

- 1alpha in response to hypoxia is instantaneous. *FASEB J*, 2001, 15(7): 1312-1314.
- [47] Peér J, Shweiki D, Itin A, et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest*, 1995, 72(6): 638-645.
- [48] Yamazaki T, Hibi K, Takase T, et al. PGP9.5 as a marker for invasive colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(1): 192-195.
- [49] Pan Y, Appukuttan B, Mohs K, et al. Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 promotes proliferation of human choroidal and retinal endothelial cells. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2015, 4(1): 51-55.
- (收稿日期: 2017-07-04)

## · 综述 ·

# 间充质干细胞治疗视网膜色素变性

董力 魏文斌

**【摘要】**视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是全球范围内致盲的重要眼病之一,目前尚无有效手段阻止或逆转病变的发展。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是成体干细胞的一种,在体内或体外培养诱导下可分化为某一谱系的视网膜细胞,通过细胞替代、神经保护和血管调控等机制起到修复和保护视网膜功能的作用,这为 RP 的细胞替代疗法提供了可能性。(国际眼科纵览, 2017, 41: 395-399)

**【关键词】** 间充质干细胞;视网膜色素变性;视网膜退行性病变;细胞疗法

**基金项目:**北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20150201);科技创新基地培育与发展专项项目(Z151100001615052);国家自然科学基金(81570891)

**Research progress of mesenchymal stem cells for the treatment of retinitis pigmentosa** DONG Li, WEI Wen-bin. *Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Intraocular Tumor Diagnosis and Treatment, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology & Visual Sciences, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China*

Corresponding author: WEI Wen-bin, Email: weiwbintr@163.com

**【Abstract】** Retinitis pigmentosa (RP) is a main cause of blindness throughout the world. So far, there is no effective way to prevent or reverse the development of RP. Mesenchymal stem cell (MSC) is a kind of stem cells, which can differentiate into a specific type of retinal cells when induced in vivo or in vitro. MSCs can repair and protect the retinal function by cell replacement, neuroprotection and vascular regulation, which provide a cellular replacement therapy for RP. (*Int Rev Ophthalmol*, 2017, 41: 395-399)

**【Key words】** mesenchymal stem cell; retinitis pigmentosa; retinal degeneration; cell therapy

**Fund program:** Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20150201); Science & Technology Project of Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z151100001615052); National Natural Science Foundation of China (81570891)

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组难治的遗传性视网膜病变,常表现为进行性的夜

视力下降、视野缺损和视力损伤,其主要病理机制为视网膜光感受器细胞的变性和凋亡<sup>[1]</sup>。流行病学研究发现,约每4000人中有1例RP患者,且大多数患者在60岁前发生不可逆的视力损伤甚至致盲<sup>[2]</sup>。而对于RP的治疗,目前尚无特效方法。既往维生素A、丙戊酸、神经保护因子及抗炎因子等用于治疗RP<sup>[3,4]</sup>,但只能减缓视网膜细胞的进一步死亡,并不

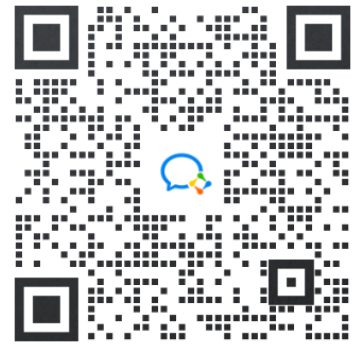
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2017.06.008

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼内肿瘤诊治研究北京市重点实验室 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:魏文斌,Email: weiwbintr@163.com

## 行业报告资源群

1. 进群即领福利《报告与资源合编》，内有近百行业、万余份行研、管理及其他学习资源免费下载；
2. 每日分享学习最新6+份精选行研资料；
3. 群友咨询，群主免费提供相关行业报告。



微信扫码，长期有效

## 知识星球 行业与管理资源

**知识星球 行业与管理资源** 是投资、产业研究、运营管理、价值传播等专业知识库，已成为产业生态圈、企业经营者及数据研究者的智慧工具。

**知识星球 行业与管理资源**每月更新5000+份行业研究报告、商业计划、市场研究、企业运营及咨询管理方案等，涵盖科技、金融、教育、互联网、房地产、生物制药、医疗健康等；

微信扫码加入后无限制搜索下载。



微信扫码，行研无忧

业务合作与沟通，  
请联系客服微信



客服微信1



客服微信2

能阻止或逆转病变的发展。基因治疗被认为可以根治 RP,但目前技术尚未成熟,且由于操作复杂、价格昂贵,无法广泛应用于临床<sup>[5]</sup>。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞,在特定环境下可被诱导分化形成体内多种组织细胞。近年来,多项研究均表明诱导 MSCs 定向分化形成视网膜细胞后可在一定程度上修复视网膜结构,恢复视网膜功能<sup>[6]</sup>。本文从 MSCs 的生物学特性、MSCs 治疗 RP 的作用机制和当前应用研究以及 MSCs 的限制等方面综述其研究进展。

### 一、间充质干细胞的生物学特性

1968 年, Friedenstein 等<sup>[7]</sup> 从骨髓悬液中首次提取出 MSCs。2006 年,国际细胞治疗协会提出 MSCs 所表达的细胞表面抗原,为 MSCs 的免疫学研究打下了基础。MSCs 主要表达 CD105、CD73、CD44、CD90、CD166、Stro-1、CD106 以及 CD146 等表面抗原,不表达 CD45、CD14、CD34、CD11b、CD79 $\alpha$ 、CD19 以及 HLA-DR 等表面抗原<sup>[8]</sup>。MSCs 具有强大的分化功能,可以分化形成脂肪细胞、成骨细胞、脑细胞和骨髓基质细胞等,并具有不断自我更新的能力。另外, MSCs 还可从多种途径获得,包括骨髓、牙髓、肌肉、脂肪组织、滑液、脐带和胎盘等,这证实了 MSCs 具有多源性和异质性<sup>[9]</sup>。

除了分化和自我更新的能力, MSCs 还具有一些特殊的生物学特性。首先, MSCs 具有神经保护性作用,可以分泌一系列神经营养因子,对受损的神经起到保护作用,这在一些中枢神经系统退行性病变的动物模型中得以印证<sup>[10]</sup>。MSCs 还具有免疫调节功能,可通过细胞间的相互作用抑制 T 细胞、B 细胞以及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的增生和免疫反应,并调控炎症因子的释放,起到免疫重建的作用<sup>[11]</sup>。此外, MSCs 还具有较弱的免疫原性及抗原性,这是因为 MSCs 表面几乎不表达人类白细胞抗原-1 (human leukocyte antigen, HLA-1),且其表达情况不会随着细胞的分化成熟而改变,因此 MSCs 较少发生移植后的排斥反应<sup>[12]</sup>。

### 二、间充质干细胞治疗 RP 的作用机制

#### (一) 细胞替代

MSCs 经移植后可分化出视网膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium, RPE) 细胞替代受损变性细胞,同时分泌神经营养因子促进视网膜节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 的生长,有效延缓视网膜退

行性病变<sup>[13]</sup>。Huo 等<sup>[14]</sup> 将体外培养的 MSCs 注入 RP 大鼠的视网膜下腔,发现大多数 MSCs 存在于视网膜的外层结构,即视网膜色素上皮和光感受器细胞层,1 周便可观察到新分化出的带有 MSCs 标记物的 RPE 细胞和视锥、视杆细胞。Leow 等<sup>[15]</sup> 也以 RP 大鼠为模型,采用视网膜下腔注射法移植 MSCs。组织学结果显示,视网膜外层核 (outer nuclear layer, ONL) 结构在实验组中得以维持,而在对照组中已被明显破坏;共聚焦显微镜检查在光感受器细胞层发现 MSCs 标记物,进一步证实 MSCs 的疗效。另外, Wang 等<sup>[16]</sup> 的研究还发现,对 RP 模型大鼠行尾静脉注射 MSCs 后,其视锥、视杆细胞层厚度是对照组的 5~6 倍,视力在一定程度上得到保留,且很少发生血管渗漏和各类并发症。然而,一些学者对此提出了不同的观点。Siqueira<sup>[17]</sup> 的研究认为,虽然 MSCs 经移植后可以表达光感受蛋白,但其分化形成的视网膜细胞可能并不具备感受光线和光-电信号转换的功能。另有一些体外实验还发现, MSCs 甚至无法有效分化为视网膜细胞。因此,展开进一步的研究很有必要。

#### (二) 神经保护

MSCs 具有自分泌和旁分泌的功能,可以持续分泌多种神经营养因子,如脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、亲胆碱能神经元营养因子 (cholinergic neuron trophic factor, CNTF)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等,直接起到保护神经的作用,且这一作用可长时间存在<sup>[18]</sup>。同时,神经营养因子还可诱导形成良好的微环境,促进新生成的视网膜细胞整合并补充受损的 RGC,与宿主的神经元形成紧密的突触连接,重建神经传导通路,从而达到恢复视网膜功能的作用<sup>[19]</sup>。Mead 和 Tomarev<sup>[20]</sup> 的研究发现,将 MSCs 分泌的囊泡导入受损的大鼠视网膜细胞后,可明显促进 RGC 轴突生长,抑制轴突凋亡,提高细胞存活率;同时还可维持视网膜神经纤维层的厚度,保护视网膜的形态和功能。Mesentier-Louro 等<sup>[21]</sup> 也以视网膜受损的大鼠为模型,当在其玻璃体腔内注入 MSCs 后, RGC 中 FGF-2 的表达含量明显升高,具有调节神经炎症作用的白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 水平也明显升高,同时细胞轴突有所延长,轴突变性程度有所缓解,由此证实了 MSCs 具有

神经保护作用。

### (三) 血管调控

视网膜血管病变可导致视网膜光感受器细胞发生代谢障碍,是引起 RP 患者病情恶化的重要因素之一<sup>[22]</sup>。MSCs 对视网膜血管具有双向调节作用。Carrión 等<sup>[23]</sup>通过体外实验证明,当发生视网膜血管损伤时,共培养的 MSCs 会迁移、聚集到损伤区域,同时产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)和神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)等一系列血管生成物质及黏附分子。这有助于改善血管形成的微环境,促进局部血液循环的重建与再生,进而抑制视网膜细胞进一步缺血坏死。另一方面,将携带有 T2-色氨酸-tRNA 合成酶等抗血管生成肽的质粒对 MSCs 进行转染后发现,经改造的 MSCs 中 VEGF 的表达水平明显降低,新生血管的形成受到抑制<sup>[24]</sup>。以上成果均表明, MSCs 既可促进缺血区域的血管重建,又可被用于稳定成熟血管并抑制病理性新生血管的再生。

### 三、间充质干细胞治疗 RP 的临床研究

目前有数个临床研究探索 MSCs 对 RP 的治疗意义(表 1),其中大多数仍处于 I 期临床试验阶段。Siqueira 等<sup>[25]</sup>评估了 3 例青年 RP 患者玻璃体腔内

注射自体来源 MSCs 后的短期疗效,注射剂量均为 0.1 ml,平均含有干细胞数为  $1.68 \times 10^4$ 。结果发现,患者在术后 10 个月内的视力、视野和 OCT 检查与术前相比并未发生明显差异,同时也未出现严重的术后不良反应,故而推测手术安全性良好。Oner 等<sup>[26]</sup>对 11 例晚期 RP 患者采用视网膜下腔注射法移植自体来源 MSCs,患者平均年龄为 38.2 岁,注射剂量均为 0.15 ml,平均含有的干细胞数为  $2.47 \times 10^6$ ,术后 2 个月内全身应用低剂量环孢霉素 A 作为免疫抑制剂,并进行了 6 个月随访,术后早期受试者的总体最佳矫正视力和视网膜电图描记结果与术前无明显统计学差异,3 例自觉术后光感提高,仅有 1 例在视力、视野和视网膜电图描记检查中均有所改善。另外,共有 6 例患者出现不同程度的眼部并发症,如视网膜前膜和脉络膜新生血管等。而最近的一项临床研究发现,3 例晚期 RP 患者玻璃体腔内注射 0.1 ml 自体来源的 MSCs 后(含有干细胞数  $1.00 \times 10^6$ ),患者视力虽有所改善,但疗效仅能维持 3 个月。同时,患者发生严重的视网膜纤维化和牵拉性视网膜脱离,故而认为该手段尚未达到临床治疗的安全标准<sup>[27]</sup>。另有研究认为,除了安全性存在争议之外,移植后 MSCs 的低存活率和低迁移率也是影响疗效的重要因素<sup>[28]</sup>。综上可知,目前的临床试验结果均说明 MSCs 治疗 RP 的疗效和安全性尚不能令人满意。

表 1 MSCs 治疗 RP 的已注册临床试验

注册号	国籍	项目名称	当前阶段	疾病	细胞
NCT01068561 NCT01560715	巴西	Autologous bone marrow-derived stem cells transplantation for retinitis pigmentosa	I、II 期	RP	自体骨髓来源干细胞
NCT01531348	泰国	Feasibility and safety of adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by intravitreal injection in patients with RP	I 期	RP	骨髓来源间充质干细胞
NCT02709876	约旦	Autologous bone marrow-derived CD34 + , CD133 + , and CD271 + Stem Cell transplantation for retinitis pigmentosa	I、II 期	RP	自体骨髓来源干细胞
NCT02280135	西班牙	Clinical trial of intravitreal injection of autologous bone marrow stem cells in patients with retinitis pigmentosa	I 期	RP	自体骨髓来源干细胞
NCT01736059	美国	Clinical trial of autologous intravitreal bone-marrow CD34 + stem cells for retinopathy	I 期	RP AMD DR	自体骨髓来源干细胞
NCT01914913	印度	Clinical study to evaluate safety and efficacy of BMMNC in retinitis pigmentosa	I、II 期	RP	自体骨髓来源干细胞
NCT01920867 NCT03011541	美国	Stem cell ophthalmology treatment study I/II (SCOTS1/2)	I、II 期	RP AMD	自体骨髓来源干细胞

RP: 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa); AMD: 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration); DR: 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)

#### 四、间充质干细胞在治疗 RP 中的限制

尽管 MSCs 在治疗 RP 上取得一些成果,但其应用仍受到一些因素的限制。

##### (一) MSCs 的多源性和异质性

MSCs 的来源广、异质性高,在细胞形态、表型、生长分化能力等方面均存在一定差别。目前大多数研究采用骨髓或脂肪组织来源的 MSCs,但尚未完全了解不同来源 MSCs 之间结构和功能的差异及各自应用范围。随着研究的深入,还发现 MSC 具有不同的亚类,如 Stro-1<sup>+</sup> MSC、CD271<sup>+</sup> MSC、CD105<sup>+</sup> MSC 等<sup>[29]</sup>,它们在免疫调节功能、迁移能力、富集部位等方面差别明显,这使得 MSC 的概念变得越来越迷糊。因此,若进一步提高 MSCs 的治疗价值,挑选合适种类的细胞是十分重要的。

##### (二) MSCs 的免疫排斥反应

虽然视网膜在血-视网膜屏障的保护下具有免疫豁免的特性,且 MSCs 的免疫原性明显弱于其他组织细胞,但仍有一些人群研究报道了免疫排斥现象的发生,这主要是由于人类基因组异质性较高导致的。有研究发现,将 MSCs 移植入视网膜下腔后,虽未引起全身急性免疫反应,但还是观察到局部产生的免疫及炎症反应,并造成了 MSCs 的快速凋亡<sup>[30]</sup>。因此,能否确保 MSCs 移植后的免疫耐受是评价细胞疗法安全性的标准之一。

##### (三) MSCs 的移植迁移率和存活率较低

视网膜受损区域光感受器细胞的存活水平与移植细胞的密度和数量呈正相关。而 MSCs 移植后迁移率和存活率低、作用持续时间短是当前研究中普遍存在的问题,也是影响疗效的主要原因,故而有学者提出 RPE 干细胞可替代 MSCs 成为更好的移植物质<sup>[31]</sup>。另外,由于细胞外基质是阻止 MSCs 整合进入视网膜的关键物质,一些研究采用激光等手段破坏视网膜屏障,提高细胞整合率,但其疗效和安全性仍有待评估<sup>[32]</sup>。

##### (四) MSCs 的移植手段受限

MSCs 的移植方式也是不容忽视的问题,传统的静脉注射法迁移率低,无法在视网膜处富集形成有效的治疗浓度,故疗效不佳。目前多数研究采用玻璃体腔内注射或是视网膜下间隙注射。虽然治疗效果有所提高,但不良反应的发生率明显增加,如牵拉性视网膜脱离和视网膜纤维化等。这可能与移植物导致的局部炎症反应有关。因此,更安全有效的移植手段也是目前亟待解决的问题之一。

总之, MSCs 具有多向分化和自我更新的能力,同时取材方便、免疫原性弱,这些优点使其成为当前一大研究热点。MSCs 可通过细胞替代、神经保护和血管调控等机制起到修复和保护视网膜的作用,而大量的研究通过建立一系列动物模型,发现 MSCs 可能对 RP 具有重要的治疗意义。但是,当前的人群试验结果表明, MSCs 治疗 RP 疗效并不理想,不良反应发生率高,其疗效和安全性仍有待提高。基于上述 MSCs 的限制, MSCs 是否适用于治疗 RP 仍需要进一步的研究来论证。

#### 参 考 文 献

- [1] Qu L, Gao L, Xu H, et al. Combined transplantation of human mesenchymal stem cells and human retinal progenitor cells into the subretinal space of RCS rats. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 199.
- [2] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006, 368(9549): 1795-1809.
- [3] Kumar A, Midha N, Gogia V, et al. Efficacy of oral valproic acid in patients with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(7): 580-586.
- [4] Guadagni V, Novelli E, Piano I, et al. Pharmacological approaches to retinitis pigmentosa: A laboratory perspective. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48: 62-81.
- [5] Bramall AN, Wright AF, Jacobson SG, et al. The genomic, biochemical, and cellular responses of the retina in inherited photoreceptor degenerations and prospects for the treatment of these disorders. *Annu Rev Neurosci*, 2010, 33: 441-472.
- [6] Huang C, Zhang J, Ao M, et al. Combination of retinal pigment epithelium cell-conditioned medium and photoreceptor outer segments stimulate mesenchymal stem cell differentiation toward a functional retinal pigment epithelium cell phenotype. *J Cell Biochem*, 2012, 113(2): 590-598.
- [7] Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*, 1968, 6(2): 230-247.
- [8] Bara JJ, Richards RG, Alini M, et al. Concise review: bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: implications for basic research and the clinic. *Stem Cells*, 2014, 32(7): 1713-1723.
- [9] Joe AW, Gregory-Evans K. Mesenchymal stem cells and potential applications in treating ocular disease. *Curr Eye Res*, 2010, 35(11): 941-952.
- [10] Torrente Y, Polli E. Mesenchymal stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *Cell Transplant*, 2008, 17(10-11): 1103-1113.
- [11] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726-736.
- [12] Xian B, Huang B. The immune response of stem cells in subretinal transplantation. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 161.

- [13] He Y, Zhang Y, Liu X, et al. Recent advances of stem cell therapy for retinitis pigmentosa. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (8): 14456-14474.
- [14] Huo DM, Dong FT, Yu WH, et al. Differentiation of mesenchymal stem cell in the microenvironment of retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol*, 2010, 3(3): 216-219.
- [15] Leow SN, Luu CD, Hairul Nizam MH, et al. Safety and efficacy of human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells therapy for retinal degeneration. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128973.
- [16] Wang S, Lu B, Girman S, et al. Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9200.
- [17] Siqueira RC. Stem cell therapy for retinal diseases: update. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2(6): 50.
- [18] Mead B, Berry M, Logan A, et al. Stem cell treatment of degenerative eye disease. *Stem Cell Res*, 2015, 14(3): 243-257.
- [19] Bartsch U, Oriyakhel W, Kenna PF, et al. Retinal cells integrate into the outer nuclear layer and differentiate into mature photoreceptors after subretinal transplantation into adult mice. *Exp Eye Res*, 2008, 86(4): 691-700.
- [20] Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through mirna-dependent mechanisms. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(4): 1273-1285.
- [21] Mesentier-Louro LA, Zaverucha-do-Valle C, da Silva-Junior AJ, et al. Distribution of mesenchymal stem cells and effects on neuronal survival and axon regeneration after optic nerve crush and cell therapy. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110722.
- [22] Smith LE. Bone marrow-derived stem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa. *J Clin Invest*, 2004, 114(6): 755-757.
- [23] Carrion B, Kong YP, Kaigler D. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via their  $\alpha 6 \beta 1$  integrin receptor. *Exp Cell Res*, 2013, 319(19): 2964-2976.
- [24] Rajashekar G. Mesenchymal stem cells: new players in retinopathy therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 59.
- [25] Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, et al. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina*, 2011, 31(6): 1207-1214.
- [26] Oner A, Gonen ZB, Sinim N, et al. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 178.
- [27] Satarian L, Nourinia R, Safi S, et al. Intravitreal injection of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with advanced retinitis pigmentosa; a safety study. *J Ophthalmic Vis Res*, 2017, 12(1): 58-64.
- [28] Klassen HJ, Ng TF, Kurimoto Y, et al. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(11): 4167-4173.
- [29] Mo M, Wang S, Zhou Y, et al. Mesenchymal stem cell subpopulations: phenotype, property and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3311-3321.
- [30] Sun J, Mandai M, Kamao H, et al. Protective effects of human ips-derived retinal pigmented epithelial cells in comparison with human mesenchymal stromal cells and human neural stem cells on the degenerating retina in rd1 mice. *Stem Cells*, 2015, 33(5): 1543-1553.
- [31] Mariotti C, Lazzarini R, Nicolai M, et al. Comparative study between amniotic-fluid mesenchymal stem cells and retinal pigmented epithelium (RPE) stem cells ability to differentiate towards RPE cells. *Cell Tissue Res*, 2015, 362(1): 21-31.
- [32] Chen LF, FitzGibbon T, He JR, et al. Localization and developmental expression patterns of CSPG-cs56 (aggrecan) in normal and dystrophic retinas in two rat strains. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 488-498.

(收稿日期: 2017-08-21)

## · 消息 ·

## 《图解青光眼手术操作与技巧》一书出版

由张秀兰、王宁利著,葛坚、叶天才审校,国内著名青光眼专家李美玉、蒋幼芹、葛坚、叶天才、彭大伟教授作序,国家科学技术学术著作出版基金资助出版的《图解青光眼手术操作与技巧》一书已于 2016 年 8 月由人民卫生出版社出版发行。该书收录 2500 余张精美图片、回答 350 个与手术相关的临床问题、输入网络增值码可观看 108 个手术视频、扫描封底二维码可查看手术视频目录。本书系统、全面传授青光眼手术操作与技巧,写作风格独特、表述细腻,特色鲜明。大 16 开本,98.2 万字。本书系《图解临床青光眼诊治》的姊妹篇,适合青光眼专业医师、医学生、研究生、各级眼科医师阅读。购书途径:人民卫生出版社销售部(Tel:13910668535,010-59787226);或登录 www.pmph.com 人民卫生出版社官网在线购书;全国各大新华书店;京东、当当、亚马逊等网上书店;中山眼科中心郭老师 020-87334247。零售价:398 元(五十本以上可获 6.5 折优惠)。

(人民卫生出版社)