

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.021

小分子药物诱导 Müller 细胞神经再生的策略与分子机制*

秦明敏,白莲,袁湖海 综述,吴楠 审校
陆军军医大学第二附属医院眼科,重庆 400030

摘要:视网膜中的 Müller 细胞在鱼类等低等脊椎动物中呈现出一定的再生能力,不过在哺乳动物体内其再生潜能受到了限制,传统基因疗法虽能促使 Müller 细胞向神经细胞分化,但在安全性和伦理方面存在诸多争议。正因如此,小分子药物凭借无需基因整合且有可逆调控的优点,渐渐成为推动 Müller 细胞重编程的创新办法。该文基于 Müller 细胞的生物学特性及其再生潜能,系统综述了小分子药物靶向诱导 Müller 细胞神经再生的研究成果,着重剖析了丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、代谢重编程策略及小分子组合疗法等方式的作用机制与优势,并探讨了其面临的挑战,为不同类型小分子药物的应用提供了理论依据。该文全面归纳了当前小分子药物在 Müller 细胞重编程过程中面临的主要难题,包括血-视网膜屏障的穿透性限制、哺乳动物 Müller 细胞重编程效率及成熟度的提升,以及脱靶效应和长期安全性评估等问题。未来研究应着重关注纳米载体递送系统、穿膜肽技术及分子理化性质的优化,以克服药物递送障碍。同时可探索小分子药物与基因疗法的协同作用模式,最大限度提升视网膜再生效率,推动其临床转化进程。

关键词: Müller 细胞; 小分子药物; 重编程; 视网膜再生; 分子机制

中图分类号:R966;R774.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)09-1277-07

Strategies and molecular mechanisms for inducing Müller cell neuroregeneration by small molecule drugs*

QIN Mingmin, BAI Lian, YUAN Huhai, WU Nan

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Army
Medical University, Chongqing 400030, China

Abstract: Müller cells in the retina exhibit certain regenerative capabilities in lower vertebrates such as fish, but their regenerative potential is limited in mammals. Although traditional gene therapy can promote the differentiation of Müller cells into nerve cells, it has many controversies regarding safety and ethics. Therefore, small molecule drugs, with the advantages of no gene integration and reversible regulation, have gradually become an innovative approach to promote Müller cell reprogramming. The article systematically reviews the research achievements of small molecule drugs targeting the induction of Müller cell neuroregeneration based on the biological characteristics and regenerative potential of Müller cells, focusing on the mechanisms and advantages of mitogen-activated protein kinase kinase kinase inhibitor, histone deacetylase inhibitor, metabolic reprogramming strategies and small molecule combination therapy and discusses the challenges they face. It provides theoretical basis for the application of different types of small molecule drugs. The article comprehensively summarizes the main problems currently faced by small molecule drugs in Müller cell reprogramming, including the penetration limitation of the blood-retinal barrier, the improvement of the reprogramming efficiency and maturity of mammalian Müller cells, as well as off-target effects and long-term safety assessment. Future research should focus on optimizing nanocarrier delivery systems, transmembrane peptide technology, and the optimization of molecular physicochemical properties to overcome drug delivery barriers. At the same time, the synergistic effect mode of small molecule drugs and gene therapy can be explored to maximize retinal regeneration efficiency and promote its clinical translation process.

Key words: Müller cell; small molecule drug; reprogramming; retinal regeneration; molecular mechanism

近年来, Müller 细胞作为视网膜再生的关键靶点,受到了众多关注,在像斑马鱼类这样的低等脊椎动物当中, Müller 细胞呈现出了一定的神经再生能

力^[1],不过在哺乳动物体内,这种能力却受到了明显限制。虽然传统基因疗法可促使 Müller 细胞向神经元分化,但其在安全性及伦理方面的问题依旧存在较

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上课题(CSTB2023NSCQ-MSX0238);重庆市高新区创新局专项研发计划(2022CQJFKT01-01)。

引用格式:秦明敏,白莲,袁湖海,等.小分子药物诱导 Müller 细胞神经再生的策略与分子机制[J].检验医学与临床,2026,23(9):1277-

大争议。与此相比,小分子药物因其无基因整合风险、可逆调控特性及可实现局部给药等优势,逐渐成为诱导 Müller 细胞重编程为神经元的一种有前景的策略。例如,丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶(MAP4K)抑制剂已展现出良好的应用潜力^[2]。然而,当下对于不同小分子药物的作用机制、效率及其临床转化所面临的挑战,还缺乏系统性的综述。本文回顾了小分子药物在 Müller 细胞重编程领域的研究进展,比较它们的作用机制及优缺点,分析当前存在的瓶颈,并探讨未来的发展方向,为视网膜再生从基础研究向临床应用的转化提供理论依据与参考。

1 Müller 细胞的生物学特性与再生潜能

Müller 细胞是视网膜的主要胶质细胞,约占视网膜胶质细胞总数的 90%,它处在视网膜内核层,细胞突起贯穿视网膜的整个层次,末端与血管及神经纤维相接触^[3]。Müller 细胞的核心功能包括提供视网膜的结构支撑,维持代谢稳态(如离子平衡、营养物质转运及葡萄糖代谢),还依靠其放射状形态引导光线直接到达光感受器。Müller 细胞还参与调节血-视网膜屏障的通透性^[4],也可分泌多种神经营养因子[脑源性神经营养因子(BDNF)、锥体神经营养因子(CNTF)]^[3,5]及抗氧化物质,发挥神经保护作用^[6]。不过在病理状态下,Müller 细胞的反应性增生可能会加重视网膜损伤。在神经可塑性和再生方面,不同物种的 Müller 细胞呈现出明显差异。例如,斑马鱼等低等脊椎动物的 Müller 细胞在视网膜损伤后可激活干细胞相关基因,发生去分化并转变为多能前体细胞,进而分化为光感受器细胞或双极细胞等神经元,从而实现视网膜的完全修复^[7]。相比之下,哺乳动物的 Müller 细胞再生能力有限,其再生过程受到炎症微环境、Notch 信号通路过度激活及神经分化相关基因的影响,如神经元分化因子 1(NeuroD1)沉默等多种因素抑制,最终导致胶质瘢痕形成,阻碍神经元再生。近些年,单细胞测序技术被广泛用于精准解析 Müller 细胞在视网膜再生过程中的转录组动态变化及细胞分化轨迹^[8]。基于此,相关干预策略逐渐发展成熟,比如利用腺相关病毒载体(AAV)介导神经转录因子(如毛发分裂同源框蛋白 1、NeuroD1)的过表达,或者依靠抑制 Notch/组蛋白甲基转移酶增强子结合蛋白 2 信号通路,AAV 已被证实可有效诱导 Müller 细胞向视网膜神经元的转分化。通过靶向调控 Müller 细胞的转分化过程,结合单细胞测序技术的时序性分析方法,可深入探讨抑制炎症反应、促进转分化及阻断瘢痕形成等环节,为青光眼等致盲性疾病的视网膜再生治疗提供新的理论基础和潜在治疗策略。

2 小分子药物靶向诱导 Müller 细胞神经再生

2.1 小分子药物诱导 Müller 细胞重编程的理论基础

小分子药物借助调控复杂的分子网络来达成 Müller 细胞向神经元分化,其作用机制主要依赖于多靶点协同作用及细胞命运相关分子网络的系统性重塑,并非单一信号通路的激活或者抑制,这类药物可

靶向组蛋白修饰酶或者 DNA 甲基转移酶,解除神经基因的表现遗传抑制,激活神经分化相关基因表达程序。近年来,研究者借助设计小分子组合,逐渐实现了用化学方法替代传统 Yamanaka 四因子[八聚体结合转录因子 4(Oct4)、Krüppel 样因子 4(Klf4)、Y 染色体性别决定区相关盒蛋白 2(Sox2)、细胞髓细胞瘤原癌基因(c-Myc)],成功诱导体细胞重编程为诱导多能干细胞(iPSC),为安全高效的再生医学提供了新策略^[9]。当前针对该类小分子药物的开发及其分子机制的解析,普遍运用系统性研究方法,结合高通量筛选、多组学数据分析与网络药理学,可揭示小分子药物的协同调控机制,推动其优化及临床转化进程。

2.2 MAP4K 抑制剂 MAP4K-Yes 相关蛋白(YAP)/含 PDZ 结合基序的转录共激活因子(TAZ)信号通路

作为对 Müller 细胞命运进行调控的关键分子轴,在维持 Müller 细胞的生理功能及损伤修复进程里发挥着关键作用,在这条通路中,上游激酶 MAP4K4、MAP4K6 及 MAP4K7 会凭借激活 Hippo-YAP 信号通路中的大型肿瘤抑制激酶(LATS)1/2,来推动 YAP 磷酸化,致使 YAP 在细胞质中停留并失去活性^[10]。ZHANG 等^[11]研究报道,在成年小鼠 N-甲基-D-天冬氨酸诱导的视网膜损伤模型中,MAP4K 抑制剂 DMX-5804 可高选择性且高效地抑制 MAP4K4、MAP4K6 及 MAP4K7 的激酶活性,显著降低 LATS1/2 的磷酸化水平及其活性,减少 YAP/TAZ 的磷酸化,促进其激活后从细胞质转移至细胞核。在细胞核内,YAP/TAZ 作为转录共激活因子与 TEAD 等转录因子相结合,让处于静息状态的 Müller 细胞再次进入细胞周期,重编程为视网膜前体细胞样状态,并表达祖细胞标志物(配对盒蛋白 6),实现 Müller 细胞的内源性再生。抑制剂撤除后,这些源自 Müller 细胞的视网膜祖细胞样细胞可自发转分化为视网膜神经元,并表达无长突细胞及视网膜神经节细胞的标志物。另外 LOURENÇO 等^[12]研究发现,在斑马鱼 Müller 细胞重编程中,视网膜损伤后 YAP/TAZ 被激活,上调关键重编程因子 Lin28a 及转录因子 Ascl1a 表达,驱动 Müller 细胞的重编程与增殖,使其进入视网膜祖细胞状态,最终分化为光感受器。然而,MAP4K 抑制剂在安全性、选择性等方面依旧面临着一些挑战。比如部分 MAP4K4 抑制剂(如 GNE-220),因为具有较高的脑穿透性,可能会引发中枢神经系统相关不良反应^[13]。有研究表明,某些 MAP4K4 抑制剂可能会抑制细胞色素 P450 酶 CYP3A4,增加药物相互作用风险,带来潜在安全隐患^[14]。尽管 MAP4K-YAP 信号通路调控 Müller 细胞命运的机制已经取得了关键进展,但其临床应用仍然需要评估安全性与特异性。见图 1。

2.3 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂

HDAC 抑制剂通过重塑染色质开放性实现表现遗传调控。HDAC 抑制剂可对染色质开放状态进行调控,对基因表达产生影响,近年来在神经再生及视网膜疾病领域

引发了广泛关注^[15], HDAC 抑制剂可提升组蛋白乙酰化水平, 使染色质结构变得松弛, 激活那些因表观遗传机制而处于沉默状态的神经元命运决定基因[无刚毛鳞甲复合体同源物 1(Ascl1)、NeuroD1 等], 推动其向视网膜神经元进行转分化^[16]。JORSTAD 等^[17] 研究报道, 在 小鼠视网膜损伤模型中, Ascl1 联合 HDAC 抑制剂处理可明显提高成年小鼠视网膜神经元的再生能力, 借助染色质开放性测序技术等表观遗传学技术发现, HDAC 抑制剂可增强关键神经基因位点的染色质开放性, 提高重编程效率。该研究团队在 2020 年进一步揭示, 激活信号转导及转录激活蛋白(STAT) 信号通路会引导 Ascl1 结合并激活 Id1 和 Id3 等基因, 这些基因与 Ascl1 结合后会阻止其与 E 蛋白结合, 形成有功能性的转录复合物, 直接抑制 Ascl1 的促神经生成功能, 削弱 Müller 细胞重编程效果, 联合应用 STAT 抑制剂与 HDAC 抑制剂(如 TSA), 较大提升了神经元再生效率^[18]。有研究表明, 在氨基甲酸(PABA) 损伤斑马鱼视网膜模型中, PABA 可促进 Ascl1a 表达, 激活 Müller 胶质细胞的重编程及增殖, 促进神经元再生^[19]。另外 PABA 可与 HDAC 结合, 促进染色质开放, 解除对 Ascl1a 等再生相关基因的抑制, 提高其表达^[17]。HDAC 抑制剂还会借助调节转录因子的乙酰化状态、抑制 RE1 沉默转录因子复合物活性, 并且影响 Notch、Wnt 等神经发

育相关信号通路, 协同促进 Müller 细胞的重编程过程^[20]。在青光眼疾病模型中, 新型 HDAC8 抑制剂(H7E)可抑制 Müller 胶质细胞活化, 减轻氧化应激及视网膜损伤^[21]。另外丙戊酸钠(VPA) 等 HDAC 抑制剂可下调 Müller 细胞中缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达, 提示其在视网膜血管疾病治疗中具有潜在应用价值^[22]。总的来说, HDAC 抑制剂凭借表观遗传调控促进 Müller 细胞重编程及视网膜保护, 呈现出治疗视网膜退行性疾病的广阔前景, 然而当前 HDAC 抑制剂仅能有效诱导部分 Müller 细胞的重编程, 这提示存在内在限制因素^[18]。另外 HDAC 抑制剂在特异性和安全性方面仍然面临诸多挑战, 现阶段临床实验大多采用广谱 HDAC 抑制剂, 缺乏针对特定 HDAC 亚型的选择性抑制剂, 容易导致脱靶效应及不良反应^[23]。HDAC 抑制剂与转录因子、微小 RNA(miRNA) 等分子协同调控染色质结构及基因表达的具体分子机制尚不明确, 迫切需要未来深入研究以阐明重编程的分子基础。目前, 大部分研究集中在斑马鱼和小鼠等低等生物模型, 针对人源 Müller 细胞的重编程及其安全性和有效性研究相对有限。未来应该扩大对人源 Müller 细胞的研究, 并在重编程细胞的长期存活、功能整合及视力恢复等方面开展系统性验证。

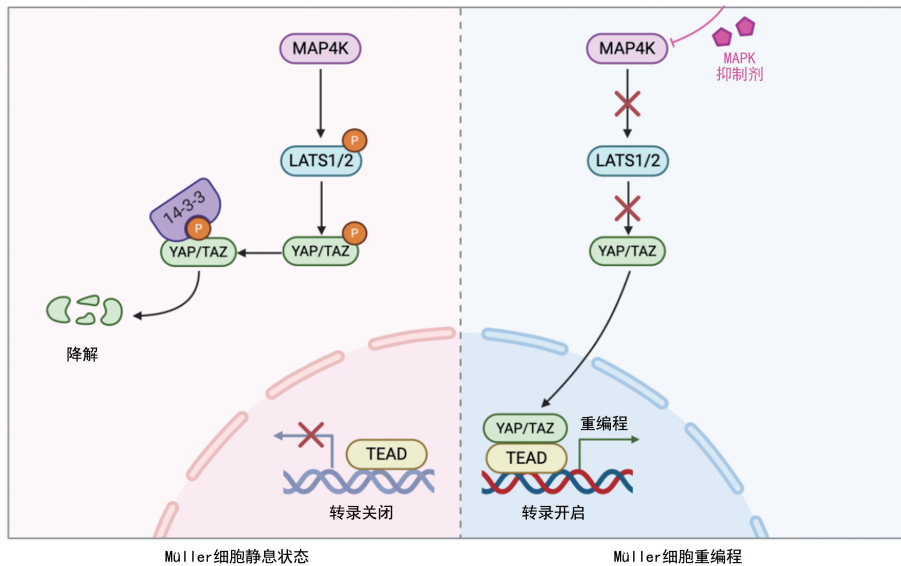


图 1 MAP4K 抑制剂促进 Müller 细胞重编程机制

2.4 代谢重编程 细胞代谢如今已被广泛视作调控细胞命运的核心机制, 它的功能不只是为细胞供应能量及作为生物合成前体物质, 还可直接调控表观遗传状态和基因表达及代谢的动态重塑过程, 在细胞分化与重编程进程中, 会协调关键代谢物的供应, 这些代谢物作为染色质修饰酶的底物或者辅因子, 塑造细胞的身份特性。GASCÓN 等^[24] 运用铁死亡抑制剂、抗氧化剂及维生素 D 受体共转染的 B 淋巴细胞瘤-2 基因, 有效提升体内直接神经元重编程效率。多种抑制脂质过氧化的药物也被证实可促进神经元的重编程。

富勒醇等纳米材料呈现出良好的广谱抗氧化性能, 能有效减轻神经元氧化损伤, 还凭借调控 Nrf2、Wnt10a 等信号通路, 推动 Müller 细胞去分化及神经元再生^[25]。单次或者联合使用抗氧化剂与其他调节 Müller 细胞代谢的药物, 也许会成为实现 Müller 细胞重编程的有效办法, 除抗氧化剂外, 脂肪酸代谢也被认为在 Müller 细胞活化和再生能力方面发挥关键作用, 比如脂肪酸合成酶的抑制明显妨碍了 Müller 细胞衍生前体细胞的生成, 脂肪酸代谢在细胞命运中有着关键的调控功能, 另外抑制脂肪酸结合蛋白相关

通路也会影响 Müller 细胞的神经元分化潜能^[26]。非能量代谢途径,像胆固醇合成途径,不仅依靠调节细胞膜的流动性及微观结构直接影响信号传导^[27],其代谢产物还参与信号转导及表观遗传调控,例如改变胆固醇含量可调控 Wnt、Hedgehog、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等关键信号通路的活性,影响细胞增殖、分化和凋亡过程^[28]。胆固醇合成途径中的关键酶(如鞘氨醇单加氧酶),借助调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸比值,影响 DNA 甲基转移酶的表达及活性,介导基因的表观遗传沉默^[29],另外胆固醇及其氧化代谢产物可激活核受体,这些受体调控胆固醇稳态,还参与染色质结构的调节及基因表达的调控^[30-31]。

2.5 小分子药物“鸡尾酒”疗法 小分子药物“鸡尾酒”疗法是一种基于多靶点协同调控的干预办法,它依靠同时作用于生物系统网络里的多个关键节点,和单一靶点干预相比,能更高效地达成细胞命运的重塑。YANG 等^[32] 研究报道,使用由 6 种小分子化合物构成的神经元诱导培养基对视网膜 Müller 细胞进行为期 16 d 的处理,成功把 88.5% 的 Müller 细胞重编程为双极细胞。该培养基含有以下成分:Forskolin、CHIR99021、I-BET151、ISX9、Y-27632 及 db-cAMP。多种小分子药物的协同效应比单一靶点药物更好,在提高 Müller 细胞重编程的效率上呈现出更高优势,联合应用小分子药物与转录因子的策略已被证实可以实现高效的细胞重编程。有研究表明,部分小分子可替代 Sox2、Klf4 和 c-Myc,只需外源表达 Oct4 就能诱导人类体细胞转化为 iPSC。比如 ZHU 等^[33] 依靠联合使用 Parnate、CHIR99021 等小分子与 Oct4,成功将人类表皮角质细胞和脐静脉内皮细胞重编程为 iPSC,且重编程效率比传统方法更好。这些小分子凭借调控细胞代谢及表观遗传修饰等关键环节,部分替代了转录因子的功能。HUANGFU 等^[34] 发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(VPA)能让人类成纤维细胞仅凭 Oct4 和 Sox2 实现高效重编程。像 ken-paullone 可替代 Klf4,RepSox 可替代 Soxg,部分小分子还可以激活多能性基因如 Nanog,推动重编程过程^[35-36]。在神经再生研究领域,典型的“双 SMAD 抑制”组合依靠解除骨形态发生蛋白/转化生长因子- β 信号通路对神经分化的抑制作用,协同激活 Wnt、Notch 等与神经发育紧密相关的信号通路,明显下调多能性标志物的表达,同时上调神经外胚层标志物,有效促进人诱导多能干细胞向神经祖细胞高效分化^[37]。该研究采用钙磷酸盐包覆的介孔二氧化硅纳米颗粒作为载体,实现了 LDN193189 和 SB431542 的小分子药物的可控释放和精准递送,较大提升了神经分化效率和神经元标志物的表达水平,此类多靶点协同干预结合纳米递送策略,提高了细胞重编程的稳定性与功能性,为视网膜再生提供了一种高效、安全且可控的干预手段,有关的应用前景。

3 小分子药物的优势

在视网膜再生研究领域,诱导 Müller 细胞进行神经重编程的策略中,基因疗法是主要方法之一。然而,该疗法存在潜在的免疫原性、脱靶效应,以及外源基因长期表达可能导致的视网膜结构异常等风险,限制了其在临床中的广泛应用^[38]。相比较而言,小分子药物在推动 Müller 细胞重编程方面呈现出了更高的效率及安全性。最新的研究表明,特定的小分子药物组合可把 Müller 细胞重编程为神经元的效率达到 88.5%,其中约 55.6% 为功能性双极样神经元^[32],这个效率比传统基因疗法中借助 AAV 载体过表达转录因子的重编程效率要好,虽说部分新兴组合(如 Ascl1+Atoh1)已接近或者超过 40%^[39],但整体依旧低于小分子药物的最佳组合。另外最新的遗传调控策略(如 Notch 与 NFI 因子的双重抑制)可将重编程效率提高到 70% 以上^[40],不过此类方法属于特殊遗传操作的范畴,和传统 AAV 基因疗法有着本质的不同,小分子药物在 Müller 细胞重编程中有着明显优势,包含较高的安全性、可逆性、剂量可控性,以及局部给药来减少全身不良反应的潜力,同时免疫排斥风险较低^[41]。比如小分子药物 Risuteganib 可明显减轻氧化应激诱导的人类视网膜色素上皮细胞及 Müller 细胞的死亡^[42-43]。动物实验及早期临床试验都表明,Risuteganib 有良好的安全性,对健康视网膜色素上皮细胞没有明显不良影响,并且可改善干性年龄相关性黄斑变性患者的视力^[42]。然而长期高剂量使用小分子药物还是可能引发不良反应,例如 Vardenafil 的长期应用会造成视网膜厚度变薄及光感受器数量减少^[44],除此之外,长期高剂量使用羟氯喹、非甾体抗炎药等药物,也可能和视网膜结构损伤及功能障碍有关^[45],总体而言,小分子药物在视网膜再生领域呈现出广阔的应用前景,但其安全性和剂量依赖性仍需要深入研究。

4 小分子药物所面临的挑战

小分子药物诱导的 Müller 细胞重编程在动物实验及临床转化方面呈现出一定潜力,不过仍然面临着一些关键挑战,血-视网膜屏障极大地限制了小分子药物借助全身或局部给药途径抵达视网膜的效率,致使药物难以有效地作用于眼后段的 Müller 细胞^[46]。当前主要采用的局部给药方式是反复玻璃体腔内注射,由于这种方式侵入性较强、患者依从性较低,并且存在潜在的感染和组织损伤风险,严重限制了长期治疗的可行性^[47]。在哺乳动物比如小鼠中,小分子药物诱导的 Müller 细胞神经重编程效率明显低于斑马鱼等低等脊椎动物,由于受到染色质封闭和炎症抑制等因素的影响,即便部分研究达成了重编程,所获得的细胞大多是“类神经元”或者“类双极细胞”,其细胞特异性、功能成熟度及与宿主视网膜神经网络的整合程度,依然与原生神经元存在差异^[32],小分子药物的广谱作用可能会对视网膜的其他细胞类型产生影响,导致脱靶效应和潜在的不良反应,增加临床应用中的安

全风险。动物模型与人类之间存在差异,使得动物实验结果难以直接复制,目前对于人源 Müller 细胞重编程的研究相对较少,而且新生神经元能否在功能上有效融入复杂的视网膜神经网络并实现视力恢复,仍然是需要解决的重大科学难题。

5 结论与展望

未来研究应着重关注创新药物递送系统的开发,以解决血-视网膜屏障对药物递送造成的妨碍,深入探寻 Müller 细胞特异性表面受体或标志物,像波形蛋白 vimentin、细胞视黄醇结合蛋白等,构建有精准靶向识别能力的智能纳米载体,比如功能化纳米颗粒、张力调控 DNA 纳米结构、纳米囊泡^[48]。也可借助配体介导的递送策略,达成药物在 Müller 细胞内的富集与控释,提升药效的同时降低全身暴露风险^[49-50]。此外,可研发可生物降解的长效缓释玻璃体腔植入剂,减少给药频率与侵入性操作。未来可聚焦新型眼表给药技术,利用细胞穿膜肽(CPPs)或微针贴片等,提高药物穿越血-视网膜屏障的能力^[51]。剖析受体介导的转运机制,如与转铁蛋白受体结合,“伪装”小分子药物实现血-视网膜屏障穿透,提高药物在视网膜的生物利用度^[52]。单细胞多组学技术成为解析哺乳动物 Müller 细胞损伤与重编程动态过程及识别再生抑制基因和相关信号通路的关键工具,为小分子药物筛选及组合策略优化提供理论基础,单细胞 RNA 测序及多组学分析能精准描绘 Müller 细胞在损伤及重编程过程中转录组、表观遗传组及蛋白质组的动态变化,揭示细胞亚型、命运转变及关键调控因子^[53]。凭借高通量单细胞筛选,研究者鉴定出促进 Müller 细胞向神经元再生转化的小分子化合物,追踪其时序性作用及细胞命运变化^[54]。未来研究结合先进活体成像技术如双光子钙成像及电生理方法,动态监测新生神经元成熟度及其与宿主神经网络整合情况,保证功能性恢复,结合结构生物学与计算药物设计,开发针对 Müller 细胞特异性靶点或其亚型的高选择性小分子抑制剂或激动剂,降低脱靶效应。视网膜类器官作为药物筛选和毒性评估的体外模型将发挥关键作用,加快临床转化进程,同时在大动物模型如猪及非人灵长类动物中系统开展药效学、药代动力学及安全性评估,促进相关治疗策略临床应用。

经过综合考量分析,小分子药物在推动神经分化进程里呈现出较高效率,全面权衡其安全性、可控性、不良反应及临床依从性等多方面因素后可知,小分子药物于 Müller 细胞重编程领域有广阔的发展前景,不过突破血视网膜屏障的限制、提高重编程效率与功能成熟度、保障药物的特异性与安全性,以及缩短从实验室研究至临床应用的转化周期,依旧是需要解决的关键难题。未来研究可探寻小分子药物与基因治疗优势互补的策略,像是借助低剂量基因疗法达成细胞命运的初步“启动”,接着运用小分子药物实施精细调控与长期维持,以此实现效率与安全性的平衡,推动临床转化,凭借多学科交叉融合及创新性研究方

法,有希望攻克现有挑战,最终为视网膜退行性疾病患者提供有效的再生治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 秦明敏:确定综述选题、进行文献检索与筛选、撰写论文初稿及绘制示意图;白莲:协助相关文献的分类整理、负责论文中部分章节的撰写与文字润色;袁湖海:参与论文整体框架的讨论、负责参考文献的格式规范化校对;吴楠:审阅并修改论文逻辑框架、监督论文撰写质量及最终定稿。

参考文献

- [1] GAO H, A L D, HUANG X N, et al. Müller glia-mediated retinal regeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5): 2342-2361.
- [2] ROLEV K D, SHU X, YING Y, et al. Modification of müller glial cell fate and proliferation with the use of small molecules[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1415: 473-477.
- [3] JUNG S S, SON J, YI S J, et al. Development of müller cell-based 3D biomimetic model using bioprinting technology [J]. *Biomed Mater*, 2022, 18(1): 015009.
- [4] WANG D, ZHANG F, GAO G, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the Müller subtypes and inner blood-retinal barrier regulatory network in early diabetic retinopathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1048634.
- [5] CARPI-SANTOS R, DE MELO REIS R A, GOMES F C A, et al. Contribution of Müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation [J]. *ANTIOXIDANTS*, 2022, 11(4): 617.
- [6] BOSS J D, SINGH P K, PANDYA H K, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5594-5603.
- [7] AGARWAL D, DO H, MAZO K W, et al. Restoring vision and rebuilding the retina by Müller glial cell reprogramming [J]. *Stem Cell Res*, 2023, 66: 103006.
- [8] KRYLOV A, YU S G, VEEN K, et al. Heterogeneity in quiescent müller glia in the uninjured zebrafish retina drive differential responses following photoreceptor ablation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1087136.
- [9] WANG J L, SUN S C, DENG H K. Chemical reprogramming for cell fate manipulation: methods, applications, and perspectives [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(9): 1130-1147.
- [10] LU J Q, HU Z H, DENG Y J, et al. MEKK2

- and MEKK3 orchestrate multiple signals to regulate hippo pathway[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100400.
- [11] ZHANG H J, GUO Y L, YANG Y Q, et al. MAP4Ks inhibition promotes retinal neuron regeneration from Müller glia in adult mice [J]. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1):36.
- [12] LOURENÇO R, BRANDÃO A S, BORBINHA J, et al. Yap regulates Müller glia reprogramming in damaged zebrafish retinas [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:667796.
- [13] SINGH S K, ROY R, KUMAR S, et al. Molecular insights of MAP4K4 signaling in inflammatory and malignant diseases [J]. *Cancers*, 2023, 15(8):2272.
- [14] DOW R L, AMMIRATI M, BAGLEY S W, et al. 2-aminopyridine-based mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4 (MAP4K4) inhibitors: assessment of mechanism-based safety [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(7):3114-3125.
- [15] VONG P, OULED-HADDOU H, GARÇON L. Histone deacetylases function in the control of early hematopoiesis and erythropoiesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9790.
- [16] WANG J J, FENG S Y, ZHANG Q, et al. Roles of histone acetyltransferases and deacetylases in the retinal development and diseases [J]. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60(4):2330-2354.
- [17] JORSTAD N L, WILKEN M S, GRIMES W N, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice [J]. *Nature*, 2017, 548(7665):103-107.
- [18] JORSTAD N L, WILKEN M S, TODD L, et al. STAT signaling modifies *Ascl1* chromatin binding and limits neural regeneration from muller glia in adult mouse retina [J]. *Cell Reports*, 2020, 30(7):2195-2208.
- [19] HE M H, XIA M F, YANG Q, et al. P-amino-benzoic acid promotes retinal regeneration through activation of *Ascl1a* in zebrafish [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8):1849-1856.
- [20] JANG S, JEONG H S. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation via the Wnt signaling pathway in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 668:24-30.
- [21] WU L H, CHENG Y W, LIN F L, et al. A novel HDAC8 inhibitor H7E exerts retinoprotective effects against glaucomatous injury via ameliorating aberrant Müller glia activation and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116538.
- [22] KIM Y J, PARK S J, KIM N R, et al. Effects of histone deacetylase inhibitor (valproic acid) on the expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in human retinal Müller cells [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2017, 31(1):80-85.
- [23] SHUKLA S, TEKWANI B L. Histone deacetylases inhibitors in neurodegenerative diseases, neuroprotection and neuronal differentiation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:537.
- [24] GASCÓN S, MURENU E, MASSERDOTTI G, et al. Identification and successful negotiation of a metabolic checkpoint in direct neuronal reprogramming [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(3):396-409.
- [25] CHA Z, YIN Z Y, A L D, et al. Fullerol rescues the light-induced retinal damage by modulating Müller glia cell fate [J]. *Redox Biology*, 2023, 67:102911.
- [26] TAYLOR O B, EL-HODIRI H M, PALAZZO I, et al. Regulating the formation of Müller glia-derived progenitor cells in the retina [J]. *Glia*, 2025, 73(1):4-24.
- [27] SUNSHINE H, IRUELA A M L. Membrane lipids and cell signaling [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(5):408-413.
- [28] MATHEWS E S, APPEL B. Cholesterol biosynthesis supports myelin gene expression and axon ensheathment through modulation of P13K/Akt/mTor signaling [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(29):7628-7639.
- [29] ERSHOV P, KALUZHSKIY L, MEZENTSEV Y, et al. Enzymes in the cholesterol synthesis pathway: interactomics in the cancer context [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):895.
- [30] JEFCOATE C R, LEE J W. Cholesterol signaling in single cells: lessons from STAR and sm-FISH [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(4):R213-R235.
- [31] BILOTTA M T, PETILLO S, SANTONI A, et al. Liver X receptors: regulators of cholesterol metabolism, inflammation, autoimmunity, and cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:584303.
- [32] YANG P, CAO Q L, LIU Y N, et al. Small-molecule-driven direct reprogramming of müller cells into bipolar-like cells [J]. *Cell Proliferation*, 2022, 55(2):e13184.
- [33] ZHU S Y, LI W L, ZHOU H Y, et al. Reprogramming of human primary somatic cells by OCT4 and chemical compounds [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6):651-655.
- [34] HUANGFU D W, OSAFUNE K, MAEHR R, et

- al. Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2[J]. *Nature Biotechnology*, 2008, 26(11): 1269-1275.
- [35] BISWAS D, JIANG P. Chemically induced reprogramming of somatic cells to pluripotent stem cells and neural cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2):226.
- [36] LYSSIOTIS C A, FOREMAN R K, STAERK J, et al. Reprogramming of murine fibroblasts to induced pluripotent stem cells with chemical complementation of Klf4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(22):8912-8917.
- [37] YOU J H, KIM N Y, CHOI Y Y, et al. Dual-stimuli-responsive nanoparticles for the co-delivery of small molecules to promote neural differentiation of human iPSCs [J]. *Nanoscale*, 2025, 17(5):2506-2519.
- [38] MCDONALD A, GALLEGO C, ANDRIESEN C, et al. Conventional and tropism-modified high-capacity adenoviral vectors exhibit similar transduction profiles in human iPSC-derived retinal organoids[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 26(1):55.
- [39] TODD L, HOOPER M J, HAUGAN A K, et al. Efficient stimulation of retinal regeneration from Müller glia in adult mice using combinations of proneural bHLH transcription factors [J]. *Cell Reports*, 2021, 37(3):109857.
- [40] LE N, VU T D, PALAZZO I, et al. Robust reprogramming of glia into neurons by inhibition of Notch signaling and nuclear factor I (NFI) factors in adult mammalian retina[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(28):eadn2091.
- [41] HOOPER M J. Modification of Müller glial cell fate and proliferation with the use of small molecules[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1415: 473-477.
- [42] YANG P, SHAO Z X, BESLEY N A, et al. Ristegaganib protects against hydroquinone-induced injury in human RPE cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(10):35.
- [43] SHAO Z X, CHWA M, ATILANO S R, et al. The transcriptome profile of retinal pigment epithelium and müller cell lines protected by ristegaganib against hydrogen peroxide stress [J]. *J Ocular Pharmacol Ther*, 2022, 38(7): 513-526.
- [44] SZABÓ K, DÉKÁNY B, ÉNZSÖLY A, et al. Possible retinotoxicity of long-term vardenafil treatment[J]. *Exp Eye Res*, 2024, 243:109890.
- [45] MONDAL K, PORTER H, COLE J, et al. Correction: hydroxychloroquine causes early inner retinal toxicity and affects autophagosome-lysosomal pathway and sphingolipid metabolism in the retina [J]. *Molecular Neurobiology*, 2022, 59(10):6611.
- [46] YEMANYI F, BORA K, BLOMFIELD A K, et al. Wnt signaling in inner blood-retinal barrier maintenance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11877.
- [47] LAHNE M, NAGASHIMA M, HYDE D R, et al. Reprogramming Müller glia to regenerate retinal neurons[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2020, 6: 171-193.
- [48] DEVOLDERE J, PEYNSHAERT K, DE SMEDT S C, et al. Müller cells as a target for retinal therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1483-1498.
- [49] WANG R B, LIU Y H, XIAO W J, et al. Framework nucleic acids as blood-retinal-barrier-penetrable nanocarrier for periocular administration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(1):541-551.
- [50] SULTANA S, YUSUF M, SHARMA V. Nanovesicular drug delivery systems for rare ocular diseases: advances, challenges, and future directions[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2025, 26(7):197.
- [51] LIAO J, ZHAO L, CHEN H Y, et al. A bifunctional peptide with penetration ability for treating retinal angiogenesis via eye drops[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2025, 22(2):708-720.
- [52] SHINOZAKI Y, TEGA Y, AKANUMA S I, et al. The structural characteristics of compounds interacting with the amantadine-sensitive drug transport system at the inner blood-retinal barrier[J]. *PHARMACEUTICALS*, 2023, 16(3): 435.
- [53] JINDAL K, ADIL M T, YAMAGUCHI N, et al. Single-cell lineage capture across genomic modalities with celltag-multi reveals fate-specific gene regulatory changes[J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42(6):946-959.
- [54] TRESENIDER A, HOOPER M, TODD L, et al. A multiplexed, single-cell sequencing screen identifies compounds that increase neurogenic reprogramming of murine müller glia [J]. *eLife*, 2024, 12:RP92091.