

神经血管单元与糖尿病视网膜病变

惠延年

引用:惠延年. 神经血管单元与糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2023;23(3):353-355

作者单位:(710032)中国陕西省西安市,空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介:惠延年,毕业于第四军医大学,主任医师,教授,博士研究生导师,国家人事部“有突出贡献中青年专家”,全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编,《国际眼科杂志》(IES)和 *International Journal of Ophthalmology (IJO)* 主编,研究方向:眼底病基础与临床研究、眼外伤.

通讯作者:惠延年. ynlhui@163.com

收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-02-06

摘要

神经血管单元(NVU)的概念在2001年的一次卒中会议上形成。这一概念强调脑与其血管的密切关系,即脑细胞与脑血管之间在发育、结构和功能上相互依赖的共生关系。视网膜是脑神经组织的延伸,2007年一些研究者将NVU概念引入视网膜。视网膜的NVU包括神经元、胶质细胞、微血管内皮细胞和周细胞等。研究发现,NVU功能障碍在糖尿病视网膜病变(DR)中起关键作用,而现行有限的治疗集中在晚期并发症糖尿病性黄斑水肿及增生性DR,对视网膜NVU的深入研究将为早期或全程DR提供有效疗法。

关键词:神经血管单元;神经血管耦合;糖尿病视网膜病变
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.3.01

Neurovascular unit and diabetic retinopathy

Yan-Nian Hui

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yan - Nian Hui. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com

Received:2023-01-09 Accepted:2023-02-06

Abstract

• The concept of neurovascular unit (NVU), formalized in 2001 at a stroke conference, emphasizes the intimate relationship between the brain and its vessels, *i. e.*, symbiotic relationship between brain cells and cerebral

blood vessels in the developmental, structural and functional interdependence. The retina is a piece of brain. Several researchers have introduced the concept of NVU to the retina since 2007. The NVU in the retina includes neurons, glial cells, microvascular endothelial cells and pericytes. Dysfunctional NVU plays a critical role in diabetic retinopathy (DR). The current limited treatments for DR focus on the late - stage complications, *i. e.*, diabetic macular edema and proliferative DR. While the further study on retinal NVU will develop efficacious therapeutic options for the early and all stages of DR.

• KEYWORDS: neurovascular unit; neurovascular coupling; diabetic retinopathy

Citation: Hui YN. Neurovascular unit and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(3):353-355

0 神经血管单元概念形成与脑相关研究

脑是身体最复杂的器官,需要通过血液供应快速接收大量的氧和葡萄糖能量,但缺乏储备能量的“蓄水池”。脑由起源于颅外、深入到脑内的复杂血管网络供应。血液循环需要在正确的时间和部位以合适的量到达脑的不同部分;只要缺血数分钟,后果是灾难性的。长期以来,脑和血管之间相互作用一直受到关注。在2001.07美国卫生研究院神经疾病和卒中研究所的第一次卒中进展审查小组会议上,学者们提出了神经血管单元(neurovascular unit,NVU)的概念,以强调脑细胞和脑血管之间在发育、结构与功能上相互依赖的共生关系。这一概念为研究神经元信号如何调节临近的微血管以支持脑的代谢需求提供了有用的框架^[1-2]。

NVU的概念旋即得到神经科学界的广泛接受,在脑功能及脑病研究的各方面占据了中心地位。研究发现,在神经血管耦合中,神经元通过产生信号直接或通过介入细胞作用于局部血管,启动血管反应,调节脑血流。星形胶质细胞的突触和局部微血管关系密切,可将神经活动与微血管功能联系起来影响脑血流。血管内皮细胞在诱导的神经血管信号逆行传播中至关重要,通过对血管活性分子如一氧化氮(NO)、前列腺素、内皮素等的反应发挥调节血流的作用。NVU功能障碍会引起脑功能障碍,如NVU的改变引起缺氧和内稳态破坏,营养因子生成减少,神经元和胶质的疾病易感性增加;一些分子的积累引起神经变性和蛋白质病^[1-2]。脑NVU研究中的这些发现对视网膜病理生理学和疾病有重要的借鉴意义。

1 视网膜的神经血管单元

视网膜血管与脑血管具有结构和功能的相似性,都是

复杂的多细胞单元。NVU 概念在 2007 年被引入视网膜^[3]。人视网膜由三层神经细胞体组成,间隔着两层神经丛的突触。视网膜具有异常高的代谢需求,神经功能依赖于持续的氧气和营养。为此,两个不同结构和功能的血管床滋养视网膜神经丛。内层视网膜由终末动脉发出的多层毛细血管网络灌注。视网膜毛细血管是神经丛和循环之间交换营养物质、氧和代谢物的关键界面,由无孔的内皮细胞组成,周围是支撑的周细胞和胶质终足。视网膜内的血管系统根据神经元的代谢需求进行自我调节,以确保视网膜的持续血流,这种现象称为神经血管耦合(neurovascular coupling)^[4-5]。

视网膜 NVU 包括血管内皮细胞与周细胞、Müller 细胞与星形胶质细胞、神经元突起及密切相关的免疫细胞等。胶质细胞为神经元提供代谢支持,其突起围绕视网膜所有血管,是视网膜内稳态的组成部分。小胶质细胞是视网膜内、外丛状层的固有免疫细胞,是支持神经元存活的神经营养因子的重要来源,在感染或缺血时会产生促炎细胞因子,与 NVU 的稳态密切相关^[4-6]。

2 与 NVU 相关的关键糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为一种微血管疾病的概念已经改变。现在被认为是一种更复杂的糖尿病并发症,其中 NVU 损伤起着关键作用。在 DR, NVU 的所有成分都被扰乱。神经炎症与神经变性是 DR 各阶段的共同现象,并与血管病变与缺血交织在一起;但至少部分独立存在。这可以解释一些患者尽管得到最佳治疗,但视力结果却很差^[4-11]。

2.1 微血管病变 在糖尿病早期,血管自动调节的丧失可导致内层视网膜缺氧。缺血是视网膜功能障碍的早期表现,但没有确定的临床参数,患者可被归类为“无视网膜病变”,直至出现渗出和微动脉瘤等体征。DR 的组织病理学特征,如毛细血管基底膜增厚,损害内皮细胞与 NVU 其他成分的细胞间通信,可导致功能丧失。周细胞死亡可继发微动脉瘤;内皮细胞的消失会导致大面积毛细血管无灌注区。DR 中生长因子和促炎因子的增加可能最初来自缺氧的 Müller 细胞,随之激活的小胶质细胞和浸润的巨噬细胞也可成为这些因子的主要来源。这是 DR 威胁视力的先决条件。

2.2 神经胶质病变 糖尿病环境与胶质细胞增生和功能障碍有关,其特征是 Müller 细胞中胶质纤维酸性蛋白过表达。Müller 细胞功能障碍在 DR 的 NVU 功能障碍中起关键作用。毛细血管界面上 Müller 细胞端足的 Kir4.1 通道错位,水通道蛋白的调控异常,会导致水调节和内屏障受损及黄斑水肿,胶质细胞死亡,加剧神经元和血管完整性的丧失。

2.3 神经元病变 DR 视网膜的神经损害可用视觉电生理检查显示。其中,受无长突细胞和双极细胞之间电生理通信的影响,以及神经节细胞与无长突细胞的相互作用,振荡电位潜伏时间是最一致的缺陷标志。在明显的微血管病变出现之前,最初损失的表现是神经节细胞(RGC)凋亡。在无 DR 的糖尿病患者可检出视网膜神经纤维层变薄。在模型动物,RGC 凋亡和 ERG 异常与谷氨酸毒性共

存。高血糖诱导的一些重要神经营养因子的下调可能在促进或启动神经元凋亡和毛细血管丢失中起核心作用。

2.4 免疫细胞激活及其病理作用 在 DR 早期,血管内白细胞-内皮细胞相互作用增强,致使白细胞淤积黏附在内皮细胞上,使毛细血管闭塞和无灌注。在糖尿病的早期到晚期,都存在渐进式的持续炎症。慢性炎症致使小胶质细胞长时间激活,产生谷氨酸盐、iNOS 和促炎细胞因子,加剧视网膜细胞功能障碍和死亡。

虽然视网膜色素上皮和脉络膜不属于视网膜 NVU,但在糖尿病环境中也明显受累,并参与外层视网膜炎症和光感受器细胞凋亡。

3 以 NVU 损害为靶点的 DR 早期疗法

由于 DR 在病变明显进展之前无症状,因此在早期进行筛查以发现病变是必要的。目前的治疗,如激光光凝、玻璃体内注射糖皮质激素或抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)药物,针对的是视力已经明显受损的晚期。而在 DR 自然病程的很长一段时间内,除了控制可变的危险因素,如血糖水平和高血压之外,并没有直接针对视网膜病变的药物。在 DR 自然病程中,神经变性并不总有明显的表现,需要通过表现型特征来确定神经保护治疗是否有益。由于神经炎症和神经变性在发病机制中的重要作用,许多抗炎药物和神经保护药物在研发中,例如具有神经营养和血管生成特性的蛋白质与多肽、阻断内皮素-1,干预突触连接与轴突转运的神经介质等^[7,9-14]。

4 细胞替代疗法干预 DR

视网膜 NVU 完整性的进行性丧失是 DR 发病的核心机制。DR 早期即有神经元损失。已有报告表明 DR 患者可分为主要是微血管变性表型或主要是神经变性表型。针对不同的表型,可通过新的再生治疗来解决。以往大多数 DR 的干细胞研究都集中在血管病变上。目前开展的临床前和临床研究有利用血管活性祖细胞,包括间充质基质/干细胞、脂肪干细胞、CD34⁺细胞、内皮集落形成细胞和诱导多能干细胞来源的内皮细胞,来修复受损血管。在神经元替代方面,应用了视网膜祖细胞、多能干细胞衍生的光感受器和神经节细胞以及 Müller 干细胞。虽然干细胞疗法在 DR 早期甚至晚期替代死亡细胞方面具有巨大潜力,但由于存在不同的表型,为个体化患者选择最合适的干细胞将是成功治疗的关键。这些研究从基础到临床还存在着一系列巨大的挑战^[15]。

5 结语

DR 极其复杂的病理变化反映了神经组织中所有组成细胞相互关连的特性,同时提示存在广泛的分子或细胞生物学可能干预的靶点。以 NVU 的整体观念出发进行研究,将扩展并加深对 DR 病理生理学的认识,研发既改善血液循环、抗炎,又满足神经保护需求的多元化新药物,以及干细胞替代新疗法,为在 DR 的更早阶段乃至疾病全程防控提供新的机会。

参考文献

1 Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017; 96(1): 17-42

- 2 Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci* 2021;24(9):1198–1209
- 3 Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. *Exp Physiol* 2007;92(4):635–640
- 4 Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vis Res* 2017;139:7–14
- 5 Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):1–6
- 6 Spaide RF. Measurable aspects of the retinal neurovascular unit in diabetes, glaucoma, and controls. *Am J Ophthalmol* 2019;207:395–409
- 7 Bianco L, Arrigo A, Aragona E, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci* 2022;14:937999
- 8 Wei LD, Sun X, Fan CX, et al. The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:963615
- 9 Ren JH, Zhang SX, Pan YF, et al. Diabetic retinopathy: involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol* 2022;13:953691
- 10 Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res* 2023;18(5):976–982
- 11 李宝花, 郭超红, 郭承伟. 基于视网膜神经血管单元损伤及其耦联失衡防治糖尿病视网膜病变的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1309–1312
- 12 Li BH, Ning BB, Yang F, et al. Nerve growth factor promotes retinal neurovascular unit repair: a review. *Curr Eye Res* 2022;47(8):1095–1105
- 13 Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, et al. Neurovascular unit: a new target for treating early stages of diabetic retinopathy. *Pharmaceutics* 2021;13(8):1320
- 14 Simó R, Hernández C. New insights into treating early and advanced stage diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8513
- 15 Lechner J, Medina RJ, Lois N, et al. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina. *Stem Cell Res Ther* 2022;13(1):388