

· 专家述评 ·

## 关注遗传性视网膜疾病的治疗性方法

庞继景

厦门大学附属厦门眼科中心 361001

通信作者:庞继景, Email: j pangoph@hotmail.com

**【摘要】** 遗传性视网膜疾病 (IRDs) 属于难治性眼科疾病, 基因疗法正在成为一种治疗 IRDs 的新方法。目前至少有 26 个相关的基因疗法临床试验正在进行或将要开展, 至少涉及不同类型 IRDs 的 16 个突变基因, 如常染色体隐性遗传的视网膜色素变性 (RP, *MERTK* 突变)、无脉络膜症 (*CHM* 突变)、青少年黄斑变性 (*ABCA4* 突变)、Usher 综合征 1B 亚型 (*Myo7a* 突变)、X 性连锁先天性视网膜劈裂症 (*RS1* 突变)、线粒体相关 Leber 遗传性视神经病变 (*ND4* 突变)、全色盲 (*CNGA3* 突变和 *CNGB3* 突变)、性连锁遗传 RP (*RPGR* 突变) 等。新生血管性年龄相关性黄斑病变的基因治疗以及适用于晚期 RP 患者的、利用异种成视细胞基因再造感光细胞的光遗传基因治疗也已进入临床试验阶段。采用腺相关病毒 (AAV) 介导的基因载体治疗对由较小基因突变造成的隐性 IRDs, 特别是原发病灶在视网膜色素上皮 (RPE) 细胞和视细胞的 IRDs 具有较好的疗效, 有可能成为将来的首选治疗方案。关于针对常染色体显性遗传性 IRDs 或较大基因突变引起的隐性 IRDs 的基因编辑技术动物实验研究也取得了进展, 即将进入临床试验阶段。近年来, 以 RNA 治疗为基础的寡核苷酸疗法对目前不适于 AAV 载体基因治疗的大基因突变所致 IRDs 也显示出较好的疗效。相关疗法的临床研究值得关注, 应用不同生物疗法造福于中国 IRDs 患者的新时代正在到来。

**【关键词】** 遗传性视网膜疾病; 基因治疗; 临床试验; 光遗传学基因疗法; 寡核苷酸疗法

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81371060、81600771、81970840); 福建省第六批引才“百人计划”海外创新人才基金项目; 厦门市第十批“双百计划”海外高层次人才创新人才基金项目

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.001

### Focus on the treatment of inherited retinal diseases

Pang Jijing

The Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, China

Corresponding author: Pang Jijing, Email: j pangoph@hotmail.com

**【Abstract】** Inherited retinal diseases (IRDs) are rare and incurable eye diseases. Gene therapy has become a new method for the treatment of IRDs. At present, at least 26 clinical trials of gene therapy involving at least 16 different IRDs genes are in progress or imminent. Such as autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP, *MERTK* mutation), choroideremia (*CHM* mutation), Stargardt's disease (*ABCA4* mutation), Usher syndrome 1B subtype (*Myo7a* mutation), X-linked retinoschisis (*RS1* mutation), mitochondrial-related Leber hereditary optic neuropathy (*ND4* mutation), panchromatic blindness (*CNGA3* mutation and *CNGB3* mutation), sex-linked RP (*RPGR* mutation). Adeno-associated viral (AAV) vector-mediated gene expression is a conventional method for gene transduction, which has showed efficacies in autosomal recessive IRDs caused by small gene mutations, especially for those IRDs, which have the original lesions in retinal pigment epithelial (RPE) cells and photoreceptor cells. Novel progress has been made in animal experiments by gene editing technologies for autosomal dominant IRDs or autosomal recessive IRDs with large gene mutations, which is going to clinical trial. Oligonucleotide therapy based on RNA has also shown good efficacy for the IRDs caused by large genes, which beyond the AAV capacity. These research achievements are attracting more and more attentions in these fields. Although there are still some efficacy and safety issues on the way to treat IRDs, it is reasonable to expect that more and more patients with IRDs will be treated in the near future.

**【Key words】** Inherited retinal diseases; Gene therapy; Clinical trials; Optogenetic gene therapy; Antisense Oligonucleotide therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81371060, 81600771, 81970840); 6th “Hundred Plan” Overseas Innovative Talents Fund of Fujian Province; 10th “Double Hundred Plan” Overseas High-level Innovative Talents Fund of Xiamen City

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.001

罕见病是指发病率较低的疾病,至今国际公认的罕见病近7000种,其中约80%为遗传性疾病,约50%在婴幼儿或者儿童期发病,目前仅不足5%的罕见病有明确的治疗方案。统计数据表明,中国各类罕见病患者超过1000万例<sup>[1]</sup>。遗传性视网膜营养不良或遗传性视网膜疾病(inherited retinal dystrophies or inherited retinal diseases, IRDs)属于眼科罕见病,由于遗传缺陷而导致患者视网膜功能丧失和/或进行性退化,常在幼儿或青少年时期即出现可逆性或不可逆性视力损害。IRDs是难治性眼科疾病,多表现为蛋白质水平代谢异常,可通过调节遗传信息传递过程中的基因、转录和翻译而实现治疗的目的<sup>[2-3]</sup>。目前治疗IRDs的方法多处于临床试验阶段,值得关注。临床医生应关注目前相关研究进展,提高从基因、RNA和蛋白质水平对遗传性眼病的认识。

## 1 IRDs 疾病种类

截止2019年7月,已发现至少271个基因缺陷与IRDs发病有关(<https://sph.uth.edu/retnet/>)。常见的IRDs包括视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、Stargardt病、Leber遗传性视神经病变(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)、Leber先天性黑蒙(Leber congenital amaurosis, LCA)、无脉络膜症(choroideremia, CHM)、X性连锁先天性视网膜劈裂症(X-linked congenital retinoschisis, XLRS)、先天性静止性夜盲、Usher综合征、卵黄样黄斑变性、全色盲以及结晶样视网膜变性等。

## 2 IRDs 基因治疗

基因疗法是指将外源正常基因导入靶细胞,以纠正或补偿缺陷基因引起的变异,达到治疗疾病的目的。基因替代疗法是从遗传信息的最上游入手,通过DNA调控技术来改变遗传信息的传递,达到从源头上治疗疾病的目的。

### 2.1 基因治疗在IRDs领域的突破性进展

IRDs是基因治疗的理想适应证,其主要原因包括:(1)大多数导致IRDs的突变基因已得到确认,具备了开展基因替代治疗的前提条件;(2)人眼视网膜下腔是免疫赦免区域,目前视网膜下腔是IRDs基因治

疗过程中注射给药的常用部位,可以有效避免装载有新基因的载体发生免疫反应,同时确保治疗药物与病变细胞的直接接触,大大提高了基因载体的转染效率<sup>[4]</sup>。

2017年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了第一个用于治疗IRDs的基因治疗药物Luxturna(voretigene neparvovec),该药物由Spark Therapeutics公司开发,可用于RPE65基因突变导致的儿童和成年LCA 2型/早发性RP的治疗。该疗法于2018年11月获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的批准,基因疗法已成为治疗IRDs的新模式<sup>[5]</sup>。

### 2.2 基因治疗的给药方式

基因治疗的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体注射方法和部位的选择依病变的发病机制而有所不同。患者的受累细胞主要是位于视网膜外层的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞,因此进行基因治疗时通常将病毒载体注射到视细胞层与RPE细胞层之间,即视网膜下腔,而LHON的受累细胞是靠近玻璃体腔的内层视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs),治疗的靶标细胞是RGCs,故治疗时应选择玻璃体腔注射,以获得较高的转染效率<sup>[6]</sup>。XLRS患者早期就出现视网膜层间的劈裂和分离,视网膜下腔注射可能会引起严重并发症,如严重的视网膜脱离,通常选择玻璃体腔注射。对年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和糖尿病视网膜膜病变新生血管进行抗VEGF基因治疗的临床试验中采用的是玻璃体腔注射方式,而针对视细胞已经变性的晚期IRDs患者开展的光遗传学基因疗法也选择玻璃体腔注射法将光敏基因转染到RGCs中,使之成为光感受器细胞/视细胞。目前还未发现AAV载体在眼部转导基因过程中引起全身不良反应的报道<sup>[5]</sup>。

### 2.3 IRDs 基因疗法面临的问题

截至2018年,全球获得批准的涉及基因疗法的临床试验有3500多项<sup>[5]</sup>。目前,国际上临床前实验和临床试验主要是针对神经系统、循环系统和运动系统的相关疾病,神经系统疾病相关临床试验包括视神经系统相关的IRDs和AMD,其次是亨廷顿舞蹈症、阿尔兹

海默症等退行性神经系统疾病。目前开展的基因治疗相关药物临床试验中至少有 26 种与眼科疾病有关,其中 Applied Genetic Technologies Corporation (AGTC) 和 Meira GTx 公司的关于治疗 IRDs 的临床试验数目处于领先地位。大部分已开展的基因治疗是导入功能正常的基因,从而恢复缺陷基因编码蛋白的正常表达,包括无脉络膜症的 *CHM* 基因、全色盲 2/1 型的 *CNGA3/CNGB3* 基因、隐性 RP 的 *MERTK* 基因、LHON 的 *ND4* 基因、视网膜劈裂症的 *RS1* 基因、X 性连锁遗传性 RP 的 *RPGR* 基因、LCA1 型的 *GUCY2D* 基因、隐性 RP 的 *PDE6B* 基因<sup>[7]</sup>、Usher 综合征 1B 亚型的 *Myo7a* 基因、青少年黄斑变性的 *ABCA4* 基因以及新生血管性 AMD 的抗 VEGF 基因疗法和晚期 IRDs 光遗传基因疗法。此外卵黄样黄斑变性的 *Best1* 基因疗法、RP 的 *RLBP1* 基因疗法、LCA 6 型的 *RPGRIPI* 基因疗法、显性遗传性 RP 的 *RHO* 基因疗法和 LCA10 型的 *CEP290* 基因编辑疗法等临床试验也将陆续开展。

这些临床试验可通过视网膜下腔注射 AAV 转入较小基因来治疗隐性遗传性视网膜退行性病变,短期内普遍获得较好效果,而转入较大基因则需用装载量更大的慢病毒,其实验结果尚未明确。目前只有不到 50% 的 IRDs 致病基因可以装载到 AAV 中,还有一些致病基因目前尚无法直接使用安全性和转染效率均较高的 AAV 病毒载体。基因编辑方法也可用于大基因中的某些特殊致病突变基因的纠正<sup>[8-9]</sup>或突变位点相对集中的致病基因,但对突变位点比较分散的致病基因的治疗意义较小。采取仅装载相应基因中某些主要的功能区 DNA 片段至 AAV 载体的方法也是基因治疗方法之一;此外也可采取将较大基因分成 2 个小基因,然后分别通过 2 个 AAV 载体转入相关靶细胞,并在细胞核内重新合成 1 个完整的基因,表达出具有正常功能的相应蛋白<sup>[7]</sup>。

在青少年黄斑变性的 *ABCA4* 基因治疗临床试验中,大容量慢病毒载体只能高效转染 RPE 细胞,而对成熟光感受器细胞的转染效率较差,所以其临床试验进展较慢。2018 年欧美科学家应用 2 个 AAV 载体分别将分割成 2 个片段的 *ABCA4* 基因转入相关细胞,随后 2 个基因片段在小鼠细胞中再合成 1 个完整的 *ABCA4* 基因,进而表达出具有正常功能 *ABCA4* 蛋白<sup>[10]</sup>。该研究为将来开展双 AAV 载体介导的基因替代疗法临床试验奠定了基础。

*CEP290* 是近些年来发现的造成 LCA 的常见致病基因之一,因该基因较大,目前无法将其装载至 AAV 载体内,所以未能开展基因替代疗法的临床试验。然

而,通过 CRISPR 基因编辑的方法可以有效地利用 AAV 载体以纠正某个特异位点的突变<sup>[6]</sup>,特别是欧美大部分 LCA10 患者的 *CEP290* 基因致病突变位点 p.Cys998X,这为该治疗方法的实施提供了很好的商业条件。目前基因编辑刚刚起步,存在编辑过程中特定基因脱靶的可能,同时转染效率也低于基因替代疗法,相关研究和技术仍需进一步完善<sup>[11]</sup>。

隐性遗传性眼病的基因治疗可将外源正常基因通过载体导入靶细胞,从而达到治疗的目的,而显性遗传性眼病的基因突变发病机制比较复杂,一个等位基因的突变即有可能引起病变。例如 *RHO* 基因突变造成的常染色体显性遗传性 RP,仅通过转入正常基因并表达出正常蛋白并不能达到治疗的目的,还需要去除或抑制病变细胞中的相关突变基因,阻止其毒性产物的表达,最终达到阻止视细胞死亡、恢复相应视功能的目的<sup>[12]</sup>。宾夕法尼亚大学和佛罗里达大学的研究团队根据上述原理设计出一种新型 AAV 载体系统,可以同时用小发卡 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 和正常 cDNA 装载至 AAV 中,通过 shRNA 来抑制 *RHO* mRNA 表达,进而阻止病变细胞中非正常视紫红质蛋白的翻译,同时利用不受 shRNA 抑制、能表达正常视紫红质的 cDNA 恢复视紫红质的正常表达。

人体视杆细胞的感光物质是核心视蛋白及其周围色素组成的视紫红质,这些视蛋白嵌在一个复杂的分子复合体中并形成 G 蛋白偶联受体,有效放大生物电信号。目前的光遗传学治疗不能整体移植复杂的感光系统,仅能将低等生物的无复杂感光系统的感光基因转入 RGCs 中,进而把光信号转变为生物电信号,并传导到大脑皮质以获得视力。然而,低等生物单一感光物质的感光速度较慢,故其临床试验效果不理想。目前,很多研究者开始通过基因工程技术改造这类感光物质,以试图提高其感光速度和识别能力。人类视锥细胞的感光物质由视锥蛋白和锥细胞色素所组成,并有着不同的光传导机制。人视锥细胞含有 3 种不同的视锥蛋白,分别感受红光、绿光和蓝光。小鼠视锥细胞中只有 2 种视锥蛋白,分别是占多数的感红绿光的视锥蛋白和少数感紫外线的视锥蛋白。与人类视锥细胞相似,小鼠感红绿光的视锥蛋白主要分布于小鼠视网膜的中上方(背侧),主要感受下方和前方物体,在小鼠的日常生活发挥决定作用,小鼠感紫外线/蓝光的视锥蛋白主要分布在小鼠视网膜中下方(腹侧),主要感受上方物体,对啮齿类动物的日常生活影响不大<sup>[13]</sup>。基因治疗转入的人视蛋白可能会自动连接进入 RGCs 的信号系统,从而获得视觉信号。研究者首

先尝试单纯转入视紫红质而非所有系统基因,使盲小鼠恢复辨别黑暗和光明的能力,但由于视紫红质感光速度慢,故对图像和物体识别功能无明显改善<sup>[11]</sup>。为了逆转小鼠盲的症状,研究人员设计了以 RGCs 为靶标的病毒载体,通过眼部注射将感受红绿光的视锥蛋白基因植入盲小鼠眼内,发现 90% 的盲小鼠 RGCs 获得了光敏感性<sup>[14]</sup>,治疗后的盲小鼠能够区分横线和竖线、不同间隔的平行线、移动线和静止线等重新获得了自然的行为能力,如识别和探索三维物体。这些结果证实,虽然并未移植整个感光系统,但视锥蛋白在 RGCs 中表达后对光的敏感性增强,RGCs 能向大脑发送视觉信号,且视锥蛋白对光反应速度是视紫红质的 10 倍<sup>[14]</sup>。这为将来的光遗传学基因治疗开辟了一个新的方向。

### 3 IRDs 治疗的新方法

#### 3.1 RNA 治疗

目前已研究了多种针对病变 RNA 的新疗法,这些疗法通过调控 RNA 来达到改变蛋白质性状的目的。ProQR 公司推出 QR-110 和 QR-421a 2 种以 RNA 为基础的寡核苷酸疗法,该方法对不能应用 AAV 载体的大基因突变导致的相关疾病的治疗具有一定的意义。

QR-110 用于 *CEP290* 基因上一个特殊的 c. 2991+1655a>G, p. Cys998X 突变位点所致 LCA10 的治疗。该突变是由 mRNA 前体一个核苷酸的改变导致 mRNA 的异常剪接所致,进而生成非功能性的 CEP290 蛋白。QR-110 通过配对绑定 mRNA 前体的突变位点阻断 mRNA 的异常剪接,进而恢复野生型 CEP290 蛋白的生成。该疗法只能用于突变位点较集中的遗传性疾病。

QR-421a 是治疗 Usher 综合征的药物,可阻断 *USH2A* 基因 13 号外显子 mRNA 的生成,进而阻断 13 号外显子内所有致病突变的翻译。治疗后 *USH2A* 基因 13 号外显子表达的蛋白长度较正常蛋白短,但动物实验证明该蛋白具有相应正常功能。目前西方国家约 16 000 例携带 *USH2A* 基因 13 号外显子突变的患者在 QR-421a 治疗范围内。

最近, Wave Life Sciences Ltd. 也计划推进寡核苷酸疗法用于治疗某些因突变基因较大而不能应用 AAV 进行基因替代疗法的 IRDs。该公司的眼科研究将首先关注 4 种儿童期或青春期出现进行性视力丧失的 IRDs: (1) *RHO* 基因 P23H 突变导致的常染色体显性遗传性 RP; (2) *ABCA4* 基因突变导致的青少年黄斑变性,即 Stargardt 病; (3) Usher 综合征 2A 亚型; (4) LCA10。

#### 3.2 蛋白治疗

除上述方法外,欧美一些研究机构尝试利用蛋白疗法对 Stargardt 病进行治疗。2018 年 10 月 5 日,位于西班牙的 *dela Macula* 研究所招募志愿者以开展 OPH2005 的随机、双盲临床试验,评估新药 Zimura 治疗 Stargardt 病的有效性及安全性。Zimura 可结合补体 C5 蛋白并抑制其裂解,从而阻止炎症反应以及因膜攻击复合物积累而导致的细胞死亡。志愿者入选标准包括:确诊 *ABCA4* 基因突变(至少包含 2 个致病突变)的青少年黄斑变性患者;年龄为 18~50 岁;性别不限;视力 0.1~1.0。治疗周期持续 18 个月,前 3 个月每 2 周随访 1 次,之后每个月随访 1 次,以光相干断层扫描测量椭圆体带缺损面积的平均变化率作为评价标准。

### 4 IRDs 的治疗前景

随着分子遗传学的不断进步,基因诊断方式更加多样化,有助于探索更多 IRDs 的致病基因突变。目前通过二代测序技术、全外显子测序及全基因组测序基因诊断方法对 IRDs 进行致病基因检测的阳性率为 70%~80%。根据基因诊断、产前诊断和相关遗传咨询的结果可通过第三代试管婴儿等技术达到优生优育的目标,降低 IRDs 患儿的出生率。

多年来视网膜细胞再生研究已取得了快速发展,但目前正在进行的干细胞、人工视网膜芯片等多种治疗 IRDs 的临床研究疗效仍不理想。近年来国内外的基因诊疗技术研究取得了长足进步,临床医生对难治性 IRDs 发病机制的认识也不断深入,基因治疗的安全性和有效性已越来越多地得到临床试验的证实。我国眼科研究者应密切关注 IRDs 相关研究进展并组织开展或参与相关的临床试验,探索不同突变基因造成的病变原因及其机制,也期待越来越多的个性化治疗方法问世,造福于 IRDs 患者。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 张冀. 建立中国罕见病医疗保障体系的几点探讨[J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(2): 85-86.  
Zhang J. Discussion on establishment of rare disease medical security system in china[J]. Harbin Med J, 2014, 34(2): 85-86.
- [2] 庞继景. 视网膜疾病基因治疗的现状与未来[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(8): 673-676. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 08. 001.  
Pang JJ. Current situation and the future of retinal gene therapy[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(8): 673-676. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 08. 001.
- [3] Pang JJ, Lei L, Dai X, et al. AAV-mediated gene therapy in mouse models of recessive retinal degeneration[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(3): 316-330.
- [4] Qi Y, Dai X, Zhang H, et al. Trans-corneal subretinal injection in mice and its effect on the function and morphology of the retina[J/OL].

- PLoS One, 2015, 10(8): e0136523 [2019-06-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317758>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0136523.
- [5] Gordon K, Del Medico A, Sander I, et al. Gene therapies in ophthalmic disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(6): 415-416. DOI: 10. 1038/d41573-018-00016-1.
- [6] 张阳阳, 庞继景. Leber 遗传性视神经病变研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 755-759. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 018.
- Zhang YY, Pang JJ. Research progress of Leber hereditary optic neuropathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(8): 755-759. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 018.
- [7] 韩娟娟, 庞继景. 视网膜变性 Pde6b 基因突变小鼠治疗的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(7): 693-696. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 07. 019.
- Han JJ, Pang JJ. Research progress in the treatment of retinitis pigmentosa degeneration with phosphodiesterase 6b gene mutation mouse [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(7): 693-696. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 07. 019.
- [8] 范祥雨, 徐建江. CRISPR/Cas9 基因组编辑技术在眼科疾病研究中的应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(7): 553-558. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 07. 015.
- Fan XY, Xu JJ. Application of CRISPR/Cas9 genome editing technology in the research of eye diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(7): 553-558. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 07. 015.
- [9] Ruan GX, Barry E, Yu D, et al. CRISPR/Cas9-mediated genome editing as a therapeutic approach for Leber congenital amaurosis 10 [J]. Mol Ther, 2017, 25(2): 331-341. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2016. 12. 006.
- [10] McClements ME, Barnard AR, Singh MS, et al. An AAV dual vector strategy ameliorates the stargardt phenotype in adult Abca4<sup>-/-</sup> Mice [J]. Hum Gene Ther, 2019, 30(5): 590-600. DOI: 10. 1089/hum. 2018. 156.
- [11] Cox DB, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges [J]. Nat Med, 2015, 21(2): 121-131. DOI: 10. 1038/nm. 3793.
- [12] Rossmiller B, Mao H, Lewin AS. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. Mol Vis, 2012, 18: 2479-2496.
- [13] 韩娟娟, 戴旭峰, 戚艳, 等. rd11 小鼠视锥细胞变性过程中视蛋白的变化特点 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(1): 12-17. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 003.
- Han JJ, Dai XF, Qi Y, et al. The distribution and degeneration pattern of the cone opsins in rd11 mice [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(1): 12-17. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 003.
- [14] Berry MH, Holt A, Salari A, et al. Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin [J/OL]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1221 [2019-04-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30874546>. DOI: 10. 1038/s41467-019-09124-x.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-08-12)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ :  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ )
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)