韦屹沙,陈子扬,杨海松,等. 视网膜下纤维化动物模型的研究进展［J］. 中国实验动物学报, 2026, 34(2): 305-312.
WEI Y S, CHEN Z Y, YANG H S, et al. Research progress in subretinal fibrosis animal models［J］. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(2): 305-312.
Doi:10. 3969/j. issn. 1005-4847. 2026. 02. 015

视网膜下纤维化动物模型的研究进展

韦屹沙[1,3],陈子扬[2],杨海松[1,3],陈胜[1],胡艳红[1*]

(1. 福建中医药大学附属第二人民医院,福州　350003; 2. 福建省中医药科学院,
福州　350003; 3. 福建中医药大学,福州　350122)

【摘要】 视网膜下纤维化(subretinal fibrosis,SRFi)是年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎和增殖性玻璃体视网膜病变等致盲性眼病的终末期病理特征,其导致患者视力预后不良。目前关于抗 SRFi 的治疗手段有限,凸显了其机制研究及治疗开发的迫切性。动物模型作为解析 SRFi 病理机制和治疗方案研发的核心工具,近年来取得了一定的进展。本文对比分析了小鼠、大鼠、兔、猪及非人灵长类等模型在模拟 SRFi 病理特征中的适用性,总结了现有的激光光凝、化学损伤、基因工程及复合干预等造模策略。然而,现有模型在病理重现性、时间可控性等方面仍存在局限,未来需进一步建立标准化、高重现性模型以推动抗 SRFi 疗法的研发和突破 SRFi 治疗的瓶颈。

【关键词】 视网膜下纤维化;动物模型;年龄相关性黄斑变性;综述

【中图分类号】Q95-33　**【文献标志码】**A　**【文章编号】**1005-4847（2026）02-0305-08

Research progress in subretinal fibrosis animal models

WEI Yisha[1,3], CHEN Ziyang[2], YANG Haisong[1,3], CHEN Sheng[1], HU Yanhong[1*]

(1. The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China; 2. Fujian Academy of Chinese Medical Sciences, Fuzhou 350003, China; 3. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

Corresponding author: HU Yanhong. E-mail: 12212022@163. com

【Abstract】 Subretinal fibrosis (SRFi) is a terminal pathological feature of blinding eye diseases such as age-related macular degeneration, uveitis, and proliferative vitreoretinopathy, leading to a poor visual prognosis for patients. There are currently limited treatment options for SRFi, highlighting the need for further research into its mechanisms and the development of new therapies. Animal models have made recent progress as core tools for elucidating the pathological mechanisms of SRFi and developing treatment strategies. This review compares and analyzes the applicability of models using mice, rats, rabbits, pigs, and non-human primates in simulating the pathological features of SRFi. We summarize existing modeling strategies including laser photocoagulation, chemical injury, genetic engineering, and combined interventions. The current models, however, still have limitations in terms of their pathological reproducibility and time controllability, and there is thus a need to establish further standardized, highly reproducible models to promote the development of SRFi therapies and to overcome the bottlenecks in its treatment.

[**基金项目**]福建省自然科学基金(2024J01734),福建省中医药科技项目(重点项目)(2025ZDB003)。
Funded by Natural Science Foundation of Fujian Province, China (2024J01734), Fujian Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Program (Key Program) (2025ZDB003).
[**作者简介**]韦屹沙,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合眼科临床。Email:497443879@qq. com
[**通信作者**]胡艳红,女,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合防治眼底病。Email:12212022@163. com

【Keywords】 subretinal fibrosis; animal models; age-related macular degeneration; review
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

视网膜下纤维化(subretinal fibrosis, SRFi)是多种致盲性视网膜疾病的终末期病理特征之一,常见于湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)、葡萄膜炎、增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)等疾病[1]。其表现为视网膜下间隙中出现边界清晰的淡白色、偶有色素沉着、外观粗糙的物质,是视网膜色素上皮、视网膜和底层脉络膜受到损伤后的一种非特异性、反应性的修复过程[2-3]。SRFi 形成会对光感受器细胞、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞等正常视网膜组织结构造成破坏,最终导致不可逆的光感受器损伤和视力丧失[3-4]。

视网膜下炎症浸润和纤维蛋白渗出物堆积,诱发视网膜色素上皮细胞、周细胞、胶质细胞等向肌成纤维细胞转化是 SRFi 发生的主要病理过程[2-7]。但其具体病理机制尚未完全明了,仍需进一步探讨。在治疗方面,虽然 wAMD、葡萄膜炎等原发病的治疗取得了较大的进展[8-9],比如抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、激素等,但其对 SRFi 的治疗作用尚存在争议[10-12]。已有不少研究者在开发新型抗纤维化药物,如细胞因子、转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)信号调节剂、趋化因子和 Toll 样受体拮抗剂、免疫细胞调节剂或干/祖细胞移植策略等[13],但 SRFi 形成过程中多种信号通路的病理生理学似乎过于复杂,仅靠抑制单个因子无法取得相关的临床成功[13]。因此,仍需进一步解析 SRFi 的机制并开发有效疗法。

动物模型成为研究 SRFi 的关键工具。近年来,研究人员通过基因编辑、物理损伤、化学诱导及手术干预等技术在小鼠、大鼠、兔、猪及非人灵长类动物中取得显著进展,促进了 SRFi 机制和治疗方案的研发。本综述从常见造模动物、造模方法等方面出发,系统梳理 SRFi 动物模型的研究进展,为未来进一步建立标准化、高重现性模型提供思路。

1 SRFi 模型的常用动物

1.1 小鼠

由于小鼠体型小、易控制,其脉络膜组织与人的脉络膜结构相似[14],且研究背景资料丰富[15],使得小鼠模型在眼科科研中的应用需求尤为突出。其中,C57BL/6J 品系(6 ~ 12 周龄)是应用最广泛的实验动物[16]。另外,小鼠完备的基因组数据库为基因编辑研究提供了坚实基础[17],通过构建基因修饰模型,科研人员能够精准解析 SRFi 相关信号通路并筛选潜在治疗靶点[18-20]。然而,小鼠模型存在一定局限性:其眼球较小,导致激光定位和成像技术的操作门槛较高;且小鼠缺乏黄斑结构,与人的黄斑在解剖学上存在明显差异[14],同时,单眼视网膜的组织量有限,可能难以满足电镜观察与多色免疫荧光检测等多重组织学分析的需求。

1.2 大鼠

大鼠因其适应性强、繁殖周期短且易于饲养管理[14],成为 SRFi 临床前研究的重要动物模型之一[21]。大鼠视网膜具有发育完善的毛细血管网状结构,这为研究人类视网膜毛细血管相关疾病提供了独特优势[22]。此外,大鼠已建立的眼科疾病模型体系也为相关研究提供了重要支撑[23],目前 SRFi 研究多采用成年 SD 大鼠、Brown Norway(BN)大鼠等[24-25]。但需注意的是,该物种视网膜缺失黄斑及中心凹结构[23],这些解剖学特征可能限制 SRFi 相关病理机制的模拟效果。

1.3 兔

与小鼠和大鼠相比,兔的眼球体积较大,更大的视网膜区域便于进行精准的激光定位和显微手术操作,可为高分辨率成像技术提供更理想的观察视野[26]、获取足量眼组织用于造模后多维度分析(包括苏木素-伊红(HE)染色、免疫组化及电镜观察等)。目前常用的 SRFi 造模兔种主要包括荷兰斑纹兔(2 ~ 4 月龄,体质量 1.9 ~ 3.0 kg)以及新西兰白兔(成年,体质量 2.0 ~ 2.5 kg)[27-28]。但需注意的是,兔作为模型同样存在一定局限性:其视网膜缺乏人类特有的黄斑

结构,其眼底血管的循环模式与人类存在显著差异[14]。这些解剖和功能上的区别可能导致兔模型难以准确模拟年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,AMD)晚期 SRFi 阶段的核心病理特征。

1.4　小型猪

猪作为实验模型具有独特的解剖学优势:其眼球尺寸、视网膜血流特征与人类高度相似[26,29-30]。相比啮齿类动物(如小鼠、大鼠),猪寿命更长、疾病进展特征更接近人类。在构建 SRFi 模型时,通常选用 4 月龄(体质量约 30 kg)的丹麦长白猪作为实验对象[31]。然而,由于实验用猪存在饲养管理成本高昂[26]、伦理审查争议较大等现实问题,这些因素共同制约了其在眼科研究领域的广泛应用。

1.5　非人灵长类动物

非人灵长类动物在眼科研究领域具有独特的模型优势:其眼球尺寸、结构不仅与人类高度相似,更关键的是其视网膜具备完整的黄斑区及高度分化的中心凹结构,这种解剖学相似性显著优于小鼠、大鼠及兔等常用实验动物[32-33],在构建 SRFi 模型时,恒河猴因其稳定的遗传背景和成熟的造模体系成为优先种属[34-35]。然而,该类模型实验成本高昂、研究周期漫长,以及持续存在动物伦理争议。受此制约,相关研究往往样本量有限,难以有效控制个体差异性[36],可能影响实验结论的可靠性。

2　常用的 SRFi 动物模型

2.1　激光光凝诱导的 SRFi 模型

2.1.1　单次激光诱导的 SRFi 模型

在单次激光诱导的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)模型中,CNV 随着时间逐渐消退,但 SRFi 逐渐形成,并且在 CNV 完全消退后,SRFi 仍可持续存在。这一模型与 wAMD 患者 CNV 后出现 SRFi 相似,可用于研究 wAMD 晚期无活动性 CNV 的 SRFi。在这种造模方式中,主要涉及的动物有小鼠和兔子等。通常情况下,小鼠模型使用绿色氩激光或 532 nm 激光等,光斑直径在 50 μm,功率波动于 0.10 ~ 0.34 W,曝光时间为 50 ~ 100 ms。激光的位置通常距离视盘约 2 视盘直径,一般激光 4 ~ 6 个点,通过气泡确认 Bruch 膜破裂。研究表明,在造模 7 d 内光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)可显示病灶区出现视网膜下积液,免疫组化染色可见 1 型胶原蛋白、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)、巨噬细胞、中性粒细胞浸润;21 d 后眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiograph,FFA)显示 SRFi 增加、CNV 渗漏逐渐减少,OCT 影像显示纤维化体积增长;在激光治疗 35 d 后,纤维化仍在继续扩大[37-39]。

与小鼠不同,兔模型用的光斑直径为 500 μm,功率 300 ~ 325 mW,曝光时间为 100 ms,每个眼激光照射 12 个点(4 × 3 排列)。激光照射后 15 d,通过 FFA 可检测到 CNV 的形成;随着时间的推移,CNV 趋于稳定。激光 4 个月后组织学分析显示治疗区域出现瘢痕组织、纤维细胞浸润[27]。该模型虽在 4 个月后的组织学分析中观察到纤维化成分,但研究未通过 OCT 或 FFA 成像技术对纤维化进行明确表征。

2.1.2　两阶段激光诱导的 SRFi 模型

与单次激光方法相比,两阶段激光方案可用于诱导更大的视网膜下纤维化病变[10,40]。两段激光诱导的 SRFi 模型模拟了人类 wAMD 患者反复发生的疾病活动性(如渗漏、出血),促进慢性炎症和纤维化进展。目前,在这种造模方式中,主要涉及的动物有 C57BL/6J 小鼠、BN 大鼠等。通常,第一阶段的激光处理方式与单次激光诱导 CNV 的方法相似。第二阶段激光通常在第一次激光 7 ~ 10 d 后进行,对已形成 CNV 的病灶进行二次激光(参数同单次激光诱导模型),诱导更深层损伤,加速纤维化进程。在小鼠模型中,第二次激光后 10 d 时通过 Masson 染色可检测到胶原纤维沉积[40],20 d 后病变趋于稳定,纤维化标志物如基质金属蛋白酶 12(matrix metalloproteinase 12, MMP12)、α-SMA 和纤维连接蛋白(fibronectin)等表达增强[41]。在大鼠模型中,第二次激光后 40 d 时 OCT 显示梭形高反射病灶,FFA 观察到纤维血管膜形成,纤维化相关标志物表达显著上调[25]。然而,由于 CNV 与纤维化在发生机制、时间进程及空间分布上的紧密关联,该模型很难将视网膜下纤维化与 CNV 区分开来,依赖急性损伤诱导也难以完全模拟人类 SRFi 的慢性进展特征[42]。

2.2 化学损伤模型

目前,化学损伤诱导法可被应用于实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis, EAU)模型的继发性 SRFi 研究。FUJINO 等[35]研究发现:使用牛视网膜提取的 S 抗原(S-Ag)与含 H37Ra 结核杆菌的完全弗氏佐剂(complete freund's adjuvant, CFA)按 1∶1 比例乳化,分两次在恒河猴胸背部进行皮内注射(间隔 14 d,按体质量 20 μg/kg S-Ag 的剂量给药),可成功诱导恒河猴 EAU 模型,而且其中有 50% EAU 模型猴出现 SRFi 病理改变。尽管已在鼠、兔等多种动物中成功建立 EAU[43-44],但在这些模型中鲜有关于 SRFi 病理特征的报道,这可能与研究设计的研究目的或实验观察时间有关。若要进一步观察 EAU 模型的 SRFi,未来可进一步设计探索性研究,以延长观察周期,系统评估 SRFi 的病理特征,以完善对该模型的认知。

2.3 手术干预模型

手术诱导 SRFi 的造模方法主要包括视网膜下注射基质胶法和 Bruch 膜机械破裂法。视网膜下注射基质胶法常选用成年 SD 大鼠作为实验对象,通过视网膜下注射 Matrigel 基质胶(以 3∶1 比例与磷酸盐缓冲液混合稀释)建立模型。实验数据显示,术后第 10 天胶原沉积评分为(2.50 ± 0.45)分,至第 20 天显著升高至(5.67 ± 0.52)分;Masson 染色可见波形蛋白及 α-SMA 等纤维化标志物浸润[45],该模型胶原基质沉积与 CNV 进展同步,可用于测试抗血管内皮生长因子或抗纤维化药物或其组合的治疗效果[10]。Bruch 膜机械破裂法常采用丹麦长白猪,通过玻璃体切除制造视网膜微孔,联合等渗盐水注射诱导视网膜脱离建立模型。术后 21 ~ 42 d,HE 染色呈现致密纤维血管组织,病变的中央部分可见脉络膜瘢痕的形态,模拟了纤维血管瘢痕从早期到成熟的动态发展过程[31]。然而该方法需玻璃体切除及精细视网膜操作,对手术器械和人员操作经验要求较高,且造模周期较长,不适合快速药物筛选。

2.4 转基因动物

JR5558 小鼠、极低密度脂蛋白受体(very lowdensity lipoprotein receptor, VLDLR)基因敲除小鼠因其独特的病理表型,是研究视网膜下纤维化发展和评估治疗方案的良好模型[18-20]。

JR5558 小鼠也称为新生视网膜血管化模型 2 号(neoretinal vascularization 2, NRV2)小鼠。JR5558 小鼠通过杰克逊实验室的眼突变筛选程序展现出独特的新生血管表型,并且携带 *Crb*1 和 *Jak*3 两个基因的常染色体隐性突变。这两个突变基因与小鼠视网膜血管疾病表型密切相关,为研究视网膜下纤维化提供了关键的遗传学背景[18,46]。LINDER 等[47]通过该模型首次在活眼内观测到 SRFi 病灶中活跃的胶原重塑现象。其病理进程呈现显著时间依赖性:SRFi 病灶在 4 ~ 8 周期间显著扩大,并在 12 周时大小和位置趋于稳定,α-SMA 等晚期纤维化标志物在 12、20 周显著表达[18]。然而,作为啮齿类模型,该模型缺乏黄斑结构,且由于遗传突变导致的病变机制可能与人类不同,在某些方面可能无法完全模拟人类 SRFi。

有研究发现,VLDLR 被认为是与 AMD 有显著关联的功能性候选基因之一[48],HECKENLIVELY 等[49]使用 VLDLR 突变的小鼠进行眼底镜检查及眼底照相和造影,发现 VLDLR 参与了该品系小鼠新生血管过程的调控,并可能起到血管生成抑制剂的作用。有研究显示 VLDLR 缺失小鼠的视网膜再现了人类视网膜血管瘤增生最后阶段的视网膜下纤维化[50],该小鼠在 10 月龄时视网膜下区域出现纤维血管膜,至 12 月龄纤维瘢痕成熟,表现为波形蛋白阳性纤维母细胞聚集,且荧光素渗漏几乎消失,表明 VLDLR 缺失小鼠可用作视网膜下纤维化的模型[19]。

转基因模型通常无需外部诱导(如激光损伤或化学刺激),避免了人为干预对病理过程的干扰,更接近自然病程。然而,该品系的纤维化进展较为缓慢,增加了时间和资源成本,且仅针对单个基因异常导致的纤维化,可能无法完全模拟其他病因诱发的 SRFi。此外,目前虽然已经发现许多基因参与了 SRFi 形成过程,但调控相关基因成功构建自发性 SRFi 模型的研究较少。如 CHEN 等[51]虽然在 PVR 患者玻璃体液和转化生长因子诱导的 RPE 细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)模型中发现连接黏附分子-C(junctional adhesion molecule-c, JAM-C)表达降低,而且在基质胶诱导的 PVR 和激光诱导

的 wAMD 小鼠模型中发现 RPE 细胞 JAM-C 敲除可导致更严重的纤维化。但该项研究未观察单纯的 JAM-C 基因沉默或敲除的小鼠是否会自发形成 SRFi。因此,基于基因工程的 SRFi 模型的建立过程仍需进一步探索。

2.5　复合模型

复合模型通过整合多种诱导手段,填补单一模型在病理复杂性和临床相关性上的不足。目前 SRFi 复合模型主要包括激光联合生物因子注射法和手术干预联合生物活性因子诱导法。其中,激光联合生物因子注射法模拟晚期 wAMD 的纤维化瘢痕,常使用 C57BL/6J 小鼠,通过在小鼠视网膜下注射硫乙醇酸盐诱导的腹膜巨噬细胞,并联合 532 nm 激光光凝击穿 Bruch 膜,术后 7 d 通过眼底镜下低反射盘状病灶观察纤维化形成,经 Masson 染色检测胶原沉积、α-SMA 染色确认肌成纤维细胞转化[52]。手术干预联合生物活性因子诱导法构建 PVR 继发 SRFi 的复合模型[28],动态揭示了 PVR 相关纤维化机制。具体方法为:制作视网膜切口后诱发孔源性视网膜脱离,联合低温破坏 RPE 屏障并玻璃体腔注射富血小板血浆(含血小板衍生生长因子、TGF-β 等生长因子)激活纤维化通路,术后 4 周可观察到显著的纤维化病理特征[28]。但复合模型的建立同样考验研究者的显微操作能力,技术门槛高、实验周期长且个体差异大。

3　SRFi 动物模型的评价方法

在 SRFi 动物模型的评价体系中,纤维化的判断需结合多模态检测技术,涵盖影像学、组织病理学及分子生物学三个维度。影像学手段包括彩色眼底照相、FFA、眼底自动荧光、OCT、光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)等[10];组织病理学分析是诊断纤维化的重要标准:HE 染色可观察纤维细胞浸润及组织结构破坏,Masson 三色染色可定量评估纤维化程度,免疫组化、免疫荧光染色可定位 α-SMA、胶原蛋白、胶质细胞及纤维连接蛋白等关键分子;分子生物学检测可定量分析 TGF-β 以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等纤维化相关基因和蛋白的表达动态。尽管多模态检测技术提供了可靠的纤维化评估证据。但动物检查与人存在显著差异,模型动物多在麻醉状态下进行眼底检查仍存在一定局限性,例如可能诱发低温相关的屈光间质混浊,这不仅缩短了眼底有效检查时间窗口,还可能导致眼底指标检测结果出现偏差[53]。因此未来研究可尝试探索非麻醉状态下的眼底观察方法,以期获得更符合临床实际的检测数据。

4　总结与展望

SRFi 作为多种致盲性视网膜疾病的终末阶段,其细胞和分子过程非常复杂。因此,研发有效的治疗干预手段极具挑战性,迄今为止,尚未发现显效的靶向治疗方法[54-56]。动物模型作为研究 SRFi 的重要工具,在揭示纤维化分子通路、评估新型疗法及模拟临床病理进程等方面发挥了关键作用。本文对比了不同实验动物(如非人灵长类、小鼠、兔、猪和大鼠)的优缺点,系统综述了年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎和增殖性玻璃体视网膜病变相关的 SRFi 动物模型,涵盖激光损伤、化学诱导、手术干预、基因工程及复合模型等多种构建策略。在未来的研究中,研究者需基于 SRFi 的疾病特异性机制(如 AMD、PVR 等病因差异),结合研究假设、资金条件及实验目标来选择最合适的物种种类及建模方法。通过精准选择与优化模型体系,进一步深化对 SRFi 病理网络的认知,为靶向抗纤维化疗法的开发提供理论基石。

参　考　文　献(References)

[1] SZCZEPAN M, LLORIÁN-SALVADOR M, CHEN M, et al. Immune cells in subretinal wound healing and fibrosis [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 916719.

[2] GOLZARRI M F, CHEJA-KALB R, CONCHA-DEL-RÍO L E, et al. Risk factors for subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(2): 265-269.

[3] TEO K Y C, ZHAO J, IBRAHIM F I, et al. Features associated with vision in eyes with subfoveal fibrosis from neovascular age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2024, 261: 121-131.

[4] CHEONG K X, CHEUNG C M G, TEO K Y C. Review of fibrosis in neovascular age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2023, 246: 192-222.

[5] ARMENDARIZ B G, CHAKRAVARTHY U. Fibrosis in age-related neovascular macular degeneration in the anti-VEGF era [J]. Eye, 2024, 38(17): 3243-3251.

[6] LIU D, ZHANG C, ZHANG J, et al. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation of retinal pigment epithelium [J]. Neurobiol Dis, 2023, 185: 106250.

[7] 刘嘉颖, 李静. 上皮-间质转化在视网膜下纤维化发病机制中的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2023, 43(4): 332-336.
LIU J Y, LI J. Research progress of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of subretinal fibrosis [J]. Recent Adv Ophthalmol, 2023, 43(4): 332-336.

[8] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023 年) [J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(5): 347-366.
Chinese Vitreo-Retina Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group of Chinese Ophthalmologist Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of age-related macular degeneration in China (2023) [J]. Chin J Ophthalmol, 2023, 59(5): 347-366.

[9] 赵晓冉, 巩青云, 周育正, 等. 不同抗 VEGF 治疗方式对 nAMD 患者视网膜下纤维化瘢痕及视力预后的影响 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2025-2031.
ZHAO X R, GONG Q Y, ZHOU Y Z, et al. Effect of different anti-VEGF therapy on subretinal fibrosis scar and visual prognosis in nAMD patients [J]. Adv Clin Med, 2024, 14(3): 2025-2031.

[10] ZHANG J, SHENG X, DING Q, et al. Subretinal fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(2): 378-393.

[11] ELSHEIKH R H, CHAUHAN M Z, SALLAM A B. Current and novel therapeutic approaches for treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1629.

[12] LIU Y, NODA K, MURATA M, et al. Blockade of platelet-derived growth factor signaling inhibits choroidal neovascularization and subretinal fibrosis in mice [J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2242.

[13] TENBROCK L, WOLF J, BONEVA S, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives [J]. Cell Tissue Res, 2022, 387(3): 361-375.

[14] 陈水龄, 李欣, 褚文丽, 等. 脉络膜新生血管动物模型的研究进展 [J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(6): 487-491.
CHEN S L, LI X, CHU W L, et al. Research progress on animal models of choroidal neovascularization [J]. Chin J Chin Ophthalmol, 2022, 32(6): 487-491.

[15] 梁丽娜, 李晓宇. 动物模型在中医眼科研究中的应用思考 [J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(8): 589-593.
LIANG L N, LI X Y. Reflections on the application of animal models in traditional Chinese medicine ophthalmology research [J]. Chin J Chin Ophthalmol, 2022, 32(8): 589-593.

[16] FABIAN-JESSING B K, JAKOBSEN T S, JENSEN E G, et al. Animal models of choroidal neovascularization: a systematic review [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(9): 11.

[17] 刘素素, 石梦海, 张红敏. 小鼠近视模型的影响因素及研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(11): 1065-1072.
LIU S S, SHI M H, ZHANG H M. I Influencing factors and research progress in the mouse model of myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, 42(11): 1065-1072.

[18] SEYED-RAZAVI Y, LEE S R, FAN J, et al. JR5558 mice are a reliable model to investigate subretinal fibrosis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 18752.

[19] HU W, JIANG A, LIANG J, et al. Expression of VLDLR in the retina and evolution of subretinal neovascularization in the knockout mouse model ' s retinal angiomatous proliferation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(1): 407-415.

[20] MA X, WU W, HARA M, et al. Deficient RPE mitochondrial energetics leads to subretinal fibrosis in age-related neovascular macular degeneration [J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1075.

[21] MALANI M, NIRMAL J. Retinal pathophysiological evaluation in a rat model [J]. J Vis Exp, 2022(183): e63111.

[22] 孔祥梅, 孙兴怀, 俞道义, 等. 眼科常用实验动物视网膜血管的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(6): 416-418, 489.
KONG X M, SUN X H, YU D Y, et al. Comparison of the retinal vessels in laboratory animals commonly used in ophthalmology [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2007, 15(6): 416-418, 489.

[23] GALINDO-ROMERO C, NORTE-MUÑOZ M, GALLEGO-ORTEGA A, et al. The retina of the lab rat: focus on retinal ganglion cells and photoreceptors [J]. Front Neuroanat, 2022, 16: 994890.

[24] 王淋淋, 唐兰芬. 血管内皮生长因子和转化生长因子-β 在视网膜血管增生伴纤维化病变中的表达 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4814-4818.
WANG L L, TANG L F. Expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-β in retinal

angiogenesis complicated with fibrosis [J]. Matern Child Health Care Chin, 2017, 32(19): 4814-4818.

[25] LI X, LI J, ZENG W, et al. Mingjing granule inhibits the subretinal fibrovascular membrane of two-stage laser-induced neovascular age-related macular degeneration in rats [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1384418.

[26] DATLIBAGI A, ZEIN-EL-DIN A, FROHLY M, et al. Experimental models to study epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4509.

[27] NGUYEN V P, HENRY J, ZHE J, et al. Multimodal imaging of laser-induced choroidal neovascularization in pigmented rabbits [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 8396.

[28] WONG C W, CHEUNG N, HO C, et al. Characterisation of the inflammatory cytokine and growth factor profile in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15419.

[29] MCCALL M A. Pig models in retinal research and retinal disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2024, 14(4): a041296.

[30] JAKOBSEN T S, FABIAN-JESSING B K, HANSEN S, et al. Porcine models of choroidal neovascularization: a systematic review [J]. Exp Eye Res, 2023, 234: 109590.

[31] KIILGAARD J F, ANDERSEN M V N, WIENCKE A K, et al. A new animal model of choroidal neovascularization [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2005, 83(6): 697-704.

[32] 廖科人, 彭斌, 郑红梅, 等. 成年食蟹猴视网膜结构和功能参数 [J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(1): 12-18. LIAO K R, PENG B, ZHENG H M, et al. Structural and functional parameters of adult *Macaca fascicularis* retina [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, 42(1): 12-18.

[33] WU J, LIU W, ZHU S, et al. Design, methodology, and preliminary results of the non-human primates eye study [J]. BMC Ophthalmol, 2023, 23(1): 53.

[34] GOODY R J, HU W, SHAFIEE A, et al. Optimization of laser-induced choroidal neovascularization in African green monkeys [J]. Exp Eye Res, 2011, 92(6): 464-472.

[35] FUJINO Y, LI Q, CHUNG H, et al. Immunopathology of experimental autoimmune uveoretinitis in primates [J]. Autoimmunity, 1992, 13(4): 303-309.

[36] AIL D, REN D, BRAZHNIKOVA E, et al. Systemic and local immune responses to intraocular AAV vector administration in non-human primates [J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2022, 24: 306-316.

[37] LAMBERT V, LECOMTE J, HANSEN S, et al. Laser-induced choroidal neovascularization model to study age-related macular degeneration in mice [J]. Nat Protoc, 2013, 8(11): 2197-2211.

[38] ISHIKAWA K, KANNAN R, HINTON D R. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration [J]. Exp Eye Res, 2016, 142: 19-25.

[39] ZANDI S, LI Y, JAHNKE L, et al. Animal model of subretinal fibrosis without active choroidal neovascularization [J]. Exp Eye Res, 2023, 229: 109428.

[40] LITTLE K, LLORIÁN-SALVADOR M, TANG M, et al. A two-stage laser-induced mouse model of subretinal fibrosis secondary to choroidal neovascularization [J]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(4): 3.

[41] YI C, LIU J, DENG W, et al. Macrophage elastase (MMP12) critically contributes to the development of subretinal fibrosis [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 78.

[42] RAJESH A, GONG J, CHAN K S, et al. The role of myeloid cell heterogeneity during spontaneous choroidal neovascularization in Vldlr knockout mice [J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 70.

[43] KAPLAN H J, SUN D, SHAO H. Damage-associated molecular patterns in clinical and animal models of uveitis [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(3): 734-740.

[44] CHISTYAKOV D V, TIULINA V V, GANCHAROVA O S, et al. Targeting oxidative stress and inflammation in the eye: insights from a new model of experimental autoimmune uveitis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12910.

[45] CAO J, ZHAO L, LI Y, et al. A subretinal matrigel rat choroidal neovascularization (CNV) model and inhibition of CNV and associated inflammation and fibrosis by VEGF trap [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11): 6009-6017.

[46] CANONICA J, FOXTON R, GARRIDO M G, et al. Delineating effects of angiopoietin-2 inhibition on vascular permeability and inflammation in models of retinal neovascularization and ischemia/reperfusion [J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1192464.

[47] LINDER M, BENNINK L, FOXTON R H, et al. *In vivo* monitoring of active subretinal fibrosis in mice using collagen hybridizing peptides [J]. Lab Anim, 2024, 53(8): 196-204.

[48] HAINES J L, SCHNETZ-BOUTAUD N, SCHMIDT S, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF VLDLR and LRP6 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(1): 329-335.

[49] HECKENLIVELY J R, HAWES N L, FRIEDLANDER M, et al. Mouse model of subretinal neovascularization with choroidal anastomosis [J]. Retina, 2003, 23(4): 518-522.

[50] CHEN Q, JIANG N, ZHANG Y, et al. Fenofibrate inhibits subretinal fibrosis through suppressing TGF-β-Smad2/3

signaling and Wnt signaling in neovascular age-related macular degeneration [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 580884.

[51] CHEN M, LI W, DU Y, et al. JAM-C prevents ocular fibrosis by suppressing the TAZ/KLF6 pathway [J]. J Adv Res, 2026, 80: 961-975.

[52] JO Y J, SONODA K H, OSHIMA Y, et al. Establishment of a new animal model of focal subretinal fibrosis that resembles disciform lesion in advanced age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (9): 6089-6095.

[53] MYLES W E, ABDULLA Y, MCFADDEN S A. Effect of isoflurane anaesthetic time on ocular a-scan ultrasonography measures and their relationship to age and OCT measures in the guinea pig [J]. Exp Eye Res, 2024, 243: 109914.

[54] GILL K, YOO H S, CHAKRAVARTHY H, et al. Exploring the role of granzyme B in subretinal fibrosis of age-related macular degeneration [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1421175.

[55] XU H, YI C, CHEN M. The complement pathway as a therapeutic target for neovascular age-related macular degeneration-mediated subretinal fibrosis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2024, 76: 102448.

[56] HIGASHIJIMA F, HASEGAWA M, YOSHIMOTO T, et al. Molecular mechanisms of TGFβ-mediated EMT of retinal pigment epithelium in subretinal fibrosis of age-related macular degeneration [J]. Front Ophthalmol, 2023, 2: 1060087.

[收稿日期] 2025-04-23

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(半月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址:http://zgsydw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx

期待您的来稿!