

Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿中的最新研究进展

李洁琼¹, 吕洋²

引用:李洁琼,吕洋. Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿中的最新研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(2):220-224.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000926);甘肃省卫生健康委员会基金资助项目(No.GSWSKY2022-05);甘肃省科技计划项目(No.24JRRA003);联勤保障部队第九四〇医院院基金(No.2021yxky033);军队课题(No.24BJZ41,2024-G2-4)

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省中医药大学第一临床医学院;²(730000)中国甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科中心

作者简介:李洁琼,女,在读硕士研究生,研究方向:视网膜静脉阻塞。

通讯作者:吕洋,女,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼屈光. 15117203811@163.com

收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-12-20

摘要

Müller 细胞(MCs)是人类视网膜中最常见的神经胶质细胞。其为神经元提供稳态、代谢和功能支持。在调节细胞外空间体积、离子和水稳态以及维持血-视网膜屏障方面发挥关键作用。它们释放胶质递质和其他神经活性分子,并通过神经递质再循环影响突触活动。所有这些功能都直接或间接地改变神经元的活动。Müller 细胞支持光感受器和神经元的存活,负责视网膜的结构稳定,并且是免疫和炎症反应的调节剂。其在几乎所有致病刺激下都会被激活。反应性 Müller 细胞具有神经保护作用,但病理状态下 Müller 细胞的过度激活会退出神经元保护并导致神经元变性。因此在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿(RVO-ME)发病过程中,Müller 细胞可能起到“双刃剑”的作用,因此,正确认识 Müller 细胞对病理刺激的反应及其对视网膜及黄斑产生的保护和损害作用,对于研究视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的发病机制及指导疾病治疗具有重要意义。文章围绕 Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿中的作用展开综述,旨在为视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿治疗提供新的策略。

关键词:Müller 细胞;视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿;发病机制;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.2.07

Recent advances in Müller cells in retinal vein occlusion macular edema

Li Jieqiong¹, Lyu Yang²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82000926); Fund Project of Health Commission of Gansu

Province (No.GSWSKY2022-05); Gansu Science and Technology Plan Project (No.24JRRA003); Fund Project of the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army (No.2021yxky033); Military Projects (No.24BJZ41, 2024-G2-4)

¹First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Lyu Yang. Ophthalmic Center, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 15117203811@163.com

Received:2024-03-25 Accepted:2024-12-20

Abstract

• Müller cells (MCs) are the most common glial cells in the human retina. They provide homeostatic, metabolic, and functional support to neurons. MCs play a critical role in regulating extracellular space volume, ion and water homeostasis, and maintaining the blood-retinal barrier. They release gliotransmitters and other neuroactive molecules, influencing synaptic activity through neurotransmitter recycling. All these functions directly or indirectly alter neuronal activity. MCs support the survival of photoreceptors and neurons, are responsible for the structural stability of the retina, and act as regulators of immune and inflammatory responses. They are activated in response to almost all pathogenic stimuli. Reactive MCs have neuroprotective effects, but excessive activation of MCs under pathological conditions can withdraw neuronal protection and lead to neuronal degeneration. Thus, MCs may play a double-edged sword role in the pathogenesis of macular edema due to retinal vein occlusion (RVO-ME). Understanding the response of MCs to pathological stimuli and their protective and damaging effects on the retina and macula is crucial for studying the pathogenesis and guiding the treatment of RVO-ME. This article reviews the role of MCs in RVO-ME, aiming to provide new strategies for the treatment of RVO-ME.

• KEYWORDS: Müller cells; retinal vein occlusion macular edema; pathogenesis; treatment

Citation: Li JQ, Lyu Y. Recent advances in Müller cells in retinal vein occlusion macular edema. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(2):220-224.

0 引言

Müller 细胞在视网膜神经胶质细胞中占比 90%, 其他还包括: 星形胶质细胞、小胶质细胞。因此在视网膜的功能运行中占主要作用。视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 发病率较高是仅次于糖尿病视网膜病变的一种视网膜血管性疾病, 患者多为年龄较大人群, 在世界范围内具有均匀的性别分布。RVO 通常根据阻塞部位的不同被细分为 2 种主要类型: 视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 和分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO)。黄斑水肿 (macular edema, ME) 是 RVO 的一种并发症, 主要特征是黄斑内渗出性液体积聚。由于 ME 主要发生在感光细胞分布最密集的黄斑, 因此大多数患者会有不同程度的视力障碍。在大多数情况下, 随着黄斑中的液体被吸收, 视力丧失是可逆的, 但如果水肿持续存在并且黄斑的生理结构被破坏, 则可能会发生不可逆的视力丧失。Müller 细胞的胞浆内肿胀被认为是 ME 的重要解剖学基础, 此外, 大量研究表明, Müller 细胞在黄斑引流和血视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 的完整性中也发挥着重要作用。这些结果表明了 Müller 细胞在眼底疾病中的重要性, Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿 (retinal vein occlusion macular edema, RVO-ME) 发病机制中的作用越来越受到关注。目前, ME 的临床治疗主要包括视网膜光凝术、玻璃体切除术和抗 VEGF 治疗, 但仍有相当数量的患者对常规治疗无反应或复发, 迫切需要更安全、更有效地治疗。本文对 Müller 细胞在 RVO 病理机制中的作用, 以及基于 Müller 细胞调控的 RVO 治疗开发进展进行综述, 为 RVO 的治疗提供了一条有希望的途径。

1 生理状态的 Müller 细胞对视网膜的保护作用

1.1 Müller 细胞的空间分布

1851 年, 德国解剖学家海因里希·穆勒 (Heinrich Müller) 在视网膜中发现了一种新的细胞类型, 即 Müller 细胞^[1]。Müller 细胞是视网膜中主要的神经胶质细胞, 占视网膜神经胶质细胞的 90%, 其细胞核位于内核层 (inner nuclear layer, INL) 中, 呈放射状^[2]。Müller 细胞的神经胶质突向上延伸到内界膜 (inner limiting membrane, ILM) 形成顶点, 向下延伸到外界膜 (outer limiting membrane, OLM) 形成微绒毛, 几乎穿过视网膜的整个厚度, 与大多数视网膜神经元接触, 例如视锥细胞、视杆细胞、双极细胞和神经节细胞^[3]。在外核层 (outer nuclear layer, ONL) 中, Müller 细胞的神经胶质过程形成膜鞘, 包裹视杆细胞和视锥细胞的外核^[4]。每个 Müller 细胞与一个视锥细胞、大约十个视杆细胞和数量不定的视网膜内神经元耦合, 称为视网膜神经元的柱状微单位, 这是视觉“前向信息处理”所需的最小功能单位。此外, Müller 细胞与玻璃体、血管和视网膜下空间的接近说明了这些腔室和视网膜神经元之间存在的解剖学和功能连接^[5]。

1.2 参与形成血-视网膜屏障

Müller 细胞的神经胶质突起向上扩展到 ILM 形成端足, 向下扩展到外界膜形成微绒毛^[6]。从 Müller 细胞主干分支的突起包裹血管, 并直接与血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 和神经元接触, 如

锥细胞、杆细胞、双极细胞, 此外, 这些突起形成视网膜内毛细血管的基底膜, 作为血液-视网膜屏障中的机械屏障。

1.3 维持视网膜离子和水的稳态

神经元活动与细胞内和细胞外空间之间的快速离子转移有关。激活的神经元释放 K^+ , 如果不纠正, 过量的细胞外钾会导致神经元过度兴奋。Müller 细胞通过介导被动跨细胞钾电流来缓冲局部细胞外钾水平的不平衡^[7]。Müller 细胞从细胞外间隙吸收过量的钾, 并将等量的钾释放到神经视网膜外的空间中 (血管、玻璃体和视网膜下腔), Müller 细胞表达各种钾通道, 特别是介导内向和外向电流的 Kir4.1 和介导内向电流的 Kir2.1^[8]。

水通道蛋白 (AQP) 是一种膜蛋白, 可促进水沿渗透梯度跨质膜转运, 有助于调节细胞内外的水离子, 维持细胞稳态, 并调节视网膜中的信号转导。其中 AQP4、AQP9 和 AQP11 在 Müller 细胞上表达。AQP4 和内向整流钾通道 Kir4.1 共定位于 ILM^[9]。目前, 人们普遍认为 AQP4 和 Kir4.1 在表达位点共定位和功能偶联, AQP4 可能是有效 K^+ 缓冲所必需的^[10]。Müller 细胞 AQP4 和 Kir4.1 的协同作用调节血液和玻璃体之间的渗透压, 从而维持正常的眼内压。

1.4 参与视网膜能量代谢

视网膜细胞表现出特殊的代谢特性, 调整其代谢活性以满足其需求。感光细胞在视网膜中所有细胞中具有最高的氧化代谢率, 这与它们对氧气和葡萄糖的高需求有关^[11]。在生理状态下, Müller 细胞以糖酵解为主要的葡萄糖代谢机制, 即 Warburg 效应, 产生乳酸^[12], 消耗很少的氧气。在正常生理条件下, 这种代谢模式可以节省氧气供视网膜神经元消耗, 尤其是 INL 和神经节细胞层^[13]。它还有助于 Müller 细胞抵抗缺氧和低血糖环境^[14]。Müller 细胞中厌氧糖酵解产生的乳酸可以转化为丙酮酸, 并通过转运蛋白单羧酸转运蛋白 2 从 Müller 细胞释放到周围的神经元细胞中, 后者将其用作三羧酸循环^[5, 13]。然而, Müller 细胞中的厌氧糖酵解并不总是占主导地位, 当受到持续的葡萄糖剥夺时, Müller 细胞中的糖酵解减少, 线粒体呼吸占主导地位^[15]。因此, 当 Müller 细胞能量有限时, 它们的线粒体功能变得尤为重要。

1.5 参与视网膜神经递质循环

Müller 细胞具有各种神经递质的摄取和交换系统, 包括谷氨酸和 GABA^[16]。通过摄取神经递质, Müller 细胞参与调节内层视网膜中的突触活动。Müller 细胞的主要谷氨酸摄取载体是谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白 (GLAST)^[17]。GLAST 介导的谷氨酸转运的幅度是电压依赖性的; 外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 中, Müller 细胞通过防止谷氨酸横向扩散超出突触来确保视觉分辨率。内丛状层 (inner plexiform layer, IPL) 中突触谷氨酸作用的快速终止主要由谷氨酸转运到 Müller 细胞中介导。GABA 被 Müller 细胞摄取后, 转化为谷氨酸, 谷氨酸通过谷氨酰胺合成酶转化为谷氨酰胺。该酶仅定位于 Müller 细胞。谷氨酰胺从 Müller 细胞释放并被神经元吸收, 作为谷氨酸和 GABA 再合成的前体。再循环的过程为神经递质的合成提供了底物且阻断了谷氨酸的毒性^[18]。

2 生理状态的黄斑区 Müller 细胞的解剖及功能

2.1 黄斑区 Müller 细胞的解剖学特征 黄斑中心凹位于视网膜后极,视锥细胞密度最高,黄斑区 Müller 细胞表现出独特的形态特征。中央凹中有两种不同类型的 Müller 细胞,它们具有不同的形态和功能作用。最中心的部分包含:(1)由 25-35 个专门的 Müller 细胞在中央凹中形成的“Müller 细胞锥体”,这是一种覆盖中央凹外部的倒锥形结构。这些 Müller 细胞不参与任何感光细胞活动,但能够稳定中心凹组织的结构^[19-20]。(2)另一种类型的 Müller 细胞位于中央凹壁和副中央凹,它们的整体形状具有特征性的“Z”形^[21-22]。

2.2 黄斑区 Müller 细胞的功能特征 中央凹 Müller 细胞也具有与外周视网膜的典型 Müller 细胞不同的功能特征。由于中央凹的视网膜内壁非常薄,因此可能需要特殊的结构稳定支撑。一般来说,视网膜由大型神经胶质细胞网络机械稳定,该网络由 Müller 细胞和星形胶质细胞的过程组成^[23]。在 ILM 附近,Müller 细胞锥体有许多薄的内部突起,形成一个由层状和管状突起组成的复杂网络,这些突起水平延伸到基底下方并覆盖中央凹的玻璃体表面^[20]。这种结构一直延伸到中央凹和中央凹斜坡之间的过渡区,可以补偿 ILM 基底层的薄度,增加对水平和垂直牵引力引起的机械拉伸的抵抗力^[24],也可以作为防止玻璃体腔和细胞通道额外扩散的屏障。这种薄薄的 Müller 细胞层的突出结构使中央凹的内表面光滑,从而最大限度地减少了高度敏感视觉区域的图像失真^[19]。

外中央凹层的结构稳定性也被认为主要由中央凹壁和中央凹旁 Müller 细胞的外部突起提供,这些突起围绕着感光细胞的纤维和体体,以及构成 OLM 的感光细胞,并与倾斜或弯曲的感光细胞突向心共弯曲。此外,神经节细胞层和 INL 中细胞体的柱状方向大致平行于 IPL 中的主要 Müller 细胞趋势,表明这些细胞柱是由 Müller 细胞排列和机械稳定的^[25]。

此外,与负责和光感受器、神经元的所有功能及代谢相互作用的典型外周 Müller 细胞不同,中央凹 Müller 细胞可能不参与光敏功能。黄斑区 Müller 细胞也含有高密度的黄斑色素。黄斑和外周 Müller 细胞表达某些蛋白质的方式不同:黄斑和外周 Müller 细胞都表达 CD117,但只有外周 Müller 细胞表达 CD44。黄斑区 Müller 细胞也比外周 Müller 细胞表达更多的 AQP4,这可能有助于黄斑更好地调节水的平衡^[22]。

3 Müller 细胞在 RVO-ME 中对视网膜的损伤机制

Müller 细胞在 RVO 的进展中起着重要作用。初始的代谢异常发生在多种视网膜细胞中,尤其是在 Müller 细胞中。由于其结构和功能的特殊性,Müller 细胞反过来加剧代谢异常,然后参与其他病理机制,如引流功能障碍,BRB 破坏和炎症^[26-27],最终促进形成复杂和相互作用的 RVO-ME 发病机制。

3.1 RVO 中 Müller 细胞引起视网膜基因表达的改变

RVO 后 VEGF 在神经视网膜中迅速上调,VEGF 的快速上调可能是导致血-视网膜内部屏障破裂的一个主要因素,导致视网膜血管周围形成囊样空间。而视网膜色素上皮

中色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是已知的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达负调节因子,二者的平衡被打破引起新生血管的生成。而 Müller 细胞是视网膜中产生 VEGF 的主要细胞类型^[18]。

3.2 RVO 中 Müller 细胞代谢异常引起血管生成因子过表达 缺氧诱导的 Müller 细胞中缺氧诱导因子-1/缺氧诱导因子 2 α (hypoxia inducible factor-1/hypoxia inducible factor 2 α , HIF-1/HIF 2 α) 信号通路的激活促进促血管生成因子的表达^[28]。从 Müller 细胞释放的 VEGF 和轴突生长诱导因子-4 (Netrin-4) 激活 EC 增殖和迁移^[29-30]。此外,血管生成素样蛋白 4 (recombinant angiopoietin like protein 4, ANGPTL 4) 破坏 EC 之间的连接^[31],Netrin-4 损伤内皮细胞膜 (endothelial cell membrane, ECM) 以促进 EC 迁移^[32-34]。HIF-1 α 和 HIF-2 α 都分布在 Müller 细胞中,HIF-1 α 和 HIF-2 α 在触发促血管生成因子,特别是 VEGF 的表达方面具有重叠功能^[35]。且缺氧增加 p38 MAPK 的磷酸化,p38 MAPK 是胞浆磷脂酶 A2 (cPLA 2) 的上游激活剂^[36]。激活的 cPLA 2 促进膜磷脂水解,将花生四烯酸 (AA) 释放到 Müller 细胞的细胞质中^[37]。AA 被 12-脂氧合酶代谢为 12-羟基二十碳四烯酸,游离 AA 还通过环氧合酶-2.48 的催化产生前列腺素 E2 (PGE 2)^[38]。然后,前列腺素 E2 与前列腺素 E2 受体 (EP) 结合,激活细胞核内的蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C (PKC) 信号通路随后增加缺氧 Müller 细胞中 VEGF 产生^[1]。PKC 活化还会降低 GLAST (谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白) 在 Müller 细胞表面的表达,影响 GLAST 的转运活性。它可以诱导 Müller 细胞分泌磷酸化的酰基辅酶 A 结合蛋白,进而影响附近视网膜神经元中的 GABA 传递。Müller 细胞可以表达 TIMP (MMP 抑制剂),其也受 PKC 调节。

3.3 RVO 中 Müller 细胞参与炎症诱导血管生成 视网膜静脉阻塞的炎症反应时炎症细胞产生活性氧 (ROS)^[39],其可进入 Müller 细胞并诱导氧化应激,导致 VEGF 表达增加^[40]。炎症介质白细胞介素 (IL)-1b (IL-1b)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 (IL-6) 和白细胞介素 (IL)-8 (IL-8) 都是促血管生成因子^[41]。用 IL-1b 处理会使 Müller 细胞产生的 IL-1b 显著增加,表明 IL-1b 的自分泌正反馈调节^[42]。IL-1b 激活 ERK 1/2 信号传导并上调 Müller 细胞中 VEGF 的表达^[28]。作为对 IL-1b 或 TNF- α 的应答^[43],Müller 细胞显著增加 IL-6 和 IL-8 的产生^[44]。IL-6 通过激活 VEGF 基因转录的信号转导子和转录因子激活子 3 (STAT 3) 的磷酸化促进血管生成^[45]。IL-6 诱导的 STAT 3 激活可降低紧密连接蛋白闭锁小带 1 和闭合蛋白的表达,导致视网膜通透性过高和血管渗漏^[46]。IL-6 和 IL-8 均抑制 EC 凋亡^[47]。IL-8 以 VEGF 非依赖性机制直接诱导 EC 增殖和毛细血管形成,甚至不需要缺氧条件。此外,IL-8 通过增加 MMP 的表达促进 EC 迁移。

3.4 RVO 中 Müller 细胞引流障碍破坏血-视网膜屏障

为了获得更灵敏的感光功能,黄斑区的神经节细胞高度表达抗血管生成色素上皮衍生物,导致黄斑区没有大直径血

管,小凹内几乎没有血管。这种结构可防止黄斑区域的水通过血管排出。作为对这种通路损失的补偿,中央凹中 Müller 细胞的密度大约是视网膜其余部分的 5 倍,在生理状态下,水主要通过 Müller 细胞膜上 Kir4.1 和 AQP4 的偶联向内整流排出,其由 β -1 合成蛋白和抗肌萎缩蛋白 71 (DP71) 介导^[3]。这些通道和蛋白质的功能障碍与 RVO 的发病机制有关。RVO 小鼠视网膜中 Kir4.1 和 AQP4 的表达降低可能是引流功能障碍的征兆^[48],导致 Müller 细胞顶突肿胀和细胞内水肿的形成。DP71 的缺失导致 Kir4.1 和 AQP4 的下调,从而损害 Müller 细胞的体积调节能力并导致 BRB 功能受损,进一步加重黄斑水肿。

4 小结与展望

缺氧、高糖和炎症因子等激活 Müller 细胞中的多种信号通路,以促进促血管生成因子的表达^[49]。Müller 细胞源性促血管生成因子促进 EC 增殖及迁移。同时,同时引起引流功能障碍,BRB 破坏和炎症,最终引起黄斑水肿。值得注意的是,抗 VEGF 疗法作为治疗 RVO-ME 一线疗法存在。而维持一定水平的血管生成因子对于神经胶质和神经元的完整性是必要的,这些治疗可能会扰乱视网膜血管系统的稳态,导致视网膜神经元功能障碍。提示抗 VEGF 治疗应谨慎施用。Müller 细胞是神经元的支持细胞和 VEGF 产生的主要来源^[50]。与视网膜 VEGF 蛋白的广泛抑制相比,靶向抑制 Müller 细胞来源的 VEGF 可能是一种更可控的方法。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李洁琼论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;吕洋选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Lai D, Wu Y, Shao C, et al. The role of Müller cells in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(10):8.

[2] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*, 2016,51:1-40.

[3] Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia*, 2020,68(4):768-796.

[4] Wang Y, Yang XY, Li QM, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the Müller subtypes and inner blood-retinal barrier regulatory network in early diabetic retinopathy. *Front Mol Neurosci*, 2022,15:1048634.

[5] 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.

[6] 张瀚文,石岩.糖尿病视网膜病变与血-视网膜屏障损伤机制研究进展. *中华中医药学刊*, 2021,39(3):105-109.

[7] Rao SB, Katozi S, Skauli N, et al. Targeted deletion of β 1-syntrophin causes a loss of Kir 4.1 from Müller cell endfeet in mouse retina. *Glia*, 2019,67(6):1138-1149.

[8] Iandiev I, Tenckhoff S, Pannicke T, et al. Differential regulation of Kir4.1 and Kir2.1 expression in the ischemic rat retina. *Neurosci Lett*, 2006,396(2):97-101.

[9] 刘莎,蒋沁. Müller 胶质细胞在视网膜神经损伤中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(9):1485-1489.

[10] Wang T, Zhang C, Xie H, et al. Anti-VEGF therapy prevents

Müller intracellular edema by decreasing VEGF - A in diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)*, 2021,8(1):13.

[11] Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*, 2001,20(2):175-208.

[12] Pereira-Nunes A, Afonso J, Granja S, et al. Lactate and Lactate Transporters as Key Players in the Maintenance of the Warburg Effect. *Adv Exp Med Biol*. 2020,1219:51-74.

[13] Winkler BS, Arnold MJ, Brassell MA, et al. Energy metabolism in human retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000,41(10):3183-3190.

[14] 何沐霖,余嘉珍,莫亚. Müller 细胞在视网膜糖酵解作用机制中的研究进展. *眼科新进展*, 2020,40(10):990-993,1000.

[15] Liu B, He JL, Zhong L, et al. Single-cell transcriptome reveals diversity of Müller cells with different metabolic-mitochondrial signatures in normal and degenerated macula. *Front Neurosci*, 2022,16:1079498.

[16] Gowtham L, Halder N, Angmo D, et al. Elevated histamine levels in aqueous humor of patients with glaucoma. *Mol Vis*, 2021,27:564-573.

[17] Ma MM, Zhao SZ, Zhang J, et al. High glucose-induced TRPC6 channel activation decreases glutamate uptake in rat retinal Müller cells. *Front Pharmacol*, 2019,10:1668.

[18] Li XR, Liu J, Hoh J, et al. Müller cells in pathological retinal angiogenesis. *Transl Res*, 2019,207:96-106.

[19] Bringmann A, Syrbe S, Görner K, et al. The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res*, 2018,66:49-84.

[20] Syrbe S, Kuhrt H, Gärtner U, et al. Müller glial cells of the primate Foveola: an electron microscopical study. *Exp Eye Res*, 2018,167:110-117.

[21] Rudich DS, Curcio CA, Wasserstein M, et al. Inner macular hyperreflectivity demonstrated by optical coherence tomography in niemann-pick disease. *JAMA Ophthalmol*, 2013,131(9):1244-1246.

[22] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*, 2018,63:20-68.

[23] Bringmann A, Karol M, Unterlauff JD, et al. Foveal regeneration after resolution of cystoid macular edema without and with internal limiting membrane detachment: presumed role of glial cells for foveal structure stabilization. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(6):818-833.

[24] 王乾坤,索隆,刘爽. Müller 细胞胶质间质转化在视网膜纤维化疾病中的作用. *国际眼科杂志*, 2024,24(11):1747-1752.

[25] Bringmann A, Unterlauff JD, Wiedemann R, et al. Two different populations of Müller cells stabilize the structure of the fovea: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol*, 2020,40(11):2931-2948.

[26] Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*, 2018,66(12):1736-1750.

[27] 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.

[28] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res*, 2021,84:100954.

[29] Lange J, Yafai Y, Noack A, et al. The axon guidance molecule Netrin-4 is expressed by Müller cells and contributes to angiogenesis in the retina. *Glia*, 2012,60(10):1567-1578.

[30] Dakouane-Giudicelli M, Alfaidy N, de Mazancourt P. Netrins and

their roles in placental angiogenesis. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 901941.

[31] Mowat FM, Luhmann UF, Smith AJ, et al. HIF-1 α and HIF-2 α are differentially activated in distinct cell populations in retinal ischaemia. *PLoS One*, 2010, 5(6):e11103.

[32] Xin XB, Rodrigues M, Umapathi M, et al. Hypoxic retinal Muller cells promote vascular permeability by HIF-1-dependent up-regulation of angiopoietin-like 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(36): E3425-E3434.

[33] Huang RL, Teo Z, Chong HC, et al. ANGPTL4 modulates vascular junction integrity by integrin signaling and disruption of intercellular VE-cadherin and claudin-5 clusters. *Blood*, 2011, 118(14):3990-4002.

[34] Bullard LE, Qi X, Penn JS. Role for extracellular signal-responsive kinase-1 and-2 in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(4):1722-1731.

[35] Binó L, Kučera J, Štefková K, et al. The stabilization of hypoxia inducible factor modulates differentiation status and inhibits the proliferation of mouse embryonic stem cells. *Chem Biol Interact*, 2016, 244:204-214.

[36] Kim HK, Song CH, Bae YS, et al. Glutamine prevents late-phase anaphylaxis *via* MAPK phosphatase 1-dependent cytosolic phospholipase A2 deactivation. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 171(1):61-70.

[37] Ng CY, Kannan S, Chen YJ, et al. A new generation of arachidonic acid analogues as potential neurological agent targeting cytosolic phospholipase A₂. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13683.

[38] Akasaka H, Ruan KH. Identification of the two-phase mechanism of arachidonic acid regulating inflammatory prostaglandin E2 biosynthesis by targeting COX-2 and mPGES-1. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 603: 29-37.

[39] Chan TC, Wilkinson Berka JL, Deliyanti D, et al. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases. *Exp Eye Res*, 2020, 201:108255.

[40] Ruan Y, Jiang SB, Musayeva A, et al. Oxidative stress and

vascular dysfunction in the retina: therapeutic strategies. *Antioxidants*, 2020, 9(8):761.

[41] Deliyanti D, Wilkinson-Berka JL. Inhibition of NOX1/4 with GKT137831: a potential novel treatment to attenuate neuroglial cell inflammation in the retina. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:136.

[42] Liu Y, Biarnés Costa M, Gerhardinger C. IL-1 β is upregulated in the diabetic retina and retinal vessels: cell-specific effect of high glucose and IL-1 β autostimulation. *PLoS One*, 2012, 7(5):e36949.

[43] Wang H, Han X, Wittchen ES, et al. TNF- α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β -catenin activation. *Mol Vis*, 2016, 22:116-128.

[44] Liu XF, Ye F, Xiong HB, et al. IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of P38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2015, 331(1): 223-231.

[45] Ye EA, Steinle JJ. MiR-146a suppresses STAT3/VEGF pathways and reduces apoptosis through IL-6 signaling in primary human retinal microvascular endothelial cells in high glucose conditions. *Vision Res*, 2017, 139:15-22.

[46] Yun JH, Park SW, Kim KJ, et al. Endothelial STAT3 activation increases vascular leakage through downregulating tight junction proteins: implications for diabetic retinopathy. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1123-1134.

[47] Li AH, Dubey S, Varney ML, et al. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3369-3376.

[48] Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5):2359-2367.

[49] Kobat SG, Turgut B. Importance of Müller Cells. *Beyoglu Eye J*, 2020, 5(2):59-63.

[50] Devoldere J, Peynshaert K, De Smedt SC, et al. Müller cells as a target for retinal therapy. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8):1483-1498.