

TLR4 在青光眼视神经损伤机制中的作用

李倩,张立宇,许育新

引用:李倩,张立宇,许育新. TLR4 在青光眼视神经损伤机制中的作用. 国际眼科杂志 2020;20(5):822-826

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(No. KJ2018A0664)
作者单位:(230601)中国安徽省合肥市,安徽医科大学第二附属医院眼科

作者简介:李倩,安徽医科大学在读硕士研究生,研究方向:青光眼疾病的发展和治理。

通讯作者:许育新,毕业于安徽医科大学,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:青光眼和眼眶疾病的诊疗. xuyuxin1168@sina.com

收稿日期:2019-07-31 修回日期:2020-04-01

摘要

青光眼是一种以视乳头萎缩凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的不可逆的致盲性疾病,其视神经损伤的本质为视神经节细胞的凋亡。尽管通过药物干预和手术控制眼压可以对青光眼起到一定的治疗作用,但如何从根本上阻止青光眼的进一步发展仍处于探索阶段。因此,研究青光眼视神经损伤机制,通过阻断视神经损伤而治疗青光眼至关重要。近几年,免疫机制对青光眼视神经损伤的影响成为研究热点,本文中主要对 Toll 样受体 4(TLR4)通过不同免疫通路并与神经胶质细胞相互作用引起青光眼患者视神经损伤进行综述。

关键词:青光眼;Toll 样受体 4;视神经损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.17

The role of TLR4 in the mechanism of optic nerve injury in glaucoma

Qian Li, Li-Yu Zhang, Yu-Xin Xu

Foundation item: Key Projects in Natural Science Research in Anhui University (No.KJ2018A0664)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Correspondence to: Yu-Xin Xu. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China. xuyuxin1168@sina.com

Received:2019-07-31 Accepted:2020-04-01

Abstract

• Glaucoma is a kind of irreversible blind disease characterized by atrophy and depression of optic papilla, visual field defect and vision decline. The essence of optic nerve injury is the death of optic ganglion cells. Although controlling intraocular pressure through drugs and surgery can play a certain role in the treatment of glaucoma, how to fundamentally prevent the further

development of glaucoma is still in the exploratory stage. Therefore, studying the mechanism of optic nerve injury in glaucoma is very important to treat glaucoma. In recent years, the immune mechanism on optic nerve injury in glaucoma has become a hot. In this paper, how TLR4 induces optic nerve injury in glaucoma patients was reviewed, with different immune pathways and interaction with the neuroglial.

• KEYWORDS: glaucoma; TLR4; optic nerve injury

Citation: Li Q, Zhang LY, Xu YX. The role of TLR4 in the mechanism of optic nerve injury in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):822-826

0 引言

青光眼是一组以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的逐渐凋亡和轴突变性,以及视野的缺损为特点的神经退行性疾病,病理性眼压升高是其主要危险因素。青光眼是世界性导致人类不可逆失明的主导因素,其发病率高达 2.6%^[1-2]。迄今为止,全球 40~80 岁的青光眼患者约占总人口的 3.5%,而青光眼患者的人数至 2040 年预计将增加到 111 万人^[3]。现阶段青光眼的治疗以传统的降眼压和视神经保护药物以及滤过性手术和激光手术为主要方法^[4]。然而,正常眼压的青光眼患者或者是眼压控制良好的青光眼患者视神经损伤仍然存在。由此可见,青光眼视神经损伤的机制尚未完全明了。研究青光眼患者视神经损伤的具体机制,通过阻断或者延缓受损机制从根本上解决视神经损伤的发生尤为重要。免疫应答与神经退行性疾病(例如阿尔兹海默症、帕金森疾病)息息相关,而 Toll 样受体 4(TLR4)作为免疫应答中信号转导的重要部分,其对神经退行性疾病的影响逐渐受到大家的关注^[5]。目前,已有多篇报道发现 TLR4 和神经胶质细胞的激活在阿尔兹海默症中的病理作用^[5-6],而青光眼作为神经退行性疾病的一种,其视神经损伤机制与 TLR4 亦密不可分。本文将就 TLR4 通过免疫作用导致青光眼视神经损伤进行综述。尽管青光眼在临床上分为不同类型,但都以高眼压为其主要的高危因素,导致视神经损伤的机制也大致相同,本文中讨论的青光眼视神经损伤指的是所有病理性高眼压导致的视神经损伤。

1 青光眼视神经损伤的机制

关于青光眼的视神经损伤机制主要有两种学说,即机械学说和缺血学说。机械学说强调视神经受压,轴浆流中断的重要性。缺血学说则强调视神经供血不足,对眼压耐受性的重要性。目前一般认为青光眼视神经损害的机制是机械压迫和缺血的共同作用。在高眼压作用下,视神经纤维和巩膜相互施压以致变形,视神经轴突萎缩,轴浆流受阻,影响视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的营养供应,使视神经纤维坏死、溶解、消失^[7]。正

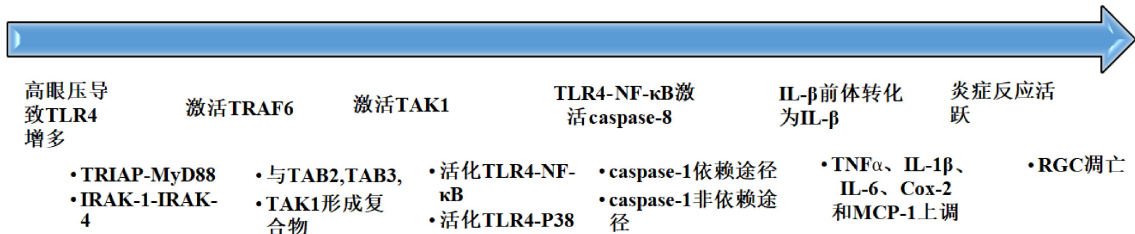


图1 TLR4通过MyD88依赖途径损伤视神经。

常眼部血管具有自我调节能力,使血流相对稳定,当视盘灌注压明显下降,眼压升高导致微循环自身调节功能紊乱,通过形成缺血性环境加剧视神经损伤。随着对各种细微分子的研究逐渐加深,各种机制也随之被提出。Qu等^[8]通过分析青光眼患者视神经节细胞的凋亡过程,将机制分为通过受体依赖的胱天蛋白酶(caspase)内部途径和外部途径以及激发该家族相关分子促进凋亡三个方面。通过这三个方面详细解释了神经营养因子缺乏、神经胶质细胞激活、氧化应激、自噬作用、细胞因子、谷氨酸毒性作用和钙离子作用等机制的具体过程。此外,国内有学者通过宏观因素和微观因素来区分作用机制,或者是强调轴突相关机制和神经胶质细胞免疫应答在青光眼中的重要影响^[9-10]。Evangelho等^[11]从缺氧、缺血、兴奋性毒性、视轴传导和营养障碍多方面总结了视神经损伤的机制。尽管视神经损伤的机制有多种,但均表现为视神经节细胞的死亡。近年来越来越重视青光眼发病与免疫调节存在的相关性^[12]。多种机制通过免疫调节导致神经节细胞死亡。例如氧化应激产生的氧化物或者氮化物可通过激活P38MAPK,来激活caspase-3而引起神经节细胞凋亡损伤。而其详细的免疫炎症通路皆与TLR4有着密不可分关系。

2 Toll样受体

Toll样受体(toll like receptor, TLR)是一类典型的1型模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR),在天然免疫系统中发挥着重要的作用^[13-14],该家族共有13个成员(TLR1-13)被发现,其中10个与人有关^[15],TLRs又称为原型模式识别受体(PRRs),能够识别危险相关分子模式(DAMP)或病原体相关分子模式(PAMPs),从受损的组织或微生物中释放出来^[16]。Toll样受体是一类1型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜区和胞内区3个功能区组成。由于其胞内结构域与白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)受体的胞内区域类似,又被称为Toll/IL-1受体(Toll/interleukin-1 receptor, TIR)同源结构域^[17],起到调节TLR其下游信号转导通路的作用。

3 TLR4信号通路

作为天然免疫系统的一部分,TLR4通过与脂结合辅助受体MD-2形成复合物来识别细菌细胞表面脂多糖(LPS),并导致细胞内炎症信号的产生^[18]。TLR4是唯一一个既可以通过髓样分化因子88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖信号通路,又可以通过MyD88非依赖信号通路的Toll样受体^[19]。被激活时分别通过诱导活化其下游的IL-1受体相关激酶(IL-1R associated kinase, IRAK)和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)相关因子6(TNFR associated factor 6, TRAF-6),并进一步激活核转录因子(nuclear transcription factor-κB, NF-κB),参与介导细胞凋亡、炎症、氧化应激等多种病理生理过程^[20-21]。

4 TLR4的信号通路与青光眼

4.1 TLR4与青光眼的关系 TLR4与青光眼的病理机制有关^[22-26],TLR4在人视网膜、虹膜、眼角膜等组织中都有表达。在青光眼患眼中,TLR4表达升高将会导致眼压升高^[27]。青光眼是一种由于眼内高压所导致神经退行性疾病,而眼压又受房水循环控制。因此任何引起房水循环阻塞的因素均会形成高眼压而触发视神经损伤机制^[28]。

4.2 TLR4的MyD88依赖性通路与青光眼 王乾等^[29]研究表明青光眼患者中视野损伤严重的患者其TLR4和MyD88的表达远高于视野轻度损伤的患者,其过程依照TLR4-MyD88的信号传导。活化的TLR4通过和细胞内TIRAP即含有TIR结构域的接头蛋白,相互作用招募MyD88,激活的MyD88招募下游的TRAK1和IRAK4,活化的IRAK募集并激活下游的TRAF6,此时TRAF6通过形成复合物的形式激活下游的TAK1,TAK1活化下游两条不同途径,即P38MAPK和NF-κB信号级联途径,从而调节各种炎性细胞因子的转录。

4.3 通过TLR4-NF-κB途径影响青光眼视神经损伤

TLR4-NF-κB途径与视神经节细胞的死亡有关^[30-31]。正常情况下,神经节细胞会自身凋亡,但是炎症因子的增多会诱导细胞过度凋亡^[32]。因此通过TLR4-NF-κB诱导更多的炎症因子产生必然会加重RGC的凋亡。此外,caspase家族在细胞凋亡信号转导中有着重要的作用,而TLR4-NF-κB的通路下游将诱导激活caspase-8信号通路^[24],在青光眼中,高眼压的形成会导致TLR4增多,在其通路下激活caspase-8,caspase-8又可以通过两条途径诱导激活IL-β导致神经节细胞死亡,即caspase-1依赖途径(通过调节激活Nod样受体家族的NLRP1和NLRP3炎症反应)和caspase-1非依赖途径。当TLR-4增加,在两条途径共同作用下,IL-β前体转化为IL-β使视神经损伤加重^[33]。此外,青光眼患者在缺血的诱导下通过TLR4-NF-κB可使TNF-α、IL-1β、IL-6、Cox-2和MCP-1上调,炎症反应活跃,损伤视神经^[34]。TLR4-NF-κB信号通路与青光眼视神经损伤有着正相关的关系基本成立。然而Dvoriantchikova等^[35]研究中发现,通过激活TLR4-NF-κB途径存在着保护视网膜缺血的作用,病毒表达活性NF-κB可降低RGCs凋亡(图1)。

4.4 通过TLR4-P38途径影响青光眼视神经损伤 尽管TLR4-NF-κB是TLR4的主要通路,但TLR4-P38对青光眼视神经损伤的影响也仍存在。该途径中P38MAPK的激活使细胞分泌更多的IL-1β,借此可促进分泌Hsp60,Hsp60与TLR4结合,通过MEK3/6激活P38MAPK,诱导小胶质细胞炎症,这一过程使视网膜的炎症反应不断循环加重,使视神经损伤进一步加深^[36-37]。在氧化应激机制中,氧化应激产生的氧化物或者氮化物可通过激活P38MAPK,来激活caspase-3而引起神经节细胞凋亡^[38]。

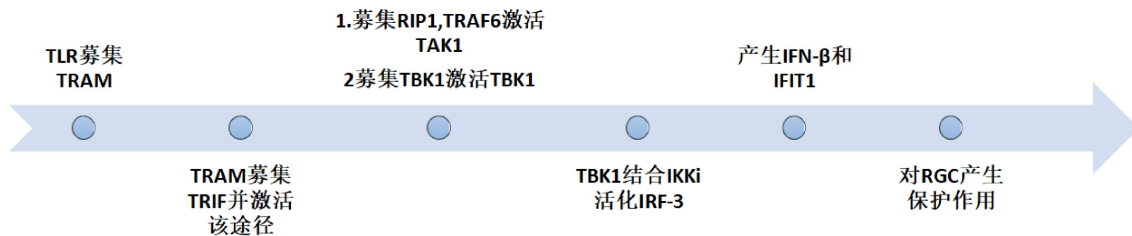


图2 TLR4通过MyD88非依赖途径对视网膜产生保护作用。

4.5 MyD88非依赖途径作用机制 MyD88非依赖途径是通过结合TRIF的TLR4实现的,TRIF活化已结合IKKi的TBK1,调节IRF-3的活化和核转位,最终使IFN- β 表达;MYD88非依赖途径的TLR4信号在桥梁接头分子TRAM的作用下,经由TRIF活化TRAF6也可导致NF- κ B活化,进而引起炎症反应。Halder等^[39]实验表明在诱导视网膜缺血损伤48h前给予胸腺素原 α 处理完全防止缺血所致的神经节细胞丧失,双极细胞和光感受器细胞部分存活,其作用原理就是激活TLR4-TRIF-IRF3通路产生保护性基因,抑制TLR4-MyD88-NF- κ B途径所产生的损害基因,该实验中TRIF以干扰素 β (interferon- β , IFN- β)为代表。除此之外,在该通路的下游还将产生IFIT1和IL1RN等保护性分子。Vartania等^[40]实验中证明TLR4-TRIF-IRF3通路比MyD88-NF- κ B和TRIF-NF- κ B通路要快和强烈。然而,利用视神经钳夹伤模型研究TRIF在视神经损伤再生中的作用机制,却发现敲除TRIF使RGC存活率增高且视神经再生能力增强^[41]。因此该通路对青光眼疾病发展的影响还有待进一步研究(图2)。

5 TLR4与神经胶质细胞相互作用

胶质细胞的激活是多种神经退行性疾病的病理特征,青光眼视神经损伤的发生与神经胶质细胞也有着密不可分的关系。视网膜的炎症改变主要是依赖于其自身的免疫细胞即神经胶质细胞,其中以小胶质细胞为多,M2型的小胶质细胞主要参与炎症损伤,对视神经损伤有着重大影响,此外TLR4主要表达也在神经胶质细胞^[42]。正常情况下小胶质细胞可以产生神经营养因子和炎症因子对视神经起营养免疫防御的作用,维持视网膜内环境稳态平衡,当RGCs坏死激发小胶质细胞过度增殖导致内环境紊乱时,破坏血视网膜屏障使神经元坏死加重。神经胶质细胞的增多可诱导TLR4-NF- κ B途径^[39,43],其通过激活NF- κ B通路,分泌IL-6、TNF- α 等促炎性因子,诱导小胶质细胞的迁移、活化,同时使活化的小胶质细胞更多分化成为M2型小胶质细胞^[44]。另有报道持续高眼压可引起视神经慢性炎症反应,这一过程就是小胶质细胞激活及活化后TLR-4的信号通路完成^[45]。总而言之,TLR4和神经胶质细胞相互作用相互促进,神经胶质细胞在TLR4的刺激下逐渐增多,通过NO和TNF- α 诱导RGC凋亡。而TLR4在神经胶质细胞的作用下,产生更多的炎症因子诱导视神经节细胞凋亡(图3)。

6 TLR4作用于小梁网细胞(TM)引起视神经损伤

TLR4除了对视神经节细胞产生直接的损害外还可通过作用于其他组织结构影响视神经细胞的生存。转化生长因子(transforming growth factor, TGF)是多种组织纤维化的主要调节因子,通过细胞外基质增加来引起细胞纤维化。而TLR4已被证实在多个组织中可通过信号通路引

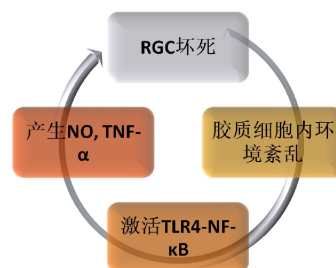


图3 胶质细胞与TLR4共同作用导致视神经损伤的作用机制。

起细胞纤维化^[46]。在通过TLR4基因突变阻断TGF- β 表达的小鼠模型中表明^[47],TLR4通过纤维连接蛋白串扰来控制转化生长因子- β 信号的表达,引起小梁网纤维化,导致房水引流阻塞,眼压升高最终使神经节细胞死亡。

7 展望与讨论

由于青光眼对人们的生活带来了极大的伤害,研究出新的治疗方案刻不容缓,因此对于青光眼发病机制和危险因素的研究成为当今时代的热点,青光眼具有家族聚集性,与年龄、性别、种族都有关系,不同地区青光眼发病的种类也不同,不同基因对疾病易感性不同^[48-49],近几年发现,免疫反应对青光眼视神经损伤的影响至关重要,随着科学的发展和进步以及对青光眼视神经损伤机制的研究越加深,不断揭示了青光眼视神经损伤与TLR4的免疫调节之间的联系,阻断TLR4的信号通路或者抑制神经胶质细胞的激活,可有效减缓青光眼的视神经损伤^[50-51],然而TLR4不同信号通路对青光眼具体的作用机制仍存在疑惑,在MyD88依赖性途径在中,TLR4-NF- κ B在青光眼视神经的损伤中激活caspase家族加速神经节细胞凋亡,释放多种促炎症因子的物质,炎症反应活跃使视神经损伤。然而Dvorientchikova等^[35]却证实病毒表达活性的TLR4-NF- κ B可对视神经节细胞起保护作用,可见该通路的具体影响机制仍存在疑惑。此外TLR4-P38途径对视神经主要起损伤作用,TLR4-TRIF-IRF3对青光眼视神经损伤却起预防性的保护作用,由此可见,尽管都是TLR4介导的免疫通路其不同的下游激活物对视神经的作用却是相反的,那么在青光眼视神经损害过程中,机体是否存在某些信号物质使保护性通路发挥其最大功效而抑制对视神经起损害作用的途径?小胶质细胞在正常情况下发挥着营养和免疫防御作用,当视神经细胞病理性死亡时才会过多激活其分化增殖通过与TLR4的相互作用,引起内环境紊乱,加重视神经损伤。如何阻断视神经坏死对小胶质细胞的影响,使小胶质细胞仅发挥其神经营养和免疫防御的功能而又不表达过多的TLR4?这些TLR4的矛盾存在是否是因为TLR4的基因多样性,使TLR4发生突变而形成不同的功能。亦或者机体针对TLR4的作用可产生尚未发现的影响因子,对机体各个方面起继发的调节作

用。尽管TLR4对青光眼视神经损伤的机制尚未完全开发,但不可否认的是针对TLR4这一作用靶点可对青光眼的治疗起到至关重要的作用。TLR4不同通路之间的平衡如何去调节来治疗青光眼成为进一步需要研究的内容。

参考文献

- 苟文军,杨旭,方晏红,等.超声乳化联合小梁切除术或房角分离术治疗合并白内障的慢性原发性闭角型青光眼.眼科新进展 2015; 35(9):884-886
- Wan P, Su W, Zhuo Y. The Role of Long Noncoding RNAs in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 2017;54(3):2012-2021
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(110):2081-2090
- 王雪琼,李军,黎卫平.原发性开角型青光眼的治疗现状.临床眼科杂志 2017;25(2)183-187
- Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral Microbiome Link to Neurodegeneration in Glaucoma. *PLoS One* 2014; 9(9):e104416
- Fatma A, Shamim HM, Sanyu S, et al. Plasmalogens Inhibit Endocytosis of Toll-like Receptor 4 to Attenuate the Inflammatory Signal in Microglial Cells. *Mol Neurobiol* 2019; 56(5):3404-3419
- Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5656-5669
- Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma. *Exp Eye Res* 2010; 91(1):48-53
- 江文捷,曲超.青光眼视神经损伤机制的研究进展.医学综述 2017; 23(22):133-138
- 党鸿,辛晓蓉.青光眼视神经损伤机制的研究进展.眼科新进展 2016;36(7):680-683
- 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
- Poyontip T. Roles of Toll-Like Receptor 4 for Cellular Pathogenesis in Primary Open - Angle Glaucoma: A potential therapeutic strategy. *Microbiol Immunol Infect* 2019;52(2):201-206
- Palm E, Demirel I, Bengtsson T, et al. The role of toll-like and protease-activated receptors in the expression of cytokines by gingival fibroblasts stimulated with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Cytokine* 2015; 76(2):424-432
- Johnston DG, Corr SC. Toll-like receptor signalling and the control of intestinal barrier function. *Methods Mol Biol* 2016; 1390:287-300
- Williams JB, Huppner A, Mulrooney-Cousins PM, et al. Differential Expression of Woodchuck Toll-Like Receptors 1-10 in Distinct Forms of Infection and Stages of Hepatitis in Experimental Hepatitis B Virus Infection. *Front Microbiol* 2018;7(9):3007
- Gao W, Xiong Y, Li Q, et al. Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nano therapeutics. *Front Physiol* 2017; 19(8):508
- Rosadini CV, Kagan JC. Microbial strategies for antagonizing Toll-like receptor signal transduction. *Curr Opin Immunol* 2015; 32:61-70
- Chukkapalli SS, Ambadapadi S, Varkoly K, et al. Impaired innate immune signaling due to combined Toll-like receptor 2 and 4 deficiency affects both periodontitis and atherosclerosis in response to polybacterial infection. *Pathog Dis* 2018;76(8)
- Slotwinski R, Slotwinska SM. Dysregulation of signaling pathways associated with innate antibacterial immunity in patients with pancreatic cancer. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(4):404-418
- Cant R, Dagleish AG, Allen RL. Naltrexone Inhibits IL-6 and TNFalpha Production in Human Immune Cell Subsets following

Stimulation with Ligands for Intracellular Toll - Like Receptors. *Front Immunol* 2017; 8:809

- 李莲梅,余博文,毕建朋,等.TLR4对肺炎链球菌诱导的A549细胞凋亡的影响.郑州大学学报(医学版)2019;24(1):73-77
- Grybauskas A, Koga T, Kuprys PV, et al. ABCB1 transporter and Toll-like receptor 4 in trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2015; 21:201-212
- Hernandez H, Millar JC, Curry SM, et al. BMP and activin membrane bound inhibitor regulates the extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):2154-2166
- Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1beta production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad* 2014; 111(30):11181-11186
- Hernandez H, Medina-Ortiz WE, Luan T, et al. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and tolllike receptor 4 in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1811-1823
- Chi W, Chen H, Li F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF-kappaB pathway in acute glaucoma. *J Neuroinflammation* 2015; 12(1):137
- Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2393-2409
- Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:702-719
- 王乾,刘新.急性闭角型青光眼发病机制与Toll样受体及髓样分化因子88免疫调节作用的相关性分析.临床眼科杂志 2016; 24(6):517-519
- Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, et al. Neuroinflammation Pathways: a General Review. *Int J Neurosci* 2016; 127(7):1-29
- Stankowska DL, Nam MH, Nahomi RB, et al. Systemically administered peptain-1 inhibits retinal ganglion cell death in animal models; implications for neuroprotection in glaucoma. *Cell Death Discov* 2019;5(31):112
- Russo R, Varano GP, Adornetto A, et al. Retinal ganglion cell death in glaucoma: exploring the role of neuroinflammation. *Eur J Pharmacol* 2016;787:134-142
- Lin C, Wu F, Zheng T, et al. Kaempferol attenuates retinal ganglion cell death by suppressing NLRP1/NLRP3 inflammasomes and caspase-8 via JNK and NF-kappaB pathways in acute glaucoma. *Eye (Lond)* 2019; 33(5):777-784
- Stevens SL, Leung PY, Vartanian K, et al. Multiple preconditioning paradigms converge on interferon regulatory factor-dependent signaling to promote tolerance to ischemic brain injury. *J Neurosci* 2011; 31(23):8456-8463
- Dvorianchikova G, Pappas S, Luo X, et al. Virally delivered, constitutively active NFkappaB improves survival of injured retinal ganglion cells. *Eur J Neurosci* 2016;44(11):2935-2943
- Swaroop S, Sengupta N, Suryawanshi AR, et al. HSP60 plays a regulatory role in IL-1beta-induced microglial inflammation via TLR4-p38MAPK axis. *J Neuroinflammation* 2016;13:27
- Nakano Y, Shimazawa M, Ojino K, et al. Toll-like receptor4 inhibitor protects against retinal ganglion cell damage induced by optic nerve crush in mice. *J Pharmacol* 2017;133(3):176-183
- Saeki K, Kobayashi N, Inazawa Y, et al. Oxidation-triggered c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways for apoptosis in human leukaemic cells stimulated by epigallocatechin-3-gallate (EGCG): a distinct pathway from those of chemically induced and receptor-mediated apoptosis. *Biochem J* 2002; 368(Pt 3):705-720
- Halder SK, Matsunaga H, Ishii KJ, et al. Prothymosin - alpha preconditioning activates TLR4-TRIF signaling to induce protection

of ischemic retina. *J Neurochem* 2015;135(6):1161-1177

40 Vartanian KB, Stevens SL, Marsh B J, et al. LPS preconditioning redirects TLR signaling following stroke: TRIF-IRF3 plays a seminal role in mediating tolerance to ischemic injury. *J Neuroinflammation* 2011;14(8):140

41 林森. 小胶质细胞 TRIF 信号在视神经损伤再生中的作用及机制. 第三军医大学 2012

42 杨瑾,李燕,杨荻.Toll 样受体在视网膜缺血小胶质细胞激活过程中的作用.医学综述 2017; 23(16):3155-3159

43 Lin S, Liang Y, Zhang J, et al. Microglial TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-beta (TRIF) deficiency promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration via nuclear factor-kappaB. *J Neuroinflammation* 2012; 9:39

44 Lee JJ, Wang PW, Yang IH, et al. High-fat diet induces toll-like receptor4-dependent macrophage/microglial cell activation and retinal impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(5):3041-3050

45 Wang JW, Chen SD, Zhang XL, et al. Retinal Microglia in Glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25(5):459-465

46 Swati B, John V. Emerging roles of innate immune signaling and toll-

like receptors in fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17(1):2

47 Hernandez H, Medina-Ortiz WE, Luan T, et al. Crosstalk Between Transforming Growth Factor Beta-2 and Toll-Like Receptor 4 in the Trabecular Meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(3):1811-1823

48 Liu K, He W, Zhao J, et al. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(26):e7291

49 Kim YW, Kim YJ, Cheong HS, et al. Exploring the Novel Susceptibility Gene Variants for Primary Open-Angle Glaucoma in East Asian Cohorts: The GLAU-GENDISK Study. *Sci Rep* 2020; 10(1):22150

Madeira MH, Boia R, Elvas F, et al. Selective A2A receptor antagonist prevents microglia-mediated neuroinflammation and protects retinal ganglion cells from high intraocular pressure-induced transient ischemic injury. *Transl Res* 2016; 169:112-128

51 Wilson GN, Inman DM, Dengler Crish CM, et al. Early pro-inflammatory cytokine elevations in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *J Neuroinflammation* 2015; 12:176