

# 小胶质细胞在视网膜血管生成中的作用机制研究进展

戴传函<sup>1</sup>, 刘龙飞<sup>2</sup>, 李超鹏<sup>1</sup>

引用: 戴传函, 刘龙飞, 李超鹏. 小胶质细胞在视网膜血管生成中的作用机制研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(2): 241-245.

作者单位: (223300) 中国江苏省淮安市, 南京医科大学附属淮安第一医院<sup>1</sup>眼科; <sup>2</sup>中心实验室

作者简介: 戴传函, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 李超鹏, 毕业于南京医科大学, 博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. [lcpn@163.com](mailto:lcpn@163.com)

收稿日期: 2023-07-10 修回日期: 2023-12-22

## 摘要

视网膜小胶质细胞作为视网膜的常驻免疫细胞, 不断监测其周围环境的变化, 并通过与其他视网膜细胞的信号传导维持稳态。视网膜小胶质细胞不仅在视网膜血管系统的发育和生理过程中发挥重要作用, 而且在病理性新生血管形成中也起着至关重要的作用。在某些视网膜病变中, 活化的小胶质细胞通过神经血管耦联, 促进异常血管生成, 从而造成不可逆的损伤, 但具体的作用机制尚不明确。本文简要综述小胶质细胞与视网膜新生血管生成的相关性, 并讨论了参与该过程的细胞和分子信号机制, 旨在为视网膜新生血管性疾病的预防和治疗提供新的有效的策略。

**关键词:** 小胶质细胞; 视网膜血管生成; 新生血管; 微环境; 信号通路

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.12

## Research progress on the mechanisms of microglia in retinal angiogenesis

Dai Chuanhan<sup>1</sup>, Liu Longfei<sup>2</sup>, Li Chaopeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>2</sup>Department of Key Laboratory, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Li Chaopeng. Department of Ophthalmology, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China. [lcpn@163.com](mailto:lcpn@163.com)

Received: 2023-07-10 Accepted: 2023-12-22

## Abstract

• As resident immune cells of the retina, retinal microglia constantly monitor the changes of their surroundings and maintain homeostasis through signal transduction with other retinal cells. Retinal microglia play a crucial role not only in the development and physiological processes of the retinal vascular system, but also in pathological neovascularization. In certain retinopathies, activated

microglia can stimulate abnormal angiogenesis through neurovascular coupling, leading to irreversible damage. However, the exact mechanisms underlying this process are still unclear. In this review, a brief overview of the relationship between microglia and retinal neovascularization was provided, and the involved cellular and molecular signaling mechanisms were reviewed, aiming to offer new and effective strategies for the prevention and treatment of retinal neovascularization diseases.

• **KEYWORDS:** microglia; retinal angiogenesis; neovascularization; microenvironment; signaling pathway

**Citation:** Dai CH, Liu LF, Li CP. Research progress on the mechanisms of microglia in retinal angiogenesis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(2): 241-245.

## 0 引言

视网膜是中枢神经系统中一种高度活跃的组织, 具有较高的氧耗和代谢需求<sup>[1]</sup>, 这些营养物质及其代谢产物都通过视网膜血管系统运输。血管生成是内皮细胞在血管生成诱导剂和抑制剂的引导下增殖和形成新血管的过程, 是血管生理性发育和病理性新生血管形成的关键环节<sup>[2]</sup>。血管生成紊乱会破坏氧气和营养物质的输送, 导致代谢供需失衡, 进而干扰神经视网膜功能。在一些视网膜疾病中, 如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、早产儿视网膜病变等, 新生血管的形成加剧了视力的丧失。虽然玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物是治疗视网膜新生血管的突破性疗法, 但仍然存在局限性<sup>[3]</sup>, 因此迫切需要探索更有效的治疗视网膜新生血管的方法。小胶质细胞是视网膜中主要的单核巨噬细胞, 被认为是一把双刃剑, 因为其不仅具有免疫保护作用, 也有启动和加强炎症反应, 促进细胞凋亡等功能<sup>[4]</sup>。多项研究表明, 小胶质细胞在视网膜血管生成中扮演着重要角色, 针对小胶质细胞的干预措施可能有助于减轻新生血管形成, 从而保护患者的视力<sup>[5-6]</sup>。

## 1 视网膜小胶质细胞概述

**1.1 视网膜小胶质细胞定植** 目前认为视网膜小胶质细胞是由卵黄囊祖细胞分化而来。生理状态下, 小胶质细胞主要定位于视网膜内层, 如神经节细胞层 (GCL)、内丛状层 (IPL) 和外丛状层 (OPL)。然而, 病理条件下, 活化的小胶质细胞会迁移到外核层 (ONL)、色素上皮层 (RPE) 和视网膜下间隙<sup>[7]</sup>。Huang 等<sup>[8]</sup>利用 PLX5622 抑制集落刺激因子 1 受体, 成功清除了小鼠视网膜中几乎所有的内源性小胶质细胞, 进而发现了两种小胶质细胞的再生方式: (1) 外生小胶质细胞通过视神经进入视盘, 由视网膜中心向视网膜周边再充盈; (2) 来自睫状体/虹膜的小胶质细胞填充方式与上述方向相反。此外, 重新定植的小胶

质细胞在形态和功能方面与内源性小胶质细胞相似,这可能是受到了视网膜组织环境的影响<sup>[9]</sup>。

**1.2 视网膜小胶质细胞分类** 视网膜中不同的小胶质细胞亚群呈现出不同的特征。静息状态下,分枝状小胶质细胞监测神经元功能状态和视网膜内微环境,并迅速对微环境变化做出反应。一旦受到炎症、缺氧或氧化应激等病理刺激,小胶质细胞会改变其表型,呈现出阿米巴样激活状态,并能迅速迁移到损伤部位,该过程被称为小胶质细胞极化<sup>[10]</sup>。根据其功能差异,小胶质细胞被分为两种极化状态,即促炎型(M1型)和抗炎型(M2型)。M1型和M2型小胶质细胞之间的区别有些模糊,但通常认为,小胶质细胞可被脂多糖或 $\gamma$ -干扰素刺激转化为M1型,进而分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23等促炎因子及趋化因子,并高表达NADPH氧化酶(NOX)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、CD40和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II等。而M2型小胶质细胞通常由IL-4或IL-13诱导产生,并高表达IL-4、IL-10、IL-13和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等抗炎因子及I型精氨酸酶(Arg-1)、甘露糖受体(CD206)等<sup>[11]</sup>。在适当时期进行小胶质细胞的M1/M2表型转换可能对视网膜病变的治疗有所帮助。

随着对生物标志物的探索,越来越多的学者认为视网膜小胶质细胞的分类不应局限于极化状态下的M1型或M2型<sup>[12]</sup>。不同部位、不同亚群的小胶质细胞可能具有不同功能。生理状态下,IL-34阳性和阴性的小胶质细胞分别定位于内层和外层视网膜,而在神经元变性时,这两种小胶质细胞均迁移到RPE<sup>[13]</sup>。Liu等<sup>[14]</sup>指出,在病理性视网膜血管生成过程中,表达胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的小胶质细胞亚群位于新生血管周围。越来越多的证据表明,不同的小胶质细胞亚群可能存在高度的转录、形态、分布和功能差异,因此对小胶质细胞进行合理的分类就显得尤为重要。

## 2 小胶质细胞在视网膜血管发育及生理状态下的作用

血管生成是指在血管生成因子和内皮细胞的共同作用下,在现有毛细血管基础上形成新血管的过程。在VEGF、IGF-1和Notch家族受体及其配体的作用下,血管内皮细胞生长出丝状伪足并成为尖端细胞,增强了增殖和迁移能力<sup>[15]</sup>。视网膜血管发育过程中,小胶质细胞与视网膜血管的数量呈正相关。小胶质细胞的分支接触内皮柄细胞和尖端细胞上的丝状伪足,引导尖端细胞明确新生血管的方向。当使用氯磷酸二钠脂质体清除小胶质细胞时,会导致视网膜发育中的血管密度下降,而通过玻璃体腔注射外源性小胶质细胞,则可以改善由于小胶质细胞耗竭引起的血管密度和面积的降低<sup>[16]</sup>,这表明小胶质细胞在邻近视网膜血管系统中具有不可或缺的作用。生理状态下,小胶质细胞通过分支与视网膜血管接触,分泌营养因子和血管生成因子,并同时控制周细胞和内皮细胞的凋亡,及时清除冗余血管碎片,对维持视网膜血管平衡具有重要意义<sup>[17]</sup>。

## 3 病理状态下小胶质细胞对视网膜血管生成的影响

小胶质细胞参与视网膜病理性新生血管的形成。病理性新生血管与正常视网膜血管最大的不同是缺乏紧密连接,这会导致血管中的血浆渗漏到周围组织中。若渗漏到玻璃体中,会造成玻璃体降解、视网膜牵拉,甚至导致视

网膜脱离,从而对视力造成严重损害<sup>[18]</sup>。Ding等<sup>[19]</sup>通过使用脂多糖诱导小胶质细胞活化,发现VEGF-A和血小板衍生因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)的表达水平上调,进而促进血管生成。活化的小胶质细胞辅助新生血管形成并引导其异常定位,从而加速疾病进展。因此,深入研究病理状态下小胶质细胞的特征可能成为预防和治疗视网膜血管病变的关键。

## 4 小胶质细胞在视网膜新生血管中的潜在靶点

目前,视网膜新生血管的主要治疗方法包括玻璃体切割手术、视网膜激光光凝及玻璃体腔注射抗VEGF药物。然而,手术和激光光凝会对视网膜造成损伤,而抗VEGF药物的疗效有限<sup>[3]</sup>,甚至可能抑制正常血管和神经元的生长<sup>[20]</sup>,加速视网膜纤维化<sup>[21]</sup>。因此,寻找治疗视网膜新生血管的新方法显得至关重要。近年来,研究者对小胶质细胞在视网膜疾病中的作用越来越重视<sup>[22-23]</sup>,下文总结小胶质细胞在视网膜新生血管中的已知靶点。

### 4.1 活化的小胶质细胞通过释放炎症因子促进血管生成

炎症是机体对损伤刺激的非特异性反应,可通过多种途径调节血管生成。在氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)小鼠模型中,异常新生血管的形成与小胶质细胞TNF- $\alpha$ 表达的升高相一致,且TNF- $\alpha$ 可能是通过诱导血管生成因子如IL-8、VEGF和成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)的产生发挥作用<sup>[24-25]</sup>。Fas受体属于TNF受体超家族,小胶质细胞是Fas配体(FasL)的主要来源,其分泌的FasL通过激活血管上的Fas介导血管生成,该过程依赖于Src家族激酶(SFK)和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)信号通路<sup>[26]</sup>。研究发现,抑制miR-30a-5p可以增强小胶质细胞与内皮细胞之间的FasL-Fas联系,促进内皮细胞凋亡和清除,减少病理性新生血管,并促进生理性血管生成<sup>[27]</sup>。FasL-Fas的相互作用已被证明是异常血管生成的重要机制。此外,小胶质细胞中孤儿核受体ROR $\gamma$ 的激活导致小胶质细胞分泌IL-17a增加,从而上调邻近细胞中VEGF的产生并促进新生血管形成<sup>[28]</sup>。

神经炎症与血管生成密切相关。然而,炎症具有两面性,在炎症的早期阶段,活化的小胶质细胞可以清除受损细胞,维持视网膜的稳态,但持续的慢性炎症会导致小胶质细胞失去控制,分泌炎症因子攻击自身细胞,加剧视网膜血管生成。因此,根据疾病的发展阶段,调控小胶质细胞炎症因子的生成与释放,可能对视网膜新生血管起抑制作用。

### 4.2 小胶质细胞通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节血管收缩和血管生成

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是经典的调节血压和体液稳态的系统。此外,RAAS还能调节VEGF的释放,参与血管生成,影响血管通透性。血管紧张素II(Ang II)的常见受体是血管紧张素I型受体(AT1R)、II型受体(AT2R)和Mas受体(MasR),Ang II与不同受体结合会产生不同的功能作用。视网膜小胶质细胞中存在RAAS,当外源性Ang II与小胶质细胞表面的AT1R结合时,通过RhoA/Rho激酶通路刺激NOX的激活<sup>[29]</sup>,促进活性氧(ROS)的产生,从而增加血管通透性和新生血管形成<sup>[30]</sup>。在过表达肾素和Ang II的REN-2转基因大鼠和OIR大鼠模型中,视网膜小胶质细胞密度明显增加。抑制RAAS则会减少小胶质细胞的活化,进而调节血管生成。

AT1R 拮抗剂缬沙坦和盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯可有效抑制体外缺氧条件下小胶质细胞分泌 VEGF、CCL5 和  $\gamma$ -干扰素<sup>[31]</sup>,在 OIR 大鼠的体内实验得出了同样的结论,即非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮可降低小胶质细胞密度、血管渗漏和新生血管形成<sup>[32]</sup>。因此,我们认为小胶质细胞中的 RAAS 促进了视网膜的血管生成。

肾素-血管紧张素系统的非经典途径包括 AT2R、ACE2、Ang1-7 和 MasR 等。其中,血管紧张素转换酶 2(ACE2)能水解 Ang I 和 Ang II 生成 Ang1-7,而 Ang1-7 能与 MasR 结合。MasR 缺陷小鼠的血管生成速度较野生型小鼠慢,并且血管周围小胶质细胞和尖端细胞丝状伪足数量明显减少。当用 MasR 激动剂 AVE0991 处理时,分离的小胶质细胞的 IL-10、Notch1、Delta 样配体 4(Dll4)和 Jagged 1 蛋白(Jag1)mRNA 表达水平升高,而这些基因介导小胶质细胞与内皮细胞的相互作用<sup>[33]</sup>,表明 MasR 通路的激活对于视网膜小胶质细胞募集和血管生成至关重要。另有研究表明,非经典途径可部分拮抗经典肾素-血管紧张素系统的作用<sup>[34]</sup>。AT2R 通过激活蛋白磷酸酶 2A(PP2A)阻止蛋白激酶 C 的活化,以抑制 NOX 激活、ROS 生成及随后的促炎小胶质细胞激活。同时,其还促进小胶质细胞向抗炎型转化,其作用可被 AT2R 激动剂 CGP42112A 增强及 AT2R 拮抗剂 PD123319 减弱<sup>[35]</sup>。此外,PD123319 刺激可导致 VEGF 表达上调,从而促进内皮细胞的增殖和迁移能力。相反,CGP42112A 可以选择性地抑制 VEGF 驱动的血管形成<sup>[36]</sup>。类似地,Ang II 通过 NF- $\kappa$ B 诱导 G 补缀 FHA 域血管生成因子 1(AGGF1)的表达,进而诱导血管的发育和生成。AT1R 拮抗剂氯沙坦可以抑制 Ang II 引起的 AGGF1 上调,而 PD123319 则进一步增加了 Ang II 引起的 AGGF1 上调<sup>[37]</sup>。上述研究结果表明 AT2R 可能通过多种信号通路抑制血管的生成。

根据以上研究结果,分析认为 RAAS 及 ACE2/Ang1-7/MasR 信号通路会使小胶质细胞转化为促炎表型,并促进血管生成,而非经典 ACE/Ang II/AT2R 信号通路则与抗炎和抗血管生成有关。

#### 4.3 小胶质细胞来源的外泌体具有影响血管生成的能力

外泌体的研究有 30 余年历史,其是细胞分泌的一种细胞外囊泡,含有与母细胞相关的生物分子,如蛋白质、核酸等,参与调节重要的生理和病理活动<sup>[38]</sup>。小胶质细胞来源的外泌体可以影响视网膜血管生成。研究发现,通过将体外培养的 BV2 小胶质细胞来源的外泌体注射到 OIR 小鼠的玻璃体腔,可以降低 VEGF 和 TGF- $\beta$  的表达,并且显著减少视网膜新生血管簇面积<sup>[39]</sup>。然而,M1 型小胶质细胞来源的外泌体能够通过 IRF1/miR-155-5p/SOCS1 轴,促进静息态小胶质细胞的活化,并增强其促血管生成能力<sup>[40]</sup>。因此,不同状态下的小胶质细胞来源的外泌体产生的生物学效应截然不同,这可能与外泌体中各组分的表达差异有关。外泌体可能是新生血管潜在的治疗靶点,具有较高的临床应用潜力。

4.4 小胶质细胞中的代谢产物可能在促进病理性血管生成中发挥重要作用 视网膜是代谢最活跃的组织之一,若视网膜组织代谢紊乱,将导致并加重视网膜病变。Liu 等<sup>[41]</sup>发现,与病理性新生血管相邻的小胶质细胞的糖酵解能力增强,并将这些小胶质细胞定义为病理性视网膜血管生成相关糖酵解小胶质细胞(PRAGMs)。高糖酵解小胶质细胞会产生大量的乙酰辅酶 A,导致组蛋白乙酰化和

PRAGMs 相关基因上调,从而重新编程小胶质细胞成为促血管生成的表型。在 OIR 模型中,敲除糖酵解的重要激活剂果糖-2,6-二磷酸酶 3(PFKFB3)后,小胶质细胞无法促进内皮细胞增殖及病理性新生血管形成。此外,缺氧会使小胶质细胞乳酸分泌增高,促进 YY1 的乳酸化,进而上调 FGF-2 的表达,刺激视网膜新生血管。同样地,通过靶向抑制乳酸/p300/YY1 乳酸化/FGF-2 通路,可减少血管生成<sup>[42]</sup>。上述研究揭示了糖酵解产物作为小胶质细胞和内皮细胞相互激活的起始物,在视网膜血管生成微环境中起着关键作用,并表明针对这些代谢通路可能有效地治疗病理性视网膜血管生成。

4.5 小胶质细胞中 RIP3、Spp1、Gal3 在促进血管生成中发挥重要作用 视网膜小胶质细胞不仅可以通过炎症因子、外泌体和代谢产物影响新生血管的形成,还会通过其他信号通路影响血管生成。小胶质细胞受到缺氧刺激后,会激活 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路,导致小胶质细胞发生程序性坏死,坏死的小胶质细胞会产生并释放 FGF-2,从而刺激视网膜新生血管形成。当敲低受体相互作用蛋白 3(RIP3)或抑制程序性坏死时,小胶质细胞可以显著减少 FGF-2 的表达,有效缓解血管生成,并且阻断 FGF-2,与抗 VEGF 具有协同作用<sup>[43]</sup>。抑制小胶质细胞中 RIP3 介导的程序性坏死可能会抑制 FGF-2 等血管生成因子的释放,从而抑制新生血管的形成。

Bai 等<sup>[44]</sup>通过单细胞 RNA 测序发现,分泌型磷酸蛋白 1(Spp1)是 OIR 小鼠小胶质细胞中上调最多的基因。这种上调可能是由低氧诱导因子-1 介导的缺氧和 NF- $\kappa$ B 介导的炎症刺激导致的。而 Spp1 的分泌增加通过内皮细胞的 Kit/Akt/mTOR 信号通路促进小胶质细胞与内皮细胞之间的通讯,从而加重异常血管的形成。进一步研究发现通过玻璃体腔注射 Spp1 抗体可减少病理性新生血管的形成并改善视功能。该研究结果表明,小胶质细胞分泌 Spp1 可能通过激活内皮细胞的 Kit/Akt/mTOR 信号通路促进血管新生。

半乳糖凝集素 3(galectin3, Gal3)在活化的小胶质细胞中生成和释放增加,且与 Jag1 竞争性结合,从而抑制 Notch 信号通路,增强内皮血管代谢,促进病理性血管生成<sup>[45]</sup>。同样地,缺氧状态下,小胶质细胞中的可溶性半乳糖凝集素 3 结合蛋白(LGALS3BP)显著增加,通过 PI3K/AKT 通路诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-2 和 VEGF-A 等血管生成相关因子的上调,进而促进视网膜血管生成。当沉默 LGALS3BP 后,小胶质细胞的促血管生成能力和血管生成相关因子的表达受到抑制<sup>[46]</sup>。上述研究结果提示 Gal3 和 LGALS3BP 在视网膜小胶质细胞促进血管生成中起着重要作用,可能成为治疗视网膜新生血管的有效靶点。

4.6 小胶质细胞中的 TGF- $\beta$ 1/T $\beta$ R II、PPAR $\alpha$ 、Tsp-1 有助于维持血管微环境稳态 视网膜小胶质细胞不仅在促进病理性血管生成方面发挥关键作用,也对维持血管稳态起到有益贡献。多功能细胞因子 TGF- $\beta$  在调节视网膜血管内皮细胞和血-视网膜屏障的稳定性中起着至关重要的作用<sup>[47]</sup>。研究发现,破坏小胶质细胞中的 TGF- $\beta$  信号传导会导致白细胞淤积增加和 IGF-1 表达增加,从而加重视网膜新生血管的形成<sup>[48]</sup>。TGF- $\beta$  II 型受体(T $\beta$ R II)在视网膜小胶质细胞中高表达,T $\beta$ R II 缺失会引起视网膜结构和功能的严重病变,如周细胞分化和视网膜毛细血管

缺乏,从而导致微动脉瘤、出血、小胶质细胞活化和视网膜新生血管形成<sup>[49]</sup>。因此,小胶质细胞中的 TGF- $\beta$ 1/T $\beta$ R II 信号通路能够有效降低小胶质细胞的活化程度,并对视网膜血管内皮细胞起到保护作用。然而,也有研究指出,小胶质细胞表达的 TGF- $\beta$ 1 与血管重构密切相关。Kindlin3 与小胶质细胞的极化有关,当敲除 Kindlin3 时,肌球蛋白的高收缩性促使 ERK 磷酸化,进一步刺激 TGF- $\beta$ 1 过度表达,从而导致血管生成<sup>[50]</sup>。因此,TGF- $\beta$  信号通路可能同时具有促血管生成和抗血管生成活性,这可能与不同信号通路和疾病进程的差异有关,针对抑制或激活 TGF- $\beta$ 通路的相反疗法也被提出<sup>[51]</sup>。

在 OIR 小鼠模型中,视网膜小胶质细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 明显减少,并通过调节 mtDNA 释放,上调 cGAS-STING 信号通路。研究发现,敲除或药物抑制 STING 可减少视网膜新生血管的形成并缓解视网膜血管渗漏<sup>[52]</sup>。PPAR $\alpha$  激动剂 Y-0452 能够提高 PPAR $\alpha$  的表达水平,从而显著抑制视网膜毛细血管内皮细胞迁移和血管形成,改善血管渗漏并减少视网膜细胞死亡<sup>[53]</sup>。因此,小胶质细胞中的 PPAR $\alpha$  可能对视网膜起保护和抗血管生成作用。

通过比较 OIR 小鼠视网膜小胶质细胞与脊髓抗血管生成小胶质细胞的单细胞 RNA 测序数据,Luo 等<sup>[54]</sup>发现血小板反应蛋白-1 (Tsp-1) 可能在抗血管生成中起到有益作用,进一步研究证实该作用通过两个途径实现:(1) Tsp-1 能够直接影响视网膜内皮细胞的迁移和管腔形成能力;(2) 高表达 Tsp-1 的小胶质细胞的外泌体中 miR-27a-5p 的丰度降低,从而维持内皮细胞中 Smad3 的表达,减弱视网膜新生血管。上述研究结果表明,视网膜小胶质细胞的 Tsp-1 在抗血管生成中发挥重要作用,并涉及不同的途径。

以上研究揭示了视网膜小胶质细胞不仅促进了病理性血管生成,而且在维持血管稳态方面发挥着功能。此外,这些研究还揭示了抗血管生成的一些机制,为治疗病理性新生血管提供了新的方法。

## 5 小结

目前,临床上治疗视网膜新生血管的方法仍然存在局限性。调节小胶质细胞使其转向具有神经和血管保护作用的亚型,可以控制视网膜新生血管的形成。近年来,随着单细胞 RNA 测序技术的广泛应用,研究者对相关机制的探索不断深入。视网膜小胶质细胞可能通过产生和释放细胞因子、外泌体和代谢产物等调节病理性新生血管的形成,但其具体的分子机制尚未完全阐明,且其疗效还需进一步验证。通过更深入地了解小胶质细胞在血管发育和新生血管生成中的关键作用,有望为预防和治疗视网膜新生血管性疾病提供新的思路。

## 参考文献

[1] Chu LQ, Xiao L, Xu B, et al. Dissociation of HKII in retinal epithelial cells induces oxidative stress injury in the retina. *Int J Mol Med*, 2019,44(4):1377-1387.  
[2] Eelen G, Treps L, Li XR, et al. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res*, 2020,127(2):310-329.  
[3] Usui-Ouchi A, Friedlander M. Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest*, 2019,129(8):3032-3034.  
[4] Zhao L, Zabel MK, Wang X, et al. Microglial phagocytosis of living

photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration. *EMBO Mol Med*, 2015,7(9):1179-1197.

[5] Sun XW, Ma LS, Li X, et al. Ferulic acid alleviates retinal neovascularization by modulating microglia/macrophage polarization through the ROS/NF- $\kappa$ B axis. *Front Immunol*, 2022,13:976729.  
[6] Zhou L, Xu Z, Oh Y, et al. Myeloid cell modulation by a GLP-1 receptor agonist regulates retinal angiogenesis in ischemic retinopathy. *JCI Insight*, 2021,6(23):e93382.  
[7] Usui-Ouchi A, Usui Y, Kurihara T, et al. Retinal microglia are critical for subretinal neovascular formation. *JCI Insight*, 2020,5(12):e137317.  
[8] Huang YB, Xu Z, Xiong SS, et al. Dual extra-retinal origins of microglia in the model of retinal microglia repopulation. *Cell Discov*, 2018,4:9.  
[9] McPherson SW, Heuss ND, Lehmann U, et al. The retinal environment induces microglia-like properties in recruited myeloid cells. *J Neuroinflammation*, 2019,16(1):151.  
[10] Huang ZJ, Zhou T, Sun XW, et al. Necroptosis in microglia contributes to neuroinflammation and retinal degeneration through TLR4 activation. *Cell Death Differ*, 2018,25(1):180-189.  
[11] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*, 2016,173(4):649-665.  
[12] Wieghofer P, Hagemeyer N, Sankowski R, et al. Mapping the origin and fate of myeloid cells in distinct compartments of the eye by single-cell profiling. *EMBO J*, 2021,40(6):e105123.  
[13] O'Koren EG, Yu C, Klingeborn M, Wong AYW, et al. Microglial Function Is Distinct in Different Anatomical Locations during Retinal Homeostasis and Degeneration. *Immunity*, 2019,50(3):723-737.e7.  
[14] Liu Z, Shi H, Xu J, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal microglia types associated with proliferative retinopathy. *JCI Insight*, 2022,7(23):e160940.  
[15] Cao JH, Ehling M, März S, et al. Polarized actin and VE-cadherin dynamics regulate junctional remodelling and cell migration during sprouting angiogenesis. *Nat Commun*, 2017,8(1):2210.  
[16] Checchin D, Sennlaub F, Levavasseur E, et al. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(8):3595-3602.  
[17] Ritter MR, Banin E, Moreno SK, et al. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J Clin Invest*, 2006,116(12):3266-3276.  
[18] Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med*, 2013,91(3):311-321.  
[19] Ding XY, Gu RP, Zhang M, et al. Microglia enhanced the angiogenesis, migration and proliferation of co-cultured RMECs. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):249.  
[20] Fu Z, Chen CT, Cagnone G, et al. Dyslipidemia in retinal metabolic disorders. *EMBO Mol Med*, 2019;11(10):e10473.  
[21] Zhang Q, Qi Y, Chen L, et al. The relationship between anti-vascular endothelial growth factor and fibrosis in proliferative retinopathy: clinical and laboratory evidence. *Br J Ophthalmol*, 2016,100(10):1443-1450.  
[22] 祁玉麟,贾茜钰,叶河江. CX3 CR1 及小胶质细胞在视网膜退行性疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(8):1363-1367.  
[23] 易静静,圈启芳,马婕. 调节小胶质细胞反应性:糖尿病视网膜病变新见解. *临床荟萃*, 2023,38(4):364-368.  
[24] Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1,

and bFGF by TNF- $\alpha$  in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004,242(5):409-413.

[25] Dong ZY, Santeford A, Ban N, et al. FGF2-induced STAT3 activation regulates pathologic neovascularization. *Exp Eye Res*, 2019, 187:107775.

[26] Chen S, Tisch N, Kegel M, et al. CNS macrophages control neurovascular development via CD95L. *Cell Rep*, 2017, 19(7):1378-1393.

[27] Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, et al. MiR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas<sup>+</sup> endothelial cells and FasL<sup>+</sup> microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis. *Glia*, 2019,67(2):332-344.

[28] Talia DM, Deliyanti D, Agrotis A, et al. Inhibition of the nuclear receptor ROR $\gamma$  and interleukin-17A suppresses neovascular retinopathy: involvement of immunocompetent microglia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016,36(6):1186-1196.

[29] Rodriguez-Perez AI, Borrajo A, Rodriguez-Pallares J, et al. Interaction between NADPH-oxidase and rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. *Glia*, 2015,63(3):466-482.

[30] Deliyanti D, Alrashdi SF, Touyz RM, et al. Nox (NADPH oxidase) 1, Nox4, and Nox5 promote vascular permeability and neovascularization in retinopathy. *Hypertension*, 2020, 75(4):1091-1101.

[31] Rana I, Suphaimol V, Jerome JR, et al. Angiotensin II and aldosterone activate retinal microglia. *Exp Eye Res*, 2020,191:107902.

[32] Jerome JR, Deliyanti D, Suphaimol V, et al. Finerenone, a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, reduces vascular injury and increases regulatory T-cells: studies in rodents with diabetic and neovascular retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2334.

[33] Foulquier S, Caolo V, Swennen G, et al. The role of receptor MAS in microglia-driven retinal vascular development. *Angiogenesis*, 2019,22(4):481-489.

[34] PazOcaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2020,17(2):116-129.

[35] Bhat SA, Sood A, Shukla R, et al. AT2R activation prevents microglia pro-inflammatory activation in a NOX-dependent manner: inhibition of PKC activation and p47<sup>phox</sup> phosphorylation by PP2A. *Mol Neurobiol*, 2019,56(4):3005-3023.

[36] Carbajo-Lozoya J, Lutz S, Feng YX, et al. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal*, 2012,24(6):1261-1269.

[37] Si WX, Xie W, Deng WB, et al. Angiotensin II increases angiogenesis by NF- $\kappa$ B-mediated transcriptional activation of angiogenic factor AGGF<sub>1</sub>. *FASEB J*, 2018,32(9):5051-5062.

[38] 张璐, 王雅芬, 叶亚婷, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体中 miRNA 在视网膜新生血管形成中的作用及机制. *国际眼科杂志*, 2022,22(6):936-940.

[39] Xu WQ, Wu Y, Hu ZC, et al. Exosomes from microglia attenuate photoreceptor injury and neovascularization in an animal model of

retinopathy of prematurity. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019,16:778-790.

[40] Chen X, Wang X, Cui ZD, et al. M1 microglia-derived exosomes promote activation of resting microglia and amplifies proangiogenic effects through Irf1/miR-155-5p/Socs1 axis in the retina. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(6):1791-1812.

[41] Liu Z, Xu J, Ma Q, et al. Glycolysis links reciprocal activation of myeloid cells and endothelial cells in the retinal angiogenic niche. *Sci Transl Med*, 2020,12(555):eay1371.

[42] Wang XT, Fan W, Li N, et al. YY1 lactylation in microglia promotes angiogenesis through transcription activation-mediated upregulation of FGF<sub>2</sub>. *Genome Biol*, 2023,24(1):87.

[43] He C, Liu Y, Huang Z, et al. A specific RIP3<sup>+</sup> subpopulation of microglia promotes retinopathy through a hypoxia-triggered necroptotic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021,118(11):e2023290118.

[44] Bai Q, Wang X, Yan H, et al. Microglia-Derived Spp1 Promotes Pathological Retinal Neovascularization via Activating Endothelial Kit/Akt/mTOR Signaling. *J Pers Med*, 2023,13(1):146.

[45] Zhou ZY, Chang TF, Lin ZB, et al. Microglial Galectin3 enhances endothelial metabolism and promotes pathological angiogenesis via Notch inhibition by competitively binding to Jag1. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6):380.

[46] Zhao CY, Liu YS, Meng JY, et al. LGALS3BP in microglia promotes retinal angiogenesis through PI3K/AKT pathway during hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(8):25.

[47] Walshe TE, Saint-Geniez M, Maharaj ASR, et al. TGF- $\beta$  is required for vascular barrier function, endothelial survival and homeostasis of the adult microvasculature. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5149.

[48] Usui-Ouchi A, Eade K, Giles S, et al. Deletion of Tgf $\beta$  signal in activated microglia prolongs hypoxia-induced retinal neovascularization enhancing Igf1 expression and retinal leukostasis. *Glia*, 2022,70(9):1762-1776.

[49] Braunger BM, Leimbeck SV, Schlecht A, et al. Deletion of ocular transforming growth factor  $\beta$  signaling mimics essential characteristics of diabetic retinopathy. *Am J Pathol*, 2015,185(6):1749-1768.

[50] Dudiki T, Meller J, Mahajan G, et al. Microglia control vascular architecture via a TGF $\beta$ 1 dependent paracrine mechanism linked to tissue mechanics. *Nat Commun*, 2020,11(1):986.

[51] Tosi GM, Orlandini M, Galvagni F. The Controversial Role of TGF- $\beta$  in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 2018,19(11):3363.

[52] Ma X, Wu WJ, Liang WT, et al. Modulation of cGAS-STING signaling by PPAR $\alpha$  in a mouse model of ischemia-induced retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(48):e2208934119.

[53] Deng GT, Moran EP, Cheng R, et al. The therapeutic effects of a novel agonist of peroxisome proliferator-activated receptor alpha for the treatment of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12):5030-5042.

[54] Luo Q, Jiang Z, Jiang J, et al. Tsp-1<sup>+</sup> microglia attenuate retinal neovascularization by maintaining the expression of Smad3 in endothelial cells through exosomes with decreased miR-27a-5p. *Theranostics*, 2023;13(11):3689-3706.