·文献综述·

CD34+细胞在角膜疾病发生与修复中的作用机制及其治疗应用研究进展

谢露霆,李 霞

引用:谢露霆,李霞. CD34+细胞在角膜疾病发生与修复中的作用机制及其治疗应用研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(11):1926-1931.

基金项目:广西自然科学基金项目(No.2025GXNSFAA069203)
作者单位:(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科
作者简介:谢露霆,女,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病与白内障防治。
通讯作者:李霞,女,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病与白内障防治. lixiagmu066@163.com
收稿日期:2026-04-30 修回日期:2026-09-14

摘要

角膜透明性的维持依赖无血管状态、规则排列的基质胶原以及受控的炎症修复反应。CD34+细胞不是具有单一功能的细胞群,而是包括角膜驻留型间充质干细胞样细胞、外周血募集型内皮祖细胞和纤维细胞等亚群。不同亚群在来源、表型、组织定位和病理效应上存在明显差异:驻留型细胞偏向维持角膜缘干细胞微环境和基质稳态,募集型EPCs和纤维细胞则可在缺氧、炎症或TGF-β信号驱动下参与角膜新生血管形成和瘢痕化。文章围绕CD34+细胞异质性,综述其生物学特征、角膜组织分布及VEGF/VEGFR-2、SDF-1/CXCR4、NF-κB和TGF-β/Smad等关键通路,并综合分析其在感染性角膜炎、角膜缘干细胞缺乏症、圆锥角膜及创伤后纤维化中的作用。文章进一步讨论相关研究结论的争议、临床治疗证据及转化限制,提出未来策略应从"非选择性调控CD34"转向"保护驻留型修复亚群、抑制募集型促血管化和促纤维化亚群"的时空精准干预。

关键词:CD34+细胞;角膜病理;细胞异质性;损伤与修复;血管新生;角膜纤维化;靶向治疗
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.10

Research progress on the mechanisms and therapeutic applications of CD34+ cells in corneal disease pathogenesis and repair

Xie Luting, Li Xia

Foundation item: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No.2025GXNSFAA069203)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Correspondence to: Li Xia. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lixiagmu066@163.com
Received: 2026-04-30 Accepted: 2026-09-14

Abstract

• Corneal transparency depends on an avascular microenvironment, regularly organized stromal collagen, and regulated inflammatory repair response. CD34+ cells should not be regarded as a single functional population; rather, they comprise cornea-resident mesenchymal stem cell-like cells, peripheral blood-derived endothelial progenitor cells (EPCs), and fibrocytes with distinct origins, phenotypes, and pathological effects. Resident CD34+ cells are mainly associated with limbal stem cell niche maintenance and stromal homeostasis, whereas recruited EPCs and fibrocytes may contribute to corneal neovascularization and scarring under hypoxic, inflammatory, or TGF-β-driven conditions. This review summarizes the biological characteristics, corneal distribution, and key signaling pathways of CD34+ cells, including VEGF/VEGFR-2, SDF-1/CXCR4, NF-κB, and TGF-β/Smad signaling. And further discuss their roles in infectious keratitis, limbal stem cell deficiency, keratoconus, and post-traumatic corneal fibrosis. By integrating controversial findings with clinical evidence and translational limitations, this review suggests that future CD34-related therapies should shift from non-selective CD34 modulation toward spatiotemporally precise strategies that preserve resident reparative subpopulations while inhibiting recruited proangiogenic and profibrotic cells.

• KEYWORDS: CD34+ cells; corneal pathology; cellular heterogeneity; injury and repair; angiogenesis; corneal fibrosis; targeted therapy

Citation: Xie LT, Li X. Research progress on the mechanisms and therapeutic applications of CD34+ cells in corneal disease pathogenesis and repair. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(11):1926-1931.

0 引言

角膜是眼球前部的透明组织,其无血管、富含神经末梢且细胞外基质精密排列的结构特征是维持组织透明性与屈光功能的生理基础[1]。感染、创伤、免疫异常等多种因素均可引发角膜病理性损伤,造成角膜混浊、新生血管形成、瘢痕化等病理改变,是临床常见致盲性眼病的重要诱因[2]。例如,碱烧伤可引起持续炎症、角膜新生血管及瘢痕性修复障碍[3];真菌感染、机械损伤以及糖尿病等,也

可能引发角膜神经病变以及修复障碍[4-5]。因此,明确角膜病理机制并且开发精准治疗策略是当前的研究重点。

白细胞分化抗原 34(cluster of differentiation 34, CD34)最早被用于识别造血干/祖细胞和内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),但在眼表组织中,CD34 表达并不能直接等同于有益修复细胞或致病细胞[6]。角膜缘和角膜基质内存在具有间充质特征的 CD34+细胞,部分细胞与波形蛋白(vimentin)、血小板源性生长因子受体 α(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRα)等标志物共表达,提示其可能参与基质稳态和损伤修复[7-8]。另一方面,在缺氧和炎症刺激下由外周血募集的 CD34+ EPCs、纤维细胞(fibrocytes)可分别推动新生血管和纤维化[9]。因此,本文以细胞来源和功能异质性为主线,分析 CD34+细胞在角膜疾病中的保护作用、致病作用及其治疗悖论,为后续靶向干预提供更清晰的逻辑框架。

1 CD34+细胞的生物学特性及其在角膜组织中的分布与功能

CD34+细胞亚群异质性及其在角膜疾病中的双向调控机制示意图见图 1。

1.1 CD34+细胞的分子表型与多向分化潜能 CD34 是一种高度糖基化的Ⅰ型跨膜唾液黏蛋白,是识别干细胞/祖细胞的经典表面标志物之一[10]。在角膜微环境中,仅凭 CD34 阳性不足以界定细胞来源和功能属性;与 vimentin、PDGFRα、CD45、CD11b、collagen Ⅰ、血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)等标志物联合分析,才能区分驻留型间充质干细胞样细胞(mesenchymal stem cell-like cells, MSC-like cells)、募集型 EPCs 及纤维细胞等亚群。类似的 CD34 并非单一谱系标志现象也见于甲状腺相关眼病、病理性瘢痕和造血系统研究[11-14]。

功能上,CD34+细胞具有一定自我更新、迁移和谱系可塑性,但不同来源细胞的分化边界并不相同。Han 等[15]证实血管壁 CD34+细胞可在体外向内皮细胞和成纤维细胞方向分化;Ng 等[16]和 Hung 等[17]提示造血系统 CD34+细胞主要与血细胞谱系生成相关;Netsrithong 等[18]则显示诱导多能干细胞来源的 CD34+造血内皮祖细胞可进一步分化为内皮细胞、红细胞及 T 淋巴细胞。对应到角膜疾病,应强调其条件性功能:转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和炎症因子的时序变化,可使 CD34+细胞分别偏向上皮支持、血管生成、免疫调节或纤维化反应。

近年来单细胞测序技术为细胞异质性解析提供了技术支撑,Khan 等[19]已通过该技术成功区分急性髓系白血病中的白血病干细胞与造血干细胞。Chovatiya 等[20]通过单细胞测序证实 CD34+细胞存在功能异质性亚群,其功能特化与基因表达谱差异密切相关,该技术可用于解析角膜中 CD34+细胞的表型与功能差异。

1.2 角膜组织中 CD34+细胞的定位与生理作用 在正常角膜组织中,CD34+细胞的分布具有明显区域特异性。Rashwan 等[21]借助免疫荧光技术分析笑鸽角膜组织,证实 CD34+细胞主要定位于角膜缘区域,并在角膜上皮干细胞(limbal epithelial stem cells, LESCs)富集的 Vogt 栅栏区呈特异性聚集。Rashwan 等[7,21]进一步结合透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)和免疫荧光检测,在水牛、笑鸽等多种物种角膜基质中观察到 CD34 表达,提示其在角膜基质稳态和修复中的作用具有一定保守性。

角膜微环境中的 CD34+细胞并非均质群体。根据细胞起源、组织定位和病理功能,可将其概括为两大类型、三类主要亚群:(1)角膜驻留型 CD34+细胞,主要为间充质干细胞样细胞(MSC-like cells),定位于角膜缘基质和浅层基质,生理状态下参与维持 LESCs 稳态、分泌营养因子、构建免疫豁免微环境,是维持角膜透明性和基质稳态的保护性细胞;其数量减少或功能受损可能参与角膜缘干细胞缺乏症和圆锥角膜的发生;(2)外周血募集型 CD34+细胞,包括 CD34+ EPCs 和 CD34+纤维细胞。前者在缺氧、炎症状态下由骨髓动员并迁移至角膜,参与病理性角膜新生血管形成;后者在创伤后迁移至角膜基质,可向肌成纤维细胞分化并分泌促纤维化因子,驱动瘢痕化。上述细胞虽均表达 CD34,但其起源、信号通路和病理效应并不相同,这是 CD34+细胞在角膜疾病中呈现双面性的核心原因[7,9]。

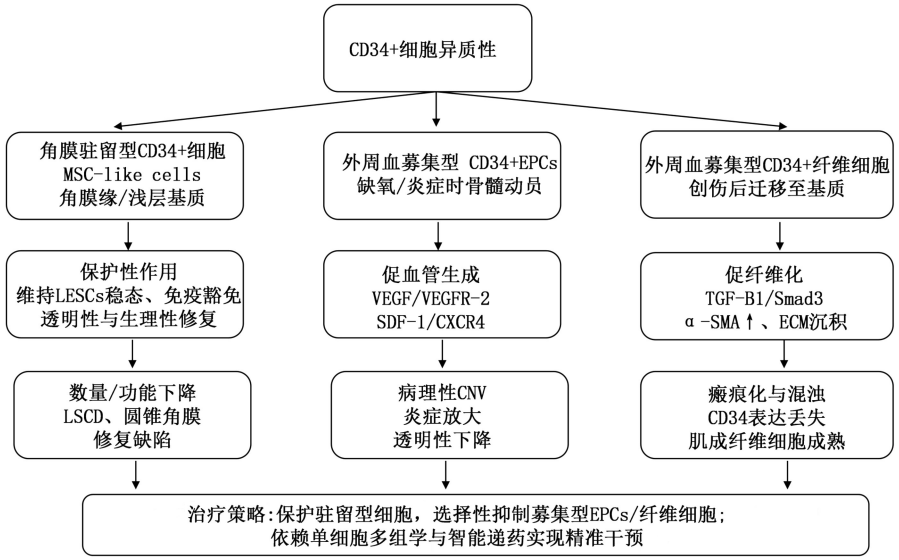


图 1 CD34+细胞亚群异质性及其在角膜疾病中的双向调控机制示意图。

生理状态下,角膜缘 CD34+细胞可通过维持角膜上皮干细胞池稳态、分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)等营养因子,参与上皮更新、损伤修复及免疫豁免微环境维持[9,21-22]。

2 CD34+细胞调控角膜病理过程的核心分子机制

2.1 介导病理性角膜新生血管形成 缺氧和炎症可打破角膜血管生成抑制状态,促使角膜缘及外周循环来源的 CD34+ EPCs 向损伤区募集。此类细胞可通过 VEGF/VEGFR-2、SDF-1/CXCR4 等轴响应局部趋化和促血管信号,并以直接参与内皮网络形成或旁分泌促血管因子的方式推动角膜新生血管(corneal neovascularization,CNV)[23]。Lin 等[23]在年龄相关性黄斑变性患者外周血 EPCs 研究中发现,骨髓来源 EPCs 具有 CD34 和 VEGFR-2 等表型,提示类似的促血管生成机制也可能参与角膜病理性血管化。

因此,CD34+ EPCs 并不是 CNV 的唯一原因,却可能是连接炎症、缺氧和 VEGF 信号的重要细胞环节。动物研究显示,抑制 VEGF/VEGFR-2 相关通路可减轻碱烧伤、缝线损伤等模型中的角膜新生血管[23-27]。这一证据支持将 CD34+ EPCs 作为 CNV 治疗的机制靶点,但也提示治疗需避免过度抑制驻留型修复细胞,否则可能影响上皮再生和基质稳态。

2.2 调控角膜炎症与免疫反应 CD34+细胞在角膜炎症中的功能具有阶段依赖性。感染或创伤早期,SDF-1、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等促炎因子升高,可促进外周募集型 CD34+细胞向炎症区域迁移,并通过激活核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)通路放大炎症反应[8,11]。炎症消退阶段,角膜驻留型 CD34+ MSC-like cells 则可表现出抗炎和免疫抑制潜能。Hopkinson 等[8]研究表明,角膜基质来源 CD34+间充质干细胞样细胞具有较强免疫调节能力,可通过分泌白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)、TGF-β 等抑制过度免疫反应。因此,CD34+细胞由促炎向抗炎/修复表型转换,并非由 CD34 单一标志物决定,而是由细胞来源、局部细胞因子谱及信号通路共同塑造。

从分子开关角度看,损伤早期 SDF-1/CXCR4 轴和 IL-6/TNF-α-NF-κB 通路主要驱动细胞募集与炎症放大;修复后期 TGF-β/Smad 和 IL-10 相关信号则促使 CD34+细胞偏向免疫抑制、基质重建和组织修复表型。上述细胞因子浓度、时序和比例变化,是决定 CD34+细胞功能偏向的关键分子开关[8,11]。

2.3 参与细胞外基质重塑与角膜纤维化 角膜损伤后的结局可表现为透明愈合,也可发展为持续混浊和瘢痕形成,关键取决于炎症消退、基质细胞表型转换和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑之间是否重新达到平衡。外周血来源的 CD34+ 纤维细胞可进入损伤基质,并在 TGF-β1 等信号作用下向肌成纤维细胞转分化,后者通过收缩、分泌胶原和改变基质排列参与角膜瘢痕形成[9]。

值得注意的是,CD34 表达与纤维化并非简单正相关。早期 CD34+纤维细胞的募集提示纤维化前体细胞进入损伤区,而在肌成纤维细胞成熟过程中,角膜驻留型 CD34+基质细胞常伴随 CD34 表达下调或丢失。换言之,CD34 既可标记纤维化相关前体细胞,也可能在终末促纤维化表型中消失,这正是不同研究得出相反结论的重要原因。

3 CD34+细胞在感染性角膜炎中的作用机制与治疗潜力

3.1 在细菌性角膜炎中的双重角色 在细菌性角膜炎病理演变的过程当中,CD34+细胞发挥着动态的双重作用,感染早期,循环来源 CD34+纤维细胞可募集至病灶并释放 TGF-β1 等介质,加重局部炎症;感染控制后,其表型可转向修复状态,参与抗炎反应和基质重建[9]。因此,对细菌性角膜炎的 CD34 相关干预不宜在急性期简单“激活修复”,而应以控制感染、限制过度炎症和减少后期瘢痕为目标。

3.2 在真菌性角膜炎中的免疫识别与靶向干预 真菌性角膜炎常伴顽固炎症和深部基质浸润,CD34+细胞可能通过 Dectin-1 等模式识别受体参与真菌免疫识别;炎症微环境中,其 CD34 表达可明显下调[28]。Zhang 等[28]发现,丝素蛋白水凝胶持续释放 IKKβ 抑制剂可促进真菌性角膜炎动物模型伤口愈合、提高角膜透明度,并增强 CD34 等基质细胞标志物表达。该结果提示,调控 CD34+细胞微环境可能成为协同抗真菌治疗的新策略。

4 CD34+细胞在角膜缘干细胞缺乏症与圆锥角膜中的作用

4.1 在角膜缘干细胞缺乏症中的诊断价值与治疗应用 角膜缘干细胞缺乏症(limbal stem cell deficiency,LSCD)的根本原因是角膜缘干细胞的缺失或功能障碍。作为其标志物之一,CD34 的表达缺失或减少是诊断 LSCD 的重要病理学依据。

Sahoo 等[29]发现,体外培养的人角膜缘间充质干细胞(human limbal mesenchymal stem cells,hLMSCs)中 CD34 表达阴性,提示培养条件可改变细胞表型;Kacham 等[30]则观察到人脐带来源间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells,UC-MSCs)同时表达典型间充质标志物、CD34 及角膜上皮发育相关标志物,并能在划痕模型中促进角膜上皮细胞迁移和增殖。两类结果并不矛盾:前者强调角膜缘来源细胞在体外扩增后的表型漂移,后者提示外源性间充质细胞可能通过旁分泌或谱系诱导支持上皮修复。由此可见,LSCD 治疗更应关注细胞制剂的功能质量、表型稳定性和对宿主生态位的重建能力,而不是单纯追求 CD34 阳性率。

4.2 在圆锥角膜发病机制中的潜在作用 圆锥角膜属于一种退行性疾病,具有角膜中央变薄且前凸的特性,近些年的研究发现,角膜基质细胞的异常凋亡以及修复缺陷是关键之处,Blanco-Agudín 等[31]在人圆锥角膜基质细胞中发现多囊泡体形成相关 ESCRT 机制异常,提示角膜基质细胞功能紊乱及细胞间通信改变可能参与疾病进展;Kafarnik 等[32]指出,角膜基质细胞能够表达多种干细胞标志物,拥有多向分化潜能,对于基质合成以及重塑十分关键,但在圆锥角膜的病理进程当中,这种修复机制可能会发生功能紊乱。

Hopkinson 等[8]通过体外角膜上皮损伤共培养模型发现,优化培养基可上调人角膜间充质干细胞中包括 CD34 在内的祖细胞标志物;敲低 CD34 后,祖细胞相关基因表达随之下降。该结果提示 CD34 可能与角膜基质干/祖细胞的干性维持有关。需要注意的是,目前尚不能据此断定 CD34 下降是圆锥角膜的直接病因;更合理的表述是,CD34+基质前体细胞数量或功能下降可能参与基质修复不足,并与角膜胶原结构异常、酶降解增强和生物力学弱化共同推动疾病进展。

5 CD34+细胞在角膜创伤后纤维化中的作用及干预策略

5.1 CD34+细胞作为纤维化的核心细胞来源 严重角膜创伤后,纤维化和瘢痕性混浊是造成不可逆视力损害的重要原因。CD34+细胞在这一过程中的作用并非单一来源:血源性纤维细胞主要来源于骨髓,可表达 CD34、CD45、CD11b 和 collagen 等标志物并迁入损伤基质;组织驻留型 CD34+基质细胞也可能在损伤信号作用下发生表型转换[9,30,33]。二者共同构成角膜创伤后肌成纤维细胞来源的候选细胞池。

损伤早期,TGF-β1/Smad 信号被激活,可诱导 CD34+细胞向表达 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)的肌成纤维细胞方向转分化。Lu 等[34]在角膜碱烧伤模型中证实,TGF-β1 上调可触发角膜基质纤维化。需要强调的是,角膜驻留型 CD34+基质细胞向肌成纤维细胞转分化时,常伴 CD34 表达显著下调甚至丢失;这一表型变化可作为纤维化启动和肌成纤维细胞成熟的动态标志。该过程还可能受到 Wnt/β-catenin 和外泌体介导的细胞间通信共同调控[35]。

阻断 CD34+细胞募集或抑制其分化,在动物模型中已展现出极大程度上的抗纤维化效果。Li 等[33]和 Lu 等[34]分别提示,ROCK 抑制剂 Y27632 及维生素 D 代谢物可降低角膜基质细胞纤维化标志物表达。上述结果的临床启示在于,抗纤维化治疗的窗口可能集中在创伤后早期至基质细胞表型固定前,过晚干预则难以逆转已形成的胶原排列紊乱。

5.2 以 CD34+细胞为靶点的抗纤维化治疗新策略 基因治疗可通过靶向递送抗纤维化基因或调控核糖核酸(ribonucleic acid,RNA),改变损伤区 CD34+细胞功能表型。Pu 等[36]和 Du 等[37]提示,CD34+细胞可经 Wnt/β-catenin 和 TGF-β1/Smad 等通路参与成纤维细胞分化;因此,阻断病理性募集、抑制促纤维化转分化,可能成为 CD34+细胞靶向抗纤维化治疗的重要方向。CD34+细胞及其衍生物具有多向分化和旁分泌潜能,但在特定微环境下也可能参与纤维化进程[38-39]。

生物材料和递药策略的关键在于提高亚群选择性。Luo 等[40]运用 CD34 特异性适配体偶联微球实现托珠单抗向 CD34+成纤维细胞的靶向递送并抑制其活化;张晓峰等[41]研究表明,丝素膜等组织工程支架可能通过调控 CD34 表达改善角膜修复微环境。未来若能将 CD34 适配体与炎症、缺氧或 TGF-β 响应型材料结合,有望在病灶局部选择性抑制募集型 EPCs/纤维细胞,同时减少对驻留型修复细胞的影响。

6 CD34+细胞作为角膜疾病诊疗生物标志物与治疗靶点的转化前景

6.1 作为疾病诊断与预后评估的生物标志物 CD34 表达水平及其动态变化可作为评估角膜疾病状态和细胞修复潜能的候选生物标志物[8]。病理状态下 CD34 表达模式可发生改变,并与角膜炎症、血管生成及基质细胞功能状态相关,提示其具有疾病评估价值[42]。

6.2 作为靶向治疗开发的挑战与方向 将 CD34+细胞用于角膜疾病治疗时,首先需要面对细胞来源和微环境依赖性所造成的功能异质性。Kafarnik 等[32]和 Hopkinson 等[8]提示,不同物种、培养条件及细胞来源均可影响 CD34 表达。因而,不能简单地将 CD34+细胞等同于有益修复细胞或致病细胞,而应结合组织定位、共表达标志物、转录组特征及损伤阶段进行亚群判定。

CD34+细胞的亚群异质性构成核心临床治疗悖论:角膜驻留型 CD34+基质细胞有助于维持角膜透明性和促进生理性修复,治疗上应予以保护或功能增强;而外周募集型 CD34+EPCs 和纤维细胞可分别驱动 CNV 和角膜纤维化,治疗上应靶向抑制。若采用非特异性 CD34 靶向干预,可能同时削弱病理进程和内源性修复能力,从而造成疗效与安全性的矛盾。

解决该悖论的关键在于亚群特异性识别联合微环境响应型干预。未来可通过单细胞多组学筛选差异表面标志物,结合炎症、缺氧、TGF-β 或基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)响应型递药载体,以及亚群特异性适配体/抗体,选择性抑制病理性募集型 CD34+细胞,同时保留驻留型细胞的修复功能[8,32,40]。

与现有标准治疗相比,角膜移植可恢复严重混浊角膜的透明性,但受限于供体不足、免疫排斥及术后新生血管影响;抗 VEGF 治疗主要针对 CNV,对深部基质纤维化和上皮再生改善有限;羊膜移植具有抗炎、促上皮修复作用,但对已形成的深层基质瘢痕逆转能力有限。CD34+相关细胞或靶向治疗的潜在优势在于兼顾免疫调控、促上皮修复和基质重塑,但其疗效高度依赖细胞亚群、给药时机和局部微环境。

因此,CD34+细胞并不适合作为单一、非选择性的治疗靶点,而更适合被纳入“细胞亚群-微环境-递药系统”一体化策略:保护驻留型 MSC-like cells,抑制募集型 EPCs/纤维细胞,并通过联合抗 VEGF、抗纤维化或组织工程支架实现分阶段干预。

CD34+细胞治疗的安全性风险主要包括:(1)体外扩增过程中异常增殖、遗传不稳定或表型漂移;(2)细胞制备不纯导致促纤维化或异常血管增生;(3)异体来源细胞引发免疫排斥或炎症反应;(4)靶向递药载体在角膜局部滞留、降解或毒性风险。自体来源细胞安全性相对较高,但仍需建立标准化细胞鉴定、纯度控制、长期随访和眼表免疫安全评价体系[30,38]。

6.3 创新性 近期 *International Journal of Ophthalmology* 刊发的圆锥角膜研究主要从角膜地形图参数和前房角狭窄风险角度分析圆锥角膜的临床结构特征[43]。与该类临床影像学研究相比,本文的创新点在于将圆锥角膜、角膜缘干细胞缺乏症、感染性角膜炎及创伤后纤维化置于 CD34 及细胞异质性的框架下进行整合,强调角膜驻留型和外周血募集型 CD34+细胞的功能分野,并提出保护修复性驻留亚群、抑制促血管化/促纤维化募集亚群的精准治疗思路。

6.4 研究争议 围绕 CD34+细胞的争议主要集中在三点:(1)CD34 是表型标志而非功能标签,同一 CD34 阳性群体在不同组织、培养条件和炎症阶段可呈现修复性或致病性;(2)角膜纤维化过程中可出现早期 CD34+前体细胞募集和成熟肌成纤维细胞 CD34 丢失并存的现象,若只检测单一时间点,容易得出相反结论;(3)目前许多证据来自动物模型或非角膜组织,外推到人角膜疾病时需要结合组织定位、共表达标志物和临床结局验证[8-9,32,43]。因此,本文的创新点不在于把 CD34 作为新的单一治疗靶点,而在于将角膜驻留型和外周募集型 CD34+细胞放入同一病理框架,解释其在修复、血管化和纤维化中的双向效应。

临床研究提示,现有治疗已从不同侧面验证了上述机制框架。针对 CNV 的抗 VEGF 治疗可以降低新生血管负

荷,但疗效受血管成熟程度影响:一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示,3 次结膜下注射 2.5 mg 贝伐珠单抗后,近期发生的 CNV 面积平均减少 36%,而安慰剂组平均增加 90%;排除一个极端病例后,治疗组与安慰剂组差异仍有统计学意义[44]。这说明 VEGF 通路是临床可操作的靶点,但也提示其主要针对血管生成环节,难以同时解决上皮再生不足和深层基质纤维化。

在 LSCD 领域,角膜缘干细胞移植的长期结果强调细胞质量比单一表面标志更重要。Rama 等[45]报道,自体培养角膜缘细胞治疗后,76.6%的患眼获得稳定、透明并可更新的角膜上皮;当移植物中 p63-bright 细胞比例超过 3%时,成功率约为 78%,而≤3%时仅约为 11%。该数据提示,未来 CD34 相关细胞治疗若进入临床,应建立类似的细胞效力指标,包括亚群纯度、旁分泌谱、免疫调节能力和促纤维化风险评估,而不应以 CD34 阳性作为唯一放行标准。

圆锥角膜治疗则从另一角度说明机制研究必须服务于临床分层。随机对照研究显示,角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking,CXL)治疗后进展性圆锥角膜最大角膜曲率值(maximum keratometry,Kmax)在 36 mo 时平均变平约 1.03 D,而对照眼平均增加约 1.75 D[46]。CXL 主要改善角膜生物力学稳定性,并不能直接恢复异常的基质细胞微环境;因此,CD34+基质前体细胞研究的潜在价值在于寻找 CXL 前后修复能力、炎症水平和 ECM 重塑状态的生物标志物,以便未来实现 CXL 联合抗炎、抗纤维化或细胞/外泌体治疗的个体化方案。

总体而言,CD34+相关治疗对当前临床的影响应定位为补充和分层,而不是替代标准治疗。感染性角膜炎仍以病原控制为第一位;活动性 CNV 可联合抗 VEGF 和抗炎治疗;LSCD 需重建角膜缘上皮干细胞及其生态位;圆锥角膜进展期仍应优先考虑 CXL;创伤后纤维化则需要早期控制 TGF-β/Smad 和炎症放大。未来发展趋势可能集中在单细胞组学指导下的亚群鉴定、微环境响应型递药材料、细胞外泌体和联合治疗策略,以实现促修复而不促血管化、抗纤维化而不损伤稳态的精准平衡。

7 总结及展望

综上,角膜疾病的发展涉及炎症、血管生成、上皮修复和基质纤维化等多个环节。CD34+细胞不是功能一致的细胞群,而是由角膜驻留型 MSC-like cells 以及外周募集型 EPCs、纤维细胞等共同构成的异质性谱系。其作用取决于细胞来源、微环境信号和病理阶段:在稳态和修复阶段可维持角膜缘生态位、促进上皮更新和免疫调节;在缺氧、感染或持续炎症中则可能促进 CNV 和瘢痕形成。

从疾病类型看,感染性角膜炎中的 CD34+细胞可能参与早期防御和后期修复,但持续募集会增加瘢痕风险;LSCD 中,驻留型或外源性间充质细胞可为上皮再生提供支持,但需关注细胞表型稳定和效力评价;圆锥角膜中,CD34+基质前体细胞功能异常可能与修复不足和 ECM 失衡相关;创伤后纤维化中,募集型纤维细胞及驻留细胞转分化均可能成为肌成纤维细胞来源。因此,未来治疗不应简单追求激活或抑制 CD34+细胞,而应根据病理阶段和细胞亚群进行时空精准调控。

随着单细胞多组学、空间转录组学、智能递药材料和标准化细胞制剂的发展,CD34+细胞研究有望从标志物描述推进到亚群识别-机制验证-临床分层-靶向干预的转化路径。只有在明确保护性和致病性亚群边界、建立安全性评价体系并与现有标准治疗形成互补的前提下,CD34+相关策略才可能真正服务于致盲性角膜病的精准防治。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:谢露霆论文选题设计,文献检索整理,初稿撰写,全文修改;李霞选题指导,论文审阅与终稿审定。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Schadwinkel HM, Nissen P, Moritz M, et al. Layer-specific proteomic profiling of the human Cornea reveals insights into structure and biological function. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026,67(1):44.
[2] 苏冠羽, 韦振宇, 王乐滢, 等. 建立在体角膜内皮细胞损伤后再生动物模型的实验研究. 中华眼科医学杂志(电子版), 2019,9(5):298-304.
[3] 阿布都萨塔尔·艾山, 李霞, 周瑛, 等. 间充质干细胞来源细胞外囊泡及联合生物支架治疗角膜碱烧伤的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(3):404-409.
[4] 魏远建, 薛盛丁, 朱光东, 等. 2 型糖尿病患者眼部参数对糖尿病视网膜病变发生的预测价值. 国际眼科杂志, 2025,25(11):1876-1881.
[5] Zhang Y, Jiang B, Zhang N, et al. METTL16 promotes corneal nerve regeneration in diabetic corneal neuropathy. Exp Eye Res, 2025,258:110514.
[6] Matta A, Nader V, Galinier M, et al. Transplantation of CD34$^+$ cells for myocardial ischemia. World J Transplant, 2021,11(5):138-146.
[7] Rashwan AM, Alsafy MAM, El-Gendy SAA, et al. Unveiling cellular diversity in the buffalo corneal stroma: insights into telocytes and keratocytes using light microscope, transmission electron microscope, and immunofluorescence analysis. Microsc Microanal, 2023,29(6):2204-2217.
[8] Hopkinson A, Notara M, Cursiefen C, et al. Increased anti-inflammatory therapeutic potential and progenitor marker expression of corneal mesenchymal stem cells cultured in an optimized propagation medium. Cell Transplant, 2024,33:9636897241241992.
[9] de Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, woundhealing, and corneal fibrosis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(2):28.
[10] Gaafar A, Hamza FN, Yousif R, et al. Distinct phenotypic and molecular characteristics of CD34$^-$ and CD34$^+$ hematopoietic stem/progenitor cell subsets in cord blood and bone marrow samples: implications for clinical applications. Diagnostics (Basel), 2025,15(4):447.
[11] Fernando R, Atkins SJ, Smith TJ. Slit2 may underlie divergent induction by thyrotropin of IL-23 and IL-12 in human fibrocytes. J Immunol, 2020,204(7):1724-1735.
[12] 罗军涛, 卢莹. 造血干细胞标志分子 CD34 的结构与功能新认识. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024,16(9):16-19.
[13] Favaro P, Glass DR, Borges L, et al. Unravelling human hematopoietic progenitor cell diversity through association with intrinsic regulatory factors. BioRxiv, 2023.
[14] FavaroP, Glass DR, Borges L, et al. Quantification of intrinsic regulatory factors refines human hematopoietic progenitor definitions and reveals early erythroid lineage priming. Cell Rep, 2025,44(7):115913.
[15] Han CT, Xie C, Dang QY, et al. Immunomagnetic isolation of the vascular wall-resident CD34$^+$ stem cells from mice. JoVE, 2023(202):e66193.
[16] Ng ES, Sarila G, Li JY, et al.Long-term engrafting multilineage hematopoietic cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. Nat Biotechnol, 2025,43(8):1274-1287.
[17] Hung CH, Wang KY, Liou YH, et al. Negative regulation of the

differentiation of Flk2-CD34-LSK hematopoietic stem cells by EKLF/KLF1. Int J Mol Sci, 2020,21(22):8448.
[18] Netsrithong R, Suwanpitak S, Boonkaew B, et al. Multilineage differentiation potential of hematoendothelial progenitors derived from human induced pluripotent stem cells. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):481.
[19] Khan A, Gajendra S, Singh VK, et al. Single cell transcriptomics derived combinatorial markers distinguished leukemic stem cells from hematopoietic stem cells in acute myeloid leukemia. Leuk Res, 2026, 161:108170.
[20] Chovatiya G, Ghuwalewala S, Walter LD, et al. High-resolution single-cell transcriptomics reveals heterogeneity of self-renewinghair follicle stem cells. Exp Dermatol, 2021,30(4):457-471.
[21] Rashwan AM, Mohamed HM, El-Gendy SAA, et al. Novel insights into telocyte presence and distribution in the Cornea of the laughing dove (Spilopelia senegalensis) using immunofluorescence analysis. Microscopy Res & Technique, 2025,88(7):2009-2024.
[22] Alexander N, Walshe J, Richardson NA, et al. Stromal cells cultivated from the choroid of human eyes display a mesenchymal stromal cell (MSC) phenotype and inhibit the proliferation of choroidal vascular endothelial cells *in vitro*. Exp Eye Res, 2020,200:108201.
[23] Lin LW, Wang SW, Huang WC, et al. Melatonin inhibits VEGF-induced endothelial progenitor cell angiogenesis in neovascular age-related macular degeneration. Cells, 2023,12(5):799.
[24] Zheng X, Guo L, Lai S, et al. Emodin suppresses alkali burn-induced corneal inflammation and neovascularization by the vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling pathway. J Tradit Chin Med, 2024,44(2):268-276.
[25] Wang W, Deng M, Li M, et al. Exploring corneal neovascularization: an integrated approach using transcriptomics and proteomics in an alkali burn mouse model. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(1):21.
[26] Nan WJ, He YX, Shen ST, et al. BMP4 inhibits corneal neovascularization by interfering with tip cells in angiogenesis. Exp Eye Res, 2023,237:109680.
[27] Kim KW, Ryu JS, Kim JY, et al. Preserved corneal lamellar grafting reduces inflammation and promotes wound healing in a scleral defect rabbit model. Transl Vis Sci Technol, 2020,9(7):38.
[28] Zhang W, Chen JL, Qu ML, et al. Sustained release of TPCA-1 from silk fibroin hydrogels preserves keratocyte phenotype and promotes corneal regeneration by inhibiting interleukin-1β signaling. Adv Healthc Mater, 2020,9(17):2000591.
[29] Sahoo A, Damala M, Jaffet J, et al. Expansion and characterization of human limbus-derived stromal/mesenchymal stem cells in xeno-free medium for therapeutic applications. Stem Cell Res Ther, 2023,14(1):89.
[30] Kacham S, Bhure TS, Eswaramoorthy SD, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote corneal epithelial repair *in vitro*. Cells, 2021,10(5):1254.
[31] Blanco-Agudín N, Ye S, Alcalde I, et al. Corneal stromal cells from patients with keratoconus exhibit alterations in the ESCRT-dependent machinery responsible for multivesicular body formation. Exp Eye Res, 2025,252:110260.
[32] Kafarnik C, McClellan A, Dziasko M, et al. Canine corneal stromal cells have multipotent mesenchymal stromal cell properties *in vitro*. Stem Cells Dev, 2020,29(7):425-439.
[33] Li SY, Cui ZK, Gu JN, et al. Effect of porcine corneal stromal extract on keratocytes from SMILE-derived lenticules. J Cell Mol Med, 2021,25(2):1207-1220.
[34] Lu XW, Chen Z, Lu J, et al. Suppression of Cornea stromal fibrosis by vitamin D. Cells, 2025,14(20):1583.
[35] Desjardins P, Berthiaume R, Couture C, et al. Impact of exosomes released by different corneal cell types on the wound healing properties of human corneal epithelial cells. Int J Mol Sci, 2022,23(20):12201.
[36] Pu XY, Zhu PW, Zhou XH, et al. $CD34^+$ cell atlas of main organs implicates its impact on fibrosis. Cell Mol Life Sci, 2022,79(11):576.
[37] Du LP, Sun XT, Gong H, et al. Single cell and lineage tracing studies reveal the impact of $CD34^+$ cells on myocardial fibrosis during heart failure. Stem Cell Res Ther, 2023,14(1):33.
[38] Hassanpour M, Salybekov AA, Kobayashi S, et al. CD34 positive cells asendothelial progenitor cells in biology and medicine. Front Cell Dev Biol, 2023,11:1128134.
[39] Xie J, Jiang LJ, Wang JZ, et al. Multilineage contribution of $CD34^+$ cells in cardiac remodeling after ischemia/reperfusion injury. Basic Res Cardiol, 2023,118(1):17.
[40] Luo Y, Yin JY, Cao JM, et al. Targeted delivery of CD34 aptamer-coupled tocilizumab microspheres for effective treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(11):57.
[41] 张晓峰, 刘铁连, 杨吉成, 等. 物理交联再生丝素膜组织工程角膜的生物相容性研究. 中华实验眼科杂志, 2011,29(9):780-785.
[42] Li Z, Stachon T, Zimmermann J, et al. Expression of PAX6 and keratocyte-characteristic markers in human limbal stromal cells of congenital aniridia and healthy subjects, *in vitro*. Curr Eye Res, 2025, 50(4):362-372.
[43] Soltan-Dehghan H, Hashemi H, et al. Topographic factors associated with anterior chamber angle narrowing in patients with keratoconus. Int J Ophthalmol, 2025,18(1):67-73.
[44] Petsoglou C, Balaggan KS, Dart JK, et al. Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled double-maskedtrial. Br J Ophthalmol, 2013,97(1):28-32.
[45] Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. N Engl J Med, 2010,363(2): 147-155.
[46] Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus three-year results. Ophthalmology, 2014,121(4):812-821.