

视网膜色素变性的发病机制及中医药治疗进展

虞柯慧¹, 郑燕林^{2*}

¹成都中医药大学眼科学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院, 四川 成都

收稿日期: 2024年10月7日; 录用日期: 2024年11月18日; 发布日期: 2024年11月29日

摘要

视网膜色素变性(RP)是最常见的遗传性视网膜疾病之一, 具有较高的全球发病率。其潜在的病理机制涉及视神经的退行性改变和视网膜的逐渐损伤, 首先表现为杆状感光细胞的损失, 随后影响锥状感光细胞。RP的发病机制复杂, 目前尚无单一的有效治疗方法。中医学以整体观念和辨证论治为基础, 在维持视功能、延缓疾病进展等方面展现出一定的优势。本文对近年来中医药治疗RP的相关研究进行了回顾, 重点从RP的发病机制、中药治疗、针刺疗法以及针药结合等方面进行综述, 并对中医药治疗RP的不足与未来发展方向提出了展望。

关键词

视网膜色素变性, 中医药, 病理机制, 研究进展

Pathogenesis of Retinitis Pigmentosa and Advances in Traditional Chinese Medicine Treatment

Kehui Yu¹, Yanlin Zheng^{2*}

¹Eye School of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

²Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Oct. 7th, 2024; accepted: Nov. 18th, 2024; published: Nov. 29th, 2024

Abstract

Retinitis pigmentosa (RP) is one of the most common inherited retinal diseases, with a high global

*通讯作者。

文章引用: 虞柯慧, 郑燕林. 视网膜色素变性的发病机制及中医药治疗进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 3160-3167.

DOI: 10.12677/tcm.2024.1311468

incidence rate. The underlying pathological mechanisms involve degenerative changes in the optic nerve and progressive damage to the retina, initially manifesting as loss of rod photoreceptors, followed by cone photoreceptors. The pathogenesis of RP is complex, and no single effective treatment currently exists. Traditional Chinese medicine (TCM), based on the holistic concept and syndrome differentiation, demonstrates certain advantages in maintaining visual function and slowing disease progression. This paper reviews recent studies on the treatment of RP with TCM, focusing on the pathogenesis of RP, herbal medicine treatment, acupuncture therapy, and the combination of acupuncture and herbal medicine. It also provides an outlook on the shortcomings of TCM treatment for RP and future development directions.

Keywords

Retinitis Pigmentosa, Traditional Chinese Medicine, Pathological Mechanism, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

视网膜色素变性(Retinitis Pigmentosa, RP)作为一种遗传异质性视网膜退行性疾病,病理改变为进行性感光细胞死亡和视网膜色素上皮萎缩,以夜盲、视野缩小、中心视力逐渐丧失等为主要临床症状[1]。眼底改变常伴随视网膜骨细胞样色素沉着、视网膜血管缩窄和视盘蜡样苍白三联征。研究显示该病的发生发展与遗传突变和蛋白质代谢异常相联系,分为常染色体显性 RP (adRP, 15%~25%) [2]、常染色体隐性 RP (arRP, 5%~20%) [3]和 X 连锁 RP (x-RP, 10%~15%) [4]。全球 RP 患病率为 1/7000~1/3000,我国约为 1/4000 [5],受累人数已达 150 余万人[6],目前已成为威胁全世界中青年人群视觉的主要眼部疾病。RP 的发病年龄较早,但尚未准确确定。一般来说,早发的 RP 亚型往往病情进展迅速,通常从 10 岁左右开始;到 40~50 岁,视力障碍的治疗难度显著增加[7][8]。ORF15 突变个体比外显子 1 至 14 突变个体表现出更快的疾病进展,40 岁时视力逐步下降,50%的人在 51 岁时达到了这一阈值[9]。

目前 RP 仍未寻找到根治之法,治疗主要集中在患者的症状管理和视力辅助,而其严重的致病性极大地降低了患者的生活质量。近年来细胞工程技术、基因工程技术的迅猛发展,使 RP 的治疗逐渐精准化、个性化;现代医学已经尝试使用神经营养因子、抗氧化剂、抗凋亡剂及免疫系统等治疗方案,但其临床疗效尚待进一步明确证实[10]。此外,干细胞移植、外泌体和基因治疗等方法虽逐渐开发,但技术局限性较为明显,仍需要更多的研究来进一步探索和改进[11]。中医药凭借其整体观念和辨证分析的独特理论体系和丰富的中草药,在 RP 的治疗上具有明显的特色和优势,其作用机制研究亦逐渐深入,为临床治疗提供科学理论依据。本文系统总结了 RP 的发病机制及中医药治疗方法,以期为中医药防治 RP 提供一定的借鉴依据。

2. 发病机制研究进展

RP 是一种视网膜特异性改变的疾病,这种特异性取决于所涉及的基因数量以及基因突变表型的不可预测[12]。目前,已有超过 90 个基因明确与 RP 相关,得利于诊断测试技术的不断改进,这个数字可能会与时渐增[13]。RP 的发病机制较为复杂,涉及多种生物代谢途径及分子机制,包括细胞凋亡、氧化应激、炎症反应及铁死亡等。

2.1. 视网膜色素变性中的细胞凋亡

细胞凋亡(Apoptosis)是一种程序性细胞死亡过程,分为Caspase依赖性细胞凋亡和Caspase非依赖性细胞凋亡[14],通过高度调控的程序来清除无用细胞维持组织和器官的正常功能和稳定性。细胞凋亡信号由半胱天冬酶蛋白(Caspase)家族的激活接受后,促凋亡蛋白如BAX表达增加线粒体膜通透性改变,释放细胞色素C等凋亡诱导因子到细胞质中,与Apaf-1、Caspase-9前体等形成凋亡体(Apoptosome),进一步激活Caspase-3等效应,引发级联反应导致细胞破坏[15]-[17]。越来越多的研究表明[18]-[20],在视网膜变性模型中感光细胞死亡与凋亡机制密切相关,当视网膜受到损伤时,线粒体膜的通透性增加,细胞色素C被释放到细胞质中,激活下游的Caspase-9和Caspase-3,最终导致光感受器细胞的凋亡。视网膜色素上皮细胞(RPE)的退化和凋亡也是疾病发展的一个重要因素。RPE对于感光细胞的生存至关重要,它们提供了必要的营养和支持。RPE的凋亡进一步加剧了感光细胞的丧失,形成恶性循环。

2.2. 视网膜色素变性与氧化应激

氧化应激(Oxidative Stress, OS)是体内氧化与抗氧化系统失衡的一种状态[21]。活性氧(ROS)的过度堆积会导致细胞成分和分子的氧化损伤,且直接与细胞膜上不饱和脂肪酸的双键反应从而对细胞膜进行破坏,进而扰乱细胞和器官的稳态。为保护细胞分子免受ROS的侵害,细胞具有复杂的防御系统来抗氧化及修复细胞损害。尽管RP是一种遗传性疾病,研究发现氧化应激等非遗传因素也会影响疾病的发展,长期的氧化应激状态会导致视杆细胞和视锥细胞的凋亡,造成视网膜功能的下降[22]。抗氧化剂的应用能够显著减少氧化脂质的积累,保护锥细胞免于死亡。亦可通过基因修饰增强机体的抗氧化能力,例如,通过质粒转染过度表达超氧化物歧化酶1(SOD1)和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPx4)可以延缓锥细胞的退化[23]。此外,使用腺相关病毒(AAV)载体介导的抗氧化基因转移在RP模型中也展现出治疗潜力[24]。

2.3. 炎症反应促进视网膜色素变性

研究表明,炎症反应可能加重RP的病理发展过程。RP患者的视网膜中常见有炎症细胞的浸润和炎症因子的升高[25],这可能与视网膜细胞的死亡和功能障碍有关。对RP动物模型研究中发现,受到外界刺激时,小胶质细胞/巨噬细胞在激活后释放促炎因子和趋化因子(TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8、IL-6、MCP-1、MCP-2等),这些趋化因子能够吸引其他免疫细胞(如单核细胞、淋巴细胞等)迁移至炎症现场,从而进一步放大炎症反应[26]。一些RP的遗传突变可能影响细胞的应激反应和抗炎能力,小胶质细胞活性的增加成为各种视网膜退行性疾病的早期标志,通过C3-CR3补体激活系统实现吞噬凋亡光感受器的稳态平衡[27]。鉴于炎症反应在RP进展中的作用,抗炎治疗已成为主要的治疗策略之一。深入研究免疫应答与炎症机制可能有助于开发新的治疗方法。

2.4. 视网膜色素变性与铁死亡

铁死亡是一种铁离子依赖性脂质过氧化物累积导致的细胞死亡方式,包涵两个重要生化特征:即脂质过氧化和铁过载[28][29]。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPx-4)或铁死亡抑制蛋白1(FSP1)控制细胞内活性氧簇(ROS)水平,铁转蛋白识别并结合位于细胞膜上的铁转蛋白受体1(TFR1),将Fe³⁺转移至细胞质通过STEAP3转化为可溶性的Fe²⁺并储存在细胞内。当细胞受到刺激时,释放的Fe²⁺可以与线粒体不断代谢产生的过氧化氢反应导致芬顿反应[30],从而使细胞膜上的多不饱和脂肪酸(PUFA)过度氧化,造成细胞铁死亡[31]-[33]。RP的主要病理特征是光感受器细胞的损伤和死亡。铁死亡可能直接参与了这一过程,导致光感受器细胞的功能丧失和视觉功能的下降。近期的研究发现[34],玻璃体内注射Fe²⁺可显著诱导光感受器氧化应激和变性,同时脂质过氧化标志物4-羟基-2-壬烯醛(4-HNE)水平增加并降低GPx-4水平。此

外, 既往研究也证明视网膜色素变性模型小鼠的视网膜中 4-HNE 的水平也显著增加[35]。越来越多的证据表明铁死亡的调节对于 RP 治疗具有巨大的潜力, Delu Song 等[36]人发现铁螯合剂去铁酮可以减少氧化应激, 从而保护小鼠感光细胞的退化; Alexey 等[37]表示去铁胺可显著减轻 RD10 小鼠的视网膜变性。铁死亡不仅为 RP 的研究开辟了新的领域[38] [39], 而且可能成为 RP 治疗的新靶点。

3. 中医药治疗研究进展

3.1. 中医病因病机

RP 以夜盲和视野逐渐缩窄为主要临床表现, 属于中医学中的“雀目”“高风雀目”等范畴[40]。《诸病源候论》称“人有昼而睛明, 至瞑则不见物, 世谓之雀目, 言其如雀鸟, 瞑便无所见也”, 详述其夜不能视物的症状特点。诚如傅仁宇在《审视瑶函》中注言, 此因阴阳之气失衡、阳不胜阴, 眼病在标, 病本在脏, 阳气不能发越, 阳虚不能抗阴, 夜间阴盛故入夜无睹[41]。总体来看, 其多因先天之气乏源, 命门火衰; 或肝肾之阴亏损, 精血不足; 或脾胃之运失健, 清气不升。然脉络淤阻始终贯穿病程, 终致失明难复。现代医家结合自身经验提出不同的看法。刘静霞教授认为[42]本病以虚证贯穿始终, 并随病情发展变化可见虚中夹实、本虚标实之象, 虚可见气阴两虚为病之本, 实则痰浊、瘀滞、内热为病之标。此外, 彭清华教授发现患者多以阴虚为主, 主因肝肾阴虚, 真阴不足, 阴虚无以济阳, 阳气不能为用, 阴亏血少, 血行瘀滞, 目失濡养而为病。

3.2. 中药治疗

RP 多为久病虚瘀夹杂, 故遣方用药多从温肾益脾, 活血行瘀, 开窍明目入手。《内经》言: “血凝泣, 凝则脉不通……血泣不能注入大经, 血气稽留不得行, 宿昔而成疾” RP 病情轻重与血瘀的程度桴鼓相应, 故取赤芍、丹参、当归、川芎、虎杖、三七等活血化瘀之效; 《素问·太阴阳明论》记载: “伤于风者, 上先受之。”眼位居高, 风邪袭上易侵。又应肝为风脏, 开窍于目, 物类感召。故用柴胡、升麻、羌活、防风之属[43]。

罗丹等[44]应用明目地黄汤加减治疗肝肾阴虚型视网膜色素变性, 发挥滋补肝肾、益精明目的作用, 治疗组患者在视力和视野方面的改善效果明显优于对照组。蒋鹏飞等[45]使用前瞻性随机对照试验研究益气明目丸对 RP 患者眼部血流动力学的影响, 发现益气明目丸能够提高患者的明、暗适应 ab 波振幅, 改变眼底血流供应, 增加视网膜血流量。刘昉等[46]以健脾益肾, 活血化瘀为治则治法, 分析银杏叶现代医学研究结果, 取其改善微循环的作用, 在缓解症状、提高平均光敏度、减少视野缺损和改善视力方面起到了良好的作用。补中益气汤作溯源《伤寒论》, 常用于治疗脾胃虚弱、气虚衰弱等病症, 随着时间的推移和临床实践的发展, 补中益气汤被发现可以改善微循环障碍, 促进血液流动, 对于脾胃虚弱型视网膜色素变性也起到一定的作用。

3.3. 针刺治疗

针刺治疗本病多从局部及整体情况来辨证取穴, 达到调和阴阳, 扶正祛邪, 疏通经络, 调畅气血的目的, 可激发经气到眼, 明目增视[47]。针刺加速经气运行, 促进组织代谢, 改善神经缺氧应激状态, 增加视网膜血流灌注, 利于视神经细胞功能的恢复, 提高视力, 扩大视野[48]。大量临床研究表明[49] [50], 针刺治疗对于神经退行性疾病具有独特优势。经之所过, 病之所及, 归经探寻规律可得 RP 治疗多从足三阳经着手, 配以足太阴脾经腧穴, 从经脉病候及经络循行可见, 眼疾与足三阳经存在重要关联[47] [51]。

宁云红等[52]在研究中对 RP 患者采用了针刺疗法, 并结合了色素变性方进行治疗。选择攒竹、鱼腰、丝竹空、睛明、球后、太阳、足三里、三阴交等穴位, 结果显示, 治疗后患者的视力、视野和视网膜电流

图都得到了明显的改善。凌洪峰等[53]提出穴位注射治疗效果可能由调节 RP 患者的感光细胞凋亡引起, 通过刺激睫状体动脉系统的扩张, 增加脉络膜的血液供应, 从而促进受损的视细胞形态功能恢复。另外, 研究发现针刺眼部穴位抑制大鼠视网膜内 p53 mRNA 水平表达, 增强视网膜 SOD 的活性, 降低谷氨酸和一氧化氮的含量, 从而抑制感光细胞的凋亡与氧化应激反应[54]。针刺治疗视网膜色素变性虽然有一定的研究和临床应用, 但目前缺乏标准化的治疗方案及长期效应研究, 且相应作用机制的基础研究试验开展较少, 导致缺乏科学性证据支撑。

3.4. 针药治疗

近年来, 治疗方案多元化发展, 针刺和药物联合应用作为一种治疗视网膜色素变性的新策略而备受关注, 针药联合应用正逐渐成为一种新的趋势。通过针刺刺激特定穴位和药物的辅助作用, 这种综合治疗方法旨在通过多个途径促进视细胞的保护和功能恢复, 为患者带来更好的治疗效果。刘健等[49]采用针刺脾胃、膀胱经穴联合益精通络明目汤穴位注射、中药单体静脉给药治疗 RP, 3 年连续随访中总有效率高达 55.37%。彭俊等[50]采用了中医辨证治疗、针灸治疗、耳穴贴压、穴位注射等综合治疗方法治疗 973 例 RP 患者, 提高患者的视力、扩大视野和保护视神经。黄蓉等[55]采用针刺配合穴位注射、中药汤剂治疗, 结果总有效率高达 87.5%。针刺和药物联合应用治疗 RP 具有一定的潜力, 相较于单一干预方法, 联合针灸与中药, 二者协同更具优势, 但仍面临一些挑战和局限性, 治疗效果的持久性和稳定性还需要进一步的研究和验证。

4. 总结

RP 作为一种遗传异质性、不可逆的神经退行性疾病, 常合并多种眼部并发症, 目前尚无单一有效的治疗方法。生物工程技术的不断发展, 基因治疗、基因替代治疗、干细胞移植和人工视网膜假体更换等治疗方案逐渐成熟, 但仍存在潜在的视网膜毒性[56]、异体细胞移植免疫排斥反应、价格昂贵[57]等诸多局限性。最大程度改善患者的视力、视野、色觉, 保持良好的视功能, 是目前最迫切的诉求。

传统医药丰富的临床经验对 RP 的病因病机及治疗均进行了详细总结。治疗方式涵盖了中药辨证论治、针灸及针药结合治疗, 能够有效改善 RP 患者视力, 提高临床疗效。而中医辨证论治又提供了个体化、精确化的治疗方案, 联合针灸局部施治的特色, 能充分发挥二者优势, 获得更好的疗效[58]。但中医药的理论体系与现代医学存在较大差异, 很多中医药的疗效缺乏标准性的临床研究和科学验证, 导致其治疗效果的可靠性和有效性尚未得到广泛认可。今后应加强中医药在 RP 治疗中的具体机制研究, 紧密结合现代医学, 形成综合治疗方案, 促进中医药治疗 RP 的有效性及其优势性。

参考文献

- [1] Liu, W., Liu, S., Li, P. and Yao, K. (2022) Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4883. <https://doi.org/10.3390/ijms23094883>
- [2] Jordan, S.A., Farrar, G.J., Kenna, P., Humphries, M.M., Sheils, D.M., Kumar-Singh, R., et al. (1993) Localization of an Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Gene to Chromosome 7q. *Nature Genetics*, **4**, 54-58. <https://doi.org/10.1038/ng0593-54>
- [3] Banerjee, P., Kleyn, P.W., Knowles, J.A., Lewis, C.A., Ross, B.M., Parano, E., et al. (1998) TULP1 Mutation in Two Extended Dominican Kindreds with Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. *Nature Genetics*, **18**, 177-179. <https://doi.org/10.1038/ng0298-177>
- [4] Vervoort, R., Lennon, A., Bird, A.C., Tulloch, B., Axton, R., Miano, M.G., et al. (2000) Mutational Hot Spot within a New RPGR Exon in X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Nature Genetics*, **25**, 462-466. <https://doi.org/10.1038/78182>
- [5] 世界中医药学会联合会眼科分会. 原发性视网膜色素变性国际中医临床实践指南[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(4): 301-304.

- [6] Huang, Z., Li, Y., Xu, K. and Li, X. (2022) Genetic, Environmental and Other Risk Factors for Progression of Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Ophthalmology*, **15**, 828-837. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.05.21>
- [7] Eid, A.T., Eid, K.T., Odom, J.V., Hinkle, D. and Leys, M. (2024) Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Secondary to TOPORS Mutations: A Report of a Novel Mutation and Clinical Findings. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 1498. <https://doi.org/10.3390/jcm13051498>
- [8] Birch, D.G., Cheetham, J.K., Daiger, S.P., Hoyng, C., Kay, C., MacDonald, I.M., *et al.* (2023) Overcoming the Challenges to Clinical Development of X-Linked Retinitis Pigmentosa Therapies: Proceedings of an Expert Panel. *Translational Vision Science & Technology*, **12**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1167/tvst.12.6.5>
- [9] Di Iorio, V., Karali, M., Melillo, P., Testa, F., Brunetti-Pierri, R., Musacchia, F., *et al.* (2020) Spectrum of Disease Severity in Patients with X-Linked Retinitis Pigmentosa Due to RPGR Mutations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.14.36>
- [10] Haraguchi, Y., Chiang, T. and Yu, M. (2023) Application of Electrophysiology in Non-Macular Inherited Retinal Dysrophies. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 6953. <https://doi.org/10.3390/jcm12216953>
- [11] 张文炳, 朱思泉. 原发性视网膜色素变性治疗进展[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2022, 12(1): 41-44.
- [12] Jespersgaard, C., Bertelsen, M., Arif, F., Gellert-Kristensen, H.G., Fang, M., Jensen, H., *et al.* (2020) Bi-Allelic Pathogenic Variations in MERTK Including Deletions Are Associated with an Early Onset Progressive Form of Retinitis Pigmentosa. *Genes*, **11**, Article No. 1517. <https://doi.org/10.3390/genes11121517>
- [13] Nguyen, X., Moekotte, L., Plomp, A.S., Bergen, A.A., van Genderen, M.M. and Boon, C.J.F. (2023) Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 7481. <https://doi.org/10.3390/ijms24087481>
- [14] Susin, S.A., Lorenzo, H.K., Zamzami, N., Marzo, I., Snow, B.E., Brothers, G.M., *et al.* (1999) Molecular Characterization of Mitochondrial Apoptosis-Inducing Factor. *Nature*, **397**, 441-446. <https://doi.org/10.1038/17135>
- [15] A.A. Aly, H. and G. Eid, B. (2020) Cisplatin Induced Testicular Damage through Mitochondria Mediated Apoptosis, Inflammation and Oxidative Stress in Rats: Impact of Resveratrol. *Endocrine Journal*, **67**, 969-980. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0149>
- [16] Gérard, C., Lebrun, R., Lemesle, E., Avilan, L., Chang, K.S., Jin, E., *et al.* (2022) Reduction in Phosphoribulokinase Amount and Re-Routing Metabolism in *Chlamydomonas reinhardtii* CP12 Mutants. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2710. <https://doi.org/10.3390/ijms23052710>
- [17] Elmore, S. (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, **35**, 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- [18] Zhu, D., Xie, M., Gademann, F., Cao, J., Wang, P., Guo, Y., *et al.* (2020) Protective Effects of Human Ips-Derived Retinal Pigmented Epithelial Cells on Retinal Degenerative Disease. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01608-8>
- [19] Zhu, P., Yang, Q., Li, G. and Chang, Q. (2021) PKM2 Is a Potential Diagnostic and Therapeutic Target for Retinitis Pigmentosa. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 1602797. <https://doi.org/10.1155/2021/1602797>
- [20] Chen, Y., Yang, M. and Wang, Z. (2019) (Z)-7,4'-dimethoxy-6-hydroxy-aurone-4-o- β -glucopyranoside Mitigates Retinal Degeneration in Rd10 Mouse Model through Inhibiting Oxidative Stress and Inflammatory Responses. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, **39**, 36-42. <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1685535>
- [21] Murakami, Y., Nakabeppu, Y. and Sonoda, K. (2020) Oxidative Stress and Microglial Response in Retinitis Pigmentosa. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7170. <https://doi.org/10.3390/ijms21197170>
- [22] Zhang, D., Wu, J., Wu, J. and Zhang, S. (2021) Paeonol Induces Protective Autophagy in Retinal Photoreceptor Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 667959. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667959>
- [23] Usui, S., Oveson, B.C., Iwase, T., Lu, L., Lee, S.Y., Jo, Y., *et al.* (2011) Overexpression of SOD in Retina: Need for Increase in H₂O₂-Detoxifying Enzyme in Same Cellular Compartment. *Free Radical Biology and Medicine*, **51**, 1347-1354. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.010>
- [24] Xiong, W., MacColl Garfinkel, A.E., Li, Y., Benowitz, L.I. and Cepko, C.L. (2015) NRF2 Promotes Neuronal Survival in Neurodegeneration and Acute Nerve Damage. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 1433-1445. <https://doi.org/10.1172/jci79735>
- [25] Olivares-González, L., Velasco, S., Campillo, I. and Rodrigo, R. (2021) Retinal Inflammation, Cell Death and Inherited Retinal Dysrophies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2096. <https://doi.org/10.3390/ijms22042096>
- [26] Murakami, Y., Ishikawa, K., Nakao, S. and Sonoda, K. (2020) Innate Immune Response in Retinal Homeostasis and Inflammatory Disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*, **74**, Article ID: 100778. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100778>

- [27] Silverman, S.M., Ma, W., Wang, X., Zhao, L. and Wong, W.T. (2019) C₃- and Cr₃-Dependent Microglial Clearance Protects Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 1925-1943. <https://doi.org/10.1084/jem.20190009>
- [28] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., et al. (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [29] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., et al. (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- [30] Winterbourn, C.C. (1995) Toxicity of Iron and Hydrogen Peroxide: The Fenton Reaction. *Toxicology Letters*, **82**, 969-974. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03532-x](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03532-x)
- [31] Feng, H., Schorpp, K., Jin, J., Yozwiak, C.E., Hoffstrom, B.G., Decker, A.M., et al. (2020) Transferrin Receptor Is a Specific Ferroptosis Marker. *Cell Reports*, **30**, 3411-3423.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.049>
- [32] Yang, M. and Lai, C.L. (2020) Sars-Cov-2 Infection: Can Ferroptosis Be a Potential Treatment Target for Multiple Organ Involvement? *Cell Death Discovery*, **6**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-00369-w>
- [33] Yang, M., So, K., Lam, W. and Lo, A.C.Y. (2021) Cell Ferroptosis: New Mechanism and New Hope for Retinitis Pigmentosa. *Cells*, **10**, Article No. 2153. <https://doi.org/10.3390/cells10082153>
- [34] Shu, W., Baumann, B.H., Song, Y., Liu, Y., Wu, X. and Dunaief, J.L. (2020) Ferrous but Not Ferric Iron Sulfate Kills Photoreceptors and Induces Photoreceptor-Dependent RPE Autofluorescence. *Redox Biology*, **34**, Article ID: 101469. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101469>
- [35] Deleon, E., Lederman, M., Berenstein, E., Meir, T., Chevion, M. and Chowers, I. (2009) Alteration in Iron Metabolism during Retinal Degeneration in Rd10 Mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, Article No. 1360. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1856>
- [36] Song, D., Song, Y., Hadziahmetovic, M., Zhong, Y. and Dunaief, J.L. (2012) Systemic Administration of the Iron Chelator Deferiprone Protects against Light-Induced Photoreceptor Degeneration in the Mouse Retina. *Free Radical Biology and Medicine*, **53**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.020>
- [37] Obolensky, A., Berenshtein, E., Lederman, M., Bulvik, B., Alper-Pinus, R., Yaul, R., et al. (2011) Zinc-Desferrioxamine Attenuates Retinal Degeneration in the Rd10 Mouse Model of Retinitis Pigmentosa. *Free Radical Biology and Medicine*, **51**, 1482-1491. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.07.014>
- [38] 李娟英, 张文芳. 铁死亡在眼底疾病中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(5): 767-771.
- [39] 霍言迪, 张芮, 莫亚. 铁死亡及铁代谢途径与视网膜退行性疾病研究进展[J]. 眼科学报, 2024, 39(1): 37-43.
- [40] 国家中医药管理局. 高风雀目的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(6): 147.
- [41] 刘志宏. 《审视瑶函》眼病治疗探究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(33): 242.
- [42] 刘静霞. 高风内障中医临证撮要[C]//世界中医药学会联合会眼科专业委员会第四届学术年会、中国中西医结合学会眼科专业委员会第十二届中西医结合学术年会、中华中医药学会眼科分会第十二届中医眼科学术年会、山东省第十七次眼科学学术会议论文汇编. 2013: 133-135.
- [43] 李楠, 黄秀蓉, 马珊, 等. 活血化瘀药物在视网膜色素变性治疗中的应用[J]. 中医药学报, 2007(1): 49-50.
- [44] 罗丹. 明目地黄汤加减治疗视网膜色素变性肝肾阴虚型的临床研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(5): 4-6.
- [45] 蒋鹏飞, 王英, 潘坤, 等. 益气明目丸对视网膜色素变性大鼠视网膜 Fas、FasL 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 327-332.
- [46] 刘昶, 张元钟, 章青. 银杏明目方治疗原发性视网膜色素变性[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 115-117.
- [47] 祁玉麟, 贾茜钰, 叶河江. 针刺治疗视网膜色素变性的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2148-2151.
- [48] 王山山. 电针窍明穴联合传统穴位治疗视神经萎缩疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [49] 刘健, 亢泽峰, 刘洁, 等. 中医综合疗法周期性治疗原发性视网膜色素变性的临床疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2018, 28(1): 33-35.
- [50] 彭俊, 杨毅敬, 李波, 等. 中医综合治疗视网膜色素变性患者 973 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 95-97+222.
- [51] 郭雨佳, 刘静霞. 基于数据挖掘研究针刺治疗视网膜色素变性的经穴规律[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(7): 621-626.
- [52] 宁云红, 马栋, 郭承伟. 针药结合治疗视网膜色素变性 30 例[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(8): 595-596.

-
- [53] 凌洪峰. 穴位注射治疗视网膜色素变性光感细胞凋亡机理探析[J]. 中医药学刊, 2004(12): 2317-2318.
- [54] 王莹. 针刺干预 MNU 诱导的大鼠视网膜感光细胞凋亡机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [55] 黄蓉, 律东, 李杜军. 针药并用治疗原发性视网膜色素变性临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(5): 68.
- [56] 邓方圆, 韩梦雨, 邓婷婷, 等. 视网膜色素变性基因治疗的相关研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(7): 1205-1208.
- [57] Faber, H., Besch, D., Bartz-Schmidt, K., Eisenstein, H., Roeder, J., Sachs, H., *et al.* (2020) Restriction of Eye Motility in Patients with RETINA IMPLANT Alpha Ams. *Acta Ophthalmologica*, **98**, e998-e1003.
<https://doi.org/10.1111/aos.14435>
- [58] 刘仁跃, 李慧丽, 王辉武. 中医药治疗视网膜色素变性的研究进展[J]. 中国中医急症, 2023, 32(7): 1313-1316.