

视网膜色素变性治疗研究进展

欧晨¹, 王英², 徐剑³, 彭晓芳¹, 彭清华¹

基金项目:湖南省教育厅创新平台开放基金项目(No. 16K065);湖南中医药大学中医诊断学国家重点学科开放基金优先资助项目(No. 2015ZYD02);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(No. 2017TP1018);长沙市科技计划项目(No. kc1704005);国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目

作者单位:¹(410208)中国湖南省长沙市,湖南中医药大学研究生院;²(412000)中国湖南省株洲市,湖南中医药高等专科学校附属第一医院眼科;³(315010)中国浙江省宁波市,浙江宁波博视眼科医院

作者简介:欧晨,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治眼底病。

通讯作者:彭清华,二级教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼、眼底病。pqh410007@126.com

收稿日期:2018-05-10 **修回日期:**2018-07-24

Research progress in the treatment of retinitis pigmentosa

Chen Ou¹, Ying Wang², Jian Xu³, Xiao-Fang Peng¹, Qing-Hua Peng¹

Foundation items: Innovation Platform Open Fund Project of Hunan Provincial Department of Education (No. 16K065); Hunan University of Chinese Medicine National Key Discipline Open Fund Priority Grant Project (No. 2015ZYD02); Hunan Provincial Key Laboratory Project for Preventing and Treating Ophthalmology and Otorhinolaryngology (No. 2017TP1018); Science and Technology Plan Project of Changsha City (No. kc1704005); Key Subject Construction Project for Traditional Chinese Medicine Ophthalmology by the State Administration of Traditional Chinese Medicine; Construction Project of Key Discipline of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province

¹ Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ² Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, Zhuzhou 412000, Hunan Province, China; ³ Ningbo Bosch Eye Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Peng. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received: 2018-05-10 **Accepted:** 2018-07-24

Abstract

• Retinitis Pigmentosa (RP) is a group of inherited retinal diseases characterized by progressive photoreceptor cells loss and pigment epithelial cell dysfunction. It is one of the most common disease

worldwide which leads to blindness, and there were no effective treatments for RP in the past decades. Recently, lots of methods were considered effective to treat with RP, including stem cell therapy, gene therapy, neuroprotective therapy, nutritional therapy, hyperbaric oxygen therapy, retinal transplantation and traditional Chinese medicine. In this review, we conducted a comprehensive analysis and assessment on the findings of the progress of RP treatment at domestic and overseas.

• **KEYWORDS:** retinitis pigmentosa; treatment; research progress

Citation: Ou C, Wang Y, Xu J, et al. Research progress in the treatment of retinitis pigmentosa. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1608-1611

摘要

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组遗传性视网膜疾病,其特征是渐进性感光细胞和视网膜色素上皮(RPE)细胞功能障碍,是世界范围内常见的致盲性眼病,且缺乏有效的治疗方法。目前RP的治疗方法包括干细胞治疗、基因治疗、神经保护治疗、营养疗法、高压氧疗法、视网膜移植和中医治疗。本文综述了近年来国内外有关RP治疗的研究进展。

关键词: 视网膜色素变性; 治疗; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.11

引用: 欧晨,王英,徐剑,等. 视网膜色素变性治疗研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(9):1608-1611

0 引言

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组遗传性视网膜疾病,与视网膜的变性有关。通常始于视网膜赤道部,并向黄斑中心凹方向发展^[1]。患者伴有夜盲、进行性周边视野缺损,最终导致中心视力下降。据估计,目前该病的发病率为1/4000^[2]。超过150万的RP患者出现进行性视力恶化,多数患者处于低视力或失明状态^[3]。因此,探索RP的治疗方法是十分重要的。近年来,新的治疗方法不断推出。本文主要对RP的治疗研究进展进行综述。

1 干细胞治疗

各种类型的干细胞已从各种组织中分离出来,包括植入前胚胎、胎儿、出生相关组织和成年器官等。根据来源干细胞可分为胚胎干细胞和成体干细胞;基于生化和基因标记干细胞可分为胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞(MSCs)、造血干细胞、诱导多能干细胞(iPS)^[4]。在不同的环境中,干细胞有分化为不同细胞的潜力,包括视网膜

神经细胞和光感受器等^[5-6]。干细胞治疗是 RP 的一种新的治疗方法,应用健康干细胞代替退化的视网膜细胞,促进细胞再生和创造新的细胞间连接,改善视觉功能。有研究报道,人类 iPS 细胞可分化成视网膜色素上皮(RPE)细胞,分化的 iPS-RPE 细胞在形态学上类似于 RPE 细胞,并且表达了发育和成熟的 RPE 细胞的许多标记物。iPS-RPE 细胞能够吞噬光感受器材料,iPS 细胞还可以分化为功能性 iPS-RPE 细胞,而这些细胞的移植可以通过光感受器外节段的吞噬作用来短期维持光感受器的功能^[7-8]。Li 等^[9]探讨 iPS 细胞移植在修复 RP 临床相关模型 Rpe65(rd12)/Rpe65(rd12)小鼠视觉功能中的功效,将 iPS 细胞衍生的 RPE 细胞在出生后 2d 注入 Rpe65(rd12)/Rpe65(rd12)小鼠的视网膜下间隙中,结果发现移植后长期存活的 iPS 细胞衍生的 RPE 细胞与宿主天然 RPE 细胞共定位并同化入宿主视网膜而不中断。此外,视网膜电图作为一种用于测量人体试验中功效的标准方法,在该 RP 小鼠模型存活期间视网膜电图结果表明该小鼠视觉功能改善。Emre 等^[10]将透明质酸注入前房制备实验性高眼压(OHT)大鼠模型,在 OHT 诱导后 1wk,将用绿色荧光蛋白标记的 MSCs 细胞移植于玻璃体内,分别于第 2、4wk 结束时使用平面视网膜方法观察视网膜神经节细胞,并对绿色荧光蛋白、波形蛋白、CD105 和细胞因子的免疫荧光染色进行评估,结果显示干细胞治疗的 OHT 组的单位面积视网膜神经节细胞数量明显高于未治疗的 OHT 组,免疫组织化学分析表明有限数量的干细胞已经整合到神经节细胞层和内核层,表明玻璃体内移植后,MSCs 细胞在大鼠 OHT 模型中表现出神经保护作用。此外,有研究报道 MSCs 细胞分泌的某些因子可以防止光诱导的视网膜损伤^[11-12]。2010 年,美国食品和药品管理局批准进行人类视网膜疾病 I/II 期干细胞临床试验,美国和欧洲国家联合对人类胚胎干细胞衍生的 RPE 细胞进行研究,国内在 2015 年也开始了类似研究^[13]。Siqueira 等^[14-15]进行了一项前瞻性 I 期研究,对 3 例 RP 患者和 2 例锥状营养不良患者进行病情评估后,将自体骨髓来源的 MSCs 细胞注射到每位患者的 1 只研究眼中,10mo 后未观察到明显的结构和功能毒性,有 4 例患者在注射后 1wk 测量视力提高 1 行,并在整个随访过程中保持不变。在后续的研究中,有 20 例 RP 患者接受玻璃体腔内注射 MSCs 细胞,治疗后 3mo 患者的生活质量显著改善,但随着时间的推移这种改善会逐渐丧失。另一项研究中,将自人类骨髓中分离出的 CD34⁺细胞注入 6 例失明(含视网膜血管疾病、遗传性或非渗出性年龄相关性黄斑变性、RP)患者的玻璃体内,无眼内炎症和过度增殖,随访 6mo 各项临床检查结果均未显示恶化^[16]。

2 基因治疗

RP 由 60 余种基因缺陷引起,其遗传方式包括常染色体显性遗传(30%~40%)、常染色体隐性遗传(50%~60%)、X 染色体遗传(5%~15%),另有 30%~35% 的患者无法识别突变基因^[17]。基因治疗的机制是通过使用病毒或非病毒载体转移治疗性基因,并需要对眼细胞进行遗传修饰以产生治疗效果。替代或纠正异常基因的方法有以下两种:(1)基因增强疗法:使用载体将正常基因插入基因组中以取代无法存活或患病的基因;(2)基因沉默疗法:通过使用核酶或 RNA 干扰抑制突变基因的表达^[18]。Michalakakis 等^[19]使用 CNGB1 缺陷型小

鼠(一种常染色体隐性遗传的 RP 小鼠模型)评估腺相关病毒(AAV)载体介导的基因疗法治疗 RP 的疗效,该疗法能够恢复 CNGB1 小鼠视网膜中棒状环核苷酸门控通道(cyclic nucleotide-gated, CNG)的正常表达和棒驱动的光反应,导致视网膜变性的显著延迟和视网膜形态的长期保存。Lh riteau 等^[20]对缺乏三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶调节剂相互作用蛋白 1(RPGRIPI)的狗进行视网膜下注射发现,AAV 载体介导的基因治疗能够促进视网膜转导区域中的光感受器存活。注射后 24mo 内,所有接受治疗的眼睛视锥细胞功能显著提高,5 只接受治疗的狗中有 4 只狗的视杆细胞功能也得到了保留,而未经处理的对侧眼中未检测到视杆细胞功能。有学者将重组腺相关病毒(rAAV)载体携带的野生 RPE65 基因注射到伯瑞犬(一种先天性 Rpe65 基因突变的动物模型)的视网膜下腔,结果显示光感受细胞的光敏性显著提高,随访 4a 发现,治疗组犬的视力恢复情况和 Rpe65 基因表达稳定,50 多只犬使用该方法进行治疗,95% 视力恢复^[18]。视紫红质基因(RHO)中的 P23H 突变可引起视紫红质错误折叠、内质网应激,并且激活未折叠的蛋白质反应,导致视杆细胞光感受器变性和常染色体显性 RP。Gorbatyuk 等^[21]研究显示,rAAV 介导的 Bip(一种内质网伴侣)的过度表达在常染色体显性 RP 的 P23H RHO 转基因模型中能够保护光感受器,并且可能作用于其中突变产生与错误折叠的蛋白质。Yao 等^[22]研究证实,AAV 介导的 X 连接凋亡抑制剂可以在基因置换疗法中产生额外的保护作用,早期给药还可以延长基因置换的有效期。另有研究表明,显性 GCAP1 突变体的等位基因特异性或非等位基因特异性敲减可以改善由 GCAP1 突变引起的显性 RP 和锥形杆营养不良小鼠模型中的光感受器营养不良^[23]。

3 神经保护治疗

神经保护作用提供了一种交感环境,其通过对次级生物化学途径的作用来延长光感受器的存活力。神经保护治疗是一种治疗策略,既可以通过递送神经营养生长因子来实现,也可以通过抑制促凋亡通路来实现。既往许多在动物模型中的研究证明,能够减缓光感受器死亡的神经营养生长因子包括碱性成骨细胞来源的生长因子、脑源性神经营养因子、心肌营养素-1、神经生长因子、前生细胞生长因子等^[24]。雷沙吉兰作为一种治疗帕金森病的药物,其可通过调节 Bax/Bcl-2 的表达发挥神经保护作用。最近有研究表明,经雷沙吉兰治疗的动物视敏度和光感受器对光刺激的电响应均显著改善,高感光细胞核计数结果及光感受器特异性标记物的持续表达均证实雷沙吉兰能够延迟光感受器变性,同时经雷沙吉兰处理后促凋亡因子 Bax 的表达减少,而抗凋亡因子 Bcl-2 的表达增加^[25]。Baranov 等^[26]发现一种新型小分子 GSK812 具有在体外/体内诱导神经营养因子(GDNF)和拯救光感受器的能力。C57Bl/6 小鼠注射 GSK812 悬液可促使 GDNF mRNA 和蛋白质水平显著上调,同时 GSK812 处理能够促进外核层的保存。RCS 大鼠注射 GSK812 注射液可保持光感受器和外节段功能的长期稳定。2011 年,Cotter 研究小组首次证明合成孕酮类似物“Norgestrel”在小鼠 RP 模型中具有神经保护作用。近期研究表明,Norgestrel 直接作用于小胶质细胞能够抑制促炎因子激活并防止神经元死亡^[27-28]。此外,在光诱导的

变性模型中发现,他莫昔芬可阻止光感受器细胞凋亡和萎缩的发生并维持接近正常水平的视网膜电图反应^[29]。糖原合成酶激酶3(GSK-3)抑制剂是有效的神经保护剂, Marchena等^[30]使用具有与GSK-3不同效力和结合模式的多种小分子验证并证实GSK-3可作为RP的药理学靶标。Sacchetti等^[31]证实在玻璃体内注射重组人生长因子注射液对RCS大鼠视网膜细胞存活具有明显的安全性和有效性。

4 营养疗法

营养是生物生存、机体维护、组织器官功能与修复不可缺少的基础物质。补充维生素A早已被提议用于减缓RP的病程进展。维生素A是治疗RP的主要营养物质,常用剂量为15 000IU/d。近年来,在补充维生素A的基础上,越来越多的物质被证实可减缓RP的进程。Berson等^[32]对进行维生素A治疗的RP患者添加多不饱和脂肪酸二十二碳六烯酸显示,视力平均下降速度在4~6a内较慢。另有研究表明,补充类胡萝卜素会延缓接受维生素A治疗的RP患者的视功能下降,补充类胡萝卜素的生物学机制可能包括蓝光过滤性和抗氧化性^[33-34]。牛磺酸是一种特殊的非蛋白氨基酸,可以促进视网膜的发育和分化,维持视网膜的正常功能^[35-37]。有研究表明,RP导致的血液供应异常会造成牛磺酸转运障碍,导致神经节细胞丢失^[38]。Ripps等^[39]发现在相同的饲养条件下,食物添加牛磺酸组和未添加牛磺酸组的动物比较,前者的视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查结果与正常持平,而后的b波振幅则有所下降,表明食物摄取牛磺酸可能有利于减缓RP的进展。

5 高压氧疗法

正常生理状态下,视网膜感光细胞具有较高的氧化代谢能力,而RP患者要维持视功能则需要更高的氧分压。高压氧治疗可以增加体内的氧化代谢,产生更多可利用的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),有利于形成视紫红质,提高鸟苷酸环化酶的活性,从而保存RP患者的视功能^[40]。高压氧治疗是一种简便、省时、廉价的治疗方法,而且几乎无副作用,不影响患者的生活质量。

6 视网膜移植

近年来,关于视网膜电子植入物的安全性和有效性进行了大量研究,但限于视网膜植入物价格昂贵,仅少数患者接受了该疗法。目前,常用的视网膜下植入物alpha AMS的耐用性与之前的alpha IMS相比显著增加,研究结果显示alpha AMS的临床使用寿命为4.7a,而alpha IMS使用寿命仅8mo,并且视网膜下植入alpha AMS后视觉功能可略有改善^[41]。Edwards等^[42]报道将视网膜下植入物alpha AMS植入到6例末期RP患者的视力较差眼中,5例患者视觉功能改善,且持续时间长达24mo。Stingl等^[43]将视网膜下植入物alpha AMS植入到15例致盲RP患者眼中,随访12mo,发生4例不良反应。

7 中医治疗

RP在中医中又称“高风雀目”,其治疗多从虚着手,从肝脾肾论治。刘昉等^[44]用银杏明目方(银杏叶、熟地黄、山茱萸等)与维生素E进行对照治疗,发现银杏明目方对改善RP早期症状有良好的疗效。邓婷婷等^[45]研究发现,小鼠灌胃服用温阳益气活血方(鹿茸、红参、丹参、葛根、夜明砂、菊花、炙甘草)后,ERG检查结果显示a、b

波振幅及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)表达明显升高,外核层感光细胞层数明显增加,视网膜感光细胞凋亡率显著降低。李雪丽等^[46]证实补肾益精方(首乌、黄精、枸杞子等)对RCS大鼠视网膜变性损伤具有一定的保护作用,可能延缓病情的进展。

8 总结

目前RP病因尚不完全明确,亦尚无确切的治疗方法。现阶段研究较多的治疗方法主要是干细胞治疗和基因治疗,通过选择性地促进细胞生成或抑制细胞凋亡,保护、补充或修复RPE细胞和光感受器细胞而达到治疗目的。已有较多的临床试验和实验研究报道干细胞治疗和基因治疗的有效性和安全性,但缺少大样本研究,给药途径和时间、载体选择、不良反应的应对措施与预防方法等问题还需进一步完善。神经保护和营养疗法作为传统疗法,越来越多的具有营养和保护视神经作用的物质被发现并应用于RP的治疗。视网膜移植虽然已经取得了很大的进展,但治疗价格昂贵,推广应用困难,同时移植物的来源和保存技术也需要进一步研究。中医治疗虽不能根治,但是在改善视力和缓解病情方便具有一定的优势,对提高患者的生活质量有积极的意义。相信在不久的将来,新技术、新疗法、新物质能实现治疗RP的目标,给患者带来福音。

参考文献

- 1 Ferrari S, Di IE, Barbaro V, et al. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics* 2011;12(4):238-249
- 2 Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* 2018[Epub ahead of print]
- 3 Ikeda HO, Sasaoka N, Koike M, et al. Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. *Sci Rep* 2014;4:5970
- 4 Öner A. Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turk J Ophthalmol* 2018;48(1):33-38
- 5 Tucker BA, Mullins RF, Stone EM. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Hum Mol Genet* 2014;23(R1):R9-R16
- 6 Singh MS, MacLaren RE. Stem cells as a therapeutic tool for the blind: biology and future prospects. *Proc Biol Sci* 2011;278(1721):3009-3016
- 7 Carr AJ, Vugler AA, Hikita ST, et al. Protective effects of human iPSC-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS One* 2009;4(12):e8152
- 8 Tucker BA, Park IH, Qi SD, et al. Correction: Transplantation of Adult Mouse iPSC Cell-Derived Photoreceptor Precursors Restores Retinal Structure and Function in Degenerative Mice. *PLoS One* 2015;10(5):e0125947
- 9 Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPSC) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med* 2012;8:1312-1319
- 10 Emre E, Yüksel N, Duruksu G, et al. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. *Cytotherapy* 2015;17(5):543-559
- 11 Jian Q, Li Y, Yin ZQ. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling. *Exp Eye Res* 2015;132:34-47
- 12 Tsuruma K, Yamauchi M, Sugitani S, et al. Progranulin, a major secreted protein of mouse adipose-derived stem cells, inhibits light-induced retinal degeneration. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(1):42-53

- 13 Cyranoski D. Trials of embryonic stem cells to launch in China. *Nature* 2017;546(7656):15–16
- 14 Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, et al. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy; a phase I trial. *Retina* 2011;31(6):1207–1214
- 15 Siqueira RC, Messias A, Messias K, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell-clinical trial). *Stem Cell Res Ther* 2015;6:29
- 16 Park SS, Bauer G, Abedi M, et al. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders; preliminary phase 1 clinical trial findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;56(1):81–89
- 17 Peters-Silva H, Linden R. Advances in gene therapy technologies to treat retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol* 2014;8:127–136
- 18 Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. *Curr Genomics* 2011;12(4):276–284
- 19 Michalakakis S, Koch S, Sothilingam V, et al. Gene therapy restores vision and delays degeneration in the CNGB1 (-/-) mouse model of retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:733–739
- 20 Lhériteau E, Petit L, Weber M, et al. Successful gene therapy in the RCGRIP1-deficient dog; a large model of cone-rod dystrophy. *Mol Ther* 2014;22(2):265–277
- 21 Gorbatyuk MS, Knox T, LaVail MM, et al. Restoration of visual function in P23H rhodopsin transgenic rats by gene delivery of BiP/Grp78. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(13):5961–5966
- 22 Yao J, Jia L, Khan N, et al. Caspase inhibition with XIAP as an adjunct to AAV vector gene-replacement therapy; improving efficacy and prolonging the treatment window. *PLoS One* 2012;7(5):e37197
- 23 Jiang L, Frederick JM, Baehr W. RNA interference gene therapy in dominant retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy mouse models caused by GCAP1 mutations. *Front Mol Neurosci* 2014;7:25
- 24 Xu J, Peng Q. Retinitis Pigmentosa Treatment with Western Medicine and Traditional Chinese Medicine Therapies. *J Ophthalmol* 2015;2015:421269
- 25 Garcia-Delgado AB, Valdés-Sánchez L, Calado SM, et al. Rasagiline delays retinal degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa via modulation of Bax/Bcl-2 expression. *CNS Neurosci Ther* 2018 [Epub ahead of print]
- 26 Baranov P, Lin H, McCabe K, et al. A Novel Neuroprotective Small Molecule for Glial Cell Derived Neurotrophic Factor Induction and Photoreceptor Rescue. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(5):412–422
- 27 Doonan F, O'Driscoll C, Kenna P, et al. Enhancing survival of photoreceptor cells *in vivo* using the synthetic progestin Norgestrel. *J Neurochem* 2011;118(5):915–927
- 28 Roche SL, Wyse-Jackson AC, Gómez-Vicente V, et al. Progesterone Attenuates Microglial-Driven Retinal Degeneration and Stimulates Protective Fractalkine - CX3CR1 Signaling. *PLoS One* 2016;11(11):e0165197
- 29 Wang X, Zhao L, Zhang Y, et al. Tamoxifen Provides Structural and Functional Rescue in Murine Models of Photoreceptor Degeneration. *J Neurosci* 2017;37(12):3294–3310
- 30 Marchena M, Villarejo - Zori B, Zaldivar - Diez J, et al. Small molecules targeting glycogen synthase kinase 3 as potential drug candidates for the treatment of retinitis pigmentosa. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32(1):522–526
- 31 Sacchetti M, Mantelli F, Rocco ML, et al. Recombinant Human Nerve Growth Factor Treatment Promotes Photoreceptor Survival in the Retinas of Rats with Retinitis Pigmentosa. *Curr Eye Res* 2017;42(7):1064–1068
- 32 Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. ω -3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):707–711
- 33 Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2010;128(4):403–411
- 34 Ma L, Lin XM. Effects of lutein and zeaxanthin on aspects of eye health. *J Sci Food Agric* 2010;90(1):2–12
- 35 Chao JR, Knight K, Engel AL, et al. Human retinal pigment epithelial cells prefer proline as a nutrient and transport metabolic intermediates to the retinal side. *J Biol Chem* 2017;292(31):12895–12905
- 36 Huang M, Song J, Lu B, et al. Synthesis of taurine - fluorescein conjugate and evaluation of its retina-targeted efficiency *in vitro*. *Acta Pharm Sin B* 2014;4(6):447–453
- 37 Gaucher D, Arnault E, Husson Z, et al. Taurine deficiency damages retinal neurones; cone photoreceptors and retinal ganglion cells. *Amino Acids* 2012;43(5):1979–1993
- 38 Froger N, Moutsimilli L, Cadetti L, et al. Taurine; the comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:44–63
- 39 Ripps H, Shen W. Review; taurine; a “very essential” amino acid. *Mol Vis* 2012;18:2673–2686
- 40 Vingolo EM, Rocco M, Grenga P, et al. Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):93–98
- 41 Gekeler K, Bartz-Schmidt KU, Sachs H, et al. Implantation, removal and replacement of subretinal electronic implants for restoration of vision in patients with retinitis pigmentosa. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(3):239–247
- 42 Edwards TL, Cottrill CL, Xue K, et al. Assessment of the Electronic Retinal Implant Alpha AMS in Restoring Vision to Blind Patients with End-Stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2018;125(3):432–443
- 43 Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU, et al. Interim Results of a Multicenter Trial with the New Electronic Subretinal Implant Alpha AMS in 15 Patients Blind from Inherited Retinal Degenerations. *Front Neurosci* 2017;11:445
- 44 刘映, 张元钟, 章青. 银杏明目方治疗原发性视网膜色素变性. 长春中医药大学学报 2017;33(1):115–117
- 45 邓婷婷, 窦仁慧, 潘琳, 等. 温阳益气活血方对遗传性视网膜色素变性小鼠感光细胞凋亡的影响及机制研究. 中国中西医结合杂志 2013;33(8):1122–1128
- 46 李雪丽, 唐由之, 范吉平, 等. 补肾益精方对 RCS 大鼠视网膜变性损伤的保护作用研究. 中国中医眼科杂志 2016;26(3):144–149