论著・实验研究

# 骨髓间充质干细胞移植对视网膜病变 新生大鼠视网膜细胞凋亡的影响

赵岩松<sup>1,2</sup> 赵堪兴<sup>1</sup> 王晓莉<sup>3</sup> 陈玉玺<sup>3</sup> 王丽<sup>3</sup> 牟青杰<sup>4</sup>

(1. 天津医科大学眼科临床学院天津市眼科医院,天津 300020; 2. 潍坊医学院眼科教研室、 附属医院眼科,山东 潍坊 261053; 3. 潍坊医学院医学影像学系分子影像学研究中心, 山东 潍坊 261053; 4. 潍坊医学院临床学院血液科,山东 潍坊 261031)

[摘 要]目的 探讨早产儿视网膜病变(ROP)大鼠玻璃体内注射骨髓间充质干细胞(BMSCs)对视网膜细胞凋亡及视网膜中神经营养素-3(NT-3)、睫状神经营养因子(CNTF)表达的影响。方法 40 只 7 日龄 Sprague-Dawley 新生大鼠随机分为正常对照组、ROP 模型组、骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植组与磷酸缓冲液组(PBS 组),每组 10 只。采用高氧法制成 ROP 模型,持续高氧 5 d 后分别给予 BMSCs 移植组与 PBS 组玻璃体内注射 BMSCs 和 PBS。移植 7 d 后,采用 TUNEL/DAPI、NT-3/DAPI、CNTF/DAPI 免疫荧光双标法观察 BMSCs 移植对视网膜细胞凋 亡及 NT-3、CNTF 表达的影响。结果 移植 7 d 后,正常对照组视网膜几乎未见 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞,BMSCs 移植 组视网膜可见少量 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞,显著低于 ROP 模型组与 PBS 组(P < 0.01),而 ROP 模型组与 PBS 组差异 无统计学意义(P > 0.05);正常对照组视网膜可见极少量的 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>与 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞,较正常对照组增多,但差异无统计学意义(P > 0.05); BMSCs 移植组大鼠视网膜 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>与 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞数均显著多于 ROP 模型组与 PBS 组(P < 0.01),而 ROP 模型组与 PBS 组(P < 0.01),而 ROP 模型组与 PBS 组差异无统计学意义(P > 0.05)。结论 BMSCs 移植可减轻 ROP 大鼠视网膜细胞的凋亡,其 机制可能与其促进 ROP 大鼠视网膜细胞 NT-3 与 CNTF 的表达有关。

[中国当代儿科杂志,2012,14(12):971-975]

[关 键 词] 视网膜病变;骨髓间充质干细胞移植;凋亡;神经营养素-3;睫状神经营养因子;大鼠
[中图分类号] R-33 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)12-0971-05

### Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on retinal cell apoptosis in premature rats with retinopathy

ZHAO Yan-Song, ZHAO Kan-Xing, WANG Xiao-Li, CHEN Yu-Xi, WANG Li, MU Qing-Jie. Tianjin Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China(Zhao K-X, Email: zkx4260@ vip. 163. com)

Abstract: Objective To explore the effects of marrow mesenchymal stem cell (BMSC) transplantation on retinal cells apoptosis and changes to neurotrophin-3 (NT-3 and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in rats with retinopathy of prematurity Seven-day-old Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal control (CON), ROP, BMSC (ROP). Methods transplantation (BMSCs were transplanted 5 days after oxygen conditioning) and phosphate buffered saline (PBS) groups. The ROP model was prepared according to the classic hyperoxygen method. Seven days after transplantation, TUNEL/DAPI, NT-3/ API and CNTF/DAPI double-labeled immunofluorescence were used to examine the effects of BMSC transplantation on both the apoptosis of retinal cells and the expression of NT-3 and CNTF protein in the retinal cells of the ROP rats. Results Seven days after BMSC transplantation, there were few TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> cells observed in the CON group. There were fewer TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> cells observed in the BMSC group than in the ROP group (P < 0.01), but there was no significant difference between the ROP and PBS groups (P > 0.05). There were few NT-3<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> cells and CNTF<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> cells in the CON group. There were more NT-3 \* DAPI \* and CNTF \* DAPI \* cells in the ROP group than in the CON group, but there was no significant difference between the ROP and CON groups (P > 0.05). More NT-3 <sup>+</sup> DAPI <sup>+</sup> and CNTF <sup>+</sup> DAPI <sup>+</sup> cells were observed in the BMSC group compared with the ROP group (P < 0.01), and there was no significant difference in either NT-3 <sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> or  $CNTF^+DAPI^+$  cells between the ROP and PBS groups (P > 0.05). Conclusions BMSC transplantation therapy could

<sup>[</sup>收稿日期]2012-09-03; [修回日期]2012-10-08

基金项目]国家自然科学基金项目(81000268);山东省自然科学基金项目(ZR2010HQ037);山东省教育厅课题(J11LF72)。

<sup>[</sup>作者简介]赵岩松,男,博士研究生,副教授。

<sup>[</sup>通信作者]赵堪兴,教授。

alleviate the apoptosis of retinal cells in ROP rats, and its mechanisms might be associated with promoting the expression of NT-3 and CNTF protein in retinal cells. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(12):971-975]

Key words: Retinopathy; Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation; Apoptosis; Neurotrophin-3; Ciliary neurotrophic factor; Rats

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是早产儿和低出生体重儿视网膜毛细血管发 育异常甚至致盲的一种视网膜病变,以往研究多侧 重于增生的新生血管,却忽视了 ROP 在导致视网膜 新生血管形成的同时,视网膜神经细胞也发生凋亡 而导致视功能损害<sup>[1]</sup>。因此,在治疗 ROP 新生血管 的同时,也应减轻或抑制高氧状态下视网膜细胞凋亡 的发生,从而改善视网膜功能。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 眼内 移植后可减轻青光眼视网膜细胞及视神经截断性损 伤细胞凋亡[2-3],且可分泌多种细胞因子和生长因子、 多种黏附分子等<sup>[45]</sup>,因而备受人们关注。故本研究 体外培养 BMSCs,采用高氧法制成 ROP 大鼠模型,玻 璃体腔内移植 BMSCs,观察 BMSCs 对 ROP 新生大鼠 视网膜细胞凋亡的影响并进行其机制探讨,以期为 ROP 视网膜损伤寻求新的治疗方案。

### 1 材料与方法

### 1.1 实验分组及模型制作

健康7日龄 Sprague-Dawley(SD)新生大鼠40只, 雌雄不限,体重12.1~15.5g,随机分为正常对照 组、ROP 模型组、BMSCs移植组和磷酸盐缓冲液 (PBS)组,每组10只。采用高氧法制成 ROP 模 型<sup>[6]</sup>:将7日龄SD 大鼠及母鼠放入氧浓度为75% 的高浓度常压氧舱(DYC-II 型,中国船舶重工集团 公司701研究所)5d,后放入正常氧环境5d,制成 ROP 模型。

### 1.2 大鼠 BMSCs 的分离、培养及标记

采用密度梯度离心法培养 BMSCs。无菌条件 下分离大鼠股骨、胫骨,冲出骨髓离心 10 min,弃上 清,用低糖 DMEM 培养液制成骨髓细胞悬液,加入 装有等体积1.073 g/mL percoll 分离液的离心管中, 2000 r/min,离心 30 min。吸取界面层细胞,收集细 胞种瓶。待细胞生长接近融合后按1:2传代。收集 传3~5 代的 BMSCs 行 Hoechst33324 标记,并于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中放置 24 h 后移植<sup>[7]</sup>。

# 1.3 大鼠 BMSCs 玻璃体内移植及眼内检测

ROP 大鼠持续吸入高浓度氧 5 d 后,腹腔麻醉, 采用 5 μL 微量注射器,从鼻侧角膜缘进针,依次穿过 巩膜、脉络膜,于周边玻璃体腔内注入 2 × 10<sup>6</sup> 个活细 胞(细胞悬液浓度为1×10<sup>6</sup>/μL)<sup>[8]</sup>;同时滴加抗生素 眼药水防止外伤感染。移植7d后,处死大鼠,制成 16μm的冰冻切片,正置荧光显微镜下检测Hoechst33324阳性细胞。PBS组用2μLPBS替代 BMSCs注入ROP大鼠玻璃体内,其他操作与BMSCs 移植组同。

### 1.4 标本的采集与切片制作

各组于移植后7d腹腔麻醉,取左眼去角膜,4% 多聚甲醛固定后过夜,常规石蜡包埋,平行于视神经矢 状轴且以其为平面的视网膜进行切片,厚度为4 µm。

# 1.5 视网膜细胞凋亡的检测

石蜡切片脱蜡至水,新鲜配置 3% 的  $H_2O_2$  室 温孵育 20 min,双蒸水洗涤,加入 0.01 M Tris-HCl 缓冲盐溶液(TBS)新鲜稀释 Proteinase K(1:20), 37℃消化 10 min,0.01 M TBS 洗涤,加入标记缓冲 液,置标本于湿盒中,37℃标记,0.01 M TBS 冲洗 后,室温封闭 30 min,加入生物素化地高辛 FITC 抗 体(1:100),37℃孵育 30 min,0.01 M TBS 冲洗后,加 含 DAPI 的防淬灭封片剂(F6057, Sigma)封片。每只 大鼠取 4~5 张非连续(每隔 5 片取 1 片)的视网膜切 片计数 TUNEL 阳性细胞,每张切片随机取 5 个视 野,计算其平均数。采用计算机图像分析系统软件 (Image Tool Version 1.0) 计数视网膜神经节细胞 层、内核层 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞数。

# 1.6 神经营养素-3/DAPI、睫状神经营养因子/ DAPI 的免疫荧光双标

石蜡切片脱蜡至水,微波修复抗原,正常山羊血 清封闭 1 h,分别加入神经营养素(NT-3)一抗(1: 200,Santa Cruz)与睫状神经营养因子(CNTF)一抗 (1:200,CST),4 ℃冰箱过夜,0.01 M PBS 冲洗,滴 加 TRITC 标记的山羊抗兔 IgG(1:100,北京中杉金 桥生物试剂有限公司),37℃避光孵育 60 min,冲洗 后滴加含 DAPI 的防淬灭封片剂封片,正置荧光显微 镜下(BX-51,Olympus)观察,每只大鼠取4~5 张非连 续视网膜切片,每张切片随机选取5 个视野计数 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>、CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞。

# 1.7 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。 所有计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x}$  ± s)表示,多组间 比较行单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验; TUNEL<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞数比较采用 Brown-forsythe 法分 析,组间两两比较采用 Games-Howell 法,P < 0.05 为 差异有统计学意义。

# 2 结果

BMSCs 移植7d后,移植组大鼠移植侧视网膜 下可见 Hoechst33324 阳性细胞,细胞核染色蓝色, 证明 BMSCs 移植成功。

### 2.1 视网膜 TUNEL/DAPI 染色结果

BMSCs 移植 7 d 后,各组视网膜节细胞层、内核 层可见 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> 细胞,各组 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> 细胞数比较差异有统计学意义(F = 728.6, P<0.01),正常对照组视网膜神经节细胞层、内核层 仅可见极少量 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞(5±2个/mm<sup>2</sup>), ROP 模型组与 PBS 组视网膜神经节细胞层、内核层 均可见大量 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞(分别为 395 ± 29个/mm<sup>2</sup>和 389 ± 28个/mm<sup>2</sup>),明显多于正常对 照组(均P<0.01);BMSCs 移植组视网膜神经节细 胞层、内核层均可见 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞(136 ± 19个/mm<sup>2</sup>),显著少于 ROP 模型组与 PBS 组(均P<0.01);ROP 模型组与 PBS 组差异无统计学意义 (P>0.05)。见图 1~2。



图 1 视网膜 TUNEL/DAPI 免疫荧光双标染色结果(×400) A:正常对照组,可见极少量 TUNEL<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞; B:ROP模型组,可见大量 TUNEL<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;C:BMSCs 移植组,可见少量 TUNEL<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;D:PBS 组,可见大量 TUNEL<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞。GCL 为神经节细胞层;IPL 为内丛状层;INL 为内核层;ONL 为外核层。TUNEL 标记凋亡细胞,核染呈绿色;DAPI 标记 细胞核,染色呈蓝色。图中箭头所指为 TUNEL<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞,即凋亡细胞。



**图 2 各组视网膜凋亡细胞数比较**(*n*=10) a:与对照组 比较,*P*<0.01;b:与 ROP 模型组比较,*P*<0.01;c:与 BMSCs 组比 较,*P*<0.01。

# 2.2 视网膜 NT-3/DAPI 免疫荧光双标结果

移植后 7 d,各组视网膜神经节细胞层、内核层均 可见 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞,各组 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞数比较 差异有统计学意义(F = 155.64, P < 0.01),正常对照组 视网膜神经节细胞层、内核层仅可见极少量 NT-3<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup>细胞(118 ± 19 个/mm<sup>2</sup>),ROP 模型组与 PBS 组 视网膜神经节细胞层、内核层均可见少量 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup> 细胞(分别为 135 ± 21 和 140 ± 21 个/mm<sup>2</sup>),与正常对 照组比较差异均无统计学意义(分别 q = 2.5542 和 3.3054,P > 0.05);BMSCs 移植组视网膜神经节细胞 层、内核层可见大量 NT-3<sup>+</sup> DAPI<sup>+</sup> 细胞(296 ± 23 个/mm<sup>2</sup>),显著多于 ROP 模型组(q = 24.1893,P<0.01)和 PBS 组(q = 23.4381,P < 0.01);ROP 模 型组与 PBS 组差异无统计学意义(q = 0.7512,P>0.05)。见图 3~4。

### 2.3 视网膜 CNTF/DAPI 免疫荧光双标结果

移植后 7 d,各组视网膜神经节细胞层、内核层 均可见 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞,各组 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞 数比较差异有统计学意义(F = 114.68, P < 0.01), 正常对照组视网膜神经节细胞层、内核层仅可见极 少量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞(105 ± 18 个/mm<sup>2</sup>),ROP 模 型组与 PBS 组视网膜神经节细胞层、内核层均可见 少量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞(分别为 115 ± 20 个/mm<sup>2</sup> 和 127 ± 21 个/mm<sup>2</sup>),与正常对照组比较差异无统 计学意义(分别 q = 1.5575和 3.4264,P > 0.05); BMSCs 移植组视网膜神经节细胞层、内核层可见大 量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞(252 ± 22 个/mm<sup>2</sup>),显著多于 ROP 模型组(q = 21. 3373, P < 0.01) 与 PBS 组(q = 19. 4684, P < 0.01); ROP 模型组与 PBS 组差异无

统计学意义(q=1.8690,P>0.05)。见图 5~6。



**图 3 各组 NT-3/DAPI 免疫荧光双标染色结果**(×400) A:正常对照组,可见极少量 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;B:ROP 模型 组,可见少量 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;C:BMSCs 移植组,可见大量 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;D:PBS 组,可见少量 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞。GCL 为神 经节细胞层;IPL 为内丛状层;INL 为内核层;ONL 为外核层。NT-3 标记神经营养素-3,胞浆染色呈红色;DAPI 标记细胞核,染色呈蓝 色。图中箭头所指为 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞。



**图 4 各组视网膜 NT-3<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞数比较**(*n*=10) a:与对照组比较,*P*<0.05;b:与 ROP 模型组相比,*P*<0.01;c:与 BMSCs 组比较,*P*<0.05。



**图 5 各组视网膜 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup> 细胞数比较**(*n* = 10) a: 与对照组比较,*P* < 0.05; b: 与 ROP 模型组比较,*P* < 0.01; c: 与 BMSCs 组比较,*P* < 0.05。



图 6 各组 CNTF/DAPI 免疫荧光双标染色结果(×400) A:正常对照组,可见极少量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;B:ROP 模型组,可见少量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;C:BMSCs 移植组,可见大量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞;D:PBS 组,可见少量 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞。GCL 为神经节细胞层;IPL 为内丛状层;INL 为内核层;ONL 为外核层。CNTF 标记睫状神经生长因子,胞浆染色呈红色;DAPI 标记细胞 核,染色呈蓝色。图中箭头所指为 CNTF<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>细胞。

### 3 讨论

目前越来越多的研究发现 BMSCs 具有自分泌 与旁分泌功能,其中, BMSCs 不仅自身可分泌一些

神经生长因子,如NT-3、CNTF、成纤维细胞生长因子(bFGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等<sup>[9]</sup>,而 且眼内移植后可促进视网膜 bFGF、CNTF等神经生 长因子的分泌,具有神经保护作用。研究发现视网 膜损伤后 BMSCs 移植可促进视网膜 bFGF、BDNF、 CNTF 等营养因子的分泌,对视网膜损伤起到神经 营养和保护作用<sup>[10-11]</sup>。因此,本研究将 BMSCs 作为 处理因素应用到 ROP 模型中,并探讨其可能的保护 机制。

早产儿视网膜病变可发生视网膜神经细胞的凋 亡,导致视网膜功能损害。本研究采用高氧法制成 ROP 大鼠模型,发现 ROP 模型组大鼠视网膜大量细 胞凋亡,这与 Dorfman 等<sup>[12]</sup>报道一致。BMSCs 作为 一种多分化潜能干细胞,具有细胞替代与神经营养 作用,广泛用于视网膜疾病的治疗<sup>[13]</sup>,但是 BMSCs 对 ROP 大鼠视网膜细胞凋亡的影响目前尚无报道。 本研究发现大鼠视网膜高氧损伤后给予 BMSCs 治 疗,视网膜神经节细胞层与内核层 TUNEL 阳性细胞 较 ROP 模型组减少,而 ROP 模型组与 PBS 组 TUNEL 阳性细胞差异无统计学意义,进一步证明 BMSCs 可减轻 ROP 视网膜细胞的凋亡,但机制不 清,弄清其机制对于 BMSCs 临床上治疗 ROP 具有 重要意义。

BMSCs 玻璃体内移植后可减轻 ROP 大鼠视网 膜细胞的凋亡,其机制可能与这些神经营养因子有 关,因此我们进行了进一步研究。CNTF 存在神经 系统的非神经组织中,可减轻细胞凋亡,具有神经保 护作用<sup>[14]</sup>;NT-3 是一种多功能的神经营养因子,对 神经系统发育及维持其正常生理功能有重要意义, 可促进神经元的存活,具有在损伤条件下抑制凋亡 的保护作用[15],因而,在神经系统疾病和神经损伤 中有着广泛的临床应用前景。本研究发现, BMSCs 移植后视网膜神经节细胞层与内核层细胞 CNTF 与 NT-3 表达均显著多于 ROP 模型组与正常对照组, 而 ROP 模型组与 PBS 组在 CNTF 与 NT-3 的表达上 差异无统计学意义,说明 BMSCs 可促进 ROP 大鼠 视网膜细胞 CNTF 与 NT-3 的表达, 而 CNTF 和 NT-3 与调亡密切相关,提示 BMSCs 减轻 ROP 大鼠视网 膜细胞的凋亡可能与 BMSCs 移植后视网膜 CNTF 与NT-3 表达增加有关。

总之,BMSCs 可减轻 ROP 大鼠视网膜细胞的凋 亡,其机制可能与其促进 ROP 大鼠视网膜细胞 NT-3 与 CNTF 的表达增加有关。

### [参考文献]

[1] Fletcher EL, Downie LE, Hatzopoulos K, Vessey KA, Ward MM,

Chow CL, et al. The significance of neuronal and glial cell changes in the rat retina during oxygen-induced retinopathy [J]. Doc Ophthalmol, 2010, 120(1): 67-86.

- [2] Johnson TV, Bull ND, Hunt DP. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(4): 2051-2049.
- [3] Levkovitch-Verbin H, Sadan O, Vander S. Intravitreal injections of neurotrophic factors secreting mesenchymal stem cells are neuroprotective in rat eyes following optic nerve transection [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(12): 6394-6400.
- [4] Zhang Y, Wang W. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on light-damaged retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(7): 3742-3748.
- [5] Li N, Li XR, Yuan JQ. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/ reperfusion[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247 (4): 503-514.
- [6] Ventresca MR, Gonder JR, Tanswell AK. Oxygen-induced proliferative retinopathy in the newborn rat [J]. Can J Ophthalmol, 1990, 25(4): 186-189.
- [7] 谢岷,杨于嘉,王晓莉,王庆红,刘沉涛,王震,等. 骨髓基质 细胞移植治疗新生大鼠缺氧缺血性脑损伤时间窗探讨[J]. 中华儿科杂志,2007,45(5):396-397.
- [8] Inoue Y, Iriyama A, Ueno S, Takahashi H, Kondo M, Tamaki Y, et al. Subretinal transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells delays retinal degeneration in the RCS rat model of retinal degeneration[J]. Exp Eye Res, 2007, 85(2): 234-241
- [9] Hou HY, Liang HL, Wang YS, Zhang ZX, Wang BR, Shi YY, et al. A therapeutic strategy for choroidal neovascularization based on recruitment of mesenchymal stem cells to the sites of lesions [J]. Mol Ther, 2010, 18(10): 1837-1845.
- [10] Zhang Y, Wang W. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on light-damaged retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(7): 3742-3748.
- [11] Li N, Li XR, Yuan JQ. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/ reperfusion[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247 (4): 503-514.
- [12] Dorfman AL, Cuenca N, Pinilla I, Chemtob S, Lachapelle P. Immunohistochemical evidence of synaptic retraction, cytoarchitectural remodeling, and cell death in the inner retina of the rat model of oygen-induced retinopathy (OIR) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(3): 1693-1708.
- [13] Zwart I, Hill AJ, Al-Allaf F, Shah M, Girdlestone J, Sanusi AB, et al. Umbilical cord blood mesenchymal stromal cells are neuroprotective and promote regeneration in a rat optic tract model[J]. Exp Neurol, 2009, 216 (2): 439-448.
- [14] Satar B, Hidir Y, Serdar MA, Kucuktag Z, Ural AU, Avcu F, et al. Protein profiling of anastomosed facial nerve treated with mesenchymal stromal cells [J]. Cytotherapy, 2012, 14(5): 522-528.
- [15] Kim HJ, Lee JH, Kim SH. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells on traumatic brain injury in rats: secretion of neurotrophic factors and inhibition of apoptosis[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(1): 131-138.

(本文编辑:万静)