

• 专家论坛 •

遗传性视网膜疾病基因治疗研发的现状与展望

刘稳康,池在龙

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.001

【中图分类号】 R774 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0441-05

遗传性视网膜疾病 (inherited retinal diseases, IRD) 是一组具有显著的表现型与基因异质性的视网膜神经退行性疾病。常见的 IRD 包括视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)、Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA)、无脉络膜症 (choroideraemia, CHM)、Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON)、Stargardt's 病 (STGD) 等, 全球流行病学数据显示其患病率介于 0.06%~0.20% 之间^[1-3]。2020 年流行病学统计显示, 全球 IRD 患者预估在 500 万~1 000 万人^[3-4]。临床上目前尚无效果明确的治疗方法, 只能通过日常用眼或生活管理、叶黄素及维生素类补充, 或用神经保护和促进血液循环等相关药物, 以延缓疾病的进展。探索基于基因治疗等的创新治疗方法, 在临床和社会层面都具有重要意义。

1 基因治疗策略及基本原理

基因治疗 (gene therapy) 是指应用基因工程技术, 在病变细胞内引入正常基因、编辑纠正缺陷基因或基因沉默等手段, 从而达到疾病治疗的方法^[5]。基因治疗为遗传性眼病患者提供了一种从根本上治愈疾病的新途径, 凭借其精准、长期的优势, 展现出广阔的临床应用前景^[5](图 1)。

1.1 基因替换 (gene replacement) 基因替换是指通过递送正常功能基因至靶细胞, 替代原有缺陷或变异基因, 从而恢复细胞正常功能的技术方法。其

核心机制是利用病毒载体, 如腺相关病毒 (adeno-associated viral vector, AAV) 或非病毒载体, 将正常基因递送至病变组织^[6]。AAV 是一种具有单链无包膜的 DNA 缺陷型小型病毒, 目前认为不会引起显著的人类疾病。AAV 的核心结构包含直径约 26 nm 的二十面体对称形态的蛋白衣壳和长度 4.7 kb 的单链 DNA 遗传物质两个主要组成部分。其遗传物质的两端分布着 100~600 bp 的反向末端重复序列 (inverted terminal repeat, ITR), 中间区段由 Rep 和 Cap 两大功能基因构成。ITR 在指导基因组复制和包装过程中发挥着重要作用; Rep 基因表达 4 种非结构调控蛋白, 在病毒基因组的整合过程、自我复制、基因表达调控及病毒颗粒组装等关键生物学过程中发挥核心作用; Cap 基因在组装激活因子的辅助下, 指导合成 3 种衣壳结构蛋白^[7-8]。这些结构单元按照 1:1:10 的精确比例组装成衣壳结构, 最终将病毒遗传物质包裹在二十面体蛋白外壳内^[7-8]。重组腺相关病毒载体 (rAAV) 采用最小化病毒基因组设计策略, 即仅保留 ITR 作为自主复制起点和包装信号, 剔除野生型病毒的结构基因 Rep、Cap 与非结构蛋白编码序列, 同时将治疗性转基因表达盒嵌入其中, 最终

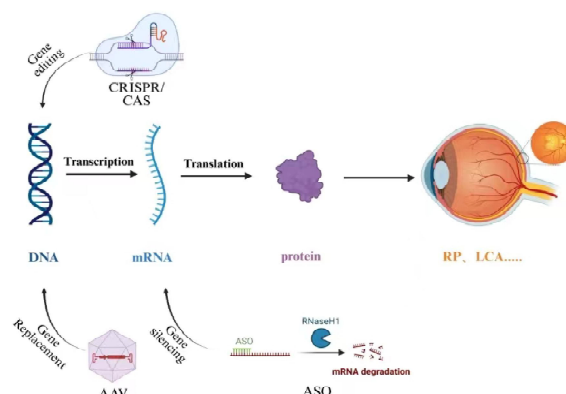


图 1 遗传性视网膜疾病基因治疗策略示意图

基金项目: 国家自然科学基金(82271114)

作者单位: 325000 浙江省温州,温州医科大学附属眼视光医院

通信作者: 池在龙,主任医师,教授,博士生导师。中国医师协会眼科医师分会基础研究与临床转化专业委员会副主任委员,中国研究型医院学会神经再生与组织器官修复专委会副主任委员。Email: zailong.chi@eye.ac.cn

实现靶向性基因递送^[9-10]。这种基因工程改造通过消除病毒蛋白表达潜能,显著降低了载体在体内递送时引发的免疫原性反应和细胞毒性效应,同时使病毒衣壳的转基因包装容量最大化^[9-10]。rAAV感染始于其衣壳蛋白与宿主细胞表面糖基化受体的特异性识别结合,以触发网格蛋白介导的内吞机制,促使病毒颗粒被摄入形成早期内体。在内体运输过程中,部分携带rAAV的内体因泛素化标记而经蛋白酶体途径降解;另一部分内体则随着腔内pH值降低,诱导衣壳蛋白VP1/VP2结构域发生构象重排。该结构改变介导病毒颗粒突破内体膜屏障,通过微管网络定向运输至细胞核周区域。在核孔复合体的协助下,rAAV完成脱壳过程释放其单链DNA基因组。该基因组在核内经宿主DNA聚合酶作用转化为转录活性双链形式,进而通过RNA聚合酶II系统转录生成mRNA^[9-10]。成熟mRNA经核孔主动转运至胞质后,通过核糖体翻译及翻译后加工形成具有生物活性的治疗性蛋白产物。

1.2 基因编辑(gene editing) 基因编辑是一种基于靶向DNA修饰的生物技术,其核心机制是通过核酸酶精准识别并切割特定DNA序列,诱导细胞产生双链断裂。随后,借助细胞自身的DNA修复机制,如容易产生插入/缺失突变的非同源末端连接(NHEJ),或需要模板指导的同源定向修复(HDR),实现目标基因的定向敲除、定点插入或序列修正的精准编辑过程^[11]。基因编辑工具的发展经历了三个标志性阶段:锌指核酸酶(zinc-finger nuclease, ZFN)首创的蛋白质-DNA识别模式、转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nuclease, TAL-EN)的模块化设计革新,以及最近开发的基于成簇规律间隔短回文重复序列系统(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/CRISPR相关蛋白9(CRISPR-associated protein 9, Cas9)的RNA引导型基因编辑系统^[11]。CRISPR-Cas系统是一种广泛存在于原核生物的适应性免疫机制,用于识别并降解外源遗传物质(如噬菌体或质粒),从而保护宿主免受病原体侵袭^[12-14]。该系统由三个部分组成:CRISPR RNA(crRNA)、反式激活crRNA(tracrRNA)和Cas9蛋白^[11]。三者组装形成了核糖核蛋白复合物(RNP)。crRNA与tracrRNA通过碱基

互补配对形成局部RNA双链嵌合分子,即单向导RNA(single-guide RNA, sgRNA)。sgRNA上游有1个18-20-nt间隔序列,与原始间隔区相邻基序(PAM)序列相邻的靶DNA互补。PAM是1个3-nt(NGG)序列,位于sgRNA靶位点的下游,在结合和Cas9介导的DNA切割中起着重要作用。在配对完成后,Cas蛋白则发挥核酸酶活性切割目标序列,从而阻止靶基因的表达^[11-16]。

1.3 基因沉默(gene silencing) 基因沉默是一种特异性抑制靶基因表达的生物技术,其核心原理在于干扰基因转录或翻译过程,从而沉默目标蛋白的合成。根据作用机制可分为转录水平沉默(如DNA甲基化修饰、组蛋白去乙酰化介导的表观遗传调控)和转录后水平沉默(如RNA干扰技术)^[17]。RNA干扰(RNA interference, RNAi)通过人工合成的小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA)与目标mRNA互补结合,激活RNA诱导沉默复合体(RISC),特异性切割降解靶mRNA,最终实现基因表达的精准抑制^[17]。此外,反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)也在IRD的治疗上取得了突破性的进展,ASO是短链合成核酸,通过碱基互补配对与目标RNA(如mRNA或pre-mRNA)结合,通过空间位阻或招募RNase H降解mRNA,阻止突变mRNA翻译为有害蛋白,从而调控基因表达。该技术已被广泛应用于遗传病的治疗研究,通过沉默显性负效应阻止有害蛋白的产生,挽救视网膜功能^[18]。

2 IRD 基因治疗应用研发现状

2.1 LCA LCA是一组在婴幼儿或儿童时期发病的IRD,主要表现为严重的早期视力丧失、眼球震颤、指压征和眼底改变^[19]。LCA在遗传和表型上均具有高度异质性。截至目前所鉴定的基因包括RPE65、CEP290、CRB1、GUCY2D和RDH12,占70%~80%^[19]。2017年Russell研究团队开展的一项III期随机对照试验(NCT00999609)中^[20],31例被确诊为RPE65相关遗传性视网膜营养不良的参与者(干预组21例,对照组10例)接受了voretigene neparvovec(Luxturna)视网膜下注射。结果显示,1年后干预组的平均双侧多亮度移动测试(MLMT)变化得分高于对照组($P < 0.05$)。干预组有13例(65%)参与者在最低光

照水平(1 lux)下通过了 MLMT 测试,而对照组中没有参与者通过。干预组的平均全视野刺激测试(FST)(白光)在 30 d 后显著提高,并在 1 年内保持稳定;而对照组没有明显变化。干预组的最佳矫正视力(BCVA)(使用 Holladay 和 Lange 两种评分标准)1 年内有所改善,但差异不显著。干预组的 BCVA 改善(使用 Lange 评分标准)显著优于对照组($P < 0.05$)。临床试验结果也促使了 2017 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准全球首款眼科基因治疗药物 Luxturna 的上市,为 IRD 的精准治疗奠定了革命性范式^[21]。CRISPR-Cas9 策略也在此病的治疗中表现出了巨大的潜力,2024 年开展的一项临床试验(NCT03872479)中,14 例诊断为 CEP290 基因相关 LCA 患者接受了 EDIT-101 基因编辑治疗。结果显示,6 例(43%)FST 红色光敏感度显著提升,4 例(29%)BCVA 提升 ≥ 0.3 logMAR^[22]。近 5 年,已完成或正在进行的针对 LCA 的基因治疗临床试验情况见表 1。

2.2 RP RP 是最为常见的 IRD,其主要表现为夜盲、视野缩小、眼底视盘蜡黄、视网膜骨细胞样色素沉着等。RP 遗传方式包括常染色体显性遗传(AD, 15%~25%)、常染色体隐性遗传(AR, 5%~20%)、X 连锁隐性遗传(XL, 5%~15%)和散发病例(40%~50%)^[23]。RP 的致病基因呈现显著异质性,目前已鉴定出 100 多个在 RP 相关的各种不同病理过程中起作用的致病基因^[23]。2024 年 Kvant 研究团队开展

的一项 I / II 期临床试验(NCT03374657)中^[24],12 例诊断为双等位 RLBP1 突变导致的 RP 患者接受了 AAV8-RLBP1 载体视网膜下注射(4 个剂量组,C1~C4,每组 3 例。C1 为 5×10^9 vg/眼;C2 为 1×10^{10} vg/眼;C3 为 3×10^{10} vg/眼;C4 为 1×10^{11} vg/眼)。结果显示,所有剂量组治疗可改善暗适应恢复和对低亮度视力的适应,并消退解剖疾病表型。此外,使用反义寡核苷酸(ASO)治疗 RHO 相关的 RP 也显示出有希望的初步结果,视网膜下注射 QR-1123(NCT04123626)能有效减少突变视紫红质蛋白的表达,并保护视网膜功能^[25]。针对 RP 基因治疗正在进行的临床试验见表 2。

2.3 LHON LHON 是一种罕见的母系遗传性线粒体疾病,临床特征表现为由视网膜神经节细胞(RGCs)进行性退行性病变引发的严重连续性双侧视力丧失^[26]。该疾病主要由线粒体 DNA(mtDNA)的 3 种原发性致病性点突变驱动,包括位于 MT-ND1 基因的 m.3460G>A(占全球病例 10%~15%)、MT-ND4 基因的 m.11778G>A(占 50%~70%)以及 MT-ND6 基因的 m.14484T>C(占 10%~15%)。这 3 种突变通过破坏线粒体呼吸链复合物 I 的功能,导致能量代谢障碍及氧化应激损伤,共同构成了全球范围内约 90% 的 LHON 病例的遗传学基础。最近有研究观察了 55 例 MT-ND4 突变 LHON 患者接受 Lenadogene Nolparvovec 治疗的 5 年疗效与安全性(NCT03406104)^[26-27]。

表 1 Leber 先天性黑矇基因治疗临床试验

NCT 编号	治疗策略	目的基因	药物	临床阶段	发起人
06891443	基因沉默	CEP290	Sepofarsen(QR-110)	III	Laboratoires Thea
03913130	基因沉默	CEP290	Sepofarsen(QR-110)	I / II	Laboratoires Thea
03140969	基因沉默	CEP290	Sepofarsen(QR-110)	I / II	Laboratoires Thea
03872479	基因编辑	CEP290	EDIT-101	I / II	Editas Medicine
05906953	基因替换	RPE65	HG004	I / II	Huida Gene Therapeutics
03920007	基因替换	GUCY2D	ATSN-101	I / II	Atsena Therapeutics

表 2 视网膜色素变性基因治疗临床试验

NCT 编号	治疗策略	目的基因	药物	临床阶段	发起人
06388200	基因替换	RHO	OCU400-301	III	Ocugen
05926583	基因替换	RPGR	AAV5-hRKp.RPGR	III	Janssen Pharmaceutical K.K.
05158296	基因沉默	USH2A	Ultevursen(QR-421a)	II / III	Laboratoires Thea
05176717	基因沉默	USH2A	Ultevursen(QR-421a)	II / III	Laboratoires Thea
06852963	基因沉默	PRPF31	VP-001	I / II	PYC Therapeutics
06455826	基因沉默	PRPF31	VP-001	I	PYC Therapeutics
05203939	基因替换	NR2E3、RHO	OCU400	I / II	Ocugen
06291935	基因替换	CNGA1	VG901	I	ViGeneron GmbH
05748873	基因替换	RHO、PDE6A 或 PDE6B	SPVN06	I / II	SparingVision

结果显示,治疗眼与假注射眼 5 年时 BCVA 分别改善+4 行(+22 字母)和+4 行(+20 字母),差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示基因疗法可能通过视神经交叉或全身效应作用于对侧眼,亦或存在自然恢复;同时,Lenadogene Nolpharvovec 未表现出严重的不良反应,为目前缺乏有效疗法的 LHON 提供了重要治疗选择。针对 LHON 正在进行的临床试验见表 3。

2.4 X 连锁视网膜劈裂症(XLRS) XLRS 是一种由性染色体隐性遗传的视网膜疾病,主要影响男性患儿,女性携带者通常无症状或症状轻微^[28]。临床表现为早期的视力下降、视网膜劈裂、特征性“轮辐样”囊样改变及潜在的玻璃体出血等并发症。其致病基因为 RS1 基因,RS1 基因编码视网膜劈裂蛋白(Retinoschisin),该蛋白对维持视网膜细胞间黏附和结构完整性至关重要。最新研究^[29]表明,AAV2/4-RS1 有助于改善视网膜裂蛋白敲除(Rs1-KO)小鼠模型中的视网膜功能,增加小鼠视网膜中的 RS1 蛋白表达。目前针对 RS1 基因正在进行的临床试验见表 4。

2.5 STGD STGD 是最常见的青少年黄斑营养不良症,主要由 ABCA4 等基因变异引起^[30]。通常在儿童及青少年期发病,临床表现为中央视力下降、中心暗点、视物变形、黄斑区特征样“牛眼”样萎缩。ABCA4 基因全长约 6.8 kb(cDNA),远超 AAV 载体包装容量,传统 AAV 递送难以实现^[31-32]。研究人员

已采取了多种方法来解决 STGD 引起的视力丧失问题,基于 CRISPR 的基因编辑策略显示出了巨大的潜力。针对 ABCA4、ELOVL4、PROM1 等基因的多个临床试验正在进行(表 5)。

3 总结与展望

基因治疗技术的革命性进展给 IRD 的研究与临床治疗带来了希望。IRD 的基因治疗已从基础研究迈向临床转化,通过基因疗法可有效延缓甚至逆转疾病进展。通过基因编辑技术对特定致病基因进行定向敲除或外源序列插入,可精准构建视网膜疾病体外/体内模型,为揭示疾病的分子病理机制及明确基因变异与特定眼部表型的关联提供了参考。但是,目前基因治疗还存在着种种挑战与限制,包括 AAV 载体的容量限制、多基因突变、免疫反应、预测有效靶点、长期安全性、递送效率及脱靶风险等。因此,开发更加安全和高效的基因药物递送载体、多基因联合治疗可能是未来基因治疗的发展方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] GALVIN O, CHI G, BRADY L, et al. The impact of inherited retinal diseases in the republic of Ireland (ROI) and the United Kingdom (UK) from a cost-of-illness perspective[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 707-719.

[2] GONG J, CHEUNG S, FASSO-OPIE A, et al. The impact of inherited retinal diseases in the United States of America (US) and Canada from a cost-of-illness perspective[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15:

表 3 Leber 遗传性视神经病变基因治疗临床试验

NCT 编号	治疗策略	目的基因	药物	临床阶段	发起人
03406104	基因替换	ND4	GS010	III	GenSight Biologics
03293524	基因替换	ND4	GS010	III	GenSight Biologics
05820152	基因替换	ND1	NFS-02	I / II	Neurophth Therapeutics
05293626	基因替换	ND4	NR082	I / II	Neurophth Therapeutics
02161380	基因替换	ND4	scAAV2-P1ND4v2	I	Byron Lam

表 4 RS 基因治疗临床试验

NCT 编号	治疗策略	目的基因	药物	临床阶段	发起人
06345898	基因替换	RS1	JWK002	I	四川大学华西医院
06289452	基因替换	RS1	IVB102	I	InnoVec Biotherapeutics
05878860	基因替换	RS1	ATSN-201	I / II	Atsena Therapeutics

表 5 Stargardt's 病基因治疗临床试验

NCT 编号	治疗策略	目的基因	药物	临床阶段	发起人
06467344	基因编辑	ABCA4	ACDN-01	I / II	Ascidian Therapeutics
06300476	基因替换	ABCA4	JWK006	I / II	四川大学华西医院
05956626	基因替换	ABCA4	OCU410ST	I / II	Ocugen
05417126	基因替换	ABCA4、ELOVL4、PROM1	vMCO-010	II	Nanoscope Therapeutics

- 2855-2866.
- [3] FENNER B J, TAN T N, BARATHI A V, et al. Gene-based therapeutics for inherited retinal diseases[J]. *Front Genet*, 2022, 12: 794805.
- [4] HANANY M, RIVOLTA C, SHARON D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(5): 2710-2716.
- [5] JEAN B. Taking stock of retinal gene therapy: Looking back and moving forward[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1076-1094.
- [6] WANG Y H, RAJALA A, CAO B R, et al. Cell-specific promoters enable lipid-based nanoparticles to deliver genes to specific cells of the retina in vivo[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1514-1527.
- [7] SONNTAG F, SCHMIDT K, KLEINSCHMIDT J A. A viral assembly factor promotes AAV2 capsid formation in the nucleolus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(22): 10220-10225.
- [8] SONNTAG F, KOTHEER K, SCHMIDT K, et al. The assembly-activating protein promotes capsid assembly of different adeno-associated virus serotypes[J]. *J Virol*, 2011, 85(23): 12686-12697.
- [9] WANG D, TAI P W L, GAO G P. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 358-378.
- [10] HE X Y, FU Y D, MA L, et al. AAV for gene therapy in ocular diseases: Progress and prospects[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 291.
- [11] MANGHWAR H, LINDSEY K, ZHANG X L, et al. CRISPR/Cas system: Recent advances and future prospects for genome editing[J]. *Trends Plant Sci*, 2019, 24(12): 1102-1125.
- [12] AMITAI G, SOREK R. CRISPR-Cas adaptation: Insights into the mechanism of action[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(2): 67-76.
- [13] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816-821.
- [14] GASIUNAS G, BARRANGOU R, HORVATH P, et al. Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(39): E2579-E2586.
- [15] MA Y W, ZHANG L F, HUANG X X. Genome modification by CRISPR/Cas9[J]. *FEBS J*, 2014, 281(23): 5186-5193.
- [16] DEVEAU H, GARNEAU J E, MOINEAU S. CRISPR/Cas system and its role in phage-bacteria interactions[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64: 475-493.
- [17] SETTEN R L, ROSSI J J, HAN S P. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6): 421-446.
- [18] KIM J, HU C G, EL ACHKAR C M, et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1644-1652.
- [19] GEORGIU M, ROBSON A G, FUJINAMI K, et al. Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 100: 101244.
- [20] RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN J A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 849-860.
- [21] MIRALDI UTZ V, COUSSA R G, ANTAKI F, et al. Gene therapy for RPE65-related retinal disease[J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(6): 671-677.
- [22] PIERCE E A, ALEMAN T S, JAYASUNDERA K T, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(21): 1972-1984.
- [23] DIAS M F, JOO K, KEMP J A, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 63: 107-131.
- [24] KVANTA A, RANGASWAMY N, HOLOPIGIAN K, et al. Interim safety and efficacy of gene therapy for RLBP1-associated retinal dystrophy: A phase 1/2 trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7438.
- [25] DAICH VARELA M, GEORGIADIS A, MICHAELIDES M. Genetic treatment for autosomal dominant inherited retinal dystrophies: Approaches, challenges and targeted genotypes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(9): 1223-1230.
- [26] CHEN B S, NEWMAN N J. Clinical trials in Leber hereditary optic neuropathy: Outcomes and opportunities[J]. *Curr Opin Neurol*, 2025, 38(1): 79-86.
- [27] YU-WAI-MAN P, NEWMAN N J, BIOUSSE V, et al. Five-year outcomes of lenadogene nolpharvovec gene therapy in leber hereditary optic neuropathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2025, 143(2): 99-108.
- [28] KU C A, WEI L W, SIEVING P A. X-linked retinoschisis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2023, 13(9): a041288.
- [29] SCRUGGS B A, BHATTARAI S, HELMS M, et al. AAV2/4-RS1 gene therapy in the retinoschisis knockout mouse model of X-linked retinoschisis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0276298.
- [30] CREMERS F P M, LEE W, COLLIN R W J, et al. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79: 100861.
- [31] PIOTTER E, MCCLEMENTS M E, MACLAREN R E. Therapy approaches for stargardt disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1179.
- [32] GRIEGER J C, SAMULSKI R J. Packaging capacity of adeno-associated virus serotypes: Impact of larger genomes on infectivity and postentry steps[J]. *J Virol*, 2005, 79(15): 9933-9944.

收稿日期:2025-04-08

(本文编辑:孙海儿)