文章编号:1000-5404(2013)15-1541-04

专家述评

干细胞移植治疗视网膜变性疾病面临的挑战和前景



阴正勤 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军眼科中心)

[关键词] 视网膜变性;干细胞治疗;转化医学
[中图法分类号] R774.13 [文献标志码] A

Translation of stem-cell-based therapies for retinal degeneration

Yin Zhengqin (Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Present therapies for retinal degenerative diseases are limited in their efficacy. Consequently, the development of novel neuroprotective and neuroregenerative treatments is a top priority. Stem cells hold great promise for regenerative medicine, and recently many efforts have been devoted to find suitable candidates for retinal transplants. A variety of stem-cell-based approaches are being advanced to replace impaired retinal cells and/or to slow the disease processes by providing neuroprotective factors, with the ultimate aim of long-term improvement in visual function. Furthermore, clinical trials are in the early stages, and data on safety and efficacy are widely anticipated. We discussed here the challenges and potential of stem-cell-based therapies in treatment of retinal blindness.

[**Key words**] retinal degeneration; stem cell therapy; translational medicine

Supported by the National Key Basic Research Program (973 Program, 2013CB967000). Corresponding author, Yin Zhengqin, Tel: 86-23-68754401, E-mail: yzhengqin@163.com

视网膜变性类疾病主要包括视网膜色素变性(retinitis pigmentosa,RP)、老年性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)。在东亚国家,还有一种发病率较高的特殊类型,即高度近视引起的视网膜变性。这类疾病的共同特点在于视网膜中的关键细胞(如感光细胞和视网膜色素上皮细胞)变性、死亡,导致临近的细胞功能改变,患者的视功能逐渐丧失至失明。由于变性和凋亡的感光细胞或视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞不能再生,移植健康的视网膜组织或者细胞,成为目前最具前景的治疗策略[1]。1959年Royo等[2]开展了第1例同种异体胚胎视网膜移植试验。近20年人们相继进行了视网膜色素上皮细胞、视网膜感光细胞、胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、视网膜干细胞、胚胎视网膜神经上皮层、胚胎全层视网膜(色素上皮+神经上皮)以及视网膜芯片、视网膜假体移植到动物的视网膜下间隙的研究[3-4]。在所有的移植探索中,干细胞移植极有可能率先从基础实验向临床转化。

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2013CB967000)
[通信作者] 阴正勤,女,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会眼科学会副主任委员,中华医学会眼科学分会视觉生理学组组长,全军眼科学会主任委员,中国视力残疾康复专业委员会副主任委员,国家自然科学基金重点项目评审委员会委员。主持国家重点基础研究发展计划(973计划)课题(首席科学家)、国家自然科学基金重点课题等20余项。获军队科技进步二等奖、重庆市科技进步一等奖,亚太眼科学会防盲杰出贡献奖。以第一作者和通信作者在国外SCI收录期刊发表论文64篇。主要从事弱视发病机制及干细胞移植治疗视网膜变性疾病方面的研究。电话:(023)68754401,E-mail:yzhengqin@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130627.1107.002.html(2013-06-27)

1 干细胞移植治疗视网膜变性疾病的原理和特征

干细胞移植治疗视网膜变性疾病的机制:①细胞替代,由健康的干细胞替代丢失的病变细胞;②营养支持,移植的健康干细胞促进周围细胞的存活;③移植区微环境的免疫调控作用,如促进移植区Müller细胞的逆分化[5]。理论上,建立有效的新的突触联系和在此基础上的视功能改善,是干细胞移植成功的标准[6]。2006年MacLaren等[7]及2008年Bartsch等[8]先后研究表明,处于特定时期的小鼠感光前体细胞(photoreceptor progenitor cell,PPC)可与病变的视网膜建立突触联系,并有效改善宿主视功能。相同的研究结果也在近期干细胞治疗帕金森病的临床前试验[9]中得到,该研究表明,只有将干细胞诱导至发育状态并接近成熟,才能发挥移植功效。理想的供体细胞应当具有一定的可塑性,即处于感光前体细胞向成熟细胞发育的关键期——它正逐渐与上一级神经元发生整合,意味着这一时期的细胞具备与新生的、成年的,甚至病变的宿主视网膜发生突触联系的可能,早于或者晚于这一时期供体细胞均难以与宿主细胞发生融合。

为将各种来源干细胞精确诱导至感光前体细胞,必须了解人胚胎感光前体细胞的发育。人胚胎视网膜发育受严格的程

序控制,在胚胎7~8周,神经节细胞即开始出现,随后,视锥细胞、水平细胞、无长突细胞逐渐定向分化;胚胎12周左右,视网膜的大体层次开始形成,而双极细胞、视杆细胞、Müller细胞发育稍晚。高度合作的核转录因子精确调控感光细胞的分化,这些基因按照时间、空间顺序启动或关闭,对胚胎细胞的生长和分化进行调节[10]。Otx2是最早期调控视网膜前体细胞分化的转录因子,Otx2调控Rx1启动视网膜转录因子级联反应,并在视网膜前体细胞内表达,激活Pax6的转录,Pax6可启动其他的基因Six3、Lhx2和Tll,这些基因反过来促进Pax6的表达,同时Otx2激活视锥-视杆同源盒基因(cone-rod homeobox-con-tain-inggene,CRX)的转录,与以上转录因子共同调控并促进视网膜前体细胞分化为感光前体细胞。感光前体细胞在Otx2和Crx的调控下,发育为原始感光细胞,这类细胞选择性发育成为视锥细胞或视杆细胞。在进一步的分化过程中,碱性亮氨酸拉链(bZIP)转录因子(basic motif-leucine zipper transcription factor,NRL)促进原始感光细胞定向分化为视杆细胞,抑制向视锥细胞分化;Trβ2选择性促进原始感光细胞定向分化为视锥细胞,并促进M/L视蛋白的表达,同时抑制S-视蛋白的表达;RORβ选择性促进原始感光细胞定向分化为视锥细胞,促进S视蛋白表达,同时抑制M/L-视蛋白的表达。综上,具有移植功效的感光前体细胞的特征:①处于有丝分裂末期,已经定向分化,不再继续增殖;②表达Otx2、PAX6、CRX、Nrl等核转录因子;③尚未发育为成熟的感光细胞,细胞内逐渐形成各种视蛋白,即具有可塑性。

2 各种来源的移植细胞

2.1 视网膜干细胞(retinal stem cell,RSC)

RSC来源于人或动物胚胎视网膜组织,又称视网膜前体细胞(retinal progenitor cell, RPC),是体外操作最为简单的移植材料。从2005年开始,多个研究小组进行了大鼠或小鼠的RSC的体外分离和培养[11];体外诱导和体内移植证实,RSC能有效分化为视网膜神经组织中的各种细胞。为进一步验证分化的细胞是否具有功能细胞的离子通道特征,我们对胚胎17 d的大鼠RSC进行了膜片钳记录,体外诱导培养25 d后,RSC可以达到新生鼠神经节细胞的动作电位水平[12]。同时比较不同胚龄来源的RSC的移植效果,发现大鼠胚胎12.5 d的RSC即可体外扩增和诱导分化,该细胞能与宿主视网膜整合并表达成熟感光细胞的标志物[13]。而胚胎17 d的大鼠RSC在脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)的诱导下,也能达到同样的移植效果[14]。

人胚胎RSC培养始于Coles等[15]的研究,进一步推进了RSC移植向临床的进程。但是,RSC理论上仍是一个多种前体细胞组成的细胞群,且增殖潜能有限,单纯的体外培养难以获得较高纯度的感光前体细胞。尽管普遍的观念认为,视网膜下腔具有"免疫豁免"特性,同种异体的视网膜移植物不会引发典型的免疫排斥反应。但是,该免疫豁免环境也是相对的,如果移植的细胞含有较多的容易引起排斥反应的胶质细胞,则免疫排斥反应仍不可避免[16]。因此,进一步纯化RSC,是RSC应用的关键问题之一。

2.2 胚胎干细胞(embryonic stem cell,ESC)

ESC具有无限增殖和多向分化潜能,成为干细胞移植的理想材料。在技术上,通过生长因子诱导、视网膜组织共培养和基因修饰等手段,可以将鼠、猴和人的ESC诱导为RSC[17]。Lamba等[18]将人ESC诱导的视网膜前体细胞移植到RP模式动物的视网膜下,发现该细胞不仅能分化为成熟感光细胞,还可以改善宿主的视功能。2011年,Eiraku等[19]采用程序性信号分子诱导,将人ESC在三维培养环境下,扩增成视杯样结构的视网膜雏形,这一开创性研究标志着视网膜组织再生成为可能。但是,安全性仍然是ESC治疗RP的关键问题,包括ESC的潜在成瘤性和免疫排斥反应。

2.3 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell,iPSC)和间充质干细胞(marrow stromal cell,MSC)

iPSC是由多能遗传基因导入成纤维细胞,使其重编程而得到类似ESC的一种细胞类型。MSC主要来源于骨髓,作为多能干细胞,具有可塑性。iPSC与MSC的共同点:都可以由患者的体细胞诱导或者骨髓中获得,避免了免疫排斥反应。2011年,Tucker和Zhou等[20-21]先后将小鼠或猪的iPSC诱导为感光前体细胞,用于移植实验,取得了同于ESC的移植效果。同年,Meyer等[22]将人iPS细胞系通过信号分子程序性诱导,分化为视网膜各类型细胞。而Kim等[23]则将成人成纤维细胞,通过基因转染和小分子化合物诱导,直接分化为神经前体细胞,大大缩短了常规的成纤维细胞-iPSC-前体细胞的诱导历程。这些激动人心的基础研究成果虽然为iPSC向临床转化奠定了基础,但仍面临着许多障碍。由于iPSC来源于患者本身,即使成功诱导为感光细胞,仍携带着致病基因,移植后依然会发生程序性凋亡,因此,需要对缺陷基因进行修补。理论上,添加"重新编程"基因或取代疾病细胞中有缺陷基因的方法都可能有导致癌症的副作用,由于遗传表型改变产生的排斥反应亦有报道[24]。

MSC可以多向分化为成骨细胞、心肌细胞和神经细胞,具有容易获得,体外扩增而不丢失多向分化潜能,外源基因易于植入等优点,在组织修复和基因治疗方面的临床应用潜能受到越来越多的关注。本研究小组将MSC通过bFGF诱导和视网膜组织共培养,发现MSC可以分化为视网膜神经前体样细胞[25]。尽管MSC的移植效果弱于视网膜前体细胞[26],但作为自体移植来源的细胞,仍然具有一定的优越性。

3 干细胞移植治疗视网膜色素上皮细胞功能缺陷

由人胚胎干细胞诱导至RPE细胞(hESC-RPE),修复RPE细胞功能缺陷,是目前干细胞治疗视网膜变性进展最为迅速的一个分支,主要针对的疾病谱包括:干性AMD、Stargardt's病和黄斑营养不良。ESC诱导至RPE细胞的方法已趋于成熟,且细胞纯度能达到99%以上,体外培养形态学显示,诱导的细胞六角形紧密排列,细胞内富含色素,且能发挥屏障和吞噬功能。在干细胞选择上,Carr等[27]尝试将人iPS-RPE用于动物实验,也取得了良好的效果。目前,已有多家医疗机构进行hESC-RPE移植的临床多中心试验。尽管已有临床安全性试验的个案报道[28],但是,如何让移植细胞在视网膜下间隙呈单层排列,维持长期存活,仍然是探索的重点。

4 干细胞移植治疗视网膜变性疾病面临的问题

尽管近5年干细胞移植治疗视网膜变性疾病的基础研究取得了突飞猛进的进展,但仍然面临着许多障碍。突出的问题是移植细胞在视网膜下间隙的存活率仅约0.01%[29]。在此基础上,约0.1%的细胞可以移行到ONL层,并与宿主细胞进行整合[8]。因此,提高移植细胞的存活和迁移能力是提高移植效果的关键。目前,将细胞悬液直接注入视网膜下腔的移植方法虽然简便易行,但干细胞同时失去了维系其生存的微环境,即nich。近年的生物工程医学发展,为解决干细胞在移植区的存活和分化提供了可能。研究者尝试将各种可降解的生物材料(如各种polymer)联合干细胞移植到视网膜下间隙,为干细胞创造良好的三维微环境,可以有效提高干细胞的存活和分化[19]。但各种生物材料因其硬度较大,不可避免地带来移植创伤。新近发展的可注射式的生物胶样移植载体,可能为移植手术带来更大的便利,同时促进干细胞的存活和分化[30]。

影响干细胞移行的天然屏障是细胞外基质(extracellular matrix,ECM),包括neurocon、CD44、硫酸软骨素多糖(CSPG)等抑制细胞迁移的大分子,主要由müller细胞产生[31]。提高细胞移行的主要策略包括:抑制müller细胞的活性,降低ECM[32];在移植的生物材料中加入降解ECM的各种生物酶,如MMP2[20];甚至采用眼底激光,破坏ECM结构,也能明显促进移植细胞的迁移[33]。

5 临床转化现状

目前,骨髓干细胞移植治疗各种血液性疾病已经成为常规治疗手段。国际临床试验网站(WHO和美国NIH临床试验注册服务中心)的数据显示,基于干细胞技术治疗视网膜变性疾病的临床安全性试验正在开展,包括中国阴正勤教授组织的视网膜感光前体细胞移植治疗视网膜色素变性的安全性试验,美国先进细胞技术(advanced cell technology, ACT)公司开展的人ESC诱导的视网膜色素上皮细胞治疗移植治疗Stargardt's病的安全性试验[28]。此外,多个实验小组正处于临床转化前的动物实验阶段,具体进展状态见表1。随着干细胞移植的各个难点在实验室逐渐被攻破,我们可以欣喜地预见,近十年将是干细胞移植向临床转化的关键时期。

6 展望

临床转化是基础研究的最终"出口"。2010年和2011年,美国ACT公司先后两次获得FDA批准,进行hESC治疗Stargardt's病和干性AMD的Ⅰ/Ⅱ期临床实验[28]。该公司Schwartz等报道了临床研究的初步结果,发现hESC体外可分化为纯度达99%以上的RPE,进行的1例Stargardt's病和1例干性AMD患者为期4个月的临床观察中,发现植入hESC来源的RPE细胞能贴附于受体视网膜色素上皮层,未发现植入细胞的异常增殖。在移植前后使用了免疫抑制剂情况下未见排斥反应,移植患者也未出现视功能的恶化,初步证实了干细胞治疗黄斑区变性疾病的短期安全性。由此可见胚胎干细胞目前是临床转化理想的种子细胞。ESC能满足细胞移植所需细胞的大多数标准,即移植细胞能较好的存活,移植细胞有正常的功能,无肿瘤形成、无免疫排斥等。胚胎干细胞诱导的神经细胞具有各类神经细胞(包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞等)的典型形态,表达各类神经细胞相关的基因和蛋白,具有神经细胞的电生理特点,并能形成兴奋性和抑制性突触联系,可见ESC移植用于神经系统疾病的治疗正变得越来越现实可行。

如何将实验室技术转化为满足再生医学临床应用的重大需求,实现标准化、规范化、规模化hECS分离、扩增、检测、存储、运输方案,还有一些关键性问题亟待解决:①hESC大规模扩增问题。②如何确保hESC分化的治疗细胞达到以下临床应用标准:即细胞可以基本无限制提供;细胞在GMP条件下生产保证无病原体污染;细胞质量可做到批次间无差异;细胞各项指标可详细检测,以达到其最佳状态;分子生物学特征监测可保证所有人胚胎干细胞都分化为眼治疗细胞。③为下游多中心研究提供规模化的眼治疗细胞来源。工程化的干细胞应用于临床前,应对其施行具有国际标准的检测,确保其无菌、无支原体感染,检测细胞密度、细胞活性,细胞形态学、细胞核型、DNA图谱,人胚胎干细胞OCT-4、NANOG、SOX-2 mRNA表达,器官特异性相关标志物mRNA表达、细胞纯度、成熟度检测,以保证干细胞在临床转化研究中的安全性、有效性。

在临床转化过程中,必须制定hESC分化的治疗细胞的临床应用标准,通过与临床病理模型结合进行在体的细胞生物学观察和长期安全性、有效性评价;进而开展眼科多中心规范化的临床实验,研究hESC来源的眼治疗细胞的安全性和有效性、

表1 干细胞移植治疗视网膜变性疾病的临床转化进展

研究者	研究单位	供体细胞来源	拟治疗疾病种类	进展状态
阴正勤	中国第三军医大学	视网膜前体细胞	视网膜色素变性	临床安全性试验
Advanced Cell Technology	美国	胚胎干细胞来源的视网膜色素上皮细胞	干性老年性黄斑变性和Stargardt's病	临床安全性试验
Coffey P	英国伦敦大学	胚胎干细胞来源的视网膜色素上皮细胞	干性老年性黄斑变性	临床前试验
MacLaren R	英国剑桥大学	视杆前体细胞	视网膜色素变性	临床前试验
Cell Cure Neurosciences Ltd.	以色列	胚胎干细胞来源的感光细胞	视网膜色素变性	临床前试验
Schwartz S D	美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)	胚胎干细胞来源的视网膜色素上皮细胞	干性老年性黄斑变性和Stargardt's病	临床安全性试验
Young M J	美国哈佛医学院	视网膜前体细胞	视网膜色素变性	动物实验
Reh T A	美国华盛顿大学	胚胎干细胞来源的感光细胞	视网膜色素变性	动物实验

完善干细胞治疗的临床标准,最终建立致盲性眼病的干细胞治疗方案。

参考文献:

[1] Gaillard F, Sauve Y. Cell-based therapy for retina degeneration: the promise of a cure[J]. Vision Res, 2007, 47(22): 2815-2824.

[2] Royo P E, Quay W B. Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye[J]. Growth, 1959, 23: 313-336.

[3] Bull N D, Martin K R. Concise review: toward stem cell-based therapies for retinal neurodegenerative diseases[J]. Stem Cells, 2011, 29(8): 1170-1175.

[4] Li S Y, Yin Z Q, Chen S J, *et al*. Rescue from light-induced retinal degeneration by human fetal retinal transplantation in minipigs[J]. Curr Eye Res, 2009, 34(7): 523-535.

[5] Zhao T T, Tian C Y, Yin Z Q. Activation of Muller cells occurs during retinal degeneration in RCS rats[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 664: 575-583.

[6] Lindvall O, Barker R A, Brustle O, *et al*. Clinical translation of stem cells in neurodegenerative disorders[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(2): 151-155.

[7] MacLaren R E, Pearson R A, MacNeil A, *et al*. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors[J]. Nature, 2006, 444(7116): 203-207.

[8] Bartsch U, Oriyakhel W, Kenna P F, *et al*. Retinal cells integrate into the outer nuclear layer and differentiate into mature photoreceptors after subretinal transplantation into adult mice[J]. Exp Eye Res, 2008, 86(4): 691-700.

[9] Kriks S, Shim J W, Piao J, *et al*. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease[J]. Nature, 2012, 480(7378): 547-551.

[10] Hennig A K, Peng G H, Chen S. Regulation of photoreceptor gene expression by Crx-associated transcription factor network[J]. Brain Res, 2008, 1192: 114-133.

[11] Merhi-Soussi F, Angenieux B, Canola K, *et al*. High yield of cells committed to the photoreceptor fate from expanded mouse retinal stem cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(9): 2060-2070.

[12] Chen L F, Yin Z Q, Chen S, *et al*. Differentiation and production of action potentials by embryonic rat retina stem cells *in vitro*[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11): 5144-5150.

[13] Huang X Y, Yin Z Q, Tan X L. Characteristics of retinal stem cells from rat optic cup at embryonic day 12.5 (tailbud stage)[J]. Cell Tissue Res, 2008, 333(3): 381-393.

[14] Tian C, Weng C C, Yin Z Q. BDNF improves the efficacy ERG amplitude maintenance by transplantation of retinal stem cells in RCS rats[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 664: 375-384.

[15] Coles B L, Angenieux B, Inoue T, *et al*. Facile isolation and the characterization of human retinal stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(44): 15772-15777.

[16] Warfvinge K, Kiilgaard J F, Klassen H, *et al*. Retinal progenitor cell xenografts to the pig retina: immunological reactions[J]. Cell Transplant, 2006, 15(7): 603-612.

[17] Osakada F, Ikeda H, Mandai M, *et al*. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(2): 215-224.

[18] Lamba D A, Gust J, Reh T A. Transplantation of human embryonic stem cell-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(1): 73-79.

[19] Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, *et al*. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture[J]. Nature, 2011, 472(7341): 51-56.

[20] Tucker B A, Park I H, Qi S D, *et al*. Transplantation of adult mouse iPS cell-derived photoreceptor precursors restores retinal structure and function in degenerative mice[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18992.

[21] Zhou L, Wang W, Liu Y, *et al*. Differentiation of induced pluripotent stem cells of swine into rod photoreceptors and their integration into the retina[J]. Stem Cells, 2011, 29(6): 972-980.

[22] Meyer J S, Howden S E, Wallace K A, *et al*. Optic vesicle-like structures derived from human pluripotent stem cells facilitate a customized approach to retinal disease treatment[J]. Stem Cells, 2011, 29(8): 1206-1218.

[23] Kim J, Efe J A, Zhu S, *et al*. Direct reprogramming of mouse fibroblasts to neural progenitors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(19): 7838-7843.

[24] Zhao T, Zhang Z N, Rong Z, *et al*. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells[J]. Nature, 2011, 474(7350): 212-215.

[25] Liu D N, Yin Z Q, Wu N, *et al*. Rat bone marrow stromal cells express retinal phenotypic markers following different induction protocols[J]. Ophthalmic Res, 2009, 41(4): 186-193.

[26] Tomita M, Mori T, Maruyama K, *et al*. A comparison of neural differentiation and retinal transplantation with bone marrow-derived cells and retinal progenitor cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(10): 2270-2278.

[27] Carr A J, Vugler A A, Hikita S T, *et al*. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8152.

[28] Schwartz S D, Hubschman J P, Heilwell G, *et al*. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report[J]. Lancet, 2012, 379(9817): 713-720.

[29] Klassen H J, Ng T F, Kurimoto Y, *et al*. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(11): 4167-4173.

[30] Ballios B G, Cooke M J, van-der-Kooy D, *et al*. A hydrogel-based stem cell delivery system to treat retinal degenerative diseases[J]. Biomaterials, 2010, 31(9): 2555-2564.

[31] Chen L F, FitzGibbon T, He J R, *et al*. Localization and developmental expression patterns of CSPG-cs56 (aggrecan) in normal and dystrophic retinas in two rat strains[J]. Exp Neurol, 2012, 234(2): 488-498.

[32] Pearson R A, Barber A C, West E L, *et al*. Targeted disruption of outer limiting membrane junctional proteins (Crb1 and ZO-1) increases integration of transplanted photoreceptor precursors into the adult wild-type and degenerating retina[J]. Cell Transplant, 2011, 19(4): 487-503.

[33] Jiang C, Klassen H, Zhang X, *et al*. Laser injury promotes migration and integration of retinal progenitor cells into host retina[J]. Mol Vis, 2010, 16: 983-990.

(**收稿**:2013-03-11;**修回**:2013-04-23)

(编辑 张 维)