

[文章编号] 1671-587X(2024)06-1773-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240633

牙髓干细胞的生物学特性及其在角膜和视网膜疾病治疗中应用的研究进展

刘翔宇¹, 张梦迪¹, 王霁雪², 徐春玲¹

(1. 吉林大学第二医院眼科, 吉林 长春 130041; 2. 白城医学高等专科学校眼视光学院, 吉林 白城 137000)

[摘要] 牙髓干细胞(DPSCs)是一类具有广泛应用潜力的间充质干细胞。DPSCs因其多向分化潜能和易获取的特点成为眼科领域研究的热点。近年来, DPSCs在角膜上皮损伤和视网膜退行性病变的治疗中表现出潜在的临床应用前景。DPSCs可以通过分化为角膜上皮细胞和抑制M1巨噬细胞, 促进角膜上皮再生和重建。此外, DPSCs也可以分化为视网膜光感受器样细胞和视网膜神经节样细胞, 替换原有视神经元, 分泌神经营养因子介导损伤修复, 促进视网膜的再生, 改善视网膜原有功能。现系统地回顾近年来国内外相关文献, 就DPSCs的生物学特性及其在角膜和视网膜疾病治疗中应用的研究进展进行综述, 以期为DPSCs在转化医学和眼科相关疾病治疗中应用的研究提供思路及策略。

[关键词] 牙髓干细胞; 眼; 角膜; 视网膜; 旁分泌

[中图分类号] R774.1 **[文献标志码]** A

Research progress in biological characteristics of dental pulp stem cells and their applications in treatment of corneal and retinal diseases

LIU Xiangyu¹, ZHANG Mengdi¹, WANG Jixue², XU Chunling¹

(1. Department of Ophthalmology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China;
2. Department of Optometry, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, China)

ABSTRACT Dental pulp stem cells (DPSCs) are a type of mesenchymal stem cells with broad application potential. Due to their multipotent differentiation capabilities and ease of access, DPSCs have become a focus of research in the field of ophthalmology. In recent years, DPSCs have shown the potential clinical applications in the treatment of corneal epithelial injuries and retinal degenerative diseases. DPSCs can promote the corneal epithelial regeneration and reconstruction by differentiating into the corneal epithelial cells and inhibiting the M1 macrophages. Additionally, DPSCs can differentiate into the retinal photoreceptor-like cells and retinal ganglion-like cells, replace original retinal neurons, secrete neurotrophic factors to mediate injury repair, promote retinal regeneration, and improve the original function of the retina. This article systematically reviews the relevant domestic and international literatures in recent years, discussing the biological characteristics of DPSCs and the research progress in their application in the treatment of corneal and retinal diseases, with the aim of providing insights and strategies for the study of

[收稿日期] 2023-06-05

[基金项目] 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20180217KJ); 吉林省科技厅自然科学基金项目(20200201530JC)

[作者简介] 刘翔宇(1998—), 男, 河南省驻马店市人, 在读硕士研究生, 主要从事斜视与小儿眼病诊断和治疗方面的研究。

[通信作者] 徐春玲, 副教授, 硕士研究生导师(E-mail: xucl@jlu.edu.cn)

DPSCs in translational medicine and ophthalmic-related diseases.

KEYWORDS Dental pulp stem cells; Eye; Cornea; Retina; Paracrine

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的原始细胞,在特定条件下能够产生一种或多种特殊细胞类型^[1]。根据分化潜能的不同,干细胞可以分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞^[2]。GRONTHOS等^[3]首次从成人第三磨牙中分离出快速增殖的单克隆干细胞群,将其移植到免疫功能低下的小鼠背部皮下时,会产生一种牙本质样结构,内层为成牙本质细胞,外层包绕着牙髓样间质组织,该细胞群被称为牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)。与神经干细胞和角膜缘干细胞等单能干细胞不同,DPSCs具有多向分化能力,在不同的诱导条件下具有向牙本质、神经、骨和脂肪等谱系分化的潜能^[4-9]。近年来,DPSCs在再生医学和转化医学领域受到广泛的关注。DPSCs的分化、增殖及旁分泌等特性使其可以促进角膜和视网膜疾病损伤的修复,但国内外相关综述类报道较少。现对DPSCs的生物学特性及其在角膜和视网膜疾病治疗中的潜在应用价值进行综述,为DPSCs在相关眼科疾病治疗中的应用及转化提供科学依据。

1 DPSCs的培养和鉴别

DPSCs呈梭形,具有干细胞的一般生物学特性,同时还具备来源广泛、取材方便和低免疫原性等优点;其与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)有较多相似之处。二者具有相似的免疫表型,如CD14(-)、CD45(-)和CD146(-),同时分泌相似的细胞因子,如生肌决定因子(myogenic determining factor, MyoD)(-)、神经微丝(-)、整合素 $\beta 1$ (+)和基质细胞抗原1(stromal cells antigen 1, STRO-1)(+)等^[10-11]。2种细胞分化途径相似,DPSCs分化的成牙质细胞与BMSCs分化的成骨细胞表达相似的矿化基质蛋白,且DPSCs在体外培养时较BMSCs表现出更高的增殖速率。BMSCs在体外形成钙化沉积物的同时还形成丰富的脂肪细胞簇,而DPSCs在体外形成的钙化结节中不含脂肪细胞。DPSCs和BMSCs受相似的细胞因子调节,具有相同的蛋白表达谱,但在体外增殖能力和发育潜力方面存在显著差异。

2 DPSCs的生物学特性

2.1 DPSCs的免疫学特性

聂珊珊等^[12]发现:在正常状态下,DPSCs表达组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I类分子,体外培养的第2代DPSCs中未见MHC-II类分子明显表达。使用 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)刺激DPSCs后,MHC-II类分子表达明显上调,但淋巴细胞未见明显增殖,提示DPSCs可能具有免疫调节功能。采用DPSCs刺激异体淋巴细胞,异体淋巴细胞不产生增殖反应,表明DPSCs具有较低的抗原反应性。DING等^[13]发现:DPSCs不能刺激同种异体T淋巴细胞增殖,且在与混合淋巴细胞的反应中抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞增殖。此外,DPSCs上调白细胞介素(interleukin, IL)-10,下调IL-2和IL-17,并阻碍IFN- γ 的产生。提示转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)单克隆抗体可以恢复DPSCs抑制的T淋巴细胞增殖,TGF- $\beta 1$ 可能参与了DPSCs抑制淋巴细胞增殖的过程。同时,将DPSCs与人外周血单核细胞共培养,调节性T淋巴细胞的数量明显增加,辅助性T淋巴细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞明显减少。

巨噬细胞由经典激活的M1巨噬细胞和选择性激活的M2巨噬细胞2种表型组成。M1巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子,具有促炎作用;相反,M2巨噬细胞分泌IL-10等抗炎细胞因子,具有抗炎作用。

DPSCs具有抗炎作用。核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)是调节免疫和炎症反应过程中的经典信号通路,DPSCs可以部分阻断NF- κB P65亚基的表达,下调NF- κB 和P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导的激活,导致M1巨噬细胞分泌TNF- α 减少^[14-15]。DPSCs与巨噬细胞共培养时,DPSCs通过抑制M1巨噬细胞分泌TNF- α ,对M1巨噬细胞产生免疫抑制作用。将DPSCs移植到糖尿病大鼠后肢骨骼肌后,坐骨神经中M2巨噬细胞明显增加,M1巨噬细胞明显减少,改善了坐骨神经血供和轴突形态,神经传导速度得以恢复^[16]。

研究^[17-18]显示:干细胞来源的外泌体在调节

巨噬细胞极化中发挥重要作用。SHEN等^[14]发现: DPSCs外泌体中的微小RNA(microRNA, miR)-1246表达水平较高, 且可以促进巨噬细胞从促炎表型转化为抗炎表型介导免疫调节。

2.2 DPSCs和血管重建

功能性血管的形成需要内皮细胞、巨噬细胞和周细胞等不同类型细胞之间相互作用, DPSCs参与并促进血管生成。DPSCs不但能够分化为内皮细胞和周细胞, 还可分泌促血管生成因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[19-21]。DPSCs还通过旁分泌途径分泌VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等神经营养因子, 以旁分泌方式诱导血管生成^[22]。

3 DPSCs眼科临床应用

3.1 角膜损伤

角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSCs)可以阻止结膜上皮侵入角膜, 保持角膜组织的透明性, 维持角膜上皮的动态稳定^[23]。烧伤、化学损伤、感染和慢性炎症可导致LSCs损失或角膜缘生态破坏, 致使角膜缘干细胞缺陷(limbal stem cell deficiency, LSCD)^[24-27]。LSCD可导致持续性上皮缺损、角膜结膜化、新生血管形成、角膜瘢痕和慢性炎症^[28]。传统的药物治疗可以控制炎症, 改善泪膜, 逐步恢复角膜缘微环境, 促进健康角膜上皮细胞的分化。但若LSCD未改善, 则需进行羊膜移植手术, 但单纯的羊膜移植手术不能修复严重LSCD丢失的LSCs, LSCD对角膜的损害仍会持续加重^[29-30]。

3.1.1 DPSCs向角膜上皮细胞的分化

KUSHNEREV等^[31]刮除人供体角膜的上皮层后, 将DPSCs转移至角膜接触镜(contact lens, CL)的角膜接触面, 发现大部分DPSCs附着在角膜表面, 且阳性表达角蛋白(keratin, KRT)3和角膜上皮细胞标志物KRT12, 并限制结膜细胞标志物KRT19阳性细胞向角膜中心迁移。由此可见, DPSCs可以分化为角膜上皮细胞, 并且能够限制结膜上皮细胞的侵入, 阻止角膜结膜化^[32]。

GOMES等^[33]将组织工程DPSCs片移植至轻度化学灼伤(mild chemical burn, MCB)和重度化学灼伤(severe chemical burn, SCB)动物模型的角膜床, 结果显示: 未接受DPSCs移植的对照组

兔角膜完全结膜化和混浊, 接受DPSCs移植的兔眼角膜透明度有所改善, MCB组较SCB组兔的角膜更清晰, 新生血管形成也较少。SPILLER等^[34]发现: VEGF主要由M1巨噬细胞产生, 炎症反应是血管形成的主要调节因素。DPSCs既具有直接促进血管重建的作用, 又有抑制M1巨噬细胞延缓新生血管形成的作用。

研究^[33]发现: MCB组重建角膜细胞中KRT3和角膜上皮细胞标志物KRT18染色呈强阳性, 表明有角膜上皮细胞生成。ATP结合家族亚家族G亚型成员2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)、肿瘤蛋白P63和抗人LSCs抗体 β 1-integrin在角膜上皮基底细胞层阳性表达, 证实DPSCs可以向LSCs分化^[35]。然而, 由于SCB组重建角膜的化学损伤严重, 局部微环境的变化较大, KRT3和P63表达呈阴性。组织工程DPSCs片的成功移植为LSCD的治疗提供了新的视角, 具有重要的临床意义。

3.1.2 DPSCs向角膜基质细胞的分化 研究^[36-37]

发现: 诱导DPSCs向角膜基质细胞分化后醛脱氢酶3家族成员A1(aldehyde dehydrogenase 3 family member A1, ALDH3A1)、碳水化合物磺基转移酶6(carbohydrate sulfotransferase 6, CHST6)和角膜基质细胞特征性基因前列腺素D2合酶(prostaglandin D2 synthase, PTGDS)表达上调, 4周后观察到DPSCs产生排列整齐的胶原, 并诱导出透明的角膜基质样结构; 将DPSCs注射到小鼠的角膜基质中, 使用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)评估小鼠角膜的光散射和基质水肿程度, 结果与阴性对照组小鼠无明显差异, 提示DPSCs移植并不影响角膜透明度, 也不诱导免疫排斥反应。由此证实DPSCs可以向角膜基质细胞进行分化, 且在角膜盲的个性化临床治疗中具有巨大的应用潜力。

3.1.3 DPSCs向角膜内皮样细胞的分化

WAGONER等^[38]先将诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)分化为神经嵴细胞, 再诱导神经嵴细胞分化为角膜内皮样细胞。BOSCH等^[39]据此提出了DPSCs两步诱导方案, 先诱导DPSCs分化为神经嵴干细胞, 再诱导其分化为闭锁小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、 Na^+/K^+ ATP酶 α 1亚基(ATPase Na^+/K^+ transporting α 1 polypeptide, ATP1A1)、IV型胶原蛋

白 $\alpha 2$ (collagen type IV alpha2, COL4A2) 和角膜内皮细胞特异性蛋白 VIII 型胶原 A2 (collagen type VIII alpha2, COL8A2) 上调的角膜内皮样细胞, 该细胞具有与角膜内皮细胞相同的特征性六边形结构, 证实 DPSCs 可以分化为角膜内皮样细胞, 为角膜内皮损伤治疗提供了新的思路。

DPSCs 可以分化为角膜内皮样细胞、角膜基质细胞、角膜上皮细胞和 LSCs 等。移植的 DPSCs 可恢复受损角膜组织的透明性, 将 DPSCs 应用于角膜重建具有一定的可行性, 但其具体机制尚未完全阐明。DPSCs 可能分化为单一种类的角膜细胞或同时分化为几种角膜细胞参与角膜重建, 并可通过 DPSCs 抑制 M1 巨噬细胞促进角膜上皮再生。DPSCs 减少轻度化学灼伤眼新生血管形成的机制和利用 DPSCs 分化的角膜细胞制作有功能性的全层角膜方法也是需要探索的问题。

3.2 视网膜退行性疾病

视网膜退行性疾病主要包括青光眼、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变和视网膜色素变性^[40-44]。目前针对以上几种视网膜退行性疾病的治疗方法主要是对症治疗, 从而缓解视网膜细胞变性及其凋亡的进展, 尚缺乏有效的促进视网膜细胞再生的方法。

3.2.1 DPSCs 向视网膜光感受器样细胞的分化

DPSCs 与小鼠视网膜 Müller 细胞在条件培养基共培养后, 神经胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 和神经前体细胞标志物多聚唾液酸神经细胞黏附分子 (polysialic acid neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM) 双阳性的细胞数量增加, 约 44% 的 DPSCs 视紫红质编码基因视锥-视杆细胞同源异形框基因 (cone-rod homeobox containing gene, CRX) 上调且阳性表达视紫红质和神经视网膜亮氨酸拉链 (neural retina leucine zipper, NRL) 蛋白, 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达明显增加。提示 DPSCs 能够对不同的视网膜条件培养液作出反应, 诱导出神经胶质样细胞和视网膜光感受器样细胞, 且具有分泌 BDNF 的能力^[45]。

3.2.2 DPSCs 向视网膜神经节样细胞的分化

ROOZAFZON 等^[46]将 DPSCs 分化的视网膜神经节样细胞置于 3D 支架中培养, 结果显示: 与常规二维细胞培养比较, 配对盒转录因子 6 (paired

box 6, Pax6)、无调性 bHLH 转录因子 7 (atonal bHLH transcription factor 7, Atoh7) 和视网膜神经节细胞特异性标记基因大脑特异性同源盒/POU 结构域 3B (brain specific homeobox/POU domain protein 3B, Brn3B) 在 3D 结构中的表达分别增加了 2.307 倍、1.624 倍和 3.140 倍, 提示 3D 纤维蛋白支架更有利于 DPSCs 向视网膜神经节样细胞分化, 更接近自然的组织特性, 为视网膜神经节细胞的体外培养和利用提供了参考。

3.2.3 DPSCs 在视网膜退行性疾病动物模型中的应用 DPSCs 移植到视神经钳夹模型大鼠玻璃体后, 可旁分泌脑源性神经因子、神经生长因子和神经营养因子 3 等细胞因子, 促进视神经损伤后神经营养因子介导的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 修复和轴突再生^[47-49]。MEAD 等^[50]将 DPSCs 移植至 RGCs 损伤大鼠玻璃体中, 5 周后 RGCs 存活率为 95%, 而对照组存活率为 67%, 证实 DPSCs 可以保护 RGCs 及其轴突, 维持 RGCs 功能, 提示应用 DPSCs 可以成为治疗青光眼的新途径。

ALSAEEDI 等^[51]将 DPSCs 注射至视网膜变性大鼠的玻璃体内, 结果显示: 与对照组比较, 注射 DPSCs 组大鼠 b 波振幅减小程度较轻, 表明 DPSCs 在视网膜中起保护作用, 可以减轻碘酸钠对视网膜组织的毒性, 但其保护作用是由于 DPSCs 分化细胞的替代作用或由分泌的神经营养因子发挥神经保护作用尚需进一步探讨。

DPSCs 在治疗视网膜退行性疾病方面同样具有巨大潜力, 目前对其可能的作用机制有以下几种观点: ① DPSCs 通过分化为视网膜光感受器样细胞和视网膜神经节样细胞以替代病变部位的细胞^[46]; ② DPSCs 通过旁分泌途径分泌神经营养因子, 保护神经元存活, 促进轴突再生和视网膜功能恢复^[47]; ③ 细胞分化和神经营养因子同时作用, DPSCs 分化的神经胶质细胞可以作为支持细胞并分泌神经营养因子, 进而改善原有功能^[52]。

神经干细胞在视网膜退行性疾病方面的作用机制包括替换原有视神经元及分泌神经营养因子介导损伤修复, 与 DPSCs 的作用机制相似^[53]。DPSCs 是否先分化为神经干细胞, 再对视网膜退行性疾病进行修复, 尚需进一步研究。同时, DPSCs 分化后的细胞在替代病变部位的光感受器细胞和视网膜神经节细胞后是否具有正常的细胞功能且如何安全

地利用细胞分化或旁分泌途径分泌神经营养因子也需进一步探讨。

4 小结与展望

DPSCs 具有分化为角膜内皮样细胞、角膜基质细胞和角膜上皮细胞等能力, 移植后可恢复角膜透明性, 具备角膜重建的潜力。此外, DPSCs 可能通过细胞替代或分泌营养因子在治疗视网膜退行性疾病方面展现出潜在的临床前景。尽管研究人员已经取得了部分研究进展, 但仍然需要更多的实验和临床研究来进一步验证和探索牙髓干细胞在眼科相关疾病治疗方面的机制、疗效及安全性。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

刘翔宇参与论文选题、文献整理和论文撰写, 张梦迪参与论文审校, 王霁雪参与论文审校和论文撰写指导, 徐春玲参与论文选题和论文撰写指导。

[参考文献]

- [1] LU H J, LI J, YANG G D, et al. Circular RNAs in stem cells: from basic research to clinical implications[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20212510.
- [2] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 68.
- [3] GRONTHOS S, BRAHIM J, LI W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells [J]. *J Dent Res*, 2002, 81(8): 531-535.
- [4] DELLE MONACHE S, PULCINI F, SANTILLI F, et al. Hypoxia induces DPSC differentiation versus a neurogenic phenotype by the paracrine mechanism [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1056.
- [5] IRFAN M, KIM J H, MARZBAN H, et al. The role of complement C5a receptor in DPSC odontoblastic differentiation and *in vivo* reparative dentin formation[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 7.
- [6] MAITY J, BARTHEL D, SARKAR J, et al. Ferutinin induces osteoblast differentiation of DPSCs via induction of KLF2 and autophagy/mitophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 452.
- [7] PATIL S, ALAMOUDI A, ZIDANE B, et al. Dose-dependent effects of melatonin on the viability, proliferation, and differentiation of dental pulp stem cells (DPSCs)[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1620.
- [8] LOTT K, COLLIER P, RINGOR M, et al. Administration of epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) to induce neural differentiation of dental pulp stem cells (DPSC) isolates[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 255.
- [9] KUMAR A, RAIK S, SHARMA P, et al. Primary culture of dental pulp stem cells [J]. *J Vis Exp*, 2023(195): 1-16.
- [10] LABEDZ-MASLOWSKA A, BRYNIARSKA N, KUBIAK A, et al. Multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells-impact of 3D and hypoxic environment on osteogenesis *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6172.
- [11] GRONTHOS S, MANKANI M, BRAHIM J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(25): 13625-13630.
- [12] 聂姗姗, 刘佳, 张瑞涵, 等. 牙髓干细胞MHC分子表达与体外混合淋巴细胞的增殖[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(50): 8162-8167.
- [13] DING G, NIU J Y, LIU Y. Dental pulp stem cells suppress the proliferation of lymphocytes via transforming growth factor- β 1 [J]. *Hum Cell*, 2015, 28(2): 81-90.
- [14] SHEN Z S, KUANG S H, ZHANG Y, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(4): 1113-1126.
- [15] LEE S, ZHANG Q Z, KARABUCAK B, et al. DPSCs from inflamed pulp modulate macrophage function via the TNF- α /IDO axis [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(11): 1274-1281.
- [16] OMI M, HATA M, NAKAMURA N, et al. Transplantation of dental pulp stem cells suppressed inflammation in sciatic nerves by promoting macrophage polarization towards anti-inflammation phenotypes and ameliorated diabetic polyneuropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4): 485-496.
- [17] CAI G F, CAI G L, ZHOU H C, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome miR-542-3p suppresses inflammation and prevents cerebral infarction [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 2.
- [18] LIU C, HU F Q, JIAO G L, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF κ B P65 signaling pathway after spinal cord injury [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 65.
- [19] SASAKI J I, ZHANG Z, OH M, et al. VE-cadherin

- and anastomosis of blood vessels formed by dental stem cells[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(4): 437-445.
- [20] ZOU T, JIANG S, DISSANAYAKA W L, et al. Sema4D/PlexinB1 promotes endothelial differentiation of dental pulp stem cells via activation of AKT and ERK1/2 signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13614-13624.
- [21] DELLE MONACHE S, MARTELLUCCI S, CLEMENTI L, et al. *In vitro* conditioning determines the capacity of dental pulp stem cells to function as pericyte-like cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(10): 695-706.
- [22] ZHOU Y, GU K, SUN F Y, et al. Comparison of the angiogenic ability between SHED and DPSC in a mice model with critical limb ischemic[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(4): 861-870.
- [23] KUMAR A, YUN H M, FUNDERBURGH M L, et al. Regenerative therapy for the Cornea[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 87: 101011.
- [24] SAGHIZADEH M, KRAMEROV A A, SVENDSEN C N, et al. Concise review: stem cells for corneal wound healing[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(10): 2105-2114.
- [25] SANGWAN V S, SHARP J A H. Simple limbal epithelial transplantation [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4): 382-386.
- [26] LIANG L Y, LUO X H, 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.
- [27] NIETO-NICOLAU N, MARTÍNEZ-CONESA E M, VELASCO-GARCÍA A M, et al. Xenofree generation of limbal stem cells for ocular surface advanced cell therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 374.
- [28] WANG Y H, HU X D, YANG K, et al. Clinical outcomes of modified simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency in Chinese population: a retrospective case series[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 259.
- [29] SABATER A L, PEREZ V L. Amniotic membrane use for management of corneal limbal stem cell deficiency[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4): 363-369.
- [30] TSENG S C, PRABHASAWAT P, BARTON K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(4): 431-441.
- [31] 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.
- [32] TAKÁCS L, TÓTH E, BERTA A, et al. Stem cells of the adult cornea: from cytometric markers to therapeutic applications[J]. *Cytometry A*, 2009, 75(1): 54-66.
- [33] 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.
- [34] SPILLER K L, ANFANG R R, SPILLER K J, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4477-4488.
- [35] 徐丽娜, 何宇茜, 张妍, 等. 角膜缘干细胞标志物的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(12): 2064-2069.
- [36] SYED-PICARD F N, DU Y Q, LATHROP K L, et al. Dental pulp stem cells: a new cellular resource for corneal stromal regeneration [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(3): 276-285.
- [37] DU Y Q, SUNDARRAJ N, FUNDERBURGH M L, et al. Secretion and organization of a cornea-like tissue *in vitro* by stem cells from human corneal stroma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5038-5045.
- [38] WAGONER M D, BOHRER L R, ALDRICH B T, et al. Feeder-free differentiation of cells exhibiting characteristics of corneal endothelium from human induced pluripotent stem cells [J]. *Biol Open*, 2018, 7(5): bio032102.
- [39] BOSCH B M, SALERO E, NÚÑEZ-TOLDRÀ R, et al. Discovering the potential of dental pulp stem cells for corneal endothelial cell production: a proof of concept[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 617724.
- [40] KAARNIRANTA K, BLASIAK J, LITON P, et al. Autophagy in age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 388-400.
- [41] KAUR G, SINGH N K. Inflammation and retinal degenerative diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3): 513-518.
- [42] MIAO Y Y, ZHAO G L, CHENG S, et al. Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 93: 101169.
- [43] TAN T N, WONG T Y. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030 [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13:

- 1077669.
- [44] JU W K, PERKINS G A, KIM K Y, et al. Glaucomatous optic neuropathy: Mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 95: 101136.
- [45] BRAY A F, CEVALLOS R R, GAZARIAN K, et al. Human dental pulp stem cells respond to cues from the rat retina and differentiate to express the retinal neuronal marker rhodopsin [J]. *Neuroscience*, 2014, 280: 142-155.
- [46] ROOZAFZON R, LASHAY A, VASEI M, et al. Dental pulp stem cells differentiation into retinal ganglion-like cells in a three dimensional network [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(2): 154-160.
- [47] MEAD B, LOGAN A, BERRY M, et al. Intravitreally transplanted dental pulp stem cells promote neuroprotection and axon regeneration of retinal ganglion cells after optic nerve injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7544-7556.
- [48] SAKAI K, YAMAMOTO A, MATSUBARA K, et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 80-90.
- [49] NOSRAT I V, WIDENFALK J, OLSON L, et al. Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons *in vitro*, and rescue motoneurons after spinal cord injury [J]. *Dev Biol*, 2001, 238(1): 120-132.
- [50] MEAD B, HILL L J, BLANCH R J, et al. Mesenchymal stromal cell-mediated neuroprotection and functional preservation of retinal ganglion cells in a rodent model of glaucoma[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(4): 487-496.
- [51] ALSAEEDI H A, KOH A E H, LAM C, et al. Dental pulp stem cells therapy overcome photoreceptor cell death and protects the retina in a rat model of sodium iodate-induced retinal degeneration [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2019, 198: 111561.
- [52] MEAD B, LOGAN A, BERRY M, et al. Concise review: dental pulp stem cells: a novel cell therapy for retinal and central nervous system repair[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(1): 61-67.
- [53] MEAD B, BERRY M, LOGAN A, et al. Stem cell treatment of degenerative eye disease [J]. *Stem Cell Res*, 2015, 14(3): 243-257.