DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0002　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1231-08

干细胞疗法在治疗角膜缘干细胞缺乏症中的研究进展

陈　晨　杨　阳
武汉大学人民医院眼科中心　湖北　武汉　430060

摘要　角膜缘干细胞缺乏症(LSCD)是由于角膜缘上皮干细胞数量不足或功能障碍而引起的一种病理状态，以复发性上皮缺损、角膜上皮结膜化和新生血管化为主要表现。目前LSCD的治疗策略主要是基于干细胞的修复，根据是否为角膜上皮干细胞来源以及是否为自体来源可以分为不同类型，本文就目前LSCD的治疗方法及其最新研究进展进行了简要综述。

关键词　角膜缘干细胞缺乏症；自体移植；异体移植；干细胞疗法；眼表重建
中图分类号　R772.2
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Research progress of stem cell therapy in the treatment of limbal stem cell deficiency

CHEN Chen, YANG Yang
Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Limbal stem cell deficiency (LSCD) is a pathological state caused by insufficient quantity or dysfunction of the limbal epithelial stem cells. LSCD is mainly characterized by recurrent defects, conjunctivalization, and neovascularization in the corneal epithelium. The current treatment strategy is primarily targeted on the restoration of limbal epithelial stem cells. The treatment strategies of LSCD could be classified as different methods according to whether the applied stem cells are derived from limbal epithelial stem cells or from autologous sources. This review provides an overview of different treatment strategies of LSCD and the latest research progress.

Key Words　Limbal Stem Cell Deficiency; Autograft; Allograft; Stem Cell Therapy; Ocular Surface Reconstruction

角膜缘干细胞缺乏症(limbal stem cell deficiency，LSCD)是一种严重的致盲性角膜病变，由角膜缘上皮干细胞数量不足或功能障碍而引起，以复发性上皮缺损、角膜上皮结膜化和新生血管化为主要表现[1]。LSCD的一些常见致病因素包括遗传性(如先天性无虹膜、大疱性表皮松解症)及获得性(如化学/热烧伤、Stevens-Johnson综合征、眼瘢痕性类天疱疮、干燥综合征和其他慢性眼表炎症)因素[2]。这些致病因素引起角膜缘上皮干细胞不可逆的损伤，从而导致结膜上皮及新生血管侵入角膜，

课题来源：湖北省重点实验室开放项目(编号：2023KFH015)
作者简介：陈晨，女，1988—，主治医师，主要从事角膜病、干眼症的研究，E-mail：478382077@qq.com
通信作者：杨阳，女，1987—，主治医师，主要从事角膜病、青光眼的研究，E-mail：465557383@qq.com

引起角膜混浊及视物模糊[3]。目前,LSCD的治疗策略(见图1)主要是基于角膜缘上皮干细胞的修复,根据角膜上皮干细胞来源,LSCD的治疗策略可以分为自体来源的结膜角膜缘干细胞移植、单纯角膜缘上皮移植、体外培养的自体角膜缘上皮移植,以及异体来源的同种异体角膜缘干细胞移植、活体同种异体角膜缘干细胞移植、同种异体单纯角膜缘上皮移植等不同类型;而非角膜上皮来源干细胞的修复策略主要包括自体来源的结膜上皮移植、口腔黏膜上皮移植,此外,关于异体来源干细胞修复的大量研究正在积极开展中,主要可以分为多能干细胞、上皮干细胞以及间充质干细胞这三大类型[4]。本文回顾了不同的治疗策略在LSCD应用中的优点、局限性以及最新研究进展。

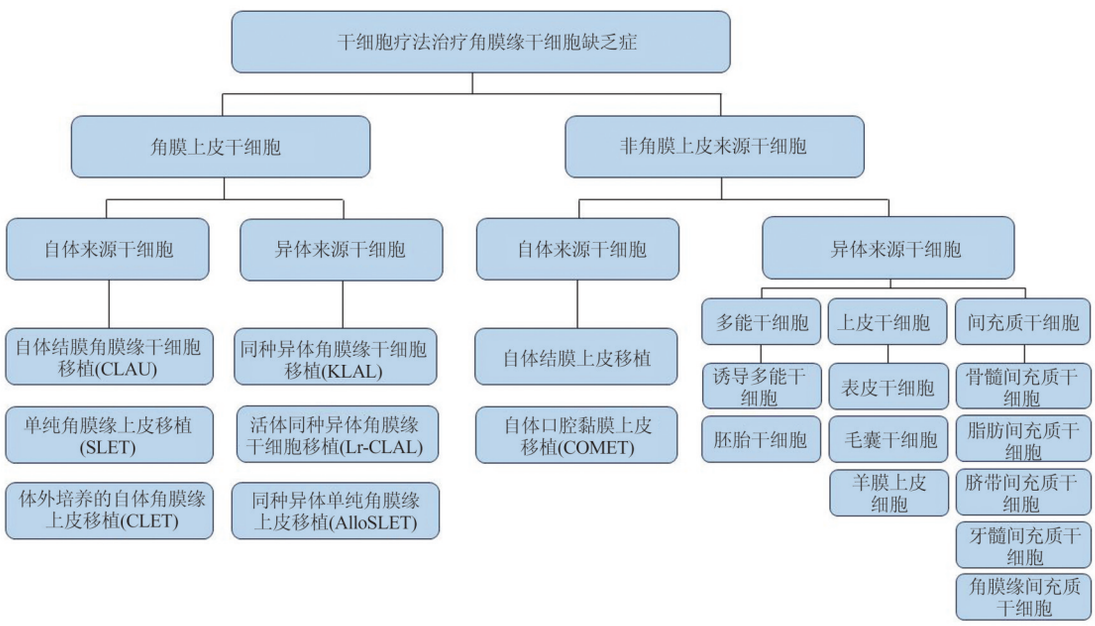


图1 干细胞疗法在治疗角膜缘干细胞缺乏症中的临床应用策略

1 角膜缘上皮干细胞修复

1.1 自体结膜角膜缘干细胞移植 自体结膜角膜缘干细胞移植(conjunctival limbal autograft,CLAU)最早由BARRAQUER和STRAMPELLI于1964年提出,后来由KENYON和TSENG推广,被认为是修复单侧LSCD患者的最佳术式选择[5]。手术主要从正常对侧眼中取2个角膜缘上皮植片(每个植片大小约2~3个钟点区域,相距180°)移植到患眼。由于角膜缘上皮干细胞位于角膜缘上皮基底层,与其周围的间充质干细胞、角膜缘血管系统、细胞外基质及分泌因子共同组成角膜缘微环境,因此剪取植片时应取至角膜缘上皮下适当深度[6]。由于这种方法移植的是自体角膜缘干细胞,因此没有发生免疫排斥反应的风险,并且长期随访效果良好,因此该术式成为临床上广泛应用的术式之一[5]。但该方法的使用会对健康眼构成一定的威胁,可能引起医源性LSCD,导致健康眼视力不可逆的下降[7-8]。

1.2 同种异体角膜缘干细胞移植 同种异体角膜缘干细胞移植(keratolimbal allograft,KLAL)采用已故角膜捐献者的周边角膜和角膜缘进行角膜缘干细胞移植,主要适用于双侧LSCD患者。KLAL可提供较多的角膜缘上皮干细胞,该术式能够提供充足的角膜缘上皮干细胞来源(来自供体的360°角膜缘),但移植组织中所含的结膜成分相对有限(通常仅携带2~3 mm的结膜边缘),因此更适用于结膜功能相对完好的病例,如隐形眼镜相关LSCD以及医源性LSCD等。此外,由于KLAL通常不进行人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)配型,因此术后发生免疫排斥的可能性较高[9]。

活体同种异体角膜缘干细胞移植(living-related conjunctival allograft,Lr-CLAL)流程与CLAU相似,主要区别是移植的角膜缘和结膜组织取自患者的在世亲属,移植前可先进行HLA配型,因此该术式相对于KLAL发生免疫排斥的风险更低[10]。“辛辛那提手术”由BIBERR等提出,是KLAL与Lr-CLAL的联合术式,该术式可以提供充足的角膜缘和结膜组织,适用于严重化学伤、Stevens-Johnson综合征等同时具有角膜缘干细胞缺乏

和结膜缺乏的患者，但该术式应用了两种不同类型的抗原组织，因此发生移植后免疫排斥的可能性较高[11]。

1.3　单纯角膜缘上皮移植　2012年，SANGWAN等人[12]提出了单纯角膜缘上皮移植（simple limbal epithelial transplantation，SLET）。该技术指的是从对侧健康眼获取自体角膜缘上皮干细胞移植于患眼，使其在体内扩增，主要适用于单侧LSCD患者。其主要流程包括首先从对侧健康眼活检一大小约2 mm×2 mm角膜缘上片组织，将其分成8～10块，用纤维蛋白胶将这些角膜缘组织块均匀分布并固定于去上皮的新鲜羊膜上，在去除患眼角膜表面新生血管及结膜上皮后，将覆盖有角膜缘组织块的新鲜羊膜移植于裸露的角膜表面，完成后表面覆盖一层新鲜羊膜或绷带镜。AMESCUA等人[13]对该技术进行了改进，他们使用低温保存的双层羊膜植片进行SLET来治疗单侧LSCD，该技术称为“夹心技术”。距今为止，已报道的SLET治疗单侧LSCD的成功率可与CLAU相媲美[14-15]。SLET的优点是所需的供体组织较少，不需要体外培养等烦琐的技术，既节约了成本，又降低了医源性LSCD的风险，在没有条件进行体外培养技术的地区能够得到广泛应用[16-18]。

而对于双侧LSCD，同种异体单纯角膜缘上皮移植（allogenic simple limbal epithelial transplantation，AlloSLET）也表现出良好的治疗效果[19]。AlloSLET适用于重度LSCD患者（Dua 5级和6级、Roper-Hall 4级）或分级更低的角膜上皮长期未愈者[20]。AlloSLET需从新鲜捐献的角膜组织（24～72 h内）中剪取角膜缘植片，用纤维蛋白胶将羊膜固定在去上皮的患眼表面。一般选取4～6个钟点区域、大小约1 mm×1 mm的多个角膜缘植片，通过纤维蛋白胶将这些小植片排列成2～3个同心圆固定于羊膜上，其范围不延伸到角膜缘，同时保留中央角膜，完成后表面覆盖绷带镜。

1.4　组织工程技术　由于我国角膜供体数量有限，每年实施的角膜移植例数远远低于角膜移植需求数，因此织工程技术在LSCD的治疗中逐渐展现出独特的优势[21]。体外培养的自体角膜缘上皮移植（cultured limbal epithelial transplantation，CLET）通过在自体取一少量的角膜缘上皮组织（大小约1 mm×1 mm），将其在体外进行培养获得完整的角膜上皮植片，进而移植于患眼。其主要流程包括首先采用辐照后的3T3成纤维细胞作为滋养层细胞支持角膜缘上皮干细胞生长，通过酶消化法或组织块培养法，再以羊膜、纤维蛋白或软性接触镜等基质作为载体，培养2～3周后角膜上皮细胞融合为完整的角膜上皮植片，进而将植片转移于患眼[22]。由于3T3成纤维细胞来源于小鼠，可能带来异种病原体污染、种间病毒转移等风险[23]。目前，角膜缘间充质干细胞被报道可用于替代3T3细胞作为滋养层细胞支持角膜缘上皮干细胞生长，且支持能力明显强于3T3细胞[24]。CLET的主要优点是避免了术后免疫排斥反应，并且据研究[25]报道，CLET长期移植成功率约为70%，与CLAU的移植成功率相似。相比于CLAU，CLET所取的自体角膜缘组织较少，因而大大降低了发生医源性LSCD的风险，并且所获得的植片可冻存，以备二次手术使用[26]。但该技术需要有资质的实验室进行体外培养过程，并且费用昂贵，因此该技术难以得到广泛开展[6, 27]。

2　非角膜上皮来源干细胞用于角膜缘干细胞缺乏症的研究进展

对于角膜供体严重短缺的地区，例如多数亚洲、非洲等国家[28]，获取其他来源的细胞进行体外培养及移植将有助于缓解这一现状。目前研究显示，自体结膜上皮、口腔黏膜上皮，以及异体来源的诱导多能干细胞、胚胎干细胞、毛囊干细胞、牙髓干细胞、骨髓间充质干细胞、脐带干细胞以及角膜缘间充质干细胞等均可以作为角膜上皮干细胞的替代来源，为LSCD患者的角膜上皮愈合和视觉恢复提供新的治疗途径。

2.1　自体来源干细胞

2.1.1　*自体结膜上皮*　自体结膜上皮移植为双眼角膜缘干细胞严重缺乏患者提供了一种新的治疗思路。ANG等[29]将自体培养的人结膜上皮细胞移植到角膜缘干细胞缺乏的兔眼，发现移植后的结膜上皮细胞能表达与角膜上皮相关标志物，并成功修复兔眼上皮缺陷。JEON等[30]的研究同样证实培养的结膜上皮细胞能够获得角膜上皮表型。目前，自体结膜上皮移植已应用于角膜缘干细胞缺乏患者的临床治疗中。RICARDO等[31]对10例双眼LSCD患者的12只眼进行自体结膜上皮移植后，观察到10只眼（83.3%）的眼表上皮再生，并且视力得到改善。自体结膜上皮移植避免了免疫抑制剂的长期使用，在LSCD的治疗中具有良好的应用前景。但在临床应用中，自体结膜上皮移植只适用于没有

眼睑粘连或严重角化的LSCD患者,并且单纯的结膜上皮移植可能存在着复发的风险,因此自体结膜上皮移植仍然需要长期的临床研究证据。

2.1.2 自体口腔黏膜上皮 对于双眼角膜缘干细胞缺乏患者,体外培养的口腔黏膜上皮移植(cultivated oral mucosal epithelial transplantation,COMET)是一种有效的治疗方法。COMET通过选取少量的自体口腔黏膜上皮组织进行体外培养,为LSCD患者提供可替代的上皮来源,有助于促进受损角膜上皮愈合。COMET具有供体组织少、操作方便、无明显口腔不适和疼痛小等优点[32],因此具有广泛的临床应用。COMET手术步骤与CLET相似,主要区别是自患者口腔取少量颊黏膜上皮,将其消化成单个细胞后在羊膜上进行培养,用纤维蛋白胶将培养的口腔黏膜上皮-羊膜植片固定并移植于患眼裸露区域。多项研究[33]显示,COMET在LSCD中的眼表重建中长期随访结果良好。然而,周边角膜结膜化、新生血管化以及手术费用限制了这种手术方式的广泛应用[34]。

此外,在结膜下注射口腔黏膜上皮细胞也被证实能够有效延缓LSCD进程。在结膜下注射转分化为角膜样上皮细胞的口腔黏膜上皮细胞,结果发现,转分化的口腔黏膜上皮细胞能够逐渐迁移到大鼠LSCD模型的角膜缘上皮基底层,并能维持其角膜样表型,稳定地存在于角膜缘基底层中,从而有助于角膜上皮的恢复[35]。

2.2 异体来源干细胞 目前,多种异体来源干细胞已被广泛用于LSCD的研究中。异体来源干细胞疗法由于来源充足、自我更新特性以及多向分化潜能,在LSCD眼表再生中展现了巨大的应用潜能。其中,多能干细胞、上皮干细胞以及间充质干细胞的眼表应用已成为目前的研究热点。

2.2.1 多能干细胞

2.2.1.1 诱导多能干细胞 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC)指通过导入特定的转录因子(Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc)将终末分化的体细胞重编程为多能干细胞。多项研究[36-37]证实了iPSC治疗LSCD的潜能,iPSC可通过重新编程以及体外诱导为富含大量干细胞的自体角膜上皮样细胞,这些细胞可以种植在模拟干细胞微环境的生物支架上进行移植从而治疗LSCD[27,38]。然而,iPSC面临着分化控制困难和成瘤性等棘手问题,并且终末分化的体细胞被重编程为iPSC所需要的时间较长、效率较低。因此,iPSC在LSCD的临床应用的安全性和可行性仍有待进一步评估。

2.2.1.2 胚胎干细胞 胚胎干细胞(embryonic stem cell,ESC)是早期胚胎(原肠胚期之前)或原始性腺中分离出来的一类细胞,它具有体外培养无限增殖、自我更新和多向分化的特性,因此ESC能被诱导分化为机体几乎所有细胞类型。HE等[39]证明ESC能够经诱导分化表达角膜上皮表型,他们将源自ESC的组织工程角膜样上皮移植于LSCD兔模型的眼表后形成全层连续角膜上皮,完全覆盖受损区域,并能够表达正常的角膜缘和角膜上皮表型。然而,由于伦理问题,ESC被许多国家严格禁止应用。同时,ESC的免疫原性和致瘤性也限制了它的进一步应用。

2.2.2 上皮干细胞

2.2.2.1 表皮干细胞 表皮干细胞是位于表皮基底部具有不断增殖和分化能力的成体干细胞,通过自我更新以及增殖分化以补充衰老脱落的角质细胞从而维持表皮的持续再生。研究[40]表明,表皮干细胞可诱导转分化为角膜上皮样细胞。此外,表皮干细胞来源的植片已成功重建了眼表损伤猴模型的眼表上皮[41],表明表皮干细胞可以作为LSCD患者眼表重建的替代来源。

2.2.2.2 毛囊干细胞 毛囊干细胞是位于人毛囊外根鞘隆突部中的一种成体干细胞,能够支持毛囊无限多次的周期性生长。毛囊干细胞具有多向分化潜能,不仅能增殖分化为毛囊,还能分化为表皮和皮脂腺。此外,BLAZEJEWSKA等[42]通过调控角膜缘特异性微环境因子,实现了毛囊干细胞向角膜上皮表型的转分化。他们将具有这种角膜上皮表型的细胞通过纤维蛋白载体移植于LSCD小鼠模型上,结果证实其能够重建眼表,抑制了角膜新生血管形成和结膜入侵,并能够稳定表达角膜上皮表型[43],展示了其对于LSCD患者眼表再生的巨大应用潜能。

2.2.2.3 羊膜上皮细胞 来源于胎盘组织的羊膜上皮细胞在再生医学领域引起了广泛的关注。羊膜上皮细胞具有胚胎干细胞样的增殖和分化能力以及成体干细胞样免疫调节特性。与其他类型的干细胞相比,羊膜上皮细胞具有易分离、来源充足、非免疫原性、非致瘤性等优点[44]。许多研究[45]证实,羊膜上皮细胞可以向角膜上皮方向转分化。将转分化的羊膜上皮细胞移植于脱上皮兔角膜基质上可以重建角膜上皮微环境,证明了羊膜上皮细胞用于LSCD患者治疗的能力。

2.2.3　间充质干细胞　间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）是一种来源于中胚层的成体间充质干细胞。目前，研究[46]中使用的MSCs主要来源于骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞，但MSCs也同样存在于肌肉、软骨、牙髓、脐带、胎盘以及包括人类在内的哺乳动物眼睛的角膜缘基质中。MSCs由于具有多种特性，包括分化为其他细胞类型的潜力、分泌不同的营养因子、促进再生微环境、抗炎作用、选择性迁移到受损组织以及非免疫原性等，目前已被用于多种疾病的治疗当中。

2.2.3.1　骨髓间充质干细胞　骨髓间充质干细胞可以在体外诱导分化并表达角膜上皮标记物[47]，以羊膜为载体移植的骨髓间充质干细胞能够治疗大鼠角膜碱烧伤并能进行眼表重建[48]。研究[49]显示，结膜下注射骨髓间充质干细胞可显著加速大鼠碱烧伤模型角膜上皮愈合，减轻炎症及角膜新生血管形成。在最近的一项研究[50]中，结膜下注射TNF-α预刺激的骨髓间充质干细胞增强了眼部碱烧伤后的抗炎和抗纤维化作用。另一项研究[49]证实，结膜下注射的骨髓间充质干细胞不是通过直接转分化成角膜细胞，而是通过产生营养因子和免疫调节作用促进角膜创面愈合。在16例急性重度眼烧伤患者的结膜下注射骨髓间充质干细胞，结果发现16只眼中有5只眼（31.3%）的视力得到改善，7只眼视力达到0.1，但在5只眼中观察到存在部分睑球粘连，并有2只眼眼压升高，随访期间未观察到角膜穿孔、严重睑球粘连及其他严重并发症，证实了结膜下注射骨髓间充质干细胞是治疗急性眼烧伤的一种简便和相对安全的治疗手段，但其相关并发症仍需要更多、更大样本的临床实验来证明[51]。

2.2.3.2　脂肪间充质干细胞　脂肪间充质干细胞已被证实具有多能性，能够分化为脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞和血管内皮细胞等[52]。在眼表再生方面，也有证据表明脂肪间充质干细胞可以被诱导而表达紧密连接标记物ZO-1和角膜上皮标记物CK3、CK19[53]。在碱烧伤角膜损伤小鼠模型中，局部滴用脂肪间充质干细胞可显著促进角膜上皮再生[54]。而结膜下注射脂肪间充质干细胞同样能够减轻碱烧伤模型的角膜混浊、再上皮化以及角膜新生血管[55-56]。

2.2.3.3　脐带间充质干细胞　脐带间充质干细胞是具有抗炎和免疫豁免特性的上皮干细胞，具有多向分化潜能。在眼表研究中，脐带间充质干细胞已被证实可诱导分化为角膜上皮细胞、间质细胞和内皮细胞。体外培养的脐带间充质干细胞能够表达间充质标志物CD90、CD105、CD73，上皮标志物CK-8/18和眼系发育标志物PAX6和WNT-7A，在体外能通过刺激角膜上皮细胞的增殖来促进损伤角膜上皮修复[57]。此外，脐带间充质干细胞所产生的外泌体能够通过自噬激活治疗角膜上皮损伤[58]，为角膜创面愈合和眼表再生提供新的生物疗法。

2.2.3.4　牙髓间充质干细胞　牙髓间充质干细胞同样能作为角膜上皮干细胞的替代来源。研究[59]表明，牙髓间充质干细胞能够共表达角膜上皮标记物CK3和CK12，证明牙髓间充质干细胞在促进角膜上皮再生中具有巨大潜能。动物研究[60-61]证实，使用由人牙髓干细胞组成的组织工程上皮植片能够成功在兔LSCD模型中进行眼表重建，并能够改善角膜新生血管和结膜化程度。

2.2.3.5　角膜缘间充质干细胞　角膜缘间充质干细胞是位于在角膜缘Vogt栅栏中与角膜缘上皮干细胞紧密相连的一类间充质干细胞。角膜缘间充质干细胞能够异质性地表达间充质标记物vimentin以及Nanog、Sox2、Oct4、N-cadherin等干细胞标记物，这些干细胞标记物已被证实是维持角膜缘上皮干细胞特性的关键[62]。研究者[63]通过在兔LSCD模型的结膜下注射角膜缘间充质干细胞，结果证明结膜下注射的角膜缘间充质干细胞能够有效减轻碱烧伤诱导的LSCD。将含有角膜缘间充质干细胞和角膜缘上皮干细胞的球形体植入于脱细胞角膜缘组织，可观察到角膜干细胞再生[64]，表明角膜缘间充质干细胞在眼表再生中具有良好的应用前景。

3　总结

本文就LSCD的治疗方法及其最新研究进展进行了综述，对于LSCD患者，需要根据病因、严重程度和患病眼别来选择治疗方案。总的来说，LSCD的治疗主要基于干细胞的修复。根据是否为角膜上皮干细胞来源以及是否为自体来源，LSCD的治疗策略可以分为不同的类型。目前，角膜缘上皮来源的干细胞疗法在临床上应用广泛，其中自体来源的治疗方式包括CLAU、SLET、CLET，异体来源的治疗方式包括KLAL、Ir-CLAL、AlloSLET，本文回顾了这些术式在临床应用中的优点和局限性。然而，由于我国角膜供体极度匮乏，非角膜上皮来源的干细胞疗法将有助于缓解这一现状，其中自体来源的结膜上皮移植和口腔黏膜上皮移植在临床

上已开展应用,异体来源的多能干细胞、上皮干细胞以及间充质干细胞的体外培养和移植也为LSCD的治疗提供了新的策略。随着这些技术的不断发展和改进,干细胞疗法在治疗LSCD方面具有极大的发展前景,然而异体非角膜上皮来源的干细胞疗法在人体中的安全性和可行性仍有待于进一步的研究和验证。

参考文献

[1] 潘玉苗,杨燕宁. 角膜缘干细胞缺乏的临床诊断及手术治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(23):4672-4677.
PAN Y M, YANG Y N. Progress in diagnosis and surgical treatment of limbal stem cell deficiency[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(23):4672-4677.

[2] ELHUSSEINY A M, SOLEIMANI M, ELEIWA T K, et al. Current and emerging therapies for limbal stem cell deficiency[J]. Stem Cells Transl Med, 2022, 11(3):259-268.

[3] BONNET C, GONZALEZ S, ROBERTS J S, et al. Human limbal epithelial stem cell regulation, bioengineering and function[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 85:100956.

[4] CHEN K, SOLEIMANI M, KOGANTI R, et al. Cell-based therapies for limbal stem cell deficiency: A literature review[J]. Ann Eye Sci, 2023, 8:6.

[5] GUI Y, HE Y, WANG D, et al. Advances in cell transplantation therapy for limbal stem cell deficiency [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2024,19(7):933-941.

[6] YAZDANPANAH G, HAQ Z, KANG K, et al. Strategies for reconstructing the limbal stem cell niche [J]. Ocul Surf, 2019, 17(2):230-240.

[7] ESLANI M, CHEUNG A Y, KURJI K, et al. Long-term outcomes of conjunctival limbal autograft in patients with unilateral total limbal stem cell deficiency[J]. Ocul Surf, 2019, 17(4):670-674.

[8] KREIMEI M, SORKIN N, EINAN-LIFSHITZ A, et al. Long-term outcomes of donor eyes after conjunctival limbal autograft and allograft harvesting[J]. Can J Ophthalmol, 2019, 54(5):565-569.

[9] YIN J, JURKUNAS U. Limbal stem cell transplantation and complications[J]. Semin Ophthalmol, 2017, 33(1):134-141.

[10] SAMOILA O, GOCAN D. Clinical outcomes from cultivated allogenic stem cells *vs*. oral mucosa epithelial rransplants in rotal bilateral stem cells deficiency[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7:43.

[11] RUAN Y, JIANG S, MUSAYEVA A, et al. Corneal epithelial stem cells-physiology, pathophysiology and therapeutic options[J]. Cells, 2021, 10(9):2302.

[12] SANGWAN V S, BASU S, MACNEIL S, et al. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): A novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(7):931-934.

[13] AMESCUA G, ATALLAH M, NIKPOOR N, et al. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158(3):469-475. e462.

[14] BASU S, SUREKA S P, SHANBHAG S S, et al. Simple limbal epithelial transplantation: Long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns[J]. Ophthalmology, 2016, 123(5):1000-1010.

[15] JACKSON C J, MYKLEBUST ERNO I T, RINGSTAD H, et al. Simple limbal epithelial transplantation: Current status and future perspectives[J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(3):316-327.

[16] SINGH A, SANGWAN V S. Mini-Review: Regenerating the corneal epithelium with simple limbal epithelial transplantation[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:673330.

[17] THOKALA P, SINGH A, SINGH V K, et al. Economic, clinical and social impact of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(7):923-928.

[18] PRABHASAWAT P, CHIRAPAPAISAN C, NGOWYUTAGON P, et al. Efficacy and outcome of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency verified by epithelial phenotypes integrated with clinical evaluation[J]. Ocul Surf, 2021, 22:27-37.

[19] RIEDL J C, MUSAYEVA A, WASIELICA-POSLEDNIK J, et al. Allogenic simple limbal epithelial transplantation (alloSLET) from cadaveric donor eyes in patients with persistent corneal epithelial defects[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(2):180-185.

[20] AGARWAL S, SRINIVASAN B, GUPTA R, et al. Allogenic simple limbal epithelial transplantation versus amniotic membrane grafting in the early management of severe-grade ocular chemical injuries—A retrospective comparative study[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 217:297-304.

[21] OIE Y, SUGITA S, YOKOKURA S, et al. Clinical trial of autologous cultivated limbal epithelial cell sheet transplantation for patients with limbal stem cell deficiency[J]. Ophthalmology, 2023, 130(6):608-614.

[22] TSAI R J, LI L M, CHEN J K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells[J]. N Engl J Med, 2000, 343(2):86-93.

[23] MENDOZA R, VAUGHAN A E, MILLER A D.

The left half of the XMRV retrovirus is present in an endogenous retrovirus of NIH/3T3 Swiss mouse cells[J]. J Virol, 2011, 85(17):9247-9248.

[24] LI Y, INOUE T, TAKAMATSU F, et al. Differences between niche cells and limbal stromal cells in maintenance of corneal limbal stem cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(3):1453-1462.

[25] SINGH V, TIWARI A, KETHIRI A R, et al. Current perspectives of limbal-derived stem cells and its application in ocular surface regeneration and limbal stem cell transplantation[J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(8):1121-1128.

[26] JURKUNAS U, JOHNS L, ARMANT M. Cultivated autologous limbal epithelial cell transplantation: New frontier in the treatment of limbal stem cell deficiency [J]. Am J Ophthalmol, 2022, 239:244-268.

[27] GHAREEB A E, LAKO M, FIGUEIREDO F C. Recent advances in stem cell therapy for limbal stem cell deficiency: A narrative review[J]. Ophthalmol Ther, 2020, 9(4):809-831.

[28] GAIN P, JULLIENNE R, HE Z, et al. Global survey of corneal rransplantation and eye banking[J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(2):167-173.

[29] ANG L P, TANIOKA H, KAWASAKI S, et al. Cultivated human conjunctival epithelial transplantation for total limbal stem cell deficiency[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(2):758-764.

[30] JEON S, CHOI S H, WOLOSIN J M, et al. Regeneration of the corneal epithelium with conjunctival epithelial equivalents generated in serum- and feeder-cell-free media[J]. Mol Vis, 2013, 19:2542-2550.

[31] RICARDO J R, CRISTOVAM P C, FILHO P A, et al. Transplantation of conjunctival epithelial cells cultivated *ex vivo* in patients with total limbal stem cell deficiency[J]. Cornea, 2013, 32(3):221-228.

[32] NAKAMURA T, INATOMI T, SOTOZONO C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(10):1280-1284.

[33] GOPAKUMAR V, AGARWAL S, SRINIVASAN B, et al. Clinical outcome of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in ocular surface reconstruction[J]. Cornea, 2019, 38(10):1273-1279.

[34] CABRAL J V, JACKSON C J, UTHEIM T P, et al. *Ex vivo* cultivated oral mucosal epithelial cell transplantation for limbal stem cell deficiency: A review[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):301.

[35] XIAO Y T, XIE H T, LIU X, et al. Subconjunctival injection of transdifferentiated oral mucosal epithelial cells for limbal stem cell deficiency in rats[J]. J Histochem Cytochem, 2021, 69(3):177-190.

[36] KAMARUDIN T A, BOJIC S, COLLIN J, et al. Differences in the activity of endogenous bone morphogenetic protein signaling impact on the ability of induced pluripotent stem cells to differentiate to corneal epithelial-like cells[J]. Stem Cells, 2018, 36(3):337-348.

[37] QIN S, ZHENG S, QI B, et al. Decellularized human stromal lenticules combine with corneal epithelial-like cells: A new resource for corneal tissue engineering[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:4252514.

[38] MAHMOOD N, SUH T C, ALI K M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived corneal cells: Current status and application[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18 (8):2817-2832.

[39] HE J, OU S, REN J, et al. Tissue engineered corneal epithelium derived from clinical-grade human embryonic stem cells[J]. Ocul Surf, 2020, 18(4):672-680.

[40] GUO Y, MA X, WU W, et al. Coordinated microRNA/mRNA expression profiles reveal a putative mechanism of corneal epithelial cell transdifferentiation from skin epidermal stem cells[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):877-887.

[41] LU R, ZHANG X, HUANG D, et al. Conjunctival reconstruction with progenitor cell-derived autologous epidermal sheets in rhesus monkey[J]. PLoS One, 2011, 6 (11):e25713.

[42] BLAZEJEWSKA E A, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, ZENKEL M, et al. Corneal limbal microenvironment can induce transdifferentiation of hair follicle stem cells into corneal epithelial-like cells[J]. Stem Cells, 2009, 27(3):642-652.

[43] MEYER-BLAZEJEWSKA E A, CALL M K, YAMANAKA O, et al. From hair to cornea: Toward the therapeutic use of hair follicle-derived stem cells in the treatment of limbal stem cell deficiency[J]. Stem Cells, 2011, 29(1):57-66.

[44] ZHANG Q, LAI D. Application of human amniotic epithelial cells in regenerative medicine: A systematic review[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):439.

[45] YAO M, CHEN J, YANG X X, et al. Differentiation of human amniotic epithelial cells into corneal epithelial-like cells *in vitro*[J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(5): 564-572.

[46] SHUKLA S, MITTAL S K, FOULSHAM W, et al. Therapeutic efficacy of different routes of mesenchymal stem cell administration in corneal injury[J]. Ocul Surf, 2019, 17(4):729-736.

[47] JIANG T S, CAI L, JI W Y, et al. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats[J]. Mol Vis, 2010, 16: 1304-1316.

[48] PINARLI F A, OKTEN G, BEDEN U, et al. Keratinocyte growth factor-2 and autologous serum potentiate

the regenerative effect of mesenchymal stem cells in cornea damage in rats[J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7(2): 211-219.

[49] GHAZARYAN E, ZHANG Y, HE Y, et al. Mesenchymal stem cells in corneal neovascularization: Comparison of different application routes[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4):3104-3112.

[50] ZHANG N, LUO X, ZHANG S, et al. Subconjunctival injection of tumor necrosis factor-alpha pre-stimulated bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances anti-inflammation and anti-fibrosis in ocular alkali burns[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(4):929-940.

[51] LIANG L, LUO X, ZHANG J, et al. Safety and feasibility of subconjunctival injection of mesenchymal stem cells for acute severe ocular burns: A single-arm study [J]. Ocul Surf, 2021, 22:103-109.

[52] CHEN S Y, MAHABOLE M, HORESH E, et al. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from human orbital adipose tissue[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8):4842-4852.

[53] HO J H, MA W H, TSENG T C, et al. Isolation and characterization of multi-potent stem cells from human orbital fat tissues[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17 (1/2):255-266.

[54] LIN K J, LOI M X, LIEN G S, et al. Topical administration of orbital fat-derived stem cells promotes corneal tissue regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3):72.

[55] ALMALIOTIS D, KOLIAKOS G, PAPAKONSTANTINOU E, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of the cornea after alkali injury[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(7): 1121-1135.

[56] LIN H F, LAI Y C, TAI C F, et al. Effects of cultured human adipose-derived stem cells transplantation on rabbit cornea regeneration after alkaline chemical burn[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(1):14-18.

[57] KACHAM S, BHURE T S, ESWARAMOORTHY S D, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote corneal epithelial repair *in vitro* [J]. Cells, 2021, 10(5):1254.

[58] MA S, YIN J, HAO L, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells treat corneal injury via autophagy activation[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:879192.

[59] KUSHNEREV E, SHAWCROSS S G, SOTHIRACHAGAN S, et al. Regeneration of corneal epithelium with dental pulp stem cells using a contact lens delivery system[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5192-5199.

[60] GOMES J A, GERALDES MONTEIRO B, MELO G B, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of human immature dental pulp stem cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(3):1408-1414.

[61] MONTEIRO B G, SERAFIM R C, MELO G B, et al. Human immature dental pulp stem cells share key characteristic features with limbal stem cells[J]. Cell Prolif, 2009, 42(5):587-594.

[62] 肖宇婷,谢华桃,张明昌. 角膜缘微环境细胞的分离培养研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(4): 387-392.
XIAO Y T, XIE H T, ZHANG M C. Advances in the isolation and culture of limbal niche cells[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, 42(4):387-392.

[63] LI G, ZHANG Y, CAI S, et al. Human limbal niche cells are a powerful regenerative source for the prevention of limbal stem cell deficiency in a rabbit model[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):6566.

[64] MATHAN J J, ISMAIL S, MCGHEE J J, et al. Sphere-forming cells from peripheral cornea demonstrate the ability to repopulate the ocular surface[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1):81.

(2024-01-02收稿)
编辑 孙孝云