

青光眼中视网膜神经节细胞死亡的生物标志物研究进展

祝悦^{1,2}, 张秋阳^{1,2}, 曹国凡^{1,2}

引用: 祝悦, 张秋阳, 曹国凡. 青光眼中视网膜神经节细胞死亡的生物标志物研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(5): 781-786.

基金项目: 南京医科大学科技发展基金项目 (No. NMUB20230247)

作者单位:¹ (211166) 中国江苏省南京市, 南京医科大学;
² (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 祝悦, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 曹国凡, 男, 毕业于南京医科大学, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. caoguofan587@163.com

收稿日期: 2024-09-01 修回日期: 2025-03-21

摘要

青光眼是一种以视网膜神经节细胞 (RGCs) 死亡为核心病理特征的神经退行性疾病, 常因眼内压 (IOP) 升高、神经营养因子剥夺、免疫反应、氧化应激以及兴奋毒性等多种机制交互作用引发。由于青光眼患者在早期通常缺乏显著症状, 患者往往在出现不可逆性视力损失时才意识到疾病, 因此, 青光眼的早期诊断显得尤为重要。当前对青光眼的诊断主要依靠 IOP 升高、特征性视野丢失以及眼底视盘改变, 而这些改变通常在严重视力损伤后才发生, 因此, 寻找 RGCs 死亡相关生物标志物将为青光眼的早期诊断和治疗提供重要支持。文章主要研究内容聚焦于探讨导致 RGCs 死亡的不同分子机制, 并分析这些机制中是否存在潜在的生物标志物, 以期为青光眼的早期诊断提供新的思路, 并且希望通过检测到各个机制中相关标志物的早期变化情况, 推动青光眼的早期干预, 从而降低视力损失的风险、改善患者的生活质量。

关键词: 青光眼; 视网膜神经节细胞; 神经营养因子; 免疫; 氧化应激; 兴奋毒性; 凋亡

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.16

Progress on molecular markers of retinal ganglion cells death in glaucoma

Zhu Yue^{1,2}, Zhang Qiuyang^{1,2}, Cao Guofan^{1,2}

Foundation item: Science and Technology Development Fund Project of Nanjing Medical University (No. NMUB20230247)

¹ Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China; ² The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cao Guofan. Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China; The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. caoguofan587@163.com

Received: 2024-09-01 Accepted: 2025-03-21

Abstract

• Glaucoma is a neurodegenerative disorder primarily characterized by the degeneration of retinal ganglion cells (RGCs). This condition can arise from a complex interplay of multiple mechanisms, including elevated intraocular pressure (IOP), neurotrophic factor deprivation, immune-mediated responses, oxidative stress, and excitotoxicity. Due to the absence of significant clinical symptoms in its initial stages, individuals often remain unaware of the disease until they experience irreversible vision loss, highlighting the critical importance of early diagnosis. Current diagnostic methods predominantly focus on measuring elevated IOP, assessing characteristic visual field deficits, and examining fundoscopic changes in the optic disc. Unfortunately, these indicators typically manifest only after considerable optic nerve damage has already occurred. Consequently, the identification of biomarkers associated with RGCs loss is essential for enhancing the early diagnosis and management of glaucoma. This study aims to investigate the molecular mechanisms underlying RGCs degeneration and to determine the potential existence of biomarkers within these pathways. By identifying early alterations in these biomarkers, we hope to facilitate timely intervention strategies for glaucoma, ultimately reducing the risk of vision loss and improving the overall quality of life for affected individuals.

• KEYWORDS: glaucoma; retinal ganglion cells; neurotrophic factors; immunity; oxidative stress; excitotoxicity; apoptosis

Citation: Zhu Y, Zhang QY, Cao GF. Progress on molecular markers of retinal ganglion cells death in glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(5): 781-786.

0 引言

青光眼是世界范围内导致不可逆性失明的主要原因, 据估计, 全球 40-80 岁的人群中约有 3.5% 的人患有青光眼, 并且预计到 2040 年青光眼将影响全球超过 1 亿人^[1]。视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 是中枢神经系统的长投射神经元, 在视觉形成过程中起着至关重要的作用^[2], 其死亡是青光眼核心发病机制^[3]。青光眼早期缺乏特异性症状, 部分患者在早期可能出现轻微的视力波动或是外周部分视野出现细微缺损, 但这些变化极易被患者忽视, 大多数患者直到出现明显的视力下降、视野缺损或青光眼急性发作造成显著不适时才被发现, 但此时青光眼

已经对患者造成了不可逆性损伤^[4],因此青光眼的早期诊断十分重要。在以往的研究中眼内压(intraocular pressure,IOP)升高一直被认为是促进青光眼进展的主要因素,青光眼的治疗也大多围绕着控制眼压进行。随着对正常眼压性青光眼及眼压控制后视神经进行性萎缩的深入研究^[5],研究者发现除了IOP升高,神经营养因子剥夺、免疫反应、氧化应激以及兴奋毒性等机制在青光眼的发生和进展中也起着重要作用。本文将从以上不同机制入手,探讨各机制中是否存在对进行性青光眼早期诊断和早期治疗有潜在意义的分子。

1 神经营养因子剥夺

在神经元发育过程中,神经营养因子(neurotrophic factors,NTFs)在维持RGCs的存活、分化以及突触连接中发挥关键作用,但可供利用的NTFs是有限的,因此神经元的存活与NTFs的含量密切相关^[6]。NTFs是一种分泌型蛋白,其主要作用包括促进神经突生长、神经元分化与存活,由原肌球蛋白受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase receptor,Trk)和p75神经营养因子受体(neurotrophin receptor,NTR)两类细胞表面受体介导其发挥作用。成熟神经营养因子对Trk受体具有高度亲和力,结合后能够促进细胞存活和细胞生长,而p75NTR则与前体神经营养因子(pro-NTFs)高亲和力结合并促进细胞凋亡^[7]。

1.1 脑源性神经营养因子 IOP升高后,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)从上丘到视神经头的逆行性转运中断,导致因BDNF缺陷而引起的神经元损伤^[8-9],随之RGCs缺乏营养支持而死亡。研究者对比原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma,POAG)患者与健康对照组血清中的BDNF,发现早期POAG患者血清中的BDNF含量显著减少^[10-11]。除POAG外,研究者也检测了正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma,NTG)患者体内BDNF含量,结果显示NTG患者泪液中的BDNF水平也显著低于健康对照组^[12]。但有研究指出,POAG患者体内的BDNF含量会随着病情的加重而增加。有学者在研究阿尔茨海默病时提出BDNF的上调可能是一种对抗神经病变的机制^[13],由于青光眼和阿尔茨海默病都属于神经退行性疾病,我们推测晚期青光眼患者体内BDNF的增多也是由代偿或修复机制引起的。

鉴于BDNF的神经保护作用,研究者向急性高血压大鼠眼内注射BDNF,发现其能够减少RGCs变性,并在一定程度上阻止轴突的丢失,从而部分恢复视功能^[14]。近年来一种可模拟BDNF功能的黄酮类化合物——7,8-二羟基黄酮(7,8-dihydroxyflavone,7,8-DHF)被广泛研究^[15]在视神经切断大鼠模型中,研究者证实其可保护RGCs免受损伤。此外,在微珠注射诱导的青光眼模型中发现7,8-DHF在IOP升高后能够保护内层视网膜的结构和功能^[16]。与眼内注射BDNF相比,7,8-DHF能够给予RGCs更长时间的保护^[15,17],因此7,8-DHF被认为是一种具有潜力的青光眼治疗药物。

1.2 神经生长因子 神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是神经营养因子家族中最先被发现的成员,它能够促进神经元存活、支持神经元分化并促进损伤神经元的修

复。在1997年Lambiase等^[18]就在实验性高血压模型的房水中检测到了NGF表达的上调,后来更多的研究在实验性青光眼动物模型的视网膜中也发现了proNGF和mNGF表达增强,且它们的受体Trk和p75NTR表达也呈上调趋势。但研究也发现,在高血压诱导的青光眼模型中,NGF及其受体的表达在后7wk呈下调趋势^[19]。因此,若想要NGF在青光眼诊断中发挥作用,还需要继续深入研究NGF在不同时期的变化情况。

此外,研究者还探讨了NGF在青光眼辅助治疗中的潜力。研究表明,向青光眼模型大鼠应用外用NGF滴眼液能够显著保护RGCs免于变性,并减少细胞凋亡。此外,研究者在3例进行性视野缺损的患者中使用外用NGF滴眼液进行治疗后,发现各项视功能检查结果均有所改善,这表明NGF具有延缓青光眼患者视力损失的潜力^[20-21]。Guo等^[22]通过局部应用重组人神经生长因子(recombinant human nerve growth factor,rh-NGF),证实该治疗显著减少了RGCs凋亡并且增强了其轴突的存活能力。

1.3 睫状神经营养因子 睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor,CNTF)作为一种关键的营养因子,能够促进神经元存活、支持神经元再生并抑制炎症以保护神经元。研究表明,POAG患者泪膜和房水中CNTF浓度下降^[23]。此外,内源性CNTF的表达在视神经损伤后增加,而在实验性IOP升高时降低^[24]。

先前的研究证明CNTF可通过多种信号通路促进神经元的存活和神经突生长,于是研究者向实验性视神经切断小鼠的玻璃体腔内注射CNTF,并通过对视网膜RGCs的染色,发现其显著增加RGCs的存活率^[25]。P2X7R是一种由细胞外三磷酸腺苷激活的离子型受体,研究发现P2X7R拮抗剂能够提高神经元中CNTF的含量,于是研究者对DBA/2J自发性青光眼小鼠使用含有P2X7R拮抗剂的滴眼液,证实其显著保留了RGCs密度^[26]。

综上所述,神经营养因子通过促进RGCs的存活、维持功能、支持再生、增强神经可塑性及抑制炎症,发挥保护作用,这些机制使神经营养因子在治疗青光眼中具有潜在价值,而它们在青光眼中的表达变化也为青光眼早期诊断提供了新可能。

2 免疫反应

在实验性高血压小鼠中的研究发现,IOP升高能够增加血管通透性、破坏血-视网膜屏障^[27],使细胞毒性血浆成分、病原体和血细胞等得以进入眼内而激活免疫反应,从而促使RGCs死亡。这些都表明免疫反应与青光眼的发生发展以及RGCs死亡密切相关,目前免疫反应中研究较多的即热休克蛋白(heat shock proteins,HSPs)^[28-29]。

HSPs是一组在进化上高度保守的多肽,属于应激蛋白超家族,参与细胞的正常生长、发育以及分化。根据分子量,HSPs被分成不同的亚家族:小分子热休克蛋白(small heat shock proteins,sHSPs)(包括HSP27、 α -晶状体蛋白、 β -晶状体蛋白、 γ -晶状体蛋白等)、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90和HSP100^[28]。

在青光眼患者眼内及高血压小鼠模型中都发现,IOP

升高后能够上调 RGCs 上的 HSPs 表达水平^[30-31],并在青光眼患者血清中也发现针对 HSP27、HSP60 及 α -晶状体蛋白等视网膜自身抗原的抗体水平升高^[32]。然而, Piri 等^[33]研究发现 IOP 升高 2 wk 后高血压大鼠视网膜中的 α A-晶状体蛋白和 α B-晶状体蛋白基因表达水平下降,而在 IOP 升高 5 wk 后其 mRNA 水平又恢复到了正常水平。这一变化可能是由于早期 IOP 升高抑制了晶状体蛋白的转录活性,但其持续升高激活了 RGCs 的防御机制,刺激了剩余 RGCs 中晶状体蛋白基因的转录,从而上调晶状体蛋白的表达以抵抗死亡。

Ishii 等^[34]的研究向青光眼大鼠体内注射了一种 HSP 诱导剂——替普瑞酮 (Geranylgeranylacetone, GGA),发现 RGCs 和视神经的损失得到改善,他们推测这是由 GGA 诱导的 HSPs 保护作用。但也有研究发现 HSP27 对视网膜细胞有直接损伤作用。向动物模型眼内注射高浓度 HSP27 后观察到 RGCs 及其轴突的变性,并检测到了凋亡途径的激活^[35-36]。HSP27 的双重作用可能与其定位有关^[37]:在细胞外时 HSP27 作为免疫细胞释放的信号分子激活免疫系统,在细胞内时则发挥保护作用。HSPs 亦敌亦友的身份增加了研究其在青光眼治疗中的复杂性,但其在青光眼患者及动物模型中的表达变化又切实表明了其在青光眼诊断中的潜在价值。

3 氧化应激

当体内氧化和抗氧化系统失衡,天平倾向氧化一侧,即可发生氧化应激。活性氧自由基的增多会损伤线粒体 DNA,导致线粒体氧化呼吸链受损,从而影响其调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的能力。长期紫外线照射会导致眼内产生过多 ROS,诱发氧化应激而损伤视网膜。视网膜是一个高代谢部位,高度依赖线粒体氧化磷酸化产生能量供应自身需求,因此极易受到 ROS 的影响^[38],过量的 ROS 会诱导 RGCs 死亡,最终影响视神经而失明^[39]。

研究发现,青光眼患者房水中一些抗氧化剂,如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 以及过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的表达呈上调趋势^[40],并随着抗氧化剂表达的增多,青光眼患者房水和血清中的总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAC) 高于对照组^[41]。鉴于氧化应激对青光眼发病的影响,近年许多研究集中于抗氧化剂的应用。如研究发现,口服亚精胺能够抑制青光眼小鼠视网膜中的氧化应激水平并保护 RGCs。而在 DBA/2J 自发性青光眼小鼠模型中也发现,口服辅酶 Q10 后能够增加 RGCs 存活率^[42]。

4 谷氨酸兴奋毒性

谷氨酸是中枢神经系统中重要兴奋性神经递质,广泛存在于视网膜神经元中,并通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-Methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 参与光感受器、双极细胞和 RGCs 之间的信号传递^[43]。突触间的谷氨酸若不能被及时清理,可导致 NMDAR 过度激活,引起大量 Ca^{2+} 内流,激活神经元中的促凋亡信号,导致 RGCs 变性甚至死亡^[44]。

Müller 细胞富含谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白,特别是谷氨酸天冬氨酸转运体/兴奋性氨基酸转运蛋白-1 (glutamate and aspartate transporter/excitatory aminoacid

transporter-1, GLAST/EAAT-1)。视网膜中的谷氨酸转运蛋白大多位于突触处,以清除突触处释放的谷氨酸,而神经胶质细胞中的谷氨酸转运蛋白主要负责清除突触外的过量谷氨酸。由于 RGCs 的大多数 NMDAR 位于突触外,研究者认为其对神经胶质细胞上的谷氨酸转运蛋白功能障碍敏感,并且过量谷氨酸还会刺激 Müller 细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),进一步促进 RGCs 死亡。早在 1996 年, Dreyer 等^[45]就在青光眼动物模型和患者的玻璃体中检测到了谷氨酸浓度的升高,后来研究也发现 GLAST 缺陷型小鼠出现 RGCs 损伤以及青光眼前样病变。为探究 GLAST 与青光眼易感性之间的关系,研究者对 440 例青光眼患者进行 EAAT1 基因测序,在其中 20 例患者中鉴定出 8 种罕见突变,此外,研究发现 2 种特定的 EAAT1 基因变体在青光眼患者中的出现频率是健康对照组的 5.5 倍,这些突变影响谷氨酸的摄取,从而引起 RGCs 的损伤^[46]。此研究为青光眼发病的遗传基础提供了新见解,但结果也提示 EAAT1 基因突变发生于少量青光眼患者中,因此未来需要更为完善的研究来评估其在青光眼诊断中的潜在应用价值。

NMDAR 拮抗剂已被证实对阿尔茨海默病有一定治疗作用^[47],并且发现 NMDAR 拮抗剂 MK-801 能够逆转 NMDA 介导的 RGCs 变性^[48],因此其在同属于神经退行性疾病的青光眼中的作用值得深入研究。

5 凋亡

青光眼中 RGCs 死亡是一个进行性过程,研究者通过对青光眼患者的供体视网膜和动物模型的研究,证实 RGCs 的死亡主要通过凋亡途径进行,这一过程是导致青光眼不可逆性损伤的关键因素之一^[7]。凋亡途径又分为外源性和内源性两种途径,两者共同引起 RGCs 凋亡 (图 1)。

5.1 内源性凋亡途径相关分子 在内源性凋亡途径中,死亡信号首先激活 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2,

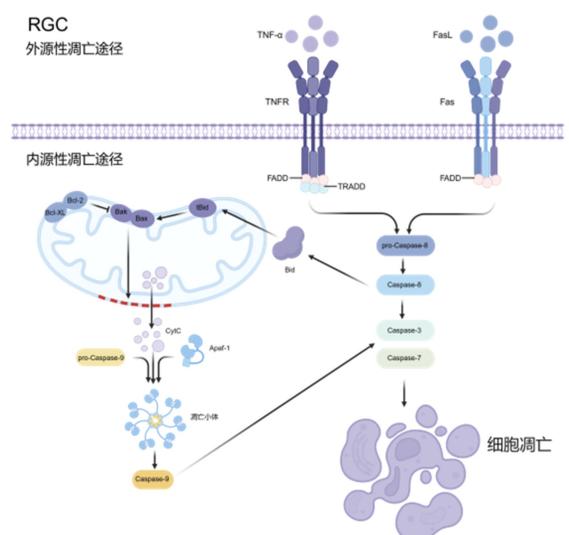


图 1 青光眼中 RGCs 的凋亡机制 外源性凋亡途径涉及 TNF 受体亚家族成员 (如 TNFR 和 Fas), 这些受体位于细胞膜上, 由它们的特异性配体 (如 TNF- α 和 FasL) 结合, 形成 DISC 以激活 Caspase-8, 后者可以激活下游其它 Caspase 从而发生凋亡。内源性凋亡途径的核心事件是线粒体膜通透性的改变, 它导致 CytC 的释放从而启动凋亡。该图采用 BioRender 制作 (<https://BioRender.com>)。

Bcl-2)家族成员,该家族可分为三类:促细胞存活的Bcl-2亚家族(包括Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W和Mcl-1等)、促细胞凋亡的Bax亚家族(如Bax、Bak和Bok)和促细胞凋亡的BH3-only亚家族(如Bim、Bid和Bad等)^[49]。在Bcl-2家族中,Bax在RGCs凋亡调控中最为关键^[50]。在正常细胞中,促细胞存活的Bcl-2或Bcl-XL与促细胞凋亡的Bax的浓度处于平衡状态,若这一平衡被打破即可发生凋亡^[51]。Bcl-2家族成员被激活后引起线粒体膜通透性的改变,导致细胞色素C(cytochrome c, CytC)从线粒体内释放到胞质中,CytC能够使凋亡蛋白酶活化因子(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)发生寡聚化并招募Caspase-9,进而激活下游的Caspase-3和Caspase-7,最终引起细胞凋亡。高眼压模型中可以检测到活性形式的Caspase-9、Caspase-3和Caspase-7。凋亡抑制剂(inhibitor of apoptosis, IAP)被证实可以直接作用于Caspase-9、Caspase-3和Caspase-7,发挥抗凋亡作用,并发现其在RGCs死亡阶段表达上调^[52]。鉴于Bcl-XL的抗凋亡能力,Donahue等^[53]对DBA/2J自发性青光眼小鼠采取Bcl-XL基因治疗,结果显示该治疗对视神经有一定的保护作用,并能够保留青光眼小鼠的RGCs正常细胞结构。

5.2 外源性凋亡途径相关分子 外源性凋亡途径涉及多个死亡受体,死亡受体是一种跨膜蛋白,胞外的死亡信号可以通过死亡受体传入胞内,现研究得较多的为TNF-TNFR通路和Fas/FasL通路。

5.2.1 TNF-TNFR通路 TNF- α 是一种炎症因子,可溶性TNF- α 优先结合肿瘤坏死因子受体-1(tumor necrosis factor receptor-1, TNFR-1),TNFR-1促炎活性非常强,TNF- α 与其结合后诱导RGCs凋亡及轴突变性。跨膜TNF- α 则与TNFR-2结合保护神经。Cheng等^[54]在青光眼患者的房水中观察到TNF- α 的浓度升高,且视网膜中的TNFR-1表达增多。当TNF接收死亡信号后,TNFR发生活化并招募TNFR-1相关死亡结构域蛋白(TNFR-1-associated death domain, TRADD),随后招募Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain, FADD),它们结合后活化Caspase-8,从而激活下游的其他Caspase。Caspase-8作为外源性凋亡的起始物,在RGCs凋亡过程中被激活。研究者在青光眼小鼠眼中检测到了Caspase-8基因的上调以及其凋亡裂解的增加^[55-56]。基于Caspase-8在凋亡中的关键作用,还研究了Caspase-8裂解抑制剂在青光眼中的作用,发现抑制Caspase-8裂解后RGCs胞体的凋亡减少、轴突的存活率升高。

5.2.2 Fas/FasL通路 Fas是一种膜结合型蛋白,FasL是Fas的配体,研究者在慢性高眼压模型中检测到了FasL表达的上调^[57]。Fas和FasL结合后招募FADD和Caspase-8,形成死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC),随后Caspase-8自我剪切活化继而激活下游其他Caspase。FasL可被切割产生可溶性FasL(sFasL),sFasL具有非凋亡和非炎性特性,而膜结合性FasL(mFasL)具有促凋亡作用,并且sFasL能够抑制mFasL功能,研究表明其间比例在青光眼进展中起着关键作用^[58]。Krishnan等^[55]在青光眼小鼠中发现FasL的表达从可溶性形式转变为膜结合性形式,证明mFasL是促使RGCs死亡

的关键。鉴于sFasL对mFasL的拮抗作用,研究者使用腺相关病毒介导sFasL基因递送,发现无论是在微珠诱导的还是DBA/2J自发性青光眼小鼠模型中,它均发挥了对RGCs的保护作用^[57]。

多项研究证实,在青光眼中可见凋亡相关分子表达的改变,但由于它们与RGCs凋亡的相关性的研究方面还欠缺,它们的特异性不够强,因此,这些凋亡相关分子是否协助诊断青光眼时还有待进一步的研究。

6 小结

青光眼是世界范围内导致不可逆性失明的主要原因,RGCs死亡是青光眼核心发病机制。由于青光眼早期缺乏特异性症状,很多患者直到视力发生不可逆性损伤时才前往就诊,因此青光眼的早期诊断十分重要。目前的研究发现,除了大家熟知的IOP升高外,神经营养因子剥夺、免疫反应、氧化应激、兴奋毒性等多种机制也参与青光眼发生和进展。本文基于青光眼不同发病机制,探讨在青光眼患者及动物模型样本中,各机制相关分子的表达变化情况。通过分析这些变化,我们探讨了相关分子在青光眼诊断中的潜在辅助作用以及相关分子是否能通过阻止或延缓RGCs死亡,从而在早期阶段阻止或减缓青光眼进展。

目前,青光眼生物标志物的变化受到广泛研究,研究样本主要集中于泪液、房水、血清、玻璃体液以及视网膜样本。然而,视网膜样本无法应用于临床、玻璃体液和房水的收集又具有一定难度、血清样本则易受到全身疾病的影响。此外,由于青光眼涉及多种病理机制的相互作用,其病理过程相当复杂,在众多潜在标志物中找到具有代表性的标志物也面临挑战。因此,未来的研究应重点关注不同类型和不同阶段青光眼患者体内相关分子的变化或是组合变化,并寻求合适的检测样本,协助青光眼的早期诊断、分型及分期,从而在对患者造成不可逆性损伤前进行干预,这不仅具有重要的临床意义,还能大大减轻患者的痛苦、提高患者的生活水平。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 祝悦论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;张秋阳论文修改及审阅;曹国凡选题指导,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] Lin Y, Jiang B, Cai Y, et al. The Global Burden of Glaucoma: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Predictions by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1828.
- [2] Nadal-Nicolás FM, Galindo-Romero C, Lucas-Ruiz F, et al. Pan-retinal ganglion cell markers in mice, rats, and Rhesus macaques. *Zool Res*, 2023, 44(1): 226-248.
- [3] Abraham AK, Telias M. The role of neurotrophic factors in retinal ganglion cell resiliency. *Front Cell Neurosci*, 2025, 19: 1536452.
- [4] Li F, Su YD, Lin FB, et al. A deep-learning system predicts glaucoma incidence and progression using retinal photographs. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e157968.
- [5] Taniguchi T, Sharif NA, Ota T, et al. Assessment of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Retinal Structure and Visual Function in Rodent Models of Optic Nerve Crush. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(6): 798.

- [6] Palasz E, Wilkaniec A, Stanaszek L, et al. Glia – Neurotrophic Factor Relationships; Possible Role in Pathobiology of Neuroinflammation–Related Brain Disorders. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6321.
- [7] Basavarajappa D, Galindo–Romero C, Gupta V, et al. Signalling pathways and cell death mechanisms in glaucoma; Insights into the molecular pathophysiology. *Mol Aspects Med*, 2023,94:101216.
- [8] Henderson J, O’Callaghan J, Campbell M. Gene therapy for glaucoma: Targeting key mechanisms. *Vision Res*, 2024, 225: 108502.
- [9] Cui N, Jia J, He Y. Glaucomatous retinal ganglion cells: death and protection. *Int J Ophthalmol*, 2025, 18(1): 160–167.
- [10] Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Heidari MH, et al. Brain–derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open – angle glaucoma. *Optom Vis Sci*, 2011,88(1):80–85.
- [11] Oddone F, Roberti G, Micera A, et al. Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages. *PLoS One*, 2017,12(1):e0168565.
- [12] Cha YW, Kim ST. Serum and aqueous humor levels of brain–derived neurotrophic factor in patients with primary open–angle glaucoma and normal – tension glaucoma. *Int Ophthalmol*, 2021, 41 (11) : 3869–3875.
- [13] Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer’s disease. *J Psychiatr Res*, 2014,53:166–172.
- [14] Du R, Wang X, He SG. BDNF improves axon transportation and rescues visual function in a rodent model of acute elevation of intraocular pressure. *Sci China Life Sci*, 2020,63(9):1337–1346.
- [15] Chen X, You S, Xia Q, et al. 7, 8–Dihydroxyflavone protects retinal ganglion cells and promotes axonal regeneration through TrkB signaling pathway followed by AKT and ERK activation. *Neurosci Res*, 2023, 193: 52–62.
- [16] Gupta V, Chitranshi N, Gupta V, et al. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone is protective against the inner retinal deficits induced by experimental glaucoma. *Neuroscience*, 2022,490:36–48.
- [17] Gallego–Ortega A, Vidal–Villegas B, Norte–Muñoz M, et al. 7, 8–dihydroxyflavone maintains retinal functionality and protects various types ofRGCs in adult rats with optic nerve transection. *Int J Mol Sci*, 2021,22(21):11815.
- [18] Lambiase A, Centofanti M, Micera A, et al. Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1997,235(12):780–785.
- [19] Garcia TB, Hollborn M, Bringmann A. Expression and signaling of NGF in the healthy and injured retina. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017,34:43–57.
- [20] Colafrancesco V, Parisi V, SposatoV, et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma*, 2011,20(2):100–108.
- [21] Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(32): 13469–13474.
- [22] Guo L, Davis BM, Ravindran N, et al. Topical recombinant human Nerve growth factor (rh–NGF) is neuroprotective to retinal ganglion cells by targeting secondary degeneration. *Sci Rep*, 2020,10(1):3375.
- [23] Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Ciliary neurotrophic factor in patients with primary open – angle glaucoma and age – related cataract. *Mol Vis*, 2017,23:799–809.
- [24] Pease ME, Zack DJ, Berlinicke C, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(5):2194–2200.
- [25] Bou Ghanem GO, Wareham LK, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma; Mechanisms, challenges, and treatments. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 100: 101261.
- [26] Romano GL, Amato R, Lazzara F, et al. P2X7 receptor antagonism preserves retinal ganglion cells in glaucomatous mice. *Biochem Pharmacol*, 2020,180:114199.
- [27] Alarcon–Martinez L, Shiga Y, Villafranca–Baughman D, et al. Neurovascular dysfunction in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 97:101217.
- [28] Liang S. Role of T cell – induced autoimmune response in the pathogenesis of glaucoma. *Int Ophthalmol*, 2024, 44(1): 241.
- [29] Takahashi Y, Otsuka T, Arakawa R, et al. Inhibition of Heat Shock Protein 90 Lowered Intraocular Pressure without Affecting the Production of Aqueous Humor in Rabbits. *Ophthalmic Res*, 2024, 67 (1) : 23–28.
- [30] Tezel G, Hernandez R, Wax MB. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*, 2000,118(4):511–518.
- [31] Chen HH, Cho KS, Khanh Vu THK, et al. Commensal microflora–induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun*, 2018,9(1):3209.
- [32] Saini C, Jiang SH, Devlin J, et al. Association between HSP – specific T–cell counts and retinal nerve fiber layer thickness in patients with primary open – angle glaucoma. *Ophthalmol Sci*, 2023, 3 (3) : 100310.
- [33] Piri N, Song M, Kwong JM, et al. Modulation of alpha and beta crystallin expression in rat retinas with ocular hypertension – induced ganglion cell degeneration. *Brain Res*, 2007,1141:1–9.
- [34] Ishii Y, Kwong JM, Caprioli J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003,44(5):1982–1992.
- [35] Grotegut P, Hoerdemann PJ, Reinehr S, et al. Heat shock protein 27 injection leads to caspase activation in the visual pathway and retinal T–cell response. *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):513.
- [36] Grotegut P, Kuehn S, Dick HB, et al. Destructive effect of intravitreal heat shock protein 27 application on retinal ganglion cells and neurofilament. *Int J Mol Sci*, 2020,21(2):549.
- [37] Erb C, Reinehr S, Theiss C, et al. HSP27 induced glaucomatous damage in mice of young and advanced age. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17:1257297.
- [38] Rejas–González R, Montero–Calle A, Pastora Salvador N, et al. Unraveling the nexus of oxidative stress, ocular diseases, and small extracellular vesicles to identify novel glaucoma biomarkers through in–depth proteomics. *Redox Biol*, 2024, 77: 103368.
- [39] Gao S, Cheng Q, Hu Y, et al. Melatonin antagonizes oxidative stress–induced apoptosis in retinal ganglion cells through activating the thioredoxin – 1 pathway. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479 (12) : 3393–3404.
- [40] Tang BH, Li SJ, Cao WJ, et al. The association of oxidative stress status with open–angle glaucoma and exfoliation glaucoma: a systematic review and meta–analysis. *J Ophthalmol*, 2019,2019:1803619.
- [41] Aranaz M, Costas –Rodríguez M, Lobo L, et al. Homeostatic alterations related to total antioxidant capacity, elemental concentrations and isotopic compositions in aqueous humor of glaucoma patients. *Anal*

Bioanal Chem, 2022,414(1):515-524.

[42] Buonfiglio F, Pfeiffer N, Gericke A. Immunomodulatory and Antioxidant Drugs in Glaucoma Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1193.

[43] Basavarajappa D, Gupta V, Chitranshi N, et al. Anti-inflammatory Effects of Siponimod in a Mouse Model of Excitotoxicity-Induced Retinal Injury. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(12): 7222-7237.

[44] Feng L, Dai S, Zhang C, et al. Ripa-56 protects retinal ganglion cells in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3834.

[45] Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1996,114(3):299-305.

[46] Yanagisawa M, Namekata K, Aida T, et al. EAAT1 variants associated with glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(4):943-949.

[47] Sahin F, Gunel A, Atasoy B T, et al. Enhancing proteasome activity by NMDAR antagonists explains their therapeutic effect in neurodegenerative and mental diseases. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1165.

[48] Shen WC, Huang BQ, Yang J. Regulatory mechanisms of retinal ganglion cell death in normal tension glaucoma and potential therapies. *Neural Regen Res*, 2023,18(1):87-93.

[49] Maes ME, Donahue RJ, Schlamp CL, et al. BAX activation in mouse retinal ganglion cells occurs in two temporally and mechanistically distinct steps. *Mol Neurodegener*, 2023,18(1):67.

[50] Chang LK, Putcha GV, Deshmukh M, et al. Mitochondrial involvement in the point of no return in neuronal apoptosis. *Biochimie*, 2002,84(2-3):223-231.

[51] Czabotar P E, Garcia-Saez A J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): ;732-748

[52] Levkovitch-Verbin H, Dardik R, Vander S, et al. Experimental glaucoma and optic nerve transection induce simultaneous upregulation of proapoptotic and prosurvival genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(6):2491-2497.

[53] Donahue RJ, Fehrman RL, Gustafson JR, et al. BCL_{XL} gene therapy moderates neuropathology in the DBA/2J mouse model of inherited glaucoma. *Cell Death Dis*, 2021,12(8):781.

[54] Cheng S, Wang HN, Xu LJ, et al. Soluble tumor necrosis factor-alpha-induced hyperexcitability contributes to retinal ganglion cell apoptosis by enhancing Nav1.6 in experimental glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):182.

[55] Krishnan A, Kocab AJ, Zacks DN, et al. A small peptide antagonist of the Fas receptor inhibits neuroinflammation and prevents axon degeneration and retinal ganglion cell death in an inducible mouse model of glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2019,16(1):184.

[56] Yang XJ, Zeng Q, Tezel G. Regulation of distinct caspase-8 functions in retinal ganglion cells and astroglia in experimental glaucoma. *Neurobiol Dis*, 2021,150:105258.

[57] Gregory-Ksander M, Marshak-Rothstein A. The FasLane to ocular pathology - metalloproteinase cleavage of membrane-bound FasL determines FasL function. *J Leukoc Biol*, 2021,110(5):965-977.

[58] Holler N, Tardivel A, Kovacsovics-Bankowski M, et al. Two adjacent trimeric Fas ligands are required for Fas signaling and formation of a death-inducing signaling complex. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(4): 1428-1440.