

# 骨髓间充质干细胞治疗视网膜新生血管性疾病的研究进展

程伟靖, 徐国兴

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81770948); 福建省社会发展高校产学研合作项目 (No. 2014Y4003)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所

作者简介: 程伟靖, 男, 眼科学硕士, 医师, 研究方向: 晶状体、视网膜疾病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病. [fjmuxgx@163.com](mailto:fjmuxgx@163.com)

收稿日期: 2017-08-24 修回日期: 2018-03-06

## Research progress of the bone marrow mesenchymal stem cells to treat retinal neovascular disease

Wei-Jing Cheng, Guo-Xing Xu

**Foundation items:** Natural Science Foundation of China (No. 81770948); Industry - Academy Cooperation Project for Social Development of Fujian Province (No. 2014Y4003)

Fujian Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. [fjmuxgx@163.com](mailto:fjmuxgx@163.com)

Received: 2017-08-24 Accepted: 2018-03-06

## Abstract

• Retinal neovascular disease is not an independent eye disease, which is more common seen in many other eye diseases spontaneously and cause serious damage to vision, such as retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, retinal central venous obstruction and retina venous inflammation, which present retinal neovascularization. The loss of normal blood vessels structure and function, causing pathological bleeding, oozing, edema and retinal detachment and other pathological changes, they are the main reason for loss of vision, which has become a worldwide blindness disease. At present, the main treatment for the disease include of laser occlusion, vitrectomy, repeated vitreous cavity injection of anti-vascular endothelial growth factor, those treatment has significant curative effect, but cannot prevent relapse of

the disease. There is still no long-term effective treatment method nowadays. The emergence of stem cell therapy has provided potential alternative therapies. In this review, the latest application of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) in retinal neovascular disease will be discussed and present its migration advantages and promising clinical application prospects.

• **KEYWORDS:** retinal neovascularization; vascular endothelial growth factor; stem cell transplantation; retinopathy of prematurity; diabetic retinopathy

**Citation:** Cheng WJ, Xu GX. Research progress of the bone marrow mesenchymal stem cells to treat retinal neovascular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):642-644

## 摘要

视网膜新生血管性疾病并非独立的一种眼病, 常见于许多眼病中, 如早产儿视网膜病变、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、视网膜中央静脉阻塞和视网膜静脉周围炎等都会形成新生血管, 是严重损害视力的病变。此类疾病丧失正常血管的结构和功能, 引起病理性出血、渗出、水肿和视网膜脱离等病理性改变, 是视力丧失的主要原因, 已经成为世界范围的致盲性疾病。目前主要的治疗方法为针对病因进行激光封闭, 或行玻璃体切除术, 或是反复、多次玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子, 虽然短期效果好, 但不能防止复发, 目前仍没有长期有效的治疗方法。干细胞治疗的出现为此提供了潜在的替代疗法。本文将对骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 在视网膜新生血管性疾病中的最新应用进展作一综述, 展示其移植优势和良好的临床应用前景。

**关键词:** 视网膜新生血管; 血管内皮因子; 干细胞移植; 早产儿视网膜病变; 糖尿病性视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.11

**引用:** 程伟靖, 徐国兴. 骨髓间充质干细胞治疗视网膜新生血管性疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(4):642-644

## 0 引言

视网膜新生血管性疾病是困扰临床眼科医生的疑难疾病之一, 目前临床治疗方法主要有针对原发病的治疗、激光封闭视网膜无灌注区和玻璃体切除术, 以及近年来比较热门的抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗。

随着各种抗 VEGF 药物的陆续出现,眼内注射 VEGF 拮抗剂已成为诸多眼部新生血管性疾病的重要治疗手段,治疗后视力明显提高,有效减少渗出,耐受性良好。然而,在一些动物模型中,对 VEGF 的阻断将导致视网膜神经节细胞的显著损失<sup>[1-2]</sup>。此外,除 VEGF 因子外,尚有多种促血管生成因子能够直接或间接诱导视网膜新生血管的形成<sup>[3-5]</sup>。另外,随着时间的推移,长期功效的逐渐丧失也是抗 VEGF 药物治疗存在的一大问题<sup>[6]</sup>。所以,有必要进一步深入研究视网膜新生血管性疾病的发病机制并研发新型治疗方法,为患者提供更好的治疗。目前对干细胞的研究进入白热化状态,干细胞疗法应运而生,为一线临床医生治疗视网膜新生血管性疾病提供了新的治疗思路。而骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)由于分化潜力大、增殖能力强、免疫原性低、取材方便、无道德伦理问题的限制、易于工业化制备等特征,因此有可能成为最具临床应用前景的多能干细胞。

## 1 骨髓间充质干细胞的移植优势

**1.1 免疫赦免** BMSCs 体内移植后不被识别为抗原,而且具有抑制宿主免疫系统多种细胞活化和增殖的功能,其低免疫原性及免疫调节特性可抑制移植后的排斥反应,有利于干细胞在体内的存活、分化、迁移等<sup>[7-9]</sup>。BMSCs 具有可塑性,且能一直保持到分化的最后阶段。

**1.2 归巢机制** 此外,越来越多研究表明,间充质干细胞能够选择性归巢至多种组织的损伤部位<sup>[10]</sup>,其机制可能为受损视网膜组织表达趋化因子或生长因子,如基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),其中 SDF-1 可与 BMSCs 的趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)结合,而 MCP-1 可与 BMSCs 表达的趋化因子受体 CCR2 和 c-Met 等结合,趋化 BMSCs 迁移至损伤部位。目前研究最多的是 MCP-1/CCR, SDF-1/CXCR4 和 HGF/c-Met,另外还有 SCF-c-Kit、VEGF/VEGFR、PDGF/PDGR、HMGB1/RAGE 等和间充质干细胞的迁移、黏附相关。这种诱导作用可能与 Akt、ERK 和 p38 的信号转导通路有关。Neuss 等研究发现, BMSCs 可分泌纤溶酶,促使 BMSCs 进入受损组织的纤溶蛋白凝块,并将其裂解,从而使 BMSCs 进入损伤部位并参与组织修复重建<sup>[11-17]</sup>。

## 2 BMSCs 在血管新生中的细胞分子生物学机制

间充质干细胞在新生血管发生中发挥着重要作用,已有研究表明间充质干细胞在体外促血管生成因子作用下能够分化为血管内皮细胞、血管周细胞和平滑肌细胞,并表达血管内皮细胞标志物——VEGF-2、vW 因子和 VIII 因子,最后形成血管管腔样结构;同时, BMSCs 通过 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子和血管生成素(angiotensin, Ang)等细胞因子,调控血管内皮细胞的移行、增殖<sup>[18-21]</sup>; BMSCs 通过表达血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体,在 VEGF-A 作用下,通过 VEGF/PDGF 受体信号传导机制,动员 BMSCs 并将其募集到新生血管形成部位,指导 BMSCs 分化为血管细胞<sup>[22]</sup>。

BMSCs 可受微环境影响,调节促进血管生成与抑制血管生成过程,使之达到平衡。此外, BMSCs 还表现出免疫调节能力,抑制炎症因子的释放,改善促血管生成的视网膜微环境,可应用于自体或异体移植而无免疫排斥反应,是一种良好的基因载体。

## 3 BMSCs 在新生血管性疾病中的最新应用进展

### 3.1 BMSCs 治疗糖尿病性视网膜病变最新研究进展

Kim 等<sup>[23]</sup>发现糖尿病大鼠视网膜血管通透性随着 VEGF 的上调而增加,其中 Ang II 及其受体被上调。Ang II 在视网膜内皮细胞中诱导 VEGF 表达伴随着紧密连接蛋白的丧失。利焕康等<sup>[24]</sup>对鼠尾静脉注射 BMSCs 后,通过免疫组织化学发现 BMSCs 更多集中在视网膜外核层,而较少出现在内层和节细胞层,且试验组伊文思蓝在视网膜的渗漏量较对照组明显减少。阴正勤教授团队进行的临床试验证实了干细胞在人体治疗上的安全性,于茜<sup>[25]</sup>通过 BMSCs 静脉输注治疗糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者,定期随访观察,患者视力和闪光视网膜电图均呈改善趋势,但在黄斑中心凹及黄斑区平均厚度和微血管瘤方面无显著差异,可能与样本量不足和单次注射治疗有关。刘凌<sup>[26]</sup>发现 BMSCs 静脉输注治疗 DR 患者后, DR 患者房水中主要表现为促新生血管生成因子 VEGF165 下降,而抑制新生血管生成因子 VEGF165b 未见明显变化,提示 BMSCs 可能通过调节 VEGF165/VEGF165b 的比值,从而抑制缺血组织新生血管的生成。在 DR 患者中视网膜电图(ERG)最常见的早期改变是视网膜振荡电位(OP)幅度减少和隐性时间的延长,以及光感器反应性的改变,在干细胞的帮助下,病理性 ERG 波逐渐得到了改善,并且有效减少视网膜神经胶质细胞增生<sup>[27]</sup>。综上所述在视网膜新生血管性疾病中, BMSCs 是一种有希望的再生疗法。

### 3.2 早产儿视网膜病变

**3.2.1 早产儿视网膜病变的发病机制** 早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的患儿多为胎龄 32 周以下、出生体重不足 1 500g、有吸入高浓度氧史的早产儿或发育迟缓的低体重患儿。早产儿的视网膜血管尚未发育完全,需要在出生后继续发育,若吸入高浓度氧,则抑制了视网膜毛细血管的生长,停止供氧后,进入较低氧分压的空气中,无血管区纤维血管组织迅速增生,产生不同程度的眼底病变。

### 3.2.2 BMSCs 治疗 ROP 的最新研究进展

Wang 等<sup>[28]</sup>将人 BMSCs 注射到氧诱导的视网膜疾病模型(oxygen-induced retinopathy, OIR)小鼠的玻璃体腔中,与对照组相比,结果显示新生血管区域和视网膜中央血管闭塞区域的面积显著减少。另有研究发现 BMSCs 可迁移到 OIR 小鼠模型的视网膜中,通过减少促炎细胞因子和增加细胞保护性生长因子的旁分泌机制,在一定程度上促进血管修复(特别是正常血运重建),提示 BMSCs 可能在 ROP 中也能发挥治疗效果。

## 4 问题与展望

目前较为前沿的研究有通过可溶性 VEGFR-1(soluble VEGF receptor 1, sFLT-1)基因介导的干细胞治疗和 VEGF 联合血小板源性生长因子-B(platelet-derived

growth factor-B, PDGF-B) 治疗<sup>[5]</sup>, 这些都取得了较好的进展, 并展示了良好的临床运用前景, 但其在体内释放目标产物量的控制, 仍然有待观察, 如何重建促新生血管生长因子与抑制新生血管生成因子之间的平衡, 将是我们进一步研究的目标。

随着抗 VEGF 药物的推广及其弊端的不断显现, 未来 BMSCs 治疗在 DR 和 ROP 等视网膜新生血管疾病的治疗潜力是无限的, 极有可能成为抗 VEGF 药物的补充或者替代治疗。目前对于 BMSCs 的分化潜能、生物学特性和细胞分子机制尚未完全阐明, 各实验室对其分离、培养和纯化标准也不一致, 相信随着研究的不断深入, 制定靶向 BMSCs 治疗, 并与目前疗法组合, 优化抗血管生成治疗方案, 以 BMSCs 主导的细胞疗法将为视网膜新生血管性疾病患者带来新的治疗希望。

#### 参考文献

- 1 Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor - A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171(1):53-67
- 2 Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):385-403
- 3 Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015;49(11):67-81
- 4 Prea SM, Chan EC, Dusting GJ, et al. Gene Therapy with Endogenous Inhibitors of Angiogenesis for Neovascular Age - Related Macular Degeneration: Beyond Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmol* 2015;2015(3):201726
- 5 Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP, et al. Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2017;124(2):224-234
- 6 Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age - related macular degeneration: two - year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-1398
- 7 Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000;28(8):875-884
- 8 Li Y, Qu YH, Wu YF, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppressing activation of allogeneic cytokine-induced killer/natural killer cells either by direct or indirect interaction. *Cell Biol Int* 2015;39(4):435-445
- 9 林雯, 徐国兴. 骨髓间充质干细胞的视网膜保护研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(5):799-802
- 10 Wu Y, Zhao RC. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to myocardium. *Stem Cell Rev* 2012;8(1):243-250
- 11 Hou HY, Liang HL, Wang YS, et al. A therapeutic strategy for choroidal neovascularization based on recruitment of mesenchymal stem cells to the sites of lesions. *Mol Ther* 2010;18(10):1837-1845
- 12 Rahimzadeh A, Mirakabad FS, Movassaghpour A, et al. Biotechnological and biomedical applications of mesenchymal stem cells

- as a therapeutic system. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016;44(2):559-570
- 13 Ishikawa M, Ito H, Kitaori T, et al. MCP/CCR2 signaling is essential for recruitment of mesenchymal progenitor cells during the early phase of fracture healing. *PLoS One* 2014;9(8):e104954
- 14 Tsutsumi C, Sonoda KH, Egashira K, et al. The critical role of ocular-infiltrating macrophages in the development of choroidal neovascularization. *J Leukoc Biol* 2003;74(1):25-32
- 15 Ryu CH, Park SA, Kim SM, et al. Migration of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells mediated by stromal cell - derived factor - 1/CXCR4 axis via Akt, ERK, and p38 signal transduction pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;398(1):105-110
- 16 Dong N, Li X, Xiao L, et al. Upregulation of retinal neuronal MCP-1 in the rodent model of diabetic retinopathy and its function *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7567-7575
- 17 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. *Stem Cells* 2004;22(3):405-414
- 18 Rajashekhar G, Ramadan A, Abburi C, et al. Regenerative therapeutic potential of adipose stromal cells in early stage diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014;9(1):e84671
- 19 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
- 20 Wang M, Su Y, Sun H, et al. Induced endothelial differentiation of cells from a murine embryonic mesenchymal cell line C3H/10T1/2 by angiogenic factors *in vitro*. *Differentiation* 2010;79(1):21-30
- 21 Li CY, Wu XY, Tong JB, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(4):55
- 22 Ball SG, Shuttleworth CA, Kiely CM. Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Mol Med* 2007;11(5):1012-1030
- 23 Kim JH, Yu YS. Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(3):621-628
- 24 利焕廉, 周金文, 蔡晓华. 骨髓间充质干细胞对糖尿病视网膜病变大鼠血糖及视网膜功能影响. *现代仪器与医疗*. 2014;20(2):31-34
- 25 于茜. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗糖尿病视网膜病变的初步临床研究. 第三军医大学 2015
- 26 刘凌. 人 BM-MSCs 静脉输注对 DR 患者新生血管相关因子表达的影响. 第三军医大学 2015
- 27 Cerman E, Akkoc T, Eraslan M, et al. Retinal Electrophysiological Effects of Intravitreal Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *PLoS One* 2016;11(6):e0156495
- 28 Wang JD, An Y, Zhang JS, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells for retinal vascular injury. *Acta Ophthalmol* 2016;95(6):e453-e461