

眼科再生医学的进展与前景

惠延年

引用:惠延年. 眼科再生医学的进展与前景. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1547-1550.

作者单位:(710032)中国陕西省西安市,空军军医大学西京医院
眼科 全军眼科研究所

作者简介



惠延年 空军军医大学(第四军医大学)西京医院眼科教授、主任医师、博士研究生导师;国家人事部/总政治部“有突出贡献中青年专家”(1998);国家教委“做出突出贡献的中国学位获得者”(1991);“眼科学国家重点实验室”“眼视光学和视觉科学国家重点实验室”原学术委员;《国际眼科杂志》中、英文版主编, *Ophthalmologica* 编委;《中华眼科杂志》《中华眼底病杂志》原副主编/顾问;美国外科学会“国际客座学者”(1984);国际眼底病专家学会(Club Jules Gonin)原会员;全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编,四、七版参编;主/参编著作《眼科全书》,Ryan' Retina 等30余部;发表论文综述等770篇(含SCI收录70余篇);获国家科技进步奖1项,军队/省部级二等奖10余项;培养研究生110余名。

通讯作者:惠延年. ynlhui@163.com

收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-08-14

摘要

再生医学是融合分子和细胞生物学、基因编辑、生物材料与生物工程学等方法激活自身潜能,替代、修复或再生受损组织器官的新兴交叉学科。眼科学是其中最活跃且具有巨大前景的领域,受到全球范围内各国政府和研究机构的高度重视。其进展代表了医学和眼科研究的最前沿方面。目前眼科再生医学的治疗对象包括眼表及角膜病,视网膜疾病如糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、遗传性视网膜疾病,青光眼等眼科不可逆疾病。一些临床前或临床试验已显示令人鼓舞的结果。再生医学的挑战包括伦理学、细胞输送、长期效果与安全性等。在此简要介绍相关概念、研究现状和进展,并期待国内眼科再生医学研究不断取得新成果。

关键词:眼科学;再生医学;干细胞;基因编辑;生物材料;生物工程学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.01

Progress and prospects in regenerative medicine in ophthalmology

Hui Yannian

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hui Yannian. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com

Received:2025-06-22 Accepted:2025-08-14

Abstract

• Regenerative medicine (RM) is an emerging interdisciplinary field that integrates molecular and cellular biology, gene editing, biomaterials and bioengineering to activate one's own potential, replace, repair or regenerate damaged tissues and organs. Ophthalmology is one of the most active and promising fields in RM, and is highly valued by governments and research institutions around the world. Its progress represents the most cutting-edge aspects of medical and ophthalmic research. Currently, the treatment targets of ophthalmic RM include ocular surface and corneal diseases, retinal diseases such as diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, inherited retinal diseases, glaucoma and other irreversible ophthalmic disorders. Some preclinical or clinical trials have shown encouraging results. The challenges for RM include ethics, cell delivery, long-term efficacy and safety, etc. We herein briefly introduce the relevant concepts, research status and progress, and look forward to continuous new achievements in domestic RM.

• KEYWORDS: ophthalmology; regenerative medicine; stem cells; gene editing; biomaterials; bioengineering

Citation: Hui YN. Progress and prospects in regenerative medicine in ophthalmology. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025, 25(10): 1547-1550.

1 生再生医学的概念

再生医学是一门融合分子和细胞生物学、基因编辑、生物材料与生物工程学等方法激活自身潜能、修复、替代或再生受损组织器官的新兴交叉学科。其核心理念是通过激活机体自身修复潜能或引入外源性细胞、组织和材料,实现组织器官的结构与功能重建。再生医学区别于传统医学的基本点在于其追求的不仅是症状缓解,更是组织

和器官功能的根本性恢复,是当代医学的前沿领域^[1]。

再生医学的基本要素包括三个方面:细胞、信号分子和支架材料。细胞是再生的主体,包括干细胞、祖细胞和功能性细胞,具有扩增和转分化能力。信号分子是调控细胞行为和命运的关键因子,包括生长因子、细胞因子和小分子化合物。支架材料则为细胞提供三维生长环境,模拟细胞外基质。这三要素的协同作用,构成了再生医学的基本工作机制^[2]。

在眼科学领域,再生医学的基本概念得到了特殊的延伸和应用。眼部组织结构精密、功能特异,其再生过程需要精确的微环境调控和高度专一的细胞分化过程。眼科再生医学旨在通过细胞移植、组织工程、生物材料应用等技术,解决角膜、晶状体、视网膜、视神经等眼部组织的退行性病变及损伤修复问题,最终恢复或改善视功能^[3]。

2 再生医学的历史沿革

再生医学虽为现代科学,但其思想起源可追溯至古代。早在公元前 500 年,希腊神话中普罗米修斯的肝脏再生故事已反映出人类对组织再生的设想与向往。中医理论中的“正气存内,邪不可干”理念,也包含了人体自我修复能力的朴素认识。在 18 世纪,意大利 Spallanzani 首次记录并研究了蝾螈肢体再生现象,这被认为是再生医学研究的科学起点。在 19 世纪,德国病理学家 Virchow 提出的“细胞来源于细胞”概念,为研究组织再生的细胞机制奠定了基础。20 世纪初,美国 Harrison 建立了组织培养技术。1938 年,美国 Carrel 长期培养成纤维细胞,证明细胞在适当条件下具有体外增生能力。20 世纪中后期,骨髓移植的成功实施标志着干细胞临床应用的开端。1981 年,美国 Langer 等首次提出“组织工程”概念,设想通过细胞、生物活性因子和支架材料的结合,在体外构建人工组织器官。同一年,Evans 等成功分离培养小鼠胚胎干细胞。1997 年,英国 Wilmut 团队成功克隆了多利羊,证明体细胞核可被重编程,为后续细胞重编程技术奠定了基础。1999 年,加州大学洛杉矶分校科学家首次报道人神经干细胞分化为功能性神经元的研究。

进入 21 世纪,再生医学研究空前活跃。2006 年,日本学者山中伸弥(Shinya Yamanaka)团队实现了诱导多能干细胞(iPSCs)技术的重大突破,证明成熟体细胞可通过导入特定转录因子被重编程为干细胞状态^[4-5]。这一发现获得 2012 年诺贝尔生理学或医学奖。随后,日本研究团队利用 iPSCs 技术为年龄相关性黄斑变性(ARMD)患者进行了世界首例 iPSCs 来源的视网膜色素上皮(RPE)细胞移植手术,标志着眼科再生医学进入临床应用阶段^[6]。2016 年,美国科学家成功开发出 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,为遗传性等疾病的再生医学治疗开辟了新途径^[7]。近年来,再生医学受到全球范围内各国政府和研究机构的高度重视,其发展呈现出多学科融合、技术创新迅速、临床转化加速的特点。当代再生医学已从实验室研究逐步走向临床应用,全球已有数百种再生医学产品获批上市,数千项临床试验正在进行。我国的相关研究发展迅速,取得了多项明显成果。

3 再生医学的主要发展路径

3.1 干细胞生物学研究 干细胞生物学研究已取得多方

面的重大进展。除胚胎干细胞(ESCs)和 iPSCs 外,间充质干细胞(MSCs)、神经干细胞、造血干细胞等多种成体干细胞的分离培养和定向分化技术日益成熟。干细胞细胞外囊泡(EVs)包括外泌体和分泌因子的应用开辟了无细胞治疗的新思路。干细胞微环境研究深化了对干细胞命运调控的认识,为精准干细胞治疗提供了新靶点^[8-9]。

3.2 组织工程技术的跨越式发展 组织工程技术的跨越式发展包括:生物材料从最初的生物相容性材料,发展到具有生物活性和智能响应功能的新型材料。纳米材料在再生医学中具有独特优势,已演变为“纳米医学”。纳米颗粒可作为基因和药物载体,增强其穿透眼部屏障的能力;纳米纤维可模拟细胞外基质结构,提供理想的细胞生长环境;纳米传感器可实时监测细胞微环境变化,指导再生过程优化^[10-12]。3D 生物打印技术的出现使复杂组织器官的体外构建成为可能。类器官(organoids)技术的发展,为疾病模型构建和个体化治疗提供了新平台。微流控技术、器官芯片的引入,为药物筛选和毒性测试提供了更接近体内环境的替代方案等^[13-14]。

3.3 基因编辑与合成生物学技术 基因编辑与合成生物学技术为再生医学带来革命性影响。CRISPR-Cas9 等基因编辑工具使精准修复致病基因成为现实^[15]。单细胞测序技术的应用,大大加深了对细胞异质性和组织微环境的认识。生物信息学和人工智能技术的引入,为再生医学大数据分析提供了新手段。

4 眼科再生医学的独特价值和临床意义

眼的结构和功能高度特化。如角膜具备透明性和机械强度,晶状体具有透明性和可调节性,视网膜的复杂结构和多种神经元之间的精确连接是视觉信息处理的基础。眼的各类细胞的再生能力差异显著。这些特殊性对眼科再生医学提出了特别的挑战。前房、玻璃体腔和视网膜下腔等眼内环境具有免疫抑制特性,使眼部成为细胞移植和组织工程的理想部位。眼球相对隔离的解剖位置,眼内的可视性和可达性,使得局部给药和干预策略可以在对全身影响最小的情况下实施与检测。

在全球范围内,角膜病、青光眼、ARMD、糖尿病视网膜病变(DR)和遗传性视网膜病(IRD)等是主要致盲原因。视力障碍造成的社会经济负担和医疗需求巨大。眼科再生医学的临床意义主要体现在治疗模式革新、实现个体化治疗、提供不可逆性视力损伤的潜在解决方案和减轻器官捐献依赖等方面。例如,可利用自体细胞来源实现个体化治疗,针对患者特定基因突变进行 CRISPR 基因编辑治疗。眼科再生医学还催生了新兴产业,创造出显著的社会和经济价值。

5 眼科再生医学的研究热点与进展

当前研究热点主要集中在视网膜再生、角膜内皮再生、视神经再生、基因治疗与编辑技术以及类器官与芯片技术等领域。新兴技术如单细胞技术、生物 3D 打印、智能生物材料、无细胞疗法与人工智能等正在加速这些领域研究的发展步伐。

5.1 视网膜修复再生 视网膜修复再生是当前眼科再生医学的最大热点。主要集中在三个方向:(1)干细胞移植,包括 ESCs/iPSCs 分化的 RPE 细胞移植、视网膜祖细

胞移植和视网膜类器官移植^[16]; (2) 内源性再生激活, 如通过 Müller 胶质细胞(MGCs)重编程或 RPE 细胞转分化产生新的光感受器细胞; 利用 AAV 载体将光敏蛋白导入视网膜内层细胞, 使其获得感光能力, 为晚期视网膜变性患者提供视觉恢复可能; (3) 神经保护策略, 通过各类神经营养因子和小分子化合物延缓视网膜神经元退化^[17-18]。但如何促进移植细胞与宿主视网膜的功能性整合、建立准确的神经环路连接, 以及微血管网络重建等, 是需要克服的研究难点。

5.2 角膜再生与修复 角膜再生与修复是另一个重要热点。通过自体角膜缘干细胞培养扩增和移植、角膜基质组织工程、角膜内皮细胞培养和移植等方法, 为难治性角膜病提供新疗法。在修复因感染和化学伤引起的角膜溃疡及瘢痕方面, 采用不同来源的干细胞促进角膜基质再生, 或与细胞外基质样水凝胶构建仿生角膜基质, 以及通过再生分子和免疫调节剂实现无瘢痕愈合, 已有临床应用成功的报告^[19-22]。

5.3 青光眼与视神经再生 青光眼导致的神经节细胞不可逆损伤是全球第二大致盲原因, 视神经损伤同样难以修复。再生医学通过神经保护因子递送、干细胞移植、轴突再生促进和神经营回路重建等策略, 为传统治疗手段难以解决的问题提供了新方法^[23]。例如, MSCs 源性外泌体已在动物青光眼模型中显示出神经保护作用; 视神经损伤后的定向轴突再生研究也取得了某些进展。

5.4 晶状体再生与先天性白内障干细胞疗法 再生医学通过晶状体囊袋内细胞培养和重编程, 可尝试再生具有调节功能的新晶状体。其细胞来源包括内源性残留的晶状体上皮细胞、虹膜色素上皮细胞转分化, ESCs/iPSCs 定向分化, MSCs, 或直接重编程。晶状体生物工程方面的进展包括支架材料、3D 工程培养与重建, 以及透明度维持等研究。某些先天性白内障适合干细胞治疗, 其适应证如年龄 <2 岁、微小晶状体、双侧无晶状体、特定的基因突变或存在后发性白内障高风险等。个体化实施方案包括细胞类型选择、递送方式优化和整合辅助疗法^[24-25]。

5.5 眼部恶性肿瘤的再生医学治疗 研究前沿包括细胞治疗、靶向与免疫治疗、肿瘤微环境调控及个性化治疗等策略。通过调动机体自身的免疫机制或利用外源性细胞干预肿瘤生长, 如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法在黑色素瘤治疗中显示出良好前景; 在视网膜母细胞瘤的临床前研究中, 体外扩增并活化的 NK 细胞表现出对瘤细胞的强效杀伤活性。免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法可实现对肿瘤的强效靶向杀伤^[26-29]。

6 面临的挑战与未来研究展望

眼科再生医学的发展面临着科学、技术、伦理和监管等多方面的挑战, 需要科研人员、临床医师、企业和监管机构的共同努力。例如干细胞(尤其 ESCs)研究涉及的伦理问题敏感而复杂, iPSCs 替代技术与成体细胞重编程虽可减轻伦理负担, 但基因组完整性和远期安全性问题仍需要持续的伦理评估^[30-31]。对人体组织采集也需要伦理规范和监管。在保障患者权益的同时促进科学进步, 需要建立灵活、严谨的伦理框架和动态调整。在技术层面上, 再生医学面临祖细胞功能不足、慢性炎症和纤维化三大障碍,

解决这些障碍的方法正在研究中^[32]。涉及多层次的技术挑战还包括干细胞定向分化效率和纯度有待提高, 尤其对神经元; 移植细胞功能整合是关键难题, 其多在数周内死亡, 功能丧失; 组织结构精确重建层状结构和神经连接尚无完善解决方案^[33]。展望未来, 眼科再生医学将朝着精准个体化、综合多模式治疗、智能化与自动化系统、内源性再生潜能激活以及早期干预与预防等方向发展。这些新方向将为眼科疾病患者带来前所未有的治疗可能, 显著改善视力预后和生活质量。

7 结语

在医学发展的长河中, 再生医学犹如一颗璀璨的明珠, 闪耀着跨时代的光芒。它标志着人类医学从“替代修复”向“再生重建”的历史性跨越, 为治愈曾被认为不可逆的组织和器官损伤带来了前所未有的希望。眼科作为一个独特的专科领域, 其精密的解剖结构、复杂的功能网络及与人类感知世界的直接关联, 使其成为再生医学研究与临床转化的重要前沿阵地。再生医学以其独特的理念和方法, 为眼科难题提供全新的解决思路。通过干细胞移植、生物工程、基因修复等创新技术, 眼科再生医学正在改写传统治疗的范式。过去 10 a 的重要进展, 例如角膜缘干细胞移植治疗严重角膜损伤的成功, RPE 移植为晚期 AMD 患者带来的视力改善, 以及基因编辑技术为 IHD 患者带来的希望曙光, 这些令人振奋的进展正深刻改变着眼科的治疗理念, 为众多眼疾患者开启了重见光明的可能。预期未来 5-10 a 内再生医学将持续引领医疗创新, 出现爆发式增长, 有更多的再生医学产品进入临床应用, 造福全球眼病患者。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Santa Cruz-Pavlovich FJ, Bolaños-Chang AJ, Del Rio-Murillo XI, et al. Beyond vision: an overview of regenerative medicine and its current applications in ophthalmological care. *Cells*, 2024, 13(2):179.
- [2] Khalili H, Kashkoli HH, Weyland DE, et al. Advanced therapy medicinal products for age - related macular degeneration; scaffold fabrication and delivery methods. *Pharmaceutics (Basel)*, 2023, 16(4):620.
- [3] Tomczak W, Winkler - Lach W, Tomczyk - Socha M, et al. Advancements in ocular regenerative therapies. *Biology (Basel)*, 2023, 12(5):737.
- [4] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126(4):663-676.
- [5] Yu JY, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007, 318(5858):1917-1920.
- [6] Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med*, 2017, 376(11):1038-1046.
- [7] Hu XM, Zhang BB, Li XL, et al. The application and progression of CRISPR/Cas9 technology in ophthalmological diseases. *Eye (Lond)*, 2023, 37(4):607-617.
- [8] Ozaki A, Sakai D, Mandai M. hPSC - based treatment of retinal diseases-Current progress and challenges. *Adv Drug Deliv Rev*, 2025, 221:115587.

- [9] Sotiropoulos K, Kourkoutas D, Almaliotis D, et al. Ocular stem cells: a narrative review of current clinical trials. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(9):1529–1537.
- [10] Mahaling B, Baruah N, Dinabandhu A. Nanomedicine in ophthalmology: from bench to bedside. *J Clin Med*, 2024, 13(24):7651.
- [11] Panda P, Mohanty S, Gouda SR, et al. Advances in nanomedicine for retinal drug delivery: overcoming barriers and enhancing therapeutic outcomes. *J Drug Target*, 2025, 33(5):587–611.
- [12] Song E, Chen KM, Margolis MS, et al. Electrospun nanofiber membrane for cultured corneal endothelial cell transplantation. *Bioengineering (Basel)*, 2024, 11(1):54.
- [13] Mousavi Z, Bagheri M, Rostaminasab G, et al. Tissue engineering strategies for ocular regeneration; from bench to the bedside. *Heliyon*, 2024, 10(20):e39398.
- [14] Inagaki S, Nakamura S, Kuse Y, et al. Establishment of vascularized human retinal organoids from induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*, 2025, 43(3):sxae093.
- [15] Ahmadian M, Okan ICT, Uyanik G, et al. Precise gene editing technologies in retinal applications. *Adv Exp Med Biol*, 2025, 1468:119–123.
- [16] Dehghan S, Mirshahi R, Shoae-Hassani A, et al. Human-induced pluripotent stem cells – derived retinal pigmented epithelium, a new horizon for cells-based therapies for age-related macular degeneration. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):217.
- [17] Lechner J, Medina RJ, Lois N, et al. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):388.
- [18] 吴斯慧, 崔彦. 间充质干细胞来源的外泌体对糖尿病视网膜病变的作用. 国际眼科杂志, 2024, 24(6):906–911.
- [19] Wang B, Zhao JL, Cai WY, et al. Progress in transdifferentiation of autologous alternative cell sources into corneal epithelial cells. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(1):226–235.
- [20] Suanno G, Genna VG, Maurizi E, et al. Cell therapy in the Cornea: the emerging role of microenvironment. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 102:101275.
- [21] Jurkunas UV, Kaufman AR, Yin J, et al. Cultivated autologous limbal epithelial cell (CALEC) transplantation for limbal stem cell deficiency: a phase I/II clinical trial of the first xenobiotic-free, serum-free, antibiotic-free manufacturing protocol developed in the US. *Nat Commun*, 2025, 16(1):1607.
- [22] 武小斐, 张怡, 柯洪敏, 等. 模拟角膜缘干细胞微环境诱导人多潜能干细胞分化为角膜上皮细胞的研究. 国际眼科杂志, 2024, 24(1):30–35.
- [23] Sulak R, Liu XN, Smedowski A. The concept of gene therapy for glaucoma: the dream that has not come true yet. *Neural Regen Res*, 2024, 19(1):92–99.
- [24] Liu ZZ, Wang RX, Lin HT, et al. Lens regeneration in humans: using regenerative potential for tissue repairing. *Ann Transl Med*, 2020, 8(22):1544.
- [25] Hiramatsu N, Yamamoto N, Kato Y, et al. Formation of three-dimensional cell aggregates expressing lens-specific proteins in various cultures of human iris-derived tissue cells and iPS cells. *Exp Ther Med*, 2022, 24(2):539.
- [26] Leonard - Murali S, Bhaskarla C, Yadav GS, et al. Uveal melanoma immunogenomics predict immunotherapy resistance and susceptibility. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2863.
- [27] Ventin M, Cattaneo G, Arya S, et al. Chimeric antigen receptor T cell with an inducible caspase-9 suicide gene eradicates uveal melanoma livermetastases via B7-H3 targeting. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(15):3243–3258.
- [28] Pascual - Pasto G, McIntyre B, Giudice AM, et al. Targeting GPC2 on intraocular and CNS metastatic retinoblastomas with local and systemic delivery of CAR T cells. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16):3578–3591.
- [29] Kapoor DU, Patel G, Prajapati BG. Nanomedicine – based treatments for rare and aggressive ocular cancers: advances in drug delivery. *Curr Treat Options Oncol*, 2025, 26(7):569–586.
- [30] Hermankova B, Javorkova E, Palacka K, et al. Perspectives and limitations of mesenchymal stem cell-based therapy for corneal injuries and retinal diseases. *Cell Transplant*, 2025, 34:9636897241312798.
- [31] Bhat MA, Goyal S. Gene and stem cell-based therapies for retinal degenerative diseases: update, challenges, and future directions. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(7):1955–1977.
- [32] McKinley KL, Longaker MT, Naik S. Emerging frontiers in regenerative medicine. *Science*, 2023, 380(6647):796–798.
- [33] Chen KY, Chan HC, Chan CM. Can stem cell therapy revolutionize ocular disease treatment? a critical review of preclinical and clinical advances. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(5):1160–1185.