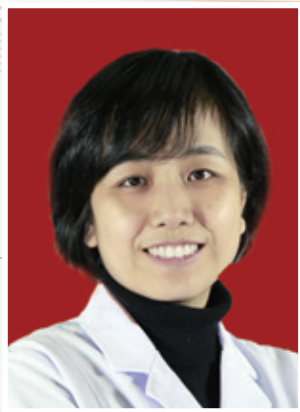


上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**汪枫桦** 博士

主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0001-9670-1036

WANG Feng-hua

M.D

Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0001-9670-1036

汪枫桦 (1976—)，上海交通大学附属第一人民医院主任医师，上海眼视觉和光医学工程研究中心主任，上海交通大学眼科研究所读片中心副主任，博士生导师。2005 年获复旦大学上海医学院眼科学博士学位。2007—2009 年在美国迈阿密大学 Bascom Palmer 眼科中心学习工作。现任上海市医学会眼科学分会青年委员、眼底病学组委员。

- 长期从事玻璃体视网膜疾病手术治疗，眼底病影像分析，常见致盲眼病“黄斑变性”和“视网膜脱离”的病因、发病机制和干预新技术研究。发表论文 71 篇，其中被 SCI 收录 39 篇。先后负责国家科技重大专项课题 1 项、国家自然科学基金 2 项，及上海市自然科学基金等省部级课题 5 项。2009 年入选上海市浦江人才计划，2011 年获上海市卫生系统银蛇奖二等奖。曾获国家科技进步奖二等奖、中华医学科技奖三等奖、上海医学科技奖等。

WANG Feng-hua born in 1976, chief physician of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, the chairman of Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, the vice chairman of Reading Center of Shanghai Jiao Tong University Eye Institute. She got her doctor's degree from Shanghai Medical College, Fudan University in 2005. During 2007–2009, she was trained as a research fellow in Bascom Palmer Eye Institute, Miami University. She is currently a youth member of Ophthalmology Branch of Shanghai Medical Association and a member of the Ocular Fundus Diseases Society.

- She has been engaging in surgical treatment of vitreous retina diseases, image analysis of ocular fundus diseases, especially focusing on the etiology, pathogenesis and new therapy of macular degeneration and retinal detachment. She has published 71 articles (39 in Science Citation Index) in peer review journals. She has undertaken 8 research funding, including the National Science and Technology Major Project of the Ministry of Science and Technology of China, the National Natural Science Foundation of China, and ministerial and provincial scientific research projects. She was enrolled into “Shanghai Pujiang Plan” in 2009 and awarded the second prize of “Shanghai Foundation for Eminent Youth Award of Health Care System” in 2011. She and her team were also honored “Shanghai Medical Science and Technology Progress Award”, the second prize of “National Science and Technology Advancement Award”, and the third prize of “National Medical Science and Technology Progress Award”, etc.

综述

干细胞定向分化视网膜色素上皮治疗年龄相关性黄斑变性的研究进展

阮 炤, 汪枫桦

上海交通大学附属第一人民医院眼科, 上海市眼底病重点实验室, 上海市眼视觉及光医学工程研究中心 上海 200080

[摘要] 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是与年龄相关致盲的重要眼病之一, 分为干性和湿性。目前干性 AMD 尚无有效的根本性治疗方法。视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 位于神经视网膜和脉络膜之间, 对感光细胞的存活和正常功能的维持有重要意义。在 AMD 中 RPE 细胞的结构和生理功能的衰老导致 Bruch's 膜、脉络膜血管和光感受器细胞退化性改变, 从而影响其代谢和功能, 最终导致感光细胞死亡, 视功能不可逆损伤。自 1991 年来研究者开始尝试 RPE 细胞的替代治疗。随着多能干细胞体外诱导分化技术逐渐成熟, 干细胞定向分化 RPE 细胞的移植治疗正在成为填充和置换已受损细胞从而治疗 AMD 的一种新策略。该文从 AMD 的细胞替代治疗中 RPE 干细胞的来源、RPE 细胞定向分化的鉴定、RPE 细胞的移植技术以及相关临床试验等方面对其研究进展进行综述。

[关键词] 干细胞; 视网膜色素上皮; 年龄相关性黄斑变性

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.09.020 **[中图分类号]** R774.505 **[文献标志码]** A

Advances in oriented differentiation of stem cells to retinal pigment epithelia in the treatment of age-related macular degeneration

RUAN Shang, WANG Feng-Hua

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Fundus Disease; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China

[Abstract] Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of irreversible vision loss related with aging, including wet AMD and dry AMD. At present, there is still no effective treatment for dry AMD. Retinal pigment epithelium (RPE), located between the retina and the choroid, plays an important role in the survival of photoreceptor and maintenance of its physiological function. In AMD patients, the aging of RPE leads to degeneration and dysfunction of Bruch's membrane, choroidal and photoreceptor, thus causing the loss of the retina photoreceptor cells. Since 1991, researchers have been trying various replacement therapies of RPE cells. With the development of technique for induction and differentiation of pluripotent stem cells (PSC) *in vitro*, the transplantation of stem cells differentiating into RPE cells is going to be a feasible strategy for replacing impaired RPE cells in AMD. This article reviewed the advances in the study of the source of RPE cells, identification of cell differentiation, transplantation and the related clinical trials in cell replacement therapy of AMD.

[Key words] stem cell; retinal pigment epithelium; age-related macular degeneration

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD), 亦称老年性黄斑变性, 是与年龄相关致盲的重要眼病之一。在英、美等发达国家, 该病是 65 岁以上老年人致盲最主要的原因。在我国, 随着人口老龄化, AMD 的患病率日益增高。

临床上目前通常把 AMD 分为干性和湿性, 其中干性

AMD 较湿性 AMD 更为常见。湿性 AMD 的特点为脉络膜新生血管, 从而继发引起一系列渗出、出血以及瘢痕形成; 目前主要通过光动力治疗和玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子药物治疗。干性 AMD 则主要因视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞进行性萎缩导致感光细胞变性和中心视力减退。

[基金项目] 上海市科学技术委员会项目 (16411952900); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152229); 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心项目 (16dz2251500) (Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 16411952900; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152229; Project of Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, 16dz2251500)。

[作者简介] 阮 炤 (1994—), 女, 博士生; 电子信箱: ruanshang1211@163.com。

[通信作者] 汪枫桦, 电子信箱: shretina@sjtu.edu.cn。

RPE 位于神经视网膜和脉络膜之间,是由神经视网膜分化而成,具有分泌作用的一层单层上皮细胞,对感光细胞的存活和正常功能的维持有重要意义。随着年龄的增长,RPE 细胞生理功能逐渐下降,呈进行性衰老,继而导致 Bruch's 膜、脉络膜血管和光感受器细胞退行性改变,直接影响视网膜光感受器细胞的代谢和功能。RPE 的细胞移植可能是一种可以从病因上控制和治疗 AMD 的治疗方法^[1]。

干细胞是具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的未分化细胞群体,按发育阶段可分为胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 和成体干细胞 (adult stem cells)。ESCs 来源于早期胚胎 (4 ~ 5 d) 的内细胞群,具有发育的全能性,可分化为内、中、外 3 个胚层的细胞。成体干细胞位于已分化的特定组织中,能够产生由此起源的特异的组织细胞,起到修复和再生的作用。多能干细胞 (pluripotent stem cells, PSCs) 具有自我更新和分化成为多种类型细胞的特性,该特性使其成为细胞移植技术潜在的种子细胞。自 1991 年来研究者们便开始尝试 RPE 细胞的替代治疗,尝试过的移植细胞包括自体 RPE 细胞、异体 RPE 细胞、人胎儿 RPE 细胞、自体虹膜色素上皮细胞 (iris pigment epithelium, IPE) 以及诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 来源 RPE 细胞等。

目前 AMD 尚无特效治疗方法,尤其是对于干性 AMD。多数治疗仅针对湿性 AMD 伴发的脉络膜新生血管。细胞移植技术是填充和置换变性受损的 RPE 细胞的重要治疗策略之一。

1 RPE 细胞的来源

移植 RPE 细胞按照来源可分为体细胞来源和干细胞来源 2 种。最早用于移植治疗 AMD 的 RPE 细胞来源于患者自体。1993 年 Machemer 等^[2]首次进行了 360° 视网膜切开黄斑转位术,即将黄斑区域视网膜组织切割后,用引流针吸住视网膜的切开边缘,旋转并重新铺平使黄斑转位约 60°。之后许多眼科医生在 Machemer 的基础上对手术方式进行改良,包括巩膜缩短黄斑转位术和非切开非缩短黄斑转位术等。然而随后的研究发现自体移植 RPE 虽然能够避免免疫排斥反应的发生,但移植后出现黄斑水肿、视网膜脱离、出血、增殖性玻璃体视网膜病等并发症的概率较高,这往往是因为细胞聚集成团或者失巢凋亡,无法抵达 Bruch's 膜发挥正常的生理功能^[3]。此外,由于患者自体来源的健康 RPE 细胞数量有限,很难填充整个黄斑区域,因此自体移植 RPE 治疗的长期疗效并不理想^[4]。

随着干细胞研究的深入,利用干细胞来源的 RPE

细胞移植的研究逐渐成为移植治疗的方向。1998 年 Thomson 等^[5]成功建立了人类 ESC 细胞系。Klimanskaya 等^[6]首先建立了 ESC 自发分化为 RPE 的方案,发现大约有 1% 的 hESCs 可自发分化为 RPE;具体方法是让 ESCs 过度生长并层叠覆盖融合,去除培养液中的碱性成纤维生长因子后继续培养,将 RPE 细胞自发分化形成的黑色素区域分离后多次传代培养,即可获得较纯的 RPE 细胞。Osakada 等^[7]则建立了利用重组蛋白诱导 hESC 分化为 RPE 细胞的方法:在含有 Dkk-1 (Wnt 信号通路抑制剂) 和 Lefty-A (TGF- β 通路抑制剂) 的培养基中悬浮培养 hESC 细胞,接种分化 4 个月后可得到成熟的 RPE 细胞。之后 Osakada 等^[8]又对这一方法进行了改良,用小分子 CKI-7 和 SB431542 代替 Dkk-1 和 Lefty-A,也能够诱导出具有吞噬功能的类 RPE 细胞,并且提高了分化效率,缩短分化周期。Wnt 信号通路可以上调 Otx2 和 Mitf,促进 RPE 细胞再生^[9]。Leach 等^[10]在 14 d 的分化中再加入 Wnt 通路激动剂 CHIR99021,第 14 日时 RPE 分化率达 97%,传代 3 次后细胞表达成熟 RPE 细胞标志物,且有吞噬光感受器细胞外节、分泌细胞因子的功能。

2007 年 Takahashi 等^[11]成功将人表皮成纤维细胞通过 4 个转录因子 (Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc) 的异位表达诱导为多潜能性 iPSCs,并且证实其形态、增殖、抗原表达、基因表达等与 hESCs 相同。用于诱导 ESC 的各种方法大多适合 iPSC 的诱导。Westenskow 等^[12]发现用小分子抑制剂 IDE-1 替换 activin A 诱导 iPSCs,同样可以在 5 ~ 7 周的时间获得 RPE 细胞,同时降低费用。Maruotti 等^[13]用高通量技术筛选出 2 种可以促进人 iPSCs 向 RPE 细胞分化的小分子化合物 chetomin 和 nicotinamide。相比于 hESCs, iPSCs 来源广泛,理论上无免疫原性,可以避免种属或者个体间的免疫排斥反应,也可避免因使用人类胚胎组织带来的一系列伦理问题。

但 iPSC 定向分化为 RPE 细胞用作 AMD 的移植治疗也存在缺点。因为其来自于患者,可能携带致病基因。虽可利用 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术对病变基因位点予以纠正,但为每一位患者定制 iPSC 细胞耗费时间长且价格昂贵,这是临床应用所需面对的现实问题。因此若能建立健康志愿者的体细胞来源且人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因全部或者部分纯合的“iPSC 细胞库” (iPSC cell bank),降低同种异体 iPSC-RPE 细胞的免疫排斥反应,则基于 iPSC 治疗黄斑变性的方案就可以转向异体移植,从而规避患者自身的基因缺陷,减少时间经济成本并改善患者预后。为此 Sugita 等^[14]进行了动物和体外细胞试验,将猕猴的皮肤成纤维细胞重编程

再诱导分化为 iPSC-RPE 细胞, 移植至主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 与之相匹配的猕猴视网膜下腔, 之后 6 个月不接受免疫抑制剂治疗, 发现无免疫排斥反应发生; 而当 MHC 不匹配时, 移植的 RPE 细胞会导致包括视网膜炎在内的严重组织排斥反应。在进一步的研究中, Sugita 等^[15] 将人 HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1 抗原基因纯合的体细胞重编程并诱导分化为 iPSC-RPE 细胞, 与健康志愿者的外周血单核细胞 (包括淋巴细胞和单核细胞) 相混合; 结果显示, 当 RPE 细胞与人类淋巴细胞抗原不匹配时淋巴细胞会扩增并产生炎症细胞因子, 而当 2 种细胞抗原匹配时则不会引发免疫反应。由此可见, 只要免疫匹配, 同种异体的 iPSC-RPE 细胞也可作为移植治疗的种子细胞。

2 RPE 细胞定向分化鉴定

RPE 细胞定向分化效果需要通过细胞组织学特征、细胞功能、组织特异性蛋白的表达等方面鉴定。通过显微镜观察 RPE 的形态呈紧密连接的鹅卵石状, 扫描电镜可观察到 RPE 的单层结构及微绒毛。RPE 细胞功能的鉴定包括屏障功能及吞噬功能两方面。iPSCs 有效诱导为 RPE 细胞的屏障功能标准包括^[16]: ①细胞内钙离子浓度 $80 \sim 120 \text{ nmol/L}$, 顶端 ATP 刺激后钙离子波动 $<50 \text{ nmol/L}$ 。②经上皮电阻 $>300 \Omega$ 。③经上皮电位 $2 \sim 10 \text{ mV}$, 顶端 K 离子诱发电位波动 $1 \sim 8 \text{ mV}$, 顶端 ATP 刺激后电位波动 $0.5 \sim 5 \text{ mV}$ 。④从顶端至底端转运水的能力恒定在 $5 \sim 7 \mu\text{L}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$ 。体外鉴定 RPE 细胞的吞噬功能可将荧光标记的微珠或光感受器细胞外节膜盘 (outer segment, OS) 与 RPE 共培养, 荧光共聚焦显微镜可观察到被吞噬的微珠或 OS。最常用的 RPE 细胞蛋白表达的标记是细胞视黄醛结合蛋白 (cellular retinaldehyde binding protein, CRALBP) 和 RPE65。

3 RPE 细胞的移植

3.1 移植入路与移植方式

RPE 的移植入路可分为内路法和外路法 2 种^[17]。内路法又称玻璃体视网膜密闭式移植, 即从睫状体扁平部进入玻璃体, 注入 $100 \sim 200 \mu\text{L}$ 平衡盐溶液制造人为的局限性视网膜脱离, 将 RPE 细胞移植到受体视网膜下腔; 本法具有创口小、安全、定位准确的优点, 但因损伤玻璃体易导致增殖性玻璃体视网膜病变。外路法即从眼球外入路, 切断上直肌充分暴露巩膜, 在移植区作一全层巩膜瓣, 以显微注射器进入脉络膜注入 RPE 细胞至视网膜下; 其优

点是不会损伤玻璃体, 但技术难度较大, 不易控制移植部位, 对眼球正常组织的结构破坏较大, 易引发出血、移植注入玻璃体腔等并发症。一般认为内路法更适合人体移植手术^[18]。RPE 移植方式有细胞悬液注射、细胞片层移植和细胞与生物材料共培养后移植等^[19]。

3.2 细胞支架

诱导分化得到的 RPE 细胞需要在移植后能够长期存活。但由于 AMD 患者 Bruch's 膜老化, 无法为 RPE 细胞提供良好附着和存活环境, 因此需要组织支架为移植细胞提供支持和营养。支架材料的应用可提高移植细胞在视网膜下腔的定植与存活, 减少移植细胞的流失。

支架可以来自天然或合成材料, 其中去细胞化的细胞基质是最常用的天然支架形式^[20], 包括羊膜、晶状体囊膜等生物膜。胶原是动物细胞外基质和基底膜的主要组成部分, 而明胶是胶原部分水解后的蛋白制品, 有研究证明其作为支架材料的可行性, 且交联处理可降低其免疫原性^[21]。但天然材料有引发过敏反应以及感染等风险, 相比之下人工合成高分子材料的理化特性更易掌控, 生产重复性好。聚乳酸和聚羟基乙酸是结构最简单、最经典的可降解聚羟基脂肪酸酯^[22]。移植的支架材料可根据表面拓扑结构分为模拟视网膜细胞垂直结构的微柱体支架、模拟细胞外基质的纤维支架和模拟视网膜机械性能的水凝胶支架等^[23-24]。

4 临床试验进展

2009 年美国首次批准 ACT (Advanced Cell Technology) 公司 (现更名为 Ocata Therapeutics 公司) 开展 hESC 来源 RPE 细胞移植治疗人类干性 AMD 的临床研究 (注册号: NCT01345006 和 NCT01344993)。Schwartz 等^[25] 2012 年在 *Lancet* 杂志上报道了初期试验结果: 1 名干性 AMD 患者和 1 名 Stargardt 病患者接受了 hESC 来源 RPE 细胞的视网膜下腔移植, 经过 4 个月的随访, 未发现过度增殖、异常增殖或免疫排斥反应, 且 2 名患者的视力均有所提高。2015 年 ACT 进一步报道了 hESC 来源 RPE 细胞移植治疗干性 AMD 的临床 I / II 期试验结果^[17]; 试验招募了 9 名干性 AMD 和 9 名 Stargardt 病患者, 在平均随访时间 22 个月内依然没有出现异常增殖和免疫排斥, 其中 13 例视网膜下出现色素斑 (占 72%), 10 例视力改善 (占 56%), 证明 RPE 细胞具有临床安全性与一定的治疗效果。2015 年, 韩国首先报道了 ESC-RPE 细胞移植治疗亚洲人干性 AMD 和 Stargardt 病的初步临床试验结果^[26]; 该



研究招募了 2 名干性 AMD 和 2 名 Stargardt 病的亚洲患者, 在 1 年的随访时间内未发现移植相关副作用, 3 名患者视力改善, 1 名患者视力保持稳定。

2013 年 8 月日本理化所 (RIKAGAKU KENKYUSHO/Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN) 开展了首例 iPSC 来源 RPE 细胞移植治疗干性 AMD 的临床试验。Mandai 等^[27]将 1 名患有 AMD 的女性患者皮肤细胞重编程得到了 iPSC, 将诱导分化的 RPE 细胞制备成了 1 个 1.3 mm × 3.0 mm 的薄片并将细胞片移植至黄斑下; 术后 1 年患者没有接受其他治疗且术后最佳矫正视力保持稳定, 也没有出现免疫排斥和异常增殖, 初步证明了 iPSC 移植手术的安全性。而之后他们在另一位男性患者的 iPSC 中发现 3 处基因缺失突变, 且日本干细胞临床试验的法规发生改变, 研究团队决定暂停该临床试验的进程。2016 年 6 月, 日本 RIKEN 发布公告重新启动基于异体 iPSC 治疗 AMD 的临床试验。2017 年 3 月 28 日, 1 名 60 多岁的男性患者首次接受了异体 iPSC-RPE 细胞的移植治疗。在之前研究中虽已证明使用 iPSCs-RPE 细胞片的细胞存活率比细胞悬液要高, 但 RPE 细胞片也存在引起炎症、造成脉络膜 RPE 分离等隐患^[28]。因而这次临床试验选择细胞悬液注射治疗以验证其安全性和有效性。

目前已在 WHO 国际临床试验注册平台 (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) 及美国国立卫生研究院的 ClinicalTrials.gov 网站注册的干细胞治疗 AMD

的临床项目共有 33 项。其中在中国开展的有 3 项, 分别是北京同仁医院、郑州大学第一附属医院和第三军医大学西南医院。2015 年 8 月, 第三军医大学西南医院阴正勤教授团队实施了我国第 1 例 hESC-RPE 视网膜下移植术治疗 AMD, 患者术后视野遮挡消失, 视功能提高, 眼科各项检查显示移植细胞生存良好^[29]。2017 年 12 月 10 日, 温州医科大学牵头的 2017 国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项“iPSC 分化来源色素上皮细胞治疗黄斑变性临床研究”正式进入实施阶段。

5 结论与展望

干细胞治疗 AMD 具有独特的优势。眼球是相对独立的免疫豁免器官, 移植所需要的细胞数量少, 且内眼视网膜手术技术较成熟, 患者手术后随访的非侵入性检查手段相对完善, 疗效判断明确。干细胞定向分化的 RPE 移植在模型动物和临床试验患者中都能够获得不同程度的视力提升。RPE 在移植环境中存活并发挥正常生理功能是取得良好疗效的前提。理想的细胞支架能够支持 RPE 细胞贴附和单片层生长。组织支架与 RPE 共移植可提高移植细胞存活率。目前干细胞治疗 AMD 的安全性和有效性已经有了一些临床试验的支持, 但试验样本量仍然较少, 其临床转化应用方案, 包括移植细胞数量、移植途径、免疫抑制剂应用的剂量和时间仍有待进一步多中心、大样本研究与探索。

参·考·文·献

- [1] Nommiste B, Fynes K, Tovell VE, et al. Stem cell-derived retinal pigment epithelium transplantation for treatment of retinal disease[J]. Prog Brain Res, 2017, 231: 225-244.
- [2] Machemer R, Steinhilber UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1993, 231(11): 635-641.
- [3] van Romunde SH, Polito A, Bertazzi L, et al. Long-term results of full macular translocation for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2015, 122(7): 1366-1374.
- [4] Dang Y, Zhang C, Zhu Y. Stem cell therapies for age-related macular degeneration: the past, present, and future[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 255-264.
- [5] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science, 1998, 282(5391): 1145-1147.
- [6] Klimanskaya I, Hipp J, Rezaei KA, et al. Derivation and comparative assessment of retinal pigment epithelium from human embryonic stem cells using transcriptomics[J]. Cloning Stem Cells, 2004, 6(3): 217-245.
- [7] Osakada F, Ikeda H, Sasai Y, et al. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into retinal cells[J]. Nat Protoc, 2009, 4(6): 811-824.
- [8] Osakada F, Jin ZB, Hirami Y, et al. *In vitro* differentiation of retinal cells from human pluripotent stem cells by small-molecule induction[J]. J Cell Sci, 2009, 122(Pt 17): 3169-3179.
- [9] Han JW, Lyu J, Park YJ, et al. Wnt/ β -catenin signaling mediates regeneration of retinal pigment epithelium after laser photocoagulation in mouse eye[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 8314-8324.
- [10] Leach LL, Buchholz DE, Nadar VP, et al. Canonical/ β -catenin Wnt pathway activation improves retinal pigmented epithelium derivation from human embryonic stem cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(2): 1002-1013.
- [11] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. Cell, 2007, 131(5): 861-872.
- [12] Westenskow P, Sedillo Z, Barnett A, et al. Efficient derivation of retinal pigment epithelium cells from stem cells[J]. J Vis Exp, 2015 (97): e52214.
- [13] Maruotti J, Sripathi SR, Bharti K, et al. Small-molecule-directed, efficient generation of retinal pigment epithelium from human pluripotent stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(35): 10950-10955.
- [14] Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, et al. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPSCs in MHC-matched models[J]. Stem Cell Reports, 2016, 7(4): 635-648.
- [15] Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, et al. Lack of T cell response to iPSC-derived retinal pigment epithelial cells from HLA homozygous donors[J]. Stem Cell Reports, 2016, 7(4): 619-634.
- [16] Miyagishima KJ, Wan Q, Corneo B, et al. In pursuit of authenticity: induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium for clinical applications[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(11): 1562-1574.
- [17] Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies[J]. Lancet, 2015, 385(9967): 509-516.
- [18] 李光辉, 吴乐正. 视网膜色素上皮移植方法的探讨[J]. 中华眼底病杂志, 1997, 13(3): 160-162.
- [19] Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for

- clinical application[J]. Stem Cell Reports, 2014, 2(2): 205-218.
- [20] Binder S. Scaffolds for retinal pigment epithelium (RPE) replacement therapy[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(4): 441-442.
- [21] Rose JB, Pacelli S, Haj AJE, et al. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering[J]. Materials (Basel), 2014, 7(4): 3106-3135.
- [22] Shahmoradi S, Yazdian F, Tabandeh F, et al. Controlled surface morphology and hydrophilicity of polycaprolactone toward human retinal pigment epithelium cells[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 73: 300-309.
- [23] Liu Z, Yu N, Holz FG, et al. Enhancement of retinal pigment epithelial culture characteristics and subretinal space tolerance of scaffolds with 200 nm fiber topography[J]. Biomaterials, 2014, 35(9): 2837-2850.
- [24] Pandey M, Mohd Amin MC. CNS neurotoxicity of bacterial cellulose-poly(acrylamide-sodium acrylate) hydrogel: a future therapeutic carrier[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(4): 377-378.
- [25] Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report[J]. Lancet, 2012, 379(9817): 713-720.
- [26] Song WK, Park KM, Kim HJ, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients[J]. Stem Cell Reports, 2015, 4(5): 860-872.
- [27] Mandai M, Kurimoto Y, Takahashi M. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration[J]. N Engl J Med, 2017, 377(8): 792-793.
- [28] Kamao H, Mandai M, Ohashi W, et al. Evaluation of the surgical device and procedure for extracellular matrix-scaffold-supported human iPSC-derived retinal pigment epithelium cell sheet transplantation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1): 211-220.
- [29] 阴正勤, 李世迎, 蹇骞. 眼科干细胞研究的现状及进一步研究的问题 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(9): 769-773.

[收稿日期] 2018-05-02

[本文编辑] 曹智勇

交大学报
(医学版)