

视网膜色素变性的实验研究进展

蒋鹏飞¹, 彭俊^{2,3}, 欧晨¹, 姚震¹, 田野¹, 王英¹, 彭清华^{1,2,3}

引用: 蒋鹏飞, 彭俊, 欧晨, 等. 视网膜色素变性的实验研究进展. 国际眼科杂志 2020; 20(6): 970-973

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81804150); 中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目 (No. 2017TP1018); 长沙市科技计划项目 (No. K1501014-31, kc1704005); 国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目 (No. ZK1801YK015); 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科; 湖南省中医药防治眼耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心; 中医药防治眼病与视功能保护湖南省工程研究中心, 湖南省研究生科研创新项目 (No. CX2018B497); 湖南省自然科学基金资助项目 (No. 2019JJ40226); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (No. 16K065); 湖南中医药大学研究生创新课题 (No. 2018CX40)

作者单位: ¹(410208) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学; ²(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院眼科; ³(410208) 中国湖南省长沙市, 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室

作者简介: 蒋鹏飞, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治眼底病。

通讯作者: 彭清华, 男, 二级教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治眼底病、青光眼、眼表疾病. pqh410007@126.com

收稿日期: 2019-09-03 修回日期: 2020-04-29

摘要

视网膜色素变性是一种遗传性眼病, 遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传及性连锁隐性遗传等, 目前已知的突变位点超过 3000 个, 造成本病临床治疗困难。眼科学者致力于探索视网膜色素变性的治疗方式, 进行了大量实验研究, 主要有药物治疗、细胞移植、基因治疗等治疗方式。药物治疗包括中药、抗氧化剂、抗凋亡剂、神经营养因子等, 与其它治疗方式相比, 无侵入性, 且方便价廉, 但其作用机制尚需更深入的研究。细胞移植被认为是治疗视网膜色素变性的有效方法, 但有可能引起视网膜前膜及黄斑皱褶。基因治疗虽然存在一定的局限性, 但随着基因编辑技术和新型基因递送载体的发展, 未来会成为视网膜色素变性最有希望的治疗方式之一。本文对近年来视网膜色素变性的实验研究进行了综述与展望。

关键词: 视网膜色素变性; 实验研究; 视网膜移植; 基因治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.09

Progress in experimental research of retinitis pigmentosa

Peng - Fei Jiang¹, Jun Peng^{2,3}, Chen Ou¹, Zhen Yao¹, Ye Tian¹, Ying Wang¹, Qing-Hua Peng^{1,2,3}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China

(No. 81804150); Construction of Hunan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of ENT diseases (No. 2017TP1018); Changsha Science and Technology Planning Project (No. K1501014 - 31, kc1704005); Chinese Medicine Ophthalmology Key Subject Construction Project of the Administration of Traditional Chinese Medicine (No. ZK1801YK015); Hunan University of Chinese Medicine First-class Construction Subject of Chinese Medicine; Hunan Engineering Technology Research Center for the Prevention and Treatment of Otorhinolaryngologic Diseases and Protection of Visual Function with Chinese Medicine; Chinese Medicine Prevention and Treatment of Eye Diseases and Visual Function Protection Hunan Engineering Research Center, Hunan Postgraduate Research and Innovation Project (No. CX2018B497); Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2019JJ40226); Open Fund Project of the Innovation Platform of Hunan Provincial Department of Education (No. 16K065); Postgraduate Innovation Project of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (No. 2018CX40)

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China; ³Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases in Hunan Province, Changsha 410208, Hunan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China; Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases in Hunan Province, Changsha 410208, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received: 2019-09-03 Accepted: 2020-04-29

Abstract

• Retinitis pigmentosa is an inherited eye disease. The inheritance methods include autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance, and sex-linked recessive inheritance. Currently, there are more than 3,000 mutation sites, which makes clinical treatment of this disease difficult. Ophthalmologists are committed to exploring the treatment of retinitis pigmentosa, and have conducted a large number of experimental studies, mainly including drug treatment, cell transplantation, gene therapy, etc. Drug therapy includes traditional Chinese medicine, antioxidants, anti-apoptotic agents, neurotrophic factors, etc. Compared with other treatment methods, it is non-invasive and convenient and cheap, but its mechanism of action needs further research. Cell transplantation is considered an effective method for the

treatment of retinitis pigmentosa, but it may cause preretinal membrane and macular folds. Although gene therapy has certain limitations, with the development of gene editing technology and new gene delivery vectors, it will become one of the most promising treatments for retinitis pigmentosa in the future. This article reviews and prospects the recent experimental research on retinitis pigmentosa.

• **KEYWORDS:** retinitis pigmentosa; experimental study; retinal transplantation; gene therapy

Citation: Jiang PF, Peng J, Ou C, et al. Progress in experimental research of retinitis pigmentosa. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):970-973

0 引言

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种遗传性视网膜病,遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传及性连锁隐性遗传等,其特征是双眼发病,慢性进行性视力损害并伴有眼底色素变化^[1]。影响全世界约250万人,我国人群发病率约为1/4000,男女比例约3:2^[2]。其特征在于视杆细胞和视锥细胞的逐渐丧失,由此导致严重的视觉功能障碍和双眼最终失明。除了来自约70个基因的超过3000个基因突变点之外,已经报道了RP与其他类型的视网膜营养不良的广泛遗传重叠^[3]。这种遗传病理生理学的多样性使得治疗极具挑战性。虽然已经使用各种药理学试剂(神经营养因子、抗氧化剂和抗凋亡剂)进行了尝试治疗,但大多数并未针对RP的根本原因,并且其临床疗效尚未得到明确证实^[4]。目前正在进行或已完成的临床试验中RP的治疗包括基因治疗、细胞治疗和视网膜假体等^[5]。眼科学者对视网膜色素变性进行了大量实验研究,取得了一定进展,本文对近年来视网膜色素变性的实验研究进行了综述,并对其未来研究方向进行了展望。

1 药物治疗

1.1 中药 RP的特征在于视杆细胞的死亡,随后是视锥细胞的死亡,逐渐导致部分或完全失明。所有能延缓视网膜感光细胞死亡的药物均能在一定程度上治疗RP。对4、12、24周龄的视网膜色素变性小鼠灌胃中药复方夜明颗粒(由熟地10g,枸杞子10g,黄芪15g,丹参15g,当归10g,制首乌10g,山萸肉10g,灵芝6g,白芍10g,枳壳6g等组成),给药28d后发现不同周龄的视网膜色素变性小鼠视网膜光感受器细胞层数均多于空白组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),说明夜明颗粒能延缓视网膜感光细胞死亡^[6]。视网膜色素变性皇家外科学院(Royal College Surgeons, RCS)大鼠是一种较成熟的视网膜退化的动物模型,与人类RP有许多相似之处^[7]。对RCS大鼠灌胃中药复方益气明目丸(由党参10g,黄芪15g,白术10g,菟丝子15g,山药10g,茯苓10g,黄精15g,北柴胡10g,葛根10g,丹参15g,当归10g等组成)悬浊溶液,30d后,HE染色观察RCS大鼠视网膜组织结构,免疫组织化学染色法检测各组视网膜组织中Bax、Caspase-3表达,Western Blot法测定各组视网膜组织中Bax、Caspase-3蛋白相对表达水平。结果发现益气明目丸组大鼠视网膜厚度明显较模型组大鼠视网膜增厚,光感受器细胞核数目较模型组多,且益气明

目丸组大鼠视网膜组织结构较模型组清晰;益气明目丸组视网膜凋亡因子Bax、Caspase-3平均光密度值均较模型组减少($P<0.01$)^[8-9],说明益气明目丸可有效缓解视网膜感光细胞的凋亡,从而对RP起到治疗作用。

夜明颗粒与益气明目丸均含有中药丹参,宋厚盼等^[10]基于网络药理学和生物信息学方法分析了丹参治疗RP的分子机制,筛选丹参的入血活性成分和作用靶点,得到与丹参相关的化学成分202个,筛得活性成分65个,其中入血活性成分13个,包括隐丹参酮、木犀草素、丹参酮IIA等;得到这些成分可能作用的靶点117个;得到85个丹参影响RP病理过程的特征性基因,这些基因主要涉及转录调控、凋亡信号通路调控、DNA核内复制调节等生物学过程^[10-11]。刘家琪等^[12]从实验研究方面证实了中药枸杞子-丹参对RCS大鼠视网膜组织结构有改善作用,还可升高 α B多肽(α B-crystalline, CRYAB)的表达,而CRYAB能抑制凋亡下游基因Caspase-3的激活。

以补肾益精方药液灌胃RCS大鼠,分别于给药7、28d时以TUNEL法检测视网膜感光细胞凋亡情况,与蒸馏水组相比,补肾益精方组视网膜感光细胞凋亡均有所减少($P<0.05$),实时荧光定量PCR显示给药7、28d时补肾益精方组视网膜睫状神经营养因子表达均较蒸馏水组增加($P<0.05$)^[13]。补肾益精方抑制RCS大鼠感光细胞凋亡的作用可能与神经营养因子的增加有关。

1.2 抗氧化剂 视网膜感光细胞是除了脑细胞以外氧耗量最多的细胞,随着RP的进展,视杆细胞死亡,聚集在视网膜的氧无法被消耗,引起视网膜细胞氧化损伤^[14]。Sulforaphane(SFN)已被证实是治疗许多疾病的有效抗氧化剂,视网膜色素变性小鼠和野生型(wild type, WT)小鼠分别用SFN和生理盐水处理,检测其视网膜电图及视网膜细胞凋亡情况,与生理盐水组相比,SFN治疗组视网膜电图a波和b波振幅明显增高,视网膜细胞凋亡基因下调,光感受器细胞死亡率降低^[15]。表明抗氧化剂SFN对视网膜色素变性有一定的治疗效果。

1.3 抗凋亡剂 补体激活被认为可抑制视网膜病变中的神经变性^[16],多种补体成分在人与rd10小鼠中光感受器变性时显著上调,C3表达的增加激活了视网膜小胶质细胞,小胶质细胞可清除凋亡光感受器,如果C3缺乏,会减少凋亡光感受器的小胶质细胞吞噬作用并增加对光感受器的神经胶质细胞神经毒性。CR3是C3激活产物iC3b的小胶质细胞表达的受体,增加其表达可有效减少小胶质细胞神经毒性,增加凋亡感光细胞清除率^[17]。

1.4 神经营养因子 3,4-二羟基苯甲酸甲酯(methyl 3,4-dihydroxybenzoate, MDHB)是一种在体外发挥神经保护作用的小分子,有神经营养作用和减少反应性神经胶质增生的能力,可用于治疗视网膜的退行性疾病,而RP存在视网膜感光细胞的退化,在机制上MDHB可以治疗RP。视网膜色素变性rd10小鼠从出生后第12d直到第26d,每天在rd10小鼠腹膜内注射MDHB或等体积的载体。与未处理的动物相比,MDHB处理显著促进视网膜光感受器存活并保持锥体形态;在MDHB处理的rd10小鼠中,视觉行为和ERG反应也大大增强;MDHB还可抑制rd10小鼠视网膜中小胶质细胞激活和Müller细胞胶质增生;使用拮抗剂ANA-12可以阻断MDHB对光感受器存活和结构的保护作用,证明MDHB确实可用于RP的治疗^[18]。

殷晓贝等^[19]以不同剂量脑源性神经营养因子玻璃体

腔注射治疗 RP 小鼠,发现剂量越高,RP 小鼠视网膜抗凋亡蛋白表达越高。证明神经营养因子对 RP 有治疗作用。在出生 10d 的 RP 小鼠玻璃体腔内注射睫状神经营养因子,在 14、18、22、30d 的视网膜电图 a 波和 b 波波幅均高于空白对照组,说明在玻璃体腔内注射睫状神经营养因子能有效延缓 RP 小鼠视网膜感光细胞的凋亡^[20]。

2 细胞移植

细胞移植是将细胞引入患者眼内产生健康细胞,以期能够替代无功能的细胞并与剩余的视网膜细胞连接。多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs),包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs),在分子上与功能上都具备与体内的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞相同的分化潜能,相较于 PSCs,人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)来源的 RPE 细胞移植更能有效挽救感光细胞^[21]。

视网膜色素变性 GTP 酶调节剂(retinitis pigmentosa GTPase regulator, RPGR)的突变可导致 X 连锁 RP, RPGR 定位于连接纤毛的感光器,未突变的 RPGR 与肌动蛋白的凝溶胶蛋白相互作用并将其激活,凝溶胶蛋白可调节连接纤毛中的肌动蛋白分解,从而促进视紫红质(Rhodopsin, RHO)转运到光感受器外部区域。RPGR 的突变扰乱了这种 RPGR-凝溶胶蛋白相互作用,损害了凝溶胶蛋白的活化。RPGR 和凝溶胶蛋白敲除小鼠均显示光感受器中肌动蛋白聚合和 Rho 错误定位的异常。使用鼠和人诱导的 PSCs 模型可恢复光感受器中肌动蛋白的聚合,最终阻止 RP 的进展^[22]。

3 基因治疗

基因疗法是一种利用病毒或非病毒载体纠正遗传缺陷的治疗策略,有可能通过替换或沉默致病基因来实现最终治疗,隐性遗传或 X 连锁突变的 RP 患者对基因治疗更敏感。对已确定致病基因的 RP 来讲,基因治疗是目前最有潜力的治疗方式。RP 基因治疗的相关研究日益增多,涉及多种 RP 相关基因。其中, RPE65 是恢复视网膜色素上皮中感光细胞功能所必需视觉色素必需酶,目前已鉴定出 60 多种不同的 RPE65 基因突变。在遗传性视网膜疾病基因治疗的许多临床试验中, voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2, Luxturna) 的 3 期临床试验显示对 RPE65 介导的遗传性视网膜疾病有显著疗效,包括 Leber 先天性黑矇和 RP。Luxturna 即将被批准作为第一个眼部基因治疗生物制品^[23]。

导致 RP 的基因突变点较多,近来发现 p75NTR 基因突变可导致 RP,在 rd10 小鼠中,也发现了 p75NTR 基因,与 WT 小鼠相比,在感光细胞死亡峰值之前的早期退化阶段, rd10 小鼠视网膜中 p75NTR 的下游细胞因子 proNGF 水平增加;在光感受器细胞丧失期间, ProNGF 也保持升高。对 rd10 小鼠单次玻璃体内或结膜下注射 p75NTR 的拮抗剂 THX-B,对视网膜感光细胞有神经保护作用^[24]。

在 Rho 中超过 150 种不同的突变均可引起 RP, Rho 突变是常染色体显性遗传 RP 的最常见原因,常染色体隐性遗传 RP 多与 Rho 功能丧失有关。以生长相关蛋白 43 慢病毒载体转染脂肪间充质干细胞可提高视网膜外核层厚度,提高 Rho 蛋白表达,对视网膜色素变性具有较好的作用^[25]。P23H 是 Rho 基因中最常见的突变位点,

CRISPR/Cas9 组分可在视网膜 P23H 基因位点中呈现高频率切割,在 WT 型小鼠中 Rho 等位基因中则不切割,这种特异性破坏 P23H 突变体同时又保留 WT 功能性等位基因的方式有效地减缓了感光细胞变性。同时,该方法在 P23H 基因突变的人感光细胞中也成功翻译^[26-27]。虽然约 45% 的突变 P23H 等位基因在 DNA 水平上被编辑,但相对 RNA 表达在 P23H 突变小鼠中更加灵敏, WT 小鼠 Rho 突变相对 RNA 表达是 P23H 突变小鼠 Rho 相对 RNA 表达的约 2.8 倍。利用 SpCas9 变体和截短 RNA 间隔介导的等位基因特异性敲除方法,可以实现 P23H 突变小鼠中相对 RNA 突变的有效区分,对视网膜感光细胞变性的延迟更加显著^[28]。以基因消融联合基因替换治疗的方式破坏内源性 Rho 基因的表达,治疗后视网膜外核层厚度比单纯 AAV 注射高 17%~36%^[29],基因消融联合基因替换可以治疗由不同 Rho 突变引起的 RP,而不单单针对某一基因突变位点,因此该种治疗方式可用于治疗眼科和其他领域中的多种遗传性疾病。

分离和培养人脐带来源间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUCMSCs),以色素上皮衍生因子(pigment epithelial-derived factor, PEDF)重组慢病毒转染 hUCMSCs,携带 PEDF 基因的重组慢病毒载体,能高效感染 hUCMSCs,感染后的 hUCMSCs 进行传代培养,慢病毒可延长目的基因在细胞内的表达。将 PEDF-hUCMSCs 注射到 RCS 大鼠视网膜下,注射 8wk 后视网膜外核层厚度高于注射 hUCMSCs 组^[30],说明基因治疗较单纯细胞移植有更好的治疗作用。

许多 X 连锁遗传 RP 动物模型中成功地建立了 RPGR 的基因替换腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体, RPGR 富含嘌呤的区域因含有高度重复的核苷酸序列,其固有序列不稳定,常导致病毒载体克隆过程中出现重组错误,给实验带来较大难度。有研究指出^[31],病毒载体中重组错误出现的主要原因是 RPGR 蛋白中的谷氨酰化模式与 WT 变体无法区分。以针对人 X 连锁遗传 RP 的 AAV8 载体是一种优化的基因替代疗法,该载体可一致地产生全长正确的 RPGR 蛋白,通过 AAV8 载体递送并由 Rho 激酶启动子驱动时,密码子优化的 RPGR 在两种 RP 动物模型均表现出较好的疗效,并且有良好的安全性,为临床试验提供了治疗基础。在 GRK1 启动子控制下的 RPGR 突变体狗中使用密码子优化的人 RPGR(hRPGRstb)和 RPGR(hRPGRco)两种基因,可抑制狗视网膜感光细胞的退化,从而保持视力^[32]。

磷酸二酯酶 6- α (phosphodiesterase 6- α , PDE6A) 基因的突变被广泛认为是人视网膜色素变性的原因, AAV-8 的 PDE6A 在 PDE6A 突变狗视网膜中有快速的转基因表达,对 10 只 PDE6A 突变狗进行视网膜下注射,与未治疗的眼睛相比,治疗眼视网膜感光细胞层厚度得以保留,感光细胞也得以存活^[33],但是也存在一些副作用,如视网膜脱离等。多项研究^[34-35]均将人类 RP 的突变基因在动物 RP 中进行了基因增强,以往研究的基因突变动物多为小鼠和大鼠,现在越来越多的基因突变动物为大型动物,如犬类等,结果表明基因增强疗法可提高视网膜感光细胞的存活率,降低视网膜感光细胞死亡速度,从而挽救视力。

4 展望

眼科学者对 RP 进行了大量的实验研究,开发出多种

RP 治疗方法,本文对其进行了一些总结。其中药物治疗与其它治疗方式相比,无侵入性,且方便价廉,如能对药物尤其是中药的作用机制进行更加深入的研究,将有利于研发出效高的新型药物。自体干细胞植入被认为是治疗 RP 的一种有效方法,但也有报道称自体干细胞移植会引起视网膜前膜及黄斑皱褶^[36],因此干细胞移植的安全性仍需进一步实验研究论证。基因治疗虽然存在一定的局限性,如靶基因过于单一,而导致 RP 的突变基因较多;给药方式有侵入性,会有患者眼睛带来损伤;临床疗效不确切等。但随着基因编辑技术和新型基因递送载体的发展,基因治疗在未来会成为 RP 和其他遗传性视网膜疾病最有希望的治疗方式之一,但将实验研究成果运用于临床仍有很长的道路要走。

参考文献

1 Bunel M, Chaudieu G, Hamel C, et al. Natural models for retinitis pigmentosa; progressive retinal atrophy in dog breeds. *Human Gene* 2019;138(5):441-453

2 Hu YS, Song H, Li Y, et al. Whole-exome sequencing identifies novel mutations in genes responsible for retinitis pigmentosa in 2 nonconsanguineous Chinese families. *Int J Ophthalmol* 2019;12(6):915

3 Bocchero U, Tam BM, Chiu CN, et al. Electrophysiological changes during early steps of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(4):933-943

4 Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa; basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res* 2018;63(3):107-131

5 Wang SK, Xue Y, Rana P, et al. Soluble CX3CL1 gene therapy improves cone survival and function in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(20):10140-10149

6 丁哲, 丁淑华, 欧阳永斌. 夜明颗粒对视网膜色素变性小鼠光感受器细胞保护作用的实验研究. *四川中医* 2012;30(2):18-20

7 蒋鹏飞, 王英, 潘坤, 等. 益气明目丸对视网膜色素变性大鼠视网膜 Fas、FasL 蛋白表达的影响. *中医杂志* 2019;60(4):327-332

8 王英, 蒋鹏飞, 潘坤, 等. 益气明目丸对视网膜色素变性大鼠视网膜 Bax、Caspase-3 表达的影响. *眼科新进展* 2018;38(11):1019-1023

9 蒋鹏飞, 王英, 潘坤, 等. 益气明目丸对视网膜色素变性大鼠视网膜 Bax mRNA、Caspase-3 mRNA 表达的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2018;20(10):1834-1839

10 宋厚盼, 曾梅艳, 彭俊, 等. 枸杞子-丹参药对治疗视网膜色素变性的分子机制探讨. *中国实验方剂学杂志* 2019;25(14):199-206

11 宋厚盼, 曾梅艳, 彭俊, 等. 丹参对视网膜色素变性病理过程 Müller 细胞特征性基因变化及关键蛋白表达的影响. *中草药* 2019;50(8):1863-1872

12 刘家琪, 王英, 蒋鹏飞, 等. 枸杞丹参对视网膜色素变性大鼠视网膜组织形态学及 CRYAB mRNA 的影响. *中国医药导报* 2019;16(14):13-15, 22

13 梁丽娜, 李雪丽, 许凯, 等. 补肾益精方对先天性视网膜色素变性 RCS 大鼠感光细胞凋亡的抑制作用. *眼科新进展* 2018;38(7):611-615

14 Machida S, Kondo M, Jamison JA, et al. P23H rhodopsin transgenic rat: correlation of retinal function with histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3200-3209

15 Kang K, Yu M. Protective effect of sulforaphane against retinal degeneration in the Pde6rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 2017;42(12):1684-1688

16 蒋鹏飞, 董子奕, 彭俊, 等. 蛭螭提取物对视网膜中央静脉阻塞模型兔小胶质细胞 CD68 表达的影响及机制研究. *中国现代医学杂志* 2019;29(12):7-11

17 Silverman SM, Ma W, Wang X, et al. C3- and CR3- dependent microglial clearance protects photoreceptors in retinitis pigmentosa. *J Exp*

Med 2019;216(7):1-9

18 Zhang J, Xu D, Ouyang H, et al. Neuroprotective effects of methyl 3, 4 dihydroxybenzoate in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2017;162(11):86-96

19 殷晓贝, 陈蕊, 李根林. 不同剂量脑源性神经营养因子作用下视网膜色素变性组织中 bcl-2 蛋白的动态表达特征. *眼科新进展* 2012;32(5):406-410

20 邱晓荣. 睫状神经营养因子对视视网膜色素变性小鼠光感受器功能影响的 ERG 分析. *当代医药论丛* 2014;12(17):159-160

21 邓雯丽, 向萍, 金子兵. 多能干细胞分化来源视网膜色素上皮细胞移植治疗视网膜变性研究进展. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)* 2014;4(2):97-103

22 Megaw R, Abu-Arafeh H, Jungnickel M, et al. Gelsolin dysfunction causes photoreceptor loss in induced pluripotent cell and animal retinitis pigmentosa models. *Nat Commun* 2017;8(1):271

23 Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog Retin Eye Res* 2018;62(1):1-23

24 Platón-Corchado M, Barcelona PF, Jmaeff S, et al. p75 NTR antagonists attenuate photoreceptor cell loss in murine models of retinitis pigmentosa. *Cell Death Dis* 2017;8(7):e2922

25 高俊彦, 张芸, 李明, 等. 生长相关蛋白 43 基因修饰脂肪间充质干细胞对视网膜色素变性的修复及保护. *中国组织工程研究* 2017;21(25):3977-3982

26 Giannelli SG, Luoni M, Castoldi V, et al. Cas9/sgRNA selective targeting of the P23H Rhodopsin mutant allele for treating retinitis pigmentosa by intravitreal AAV9. PHP. B-based delivery. *Hum Mol Genet* 2017;27(5):761-779

27 Feehan JM, Chiu CN, Stanar P, et al. Modeling dominant and recessive forms of retinitis pigmentosa by editing three Rhodopsin-encoding genes in *Xenopus laevis* using crispr/Cas9. *Sci Rep* 2017;7(1):6920

28 Li P, Kleinstiver BP, Leon MY, et al. Allele-specific CRISPR-Cas9 genome editing of the single-base P23H mutation for rhodopsin-associated dominant retinitis pigmentosa. *CRISPR J* 2018;1(1):55-64

29 Tsai YT, Wu WH, Lee TT, et al. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats-based genome surgery for the treatment of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2018;125(9):1421-1430

30 闻慧, 闫晓河, 朱远飞, 等. 移植 PEDF-hUCMSCs 在治疗大鼠视网膜色素变性的作用. *国际眼科杂志* 2018;18(8):1374-1380

31 Fischer MD, McClements ME, de la Camara CMF, et al. Codon-optimized RPGR improves stability and efficacy of AAV8 gene therapy in two mouse models of X-linked retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2017;25(8):1854-1865

32 Beltran WA, Cideciyan AV, Boye SE, et al. Optimization of retinal gene therapy for X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR mutations. *Mol Ther* 2017;25(8):1866-1880

33 Mowat FM, Occelli LM, Bartoe JT, et al. Gene therapy in a large animal model of PDE6A-retinitis pigmentosa. *Front Neurosci* 2017;11(6):342

34 Petersen-Jones SM, Occelli LM, Winkler PA, et al. Patients and animal models of CNGβ1-deficient retinitis pigmentosa support gene augmentation approach. *J Clin Invest* 2018;128(1):190-206

35 Buskin A, Zhu L, Chichagova V, et al. Disrupted alternative splicing for genes implicated in splicing and ciliogenesis causes PRPF31 retinitis pigmentosa. *Nat Commun* 2018;9(1):4234

36 Kim JY, You YS, Kim SH, et al. Epiretinal membrane formation after intravitreal autologous stem cell implantation in a retinitis pigmentosa patient. *Retin Cas Brief Rep* 2017;11(3):227-231