

## 视网膜色素变性疾病的药物治疗基础研究进展

高青 综述 沈吟 审校

430060 武汉大学人民医院眼科中心

通信作者:沈吟, Email: yinshen@whu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.01.015

**【摘要】** 视网膜色素变性(RP)是一种可致盲的遗传性眼病,目前尚无有效的治疗措施。尽管近年来基因治疗、干细胞疗法、光遗传学、视网膜假体等新兴技术蓬勃发展,但短期内这些新技术尚未能广泛地应用于临床,故经典的药物疗法仍占据主要地位。虽然目前 RP 的致病机制暂未十分明确,但已有研究指出,光感受器细胞凋亡为 RP 形成的共同终末进程。近年来发现炎症因子的过度激活、活性氧自由基的形成可造成 RP 的进展,某些神经营养因子、光传导中重要物质的缺乏等也可进一步加重 RP。药物治疗依据 RP 的共同致病途径,作用于 RP 形成的各个阶段,可广泛普遍地应用于各种基因型的 RP。本文分别从抗光感受器细胞凋亡、抗炎、抗氧化、营养神经等方面介绍近年来 RP 药物治疗的基础研究进展。

**【关键词】** 视网膜色素变性; 药物治疗; 基础研究

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81470628、81270998); 湖北省卫生计生委青年人才项目(WJ2015Q014); 武汉市科学技术局晨光计划(2016070204010153)

**Advances in basic researches of pharmacological approaches of retinitis pigmentosa** Gao Qing, Shen Yin

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Shen Yin, Email: yinshen@whu.edu.cn

**【Abstract】** Retinitis pigmentosa (RP) is a hereditary ocular disease that can cause blindness. There is no effective treatment currently. Although new technologies, such as gene therapy, stem cell therapy, photogenetics and retinal prostheses have flourished in recent years, they have not been widely applied in clinical practice in the near future. Classical pharmacological treatment is the only choice for now. Although the mechanism of RP is not completely clear, researches have found that, photoreceptors apoptosis is the final common pathway in RP. Excessive inflammatory response, oxidative stress can influence RP process and cause retina degradation, and lack of neurotrophic factors and phototransduction associated molecules may also lead to RP exacerbation. According to the common pathological pathways of RP, pharmacological treatment can play its role widely and universally in different genotypes of RP on the above stages. This review provides an overview of the current basic researches of drug treatment from different respects, including anti-photoreceptors apoptosis, anti-inflammatory, anti-oxidation and neuro protection.

**【Key words】** Retinitis pigmentosa; Pharmacological approaches; Basic researches

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81470628, 81270998); Hubei Province Health Family Planning Commission Youth Talent Project (WJ2015Q014); Wuhan Science and Technology Bureau dawn plan (2016070204010153)

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组具有高度遗传异质性的神经退行性疾病,其共同特点为进行性光感受器细胞及色素上皮功能丧失,临床症状可有夜盲、进行性视野缺失,眼科常规检查可见眼底色素沉着、视网膜电图显著异常或无波型。RP有多种遗传方式,常染色体显性遗传、隐性遗传及性连锁隐性遗传,现已发现的突变基因有88种(<https://sph.uth.edu/Retnet/sum-dis.htm>)。由于其显著的遗传异质性以及复杂的致病机制,目前尚无权威有效的治疗方法。近年来

基因治疗、干细胞、光遗传学、视网膜假体等技术新兴发展以及精准医疗等概念的提出给 RP 的治疗带来新的突破口<sup>[1-2]</sup>,但这些技术尚停留在动物实验阶段或暂时处于初期临床试验阶段。药物治疗不针对某一个特定的基因型,而以 RP 已知的共同致病途径为靶点,适用范围广,可在一定程度延缓 RP 进程;可在疾病早期或无其他治疗方法适应症时使用;可配合其他新兴技术,在围治疗期或治疗期提供一个保护性的环境;可在其他技术还未广泛应用时改善患者生活质量,给予患者一定的心理

理安慰。现根据 RP 共同的病理过程总结 RP 药物治疗的基础研究进展如下。

RP 相关致病基因繁多,本文中涉及到的常见的 RP 模型有:(1)rd(retinal degeneration)小鼠是一种经典的自然突变的常染色体隐性 RP (autosomal recessive retinitis pigmentosa, ARRP) 动物模型,*Pde6b* 基因外显子 7 的无义突变,导致视杆细胞 cGMP (cyclic guanosine monophosphate) 磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE)  $\beta$  亚基功能异常。rd1 小鼠视杆细胞于出生后第 4 天 (postnatal 4, P4) 开始变性,rd10 相较于 rd1 视杆细胞变性更慢、更温和,作为 RP 药物试验工具鼠可更好地模拟人类视网膜变性速度。(2)rds(retinal degeneration slow)小鼠是一种自然突变的常染色体显性 RP (autosomal dominant retinitis pigmentosa, ADRP) 模型,*Prph2* (peripherin2) 基因突变,从而影响其编码的一种表达于感光细胞外节膜盘边缘、维持膜盘结构及稳定性的跨膜糖蛋白。外核层从出生后第 5 周开始缓慢变性,出生后 12 个月时感光细胞完全丢失。(3)RCS (Royal College of Surgeons) 大鼠是一种自然突变的 ARRP 模型,*merh* (-/-) (MER proto-oncogene, tyrosine kinase) 基因突变,使视网膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium, RPE) 细胞的一种参与结合脱落膜盘蛋白产物的功能发生改变,P18 感光细胞开始丢失,至 3 个月后完全消失。(4)P23H (Pro-23-His) 转基因动物 (大鼠、猪) 是一种 ADRP 模型,视紫红质 (rhodopsin, *rho*) 基因中第 23 个密码子 CCC 突变为 CAC 使其编码的脯氨酸被组氨酸替代,导致了异常基因产物的合成及感光细胞的死亡。*Rho* 突变是人类 ADRP 患者最普遍的突变。

## 1 抗光感受器细胞死亡

一般认为光感受器细胞死亡是不同遗传类型 RP 的最终共同病理状态,近来发现坏死和自噬也涉及其中<sup>[3]</sup>。RP 患者首先为视杆细胞死亡,继而引起视锥细胞死亡,因此早期症状常常表现为夜盲和周围性视野缺失。

### 1.1 牛磺熊去氧胆酸

牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic, TUDCA) 是熊胆汁提取物的主要成分,可抑制凋亡调节剂 BAX (Bcl 2 associated X) 与线粒体外膜的结合,稳定线粒体,抑制非膜通透性改变依赖的细胞色素 C 的释放及随后的细胞凋亡蛋白酶的激活,发挥强大而广谱的抗凋亡效应<sup>[4]</sup>,在神经退行性疾病中有广泛的研究应用<sup>[5]</sup>。已有研究证实了腹腔内注射 500 mg/kg TUDCA 对几种 RP 模型鼠视网膜的不同保护作用:(1)P23H 大鼠 (P21 ~ P120) 每周腹腔内注射 TUDCA 1 次,光感受器细胞结构和功能以及光感受器细胞与突触后神经元,如水平细胞和双极细胞的突触连接性得到改善<sup>[6]</sup>;(2)2 种品系的 rd1 小鼠 (P6 ~ P21) 每 3 日腹腔内注射 TUDCA 1 次,B6. C3-rd1 小鼠感光细胞的厚度和视锥细胞功能均得到保护,而 C57BL-rd1 小鼠只见感光细胞厚度有一定的维持,b 波无波型,可能由于后者视网膜变性更迅速、剧烈,即在 TUDCA 处理前视网膜已发生不可逆的变性<sup>[7]</sup>;(3)rd10 小鼠 (P6-P50) 每 3 日腹腔内注射 TUDCA 1 次,在 P50 时可见视锥细胞数量和功能的保留,视杆细胞无功能,

但在 P30 时视杆细胞功能还有轻微保留,可一定程度延缓 RP 进程。该研究还发现胆红素 (胆汁的另一种主要成分) 也有同样作用,提示血清胆红素浓度可能与 RP 进程相关<sup>[8]</sup>。

### 1.2 雷沙吉兰

雷沙吉兰 (rasagiline, N-propargyl-1-(R)-aminoindan) 是一个选择性的单胺氧化酶抑制剂,对帕金森综合征等神经系统疾病有显著的作用,通过调节线粒体膜上的微孔形成来调节线粒体膜的通透性,从而抑制线粒体诱导的细胞凋亡<sup>[9]</sup>。Eigeldinger-Berthou 等<sup>[10]</sup>给予 Prph2/rds 小鼠雷沙吉兰灌胃,发现它可通过推迟 Caspase-3 依赖的细胞凋亡途径,诱导抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的产生,发挥抗凋亡神经保护的作用。该研究还发现雷沙吉兰可以影响自噬的产生,且有一定的抗炎作用。

### 1.3 甲基炔诺酮

视网膜及脉络膜可检测到孕激素核受体 mRNA<sup>[11]</sup>,感光细胞及 Müller 细胞上存在孕激素膜受体组分<sup>[12]</sup>,奠定了眼作为孕激素靶器官的基础。人工合成的孕酮甲基炔诺酮 (norgestrel) 100 mg/kg 给予 rd10 小鼠皮下注射可减少凋亡反应,显著改善感光细胞数量及功能,且神经保护性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 于注射后 3 h 开始上调,同时磷酸化的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-related kinases, ERK) 1/2 上调<sup>[13]</sup>。甲基炔诺酮可能是激活感光细胞表面孕激素膜受体复合物 1 (progesterone receptor membrane components 1, PGRMC1),上调 bFGF,激活 L 型钙通道,Ca<sup>2+</sup> 内流,活化钙依赖 cAMP-AC-PKA 通路,促细胞生存<sup>[14-15]</sup>。此外,rd10 小鼠 P20 较 P15 内源性白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 表达下降,与感光细胞凋亡一致,而甲基炔诺酮可上调 rd10 小鼠中神经保护细胞因子 LIF,且其表达量随外核层厚度的增加而增加<sup>[16]</sup>。

### 1.4 胰岛素原

在胚胎视网膜中,胰岛素原 (proinsulin) 可激活 PI3K/Akt 和 ERK 促生存通路,刺激促生存因子分泌,与细胞凋亡蛋白酶、组织蛋白酶反应,发挥其抗凋亡作用,也可减少脂质氧化损伤<sup>[17-20]</sup>。在可表达人胰岛素原 (human proinsulin, hPi) 的转基因 rd10 小鼠、肌内注射 AAV1-hPi 的 P23H 大鼠、单次玻璃体腔注射可加载胰岛素原的生物可降解的聚乳酸-乙醇酸微球 [poly (lactic-co-glycolic) acid microspheres, PLGA-MS] 的 rd10 小鼠等模型中,胰岛素原稳定表达,均发现光感受器细胞丢失减少,延缓了 RP 的发展进程<sup>[21-23]</sup>。

### 1.5 磷酸鞘氨醇

磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 作为光感受器发育的关键调节分子,可促进光感受器增生分化<sup>[24]</sup>。氧化应激可增加神经酰胺的形成,进而分解为鞘氨醇 (sphingosine, Sph),而神经酰胺和 Sph 皆可触发感光细胞凋亡。抑制 Sph 合成或促进其磷酸化为 S1P 可抵抗光感受器细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

## 2 抗炎

近年来炎症反应,如小胶质细胞的激活以及随后炎症趋化因子的产生在 RP 病理过程中得到了重视<sup>[26-27]</sup>。RP 患者的房

水、玻璃体液中细胞因子和趋化因子的浓度较对照组明显升高<sup>[28]</sup>。但对于 RP 各病理阶段炎症因子的种类还有待系统整理,将来可针对 RP 各阶段共同的炎症因子开发新的靶点药物治疗。

### 2.1 姜黄素

姜黄素 (curcumin) 是一种多酚类抗炎、抗氧化剂,已经历了广泛的临床前发展,可作为预防、延缓 RP 的潜在用药<sup>[29-30]</sup>。P23H 转基因猪产前 (E80-E112) 每日饲喂 100 mg/kg (母猪体质量) 姜黄素,可显著保留视网膜形态结构、调节 rho 的异常定位<sup>[31]</sup>。姜黄素可抗蛋白聚集、促进累积的蛋白转运,减少内质网应激反应;用姜黄素处理 P23H 大鼠表达突变 rho 的 COS-7 细胞发现,异常蛋白聚合物解离、rho 水平上调并可转运到外节<sup>[32]</sup>。但其具体分子机制还有待研究。

### 2.2 糖皮质激素类

尽管小胶质细胞的激活在 RP 的病理过程中的作用是保护或损伤还存在争议,但抗炎、抗小胶质细胞活化可作为靶点,延缓 RP 进程。将聚酰胺-胺型树枝状高分子 (polyamidoamine, PAMAM) 纳米颗粒装载肤轻松醋酸酯 (dendrimer-fluocinolone acetonide, D-FA), 注射于 RCS 大鼠玻璃体腔,可连续 90 d 释放 FA。D-FA 与单纯 FA 注射及 PBS 对照组相比,小胶质细胞的活化显著减少,神经炎性反应降低,视网膜形态存留较好<sup>[33]</sup>。说明持续稳定的抗炎可有效地推迟 RP 发展。

## 3 抗氧化

视杆细胞作为光感受器细胞层中的主要细胞,是氧耗的主要细胞。当视杆细胞开始死亡,外丛状层的视网膜毛细血管进行性萎缩,但脉络膜血管仍可供氧,造成了长期慢性的高氧环境,活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 大量累积,进一步损伤剩余的视锥细胞等感光细胞。自然界中有许多被证实有抗炎抗氧化作用的天然物质。

### 3.1 叶黄素与玉米黄素

叶黄素 (lutein) 和玉米黄素 (zeaxanthin) 是在人眼黄斑部存在的性质相同的立体异构体类胡萝卜素,不可体内合成,只能通过食物摄取。其所含双键可与 ROS 反应来清除自由基,保护 DNA,也可抑制泛素-蛋白酶体系统,预防 rho、突触小泡蛋白等功能蛋白的降解,从而保护黄斑和光感受器细胞<sup>[34]</sup>。此外,叶黄素可以起到滤光的作用,吸收进入视网膜的蓝光,保护感光细胞<sup>[35]</sup>。

### 3.2 藏红花

藏红花中的有效成分,如藏花醛、藏红花素、藏红花酸是有名的抗氧化类胡萝卜素<sup>[36]</sup>。藏花醛以配体-多核苷酸复合物形式结合并保护 DNA 和 tRNA,发挥其抗氧化作用<sup>[37]</sup>。P23H 大鼠 (P21 ~ P120) 腹腔内注射 400 mg/kg 藏花醛可改善视网膜形态及功能、感光细胞突触连接及视网膜毛细血管网情况<sup>[38]</sup>。

### 3.3 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 自身作为一种抗氧化剂,也可转化为半胱氨酸,即抗氧化系统的重要组成部分谷胱甘肽的前体。给予 rd1 母鼠 (小鼠 P1 ~ P17 未断奶时)

NAC 质量浓度为 7 mg/ml 的饮用水、给予 rd1 小鼠 (P18 ~ P30 断奶后) NAC 质量浓度为 1 mg/ml、rd10 小鼠 (P35 ~ P180) NAC 质量浓度为 1 mg/ml 或 7 mg/ml 的饮用水或在 rd10 小鼠 (P11 ~ P50) 角膜每日 4 次局部应用质量分数 0.1% 或 1% 的 NAC,均发现有不同程度的视锥细胞数量和功能的保留,长时程的观察中可见其具有一定的剂量依赖性<sup>[39]</sup>,且无明显的不良反应,可作为临床试验的潜在选择用药。

## 4 神经营养因子

神经营养因子是较成熟的神经保护类药物,在神经系统疾病中应用广泛。但由于神经营养因子相对分子质量较大,难以通过血-视网膜屏障;神经营养因子半衰期短,在缓慢的疾病进展过程中难以维持其效用;神经营养因子眼内注药不宜过于频繁等原因而有一定的用药限制。现已开发出了各种可长程给予神经营养因子的新技术,如纳米颗粒、病毒转导、玻璃体内置入可产生神经营养因子的胶囊细胞等。

### 4.1 神经生长因子

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是最早发现的神经营养因子。NGF 生物活性受  $trkA^{NGFR}$  (一种酪氨酸蛋白激酶受体) 和  $p75^{NTR}$  调节,并由细胞表面两受体表达之比决定<sup>[40]</sup>。将 P10 RCS 大鼠离体培养的视网膜细胞用 50 ng/ml 鼠 NGF 处理 6 d,发现  $trkA^{NGFR}$  和视紫红质共标记, Bcl-2 表达上调、Bax 下调,表明 NGF 可直接作用于感光细胞,抑制细胞凋亡<sup>[41]</sup>。一项近期的临床试验研究了短程 NGF 的神经保护作用,8 例 RP 晚期患者每天 1 mg 鼠 NGF 点眼 1 次,连续 10 d,3 例患者表示有视功能改善的主观感受,出现的唯一不良反应是短暂的、可耐受的局部角膜刺激<sup>[42]</sup>。

### 4.2 睫状神经营养因子

睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 是视网膜神经保护研究最多的神经营养因子之一。CNTF 可与特异性受体 CNTFR $\alpha$  以及一般受体 LIFR $\beta$ 、gp130 结合,激活 Jak/STAT 和 MAPK 通路。取 10 周龄 Rho<sup>-/-</sup> 小鼠视网膜体外培养,给予不同剂量 (50 ~ 200 ng/ml) CNTF 处理后,发现视锥细胞明显存活,且呈剂量依赖性<sup>[43]</sup>。Kauper 等<sup>[44]</sup> 利用胶囊细胞技术,在 RP 患者眼内睫状缘区置入 1 个名为 NT-501 的胶囊,该胶囊细胞可持续分泌 CNTF 2 年,耐受性较好,且未引起免疫反应和不良反应。Birch 等<sup>[45]</sup> 同样在 RP 患者中应用胶囊细胞技术,随访 1 年发现实验组和对照组在一些关键参数上,如视敏度、视野敏感性等,并无明显差别。故还需摸索不同剂量 CNTF 的疗效,并进行长时间大样本的随访。

### 4.3 视杆源性视锥细胞生存因子

视杆源性视锥细胞生存因子 (rod-derived cone viability factor, RdCVF) 是由视杆细胞分泌的蛋白,可延缓视锥细胞的变性。6 个月龄 P23H 大鼠每月注射 3  $\mu$ l 0.5  $\mu$ g/ $\mu$ l RdCVF 1 次,连续注射 3 个月,可有效挽救视锥细胞数量和功能<sup>[46]</sup>。RdCVF 可激动 Basigin-1 (BSG1, 一种在光感受器细胞表面特异性表达的跨膜蛋白) 受体,刺激 BSG1 与葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter 1, GLUT1) 反应,使进入视锥细胞的葡萄糖增加,从

而刺激有氧糖酵解,促进视锥细胞存活<sup>[47]</sup>。但目前有研究指出由于血-眼屏障的存在,蛋白质眼部给药非常受限,因此持续的 RdCVF 可能需要借助眼内腺相关病毒基因疗法载入该基因发挥作用<sup>[48]</sup>。

#### 4.4 脑源性神经营养因子

研究发现,运动可增加 20% 内源性视网膜脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平,而全身注射 BDNF 原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin-receptor-kinase, TrkB)受体拮抗剂可降低视网膜功能和感光细胞核计数,表明有氧运动可起到视网膜变性的神经保护作用<sup>[49]</sup>。BDNF 可通过结合 TrkB 受体激活 MAPKs、PI3-K/Akt 通路,也可调节 ERK 1/2 磷酸化,产生 c-jun 和硫氧还蛋白,从而抵抗 3 硝基丙酸的毒性作用<sup>[50]</sup>。对 2 周龄或 3 周龄 rd 小鼠玻璃体腔注射 25 μg/L 或 50 μg/L 外源性 BDNF,可见视网膜超微结构的形态改善, c-jun 蛋白在视网膜中的表达呈现 BDNF 剂量和时间依赖性<sup>[51]</sup>。

#### 5 维生素 A 和 DHA

维生素 A 是形成视紫红质和视觉转导的重要物质。DHA 是感光细胞膜的重要组成部分,对维持感光细胞的形态功能意义重大,作为保健品已广泛应用于眼科、神经、母婴等领域,但其对于 RP 的疗效仍存在争议。一项随访 4 年的随机对照双盲试验表明,12 mg/d 叶黄素联合服用维生素 A 可减缓不吸烟 RP 成人的视野丧失<sup>[52]</sup>。给予 X 连锁 RP 患者每日 30 mg/kg DHA,随访 4 年,未见明显不良反应,但疗效与对照组相比亦无明显变化<sup>[53]</sup>。

目前的 RP 治疗方法有药物治疗、干细胞疗法、基因疗法、光遗传学疗法、视网膜移植、视网膜假体、中医针灸等。在后几种方法还未广泛应用于临床之前,药物治疗显得举足轻重。随着材料科学的研发与创新、多学科的融合,各种新型眼内给药技术也层出不穷,如纳米微粒、脂质体、胶囊细胞等植入性眼内缓释给药系统,可持续分泌特定药物,可在眼内维持稳定浓度及疗效且不用反复注射。同时基因检测技术等科学技术也在发展,RP 的致病机制也将逐渐揭开与完善,届时可针对其分子途径,制定更精准的、疗效更好的靶向药物治疗。

#### 参考文献

[1] 吕菊玲. 眼部疾病的基因治疗进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(10): 952-956. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 019.  
Lyu JL. Advance in gene therapy of ocular disease[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(10): 952-956. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 019.

[2] Jing Y, Gai X, Pierce E. 精准医疗时代的 RP 研究: 发现与转化[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(1): 5-10. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 01. 002.  
Jing Y, Gai X, Pierce E. RP research in the era of precision medicine: discovery to translation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(1): 5-10. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 01. 002.

[3] Arango-Gonzalez B, Trifunović D, Sahaboglu A, et al. Identification of a common non-apoptotic cell death mechanism in hereditary retinal degeneration[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(11): e112142 [2017-01-

04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230983/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0112142.

[4] Rodrigues CM, Solá S, Sharpe JC, et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane perturbation and cytochrome C release in isolated mitochondria[J]. Biochemistry, 2003, 42(10): 3070-3080. DOI: 10. 1021/bi026979d.

[5] Castro-Caldas M, Carvalho AN, Rodrigues E, et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents MPTP-induced dopaminergic cell death in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Mol Neurobiol, 2012, 46(2): 475-486. DOI: 10. 1007/s12035-012-8295-4.

[6] Fernandez-Sanchez L, Lax P, Pinilla I, et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents retinal degeneration in transgenic P23H rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 4998-5008.

[7] Lawson EC, Bhatia SK, Han MK, et al. Tauroursodeoxycholic acid protects retinal function and structure in rd1 mice[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 854: 431-436. DOI: 10. 1007/978-3-319-17121-0\_57.

[8] Oveson BC, Iwase T, Hackett SF, et al. Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration[J]. J Neurochem, 2011, 116(1): 144-153. DOI: 10. 1111/j. 1471-4159. 2010. 07092. x.

[9] Wu Y, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, et al. Rasagiline prevents cyclosporine A-sensitive superoxide flashes induced by PK11195, the initial signal of mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(5): 491-494. DOI: 10. 1007/s00702-016-1531-8.

[10] Eigeldinger-Berthou S, Meier C, Zulliger R, et al. Rasagiline interferes with neurodegeneration in the Prph2/rd5 mouse[J]. Retina, 2012, 32(3): 617-628. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31821e2070.

[11] Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2000, 78(2): 146-153.

[12] Swiatek-De LM, Stampfl A, Hauk SM, et al. Membrane-initiated effects of progesterone on calcium dependent signaling and activation of VEGF gene expression in retinal glial cells[J]. Glia, 2007, 55(10): 1061-1073. DOI: 10. 1002/glia. 20523.

[13] Doonan F, O'Driscoll C, Kenna P, et al. Enhancing survival of photoreceptor cells *in vivo* using the synthetic progestin Norgestrel[J]. J Neurochem, 2011, 118(5): 915-927. DOI: 10. 1111/j. 1471-4159. 2011. 07354. x.

[14] Jackson AC, Roche SL, Byrne AM, et al. Progesterone receptor signalling in retinal photoreceptor neuroprotection[J]. J Neurochem, 2016, 136(1): 63-77. DOI: 10. 1111/jnc. 13388.

[15] Wyse-Jackson AC, Roche SL, Ruiz-Lopez AM, et al. Progesterone analogue protects stressed photoreceptors via bFGF-mediated calcium influx[J]. Eur J Neurosci, 2016, 44(12): 3067-3079. DOI: 10. 1111/ejn. 13445.

[16] Byrne AM, Roche SL, Ruiz-Lopez AM, et al. The synthetic progestin norgestrel acts to increase LIF levels in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa[J]. Mol Vis, 2016, 22: 264-274.

[17] Chavarría T, Valenciano AI, Mayordomo R, et al. Differential, age-dependent MEK-ERK and PI3K-Akt activation by insulin acting as a survival factor during embryonic retinal development[J]. Dev Neurobiol, 2007, 67(13): 1777-1788. DOI: 10. 1002/dneu. 20554.

[18] de la Rosa EJ, Vega-Núñez E, Morales AV, et al. Modulation of the chaperone heat shock cognate 70 by embryonic (pro) insulin correlates with prevention of apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(17): 9950-9955.

[19] Valenciano AI, Corrochano S, de Pablo F, et al. Proinsulin/insulin is synthesized locally and prevents caspase- and cathepsin-mediated cell death in the embryonic mouse retina[J]. J Neurochem, 2006, 99(2): 524-536. DOI: 10. 1111/j. 1471-4159. 2006. 04043. x.

[20] Corrochano S, Barhoum R, Boya P, et al. Attenuation of vision loss and delay in apoptosis of photoreceptors induced by proinsulin in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(9): 4188-4194. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2182.

[21] Corrochano S, Barhoum R, Boya P, et al. Attenuation of vision loss and delay in apoptosis of photoreceptors induced by proinsulin in a mouse

- model of retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(9): 4188-4194. DOI:10.1167/iov.08-2182.
- [22] Fernández-Sánchez L, Lax P, Isiegas C, et al. Proinsulin slows retinal degeneration and vision loss in the P23H rat model of retinitis pigmentosa [J]. Hum Gene Ther, 2012, 23(12): 1290-1300. DOI:10.1089/hum.2012.067.
- [23] Isiegas C, Marinich-Madzarevich JA, Marchena M, et al. Intravitreal injection of proinsulin-loaded microspheres delays photoreceptor cell death and vision loss in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(8): 3610-3618. DOI:10.1167/iov.16-19300.
- [24] Miranda GE, Abrahan CE, Politi LE, et al. Sphingosine-1-phosphate is a key regulator of proliferation and differentiation in retina photoreceptors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(9): 4416-4428. DOI:10.1167/iov.09-3388.
- [25] Abrahan CE, Miranda GE, Agnolazza DL, et al. Synthesis of sphingosine is essential for oxidative stress-induced apoptosis of photoreceptors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(2): 1171-1180. DOI:10.1167/iov.09-3909.
- [26] Kohno H, Maeda T, Perusek L, et al. CCL3 production by microglial cells modulates disease severity in murine models of retinal degeneration [J]. J Immunol, 2014, 192(8): 3816-3827. DOI:10.4049/jimmunol.1301738.
- [27] Zhao L, Zabel MK, Wang X, et al. Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(9): 1179-1197. DOI:10.15252/emmm.201505298.
- [28] Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, et al. Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa [J]. Ophthalmology, 2013, 120(1): 100-105. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.07.006.
- [29] Hu S, Maiti P, Ma Q, et al. Clinical development of curcumin in neurodegenerative disease [J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(6): 629-637. DOI:10.1586/14737175.2015.1044981.
- [30] Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, et al. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(5): 672-679. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.006.
- [31] Scott PA, Kaplan HJ, McCall MA. Prenatal exposure to curcumin protects rod photoreceptors in a transgenic Pro23His swine model of retinitis pigmentosa [J]. Transl Vis Sci Technol, 2015, 4(5): 5. DOI:10.1167/tvst.4.5.5.
- [32] Vasireddy V, Chavali VR, Joseph VT, et al. Rescue of photoreceptor degeneration by curcumin in transgenic rats with P23H rhodopsin mutation [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(6): e21193 [2017-02-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126808/. DOI:10.1371/journal.pone.0021193.
- [33] Iezzi R, Guru BR, Glybina IV, et al. Dendrimer-based targeted intravitreal therapy for sustained attenuation of neuroinflammation in retinal degeneration [J]. Biomaterials, 2012, 33(3): 979-988. DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.10.010.
- [34] Ozawa Y, Sasaki M, Takahashi N, et al. Neuroprotective effects of lutein in the retina [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(1): 51-56.
- [35] Barker FM, Snodderly DM, Johnson EJ, et al. Nutritional manipulation of primate retinas, V: effects of lutein, zeaxanthin, and n-3 fatty acids on retinal sensitivity to blue-light-induced damage [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 3934-3942. DOI:10.1167/iov.10-5898.
- [36] Fernández-Sánchez L, Lax P, Noailles A, et al. Natural compounds from saffron and bear bile prevent vision loss and retinal degeneration [J]. Molecules, 2015, 20(8): 13875-13893. DOI:10.3390/molecules200813875.
- [37] Kanakis CD, Tarantilis PA, Pappas C, et al. An overview of structural features of DNA and RNA complexes with saffron compounds: Models and antioxidant activity [J]. J Photochem Photobiol B, 2009, 95(3): 204-212. DOI:10.1016/j.jphotochem.2009.03.006.
- [38] Fernández-Sánchez L, Lax P, Esquivia G, et al. Safranal, a saffron constituent, attenuates retinal degeneration in P23H rats [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(8): e43074 [2017-02-15]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3416780/. DOI:10.1371/journal.pone.0043074.
- [39] Lee SY, Usui S, Zafar AB, et al. N-Acetylcysteine promotes long-term survival of cones in a model of retinitis pigmentosa [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(7): 1843-1849. DOI:10.1002/jcp.22508.
- [40] Micera A, Lambiase A, Stampachiachiere B, et al. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trkA (NGFR) and p75 (NTR), two receptors one fate [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2007, 18(3-4): 245-256. DOI:10.1016/j.cytogfr.2007.04.004.
- [41] Rocco ML, Balzamino BO, Petrocchi PP, et al. Effect of purified murine NGF on isolated photoreceptors of a rodent developing retinitis pigmentosa [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124810 [2017-01-21]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405340/. DOI:10.1371/journal.pone.0124810.
- [42] Falsini B, Iarossi G, Chiaretti A, et al. NGF eye-drops topical administration in patients with retinitis pigmentosa, a pilot study [J]. J Transl Med, 2016, 14: 8. DOI:10.1186/s12967-015-0750-3.
- [43] Lipinski DM, Singh MS, MacLaren RE. Assessment of cone survival in response to CNTF, GDNF, and VEGF165b in a novel *ex vivo* model of end-stage retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(10): 7340-7346. DOI:10.1167/iov.11-7996.
- [44] Kauper K, McGovern C, Sherman S, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(12): 7484-7491. DOI:10.1167/iov.12-9970.
- [45] Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, et al. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(2): 283-292. DOI:10.1016/j.ajo.2013.03.021.
- [46] Yang Y, Mohand-Said S, Danan A, et al. Functional cone rescue by RdCVF protein in a dominant model of retinitis pigmentosa [J]. Mol Ther, 2009, 17(5): 787-795. DOI:10.1038/mt.2009.28.
- [47] Ait-Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, et al. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis [J]. Cell, 2015, 161(4): 817-832. DOI:10.1016/j.cell.2015.03.023.
- [48] Byrne LC, Dalkara D, Luna G, et al. Viral-mediated RdCVF and RdCVFL expression protects cone and rod photoreceptors in retinal degeneration [J]. J Clin Invest, 2015, 125(1): 105-116. DOI:10.1172/JCI65654.
- [49] Lawson EC, Han MK, Sellers JT, et al. Aerobic exercise protects retinal function and structure from light-induced retinal degeneration [J]. J Neurosci, 2014, 34(7): 2406-2412. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2062-13.2014.
- [50] Wu CL, Yin JH, Hwang CS, et al. c-Jun-dependent sulfiredoxin induction mediates BDNF protection against mitochondrial inhibition in rat cortical neurons [J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(2): 450-462. DOI:10.1016/j.nbd.2012.02.010.
- [51] Chen R, Yin XB, Peng CX, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on c-jun expression in the rd mouse retina [J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(3): 266-271. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.03.
- [52] Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(4): 403-411. DOI:10.1001/archophthol.2010.32.
- [53] Hughbanks-Wheaton DK, Birch DG, Fish GE, et al. Safety assessment of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa; the 4-year DHAX trial [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 4958-4966. DOI:10.1167/iov.14-14437.

(收稿日期:2017-04-11 修回日期:2017-10-21)

(本文编辑:杜娟)