

视网膜色素变性的治疗进展

艾明¹, 孙明^{1,2}, 李岱²

基金项目: 中国湖北省教育厅基金资助项目(No. Q20628005)
作者单位:¹(430060)中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科;²(437100)中国湖北省咸宁市, 咸宁学院
作者简介: 艾明, 男, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜病变。
通讯作者: 李岱, 男, 博士后, 咸宁学院教务处处长, 眼视光学研究室主任, 副教授, 副主任医师, 湖北省眼科学会委员, 武汉大学、华中科技大学同济医学院兼职硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病。lidai008@21cn.com
收稿日期: 2010-04-09 修回日期: 2010-06-07

Recent advances in treatment of retinitis pigmentosa

Ming Ai¹, Ming Sun^{1,2}, Dai Li²

Foundation item: Research Fund of Hubei Provincial Education Department, China(No. Q20628005)
¹Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China; ²Xianning College, Xianning 437100, Hubei Province, China
Correspondence: Dai Li. Xianning College, Xianning 437100, Hubei Province, China. lidai008@21cn.com
Received: 2010-04-09 Accepted: 2010-06-07

Abstract

• Retinitis pigmentosa (RP) is a group of inherited retinal disorders characterized by the progressive photoreceptor and pigment epithelial cells dysfunction. It is the common cause of blindness in the whole worldwide. Until now it is not clear about its exact pathogenesis and etiology, so effective treatments are still little. This paper looks back on lots of the recent domestic and abroad related documents, especially abroad, and then reviews research advances in treatment of RP.

• **KEYWORDS:** retinitis pigmentosa; treatment

Ai M, Sun M, Li D. Recent advances in treatment of retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(7): 1324-1326

摘要

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一类以进行性感光细胞和色素上皮细胞功能障碍为特征的遗传性疾病, 是世界范围内常见的致盲性眼病。其发病机制和确切病因尚不清楚, 至今缺乏有效治疗办法。我们回顾近年来国内外特别是国外相关文献, 对视网膜色素变性的治疗方法的研究进展作一综述。

关键词: 视网膜色素变性; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.07.028

艾明, 孙明, 李岱. 视网膜色素变性的治疗进展. 国际眼科杂志 2010; 10(7): 1324-1326

0 引言

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是常见的与遗传相关的致盲性眼病之一, 多为双眼发病, 目前全世界约有一百多万人罹患此病^[1], 是20~64岁这一年龄段人的主要致盲原因之一。其发病机制和确切病因尚不清楚, 至今缺乏有效治疗办法。我们回顾近年来国内外特别是国外相关文献, 对RP治疗技术现状及进展作一综述。

1 高压氧治疗

正常情况下, 视网膜感光细胞具有较高的氧化代谢能力, 而RP的患者需要更高的氧分压来维持残存的视功能。高压氧治疗可以增加体内的氧化代谢, 产生更多可利用的ATP, 有利于视紫红质的形成, 提高鸟苷酸环化酶的活性, 从而保存RP患者的视功能^[2]。这是一种简单、廉价、不耗时的治疗方法, 而且几乎无任何副作用, 不影响患者的生活质量。

2 营养治疗

2.1 维生素A 维生素A是合成视紫红质的重要物质, 在视网膜感光方面起着重要的作用。缺乏时会产生夜盲, RP患者的早期症状。它在鱼肝油、牛奶、肉和牛肝中含量最为丰富, 是目前应用最广泛的治疗RP用药, 常用剂量为15000IU/d, 但孕妇和儿童应慎用。

2.2 二十二碳六烯酸 二十二碳六烯酸(DHA)是一种长链不饱和脂肪酸, 在鱼体内含量丰富, 尤其是鲑鱼。已经有研究显示DHA不仅可以拯救受损的感光细胞^[3], 还可以极大地提高神经节细胞的功能^[4]。因此近年来DHA对RP的治疗作用越来越多的得到国内外学者的关注。

2.3 叶黄素 叶黄素主要存在于视网膜的黄斑区, 它是视杆细胞外节发挥作用所必不可少的。已有研究显示补充叶黄素可以改善视野并轻微地改善视力^[5]。

3 药物治疗

3.1 西药治疗

3.1.1 睫状神经营养因子 睫状神经营养因子(CNTF)广泛存在于中枢和外周神经系统, 对神经系统的分化、发育, 对神经元损失后的存活, 轴突再生等都具有重要作用。它是感光细胞发育过程中所必需的营养因子。RP的主要病理特征是感光细胞的凋亡, CNTF可以通过抑制凋亡而发挥神经元损伤后的修复作用。Kent等^[6]对RP大鼠研究发现: 长期玻璃体内注射CNTF可以提高视网膜对光刺激的敏感性, 具有保护视网膜神经的作用。

3.1.2 脑源性神经营养因子 脑源性神经营养因子(BDNF)随着视网膜变性的进展, BDNF mRNA表达明显高于正常, 而脑源性神经营养因子BDNF的蛋白质表达明显低于正常, 可见BDNF mRNA反应性增高以发挥保护感光细

胞的作用。已经有实验证实将 BDNF 基因转染到视网膜色素上皮细胞内可以拯救即将凋亡的感光细胞^[7]。另有研究发现 BDNF 和 CNTF 联合使用时神经保护作用更强,可以极大的降低感光细胞凋亡的数量^[8]。

3.1.3 重组人促红细胞生成素 RP 患者需要较高的氧分压来维持残存的视功能,因此他们经常处于一个相对缺氧的状态,而重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 对中枢神经系统缺氧的神经元有保护作用。乔淑红等^[9]在 RCS 大鼠不同鼠龄段注射 rhEPO,通过 TUNEL 标记及凋亡相关因子检测,证实了 rhEPO 能早期抑制感光细胞神经元的凋亡。

3.1.4 钙蛋白酶抑制剂 RP 患者体内钙蛋白酶含量增高,钙蛋白酶可能是造成感光细胞凋亡的因素之一。口服钙蛋白酶抑制剂 SNJ-1 945 可以明显地拮抗 N-甲基 N-亚硝基脲 (MNU) 所致的感光细胞凋亡^[10]。

3.1.5 视杆细胞源性的视锥细胞生成因子 典型的 RP 患者,其视杆细胞凋亡是由于基因突变,而视锥细胞凋亡是由于体内缺乏视杆细胞生成因子。Yang 等^[11]给 RP 患者注射视杆细胞源性的视锥细胞生成因子 (RdCVF) 蛋白后发现,视网膜中视锥细胞的数量有所增加,且视网膜电图的表现也趋于正常。

3.1.6 米诺环素 米诺环素是属于四环素家族的广谱、二代半合成抗菌素。研究发现米诺环素在 rd 小鼠 RP 的早期可以延缓感光细胞的丢失,但不能完全阻止 RP 的发生,说明米诺环素可以延缓感光细胞的丢失过程,对改善患者的生活质量有重要意义^[12]。

3.1.7 钙通道阻滞剂 细胞内 Ca^{2+} 浓度升高可以诱发凋亡发生,因此钙通道阻滞剂可能抑制感光细胞的凋亡。Barabas 等^[1]已证实变性的视杆细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,而多种钙通道阻滞剂,如地尔硫卓、尼伐地平,维拉帕米等都有保护 rd 小鼠感光细胞的功能。

3.2 中药治疗 我国的传统中医称 RP 为高风雀目。治疗药方多以改善循环,促进眼底和眼球周围的气血运行,疏通及濡养眼底脉络为主。丁淑华等^[13]用中药夜明方 (黄芩、丹参、枸杞子、当归、山萸肉等) 分别对 4 周龄和 12 周龄的 rds 小鼠进行干预治疗后发现:夜明方可以延缓 rds 小鼠视网膜外核层层数及细胞数的减少。另有研究显示杞菊地黄汤也可以通过抑制细胞凋亡等选择性地拮抗 N-甲基-N-亚硝基脲 (MNU) 对大鼠视网膜感光细胞的早期损伤^[14]。

3.3 中西药结合治疗 有学者采用复方血栓通胶囊和西药血管扩张剂 (复方路丁 C)、维生素 A 及维生素 B₁ 治疗 RP,结果显示有效率明显大于单纯用西药治疗的对照组^[15]。也有采用 4 + 1 综合疗法,即用血管扩张剂、神经营养剂、中药 (珍珠粉、人参、穿山甲等)、针灸治疗的同时,辅以卡波金吸入治疗 RP,治疗 26 ~ 38mo 后发现患者全身和眼部症状、视力、视野、视网膜电图、血氧分压等均有所改善^[16]。

4 基因治疗

由于多种 RP 的突变基因已经被定位,也有一些已经被克隆,这就推动了基因治疗的进展,这一方法可能是未来最有前途的治疗 RP 的选择。基因治疗的过程多是用正常基因代替突变的基因或是移出突变的致病基因,以修复一些正常蛋白的功能。主要有 3 种替代和纠正突变基因的方法:(1) 基因替代疗法:用载体介导一个正常基因插入基因组以代替致病基因;(2) 核酶治疗;(3) RNA 干预。基因替代疗法对隐性 RP 价值较大,而核酶治疗和

RNA 干预对显性 RP 的效果好。目前最常用的基因载体有腺病毒相关病毒 (AAV) 和单疱病毒,将这些载有正常基因的病毒载体注射入视网膜下即可转化为视网膜色素上皮^[17]。唯有 AAV 是唯一一个可以转化为视锥细胞、视杆细胞和视网膜色素上皮细胞的载体^[18],因此也最常用。Tan 等^[19]已经成功地应用 AAV2/2 和 AAV2/8 载体拯救了部分或完全缺失 AIPL1 的小鼠。但是目前为止我们对基因治疗的长期疗效、免疫反应及与载体相关的并发症等还不是很清楚,需要进一步研究证实。

5 手术治疗

5.1 细胞移植 细胞移植是将正常的细胞移入视网膜内代替受到破坏的感光细胞,产生更多的正常细胞,建立新的神经联系,提高视功能。目前最有前景的两种移植细胞是视网膜细胞和干细胞。

视网膜细胞移植是将正常的感光细胞细胞移入宿主,它的优点是可以使感光细胞与宿主的视网膜层紧密的融为一体,表达特殊的视网膜细胞标志物,而它的缺点是移植植物很难与宿主的神经元产生功能上的联系,所以视力改善不是很明显,且常发生免疫反应^[20]。

干细胞移植与视网膜细胞移植类似,也是将健康的干细胞移入宿主体内,使其分化为正常的视网膜细胞。常用于移植的干细胞有神经源性干细胞、骨髓源干细胞、胚胎干细胞。由于干细胞可以分化为各种不同类型的细胞,以替代变性的感光细胞,尤其是胚胎干细胞,具有高度的免疫耐受性,伴随着生殖克隆技术的快速发展,干细胞移植将是我们以后治疗 RP 的方向。

5.2 视网膜移植 RP 患者的感光细胞和视网膜色素上皮细胞发生变性和凋亡,而视网膜中与大脑相联系的最内层——神经纤维层的功能仍是正常的,所以把视网膜中发生病变的部分用正常的来取代就有可能改善视功能。Seiler 等^[21]将新鲜的幼稚视网膜片植入患 RP 的大鼠后,视觉电生理检查发现做移植手术组的大鼠其反应虽没有正常大鼠那么强烈,但比未手术组的大鼠要好很多,且视网膜标本免疫组化显示移植植物与宿主之间产生了明显的突触联系。

6 其他

配戴彩色滤光镜片的眼镜以提高对比敏感度和对环境亮度的适应能力。临床医生应尽可能的帮助患者缓解心理压力,向患者讲解他 (她) 所患疾病的特点及可能的遗传倾向,并建议患者的直系亲属到医院检查是否患有此病,为筛检出的患者争取治疗时机,使其尽早接受治疗以减慢病程的进展。

7 展望

目前治疗 RP 的方法和手段主要是通过抑制细胞凋亡,保护、补充或修复视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞而达到治疗目的,如何拓宽、完善其综合治疗方案,提高治疗效果是我们今后的努力方向。随着基因工程和分子生物学技术等基础医学的研究进展,临床治疗 RP 在不远的将来一定会取得新的突破。

参考文献

- 1 Barabas P, Cutler PC, Krizaj D. Do calcium channel blockers rescue dying photoreceptors in the Pde6b (rd1) mouse? *Adv Exp Med Biol* 2010; 664:491-499
- 2 Vingolo EM, Rocco M, Grenga P, et al. Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graef Arch Clin Exp* 2008; 246(1):93-98
- 3 Tsubura A, Yuri T, Yoshizawa K, et al. Role of fatty acids in

- malignancy and visual impairment; epidemiological evidence and experimental studies. *Histol Histopathol*2009;24(2):223-234
- 4 Nguyen CT, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary omega-3 fatty acids and ganglion cell function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49 (8): 3586-3594
- 5 Bahrami H, Melia M, Dagnelie G. Lutein supplementation in retinitis pigmentosa; PC-based vision assessment in a randomized double-masked placebo-controlled clinical trial. *BMC Ophthalmol*2006;6:23
- 6 Kent TL, Glybina IV, Abrams GW, *et al.* Chronic intravitreal infusion of ciliary neurotrophic factor modulates electrical retinal stimulation thresholds in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*2008;49 (1):372-379
- 7 Zhang M, Mo X, Fang Y, *et al.* Rescue of photoreceptors by BDNF gene transfer using *in vivo* electroporation in the RCS rat of. *Curr Eye Res* 2009;34(9):791-799
- 8 Azadi S, Johnson LE, Paquet-Durand F, *et al.* CNTF plus BDNF treatment and neuroprotective pathways in the rd1 mouse retina. *BRAIN RES* 2007;1129(1):116-129
- 9 乔淑红,迟焕芳.促红细胞生成素对视网膜色素变性的RCS大鼠的作用. *神经解剖学杂志* 2006;22(2):163-168
- 10 Oka T, Nakajima T, Tamada Y, *et al.* Contribution of calpains to photoreceptor cell death in N-methyl-N-nitrosourea-treated rats. *Exp Neurol* 2007;204(1):39-48
- 11 Yang Y, Mohand-Said S, Danan A, *et al.* Functional cone rescue by RdCVF protein in a dominant model of retinitis pigmentosa. *Mol Ther* 2009;17(5):787-795
- 12 李鹏.米诺环素对视网膜色素变性小鼠光感受器细胞的保护作用. *临床和实验医学杂志* 2008; 7(6):90-91
- 13 丁淑华,欧阳永斌,丁哲,等.中药夜明方对 rds 小鼠视网膜感光细胞干预作用的实验研究. *山西中医* 2008;24(9):48-50
- 14 杨柳,李岱,陈金卯,等.杞菊地黄汤防治 MNU 诱导大鼠视网膜变性的早期效应. *中国病理生理杂志* 2006;22(12):2466-2468
- 15 刘中文,李勋赤,温树灶.中西医结合治疗视网膜色素变性的研究. *现代中西医结合杂志* 2007;16(23):3308-3309
- 16 武晓燕,张彬,苏晓力,等.4+1 疗法治疗原发性视网膜色素变性的临床研究. *中国全科医学* 2008;11(10):844-845
- 17 Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Prospects for retinal gene replacement therapy. *Trends Genet*2009;25(4):156-165
- 18 Surace EM, Auricchio A. Versatility of AAV vectors for retinal gene transfer. *Vision Res*2008;48(3):353-359
- 19 Tan MH, Smith AJ, Pawlyk B, *et al.* Gene therapy for retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis caused by defects in AIPL1: effective rescue of mouse models of partial and complete AIPL1 deficiency using AAV2/2 and AAV2/8 vectors. *Hum Mol Genet*2009;18(12):2099-2114
- 20 Lamba DA, Gust J, Reh TA. Transplantation of human embryonic stem cell-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice. *Cell Stem Cell*2009;4(1):73-79
- 21 Seiler MJ, Aramant RB, Thomas BB, *et al.* Visual restoration and transplant connectivity in degenerate rats implanted with retinal progenitor sheets. *Eur J Neurosci*2010;31(3):508-520