中山大学 中山眼科中心 ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

全文收录于 Lighthouse Scholar

眼科学报

官网：journal.gzzoc.org.cn



doi: 10.12419/25082504
View this article at: https://doi.org/10.12419/25082504

• 综 述 •

ABCA4 基因相关视网膜疾病的研究进展

张学谦[1] 综述，陈 鸣[2] 审校

(1. 成都中医药大学眼科学院，成都 610603；2. 成都市第一人民医院/成都市中西医结合医院眼科, 成都 610016)

文章亮点

1. 关键发现

• 系统综述了 ABCA4 基因结构与功能、遗传特征及相关视网膜疾病的临床表现，阐明了 ABCA4 基因突变通过脂褐素代谢异常介导视网膜色素上皮及光感受器损伤的关键机制，并总结了当前主要治疗策略的研究进展。

2. 已知与发现

• 已知 ABCA4 基因突变与多种遗传性视网膜变性密切相关，且具有显著遗传与表型异质性。

• 本文从基因变异类型、基因型-表型相关性及变异分类等方面对其遗传学特征进行系统归纳，并对主要相关疾病的临床特征及治疗进展进行综合分析。

3. 意义与改变

• 有助于深化对 ABCA4 相关视网膜疾病发病机制及临床异质性的认识。

• 为遗传学诊断、分型及新型治疗策略的研究与转化提供参考依据。

[摘　要]　ABCA4 基因相关视网膜疾病是由 ABCA4 基因突变引发的单基因遗传性视网膜疾病，临床主要影响视网膜色素上皮和光感受器，导致视网膜功能障碍，最终可致视力受损。ABCA4 基因编码光感受器相关 Rim 蛋白，在光感受器外节膜盘代谢中起到重要作用，一旦 ABCA4 基因突变，发生蛋白功能受损，可导致多种视网膜变性。虽然对 ABCA4 基因的研究由来已久，但其确切的变异基因尚未完全评估分类。ABCA4 基因遗传广泛，基因变异复杂，往往涉及遗传异质性、基因变异性、基因型和表型相关性以及变异分类等多方面，影响着基因致病的严重程度。常见的疾病主要包括 Stargardt 病、视锥视杆细胞营养不良和视网膜色素变性等，尽管这些疾病遗传模式、基因位点和临床症状表现各异，但都以光感受器功能障碍和死亡为共同特征，以不同程度的视力丧失为结局。在治疗上，此类疾病尚无完全治愈的手段或有效治疗方法，基因治疗和干细胞治疗是目前在研的主要治疗方式，药物治疗短期干预未表现出明显治疗效果。本文综述了 ABCA4 基因相关视网膜疾病中 ABCA4 基因结构与功能、基因遗传特征、相关疾病临床特征及主要治疗方式，以提高对 ABCA4 基因相关视网膜病的认识。

[关键词]　ABCA4 基因；遗传性视网膜疾病；基因型-表型相关性；基因治疗；Stargardt 病

收稿日期(Received): 2025-09-16; **修订日期(Revised):** 2025-12-16; **接收日期(Accepted):** 2026-01-26

通信作者(Corresponding author): 陈鸣，Email：923613616@qq.com

作者贡献声明: 1) 构思设计：张学谦；2) 行政支持：张学谦；3) 提供研究材料：张学谦；4) 数据收集与汇总：张学谦；5) 数据分析与解读：张学谦；6) 稿件撰写：所有作者；7) 稿件最终修订与同意：所有作者

Contributions: Conception and design: ZHANG Xueqian; Administrative support: ZHANG Xueqian; Provision of study materials: ZHANG Xueqian; Collection and assembly of data: ZHANG Xueqian; Data analysis and interpretation: ZHANG Xueqian; Manuscript writing: Both authors; Final approval of manuscript: Both authors

电子全文

[中图分类号]　R774.1，R394　　[文献标志码]　A

引用本文: 张学谦, 陈鸣. ABCA4 基因相关视网膜疾病的研究进展[J]. 眼科学报, 2026, 41(7): 600-612. DOI: 10.12419/25082504.

Recent advances in ABCA4-associated retinopathy research

ZHANG Xueqian[1], CHEN Ming[2]

(1. Eye School of Chengdu University of TCM, Chengdu 610603, China; 2. Chengdu First People's Hospital, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610016, China)

Abstract　ABCA4-associated retinopathy is a monogenic inherited retinal disease caused by mutations in the ABCA4 gene. It primarily affects the retinal pigment epithelium and photoreceptors, leading to retinal dysfunction and progressive vision loss. The ABCA4 gene encodes the photoreceptor-specific Rim protein, which plays a crucial role in the metabolism of photoreceptor outer segment disc membranes. Pathogenic ABCA4 variants impair this protein's function, triggering various forms of retinal degeneration. Despite decades of research, comprehensive classification and pathogenic assessment of ABCA4 variants remain incomplete. The gene exhibits high allelic diversity, and its clinical impact is shaped by genetic heterogeneity, allelic variability, genotype-phenotype correlations, and ongoing challenges in variant interpretation. Collectively, these factors underlie the broad spectrum of disease severity. Common phenotypes include Stargardt disease, cone-rod dystrophy, and retinitis pigmentosa. Although these conditions differ in inheritance patterns, genetic loci, and clinical manifestations, these conditions share a common pathophysiology involving photoreceptor dysfunction and cell death, ultimately resulting in varying degrees of vision loss. Currently, there is no complete cure or effective treatment for these conditions. Gene therapy and stem cell therapy are the primary investigational approaches, while drug therapies have not demonstrated significant efficacy in short-term interventions. This review explores the structure and function of the ABCA4 gene, its genetic characteristics, the clinical features of associated retinal diseases, and primary treatment approaches, with the aim of enhancing understanding of ABCA4-associated retinopathy.

Keywords　ABCA4 gene; inherited retinal diseases; genotype-phenotype correlation; gene therapy; Stargardt disease

Cite this article as: ZHANG Xueqian, CHEN Ming. Recent advances in ABCA4-associated retinopathy research[J]. Yan Ke Xue Bao, 2026, 41(7): 600-612. DOI: 10.12419/25082504.

ABCA4 基因相关视网膜疾病是一类罕见的单基因遗传性视网膜疾病，表现为视力障碍，最终可致失明。基因遗传主要具有遗传异质性、变异复杂性和致病严重性的特征。而基因表现的高度异质性，主要体现在细胞类型、组织受累、疾病发作、严重程度和进展方面[1]。常见疾病主要包括 Stargardt 病 (Stargardt disease, STGD)、视锥视杆细胞营养不良 (cone-rod dystrophy, CRD) 和视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 等。尽管临床表现差异较大，但最终都可导致不同程度视力障碍。本文就 ABCA4 基因结构与功能、基因遗传特征、相关疾病临床特征及治疗方式进行综述，旨在提高 ABCA4 基因相关视网膜疾病的认识水平。

1 ABCA4 基因结构与功能

ABCA4 基因定位于 1 号染色体 p22.1 上，含有 50 个外显子，开放阅读区长 6 819 碱基对[2]，它编码具有 2 273 个氨基酸、分子量约 250 kDa 的 ABCA4 蛋白。ABCA4 基因特异性的表达在脊椎动物视网膜光感受器中。目前广泛认为，ABCA4 蛋白属于 ATP 结合盒转运蛋白，在视杆细胞和视锥外节盘缘表达，与 Rim 蛋白相关[3]，它可以通过 ATP 结合和水解产生的能量将 N-亚视黄基-磷脂酰乙醇胺转运至光感受器细胞质中，发挥翻转酶的作用，去除视网膜衍生物及毒性代谢产物。当 ABCA4 的基因突变引发蛋白转运功能异常时，N-亚视黄基-磷脂酰乙醇胺聚集在光感受器外节导致膜盘被视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 吞噬后无法被降解，造成不可代谢的产物如 N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺 (photo-toxin *N*-retinylidene-*N*-retinyl ethanolamine bisretinoid, A2E)，A2E 在 RPE 积累形成脂褐素，从而导致 RPE 和光感受器的功能障碍和死亡，最终发生视网膜病变，引发视力下降甚至失明。

2 ABCA4 基因相关视网膜疾病基因遗传特征

ABCA4 基因相关视网膜疾病遗传变异往往非常复杂，涉及遗传异质性、基因变异性、基因型-表型相关性、变异分类等多方面，影响着分子遗传的诊断和治疗。

2.1 遗传模式与异质性

ABCA4 基因是遗传性视网膜病变 (inherited retinal dystrophies, IRD) 最常见的突变基因，其遗传异质性体现在 IRD 可以遵循不同的遗传模式，包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X 连锁、线粒体模式和其他一些不太常见的遗传，例如二基因遗传；其具有较高的家族间和家族内变异性、可变表达和可变外显率[4]，这导致个体之间疾病发病、严重程度和进展的差异。STGD 遗传模式为常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传及 X 染色体隐性遗传。RP 多为单个基因突变，遗传模式为常染色体显性遗传 RP、常染色体隐性 RP 和 X 连锁 RP，前 3 种占比分别为 15% ~ 25%、5% ~ 20%、10% ~ 15%，而在其他 40% ~ 50% 的情况下，无法检测到遗传模式 (散发性 RP)[5]。ABCA4 可导致 30% ~60% 的常染色体隐性 CRD，而许多已报道的常染色体显性 CRD 病例由致病基因 GUCY2D 引起，还有约 2/3 的 X 连锁 RP 和百分比不确定的 X 连锁 CRD 由致病基因 RPGR 导致[6]。而疾病的外显率可变性较强，这意味着一些携带疾病相关等位基因的个体可能不会出现临床症状，或者可能有非常轻微或迟发的表现[7]。通常性别和不相关位点的变异 (例如 PRPH2 和 ROM1) 也可能改变疾病的外显率[8]。

2.2 基因变异的类型与分布

ABCA4 基因变异形式多样，主要涉及基因编码区 (约 10%) 的双等位基因单核苷酸变异 (single nucleotide variants, SNVs) 或影响剪接的内含子变异[8-9]，约 1% 是结构变异 (structural variants, SVs)，涉及基因组区域的缺失或重复[8-10]，统称为拷贝数变异 (copy number variants, CNVs)，即对应基因组序列的拷贝数发生变化。其他类型的结构变异包括倒位、插入和易位[9]。除此之外，ABCA4 基因还受环境和种族的复杂影响。在不同的地理位置上表现为不同的变异基因，见表 1。近期一项针对 IRD 的队列研究显示，ABCA4 基因存在于所有种族之中，但是常见的 ABCA4：c.5882G>A, p.(Gly1961Glu) 变体见于 15.9% 的白种人和 25.8% 的非白种人，并且 p.(Asn1868Ile) 等位基因仅在白种人中发现，非白种人中最常见的变异是 c.5761G>A, p.(Val1921Met) [11]。这表明不同地理位置和种族中高发疾病的变异位点常常是不同的。

2.3 基因型-表型相关性

ABCA4 基因相关视网膜疾病具有广泛的临床异质性，此种异质性通常与基因型-表型的相关性关系密切。ABCA4 基因突变导致了一组常染色体隐性遗传视网膜疾病，是 STGD1 的致病原因。此后研究发现的 STGD3 和 STGD4 表现为类似 STGD1 即表型相似但遗传为常染色体显性的疾病，通常指“Stargardt 样”疾病[18]。表型则指其余表现出 STGD1 相似临床症状而由其他基因变异引起的视网膜疾病[19]，如 PRPH2 突变导致的黄斑营养不良[3]。虽然 ABCA4 基因相关视网膜疾病具有一定的异质性，但是综合类似的临床表现可为该类疾

表 1　ABCA4 基因相关视网膜疾病中 ABCA4 基因最常见变体

Table 1　The most common variants of the ABCA4 gene in ABCA4 -associated retinopathy

国家	ABCA4基因最常见变体	参考文献
英国	c.5882G>A, p.(Gly1961Glu)	Lin S et al.[12]
美国	c.2588G > C, p.(Gly863Ala)	Demas N et al.[13]
意大利	c.5882G>A, p.(Gly1961Glu)	Karali M et al.[1]
波兰	c.3113C>T, p.(Ala1038Val)；c.1622T>C, p.(Leu541Pro)	Matczyńska E et al. [14]
阿根廷	c.5882 G > A, p.(Gly1961Glu)	Schlottmann PG et al. [15]
葡萄牙	c.1804C>T, p.(Arg602Trp)	Marta A et al.[16]
土耳其	c.52C > T, p.(Arg18Trp) ;c.5882G > A, p.(Gly1961Glu)	Ozguc Caliskan B et al.[17]

病的诊断作出提示，即黄斑病变、眼底斑点和晚期视盘异常[19]。例外的是牛眼黄斑病 (bull's eye maculopathy, BEM)，多由 5882G>A, p. (G1961E) 变体导致[20]，临床症状表现为中央黄斑的环形局限性萎缩。该症状通常发生在上述眼底改变之前[19]，使得疾病具有一定的诊断难度。

ABCA4 基因型与表型的复杂相关性，不仅体现在不同基因的突变和多个相似的表型，还表现在表型之间的可能重叠、表型异类而基因同一，以及基因型对表型进展的影响。一个基因的不同突变会导致不同的表型，不同基因的突变会导致非常相似的表型，而且这些表型可能会随着疾病的进展而改变[21]。一项意大利关于基因型-表型相关性的队列研究，对 71 名受 ABCA4 基因相关视网膜病变的患者进行测定，结果显示基因型与萎缩性病变的大小、黄斑体积及其随访过程中的进展率存在显著关联[8]。此外，ABCA4 基因型与表型的相关性和致病严重程度同样存在联系。早期研究中，ABCA4 蛋白残余活性越高，表型严重程度越重。现在越来越多的证据表明，发病与 ABCA4 变异的严重程度相关。在变异分类中，通常认为错义变异与较轻的表型有关[8]，而同义变异的 c.768G>T p. (Leu257Valfs*17) 变体则表现出严重的表型[22]。在遗传模式上，则表现出病变程度的异质性，如 X 连锁遗传型的 RP 症状最严重，预后也最差[23]，而常染色体显性遗传型的 RP 表现较轻。在发病年龄上，则表现为轻重不一的表型，如儿童发病 STGD1 与更有害的基因变异相关[24]，主要包括双等位基因无意义变异，相较于成人发病或晚发的保留中央凹的 STGD1 病变程度更重。Burke 等[25]的研究发现 c.5882G>A, p. (Gly1961Glu) 等位基因在年轻患者表现为较轻的表型。ABCA4 基因相关视网膜疾病中基因和表型的变异性、其他基因引起的表型相似性以及基因型-表型的致病性是该病在研究和临床诊断上棘手的原因。

2.4　变异分类

变异分类是一种基于基因组技术对临床基因检测数据进行收集和变异评估的过程，而变异重新分类是随时间进行变异的致病性重新分类的过程[26]。基因致病性分类标准通常来自美国医学遗传学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 和分子病理学协会 (Association for Molecular Pathology, AMP)，其将基因检测中发现的遗传变异大致分为良性、可能是良性、不确定意义、可能致病性和致病性的变异[10]。ABCA4 致病性变异范围广泛，迄今为止已报告了 2 200 多种致病性变异[9]，但是仍有许多变异被归类为

不确定的变异 (variants of uncertain significance, VUS)，并且随着变异重新分类，既往被认为是良性的同义变异和低型变异也可导致 IRD[27]。另外，尽管变异分类定义等位基因频率>5% 通常为良性变异[10]，但在 STGD 中发现了具有较高等位基因频率的轻度 ABCA4 变异[28]，而某些看似有害的等位基因 (如插入缺失变异) 有时并未导致完全功能丧失[19]。一项墨西哥地区的研究通过对 211 例 ABCA4 基因相关视网膜疾病患者进行基因检测，发现了 22 个新的致病变异[29]，进一步完善了单基因的基因谱系，这表明 ABCA4 的变异分类需要不断地根据大规模基因检测和动物模型进行更新。

3 ABCA4 基因相关视网膜疾病临床特征

3.1 Stargardt 病临床特征

STGD 是最常见的遗传性视网膜疾病[30]，最初被描述为黄斑营养不良，是青少年黄斑营养不良的最常见原因。其发病年龄和进展速度差异大，通常发病年龄越大，视力预后越好[31]。STGD 患病率为 1/10 000~1/8 000[32]。最初，STGD1 被发现是由 ABCA4 基因突变导致的常染色体隐性遗传视网膜疾病，其特征为眼底斑点和黄斑萎缩[18]。1994 年，研究发现位于第 6 号染色体 q 上的一种显性遗传黄斑营养不良表现出类似 STGD1 的表型，将其定义为“Stargardt 样”病[33]，主要包括 STGD2-4。STGD2 最初被发现在 13q34 染色体[34]，后来证实是由 ELOVL4 基因突变引起[18]，同 STGD3。STGD3 是 ELOVL4 基因突变导致的常染色体显性 Stargardt 样黄斑营养不良[35]，患有 STGD3 患者在年轻时就会出现中心视力丧失，临床症状除了早发表现还伴有色素异常和黄斑区内的斑点[36]。STGD4 是另一种常染色体显性 Stargardt 样黄斑营养不良。1999 年被鉴定为与 PROM1 基因突变相关，其中常见突变为 p.R373C[37]。STGD4 可能具有与 STGD1 和 STGD3 相似的眼部表型[35]，表现为眼底的斑点的存在，主要包括视锥视杆细胞营养不良、黄斑营养不良、视网膜色素变性等疾病[18]。

STGD 通常表现为进行性双侧中心视力丧失，通常始于生命的第 10 年或第 20 年。常见临床症状还包括色觉异常、畏光及暗适应能力下降。典型眼底特征表现为围绕黄斑中心凹及中心凹旁区域的黄白色斑点，周边可有或无分布，眼底呈现典型青铜状改变或牛眼状外观。STGD 患者脂褐素以超过正常人眼 7 倍的积累量存在于视网膜色素上皮中，因此视网膜的黄色斑点为眼底特征性改变。其眼底自发荧光表现为新发斑点的高自发荧光，存在较久的斑点随时间推移可转向弱荧光。FFA 显示约 80% 患者可出现“脉络膜淹没征”[38]。见图 1。



图 1 一例 STGD 患者双眼多模式影像表现

Figure 1 Multimodal imaging findings in both eyes of a patient with STGD

STGD 双眼多模式影像表现包括激光扫描检验镜 (A, B) 和 FFA(C, D)。双眼 FFA：在 FFA 可以观察到双眼黄斑区视网膜下暗区，右眼随造影时间延长，暗区内可见粟米样弱荧光。所有影像均上方为右眼像，下方为左眼像。影像图片来自成都市中西医结合医院。

Bilateral multimodal imaging studies, including (A, B) scanning laser ophthalmoscopy (SLO) and (C, D) fundus fluorescein angiography, were performed. Bilateral subretinal hypofluorescence areas were visible in the macular regions on FFA. In the right eye, with prolonged angiography time, a weak, millet-like fluorescence was discernible within the hypofluorescent area. All images show the right eye above and the left eye below. Image source: Chengdu Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital.

3.2 视锥视杆细胞营养不良临床特征

CRD 属于色素性视网膜病变，由原发性锥体受累，有时锥体和杆体同时丧失导致。CRD 全球患病率为 1∶4 000[39]。ABCA4 基因变异约占常染

色体隐性 cone 营养不良 (cone dystrophy, COD)/视锥视杆细胞营养不良 (cone-rod dystrophy, CRD) 病例的 60%~65% [40]，其他与 COD/CRD 相关的变异基因主要包括 GUCA1A、GUCY2D、PRPH2 等[24]。临床症状通常发生在儿童期或成年早期，伴有中央盲点和色觉缺陷[41]，随后是周边视力的逐渐丧失和夜盲。眼底镜检查初期可能显示正常眼底或轻微视网膜异常 (如中央凹反射丧失)，而后期疾病则出现外周退行性变化[42]。多数患者在后极部发现黄斑萎缩和黄白色斑点[31]。光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 则显示中央黄斑部视网膜外层结构的缺失[43]。视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 显示 a、b 波的振幅急剧降低[40]，视觉表现主要涉及明视反应，即影响视锥细胞，但在疾病晚期通常累及暗适应能力，临床表现为夜间视力下降。CRD 的诊断基于临床病史、眼底检查、OCT 和视网膜电图。

3.3　视网膜色素变性临床特征

RP 是由感光细胞死亡和视网膜色素上皮萎缩引起的一种遗传异质性视网膜病变[44]。在全世界每 5 000 人中约有 1 人患病[45]。目前已知至少有 50 个 RP 相关的致病基因[46]，如 ABCA4、RHO、PRPF31、RPE65、USH2A 和 NR2E3 等[47]，其中由 ABCA4 突变引起的 RP(杆状锥体型) 常表现出严重的临床表现型。最近，Vanita 等[48]通过对 RP 患者进行基因测序，将 RP 位点定位在 1p22.1 染色体上，发现 ABCA4 内含子变异同样可导致 RP 患者表现出典型病变，如夜盲、视野受限、视力逐渐减弱等。临床上，RP 首发症状为夜盲，可出现周边视野缺损，最后导致中心视力丧失。其视力丧失一般表现为双眼无痛性渐进性视力下降。RP 的典型眼底三联征是视网膜骨针样色素沉着、血管狭窄和视盘蜡黄[49]。此外，还包括黄斑水肿、玻璃体炎症、视网膜动脉减弱、后囊下白内障等眼底表现[50]。OCT 典型变化是视网膜外层变薄，首先影响嵌合体带、然后是椭圆体带，最后是外核层。RP 视野的典型进展为中周部暗点发展成环形暗点。RP 患者的 ERG 显示 a 波和 b 波振幅均降低，达到峰值的时间延长[39]。FFA 则表现为视网膜色素上皮色素脱失、增殖呈椒盐状荧光，伴有骨细胞样色素遮蔽荧光，萎缩区内可透见脉络膜大血管，萎缩区边缘呈现透见荧光。见图 2 和表 2。

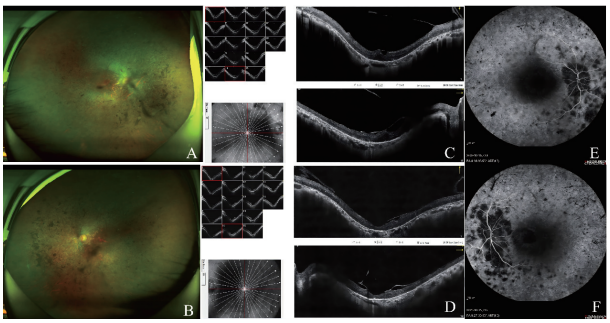


图 2　一例 RP 患者双眼多模式影像表现

Figure 2　Multimodal imaging findings in both eyes of a patient with RP

(A, B) 双眼 SLO：周边视网膜广泛色素沉着，视网膜萎缩。(C, D) 双眼 OCT：黄斑区结构异常。(E, F) 双眼早期 FFA：双眼视网膜血管变细，全视网膜可见大量不规则色素遮蔽荧光，其周背景荧光增强。所有影像均上方为右眼像，下方为左眼像。影像图片来自成都市中西医结合医院。

(A, B) Bilateral SLO: Extensive peripheral retinal pigment deposition with retinal atrophy. (C, D) Bilateral OCT: Structural abnormalities in the macular region. (E, F) Bilateral early-phase FFA: Bilateral retinal vascular narrowing with extensive irregular pigment-obscured fluorescence throughout the retina, accompanied by enhanced peripheral background fluorescence. All images show the right eye above and the left eye below. Image source: Chengdu Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital.

4　ABCA4 基因突变相关视网膜疾病治疗研究

目前，ABCA4 基因相关视网膜疾病尚无治愈的方法或有效治疗方法。基因治疗和干细胞疗法是目前正在研究的方法，药物治疗短期干预并未表现明显治疗效果。

4.1　基因治疗

基因治疗通过同一基因的功能替换或基因编辑来纠正功能失调的基因，以实现遗传性视网膜疾病的治疗。基因递送主要采取病毒载体，如腺相关病毒载体、慢病毒载体，以及非病毒载体，如纳米颗粒、反义寡核氨酸、碱基编辑器等载体，将基因高效递送至目标细胞，旨在恢复或重建突变基因的正常功能。病毒载体较后者通常具有较高的转导效率，但基因载量十分有限，研究方向

表 2 Stargardt 病、视锥视杆细胞营养不良和视网膜色素变性的特征比较

Table 2 Comparative characterization of Stargardt disease, cone-rod dystrophy, and retinitis pigmentosa

ABCA4基因相关视网膜疾病	患病率	主要遗传方式	症状	体征	专科检查
Stargardt病	1/8 000~1/10 000	常染色体隐性遗传	双眼进行性中心视力丧失、色觉异常、畏光及暗适应能力下降	围绕黄斑中心凹及中心凹旁区域的黄白色斑点，眼底呈青铜状改变或呈牛眼状外观	眼底自发荧光：新发斑点呈高自发荧光；陈旧斑点呈弱荧光 FFA：脉络膜淹没征
视锥视杆细胞营养不良	1/4 000	常染色体隐性遗传	视力下降、色觉缺陷、中央盲点、周边视力的逐渐丧失和夜盲	多数为黄斑萎缩、眼底黄白斑点	OCT：黄斑外层视网膜结构缺失 ERG：a、b波振幅急剧降低
视网膜色素变性	1/5 000	常染色体显性遗传	双眼无痛性渐进性视力下降、夜盲	三联征：视网膜骨针样色素沉着、视网膜血管狭窄和视盘蜡黄	ERG：a、b波振幅均降低 视野：中周部暗点发展成环形暗点 FFA：椒盐状荧光，骨细胞色素遮蔽荧光，萎缩区透见脉络膜大血管，边缘透见荧光

主要在于提高病毒载体荷载。非病毒载体虽然转导效率通常较低，但因其没有载量限制，免疫原性低，且并发症较少，在基因治疗的选择中具有更多的倾向性。目前，2 种基因递送方式均在 ABCA4 基因相关视网膜疾病治疗中被采用，并在动物或临床研究中表现出不同程度的治疗有效性。

4.1.1 腺相关病毒载体

腺相关病毒载体 (adeno-associated viral, AAV)，是一种直径约 25 nm、无包膜的病毒[51-52]，作为视网膜基因递送治疗的首选载体，具备免疫原性低、不良事件少和基因长期表达的特征。然而，AAV 载运量仅 4.7 kb[53]，远低于 ABCA4 基因的大小。为克服这一局限，采用超大 AAV 基因组模式增强其载量。超大 AAV 基因组，载运量大于 5 kb[54]。Allocca 等[55]的研究发现超大 AAV 可在 ABCA4$^{-/-}$小鼠的光感受器中表达 ABCA4，并稳定改善 ABCA4$^{-/-}$的形态及功能。但缺点是转导机制不明，载运量短于预期，并且随后的研究证明超大 AVV 可能导致 DNA 随机截断/缺失[53, 56-57]。

因此，开发了针对超大转基因的双 AAV 载体策略。Riedmayr 等[58]使用一种基于 (reconstitution *via* mRNA trans-splicing, REVeRT) 的双 AAV 载体技术，即双 mRNA 反式剪接 AAV，提高了分裂位点选择的灵活性，改善了 STGD 小鼠模型的视网膜变性和功能。尽管改进技术使得基因实现了高表达，但是与单 AAV 载体相比，双 AAV 载体转基因表达效率较低，针对此项问题，研究人员研发了 vgAAV 载体平台，促进了玻璃体内注射等微创给药方法，并提高了靶细胞的转导效率[7]。

4.1.2 慢病毒载体

慢病毒载体作为荷载量 8 kb 的逆转录病毒[59-60]，可在体内稳定地将基因递送到转导细胞基因组[61]。既往动物试验表明，在视网膜下注射基于马传染性贫血病毒 (equine infectious anemia virus, EIAV) 的慢病毒载体，可有效将细胞转化为视网膜色素上皮和光感受器，并显著减少新生儿 (P4-5)Abca4$^{-/-}$小鼠视网膜中脂褐素的积累[62]。Parker 等[63]人研究了基于 EIAV 的慢病毒载体递送，对 ABCA4 基因携带患者进行视网膜下注射 EIAV，未发现确切视功能改善证据，一例患者表示相较未治疗眼，治疗眼中黄斑上沉着斑点数量显著减少，同时 EIAV 载体在安全性上表达良好。

尽管源自 EIAV、BIV 或猫免疫缺陷病毒 (feline immunodeficiency virus, FIV) 的载体在一定程度上提升了基因递送的安全性[64]，但逆转录病毒载体 X 连锁 SCID3 在基因治疗中的整合失控及其导致的严重并发症[65]，仍限制了慢病毒载体的发展。为进一步解决该问题，可能需要通过创建

整合缺陷型慢病毒载体或具有靶向、临床安全整合特性的载体[66]。

4.1.3　纳米颗粒

纳米颗粒为非病毒载体，大小为 10~500 nm[67]，基因负载量为 5.3~20.2 kb[68]。作为一种新型递送载体，纳米颗粒具有基因荷载无限性、治疗重复性、免疫应答低发性等优势。(1-氨基乙基) 亚氨基双[N-(油酰半胱氨酰-1-氨基乙基) 丙酰胺](1-aminoethyl)iminobis[N-(oleoylcysteinyl-1-amino-ethyl)propionamide], ECO) 是一种多功能 pH 敏感氨基脂质，通过核酸的自组装可以形成高效转导的 ECO/pRHO-ABCA4 纳米颗粒[68]，由于其质粒中具有特异性牛视紫红质特异性启动子 (rhodopsin promoter, RHO)，使得 ECO/pRHO-ABCA4 能够有效介导光感受器外段表达[69]。pRHO-ABCA4–SV40 纳米颗粒通过增加含有 72 个碱基对重复序列的 SV40 增强子，在此前纳米颗粒的基础上，增强了基因长期表达的能力[70-71]。结果显示，使用 ECO/pRHO-ABCA4 和 ECO/pRHO-ABCA4-SV40 纳米颗粒对 Abca4$^{-/-}$小鼠进行视网膜下基因治疗，可分别诱导 A2E 累积减少 36% 和 29%[68]。

近期，Sun 等[69]和 Malamas 等[72]基于 ECO 的 LNP 平台 (ECO-based LNP platform technology, ELNP)，借助 ECO 介导 pH 敏感两亲性内体逃逸和还原性胞质释放反应 (PERC 效应) 的原理，构建了一种新型、稳定的纳米颗粒载体，此种纳米颗粒载体通过聚乙二醇修饰就可达到高效基因递送的目的。人 ABCA4 质粒 DNA 聚乙二醇化 ELNP (PEG-ECO/pGRK1-ABCA4-S/MAR) 纳米颗粒 (PEG-ELNP)，通过玻璃体内注射在小鼠模型上，结果表现了出色的蛋白表达效果和良好的安全性，并使 A2E 的积累减少了 40%[73]。

4.1.4　反义寡核氨酸

反义寡核氨酸 (antisense oligonucleotides, AON) 作为短单链 RNA，主要针对 ABCA4 基因的特异性突变病变，通过与靶前 mRNA 序列进行碱基配对并干扰剪接体结合来调节剪接[74]，主要用于阻断由深内含子突变引起的 PE 包涵体[19]。其用于纠正剪接缺陷的修饰 AON 已在遗传性视网膜疾病领域进行了广泛的研究，如 U7snRNA[75]、QR-1011[76]。Corradi 等[77]研究了 AON 干预 ABCA4 复杂内含子剪接缺陷的效果，结果显示所有筛选出来的复杂剪接缺陷均可被 AON 逆转，并且每个变体中都至少有一个 AON 可以将剪接恢复到原始或更优水平。另外，一项临床前测试，针对独特的深内含子 ABCA4 变体 c.6817-713A>G，通过对来自患者的体外细胞模型进行了基于 N-of-1 的个性化 AON 治疗，这是首次使用光感受器前体细胞在蛋白质水平上评估 ABCA4 的 AON 递送[78]，结果在 RNA 水平上有一定作用，但仍然需要进一步验证。总之，针对不同类型的基因变异，AON 已在多个基因模型或临床前试验等测试中被证实具有治疗意义。

4.1.5　碱基编辑器

碱基编辑器是碱基与碱基或碱基对与碱基对的转换，其能够在非分裂细胞中高效安装点突变，而不产生过多编辑副产物[79]。ABCA4 碱基编辑器，基于成簇规则间隔短回文重复序列-CRISPR 相关系统 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated systems, CRISPR-Cas)，可以对致病突变位点进行靶向的 DNA 或 RNA 碱基编辑[80]。其主要包括 2 种系统即腺嘌呤碱基编辑器和胞嘧啶碱基编辑器[80]，这些编辑器由与脱氨酶结构域融合的失活或死亡的 Cas(deactivated, or dead Cas, dCas) 组成[81]，定位靶标后开始编辑基因的过渡突变。一项关于遗传性视网膜变性患者的横断面研究通过对 12 369 个等位基因进行致病性变体筛查，结果显示 53% 的致病等位基因具备碱基编辑潜力[82]。Zhao 等[83]基于高通量人类细胞报告系统鉴定了一种促效物 Ricolinostat，使 Ricolinostat 和胞嘧啶碱基编辑器联合应用可以使人体细胞中与 STGD 相关的 ABCA4 基因致病性突变的纠正效率提高>3 倍，克服了 CBE 本身的低效率。然而，碱基编辑器存在脱靶编辑活动，此方面尚缺乏深入研究，需进一步进行相关动物试验以评估脱靶编辑后产生的生物学效果。

4.2　干细胞治疗

干细胞疗法旨在通过用健康的干细胞替代或修复受损的视网膜色素上皮和光感受器。1990 年代后期人类胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 的发现标志着一个关键时刻[84]。2006 年开发的诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 提供了一种用途更广且在伦理上可接受的干细胞来源[85]。如今，视网膜病干细胞治疗包含多种策

略，从移植 ESC 衍生的视网膜色素上皮细胞到利用自体 iPSC 进行个性化医疗[86]。Li 等[87]在 2021 年进行的一项研究中，发现使用人类胚胎干细胞来源的视网膜色素上皮细胞有可能用于治疗 STGD。Weiss 和 Levy 进行的一项研究中，发现使用骨髓来源的干细胞是治疗 Stargardt 病的可能来源[88]。虽然干细胞疗法治疗 ABCA4 相关视网膜疾病前景广阔，但需考量干细胞来源、干细胞递送方案及最终治疗效果。

4.3 药物治疗

药物治疗旨在解决潜在的细胞功能障碍，例如脂褐质等有毒物质在视网膜中的积累或感光细胞的退化， Zhang 等[89]研究发现 $C20D_3$-维生素 A 可以减轻在最普遍的视网膜退行性疾病的前驱期观察到的病理变化，包括眼底自发荧光变化、暗适应延迟和标志性 RPE 萎缩变化。而膳食抗氧化剂不会导致 STGD1 中眼底自发荧光面积的进展速度减慢[90]。近期一项研究发现，在 Abca4 $^{-/-}$ 小鼠中长期补充 β-胡萝卜素通过 维生素 A 受体 *Rbpr2* 基因活性降低了血清视黄醇结合蛋白 4 的水平，从长远来看，这种机制减少了脂褐素自发荧光和眼部 A2E 的产生和积累[91]。目前针对 ABCA4 相关视网膜病变药物治疗总体上被认为是安全的，并且有可能通过全身治疗来稳定或减缓疾病的进展，但是无法避免疗法的长期性。

5 结语

ABCA4 基因相关视网膜疾病具有多种类型的基因位点变异，表现症状存在高度异质性，致病机制与异常编码蛋白密切相关，这一切使得准确诊断变得复杂，目前正在研究的治疗方法包括基因治疗、基因靶向、基于干细胞的疗法和药物治疗等。值得期待的是，随着分子生物学的发展，相信医学界对该类视网膜病变的病理机制将获得更系统的科学认知，最终推动治疗方案的实质性突破。

声明

在论文撰写中无使用生成式人工智能。论文撰写中的所有内容均由作者独立完成，并对出版物的真实性和准确性承担全部责任。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议 (Creative Commons)，允许第三方用户按照署名 (BY)-非商业性使用 (NC)-禁止演绎 (ND)(CC BY-NC-ND) 的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。

参考文献

1. Karali M, Testa F, Di Iorio V, et al. Genetic epidemiology of inherited retinal diseases in a large patient cohort followed at a single center in Italy[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20815. DOI: 10.1038/s41598-022-24636-1.
2. Nasonkin I, Illing M, Koehler MR, et al. Mapping of the rod photoreceptor ABC transporter (ABCR) to 1p21-p22.1 and identification of novel mutations in Stargardt's disease[J]. Hum Genet, 1998, 102(1): 21-26. DOI: 10.1007/s004390050649.
3. Molday RS, Garces FA, Scortecci JF, et al. Structure and function of ABCA4 and its role in the visual cycle and Stargardt macular degeneration[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89: 101036. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101036.
4. García Bohórquez B, Aller E, Rodríguez Muñoz A, et al. Updating the genetic landscape of inherited retinal dystrophies[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645600. DOI: 10.3389/fcell.2021.645600.
5. Vingolo EM, Mascolo S, Miccichè F, et al. Retinitis pigmentosa: from pathomolecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. Medicina, 2024, 60(1): 189. DOI: 10.3390/medicina60010189.
6. Hamel CP. Cone rod dystrophies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2: 7. DOI: 10.1186/1750-1172-2-7.
7. Zaydon YA, Tsang SH. The ABCs of Stargardt disease: the latest advances in precision medicine[J]. Cell Biosci, 2024, 14(1): 98. DOI: 10.1186/s13578-024-01272-y.
8. Bianco L, Arrigo A, Antropoli A, et al. Association between genotype and phenotype severity in ABCA4-associated retinopathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2023, 141(9): 826-833. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.3188.
9. Corradi Z, Dhaenens CM, Grunewald O, et al. Novel and recurrent copy number variants in ABCA4-associated retinopathy[J]. Int J

Mol Sci, 2024, 25(11): 5940. DOI: 10.3390/ijms25115940.

10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
11. Stephenson KAJ, Dhanji SR, Kolawole OU, et al. Ethnic disparities in inherited retinal degenerations[J]. Can J Ophthalmol, 2025, 60(6): e869-e878. DOI: 10.1016/j.jcjo.2025.04.007.
12. Lin S, Vermeirsch S, Pontikos N, et al. Spectrum of genetic variants in the most common genes causing inherited retinal disease in a large molecularly characterized United Kingdom cohort[J]. Ophthalmol Retina, 2024, 8(7): 699-709. DOI: 10.1016/j.oret.2024.01.012.
13. Demas N, Estrada C, Morales P, et al. Inherited retinal diseases in Kentucky: diagnostic yield, gene variants, and novel mutations in a U. S. population[J]. BMC Med Genomics, 2025, 18(1): 139. DOI: 10.1186/s12920-025-02186-5.
14. Matczyńska E, Beć-Gajowniczek M, Sivitskaya L, et al. Optimised, broad NGS panel for inherited eye diseases to diagnose 1000 patients in Poland[J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1355. DOI: 10.3390/biomedicines12061355.
15. Schlottmann PG, Luna JD, Labat N, et al. Nationwide genetic analysis of more than 600 families with inherited eye diseases in Argentina[J]. NPJ Genom Med, 2023, 8(1): 8. DOI: 10.1038/s41525-023-00352-1.
16. Marta A, Marques-Couto P, Vaz-Pereira S, et al. Clinical and genetic landscape of IRD in Portugal: pooled data from the nationwide IRD-PT registry[J]. npj Genom Med, 2025, 10: 11. DOI: 10.1038/s41525-025-00475-7.
17. Ozguc Caliskan B, Uslu K, Sinim Kahraman N, et al. Beyond the phenotype: Exploring inherited retinal diseases with targeted next-generation sequencing in a Turkish cohort[J]. Clin Genet, 2024, 106(3): 258-266. DOI: 10.1111/cge.14529.
18. Al-Khuzaei S, Broadgate S, Foster CR, et al. An overview of the genetics of ABCA4 retinopathies, an evolving story[J]. Genes, 2021, 12(8): 1241. DOI: 10.3390/genes12081241.
19. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, et al. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations[J]. Prog Retin Eye Res, 2020, 79: 100861. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100861.
20. Cella W, Greenstein VC, Zernant-Rajang J, et al. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy[J]. Exp Eye Res, 2009, 89(1): 16-24. DOI: 10.1016/j.exer.2009.02.001.
21. Priglinger CS, Gerhardt MJ, Priglinger SG, et al. Phenotypic and genetic spectrum in 309 consecutive pediatric patients with inherited retinal disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22): 12259. DOI: 10.3390/ijms252212259.
22. Sangermano R, Khan M, Cornelis SS, et al. ABCA4 midigenes reveal the full splice spectrum of all reported noncanonical splice site variants in Stargardt disease[J]. Genome Res, 2018, 28(1): 100-110. DOI: 10.1101/gr.226621.117.
23. Liu Y, Zong X, Cao W, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa: current challenges and new progress[J]. Biomolecules, 2024, 14(8): 903. DOI: 10.3390/biom14080903.
24. Georgiou M, Robson AG, 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. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2024.101244.
25. Burke TR, Fishman GA, Zernant J, et al. Retinal phenotypes in patients homozygous for the G1961E mutation in the ABCA4 gene[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(8): 4458-4467. DOI: 10.1167/iovs.11-9166.
26. Walsh N, Cooper A, Dockery A, et al. Variant reclassification and clinical implications[J]. J Med Genet, 2024, 61(3): 207-211. DOI: 10.1136/jmg-2023-109488.
27. Kaltak M, Corradi Z, Collin RWJ, et al. Stargardt disease-associated missense and synonymous ABCA4 variants result in aberrant splicing[J]. Hum Mol Genet, 2023, 32(21): 3078-3089. DOI: 10.1093/hmg/ddad129.
28. Runhart EH, Khan M, Cornelis SS, et al. Association of sex with frequent and mild ABCA4 alleles in stargardt disease[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(10): 1035-1042. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2990.
29. Chacon-Camacho OF, Xilotl-de Jesús N, Calderón-Martínez E, et al. Genotypic spectrum of ABCA4-associated retinal degenerations in 211 unrelated Mexican patients: identification of 22 novel disease-causing variants[J]. Mol Genet Genomics, 2024, 299(1): 79. DOI: 10.1007/s00438-024-02174-x.
30. 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.

DOI: 10.1073/pnas.1913179117.

31. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, et al. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(1): 25-30. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823.
32. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy[J]. Ophthalmic Genet, 2009, 30(2): 63-68. DOI: 10.1080/13816810802695550.
33. Stone EM, Nichols BE, Kimura AE, et al. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(6): 765-772. DOI: 10.1001/archopht.1994.01090180063036.
34. Zhang K, Bither PP, Park R, et al. A dominant Stargardt's macular dystrophy locus maps to chromosome 13q34[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(6): 759-764. DOI: 10.1001/archopht.1994.01090180057035.
35. Farnoodian M, Bose D, Barone F, et al. Retina and RPE lipid profile changes linked with ABCA4 associated Stargardt's maculopathy[J]. Pharmacol Ther, 2023, 249: 108482. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108482.
36. Maugeri A, Meire F, Hoyng CB, et al. A novel mutation in the ELOVL4 gene causes autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4263-4267. DOI: 10.1167/iovs.04-0078.
37. Kniazeva M, Chiang MF, Morgan B, et al. A new locus for autosomal dominant stargardt-like disease maps to chromosome 4[J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(5): 1394-1399. DOI: 10.1086/302377.
38. Tsang SH, Sharma T. Stargardt disease[M]//Atlas of Inherited Retinal Diseases. Cham: Springer International Publishing, 2018: 139-151. DOI:10.1007/978-3-319-95046-4_27.
39. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa[J]. Lancet, 2006, 368(9549): 1795-1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
40. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(5): 711-720. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313278.
41. Tanna P, Georgiou M, Aboshiha J, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of retinal sensitivity in patients with childhood-onset stargardt disease[J]. Transl Vis Sci Technol, 2018, 7(6): 10. DOI: 10.1167/tvst.7.6.10.
42. Westeneng-van Haaften SC, Boon CJF, Cremers FPM, et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease[J]. Ophthalmology, 2012, 119(6): 1199-1210. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.005.
43. Strauss RW, Muñoz B, Wolfson Y, et al. Assessment of estimated retinal atrophy progression in Stargardt macular dystrophy using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(7): 956-962. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307035.
44. Liu W, Liu S, Li P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutical strategies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4883. DOI: 10.3390/ijms23094883.
45. O'NEAL T B, TRIPATHY K, LUTHER E E. Retinitis Pigmentosa [M]. Treasure Island (FL); StatPearls Publishin, 2025.
46. Xiao X, Ye L, Chen C, et al. Clinical observation and genotype-phenotype analysis of ABCA4- related hereditary retinal degeneration before gene therapy[J]. Curr Gene Ther, 2022, 22(4): 342-351. DOI: 10.2174/1566523222666220216101539.
47. Pniakowska Z, Dzieża N, Kustosik N, et al. Genetic therapies for retinitis pigmentosa: current breakthroughs and future directions[J]. J Clin Med, 2025, 14(16): 5661. DOI: 10.3390/jcm14165661.
48. Vanita V, Goyal S, Singh IR. A 15 bp non-canonical splice-site deletion in ABCA4 linked with retinitis pigmentosa and myopia: insights into splicing defects and phenotypic variability[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 953. DOI: 10.1007/s11033-025-11032-x.
49. Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 63: 107-131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.004.
50. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 66: 157-186. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005.
51. Vandenberghe LH, Auricchio A. Novel adeno-associated viral vectors for retinal gene therapy[J]. Gene Ther, 2012, 19(2): 162-168. DOI: 10.1038/gt.2011.151.
52. Colella P, Auricchio A. Gene therapy of inherited retinopathies: a long and successful road from viral vectors to patients[J]. Hum Gene Ther, 2012, 23(8): 796-807. DOI: 10.1089/hum.2012.123.
53. Wu Z, Yang H, Colosi P. Effect of genome size on AAV vector packaging[J]. Mol Ther, 2010, 18(1): 80-86. DOI: 10.1038/mt.2009.255.
54. Hirsch ML, Agbandje-McKenna M, Samulski RJ. Little vector, big gene transduction: fragmented genome reassembly of adeno-

associated virus[J]. Mol Ther, 2010, 18(1): 6-8. DOI: 10.1038/mt.2009.280.

55. Allocca M, Doria M, Petrillo M, et al. Serotype-dependent packaging of large genes in adeno-associated viral vectors results in effective gene delivery in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5): 1955-1964. DOI: 10.1172/JCI34316.
56. Lai Y, Yue Y, Duan D. Evidence for the failure of adeno-associated virus serotype 5 to package a viral genome > or = 8.2 kb[J]. Mol Ther, 2010, 18(1): 75-79. DOI: 10.1038/mt.2009.256.
57. Dong B, Nakai H, Xiao W. Characterization of genome integrity for oversized recombinant AAV vector[J]. Mol Ther, 2010, 18(1): 87-92. DOI: 10.1038/mt.2009.258.
58. Riedmayr LM, Hinrichsmeyer KS, Thalhammer SB, et al. mRNA trans-splicing dual AAV vectors for (epi)genome editing and gene therapy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6578. DOI: 10.1038/s41467-023-42386-0.
59. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies[J]. Prog Retin Eye Res, 2014, 43: 108-128. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.08.001.
60. Semple-Rowland SL, Berry J. Use of lentiviral vectors to deliver and express bicistronic transgenes in developing chicken embryos[J]. Methods, 2014, 66(3): 466-473. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.06.026.
61. Lois C, Hong EJ, Pease S, et al. Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors[J]. Science, 2002, 295(5556): 868-872. DOI: 10.1126/science.1067081.
62. Kong J, Kim SR, Binley K, et al. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy[J]. Gene Ther, 2008, 15(19): 1311-1320. DOI: 10.1038/gt.2008.78.
63. Parker MA, Erker LR, Audo I, et al. Three-year safety results of SAR422459 (EIAV-ABCA4) gene therapy in patients with ABCA4-associated stargardt disease: an open-label dose-escalation phase I/IIa clinical trial, cohorts 1-5[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 240: 285-301. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.02.013.
64. Olsen JC. EIAV, CAEV and other lentivirus vector systems[J]. Somat Cell Mol Genet, 2001, 26(1-6): 131-145. DOI:10.1023/a:1021030830943. DOI: 10.1023/a:1021030830943.
65. Kohn DB, Sadelain M, Glorioso JC. Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(7): 477-488. DOI: 10.1038/nrc1122.
66. Wanisch K, Yáñez-Muñoz RJ. Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age[J]. Mol Ther, 2009, 17(8): 1316-1332. DOI: 10.1038/mt.2009.122.
67. Planul A, Dalkara D. Vectors and gene delivery to the retina[J]. Annu Rev Vis Sci, 2017, 3: 121-140. DOI: 10.1146/annurev-vision-102016-061413.
68. Sun D, Sun W, Gao SQ, et al. Formulation and efficacy of ECO/pRHO-ABCA4-SV40 nanoparticles for nonviral gene therapy of Stargardt disease in a mouse model[J]. J Control Release, 2021, 330: 329-340. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.12.010.
69. Sun D, Schur RM, Sears AE, et al. Non-viral gene therapy for stargardt disease with ECO/pRHO-ABCA4 self-assembled nanoparticles[J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 293-303. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.010.
70. Xu ZL, Mizuguchi H, Ishii-Watabe A, et al. Strength evaluation of transcriptional regulatory elements for transgene expression by adenovirus vector[J]. J Control Release, 2002, 81(1-2): 155-163. DOI: 10.1016/s0168-3659(02)00059-7.
71. Moreau P, Hen R, Wasylyk B, et al. The SV40 72 base repair repeat has a striking effect on gene expression both in SV40 and other chimeric recombinants[J]. Nucleic Acids Res, 1981, 9(22): 6047-6068. DOI: 10.1093/nar/9.22.6047.
72. Malamas AS, Gujrati M, Kummitha CM, et al. Design and evaluation of new pH-sensitive amphiphilic cationic lipids for siRNA delivery[J]. J Control Release, 2013, 171(3): 296-307. DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.06.019.
73. Sun D, Sun W, Gao SQ, et al. Intravitreal delivery of PEGylated-ECO plasmid DNA nanoparticles for gene therapy of stargardt disease[J]. Pharm Res, 2024, 41(4): 807-817. DOI: 10.1007/s11095-024-03679-1.
74. Hammond SM, Wood MJA. Genetic therapies for RNA mis-splicing diseases[J]. Trends Genet, 2011, 27(5): 196-205. DOI: 10.1016/j.tig.2011.02.004.
75. Suárez-Herrera N, Riswick IB, Vázquez-Domínguez I, et al. Proof-of-concept for multiple AON delivery by a single U7snRNA vector to restore splicing defects in ABCA4[J]. Mol Ther, 2024, 32(3): 837-851. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.01.019.
76. Kaltak M, de Bruijn P, van Leeuwen W, et al. QR-1011 restores defective ABCA4 splicing caused by multiple severe ABCA4 variants underlying Stargardt disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 684. DOI: 10.1038/s41598-024-51203-7.
77. Corradi Z, Hitti-Malin RJ, de Rooij LA, et al. Antisense oligonucleotide-based rescue of complex intronic splicing defects in ABCA4[J]. Nucleic Acid Ther, 2024, 34(3): 125-133. DOI: 10.1089/nat.2024.0008.

78. Karjosukarso DW, Bukkems F, Duijkers L, et al. Preclinical assessment of splicing modulation therapy for ABCA4 variant c.768G>T in Stargardt disease[J]. Commun Med, 2025, 5(1): 25. DOI: 10.1038/s43856-024-00712-7.

79. Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells[J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(12): 770-788. DOI: 10.1038/s41576-018-0059-1.

80. Piotter E, McClements ME, MacLaren RE. The scope of pathogenic ABCA4 mutations targetable by CRISPR DNA base editing systems-a systematic review[J]. Front Genet, 2022, 12: 814131. DOI: 10.3389/fgene.2021.814131.

81. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage[J]. Nature, 2017, 551(7681): 464-471. DOI: 10.1038/nature24644.

82. Fry LE, McClements ME, MacLaren RE. Analysis of pathogenic variants correctable with CRISPR base editing among patients with recessive inherited retinal degeneration[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(3): 319-328. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.6418.

83. Zhao T, Li Q, Zhou C, et al. Small-molecule compounds boost genome-editing efficiency of cytosine base editor[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(15): 8974-8986. DOI: 10.1093/nar/gkab645.

84. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science, 1998, 282(5391): 1145-1147. DOI: 10.1126/science.282.5391.1145.

85. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 126(4): 663-676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.

86. Radu M, Brănișteanu DC, Pirvulescu RA, et al. Exploring stem-cell-based therapies for retinal regeneration[J]. Life, 2024, 14(6): 668. DOI: 10.3390/life14060668.

87. Li SY, Liu Y, Wang L, et al. A phase I clinical trial of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells for early-stage Stargardt macular degeneration: 5-years' follow-up[J]. Cell Prolif, 2021, 54(9): e13100. DOI: 10.1111/cpr.13100.

88. Weiss JN, Levy S. Stem cell ophthalmology treatment study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of stargardt disease[J]. Medicines, 2021, 8(2): 10. DOI: 10.3390/medicines8020010.

89. Zhang D, Robinson K, Washington I. C20D3-vitamin a prevents retinal pigment epithelium atrophic changes in a mouse model[J]. Transl Vis Sci Technol, 2021, 10(14): 8. DOI: 10.1167/tvst.10.14.8.

90. Turski CA, Georgiou M, Puente CE, et al. Impact of dietary antioxidant supplements on atrophic lesion progression in stargardt disease: a retrospective observational study[J]. J Ophthalmol, 2025, 2025: 5231278. DOI: 10.1155/joph/5231278.

91. Radhakrishnan R, Leung M, Yochim D, et al. Rescue of the Stargardt Disease phenotype in Abca4 knockout mice through dietary modulation of the vitamin A receptor RBPR2[J]. bioRxiv, 2025. DOI: 10.1101/2025.06.27.662034.

(责任编委: 鞠戎; 编辑: 殷秋霞)