

RPE 组织工程复合体中人造 Bruch 膜的生物材料研究进展

魏莺 综述 马翔 审校

大连医科大学附属第一医院眼科, 大连 116011

通信作者: 马翔, Email: xma9467@vip. sina. com

【摘要】 退行性视网膜疾病如年龄相关性黄斑变性(AMD)可致永久性视力丧失。虽然抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)和类固醇注射可有效治疗湿性 AMD 早期病变,但干性 AMD 及晚期地图样萎缩仍缺乏治疗方法。视网膜色素上皮(RPE)对维护视功能至关重要,其功能障碍与视网膜退行性疾病相关,行 RPE 移植可替换病变细胞保证 RPE 的正常功能,维持视网膜稳态。然而,研究显示单纯细胞注射的短期结果难以维持。成功的细胞移植治疗须同时改进功能异常的 RPE 细胞和细胞外微环境,生物材料支架的研发成为关键突破点。组织工程学为修复视网膜损伤并恢复其功能的提供了前景。功能性 RPE 单层移植需重塑极化 RPE 的紧密排列,组织工程化可实现 RPE 在生物材料支架——人造 Bruch 膜上的生长。联合支架培养使细胞生长和可移植性表现更佳。本文回顾了支持 RPE 培养的人造 Bruch 膜材料学研究现状,列举了典型案例,总结了 RPE 支架材料具体分类、机械及生物学特性,为开发新型材料、促进人造 Bruch 膜的 RPE 移植临床应用奠定基础。

【关键词】 视网膜变性; 支架; 生物材料; 视网膜色素上皮; 移植

基金项目: 国家自然科学基金(81271022)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220510-00204

Progress in biomaterials of artificial Bruch membrane in RPE tissue engineering complex

Wei Ying, Ma Xiang

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Ma Xiang, Email: xma9467@vip. sina. com

【Abstract】 Degenerative retinal diseases such as age-related macular degeneration (AMD) may cause permanent visual loss. Although anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) and steroid injection can effectively treat early lesions of wet AMD, there is still a lack of treatment for dry AMD and late geographic atrophy. Retinal pigment epithelium (RPE) is essential to maintain visual function, and its dysfunction is associated with retinal degenerative diseases. RPE transplantation can replace the diseased cells to ensure the normal function of RPE and maintain retinal homeostasis. However, studies have shown that the short-term results of cell injection alone are difficult to maintain. Successful cell transplantation therapy must simultaneously improve the dysfunctional RPE cells and extracellular microenvironment, and the research and development of biomaterial scaffolds has become a key breakthrough. Tissue engineering offers a prospect for repairing retinal damage and restoring its function. Functional RPE monolayer transplantation needs to remodel the tight arrangement of polarized RPE, and tissue engineering can realize the growth of RPE on the biomaterial scaffold artificial Bruch membrane. Combined with scaffold culture, cell growth and transplantability can be better. This paper reviews the research status of artificial Bruch membrane materials supporting RPE culture, lists typical cases, and summarizes the specific classification, mechanical and biological characteristics of RPE scaffold materials to lay the foundation for developing new materials and promoting the clinical application of artificial Bruch membrane in RPE transplantation.

【Key words】 Retinal degeneration; Scaffolds; Biomaterials; Retinal Pigment Epithelium; Transplantation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271022)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220510-00204

视网膜退行性疾病如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),是世界范围内 50 岁以上人群不可

逆性视力丧失的首要原因,占世界盲人口的 9.7%。尽管视网膜变性致病因素复杂,但最终病理过程常包括视网膜色素上皮

(retinal pigment epithelium, RPE) 和脉络膜组织的丢失。RPE 位于视网膜外层,为六边形单层细胞,在吸收光线,异构化视黄醇,吞噬光损伤感光细胞外段,分泌生长因子,形成血-视网膜屏障等视功能的维持中起重要作用^[1]。Bruch 膜为厚 2~6 μm 细胞外基质,由脉络膜毛细血管基底膜、外胶原层、弹性蛋白层、内胶原层和 RPE 基底层组成,可以支持 RPE 细胞粘附,并作为渗透性分子筛,在视网膜与脉络膜毛细血管物质交换中发挥作用^[2]。若 RPE 和 Bruch 膜丢失或损伤,可导致感光细胞功能障碍和不可逆性盲。

目前,RPE 变性的治疗方法有限。尽管玻璃体内抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)和类固醇注射可有效治疗湿性 AMD 早期阶段,但目前尚无确切的干性 AMD 或视网膜晚期地图样萎缩的治疗方法。动物和临床研究均证实 RPE 细胞置换具有修复受损 RPE 层的潜力^[3-5]。尽管与其他技术相比,细胞悬液注射操作更简单快速且侵入性更小,但结果往往出现以下缺陷:细胞悬液回流玻璃体腔、RPE 细胞粘附有限、Bruch 膜老化、基底紊乱以及无法形成均一单层结构等^[6]。研究表明悬浮液、薄片或贴剂递送均不成功,RPE 细胞必须重新附着在支架上才能确保移植后的长期存活^[7]。组织工程学已成为修复视网膜受损并恢复其功能的前景的方法。

人造 Bruch 膜支撑的 RPE 细胞单层移植的优势在于细胞以高分化状态植入后可立即发挥生物活性,比悬浮液中细胞更易保留其上皮表型^[7],还可使 RPE 单层精确定位在视网膜下腔,防止单层折叠和起皱,提高细胞长期存活率,并使移植物更有效地整合和发挥功能。因此,相关 RPE 载体材料的开发是支持 RPE 单层功能完整的 Bruch 膜替代品发展的关键^[8]。此类支架材料除应便于手术操作外,还必须具备高孔隙率、大孔径及较薄尺寸,以确保其扩散率和生物相容性,且细胞粘附。其次,材料还必须能够促进 RPE 的相关功能表达,如紧密连接、细胞极化、感光细胞外部片段的吞噬作用和规则的上皮单层^[9]。本综述拟介绍用于人造 Bruch 膜支架的天然材料、合成材料和两者的混合材料,简要概述人造 Bruch 膜支架材料的研究进展,并探讨相关运用的限制条件。

1 天然材料

天然材料除了具有良好的生物相容性,还可结合可溶性因子并调节其在细胞中的分布和呈递,并在细胞形态、迁移、增殖、分化和成熟中发挥重要作用。但由于天然材料成分常常不完全明确,机械性能较差且产物一致性不佳,通常会增加体外模型的复杂性和可变性。细胞外基质衍生的蛋白质也可能在体内应用中引起疾病传播的风险。怎样解决这些矛盾仍有待进一步研究。

1.1 哺乳动物来源材料

1.1.1 胶原蛋白 I 和 IV RPE 的基底膜形成了 Bruch 膜的最外层,主要由 IV 型胶原、层粘连蛋白、纤连蛋白、透明质酸、硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素组成,而内部胶原层则由 I、III 和 V 组成。有研究将超薄 I 型马胶原蛋白作为 RPE 细胞生长基质,

并验证其在体内具有良好生物相容性,10 周内材料稳定,16 周后开始降解,24 周完全降解^[10]。现通过 Langmuire-Blodgett 技术,可在不使用添加剂和生物不相容材料条件下获得与 Bruch 膜纤维直径及结构相似,具有良好表征,直径为 65 nm 的纤维支架模型,此模型具有 2 个独立层: I 型胶原内层和 IV 型胶原外层,分别对应 Bruch 膜内部胶原层和基底膜,并具有定向纤维的分层结构,与常见浸涂对照组相比,RPE 细胞屏障性能和功能显著提高^[11]。不足的是胶原蛋白存在穿透性差、手术中易损伤视网膜,诱导 RPE 细胞分泌促血管生成因子增多等问题^[12]。作为常见的天然聚合物,胶原蛋白目前常被用来与其他材料混合,以提高材料的整体生物相容性。

1.1.2 明胶 通过加热胶原蛋白,化学或物理变性可获得天然存在的基于蛋白质的生物聚合物——明胶。从结构上看,明胶分子含有重复的甘氨酸 x-y 三重序列,其中 x 和 y 通常是脯氨酸和羟脯氨酸的氨基酸残基。在具有不同浓度的乙醇/水混合物中,用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, EDC) 处理明胶分子,得到不同浓度的载体。当交联指数达到约 45% 的高水平时,EDC 交联明胶材料具有足够的热稳定性和抗酶解能力。无论溶剂组成如何,经过化学修饰的明胶样品均可与人 RPE 细胞相容,而且不会引起毒性和炎症。除了在转移和包封视网膜组织方面具有良好的效率外,使用明胶材料的膜片支架能显著增强视网膜细胞活力和促炎性细胞因子表达^[13]。同时,明胶本身还具有生物降解性和电学特性,保证其可控释放,利用明胶制成的水凝胶可有效改善移植物的脆性^[14],增强视网膜贴合度,其具有提供 RPE 细胞移植稳定结构的巨大潜力。

1.1.3 透明质酸 透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种线性阴离子多糖,存在于房水和玻璃体液中。HA 由 d-葡萄糖醛酸和 N-乙酰葡萄糖胺双糖单元组成。在临床眼科中,HA 已被广泛用作干眼病治疗的人工泪液成分和白内障手术的粘弹剂。HA 在调节眼后节中的透明质酸合成酶/透明质酸/CD44 信号传递以及维持视网膜和脉络膜的功能结构方面至关重要。然而,HA 吸水性高,易溶解^[15],细胞粘附性差,可考虑细胞粘附化合物等多糖修饰^[16]。用交联剂加工 HA 增强其作为药物载体的性能后发现,随着二乙烯基砜浓度增加,支架整体机械稳定性和抗酶解性增强,表明交联剂在结构的改变中起着至关重要的作用。HA 支架的生物相容性,如细胞活力,促炎因子的表达以及谷氨酸的摄取等指标显著依赖交联剂浓度。

1.1.4 羊膜 羊膜是一种弹性透明组织,常在孕妇剖宫产时获取。羊膜位于胚胎外,为单层上皮细胞紧密连接构成的薄而坚韧的半透明膜囊。冻存的人羊膜已被广泛用作眼表重建术的移植。研究表明羊膜促进上皮形成并保持上皮表型,而无血管基质则具有抗炎,抗血管生成和抗瘢痕形成的作用。实验证明使用人羊膜作为植片支架材料可促进免 RPE 在培养中的生长和分化^[17]。当 RPE 细胞粘附羊膜时,可同时保持色素沉着和多边形细胞形态^[18]。然而,仍需注意处理羊膜时酶的使用,研究表明,使用常见消化酶——胰蛋白酶,极易降解包括层粘连蛋白 5 和 IV 型胶原等基底膜重要成分。此外,酶的不完

全清除给随后的移植带来风险,玻璃体腔注射易引起视网膜出血。因此,选用何种酶处理羊膜仍需谨慎。

1.1.5 人晶状体前囊、Descemet 膜和 Bruch 膜 在动物中模拟年龄相关性疾病难度较大,一般常用疾病建模物种寿命较短,且缺乏黄斑。人晶状体前囊、Descemet 膜和 Bruch 膜是一种天然来源的 RPE 细胞体外培养高度相关材料,虽然来源很少,但可直接从老年或患病个体眼中获得。人 Bruch 膜已成功用作 RPE 原代细胞培养的底物,并证明年轻(<50 岁)和较老(>70 岁)供体膜之间的细胞附着存在显著差异^[19]。在老年捐献者 Bruch 膜上培养 RPE 细胞会降低这些细胞吞噬视杆外段的能力,减少 RPE 细胞的重新附着。

1.2 非哺乳动物来源材料

1.2.1 丝素蛋白 丝素蛋白是蜘蛛、蚕蛾幼虫或其他昆虫产生的一种纤维蛋白^[20],其作为生物材料具有几种理想的特性,包括可再生性、机械功能可调节性、降解产物无毒性、表面可塑性,以及能够制造成不同材料形式(例如凝胶、薄膜、海绵和纤维)的能力,水解后可根据所施加的溶液体积形成不同厚度的透明膜^[21-23]。目前由家蚕丝素蛋白(bombyx mori silk fibroin, BMSF)生产的膜厚度与 Bruch 膜厚度相似(约 3 μm),而渗透性高 4 倍。由于 BMSF 的肽序列几乎没有可识别的细胞粘附基团成分,BMSF 支持细胞附着和生长的能力与众不同^[24],可能由培养基中吸收的血清蛋白,如玻连蛋白和纤连蛋白等介导。故研究中应选择多种细胞外基质蛋白,包括玻连蛋白,进行预包装来优化 RPE 细胞对 BMSF 膜的附着。然而,与普通组织培养相比,玻连蛋白包裹的 BMSF 培养初代 RPE 细胞生长明显较缓,表明有必要进一步优化底物表面。

1.2.2 藻酸盐 海藻酸盐是源自褐藻的天然聚合物,由 β-D-甘露糖醛酸和 α-L-古洛糖醛酸构成。海藻酸钠可溶于水溶液,并在某些多价阳离子(例如 Ca²⁺, Ba²⁺ 或 Fe³⁺)存在下形成稳定的水凝胶^[25]。被海藻酸盐凝胶包裹时,细胞更易对 O₂、营养素、激素、有毒代谢产物和二氧化碳等进行转运。藻酸盐水凝胶已经成功地应用于组织工程,研究表明 RPE 细胞可在藻酸盐珠粒中存活和增殖,该聚合物中培养细胞仅出现中低水平的细胞凋亡^[26],藻酸盐包裹细胞对 RPE 的生长无副作用,且干扰其吸收氧气和营养。特定祖细胞标记物的显著表达表明藻酸盐可作为 RPE 移植材料,为 RPE 细胞培养中视网膜干细胞或祖细胞群的发育,维持和增加提供有利条件。

2 合成材料

合成材料的获取方式优于天然材料,成分明确且更适用于生产和后续加工^[27],生产重复性好,是组织工程中研究最多、应用最广泛的支架材料。尽管合成材料已被广泛证明具有一定的生物相容性,但在应用中,其与 Bruch 膜相比缺乏天然材料的生物活性,所以通常需要被动物来源的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白包裹,进行额外的修饰以改善 RPE 细胞的附着力^[28-29]。

2.1 可生物降解材料

2.1.1 聚乳酸和聚羟基乙酸 聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)和

聚羟基乙酸(polyglycolic acid, PGA)为结构简单、生物相容性较高、典型的可降解线性聚羟基脂肪酸酯,是研究发现支持 RPE 移植的首批合成材料^[29-30]。PLA 的机械强度高,但生物降解能力弱;而 PGA 降解速度较快,可根据 PGA 和 PLA 构成比例,控制支架的降解速度制成 PLA-PGA 共聚物(PLGA)。PLGA 获得美国食品药品监督管理局批准用于可吸收缝合线和药物递送^[31]。此类聚合物薄膜将帮助将单层移植植物与宿主组织整合,同时允许营养和代谢产物流通交换。研究发现,成年人及猪 RPE 细胞可在 PLGA 底物上成功以较高的存活率单层生长。支架上所有细胞类型均显示肌动蛋白正常分布,并将紧密连接蛋白 ZO1 染色,表明存在完整的细胞连接。调整二者比例发现,以 25:75 比例制成 PLGA 共混物可产生孔最多(44%)且较薄(134 μm)的支架^[30]。但 PLGA 纤维较硬,移植时易损伤视网膜,且在植入视网膜下腔后 1~18 个月引起广泛的视网膜变性。材料缺乏组织特异性的生物相容性,可能是由于其快速降解产生并积累酸性副产物,如乳酸和乙醇酸,降低了微环境 pH 值,从而对细胞活力和功能产生负面影响导致严重的炎症反应和相关视网膜细胞死亡^[32-33]。故视网膜下植入物的研究将更聚焦于可缓慢降解的聚合物。

2.1.2 聚己内酯 聚己内酯(polycaprolactone, PCL)无毒,具有机械顺应性,经表面缓慢降解可制成薄膜。不同工艺制造 PCL 骨架,可产生特定的结构和机械性能^[34]。应用静电纺丝装备进行电纺丝可保证其透明性。然而,PCL 的高疏水性限制了 RPE 细胞粘附。诱导细胞粘附并增殖到 PCL 薄膜表面的策略可能有:加入生物活性蛋白类细胞识别域、等离子体处理、碱性条件下水解^[34]。因此,可用 N₂、O₂ 和 NH₃ 对 PCL 基质进行等离子体表面处理使基质表面更亲水和更具有生物粘附性^[35],因此 PCL 不失为一种富有治疗前景的支架材料。

2.1.3 聚碳酸三甲甲基酯 高分子聚碳酸三甲甲基酯(polycarbonate trimethylene, PTMC)是一种具备柔性、弹性和生物相容性的聚合物,此前已用于血管和神经软组织工程研究^[36-37]。研究已证明 PTMC 在兔玻璃体中具有较好的耐受性,且可以通过 γ 辐射交联成具有低弹性,形状稳定且抗蠕变的弹性网络^[38-39]。此外,尽管 PTMC 在体外 pH 1~13 溶液中稳定^[40],但在体内可迅速降解。研究表明,PTMC 的这种体内降解可能由巨噬细胞分泌的水解酶和相关因子介导^[41]。由于 PTMC 不会产生酸性降解产物,因此微环境 pH 不会降低,从而不会导致移植植物蛋白质变性^[38]。其降解后,具有自身基质的 hESC-RPE 可以替代受损的细胞和 Bruch 膜。与其他可生物降解和产酸的合成材料相比,PTMC 在体内非酸降解方面具有很大优势。

2.1.4 合成肽 合成肽是一类模拟天然蛋白质如组织细胞外基质的生物活性序列多肽(Arg Gly Asp, RGD)。由于基质对细胞的刺激会影响细胞的行为,而在 RPE 水平上需要传递和维持适当的信号以保证在体内外将 RPE 细胞维持分化状态^[42],现进行基因工程重组使插入肽序列扩展,丰富生物活性域,并通过盐浸工艺形成具有不同孔径的水凝胶,使合成肽具备良好的相关生物相容性、弹性及柔性优势。材料可最终生物降解为

天然氨基酸,为移植细胞留出足够时间以合成其自身基质并重塑准确的 RPE-Bruch 膜结构。RGD 如弹力蛋白重组肽,已用于人 RPE 细胞培养,结果显示该材料可维持 ARPE-19 细胞长久的粘附性和活性,并保持细胞上皮形态、细胞间紧密连接和间隙连接及特异性 RPE-65 和 ZO1 蛋白表达^[43]。

2.2 不可生物降解材料

2.2.1 聚对苯二甲酸乙二醇酯 聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET) 的运用已较为常见,具有足够的机械性能,能适度折叠、卷起和扭曲,可商购^[45-46]。目前已广泛用于培养 hPSC-RPE,并作为视网膜下 hESC-RPE 移植支架^[46-48]。已进行灵长类动物实验评估, PET 视网膜下植入表现出良好的耐受性,无炎症反应^[46,49]。然而,虽然 PET 具有良好的生物相容性,移植后可观察到 RPE、Müller 细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞均与支架进行缠绕,但其不可降解的生物惰性,缺乏与 Bruch 膜类似的生物功能和物理可比性^[49-50],提示仍需进一步结合具体组织进行相关改良。

2.2.2 聚对二甲苯-C 聚对二甲苯-C (Parylene-C) 在合成过程中不需要溶剂或催化剂。由于其良好的机械强度、生物稳定性、阻隔性和惰性,常常运用在需要与水溶液、化学药品以及腐蚀性体液和组织隔离的移植物中^[51]。然而,通过光刻技术可将 Parylene-C 图案化为超薄阵列,当厚度缩至亚微米范围时,对于特定分子量材料将变成半渗透性,这使其适用于人造 Bruch 膜,允许生物分子的扩散。现将 Parylene-C 制成 4 μm 厚的细胞支架可精准完好地植入于动物视网膜下腔, RPE 可形成完整单层结构覆于支架,细胞计数显示移植前后仅有少于 2% 的细胞丢失^[30,52]。但 Parylene-C 需用动物来源的 ECM 蛋白,如玻连蛋白,进行额外涂层^[53],以促进 RPE 细胞附着、极化和着色。

2.2.3 聚二甲基硅氧烷 聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 是一种硅胶状弹性体,在生物芯片、生物传感器、微流体通道和机械感觉生物学应用中广泛使用。其特征包括低毒性、化学惰性、热稳定性、低自发荧光、纳米级精度、光学透明性、生物稳定性、氧溶解度、制造简便且价格便宜^[54-56]。然而, PDMS 表面固有的疏水性极大阻碍细胞粘附,导致细胞形变、团聚并脱离^[58]。这种限制使得 PDMS 材料不适合长期细胞培养。此外,层粘连蛋白修饰的 PDMS 在人诱导多能干细胞源性视网膜色素上皮细胞移植的研究中显示出较低的机械强度^[54]。低机械强度的 PDMS 支架可能会因无法适应环境并卷曲而阻碍其在移植中的适用性。因此,为了形成长期良好界面,需要降低固有疏水性,增强表面机械强度。金属纳米颗粒、聚合物纤维、石墨烯、碳纳米管和陶瓷等几种材料已用于 PDMS 以改善其机械性能^[57-59]。

2.2.4 聚(N-异丙基丙烯酰胺) 聚(N-异丙基丙烯酰胺) (poly N-isopropylacrylamide, PNIPAAm) 是一种热感应智能材料,在不使用消化酶的条件下可生成完整的功能细胞单层以用于药物递送和细胞移植^[60]。在低于 32 °C 的较低临界溶液温度时,该材料为亲水性,可在室温下递送细胞悬浮液;在加热达 37 °C 后该材料会经历快速的、热诱导的相变,表面转为轻疏水

性,适合细胞的贴附和生长,从而在原位形成细胞支架。最终,可提高视网膜下细胞的输送效率,同时降低手术侵入性,并为 RPE 细胞提供一个充当粘附底物的支架^[61]。后续也可向液体聚合物/细胞悬液中加载药物、生长因子或指导分子,从而形成能够操纵注射微环境的药物释放细胞支架。

2.2.5 混合材料 通常,具有理想物理性能的特定制组织工程材料往往缺乏生物学特性。相反,那些表现出理想生物相容性的材料通常会带来与制造和制造后修饰技术相关的材料学挑战。尽管可以通过多种技术来精确模拟 Bruch 膜的形态和机械特性来制造合成材料,但它们始终会遇到与 RPE 细胞附着和扩增相关的问题。故用于人造 Bruch 膜的材料通常可将合成和天然材料合并为单一混合材料来规避此问题^[62]。

已发现由 PLGA 和天然生物聚合物牛 I 型胶原蛋白制成纳米工程生物材料可以准确概括天然 ECM 的生物物理和生化 3D 微环境^[63],其在形态与特性方面与人 Bruch 膜内胶原层类似,支架体外与细胞共培养可见 RPE 细胞形成具有极性的单层结构,电子显微镜下见顶端有微绒毛结构并表达特异性标志物如 RPE65。添加明胶并改善 RPE 细胞的附着力会提高材料亲水性并使其成为半透明聚合物^[30,64]。与 PCL 和 PCL-丝素蛋白膜相比,在通过静电纺丝制造的厚度约 3.0~5.0 μm,且具有较高孔隙率的 PCL-丝素蛋白-明胶膜上培养的原代人 RPE 细胞表现出更大张力和更高浓度的色素上皮衍生因子分泌^[30,65]。其后将该纤维膜移植入兔眼巩膜下腔未见显著移植排斥反应,提示其具有较高的生物相容性。

由于 PNIPAAm 不包含可修饰的细胞结合域,较难直接与移植细胞粘附,因此为了生产可注射的原位凝胶化细胞粘附支架, PNIPAAm 必须与支持移植细胞锚定的粘附分子或肽序列偶联。而 RPE 细胞可通过不同粘附分子(如整联蛋白、胶原、玻连蛋白、层粘连蛋白和纤连蛋白等)粘附至其 ECM、邻近细胞和 Bruch 膜,故 PNIPAAm 可与 I 型胶原偶联,所得热响应性 PNIPAAm-胶原共聚物可作为携带细胞的生物材料支架以改善 RPE 移植治疗视网膜退行性疾病的疗效^[60]。

尽管聚乙二醇二丙烯酸酯和甲基丙烯酸藻酸盐水凝胶可在生物打印后产生良好的机械性能并降解缓慢,但由于自身惰性并不具有良好的生物学活性^[66]。另一方面,明胶-甲基丙烯酸酯基作为胶原蛋白衍生物可能具有良好的生物学活性,但缺乏足够机械性能且会迅速降解。为平衡并细化材料功能,可组合相关材料同时保留其机械、生物学特性及可控的降解性。复合支架正在取代单体支架,成为未来支架的主要选择,但未来的工作仍在表征细胞和支架以确保方法的可重复性,以实现最佳的临床和商业规模生产。

3 展望

研究和优化支持 RPE 移植的人造 Bruch 膜材料具有巨大前景。作为针对玻璃体内抗 VEGF 治疗或类固醇缓释体内植入耐受不应答的进一步治疗,组织工程化支架为挽救并逆转晚期 RPE 细胞和感光细胞的丢失提供了希望。随着包括组织工程、材料学和临床医学在内多学科的紧密结合,应在此基础

上研发具备易于注射特性和一定自修复力的新型支架材料,以提高注射后细胞存活率,并为后续在体研究及临床试验,为未来联合人造 Bruch 膜的 RPE 移植临床应用,逆转视网膜病变并促进视网膜再生奠定基础。未来还可研究将支架用作两用平台,联合再生细胞向眼部组织输送药物和生物制剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Trinh M, Kalloniatis M, Alonso-Caneiro D, et al. High-density optical coherence tomography analysis provides insights into early/intermediate age-related macular degeneration retinal layer changes [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63 (5) : 36 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35622354>. DOI: 10.1167/iovs.63.5.36.
- [2] Dieguez HH, Calanni JS, Romeo HE, et al. Enriched environment and visual stimuli protect the retinal pigment epithelium and photoreceptors in a mouse model of non-exudative age-related macular degeneration [J/OL]. Cell Death Dis, 2021, 12 (12) : 1128 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34864827>. DOI: 10.1038/s41419-021-04412-1.
- [3] 田媛媛,蒋超,陈雪,等.逆转录病毒感染法对 RP 患者人体细胞向 iPSC 细胞和 iPSC-RPE 细胞诱导分化的研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34 (9) : 793-798. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.09.006.
- [4] Bose D, Ortolan D, Farnoodian M, et al. Considerations for developing an autologous induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived retinal pigment epithelium (RPE) replacement therapy [J/OL]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2024, 14 (3) : a041295 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37487631>. DOI: 10.1101/cshperspect.a041295.
- [5] Sun C, Zhou J, Meng X. Primary cilia in retinal pigment epithelium development and diseases [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (19) : 9084-9088. DOI: 10.1111/jcmm.16882.
- [6] Wendland RJ, Tucker BA, Worthington KS. Influence of substrate stiffness on iPSC-derived retinal pigmented epithelial cells [J]. Stem Cells Transl Med, 2024, 13 (6) : 582-592. DOI: 10.1093/stcltm/szae022.
- [7] Rizzolo LJ, Nasonkin IO, Adelman RA. Retinal cell transplantation, biomaterials, and *in vitro* models for developing next-generation therapies of age-related macular degeneration [J]. Stem Cells Transl Med, 2022, 11 (3) : 269-281. DOI: 10.1093/stcltm/szac001.
- [8] 李腾,陈晓冬.视网膜色素上皮细胞移植研究进展及存在的问题 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (5) : 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190820-00356.
Li T, Chen XD. Research progress and problems of retinal pigment epithelium transplantation [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (5) : 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190820-00356.
- [9] Rizzolo LJ, Nasonkin IO, Adelman RA. Retinal cell transplantation, biomaterials, and *in vitro* models for developing next-generation therapies of age-related macular degeneration [J]. Stem Cells Transl Med, 2022, 11 (3) : 269-281. DOI: 10.1093/stcltm/szac001.
- [10] Murphy AR, Truong YB, O'Brien CM, et al. Bio-inspired human *in vitro* outer retinal models: Bruch's membrane and its cellular interactions [J]. Acta Biomater, 2020, 104 : 1-16. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.01.013.
- [11] Murphy AR, Ng XJ, Lidgerwood G, et al. Functionalized collagen I membranes as a Bruch's membrane mimetic for outer retinal *in vitro* models [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2024, 10 (9) : 5653-5665. DOI: 10.1021/acsbmaterials.4c01112.
- [12] Sorkio AE, Vuorimaa-Laukkanen EP, Hakola HM, et al. Biomimetic collagen I and IV double layer Langmuir-Schaefer films as microenvironment for human pluripotent stem cell derived retinal pigment epithelial cells [J]. Biomaterials, 2015, 51 : 257-269. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.005.
- [13] Dörschmann P, Böser S, Isik D, et al. Influence of carrier materials and coatings on retinal pigment epithelium cultivation and functions [J/OL]. Exp Eye Res, 2022, 219 : 109063 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35385758>. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109063.
- [14] Lin KT, Wang A, Nguyen AB, et al. Recent advances in hydrogels: ophthalmic applications in cell delivery, vitreous substitutes, and ocular adhesives [J/OL]. Biomedicine, 2021, 9 (9) : 1203 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34572389>. DOI: 10.3390/biomedicine9091203.
- [15] Wei Y, Alexandre U, Ma X. Hydrogels to support transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells [J/OL]. Brain Sci, 2022, 12 (12) : 1620 [2024-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36552081>. DOI: 10.3390/brainsci12121620.
- [16] Majidnia E, Amirpour N, Ahmadian M, et al. The effect of aligned and random PCL-human amniotic membrane powder scaffolds on retinal tissue engineering [J/OL]. Adv Mater Sci Eng, 2023, 6377399 : 1-11 [2024-05-02]. <https://doi.org/10.1155/2023/6377399>.
- [17] Komez A, Baran ET, Erdem U, et al. Construction of a patterned hydrogel-fibrous mat bilayer structure to mimic choroid and Bruch's membrane layers of retina [J]. J Biomed Mater Res A, 2016, 104 (9) : 2166-2177. DOI: 10.1002/jbm.a.35756.
- [18] 王瑶,宫华青,杨玲玲,等.羊膜对人视网膜色素上皮细胞增生和分化的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30 (9) : 786-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.005.
Wang Y, Gong HQ, Yang LL, et al. Effects of amniotic membrane on proliferation and differentiation of human retinal pigment epithelial cell [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30 (9) : 786-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.005.
- [19] Shadforth A, Suzuki S, Theodoropoulos C, et al. A Bruch's membrane substitute fabricated from silk fibroin supports the function of retinal pigment epithelial cells *in vitro* [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11 (6) : 1915-1924. DOI: 10.1002/term.2089.
- [20] Cai H, Gong J, Del Priore LV, et al. Culturing of retinal pigment epithelial cells on an *ex vivo* model of aged human bruch's membrane [J/OL]. J Vis Exp, 2018, (134) : 57084 [2024-05-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708536>. DOI: 10.3791/57084.
- [21] Kim SI, Jeon GY, Kim SE, et al. Injectable hydrogel based on gellan gum/silk sericin for application as a retinal pigment epithelium cell carrier [J/OL]. ACS Omega, 2022, 7 (45) : 41331-41340 [2024-05-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36406493>. DOI: 10.1021/acsomega.2c05113.
- [22] Vepari C, Kaplan DL. Silk as a biomaterial [J]. Prog Polym Sci, 2007, 32 (8-9) : 991-1007. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013.
- [23] Galloway CA, Dalvi S, Shadforth A, et al. Characterization of human iPSC-RPE on a prosthetic Bruch's membrane manufactured from silk fibroin [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (7) : 2792-2800. DOI: 10.1167/iovs.17-23157.
- [24] Khan AZ, Jackson CJ, Utheim TP, et al. Sericin-induced melanogenesis in cultured retinal pigment epithelial cells is associated with elevated levels of hydrogen peroxide and inflammatory proteins [J/OL]. Molecules, 2020, 25 (19) : 4395 [2024-05-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32987810>. DOI: 10.3390/molecules25194395.
- [25] Khan AZ, Utheim TP, Moe MC, et al. The silk protein sericin promotes viability of ARPE-19 and induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelial cells *in vitro* [J]. Curr Eye Res, 2021, 46 (4) : 504-514. DOI: 10.1080/02713683.2020.1809001.
- [26] Wang X, Lv W, Zhai C, et al. Preparation and characterization of multilayered microcapsules of Lactobacillus rhamnosus encapsulated with sodium alginate, hyaluronic acid and carrageenan and their protective effects on the retina [J/OL]. Int J Biol Macromol, 2025 : 141104 [2025-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39956226>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141104.
- [27] Surrao DC, Greferath U, Chau YQ, et al. Design, development and characterization of synthetic Bruch's membranes [J]. Acta Biomater,



- 2017, 64 : 357–376. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2017. 09. 032.
- [28] Calejo MT, Ilmarinen T, Vuorimaa-Laukkanen E, et al. Langmuir-Schaefer film deposition onto honeycomb porous films for retinal tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2017, 54 : 138–149. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2017. 02. 035.
- [29] Rohiwal SS, Ellederová Z, Ardan T, et al. Advancement in nanostructure-based tissue-engineered biomaterials for retinal degenerative diseases[J/OL]. Biomedicine, 2021, 9(8) : 1005 [2024–05–08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34440209>. DOI: 10. 3390/biomedicine9081005.
- [30] Nair D, Seiler MJ, Patel KH, et al. Tissue engineering strategies for retina regeneration[J/OL]. Appl Sci (Basel), 2021, 11(5) : 2154 [2024–05–08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35251703>. DOI: 10. 3390/app11052154.
- [31] 解心怡, 袁松涛, 刘庆淮. 视网膜色素上皮细胞移植支架技术研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(6) : 655–658. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 06. 030.
- Xie XY, Yuan ST, Liu QH. Recent advances in cellular scaffolds for retinal pigment epithelium cell transplantation[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2017, 33(6) : 655–658. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 06. 030.
- [32] Hadlock T, Singh S, Vacanti JP, et al. Ocular cell monolayers cultured on biodegradable substrates[J]. Tissue Eng, 1999, 5(3) : 187–196. DOI: 10. 1089/ten. 1999. 5. 187.
- [33] López-Cano JJ, Sigen A, Andrés-Guerrero V, et al. Thermo-responsive PLGA-PEG-PLGA hydrogels as novel injectable platforms for neuroprotective combined therapies in the treatment of retinal degenerative diseases [J/OL]. Pharmaceutics, 2021, 13(2) : 234 [2024–05–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33562265>. DOI: 10. 3390/pharmaceutics13020234.
- [34] Shahmoradi S, Yazdian F, Tabandeh F, et al. Controlled surface morphology and hydrophilicity of polycaprolactone toward human retinal pigment epithelium cells[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 73 : 300–309. DOI: 10. 1016/j. msec. 2016. 11. 076.
- [35] Da Silva GR, Lima TH, Oréfice RL, et al. *In vitro* and *in vivo* ocular biocompatibility of electrospun poly (ϵ -caprolactone) nanofibers[J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 73 : 9–19. DOI: 10. 1016/j. ejps. 2015. 03. 003.
- [36] Chen S, Li J, Zheng L, et al. Biomimicking trilayer scaffolds with controlled estradiol release for uterine tissue regeneration [J/OL]. Exploration (Beijing), 2024, 4(5) : 20230141 [2024–05–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39439492>. DOI: 10. 1002/EXP. 20230141.
- [37] Schüller-Ravoo S, Teixeira SM, Feijen J, et al. Flexible and elastic scaffolds for cartilage tissue engineering prepared by stereolithography using poly(trimethylene carbonate)-based resins[J]. Macromol Biosci, 2013, 13(12) : 1711–1719. DOI: 10. 1002/mabi. 201300399.
- [38] Li Y, Zhao S, Li S, et al. Surface engineering of biodegradable magnesium alloys for enhanced orthopedic implants [J/OL]. Small, 2019, 15(51) : e1904486 [2024–05–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31755651>. DOI: 10. 1002/sml. 201904486.
- [39] Sorkio A, Haimi S, Verdoodt V, et al. Poly(trimethylene carbonate) as an elastic biodegradable film for human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(11) : 3134–3144. DOI: 10. 1002/term. 2221.
- [40] 张珂凡, 曲秀霞, 范国平. 干细胞治疗视网膜退行性疾病[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(11) : 871–877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 11. 011.
- Zhang KF, Qu XX, Fan GP. Research progress of stem cells in the treatment of retinal degenerative diseases[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(11) : 871–877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 11. 011.
- [41] Vyner MC, Li A, Amsden BG. The effect of poly(trimethylene carbonate) molecular weight on macrophage behavior and enzyme adsorption and conformation [J]. Biomaterials, 2014, 35(33) : 9041–9048. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2014. 07. 023.
- [42] Wang S, Lin S, Xue B, et al. Bruch's-mimetic nanofibrous membranes functionalized with the integrin-binding peptides as a promising approach for human retinal pigment epithelium cell transplantation [J/OL]. Molecules, 2022, 27(4) : 1429 [2024–05–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35209218>. DOI: 10. 3390/molecules27041429.
- [43] Soroushzhadeh S, Karamali F, Masaeli E, et al. Scaffold free retinal pigment epithelium sheet engineering using modified alginate-RGD hydrogel[J]. J Biosci Bioeng, 2022, 133(6) : 579–586. DOI: 10. 1016/j. jbiosc. 2022. 02. 002.
- [44] Zhang J, Zhu J, Zhao L, et al. RGD-modified multifunctional nanoparticles encapsulating salivarianic acid A for targeted treatment of choroidal neovascularization [J/OL]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1) : 196 [2024–05–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34215269>. DOI: 10. 1186/s12951-021-00939-9.
- [45] Stanzel BV, Liu Z, Somboonthanakit S, et al. Human RPE stem cells grown into polarized RPE monolayers on a polyester matrix are maintained after grafting into rabbit subretinal space[J]. Stem Cell Reports, 2014, 2(1) : 64–77. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2013. 11. 005.
- [46] Liu Z, Parikh BH, Tan Q, et al. Surgical transplantation of human rpe stem cell-derived RPE monolayers into non-human primates with immunosuppression[J]. Stem Cell Reports, 2021, 16(2) : 237–251. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2020. 12. 007.
- [47] Al-Nawaiseh S, Thielges F, Liu Z, et al. A step by step protocol for subretinal surgery in rabbits[J/OL]. J Vis Exp, 2016, (115) : 53927 [2024–05–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684952>. DOI: 10. 3791/53927.
- [48] Sen S, de Guimaraes T, Filho AG, et al. Stem cell-based therapies for retinal diseases: focus on clinical trials and future prospects [J]. Ophthalmic Genet, 2024 : 1–14. DOI: 10. 1080/13816810. 2024. 2423784.
- [49] Liu Z, Ilmarinen T, Tan G, et al. Submacular integration of hESC-RPE monolayer xenografts in a surgical non-human primate model[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1) : 423 [2024–05–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34315534>. DOI: 10. 1186/s13287-021-02395-6.
- [50] McCormick R, Pearce I, Kaye S, et al. Optimisation of a novel bio-substrate as a treatment for atrophic age-related macular degeneration [J/OL]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8 : 456 [2024–05–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32500067>. DOI: 10. 3389/fbioe. 2020. 00456.
- [51] Lu B, Zhu D, Hinton D, et al. Mesh-supported submicron parylene-C membranes for culturing retinal pigment epithelial cells[J]. Biomed Microdevices, 2012, 14(4) : 659–667. DOI: 10. 1007/s10544-012-9645-8.
- [52] Seah I, Liu Z, Soo Lin Wong D, et al. Retinal pigment epithelium transplantation in a non-human primate model for degenerative retinal diseases[J/OL]. J Vis Exp, 2021, (172) [2024–05–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34180899>. DOI: 10. 3791/62638.
- [53] Pennington BO, Clegg DO, Melkounian ZK, et al. Defined culture of human embryonic stem cells and xeno-free derivation of retinal pigmented epithelial cells on a novel, synthetic substrate[J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4(2) : 165–177. DOI: 10. 5966/sctm. 2014-0179.
- [54] Peng CH, Chuang JH, Wang ML, et al. Laminin modification subretinal bio-scaffold remodels retinal pigment epithelium-driven microenvironment *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. Oncotarget, 2016, 7(40) : 64631–64648 [2024–05–16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564261>. DOI: 10. 18632/oncotarget. 11502.
- [55] Lin YY, Yang YP, Lai WY, et al. Development of polydimethylsiloxane-based biomimetic scaffolds with cylinder micropillars for retinal pigment epithelial cell cultivation [J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(11) : 1029–1033. DOI: 10. 1097/JCMA. 0000000000000428.
- [56] McCormick R, Pearce I, Kaye S, et al. Optimisation of a novel bio-substrate as a treatment for atrophic age-related macular degeneration [J/OL]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8 : 456 [2024–05–16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32500067>. DOI: 10. 3389/

- fbioe. 2020. 00456.
- [57] Chuah YJ, Kuddannaya S, Lee MH, et al. The effects of poly (dimethylsiloxane) surface silanization on the mesenchymal stem cell fate[J]. *Biomater Sci*, 2015, 3 (2) : 383 - 390. DOI: 10. 1039/c4bm00268g.
- [58] Lin YY, Chien Y, Chuang JH, et al. Development of a graphene oxide-incorporated polydimethylsiloxane membrane with hexagonal micropillars[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (9) : 2517 [2024-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149618>. DOI: 10. 3390/ijms19092517.
- [59] Poduval RK, Noimark S, Colchester RJ, et al. Optical fiber ultrasound transmitter with electrospun carbon nanotube-polymer composite [J/OL]. *Appl Phys Lett*, 2017, 110 (22) : 223701 [2024-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28652642>. DOI: 10. 1063/1. 4984838.
- [60] Nagai N, Saijo S, Song Y, et al. A drug refillable device for transscleral sustained drug delivery to the retina[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 136 : 184-191. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2019. 01. 024.
- [61] Mazumder MA, Fitzpatrick SD, Muirhead B, et al. Cell-adhesive thermogelling PNIPAAm/hyaluronic acid cell delivery hydrogels for potential application as minimally invasive retinal therapeutics[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100 (7) : 1877-1887. DOI: 10. 1002/jbm. a. 34021.
- [62] Majidnia E, Ahmadian M, Salehi H, et al. Development of an electrospun poly (ϵ -caprolactone)/collagen-based human amniotic membrane powder scaffold for culturing retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 6469 [2024-05-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35440610>. DOI: 10. 1038/s41598-022-09957-5.
- [63] Warnke PH, Alamein M, Skabo S, et al. Primordium of an artificial Bruch's membrane made of nanofibers for engineering of retinal pigment epithelium cell monolayers [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9 (12) : 9414-9422. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2013. 07. 029.
- [64] Rahmani S, Tabandeh F, Faghihi S, et al. Fabrication and characterization of poly (ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for retinal tissue engineering[J]. *Int J Polym Mater Po*, 2017, 67 (1) : 27-35. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1297939>.
- [65] Rizzolo LJ, Nasonkin IO, Adelman RA. Retinal cell transplantation, biomaterials, and *in vitro* models for developing next-generation therapies of age-related macular degeneration [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11 (3) : 269-281. DOI: 10. 1093/stcltm/szac001.
- [66] Nair D, Thomas BB. Stem cell-based treatment strategies for degenerative diseases of the retina[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2022, 17 (3) : 214-225. DOI: 10. 2174/1574888X16666210804112104.

(收稿日期: 2024-07-16 修回日期: 2025-02-20)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“ $75.4 \text{ ng}/L \pm 18.2 \text{ ng}/L$ ”可以表示为“(75.4 ± 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A 。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

本刊对稿件的学术要求

文稿须有较高的学术价值,具有创新性、科学性、导向性和实用性。文稿要求资料翔实、实事求是、立论新颖、方法学正确、论据充分、图表恰当、结果客观、结论可靠、论述严谨、符合逻辑、层次清晰、数据准确、语句通顺。

(本刊编辑部)