

## Sigma-1 受体介导的视网膜神经保护作用研究进展

马啸辰 综述 刘红玲 审校

哈尔滨医科大学第一附属医院眼科医院, 哈尔滨 150000

通信作者: 刘红玲, Email: hydliuhl@163.com

**【摘要】** 视网膜退行性疾病是全球范围内导致视力损害的重要因素, 与其相关的研究日益成为热点。Sigma-1 受体是一种由 223 个氨基酸构成的内质网跨膜蛋白, 其基因序列在整个哺乳动物中高度保守, 并广泛分布于各种组织和器官中。大量的研究证明了 Sigma-1 受体在视网膜病理生理过程中发挥保护作用, 包括抗氧化应激、抗炎反应、抗细胞凋亡等。此外, Sigma-1 受体在视网膜疾病, 特别是糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性和青光眼视神经损伤中具有潜在的治疗作用。本文就 Sigma-1 受体介导的视网膜神经保护的分子机制及其在视网膜疾病治疗中的应用进行综述。

**【关键词】** 视网膜; Sigma-1 受体; 神经保护

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81301325)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200110-00017

### Research advances in neuroprotective role of sigma-1 receptor in retina

Ma Xiaochen, Liu Hongling

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Liu Hongling, Email: hydliuhl@163.com

**【Abstract】** Retinal degenerative diseases are a major contributor to visual impairment worldwide, and research related to retinal degenerative diseases is increasingly becoming a hot topic. The sigma-1 receptor is a 223-amino-acid endoplasmic reticulum transmembrane protein, and its gene sequence is highly conserved throughout mammals. Sigma-1 receptors are widely distributed in various tissues and organs. Numerous studies have proved the protective role of sigma-1 receptors in retinal pathological processes, including anti-oxidative stress, anti-inflammatory response, and anti-apoptosis. In addition, sigma-1 receptors have potential therapeutic roles in retinal diseases, especially diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa and glaucomatous neuropathy. In this paper, the molecular mechanisms of sigma-1 receptor-mediated retinal neuroprotection and its application in the treatment of retinal diseases were reviewed.

**【Key words】** Retina; Sigma-1 receptor; Nerve protection

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81301325)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200110-00017

视网膜神经细胞的胞体及其突起组成复杂神经网络, 维持视觉功能。眼底疾病常伴有神经元细胞的永久性、不可逆损伤。如何提高视网膜神经细胞的抗损伤能力, 是我们亟需解决的问题。Sigma-1 受体是一种多功能的分子伴侣, 存在于内质网膜和内质网相关线粒体膜中, 并广泛分布于各种组织和器官中, 对多种神经退行性疾病具有保护作用。本文就 Sigma-1 受体介导的视网膜神经保护作用予以综述, 旨在探寻治疗视网膜疾病的新靶点。

### 1 Sigma-1 受体结构和功能

Sigma-1 受体是一种膜受体蛋白, 与真菌来源的 C-8, 7 甾醇异构酶具有很强的同源性, 但与已知的哺乳动物蛋白没有明显的同源性<sup>[1]</sup>。Sigma-1 受体存在于多种组织和器官中, 例如

角膜、虹膜、睫状体、晶状体、视网膜、脑、肝脏、肺脏以及心脏等<sup>[2]</sup>。Sigma-1 受体基因序列在整个哺乳动物中高度保守。Sigma-1 受体蛋白由 223 个氨基酸构成, 带有 2 个跨膜螺旋和 1 个疏水性 C 端区域, 形成 1 个配体结合袋<sup>[3]</sup>。根据结合位点和分子量可将 Sigma 受体分为 2 种亚型, 其中 Sigma-1 序列已被确定, 主要分布于内质网膜、线粒体膜、质膜以及核膜, 激活时也会游离到胞质中<sup>[4-6]</sup>; Sigma-2 的结构目前仍然未知<sup>[7-8]</sup>。Sigma-1 受体激动剂包括喷他佐辛 (pentazocine, (+)-PTZ)、SA4503、PRE-084、孕烯醇酮和双脱氢表雄酮等, 其拮抗剂包括 NE-100、BD1047 和 BD1063 等。此外, Sigma-1 受体还可结合多种天然存在的物质, 如 N,N-二甲基色胺、鞘氨醇、胆固醇和前列腺素等, 发挥不同的作用并调节多种细胞功能<sup>[9-10]</sup>。

在中枢神经系统中, Sigma-1 受体已被证实对神经递质释

放、突触功能调节,学习记忆过程具有重要作用,是治疗神经系统退性疾病,如亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症等的重要靶点<sup>[11]</sup>。在视网膜中,Sigma-1受体与感光细胞的功能密切相关<sup>[12]</sup>。还有研究表明,Sigma-1受体拮抗剂 NE-100 通过调控视网膜中多巴胺的含量,进而抑制形觉剥夺性近视的形成<sup>[13]</sup>。在多数视网膜细胞中均可检测到 Sigma-1 受体的表达<sup>[14-15]</sup>,由于视网膜在结构上可视为中枢神经系统的延伸,故推测二者可能具有相似的病理生理学机制。为了进一步明确 Sigma-1 受体的保护作用,研究者在分子层面对其进行了大量的实验研究。

## 2 Sigma-1受体对视网膜的保护作用及其分子机制

作为一种新型分子伴侣,Sigma-1受体通过与离子通道、膜受体、激酶甚至 RNA 相互作用,进而调节多种细胞功能,发挥着视网膜保护作用(图1)。

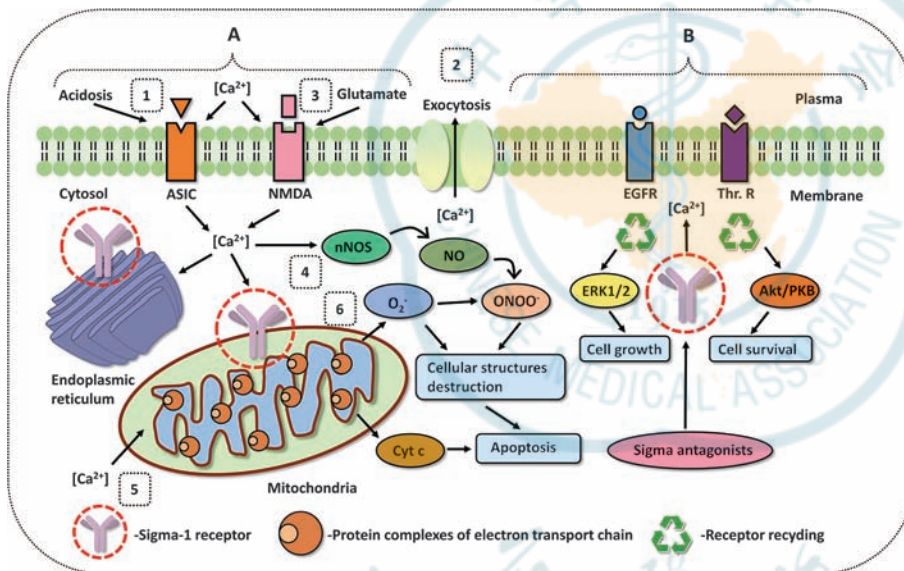


图1 Sigma-1受体发挥作用的相关分子机制<sup>[15]</sup> A:缺血-再灌注损伤 B:Sigma-1受体参与细胞膜上表皮生长因子受体、Thromb 受体再循环过程,进而调控 ERK1/2 和 Akt/PKB 信号通路  
1. 酸中毒导致细胞内  $Ca^{2+}$  超载;2. 谷氨酸通过胞吐作用释放;3. 谷氨酸与 NMDA 受体结合,引起  $Ca^{2+}$  的流入;4.  $Ca^{2+}$  激活神经型一氧化氮合酶;5.  $Ca^{2+}$  经过 VDAC 通路进入线粒体;6.  $Ca^{2+}$  水平升高导致氧化呼吸链中 ROS 和 Cyt c 的释放 ASIC:酸敏感离子通道;NMDA:N-甲基-D-天门冬氨酸受体;EGFR:表皮生长因子受体;Thr. R:thromb 受体;ERK:细胞外调节蛋白激酶;Akt:蛋白激酶;nNOS:神经型一氧化氮合酶;NO:一氧化氮

### 2.1 抗氧化应激作用

细胞氧化还原过程中会产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),体内的抗氧化剂分子与 ROS 相互作用,以维持氧化应激的平衡。氧化应激失调将导致视网膜疾病的发生<sup>[16]</sup>。Sigma-1受体可调节氧化应激的水平和抗氧化相关蛋白的表达,进而发挥保护作用。在视网膜神经节细胞和 661W 细胞系中,Sigma-1受体激动剂(+)-PTZ 可降低氧化应激相关蛋白的表达,包括蛋白激酶 R 样内质网激酶、肌醇需酶-1、转录激活因子-6 和 C/EBP 同源蛋白<sup>[17]</sup>。同时,Sigma-1受体的

激活可提高抗氧化相关基因的表达,包括核因子 E2 相关因子 2、过氧化氢酶(catalase, CAT)、醌氧化还原酶-1(quinone oxidoreductase-1, NQO-1)和血红素氧合酶(hemeoxygenase, HO)<sup>[18]</sup>。Sigma-1受体在内质网膜上充当分子伴侣辅助蛋白质折叠,抑制未折叠蛋白质反应<sup>[19]</sup>。敲除 Sigma-1受体基因后,小鼠视网膜 Müller 细胞中 ROS 水平升高,抗氧化基因如铜锌超氧化物歧化酶、CAT、NQO-1、HO、谷胱甘肽 S 转移酶和谷胱甘肽过氧化物酶表达下降<sup>[7]</sup>。在大鼠视网膜小胶质细胞中,Sigma-1受体激动剂(+)-PTZ 抑制脂多糖诱导的细胞内 ROS 水平升高,延缓了一氧化氮(NO)的释放<sup>[20]</sup>。在大鼠视网膜神经节细胞中,Sigma-1受体激活后可阻断酸感应离子通道和 N-甲基-D-天门冬氨酸受体通路,减少  $Ca^{2+}$  的内流,进一步降低胞质内 NO 和 ROS 水平<sup>[21]</sup>。

### 2.2 抗炎作用

炎症反应是视网膜疾病发病的关键因素,胶质神经细胞是视网膜中分泌炎症细胞因子的重要细胞类群<sup>[22]</sup>。在视网膜 Müller 细胞中,激活 Sigma-1受体可阻断特异性促炎因子的分泌<sup>[23]</sup>,包括巨噬细胞炎症蛋白-1 $\gamma$ (macrophage inflammatory protein-1 $\gamma$ , MIP-1 $\gamma$ )、MIP-2、MIP-3 $\alpha$  和白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)。另一项研究表明,Sigma-1受体激动剂(+)-PTZ 可显著抑制视网膜小胶质细胞的形态变化,减少了脂多糖诱导的炎症细胞因子和趋化因子的释放,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-10 和单核细胞趋化蛋白-1<sup>[20]</sup>。同时,Sigma-1受体激动剂(+)-PTZ 降低了 c-Jun 氨基末端酶和细胞外调节蛋白激酶的磷酸化,这两者都与炎症反应密切相关。炎症引起的缺血缺氧可导致细胞内外水分积聚,引起细胞毒性肿胀。Sigma-1受体激动剂 PRE-084 可抑制大鼠视网膜 Müller 细胞渗透性肿胀,其机制可能为 Sigma-1受体调节离子通道,后续的离子外流一定程度上平衡了细胞内外的渗透压梯度<sup>[24]</sup>。因此,抗炎是 Sigma-1受体的一个重要生物学功能。

### 2.3 抗凋亡作用

视网膜变性疾病与凋亡密切相关。在病理条件下,视网膜细胞会发生程序性凋亡,以减轻炎症反应<sup>[25]</sup>,过度的凋亡则会加剧病情进展。Sigma-1受体激动剂盐酸角质碱可减轻光照导致的小鼠视网膜感光细胞损伤,稳定感光细胞层的整体结构,降低细胞凋亡过程中关键效应蛋白酶 Caspase3/7 的活性<sup>[26]</sup>。在 A $\beta$  肽诱导的大鼠视网膜病变模型中,Sigma-1受体激动剂 PRE-084 通过调控凋亡相关的细胞因子以及凋亡蛋白 Bax 的表达,从而发挥神经保护作用<sup>[27]</sup>。Ha 等<sup>[28]</sup>发现,Sigma-1受体

基因敲除模型小鼠 12 月龄时的视网膜电图 b 波振幅和暗视阈反应显著降低。Ha 等<sup>[29]</sup>还发现 Sigma-1 受体基因敲除小鼠视网膜中 Bcl-2 mRNA 水平在 6 周龄时开始下降, 24 周龄和 52 周龄时 Bcl-2 蛋白表达下降更为明显。转录组测序结果表明, Sigma-1 受体激动剂(+)-PTZ 可降低 Ins2<sup>Akita/+</sup>糖尿病小鼠促凋亡基因的表达, 例如 CASP8/FADD 样凋亡调节因子和丝氨酸苏氨酸激酶-3, 并增加抗凋亡基因真核翻译延长因子-1 的表达, 从而发挥抗凋亡作用<sup>[17]</sup>。

Sigma-1 受体可对神经系统发挥保护作用, 且其作用的分子机制十分复杂。Sigma-1 受体基因敲除可引发各种病理变化。然而, 疾病是一个系统性过程, 研究者通过构建疾病动物模型来探究 Sigma-1 受体在实际疾病中的作用。

### 3 Sigma-1 受体在视网膜疾病治疗中的应用前景

#### 3.1 糖尿病视网膜病变

在 Ins2<sup>Akita/+</sup>糖尿病视网膜病变小鼠模型中, 腹腔注射 Sigma-1 受体激动剂(+)-PTZ 可维持视网膜结构的完整性和各层的厚度, 减轻神经节细胞的丢失; 视网膜中 ROS 和活性氮的含量也相应减少, 从而延缓了糖尿病视网膜病变引起的视网膜形态结构改变<sup>[30-31]</sup>。Sigma-1 受体敲除后, 糖尿病小鼠视网膜中神经节细胞凋亡增加, 显示了 Sigma-1 受体在视网膜中具有潜在的保护作用<sup>[32]</sup>。

#### 3.2 视网膜色素变性

研究表明, 经 Sigma-1 受体激动剂(+)-PTZ 处理后, 视网膜色素变性(rd10)模型小鼠的视网膜电图明显改善, 视锥和视杆细胞的功能得到了恢复, 视锥细胞丢失减少, 视网膜厚度更接近野生型小鼠<sup>[33-34]</sup>。相反, Sigma-1 受体敲除后, 其对 rd10 小鼠视网膜的保护作用被逆转<sup>[35]</sup>。

#### 3.3 青光眼

Sun 等<sup>[36]</sup>应用巩膜表层静脉烧烙法构建慢性高血压小鼠模型, 发现小鼠视网膜中 Sigma-1 受体表达在第 1 周时下降, 在负反馈调节的作用下于第 8 周时升高; 该研究还发现 Sigma-1 受体激动剂孕烯醇酮可显著降低小鼠眼压, 上调小鼠视网膜中 Sigma-1 受体的表达, 提高视网膜神经节细胞的存活率, 延缓神经节细胞的死亡, 维持视网膜内丛状层的厚度。另一项研究发现, Sigma-1 受体敲除后, 小鼠的眼压升高, 表明 Sigma-1 受体对眼压具有经常性调节作用<sup>[32]</sup>。

### 4 总结与展望

Sigma-1 受体在眼科具有广阔的应用前景, 可通过抗氧化应激、抗炎反应、抗细胞凋亡等途径对糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性、青光眼视神经退行性病变等起保护作用。以往的研究主要关注其在大脑和神经系统退行性疾病中的作用, 而其在眼部的作用机制值得进一步深入研究, 以期寻找治疗视网膜疾病的新靶点。未来的研究还可视视网膜疾病以外的其他眼球部位延伸, 以期推动 Sigma-1 受体相关眼科药物的临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存利益冲突

### 参考文献

- [1] Smith SB, Wang J, Cui X, et al. Sigma 1 receptor: a novel therapeutic target in retinal disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 67: 130-149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.003.
- [2] Liu X, Fu Y, Yang H, et al. Potential independent action of sigma receptor ligands through inhibition of the Kv2.1 channel [J/OL]. Oncotarget, 2017, 8(35): 59345-59358 [2022-04-16]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938641. DOI: 10.18632/oncotarget.19581.
- [3] Meng F, Xiao Y, Ji Y, et al. An open-like conformation of the sigma-1 receptor reveals its ligand entry pathway [J/OL]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1267 [2022-04-16]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35273182. DOI: 10.1038/s41467-022-28946-w.
- [4] Schmidt HR, Kruse AC. The molecular function of  $\sigma$  receptors: past, present, and future[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(9): 636-654. DOI: 10.1016/j.tips.2019.07.006.
- [5] Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate  $Ca^{2+}$  signaling and cell survival [J]. Cell, 2007, 131(3): 596-610. DOI: 10.1016/j.cell.2007.08.036.
- [6] Kourrich S, Hayashi T, Chuang JY, et al. Dynamic interaction between sigma-1 receptor and Kv1.2 shapes neuronal and behavioral responses to cocaine [J]. Cell, 2013, 152(1-2): 236-247. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.004.
- [7] Wang J, Shanmugam A, Markand S, et al. Sigma 1 receptor regulates the oxidative stress response in primary retinal Müller glial cells via NRF2 signaling and system  $X_c^-$ , the  $Na^+$ -independent glutamate-cystine exchanger [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 86: 25-36. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.009.
- [8] Mavlyutov TA, Guo LW. Peeking into sigma-1 receptor functions through the retina [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 964: 285-297. DOI: 10.1007/978-3-319-50174-1\_19.
- [9] Mysona B, Kansara N, Zhao J, et al. The role of sigma 1 receptor as a neuroprotective target in glaucoma [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 964: 299-307. DOI: 10.1007/978-3-319-50174-1\_20.
- [10] Wang J, Cui X, Roon P, et al. The role of sigma1r in mammalian retina [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 964: 267-284. DOI: 10.1007/978-3-319-50174-1\_18.
- [11] Nguyen L, Lucke-Wold BP, Mookerjee SA, et al. Role of sigma-1 receptors in neurodegenerative diseases [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 127(1): 17-29. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.005.
- [12] Barwick SR, Siddiq MS, Wang J, et al. Sigma 1 receptor co-localizes with NRF2 in retinal photoreceptor cells [J/OL]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(6): 981 [2022-04-26]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34205384. DOI: 10.3390/antiox10060981.
- [13] 陈媛媛, 谢伏娟, 李海波, 等. 视网膜 Sigma-1 受体拮抗剂对豚鼠形觉剥夺性近视形成的抑制作用及其机制 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(6): 477-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200615-00433.  
Chen YY, Xie FJ, Li HB, et al. Inhibiting effect of retinal sigma-1 receptor antagonist on the form deprivation myopia in guinea pigs and its mechanism [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(6): 477-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200615-00433.
- [14] Mavlyutov TA, Epstein M, Guo LW. Subcellular localization of the sigma-1 receptor in retinal neurons - an electron microscopy study [J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 10689 [2022-04-26]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033680. DOI: 10.1038/srep10689.



- [15] Skrzycki M, Czeczot H. Multiple protective functions of sigma1 receptor [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2014, 15(8): 798-811. DOI: 10. 2174/138920371508141128151324.
- [16] B Domènech E, Marfany G. The relevance of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal dystrophies [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4): 347 [2022-05-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340220>. DOI: 10. 3390/antiox9040347.
- [17] Ha Y, Dun Y, Thangaraju M, et al. Sigma receptor 1 modulates endoplasmic reticulum stress in retinal neurons [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 527-540. DOI: 10. 1167/iovs. 10-5731.
- [18] Wang J, Xiao H, Barwick SR, et al. Comparison of sigma 1 receptor ligands SA4503 and PRE084 to (+)-pentazocine in the rd10 mouse model of RP [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(13): 3 [2022-05-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33137196>. DOI: 10. 1167/iovs. 61. 13. 3.
- [19] Fort PE, Freeman WM, Losiewicz MK, et al. The retinal proteome in experimental diabetic retinopathy: up-regulation of crystallins and reversal by systemic and periocular insulin [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(4): 767-779. DOI: 10. 1074/mcp. M800326-MCP200.
- [20] Zhao J, Ha Y, Liou GI, et al. Sigma receptor ligand, (+)-pentazocine, suppresses inflammatory responses of retinal microglia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3375-3384. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12823.
- [21] Liu LL, Deng QQ, Weng SJ, et al. Activation of the sigma receptor 1 modulates AMPA receptor-mediated light-evoked excitatory postsynaptic currents in rat retinal ganglion cells [J]. *Neuroscience*, 2016, 332: 53-60. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2016. 06. 045.
- [22] Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EA, et al. Retinal microglia - a key player in healthy and diseased retina [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173: 18-40. DOI: 10. 1016/j. pneurobio. 2018. 05. 006.
- [23] Shanmugam A, Wang J, Markand S, et al. Sigma receptor 1 activation attenuates release of inflammatory cytokines MIP1 $\gamma$ , MIP2, MIP3 $\alpha$ , and IL12 (p40/p70) by retinal Müller glial cells [J]. *J Neurochem*, 2015, 132(5): 546-558. DOI: 10. 1111/jnc. 13002.
- [24] Vogler S, Winters H, Pannicke T, et al. Sigma-1 receptor activation inhibits osmotic swelling of rat retinal glial (Müller) cells by transactivation of glutamatergic and purinergic receptors [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 610: 13-18. DOI: 10. 1016/j. neurosci. 2015. 10. 042.
- [25] Altmann C, Schmidt M. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 110 [2022-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29301251>. DOI: 10. 3390/ijms19010110.
- [26] Shimazawa M, Sugitani S, Inoue Y, et al. Effect of a sigma-1 receptor agonist, cutamesine dihydrochloride (SA4503), on photoreceptor cell death against light-induced damage [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132: 64-72. DOI: 10. 1016/j. exer. 2015. 01. 017.
- [27] Cantarella G, Bucolo C, Di Benedetto G, et al. Protective effects of the sigma agonist Pre-084 in the rat retina [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(10): 1382-1384. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 118570.
- [28] Ha Y, Saul A, Tawfik A, et al. Late-onset inner retinal dysfunction in mice lacking sigma receptor 1 ( $\sigma$ R1) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10): 7749-7760. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8169.
- [29] Ha Y, Shanmugam AK, Markand S, et al. Sigma receptor 1 modulates ER stress and Bcl2 in murine retina [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 356(1): 15-27. DOI: 10. 1007/s00441-013-1774-8.
- [30] Smith SB, Duplantier J, Dun Y, et al. *In vivo* protection against retinal neurodegeneration by sigma receptor 1 ligand (+)-pentazocine [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 4154-4161. DOI: 10. 1167/iovs. 08-1824.
- [31] Wang J, Cui X, Roon P, et al. Role of sigma 1 receptor in retinal degeneration of the Ins2<sup>Akita/+</sup> murine model of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(6): 2770-2781. DOI: 10. 1167/iovs. 15-18995.
- [32] Ha Y, Saul A, Tawfik A, et al. Diabetes accelerates retinal ganglion cell dysfunction in mice lacking sigma receptor 1 [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 2860-2870.
- [33] Xiao H, Wang J, Saul A, et al. Comparison of neuroprotective effects of monomethylfumarate to the sigma 1 receptor ligand (+)-pentazocine in a murine model of retinitis pigmentosa [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3): 5 [2022-05-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150247>. DOI: 10. 1167/iovs. 61. 3. 5.
- [34] Wang J, Xiao H, Barwick S, et al. Optimal timing for activation of sigma 1 receptor in the Pde6brd10/J (rd10) mouse model of retinitis pigmentosa [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108397 [2022-05-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33310057>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108397.
- [35] Wang J, Saul A, Roon P, et al. Activation of the molecular chaperone, sigma 1 receptor, preserves cone function in a murine model of inherited retinal degeneration [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(26): E3764-E3772 [2022-05-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298364>. DOI: 10. 1073/pnas. 1521749113.
- [36] Sun X, Cheng F, Meng B, et al. Pregnenolone sulfate decreases intraocular pressure and changes expression of sigma receptor in a model of chronic ocular hypertension [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6607-6614. DOI: 10. 1007/s11033-012-1491-5.

(收稿日期:2022-04-12 修回日期:2023-02-27)

(本文编辑:张宇 骆世平)

## 广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底