

靶向 PDGFR- α mRNA 的 RNA 干扰抑制实验性增生性玻璃体视网膜病变

孟竹¹, 彭燕一², 秦贤杰¹

基金项目:广西自然科学基金项目(No. 2012GXNSFAA053103);广西医学科学实验中心开放课题项目(No. KFJJ2011-11)

作者单位:¹(541004) 中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院;²(541001) 中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院附属医院

作者简介:孟竹,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:彭燕一,教授,主任医师,研究方向:白内障、眼底病。

yypeng_7@hotmail.com

收稿日期:2015-09-14 修回日期:2015-12-10

Inhibition of targeted platelet - derived growth factor receptor - α RNA interference into vitreous cavity for experimental proliferative vitreoretinopathy

Zhu Meng¹, Yan-Yi Peng², Xian-Jie Qin¹

Foundation items: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. 2012GXNSFAA053103); the Open Project of Guangxi Medical Scientific Experiment Center (No. KFJJ2011-11)

¹Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Yi Peng, Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yypeng_7@hotmail.com

Received:2015-09-14 Accepted:2015-12-10

Abstract

• **AIM:** To observe the therapeutic effect of platelet - derived growth factor receptor - α RNA interference on inhibiting experimental proliferative vitreoretinopathy (PVR).

• **METHODS:** Different concentrations of PDGFR - α shRNA were blended with lip2000, and the final scale of PDGFR- α shRNA/lip2000 complex was 1:1, 1:2 and 1:3 respectively (the concentration of PDGFR- α shRNA was respectively 2 μ g, 3 μ g and 4 μ g). All the complexes were cultivated in human retinal pigment epithelium (HRPE) for 24h after transfection and then respectively injected 0.1mL to rabbit vitreous cavity. Forty healthy adult rabbits were selected in this study and randomly divided into colored balanced salt solution (BSS) group (N), comprising lipofectamineTM2000 HRPE cell dilution

group (group A). The highest transduction efficiency of 1.0, 1.5 and 2.0 μ mol/L containing PDGFR- α receptors shRNA, lipofectamineTM2000 of HRPE cell dilution were selected (respectively group B, C and D) with 8 eyes each, the right eyes as the experimental eye. The extent of PVR was observed by indirect ophthalmoscope; and slice staining situation was observed by immunohistochemistry. The fundus changes were observed by histopathology.

• **RESULTS:** The highest transduction efficiency of PDGFR- α shRNA/lip2000 ratio was 1:2. The extent of PVR, the histopathology changes and the immunohistochemistry of PDGFR- α in group B, C and group D were significantly lower than that in group A, while group D was much lower than those of group B and C.

• **CONCLUSION:** PDGFR- α RNA interference could inhibit the formation of experimental PVR.

• **KEYWORDS:** retinal pigment epithelium cell; proliferative vitreoretinopathy; platelet - derived growth factor receptor- α ; RNA interference

Citation: Meng Z, Peng YY, Qin XJ. Inhibition of targeted platelet-derived growth factor receptor α RNA interference into vitreous cavity for experimental proliferative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):24-27

摘要

目的: 观察血小板源性生长因子- α 受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR- α) mRNA 的 RNA 干扰抑制实验性增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 的效果。

方法: 选择 PDGFR- α shRNA/lip2000 比值 1:1、1:2、1:3 (其中 PDGFR- α shRNA 分别为 2 μ g、3 μ g 和 4 μ g) 制备复合物转染至人视网膜色素上皮细胞 (human retinal pigment epithelium, HRPE) 中, 24h 后分别取 0.1mL 注射到家兔玻璃体腔。选取健康成年有色家兔 40 只随机分为平衡盐溶液 (balanced salt solution, BSS) 组 (N 组), 含 lipofectamineTM2000 的 HRPE 细胞稀释液组 (A 组), 取最佳转染效率的 1.0、1.5 与 2.0 μ mol/L 含 PDGF- α 受体的 shRNA 及 lipofectamineTM2000 的 HRPE 细胞稀释液组 (B、C 和 D 组), 每组 8 眼, 右眼为实验眼。间接眼底镜观察 PVR 程度, 免疫组织化学染色进行切片着色情况观察及组织病理学观察眼底改变。

结果: PDGFR- α shRNA/lip2000 比值 1:2 时, HRPE 细胞最佳转染效率; B 组、C 组和 D 组 PVR 程度、组织病理学改变、免疫组织化学染色 PDGFR- α 浓度低于 A 组, D 组比 B 组和 C 组更低。

结论:PDGF- α 受体 mRNA 的 RNA 干扰对实验性 PVR 形成有抑制作用。

关键词:视网膜色素上皮细胞;增生性玻璃体视网膜病变;PDGF- α 受体;RNA 干扰

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.06

引用:孟竹,彭燕一,秦贤杰.靶向 PDGFR- α mRNA 的 RNA 干扰抑制实验性增生性玻璃体视网膜病变.国际眼科杂志 2016;16(1):24-27

0 引言

增生性玻璃体视网膜病变 (proliferative vitreoretinopathy, PVR) 是在巨大视网膜裂孔、多发视网膜裂孔、眼外伤以及眼内炎症等因素作用下视网膜或玻璃体表面形成增殖纤维膜继而收缩、牵拉引起视网膜脱离的一种严重眼病。近年来随着玻璃体手术的普及,各种复杂的视网膜脱离虽然能达到解剖复位,但阻止其再发生却很难。因此,如何有效诊治 PVR 成为眼科医生的难题。基因治疗是日渐兴起的一种行之有效的办法, RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 技术的日趋成熟完善为 PVR 提供了基因治疗的可能性。目前国内甚少见到靶向血小板源性生长因子- α (platelet-derived growth factor, PDGF- α) 受体 RNA 干扰治疗 PVR 的临床和实验报道,因此我们拟构建 PDGF- α 受体具有转录功能的短发卡 RNA (shRNA), 观察其对 PVR 发生、发展的抑制作用。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组 有色体健家兔 40 只, 雄性, 无眼疾史, 体质量 2.0~2.5kg, 桂林医学院实验动物中心提供。右眼为实验眼, 常规饲养。随机分为 5 组, 每组 8 只: N 组 (正常对照组) 玻璃体内注射 0.1mL 的平衡盐溶液 (balanced salt solution, BSS); A 组 (空白对照组) 玻璃体内注射 0.1mL 含 lipofectamineTM2000 HRPE 细胞稀释液的 HRPE 细胞; B、C、D 组 (实验组) 玻璃体内分别注射 0.1mL 的 1.0、1.5、2.0 μ mol/L PDGFR- α shRNA 及 lipofectamineTM2000 HRPE 细胞稀释液。

1.1.2 试剂与仪器 (1) 试剂: PDGFR- α 基因; 反义链为: 5'-AACTTCTCCTCCGATGTTA-3', 5' 端标记荧光素 (FAM, Invitrogen 公司)、胎牛血清 (杭州四季清公司)、DMEM/F12 培养基 (美国 Gibco 公司)、胰蛋白酶 (美国公司)、lipofectamineTM2000 转染试剂 (Invitrogen 公司)、兔抗人 PDGF- α 受体多克隆抗体 (博奥森生物技术有限公司)。(2) 实验细胞: HRPE 细胞 (由中山大学提供)。(3) 实验仪器: 直接检眼镜 (美国)、正置相差光学显微镜 (德国 Zeiss 公司)、倒置荧光显微镜 (日本 Olympus 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞传代与培养 在 37 $^{\circ}$ C、CO₂ 体积分数为 5% 的培养箱中, HRPE 细胞采用加 10% 血清及 1% 抗青霉素、链霉素的 DMEM 培养基传代培养, 倒置显微镜观察, 细胞贴壁后 2d 换液, 每隔 2~3d 以 2.5g/L 胰酶消化、传代。

1.2.2 细胞转染 取对数生长期细胞接种于 6 孔板中, 调整细胞浓度至每孔 0.5 \times 10⁶ 个, 待细胞生长至 90% 以上融合时转染, 具体转染方法见参考文献 [1], 选取最佳 PDGFR- α shRNA/lip2000 转染比值。细胞分为 1.0、1.5

和 2.0 μ mol/L 三个 PDGFR- α shRNA 浓度组及空白对照组, 转染 4~6h 后换液, 1d 后将 6 孔板置于荧光显微镜下观察, 转染率达 60% 以上的细胞可用于注射。将上述细胞浓度调整为 2.0 \times 10⁶ 个/mL, 分别用一次性 1mL 无菌注射器取 0.1mL HRPE 细胞稀释液于 30min 内进行玻璃体内注射。

1.2.3 动物眼内注射 按 1.1.1 分组中方法注射, 氯霉素滴眼液于术前 3d 滴眼, 6 次/d; 托吡卡胺充分散瞳; 爱尔卡因滴眼液滴眼进行眼表面麻醉, 在颞上象限角巩膜缘后 4~5mm 处用一次性 1mL 注射器向玻璃体中央刺入, 进针深度约为 5mm, 分别注入不同浓度的 HRPE 细胞稀释液或 BSS 0.1mL, 出针后无菌棉签按压针孔 5~10s, 术后及术后 3d 用妥布霉素地塞米松滴眼液点眼 6 次/d, 防止感染。分别观察术后 1、2、3、4wk 家兔实验眼玻璃体有无感染、出血等并发症, 若玻璃体内出现絮状增殖条带, 并且增多发生牵拉, 甚至发生视网膜脱离则表明 PVR 形成。

1.2.4 临床 PVR 分级观察 用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳后, 直接检眼镜分别于术前和术后 1、2、3、4wk 进行检查, 记录实验眼 PVR 的级别, PVR III~V 级为发生牵拉性视网膜脱离 (traction retinal detachment, TRD), 计算 TRD 发生率。按 Fasternburg 分级原则将 PVR 分为 5 个级别^[2]: I 级: 玻璃体内可见增殖条带; II 级: 局灶性牵拉等; III 级: 髓线处的局部视网膜脱离及视网膜局部皱褶; IV 级: 髓线处视网膜完全脱离, 视盘周围视网膜局部脱离; V 级: 视网膜裂孔形成及全部脱离。

1.2.5 HE 染色观察视网膜病理形态学变化 眼内注射后 4wk 每组在耳缘静脉注入空气各处死 2 只家兔, 迅速将眼球取出, 于角巩膜缘环形剪开, 流水冲洗, 放入 4% 多聚甲醛溶液固定, 乙醇脱水、二甲苯、石蜡包埋, 作角膜至视乳头的连续矢状切片, 石蜡切片脱蜡、水化后, HE 染色, 光学显微镜下观察病理组织切片染色情况。

1.2.6 免疫组织化学观察 PDGF- α 的表达 用上述方法制作眼球标本, 石蜡切片、烤片 1h, 常规脱蜡、水化, 柠檬酸抗原修复液高压修复, 3% H₂O₂ 孵育 10min, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 冲洗 3min \times 3 次; 弃 PBS, 滴入兔抗人 PDGF- α 多克隆抗体 (1:200), 孵育 1h, PBS 冲洗; 滴入二抗, 25 $^{\circ}$ C 环境下孵育 20min, PBS 冲洗; DAB 显色, 流水充分冲刷, 苏木素复染, 封片。光学显微镜下分析切片染色情况。

统计学分析: 所有统计分析均在 SPSS18.0 统计软件上进行, 计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验统计数据资料, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HRPE 细胞转染观察 PDGFR- α shRNA 与阳性脂质体比值为 1:2 (即 3 μ g:6 μ L) 时转染率高于其他实验组 (图 1①); PDGFR- α shRNA 能被 lip2000 成功转染进 HRPE 细胞 (分为 1.0、1.5 和 2.0 μ mol/L 浓度组), 转染 1d 后, 荧光显微镜同一视野下荧光观察及普通明场观察细胞内转染情况, 用染核染料统计细胞总数, 选取 4 个视野, 计算每一个视野转染成功的细胞比例, 取平均值, 计算转染率为 65%~75% (图 1②)。

2.2 PVR 分级结果 术前各组玻璃体、视网膜结构均正

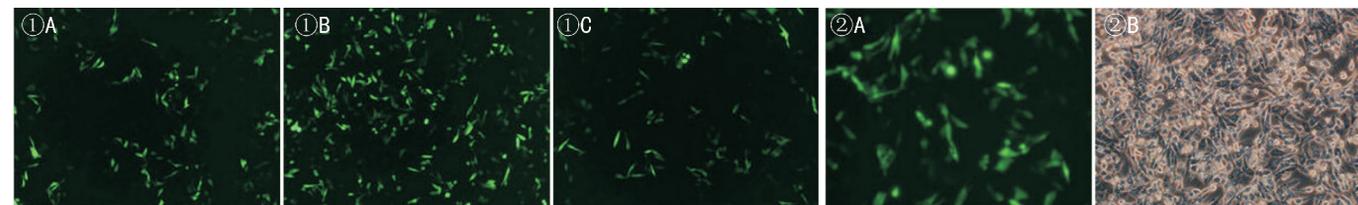


图1 荧光显微镜检查 ①:质粒与脂质体不同比值时转染效率($\times 100$,比值为1:2时转染率最高)A:1:1;B:1:2;C:1:3。②:转染率达65%时同一视野下不同视场转染效果($\times 200$)A:荧光观察细胞内转染情况;B:普通明视场观察细胞内转染情况。

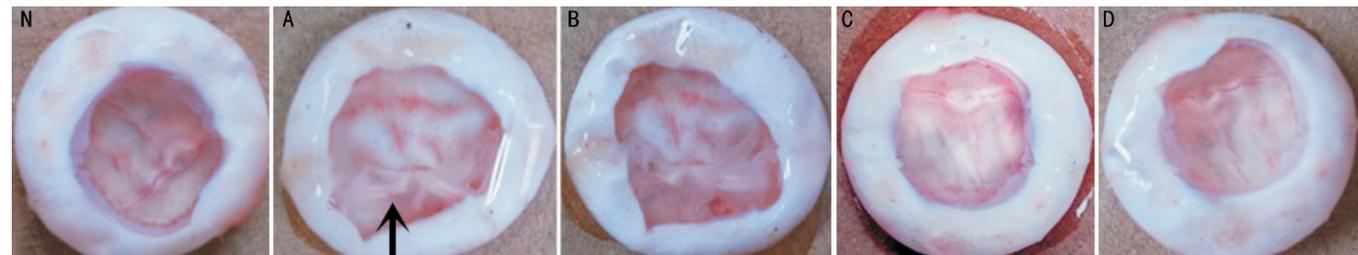


图2 注射4wk后,N组兔眼玻璃体、视网膜结构正常;空白对照组兔眼玻璃体内可见大量视网膜脱离(箭头部分);B、C和D组可见不同程度的絮状物及视网膜牵拉脱离,严重程度低于A组 N:正常对照组;A:空白对照组;B:1.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;C:1.5 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;D:2.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组。

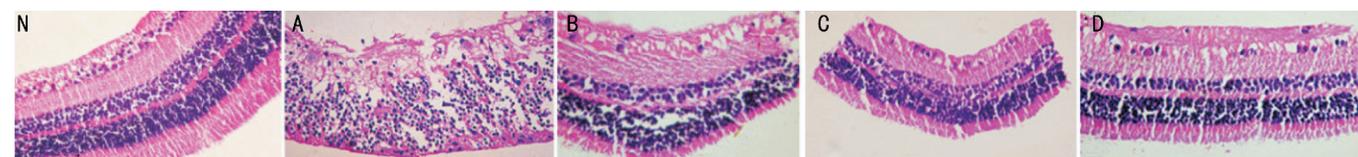


图3 HE染色示N组内外核层、神经节细胞排列整齐,全层结构基本正常;空白对照组兔眼视网膜内、外核层细胞排列杂乱,神经节细胞数量减少,外丛状层消失;B、C组和D组严重程度低于A组($\times 400$) N:正常对照组;A:空白对照组;B:1.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;C:1.5 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;D:2.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组。

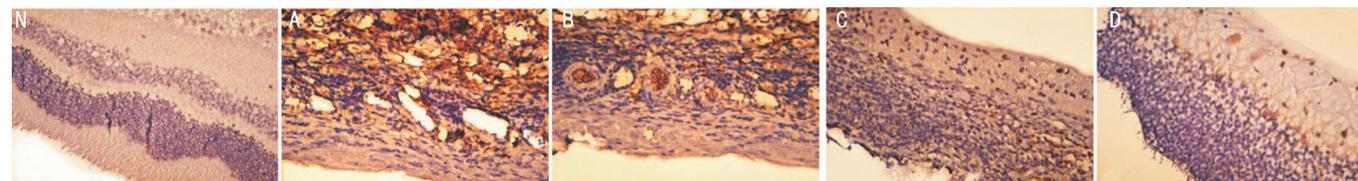


图4 免疫组化示N组兔眼视网膜神经节细胞隐约可见微量棕黄色PDGF-A阳性颗粒;注射后4wk,空白对照组兔眼视网膜纤维组织可见大量棕黄色PDGF- α 阳性表达颗粒;B、C、D组兔眼视网膜纤维组织结构清晰,阳性表达颗粒较A组少,且B、C、D组随着注入细胞浓度的增加其阳性表达颗粒依次减少($\times 400$) N:正常对照组;A:空白对照组;B:1.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;C:1.5 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;D:2.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组。

常;A、B、C、D组注射后2~3d,玻璃体内可见明显的雾状混浊,眼底隐约可见视网膜位置,颜色正常;7d后雾状混浊部分消散,并出现灰白色条带;注射后14d玻璃体内出现不同程度的增粗条索状物;注射后14~21d,依稀看到条带状增殖膜牵拉视网膜微凸出;注射28d后,正常对照组兔眼玻璃体、视网膜结构未见变化;A组兔眼玻璃体内可见大量絮状物及视网膜脱离,B、C组和D组严重程度低于A组(图2)。注入后不同时间点各组PVR分级情况见表1,1wk后,A组形成PVR个数与B、C组和D组均无统计学差异(即均 P_{bi} 、 P_{ci} 、 P_{di} 均 >0.05);注射后2、3、4wk,A组形成PVR个数与B、C组和D组均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。注射后4wk,B组TRD发生率(50.0%)、C组(37.5%)和D组TRD发生率(25%)与A组(100%)相比,有统计学差异($P=0.04$);D组与B、C组相比,无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3 视网膜病理形态学变化 注射后28d正常对照组兔眼视网膜完整,内外核层、神经节细胞分列有序,全层结构未见明显变化;A组兔眼视网膜内、外核层细胞排列杂乱,神经节细胞数量减少,外丛状层消失;B、C组和D组严重程度低于A组(图3)。

表1 各组各观察时间点形成PVR个数情况 ($\bar{x} \pm s$,分)

时间点	A组	B组	C组	D组
1wk	1.00 \pm 1.23	1.00 \pm 1.73 ^{bl}	0.80 \pm 1.79 ^{cl}	0.60 \pm 1.34 ^{dl}
2wk	1.20 \pm 0.84	1.20 \pm 1.30 ^{b2}	1.00 \pm 1.00 ^{c2}	0.80 \pm 0.84 ^{d2}
3wk	1.40 \pm 0.55	1.20 \pm 0.84 ^{b3}	1.20 \pm 1.10 ^{c3}	1.00 \pm 1.22 ^{d3}
4wk	1.60 \pm 1.82	1.40 \pm 0.55 ^{b4}	1.40 \pm 0.89 ^{c4}	1.40 \pm 1.14 ^{d4}

注:注射后1wk,A组形成PVR个数与B、C和D组均无统计学差异(即 P_{bi} 、 P_{ci} 、 P_{di} 均 >0.05);注射后2、3、4wk,A组与其他组均有统计学差异(P 值均 <0.05);A:空白对照组;B:1.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;C:1.5 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组;D:2.0 $\mu\text{mol/L}$ PDGFR- α shRNA 浓度组。

2.4 免疫组织化学染色结果 PDGF- α 在视网膜及玻璃体的免疫组织化学染色阳性表现为细胞内棕黄色颗粒,正常对照组兔眼视网膜神经节细胞隐约可见微量棕黄色PDGF- α 阳性颗粒;注射后4wk,A组兔眼视网膜纤维组织可见大量棕黄色PDGF- α 阳性表达颗粒;B、C、D组兔眼视网膜纤维组织结构清晰,阳性表达颗粒较A组少,且B、C、D组随着注入细胞浓度的增加其阳性表达颗粒依次减少(图4)。

3 讨论

PVR 形成的病理过程主要是由于 RPE 细胞、神经胶质细胞、肌纤维母细胞等在细胞外基质及生长因子的作用下,在 PDGF、纤维连接蛋白或由于自分泌的 PDGF 等血浆中的成分作用下大量增殖、迁移,从而产生恶性循环导致 PVR 的形成。本次实验采用 PDGF 转染过的 HRPE 细胞进行兔玻璃体腔注射,术后观察 4wk,即出现显著的 PVR。

PVR 动物模型的建立是本次实验的关键,选择简单易靠的方法显得尤为重要。田苗等^[2]研究发现通过 Dispase 和 RPE 细胞可以成功构建的动物 PVR 模型,是一种极为便捷可靠的方法。玻璃体注射时进针位置的选定上,选在角巩膜缘后 2~3mm 处进针居多,但我们发现这个位置造模成功率低,因为兔眼晶状体相对较大且呈球形,若从此处进针易损伤晶状体而发生白内障,以致无法造模成功。本实验在角巩膜缘后 4~5mm 处,沿玻璃体后部进针 5mm,减少了对晶状体损害的同时,直接检眼镜观察对视网膜也无损害,安全稳当。

大量研究证实 PDGF 与 PVR 形成关系紧密。司艳芳等^[3]研究发现 PDGF 促进色素上皮细胞的增生和移行,说明 PDGF 可能对 PVR 的形成有一定的影响。同时,许迅等^[4]研究发现 PDGF 在 PVR 患者视网膜中呈较强浓度。并且 PDGF 只有与其受体结合后,才能发挥相应的生物学作用。因此,阻断 PDGF 受体也能抑制 PVR 的发展。PDGF 受体有 α 和 β 两种,熊蕾等^[5]研究发现特异性地阻断 PDGF- α 受体的表达比阻断 PDGF- β 受体的表达在抑制兔视网膜脱离的形成中更为显著,提示 PDGFR- α 与 PVR 更具关联性。彭燕一等^[6]研究发现 PDGF 参与了 PVR 的全过程,同时在众多因子中被证实是最有前景的一种方法。PDGFR- α 在视网膜增生性疾病治疗中有可能成为新的研究方向,阻断 PDGF- α 受体的表达可能为治疗 PVR 提供一条新思路。

目前 RNAi 技术在视网膜增殖性疾病的基因治疗方面已获得了较好的进展^[7]。秦贤杰等^[8]通过研究证实 PDGFR- α shRNA 可抑制人视网膜色素上皮细胞增生。周国义等^[9]采用向小鼠 PVR 模型玻璃体腔注射 PKC α siRNA 的方法,研究其对 PVR 形成的抑制作用。结果证实,PKC α siRNA 对 PVR 的发生确实有一定的抑制作用。刘矫连^[10]通过往小鼠玻璃体腔注入构建慢病毒介导的靶向 Netrin-1 的小发夹状 RNA,研究表明靶向 Netrin-1 的 shRNA 可明显控制视网膜新生血管形成,为视网膜增殖性病变的基因诊治提供了新的方向。目前很多学者已致力于抑制 PVR 的研究,国外有研究表明,核心蛋白聚糖,一种天然的 TGF- β_1 抑制剂,Nassar 等^[11]在 PVR 兔眼模型中应用它辅助玻璃体切割手术,发现可阻碍纤维增殖和视网膜脱离的进展。此外,法舒地尔可通过抑制 TGF- β 下游的 Rho 激酶显著地抑制 PVR 发展^[12]。由此可见,更多抑制 PVR 发生、发展的临床研究是不可缺少的。

前已述及 PDGF 在 PVR 形成中起着关键作用,RPE 细胞亦可诱导小鼠 PVR 模型,同时 RNAi 技术已较成熟地用于眼科疾病治疗中。本研究通过 RNAi 技术沉默 PDGF- α 受体,将其注入兔眼玻璃体腔内,免疫荧光检查显示 PDGFR- α shRNA 脂质体成功转染至 RPE 细胞内,直接检眼镜检查显示玻璃体内注射 RPE 细胞能导致 PVR 发生,当细胞转入了 PDGFR- α shRNA 脂质体时 PVR 显著减轻,降低了 TRD 的发生率,并在一定范围内随浓度的增加,病变减轻。免疫组织化学染色结果说明 PDGF- α 在 PVR 中高表达,对其 RNA 进行干扰从而抑制 PVR 形成,并在一定范围内随其浓度增加,抑制作用增强。

综上所述,PDGF- α 受体的 RNA 干扰对 PVR 的发生、发展有明显抑制作用。本次实验选择不同浓度梯度,实验结果显示,1~2 μ mol/L 的浓度范围对 PVR 的抑制程度随着浓度升高而增强,但是要确定最佳浓度范围还需进一步的研究,以保证最低的浓度达到最好的抑制效果。然而 PDGFR- α shRNA 在玻璃体内的应用是否具有视网膜毒性,与 PVR 的发生是否有一定关联,尚缺乏实验研究,有待继续深层次的研究。本研究针对 PDGF- α 受体 shRNA 设计研究 PVR 的治疗方法,为今后临床基因治疗 PVR 提供良好的实验基础。

参考文献

- 1 李林,徐剑容,王咏针,等.微小 RNA-7 对人视网膜色素上皮细胞增生和迁移的影响.眼科新进展 2014;34(2):122-126
- 2 田苗,彭绍民. Dispase 与 RPE 细胞联合诱导的小鼠 PVR 模型的建立.哈尔滨医科大学学报 2011;45(6):556-559
- 3 司艳芳,王君,关娟,等.血小板来源的生长因子通过 ERK/p38/PI3K 促进人视网膜色素上皮细胞的增殖、迁移.现代生物医学进展 2012;12(34):6628-6632
- 4 许迅,王方,胡宏慧,等. PDGF 受体、TGF- β_1 及其受体在视网膜下液中的表达.眼科新进展 2002;22(1):9-11
- 5 熊蕾,权颜龙,郑玉萍,等.血小板源性生长因子受体 α 在兔增殖性玻璃体视网膜病变中的作用(英文).国际眼科杂志 2008;8(1):6-9
- 6 彭燕一,李光辉,秦程,等. PDGFR- α ASODN 玻璃体内注射对视网膜的毒性作用.实用医学杂志 2015;31(14):2264-2267
- 7 秦贤杰,彭燕一. RNA 干扰技术与眼科疾病.国际眼科杂志 2014;14(5):849-851
- 8 秦贤杰,彭燕一,孟竹,等. RNA 干扰抑制 PDGF- α 受体对人视网膜色素上皮细胞增殖的影响.实用医学杂志 2015;31(10):1580-1582
- 9 周国义,张海容,林丹丹.蛋白激酶 C α 小干扰 RNA 体内抑制鼠增生性玻璃体视网膜病变的实验研究.全科医学临床与教育 2015;13(2):125-127,116
- 10 刘矫连.慢病毒介导的 Netrin-1 小发夹状 RNA 在视网膜新生血管形成中的调控作用.中南大学 2011
- 11 Nassar K, Luke J, Luke M, et al. The novel use of decorin in prevention of the development of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;2449(11):1649-1660
- 12 Kita T. Molecular mechanisms of preretinal membrane contraction in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2010;114(11):927-934