

CNGA1 相关常染色体隐性遗传视网膜色素变性研究进展

刘玥 邹绚 睢瑞芳

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: 睢瑞芳, Email: hrfui@163.com

【摘要】 CNGA1 基因编码视杆细胞环核苷酸门控阳离子通道的 α 亚基, 其可与环磷酸鸟苷结合, 是视杆细胞将光刺激转化为电信号的最后一步。CNGA1 双等位基因致病变异引起常染色体隐性遗传视网膜色素变性, 临床表现为夜盲、进行性视野缩窄, 晚期出现中心视力下降。本文就 CNGA1 相关视网膜色素变性临床特点、发病机制、疾病模型及治疗的研究现状进行综述。

【关键词】 视网膜色素变性; CNGA1; 环核苷酸门控阳离子通道; 环磷酸鸟苷

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250407-00111

Advances in CNGA1-related autosomal recessive retinitis pigmentosa

Liu Yue, Zou Xuan, Sui Ruifang

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

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfui@163.com

【Abstract】 The CNGA1 gene encodes the alpha subunits of the rod cyclic nucleotide-gated channel, which binds to intracellular cyclic guanosine monophosphate and constitutes the last step of converting light stimulation into an electrical signal in photoreceptor rod cells. The CNG channel plays an essential role in the signal transduction of the visual system. Biallelic variants in the CNGA1 gene are a cause of autosomal recessive retinitis pigmentosa. Its clinical manifestations include night blindness, progressive visual field constriction, and central vision loss in the advanced stage. The clinical features, pathogenesis, disease models, and treatment of CNGA1-associated retinitis pigmentosa are summarized in this review.

【Key words】 Retinitis pigmentosa; CNGA1; Cyclic nucleotide-gated channel; Cyclic guanosine monophosphate

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250407-00111

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) (OMIM#268000) 是常见的遗传性致盲性疾病, 1857 年由荷兰眼科医师 F. C. Donders 命名^[1]。RP 患病率约 1/4 000, 全世界有 100 万~150 万人受累^[1-2]。RP 具有显著的遗传异质性和表型异质性, 遗传模式多种, 包括常染色体隐性 (autosomal recessive, AR)、常染色体显性 (autosomal dominant, AD)、X 连锁 (X-linked, XL)、双基因遗传和线粒体遗传^[3-4]。ARRP 在 RP 患者中的占比为 50%~60%, 与 XLRP 患者 (占比 5%~15%) 相比, ARRP 患者表型更为严重, 而 ADRP 患者 (占比 30%~40%) 长期预后相对较好^[1]。此外, 20%~30% 的 RP 患者伴有眼外表现, 为综合征性 RP^[5]。RP 的常见首发症状为夜盲, 随后视野逐渐向心性缩小, 晚期出现中心视力下降; 眼底常表现为骨细胞样色素沉着、视网膜血管纤细和视盘蜡样苍白。视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 有助于 RP 诊断, 在疾病早期以视杆细胞功能丧失为主要表现^[1,5]。RetNet 数据库 (<https://retnet.org/summaries#a-genes>, 2024-11-04) 显示, 近百个基因可导致

非综合征性 ARRP。其中环核苷酸门控通道 $\alpha 1$ 基因 (cyclic nucleotide gated channel alpha 1, CNGA1) 双等位基因变异导致 ARRP, 该基因是较早被发现与 RP 相关的基因之一^[6]。本文就 CNGA1 相关 RP (CNGA1-associated retinitis pigmentosa, CNGA1-RP) 的临床特点、致病机制、疾病模型及治疗的研究现状进行介绍。

1 CNGA1-RP 临床表现

CNGA1 致病变异导致 ARRP 49 型 (RP49) (OMIM # 613756), CNGA1-RP 占全球 ARRP 病例的 1%~2%^[7-8]。在 99 例日本 ARRP 患者的研究中, 5 例 (5.1%) 携带 CNGA1 纯合或复合杂合致病变异, 研究者推测 CNGA1 是日本人中导致 ARRP 的常见基因之一^[9]。西班牙的一项研究显示, CNGA1-RP 在 ARRP 中的占比为 2% (1/46)^[10]。在 309 例疑似遗传性视网膜变性 (inherited retinal degeneration, IRD) 的儿童患者中, 青少年组 (7~17 岁) CNGA1 基因突变在 ARRP 中的占比为

1%^[11]。在中国, *CNGA1*-RP 在 RP 中占比为 2.6%~5%^[12-13]。目前,关于 *CNGA1*-RP 自然病程的研究尚未见报道。回顾 *CNGA1*-RP 的个案及小样本研究发现,夜盲是 *CNGA1*-RP 较常见的首发症状,患者常在儿童期出现夜盲,视野随年龄增加逐渐缩小,中心视力受累较晚。眼底特征为典型 RP 表现,如视网膜椒盐样或骨细胞样色素沉着,晚期可见视盘蜡黄及血管纤细。病程进展至晚期,ERG 表现为波幅严重下降,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)提示视网膜变薄,椭圆体带不连续或缺失(图 1)^[9-10,14-18]。在 1 个 *CNGA1*-RP 中国家系中,2 例患者表现为 2 岁时出现明显夜盲和 6~7 岁出现视野向心性缩小;40 岁时双眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)仍保持在 0.8~0.9,双眼视野向心性缩小至中心 10°~15°,ERG 检查显示,明、暗适应条件下 a 波完全消失, b 波波幅显著降低,眼底检查为典型的 RP 表现^[17]。在另 1 个西班牙家系中,患者表现为 2~3 岁时出现夜盲;40 岁时双眼 BCVA 为 0.8,双眼呈管状视野,ERG 检查呈熄灭型,眼底表现为视盘苍白、血管纤细、视网膜色素上皮萎缩和中周部视网膜骨细胞样色素沉着^[10]。

CNGA1-RP 表型与基因型关系尚不明确,目前尚无关于其热点突变的研究报道,日本研究者认为, *CNGA1* (NM_000087.3)c.265delC(p.L89Ffs*4)可能在亚洲人群中更为常见^[9]。目前, HGMD 数据库(The Human Gene Mutation Database Professional Access, 2024-11-04)已收录 71 个 *CNGA1* 致病突变,其中错义/无义突变 44 个、剪接位点突变 3 个、小片段缺失 16 个、小片段插入 3 个、大片段缺失 4 个、复杂基因重组 1 个。

2 *CNGA1* 分子结构与功能

2.1 *CNGA1* 与视杆细胞环核苷酸门控阳离子通道

CNGA1 编码视杆细胞环核苷酸门控阳离子通道(cyclic

nucleotide-gated, CNG)的 α 亚基。该基因定位于 4p12, 包含 11 个外显子, 编码 686 个氨基酸。CNG 通道由环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)激活, 在光电信号转导中起着至关重要的作用^[19-21]。CNG 通道家族由 6 个同源成员组成(表 1): *CNGA* 亚家族构成通道的 α 亚基, 有 4 个成员(*CNGA1*、*CNGA2*、*CNGA3*、*CNGA4*); *CNGB* 亚家族构成通道的 β 亚基, 有 2 个成员(*CNGB1*、*CNGB3*)。在视杆细胞中, CNG 通道是由 *CNGA1* 和 *CNGB1* 以 3:1 的化学计量比构成的异四聚体^[19]。视锥细胞 CNG 通道由 *CNGA3* 和 *CNGB3* 组成^[19,22]。*CNGA2*、*CNGA4* 和 *CNGB1* 组成嗅觉神经元中的 CNG 通道^[23]。 α 亚基是通道的主要功能亚基, β 亚基称为调节亚基, 主要功能与不同环核苷酸和通道结合的敏感性、特异性、门控通道的药理特性及离子选择性有关^[24]。

视杆细胞的 CNG 通道位于光感受器的外节盘膜上, *CNGA1* 编码的 α 亚基相对分子质量约 78 000, *CNGB1* 编码 β 亚基相对分子质量约 240 000。在结构上, 通道的 2 个亚基均由 6 个 α 螺旋跨膜片段(S1~S6)组成^[24]。S1~S4 形成类电压传感器样结构域, 该种结构与经典的电压门控通道相似, 但 S4 具有多个带正电荷的残基, 阻碍电荷移动, 这是 CNG 通道功能不依赖于电压的原因^[25]。4 个亚基对称排列, S5~S6 共同形成通道的中央孔隙(Pore-loop)结构^[26], 该结构允许离子从中通过。从功能上而言, 在 UniProtKB 数据库中(P29973), *CNGA1* 蛋白有 5 个已知的功能结构域^[27]: P-螺旋结构域(密码子 350-360)、选择性滤过结构域(密码子 361-369)、C-连接子结构域(密码子 402-484)、环核苷酸结合结构域(cyclic nucleotide-binding domain, CNBD)(密码子 485-612)和 C 端卷曲螺旋结构域(C-terminal coiled-coil domain)(密码子 623-666)。CNBD 位于细胞内 C 端。cGMP 与 CNBD 的结合诱导整个 C 端相对中央孔隙产生旋转运动, 使得通道开放, 允许 Na^+ 、 Ca^{2+} 通过, C-连接子结构域和 P-螺旋结构域参与通道开放过程中的构象变化^[20,28-30]。选择性滤过结构域位于通道中央孔隙结构, 赋予通道具有离子选择性^[29]。

2.2 视杆细胞 CNG 通道在光转导中的生理功能

视觉过程始于视网膜中视锥细胞与视杆细胞对光子的吸收。在视杆细胞中, cGMP 通过与 *CNGA1* 的 CNBD 结合使通道开放^[24]。cGMP 由视网膜鸟苷环化酶(retinal guanylyl cyclases, RetGC)催化三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)合成^[31]。在合成过程中, 钙结合鸟苷环化酶激活蛋白(calcium binding guanylyl cyclase-activating protein, GCAP)与 RetGC 结合形成 RetGC/GCAP 复合物, GCAP 通过与 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 结合, 调控 RetGC 活性, 细胞内 Ca^{2+} 水平相对较高时 GCAP 与

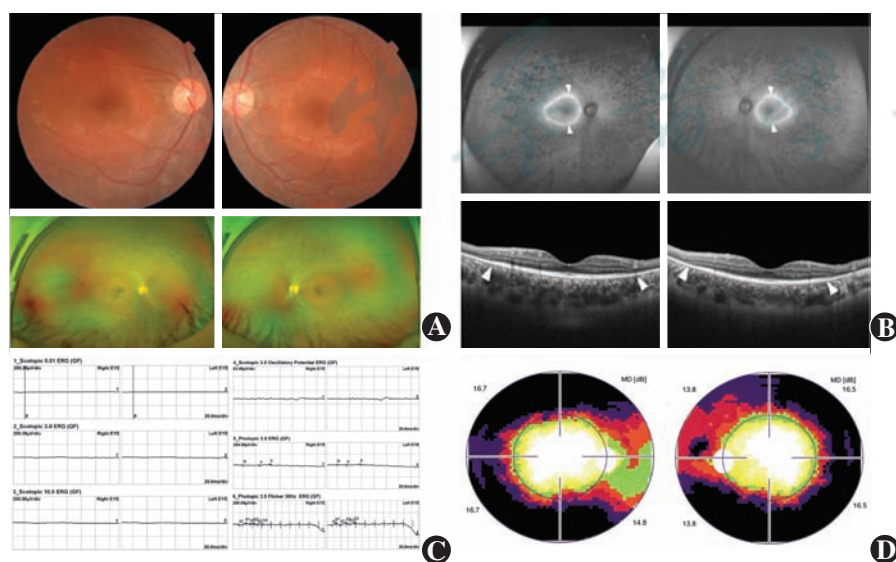


图 1 *CNGA1*-RP 患者眼底表现及辅助检查 患者男, 23 岁, 双眼 BCVA 为 1.0 A: 双侧眼底图像显示中周部视网膜椒盐样及骨细胞样色素沉着 B: 自发荧光可见后极部异常的高荧光环(白色箭头所示), OCT 表现为对应位置椭圆体带中断(白色三角) C: 暗适应 0.01、3.0、10.0 以及振荡电位 ERG 呈熄灭型, 明适应 3.0 和 30 Hz 闪烁光 ERG 振幅严重下降 D: 30° 视野显示保留中心约 15° 视野 RP: 视网膜色素变性; BCVA: 最佳矫正视力; OCT: 光学相干断层扫描; ERG: 视网膜电图

Ca²⁺结合抑制 RetGC 活性,减少 cGMP 合成;而 Mg²⁺水平相对高时则激活 RetGC,增加 cGMP 合成^[32]。黑暗环境下,cGMP 与 CNG 通道结合,通道保持开放构象,恒定的 Na⁺、Ca²⁺内向电流流入视杆细胞外节,导致视杆细胞去极化并释放谷氨酸^[33-34]。另一方面, Ca²⁺内流使细胞内 Ca²⁺水平升高, Ca²⁺与 GCAP/RetGC 复合物结合使 RetGC 失活,这一机制通过负反馈调节 cGMP 合成,使 cGMP 浓度维持在 1~5 μmol/L 的生理范围内^[35](图 2A)。在光照刺激下,视紫红质作为 G 蛋白偶联受体,释放 G 蛋白转导素,结合并激活磷酸二酯酶 6(phosphodiesterase 6, PDE6)^[36],使 cGMP 水解,cGMP 浓度降低,导致 CNG 通道关闭,视杆细胞超极化,突触末梢谷氨酸释放减少。谷氨酸浓度的变化被双极细胞和水平细胞中的突触后谷氨酸受体感知,将信号传递至神经节

细胞,完成光信号到电信号的传导,引起视觉兴奋。在 CNG 通道关闭的状态下,细胞内失去持续流入的 Ca²⁺,同时 Na⁺/Ca²⁺、K⁺离子交换体将 Ca²⁺交换出细胞外,导致细胞内 Ca²⁺离子浓度进一步下降,细胞内低 Ca²⁺使 GCAP/RetGC 复合物与 Mg²⁺结合,恢复 RetGC 的活性,细胞内 cGMP 浓度升高^[37-39],促进通道重新开放,恢复视杆细胞对光的响应^[20,28](图 2B)。

3 CNGA1 致病变异与视杆细胞变性

3.1 以 cGMP 异常积累为标志的非凋亡机制是导致感光细胞死亡的主要原因

CNGA1 基因致病变异导致视杆细胞 CNG 通道结构缺陷,不仅使光感受器功能丧失,同时导致细胞的变性死亡。Cnga1

表 1 CNG 通道类型、功能、构成及相关疾病

通道类型	功能	构成	基因位置	遗传方式	相关疾病
视杆细胞 CNG 通道	介导视杆细胞中的视觉光-电信号转导	异四聚体 CNGA1:CNGB1 为 3:1	4p12	AR	视网膜色素变性 49 型 OMIM#613756
		α 亚基: CNGA1 功能亚基; β 亚基: CNGB1 调节亚基	16q21	AR	视网膜色素变性 45 型 OMIM#613767
视锥细胞 CNG 通道	介导视锥细胞中的视觉光-电信号转导	异四聚体 CNGA3:CNGB3 为 3:1 或 2:2	2q11.2	AR	全色盲 20MIM#216900
		α 亚基: CNGA3 功能亚基; β 亚基: CNGB3 调节亚基	8q21.3	AR	全色盲 30MIM#262300
嗅觉神经元 CNG 通道	介导嗅觉信号的转导	异四聚体 CNGA2:CNGA4:CNGB1b 为 2:1:1	Xq28		
		α 亚基: CNGA2 功能亚基; α 亚基: CNGA4 调节亚基; β 亚基: CNGB1b CNGB1 的剪接变体调节亚基	11p15.4 16q21		OMIM 网站无相关疾病记录,可能与嗅觉障碍相关

注: CNG: 环核苷酸门控阳离子通道; CNGA: 环核苷酸门控阳离子通道 α 亚基; CNGB: 环核苷酸门控阳离子通道 β 亚基; AR: 常染色体隐性遗传; OMIM: 在线人类孟德尔遗传数据库

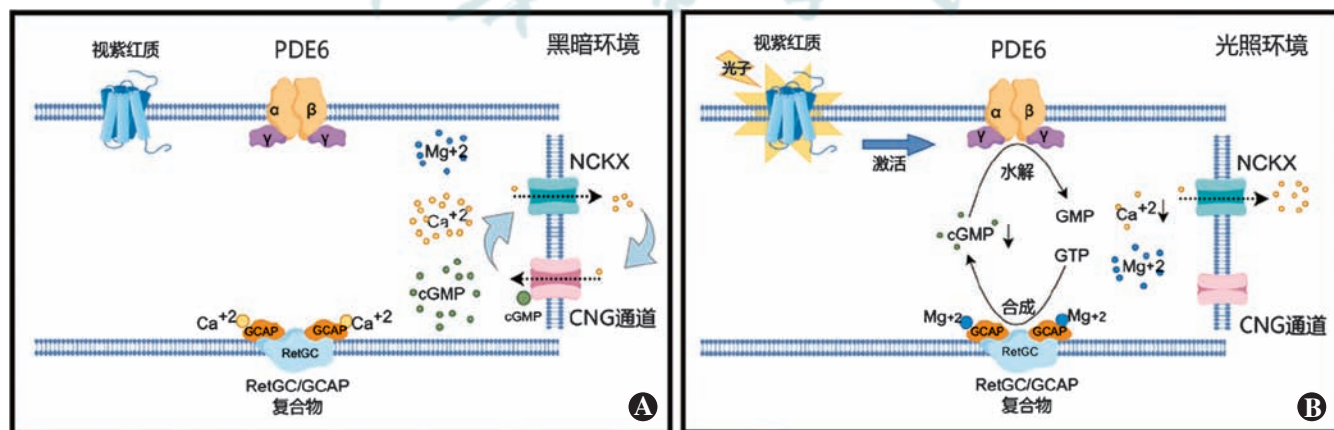


图 2 CNG 通道与视杆细胞中光转导及 cGMP 信号调节 A: 黑暗环境中,细胞内 cGMP 与 CNG 通道结合,通道开放,形成 Ca²⁺内流, Ca²⁺与 GCAP/RetGC 复合物结合,负反馈调节 cGMP 合成 B: 光照环境中,视紫红质吸收光子,激活 PDE6,催化 cGMP 水解,导致 CNG 通道关闭、Ca²⁺流入减少, GCAP/RetGC 复合物与 Mg²⁺结合,促进 cGMP 合成,再次打开 CNG 通道 CNG: 环核苷酸门控阳离子通道; cGMP: 环磷酸鸟苷; GCAP/RetGC: 钙结合鸟苷酸环化酶激活蛋白/视网膜鸟苷酸环化酶复合物; PDE6: 磷酸二酯酶 6

敲除及敲低小鼠模型的研究显示,自噬、氧化应激参与了 *Cngal* 致病变异相关的感光细胞变性过程,最终,细胞死亡与非凋亡机制相关^[40-41]。脱氧核苷酸末端转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL) 检测最初被认为是细胞凋亡的标志物,然而现在已被广泛用来检测各种形式的细胞死亡^[42]。研究者观察到,在 *Cngal* 敲除小鼠视网膜中,凋亡相关基因表达与 TUNEL 阳性细胞的出现的时间上没有平行关系, caspase-3 蛋白,一种对细胞凋亡至关重要的硫醇蛋白酶,表达无明显增加,表明非凋亡机制可能参与了 *Cngal* 基因致病变异相关的视杆细胞死亡^[41]。

非凋亡机制导致的感光细胞死亡与多种 IRD 有关^[35,43-44]。使用包括 *Cnga3* 敲除、*Cngb1* 敲除在内的 10 种 IRD 动物模型研究细胞死亡相关的代谢过程,发现非凋亡机制是以上这些动物模型感光细胞死亡的主要原因,而细胞凋亡仅起次要作用^[43]。非凋亡机制导致感光细胞死亡通路的标志性特征之一是 cGMP 的积累。Farber 等^[45] 和 Lolley 等^[46] 于 20 世纪 70 年代已证实高水平 cGMP 对感光细胞的毒性。感光细胞 cGMP 水平升高存在于多种基因致病变异导致的 IRD 中,至少有 20 种 IRD 相关基因与此有关^[47]。这些基因一部分参与了 cGMP 的合成与水解,另一部分则是 cGMP 的下游靶标,包括 CNG 通道相关基因。值得注意的是,在一些与 cGMP 无直接关系的基因变异动物模型中也观察到了 cGMP 升高,例如编码视紫红质 (rhodopsin, RHO) 的 *RHO* 基因以及编码感光细胞外节结构蛋白的 *PRPH2* 基因等^[43,48]。

3.2 *CNGAI* 基因缺陷导致视杆细胞内低 Ca^{2+} 继而发生 cGMP 异常积累

CNG 通道缺陷诱导感光细胞变性与 CNG 通道失活后细胞内 Ca^{2+} 水平降低,继而 cGMP 异常积累有关^[47,49-50]。CNG 通道缺陷时,细胞内缺乏 Ca^{2+} 的流入,无论有无光照,细胞内 Ca^{2+} 持续恒定在较低水平,GCAP/RetGC 复合物与 Mg^{2+} 结合,促进 cGMP 合成,造成细胞内 cGMP 的异常积累。

Ca^{2+} 稳态对细胞功能非常重要,细胞内低 Ca^{2+} 是导致感光细胞死亡的原因之一^[49,51]。CNG 通道有效开放引起的 Ca^{2+} 内流是感光细胞内 Ca^{2+} 的主要来源,在 CNG 通道缺陷的情况下,细胞内几乎没有 Ca^{2+} 流入^[51]。细胞内 Ca^{2+} 的储存与内质网功能密切相关。内质网不仅与蛋白合成、折叠和组装有关,同时还具有储存游离 Ca^{2+} 的功能,CNG 通道缺陷时,细胞内持续低 Ca^{2+} ,导致内质网中储存的 Ca^{2+} 大量释放,内质网 Ca^{2+} 平衡失调,诱导内质网应激、细胞死亡^[52]。*Cnga3* 敲除小鼠出生后第 15 天,细胞内 Ca^{2+} 水平下降了 50%^[50],内质网应激标志物表达增加,抑制内质网 Ca^{2+} 的释放可以减少 20%~35% 的视锥细胞死亡^[50]。此外,当胞质 Ca^{2+} 水平降低,还会影响多种 Ca^{2+} 浓度依赖的信号通路功能,以及线粒体的功能和稳态^[53]。

CNG 通道缺陷时,cGMP 水平升高,导致 cGMP/蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 信号通路过度激活,PKG 依赖性磷酸化诱导组蛋白去乙酰化酶/聚-ADP-核糖聚合酶信号通路激活,继而 DNA 浓缩、损伤,导致感光细胞死亡^[35,43,49]。对出生后

9 d 的 *Cngal* 敲除小鼠视网膜进行高通量 RNA 测序分析,发现与野生型小鼠对比,敲除鼠 cGMP 信号通路是高高富集通路之一,支持 *CNGAI* 致病变异导致细胞内 cGMP 水平升高这一推测^[41]。*Cngb1* 与 *Cngal* 共同作为视杆细胞 CNG 通道的重要组成部分,在 *Cngb1* 缺陷小鼠感光细胞中同样可以观察到 cGMP 异常积累相关的细胞死亡^[54]。不同于细胞凋亡,这种由 cGMP 诱导的非凋亡机制参与的感光细胞死亡比普通的细胞凋亡慢 4~6 倍^[55]。

4 *CNGAI*-RP 疾病模型

4.1 *CNGAI*-RP 动物模型

目前,已有 3 种 *Cngal* 缺陷小鼠模型被报道^[40-41,56]。一种是通过过表达 *Cngal* 反义 mRNA 的敲低小鼠,其 *Cngal* 转录水平降低约 50%^[40]。与野生型小鼠对比,*Cngal* 敲低小鼠出生后 3 个月视网膜厚度明显变薄,外核层 (outer nuclear layer, ONL) 细胞层数自出生后 2 周至 15 个月缓慢减少。另一种是利用 CRISPR/Cas9 技术构建的 *Cngal* 靶向基因敲除小鼠^[41],该小鼠 2 号外显子中有 65 bp 缺失,PCR 检测证实其视网膜中 *Cngal* 基因完全缺失。研究显示 *Cngal* 敲除小鼠视杆细胞死亡早在出生后 9 d 就能被检测到,8 周龄时视杆细胞数量减少 50%,16 周时视杆细胞完全丧失^[41]。此外,OCT 检查及苏木精-伊红染色显示视网膜厚度慢性、进行性变薄,ERG (刺激光强度 3.0 cd. s/m²) 检测表现为明适应和暗适应 a 波、b 波振幅进行性降低。10 周龄时暗适应反应无法记录^[41]。第 3 种 *CNGAI*-RP 小鼠模型是乙酰基亚硝基脲 (N-ethyl-N-nitrosourea, ENU) 诱导的突变小鼠^[56],其 *Cngal* 基因中具有 c. 1526 A>G 变异,导致 Cys 取代 Tyr509。小鼠 Tyr509 对应于人 *CNGA1* 蛋白中的 Tyr513,这种变异可能破坏了 *CNGA1* 蛋白 CNBD 结构稳定性。研究发现,ENU 诱变小鼠 1 月龄时,免疫荧光标记、蛋白免疫印迹均检测不到 *CNGA1* 蛋白表达,但 PCR 结果显示 *Cngal* mRNA 转录水平直至出生后 6 个月才显著降低;RHO 染色显示出生后 1 个月已经存在视杆细胞外节受损,出生后 4 个月小鼠 ONL 明显变薄,出生后 5~6 个月小鼠外节和 ONL 的组合厚度下降了 50%,出生后 12 个月内核层的外观开始分散;ERG 评估视网膜功能,发现 ENU 诱导 *Cngal* 基因变异小鼠早在出生后 3 周就缺乏视杆细胞驱动的反应,该小鼠在一天中各时间段、不同光刺激下 (0.01~10 cd. s/m²) 均检测不到 a 波,在视杆细胞特异的低亮度 (0.01/0.03 cd. s/m²) 刺激条件下,b 波也检测不到,从出生后 9 个月开始,即使在最高刺激亮度 (10 cd. s/m²) 下,*Cngal* 变异小鼠也不再对光刺激做出反应^[56]。

以上 3 种 *CNGAI*-RP 小鼠模型均能模拟疾病表型。*Cngal* 敲除小鼠体现了 *Cngal* 基因完全缺失的情况;ENU 诱导 *Cngal* 基因变异小鼠则模拟了 *CNGA1* 蛋白 CNBD 结构缺陷,与前者表型类似;过表达 *Cngal* 反义 mRNA 的敲低小鼠,*Cngal* 功能尚有部分保留,表型出现较晚,且进展相对缓慢。

4.2 *CNGAI*-RP 患者来源细胞及类器官模型

人类诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 可以发育成各种类型的细胞,与细胞和动物疾病模型相比,利

用患者来源 iPSC 衍生的三维视网膜类器官 (retinal organoids, ROs) 具有与患者相同的遗传背景,为研究人类视网膜疾病提供了理想的疾病模型^[57-58]。ROs 由多种视网膜细胞组成,且结构良好、组织有序^[57],可用于重现体内视网膜发育和疾病发病机制、高通量药物筛选和基因治疗的临床前试验以及治疗方案的临床前评估^[59]。与正常对照相比,携带 *PDE6b* 致病变异患者来源的 iPSC 进一步生成的 ROs 存在视杆细胞发育缺陷和 cGMP 水平显著升高,很好地揭示了 *PDE6b* 致病变异的发病机制^[60]。ROs 疾病模型已涵盖多种 IRD,包括 RP、Leber 先天性黑矇、无脉络膜症、Stargardt 病和 Best 病^[60]。目前,已有研究建立了携带 *CNGA1* 基因致病变异患者来源的 iPSC 细胞系^[61],但尚无相关 ROs 疾病模型构建的报道。

5 CNGA1-RP 的治疗

5.1 基因治疗

2017 年全球首个 IRD 基因治疗药物 Luxturna 获得美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局批准上市^[62],成为眼科基因治疗领域里程碑式的标志,基因治疗也成为了目前治疗 IRD 的有效手段。*CNGA1*-RP 可通过基因替代治疗添加正常拷贝的基因来恢复部分视网膜功能^[63]。腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 是具有 4.7 kb 基因组的单链小 DNA 病毒,用于将正常基因拷贝传递至细胞中,是目前具有临床应用前景的病毒类基因转移载体之一^[64]。目前针对 *CNGA1*-RP 的 AAV 基因补充治疗药物 VG901 (临床试验编号: NCT06291935) 已于 2023 年 9 月获得欧洲药品管理局临床试验申请批准。VG901 使用 AAV 作为载体,通过玻璃体腔注射方式递送 *CNGA1* 基因,临床疗效有待进一步观察。针对 *CNGB1* 基因缺陷的 AAV 基因补充治疗开展较早,目前,一项 *CNGB1* 人源化载体 (AAV5-RHO-*CNGB1*) 转化研究已启动^[65],ERG 结果显示 *Cngb1* 致病变异犬视网膜下注射 AAV5-RHO-*CNGB1* 后 12 个月内视杆细胞功能恢复;免疫组织化学检测显示 *Cngb1* 在视杆细胞中表达,同时 AAV5-RHO-*CNGB1* 治疗逆转了 cGMP 的异常积累,证实了功能性 CNG 通道的形成^[66]。*CNGB1* 基因补充治疗前期结果提示治疗有效,这为 *CNGA1*-RP 的基因治疗提供了重要参考,随着适宜动物模型的建立以及高效安全 AAV 载体的研发,基因治疗改善 *CNGA1*-RP 症状已成为一种可能。

5.2 药物治疗

如前所述,在 *CNGA1* 基因致病变异,CNG 通道功能缺陷导致视杆细胞变性的过程中,细胞内低 Ca^{2+} 和 cGMP 异常积累,可能通过激活 PKG 信号通路发挥重要作用。因此通过药物调控细胞内 cGMP 水平,抑制 cGMP 信号传导,或可阻止或减缓视杆细胞变性。虽然该设想无法恢复 CNG 通道功能,但通过挽救视杆细胞或可间接保护视锥细胞,使患者长期保存有用的中心视力。感光细胞 cGMP/PKG 通路可被 cGMP 类似物以极高的特异性和选择性阻断^[67-68],cGMP 类似物可与 PKG 的 cGMP 结合结构域结合,但不会诱导酶激活所需的构象变化,实现对 PKG 的竞争性、可逆性抑制^[69],从而通过阻断 cGMP/PKG 信号通路来挽救感光细胞的死亡。目前借助脂质体药物递送

系统,可通过腹腔注射 cGMP 类似物至模型动物体内,穿过视网膜屏障输送到感光细胞。这种 cGMP 类似物结合脂质体药物递送系统的治疗在 rd1、rd2 和 rd10 小鼠模型中实现了视网膜形态和功能的保护^[67]。随着药物递送技术的进步,cGMP 类似物的临床开发也变得可行。目前欧洲 DRUGSFORD 项目 (即 drugs for RD,官网: www.drugsford.eu) 已包括了多达 80 多种新型抑制性 cGMP 类似物,有望成为 *CNGA1*-RP 的治疗药物。

6 展望

目前我国 *CNGA1*-RP 流行病学资料尚不完善,自然病程、表型与基因型的关联还有待进一步研究。*CNGA1* 致病变异导致视杆细胞变性机制可能与低 Ca^{2+} 以及 cGMP 异常积累有关。几种 *CNGA1*-RP 动物模型以及由 *CNGA1* 基因致病变异患者来源 iPSC 衍生的 ROs 有助于对发病机制的深入理解,对于寻找新的治疗方法具有重要意义。靶向 cGMP 信号传导的药物治疗策略可减缓 *CNGA1*-RP 疾病的进展,而基于 AAV 载体的基因补充疗法将给 *CNGA1*-RP 的治疗带来新希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Verbakel SK, van Huet R, Boon C, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 66: 157-186. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005.
- [2] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa[J]. Lancet, 2006, 368 (9549): 1795-1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
- [3] Kajiura K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci[J]. Science, 1994, 264(5165): 1604-1608. DOI: 10.1126/science.8202715.
- [4] Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, et al. Retinitis pigmentosa and progressive sensorineural hearing loss caused by a C12258A mutation in the mitochondrial MTT2 gene[J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(4): 971-985. DOI: 10.1086/302344.
- [5] Karuntu JS, Almushattat H, Nguyen XT, et al. Syndromic retinitis pigmentosa[J]. Prog Retin Eye Res, 2025, 107: 101324. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2024.101324.
- [6] Dryja TP, Finn JT, Peng YW, et al. Mutations in the gene encoding the alpha subunit of the rod cGMP-gated channel in autosomal recessive retinitis pigmentosa[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(22): 10177-10181. DOI: 10.1073/pnas.92.22.10177.
- [7] Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic retinitis pigmentosa overview [DS/OL]. GeneReviews [2025-07-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301590/.
- [8] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa[J]. Lancet, 2006, 368 (9549): 1795-1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
- [9] Katagiri S, Akahori M, Sergeev Y, et al. Whole exome analysis identifies frequent *CNGA1* mutations in Japanese population with autosomal recessive retinitis pigmentosa [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(9): e108721 [2025-07-18]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268133/. DOI: 10.1371/journal.pone.0108721.
- [10] Paloma E, Martínez-Mir A, García-Sandoval B, et al. Novel homozygous mutation in the alpha subunit of the rod cGMP gated channel (*CNGA1*) in two Spanish sibs affected with autosomal recessive retinitis pigmentosa [J/OL]. J Med Genet, 2002, 39(10): E66 [2025-07-18]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12362048/. DOI: 10.1136/jmg.39.10.e66.
- [11] Priglinger CS, Gerhardt MJ, Priglinger SG, et al. Phenotypic and

- genetic spectrum in 309 consecutive pediatric patients with inherited retinal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12259. DOI: 10.3390/ijms252212259.
- [12] Dan H, Huang X, Xing Y, et al. Application of targeted panel sequencing and whole exome sequencing for 76 Chinese families with retinitis pigmentosa[J/OL]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(3): e1131 [2025-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960602/>. DOI: 10.1002/mgg3.1131.
- [13] Shen C, You B, Chen YN, et al. Whole-exome sequencing identified genes known to be responsible for retinitis pigmentosa in 28 Chinese families[J]. *Mol Vis*, 2022, 28: 96-113.
- [14] Zhang Q, Zulfiqar F, Riazuddin SA, et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa in a Pakistani family mapped to CNGA1 with identification of a novel mutation[J]. *Mol Vis*, 2004, 10: 884-889.
- [15] Jin X, Qu LH, Hou BK, et al. Novel compound heterozygous mutation in the CNGA1 gene underlie autosomal recessive retinitis pigmentosa in a Chinese family[J/OL]. *Biosci Rep*, 2016, 36(1): e00289 [2025-07-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802146>. DOI: 10.1042/BSR20150131.
- [16] Gao Q, Liu Y, Lei X, et al. A novel CNGA1 gene mutation (c. G622A) of autosomal recessive retinitis pigmentosa leads to the CNGA1 protein reduction on membrane[J]. *Biochem Genet*, 2019, 57(4): 540-554. DOI: 10.1007/s10528-019-09907-3.
- [17] Wang M, Gan D, Huang X, et al. Novel compound heterozygous mutations in CNGA1 in a Chinese family affected with autosomal recessive retinitis pigmentosa by targeted sequencing[J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16: 101. DOI: 10.1186/s12886-016-0281-6.
- [18] Colombo L, Bonetti G, Maltese PE, et al. Genotypic and phenotypic characterization of a cohort of patients affected by rod cyclic nucleotide channel-associated retinitis pigmentosa[J]. *Ophthalmic Res*, 2024, 67(1): 301-310. DOI: 10.1159/000538746.
- [19] Xue J, Han Y, Zeng W, et al. Structural mechanisms of assembly, permeation, gating, and pharmacology of native human rod CNG channel[J]. *Neuron*, 2022, 110(1): 86-95. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.10.006.
- [20] Gerhardt MJ, Petersen-Jones SM, Michalakakis S. CNG channel-related retinitis pigmentosa[J]. *Vision Res*, 2023, 208: 108232. DOI: 10.1016/j.visres.2023.108232.
- [21] Wong WM, Mahroo OA. Monogenic retinal diseases associated with genes encoding phototransduction proteins: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 53(3): 260-280. DOI: 10.1111/ceo.14511.
- [22] Peng C, Rich ED, Varnum MD. Subunit configuration of heteromeric cone cyclic nucleotide-gated channels[J]. *Neuron*, 2004, 42(3): 401-410. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00225-9.
- [23] Zheng J, Zagotta WN. Stoichiometry and assembly of olfactory cyclic nucleotide-gated channels[J]. *Neuron*, 2004, 42(3): 411-421. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00253-3.
- [24] Kaupp UB, Seifert R. Cyclic nucleotide-gated ion channels[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(3): 769-824. DOI: 10.1152/physrev.00008.2002.
- [25] Biel M, Michalakakis S. Cyclic nucleotide-gated channels[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (191): 111-136. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_7.
- [26] Li M, Zhou X, Wang S, et al. Structure of a eukaryotic cyclic-nucleotide-gated channel[J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 60-65. DOI: 10.1038/nature20819.
- [27] Saito K, Gotoh N, Kang I, et al. A case of retinitis pigmentosa homozygous for a rare CNGA1 causal variant[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4681. DOI: 10.1038/s41598-021-84098-9.
- [28] Gerhardt MJ, Priglinger SG, Biel M, et al. Biology, pathobiology and gene therapy of CNG channel-related retinopathies[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 269. DOI: 10.3390/biomedicines11020269.
- [29] Xue J, Han Y, Zeng W, et al. Structural mechanisms of gating and selectivity of human rod CNGA1 channel[J]. *Neuron*, 2021, 109(8): 1302-1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.007.
- [30] Giorgetti A, Nair AV, Codega P, et al. Structural basis of gating of CNG channels[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(9): 1968-1972. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.01.086.
- [31] Dizhoor AM, Lowe DG, Olshevskaya EV, et al. The human photoreceptor membrane guanylyl cyclase, RetGC, is present in outer segments and is regulated by calcium and a soluble activator[J]. *Neuron*, 1994, 12(6): 1345-1352. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90449-9.
- [32] Makino CL, Wen XH, Olshevskaya EV, et al. Enzymatic relay mechanism stimulates cyclic GMP synthesis in rod photoresponse: biochemical and physiological study in guanylyl cyclase activating protein 1 knockout mice[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47637 [2025-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23082185/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0047637.
- [33] Pugh EN, Duda T, Sitaramayya A, et al. Photoreceptor guanylate cyclases: a review[J]. *Biosci Rep*, 1997, 17(5): 429-473. DOI: 10.1023/a:1027365520442.
- [34] Yang RB, Robinson SW, Xiong WH, et al. Disruption of a retinal guanylyl cyclase gene leads to cone-specific dystrophy and paradoxical rod behavior[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5889-5897.
- [35] Das S, Chen Y, Yan J, et al. The role of cGMP-signalling and calcium-signalling in photoreceptor cell death: perspectives for therapy development[J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(9): 1411-1421. DOI: 10.1007/s00424-021-02556-9.
- [36] Chen S, Getter T, Salom D, et al. Capturing a rhodopsin receptor signalling cascade across a native membrane[J]. *Nature*, 2022, 604(7905): 384-390. DOI: 10.1038/s41586-022-04547-x.
- [37] Yau KW, Nakatani K. Light-induced reduction of cytoplasmic free calcium in retinal rod outer segment[J]. *Nature*, 1985, 313(6003): 579-582. DOI: 10.1038/313579a0.
- [38] Cervetto L, Lagnado L, Perry RJ, et al. Extrusion of calcium from rod outer segments is driven by both sodium and potassium gradients[J]. *Nature*, 1989, 337(6209): 740-743. DOI: 10.1038/337740a0.
- [39] Yau KW, Nakatani K. Cation selectivity of light-sensitive conductance in retinal rods[J]. *Nature*, 1984, 309(5966): 352-354. DOI: 10.1038/309352a0.
- [40] Leconte L, Barnstable CJ. Impairment of rod cGMP-gated channel alpha-subunit expression leads to photoreceptor and bipolar cell degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 917-926.
- [41] Liu Y, Wang Y, Xiao Y, et al. Retinal degeneration in mice lacking the cyclic nucleotide-gated channel subunit CNGA1[J/OL]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21859 [2025-07-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418172/>. DOI: 10.1096/fj.202101004R.
- [42] Grasl-Kraupp B, Ruttkay-Nedecky B, Koudelka H, et al. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis, and autolytic cell death: a cautionary note[J]. *Hepatology*, 1995, 21(5): 1465-1468. DOI: 10.1002/hep.1840210534.
- [43] Arango-Gonzalez B, Trifunović D, Sahaboglu A, et al. Identification of a common non-apoptotic cell death mechanism in hereditary retinal degeneration[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112142 [2025-07-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392995/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0112142.
- [44] Kutluer M, Huang L, Marigo V. Targeting molecular pathways for the treatment of inherited retinal degeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(10): 1784-1791. DOI: 10.4103/1673-5374.280303.
- [45] Farber DB, Lolley RN. Cyclic guanosine monophosphate: elevation in degenerating photoreceptor cells of the C3H mouse retina[J]. *Science*, 1974, 186(4162): 449-451. DOI: 10.1126/science.186.4162.449.
- [46] Lolley RN, Farber DB, Rayborn ME, et al. Cyclic GMP accumulation causes degeneration of photoreceptor cells: simulation of an inherited disease[J]. *Science*, 1977, 196(4290): 664-666. DOI: 10.1126/science.193183.
- [47] Power M, Das S, Schütze K, et al. Cellular mechanisms of hereditary photoreceptor degeneration- focus on cGMP[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 74: 100772. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.005.
- [48] Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential

- strategies for therapy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62:1-23. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.002.
- [49] Li S, Ma H, Yang F, et al. cGMP signaling in photoreceptor degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):11200. DOI: 10.3390/ijms241311200.
- [50] Butler MR, Ma H, Yang F, et al. Endoplasmic reticulum (ER) Ca²⁺-channel activity contributes to ER stress and cone death in cyclic nucleotide-gated channel deficiency[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(27):11189-11205. DOI: 10.1074/jbc.M117.782326.
- [51] Fain GL, Lisman JE. Light, Ca²⁺, and photoreceptor death: new evidence for the equivalent-light hypothesis from arrestin knockout mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(12):2770-2772.
- [52] Ma H, Butler MR, Thapa A, et al. cGMP/protein kinase G signaling suppresses inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes endoplasmic reticulum stress in photoreceptors of cyclic nucleotide-gated channel-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34):20880-20892. DOI: 10.1074/jbc.M115.641159.
- [53] Xu J, Morris L, Thapa A, et al. cGMP accumulation causes photoreceptor degeneration in CNG channel deficiency: evidence of cGMP cytotoxicity independently of enhanced CNG channel function [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(37):14939-14948. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0909-13.2013.
- [54] Wang T, Tsang SH, Chen J. Two pathways of rod photoreceptor cell death induced by elevated cGMP[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(12):2299-2306. DOI: 10.1093/hmg/ddx121.
- [55] Sahaboglu A, Paquet-Durand O, Dietter J, et al. Retinitis pigmentosa: rapid neurodegeneration is governed by slow cell death mechanisms [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e488[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392176/>. DOI: 10.1038/cddis.2013.12.
- [56] Kandaswamy S, Zobel L, John B, et al. Mutations within the cGMP-binding domain of CNGB1 causing autosomal recessive retinitis pigmentosa in human and animal model[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):387. DOI: 10.1038/s41420-022-01185-0.
- [57] Capowski EE, Samimi K, Mayerl SJ, et al. Reproducibility and staging of 3D human retinal organoids across multiple pluripotent stem cell lines [J]. *Development*, 2019, 146(1):dev171686. DOI: 10.1242/dev.171686.
- [58] Liu H, Zhang Y, Zhang YY, et al. Human embryonic stem cell-derived organoid retinoblastoma reveals a cancerous origin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(52):33628-33638. DOI: 10.1073/pnas.2011780117.
- [59] Ma C, Jin K, Jin ZB. Generation of human patient iPSC-derived retinal organoids to model retinitis pigmentosa[J/OL]. *J Vis Exp*, 2022, 184:e64045[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35786611/>. DOI: 10.3791/64045.
- [60] Gao ML, Lei XL, Han F, et al. Patient-specific retinal organoids recapitulate disease features of late-onset retinitis pigmentosa[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:128. DOI: 10.3389/fcell.2020.00128.
- [61] Wu Y, Zhang T, Chen Z, et al. Establishment of the induced pluripotent stem cell line SJTUGH002-A from a CNGB1-related recessive retinitis pigmentosa patient[J]. *Stem Cell Res*, 2024, 76:103334. DOI: 10.1016/j.scr.2024.103334.
- [62] Keeler AM, Flotte TR. Recombinant adeno-associated virus gene therapy in light of luxturna (and zolgensma and glybera): where are we, and how did we get here?[J]. *Annu Rev Virol*, 2019, 6(1):601-621. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015530.
- [63] Schön C, Biel M, Michalakakis S. Gene replacement therapy for retinal CNG channelopathies [J]. *Mol Genet Genomics*, 2013, 288(10):459-467. DOI: 10.1007/s00438-013-0766-4.
- [64] Madigan VJ, Asokan A. Engineering AAV receptor footprints for gene therapy[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18:89-96. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.05.001.
- [65] Wagner JE, Zobel L, Gerhardt MJ, et al. *In vivo* potency testing of subretinal rAAV5. hCNGB1 gene therapy in the Cngb1 knockout mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Hum Gene Ther*, 2021, 32(19-20):1158-1170. DOI: 10.1089/hum.2021.121.
- [66] Ocelli LM, Zobel L, Stoddard J, et al. Development of a translatable gene augmentation therapy for CNGB1-retinitis pigmentosa [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7):2028-2041. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.04.005.
- [67] Vighi E, Trifunović D, Veiga-Crespo P, et al. Combination of cGMP analogue and drug delivery system provides functional protection in hereditary retinal degeneration [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(13):E2997-E3006[2025-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531030/>. DOI: 10.1073/pnas.1718792115.
- [68] Pliushcheuskaya P, Kesh S, Kaufmann E, et al. Similar binding modes of cGMP analogues limit selectivity in modulating retinal CNG channels via the cyclic nucleotide-binding domain [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(8):1652-1668. DOI: 10.1021/acchemneuro.3c00665.
- [69] Tolone A, Belhadj S, Rentsch A, et al. The cGMP pathway and inherited photoreceptor degeneration: targets, compounds, and biomarkers[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(6):453. DOI: 10.3390/genes10060453.

(收稿日期:2025-09-19 修回日期:2026-05-17)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者1名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)