

# 青光眼中视网膜神经血管单元损伤的研究进展

欧阳灵芝, 贺涛, 邢怡桥

引用: 欧阳灵芝, 贺涛, 邢怡桥. 青光眼中视网膜神经血管单元损伤的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(2): 230-235.

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科中心

作者简介: 欧阳灵芝, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 邢怡桥, 男, 毕业于德国菲利浦大学, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障. yiqiao\_xing57@whu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-09 修回日期: 2023-12-22

## 摘要

青光眼是全球范围内引起视力丧失的主要原因之一。越来越多的研究表明, 青光眼是一种复杂的视网膜神经血管疾病, 神经元、胶质细胞和微血管细胞构成的视网膜神经血管单元(RNVU)的稳态失衡不仅诱导微血管结构和胶质细胞的变化, 还会影响视网膜的神经组织, 最终引起视力下降, 目前尚无有效的治疗措施逆转这种视力下降。了解 RNVU 的细胞组成、分子结构以及各部分的生理功能, 深入研究青光眼中正常细胞环境和细胞间联系的破坏机制, 对于探究青光眼的发生发展, 寻找有效的防治措施具有重要的意义。本文就青光眼疾病中的 RNVU 结构改变和功能障碍的研究进展进行综述, 探寻青光眼潜在的发病机制, 以期对青光眼的干预治疗提供新的思路。

**关键词:** 青光眼; 视网膜神经血管单元; 视网膜神经节细胞; 胶质细胞; 微血管细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.10

## Research progress of retinal neurovascular unit injury in glaucoma

Ouyang Lingyi, He Tao, Xing Yiqiao

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Xing Yiqiao. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. yiqiao\_xing57@whu.edu.cn

Received: 2023-06-09 Accepted: 2023-12-22

## Abstract

• Glaucoma is one of the leading causes of vision loss worldwide. More and more studies have suggested that glaucoma is a complicated retinal neurovascular disease. The homeostasis imbalance of retinal neurovascular unit (RNVU) composed of neurons, glial cells and microvascular cells not only induces changes in

microvascular structure and glial cells, but also affects the nerve tissue of the retina, resulting in vision loss, which there is no effective treatment to reverse, currently. Exploring the cellular composition and molecular structure of RNVU and investigating the destruction mechanism of normal cellular environment and intercellular connections in glaucoma are of great significance in exploring the pathogenesis and the treatment of glaucoma. The research progress on structural changes and dysfunction of RNVU in glaucoma are reviewed, hoping to provide new ideas for the treatment of glaucoma.

• **KEYWORDS:** glaucoma; retinal neurovascular unit; retinal ganglion cell; glial cell; microvascular cell

**Citation:** Ouyang LY, He T, Xing YQ. Research progress of retinal neurovascular unit injury in glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(2): 230-235.

## 0 引言

青光眼是一种与年龄相关的视神经退行性疾病, 常引起不可逆的视力丧失。预计到 2040 年, 全球患病人数将超过 1.1 亿<sup>[1]</sup>。青光眼的主要特征是眼压升高、视野缺损和视力下降<sup>[2]</sup>, 目前临床治疗多以药物、手术或联合疗法降低眼压为主<sup>[3-4]</sup>, 但并不能有效逆转视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 的死亡和视力下降。根据发病原因, 青光眼分为原发性青光眼和继发性青光眼。根据房角的开放与关闭, 将原发性青光眼分为原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 和原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG)<sup>[5]</sup>。其中, POAG 包含了高眼压性青光眼和正常眼压性青光眼 (normal tension glaucoma, NTG)<sup>[6]</sup>, NTG 房角结构正常、无高眼压但具有与其他青光眼相似的视盘损害和视野缺损。根据起病急缓又可以分为急性青光眼和慢性青光眼<sup>[5]</sup>。青光眼的发病机制尚不明确, 随着研究的深入, 发现青光眼不仅与高眼压有关, 它是一种多因素疾病<sup>[7-8]</sup>, 发病过程涉及视网膜神经血管单元 (retinal neurovascular unit, RNVU) 中视网膜神经元、神经胶质细胞和微血管灌注等多种结构的损伤。了解 RNVU 的细胞组织构成和生理功能, 探究 RNVU 功能障碍与青光眼病理之间的关联, 提高对青光眼多因素病理生理学的理解, 对于探究青光眼的发病机制, 寻求有效的预防和治疗方法, 减少与青光眼相关的视力损害具有重要意义。

## 1 RNVU 构成及其功能

神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 是指局部区域内神经元、胶质细胞和血管系统之间结构毗邻, 功能耦合, 可调节血液流动与代谢活动<sup>[9]</sup>。该功能单元的任何部分被破坏都可能导致微脉管系统和神经元的结构和功能受损, 这一概念最早出现在中枢神经系统 (central nervous

system, CNS)的研究中。视网膜被认为是大脑的延伸<sup>[10]</sup>,与大脑的 NVU 类似, RNvu 由视网膜神经元、神经胶质细胞和视网膜微血管系统组成,它们分布于视网膜的不同层次中,密切协作,共同维持视网膜的生理结构完整和功能稳定。

RNVU 中视网膜神经元分为五种类型:光感受器、水平细胞、双极细胞、无长突细胞和神经节细胞<sup>[11]</sup>。光感受器主要由视杆细胞和视锥细胞组成,视杆细胞负责黑白视觉的产生,对光敏感度高,而视锥细胞负责色彩产生和精细视觉<sup>[12-13]</sup>,两者协作将外界光信息转化为神经信息,主要位于外核层(outer nuclear layer, ONL)。水平细胞、双极细胞和无长突细胞主要位于内核层(inner nuclear layer, INL),它们调节来自光感受器的视觉信息,将特定的视觉信息传递给对该信息敏感的 RGC<sup>[14-16]</sup>。RGC 分布于神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)中,是将视觉信息从视网膜传递至大脑的重要结构<sup>[17-18]</sup>。

RNVU 的神经胶质成分由大胶质细胞(星形胶质细胞和 Müller 细胞)和小胶质细胞组成,主要位于神经元和血管系统交界的位置,是它们之间信息传递和功能交流的关键<sup>[19]</sup>。神经胶质细胞在神经元周围提供机械结构支持,同时围绕血管,调控内皮细胞(endothelial cell, EC)的结构和功能,影响血管生成并调节血流,帮助神经元和血管之间进行物质运输和信息传递,并构成视网膜防御结构,维持视网膜稳态<sup>[20]</sup>。星形胶质细胞主要存在于神经纤维层(nerve fiber layer, NFL)和 GCL 中,提供机械支持,促进细胞间信息传递,调节神经元活动和参与免疫应答<sup>[21]</sup>,在视网膜血管发育过程中也起着至关重要的作用<sup>[22-23]</sup>。Müller 细胞是一种特殊的放射状神经胶质细胞,遍布视网膜全层,调节视网膜神经元的活性,保护神经元免受损伤,维持视网膜结构稳定,还是免疫和炎症反应的调节剂<sup>[24]</sup>。小胶质细胞是高度特化的巨噬细胞,具有重要的免疫功能<sup>[25-26]</sup>,可持续监测局部突触活动并清除坏死细胞和代谢碎片。小胶质细胞还参与了多种神经退行性疾病和眼科疾病的发生发展和预后<sup>[27-28]</sup>。

视网膜微血管系统为 RNVU 提供营养和氧气,并转运代谢废物,满足视网膜的高代谢需求。EC 和周细胞是视网膜微血管中的两种主要细胞成分,周细胞-EC 相互作用对于 RNVU 的完整性和功能必不可少。EC 依靠糖酵解产生 ATP,分泌各种血管活性物质,在血管生成和调节血管张力等方面发挥着关键作用<sup>[29-30]</sup>。周细胞是多功能细胞,具有较强的可塑性和再生潜力,可重新编程为神经元和神经胶质细胞<sup>[31-32]</sup>。它对损伤敏感,可通过产生细胞因子响应病理刺激,参与免疫反应,并通过调节 EC 增殖和迁移来促进血管生成<sup>[33]</sup>。在成熟的视网膜中,周细胞抑制 EC 的增殖,维持血管的稳定性和由血管 EC 之间紧密连接构成的血-视网膜屏障。当受到外界环境刺激时,周细胞和 EC 丢失,无法顺利传递信息,周细胞-EC 相互作用受到影响,血-视网膜屏障遭到破坏,视网膜稳态失衡<sup>[34]</sup>。

RNVU 的正常功能依赖于其内部各种细胞的协调,为视网膜的营养和代谢提供环境,并进行神经信号的传递。当视网膜微环境发生变化时,神经元首先接收信号,随后通过与周围的神经胶质细胞建立突触联系,将信息传递给血管系统,通过血管细胞调节血流和血管直径,以达到视网膜内环境动态平衡。因此, RNVU 的神经元-胶质细胞-血

管耦合对于视网膜稳态至关重要。

目前研究表明, NVU 功能障碍出现在多种 CNS 神经退行性疾病中,例如阿尔茨海默症和帕金森病<sup>[9]</sup>。这类神经退行性疾病与青光眼有许多共同的病理生理学特征,因此 RNVU 功能障碍可能与视觉系统神经退行性改变相关。本文旨在对青光眼疾病中 RNVU 功能障碍的研究进展进行综述,以期对青光眼具体发病机制的探究和治疗提供新的思路。

## 2 青光眼引起的 RNVU 损伤

**2.1 RNVU 神经元变性** 研究表明,青光眼神经变性涉及多种触发因素和多种分子途径。眼内压升高和年龄增长都是青光眼的危险因素,会诱发细胞线粒体结构和功能的破坏,引起细胞能量缺乏、氧化应激和  $Ca^{2+}$  失衡,导致 RGC 损伤和炎症反应。RGC 损伤还与轴突运输障碍密切相关。近期有研究表明,铁代谢异常也可能与 RGC 变性相关。

**2.1.1 线粒体功能障碍引起神经元变性** RGC 是一种高能量需求的细胞,线粒体形态和功能稳定对于 RGC 至关重要<sup>[35]</sup>。外界刺激扰乱线粒体的动态平衡,引起线粒体功能障碍,产生能量短缺, RGC 可用 ATP 减少。功能障碍的线粒体是自由基的主要来源<sup>[36]</sup>,当抗氧化反应无法清除过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)时,会引起氧化应激,蛋白质异常折叠、蛋白酶体降解系统紊乱,导致 DNA 氧化、蛋白质羰基形成和脂质过氧化。氧化应激还会加快细胞内线粒体稳态相关因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)失衡<sup>[37-38]</sup>,加剧 RGC 损伤。有研究表明,在青光眼动物模型 DBA/2J 小鼠中, RGC 线粒体尺寸减小,数量增加,嵴结构破坏和轴突中线粒体自噬增加<sup>[39]</sup>。抗氧化剂可以降低 DBA/2J 小鼠的眼压,减轻视网膜氧化应激,增加 RGC 活力和轴突转运,改善 RGC 存活率和轴突完整性<sup>[40]</sup>。在 POAG 患者的小梁网和视网膜中发现 DNA 损伤以及蛋白质和脂质过氧化产物积聚,进一步研究发现,氧化 DNA 损伤可能会诱发人类小梁网状变性,导致房水流出途径改变,眼内压进一步升高<sup>[41]</sup>, RGC 氧化应激增加。在慢性高眼压模型中发现,眼压升高后模型鼠眼内 ROS 水平升高,随后激活由 Nrf2 介导的内源性抗氧化反应,抑制该抗氧化途径则会使得模型鼠眼内 ROS 进一步增加,导致 RGC 形态和功能的损伤<sup>[42]</sup>。

$Ca^{2+}$  稳态和  $Ca^{2+}$  信号传导与神经元功能密切相关。除了代谢衰竭和氧化应激,细胞内  $Ca^{2+}$  稳态失衡也是青光眼线粒体功能障碍引起神经元变性的主要原因。氧化应激使线粒体膜去极化,从而降低线粒体缓冲  $Ca^{2+}$  的能力,导致线粒体调节  $Ca^{2+}$  的功能受损。RGC 细胞内  $Ca^{2+}$  增加,激活  $Ca^{2+}$  依赖的致病过程<sup>[43]</sup>,引起细胞器应激和促凋亡途径的激活。失调的  $Ca^{2+}$  诱导钙蛋白酶活性增加,直接作用于突触成分,分解轴突神经细丝蛋白,触发细胞骨架和突触降解,破坏轴突结构和功能完整性<sup>[44]</sup>。一旦细胞暴露于过量的  $Ca^{2+}$  中,  $Ca^{2+}$  和 ROS 之间还可能发生协同作用,加重 RGC 氧化应激<sup>[45]</sup>。研究发现,抑制  $Ca^{2+}$  通道可以通过降低钙蛋白酶活性,抑制 JNK/c-Jun 活化、促进 Akt 活化来减轻轴索变性引起的 RGC 损伤<sup>[46]</sup>,这或许可以为延缓青光眼中 RGC 损伤提供治疗思路。

**2.1.2 轴突运输障碍引起的神经元变性** 轴突运输是神经元之间物质信息传递的重要途径<sup>[47]</sup>。轴突运输分为顺行

和逆行,顺行轴突运输,从胞体向远端突触提供蛋白质、脂类和局部能量;逆行轴突运输涉及远端神经营养因子到胞体的运输和错误折叠蛋白的移除,可避免有毒物质聚集<sup>[48]</sup>。轴突运输障碍主要发生在视神经头(optic nerve head, ONH),高眼压会引起视网膜毛细血管挤压,ONH血流降低,最终导致缺血性损伤,引起轴突运输障碍。另一方面,RGC轴索纤维在筛板处易受到机械应力的影响,引起轴突物质运输损伤<sup>[49]</sup>。轴突运输受损,能量短缺,抑制视网膜输出神经元的生理活动,细胞代谢衰竭,导致RGC损伤。受损的RGC释放损伤相关因子,激活NF- $\kappa$ B促炎途径,促进炎症小体生成,触发视网膜炎症反应。另外,轴突物质运输中断还会引起神经营养因子不足,也会触发RGC凋亡<sup>[50]</sup>。在急性高血压研究中,眼压升高最初的几个小时内,镜下观察发现ONH区域轴突肿胀伴线粒体和其他细胞器积聚,蛋白质在同一部位积累增加,顺行转运减少。随着时间进展,视网膜中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)下降,逆行转运显著减少<sup>[51]</sup>。在POAG小鼠模型中也有类似发现,轴突运输缺陷的发生先于RGC损伤<sup>[52]</sup>。早期,有害刺激因素引起轴突顺行运输受损,轴突细胞骨架变形和蛋白代谢异常,随后逆行转运失衡,BDNF等神经营养因子转运阻滞,发生营养信号剥夺,导致RGC死亡<sup>[53]</sup>。在慢性高血压动物模型中,除了出现上述的轴突运输障碍,还伴有视网膜血管受损和RGC树突状萎缩<sup>[54]</sup>。

**2.1.3 铁代谢紊乱引起神经元变性** 铁死亡是一种铁依赖性的坏死过程。铁代谢紊乱(尤其是亚铁增加)是铁死亡起始的关键因素。游离的亚铁是一种氧化因子,通过芬顿反应产生羟基自由基。这些不稳定的自由基可将脂质代谢物氧化成细胞毒性脂质过氧化物,当致死性脂质过氧化物超过细胞清除上限时,就会发生铁死亡<sup>[55]</sup>。流行病学研究表明,高铁饮食和血清铁蛋白升高与青光眼发病率的增加呈正相关,急性PACG患者外周血中游离铁水平高于普通人群,表明铁代谢与青光眼的发病机制有关<sup>[56-57]</sup>。铁蛋白是细胞中最重要的铁储存蛋白,研究证实,在急性PACG动物模型中,眼压急剧升高后,铁蛋白降解,视网膜游离亚铁含量急剧增加。亚铁在视网膜异常蓄积,最终导致脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)增加,谷胱甘肽(glutathione, GSH)减少,诱发RGC铁死亡<sup>[58]</sup>。通过药物螯合亚铁,减少视网膜细胞内多余的游离亚铁可以减轻谷氨酸兴奋性毒性青光眼模型中RGC-5细胞损伤<sup>[59]</sup>和高眼压诱导的RGC死亡<sup>[58]</sup>,提示青光眼的发生发展可能与铁死亡相关。在实验性青光眼小鼠中,抑制铁死亡可以通过下调谷胱甘肽过氧化物酶4(GPx4)来减轻眼压升高引起的RGC死亡和视网膜结构损伤<sup>[60]</sup>。

## 2.2 RNVU 胶质细胞损伤

**2.2.1 星形胶质细胞功能紊乱** 神经胶质细胞在RNVU功能实现和眼部疾病发生发展中具有重要作用。星形胶质细胞是ONH处主要的神经胶质细胞类型<sup>[61]</sup>,其功能变化会直接影响视神经。生理状态下,星形胶质细胞处于静止状态,介导正常的神经血管反应;当眼内压升高或视网膜缺血时,ONH处星形胶质细胞发生被激活。反应性星形胶质细胞摄取过量的谷氨酸,产生神经营养因子并维持血液-视网膜屏障来保护RGC。然而星形胶质细胞过度反应会激活诱导型一氧化氮合酶(inducible no synthase, iNOS)产生过量的NO<sup>[62]</sup>,增加自由基并对局部轴突造成

损害,引起RGC及其轴突降解<sup>[63]</sup>。星形胶质细胞的突起通过缝隙连接进行细胞间通信,有助于维持细胞环境的动态平衡。青光眼的缺血和眼血流不稳定还会损害星形胶质细胞之间的缝隙连接。在实验性高血压条件下,ONH星形胶质细胞之间的缝隙连接通讯减少<sup>[64-65]</sup>。这可能会导致星形胶质细胞和RNVU的其他细胞失去正常生理联系,从而破坏组织中的离子和代谢稳态,最终改变血流分布,导致RGC变性和死亡。在慢性高血压模型中,星形胶质细胞还通过激活TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B和炎症小体相关因子等介导多种炎症途径<sup>[66]</sup>。人POAG组织的ONH中也观察到活化的星形胶质细胞<sup>[52]</sup>,星形胶质细胞的过度激活可能是轴索损伤和ONH重塑的重要原因。

**2.2.2 Müller 细胞功能紊乱** Müller细胞是视网膜特有的神经胶质细胞。研究表明,受到外界刺激后,Müller细胞胶质增生,一方面通过神经营养因子释放、谷氨酸的摄取和降解以及抗氧化剂的分泌来保护神经元,支持神经元存活,但另一方面胶质增生过度可能加速神经元变性<sup>[67]</sup>。研究证实,长期高血压状态下,Müller细胞的K<sup>+</sup>通道功能显著受损,Müller细胞对谷氨酸的摄取减少,导致视网膜离子稳态和谷氨酸代谢紊乱,使得谷氨酸激活Ca<sup>2+</sup>通透性N-甲基-d-天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate, NMDA)受体,NMDA受体过度激活诱导炎症因子激活,最终导致RGC损伤和死亡<sup>[68-69]</sup>。在POAG的研究中也发现,患者Müller细胞去除谷氨酸、保护RGC免受兴奋性毒性的功能下降,最终引起神经元变性<sup>[49]</sup>。

**2.2.3 小胶质细胞及其与大胶质细胞相互作用失调** 在生理条件下,视网膜小胶质细胞<sup>[70]</sup>局限于视网膜内部。当受到外界刺激时,这些细胞会渗透到视网膜外部和视网膜下空间。小胶质细胞在视网膜中被认为是一把双刃剑,不仅起保护作用,还可能启动和加强炎症反应,促进细胞凋亡<sup>[71]</sup>。此外,在视网膜的发育和成熟过程中,小胶质细胞与其他胶质细胞相互作用,维持视网膜内环境稳态,并行使免疫功能<sup>[72-74]</sup>。研究表明,小胶质细胞在早期青光眼中具有一定的神经保护作用。神经元可以在损伤后诱导小胶质细胞产生炎症反应<sup>[75-77]</sup>,当小胶质细胞被激活时,它们可以采用不同的形态和功能表型来响应损伤。但随着时间推移,持续的损伤使得小胶质细胞过度活化,释放多种炎症分子和ROS,对神经元具有损伤作用。有实验证实,抑制视网膜小胶质细胞活化能减少损伤组织周围小胶质细胞聚集,改善DBA/2J小鼠的视神经完整性<sup>[78]</sup>,在青光眼的治疗中发挥作用。但同时也有研究显示,小胶质细胞耗竭会上调A1型星形胶质细胞(具有神经毒性)、钝化A2型星形胶质细胞(具有神经保护作用)的表达,加剧了慢性青光眼小鼠的RGC丢失<sup>[79]</sup>。Müller细胞和小胶质细胞之间的相互作用可能与青光眼相关。在慢性高血压模型中,Müller细胞活化诱导ATP释放,激活小胶质细胞。活化的小胶质细胞则进一步增强由Müller细胞活化引起的视网膜炎症反应,加剧RGC损伤。适当减少Müller细胞和小胶质细胞之间的相互作用可能是防止青光眼中RGC丢失的有效方法<sup>[80]</sup>。

## 2.3 青光眼中的微血管功能障碍

**2.3.1 RNVU 缺血和血管调节失衡** 视网膜微血管稳态对于维持RGC轴突正常生理状态和视网膜视觉功能具有重要的意义。研究表明,青光眼患者的血流调节和血管功能均有一定程度的病理变化。与健康的对照组相比,POAG

患者的 RNVU 血流常受到干扰<sup>[81-82]</sup>, ONH 处的微血管灌注减少<sup>[83]</sup>。与高眼压的患者相比, NTG 患者视网膜和 ONH 处的血流减少更多<sup>[84]</sup>。进一步研究发现, 高血压患者眼压急剧升高导致持续缺氧损伤。NTG 中, 眼压的微小波动引起氧气供应不稳定, 产生轻度重复性缺血再灌注损伤<sup>[36,85]</sup>。在这两种情况下, 都会引起氧化应激, 导致 RGC 损伤。除了血流变化之外, 患者的视网膜微血管形态也发生了变化, 有研究显示, 在亚洲人群中, POAG、PACG 和 NTG 均有视网膜血管舒张功能下降的表现: 与正常人相比, 管径变小<sup>[86]</sup>, 视网膜毛细血管密度降低<sup>[87]</sup>, 这可能与青光眼视神经病变和视网膜 NFL 变薄相关<sup>[88]</sup>。研究发现, 闪烁光可诱导视网膜血管反应性舒张, 表明光刺激诱导的神经元活动与视网膜血管直径变化紧密耦合<sup>[89]</sup>。神经元活动可通过增加细胞内  $Ca^{2+}$  浓度诱导生成 NO, NO 扩散到局部血管内皮细胞可激活  $K^+$  通道, 引起下游血管舒张和血流量增加。而 POAG 患者的这种反应性舒张显著减弱, 这种受损的反应可能与神经元活动减少和血管内皮 NO 信号传导失调直接相关<sup>[90-91]</sup>。缺血和血管调节失衡主要源于 EC 和周细胞功能紊乱以及他们之间的相互作用失衡。

**2.3.2 EC 功能紊乱** 血管 EC 通过平衡血管扩张剂 NO 和血管收缩剂内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 的释放, 维持血管张力。NO 和 ET-1 的失衡是内皮细胞功能障碍的特征<sup>[92]</sup>。ET-1 和 NO 失衡导致血管痉挛, 血流量减少, 视网膜组织灌注下降, 神经元受损。同时有研究显示, ET-1 和 NO 失衡会影响小梁网 (trabecular meshwork, TM) 细胞的收缩状态, 导致房水流出阻力增大, 眼内压升高, 这可能也是青光眼高眼压发展的基础<sup>[93]</sup>。

**2.3.3 周细胞失调** 周细胞可参与视网膜血流调节和青光眼疾病的发生发展。周细胞深入微血管的基底膜, 并沿着毛细血管延伸其突起, 传递血管调节信号<sup>[94]</sup>。同时周细胞通过改变细胞内  $Ca^{2+}$  水平和 NO 水平来维持微血管张力<sup>[95-96]</sup>, 调节微血管直径。在慢性青光眼模型中, 周细胞在青光眼应激期间以钙依赖方式收缩毛细血管, 减少血液供应并损害神经元功能<sup>[97]</sup>。周细胞对缺血敏感, 缺血会降低周细胞收缩后的松弛能力, 引起周细胞功能障碍, 血流量进一步降低, 视网膜组织灌注减少<sup>[98]</sup>。青光眼是一种年龄相关性疾病, 有研究表明, 在衰老的大鼠视网膜中, 正常的血管结构被破坏, 周细胞表达的缝隙连接蛋白减少, 周细胞-内皮细胞相互作用受损<sup>[99]</sup>, 与 RNVU 其他细胞之间的交流减少, 血管功能障碍进一步加重。

### 3 小结与展望

青光眼是一种致盲性眼病, 困扰着全世界数百万人。该病原因复杂且尚不明确。外界刺激影响 RNVU 中各组份之间的相互作用, 涉及 RNVU 代谢、氧化、炎症、免疫和血管等多方面的变化, 可能会诱导 RGC 退行性改变, 对视力产生影响。随着对 RNVU 研究的深入, 多角度探究青光眼的发生发展机制, 我们可以通过综合恢复神经元、神经胶质细胞和血管细胞的功能对青光眼进行治疗。相信在不久的将来, 我们能探寻出更好的防治方法, 应对未来青光眼的挑战。

#### 参考文献

[1] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*, 2021, 105(3):493-510.  
[2] Zhao C, Li J, Cun Q, et al. Impact of binocular integrated visual

field defects on healthy related quality of life in glaucoma. *Medicine*, 2021, 100(2):e24069.

[3] Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(13):225-234.  
[4] Sihota R, Angmo DW, Ramaswamy D, et al. Simplifying target intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(4):495-505.  
[5] Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the diagnosis and management of glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2022, 6(6):618-635.  
[6] Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, et al. Le glaucome primitif à angle ouvert. *La Rev De Médecine Interne*, 2019, 40(7):445-452.  
[7] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 2014, 311(18):1901-1911.  
[8] He SQ, Stankowska DL, Ellis DZ, et al. Targets of neuroprotection in glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(1-2):85-106.  
[9] Yu X, Ji CH, Shao AW. Neurovascular unit dysfunction and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*, 2020, 14:334.  
[10] Jindal V. Interconnection between brain and retinal neurodegenerations. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3):885-892.  
[11] 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.  
[12] Lamb TD. Photoreceptor physiology and evolution: cellular and molecular basis of rod and cone phototransduction. *J Physiol*, 2022, 600(21):4585-4601.  
[13] Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(4):289-302.  
[14] Chapot CA, Euler T, Schubert T. How do horizontal cells 'talk' to cone photoreceptors? Different levels of complexity at the cone-horizontal cell synapse. *J Physiol*, 2017, 595(16):5495-5506.  
[15] Babai N, von Wittgenstein J, Gierke K, et al. The absence of functional bassoon at cone photoreceptor ribbon synapses affects signal transmission at Off cone bipolar cell contacts in mouse retina. *Acta Physiol*, 2021, 231(3):e13584.  
[16] Yan WJ, Laboulaye MA, Tran NM, et al. Mouse retinal cell atlas: molecular identification of over sixty amacrine cell types. *J Neurosci*, 2020, 40(27):5177-5195.  
[17] Kolb H, Fernandez E, Nelson R. *Webvision: the organization of the retina and visual system*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, 1995.  
[18] Boia R, Ruzafa N, Aires ID, et al. Neuroprotective strategies for retinal ganglion cell degeneration: current status and challenges ahead. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2262.  
[19] Argente-Arizón P, Guerra-Cantera S, Garcia-Segura LM, et al. Glial cells and energy balance. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58(1):R59-R71.  
[20] Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, et al. Anatomy of the retina. *Med Sci*, 2020, 36(6-7):594-599.  
[21] Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia*, 2020, 68(4):768-796.  
[22] Bringmann A, Syrbe S, Görner K, et al. The primate fovea: structure, function and development. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66:49-84.  
[23] Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res*, 2001, 20(6):799-821.  
[24] Gao H, Luodan A, Huang XN, et al. Müller glia-mediated retinal regeneration. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5):2342-2361.  
[25] Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: immune and non-immune functions. *Immunity*, 2021, 54(10):2194-2208.

[26] 崔凌, 黄光怡, 徐帆. 小胶质细胞在眼病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2020,20(3):472-476.

[27] Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease. *Annu Rev Vis Sci*, 2018,4:45-77.

[28] Au NPB, Ma CHE. Neuroinflammation, microglia and implications for retinal ganglion cell survival and axon regeneration in traumatic optic neuropathy. *Front Immunol*, 2022,13:860070.

[29] Stapor P, Wang XW, Goveia J, et al. Angiogenesis revisited—role and therapeutic potential of targeting endothelial metabolism. *J Cell Sci*, 2014;127(Pt 20):4331-4341.

[30] Valle ML, Dworshak J, Sharma A, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*, 2019,178:27-36.

[31] Trost A, Bruckner D, Rivera FJ, et al. Pericytes in the retina. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1122:1-26.

[32] Dore-Duffy P, Katychev A, Wang XQ, et al. CNS microvascular pericytes exhibit multipotential stem cell activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006,26(5):613-624.

[33] Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol*, 2021,36(6):633-643.

[34] Huang H. Pericyte - endothelial interactions in the retinal microvasculature. *Int J Mol Sci*, 2020,21(19):7413.

[35] Duarte JN. Neuroinflammatory mechanisms of mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in glaucoma. *J Ophthalmol*, 2021,2021:4581909.

[36] Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:3164734.

[37] Petriti B, Williams PA, Lascaratos G, et al. Neuroprotection in glaucoma: NAD<sup>+</sup>/NADH redox state as a potential biomarker and therapeutic target. *Cells*, 2021,10(6):1402.

[38] Tribble JR, Otmani A, Sun SS, et al. Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction. *Redox Biol*, 2021,43:101988.

[39] Coughlin L, Morrison RS, Horner PJ, et al. Mitochondrial morphology differences and mitophagy deficit in murine glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(3):1437-1446.

[40] Li LL, Geng X, Tian LL, et al. Grape seed proanthocyanidins protect retinal ganglion cells by inhibiting oxidative stress and mitochondrial alteration. *Arch Pharm Res*, 2020,43(10):1056-1066.

[41] Aslan M, Dogan S, Kucuksayan E. Oxidative stress and potential applications of free radical scavengers in glaucoma. *Redox Rep*, 2013,18(2):76-87.

[42] Naguib S, Backstrom JR, Gil M, et al. Retinal oxidative stress activates the NRF2/ARE pathway: an early endogenous protective response to ocular hypertension. *Redox Biol*, 2021,42:101883.

[43] Imaten M, O'Brien CJ. Calcium - signalling in human glaucoma Lamina cribrosa myofibroblasts. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1287.

[44] Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience*, 2011,176:1-11.

[45] Guo DD, Bi HS, Wang DG, et al. Zinc oxide nanoparticles decrease the expression and activity of plasma membrane calcium ATPase, disrupt the intracellular calcium homeostasis in rat retinal ganglion cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013,45(8):1849-1859.

[46] Ribas VT, Koch JC, Michel U, et al. Attenuation of axonal degeneration by calcium channel inhibitors improves retinal ganglion cell survival and regeneration after optic nerve crush. *Mol Neurobiol*, 2017,54(1):72-86.

[47] Okan ICT, Ozdemir F, Agca C. Axonal transport defects in retinal

ganglion cell diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2023,1415:223-227.

[48] Le Roux LG, Qiu XD, Jacobsen MC, et al. Axonal transport as an *in vivo* biomarker for retinal neuropathy. *Cells*, 2020,9(5):1298.

[49] Evangelho K, Mogilevskaia M, Losada - Barragan M, et al. Pathophysiology of primary open - angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*, 2019,39(1):259-271.

[50] Dias MS, Luo XY, Ribas VT, et al. The role of axonal transport in glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2022,23(7):3935.

[51] Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41(11):3460-3466.

[52] Maddineni P, Kasetti RB, Patel PD, et al. CNS axonal degeneration and transport deficits at the optic nerve head precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1):48.

[53] Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, et al. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention. *Int J Mol Sci*, 2021,22(15):7994.

[54] Tribble JR, Otmani A, Kokkali E, et al. Retinal ganglion cell degeneration in a rat magnetic bead model of ocular hypertensive glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*, 2021,10(1):21.

[55] Liu J, Kang R, Tang DL. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. *FEBS J*, 2022,289(22):7038-7050.

[56] Wang SY, Singh K, Lin SC. The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(2):725-731.

[57] Lin SC, Wang SY, Yoo C, et al. Association between serum ferritin and glaucoma in the South Korean population. *JAMA Ophthalmol*, 2014,132(12):1414-1420.

[58] Yao F, Peng JJ, Zhang ED, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma. *Cell Death Differ*, 2023,30(1):69-81.

[59] Tian Y, He Y, Song WT, et al. Neuroprotective effect of deferoxamine on N-methyl-d-aspartate-induced excitotoxicity in RGC-5 cells. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017,49(9):827-834.

[60] Guo M, Zhu YF, Shi Y, et al. Inhibition of ferroptosis promotes retina ganglion cell survival in experimental optic neuropathies. *Redox Biol*, 2022,58:102541.

[61] Balaratnasingam C, Kang MH, Yu P, et al. Comparative quantitative study of astrocytes and capillary distribution in optic nerve laminar regions. *Exp Eye Res*, 2014,121:11-22.

[62] Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*, 2000,30(2):178-186.

[63] Hernandez MR, Miao HX, Lukas T. Astrocytes in glaucomatous optic neuropathy. *Prog Brain Res*, 2008,173:353-373.

[64] Malone P, Miao HX, Parker A, et al. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes. *Glia*, 2007,55(10):1085-1098.

[65] Toychiev AH, Batsuuri K, Srinivas M. Gap junctional coupling between retinal astrocytes exacerbates neuronal damage in ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(14):27.

[66] Tezel G, Yang XJ, Luo C, et al. An astrocyte-specific proteomic approach to inflammatory responses in experimental rat glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(7):4220-4233.

[67] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*, 2006,25(4):397-424.

[68] Djukic B, Casper KB, Philpot BD, et al. Conditional knock-out of K<sub>v</sub>4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and

glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci*, 2007,27(42):11354–11365.

[69] Fischer RA, Roux AL, Wareham LK, et al. Pressure-dependent modulation of inward-rectifying K<sup>+</sup> channels: implications for cation homeostasis and K<sup>+</sup> dynamics in glaucoma. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019,317(2):C375–C389.

[70] Santos AM, Calvente R, Tassi M, et al. Embryonic and postnatal development of microglial cells in the mouse retina. *J Comp Neurol*, 2008,506(2):224–239.

[71] Okunuki Y, Mukai R, Nakao T, et al. Retinal microglia initiate neuroinflammation in ocular autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019,116(20):9989–9998.

[72] Wang X, Zhao L, Zhang J, et al. Requirement for microglia for the maintenance of synaptic function and integrity in the mature retina. *J Neurosci*, 2016,36(9):2827–2842.

[73] Eyo UB, Wu LJ. Bidirectional microglia–neuron communication in the healthy brain. *Neural Plast*, 2013,2013:456857.

[74] Zhao XH, Sun R, Luo XT, et al. The interaction between microglia and macroglia in glaucoma. *Front Neurosci*, 2021,15:610788.

[75] Koizumi S, Shigemoto–Mogami Y, Nasu–Tada K, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 2007,446(7139):1091–1095.

[76] Ohsawa K, Irino Y, Nakamura Y, et al. Involvement of P2X4 and P2Y12 receptors in ATP-induced microglial chemotaxis. *Glia*, 2007,55(6):604–616.

[77] Wu LJ, Vadakkan KI, Zhuo M. ATP-induced chemotaxis of microglial processes requires P2Y receptor-activated initiation of outward potassium currents. *Glia*, 2007,55(8):810–821.

[78] Yang F, Wu LL, Guo XJ, et al. Improved retinal ganglion cell survival through retinal microglia suppression by a Chinese herb extract, triptolide, in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm*, 2013,21(5):378–389.

[79] Tan ZZ, Guo YJ, Shrestha M, et al. Microglia depletion exacerbates retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *Exp Eye Res*, 2022,225:109273.

[80] Hu X, Zhao GL, Xu MX, et al. Interplay between Müller cells and microglia aggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):303.

[81] Galassi F, Sodi A, Ucci F, et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*, 2003,121(12):1711–1715.

[82] Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2005,16(2):79–83.

[83] 吴真真, 吴蔚林, 吴国玮, 等. 早期原发性开角型青光眼视盘血流密度的分析研究. *国际眼科杂志*, 2022,22(1):95–98.

[84] Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig D, et al. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1997,123(3):

320–327.

[85] Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, et al. Normal-tension glaucoma: pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med*, 2019,17(1):563–574.

[86] Amerasinghe N, Aung T, Cheung N, et al. Evidence of retinal vascular narrowing in glaucomatous eyes in an Asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(12):5397–5402.

[87] Yip VCH, Wong HT, Yong V, et al. Response: Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc and Macula Vessel Density in Glaucoma and Healthy Eyes. *J Glaucoma*, 2019,28(7):e132–e133.

[88] Mitchell P, Leung H, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2005,112(2):245–250.

[89] Garhöfer G, Huemer KH, Zawinka C, et al. Influence of diffuse luminance flicker on choroidal and optic nerve head blood flow. *Curr Eye Res*, 2002,24(2):109–113.

[90] Garhöfer G, Zawinka C, Resch H, et al. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. *J Glaucoma*, 2004,13(4):340–344.

[91] Zhou WS, Sabel BA. Vascular dysregulation in glaucoma: retinal vasoconstriction and normal neurovascular coupling in altitudinal visual field defects. *EPMA J*, 2023,14(1):87–99.

[92] Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma—a review. *Microcirculation*, 2010,17(7):568–581.

[93] Dismuke WM, Liang J, Overby DR, et al. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility. *Exp Eye Res*, 2014,120:28–35.

[94] Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*, 2016,19(6):771–783.

[95] Sakagami K, Kawamura H, Wu DM, et al. Nitric oxide/cGMP-induced inhibition of calcium and chloride currents in retinal pericytes. *Microvasc Res*, 2001,62(2):196–203.

[96] Wu DM, Kawamura H, Sakagami K, et al. Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003,284(6):H2083–H2090.

[97] Alarcon–Martinez L, Shiga Y, Villafranca–Baughman D, et al. Pericyte dysfunction and loss of interpericyte tunneling nanotubes promote neurovascular deficits in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(7):e2110329119.

[98] Alarcon–Martinez L, Yilmaz–Ozcan S, Yemisci M, et al. Retinal ischemia induces  $\alpha$ -SMA-mediated capillary pericyte contraction coincident with perivascular glycogen depletion. *Acta Neuropathol Commun*, 2019,7(1):134.

[99] Hughes S, Gardiner T, Hu P, et al. Altered pericyte–endothelial relations in the rat retina during aging: implications for vessel stability. *Neurobiol Aging*, 2006,27(12):1838–1847.