

骨髓间充质干细胞的视网膜保护研究进展

林 雯, 徐国兴

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81271026)

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眼科 福建省眼科研究所

作者简介: 林雯, 在读硕士研究生, 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

收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-04-13

Research progress on retinal protection of bone marrow mesenchymal stem cells

Wen Lin, Guo-Xing Xu

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81271026)

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

Received: 2015-01-03 Accepted: 2015-04-13

Abstract

• Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) is a kind of adult stem cells mainly enriched in bone marrow, which possesses multiple differentiation potential and can differentiate into trans-germinal layer. It is easy for BMSC to be isolated and cultured, which has the ability of repairing various tissues with efficient proliferation and expression. BMSC could be used as seed cell for the transplantation therapy of retinal disease because of its properties of immunoregulation and neurotrophin secretion. This review focuses on research progress on retinal protection of BMSCs.

• KEYWORDS: bone marrow mesenchymal stem cells; retina; protection; research progress

Citation: Lin W, Xu GX. Research progress on retinal protection of bone marrow mesenchymal stem cells. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(5):799-802

摘要

骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 富集于骨髓, 可跨胚层分化, 是一种具有多向分化潜能的成体干细胞。BMSC 易于分离培养, 可高效扩增和表达, 具有组织修复能力。由于其具有免疫调节能力, 能分泌神经营养因子, 使 BMSC 可以作为移植治疗视网膜疾病的种子细胞。本文将对 BMSCs 的视网膜保护研究进展作一综述。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 视网膜; 保护; 研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.14

引用: 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

0 引言

视网膜疾病, 如视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retina, DR)、年龄相关性黄斑病变 (age-related macular degeneration, AMD)、视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 等, 易引起视网膜细胞的变性、坏死, 最终造成不可逆的视力下降甚至失明, 是目前眼科的难治性疾病。随着组织工程的发展, 人们将 BMSCs 应用于视网膜疾病的研究已取得一定进展。

1 BMSCs 的主要移植优势

1.1 免疫学特点 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、增殖的功能^[1-5]。免疫学认为, 供体与受体间主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的差异是导致移植排斥反应的主要原因。BMSCs 不表达 MHC-II 分子和配体 FasL, 低表达甚至不表达 MHC-I 类分子^[6], 因此, BMSC 具有低免疫原性, 无论自体移植还是异体移植, 移植后排斥反应均较轻。Li 等^[7]发现 BMSCs 具有免疫调节特征, 且免疫调节作用呈数量依赖性, 数量越多, 免疫抑制效应越强。他们发现 BMSCs 可作用于同种异体脐带血的 CIK/NK 细胞, 使细胞停留在 G0/G1 期, 减少 S、G2、M 期的细胞比例, 从而提高 CIK 细胞和 NK 细胞的凋亡率, 同时抑制 CD69 (一种细胞活化标记物) 的表达, 抑制 CIK/NK 细胞的活化。有研究表明, BMSCs 可能是通过抑制 IL-2, IL-15, IFN- γ 等促进 NK 细胞增生的细胞因子来抑制 NK 细胞的活化^[8]。Machado 等^[9]认为 BMSCs 表面不表达 B 淋巴细胞完全激活所需的共刺激分子, 还可抑制成熟树突状细胞的增殖和 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞的功能, 从而调节免疫应答。BMSCs 及其上清液可以抑制树突状细胞内吞和分泌 IL-12 活化 T 淋巴细胞的功能, 这种抑制作用与 CD40, CD83, CD86, CD80 和 HLA-DR 等抗原提呈分子有关^[10]。BMSCs 的低免疫原性及其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、分化及迁移等, 为 BMSCs 在视网膜疾病的研究提供广阔的应用前景。

1.2 BMSCs 的归巢机制 BMSCs 可从移植部位迁移至受损组织, Rahimzadeh 等^[11]认为 BMSCs 可归巢至视网膜损伤或缺血处发挥修复功能, 这是 BMSCs 的重要特征之一。Hou 等^[12]将 BMSC 经注入激光诱导的脉络膜新生血管小鼠玻璃体腔内, 发现 BMSCs 只在 CNV 损伤处聚集而不会在其他部位停留, 并分化成多种细胞类型。BMSCs 归巢的实质就是受损视网膜组织表达趋化因子或生长因子, 趋化 BMSCs 表面相应的受体, 使 BMSCs 迁移至损伤部位。在糖尿病性视网膜病变和增生性糖尿病视网膜病变中, 肝

细胞生长因子(HGF)和基质细胞衍生因子-1(SDF-1)表达上调,可促进血管内皮细胞的有丝分裂,参与新生血管的形成^[13,14];单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)在糖尿病视网膜病变早期表达即增加,并随病程的发展而上调,MCP-1表达增高会伴随大量视网膜内单核、巨噬细胞的浸润,并活化小胶质细胞,使其分泌更多的致炎因子,从而加速炎症的进展^[15]。有研究表明,激光损伤导致CNV的模型中有MCP-1高表达,并且导致大量单核、巨噬细胞聚集在视网膜中,这也是影响CNV形成与发展的因素^[16]。而BMSCs表面可表达上述趋化因子的相应受体,帮助其向靶组织的归巢。其中趋化因子受体4(CXCR4)发挥重要的作用,CXCR4可与受损视网膜组织表达上调的SDF-1结合,诱导BMSCs归巢至病变视网膜处参与组织的修复,且这种诱导作用可能与Akt, ERK和p38信号转导通路有关^[17]。此外,BMSCs还表达趋化因子受体CCR2和c-met等,可与MCP-1和HGF结合^[18,19],诱导BMSCs的归巢。目前检测出的趋化因子都可提高BMSCs的趋化性,但随着传代次数的增加,BMSCs趋化因子受体和粘附分子的表达量均下降^[20],这降低了BMSCs的组织趋化能力。Neuss等^[21]研究发现,MSCs可分泌纤溶酶(包括组织纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物受体和纤溶酶原激活物抑制因子),促使MSCs进入受损组织的纤溶蛋白凝块并将其降解,从而使MSCs进入损伤组织并参与组织修复重建。

2 BMSCs在视网膜保护研究中的移植途径

目前BMSCs视网膜保护研究的移植途径主要有静脉注射、视网膜下腔注射和玻璃体腔注射。玻璃体腔内注射BMSCs操作相对简单,对视网膜损伤相对较小,但细胞移行存在视网膜内界膜及Müller细胞足板障碍^[22,23],可以到达视网膜的细胞量很少。视网膜下腔注射是将BMSCs移植到RPE层与感光细胞层之间,使之位于病变视网膜微环境中,有利于BMSCs发挥作用,这一移植手段的缺点是操作复杂,宿主视网膜组织易遭到破坏,发生视网膜脱离及手术源性的视网膜裂孔等。与局部注射不同,静脉注射后细胞可迁移至病变视网膜,且在宿主视网膜中广泛分布,有利于视网膜改善的整体评估,排除了一些干扰因素,如视网膜损伤或视网膜脱离造成的细胞因子释放等^[24]。但静脉移植的细胞会被肺、肝等的毛细血管阻滞,大量BMSCs被滞留的主要因素可能是BMSCs的直径和黏附性,提前注射血管扩张药硝普钠后,肺部滞留的BMSCs明显减少^[25]。而硝普钠对BMSCs静脉注射在视网膜保护的应用还需要进一步研究,且其他脏器也表达趋化因子和生长因子,不能保证BMSCs仅归巢至研究的靶器官,因此,视网膜下注射是目前研究BMSCs视网膜保护研究较理想的方法。

3 BMSCs的视网膜保护研究进展

目前公认BMSCs对视网膜的保护机制主要有:(1)利用BMSCs的多向分化潜能,诱导BMSCs分化为受损的视网膜细胞,发挥细胞替代作用;(2)BMSCs可分泌多种神经营养因子,如睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、脑源性神经营养因子(bone derived neurotrophic factor, BDNF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等,并在受损视网膜的微环境中表达上调,促进视网膜组织修复,发挥神经保护作用^[24]。近年来还有学者用基因修饰的方法将外源基

因导入BMSCs,使神经营养因子及CXCR4等过表达,增强BMSCs对视网膜的保护作用。目前BMSCs分化为视网膜细胞的研究表明,BMSCs分化量较少,分化后的细胞功能不够完善,因此分化对视网膜的保护作用存在一定的争议。我们主要讨论BMSCs分泌神经营养因子对视网膜的保护作用和基因修饰BMSCs的视网膜保护潜能。

3.1 BMSCs对视网膜的神经保护作用

3.1.1 BMSCs分泌的神经营养因子 Wang等^[26]将MSCs注入光感受器尚未凋亡的RCS鼠尾静脉后,用半定量RT-PCR和免疫组织化学法等检测到MSCs治疗眼的CNTF, BDNF和bFGF的表达量比对照眼上调,往MSCs治疗眼注入CNTF, BDNF和bFGF抗体后,视网膜呈CNTF强染色。MSC移植组的RCS鼠,其保存的光感受器为5~6层细胞厚度,而接受平衡盐溶液的对照组光感受器仅残留单层细胞厚度,从RCS鼠上丘检测到的视敏度和亮度阈值提示MSC移植组的视功能优于对照组。结果表明MSC对视网膜的保护作用可能与神经营养因子的上调有关。Xu等^[27]通过慢病毒介导的mRNA干扰使MSCs的bFGF表达下调,然后利用正常视网膜片的上清液和光损伤视网膜片的上清液诱导转染后的MSCs,他们检测到光损伤视网膜片上清液可诱导MSCs的bFGF表达上调,且bcl-2表达上调,bax表达下调,其保护作用优于正常视网膜片上清液诱导组,而下调bFGF可抑制这种保护作用,往光损伤视网膜片上清液诱导的MSCs加入bFGF抗体也起到同样的抑制作用。这表明损伤的视网膜可提高MSCs神经营养因子的表达量,从而促进损伤的修复,bFGF在MSCs对视网膜损伤的应答中发挥重要的作用。

3.1.2 CNTF对视网膜的保护机制 视网膜色素上皮细胞(RPE)膜顶端有CNTFR α , gp130和LIF β 组成的CNTF受体复合物,CNTF与CNTFR α 结合后,可使结合于gp130和LIF β 的Jak/Tyk酶活化,后者又进一步磷酸化gp130和LIF β 胞内段的酪氨酸残基,为信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)提供结合位点,STAT3形成同源二聚体或者与STAT1形成异二聚体后迁移至细胞核,从而影响基因的转录^[28-31]。CNTF可显著增加RPE细胞的存活能力,通过激活RPE细胞基底外侧膜的CFTR氯离子通道、Jak/STAT3信号通路的传导从而增强其液体吸收能力,还可调节其他神经营养因子的分泌,使神经营养因子3(neurotrophin3, NT3)分泌增加,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β 2(transforming growth factor- β 2, TGF β 2)和IL-8分泌下降^[32]。在许多不同类型的细胞中,STAT3可上调许多生存基因例如生存素和Bcl-xl的表达,保护损伤的细胞。CNTF还会引起Müller细胞、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)和神经胶质细胞核内pSTAT3显著增加,而感光细胞内pSTAT3无明显改变^[33,34], Jak/STAT3信号通路可能是通过间接途径维持光感受器的存活。视神经钳夹伤后即行玻璃体腔内注射AAV-CNTF,7wk后实验组RGC数量几乎比对照组多6倍^[35],说明CNTF可促进视网膜神经节细胞的存活。CNTF还可延缓视锥细胞变性,促进外节及感光功能的维持^[36], McGill等^[37]和Buch等^[38]在鼠眼内注射AAV-CNTF后可引起ERG振幅下降,而临床实验则发现CNTF可提高患者的视敏度^[39],则CNTF的视网膜保护作用可能呈剂量依赖性,CNTF对视网膜保护作用的量效关系还需

进一步研究,而 CNTF 是否具有潜在的神经毒性还有待验证。

3.1.3 BDNF 对视网膜的保护机制 BDNF 受体有两种,即酪氨酸激酶受体(主要是 TrkB-T1)和神经营养素受体 p75(p75NTR),BDNF 通过与受体结合发挥神经保护作用。RGC、RPE 细胞和 Müller 细胞均表达 TrkB, p75NTR 则主要分布在 Müller 细胞上^[40,41],而光感受器表面尚未发现 BDNF 受体的表达。BDNF 与 TrkB 受体结合后,主要通过激活 PI3K 和 MEK/ERK 途径来抑制效应器 caspase-3(细胞凋亡蛋白酶-3)的活化,活化 MAPK(有丝分裂蛋白激酶)和 PI3K(磷脂酰肌醇激酶-3-激酶),使 MAPK 和 PI3K 下游的效应器底物 Akt(蛋白激酶 B)磷酸化,Akt 可促凋亡蛋白 Bad 磷酸化从而抑制 Bad,使生存因子核因子 κ B 的抑制因子 IKK- α 失活,抑制促细胞凋亡叉头转录因子 FKHLR1,还可直接抑制 caspase-9 的激活,从而促进细胞的生存^[42,43]。BDNF 与 p75NTR 结合后,在 TrkB 受体存在的情况下,可使通过轴浆运输从 p75NTR 转移到 TrkB 的 BDNF 数量增加,从而增强 BDNF 的作用^[44]。Ortín-Martínez 等^[45]用发光二极管对 SD 鼠视锥细胞造成损伤,导致视锥细胞数量减少,光照后 7d 经玻璃体腔注射 5 μ g BDNF,他们发现 BDNF 表现出有效的神经保护作用,可抵抗光损伤导致的视锥细胞变性,提高视锥细胞的存活率。光感受器表面无 BDNF 受体的表达,这种保护作用可能是通过活化 Müller 细胞的 TrkB^[46]或其他周边细胞,促进其他神经营养因子的释放,从而间接保护光感受器。Wilson 等^[47]还发现 BDNF 抗氧化应激、保护光感受器的作用随其量的减少而增强,光感受器的存活率增加,提示缓慢减少 BDNF 可以作为视网膜抵御损伤的一种预处理。

3.2 基因修饰骨髓间充质干细胞的视网膜保护潜能 随着组织工程学的发展,已有学者研究基因修饰 BMSCs 对视网膜的神经保护作用。Muroski 等^[48]认为,未来 MSC 细胞疗法的临床应用要求 MSC 可被获取、培养、转染和诱导表达特定的蛋白质,以取得相应的临床疗效。通过基因转染系统性、高保真地改变 MSC 表达的生物蛋白,可充分发挥 MSC 的治疗潜能。转染(transfection)是指利用一定的途径和方法将外源 DNA 或 RNA 导入真核细胞,并表达目的基因,由于外源基因掺入而获得新遗传标志的过程。

Park 等^[49]发现神经轴索离断术后,鼠视网膜的 BDNF 表达量随时间的推移而逐渐下降。他们利用逆转录病毒载体将 BDNF 基因的 cDNA 传递至鼠的 BMSCs(rMSC),然后将 BDNF-rMSC、未转染 BDNF 的 rMSC 和等量 PBS 移植到神经轴索离断术后的鼠视网膜下腔和玻璃体腔,利用 RT-PCR 和 Western Blot 检测到视网膜下腔注射后,BDNF-rMSC 注射组较其他两组高表达 BDNF mRNA 和 BDNF 蛋白,其表达量均为另外两组的 4~6 倍,这种高表达至少可持续 4wk,4wk 后与另外两组表达差异更加显著。而玻璃体腔注射后,各组 BDNF mRNA 和 BDNF 蛋白表达无明显差异。BDNF-rMSC 移植 4wk 后,有 15.7% 的细胞存活或者整合到视网膜,有一部分细胞迁移至视网膜全层,甚至到达节细胞层,只有部分细胞发生形态学改变,未检测到分化的证据。有研究表明 MSC 表面具有 TrkB 受体,与神经元样细胞分化有关。TrkB 与 BDNF 结合后激活一系列细胞生物反应,促使 MSC 从未分化状态的细胞向成熟神经元分化和发育^[50]。则 BDNF-rMSC 移植可能会促进 rMSC 的分化,通过 BDNF 自分泌增强其在视网膜的存活

能力,从而提高 MSCs 对视网膜的保护能力。武晶晶等^[51]将全基因合成含信号肽的大鼠 CNTF 基因编码序列克隆至 pHIV-dTomato 慢病毒载体质粒,构建重组质粒 CNTF-dTomato。CNTF-dTomato/pHIV-dTomato 与慢病毒辅助质粒 psPAX2 及 pMD 2. G 共转染 293T 细胞进行慢病毒包装,获得重组慢病毒 CNTF-lenti 及不含 CNTF 的 control-lenti。以 CNTF-lenti 或 control-lenti 感染 SD 大鼠 BMSCs,构建 CNTF-BMSCs 及空载-BMSCs 细胞。通过 PCR、成脂、成骨诱导等证明成功构建了稳定过表达分泌型 CNTF 的大鼠 BMSCs,该方法可能为外源性神经营养因子在视网膜中的应用提供更为有效的途径。

4 问题与展望

BMSCs 因其免疫学特性、可归巢至病变的视网膜组织及其多向分化潜能,可经视网膜下腔、玻璃体腔和尾静脉移植等方法治疗视网膜疾病,在视网膜保护的研究上具有广阔的应用前景,但如何准确调控分化时相、提高其静脉移植后的归巢率还有待进一步研究,已有研究表明基因修饰的 RPE 细胞、视网膜祖细胞等移植后可增强对视网膜保护作用,而基因修饰 BMSCs 的视网膜保护研究提供了一个新的治疗方向,如何通过基因修饰增强 BMSCs 的视网膜保护作用,需要更多的研究。

参考文献

- 1 Tse WT, Pendleton JD, Egalka MC, et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003;75(3):389-397
- 2 Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107(1):367-372
- 3 Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production;role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008;111(3):1327-1333
- 4 Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol* 2009;37(5):604-615
- 5 Jiang XX, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105(10):4120-4126
- 6 Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells:biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000;28(8):875-884
- 7 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* 2014;39(4):435-445
- 8 Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007;110(10):3499-3506
- 9 Machado CV, Telles PD, Nascimento IL. Immunological characteristics of mesenchymal stem cells. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(1):62-67
- 10 Zhang W, Ge W, Li C, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev* 2004;13(3):263-271
- 11 Rahimzadeh A, Tabatabaei Mirakabad FS, Movassaghpour A, et al. Biotechnological and biomedical applications of mesenchymal stem cells as a therapeutic system. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014;23:1-12
- 12 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
- 13 陈虹,刘磊.肝细胞生长因子与视网膜新生血管形成.国外医学(眼科学分册)2005;29(5):300-303
- 14 曾勃,胡博杰,李筱荣,等.促红细胞生成素、结缔组织生长因子及

基质细胞衍生因子在糖尿病视网膜病变中的作用. 中华眼底病杂志 2012;28(3):309-312

15 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

16 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

17 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

18 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

19 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

20 Honeczarenko M, Le Y, Swierkowski M, et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells* 2006;24(4):1030-1041

21 Neuss S, Schneider RK, Tietze L, et al. Secretion of fibrinolytic enzymes facilitates human mesenchymal stem cell invasion into fibrin clots. *Cells Tissues Organs* 2010;191(1):36-46

22 Johnson TV, Martin KR. Development and characterization of an adult retinal explant organotypic tissue culture system as an *in vitro* intraocular stem cell transplantation model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3503-3512

23 Johnson TV, Bull ND, Martin KR. Identification of barriers to retinal engraftment of transplanted stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):960-970

24 徐巍. 骨髓间充质干细胞对光损伤视网膜的保护作用与机制. 福建医科大学 2013

25 Gao J, Dennis JE, Muzic BF, et al. The dynamic *in vivo* distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs* 2001;169(1):12-20

26 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

27 Xu W, Wang X, Xu G, et al. Basic fibroblast growth factor expression is implicated in mesenchymal stem cells response to light-induced retinal injury. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(8):1171-1179

28 Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene* 2000;19(21):2548-2556

29 Tomida M. Structural and functional studies on the leukemia inhibitory factor receptor (LIF-R): gene and soluble form of LIF-R, and cytoplasmic domain of LIF-R required for differentiation and growth arrest of myeloid leukemic cells. *Leuk Lymphoma* 2000;37(5-6):517-525

30 Luticken C, Wegenka UM, Yuan J, et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp130. *Science* 1994;263(5143):89-92

31 Bonni A, Frank DA, Schindler C, et al. Characterization of a pathway for ciliary neurotrophic factor signaling to the nucleus. *Science* 1993;262(5139):1575-1579

32 Li R, Wen R, Banzon T, et al. CNTF Mediates neurotrophic factor secretion and fluid absorption in human retinal pigment epithelium. *PLoS One* 2011;6(9):e23148

33 Peterson WM, Wang Q, Tzekova R, et al. Ciliary neurotrophic factor

and stress stimuli activate the Jak-STAT pathway in retinal neurons and glia. *J Neurosci* 2000;20(11):4081-4090

34 Wen R, Song Y, Kjellstrom S, et al. Regulation of rod phototransduction machinery by ciliary neurotrophic factor. *J Neurosci* 2006;26(52):13523-13530

35 Leaver SG, Cui Q, Plant GW, et al. AAV-mediated expression of CNTF promotes long-term survival and regeneration of adult rat retinal ganglion cells. *Gene Ther* 2006;13(18):1328-1341

36 Li Y, Tao W, Luo L, et al. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration. *PLoS One* 2010;5(3):e9495

37 McGill TJ, Prusky GT, Douglas RM, et al. Intraocular CNTF reduces vision in normal rats in a dose-dependent manner. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5756-5766

38 Buch PK, MacLaren RE, Duran Y, et al. In contrast to AAV-mediated Cntf expression, AAV-mediated Gdnf expression enhances gene replacement therapy in rodent models of retinal degeneration. *Mol Ther* 2006;14(5):700-709

39 Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(10):3896-3901

40 Rudzinski M, Wong TP, Saragovi HU. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol* 2004;58(3):341-354

41 Hu B, Yip HK, So KF. Localization of p75 neurotrophin receptor in the retina of the adult SD rat: an immunocytochemical study at light and electron microscopic levels. *Glia* 1998;24(2):187-197

42 Katso R, Okkenhang K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinase: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:615-675

43 Van't Veer A, Du Y, Fischer TZ, et al. Brain-derived neurotrophic factor effects on oligo dendrocyte progenitors of the basal forebrain are mediated through trkB and the MAP kinase pathway. *J Neurosci Res* 2009;87(1):69-78

44 Butowt R, von Bartheld CS. Fates of neurotrophins after retrograde axonal transport; phosphorylation of p75 NTR is a sorting signal for delayed degradation. *J Neurosci* 2009;29(34):10715-10729

45 Ortín-Martínez A, Valiente-Soriano FJ, García-Ayuso D, et al. A novel *in vivo* model of focal light emitting diode-induced cone-photoreceptor phototoxicity: neuroprotection afforded by brimonidine, BDNF, PEDF or bFGF. *PLoS One* 2014;9(12):e113798

46 Saito T, Abe T, Wakusawa R, et al. TrkB-T1 receptors on Muller cells play critical role in brain-derived neurotrophic factor-mediated photoreceptor protection against phototoxicity. *Curr Eye Res* 2009;34(7):580-588

47 Wilson RB, Kunchithapatham K, Rohrer B. Paradoxical role of BDNF: BDNF +/- retinas are protected against light damage-mediated stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2877-2886

48 Muroski ME, Morgan TJ Jr, Levenson CW, et al. A gold nanoparticle pentapeptide: gene fusion to induce therapeutic gene expression in mesenchymal stem cells. *J Am Chem Soc* 2014;136(42):14763-14771

49 Park HY, Kim JH, Sun Kim H, et al. Stem cell-based delivery of brain-derived neurotrophic factor gene in the rat retina. *Brain Res* 2012;1469:10-23

50 Ricks DM, Kutner R, Zhang XY, et al. Optimized lentiviral transduction of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2008;17(3):441-450

51 武晶晶, 华宁, 东莉洁, 等. 睫状神经营养因子基因修饰的大鼠骨髓间充质干细胞的构建. 中华实验眼科杂志 2014;32(5):392-397