

小胶质细胞在年龄相关性黄斑变性中的功能转化及靶向治疗进展

何琛, 李炜, 窦晓燕, 杨浩江

引用: 何琛, 李炜, 窦晓燕, 等. 小胶质细胞在年龄相关性黄斑变性中的功能转化及靶向治疗进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(9): 1455–1459.

基金项目: 2024 年度深圳大学教学改革研究项目 (No. JG2024153)

作者单位: (518035) 中国广东省深圳市, 深圳大学第一附属医院眼科

作者简介: 何琛, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 青少年近视防控、眼表疾病、神经眼科。

通讯作者: 杨浩江, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼视光、近视矫正、儿童青少年近视防控. yale75@163.com

收稿日期: 2025-02-21 修回日期: 2025-07-17

摘要

年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是一类与年龄密切相关的视网膜退行性病变, 严重影响患者的中心视力。在生理状态下, 视网膜内的小胶质细胞在维持组织稳态、免疫监控以及组织修复发挥重要作用。在病理条件下, 小胶质细胞会异常激活并迁移到 AMD 病变部位, 加剧视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞的损伤, 推动 AMD 发展。文章将讨论小胶质细胞在生理和病理条件下的起源、分布及功能状态变化, 分析其在视网膜发育和 AMD 病变的功能演化, 并总结近年来靶向小胶质细胞治疗 AMD 的相关进展, 为开发新型治疗策略提供理论依据。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 小胶质细胞; 衰老; 机制; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.12

Functional transformation of microglia and advances in targeted therapy in age-related macular degeneration

He Chen, Li Wei, Dou Xiaoyan, Yang Haojiang

Foundation item: 2024 Teaching Reform Research Project of Shenzhen University (No. JG2024153)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yang Haojiang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China. yale75@163.com

Received: 2025-02-21 Accepted: 2025-07-17

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is a prevalent retinal degenerative disease closely linked to age and stands as a leading cause of central vision loss among the elderly. Under physiological condition, microglia in the retina plays crucial roles in tissue homeostasis, immune surveillance, and tissue repair. However, in pathological state, microglia can be abnormally activated and migrate to AMD lesion sites, which results in exacerbating damage to retinal pigment epithelial cells and photoreceptor cells, thus promoting the progression of AMD. This review focuses on the origins, distribution, and functional changes of microglia under physiological and pathological conditions. Recent advances in microglia-targeted therapies for AMD are also summarized, which provides a theoretical basis for the development of novel treatment strategies.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; microglia; senescence; mechanism; treatment

Citation: He C, Li W, Dou XY, et al. Functional transformation of microglia and advances in targeted therapy in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(9): 1455–1459.

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种以中央视力进行性丧失为特征的视网膜退行性病变。据统计, 全球近 200 万失明病例与 AMD 相关^[1]。AMD 的发病机制尚未完全阐明, 而年龄被认为是影响 AMD 发生发展的最重要因素。因此伴随着我国人口老龄化, AMD 的发病率也呈快速上升趋势。此外, AMD 还受遗传 [如补体因子 H (complement factor H, CFH) 基因多态性]、环境以及生活方式 (如吸烟、肥胖、维生素摄入不足等) 等诸多因素的复杂影响^[1]。近年来研究发现, 在 AMD 特征性病理改变区域 (如玻璃膜疣、地图萎缩以及湿性新生脉络膜血管), 聚集大量的小胶质细胞或巨噬细胞, 并呈现异常的功能状态^[2]。本综述将着重阐述生理和病理条件下, 小胶质细胞的来源、分布及功能状态对视网膜发育和 AMD 病变的影响, 以及靶向小胶质细胞治疗 AMD 的相关进展。

1 小胶质细胞在视网膜发育及稳态平衡中的作用

1.1 视网膜小胶质细胞的来源 小胶质细胞是中枢神经系统内驻留的巨噬细胞。通常认为, 成年个体组织内的巨噬细胞由骨髓内的多能干细胞经单核细胞迁移至组织后分化形成。近年来, 随着 fate-mapping 和单细胞测序技术

的发展,逐渐认识到成体视网膜组织内的小胶质细胞主要起源于胚胎期的卵黄囊,而非骨髓造血干细胞^[3]。Kaneko等^[4]将增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, EGFP)标记的骨髓细胞(bone marrow, BM)移植到眼部做防护的辐照处理小鼠体内,12 mo后在视网膜处未观察到EGFP阳性巨噬细胞。而Xu等^[5]将EGFP标记的BM移植到全身辐照处理小鼠(眼部未做防护),2 wk后即可在视网膜观察到EGFP阳性细胞;6 mo时,视网膜内的巨噬细胞全部呈现EGFP阳性。为排除辐照处理干扰,进一步通过联体共生模型证实,由于血-脑或血-视网膜屏障,神经系统内的小胶质细胞处于相对封闭的环境,主要通过细胞自我更新保持数量稳定,极少需要BM来源细胞补充^[6]。体外BrdU掺入实验也证明了,在稳态下,视网膜的固有巨噬细胞自我更新缓慢^[5]。

1.2 小胶质细胞在视网膜发育中的作用 在小鼠胚胎发育的第11.5 d(embryonic day, E11.5),呈阿米巴虫样的小胶质细胞/巨噬细胞最早出现在玻璃体以及视网膜-玻璃体交界处^[7]。早期研究认为小胶质细胞在视网膜发育中的主要作用是通过吞噬作用清除多余或凋亡的神经元以及细胞碎片^[8]。随着研究的深入,越来越多的证据显示小胶质细胞还参与了视网膜发育的多个关键过程,包括:(1)神经元凋亡调控:Frade等^[9]发现在胚胎发育期间,视网膜小胶质细胞可通过分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导神经元细胞的凋亡,而清除视网膜内的小胶质细胞将影响视网膜正常的凋亡发育过程。(2)突触修剪:在神经回路成熟过程中,小胶质细胞通过主动吞噬作用调控突触数量。有研究显示,在视网膜突触重塑过程中,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)产生的补体成分C1q可通过激活经典补体通路活化C3,标记目标神经突触;小胶质细胞则通过表面的C3受体识别这些标记的神经突触,进而激活其吞噬作用,完成突触修剪^[10]。(3)调控视网膜内血管发育:小胶质细胞靠近内皮尖端细胞丝状足,能直接引导视网膜血管生长^[11]。实验证明,清除玻璃体内的巨噬细胞或小胶质细胞会导致视网膜血管分支减少和密度降低^[12]。

1.3 小胶质细胞在成熟个体视网膜中的作用 与机体其他组织中的固有巨噬细胞类似,视网膜内的小胶质细胞主要发挥免疫监控、清除衰老和死亡细胞、代谢废物,维持视网膜稳态并促进损伤修复等功能^[13]。根据其功能表型及形态,视网膜小胶质细胞可分为“静息态”小胶质细胞和“激活态”小胶质细胞。在正常生理条件下,小胶质细胞处于静息态,呈高度分支化形态(ramification),均匀散布在视网膜内网层(inner plexiform layer, IPL)和外网层(outer plexiform layer, OPL)。小胶质细胞通过其分支状突起的不断蠕动,完成与周围视网膜细胞的相互作用,实现监控微环境变化以及维持视网膜稳态的功能。当视网膜遭受炎症刺激或组织损伤时,小胶质细胞迅速活化,并伴随着形态、基因表达以及功能显著变化。激活态的小胶质细胞,细胞突起数量锐减,呈阿米巴虫样(amoeboïd),细胞体的迁移能力显著提高,能够快速迁移到损伤部位。

激活态的小胶质细胞具有双重功能:(1)它们通过吞噬作用清除损伤细胞和病原体,同时分泌炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β 、CCL3和CCL4等)招募并活化其它炎症细

胞,并通过抗原递呈活化T细胞,启动免疫应答;(2)它们通过分泌多种细胞因子,如胶质细胞源性神经营养因子(glia-derived neurotrophic factor, GDNF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等,直接作用于视网膜神经元,增强其存活能力和再生潜力,促进组织损伤修复^[13-15]。研究发现,清除小鼠视网膜内小胶质细胞会显著减弱光感受器细胞和双极细胞对光刺激的电生理反应,而小胶质细胞的恢复能极大改善受损的视功能^[16]。

2 衰老小胶质细胞在AMD的作用

小胶质细胞是体内寿命最长的细胞类型之一。Füger等^[17]通过基因标记小鼠单个小胶质细胞发现其寿命的中位值超过15 mo,相当于小鼠平均寿命的一半。而年龄又是AMD最重要的风险因素。随着年龄增长,小胶质细胞会发生自发衰老,由此导致的分布位置、形态及功能变化可能是驱动AMD发生发展的重要因素^[18]。

2.1 持续活化导致视网膜出现不可逆的组织损伤 慢性炎症是导致年龄相关神经退行性疾病的重要原因。有研究对比了不同年龄阶段中枢神经内小胶质细胞,发现老年小鼠小胶质细胞处于持续活化状态,其促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)和抑制炎因子(IL-10和TGF- β)的基础表达水平都显著提高^[19]。近年来,在视网膜退行性病变小鼠模型中也观察到类似现象。MFRP基因插入突变(c.498_499insC)可导致视网膜色素上皮萎缩、黄斑水肿和视盘玻璃膜疣等症状。Kumari等^[20]通过单细胞测序发现,MFRP^{K1/K1}小鼠视网膜内的小胶质细胞上调多个活化标志性基因(如CD68和ApoE)。持续活化小胶质细胞分泌的促炎症因子(如TNF- α 、IL-6和IL-1 β)、自由基、补体成分等,能诱导视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞凋亡和光感受器细胞程序性死亡,最终导致视网膜结构不可逆的损伤,临床表现为进行性加重的地图样萎缩^[21]。此外,有研究发现,衰老小胶质细胞对环境扰动刺激(如ATP刺激和激光灼伤等)的响应更加强烈^[22]。

2.2 减弱的吞噬能力和运动能力影响其视网膜稳态的维持能力 玻璃膜疣沉积是早期AMD特征,主要由氧化蛋白、脂质、细胞碎片以及补体等炎症因子组成。视网膜下代谢废物清除异常是导致玻璃膜疣形成的重要原因。除RPE细胞通过吞噬和转运功能将视网膜下的代谢废物转运至脉络膜循环清除外,小胶质细胞也参与这一过程。然而,衰老小胶质细胞呈现出萎缩样改变,即细胞体积缩小,树突分支减少,运动能力减弱,影响其对视网膜微环境的监控能力,使其无法及时识别玻璃膜疣;更重要的是,衰老小胶质细胞的吞噬能力显著降低,使其无法有效清除累积的玻璃膜疣^[22-23]。此外,废物清除受阻会进一步激活迁移到视网膜下腔的小胶质细胞或巨噬细胞,引发炎症级联反应,释放的神经毒性因子不仅会导致RPE细胞清除功能进一步丧失还会引起细胞凋亡,而炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 及INF- γ 还会进一步抑制小胶质细胞的吞噬功能^[21]。

2.3 小胶质细胞介导的视网膜血管新生及纤维化 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)突破Bruch膜和RPE屏障,侵入视网膜形成渗出性血块或瘢痕,是造

成 AMD 患者失明的最重要原因。血管新生主要包含两个关键阶段:血管发芽和血管吻合。在血管发芽阶段,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激内皮细胞降解基底膜并迁移形成芽状突起;当不同血管芽相遇时,通过吻合连接建立血管环路。研究表明,视网膜内的小胶质细胞或巨噬细胞与新生血管生成密切相关。这些小胶质细胞或巨噬细胞不仅是视网膜内 VEGF 的主要来源,还能通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解胞外基质,有利于血管吻合^[21,24]。多个动物模型研究显示,清除视网膜内小胶质细胞或巨噬细胞会降低视网膜血管分支和密度。此外,视网膜病变处的小胶质细胞或巨噬细胞还通过分泌血小板衍生生长因子- β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子-1(fibroblast growth factor-1, FGF-1)和 FGF-2 等细胞因子,直接或间接的促进视网膜内血管的新生^[11]。

值得注意的是,这些新生血管通常存在结构和功能缺陷:周细胞覆盖率低,内皮细胞和周细胞间隙大,连接不紧密,导致 AMD 患者的视网膜区域易出现渗液或出血。进展到后期,长期的炎症细胞浸润、成纤维细胞活化以及大量胞外基质沉积在病变部位形成瘢痕组织^[25]。临床数据显示,即使接受抗 VEGF 治疗,仍有 20%-60% 湿性 AMD 患者在 2-7 a 内发生视网膜下纤维化^[26]。在这一过程中,小胶质细胞或巨噬细胞通过分泌多种因子(如 TGF- β 和 TNF- α)介导成纤维细胞的活化与增殖,使得胶原蛋白在视网膜下积聚,同时,通过调控 MMPs 的表达影响胞外基质的重塑,共同推动纤维化进程^[27]。

3 靶向小胶质细胞的 AMD 治疗

目前,AMD 的治疗手段有限,VEGF 抑制方案或光动力学治疗通过抑制脉络膜血管生成,改善湿性 AMD,但治疗后依然会出现进行性视力损失;而干性或地图萎缩型 AMD 尚无特效治疗手段。缺乏合适的干预靶标是阻碍 AMD 药物研发的重要原因。小胶质细胞在不同类型 AMD 发生发展过程中均发挥重要作用,因此,通过靶向调控小胶质细胞数量和功能、抑制其促炎和促血管生成产物的功能,成为了治疗 AMD 的重要研究方向。

3.1 抑制小胶质细胞的活化与增殖

3.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)是临床常用的免疫抑制剂,能够有效控制视网膜小胶质细胞的活化及其数量,具有抑制神经元退行性发展的作用。Wang 等^[28]利用视神经损伤模型发现,玻璃体注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)能持久抑制小胶质细胞的炎症因子分泌和增殖活性,显著地提高了 RGCs 存活率。Glybina 等^[29]发现醋酸氟轻松(flucinolone acetonide, FA)具有显著的神经保护功能,能抑制神经性炎症介导的光感受器细胞凋亡。在 RCS 白化鼠的玻璃体内植入 FA 能降低小胶质细胞的活化水平及其在光感受器细胞附近的聚集,从而有效控制炎症反应,改善视网膜外核层(outer nuclear layer, ONL)萎缩和 ERG 衰减。

尽管 GCs 广泛用于糖尿病黄斑水肿和视网膜静脉阻塞等的临床治疗,但由于视网膜内多种类型细胞都表达 GCs 受体,使其靶向特异性较差。此外,长期用药可能引

发白内障和眼内压升高等不良反应。为提高 GCs 靶向治疗效果,Kambhampati 等^[30]通过纳米载体转运 TA,不但能显著提高抑制小胶质细胞活化能力,而且极大降低了对 RPE 的细胞毒性,有望改善 GCs 长期使用的副作用。

3.1.2 二甲胺四环素 近年来,在多个神经退化性疾病模型中观察到二甲胺四环素对神经系统具有显著的保护作用,而小胶质细胞/巨噬细胞被认为是其重要作用靶标。体外研究证明,二甲胺四环素能够抑制小胶质细胞活化和增殖,并减少一氧化氮(NO)和炎症因子的产生。Zhang 等^[31]发现二甲胺四环素能显著降低强光导致的光感受器细胞结构与功能的破坏。这种保护作用主要来源于二甲胺四环素对小胶质细胞活化的抑制,减少了其在 ONL 和视网膜下腔(subretinal space, SRS)内的聚集,从而降低了激活态小胶质细胞对光感受器细胞的细胞毒作用以及损伤细胞的吞噬作用。Yang 等^[32]利用遗传性视网膜色素变性 RDS 小鼠发现,伴随着视网膜退行性病变的发展,活化的小胶质细胞迁移到 ONL,并持续上调一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达水平。二甲胺四环素能有效抑制 iNOS 的表达,从而减轻 NO 介导的光感受器细胞凋亡。Bosco 等^[33]利用青光眼模型发现,二甲胺四环素通过特异性地调控视网膜病变部位激活态小胶质细胞的比例,抑制其对 RGCs 的损伤。除具有抗炎作用外,有研究还发现二甲胺四环素还可通过调控 RGCs 细胞内 bcl-2 家族基因的表达,抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[34]。目前,已有多个临床试验尝试将二甲胺四环素作为小胶质细胞抑制剂用于治疗视网膜退行性病变,其中针对萎缩性 AMD 的两项试验(NCT02564978 和 NCT01782989)尤为引人注目。

3.2 中和小胶质细胞分泌的炎症因子 激活态小胶质细胞分泌的大量炎症因子,尤其是 IL-1 β 和 TNF- α ,是引发视网膜退行性病变的重要原因。多个视网膜疾病模型研究显示,小胶质细胞产生的 IL-1 β 和 TNF- α 能诱导光感受器细胞和 RGCs 的凋亡;阻断 IL-1 β 信号通路或中和 TNF- α 能够抑制小胶质细胞的活化,减少光感受器细胞和 RGCs 凋亡、抑制脉络膜新生血管的形成以及缓解视网膜氧化应激等病理过程^[13]。目前,IL-1 受体阻断剂和 TNF- α 中和抗体已获批临床应用,但 AMD 不属于它们的适应证范围。尽管如此,已有多个动物实验证实了 TNF- α 单抗(如 etanercept)在治疗视网膜病变中的安全性,为其在 AMD 治疗中的应用提供了潜在的依据。

3.3 阻断补体活化 视网膜内小胶质细胞能够合成和释放多种补体因子(如 C1q、C3 和 CFB 和 CFH 等),而补体系统的异常活化与视网膜的损伤和 AMD 进展密切相关。补体异常活化会引发局部的炎症反应,导致 RPE 功能障碍,影响其清除代谢废物能力,从而促进玻璃膜疣的形成;产生的膜攻击复合物也能够直接导致 RPE 细胞和光感受器细胞的死亡。因此,阻断补体活化已成为治疗干性 AMD 热点方向。目前,SYFOVRE(pegcetacoplan, C3 抑制剂)和 Zimura(Avacincaptad pegol, C5 抑制剂)已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 AMD 相关的地图萎缩^[35]。

3.4 抗血管新生 抗 VEGF 方案的出现为视网膜血管相关病变的治疗带来了革命性突破。小胶质细胞与视网膜内

新生血管的形成密切相关,它是视网膜内 VEGF 的主要来源^[11]。通过阻断 VEGF 与其受体的相互作用,不仅能抑制视网膜新生血管的形成,而且能对现有血管产生影响,使其结构与功能趋向正常化,降低血管的通透性,从而减少液体和蛋白质的渗出,改善视网膜水肿。从最初的寡核苷酸抑制剂 Macugen (Pegaptanib),仅能抑制 VEGF-A 作用,疗效相对有限,且需频繁玻璃体注射;到 Lucentis (雷珠单抗, Ranibizumab),其疗效显著提高;再到新一代抗体 Eylea (阿柏西普, Aflibercept) 和朗沐 (康柏西普, Conbercept),能够同时靶向 VEGF 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF),其抗血管生成能力更强,生物半衰期更长,注射频率更低^[36]。

3.5 干细胞治疗 目前,临床上无论是抑制小胶质细胞增殖活化的 GCs,还是阻断小胶质细胞分泌炎症因子、补体或 VEGF 作用的生物制剂都仅能延缓 AMD 进展,无法逆转视功能损伤。干细胞因其具有多向分化、免疫调节和神经修复等潜能,近年来在治疗视网膜病变领域受到广泛关注^[37]。诸多研究表明,多能干细胞、间充质干细胞或胚胎干细胞诱导分化的 RPE 细胞、光感受器细胞、RGCs,移植后能够顺利整合到宿主的视网膜,改善宿主的视功能损伤,初步验证了干细胞治疗视网膜病变的有效性。除了直接替换损伤或凋亡视网膜细胞外,干细胞还具有免疫调节功能,通过外泌体或旁分泌作用抑制视网膜下腔内小胶质细胞活化,调控小胶质细胞 M1/M2 极化平衡,减少促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平,进而减轻炎症反应导致的视网膜细胞损伤^[38-39]。但干细胞疗法进入临床还需克服细胞长期存活、异常增殖等诸多挑战。

4 总结与展望

小胶质细胞作为视网膜内主要的固有免疫细胞,在维持组织稳态、免疫监控以及组织修复过程中发挥至关重要的作用。然而,随年龄增长,小胶质细胞在形态、功能和分布上发生一系列的改变,表现为分支减少、运动能力减弱,影响其对免疫监控功能;吞噬功能的降低,影响其清除代谢废物和组织修复的能力;更重要的是,持续的、低强度的活化不仅会损伤 RPE 细胞和光感受器细胞,而且能促进异常血管新生和纤维化的发生。这些都可能成为影响 AMD 发生发展的重要因素。因此,小胶质细胞已成为 AMD 治疗的潜在靶标。诸多证据也证明了,通过调节小胶质细胞的活性,或是抑制炎症反应,能有效减缓 AMD 的进展。此外,通过基因编辑或细胞治疗的快速发展为重塑或逆转衰老小胶质细胞的功能提供了新的可能,也有望为 AMD 治疗带来新的突破。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 何琛论文选题与修改,初稿撰写;李炜文献检索,数据分析;窦晓燕、杨浩江选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2023,401(10386):1459-1472.
[2] Zhao Q, Lai KB. Role of immune inflammation regulated by macrophage in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2024,239:109770.

[3] Guan F, Wang RX, Yi ZJ, et al. Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2025,10(1):93.
[4] Kaneko H, Nishiguchi KM, Nakamura M, et al. Characteristics of bone marrow-derived microglia in the normal and injured retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(9):4162-4168.
[5] Xu HP, Chen M, Mayer EJ, et al. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia*, 2007,55(11):1189-1198.
[6] Barry-Carroll L, Gomez-Nicola D. The molecular determinants of microglial developmental dynamics. *Nat Rev Neurosci*, 2024,25(6):414-427.
[7] 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.
[8] Murenu E, Gerhardt MJ, Biel M, et al. More than meets the eye: the role of microglia in healthy and diseased retina. *Front Immunol*, 2022,13:1006897.
[9] Frade JM, Barde YA. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina. *Neuron*, 1998,20(1):35-41.
[10] Huo A, Wang J, Li Q, et al. Molecular mechanisms underlying microglial sensing and phagocytosis in synaptic pruning. *Neural Regen Res*, 2024,19(6):1284-1290.
[11] 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.
[12] 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.
[13] Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease. *Annu Rev Vis Sci*, 2018,4:45-77.
[14] Fan W, Huang WD, Chen JY, et al. Retinal microglia: functions and diseases. *Immunology*, 2022,166(3):268-286.
[15] Wang SK, Cepko CL. Targeting microglia to treat degenerative eye diseases. *Front Immunol*, 2022,13:843558.
[16] 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.
[17] Fügler P, Hefendehl JK, Veeraraghavalu K, et al. Microglia turnover with aging and in an Alzheimer's model via long-term *in vivo* single-cell imaging. *Nat Neurosci*, 2017,20(10):1371-1376.
[18] 张奕弛,杨秀霞,刘莘莘,等.小胶质细胞极化在年龄相关性黄斑变性中的作用. *国际眼科杂志*, 2024,24(12):1863-1872.
[19] Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS, et al. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. *Glia*, 2007,55(4):412-424.
[20] Kumari A, Ayala-Ramirez R, Zenteno JC, et al. Single cell RNA sequencing confirms retinal microglia activation associated with early onset retinal degeneration. *Sci Rep*, 2022,12(1):15273.
[21] Rymo SF, Gerhardt H, Wolfhagen Sand F, et al. A two-way communication between microglial cells and angiogenic sprouts regulates angiogenesis in aortic ring cultures. *PLoS One*, 2011,6(1):e15846.
[22] Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, et al. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell*, 2011,10(2):263-276.
[23] Guo L, Choi S, Bikkannavar P, et al. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*, 2022,16:804782.
[24] Kim J, Kim JH, Do JY, et al. Key role of microglial matrix

metalloproteinases in choroidal neovascularization. *Front Cell Neurosci*, 2021,15:638098.

[25] Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res*, 2022,387(3):361–375.

[26] Cheung CMG, Grewal DS, Teo KYC, et al. The evolution of fibrosis and atrophy and their relationship with visual outcomes in Asian persons with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2019,3(12):1045–1055.

[27] Yi CJ, Liu J, Deng W, et al. Macrophage elastase (MMP12) critically contributes to the development of subretinal fibrosis. *J Neuroinflammation*, 2022,19(1):78.

[28] Wang JW, Chen SD, Zhang XL, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide, retinal microglia and retinal ganglion cell apoptosis in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol*, 2016,94(5):e305–311.

[29] Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Photoreceptor neuroprotection in RCS rats via low-dose intravitreal sustained-delivery of fluocinolone acetonide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(10):4847–4857.

[30] Kambhampati SP, Mishra MK, Mastorakos P, et al. Intracellular delivery of dendrimer triamcinolone acetonide conjugates into microglial and human retinal pigment epithelial cells. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015,95(Pt B):239–249.

[31] Zhang C, Lei B, Lam TT, et al. Neuroprotection of photoreceptors by minocycline in light-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol*

Vis Sci, 2004,45(8):2753–2759.

[32] Yang LP, Li Y, Zhu XA, et al. Minocycline delayed photoreceptor death in rds mice through iNOS-dependent mechanism. *Mol Vis*, 2007,13:1073–1082.

[33] Bosco A, Inman DM, Steele MR, et al. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(4):1437–1446.

[34] Sharma R, Kim SY, Sharma A, et al. Activated microglia targeting dendrimer-minocycline conjugate as therapeutics for neuroinflammation. *Bioconjug Chem*, 2017,28(11):2874–2886.

[35] Sivaprasad S, Chandra S, Kwon J, et al. Perspectives from clinical trials: is geographic atrophy one disease? *Eye (Lond)*, 2023,37(3):402–407.

[36] Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye*, 2017,31(11):1523–1536.

[37] Jin N, Sha WW, Gao LX. Shaping the microglia in retinal degenerative diseases using stem cell therapy: practice and prospects. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:741368.

[38] Geng YQ, Lu ZH, Guan JT, et al. Microglia/macrophages and CD4⁺CD25⁺ T cells enhance the ability of injury-activated lymphocytes to reduce traumatic optic neuropathy *in vitro*. *Front Immunol*, 2021,12:687898.

[39] Harris VK, Bishop D, Wollowitz J, et al. Mesenchymal stem cell-derived neural progenitors attenuate proinflammatory microglial activation via paracrine mechanisms. *Regen Med*, 2023,18(3):259–273.