向视网膜细胞分化、抑制视网膜新生血管形成、分泌神经生长因子、分化成胰岛素分泌细胞以降低血糖、抑制炎症反应及免疫调节作用等^[23]。一项临床初步试点研究显示, 在这种病理机制中, 静脉注射 BMSCs 是安全有效的^[24]。在观察视网膜下间隙移植自体 BMSCs 治疗增生性糖尿病视网膜病变 (PDR) 的研究中, 通过 4 例系列病例追踪观察, 结果显示, 所有患者在成功接受移植手术后均未出现任何全身及眼部不适。表明视网膜下间隙移植自体 BMSCs 治疗 PDR 是相对安全的, 移植的干细胞发挥了局部抗炎的作用, 未发现细胞的增生反应及循环改善效果^[25]。在 DR 小鼠模型中研究, 植入玻璃体腔的 ADSCs 在与视网膜血管联系和维持时主要分化为周细胞, 这表明 ADSCs 在 DR 治疗中起到了独特功效^[26]。但是目前, 应用 MSCs 治疗 DR 的策略尚未被广大患者接受, 因为最佳给药方式仍存在分歧, 且其有效性及安全性仍需要更多的临床应用进行进一步的评估。

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是老年人群中最常见的致盲原因。ARMD 分为干性 ARMD 和湿性 ARMD 2 种类型, 目前临床上对于 ARMD 的治疗主要针对湿性 ARMD 伴发的脉络膜新生血管 (CNV), 而对于干性 ARMD 尚无有效的治疗方法。在 ARMD 的演变过程中, RPE 细胞首先受到损害, 进而使光感受器细胞 (视锥、视杆细胞) 等发生退行性改变^[27]。洪玉等^[28]研究表明, 用含成纤维细胞生长因子、表皮细胞生长因子及脑源性神经营养因子的条件培养基与 RPE 细胞培养液体外共培养后, BMSCs 能够诱导分化成光感受器样细胞。在人体视网膜退行性病变的临床模型中显示, BMSCs 对感光细胞具有保护作用。虽然 BMSCs 只要一注入视网膜下区域后就可以分化为感光蛋白表达细胞, 但无法确定它们是否能分化为具有效能的视网膜细胞。其作用被认为主要与神经营养因子 (NTF) 释放而引起的旁分泌效应有关, NTF 可参与调节神经系统中神经元和其他细胞的生长、功能与存活。因此, 目前认为 BMSCs 治疗 ARMD 是通过分泌细胞因子 (CK) 和 NTF 而对受体细胞产生积极影响, 并由免疫调节活性改变神经退行性变过程^[29]。8 例干型 ARMD 和黄斑营养不良的患者接受 ADSCs 植入治疗第 2 阶段结果显示, 所有患者没有眼部或全身并发症, 且视力均得到了提高^[30]。

2.4 治疗眼外伤 眼碱烧伤是眼外伤中最严重的化学性损伤, 由于各种手术本身均有一定的局限性, 传统的羊膜移植在临床应用中受到一定的限制。目前, BMSCs 移植治疗眼表损伤模型已取得较好的效果, 其疗效优于传统羊膜移植。在角膜化学性烧伤模型中, MSCs 以旁分泌作用发挥其抗炎和抗血管生成的功效。研究表明将自体 BMSCs 在结膜下给角膜化学烧伤的大鼠注射, 可促进角膜上皮再生、减少炎症和新生血管, 并增加抗炎细胞因子的表达^[31]。在自体 BMSCs 给猫外伤性角膜溃疡的结膜下注射的实验中, 也证明了类似的积极作用^[32]。同时, 与未进行细胞移植的对照组相比, 对角膜化学烧伤的小鼠静脉注射 BMSCs 也刺激了损伤部位的再生过程^[33]。

有研究将分离培养并成功诱导的 ADSCs 贴附于羊膜上, 再采用羊膜移植手术治疗角膜碱烧伤后发现, 角膜混浊程度及新生血管消退效果均明显优于未诱导 ADSCs+羊膜移植组及单纯羊膜移植组。推测移植的 ADSCs 可分

化为具有角膜上皮特征的细胞, 重建眼表正常结构, 同时也可减轻炎症反应, 抑制新生血管形成, 并通过一些可溶性因子的分泌, 调节局部免疫反应, 改善眼表角膜上皮细胞生存的微环境, 从而实现促进角膜修复的效果^[34]。因此, 诱导 ADSCs+羊膜移植方法有望为严重眼表损伤的治疗提供一种极具临床应用前景的手段。

2.5 其他 BMSCs 还可用于治疗其他急慢性眼部疾病。例如, 在啮齿动物模型的前房注射 BMSCs 可以有效降低实验性开角型青光眼的眼压。有研究人员认为, 这种深远的影响是由于 BMSCs 的旁分泌因子。此外, BMSCs 及其分泌的因子可诱导睫状体中一个祖细胞池的活化, 促进细胞增殖, 在外眼角内可观察到至少达 1mo 之久的增殖细胞^[35]。

3 展望

目前很多治疗眼病 (如 DR、眼外伤等) 的传统方法有一定的自限性, 在临床应用中易受限, 且难以彻底改善局部微环境, 预后不佳。近几年来, BMSCs 和 ADSCs 已经在临床上用于治疗多种疾病, 包括退行性病变、神经损伤、自身免疫性疾病、器官移植等, 并已取得较为肯定的疗效^[36]。分离、培养和管理 MSCs 方法的多样性促进了在细胞水平研究技术的发展, 可由此根据病理学来治疗多种眼部疾病。相对来说, BMSCs 取材较困难且患者依从性差, 而 ADSCs 作为成体干细胞的重要组成部分, 不存在伦理学问题, 易于获取, 且体外增生迅速, 免疫原性低。近 10a 的研究表明, 使用 BMSCs 和 ADSCs 治疗某些眼部疾病是有科学证明且循证的, 这将为常规临床实践提供快速有效的理论基础。随着研究技术的深入, 需要不断地提高关于 BMSCs 和 ADSCs 治疗眼病的安全性和有效性, 并确保技术的简单性和可重复性。例如, 通过移植自体 BMSCs 治疗 DR 的安全性、伦理性已经得到基本肯定; 在已进行的相关实验模型中, 虽然极少出现 BMSCs 和 ADSCs 移植的不良反应, 但是它们的一些免疫调节作用是有物种特异性的^[37]。因此, 在不同物种中进行平行重复试验是相当有必要的。

总的来说, 大量科学研究已将 BMSCs 和 ADSCs 引入了眼科临床实践并不断深化, 为细胞水平的治疗提供了巨大的机会, 突出了 MSCs 在眼科学乃至整个生物学进化中的重要研究价值。在此基础上, 未来必然将探索出更多关于 BMSCs 和 ADSCs 更安全、高效的获取途径和给药方法, 其在细胞水平的临床治疗拥有无限的潜力和价值。

参考文献

- Holan V, Trosan P, Cejka C, et al. A Comparative Study of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Limbal Epithelial Stem Cells for Ocular Surface Reconstruction. *Stem Cells Transl Med* 2015;4(9):1052-1063
- 沈甜甜, 方翼. 间充质干细胞的研究进展. *中国临床药理学杂志* 2019;35(22):2939-2942
- Uccelli A, De Rosbo NK. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1351:114-126
- Wang Q, Li Y, Zhang Y, et al. LncRNA MEG3 inhibited osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from postmenopausal osteoporosis by targeting miR-133a-3p. *Biomed Pharmacother* 2017;89:1178-1186
- Combella EJ, Jessop ZM, Naderi N, et al. Adipose regeneration and implications for breast reconstruction: update and the future. *Gland Surg*

2016;5(2):227-241

6 Kroepfl JM, Pekovits K, Stelzer I, et al. Exercise Increases the frequency of circulating hematopoietic progenitor cells, but reduces hematopoietic colony-forming capacity. *Stem Cells Develop* 2012; 21(16):2915-2925

7 Paczkowska E, Kucia M, Kozlarska D, et al. Clinical evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood in patients after stroke. *Stroke* 2009;40(4):1237-1244

8 Cislo-Pakuluk A, Marycz K. A promising tool in retina regeneration: current perspectives and challenges when using mesenchymal progenitor stem cells in veterinary and human ophthalmological applications. *Stem Cell Rev Rep* 2017;13(5):598-602

9 Shukla S, Mittal SK, Foulsham W, et al. Therapeutic efficacy of different routes of mesenchymal stem cell administration in corneal injury. *Ocul Surf* 2019;17(4):729-736

10 Masgutov R, Masgutova G, Mullakhmetova A, et al. Adipose-Derived mesenchymal stem cells applied in fibrin glue stimulate peripheral nerve regeneration. *Front Med(Lausanne)* 2019;9(6):68

11 刘盈,邵毅,徐积兄. 干细胞治疗糖尿病视网膜病变的研究进展. *眼科新进展* 2013;33(12):1186-1189

12 Galderisi U, Giordano A. The gap between the physiological and therapeutic roles of mesenchymal stem cells. *Med Res Rev* 2014;34(5):1100-1126

13 邵毅. 国际干细胞共识(TFOS DEWS II)解读. *眼科新进展* 2018;38(1):1-12

14 Lee MJ, Ko AY, Ko JH, et al. Mesenchymal stem/stromal cells protect the ocular surface by suppressing inflammation in an experimental dry eye. *Mol Ther* 2015;23(1):139-146

15 蔡丽萍,孟然,张宏. 眼局部应用骨髓间充质干细胞(BMSC)治疗小鼠干眼的实验研究. *眼科新进展* 2016;36(11):1028

16 Villatoro AJ, Fernandez V, Claros S, et al. Regenerative therapies in dry eye disease: from growth factors to cell therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2264

17 范军华. 角膜上皮干细胞的功能定位及其与眼表疾病的关系. *眼科学* 2019;8(4):127-133

18 邵毅,余静,余瑶等. 无缝线骨髓间充质干细胞羊膜移植预防角膜缘干细胞缺乏的实验研究. *眼科新进展* 2013;33(11):1011-1015

19 Villatoro AJ, Claros S, Fernandez V, et al. Safety and efficacy of the mesenchymal stem cell in feline eosinophilic keratitis treatment. *BMC Vet Res* 2018;14(1):116

20 Bittencourt MKW, Barros MA, Martins JFP, et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs With Keratoconjunctivitis Sicca. *Cell Med* 2016;8(3):63-77

21 Mead B, Berry M, Logan A, et al. Stem cell treatment of degenerative eye disease. *Stem Cell Res* 2015;14(3):243-257

22 邹伟. 人源性脂肪间充质干细胞治疗视神经损伤的临床前研究.

第二军医大学 2016

23 牟泽芑,程炳菲,王颜刚. 间充质干细胞治疗实验性糖尿病视网膜病变作用机制研究进展. *中华糖尿病杂志* 2017;9(12):790-792

24 Gu XL, Yu X, Zhao C, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2018;49(1):40-52

25 梁庆玲,李世迎,段平等. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗增生性糖尿病视网膜病变的安全性. *中华实验眼科杂志* 2018;36(11):852-858

26 Mendel TA, Clabough EB, Kao DS, et al. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One* 2013;8(5):e65691

27 王珊珊. 间充质干细胞治疗年龄相关性黄斑变性研究现状及局限性. *中华实验眼科杂志* 2019;37(11):926-931

28 洪玉,徐国兴. 骨髓间充质干细胞分化为光感受器样细胞的体外诱导和微环境研究. *中华实验眼科杂志* 2013;31(7):659-663

29 Chichagova V, Hallam D, Collin J, et al. Cellular regeneration strategies for macular degeneration: past, present and future. *Eye (Lond)* 2018;32(5):946-971

30 Oner A, Gonen ZB, Sevim DG, et al. Suprachoroidal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in patients with dry-type age-related macular degeneration and stargardt's macular dystrophy: 6-month follow-up results of a phase 2 study. *Cell Reprogram* 2018;20(6):329-336

31 Sharma N, Kaur M, Agarwal T, et al. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol* 2018;63(2):214-235

32 Zakirova EY, Valeeva AN, Faizullina RR, et al. Transplantation of allogeneic mesenchymal stromal cell for treating corneal ulcers in cats. *Gene Cells* 2015;10(1):49-55

33 Lan Y, Kodati S, Lee HS, et al. Kinetics and function of mesenchymal stem cells in corneal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3638-3644

34 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. *中华实验眼科杂志* 2015;33(6):500-506

35 Manuguerra-Gagne 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

36 Xue HL, Zeng WZ, Wu XL, et al. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease. *Transplant Proc* 2015;47(2):412-418

37 Lee MJ, Ko AY, Ko JH, et al. Mesenchymal stem/stromal cells protect the ocular surface by suppressing inflammation in an experimental dry eye. *Mol Ther* 2015;23(1):139-146