· 综　　述 ·

碘酸钠诱发的视网膜色素变性动物模型研究进展

范美花　综述　陈永雄　审校
361102 厦门大学眼科研究所　福建省眼科与视觉科学重点实验室
通信作者：陈永雄，Email：yxchen1962@xmu.edu.cn
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.018

【摘要】 视网膜色素变性（RP）是一组以视网膜色素上皮（RPE）和感光细胞的功能障碍或丧失为主要特征的致盲眼病，有很大的临床和遗传异质性。碘酸钠是抗代谢药物，可以选择性破坏 RPE，它引起的视网膜病变与人类 RP 疾病的片状 RPE 缺损极为相似，因此常被用来制作 RP 疾病的模型。碘酸钠能诱发多种实验动物的 RP 模型，人们多使用单次碘酸钠注射的方法建立 RP 动物模型。由于碘酸钠诱发的 RP 动物模型的发病年龄和疾病进展均可人为操控，制备简单，病变稳定，周期短，且某些动物的 RPE 细胞在特殊条件下有再生的潜能，极有利于 RP 发病机制、药物或干/前体细胞治疗及再生医学方面的研究。目前有关碘酸钠诱发动物 RP 模型的研究和应用已有不少报道。本文根据国内外文献将碘酸钠诱发的 RP 动物模型的研究进展作一综述。

【关键词】 视网膜色素变性；碘酸钠；动物模型

基金项目： 国家重点基础研究发展计划项目（2013CB967500、2013CB967000）；国家卫生和计划生育委员会科研基金项目（WKJ-FJ-26）

Progress in developing a sodium iodate-induced retinitis pigmentosa animal model

Fan Meihua, Chen Yongxiong
Eye Institute of Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen 361102, China
Corresponding author: Chen Yongxiong, Email: yxchen1962@xmu.edu.cn

[**Abstract**] Retinitis pigmentosa (RP) is a group of clinically and genetically heterogeneous retinal degenerative hereditary diseases that cause severe vision impairment and often blindness. They are characterized by dysfunction and loss of retinal pigment epithelial (RPE) cells and photoreceptor cells. Sodium iodate ($NaIO_3$) is an antimetabolite known to selectively damage RPE. The RP induced by $NaIO_3$ resemble patchy loss of RPE in human RP, and has been frequently used to establish a RP model. The RP models induced by $NaIO_3$ can be established in a variety of experimental animals. Among those models, the RP model induced by one injection of $NaIO_3$ is most commonly used. The $NaIO_3$-induced RP animal models can be manipulated in terms of onset age and disease progression. Moreover, RPE cells in some animals have a self-regenerative potential under specific conditions. Therefore, this model is relevant in the study of RP pathogenesis, drug or stem/progenitor cell therapy and regenerative medicine. There have been many reports on researches and application of $NaIO_3$-induced RP models, we summarized recent progress in this model.

[**Key words**] Retinitis pigmentosa; Sodium iodate; Disease models, animal

Fund program: National Key Basic Research Program of China (2013CB967500, 2013CB967000); Scientific Research Fund of National Health and Family Planning Commission (WKJ-FJ-26)

视网膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）位于视网膜的最外层，由一层含黑色素的矮柱状六角形立方上皮细胞构成[1]，其细胞顶部发出许多微绒毛，伸入感光细胞（即视锥和视杆细胞）之间。通过这种结构方式，可以促进 RPE 细胞和感光细胞之间的连接和物质转运。RPE 可以吸收光线，保护感光细胞，并能储存维生素 A，参与视紫红质的形成以及构成血-视网膜屏障。RPE 顶部的微绒毛可吞噬脱落的感光细胞外节膜盘末端，与感光细胞的代谢相关[2]。因此，RPE 在视网膜的功能中起着非常重要的作用，其结构完整性的破坏是许多类型视网膜疾病的主要原因。视网膜色素变性（retinitis pigmentosa，

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

RP)是可致盲的遗传性视网膜变性疾病,主要的病理损害是 RPE 和感光细胞的功能障碍和丧失,从而失去视觉[3-5]。

尽管目前人们已经建立了一些与 RP 疾病相关的转基因动物模型,但它们的发病年龄和疾病的进展都不易控制[6]。碘酸钠是抗代谢药物,可以选择性地破坏 RPE,因此常被用来诱发动物 RPE 变性以制备 RP 的疾病模型。本研究中根据国内外文献将碘酸钠诱发的 RP 动物模型的研究进展进行综述。

1　碘酸钠诱发的 RP 动物模型的建立

1920 年,德国引进一种碘制剂 septojod 用于临床,此后这种碘制剂广泛用于败血症,尤其是产后脓毒症的治疗。Septojod 的准确成分由于商业机密至今未被公开,推测可能含有次碘化钠和次碘酸钠。1926 年,2 位德国医师 Schimmel 和 Riehm 报道了 2 例产后败血症患者在注射了 150 ml septojod 后 24 h 内出现失明,此后患者眼底出现了弥散性的色素改变及黄斑区水肿,与 RP 的眼底改变十分相似。1926 年后与使用 septojod 有关的类似病例被不断被报道。研究发现,经静脉注射了 2.5 ~ 5.0 ml/kg septojod 后,兔的眼底改变与人 RP 的临床表现相似。研究发现,次碘酸钠能够引起与 septojod 一样的眼底和组织学改变,septojod 是通过它含的次碘酸钠成分引起 RP。1935 年,研究证实每日给予兔静脉注射 0.5 ~ 1.0 ml/kg 质量分数 4.52% 的碘酸钠后,兔眼底很快出现 RP 病变。1937 年,研究证实,皮下注射碘酸钠也可诱发兔 RP 病变。1941 年,Sorsby[7] 在上述发现的基础上进行了实验,证明单次碘酸钠注射即可引起 RP。此后,研究者便使用单次碘酸钠注射方法诱发 RP 建立动物模型。碘酸钠能诱发多种实验动物,如大鼠、小鼠、猫等的 RP 模型,但未成功诱发猪 RP 模型,原因尚不清楚[8]。

2　碘酸钠诱发 RP 的机制研究

碘酸钠单次注射即可引起 RP,而对其他组织无影响,因此,碘酸钠对视网膜具有选择性的毒性作用[7]。Sorsby[9] 通过实验发现,碘酸钠在体外可破坏维生素 C,因此他尝试用大量维生素 C 以阻止碘酸钠引起的 RP。他先每日给兔静脉注射 0.25 mg 维生素 C,3 d 后再注射碘酸钠,结果发现维生素 C 并不能阻止碘酸钠引起的 RP,证实碘酸钠不是通过破坏维生素 C 引起 RP。之后,他用二氧化锰、过硼酸钠、过硫酸钾等氧化剂与碘酸钠进行比较,发现相同剂量的过硼酸钠也能引起眼底改变,但这种改变与过硼酸钠的作用速度有关,与碘酸钠引起的病变不同。因此,他认为碘酸钠所引起的 RP 很可能是由于它的氧化性。1952 年,Wald 等[10] 报道了视网膜组织中巯基水平的增加与蛋白质的变性相关。Sorsby 等[11] 发现,碘酸钠注射后 16 ~ 20 h,视网膜组织中总巯基和可溶性巯基均明显高于正常水平,因此认为碘酸钠很可能是在注射后的 24 h 内,通过引起视网膜蛋白质变性起作用,神经视网膜最先受到影响。

Ashburn 等[12] 研究了碘酸钠注射后神经视网膜和 RPE 之间的黏附力变化,发现碘酸钠注射后 1 h 视网膜的黏附力明显下降,而此时视网膜尚未出现形态学改变,因此认为碘酸钠是通过减弱 RPE 和感光细胞之间的黏附而导致视网膜组织结构的改变。导致黏附力改变的主要原因是碘酸钠对 RPE 活性代谢过程的毒性作用。这种毒性作用可能由于阻断磷酸丙糖脱氢酶及依赖磷酸丙糖脱氢酶的代谢途径引起的。

由于黑色素可将甘氨酸氧化成乙醛酸,乙醛酸具有细胞毒性[13]。Baich 等[14] 将碘酸钠加入甘氨酸和黑色素的混合物中并在 37 ℃孵育后发现,碘酸钠可大大增加黑色素将甘氨酸氧化成乙醛酸的能力,因此认为碘酸钠引起的 RPE 变性与 RPE 中的黑色素有关。但其他的研究显示,碘酸钠在无色素的动物中也能引起视网膜的病变[4,15]。因此,黑色素并不是碘酸钠引起 RP 的真正原因。

3　碘酸钠诱发 RP 动物模型的特点

对于碘酸钠诱发的 RP,Nilsson 等[16] 认为碘酸钠首先破坏了 RPE 的细胞膜,随后引起细胞内细胞器的肿胀和破坏。Clifton 等[17] 在碘酸钠诱发的兔 RP 模型中,也发现 RPE 的功能,如视网膜黏附、视紫红质的再生等发生了改变。Kiryu 等[18] 研究显示,碘酸钠诱发的猫 RP 模型中视网膜电图(electroretinogram, ERG)最初出现的是 RPE c 波振幅的下降,随后才出现与视网膜感光细胞变性相符的神经视网膜 a 波和 b 波的改变。

3.1　碘酸钠诱发 RP 模型的形态学特点

Sorsby[7] 在总结不同研究者观察碘酸钠引起的视网膜形态改变时发现,碘酸钠注射后最早出现的变化是在 RPE 层,RPE 有增生或堆叠现象;随后正常或异常的色素细胞迁移入神经视网膜,感光细胞排列变得紊乱,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)偶尔也能观察到有细胞水肿的现象,但基本上未受影响;视网膜中没有炎症和修复反应,脉络膜也未受到影响。

Kiuchi 等[4] 对碘酸钠诱发的小鼠 RP 模型进行了详细研究。他们将 100 mg/kg 碘酸钠注入 7 周龄的 ICR 和 C57BL/6 小鼠腹腔后,在不同的时间点取小鼠的视网膜进行组织学、超微结构和免疫组织化学检查,结果发现在碘酸钠注射后 6 h,RPE 细胞有变性和坏死;注射后 1 d,视杆视锥层有结构破坏和感光细胞的凋亡;注射后 3 d,感光细胞的凋亡达高峰;注射后 7 d,感光细胞的凋亡停止。他们还发现,碘酸钠注射后 3 d 有 Müller 细胞增生、吞噬黑色素的巨噬细胞迁移和 RPE 细胞再生等现象;在注射后 7 d 和 28 d,视网膜表现出相对正常的区域与缺乏 RPE 和感光细胞的区域镶嵌的模式。由此认为,碘酸钠引起的 RP 是以 RPE 细胞首先坏死和感光细胞随后凋亡为特征的。也有研究发现,碘酸钠除引起感光细胞凋亡外,还会导致视网膜双极细胞及 RGCs 凋亡,但视网膜双极细胞及 RGCs 凋亡出现的时间较感光细胞晚[19]。

3.2　碘酸钠诱发 RP 模型的剂量和时间依赖性

尽管碘酸钠引起 RPE 和神经视网膜变性的能力及作用特点已为人们所认知,但仍有一些问题尚未解决,如视网膜结构和功能的顺序性改变是否与依赖视觉的行为改变相关?碘酸钠的剂量及注射后时间的不同对视觉结构和功能的影响是否

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

不同？为了弄清这些问题，Enzmann 等[20]分别将 35、50 和 70 mg/kg的 1% 碘酸钠尾静脉注入 4 ~ 6 周的 C57BL/6 小鼠，在注射后的不同时间点对小鼠进行行为测试以评估其视觉功能，之后进行视网膜组织学的检查以评估 RPE 和神经视网膜的改变，结果发现碘酸钠诱发的 RP 呈剂量和时间依赖性。因为低剂量（35 mg/kg）的碘酸钠对视网膜组织并无影响，高剂量（70 mg/kg）的碘酸钠在短时间内即可引起极严重的病变，而中间剂量（50 mg/kg）的碘酸钠则随着注射后时间的延长出现与高剂量类似程度的病变。中间剂量的碘酸钠在注射后 1 d，视觉行为和视网膜形态均无明显改变；从注射后第 3 天开始，视觉行为出现异常，并可观察到 RPE 细胞呈片状缺失；在注射后 7 d，视网膜形态及视觉行为的改变更为明显；在注射后 6 个月，这种改变并无恢复。

碘酸钠剂量及注射后时间的不同可产生程度不同但持久稳定的 RP 动物模型。碘酸钠所诱发的 RP，RPE 变性开始的时间、病变的严重程度及结局均可人为操控，尤其是可通过不同时间与剂量的组合，诱发出一个类似于人类 RP 疾病的片状 RPE 缺损模型。此外，碘酸钠所诱发的 RP 模型还具有制备简单、病变稳定、周期短等优点，十分有利于 RPE 变性疾病的药物及干/前体细胞移植治疗方面的研究。

4　碘酸钠诱发 RP 模型的应用

4.1　碘酸钠诱发 RP 模型与相关药物的研究

柚苷配基是一种主要的天然黄酮类物质，具有多种药理学活性。先前有研究发现，柚苷配基可改善兔和大鼠眼部的血流，促进视网膜功能的恢复[21]。Shen 等[22]采用舌下静脉注射碘酸钠（35 mg/kg）诱发大鼠 RP 模型，并在碘酸钠注射前用柚苷配基滴眼液点眼，每日 3 次，连续 7 d，在碘酸钠注射后 2 周和 4 周通过 ERG 检查 RPE 的功能，结果发现柚苷配基滴眼液具有保护 RPE 的作用。

碘酸钠诱发的大鼠 RP 模型也被应用于研究四甲基吡嗪（tetramethylpyrazine，TMP）的治疗作用[23]。TMP 是中药川芎的主要活性成分之一，川芎常被用于治疗神经血管性和心血管性疾病，有研究发现 TMP 可以增加兔视网膜和脉络膜的血流[24]。Shen 等[23]在碘酸钠注射前用质量分数 1% TMP 点眼，每次 1 滴，每天 3 次，连续 7 d，然后分别在碘酸钠注射后 2 周和 4 周检测 RPE 的功能，结果显示 TMP 对碘酸钠诱发的大鼠 RP 具有治疗作用。

胍那苄是苯乙酰胍衍生物，是 α2 肾上腺素能受体拮抗剂之一，其抗高血压作用与可乐定相似[25]。研究发现，胍那苄在星形胶质细胞中具有抗萘茜（naphthazarin）引起的氧化细胞毒性作用[26]。Shen 等[27]研究了胍那苄对碘酸钠诱发的大鼠 RP 模型的治疗作用。他们在注射碘酸钠前用质量分数 1% 胍那苄点眼 7 d，每天 3 次，注射后 2 周和 4 周时通过检测 ERG 的 c 波判定 RPE 的功能，结果表明胍那苄具有明显的 RPE 保护作用。

研究显示，铁离子螯合剂去铁酮（deferiprone，DFP）可减轻铁离子氧化应激引起的视网膜损伤，保护视网膜[28]。Hadziahmetovic 等[29]用尾静脉注射 25 mg/kg 的 1% 碘酸钠诱发小鼠 RP 模型，研究了 DFP 在非铁负荷情况下对视网膜的保护作用。结果发现 DFP 能显著降低血红素加氧酶 1（heme oxygenase-1，*Hmox1*）和补体 C3 的基因表达，减轻碘酸钠对视紫红质及 RPE 细胞特异性标志物 RPE65 表达的影响，保护感光细胞和 RPE。

4.2　碘酸钠诱发的 RP 模型与 RPE 再生

正常情况下 RPE 在体内相对静止，无增生现象。但当 RPE 受到机械、化学、光学等因素刺激时可发生增生反应[30]。Xia 等[31]采用球后静脉注射碘酸钠（20 mg/kg）诱发 MRL/MpJ 和 AKR/J 小鼠的 RPE 变性，研究了 RPE 是否可以有效地再生。与 AKR/J 小鼠不同，MRL/MpJ 小鼠具有很强的伤口愈合能力。结果发现 MRL/MpJ 小鼠 RPE 损伤后能够有效再生和恢复功能。碘酸钠诱发的 MRL/MpJ 小鼠 RP 模型将有助于了解 RPE 再生的分子机制，也有助于甄别 RP 及相关眼病中能促进 RPE 再生的因素。

Kokkinopoulos 等[32]也发现了 RPE 在特定的条件下具有自我再生的潜能。然而，RPE 自我再生的确切机制仍不清楚。Machalińska 等[33]采用小鼠眼眶静脉注射低剂量（15 mg/kg）碘酸钠诱发的 RP 模型，研究了视网膜的损伤和随后的组织再生。他们发现注射后 7 d，RPE 变性，感光细胞内外节被破坏，外核层变薄，ERG 的 b 波波峰明显下降；注射后 3 个月，RPE 出现再生，ERG 的 b 波明显改善；在这个过程中，神经胶质细胞也出现增生，迁移至外核层和 RPE 层，并产生大量的神经营养因子（neurotrophins，NTs），如脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子和 NT-3 等。NTs 特异受体的表达也显著增加，提示神经胶质细胞在损伤后视网膜细胞的重构和 RPE 细胞的再生中起着重要作用。

4.3　碘酸钠诱发 RP 模型与干/前体细胞移植

目前，干/前体细胞参与多种器官损伤后组织再生的研究报道较多。由于 RP 与视网膜中 RPE 的减少相关，Atmaca-Sonmez 等[5]研究了尾静脉输注造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSCs）能否归巢到受损的视网膜及表达 RPE65。他们在尾静脉注射 1% 碘酸钠（50 mg/kg）诱发小鼠 RPE 变性后，植入骨髓来源的绿色荧光蛋白（green fluorescent protein，GFP）阳性细胞。结果表明 RPE 受损时，输注的 HSCs 能归巢到视网膜并分化成为 RPE，同时输注的助长细胞（facilitating cells，FCs）可促进 HSCs 的生存。

成体干细胞是进行细胞替换治疗最有发展前景的干细胞。间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）属成体干细胞，由于其具有来源广泛、易于分离培养、有较强分化潜能和可自体移植等优点，近年来倍受关注[34]。MSCs 在体内或体外特定诱导条件下可分化为多种类型的细胞，如肝细胞、血管内皮细胞、心肌和骨骼肌细胞。也有报道认为 MSCs 在体外可分化成为神经细胞和星形胶质细胞，将其移植到正常或缺血的脑组织时，能分化成为星形胶质细胞样细胞；移植到视网膜下腔时，可以分化成为感光细胞[35]。Huo 等[36]采用腹腔内注射碘酸钠（100 mg/kg）诱发 RP 模型，研究 MSCs 移植到视网膜下腔的生长和分化情况，结果表明在视网膜变性的微环境中，MSCs 可以

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究　Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

在外层视网膜生存并朝 RPE 细胞和感光细胞方向分化，但这些分化的细胞是否具有 RPE 细胞和感光细胞的功能尚未见进一步研究。

Castro 等[37]研究了由小鼠神经前体细胞（mouse neural progenitor cells，mNPCs）和干细胞形成的神经球在受损小鼠视网膜中的整合和分化情况。腹腔内注射 50 mg/kg 的 2% 碘酸钠诱发小鼠 RP 模型，于造模后 72 h 将神经球（约含质量分数 95% mNPCs 和质量分数 5% 干细胞）注入小鼠玻璃体腔内，造模后 7 d 摘取眼球进行检查发现，mNPCs 能在受损的视网膜中存活、迁移，并在内层视网膜聚集，表现出内层视网膜细胞形态并表达神经细胞的标志 DAP（aspartyl aminopeptidase），显示 mNPCs 能进一步分化成为神经细胞。

4.4　碘酸钠诱发的 RP 模型与 αB-晶状体蛋白

晶状体蛋白是小分子热休克蛋白家族成员，其中 αB-晶状体蛋白具有分子伴侣活性。研究发现，在 RPE 出现萎缩或丧失的非渗出性年龄相关性黄斑变性患者中，RPE 和脉络膜小疣的 αB-晶状体蛋白表达升高[38]。Zhou 等[39]研究了 αB-晶状体蛋白在碘酸钠诱发的 RP 中的作用，他们将不同剂量（20 ~ 70 mg/kg）的碘酸钠注射入野生型和 αB-晶状体蛋白基因敲除小鼠，诱发 RP，造模后 3 周进行检查发现，在 αB-晶状体蛋白基因敲除小鼠，碘酸钠诱发的视网膜变性较重，RPE 细胞的凋亡显著，且 ERG 的 a 波和 b 波下降明显。表明 αB-晶状体蛋白在视网膜中具有重要作用，具有用于治疗 RP 的潜能。

由于碘酸钠诱发的 RP 动物模型的发病年龄和疾病进展均可人为操控，制备简单，病变稳定，周期短，且某些动物的 RPE 细胞在特殊条件下有再生的潜能，极有利于 RPE 变性发病机制、药物或干/前体细胞治疗及再生医学方面的研究。然而，尽管碘酸钠诱发的 RP 动物模型具有上述的优点，且大多数脊椎动物视网膜的解剖特点和功能结构保守，利于进行不同种属间视网膜疾病模型的建立和研究[40]。目前还尚未见碘酸钠诱发的 RP 动物模型应用方面的局限性的报道，但小型哺乳动物在眼的具体结构上与人类存在着差异，尤其在进行一些外科手术的治疗研究时存在局限性。已有报道在小型哺乳动物模型中取得成功的治疗方法在临床上并非有效[41]。因此，应用碘酸钠诱发的小型哺乳动物 RP 模型来模拟人类进行 RP 研究，尤其是进行 RP 治疗方面的研究时，应考虑其眼具体结构与人类的差别可能带来的一些局限性。此外，也应考虑到在 RP 过程中，视细胞凋亡是慢性的病理过程[3]，而碘酸钠所致感光细胞损伤是急性损伤过程，两者有一定的差异。

目前有关碘酸钠诱发动物 RP 模型的研究和应用尽管已有不少报道，但碘酸钠引起 RP 的确切机制尚不清楚。虽然最近也有研究认为，碘酸钠引起的 RP 与氧化应激有关，碘酸钠可直接损伤神经视网膜[42]，但碘酸钠引起的 RP，究竟是同时损伤 RPE 和神经视网膜，还是先引起 RPE 变性进而破坏神经视网膜，尚有待进一步探讨。由于碘酸钠诱发的 RP 是剂量和时间依赖性的，因此可根据需要，选择适宜的剂量和时间过程控制 RP 疾病的进展，研究 RPE 变性发生的确切分子机制，以便临床上进行 RP 疾病的防治。

参考文献

[1] Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function[J]. Physiol Rev, 2005, 85(3): 845-881. DOI: 10.1152/physrev.00021.2004.

[2] McBee JK, Palczewski K, Baehr W, et al. Confronting complexity: the interlink of phototransduction and retinoid metabolism in the vertebrate retina[J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20(4): 469-529. DOI: 10.1016/S1350-9462(01)00002-7.

[3] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa[J]. Lancet, 2006, 368(9549): 1795-1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.

[4] Kiuchi K, Yoshizawa K, Shikata N, et al. Morphologic characteristics of retinal degeneration induced by sodium iodate in mice[J]. Curr Eye Res, 2002, 25(6): 373-379.

[5] Atmaca-Sonmez P, Li Y, Yamauchi Y, et al. Systemically transferred hematopoietic stem cells home to the subretinal space and express RPE-65 in a mouse model of retinal pigment epithelium damage[J]. Exp Eye Res, 2006, 83(5): 1295-1302. DOI: 10.1016/j.exer.2006.07.013.

[6] Ambati J, Anand A, Fernandez S, et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice[J]. Nat Med, 2003, 9(11): 1390-1397. DOI: 10.1038/nm950.

[7] Sorsby A. Experimental pigmentary degeneration of the retina by sodium iodate[J]. Br J Ophthalmol, 1941, 25(2): 58-62.

[8] Noel JM, de Castro JPF, Demarco PJ, et al. Iodoacetic acid, but not sodium iodate, creates an inducible swine model of photoreceptor damage[J]. Exp Eye Res, 2012, 97(1): 137-147. DOI: 10.1016/j.exer.2011.12.018.

[9] Sorsby A. The nature of experimental degeneration of the retina[J]. Br J Ophthalmol, 1941, 25(2): 62-65.

[10] Wald G, Brown PK. The role of sulfhydryl groups in the bleaching and synthesis of rhodopsin[J]. J Gen Physiol, 1952, 35(5): 797-821.

[11] Sorsby A, Reading HW. Experimental degeneration of the retina. Ⅺ. The effect of sodium iodate on retinal-SH levels[J]. Vision Res, 1964, 4(10): 511-514.

[12] Ashburn F, Pilkerton AR, Rao NA, et al. The effects of iodate and iodoacetate on the retinal adhesion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980, 19(12): 1427-1432.

[13] Baich A, Schloz J. The formation of glyoxylate from glycine by melanin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 159(3): 1161-1164. DOI: 10.1016/0006-291X(89)92231-6.

[14] Baich A, Ziegler M. The effect of sodium iodate and melanin on the formation of glyoxylate[J]. Pigment Cell Res, 1992, 5(6): 394-395. DOI: 10.1111/j.1600-0749.1992.tb00568.x.

[15] Redfern WS, Storey S, Tse K, et al. Evaluation of a convenient method of assessing rodent visual function in safety pharmacology studies: effects of sodium iodate on visual acuity and retinal morphology in albino and pigmented rats and mice[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2011, 63(1): 102-114. DOI: 10.1016/j.vascn.2010.06.008.

[16] Nilsson SE, Knave B, Persson HE. Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodate. Ⅱ. Early effects[J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1977, 55(6): 1007-1026.

[17] Clifton L, Makous W. Iodate poisoning: Early effect on regeneration of rhodopsin and the ERG[J]. Vision Res, 1973, 13(5): 919-924.

[18] Kiryu J, Yamamoto F, Honda Y. Effects of sodium iodate on the electroretinogram c-wave in the cat[J]. Vision Res, 1992, 32(12): 2221-2227. DOI: 10.1016/0042-6989(92)90086-X.

[19] 王凯，黎晓新，姜燕荣. 碘酸钠诱导兔视网膜和视神经跨神经元变性的研究[J]. 眼科研究，2008，26(7)：481-485.
Wang K, Li XX, Jiang YR. Transneuronal degeneration of retina and optic nerve induced by intravenous injection of sodium iodate in rabbit eyes[J]. Chin Ophthalmic Res, 2008, 26(7): 481-485.

[20] Enzmann V, Row BW, Yamauchi Y, et al. Behavioral and anatomical abnormalities in a sodium iodate-induced model of retinal pigment epithelium degeneration[J]. Exp Eye Res, 2006, 83(3): 441-448. DOI: 10.1016/j.exer.2005.08.002.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究
Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

[21] Park YH, Chiou GC. Structure-activity relationship (SAR) between some natural flavonoids and ocular blood flow in the rabbit[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2004, 20(1): 35-42. DOI: 10.1089/108076804772745446.
[22] Shen Y, Zhang WY, Chiou GC. Effect of naringenin on $NaIO_3$-induced retinal pigment epithelium degeneration and laser-induced choroidal neovascularization in rats[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3(1): 5-8. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.01.02.
[23] Shen Y, Zhuang P, Lin BQ, et al. Effect of Tetramethylpyrazine on RPE degeneration, choroidal blood flow and oxidative stress of RPE cells[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3(3): 205-210. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.06.
[24] Chiou GC, Yan HY, Lei XL, et al. Ocular and cardiovascular pharmacology of tetramethylpyrazine isolated from Ligusticum wallichii Franch[J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1991, 12(2): 99-104.
[25] Holmes B, Brogden RN, Heel RC, et al. Guanabenz. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension[J]. Drugs, 1983, 26(3): 212-229.
[26] Choi SH, Choi DH, Lee JJ, et al. Imidazoline drugs stabilize lysosomes and inhibit oxidative cytotoxicity in astrocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(5): 394-405. DOI: 10.1016/S0891-5849(01)00819-X.
[27] Shen Y, Zhuang P, Chiou GC. Effect of guanabenz on rat AMD models and rabbit choroidal blood flow[J]. Open Ophthalmol J, 2011, 5: 27-31. DOI: 10.2174/1874364101105010027.
[28] Hadziahmetovic M, Song Y, Wolkow N, et al. The oral iron chelator deferiprone protects against iron overload-induced retinal degeneration[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(2): 959-968. DOI: 10.1167/iovs.10-6207.
[29] Hadziahmetovic M, Pajic M, Grieco S, et al. The oral iron chelator deferiprone protects against retinal degeneration induced through diverse mechanisms[J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2012, 1(3): 2[2015-09-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763884/. DOI: 10.1167/tvst.1.3.2.
[30] 何世坤, 赵明威, 陈有信. 视网膜色素上皮基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 7-8.
[31] Xia H, Krebs MP, Kaushal S, et al. Enhanced retinal pigment epithelium regeneration after injury in MRL/MpJ mice[J]. Exp Eye Res, 2011, 93(6): 862-872. DOI: 10.1016/j.exer.2011.09.020.
[32] Kokkinopoulos I, Shahabi G, Colman A, et al. Mature peripheral RPE cells have an intrinsic capacity to proliferate; a potential regulatory mechanism for age-related cell loss[J/OL]. PloS One, 2011, 4: e18921[2016-02-19]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018921. DOI: 10.1371/journal.pone.0018921.
[33] Machalińska A, Kawa MP, Pius-Sadowska E, et al. Endogenous regeneration of damaged retinal pigment epithelium following low dose sodium iodate administration: an insight into the role of glial cells in retinal repair[J]. Exp Eye Res, 2013, 112: 67-78. DOI: 10.1016/j.exer.2013.04.004.
[34] Lee HS, Huang GT, Chiang H, et al. Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis[J]. Stem Cells, 2003, 21(2): 190-199. DOI: 10.1634/stemcells.21-2-190.
[35] Kicic A, Shen WY, Wilson AS, et al. Differentiation of marrow stromal cells into photoreceptors in the rat eye[J]. J Neurosci, 2003, 23(21): 7742-7749.
[36] Huo DM, Dong FT, Yu WH, et al. Differentiation of mesenchymal stem cell in the microenviroment of retinitis pigmentosa[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3(3): 216-219. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.08.
[37] Castro G, Navajas E, Farah ME, et al. Migration, integration, survival, and differentiation of stem cell-derived neural progenitors in the retina in a pharmacological model of retinal degeneration[J/OL]. ISRN Ophthalmol, 2013, 2013: 752161[2016-02-11]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914245/. DOI: 10.1155/2013/752161.
[38] De S, Rabin DM, Salero E, et al. Human retinal pigment epithelium cell changes and expression of alphaB-crystallin: a biomarker for retinal pigment epithelium cell change in age-related macular degeneration[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(5): 641-645. DOI: 10.1001/archopht.125.5.641.
[39] Zhou P, Kannan R, Spee C, et al. Protection of retina by alphaB crystallin in sodium iodate induced retinal degeneration[J/OL]. PloS One, 2014, 5: e98275[2016-02-21]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098275. DOI: 10.1371/journal.pone.0098275.
[40] Joselevitch C, Kamermans M. Interaction between rod and cone inputs in mixed-input bipolar cells in goldfish retina[J]. J Neurosci Res, 2007, 85(7): 1579-1591. DOI: 10.1002/jnr.21249.
[41] Pearce-Kelling SE, Aleman TS, Nickle A, et al. Calcium channel blocker D-cis-diltiazem does not slow retinal degeneration in the PDE6B mutant rcd1 canine model of retinitis pigmentosa[J]. Mol Vis, 2001, 7: 42-47.
[42] Wang J, Iacovelli J, Spencer C, et al. Direct effect of sodium iodate on neurosensory retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(3): 1941-1953. DOI: 10.1167/iovs.13-13075.

（收稿日期：2016-03-05）

（本文编辑：尹卫靖　杜娟）

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”，恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则，最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突，尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构，同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制，同行评审过程至少要求在不同医疗机构的 3 人中进行，审稿过程中严格遵守保密原则，编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由，或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片，为了反映组织标本大小的最精确尺度，请在电子版图片的左下方附注标尺。

（本刊编辑部）

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?