

· 综 述 ·

RP动物模型rd10小鼠视网膜结构和功能研究现状与展望

杨泓立 张慧 李筱荣

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室,天津 300384
通信作者:李筱荣,Email:lixiaorong@tmu.edu.cn

【摘要】 视网膜色素变性(RP)是一类以感光细胞进行性退化和视觉功能丧失为特征的遗传性疾病。既往研究中,研究者尝试了神经保护药物、基因修复、干细胞及其衍生物移植等多种治疗手段,但尚未发现针对RP的疗效明确的治疗方法。rd10小鼠因PDE6B基因13号外显子发生错义突变,表现出与人类RP高度相似的视网膜结构和功能异常,其主要表现为视动反应能力下降、暗适应视网膜电图振幅降低以及免疫细胞化学和光学相干断层扫描所示的外核层厚度变薄。由于rd10小鼠疾病进程相对缓慢,因此被视为研究RP疾病机制及患者视力恢复方案的理想实验动物。本文综述RP动物模型rd10小鼠视网膜结构和功能的研究现状,展望其在RP研究中的潜在应用前景。

【关键词】 视网膜色素变性;rd10小鼠;结构;功能;展望

基金项目: 天津市医学重点学科建设资助(TJYXZDXK-3-004A-2)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240303-00061

Retinal structure and function in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa: current status and future perspectives

Yang Hongli, Zhang Hui, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Corresponding author: Li Xiaorong, Email: lixiaorong@tmu.edu.cn

【Abstract】 Retinitis pigmentosa (RP) is a genetically inherited disorder characterized by the progressive degeneration of photoreceptors and a subsequent decline in visual function. Although various treatments, such as neuroprotective drugs, gene repair or gene therapy, and transplantation of stem cells and their derivatives, have been explored, an effective cure for RP remains elusive. The rd10 mouse, which harbors a missense mutation in exon 13 of the PDE6B gene, displays retinal abnormalities closely mirroring those observed in human RP. These include diminished optomotor responses, reduced amplitudes in scotopic electroretinograms, and decreased outer nuclear layer thickness, as verified by immunocytochemistry and optical coherence tomography. Due to its slow disease progression, the rd10 mouse serves as an exemplary model for investigating the pathophysiology of RP and exploring potential vision restoration strategies. This article reviews the latest research on the structural and functional aspects of the rd10 mouse retina and discusses its prospective applications in RP research and treatment.

【Key words】 Retinitis pigmentosa; rd10 mice; Structure; Function; Prospect

Fund program: Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-004A-2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240303-00061

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种以感光细胞进行性退化为特征的视网膜遗传性疾病。大多数患者在青春前期开始出现症状,早期主要表现为夜盲和视野缩小,最终可导致全盲。据统计,RP的全球患病率为1/7 000~1/3 000,在我国约为1/4 000,是20~64岁年龄组致盲的主要原因之一^[1-2]。动物模型作为研究RP疾病机制及治疗方法的工具,发挥了不可或缺的作用。1994年,Farber等^[3]首次对RP动物模型rd1小

鼠进行了综述。该模型因磷酸二酯酶6B(phosphodiesterase 6B, PDE6B)基因7号外显子发生无义突变,表现出与常染色体隐性RP(autosomal recessive retinitis pigmentosa, arRP)患者相似的症状^[4]。由于PDE基因功能缺失,rd1小鼠自出生后第15~17天(postnatal day 15~17, P15~P17)即发生视杆细胞数量的急剧下降,到P17时,视网膜后极部仅剩约2%的视杆细胞^[5]。2002年,Chang等^[6]鉴定了一种新的RP动物模型——rd10小鼠。与

rd1小鼠不同,rd10小鼠的*PDE6B*基因13号外显子发生错义突变。值得注意的是,rd1小鼠除发生突变外,还存在一段病毒片段的插入^[7],与之相比,rd10小鼠的基因突变形式更为单一,RP的发病时间也相对较晚。由于感光细胞退化与视网膜发育阶段不重叠,rd10小鼠视网膜结构和功能的变化可被全面记录,其相对缓慢的退化速度更接近人类RP的病理进程^[8],因此更适合作为研究RP疾病机制及治疗方法的动物模型。本文就rd10小鼠视网膜结构和功能研究现状进行综述。

1 rd10小鼠视网膜结构和功能变化及其对RP机制研究的意义

1.1 rd10小鼠视网膜的结构变化与RP相关机制研究

在rd10小鼠的视杆细胞中,*PDE6B*基因突变导致磷酸二酯酶复合体活性下降,进而造成环鸟苷酸过量积累。这一过程增加了钠和钙离子通过环鸟苷酸依赖性离子通道的内流,对视杆细胞产生毒性,并触发视网膜结构的一系列改变。

rd10小鼠的感光细胞从生命早期便开始进入缓慢凋亡的过程^[8]。视杆细胞是对光更为敏感的感光细胞。rd10小鼠在P18左右开始出现可检测的视杆细胞退行性变化,并于P20~P25达到退化高峰,呈现自视网膜中央区向周边区衰减的退化梯度^[8]。分别采用Fluoro-Jade染色和TUNEL染色进行神经元损伤和细胞凋亡中的DNA断裂检测,外核层Fluoro-Jade和TUNEL染色均呈强阳性并检测到一些胞内活化状态的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3^[8]。自P20起(即光感受器凋亡高峰期),RP引起小动脉衰退。受血管变化影响,表达胶质纤维酸性蛋白的反应性胶质细胞Müller细胞数量逐渐增多。Müller细胞的活化进一步加重视网膜炎症,阻碍视神经修复^[9-10]。

小胶质细胞是另一类存在于视网膜中的胶质细胞。尽管有研究报道在分别应用Cd11b和Iba1抗体对P24小鼠视网膜中不同活化形态的小胶质细胞进行标记时,野生型和rd10小鼠呈现相似的小胶质细胞数量和分布^[11]。但仍有研究认为,rd10小鼠视网膜中小胶质细胞激活同时或先于感光细胞凋亡峰值发生^[12]。在小胶质细胞荧光标记的rd10/Cx3cr1^{+/GFP}小鼠中,P13时视网膜小胶质细胞的数量和分布与对照组相当。而在P16~P19,活化的小胶质细胞不断迁移至外核层^[12]。同样地,应用CD68染色显示,活化的小胶质细胞最初出现在P16,P19时染色增强^[12]。研究认为,外核层浸润的小胶质细胞激活后显著加速了rd10小鼠的视网膜退化^[13]。研究发现,磷酸酶和张力蛋白同源物信号可调控小胶质细胞的吞噬及突触修剪功能,而髓系细胞触发受体2通过I型干扰素信号通路促进小胶质细胞迁移,共同影响视网膜神经回路重塑及光感受器退化^[14-15]。此外,RP发生过程中小胶质细胞可向神经毒性髓系细胞状态转变,持续放大大局部炎症反应和感光细胞损伤,提示小胶质细胞功能状态的动态变化可能是驱动RP进展的重要机制^[16]。

rd10小鼠的视锥细胞虽不直接受突变基因影响,但在出生后第2~4个月仍然会发生继发性退化。Léveillard等^[17]鉴定出一种名为视杆细胞源性视锥细胞生存因子(rod-derived cone viability factor,RdCVF)的分子,并于P35将纯化的RdCVF注入rd1小鼠视网膜下腔。7 d后重复注射1次,后续2周内约40%

的视锥细胞受到保护而存活^[17];反之,敲除RdCVF可导致视锥细胞密度降低17%^[18],提示视锥细胞的退化部分与视杆细胞丢失后营养支持缺乏有关。受各种继发性因素影响,到出生后第9个月时,rd10小鼠视网膜中仅剩余零星视锥细胞^[8]。

双极细胞包括锥双极细胞和杆双极细胞。内核层退化最早表现为自P25左右开始出现杆双极细胞树突的缩短,这一时期处于视杆细胞凋亡的高峰^[8]。因此,上级神经元局部营养作用的缺乏同样可能是导致双极细胞树突回缩的原因之一。然而,也有研究发现rd10小鼠外核层与内核层之间的突触连接自P5减少,明显早于可观测到的感光细胞丢失^[19]。自P25起,Gargini等^[8]观察到负责视杆细胞与杆双极细胞之间突触传递的代谢型谷氨酸受体6(metabotropic glutamate receptor 6,mGluR6)抗体染色逐渐减弱,部分染色信号出现在胞体细胞膜及轴突中,提示mGluR随树突一起减少和易位。中央部位杆双极细胞最终于P45完全失去树突^[8]。锥双极细胞的树突丛在出生后第2个月开始呈现染色的不连续,出生后4~5个月出现明显的树突收缩,出生后9个月及以上的rd10小鼠锥双极细胞完全失去树突^[8]。

谱域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography,SD-OCT)可连续监测小鼠视网膜的结构变化。Barhoum等^[20]发现,自P16,SD-OCT即可观察到rd10小鼠视网膜总厚度变薄,内节/外节层显示的高反射在P16~P18逐渐消失;P20时,低反射的外核层变为高反射,随后迅速恢复为低反射但外核层明显变薄,推测外核层光反射变化可能与同一时期的视锥细胞胞体及视杆细胞视紫红质易位有关。在连续观测过程中,SD-OCT并未发现外丛状层以内的视网膜厚度发生变化,这一结论与Chang等^[21]的组织学发现一致。随着感光细胞退化,rd10小鼠P27~P64的OCT影像逐渐表现出一定程度的视网膜脱离,而临床上RP患者常并发囊样黄斑水肿^[22],那么在rd10小鼠中观察到的视网膜脱离是否与RP患者囊样黄斑水肿具有相似的发病机制,以及其能否用于研究囊样黄斑水肿的模式,值得进一步探究。

此外,光学相干断层扫描血管成像已被证实能可靠评估rd10小鼠长期的微循环退化。研究表明深层毛细血管丛较浅层退化更早,其血流在P20~2月龄期间显著下降^[23]。深层毛细血管丛早期血流减少的幅度明显大于实际血管结构的丢失,这与感光细胞大量凋亡后视网膜代谢需求急剧降低密切相关。2月龄可能是血流灌注下降向血管结构退化转变的关键阶段,提示神经退变与微循环重塑存在一定的时序差异^[23]。除该阶段外,OCT血管成像测得的视网膜血管密度与免疫组织化学结果高度一致。超长期(6~24个月)追踪进一步揭示了晚期视网膜的结构重塑;OCT影像中可见由侵入的脉络膜新生血管、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)细胞、Müller细胞及活化小胶质细胞共同构成的高反射柱状复合体^[23]。这些微血管退化与重塑现象,为了解RP晚期病理改变及确定干预时间窗口提供了新视角。

1.2 rd10小鼠视网膜的功能变化与RP相关机制研究

目前,多数研究应用Prusky等^[24]开发的视动仪监测小鼠不

同时段的视动反应。Wang等^[25]最早观测到rd10小鼠在P21时较野生型小鼠发生明显的视力下降。视动反应减弱被认为是rd10小鼠视觉功能变化的重要标志。

通过记录短暂闪光刺激产生的视网膜电图(electroretinogram, ERG) a波和b波,可分别量化感光细胞和双极细胞的活动^[8,26]。与野生型小鼠相比,rd10小鼠明适应及暗适应ERG a波和b波随年龄的增长表现为振幅下降及达峰时间延迟^[8]。至P40,rd10小鼠的视网膜电响应完全消失^[6]。值得注意的是,ERG b波的改变被认为是视网膜退化的早期迹象之一,Gargini等^[8]在P18时就已观察到rd10小鼠b波振幅明显下降,该指标较组织学观察到的原发性视杆细胞凋亡更为敏感,b波振幅的早期下降与前述外核层与内核层之间突触连接减少相互印证^[19]。离体视网膜多电极阵列记录显示,视网膜神经节细胞峰电位常伴随振荡性局部场电位并呈节律性爆发,且两者的相位关系随出生后日龄发生变化^[27]。近期研究进一步发现,rd10小鼠不同功能亚型视网膜神经节细胞对退变的敏感性并不一致,其中OFF型视网膜神经节细胞较ON型视网膜神经节细胞更早发生功能障碍,提示RP进展过程中内层神经环路存在选择性重塑^[28]。

综上,rd10小鼠不仅在遗传学上与arRP患者具有相似性。视动反应的减弱、免疫细胞化学和OCT中外核层厚度变薄及暗适应视网膜电图a波和b波下降分别对应于RP患者不断下降的视力和视杆细胞缺失导致的夜视能力下降。这些共同的指标为基于rd10小鼠进行RP研究提供了新的探索方向和有效的疗效评估依据。

2 rd10小鼠视网膜结构和功能变化在RP治疗方法研究中的应用

2.1 延缓rd10小鼠视网膜结构和功能退化具有保护RP患者视网膜的潜力

2.1.1 抗炎药物对rd10小鼠视网膜的保护作用 炎症反应被认为是RP退化过程中的关键驱动因素,研究已证实多种抗炎药物能有效减缓rd10小鼠视网膜的退化速度。具体而言,系统性应用甾体类抗炎药地塞米松^[29]及针对非甾体类炎症途径环氧化酶-1/前列腺素E2/前列腺素E2受体2的抑制剂TG6-10-1^[30]可延缓rd10小鼠视网膜退化,局部应用特异性抗炎细胞因子白细胞介素-27^[31]和肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体阿达木单抗^[32]同样表现出对rd10小鼠视网膜结构和功能的改善。惠延年^[33]在其综述中指出,“色素性视网膜炎”这一术语或许更准确地代表了该疾病的核心特征。前期研究中,本课题组以视网膜结构和功能的最长保护时长作为评价药物疗效的指标,比较近10年用于延缓rd10小鼠视网膜退化的化学药物,结果显示无论从研究数量、药物疗效还是干预可操作性分析,均提示抑制rd10小鼠视网膜的炎症反应可能是治疗该型视网膜变性更适宜的靶点^[34]。抗炎药物可能对延缓RP患者视网膜退化发挥相对持久的作用。

2.1.2 抗氧化药物延缓rd10小鼠感光细胞凋亡 不少研究表明,抗氧化剂可以促进rd10小鼠感光细胞的存活和功能维持。例如,为rd10小鼠灌服枸杞和丹参可有效激活核因子E2相关

因子2/血红素氧合酶-1信号通路,进而降低氧化应激标志物丙二醛水平,同时上调抗氧化酶超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,减缓氧化应激诱导的感光细胞损伤^[35];富含多不饱和脂肪酸、类胡萝卜素等成分的营养食品也通过上调抗氧化标志物总抗氧化能力和超氧化物歧化酶1在rd10小鼠视网膜中发挥抗氧化作用,减少感光细胞凋亡^[36]。具体而言,氧化应激被认为是导致视锥细胞继发性凋亡的重要因素^[37-39]。基于液滴的单细胞RNA测序表明早期生长反应蛋白1是rd10小鼠视锥细胞中上调最强烈的转录本,其上调伴随早期呼吸功能障碍,随后影响氧化磷酸化,继而导致氧化应激^[38]。一项研究自P35开始为仅剩余视锥细胞的rd10小鼠吸入低氧,低氧组ERG b波振幅较正常吸氧组显著增高,且拥有更多存活的短波敏感型视蛋白^[39],证实降低氧化应激对视锥细胞的保护作用。由于前述研究表明rd10小鼠视锥细胞晚期发生退化,抗氧化药物具有为病程较长RP患者维持视力的潜力。

2.1.3 延缓rd10小鼠视网膜退化的神经保护药物 目前,许多神经保护药物的疗效通过rd10小鼠模型得到验证。通过评估对rd10小鼠视网膜结构和功能退化的延缓程度,可从既往研究已证实具有神经保护作用的药物中筛选出适用于RP的药物。例如,多靶点铁螯合化合物利用抗氧化、抗炎、抗凋亡机制发挥神经保护作用。Lin等^[40]为rd10小鼠腹腔注射VK28和VAR10303,免疫细胞化学检测显示,这2种药物均可使P26治疗组外核层厚度、视锥细胞外节及外节/内节得以保留;值得注意的是,VAR10303治疗组表现出明适应和暗适应ERG b波和视动反应改善,而VK28治疗组未观察到视网膜功能的恢复。类似地,Popova等^[41]自P9持续15 d腹腔注射具有表观遗传调控作用的组蛋白去乙酰化酶1抑制剂罗米地辛以及赖氨酸去甲基化酶1(lysine demethylase 1, LSD1)抑制剂TCP和GSK2879552,其作用机制为通过靶向修饰组蛋白上调Wnt通路,发挥神经保护作用,可延缓外核层厚度变薄及视杆细胞核行数减少,其中针对LSD1的更特异抑制剂GSK2879552表现出最佳的疗效,视动仪检测结果显示rd10小鼠60%的视功能得以保留。另一方面,多种神经营养因子也通过评估其对rd10小鼠视网膜结构和功能退化的缓解作用,验证其对RP的治疗潜力。于P18注射中脑星形胶质细胞衍生神经营养因子,可观察到暗视ERG b波显著升高^[42];采用P22 rd10小鼠视网膜离体培养模型,经色素上皮衍生因子来源肽处理3 d后,可观察到外核层相对增厚及TUNEL阳性细胞减少^[43]。

2.2 采用rd10小鼠模型评估成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9基因编辑技术在RP治疗中的进展

对于携带明确致病基因突变的RP患者,基因治疗已被证实是有效且具有潜力的手段。近年来,基于CRISPR/Cas9的基因编辑工具为基因治疗带来了革命性变化。Vagni等^[44]基于成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9, CRISPR/Cas9)的基因编辑系统,利用视网膜下电穿孔将其递送至P3和P8的rd10幼鼠视网膜,依托同源介导的双链DNA修复机制对缺陷基因进行精准修复,3个月后,与未治疗眼相比,

接受治疗的眼视力显著提高。目前,有研究者利用双腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)系统作为传递载体,CRISPR/Cas9复合物与胞嘧啶脱氨酶或腺嘌呤碱基编辑器(adenine base editor, ABE)结合,通过脱氨酶活性转换目标位点基因,极大地延缓了治疗组 rd10 小鼠视网膜结构和功能的退化。其中, Su 等^[45]建立的 AAV8.N-ABE 和 AAV8.C-ABE.sgRNA-A8 基因编辑体系,对出生后 12 周 rd10 小鼠的 DNA 平均校正率为 29.63%,互补 DNA 水平平均效率高达 89.79%。然而旁观者编辑率亦较高,达 34.82%。出生后 12 周定量分析显示,治疗组小鼠的总视网膜和外核层厚度分别为 139.0~153.4 μm 和 20.6~26.8 μm ,分别相当于野生型小鼠的 62.6%~66.7% 和 35.8%~47%。出生后 8 周,在暗视条件下(刺激强度为 2.2 $\log \text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$),分别保留野生型小鼠 ERG 约 11.37% 和 29.50% 的 a 波[(13.06 $\pm$ 0.56) μV] 和 b 波振幅[(79.28 $\pm$ 10.41) μV]。

Wu 等^[46]建立的 AAV-SpRY-ABE8e-A7 尽管表现出较低的 DNA 水平校正效率(13.06% $\pm$ 2.22%)及 cDNA 水平校正效率(49.11%),但其旁观者编辑率也较低(9.61% $\pm$ 3.08%)。在 P35 时,治疗组感光细胞最大厚度约为野生型的 66%;在暗视条件下 0 $\log \text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ 光强时,治疗组平均 a 波和 b 波振幅分别约为野生型的 21%[(66.11 $\pm$ 22.27) μV] 和 47%[(241.17 $\pm$ 48.60) μV]。

此外, Qin 等^[47]结合含有逆转录酶活性的 Prime Editor 和向导模板 pegRNA,实现了多种类型基因突变的修复、替换及插入。P14 rd10 小鼠视网膜下注射 AAV 载体包装的分裂 PE SpRY 和 gPde6b-GFP,视网膜总细胞的编辑效率达(40.86 $\pm$ 0.89)%。在 P120 时,对视网膜切片的定量分析显示,小鼠外核层最大厚度为(53.80 $\pm$ 4.80) μm ,接近野生型小鼠的(62.70 $\pm$ 1.80) μm ;在 -3.6~2.15 $\log \text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ 的暗视条件下,治疗组平均 a 波和 b 波振幅分别达到(74.6 $\pm$ 4.0) 和 (369.8 $\pm$ 8.9) μV 。然而,在明视条件下,即使光强高达 2.15 $\log \text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$,a 波振幅仍较低,仅为(30.8 $\pm$ 1.2) μV 。

2.3 采用 rd10 小鼠模型明确目前干细胞及其衍生物在治疗 RP 时发挥作用的机制

干细胞具有出色的分化潜力,其可通过替代退化细胞和旁分泌营养因子 2 种方式实现治疗目的,而在 rd10 小鼠中进行的实验证实,旁分泌营养因子是主要作用方式^[34]。Jung 等^[48]首先在 rd10 小鼠中证实,玻璃体腔注射分泌睫状神经营养因子的克隆神经干细胞系可维持 P30 感光细胞数量。随后, Zhu 等^[49]发现 rd10 小鼠视网膜下腔注射的人诱导多能干细胞分化的视网膜色素上皮细胞仅少量与宿主整合,而其分泌的神经营养因子色素上皮衍生因子浓度逐渐升高,进而改善了 P26 rd10 小鼠视网膜结构和功能及避光行为。依据这些发现,干细胞逐渐成为包载治疗药物的载体。Jong 等^[50]改造 FailSafe™ 人类胚胎干细胞,使其分泌外源治疗蛋白小胶质细胞激活抑制剂 cCX3CL1,随后向接受环孢素 A 治疗的 rd10 小鼠视网膜下腔注射由这些细胞分化获得的人视网膜色素上皮细胞。结果表明,FS-CX3-9 hRPE 治疗小鼠的视网膜局部外核层厚度明显大于对照组。外泌体是一种携带多种生物活性分子的细胞外小囊泡^[51],其低免疫原性和便于给药的优势可有效避免干细胞治疗中存在的免

疫排斥、组织占位及移植创伤等问题。因此,作为分子递送载体,外泌体也展示出潜在的治疗价值。李媛等^[52]向 rd10 小鼠视网膜下腔注射过表达微小 RNA-183 小鼠骨髓间充质干细胞分泌的外泌体,成功下调了视黄醇脱氢酶的表达,从而促进 RPE 增殖并减缓感光细胞凋亡,为 RP 患者的视力恢复提供了新的治疗策略。

对于干细胞如何影响 rd10 小鼠视网膜中过度激活的 Müller 细胞,不同研究的结论存在差异。Sanges 等^[53]发现,经 Wnt 通路激活的造血干细胞和祖细胞可与 rd10 小鼠自体 Müller 细胞自发融合,触发其重新编程并特异分化为感光细胞,提高了 2 月龄 rd10 小鼠视网膜外核层中感光细胞的数量及视功能;而 Tang 等^[54]利用具有清除自由基能力的近红外响应纳米材料 Nb₂C MXene 引导视网膜祖细胞分化为视网膜神经元,移植后的 rd10 小鼠视网膜 Müller 细胞神经胶质增生持续受到抑制至 P70,期间视网膜结构和功能均明显改善。

3 总结

rd10 小鼠作为感光细胞慢性退化的动物模型在 RP 研究中扮演着重要角色。近年来,借助不同检查手段表征其视网膜结构和功能的相关研究已逐渐完善,为理解 RP 的发病机制及探索潜在治疗策略提供了坚实基础。在药物治疗方面,传统抗炎药物和易被机体接受的抗氧化食品已在研究中显示出一定效果,证实炎症反应和氧化应激是驱动 RP 进展的关键因素。基于致病机制,新型铁螯合剂、表观遗传调控药物及神经营养因子为 RP 治疗开拓了新方向。基因编辑技术的出现使基因治疗成为当前研究热点,其长期治疗效果尤为引人注目。与此同时,干细胞治疗在现有技术条件下主要通过旁分泌营养因子发挥治疗作用,移植后 Müller 细胞的表型变化可能是干细胞在 rd10 小鼠中发挥作用的关键。各类诊疗策略协同发展,可为 RP 患者的治疗带来新突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu W, Liu S, Li P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4883. DOI: 10.3390/ijms23094883.
 - [2] Buch H, Vinding T, La Cour M, et al. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study[J]. Ophthalmology, 2004, 111(1): 53-61. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.010.
 - [3] Farber DB, Flannery JG, Bowes-Rickman C. The rd mouse story: seventy years of research on an animal model of inherited retinal degeneration[J]. Prog Retin Eye Res, 1994, 13(1): 31-64. DOI: 10.1016/1350-9462(94)90004-3.
 - [4] Kalloniatis M, Nivison-Smith L, Chua J, et al. Using the rd1 mouse to understand functional and anatomical retinal remodelling and treatment implications in retinitis pigmentosa: a review[J]. Exp Eye Res, 2016, 150: 106-121. DOI: 10.1016/j.exer.2015.10.019.
 - [5] 韩娟娟. 视网膜变性 Pde6b 基因突变小鼠治疗的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(7): 693-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.07.019.
- Han JJ. Research progress in the treatment of retinitis pigmentosa degeneration with phosphodiesterase 6b gene mutation mouse[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(7): 693-696. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.2095-0160.2013.07.019.
- [6] Chang B, Hawes NL, Hurd RE, et al. Retinal degeneration mutants in the mouse[J]. *Vision Res*, 2002, 42(4): 517-525. DOI: 10.1016/s0042-6989(01)00146-8.
 - [7] Bowes C, Li T, Frankel WN, et al. Localization of a retroviral element within the rd gene coding for the beta subunit of cGMP phosphodiesterase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(7): 2955-2959. DOI: 10.1073/pnas.90.7.2955.
 - [8] Gargini C, Terzibasi E, Mazzoni F, et al. Retinal organization in the retinal degeneration 10 (rd10) mutant mouse: a morphological and ERG study[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 500(2): 222-238. DOI: 10.1002/cne.21144.
 - [9] Otani A, Dorrell MI, Kinder K, et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(6): 765-774. DOI: 10.1172/JCI21686.
 - [10] Kinouchi R, Takeda M, Yang L, et al. Robust neural integration from retinal transplants in mice deficient in GFAP and vimentin[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(8): 863-868. DOI: 10.1038/nn1088.
 - [11] Arroba AI, Alvarez-Lindo N, van Rooijen N, et al. Microglia-mediated IGF-I neuroprotection in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9124-9130. DOI: 10.1167/iops.11-7736.
 - [12] Peng B, Xiao J, Wang K, et al. Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24): 8139-8150. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5200-13.2014.
 - [13] Zabel MK, Zhao L, Zhang Y, et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Glia*, 2016, 64(9): 1479-1491. DOI: 10.1002/glia.23016.
 - [14] Wu J, Zhang J, Rong L, et al. PTEN regulates microglial phagocytosis and synaptic pruning in retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(8): 1242.
 - [15] He J, Zhou W, Li J. Trem2 regulates microglial migratory responses via type I interferon signaling during photoreceptor degeneration[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 267. DOI: 10.1186/s12964-025-02261-5.
 - [16] Wu J, Zhang J, Lin B. Dual-targeting CSF1R signaling attenuates neurotoxic myeloid activation and preserves photoreceptors in retinitis pigmentosa[J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 193. DOI: 10.1186/s12974-025-03525-0.
 - [17] Léveillard T, Mohand-Saïd S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(7): 755-759. DOI: 10.1038/ng1386.
 - [18] Cronin T, Raffelsberger W, Lee-Rivera I, et al. The disruption of the rod-derived cone viability gene leads to photoreceptor dysfunction and susceptibility to oxidative stress[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(7): 1199-1210. DOI: 10.1038/cdd.2010.2.
 - [19] 徐思思, 倪颖勤. 光感受器变性性疾病中视网膜二级神经元突触结构及功能的改变[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 19(1): 52-56. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2019.01.018.
 - Xu SS, Ni YQ. Morphological and functional modifications of synapse of second-order neurons during photoreceptor-degeneration diseases[J]. *Chin J Ophthalmol otorhinolaryngol*, 2019, 19(1): 52-56. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2019.01.018.
 - [20] Barhoum R, Martínez-Navarrete G, Corrochano S, et al. Functional and structural modifications during retinal degeneration in the rd10 mouse[J]. *Neuroscience*, 2008, 155(3): 698-713. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.042.
 - [21] Chang B, Hawes NL, Pardue MT, et al. Two mouse retinal degenerations caused by missense mutations in the beta-subunit of rod cGMP phosphodiesterase gene[J]. *Vision Res*, 2007, 47(5): 624-633. DOI: 10.1016/j.visres.2006.11.020.
 - [22] Pennesi ME, Michaels KV, Magee SS, et al. Long-term characterization of retinal degeneration in rd1 and rd10 mice using spectral domain optical coherence tomography[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8): 4644-4656. DOI: 10.1167/iops.12-9611.
 - [23] Albertos-Arranz H, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, et al. Vascular degeneration and retinal remodeling in rd10 mice: correlating OCT, OCTA, and histological findings[J]. *Front Neuroanat*, 2025, 19: 1683877. DOI: 10.3389/fnana.2025.1683877.
 - [24] Prusky GT, Alam NM, Beekman S, et al. Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4611-4616. DOI: 10.1167/iops.04-0541.
 - [25] 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]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(13): 3. DOI: 10.1167/iops.61.13.3.
 - [26] Breton ME, Schueller AW, Lamb TD, et al. Analysis of ERG a-wave amplification and kinetics in terms of the G-protein cascade of phototransduction[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(1): 295-309.
 - [27] Goo YS, Park DJ, Ahn JR, et al. Spontaneous oscillatory rhythms in the degenerating mouse retina modulate retinal ganglion cell responses to electrical stimulation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 512. DOI: 10.3389/fncel.2015.00512.
 - [28] Dyszkant N, Oesterle J, Qiu Y, et al. Photoreceptor degeneration has heterogeneous effects on functional retinal ganglion cell types[J]. *J Physiol*, 2025, 603(21): 6599-6621. DOI: 10.1111/JP287643.
 - [29] Guadagni V, Biagioni M, Novelli E, et al. Rescuing cones and daylight vision in retinitis pigmentosa mice[J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 10177-10192. DOI: 10.1096/fj.201900414R.
 - [30] Yang W, Xiong G, Lin B. Cyclooxygenase-1 mediates neuroinflammation and neurotoxicity in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 306. DOI: 10.1186/s12974-020-01993-0.
 - [31] Nortey A, Garces K, Carmy-Bennun T, et al. The cytokine IL-27 reduces inflammation and protects photoreceptors in a mouse model of retinal degeneration[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 216. DOI: 10.1186/s12974-022-02576-x.
 - [32] Olivares-González L, Velasco S, Millán JM, et al. Intravitreal administration of adalimumab delays retinal degeneration in rd10 mice[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13839-13861. DOI: 10.1096/fj.202000044RR.
 - [33] 惠延年. Retinitis pigmentosa: 术语与炎症[J]. *中华眼底病杂志*, 2023, 39(6): 494-495. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230512-00231.
 - [34] Yang H, Zhang H, Li X. Navigating the future of retinitis pigmentosa treatments: a comprehensive analysis of therapeutic approaches in rd10 mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 193: 106436. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106436.
 - [35] Ou C, Jiang P, Tian Y, et al. Fructus Lycii and Salvia miltiorrhiza Bunge extract alleviate retinitis pigmentosa through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113993. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113993.
 - [36] Olivares-González L, Velasco S, Campillo I, et al. Nutraceutical supplementation ameliorates visual function, retinal degeneration, and redox status in rd10 mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1033. DOI: 10.3390/antiox10071033.
 - [37] Gallenga CE, Lonardi M, Pacetti S, et al. Molecular mechanisms related to oxidative stress in retinitis pigmentosa[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 848. DOI: 10.3390/antiox10060848.
 - [38] Karademir D, Todorova V, Ebner L, et al. Single-cell RNA sequencing of the retina in a model of retinitis pigmentosa reveals early responses to degeneration in rods and cones[J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1): 86. DOI: 10.1186/s12915-022-01280-9.
 - [39] Kanan Y, Hackett SF, Hsueh HT, et al. Reduced inspired oxygen decreases retinal superoxide radicals and promotes cone function and survival in a model of retinitis pigmentosa[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 198: 118-122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.021.
 - [40] Lin B, Youdim M. The protective, rescue and therapeutic potential of multi-target iron-chelators for retinitis pigmentosa[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 174: 1-11. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.031.
 - [41] Popova EY, Imamura Kawasawa Y, Zhang SS, et al. Inhibition of epigenetic modifiers LSD1 and HDAC1 blocks rod photoreceptor death in mouse models of retinitis pigmentosa[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(31): 6775-6792. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3102-20.2021.
 - [42] Lu J, Luo L, Huang D, et al. Photoreceptor protection by mesencephalic



- astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF)[J]. *eNeuro*, 2018, 5(2): ENEURO.0109-18.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0109-18.2018.
- [43]Hernández-Pinto A, Polato F, Subramanian P, et al. PEDF peptides promote photoreceptor survival in rd10 retina models[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184 : 24-29. DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.008.
- [44]Vagni P, Perlini LE, Chenais N, et al. Gene editing preserves visual functions in a mouse model of retinal degeneration[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13 : 945. DOI: 10.3389/fnins.2019.00945.
- [45]Su J, She K, Song L, et al. *In vivo* base editing rescues photoreceptors in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31 : 596-609. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.02.011.
- [46]Wu Y, Wan X, Zhao D, et al. AAV-mediated base-editing therapy ameliorates the disease phenotypes in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1) : 4923. DOI: 10.1038/s41467-023-40655-6.
- [47]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[2025-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930174/>. DOI: 10.1084/jem.20220776.
- [48]Jung G, Sun J, Petrowitz B, et al. Genetically modified neural stem cells for a local and sustained delivery of neuroprotective factors to the dystrophic mouse retina[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(12): 1001-1010. DOI: 10.5966/sctm.2013-0013.
- [49]Zhu D, Xie M, Gademann F, et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigmented epithelial cells on retinal degenerative disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1) : 98. DOI: 10.1186/s13287-020-01608-8.
- [50]Jong ED, Hacibekiroglu S, Guo L, et al. Soluble CX3CL1-expressing retinal pigment epithelium cells protect rod photoreceptors in a mouse model of retinitis pigmentosa[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1) : 212. DOI: 10.1186/s13287-023-03434-0.
- [51]张慧, 张晓敏, 李筱荣. 外泌体在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(9) : 799-803. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200424-00285.
- Zhang H, Zhang XM, Li XR. Research progress of exosomes in diabetic retinopathy[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(9) : 799-803. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200424-00285.
- [52]李媛, 秦廷玉, 郭龙, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-183 靶向调控视网膜脱氢酶 11 对视网膜色素上皮细胞的影响[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(8) : 688-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201119-00574.
- Li Y, Qin TY, Guo L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes miR-183 target regulation of retinal dehydrogenase 11 to inhibit the development of retinitis pigmentosa[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2022, 38(8) : 688-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201119-00574.
- [53]Sanges D, Simonte G, Di Vicino U, et al. Reprogramming Müller glia via *in vivo* cell fusion regenerates murine photoreceptors[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8) : 3104-3116. DOI: 10.1172/JCI85193.
- [54]Tang Z, Liu Y, Xiang H, et al. Bifunctional MXene-augmented retinal progenitor cell transplantation for retinal degeneration[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25) : e2302747[2025-10-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37379237/>. DOI: 10.1002/adv.202302747.

(收稿日期:2025-12-14 修回日期:2026-07-06)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)

ANOVA:方差分析(analysis of variance)

BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)

DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)

EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)

EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)

ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)

ERG:视网膜电图(electroretinogram)

FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)

FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)

GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)

IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)

IL:白细胞介素(interleukin)

IOL:人工晶状体(intraocular lens)

IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)

LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)

ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)

LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)

miRNA:微小RNA(microRNA)

MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)

mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)

MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)

NF:核转录因子(nuclear factor)

OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)

OR:优势比(odds ratio)

PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)

PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)

RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)

POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)

RB:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)

RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)

RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)

RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)

S I t:基础泪液分泌试验(Schirmer I test)

shRNA:短发夹RNA(short hairpin RNA)

siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)

α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)

TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)

TGF:转化生长因子(transforming growth factor)

TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)

UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)

VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)

VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)

