

· 综 述 ·

光遗传学治疗光感受器凋亡性视网膜疾病的新进展

周凌波 综述 沈吟 审校

武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060

通信作者: 沈吟, Email: yinshen@whu.edu.cn

【摘要】 以光感受器不可逆凋亡为主要病理特征的视网膜退行性疾病, 如视网膜色素变性和年龄相关性黄斑变性, 是全球范围内导致严重视力损害和失明的主要疾病类型。由于哺乳动物视网膜的神经元特性, 其再生能力极为有限, 光感受器一旦损伤或死亡便难以逆转, 进而造成永久性视觉丧失。近年来, 光遗传学作为一种新兴的神经调控与视觉重建策略, 为终末期视网膜疾病患者提供了恢复部分视觉功能的全新治疗可能。该技术的基本原理是利用腺相关病毒等载体, 将编码光敏蛋白(如微生物视紫红质或工程化变体)的基因递送至视网膜中幸存的下游神经细胞(如双极细胞或神经节细胞), 从而赋予其对光的响应能力, 绕过已丧失功能的光感受器, 重建视觉通路。本文综述了近年来高性能光敏蛋白的研发进展, 梳理了国内外相关临床试验的成果与挑战, 并探讨了光遗传学在遗传性及退行性视网膜疾病治疗中的应用潜力及其临床转化前景。

【关键词】 光遗传; 基因治疗; 视网膜退行性疾病; 临床试验**基金项目:** 国家自然科学基金(82471086); 国家重点研发计划(2017YFE0103400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230210-00045

New advances in optogenetic techniques for the treatment of retinal diseases with photoreceptor apoptosis

Zhou Lingbo, Shen Yin

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Shen Yin, Email: yinshen@whu.edu.cn

【Abstract】 Retinal degenerative diseases characterized by irreversible photoreceptor apoptosis, such as retinitis pigmentosa and age-related macular degeneration, are among the leading causes of severe visual impairment and blindness worldwide. Due to the neuronal nature of the mammalian retina, its regenerative ability is extremely limited. Damage or death of photoreceptors typically results in permanent vision loss. In recent years, optogenetic therapy has emerged as a novel neuromodulatory and vision restoration strategy, offering new hope for patients in advanced stages of these diseases. This approach involves using viral vectors, like adeno-associated viruses to deliver genes that encode light-sensitive proteins, such as microbial opsins or engineered rhodopsin variants, into surviving inner retinal neurons, such as bipolar or ganglion cells, thereby bypassing the degenerated photoreceptors and re-establishing light sensitivity and visual signaling. This review summarizes recent advances in the development of high-performance optogenetic tools, highlights findings from clinical trial at home and abroad, and discusses the therapeutic potential and translational prospects of optogenetics in treating inherited and degenerative retinal diseases.

【Key words】 Optogenetics; Gene therapy; Retinal degeneration diseases; Clinical trials**Fund program:** National Natural Science Foundation (82471086); National Key Research and Development Program of China (2017YFE0103400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230210-00045

光遗传学是一种通过光控制光敏蛋白来实现或监测神经活动的技术^[1]。常见的光敏蛋白有通道视紫红质(channelrhodopsin, ChR)、卤代视紫红质(halorhodopsin)和古汞视蛋白(archaerhodopsin, Arch)等, 它们通过感光控制细胞膜离子通道的开放来控制神经元活动, 具有高时空分辨率的优势^[2]。ChR最早由Oesterhelt和Stoskenius于1971年在细菌中发现, 这种源自卤杆菌紫膜的ChR在光照下可泵送质子^[3]。

Nagel等^[4]在研究莱茵衣藻时发现了光敏感通道蛋白ChR1。通过向目标细胞引入编码天然或工程化光敏蛋白的基因, 或能与细胞生物功能(如离子跨膜转运)耦合的光感受结构域, 从而实现了对细胞电活动的精确光调控。天然的光敏蛋白通常存在局限性, 如哺乳动物源性的视蛋白(如视黑质)虽可被内源发色团利用, 但其光动力学响应相对缓慢; 而微生物源性的视蛋白(如ChR)虽具有较快的动力学特性, 其固有光敏感性往往较

低。这些缺点限制了它们在复杂生物环境中的应用效果。对天然光敏蛋白进行工程化改造,以优化其光敏感性、动力学特性、光谱响应范围成为提升光遗传学技术效能的关键研究方向^[5-6]。未来光遗传学通过结合特异性启动子和在视网膜高效表达的血清型腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV),可实现光遗传工具的升级,为临床试验奠定科研基础。

1 视网膜退行性病变概述

视网膜退行性疾病是一种以视网膜细胞渐进性凋亡为主,视觉功能完全丧失的慢性疾病,是主要的致盲疾病之一^[7]。视网膜退行性疾病包括年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和遗传性视网膜疾病,其中遗传性视网膜疾病包括视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、先天性黑朦症(Leber congenital amaurosis, LCA)、Stargardt 病及 Usher 综合征等视网膜退行性病变。AMD 的病理机制涉及氧化应激、炎症反应、脂质代谢异常、自噬功能障碍、血管异常、遗传易感性、环境因素和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)功能障碍等,最后导致光感受器凋亡^[8]。RP 是一种遗传性视网膜疾病,其主要病理机制涉及光感受器细胞(视杆细胞和视锥细胞)的进行性凋亡^[9]。LCA 是一种严重的遗传性视网膜疾病,其病理机制主要涉及多个基因突变导致的视网膜功能障碍。目前已发现与 LCA 相关的基因包括 *AIPL1*、*CRB1*、*GUCY2D*、*RPE65*、*RPGRIP1*、*CEP290*、*RDH12*、*NMNAT1* 等,导致非常早期的光感受器退化^[10]。Stargardt 病的主要的病理机制与 *ABCA4* 基因突变有关。当 *ABCA4* 基因发生突变时,导致视 RPE 细胞及其代谢产物 A2E 在 RPE 细胞中异常积累。有毒的脂质沉积物破坏 RPE 细胞的结构和功能,导致 RPE 细胞死亡,并进一步影响视锥细胞,导致中心视力的进行性丧失^[11]。Usher 综合征是一种常染色体隐性遗传病,主要特征为感音神经性听力损失和 RP,部分患者伴有前庭功能障碍。上述疾病发展大多伴有光感受器细胞凋亡,导致周围视野缺失,最后导致不可逆性盲^[12]。

多种针对光感受器凋亡疾病的治疗策略包括光敏蛋白的基因治疗、干细胞移植(光感受器前体植入^[13]、神经营养因子治疗^[14]等,后者主要应用于疾病发展早期。物理治疗策略有液态金属微电极阵列^[15]或 Te 纳米线假体^[16]植入等,提供电-光协同刺激,增强视锥/视杆细胞退化后的残余电活动,但该设备的有效使用时间及安全性有待详细验证。光敏蛋白的基因治疗是通过病毒载体将光敏蛋白基因导入视网膜下神经元(双极细胞或神经节细胞),使其获得光敏感性,已有初步的临床试验证明可以恢复患者部分有效的视力。

2 光敏蛋白的核心分类和功能特性

光敏蛋白是光遗传学技术的核心元件,根据其离子转运机制可分为 3 大类。

(1) 激活型光敏蛋白 ChR2 变体(如 H134R、ChETA)。通过短波光激活可以开放非

选择性阳离子通道(Na^+ 、 Ca^{2+} 内流)使神经元去极化,激活细胞。ChETA 突变体使对光响应频率从 40 Hz 提升至 200 Hz,适用于高频神经调控^[17]。C1V1(ChR1/VChR1 融合蛋白)拓展了波长敏感性^[18]。

(2) 抑制型光敏蛋白 NpHR(来自嗜盐古菌)通过黄绿光激活(589 nm),介导 Cl^- 内流诱导超极化,抑制神经元活动^[19]。Arch(古紫质-3)与 Mac(真菌视蛋白)分别通过 H^+ 外流(Arch)和 H^+ / Cl^- 共转运(Mac)实现抑制。

(3) 双向调节型 BiPOLES 通过 595 nm 光激活/635 nm 光抑制,不同波长的光可以实现不同的离子通道切换,可以在同一个光敏蛋白上实现抑制或激活细胞的功能,从而实现复杂的神经环路调控^[17]。

近年来,已经衍生出众多光敏蛋白变种,可通过特定机制(直接离子通道或者 G 蛋白门控离子通道)对光的刺激作出反应(去极化、超极化),从而通过光激活机制恢复对光的视觉功能。

3 光遗传工具恢复视力的策略

AAV 是目前广泛使用的将基因递送至视网膜的载体^[20]。AAV 作为基因治疗载体具有良好的安全性和有效性^[21-25]。不同 AAV 血清型可用于靶向多种类型的神经元。对 AAV 载体进行持续和创造性的开发为视网膜基因治疗提供了机会,如通过改造 AAV 衣壳来靶向标记视网膜内的特定细胞^[26-27]。表 1 归纳了视网膜细胞特异性的 AAV 血清型。

光敏蛋白在特定亚型的视网膜神经元表达需要细胞特异性启动子的调控。改良 AAV 血清型结合特定启动子可以促使光敏蛋白在视网膜特定细胞表达^[32-34]。使用细胞类型特异型启动子调控光敏蛋白的表达,有利于将具有特定性能的光敏蛋白(如给光去极化光敏蛋白或给光超极化光敏蛋白)限制表达在合适的目标细胞中,实现接近自然高保真的视觉恢复^[35-36]。同时使用细胞类型特异型启动子可避免非靶细胞表达导致的副作用。表 2 归纳了视网膜细胞类型特异性的启动子。

在日常环境光照强度下,野生型的微生物光敏蛋白不产生明显的对光反应,而长时间的强光照射可能会引起眼部损伤,对于此可以通过护目镜来调节光遗传学刺激,或通过设计发光二极管阵列来放大低光强的刺激信号。通过改变光敏蛋白的最佳响应光刺激波长,如用 580 nm 处的橙色光进行刺激,所需

表 1 有视网膜细胞特异性的 AAV 血清型

细胞类型	血清型	文献来源
视网膜色素上皮细胞	AAV1、AAV4、AAV6	[28]
光感受器细胞	AAV2、AAV5(快)、AAV6、AAV7、AAV8(效果好、快)、AAV9(快)、AAV2/7m8、AAV8/BP2	[28]
ON 型双极细胞	AAV8/Y733F、AAV2/2(4YF)、AAV2/7m8	[29]
Müller 胶质细胞	AAV 变种 ShH10(无需启动子即可特异性表达)	[30]
视网膜神经节细胞	AAV2/7m8	[31]

注:AAV:腺相关病毒
Note:AAV:adeno-associated virus

表 2 视网膜 AAV 载体细胞特异性启动子

启动子	注射途径	特异细胞类型	动物类型	文献来源
CMV	视网膜下注射	视网膜色素上皮细胞、光感受器细胞	小鼠、犬、猕猴	[37]
	玻璃体腔注射	视网膜神经细胞层、Müller 胶质细胞	犬、猕猴	[38]
CBA	视网膜下注射	视网膜色素上皮细胞、光感受器细胞	小鼠	[37]
	玻璃体腔注射	视网膜神经细胞层、Müller 胶质细胞	小鼠、大鼠	[39]
hSyn	玻璃体腔注射	视网膜神经细胞层	小鼠	[40]
CD365	视网膜下注射	视网膜色素上皮细胞	大鼠	[41]
RPE65	视网膜下注射	视网膜色素上皮细胞	小鼠、犬	[42]
VMD2	视网膜下注射	视网膜色素上皮细胞	小鼠、大鼠、犬	[43]
MOPS	视网膜下注射	视杆细胞	小鼠	[44]
IRBP α /GNAT2	视网膜下注射	光感受器细胞	小鼠、猕猴	[45]
hRK (GRK1)	视网膜下注射	光感受器细胞	小鼠、猪	[46]
mBP	视网膜下注射	视锥细胞	小鼠	[47]
HB	视网膜下注射	视锥细胞	大鼠、犬	[48]
RHO	视网膜下注射	视杆细胞	小鼠	[37]
mCAR	视网膜下注射	光感受器细胞	小鼠	[45, 49]
pR2.1	视网膜下注射	视锥细胞	小鼠、大鼠、雪貂、豚鼠	[50]
pR1.7	视网膜下注射	视锥细胞	小鼠、猕猴	[51]
GFAP	玻璃体腔注射	Müller 胶质细胞	小鼠	[52]
Grm6	视网膜下注射	双极细胞	小鼠	[29]
4xGrm6	视网膜下注射、玻璃体腔注射	双极细胞	小鼠	[53]
200En-mGluR500P	玻璃体腔注射	双极细胞	小鼠、猕猴	[54]
Ple22	玻璃体腔注射	双极细胞	小鼠	[55]
hGRM6	玻璃体腔注射	双极细胞	小鼠、人	[56]

注: AAV: 腺相关病毒

Note: AAV: adeno-associated virus

的光强度远低于人眼的安全阈值^[39]。ChR 的最佳响应波长大概为 470 nm, 蓝光诱导眼底光化学损伤程度较高, 故开发具有红移作用的新型去极化和超极化光遗传学工具有重要意义。一种红移变体 ReaChR 在橙色至红色光 (590~630 nm) 下被激发, 与红移 ChR 变体 (VChR1、MChR1 和 C1V1) 相比, ReaChR 在哺乳动物灵敏度和响应动力学得到了显著改善^[57]。2014 年, 一种源自盐杆菌 (*Halobacterium salinarum*) 的新的抑制性视蛋白 Jaws-cruxhalorhodopsin 被设计成可以响应 630 nm 红光产生光电流, 发现其可以对更深层的神经组织产生抑制作用, 还可抑制小鼠的视觉诱发神经活动, 恢复 RP 模型小鼠视网膜的对光反应^[58]。这些新型红移视蛋白在视力恢复方面 also 具有很强的治疗潜力。

然而, 以上研究中所用的光敏蛋白仍然无法被环境光有效激活, 且实际应用中因需要额外佩戴光刺激设备一定程度上会影响其临床应用的普及率。近年来具有更高光敏感性和表达水平的新突变体陆续被研发^[59-61], 如光灵敏度较高的变体 CatCh (L132C)^[62] 和 PsCatCh^[63] 等。这些变体在环境光强刺激

下 (最低光强仅需 5.92×10^{13} photons/cm²s) 可被有效激活, 因而未来的临床应用中不需佩戴额外的光刺激设备。这些光敏蛋白变体在提升光敏感性的同时保留了较快的动力学特征, 如 PsCatCh 变体在 32 Hz 的光刺激下仍能快速恢复通道关闭和再次响应, 该频率高于常规视频频率, 可有效满足对移动物体及视频观看的需求。

人类视网膜对微生物视蛋白的免疫反应是潜在的危险^[64]。因此, 光敏蛋白经过人源化改造后, 在非人灵长类动物视网膜的体内评估微生物视蛋白的耐受性是未来的研究方向, 同时也能够模拟人类黄斑区精细视觉的恢复。

4 光遗传学治疗的临床试验

全球已有 6 家公司开展了光遗传学治疗视网膜疾病的临床试验^[65-68] (表 3)。

GS030 由 GenSight Biologics 公司开发, 通过单次玻璃体内注射给药的药物产品 (GS030-DP) 与可穿戴视觉刺激医疗设备 (GS030-MD) 相结合。GS030-DP 通过玻璃体腔注射 AAV2/7m8 衣壳变体将编码光敏蛋白 ChrimsonR-tdTomato (ChR-tdT) 的基因引入视网膜神经节细胞中^[73-74]。ChrimsonR 是一种微生物视蛋白, 峰值波长灵敏度为 590 nm, 比 ChR2 红移约 100 nm。理论上, 红光对于视网膜具有更高的安全性, 引起的瞳孔反应也更少^[75-76]。2017 年, GS030-MD 已被美国食品药品监督管理局授予孤儿药称号, 用于治疗 RP。GS030-MD 与基因治疗方法结合使用, 通过局部 595 nm 光脉冲刺激表达光敏蛋白的视网膜神经节细胞, 这些具有光敏性的视网膜神经节细胞可以检测出视野中的光强度变化。但因效果有限已终止开发。

表 3 现有光遗传学技术恢复视觉治疗的临床试验汇总

公司	药物名称	光敏蛋白	激活光敏蛋白所需最低光强 [photons/(cm ² s)]	病毒载体	临床阶段	标识号
GenSight Biologics	GS030	ChrimsonR	2.20×10^{16} ^[69]	rAAV2/7m8	I/2a 期	NCT03326336
Allergan	RST-001	ChR2	1.57×10^{16} ^[70]	rAAV2/7m8	I/2a 期	NCT02556736
Bionic Sight	BS01	ChronosFP	1.18×10^{16} ^[69]	rAAV2	I/2 期	NCT04278131
Nanoscope Therapeutics	vMCO-010	MCO1	5.44×10^{15} ^[71]	rAAV2	2/3 期	NCT04945772
Ray Therapeutics	RTx-015	CoChR-3M	2.30×10^{14} ^[72]	rAAV2/7m8	I 期	NCT06460844
Zhongmou Therapeutics (中眸医疗)	ZM-02	PsCatch 2.0	5.92×10^{13}	rAAV2	II T	NCT06292650



Allergan 公司(原 RetroSense Therapeutics)在 2015 年启动 1/2a 期临床试验,以评估 RST-001 在晚期 RP 患者中的安全性和耐受性。RST-001 是一种基于 AAV2 载体编码 ChR2 的基因治疗药剂,通过玻璃体腔注射转染神经节细胞。2021 年 6 月,1 期序贯剂量递增研究结果未报告严重不良事件,耐受性良好,有效性结果尚未公布。2014 年,美国食品药品监督管理局授予 RST-001 孤儿药,指定作为 RP 的治疗方法,Allergan 计划扩大 RST-001 的适应症,包括干性 AMD 等。该研究进入 2a 阶段,患者以最大耐受剂量接受 RST-001,但其开发目前处于停滞期。

Bionic Sight 公司设计改造成了一种基于 ChR 的功能增强型光敏蛋白 ChronosFP,目前正在 1/2 期临床试验中。通过玻璃体腔注射含有 ChronosFP 基因的重组 AAV2 载体病毒 BS01,将目的蛋白表达在晚期 RP 患者的神经节细胞上与含“视网膜神经代码”的先进神经假体相结合。2021 年 3 月,Bionic Sight 宣布接受 BS01 的 4 名患者治疗后有光感。目前还在招募更多受试者,未公布更多有效性数据。

Nanoscope Therapeutics 开发了多色光敏蛋白的光遗传学疗法,有望在无需外界增强光的自然光环境下能恢复视觉。vMCO-010 是携带多色视蛋白基因的 AAV 药物,Nanoscope Therapeutics 公开已完成的 1/2a 期研究初步数据。显示所有 11 例晚期 RP 患者接受低剂量 vMCO-010(1.75×10^{11} vg/眼)或高剂量(3.50×10^{11} vg/眼),到 16 周视力呈显著的剂量依赖性改善。vMCO-010 使用 AAV2 载体靶向结合到视网膜内双极细胞,保留视觉信号通路^[77]。vMCO-010 已获得美国食品药品监督管理局的 RP 和 Stargardt 黄斑变性的孤儿药准入。目前已进入 vMCO-010 的 3 期临床试验。

Ray Therapeutics 开发的 RTx-015 是一种靶向视网膜神经节细胞的光遗传学工具,2019 年,潘卓华团队优化了一种来源于卵伽马绿单胞菌(*Chloromonas oogama*, CoChR)的 CoChR 变体^[72],视网膜离体电生理记录证实了 CoChR 突变体的强光敏感性。动物行为学分析显示,CoChR 突变体在环境光条件下恢复了盲鼠模型的视力,具有较好敏感度和视力。目前该项目正在进行针对 RP 和无脉络膜患者的 1 期临床试验,尚未公布相关临床有效性数据。

中眸医疗科技(武汉)有限公司的 ZM-02 光遗传疗法用于治疗无特定基因突变限制的 RP 患者采用了具有更高光敏性、更快光动力学的 PsCatch 变体,于 2024 年 11 月 1 日获得美国食品药品监督管理局的孤儿药资格认定。目前已完成 12 例 II T(研究者发起的临床研究)试验入组,在 2025 年 ARVO 会议上披露获得治疗提高视力(LogMAR>0.3)和恢复色觉的效果。

5 光遗传学治疗对 RP 和 AMD 中光感受器细胞的长期影响

在视网膜变性疾病如 RP 和干性 AMD 中,光感受器细胞的逐步凋亡是导致不可逆盲的主要机制。光遗传学作为一种新兴的神经调控手段,近年来不仅被用于恢复末期患者的视觉功能,也被发现具有调控细胞命运、延缓光感受器细胞退化的潜力^[22]。在 RP 动物模型中,将高光敏的通道视紫红质(如 ChrimsonR 或 ChR2)靶向表达于双极细胞或神经节细胞后,动

物不仅恢复了部分视觉行为,同时残余的视锥细胞也表现出更长的存活时间^[78]。这一现象提示,光遗传学刺激可能通过恢复视觉通路的电活动,激活细胞内的生存信号通路(如 PI3K/AKT、MAPK/ERK),从而减少因去神经活动诱发的继发性凋亡^[79]。此外,部分研究将光遗传蛋白与神经营养因子(如脑源性神经营养因子)或抗凋亡因子(如 XIAP)联合包装于 AAV 载体中,证实其在延缓视网膜退化方面具有协同保护作用^[80]。

6 总结与展望

近十几年来,光遗传学治疗视网膜退行性病变的研究迅猛发展,其成功依赖于对疾病病理的理解(如 AMD 的 RPE 代谢障碍、RP 的感光细胞凋亡级联)及精准的视网膜细胞靶向策略。目前已实现功能性视力重建,为晚期盲症患者带来革命性希望。目前,当大多数光遗传研究针对晚期视网膜退行性病变时,光敏蛋白基因疗法对早期视网膜退行性疾病小鼠模型的研究也逐渐受到关注。在给药途径方面,玻璃体腔注射具有操作相对简便、手术并发症少的优势,但高病毒滴度可能增加炎症发生风险。视网膜下注射降低全身暴露及炎症发生风险,然而该操作可能会引起视网膜脱离,而进一步损害已退化的脆弱的视网膜。开发更优的递送策略也是未来重要方向。为进一步提升治疗疗效,需实现细胞特异性与靶向调控,增强治疗有效性。值得注意的是,视网膜疾病病理机制复杂,单一疗法常难以达到理想效果。未来可探索光遗传学技术与干细胞疗法、假体植入、药物干预等策略的联合应用,通过整合不同治疗优势提升整体疗效,为光感受器凋亡相关视网膜疾病患者提供新的治疗希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bansal A, Shikha S, Zhang Y. Towards translational optogenetics[J]. Nat Biomed Eng, 2023, 7(4): 349–369. DOI: 10. 1038/s41551-021-00829-3.
- [2] Häusser M. Optogenetics: the age of light[J]. Nat Methods, 2014, 11(10): 1012–1014. DOI: 10. 1038/nmeth. 3111.
- [3] Oesterhelt D, Stoeckenius W. Rhodopsin-like protein from the purple membrane of *Halobacterium halobium* [J]. Nat New Biol, 1971, 233(39): 149–152. DOI: 10. 1038/newbio233149a0.
- [4] Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, et al. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae [J]. Science, 2002, 296(5577): 2395–2398. DOI: 10. 1126/science. 1072068.
- [5] 陈飞, 沈吟. 光遗传学治疗视网膜退行性病变的应用进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(6): 483–487. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20200408-00150.
- [6] Chen F, Shen Y. Advances in the application of optogenetic in the treatment of retinal degenerative diseases[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2021, 37(6): 483–487. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20200408-00150.
- [7] Pobož y K, Pobož y T, Domański P, et al. Evolution of light-sensitive proteins in optogenetic approaches for vision restoration: a comprehensive review[J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 429. DOI: 10. 3390/biomedicines13020429.
- [8] Kaur G, Singh NK. The role of inflammation in retinal neurodegeneration and degenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 386. DOI: 10. 3390/ijms23010386.

- [8] 许迅,刘堃,苏莉.《中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年)》更新点[J].中华眼底病杂志,2023,39(11):879-882. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20231031-00435.
- Xu X, Liu K, Su L. Update points in the evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of age-related macular degeneration in China (2023) [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2023, 39(11): 879-882. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20231031-00435.
- [9] 欧晨,谢薇,彭清华.内质网应激在视网膜色素变性中的作用[J].国际眼科杂志,2024,24(12):1912-1916. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.09.
- Ou C, Xie W, Peng QH. Role of endoplasmic reticulum stress in retinitis pigmentosa [J]. Int Eye Sci, 2024, 24(12): 1912-1916. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.09.
- [10] 中国眼遗传病诊疗小组,中国眼科遗传联盟. Leber 先天黑朦诊疗的中国专家共识(2023) [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(9): 833-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230523-00188.
- Chinese Hereditary Ocular Disease Diagnosis and Treatment Group, Chinese Hereditary Ocular Disease Alliance. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis (2023) [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(9): 833-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230523-00188.
- [11] 方艳文,张勇进. Stargardt 病的病因及治疗展望[J]. 国外医学(眼科学分册), 2003, 27(5): 306-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2003.05.013.
- [12] Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome [J]. J Hum Genet, 2010, 55(6): 327-335. DOI: 10.1038/jhg.2010.29.
- [13] Watari K, Yamasaki S, Tu HY, et al. Self-organization, quality control, and preclinical studies of human iPSC-derived retinal sheets for tissue transplantation therapy [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 164. DOI: 10.1038/s42003-023-04543-5.
- [14] Saito T, Abe T, Wakusawa R, et al. TrkB-T1 receptors on Muller cells play critical role in brain-derived neurotrophic factor-mediated photoreceptor protection against phototoxicity [J]. Curr Eye Res, 2009, 34(7): 580-588. DOI: 10.1080/02713680902972358.
- [15] Chung WG, Jang J, Cui G, et al. Liquid-metal-based three-dimensional microelectrode arrays integrated with implantable ultrathin retinal prosthesis for vision restoration [J]. Nat Nanotechnol, 2024, 19(5): 688-697. DOI: 10.1038/s41565-023-01587-w.
- [16] Wang S, Jiang C, Yu Y, et al. Tellurium nanowire retinal nanoprostheses improves vision in models of blindness [J/OL]. Science, 2025, 388(6751): eadu2987 [2024-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40472078>. DOI: 10.1126/science.adu2987.
- [17] Zhang Q, Li T, Xu M, et al. Application of optogenetics in neurodegenerative diseases [J]. Cell Mol Neurobiol, 2024, 44(1): 57. DOI: 10.1007/s10571-024-01486-1.
- [18] 孔令杰,靳程,金国藩.基于光遗传学的在体高空间分辨率神经调控技术[J].中国激光,2021,48(15):310-321. DOI: 10.3788/CJL202148.1507003.
- Kong LJ, Jin C, Jin GF. Advances on *in vivo* high-spatial-resolution neural manipulation based on optogenetics [J]. Chin J Lasers, 2021, 48(15): 310-321. DOI: 10.3788/CJL202148.1507003.
- [19] 宋喜君,劳风学,孙雅焯,等.光遗传技术中的两种主要光敏蛋白及其在阿尔茨海默病研究中的应用[J].生命科学,2020,32(1):92-97. DOI: 10.13376/j.cbbs/2020012.
- Song XJ, Lao FX, Sun YX, et al. Two main photosensitive proteins in optogenetic technology and their applications in the study of Alzheimer's disease [J]. Chin Bull Life Sci, 2020, 32(1): 92-97. DOI: 10.13376/j.cbbs/2020012.
- [20] Suarez-Amaran L, Song L, Tretiakova AP, et al. AAV vector development, back to the future [J]. Mol Ther, 2025, 33(5): 1903-1936. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.03.064.
- [21] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia; initial findings from a phase 1/2 clinical trial [J]. Lancet, 2014, 383(9923): 1129-1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62117-0.
- [22] Wright P, Rodgers J, Wynne J, et al. Viral transduction of human rod opsin or channelrhodopsin variants to mouse ON bipolar cells does not impact retinal anatomy or cause measurable death in the targeted cells [J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13111 [2024-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34884916>. DOI: 10.3390/ijms222313111.
- [23] Byrne BJ, Flanagan KM, Matesanz SE, et al. Current clinical applications of AAV-mediated gene therapy [J]. Mol Ther, 2025, 33(6): 2479-2516. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.04.045.
- [24] Alsalloum A, Gornostal E, Mingaleva N, et al. A comparative analysis of models for AAV-mediated gene therapy for inherited retinal diseases [J]. Cells, 2024, 13(20): 1706. DOI: 10.3390/cells13201706.
- [25] Liu Z, Zhang H, Jia H, et al. The clinical safety landscape for ocular AAV gene therapies: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. iScience, 2025, 28(4): 112265 [2024-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40248125>. DOI: 10.1016/j.isci.2025.112265.
- [26] Mietzsch M, Jose A, Chipman P, et al. Completion of the AAV structural atlas; serotype capsid structures reveals clade-specific features [J]. Viruses, 2021, 13(1): 101. DOI: 10.3390/v13010101.
- [27] Bryant DH, Bashir A, Sinai S, et al. Deep diversification of an AAV capsid protein by machine learning [J]. Nat Biotechnol, 2021, 39(6): 691-696. DOI: 10.1038/s41587-020-00793-4.
- [28] Castle MJ, Turunen HT, Vandenberghe LH, et al. Controlling AAV tropism in the nervous system with natural and engineered capsids [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1382: 133-149. DOI: 10.1007/978-1-4939-3271-9_10.
- [29] Doroudchi MM, Greenberg KP, Liu J, et al. Virally delivered channelrhodopsin-2 safely and effectively restores visual function in multiple mouse models of blindness [J]. Mol Ther, 2011, 19(7): 1220-1229. DOI: 10.1038/mt.2011.69.
- [30] Klimczak RR, Koerber JT, Dalkara D, et al. A novel adeno-associated viral variant for efficient and selective intravitreal transduction of rat Müller cells [J/OL]. PLoS One, 2009, 4(10): e7467 [2024-09-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826483>. DOI: 10.1371/journal.pone.0007467.
- [31] Ramachandran PS, Lee V, Wei Z, et al. Evaluation of dose and safety of AAV7m8 and AAV8BP2 in the non-human primate retina [J]. Hum Gene Ther, 2017, 28(2): 154-167. DOI: 10.1089/hum.2016.111.
- [32] Qin H, Zhang W, Zhang S, et al. Vision rescue via unconstrained *in vivo* prime editing in degenerating neural retinas [J/OL]. J Exp Med, 2023, 220(5): e20220776 [2024-09-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930174>. DOI: 10.1084/jem.20220776.
- [33] Kralik J, van Wyk M, Stocker N, et al. Bipolar cell targeted optogenetic gene therapy restores parallel retinal signaling and high-level vision in the degenerated retina [J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 1116. DOI: 10.1038/s42003-022-04016-1.
- [34] Honnell V, Norrie JL, Patel AG, et al. Identification of a modular super-enhancer in murine retinal development [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 253. DOI: 10.1038/s41467-021-27924-y.
- [35] Lagali PS, Balya D, Awatramani GB, et al. Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration [J]. Nat Neurosci, 2008, 11(6): 667-675. DOI: 10.1038/nn.2117.
- [36] Rodgers J, Hughes S, Lindner M, et al. Functional integrity of visual coding following advanced photoreceptor degeneration [J]. Curr Biol, 2023, 33(3): 474-486. DOI: 10.1016/j.cub.2022.12.026.
- [37] Allocca M, Mussolino C, Garcia-Hoyos M, et al. Novel adeno-associated virus serotypes efficiently transduce murine photoreceptors [J/OL]. J Virol, 2007, 81(20): 11372-11380 [2024-09-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699581>. DOI: 10.1128/JVI.01327-07.
- [38] Tshilenge KT, Ameline B, Weber M, et al. Vitrectomy before intravitreal injection of AAV2/2 vector promotes efficient transduction of retinal ganglion cells in dogs and nonhuman primates [J]. Hum Gene Ther Methods, 2016, 27(3): 122-134. DOI: 10.1089/hgtb.2016.034.



- [39] McKinnon SJ, Lehman DM, Tahzib NG, et al. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model[J]. *Mol Ther*, 2002, 5(6): 780–787. DOI: 10. 1006/mthe. 2002. 0608.
- [40] Caporale N, Kolstad KD, Lee T, et al. LiGluR restores visual responses in rodent models of inherited blindness[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(7): 1212–1219. DOI: 10. 1038/mt. 2011. 103.
- [41] Sutanto EN, Zhang D, Lai YK, et al. Development and evaluation of the specificity of a cathepsin D proximal promoter in the eye[J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(1): 53–61. DOI: 10. 1080/02713680490894298.
- [42] Le Meur G, Stieger K, Smith AJ, et al. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium[J]. *Gene Ther*, 2007, 14(4): 292–303. DOI: 10. 1038/sj. gt. 3302861.
- [43] Guziewicz KE, Zangerl B, Komáromy AM, et al. Recombinant AAV-mediated BEST1 transfer to the retinal pigment epithelium: analysis of serotype-dependent retinal effects[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75666 [2024-09-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24143172>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0075666.
- [44] Khani SC, Pawlyk BS, Bulgakov OV, et al. AAV-mediated expression targeting of rod and cone photoreceptors with a human rhodopsin kinase promoter[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(9): 3954–3961. DOI: 10. 1167/iovs. 07-0257.
- [45] Dyka FM, Boye SL, Ryals RC, et al. Cone specific promoter for use in gene therapy of retinal degenerative diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 695–701. DOI: 10. 1007/978-1-4614-3209-8_87.
- [46] Zou J, Luo L, Shen Z, et al. Whirlin replacement restores the formation of the USH2 protein complex in whirlin knockout photoreceptors[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5): 2343–2351. DOI: 10. 1167/iovs. 10-6141.
- [47] Michalakakis S, Mühlfriedel R, Tanimoto N, et al. Restoration of cone vision in the CNGA3^{-/-} mouse model of congenital complete lack of cone photoreceptor function[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(12): 2057–2063. DOI: 10. 1038/mt. 2010. 149.
- [48] Komáromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(13): 2581–2593. DOI: 10. 1093/hmg/ddq136.
- [49] Busskamp V, Duebel J, Balya D, et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 413–417. DOI: 10. 1126/science. 1190897.
- [50] Li Q, Timmers AM, Guy J, et al. Cone-specific expression using a human red opsin promoter in recombinant AAV[J]. *Vision Res*, 2008, 48(3): 332–338. DOI: 10. 1016/j. visres. 2007. 07. 026.
- [51] Ye GJ, Budzynski E, Sonnentag P, et al. Cone-specific promoters for gene therapy of achromatopsia and other retinal diseases[J]. *Hum Gene Ther*, 2016, 27(1): 72–82. DOI: 10. 1089/hum. 2015. 130.
- [52] Prentice HM, Biswal MR, Dorey CK, et al. Hypoxia-regulated retinal glial cell-specific promoter for potential gene therapy in disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 8562–8570. DOI: 10. 1167/iovs. 10-6835.
- [53] Macé E, Caplette R, Marre O, et al. Targeting channelrhodopsin-2 to ON-bipolar cells with vitreally administered AAV restores ON and OFF visual responses in blind mice[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1): 7–16. DOI: 10. 1038/mt. 2014. 154.
- [54] Lu Q, Ganjawala TH, Ivanova E, et al. AAV-mediated transduction and targeting of retinal bipolar cells with improved mGluR6 promoters in rodents and primates[J]. 2016, 23(8–9): 680–689.
- [55] Scalabrino ML, Boye SL, Fransen KM, et al. Intravitreal delivery of a novel AAV vector targets ON bipolar cells and restores visual function in a mouse model of complete congenital stationary night blindness[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(21): 6229–6239. DOI: 10. 1093/hmg/ddv341.
- [56] Hulliger EC, Hostettler SM, Kleinlogel S. Empowering retinal gene therapy with a specific promoter for human rod and cone ON-bipolar cells[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17: 505–519. DOI: 10. 1016/j. omtm. 2020. 03. 003.
- [57] Too LK, Shen W, Protti DA, et al. Optogenetic restoration of high sensitivity vision with bReaChES, a red-shifted channelrhodopsin[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19312 [2024-09-16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369267>. DOI: 10. 1038/s41598-022-23572-4.
- [58] Zhang F, Vierock J, Yizhar O, et al. The microbial opsin family of optogenetic tools[J]. *Cell*, 2011, 147(7): 1446–1457. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 12. 004.
- [59] Bernstein JG, Boyden ES. Optogenetic tools for analyzing the neural circuits of behavior[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(12): 592–600. DOI: 10. 1016/j. tics. 2011. 10. 003.
- [60] Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 389–412. DOI: 10. 1146/annurev-neuro-061010-113817.
- [61] Kleinlogel S, Feldbauer K, Dempski RE, et al. Ultra light-sensitive and fast neuronal activation with the Ca²⁺-permeable channelrhodopsin CatCh[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 513–518. DOI: 10. 1038/nn. 2776.
- [62] Pan ZH, Ganjawala TH, Lu Q, et al. ChR2 mutants at L132 and T159 with improved operational light sensitivity for vision restoration[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98924 [2024-09-16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901492>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0098924.
- [63] Chen F, Duan X, Yu Y, et al. Visual function restoration with a highly sensitive and fast Channelrhodopsin in blind mice[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 104. DOI: 10. 1038/s41392-022-00935-x.
- [64] Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Dauletbekov D, et al. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors - implications for treatment success and safety[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100915 [2024-09-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069860>. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2020. 100915.
- [65] Chuong AS, Miri ML, Busskamp V, et al. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(8): 1123–1129. DOI: 10. 1038/nn. 3752.
- [66] De Silva SR, Moore AT. Optogenetic approaches to therapy for inherited retinal degenerations[J]. *J Physiol*, 2022, 600(21): 4623–4632. DOI: 10. 1113/JP282076.
- [67] Wood EH, Kreymerman A, Kowal T, et al. Cellular and subcellular optogenetic approaches towards neuroprotection and vision restoration[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 96: 101153 [2024-09-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36503723>. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2022. 101153.
- [68] Kulbay M, Tuli N, Akdag A, et al. Optogenetics and targeted gene therapy for retinal diseases: unravelling the fundamentals, applications, and future perspectives[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(14): 4224. DOI: 10. 3390/jcm13144224.
- [69] Klapoetke NC, Murata Y, Kim SS, et al. Independent optical excitation of distinct neural populations[J]. *Nat Methods*, 2014, 11(3): 338–346. DOI: 10. 1038/nmeth. 2836.
- [70] Bi A, Cui J, Ma YP, et al. Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration[J]. *Neuron*, 2006, 50(1): 23–33. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2006. 02. 026.
- [71] Wright W, Gajjaraman S, Batabyal S, et al. Restoring vision in mice with retinal degeneration using multicharacteristic opsin[J/OL]. *Neurophotonics*, 2017, 4(4): 041412 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28840163>. DOI: 10. 1117/1. NPh. 4. 4. 041412.
- [72] Ganjawala TH, Lu Q, Fenner MD, et al. Improved CoChR variants restore visual acuity and contrast sensitivity in a mouse model of blindness under ambient light conditions[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1195–1205. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2019. 04. 002.
- [73] Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy[J]. *Nat Med*, 2021, 27(7): 1223–1229. DOI: 10. 1038/s41591-021-01351-4.
- [74] Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, et al. *In vivo*-directed evolution of a



- new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (189) : 189ra76 [2024-09-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23761039>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3005708.
- [75] Klapoetke NC, Murata Y, Kim SS, et al. Independent optical excitation of distinct neural populations [J]. *Nat Methods*, 2014, 11 (3) : 338-346. DOI: 10. 1038/nmeth. 2836.
- [76] Gauvain G, Akolkar H, Chaffiol A, et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates [J]. *Commun Biol*, 2021, 4 (1) : 125. DOI: 10. 1038/s42003-020-01594-w.
- [77] Batabyal S, Gajjaraman S, Pradhan S, et al. Sensitization of ON-bipolar cells with ambient light activatable multi-characteristic opsin rescues vision in mice [J]. *Gene Ther*, 2021, 28 (3-4) : 162-176. DOI: 10. 1038/s41434-020-00200-2.
- [78] Berry MH, Holt A, Salari A, et al. Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 1221. DOI: 10. 1038/s41467-019-09124-x.
- [79] Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, et al. The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14) : 7682. DOI: 10. 3390/ijms22147682.
- [80] Kim C, Haldiman T, Kang SG, et al. Distinct populations of highly potent TAU seed conformers in rapidly progressing Alzheimer's disease [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14 (626) : eabg0253 [2024-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34985969>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. abg0253.

(收稿日期:2024-10-16 修回日期:2025-06-22)

(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 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/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 ng/L±18.2 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*。

根据国家质量技术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(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa)。

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。

(本刊编辑部)

