

视网膜母细胞瘤相关基因和发病机制及 lncRNA 功能的研究进展

刁启航¹, 李双秀², 徐鑫彦², 高荣玉², 付梦军²

引用: 刁启航, 李双秀, 徐鑫彦, 等. 视网膜母细胞瘤相关基因和发病机制及 lncRNA 功能的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(5):816-822.

作者单位:¹(264100) 中国山东省烟台市, 滨州医学院第二临床医学院;²(261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院

作者简介: 刁启航, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 付梦军, 眼科学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 屈光手术, 眼视光学. doctmengjunfu@163.com

收稿日期: 2025-10-20 修回日期: 2026-03-13

摘要

视网膜母细胞瘤(RB)是婴幼儿中最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 严重威胁患儿的视力与生命, 通常分为遗传型和非遗传型, 研究表明 RB 细胞最可能起源于视锥前体细胞, 其发病与 *RB1* 基因的失活密切相关。除 *RB1* 基因外, *MYCN*、*TP53*、*PRMT1* 等基因也与 RB 的发生发展相关, *RB/E2F*、*WNT*、*PI3K/AKT* 等通路的异常共同驱动了肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭及转移等过程。目前 RB 的治疗已从过去以眼球摘除术为主的模式转变为局部治疗、化疗和放疗等强调保留眼球、保护视力的个性化综合治疗模式, 靶向治疗、免疫治疗和基因治疗等新型治疗方式也在不断探索中。近年来, 长链非编码 RNA(lncRNA) 作为参与遗传调控的关键因子, 在 RB 发生发展中的作用日益受到关注, 其有望成为 RB 诊断的新型标志物, 为疾病的治疗提供新的思路和策略。文章针对上述研究内容进行综述。

关键词: 视网膜母细胞瘤; 相关基因; 发病机制; 治疗方法; 长链非编码 RNA(lncRNA)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.15

Related genes, pathogenesis, and lncRNA functions in retinoblastoma

Diao Qihang¹, Li Shuangxiu², Xu Xinyan², Gao Rongyu², Fu Mengjun²

¹The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; ²Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China

Correspondence to: Fu Mengjun. Weifang Eye Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China. doctmengjunfu@163.com

Received: 2025-10-20 Accepted: 2026-03-13

Abstract

• Retinoblastoma (RB) represents the most common primary intraocular malignant tumor in infants and young children, posing a severe threat to the visual acuity and life of affected patients. Clinically, it is categorized into hereditary and non-hereditary subtypes. Mounting evidence indicates that RB cells most likely originate from cone photoreceptor precursor cells, and the tumorigenesis is closely associated with the inactivation of the *RB1* gene. Beyond *RB1*, a growing list of genes including *MYCN*, *TP53* and *PRMT1* have been implicated in the initiation and progression of RB. Concurrently, the dysregulation of multiple signaling pathways such as *RB/E2F*, *WNT*, and *PI3K/AKT* synergistically drives the survival, proliferation, invasion, and metastasis of RB tumor cells. The therapeutic paradigm for RB has undergone a dramatic shift from the conventional enucleation-dominated approach to personalized multimodal therapies that prioritize globe salvage and visual preservation, encompassing local therapies, chemotherapy and radiotherapy. Moreover, novel therapeutic modalities including targeted therapy, immunotherapy and gene therapy are currently under active preclinical and clinical investigation. In recent years, long non-coding RNAs (lncRNAs), as pivotal regulators of genetic expression, have attracted increasing attention for their critical roles in RB oncogenesis and progression. These molecules hold great promise to serve as novel diagnostic biomarkers and offer innovative insights and strategies for RB treatment. This review summarizes the latest research advances in the aforementioned aspects of retinoblastoma.

• KEYWORDS: retinoblastoma; related genes; pathogenesis; therapeutic approaches; long non-coding RNA(lncRNA)

Citation: Diao QH, Li SX, Xu XY, et al. Related genes, pathogenesis, and lncRNA functions in retinoblastoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(5):816-822.

0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 其发病机制复杂, 涉及多种因素。RB 的发生与 *RB1* 基因双等位基因突变密切相关, 有研究通过对 RB 患者的基因组分析发现, 98% 的病例存在 *RB1* 基因突变, 约 40% 的病例为遗传型, 患者携带生殖细胞 *RB1* 突变(所有体细胞均受影响), 60% 的病例为非遗传型^[1]。

遗传型病例通常表现为双侧肿瘤,诊断年龄通常在 12 mo 左右,且常伴有继发性肿瘤如骨肉瘤、黑色素瘤和软组织瘤的风险;非遗传型病例中 85% 的患者表现为单眼突变,诊断年龄在 24 mo 左右^[2]。既往研究报道,某些 *RB1* 突变类型(如剪接突变和大片段缺失)与更早的发病年龄和更高的复发风险相关,且 *MYCN* 基因的高表达也被认为与 *RB* 的恶性表型相关^[3]。近年来,基于肿瘤的生物学的研究可对 *RB* 进一步细分,肿瘤的种子形式(如水样种子、玻璃体种子等)可作为分类的重要依据,这些种子通常与肿瘤的浸润深度及预后密切相关^[4]。目前 *RB* 已成为重要的全球公共卫生问题,90% 的 *RB* 患者在 3 岁之前发病,发病率约为 1:16000-1:18000,若不及时治疗,病情会迅速进展而导致死亡。*RB* 在男性和女性之间的发病率大致相等,且无证据表明 *RB* 的发病率在不同种族或民族之间存在显著差异^[5]。

白瞳症是 *RB* 患者最典型的表现,约有 70% 的患者在初诊时有此表现,其次是斜视,见于 10% 的患者。随着病情的进一步发展,肿瘤细胞会引起继发性青光眼、前房积血等症状,患者常表现为眼红、眼痛。有 5% 的患者表现为三侧性 *RB*,其发病伴有颅内肿瘤侵犯,可出现头痛、呕吐、癫痫等症状,预后较差^[6]。在全球范围内,每年约有 9 000 例 *RB* 新发病例,在不同国家和地区,*RB* 患者的死亡率和预后不同,患病率最高的地区死亡率也最高,亚洲和非洲 *RB* 患者死亡率为 40%-70%,而欧洲、加拿大和美国约为 3%-5%^[7]。高收入国家 *RB* 患者的诊断和治疗通常较早,因此死亡率低,预后好;中低收入国家 *RB* 患者就诊时多为病程晚期,许多患者伴有眼外扩散和转移,其死亡率高,预后差^[8]。中国和印度是 *RB* 病例数最多的国家,约占全球的 30%,并且年龄标准化发病率(age-standardized incidence rate, ASIR)均呈上升趋势,平均年度变化百分比(average annual percentage change, AAPC)分别为 3.1 和 0.7,但年龄标准化死亡率(age-standardized mortality rate, ASMR)和年龄标准化 DALY 率(age-standardized DALY rate, ASDR)目前均呈下降趋势^[9]。在过去的 30 a 里,中国 *RB* 患者在 1、3、5 a 的生存率分别为 95%、86% 和 83%,其中 5 a 生存率明显低于高收入国家(99%)^[10]。虽然 ASIR 与全球的差距正在逐渐减小,但 ASMR 和 ASDR 始终低于全球水平^[11]。*RB* 患者的预后通常取决于疾病的早期诊断和及时治疗,与高收入国家相比,中、低收入国家 *RB* 患者的眼外转移相关死亡率分别高 10.3、9.3 倍,局部治疗失败的风险分别高 2.2、1.6 倍,目前高收入国家 *RB* 的治疗重点已不再是 *RB* 导致的眼外扩散和转移,而是眼球保留、视觉康复和后期生活质量的提高^[12]。因此,深入理解 *RB* 的发病机制对制定更有效的诊断和治疗策略至关重要,有助于减轻社会疾病负担,提高患者的生存率,对患者的预后和生活质量都具有重要意义。本文就 *RB* 的细胞起源、相关基因和通路、发病机制及治疗方法等方面进行综述。

1 *RB* 的起源

视锥细胞属于视网膜感光细胞的一种,能把光刺激转变为神经冲动,主要集中于视网膜中心凹(黄斑区),在明亮环境下工作,对强光和颜色具有高度的分辨能力。视锥细胞根据对不同波长可见光的敏感度分为短波视锥细胞、

中波视锥细胞和长波视锥细胞,分别负责对蓝色、绿色和红色的感知^[13]。有研究表明 *RB* 细胞可能起源于中波和长波视锥前体细胞,其早期持续表达视锥细胞特异性基因,并通过多组学分析首次证实 *RB* 存在两种亚型,亚型 1 主要遗传学改变为 *RB1* 基因失活,并表达成熟视锥细胞标志物;亚型 2 存在多种遗传学改变(如 *MYCN* 扩增等),表达低分化视锥细胞标志物和神经元细胞标志物^[14]。*RB* 细胞高表达癌蛋白 *MYCN* 和 *MDM2*,但众多其他的癌症表达的 *pRB* 和 *p53* 在 *RB* 中均失活,有研究认为,*pRB* 在视锥前体细胞中缺失,而高表达的 *MDM2* 抑制了 *p53*,且高表达的 *MYCN* 使细胞异常生长和增殖^[15]。因此 *RB* 细胞最可能起源于视锥前体细胞,但也不排除其他起源的可能性。明确 *RB* 的细胞起源,有助于深化对疾病发生机制的理解,指导新型治疗方法的开发,挽救患者生命的同时提高其视力和生活质量。

2 *RB* 相关基因和信号通路及发病机制

2.1 相关基因 在 *RB* 不同的亚型、发病阶段中,差异表达基因(difference expression genes, DEGs)起着关键作用。研究发现,在 *RB* 组织中,有 78 个上调基因和 155 个下调基因具有显著表达差异,这些基因可能是 *RB* 发展和侵袭的重要线索^[16]。*RB1* 基因的突变通常是 *RB* 发生的主要致病因素。*RB1* 基因位于人类 13 号染色体的 q14.2 区域,是一种重要的抑癌基因,主要负责调节细胞周期 G1 期到 S 期的转变。*RB1* 基因编码的 *pRB* 通过与转录因子 E2F 结合,抑制细胞增殖并促进细胞分化。若该基因发生突变,会导致 *pRB* 功能缺失,并解除对细胞周期的抑制,引起细胞异常增殖,成为肿瘤发生的基础^[17]。此外,*RB1* 基因还会调控其他基因的表达,如 *ESRRG* 基因,其在 *RB* 中的表达与肿瘤的发生和发展密切相关^[18]。*RB1* 基因有多种突变类型,如错义突变、无义突变、框移突变和大规模缺失等^[19],其中无义突变是最常见的突变类型,带有无义突变的患者通常在诊断时肿瘤分期较高,肿瘤的侵袭性和复发风险增加。在 *RB* 患者中,约有 90% 的双侧 *RB* 患者和 10%-25% 的单侧 *RB* 患者携带 *RB1* 基因的致病突变,这些突变可能是遗传的,也可能是后天获得的^[20]。*RB1* 基因的突变是 *RB* 发生的核心机制,理解其功能及其突变对肿瘤发生的影响,对于疾病的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

二次打击学说认为一个视网膜母细胞发育成肿瘤,需要同一个基因(如 *RB1* 基因)的两个等位基因都因突变或打击而失去功能^[21],在该学说的基础上,越来越多的研究表明除 *RB1* 基因突变外,众多患者表现出其他基因异常,如 *MYCN*、*TP53*、*PRMT1*、*MDM4* 以及 *p130* 等^[22]。*MYCN* 是一种原癌基因,其过度表达与肿瘤细胞的增殖、代谢和侵袭性增强密切相关,在 *RB* 中,*MYCN* 的高表达通常代表着肿瘤的更高分级和更差的临床预后^[23]。在未发生 *RB1* 基因突变的非家族性 *RB* 患者中,*MYCN* 基因的扩增可能引发 *RB*,与遗传性 *RB* 患者相比,治疗效果和预后不佳^[24]。此外,*MYCN* 驱动的 *RB* 亚型表现出不同的临床特征和分子特征,该亚型的分子特征为 DNA 低甲基化,且参与蛋白质合成的相关基因呈现高表达状态^[25],这些特征为肿瘤的个性化治疗提供了方向,通过靶向治疗,或许可以改变患者的预后和生存率^[26]。*TP53* 编码的 *p53* 蛋白

在细胞调控、DNA 修复和细胞凋亡中发挥关键作用。p53 和 pRB 可以相互调节, pRB 在 p53 激活引起的生长停滞和细胞凋亡中起着重要作用, pRB 功能缺失会提高细胞对 p53 依赖性凋亡的敏感性, 最终促使 TP53 基因失活^[27]。在 RB 组织和细胞中, PRMT1 的表达水平明显增加, 通过靶向 p53/p21/CDC2/Cyclin B 通路介导 RB 细胞的生长和周期进程, 并且敲除 PRMT1 能够抑制细胞增殖^[28]。在视网膜发育过程中, RB1 基因缺失会引起 Arf、MDM2、MDMX 和 p53 介导的肿瘤监视通路的激活, 缺乏 RB1 的视网膜母细胞经历 p53 介导的细胞凋亡并退出细胞周期, 随后 MDMX 基因和 MDMX 蛋白的表达增加, 并作为抑制 RB1 缺失导致的视网膜母细胞中 p53 应答的机制^[29]。MDM2、MDM4 具有降解 p53 和抑制 TP53 基因转录活性的作用, 65% 的 RB 患者的 MDM4 基因表现为扩增和过度表达, 并与 P53 表达呈负相关^[30]。在视锥前体细胞中 p130 表达水平较高, 而 p107 表达水平较低, p130 可能具有作为肿瘤抑制基因阻止细胞增殖的作用, p107 则可能具有癌基因的作用^[31]。相关肿瘤模型发现, RB1 敲低会导致 p130 的表达下降, 引起细胞的过度增殖, 诱导 RB 的发生, 说明 p130 可能是除 RB1 基因外, 导致 RB 形成的第二个驱动突变基因^[32]。

2.2 信号通路 RB 的发生和发展涉及多个信号通路的异常调控, 典型的信号通路包括 RB/E2F 通路、WNT 通路、PI3K/AKT 以及 MAPK 通路等, 这些通路参与了细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等过程^[5]。与正常视网膜组织相比, RB 组织中的 PIK3CA 和 AKT1 的 mRNA 平均表达水平显著升高, 表明 PI3K/AKT 通路在 RB 中存在失调, PI3K/AKT 通路的过度激活可能增强了肿瘤细胞的生存能力和侵袭性, 与肿瘤细胞的增殖和化疗耐药性密切相关^[33]。p38-MAPK 信号通路已被证实与炎症反应、细胞分化及肿瘤进展密切相关, 抑制 p38-MAPK 通路可降低肿瘤细胞的侵袭能力, TRIM59 基因通过 p38-MAPK 通路参与了 RB 的功能调控^[34]。lncRNA LOXL1-AS1 在 RB 组织和细胞中呈过表达状态, 调控 MAPK 信号通路促进 RB 的增殖、侵袭并抑制细胞凋亡^[35]。经转录因子 Sp1 激活的 lncRNA00152 可通过调控 miRNA-30d/SOX9/ZEB2 信号通路诱导 RB 细胞发生上皮-间质转化, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[36]。RB 患者肿瘤组织中的 WNT 通路被抑制, 重新激活 WNT 通路后细胞周期停滞, 可以显著降低肿瘤组织的增殖和生存能力^[37]。通过深入理解这些信号通路的调控机制, 可以为 RB 的生物标志物筛选和靶向治疗提供重要依据。

2.3 发病机制 RB 的发病机制包括多种表观遗传学的改变, 如 DNA 甲基化、RNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑等, 这些表观遗传学改变可遗传性地影响蛋白质编码基因和非编码 RNA 的表达, 并参与 DNA 的损伤修复、基因转录调控和控制细胞周期等过程, 并在 RB1 基因功能失活中起重要作用^[38]。有研究发现, RB 患者的 RB1 基因存在高度甲基化现象, DNA 甲基化不仅在抑癌基因沉默中起作用, 同时也参与原癌基因的激活^[39]。组蛋白修饰在癌症的发生发展中起着至关重要的作用, 尤其是组蛋白赖氨酸甲基化, 例如组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸残基的三甲基化, 它与发育调控的基因沉默、癌症的发生发展密切相关^[40]。蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine

methyltransferase 5, PRMT5) 能促进血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 启动子区域的组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化修饰, 从而激活 VEGFA 的基因表达, 敲低 PRMT5 可抑制 VEGFA 的转录, 延缓 RB 的进展^[41]。

环状 RNA (circular RNA, circRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) 等非编码 RNA 在 RB 中的功能逐渐受到重视, 它们可能通过调控基因表达在肿瘤发生和发展中发挥重要作用。研究发现, 多种 circRNA 在 RB 中异常表达, 可能作为促癌或抑癌因子调控 RB 细胞的增殖、凋亡及迁移等过程^[42], 沉默 circCSPP1 可上调 miR-642a-5p 的表达, 抑制 Y-79 细胞的生物学行为, 提示 circCSPP1 可能成为 RB 靶向治疗的潜在靶点^[43]。miRNA 作为一种非编码小 RNA, 通过多种细胞和分子途径的靶向序列参与生物过程, 例如 miRNA-494、miRNA-433 和 miRNA-106b 等通过调控蛋白质编码基因参与 RB 的发生和发展, 调控 RB 细胞的增殖和转移等过程, 发挥致癌或抑癌的功能^[44]。

在某些散发性的 RB 患者中, 环境和生活方式因素对 RB 的发生可能具有显著影响, 某些环境因素如暴露于某些致癌物质 (化学污染物和辐射等)、产前接触农药、长期接触苯和重金属等物质可能会导致 DNA 损伤, 增加 RB 的风险^[45]。环境中的氧化应激和炎症反应也被认为是 RB 发生的关键因素^[46]。

RB 的发生并非单一基因或通路异常的结果, 而是基因突变启动-表观修饰调控-信号通路异常-生物学行为异常的级联反应过程, 各层级相互协同, 最终导致视锥前体细胞异常增殖和恶性转化, 新生血管形成及微环境重塑, 肿瘤细胞迁移和侵袭能力增强^[47-48]。

3 lncRNA 与 RB

近年来, lncRNA 在 RB 发生发展中的作用逐渐受到关注, 其通过基因组印迹、组蛋白修饰、染色质重塑和细胞周期调控等方式调节细胞的增殖、分化、迁移和侵袭等过程, 如 BANCER、AFAP1-AS1、PlncRNA-1、XIST、HOTAIR、PANDAR 等 lncRNA 可促进 RB 的进展和转移, 而 MEG3、MT1JP 和 H19 等 lncRNA 具有抑制肿瘤的作用^[49]。有研究显示, 与健康对照组相比, RB 患者血浆中的 lncRNA NKILA 表达下调, lncRNA XIST 表达上调, 两者呈负相关。lncRNA NKILA 过表达导致 RB 细胞的增殖、迁移和侵袭率降低, lncRNA XIST 过表达则与之相反^[50]。lncRNA MEG3 在 RB 组织中低表达, 与肿瘤的侵袭性和 WNT 信号通路活性密切相关, 通过 GSK-3 β 促进 β -连环蛋白的降解, 继而抑制 WNT 信号通路活性, 最终有效阻断 RB 细胞的侵袭与转移进程^[51]。lncRNA HOTAIR 在 RB 细胞中的表达水平与正常视网膜细胞相比显著升高, lncRNA HOTAIR 通过竞争性结合 miRNA-20b-5p 上调 RRM2 基因的表达, 进而激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进 RB 细胞增殖并抑制其凋亡^[52]。lncRNA ADPGK-AS1 可通过调控 miR-200b-5p 的表达促进 RB 细胞的增殖和克隆, 抑制 lncRNA ADPGK-AS1 可促进 RB 细胞凋亡^[53]。lncRNAZFPM2-AS1 通过靶向调控 miRNA-515 进而调控下游基因 HOXA1 的表达, 最终促进 RB 的发生发展^[54]。综上, 参与 RB 调控的 lncRNA 可分为促癌型和抑癌型两大类, 其作用机制存在显著差异且靶向的信号通路具有特异性 (图 1)。

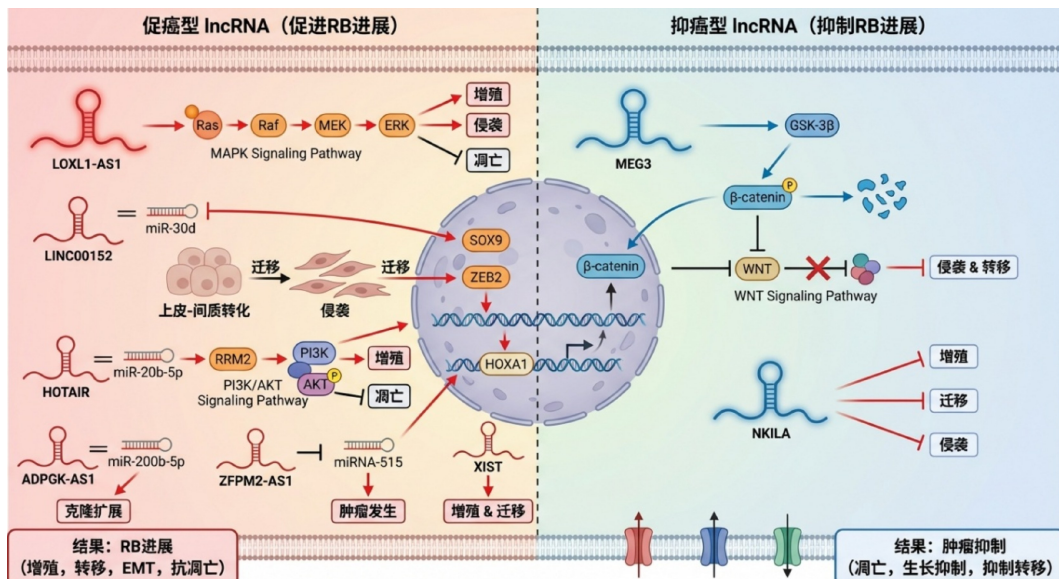


图1 RB部分lncRNA作用的分子机制示意图。

长链基因间非编码RNA (long intergenic non-coding RNA, lincRNA) 是lincRNA家族中非常重要和常见的一类,在多种肿瘤中表现出重要的生物学功能,主要作用为调节细胞代谢、促进肿瘤细胞的生长和转移以及恶性表型的表达^[55]。研究表明,lincRNA-ROR是RB细胞转移的关键促进分子,在RB组织中显著上调,其过度表达与视神经侵犯、淋巴结或远处转移及复发相关,lincRNA-ROR通过竞争性结合内源性miRNA-32-5p调控NOTCH信号通路活性,进而调控上皮-间质转化进程^[56]。其他lincRNA如linc00858对包括RB在内的至少10种癌症具有促癌作用,通过调节多种miRNA,影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡,并且参与了MAPK和TGF- β 信号通路的调节^[57]。linc00488在RB组织及细胞中表达显著上调,通过结合miRNA-30a-5p调控EPHB2基因的表达,诱导RB的发生,敲低linc00488可抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为^[58]。

目前关于linc00842在RB中的研究尚处于初步阶段,linc00842已被证实在胰腺导管细胞癌中的表达显著上调,其通过调控PGC-1 α 影响细胞代谢过程,包括抑制氧化代谢和促进合成代谢,增强了肿瘤细胞的恶性表达,这种代谢重塑表明linc00842不仅促进肿瘤细胞的快速增殖,还可能通过影响肿瘤微环境促进肿瘤的生长和转移,在小鼠模型中,降低linc00842水平或抑制脂肪酸合酶活性,能显著抑制肿瘤生长和侵袭性^[59]。linc00842还可与miRNA-214结合,参与调节细胞应激反应和细胞凋亡^[60]。基于linc00842在其他肿瘤中已验证的促癌作用,推测其在RB中可能具有类似的致癌潜能,由于RB细胞存在显著的代谢异质性,而linc00842被证实能通过调控PGC-1 α 影响细胞代谢,所以linc00842可能在RB中发挥类似作用,通过影响RB细胞的能量代谢途径促进其生长和异常增殖。肿瘤微环境由肿瘤细胞及其周围的基质细胞、免疫细胞、血管和细胞外基质组成,这些成分共同作用,影响肿瘤的生长和转移,RB肿瘤内部也存在着复杂的微环境,linc00842在胰腺导管细胞癌中能被高糖诱导^[59],提示其可能受到肿瘤微环境中某些信号的影响,如血糖水平、细胞受体蛋白数量以及其他代谢物浓度,进而影响RB的进

展。目前尚缺乏有力的证据表明linc00842在RB的发生和发展中起着确切的、经实验验证的关键作用,未来的研究应进一步探讨linc00842在RB中的具体分子机制,以期对疾病的诊疗提供新的思路和策略以及在调控细胞增殖和抑制肿瘤生长方面取得新的突破。

4 RB的治疗方法

RB的传统治疗方法主要包括手术、化疗和放疗。治疗方案的选择通常取决于肿瘤的大小、数量、位置、分期和有无处转移等,尽管这些方法在一定程度上提高了患者的生存率,但在临床实践中仍面临着许多挑战和局限性(表1)。目前的治疗目标不仅是保住患者的生命,更要尽可能保住眼球、改善视力以及提高预后质量。

对于肿瘤较小的患者,局部治疗如激光光凝治疗、经瞳孔温热疗法和冷冻治疗等可直接作用于肿瘤本身,创伤较小,是保眼治疗的核心方法。而眼球摘除术等手术治疗,主要应用于肿瘤晚期其他保眼治疗失败、视力挽救无望的患者,这种方法虽然可以有效去除肿瘤,但可能带来严重的生理和心理影响,如患侧视力完全丧失、面部骨骼发育不对称和外观形象改变带来的心理问题等。

化疗主要包括全身化疗和局部化疗,常用药物如卡铂、依托泊苷、长春新碱和环磷酰胺等,这些药物已被证实能有效缩小肿瘤并延缓其进展^[61]。但化疗也会带来许多副作用,如恶心、呕吐和免疫系统抑制,增加感染的风险,部分患者还可能出现多药耐药性。全身化疗包括传统静脉化疗和节律性化疗,传统静脉化疗的主要目的是缩小肿瘤体积,同时消除玻璃体和视网膜下的种植灶,而节律性化疗主要是抑制肿瘤血管的生成,而非直接杀死细胞。目前,RB的局部化疗取得了重大进展,局部给药能增强眼内药物浓度并减少全身副作用,主要术式有眼动脉灌注化疗(intra-arterial chemotherapy, IAC)和玻璃体腔注射化疗(intravitreal chemotherapy, IVtC)。IAC已被证实在治疗晚期RB的同时不影响患者的生存率,在最大限度降低眼球摘除需求的同时,显著提高了患者的生存质量,已成为国际上治疗晚期RB的一线选择,尤其适用于单眼患病或双眼患病中病情较重一眼的治疗^[62]。IVtC作为一种靶向治疗方式,能将药物浓度最高效地输送至玻璃体腔内,最

表1 RB的主要治疗方式

治疗方式	常用治疗技术	适应证	优点	缺点
局部保眼治疗	激光光凝、经瞳孔温热疗法、冷冻治疗等	早期、小体积、局限型RB	微创、保眼、恢复快	适应证有限、操作精度要求高
手术治疗	眼球摘除术	晚期RB、保眼失败、视力无望	彻底清除肿瘤、降低转移风险	永久失明、面部发育及心理影响
全身化疗	传统静脉化疗、节律性化疗	中晚期RB、伴种植灶或血管抑制需求	肿瘤减容、药物成熟	全身毒性大、易耐药
局部化疗	IAC	晚期RB、单眼或重症患眼	眼内药物浓度高、全身副作用低	有创操作、费用较高
	IVitC	难治性RB、玻璃体种植	靶向性强、系统毒性低	眼内损伤风险、需多次注射
放疗	质子放疗等	复发或残留RB、挽救治疗	精准控瘤、局部疗效佳	儿童长期副作用显著
靶向治疗	VCN-01、抗GD2单抗等	化疗耐药或高危RB	靶向性强、具转化潜力	多处于早期临床阶段
基因治疗	rAAV2-RB1、纳米递送系统等	RB1缺陷或耐药RB	针对病因、实验疗效明确	研究阶段、成本较高

大限度地降低全身药物浓度,近年来已成为治疗难治性或持续性RB玻璃体种植的有效方案^[63]。

在放疗方面,虽然现代技术如质子治疗可以提供更精准的照射,治疗效果较好,但由于对儿童有显著的长期副作用,如面部发育畸形、诱发第二恶性肿瘤、听力损伤和认知障碍等,这些不良反应使得患者的生活质量显著下降^[64],因此化疗现在已较少作为首选,通常作为挽救性治疗使用。虽然手术、化疗和放疗已被广泛应用于RB的治疗,但其疗效和安全性仍需进一步改进和优化,以提高患者的生存率和预后质量。

随着对RB发病机制的深入理解,靶向治疗、免疫治疗和基因治疗等方式逐渐受到重视。靶向治疗的核心在于针对特定的分子靶点,特别是与RB的发生发展相关的基因和信号通路。研究发现,溶瘤腺病毒VCN-01与RB1信号通路相关,其对化疗耐药性RB能产生靶向治疗作用,具有显著抗肿瘤活性、肿瘤选择性、安全性及临床转化潜力。在RB小鼠模型中,与标准化疗相比,通过向玻璃体内注射VCN-01可诱导肿瘤细胞坏死,显著提高存活率并阻止远处转移^[65]。双唾液酸神经节苷脂GD2是一种在RB细胞表面表达的鞘磷脂,目前用于高危RB治疗的抗GD2单克隆抗体(达妥昔单抗)在改善患者预后方面展现显著疗效,嵌合抗原受体T细胞疗法、GD2疫苗及纳米颗粒技术等也成为RB的潜在治疗手段^[66]。基因治疗是肿瘤学研究的热点内容,目前多种抗肿瘤药物已能通过纳米递送系统实现高效运输,有效地将抗癌药物递送至肿瘤部位,增强药物的生物利用度,减少对正常组织的损害,非病毒纳米颗粒、脂质基纳米粒、聚合物纳米粒和金纳米粒等不同纳米制剂在RB的基因治疗中展现出显著优势^[67]。靶向RB1的基因治疗是治疗RB的有效策略,为了恢复RB1蛋白功能,有研究构建了可表达RB1蛋白的重组腺相关病毒2型(recombinant adeno-associated virus 2, rAAV2),并将其注入RB小鼠的玻璃体腔中,发现肿瘤的生长受到了抑制,在体外实验中,rAAV2-RB1在患者来源的RB细胞中也能有效表达^[68]。

5 总结与展望

RB是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,具有显著的遗传倾向,其发生和发展是一个复杂的过程,涉及多种基因和信号通路的改变,预后与诊断和治疗的早晚相关。近年来,随着研究的开展,相关基因和信号通路的发现及肿瘤生物学功能的分析为揭示其发病机制提供了新的视角。RB1、MYCN和TP53等基因及多条信号通路的异常在肿瘤的发展中起着关键作用,此外,非编码RNA作为调控基因表达的重要分子,也参与了RB的发生和发展。目前除了传统的治疗方法之外,多种新型治疗方式如靶向治疗、免疫治疗和基因治疗等为RB患者带来了新的希望,未来的研究应进一步优化这些治疗策略,探索新的生物标志物和治疗靶点,以实现更好的临床疗效,提高患者的生存质量。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刁启航初稿撰写,文章修改;李双秀、徐鑫彦、高荣玉文献检索,文章讨论;付梦军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1:15021.
- [2] Pallavi R, Soni BL, Jha GK, et al. Tumor heterogeneity in retinoblastoma: a literature review. Cancer Metastasis Rev, 2025, 44(2):46.
- [3] Roohollahi K, de Jong Y, van Mil SE, et al. High-level MYCN⁺ Amplified RB1-proficient retinoblastoma tumors retain distinct molecular signatures. Ophthalmol Sci, 2022, 2(3):100188.
- [4] Kurian DE, Kaliki S, Shields CL, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification systems. Ophthalmol Retina, 2025, 9(8):787-797.
- [5] Byroju VV, Nadukkandy AS, Cordani M, et al. Retinoblastoma: present scenario and future challenges. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):226.
- [6] de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2014, 15(10):

- 1157-1167.
- [7] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*, 2012,379(9824):1436-1446.
- [8] Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, et al. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*, 2020,6(5):685-695.
- [9] Zhang SQ, Huang GX, Li X, et al. Global, regional and national retinoblastoma burden in children under 10 years of age from 1990 to 2021: Trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*, 2025,20(7):e0327832.
- [10] Luo YX, Zhou CD, He FL, et al. Contemporary update of retinoblastoma in China: three-decade changes in epidemiology, clinical features, treatments, and outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2022, 236: 193-203.
- [11] 祝源, 陈奕嘉, 周家林, 等. 中国视网膜母细胞瘤疾病流行及负担分析. *眼科新进展*, 2025,45(5):359-364.
- [12] Tomar AS, Finger PT, Gallie B, et al. Global retinoblastoma treatment outcomes. *Ophthalmology*, 2021,128(5):740-753.
- [13] 刘睿, 褚仁远. 从视锥细胞到脑—色觉形成的神经通路. *国际眼科纵览*, 2006,30(6):364-367.
- [14] Liu J, Ottaviani D, Sefta M, et al. A high-risk retinoblastoma subtype with stemness features, dedifferentiated cone states and neuronal/ganglion cell gene expression. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5578.
- [15] Cobrinik D. Retinoblastoma origins and destinations. *N Engl J Med*, 2024,390(15):1408-1419.
- [16] Zhang Y, Zhou L, Wang S, et al. Exploration of retinoblastoma pathogenesis with bioinformatics. *Transl Cancer Res TCR*, 2021,10(7): 3527-3537.
- [17] Mendonça V, Evangelista AC, P Matta B, et al. Molecular alterations in retinoblastoma beyond RB1. *Exp Eye Res*, 2021, 211:108753.
- [18] Field MG, Kuznetsoff JN, Zhang MG, et al. RB1 loss triggers dependence on ESRRG in retinoblastoma. *Sci Adv*, 2022, 8(33): eabm8466.
- [19] Francis JH, Richards AL, Mandelker DL, et al. Molecular changes in retinoblastoma beyond RB1: findings from next-generation sequencing. *Cancers*, 2021,13(1):149.
- [20] Zschoche M, Skosyrski S, Babst N, et al. Islet co-expression of CD133 and ABCB5 in human retinoblastoma specimens. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2023,240(7):878-886.
- [21] Luo YX, He MJ, Yang J, et al. A novel MYCN-YTHDF1 cascade contributes to retinoblastoma tumor growth by eliciting m6A-dependent activation of multiple oncogenes. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 2138-2151.
- [22] Peeler CE, Gonzalez E. Retinoblastoma. *N Engl J Med*, 2022, 386(25):2412.
- [23] Bielefeld C, Hugo T, Sievers N, et al. Definition of parameters and thresholds to detect MYCN amplification in retinoblastomas. *Virchows Arch*, 2025[Online ahead of print]
- [24] Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*, 2013,14(4):327-334.
- [25] Ryl T, Afanasyeva E, Hartmann T, et al. A MYCN-driven de-differentiation profile identifies a subgroup of aggressive retinoblastoma. *Commun Biol*, 2024,7(1):919.
- [26] Balaji S, Rao A, Saraswathi KK, et al. Focused cancer pathway analysis revealed unique therapeutic targets in retinoblastoma. *Med Oncol*, 2024,41(7):168.
- [27] Godefroy N, Lemaire C, Mignotte B, et al. p53 and Retinoblastoma protein (pRb): a complex network of interactions. *Apoptosis*, 2006,11(5):659-661.
- [28] Zhang YY, Mao LB, Jiang AL, et al. PRMT1 mediates the proliferation of Y79 retinoblastoma cells by regulating the p53/p21/CDC2/cyclin B pathway. *Exp Eye Res*, 2024,247:110040.
- [29] Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature*, 2006,444(7115):61-66.
- [30] 余天, 陈长征, 邢怡桥. 视网膜母细胞瘤相关基因研究进展. *中华实验眼科杂志*, 2017,35(8):756-760.
- [31] Xu XL, Singh HP, Wang L, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. *Nature*, 2014, 514(7522): 385-388.
- [32] 车虹昱, 王祥, 杨春华, 等. 视网膜母细胞瘤发生机制和肿瘤模型研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2022,44(9):1786-1794.
- [33] Cohen Y, Merhavi-Shoham E, Avraham-Lubin BCR, et al. PI3K/Akt pathway mutations in retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(11):5054-5056.
- [34] Wu C, Shang XQ, You ZP, et al. TRIM59 promotes retinoblastoma progression by activating the p38-MAPK signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(10):2.
- [35] Wu WQ, Zhang YY, Xu CX, et al. LncRNA LOXL1-AS1 promotes proliferation and invasion and inhibits apoptosis in retinoblastoma by regulating the MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 2024,479(4):1011-1022.
- [36] Gao YL, Luo XL, Zhang J. Sp1-mediated up-regulation of lnc00152 promotes invasion and metastasis of retinoblastoma cells via the miR-30d/SOX9/ZEB2 pathway. *Cell Oncol*, 2021,44(1):61-76.
- [37] 杨静, 李筱荣, 张晓敏. Wnt 信号传导通路在视网膜发育及视网膜疾病中的作用及其机制. *中华实验眼科杂志*, 2019,37(2): 144-148.
- [38] 周园, 李才锐. 视网膜母细胞瘤表观遗传学机制的研究进展. *中华眼底病杂志*, 2025,41(7):566-571.
- [39] Chai PW, Jia RB, Li YY, et al. Regulation of epigenetic homeostasis in uveal melanoma and retinoblastoma. *Prog Retin Eye Res*, 2022,89:101030.
- [40] Zhang YY, Wu WQ, Xu CX, et al. Antitumoral potential of the histone demethylase inhibitor GSK-J4 in retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(2):34.
- [41] Jiang Y, Zheng GY, Sun XT. PRMT5 promotes retinoblastoma development. *Hum Cell*, 2023,36(1):329-341.
- [42] 魏朋雪, 梁佳, 王世静, 等. 环状 RNA 在视网膜母细胞瘤的研究进展. *中华眼底病杂志*, 2024,40(6):478-484.
- [43] 王瑜瑾, 王媛, 宁丞君. circCSPP1 通过调控 miR-642a-5p 表达对人视网膜母细胞瘤 Y-79 细胞增殖、迁移、侵袭的影响. *眼科新进展*, 2025,45(6):452-456,462.
- [44] 吴沙, 邹梦怡, 廖洪斐. miRNA 在视网膜母细胞瘤中的作用研究进展. *眼科新进展*, 2022,42(1):71-74.
- [45] Thompson S, Ritz B, Cockburn M, et al. Prenatal ambient pesticide exposure and childhood retinoblastoma. *Int J Hyg Environ Health*, 2022,245:114025.
- [46] Wan T, Fu MY, Wu Z, et al. Advances in the role of autophagy in the development of retinoblastoma (Review). *Oncol Lett*, 2021,22(2): 632.
- [47] Chen SL, Chen X, Luo Q, et al. Retinoblastoma cell-derived exosomes promote angiogenesis of human vesicle endothelial cells through microRNA-92a-3p. *Cell Death Dis*, 2021,12(7):695.
- [48] Zhou M, Tang JL, Fan JY, et al. Recent progress in retinoblastoma: Pathogenesis, presentation, diagnosis and management. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2024,13(2):100058.
- [49] Nasrolahi A, Azizidoost S, Radoszkiewicz K, et al. Long non-

coding RNAs involved in retinoblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1):401-421.

[50] Lyu XM, Ma YQ, Wu F, et al. LncRNA NKILA inhibits retinoblastoma by downregulating lncRNA XIST. *Curr Eye Res*, 2019, 44(9):975-979.

[51] Gao Y, Chen X, Zhang J. LncRNA MEG3 inhibits retinoblastoma invasion and metastasis by inducing β -catenin degradation. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(7):3111-3127.

[52] Fu K, Zhang K, Zhang XY. LncRNA HOTAIR facilitates proliferation and represses apoptosis of retinoblastoma cells through the miR-20b-5p/RRM2/PI3K/AKT axis. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):119.

[53] 邢枫, 李永明, 高明敏. 长链非编码 RNA 二磷酸腺苷依赖的葡萄糖激酶反义 RNA1 通过靶向 miR-200b-5p 促进视网膜母细胞瘤细胞增殖抑制凋亡. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3):230-237.

[54] Lyv X, Wu F, Zhang H, et al. Long noncoding RNA ZFPM2-AS1 knockdown restrains the development of retinoblastoma by modulating the microRNA-515/HOXA1/wnt/ β -catenin axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(6):41.

[55] Park EG, Pyo SJ, Cui YX, et al. Tumor immune microenvironment lncRNAs. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1):bbab504.

[56] Gao YL, Luo XL, Zhang J. LincRNA-ROR is activated by H3K27 acetylation and induces EMT in retinoblastoma by acting as a sponge of miR-32 to activate the Notch signaling pathway. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1-2):42-54.

[57] Zhang QD, Zhong CM, Duan SW. The tumorigenic function of LINC00858 in cancer. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112235.

[58] Cui XH, Liang TY, Ji XD, et al. LINC00488 induces tumorigenicity in retinoblastoma by regulating microRNA-30a-5p/EPHB2 axis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 31(3):506-514.

[59] Huang XD, Pan L, Zuo ZX, et al. LINC00842 inactivates transcription co-regulator PGC-1 α to promote pancreatic cancer malignancy through metabolic remodelling. *Nat Commun*, 2021, 12:3830.

[60] Wen J, Zhang W, Shi LX, et al. Amiodarone-drove XBP1s aggravates endoplasmic reticulum stress and apoptosis in Hashimoto's thyroiditis through regulating LINC00842/miR-214/FASL axis. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113:109298.

[61] Yang J, Li YY, Zong CY, et al. Xanthatin selectively targets retinoblastoma by inhibiting the PLK1-mediated cell cycle. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(15):11.

[62] Carnevale JA, Goldberg J, Kocharian G, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *J NeuroIntervent Surg*, 2023, 15(3):303-304.

[63] Raval V, Bowen RC, Soto H, et al. Chemotherapy for retinoblastoma: impact of intravitreal chemotherapy. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021, 10(2):200-202.

[64] Russo E, Spallarossa A, Tasso B, et al. Nanotechnology for pediatric retinoblastoma therapy. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9):1087.

[65] Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *Sci Transl Med*, 2019, 11(476):eaat9321.

[66] Zhang XL, You WL, Wang YT, et al. Prospects of anti-GD2 immunotherapy for retinoblastoma. *Front Immunol*, 2024, 15:1499700.

[67] Mandal M, Banerjee I, Mandal M. Nanoparticle-mediated gene therapy as a novel strategy for the treatment of retinoblastoma. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 220:112899.

[68] Shi HH, He XY, Yang Z, et al. The use of rAAV2-RB1-mediated gene therapy in retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(15):31.