

非动脉炎性前部缺血性视神经病变的神经保护及神经再生治疗策略

丑玉宇 综述 马瑾 钟勇 审校

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 钟勇, Email: yzhong_eye@163.com

【摘要】 非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 是一类急性、无痛性视力下降及视野损害的疾病, 迄今仍缺乏统一有效的治疗方法。近年来, 神经保护及神经再生作为新的治疗策略备受关注, 其通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡通路、促进轴突生长以及利用干细胞移植综合改善等多种方式避免视神经损伤进一步加重及建立新的神经回路。大量研究将这一治疗策略尝试应用至 NAION 患者或 NAION 动物模型中, 取得了一定的疗效, 但同时存在一定的局限性。本文就近年来针对 NAION 神经保护、神经再生策略的临床试验及动物实验进行综述, 以期 NAION 的治疗提供研究方向, 以及为深入、优化试验的开展提供启示。

【关键词】 视神经病变; 缺血性/治疗; 神经保护; 神经再生

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190615-00261

Neuroprotection and neuroregeneration treatment strategy in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

Chou Yuyu, Ma Jin, Zhong Yong

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhong Yong, Email: yzhong_eye@163.com

【Abstract】 Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is a disease characterized by acute, painless visual acuity loss and visual field impairment, and there is still lack of unified and effective treatment. As new therapeutic strategies, neuroprotection and nerve regeneration have aroused wide public concern, which aim to prevent degeneration and death of neurons or establish a new neural circuit through inhibiting apoptosis pathway and inflammation, promoting axon growth and applying stem cells. Plenty of studies have applied the strategies to NAION patients or NAION animal models, which achieved certain success, but the limitations exist at the same time. For the sake of exploring practical therapies of NAION, researches on the neuroprotection and nerve regeneration strategies of NAION in recent years were reviewed in this article.

【Key words】 Optic neuropathy; Ischemic/therapy; Neuroprotection; Nerve regeneration

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190615-00261

非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 是一类好发于 50 岁及以上人群, 以急性、无痛性视力下降和视野缺损为特征, 常伴视盘水肿的缺血性视神经病变, 其病情进展快, 预后差, 部分可导致永久性的视力和/或视野损害^[1-2]。研究指出 NAION 与小视杯小视盘、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、夜间低血压、睡眠呼吸暂停综合征、眼内手术等危险因素相关^[3-5]。除患眼外, 对侧健眼同样处于高危状态, 所以双眼相继发病的情况屡见不鲜。研究报道 5 年内对侧眼发病率为 15%~21%^[6-7]。此外, 人口老龄化不断加剧, 心血管系统疾病呈高发态势, NAION 发病率将可能进一步升高^[8]。许多研究还指出小于 50

岁的人群中 NAION 较常见, 并且在相对年轻患者对侧眼相继发病的可能性更大^[9-10]。NAION 的诊治方案及预防策略一直是全球眼科研究者们关注的焦点, 但由于 NAION 属于多因素疾病、发病机制尚不明确等, 迄今为止临床尚无统一有效的治疗方法^[11]。

近来, 神经保护及神经再生作为新的治疗策略备受关注, 前者目的在于预防视神经进一步损伤并维持神经生理功能, 而后者旨在建立新的神经回路^[12-13]。神经保护及神经再生策略包括抑制炎症反应和细胞凋亡通路、促进轴突生长以及利用干细胞移植综合改善等。本文围绕近年来神经保护及再生策略在 NAION 中的应用进行综述。

1 抑制炎症反应相关药物

1.1 糖皮质激素

多项研究探索糖皮质激素是否能减轻因缺血继发的炎症反应,减少视盘水肿、炎性因子、自由基等引起的损伤,从而实现神经保护作用,但结论并不一致。Hayreh 等^[14]对 613 例 696 眼发病 2 周内 NAION 患者进行观察,其中 312 例 364 眼口服强的松治疗(80 mg 维持 2 周,70 mg 用 5 d,60 mg 用 5 d,此后每 5 d 减量 5 mg),301 例 332 眼未接受治疗,结果显示糖皮质激素治疗组视力和视野改善明显优于未治疗组。Saxena 等^[15]进行了一项双盲随机对照研究,将 38 例 NAION 患者分为口服糖皮质激素组 19 例(方法同文献[14])及口服安慰剂组 19 例,结果显示与安慰剂组比较,治疗组视力无明显提高,视盘水肿明显消退,视觉诱发反应参数改善,但此类改变临床意义有限。此外,Pakravan 等^[16]通过单盲随机对照研究,将 90 例 90 眼急性期 NAION 患者分为治疗组[静脉注射甲基强的松龙,500 mg/次,每天 2 次,连续 3 d,此后口服强的松龙 1 mg/(kg·d),连续 2 周]、安慰剂对照组和常压吸氧组,最终 3 个组的视觉功能、眼底结构差异无统计学意义。而 Radoi 等^[17]研究发现,采用单次玻璃体腔注射 4 mg/0.1 ml 曲安奈德的 NAION 患眼最佳矫正视力和视野较未注射组都有明显改善,但其为回顾性研究,证据水平偏低。糖皮质激素在 NAION 中的应用一直备受争议,较为主流的观点认为对于病程小于 2 周的 NAION 患者,全身应用糖皮质激素可缩短疾病病程并可能改善预后,但仍然缺乏高级证据的支持。

1.2 Omega-3

Omega-3 是一类长链多元不饱和脂肪酸,人体无法自我生成,仅从膳食中获取,主要集中在大脑和视网膜中,且对神经系统发育及功能维持起重要作用^[18]。大量研究证实 Omega-3 可通过调节代谢过程,减弱特殊环境下(缺血、氧化应激、炎症、衰老等)视网膜血管增生性和神经退行性疾病相关分子的激活^[19],这一结论同样在年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性等眼部疾病中得到了验证^[20-22]。Georgiou 等^[23]建立 NAION 大鼠模型,并将 1 g/d Omega-3 或磷酸缓冲盐溶液灌胃给药,结果显示 Omega-3 可减少视神经巨噬细胞的募集过程、促进 M1 巨噬细胞向 M2 型改变,进而减少肿瘤坏死因子 α 、诱导型一氧化氮合酶和白细胞介素 1 β 等炎性因子表达,实现了对于 NAION 的视神经保护作用。但 Omega-3 在 NAION 患者中的疗效仍有待进一步开展临床试验,而疾病治疗时间窗、药物应用剂量、视觉功能评估等都需在试验设计时详细考虑。

1.3 前列腺素 J2

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor,PPAR γ)属于配体激活型核转录因子,可调控多种基因转录和表达,是氧化应激反应和细胞凋亡等病理生理过程的重要靶点。而前列腺素 J2(prostaglandin J2,PGJ2)作为 PPAR γ 内源性配体之一,可通过激活 PPAR γ 抑制炎症细胞聚集和浸润,降低促炎细胞因子和黏附分子活性,进而实现神经保护作用^[24]。Miller 等^[25]利用雄性恒河猴以及大鼠 NAION 动

物模型共同证实了 PGJ2 可减轻轴突水肿、局部炎症反应进而减少视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)的丢失,避免了进一步的神经损伤。此外,还进一步探讨了玻璃体腔注射同等剂量 PGJ2 有无毒理作用^[25-27],结果显示 PGJ2 的单次玻璃体腔注射对视网膜和视神经无毒并具有神经保护作用。

2 阻碍细胞凋亡通路相关药物

2.1 促红细胞生成素

促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是一种内源性糖蛋白激素,主要通过与其系祖细胞表面受体结合阻碍细胞凋亡并促进细胞分化。近来,EPO 已被证实还可减轻细胞凋亡、活性氧、谷氨酸等介导的兴奋毒性、炎症反应,主要通过抑制 Bax/Bcl 复合物的形成和降低效应蛋白酶的活性来阻碍细胞凋亡^[28]。EPO 主要产生于胎儿的肝脏及成人肾脏,中枢神经系统也存在低水平表达,而 EPO 受体表达于多种中枢神经系统细胞类型,如神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞,故 EPO 作为一种潜在神经保护物质日益受到关注^[29]。然而,EPO 在 NAION 中的应用研究较少,且疗效仍不确切。Modarres 等^[30]纳入 NAION 患者 31 例 31 眼,在患者发病 1 个月内玻璃体腔注射 2 000 单位(0.2 cm³)EPO,注射后 6 个月 87%(27/31)患眼视力改善,54.8%(17/31)患眼视力提高 3 行。但该研究属于病例系列观察研究,缺乏对照组,且研究样本量较小,其结论仍需慎重评价。Pakravan 等^[31]开展了一项前瞻性研究,将 113 例发病 2 周内 NAION 患者分为静脉注射 EPO 及全身激素治疗组 40 例、全身激素治疗组 43 例及对照未治疗组 30 例,结果显示 3 个组间视力、视野缺损程度及视网膜神经纤维层厚度差异均无统计学意义。但该研究采用静脉注射 EPO,需考虑 EPO 经过血-脑屏障及血-眼屏障后的有效药物浓度。并且 EPO 联合激素治疗理论上可同时发挥抗炎及神经保护作用,但不排除糖皮质激素可能减少了 EPO 受体上调。

2.2 Caspase2 抑制剂

半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase,caspase)于机体内可选择性切割蛋白,且分为起始者与执行者 2 类。在外源信号作用下,起始者 caspase 被激活,并对执行者 caspase 进行切割激活,进一步水解靶蛋白,最终导致细胞程序性死亡。Caspase2 作为 caspase 家族中一员,其特殊之处在于根据细胞凋亡情况,可以同时是起始者和执行者,故 caspase2 抑制剂可较大程度上阻碍细胞凋亡的发生^[32]。QPI-1007(Quark Pharmaceuticals Fremont, California, USA)是一类小干扰核糖核酸,可通过抑制 caspase2 的表达阻碍 RGCs 凋亡,从而发挥神经保护作用,关于其随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究正于亚洲、北美洲、欧洲、大洋洲等共 89 个中心进行^[33-34]。

2.3 神经营养物质

神经元的生长与存活有赖于多种神经营养物质,如神经营养因子以及影响神经元生长的其他营养素。前者是神经元所必需的蛋白质分子,主要通过与其膜蛋白受体 p75 神经营养因子受体和酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase,Trk)调控神经元的

存活或凋亡^[35]。而后者经不同信号通路对神经元增生、生长及存活起促进作用,例如睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)能促进轴突再生与成熟^[36]。

作为潜在神经保护策略之一,外源性脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)已被应用于各类视神经疾病中,但有研究指出外源性 BDNF 仅能延缓 RGCs 死亡,可能与同时激活 p75 受体有关^[37-38]。Ali 等^[39]研究发现, BDNF 类似物 LM22A-4X 可选择性刺激 TrkB 受体,在 NAION 在体、体外模型对于 RGCs 均有保护作用。此外, Mathews 等^[40]对 NAION 模型小鼠予以玻璃体腔注射 0.75 μg CNTF,结果显示 2 周后 RGCs 密度下降 10%,明显低于对照组的 58%,差异有统计学意义,推断 CNTF 可促进 RGCs 的存活,对于 NAION 具有神经保护作用。但该研究的观察周期为注射治疗后 2 周,所以不排除 CNTF 仅起到部分延缓 RGCs 凋亡作用,故仍需更长的随访时间来证明其神经保护作用。

3 促进轴突生长相关药物

Rho 激酶(Rho associated kinase, ROCK)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,通过调节细胞肌动蛋白骨架的重组,参与细胞有丝分裂、细胞黏附、细胞骨架调整、肌肉细胞收缩等一系列重要生命活动。ROCK 高表达或过度激活与疾病发生相关,并已证明了 ROCK 可抑制轴突生长以及促进细胞迁移,从而加速疾病进展^[41]。因此,ROCK 抑制剂可能有助于促进神经损伤后恢复,是潜在神经保护及神经再生治疗方向之一。Sanjari 等^[42]对 13 例发病 2 周内的 NAION 患者玻璃体腔注射 ROCK 抑制剂法舒地尔,结果显示治疗后 1 个月和 3 个月最佳矫正视力、视野缺损程度及视神经纤维层厚度均明显改善。但该研究病例数量少且缺乏对照,有待更为完善的研究进行验证。

4 干细胞移植疗法

骨髓干细胞(autologous bone marrow derived stem cell, BMSC)移植作为现今生物医学前沿治疗方法之一,已被应用于多种疾病的治疗,如骨科、心血管、神经及眼部疾病等^[43]。其中,骨髓间充质干细胞已被证实可分化成神经元样细胞,并提供神经营养因子,促进轴突再生,保护 RGCs,进而重建神经连接融入已有神经网络^[44]。Weiss 等^[45]从 10 例 NAION 患者骨髓中分离出自体 BMSC,根据患者不同的眼部情况,分别采用球后、视网膜下、Tenon 囊下、玻璃体内等不同的局部注射方式将 BMSC 重新回输至患者眼内,发现 80% 的患者视力得到了提高,剩下 20% 患者视力维持稳定。虽然该研究循证证据级别较低且结果指标单一,但是其研究纳入的受试者视力损害病程平均为 9.8 年,某种程度上该研究可以证明 BMSC 也许有着更强大的神经保护及神经再生作用,但有待进一步研究证实。

综上所述,现有 NAION 神经保护及神经再生策略种类丰富且取得一定疗效,但大多停留在 NAION 动物模型,若将其推广至 NAION 患者临床应用中仍需谨慎努力。而相关临床研究也存在循证证据级别偏低、样本量偏小、随访时间偏短等不足,故亟待开展 NAION 神经保护及神经再生治疗策略更为优化的

随机双盲对照临床试验。此外,除本文提及的治疗策略外,细胞死亡、轴突变性相关基础研究也在不断开展,如细胞坏死性凋亡、铁死亡等^[46-47],该类研究的应用将进一步拓宽 NAION 神经保护及神经再生的研究思路。而现代研究技术的进步,例如转录组学、蛋白质组学和表观遗传学分析的发展^[48],也可为 NAION 寻找更为精准有效的神经保护及再生作用位点提供帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cestari DM, Gaier ED, Bouzika P, et al. Demographic, systemic, and ocular factors associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(12): 2446-2455. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.017.
- [2] Cullen JF, Chung SH. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NA-AION): outcome for visual acuity and visual field defects, the Singapore scene 2 [J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(2): 88-90.
- [3] Kerr NM, Chew SS, Danesh-Meyer HV. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: a review and update [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(8): 994-1000. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.04.002.
- [4] Wu Y, Zhou LM, Lou H, et al. The association between obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(7): 987-992. DOI: 10.3109/02713683.2015.1075221.
- [5] 陈婷, 马瑾, 钟勇. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变危险因素的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(11): 1049-1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.11.021.
Chen T, Ma J, Zhong Y. Research advances in the risk factors of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2013, 49(11): 1049-1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.11.021.
- [6] Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et al. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(3): 317-328. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01639-2.
- [7] Chang MY, Keltner JL. Risk factors for fellow eye involvement in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2019, 39(2): 147-152. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000715.
- [8] Felekis T, Kolaitis NI, Kitsos G, et al. Thrombophilic risk factors in the pathogenesis of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy patients [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(6): 877-884. DOI: 10.1007/s00417-010-1308-y.
- [9] Turkoglu EB, Ilhan HD, Cetinkaya A, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in young patients [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2015, 38(5): 421-426. DOI: 10.1016/j.jfo.2014.11.006.
- [10] Arnold AC, Costa RM, Dumitrascu OM. The spectrum of optic disc ischemia in patients younger than 50 years (an American Ophthalmological Society thesis) [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2013, 111: 93-118.
- [11] 王伟. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床治疗现状 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(12): 1187-1192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.12.020.
Wang W. Current treatment advancement of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(12): 1187-1192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.12.020.
- [12] Arnold AC, Levin LA. Treatment of ischemic optic neuropathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2002, 17(1): 39-46. DOI: 10.1076/soph.17.1.39.10292.
- [13] Levin LA. Neuroprotection in optic neuropathy [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(4): 246-250. DOI: 10.22608/APO.2018299.
- [14] Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic

- neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246 (7) : 1029–1046. DOI: 10.1007/s00417-008-0805-8.
- [15] Saxena R, Singh D, Sharma M, et al. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial [J]. Ophthalmology, 2018, 125 (10) : 1623–1627. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.032.
- [16] Pakravan M, Sanjari N, Esfandiari H, et al. The effect of high-dose steroids, and normobaric oxygen therapy, on recent onset non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized clinical trial [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254 (10) : 2043–2048. DOI: 10.1007/s00417-016-3451-6.
- [17] Radoi C, Garcia T, Brugnari C, et al. Intravitreal triamcinolone injections in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252 (2) : 339–345. DOI: 10.1007/s00417-013-2499-9.
- [18] Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, 10 (2) : 136–141. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32802b7030.
- [19] SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina [J]. Prog Retin Eye Res, 2005, 24 (1) : 87–138. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.002.
- [20] Dong X, Herrera-Hernández MG, Ramon E, et al. Docosahexaenoic acid phospholipid differentially modulates the conformation of G90V and N55K rhodopsin mutants associated with retinitis pigmentosa [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2017, 1859 (5) : 975–981. DOI: 10.1016/j.bbmem.2017.02.006.
- [21] Domstauber B, Suh M, Kuny S, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation prevents age-related functional losses and A2E accumulation in the retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 (4) : 2256–2265. DOI: 10.1167/iovs.11-8569.
- [22] Yanai R, Mulki L, Hasegawa E, et al. Cytochrome P450-generated metabolites derived from ω -3 fatty acids attenuate neovascularization [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (26) : 9603–9608. DOI: 10.1073/pnas.1401191111.
- [23] Georgiou T, Wen YT, Chang CH, et al. Neuroprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58 (3) : 1603–1611. DOI: 10.1167/iovs.16-20979.
- [24] Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists [J]. Front Biosci, 2008, 13 : 1813–1826. DOI: 10.2741/2802.
- [25] Miller NR, Johnson MA, Nolan T, et al. Sustained neuroprotection from a single intravitreal injection of PGJ₂ in a nonhuman primate model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (11) : 7047–7056. DOI: 10.1167/iovs.14-14063.
- [26] Toutou V, Johnson MA, Guo Y, et al. Sustained neuroprotection from a single intravitreal injection of PGJ₂ in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (12) : 7402–7409. DOI: 10.1167/iovs.13-12055.
- [27] 何璐, 陈长征. 玻璃体腔药物注射治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (7) : 641–644. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00739.
- He L, Chen CZ. Research progress of intravitreal injections for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (7) : 641–644. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00739.
- [28] Perrone S, Lembo C, Gironi F, et al. Erythropoietin as a neuroprotective drug for newborn infants: ten years after the first use [J/OL]. Antioxidants (Basel), 2022, 11 (4) : 652 [2022-06-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35453337>. DOI: 10.3390/antiox11040652.
- [29] Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Perinat Med, 2019, 47 (4) : 478–489. DOI: 10.1515/jpm-2018-0360.
- [30] Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy [J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95 (7) : 992–995. DOI: 10.1136/bjo.2010.191627.
- [31] Pakravan M, Esfandiari H, Hassanpour K, et al. The effect of combined systemic erythropoietin and steroid on non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective study [J]. Curr Eye Res, 2017, 42 (7) : 1079–1084. DOI: 10.1080/02713683.2016.1270328.
- [32] Ahmed Z, Kalinski H, Berry M, et al. Ocular neuroprotection by siRNA targeting caspase-2 [J/OL]. Cell Death Dis, 2011, 2 : e173 [2021-08-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677688>. DOI: 10.1038/cddis.2011.54.
- [33] Solano EC, Kornbrust DJ, Beaudry A, et al. Toxicological and pharmacokinetic properties of QPI-1007, a chemically modified synthetic siRNA targeting caspase 2 mRNA, following intravitreal injection [J]. Nucleic Acid Ther, 2014, 24 (4) : 258–266. DOI: 10.1089/nat.2014.0489.
- [34] Hayreh SS. Controversies on neuroprotection therapy in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy [J]. Br J Ophthalmol, 2020, 104 (2) : 153–156. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314656.
- [35] Yang T, Massa SM, Tran KC, et al. A small molecule TrkB/TrkC neurotrophin receptor co-activator with distinctive effects on neuronal survival and process outgrowth [J]. Neuropharmacology, 2016, 110 (Pt A) : 343–361. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.015.
- [36] Fan L, Xiong Y, Fu Z, et al. Polyaniline promotes peripheral nerve regeneration by enhancement of the brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor expression and activation of the ERK1/2/MAPK signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5) : 7534–7540. DOI: 10.3892/mmr.2017.7534.
- [37] Chen H, Weber AJ. Brain-derived neurotrophic factor reduces TrkB protein and mRNA in the normal retina and following optic nerve crush in adult rats [J]. Brain Res, 2004, 1011 (1) : 99–106. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.024.
- [38] Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12 (7) : 507–525. DOI: 10.1038/nrd4024.
- [39] Ali Shariati M, Kumar V, Yang T, et al. A small molecule TrkB neurotrophin receptor partial agonist as possible treatment for experimental nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Curr Eye Res, 2018, 43 (12) : 1489–1499. DOI: 10.1080/02713683.2018.1508726.
- [40] Mathews MK, Guo Y, Langenberg P, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF)-mediated ganglion cell survival in a rodent model of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99 (1) : 133–137. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305969.
- [41] Shimizu T, Pastuhov SI, Hanafusa H, et al. The *C. elegans* BRCA2-ALP/enigma complex regulates axon regeneration via a Rho GTPase-ROCK-MLC phosphorylation pathway [J]. Cell Rep, 2018, 24 (7) : 1880–1889. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.049.
- [42] Sanjari N, Pakravan M, Nourinia R, et al. Intravitreal injection of a Rho-Kinase inhibitor (Fasudil) for recent-onset nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56 (6) : 749–753. DOI: 10.1002/jcph.655.
- [43] Roubeix C, Godefroy D, Mias C, et al. Intraocular pressure reduction and neuroprotection conferred by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an animal model of glaucoma [J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6 : 177 [2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377305>. DOI: 10.1186/s13287-015-0168-0.
- [44] Montzka K, Lassonezyk N, Tschöke B, et al. Neural differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells: misleading marker gene expression [J/OL]. BMC Neurosci, 2009, 10 : 16 [2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19257891>. DOI: 10.1186/1471-2202-10-16.



- [45] Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study: bone marrow derived stem cells in the treatment of non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION) [J/OL]. Stem Cell Investig, 2017, 4: 94[2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270420>. DOI: 10.21037/sci.2017.11.05.
- [46] Do YJ, Sul JW, Jang KH, et al. A novel RIPK1 inhibitor that prevents retinal degeneration in a rat glaucoma model[J]. Exp Cell Res, 2017, 359(1): 30-38. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.08.012.
- [47] Djulbegovic MB, Uversky VN. Ferroptosis-an iron-and disorder-dependent programmed cell death[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 135: 1052-1069. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.221.
- [48] 胡立影,李志清,邵先锋,等.大鼠非动脉炎性前部缺血性视神经病变模型视神经蛋白质组学分析[J].中华实验眼科杂志,2022,40(1):13-20. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00745. Hu LY, Li ZQ, Shao XF, et al. Proteomic analysis of optic nerve in the rat model of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(1): 13-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201104-00745.

(收稿日期:2021-06-18 修回日期:2022-06-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)

消 息

《新生儿视网膜疾病筛查与防治》正式出版

由暨南大学附属深圳眼科医院张国明教授、昆明市妇幼保健院李娜教授、中国科学院大学深圳医院吴本清教授共同主编的《新生儿视网膜疾病筛查与防治》一书于2022年1月由人民卫生出版社正式出版发行。加强新生儿及婴幼儿的眼保健工作、及时进行新生儿视网膜疾病筛查是早期发现各种先天性眼病、早产儿视网膜病变的关键环节,可为新生儿眼病的干预措施提供最佳预防时机和治疗窗,使儿童盲和低视力防治关口前移,对我国儿童盲和低视力的防控具有重要意义。新生儿视网膜疾病筛查具有规范的流程和技术难度,是需要临床多学科共同协作并长期跟踪监测的工作任务,对临床医生极具挑战性,也是一项艰巨而社会意义重大的医疗工作。基于此,新生儿科、儿童保健学科、小儿眼底病科、遗传影像学科、麻醉科、人工智能专业等多学科专家通力合作,共同撰写了本书,介绍了新生儿视网膜疾病流行病学、诊断、防治、管理及学科研究的新认识、新动向等内容,特别阐述了近年来发展的多模影像、人工智能和远程医疗技术在相关临床工作中的应用实践,图文并茂,通俗易懂,是各级医院和妇幼保健院规范开展新生儿视网膜疾病筛查及防治的专业参考书籍。

本书为16开精装本,共274页,彩色印刷,定价168.00元。购书可通过全国新华书店、专业书店、人卫智慧服务商城、人卫天猫旗舰店、京东、当当网等购买或邮购。

(本刊编辑部)

读者·作者·编者

本刊对基金项目的证明和著录要求

文稿所涉及的课题如为国家级、部级、省级等基金资助项目,请分别用中英文表述并分别列于文章中中英文摘要关键词之下,“基金项目:”进行标识,并注明基金项目名称,并在圆括号内注明基金项目编号。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多个基金资助的项目请全部列出,按资助机构的等级顺序排列,并以“;”隔开。如:基金项目:国家自然科学基金项目(30271269);国家重点基础研究发展规划(973计划)(2013CB532002);Fund program: National Natural Science Foundation of China(30271269);National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002)。获得基金项目资助的论文投稿时请提供基金项目资助证明的复印件或扫描后发至编辑部信箱。

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)