

项目名称：致盲性视网膜疾病应用基础和新型治疗策略研究

提名奖项：科学技术进步一等奖

主要完成单位：天津医科大学眼科医院

主要完成人：李筱荣，张晓敏，任新军，邵彦，张琰，刘巨平，胡博杰，张明亮，柯屹峰，孙硕，东莉洁，于波

项目简介：视网膜是负责感光 and 神经传导的神经组织，其组织结构和功能损伤可导致不可逆视力损害，如何进行早期诊断、安全有效拮抗新生血管生成、加强视网膜神经保护、促进神经细胞再生和功能修复一直是视网膜疾病诊疗中的焦点问题。本项目针对多种致盲性视网膜疾病临床诊治中的瓶颈，开展了一系列基础和临床应用研究，发现一系列新的治疗靶点，开发了新的诊疗手段，形成了完善的视网膜疾病治疗体系和诊疗方案。主要研究内容包括：

1) 针对一系列致盲性视网膜疾病开展应用基础研究。深刻揭示了相关疾病的发病机制和关键因子，针对性开发了光遗传治疗技术、干细胞治疗、多靶点抗新生血管药物治疗、血浆外泌体生物标志物等新的诊断技术、治疗靶点和治疗手段；

2) 建立了抗 VEGF 药物和微创手术在增殖性糖尿病视网膜病变治疗中的应用模式。在围手术期使用抗 VEGF 药物减少手术时间和手术中的创伤，并在此基础上提出了最小量化玻璃体手术的新治疗理念，有效提高了手术效率和患者预后；

3) 革新了孔源性视网膜脱离的手术模式。在玻璃体切割术中采用凝胶覆盖裂孔，从而避免使用硅油或惰性气体填充，提高了视网膜复位率，减少了并发症，显著改善了患者预后；

4) 率先使用间充质干细胞及其分泌的外泌体有效治疗难治性黄斑裂孔。利用间充质干细胞及其分泌的外泌体，刺激视网膜神经细胞再生和功能修复，促进裂孔闭合，为干细胞外泌体治疗技术在眼科的首次临床转化。

项目研究成果的应用革新了现有的视网膜疾病的临床治疗方法和策略。近年来共获立项课题资助 41 余项，其中国家级课题 9 项；发表论文 170 余篇，其中 SCI 收录 66 篇，累计影响因子达到 274.006，总引用次数 762 次；出版专著 5 部；编制卫生部“十二五”规划教材 1 部；先后受邀参加国际会议 30 余次，参与国内外会议交流活动 1000 余次，在美国眼科学年会等业内权威国际会议上进行了报告，取得了较大的国际影响。

项目提出的抗 VEGF 药物围手术期使用模式和最小量化玻璃体手术的新治疗理念在全国多个眼科机构推广，惠及患者 4 万余例；研发的间充质干细胞来源外泌体获得了国家发明专利授权并用于小规模临床研究；开发的自主知识产权凝胶产品用于孔源性视网膜脱离治疗已经开展三期临床试验；根据基础研究成果与企

业合作开发的新型重组诱饵受体药物 RC28-E 也已通过国家药监局的临床前审批，进入临床试验阶段。总之，上述研究成果得到广泛推广应用，具有重要的科学和社会意义。

应用推广情况：

1) 项目组建立的以抗 VEGF 为基础的药物和手术联合治疗模式在天津医科大学眼科医院已用于近 3000 例患者，微创玻璃体手术和最小量化玻璃体手术理念用于 5000 余例患者。上述成果也在国内各著名眼科机构广泛推广，包括北京同仁医院、北京协和医院、广州中山眼科中心、温州眼视光医院、河南省眼科医院、河北省眼科医院等，惠及 4 万余例患者。

2) 项目组在 RRD 的 TPPV 术中采用凝胶封闭裂孔，革新了现有手术方法，在天津医科大学眼科医院成功治疗 100 余例患者，并开始在其他医院推广应用。李筱荣教授于 2018 年在美国眼科学年会 (AAO) 报告了此研究成果，在国际上取得较大反响。术中所采用的凝胶 Healaflo 是用于防止青光眼滤过道瘢痕形成的国外产品，本研究扩展了其用途和适应症。在 AAO 会议后，该产品在国内停止供货，导致本手术技术无法大规模推广。为了打破国外产品壁垒，项目组联合国内公司开发了具有自主知识产权的凝胶。该产品更符合临床对高粘滞性的要求，已完成动物实验并申请专利 (202010356587.5)。目前项目组作为组长单位组织国内共 5 家中心，启动了全国多中心三期临床试验 (伦理批件：201920；方案编号：QS-HA2019)。

3) 将 MSC 来源的外泌体创新性用于治疗多种眼底病的研究，包括视网膜创伤、视网膜脱离和 MH 等。用于治疗大直径难治性 MH，实现了 MSC 外泌体在眼科的首次临床转化，并授权发明专利一项 (ZL201410781765.3)。

4) 协助荣昌公司开发的 RC28-E 进行了治疗 DR 的动物实验研究，证明了其疗效及安全性，该药通过国家新药审批，已开始临床试验。

5) 共获 41 项课题资助，包括国家级课题 9 项，省/市级课题 15 项。成果先后在国内会议推广 1000 余次，受邀出席国际重要会议 30 余次，受邀国际会议发言 20 次；发表通讯和第一作者论文 170 篇，66 篇被 SCI 收录，影响因子共 274.006，引用 762 次；主编专著 5 部、卫生部“十二五”规划教材 1 部。

发现点/发明点/创新点：

1) 针对多种视网膜疾病发病机制、生物标志物、新的治疗靶点和治疗方法进行了一系列应用基础研究，包括光遗传治疗技术、干细胞治疗、多靶点抗新生血管药物和血浆外泌体生物标志物等；

2) 建立了抗 VEGF 药物和微创玻璃体切割手术在 PDR 中的应用模式，提出了最

小量化玻璃体手术的新理念，有效提高了患者预后；

3) 在 TPPV 中采用凝胶覆盖裂孔，革新了 RRD 的现有手术模式，提高了视网膜复位率，减少了网脱复发和增殖性玻璃体视网膜病变等并发症，显著改善了 RRD 患者的预后；

4) 系统研究了 MSC 外泌体在视网膜疾病中的作用和机制，在国际上率先使用 MSC 外泌体治疗黄斑裂孔患者，促进了视网膜结构功能改善，有效改善了患者视力，实现了干细胞治疗的临床转化。

主要技术支撑材料：

代表性文章：

- [1] Zhang M#, Lin X#, Zhang J, Su L, Ma M, Ea VL, Liu X, Wang L, Chang J, Li X*, Zhang X*. Blue light-triggered optogenetic system for treating uveal melanoma. *Oncogene*. 2020 Mar;39(10):2118-2124.
- [2] Shao Y#, Chen J, Dong LJ, He X, Cheng R, Zhou K, Liu J, Qiu F, Li XR*, Ma JX*. A Protective Effect of PPAR α in Endothelial Progenitor Cells Through Regulating Metabolism. *Diabetes*. 2019 Nov;68(11):2131-2142.
- [3] Ke Y#, Fan X#, Hao R, Dong L, Xue M, Tan L, Yang C, Li X*, Ren X*. Human embryonic stem cell-derived extracellular vesicles alleviate retinal degeneration by upregulating Oct4 to promote retinal Müller cell retrodifferentiation via HSP90. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jan 7;12(1):21.
- [4] Shao Y#, Chen J#, Freeman W, Dong LJ, Zhang ZH, Xu M, Qiu F, Du Y, Liu J, Li XR*, Ma JX*. Canonical Wnt Signaling Promotes Neovascularization Through Determination of Endothelial Progenitor Cell Fate via Metabolic Profile Regulation. *Stem Cells*. 2019 Oct;37(10):1331-1343.
- [5] Sun S#, Cai B, Li Y, Su W, Zhao X, Gong B, Li Z, Zhang X, Wu Y, Chen C, Tsang SH, Yang J*, Li X*. HMGB1 and Caveolin-1 related to RPE cell senescence in age-related macular degeneration. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jul 7;11(13):4323-4337.
- [6] Su L#, Ren X#, Wei H, Zhao L, Zhang X, Liu J, Su C, Tan L, Li X*. INTRAVITREAL CONBERCEPT (KH902) FOR SURGICAL TREATMENT OF SEVERE PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*. 2016 May;36(5):938-43.
- [7] Ren XJ#, Bu SC, Wu D, Liu BS, Yang FH, Hu BJ, Liu JP, Zhang XM, Dong LJ, Zheng CZ, Zhang JP, Li XR*. PATCHING RETINAL BREAKS WITH HEALAFLOW IN 27-GAUGE VITRECTOMY FOR THE TREATMENT OF

RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT. *Retina*. 2020 Oct;40(10):1900-1908.

- [8] Zhang X#, Liu J#, Yu B, Ma F, Ren X, Li X*. Effects of mesenchymal stem cells and their exosomes on the healing of large and refractory macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Nov;256(11):2041-2052.