

# 视网膜色素变性疾病治疗进展及研究现状

董 晓, 余华宁

**基金项目:** 中国国家自然科学基金资助项目 (No. 30873071)  
**作者单位:** (710004) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院眼科  
**作者简介:** 董晓, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。  
**通讯作者:** 余华宁, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. shehuaning@126. com  
**收稿日期:** 2011-01-12 **修回日期:** 2011-02-11

## Progress and research on the treatment of retinal pigment degenerative disease

Xiao Dong, Hua-Ning She

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 30873071)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Hua-Ning She. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. shehuaning@126. com

Received: 2011-01-12 Accepted: 2011-02-11

### Abstract

• Retinal pigment degeneration is a common genetic disorder that generally involves both eyes and ultimately leads to blindness. At present there is no clinically effective treatments. In recent years, considerable progress has been made in retinal pigment degeneration of gene therapy, growth factor treatment, retina transplantation and artificial retina, etc. In addition, classic drug therapy and traditional medical treatment also have new exploration. Now the development and research status in treatment of retinal pigment degenerative disease are reviewed in this paper.

• **KEYWORDS:** retinal pigment degeneration; study of treatment; present development situation

Dong X, She HN. Progress and research on the treatment of retinal pigment degenerative disease. *Gujie Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(4):633-636

### 摘要

视网膜色素变性是一种常见的遗传性疾病, 通常双眼发病, 最终可导致患者失明。目前临床上尚无有效的治疗方法。近年来, 视网膜色素变性的基因治疗、生长因子治疗、视网膜移植和人工视网膜等都取得相当大的进展。此外,

经典的药物疗法以及传统医学治疗方面也有新的探索。现将视网膜色素变性疾病治疗的发展情况及研究状况作一综述。

**关键词:** 视网膜色素变性; 治疗研究; 发展现状  
**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 04. 023

董晓, 余华宁. 视网膜色素变性疾病治疗进展及研究现状. 国际眼科杂志 2011;11(4):633-636

### 0 引言

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是以进行性感光细胞及色素上皮功能丧失为共同表现的遗传性视网膜变性疾病。临床主要表现为夜盲、视野缩小、进行性视力减退、眼底骨细胞样沉着和光感受器功能不良为特征的疾病<sup>[1]</sup>。RP 是一种遗传性致盲眼病, 其具有 4 种主要遗传方式: 常染色体显性遗传 (ADRP)、常染色体隐性遗传 (ARRP)、X 性连锁遗传 (XLRP) 和双基因遗传, 另外还有线粒体遗传及无遗传规律可循的散发形式。临床表型与遗传基础并不存在严格的对应关系, 具有遗传异质性和临床异质性。RP 并非单一因素导致的眼病, 其病因尚不明确, 可由不同遗传和生化缺陷引起的, 以进行性 RP 为最终共同表现, 感光细胞凋亡是不同遗传类型经各种病理机制后最终的共同病理状态。目前对于 RP 的临床治疗方法主要有中医药活血化瘀、针刺及按摩等综合治疗, 可以延缓疾病发展, 但并不能阻止疾病的发展和最终结果。目前研究较多的治疗方法有: 神经生长因子治疗、视网膜细胞移植、基因治疗、干细胞移植研究和药物治疗。以下就 RP 的各种治疗方法的研究及发展现状作一综述。

### 1 神经生长因子治疗

目前通过实验鉴定出对视网膜有保护作用的神经生长因子有脑源性营养因子 (BDNF)、神经肽 Y (NPY)、成纤维细胞生长因子- $\beta$  (FGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肝细胞源性生长因子 (HGF)、睫状神经营养因子 (CNTF) 和胶质源性神经营养因子 (GDNF) 等, 神经生长因子的保护作用有其各自的作用机制。

**1.1 VEGF** Saint-Geniez 等<sup>[2]</sup>报道 VEGF 除了可作用于正常和病理新生血管外, 还可作用于非血管细胞。通过免疫组织化学和 Lac-Z, 发现在成年鼠的视网膜上多种细胞可分泌 VEGF, Müller 和光感受器细胞强效表达 VEGFR2。腺病毒 sFlt1 完成 VEGF 中和系统表达。VEGF 中和 14d 后, 发现内、外核层细胞大量凋亡, 4wk 后随着神经细胞的死亡, 内外核层变薄, 视网膜功能下降。另外, 添加外源 VEGF 到新鲜孤立的光感受器细胞, 外核层细胞明显增厚, 证明 VEGF 有神经保护作用, 但其具体作用机制尚不明确。

**1.2 EPO** EPO 是一种含唾液酸的酸性热稳定(80℃)糖蛋白,来源于肾脏及胎肝,是一种血细胞因子,具有促进造血祖细胞的增殖与分化、神经营养活性、抗凋亡和抗氧化作用。EPO-R 主要分布在视神经节细胞层,在内丛状层和外丛状层以及锥体内节部分也有低密度分布。EPO 具有神经营养因子的保护作用。通过培养建立光损伤视网膜色素上皮(RPE)细胞的模型实验,发现不同浓度的重组人红细胞生成素(rhEPO)对细胞都有保护作用,且推测 rhEPO 主要是通过保护细胞的线粒体膜结构来达到保护 RPE 细胞作用,并呈剂量依赖性关系<sup>[3]</sup>。rhEPO 可以通过血-视网膜屏障,ip 就可以达到抑制 RPE 细胞和感光细胞的凋亡。但全身长期应用有副作用,如红细胞增多症和血压增高等。因此,有研究者对仅保留其营养神经作用进行研究,能够获得只具有神经保护作用的 rhEPO 异构体,通过眼部局部应用减少其副作用。

**1.3 BDNF** Wilson 等<sup>[4]</sup>发现在视网膜组织中 BDNF 由 Müller 细胞释放,但没有 BDNF 相应的受体。BDNF 的功能主要是为 Müller 细胞提供一个前反馈环,增加 Müller 细胞对 CNTF 和 bFGF 的分泌,增强后者对光感受器细胞的保护作用。BDNF 可以影响神经营养因子 mRNA 的表达,进而增强神经营养因子对光感受器的保护作用,BDNF 还可减少光损伤引起的氧化作用。

**1.4 CNTF** Beltran 等<sup>[5]</sup>在 RPGR 犬的玻璃体内注射睫状神经生长因子引起视网膜周边重塑,但不能阻止光感受器的丢失。对 RPGR 狗的外显子 ORF15 通过移码突变造成 X 连锁 RP 模型,在不同年龄的狗左眼注射 12μg CNTF,右眼注射同样剂量的磷酸盐缓冲生理盐水,通过评估视网膜外核层切片对比两种试剂对眼睛的治疗效果。左眼切片观察到视网膜有细胞增殖,但是大量的视杆、视锥、双极和 Müller 细胞在视网膜不正常位置增殖。可见神经生长因子的保护作用有其局限性。

## 2 视网膜移植

视网膜移植是从细胞水平治疗 RP,分为细胞悬液移植、片层组织移植。视网膜的细胞移植有 RPE 细胞、雪旺细胞、Müller 细胞和光感受器细胞。目前较多趋向于 RPE 细胞、Müller 细胞和光感受器细胞的移植。正常结构中,视网膜 RPE 细胞和光感受器细胞有相互对应的极性关系。大多实验报道 RPE 细胞和光感受器细胞移植虽然能够替代变性凋亡的功能细胞,但是移植细胞与正常组织之间不能形成正常功能性的连接,视力提高的程度不大。为解决移植细胞与正常组织的极性连接,有研究者进行了视网膜神经组织层的移植,虽然实验能够获得正常结构的连接,但是实验条件要求高,且移植组织形成玫瑰花环结构,导致视细胞与其它细胞间不能形成正常的突触连接,成为移植发展的难题。West 等<sup>[6]</sup>报道视网膜外核层之下的天然屏障——外界膜,能被可逆地破坏和干扰,这个屏障可能影响光感受器融入到外核层的移植数量。因此,用一种定量的神经胶质毒素 DL-AAA 化学剂破坏外界膜,然后经玻璃体腔注射光感受器前体细胞,可增加移植的光感受器细胞整合数量。在未来的治疗措施中可考虑作为挽救视细胞的一种方法。Müller 细胞是非神经元细胞,其移植后可以表达神经保护因子,进而延缓光感受器细胞的凋亡时间,但是并不能阻止细胞的最终凋亡。Gregory-Evans 等<sup>[7]</sup>

报道大鼠胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)E14TG2a 能分泌出神经营养因子 GDNF。将此细胞悬液注入出生后 21d 的 TgN S334ter 大鼠玻璃体腔未见免疫反应。组织学和免疫荧光评估光感受器存活程度到 90P,并可持续存在至少 3mo。视网膜移植途径有两种:(1)外路移植法,指经巩膜、脉络膜将移植物植入视网膜下腔;(2)内路移植法,经角膜或睫状体平坦部切口入路,在直视下确定移植部位,并将微细吸管刺入视网膜神经上皮植入移植物。

## 3 转基因治疗

RP 是遗传性疾病,目前已有 46 个致病基因及 2497 个突变点已被鉴定出。视觉信息传导包括光子传递过程、维生素 A 生成、细胞骨架、细胞间信号传递、细胞内蛋白信号转导、细胞和细胞之间的连接、吞噬等过程。突变基因发生在其中任何一个环节,均可能表现为 RP。转基因治疗需要基因载体,目前病毒载体有:腺病毒、腺相关病毒和慢病毒,后者应用较多,但安全性和高效性有待进一步改进。也有用带正电的脂质体作为载体,细胞胶囊和 DNA 纳米微粒是目前载体应用的新类型,具有安全、高效性。目前转基因治疗主要是针对突变点进行还原替代治疗和转录表达神经生长因子基因的治疗。

**3.1 Rpe65** Bennicelli 等<sup>[8]</sup>在 Rpe65 变性鼠视网膜下腔注射 AAV2 携带的野生型 hRPE65 cDNA 重组体进行观察,ERGs 和视敏度有提高。在狗的视网膜下注入  $8.25 \times 10^{10}$  vg/mL 的基因组片段载体,观察狗视觉行为和瞳孔反应有提高,眼球震颤在 2wk 内减少。ERG 反应表明视觉缺失功能有好转,免疫组织化学显示 RPE 细胞的生物功能,且通过病理组织学分析此剂量所造成的毒性最小。

**3.2 视紫红质** Loscher 等<sup>[9]</sup>报道一组 RP 大鼠,将编码视紫红质的基因 *RHO* 通过转基因携带一脯氨酸突变序列 347Ser,与另一组野生 RP 组作对比,发现通过改变与视紫红质有关的视网膜微 RNA 表达序列,可以治疗 RP,并应用 miR 微阵列技术和定量 RT-PCR,鉴定出 miR-376a and miR-691 序列,对 RP 的治疗有较大意义。

**3.3 MertK** Vollrath 等<sup>[10]</sup>首次将 *Mertk* 基因导入 RPE,证实 RPE 吞噬功能缺陷和光感细胞变性的一致性,证实了 RCS 大鼠视网膜变性的基因型是 *Mertk* 基因突变。与人类 *Mertk* 基因突变所致的功能缺失类似,为人类 RP 基因诊断和治疗提供参考。

**3.4 CNTF** Sieving 等<sup>[11]</sup>将人类 *CNTF* 基因用细胞膜胶囊包裹(细胞胶囊移植物外膜具有半渗透性,允许 CNTF 通过外膜进入到视网膜),然后手术方式移植入玻璃体内。10 例受试者的一只眼睛接受 CNTF 移植物,6mo 后,他们的受试视网膜正常细胞相对于对照眼达到最小值的丢失,且 CNTF 的分泌量达到先前在给 *rd1* 狗视网膜变性模型治疗实验时的水平。实验表明,在人类视网膜免疫空白区——光感受器层,通过应用细胞胶囊式 *CNTF* 基因移植注入视网膜下表达相应蛋白质,治疗 RP 等遗传变性疾病是可行的。

**3.5 NT-3** Lavail 等<sup>[12]</sup>发现 NT-3 mRNA 是晶状体特有表达,有神经保护作用。通过 ELISA 和免疫组织化学在晶状体、房水及视网膜可发现大量 NT-3 蛋白质。在光损伤实

验下诱导小鼠 rd 模型,经转基因治疗后,观察到在  $\alpha$ -A-晶状体蛋白启动子控制下过度表达神经保护因子 NT-3,证明 NT-3 转基因蛋白在很大程度上对 rd 鼠有保护作用。但将 NT-3 转基因至 *Merk* 基因被敲除或是视紫红质变性的小鼠体中,则没有保护作用。可见,并非一种神经保护因子对所有 RP 类型都有保护作用,而是具有针对性。

**3.6 DNA 纳米微粒载体转基因治疗** Cai 等<sup>[13]</sup> 将包涵野生型 rds DNA 纳米微粒注入生后 5d 的 rds +/- 视网膜下腔。观察到基因稳定表达持续 4wk,且比对照组表达水平高 4 倍。视网膜电图显示:移植后的实验组视锥细胞几乎修复接近正常水平,视杆细胞也有提高。生化功能显示:整合 DNA 的纳米微粒可用于所有光感受器细胞的治疗,还可作为介导载体,且对组织和功能无毒性。整合 DNA 纳米微粒在基因水平上阻止了眼底疾病发展和避免非滤过性毒菌治疗所带来的障碍。

#### 4 干细胞移植治疗

干细胞移植现在成为治疗 RP 实验的热点问题。干细胞是具有自我更新、多向分化潜能特征的一类细胞。干细胞可以解决供体来源不足、免疫排斥等问题。CHX10, CRX, NRL, NeuroD, OTX2, RAX, Neurogenin2 和 MASH1 因子混合体可以诱导植入到鼠眼内的人视网膜干细胞分化成光感受器细胞。有些因子单独作用就没有诱导作用,且其诱导作用有物种差异<sup>[14]</sup>,说明并不是所有的干细胞都能够对视网膜诱导因子有反应。目前进行干细胞移植实验多为骨髓间质干细胞(MSCs),人类胚胎干细胞和视网膜祖细胞,但移植后的效果优劣不一,还需进一步的筛选优化。

Wang 等<sup>[15]</sup> 在 RCS 鼠主要光感受器细胞丢失前,经鼠尾部血管注射多功能 MSCs,结果:在同期实验鼠视杆和视锥细胞层 5~6 层,对照组仅剩 1 层。通过记录两者视敏度和亮度阈值的上值进行比较,前者的视功能得到有效保护,发生病变的血管及血管漏减少,通过 RT-PCR 检测神经生长因子表达上调,免疫组织化学显示接受 MSCs 的动物眼内的神经生长因子增加。MSCs 在治疗视网膜变性疾病方面有较大潜在性。MSCs 是非侵袭细胞为基础的治疗,其优点:细胞易分离,作为自体同源移植,易扩增数量,且比其它干细胞有较少的争议性,是视网膜变性和血管疾病的自体细胞治疗的理想细胞源。

Lamba 等<sup>[16]</sup> 将 hES 直接注射入新生 *Crx*-/- 鼠的玻璃体腔,经过 1~6wk,观察到细胞迁移到视网膜神经节细胞层(GCL)、内核层(INL)和外核层(ONL)。在 INL 可检测到无长突细胞、双极细胞的标记;在 ONL 可检测到视觉恢复蛋白(光感受器表达蛋白);在外纵状层可检测到突触囊泡蛋白(是光感受器细胞突触表达前突触蛋白,在外纵状层表达分泌)。由此可见,hES 源性视网膜细胞迁移到合适的视网膜层,可以不断的定向分化视网膜神经细胞,可作为视网膜变性凋亡神经细胞的替代治疗来源。另外,关于 hES 移植后未分化细胞发展成畸胎瘤,研究者观察到 hES 移植后一般经过 1~4wk,很少有细胞未分化。因此,发展成畸胎瘤的可能性很小。

Canola 等<sup>[17]</sup> 将分离的视网膜干细胞(RSCs)注入光感受器缺乏的鼠眼内(rd1),成年 VPP 鼠,视紫红质变性的转基因鼠)或是视网膜部分退化的鼠眼内,观察到大量的移

植细胞在注射后 1~4wk 迁移至神经节细胞层和内纵状层,局部出现神经元和神经胶质标记的表达。但是 RSCs 并不能大量分化成光感受器细胞,因此,在移植前,RSCs 必须在体外分化成光感受器细胞才能转移整合到外核层。

#### 5 药物治疗

**5.1 维生素 A** 在视网膜中,维生素 A 通过衍生物视黄醛与视蛋白结合形成视紫红质,参与光电转化反应,产生视觉冲动。当人体缺乏维生素 A 时,游离视蛋白含量的增加会持续激活光传导过程,导致光感受器的各种异常,引起视杆细胞敏感度下降,并最终出现视杆和视锥细胞外节盘膜丢失。动物实验已证明,经大剂量维生素 A 治疗后可延缓 RP 病程进展。但是对于 *ABCA4* 基因缺失的隐性遗传性白化病患者不能使用维生素 A,因为维生素 A 在 RPE 形成脂类色素积累,导致光感受器细胞变性<sup>[18]</sup>。

**5.2 二十二碳六烯酸** 二十二碳六烯酸(DHA)是含有 22 个碳的长链不饱和脂肪酸,其前体物碳三烯酸(亚麻酸)在体内不能合成,需从食物中摄取。在视网膜内,感光细胞外节盘膜磷脂类物质中,DHA 含量较其他组织高 45%~60%,这与视紫红质在光传导中发挥正常作用有关。DAN 可调节神经递质释放、摄取及 cGMP 的代谢。它不但能延缓感光细胞凋亡,还能使发生凋亡的细胞数量降低。

**5.3 钙拮抗剂** 有研究表明<sup>[19]</sup>,视网膜细胞产生诱导凋亡因子(AIF)与 caspase-12,可改变视网膜光感受器细胞核。认为细胞凋亡因子的产生依赖于细胞内钙平衡的变化和钙蛋白酶的激活。AIF 起主要作用,caspase-12 有加强作用,两者相互作用导致细胞的凋亡。但是钙拮抗剂在临床应用剂量及长期应用的不良后果仍有待探讨。

**5.4 抗氧化剂** Lu 等<sup>[20]</sup> 报道谷胱甘肽 Gpx1 或 Gpx4 有抗氧化作用。Gpx1 或 Gpx4 可有效对抗 SOD1 或 SOD2 的表达,能够有效地保护 RPE 细胞。但因局部用药剂量有限,可以通过转基因技术增强其治疗作用。

**5.5 葛根素** 通过 rd 小鼠 ip 葛根素实验证实,葛根素可使视网膜外核层细胞层数增多,延缓外核层感光细胞的凋亡及外节盘膜部位线粒体、盘膜及外界膜的破坏,影响外核层间质及 Bcl-2 的表达<sup>[21]</sup>。

#### 6 展望

RP 是遗传性疾病,病理机制复杂且尚未明确,目前对此疾病的治疗尚无有效方法。药物治疗虽对早期视网膜变性有延缓作用,但并不能控制此病的发展及最终的结果。药物及神经生长因子对 RP 的治疗因视网膜的结构及血-视网膜屏障,在给药方面有很大困难,且有较大副作用,限制其进一步的发展。视网膜移植技术在不断的改进,但其在移植后引起的免疫排斥、花环结构的形成成为移植的难题。目前较为热点的研究工作有基因治疗和干细胞移植治疗。随着科学技术的不断发展,各种治疗方法的研究都在不断的改进,视网膜干细胞定向分化移植和基因治疗有望解决移植后的免疫排斥等视网膜移植问题,提高移植后细胞的存活时间及功能作用,为 RP 患者的治疗和生活质量的提高带来希望。

#### 参考文献

- 1 李素芳,魏锐利.原发性视网膜色素变性抗凋亡治疗研究进展.眼科新进展 2003;23(4):293-295
- 2 Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells

and photoreceptors. *PLoS One* 2008;3(11):e3554

3 孟岩,牛膺筠,曲红. 重组人促红细胞生成素对人视网膜色素上皮细胞光化学损伤保护性作用的研究. *中华眼科杂志* 2008;1(44):50-54

4 Wilson RB, Kunchithapautham K, Rohrer B. Paradoxical role of BDNF:BDNF +/- retinas are protected against light damage mediated stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2877-2886

5 Beltran WA, Wen R, Acland GM, et al. Intravitreal injection of ciliary neurotrophic factor (CNTF) causes peripheral remodeling and does not prevent photoreceptor loss in canine RPGR mutant retina. *Exp Eye Res* 2007;84(4):753-771

6 West EL, Pearson RA, Tschermutter M, et al. Pharmacological disruption of the outer limiting membrane leads to increased retinal integration of transplanted photoreceptor precursors. *Exp Eye Res* 2008;86(4):601-611

7 Gregory-Evans K, Chang F, Hodges MD, et al. Ex vivo gene therapy using intravitreal injection of GDNF-secreting mouse embryonic stem cells in a rat model of retinal degeneration. *Mol Vis* 2009;15:962-973

8 Bennicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. Reversal of blindness in animal models of leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. *Mol Ther* 2008;16(3):458-465

9 Loscher CJ, Hokamp K, Kenna PF, et al. Altered retinal microRNA expression profile in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Genome Biol* 2007;8(11):R248

10 Vollrath D, Feng W, Duncan JL, et al. Correction of the retinal dystrophy phenotype of the RCS rat by viral gene transfer of Menk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(22):12584-12589

11 Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(10):3896-3901

12 Lavail MM, Nishikawa S, Duncan JL, et al. Sustained delivery of

NT-3 from lens fiber cells in transgenic mice reveals specificity of neuroprotection in retinal degenerations. *J Comp Neurol* 2008;511(6):724-735

13 Cai X, Nash Z, Conley SM, et al. A partial structural and functional rescue of a retinitis pigmentosa model with compacted DNA nanoparticles. *PLoS One* 2009;4(4):e5290

14 Lnoe T, Coles BL, Dorval K, et al. Maximizing functional photoreceptor differentiation from adult human retinal stem cells. *Stem Cell* 2010;28(3):489-500

15 Wang S, Lu B, Girman S, et al. Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology. *PLoS One* 2010;5(2):e9200

16 Lamba DA, Guest J, Reh TA. Transplantation of human embryonic stem cells-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice. *Cell Stem Cell* 2009;4(1):73-79

17 Canola K, Angénieux B, Tekaya M, et al. Retinal stem cells transplanted into models of late stages of retinitis pigmentosa preferentially adopt a glial or a retinal ganglion cell fate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):446-454

18 Radu RA, Yuan Q, Hu J, et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3821-3829

19 Yamazaki H, Ohguro H, Maeda T, et al. Preservation of retinal morphology and functions in royal college surgeons rat by nilvadipine, a Ca(2+) antagonist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):919-926

20 Lu L, Oveson BC, Jo YJ, et al. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(4):715-724

21 邓新国,张清炯,何梅凤,等. 葛根素对遗传性视网膜色素变性 rd 小鼠的干预作用及其抗凋亡机制研究. *中国药理学通报* 2007; 23(2):223-227