

## 线粒体在视神经病变中的作用

纪开宝 综述 张旭 审校

330006 南昌大学附属眼科医院 江西省眼科学和视觉科学研究所 江西省眼科学重点实验室

通信作者:张旭, Email: xuzhang19@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.019

**【摘要】** 线粒体是真核细胞中一种重要的细胞器,具有内外双层膜,其通过氧化呼吸作用提供细胞生命活动所需的能量,同时与人体内的氧化应激、细胞凋亡等有关,具有自身的遗传物质和遗传体系。线粒体在耗能较高的组织器官中广泛分布,视网膜和视神经含有丰富的线粒体,为视觉信号传导和细胞内物质运输提供必需的能量。越来越多的研究表明,线粒体功能不全参与视神经病变,从而影响视网膜神经节细胞的存活。本文就线粒体在视神经和视网膜神经节细胞中的分布、功能以及功能障碍介导视神经病变的研究进展作一综述。

**【关键词】** 线粒体; 视神经病变; 视网膜神经节细胞

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81271425、81260148)

**Role of mitochondria in the optic neuropathy** Ji Kaibao, Zhang Xu

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Jiangxi Research Institute of Ophthalmology & Visual Sciences, Key Laboratory of Ophthalmology of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhang Xu, Email: xuzhang19@163.com

**【Abstract】** Mitochondria are an important eukaryotic cell organelle with inner and outer membranes. They generate the necessary lifecycle energy for cells through aerobic respiration, and plays a role in oxidative stress and cell apoptosis in human body. Mitochondria have their own genetic material and genetic system. In more active structures, such as the retina and the optic nerve, mitochondria are more abundant, providing the necessary energy for visual signaling and intracellular transport of substances. An increasing number of studies have shown that mitochondrial dysfunction is involved in optic nerve degeneration and affects retinal ganglion cell survival. This paper summarized the current research on the distribution and the role of mitochondria in the optic nerve and retinal ganglion cells.

**【Key words】** Mitochondria; Optic neuropathy; Retinal ganglion cell

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81271425, 81260148)

线粒体在机体细胞死亡中扮演重要作用<sup>[1]</sup>。研究者们认为线粒体参与神经退行性疾病,如肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病等的发病机制。青光眼与神经退行性疾病有一些共同点,如神经元选择性丢失,神经元死亡的机制与青光眼发病率和年龄有关。对线粒体病理生理的深入研究有助于更全面地了解青光眼视神经病变的发病机制,为青光眼的早期诊断和治疗提供新的策略。本文就目前对线粒体功能障碍引起视神经病变的研究进行综述。

### 1 线粒体的结构和功能

#### 1.1 线粒体结构

线粒体存在于机体各种细胞中,它是一类有膜细胞器,由内外双层膜构成,2层膜之间是一个腔隙,大量核糖体位于其中;线粒体遗传物质环形线粒体DNA(mitochondria, mtDNA)携

带16569个碱基对,其位于由线粒体内膜分隔的线粒体基质内<sup>[2-3]</sup>。mtDNA编码13种蛋白质,它们是氧化磷酸化中酶复合物必不可少的亚基成分,其亚基成分为复合物I、III、IV和V。每一复合物由多亚单位酶构成并且嵌在线粒体内膜上。氧化磷酸化酶复合物的其他成分是由核基因编码的,氧化磷酸化系统受双遗传控制,其功能障碍可能是由核基因缺陷或者mtDNA突变所致<sup>[4-5]</sup>。线粒体参与多种代谢途径,包括氨基酸代谢和脂肪酸氧化,参与氧化磷酸化及活性氧产生。

线粒体氧化呼吸链第1位点复合物I将来自烟酰胺腺嘌呤二核苷酸电子转移给辅酶Q而生成辅酶(CoQH<sub>2</sub>),并且穿梭2个电子到复合物III<sup>[6]</sup>。复合物I由35~37个核基因编码的亚基<sup>[7]</sup>和7个mtDNA编码的亚基构成。复合物III由1个mtDNA编码的亚基,即细胞色素b和DNA编码的10个亚基组成,并且至少有1种由DNA编码的蛋白是酶组装所必需的<sup>[8-9]</sup>。复

合酶 II 将来自黄素腺嘌呤二核苷酸 (FADH<sub>2</sub>) 的电子传递给复合物 III, 其 4 个亚基全部由 DNA 基因编码<sup>[10]</sup>。复合物 II 传输 2 个电子从 CoQH<sub>2</sub> 到细胞色素 C, 电子再穿梭到复合物 IV, 即细胞色素 C 氧化酶。复合物 IV 最终将电子传递给氧生产水。复合物 IV 的 13 个亚基中 3 个最大亚基由 mtDNA 编码, 并且有研究表明至少 5 个由核基因编码的亚基是酶所必须的<sup>[11-12]</sup>。所有复合酶偶联的电子传递都是由基质侧转移到线粒体膜间隙, 从而产生电化学梯度将质子顺浓度梯度通过内膜上的复合物 V (ATP 合成酶) 到线粒体基质内, 并且偶联将 ADP 磷酸化成 ATP<sup>[13]</sup>。复合物 V 有 2 个亚基由线粒体 DNA 编码, 即 ATPase6 和 ATPase8, 参与膜结合的部分 (FO) 酶和 DNA 编码的 13 个其他亚基。因此, ATP 在线粒体基质中生产后通过运输到机体需要能量的部位。

## 1.2 线粒体功能

线粒体在细胞内环境稳定中起着重要作用。线粒体通过参与许多代谢来维持内环境稳定, 其中包括氧化能量代谢、维持细胞内 Ca<sup>2+</sup> 平衡、介导信号传导、控制神经元的兴奋性、动作电位的传导、突触传递、维持细胞内 pH 值稳定以及产生活性氧<sup>[14-15]</sup>。线粒体这些功能中最为重要的是氧化能量代谢, 线粒体通过氧化磷酸化产生细胞所需的绝大部分 ATP。如果线粒体这一功能受到损害, 将带来严重影响, 不仅会使细胞丢失大量 ATP, 而且会影响其下游功能, 如维持细胞内 Ca<sup>2+</sup> 平衡, 产生活性氧影响轴突运输功能和促使细胞凋亡。已有研究表明, 能量合成障碍和活性氧浓度升高是线粒体介导的细胞凋亡的机制之一<sup>[15-16]</sup>。

## 2 线粒体与视网膜节细胞的关系

### 2.1 线粒体与视网膜节细胞的细胞体

视网膜节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 是一类特殊神经元, 将视网膜上的光信号通过视神经、视交叉、外侧膝状体、视放射传递到大脑皮质枕叶部。研究表明, 大脑中 90% 的感觉信号来源于视觉信号, 并且约 1/3 大脑皮质参与视觉信息的处理。RGCs 作为视觉通路中的第三级神经元, 其有一个大的位于 RGCs 的细胞体, 在视网膜鼻侧其平均厚度为 10 ~ 20 μm, 而在黄斑区其厚度为 60 ~ 80 μm<sup>[17]</sup>, RGCs 在周围视网膜成单层排列, 而在视盘区可达 10 层, 细胞体的直径为 10 ~ 30 μm, RGCs 细胞体含有丰富的细胞质; 细胞体是内质网、高尔基体、线粒体等细胞器合成场所, 因此, RGCs 细胞体发生损害或病变将导致线粒体合成障碍。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 也编码氧化呼吸链的相关蛋白, 研究表明, 在一些原发性先天性青光眼 (primary congenital glaucoma, PCG) 患者中, mtDNA 基因发生突变将导致氧化呼吸链受损, 产生大量自由基和活性氧, 影响小梁网的生长和发育, 进而导致小梁网发育不全, 最终引起 RGCs 凋亡<sup>[18]</sup>。因此, 线粒体与 RGCs 相互影响, 相互作用。

### 2.2 线粒体与 RGCs 突起

和其他神经元一样, RGCs 也分为树突和轴突, RGCs 轴突和树突的功能和活性依赖于 RGCs 的细胞体<sup>[19]</sup>。在视网膜内

丛状层, 树突突起与双极细胞和无长突细胞发生突触, 收集来自突触网络的局部刺激, 从而在轴突小丘发起一个动作电位, 将信号往下一神经元传递。轴突小丘是电压依赖性钠通道最集中的部位, 因此需要大量的能量来支持其功能。神经元在静止状态时, 也需要 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性, 以维持钠和钾浓度梯度<sup>[20]</sup>, 因此神经元需要足够的线粒体产生 ATP 来维持其功能。视神经由 120 万根轴突构成, 组成视神经轴突的直径为 0.7 ~ 10.0 μm, 平均直径为 1.0 μm, 视神经总长度为 35 ~ 55 mm, 小直径轴突来自视网膜中央部位的小 RGCs, 而大直径的轴突来源于视网膜周围部的 RGCs<sup>[17]</sup>。轴突分为无髓鞘部分和有髓鞘部分, 其中无髓鞘轴突富含线粒体且呈膨大状, 分布于视网膜神经纤维层和视盘区, 有髓鞘轴突线粒体分布少, 主要在眶内和颅内区域。无髓鞘轴突直径小, 表面积大, 无髓鞘轴突由单层卫星细胞包裹, 而有髓鞘轴突则由多层少突胶质细胞包裹, 这 2 种不同的结构基础决定动作电位传导速率不同。有髓鞘轴突视神经的传导速度为 3.3 ~ 10.0 m/s, 而无髓鞘轴突传导速度仅为 0.45 ~ 1.20 m/s, 且有髓鞘轴突能量消耗比无髓鞘轴突少。

### 2.3 线粒体与细胞骨架

视神经从视盘到视交叉要经历不同机械压力和细胞外环境, 其中细胞骨架起到重要作用。研究表明, 神经元必须有合适的形态和结构来适应其外环境, 由蛋白和神经丝构成的细胞骨架是轴突抵制外界压力的主要成分。构成细胞骨架的神经丝主要有 3 种: (1) 中间丝 中间丝主要是神经丝, 组成了机械支撑力。(2) 微管 微管主要参与轴突运输和细胞器的定位。(3) 肌动蛋白丝 肌动蛋白丝决定细胞形状和调节细胞的运动。研究证实, 在人类和猪的视盘处, 构成轴突细胞骨架蛋白分别是神经丝重链 (neurofilament heavy, NF-H)、磷酸化神经丝重链 (phosphorylated neurofilament heavy, NF-Hp)、神经丝中链 (neurofilament medium, NF-M)、神经丝轻链 (neurofilament light, NF-L)、微管结合蛋白-1 (microtubule-associated protein-1, MAP-1) 和肌动蛋白 (Actin) 6 种蛋白<sup>[21-22]</sup>。细胞骨架处于不断的组装和去组装的动态过程中, 以快速适应细胞外环境的改变。其中, MAP-1 在细胞骨架组装中起重要作用。细胞骨架除了维持结构完整, 还是能量储存的主要部位。在视盘处分布着很多细胞骨架和线粒体, 表明此处需要大量的 ATP 来维持轴突的运输功能。因此, 我们可以推测视盘受损害会导致轴突运输改变。

### 2.4 线粒体与轴浆运输

轴突几乎不能合成蛋白, 需要通过轴突运输细胞体合成的蛋白到轴突远端, 而且一些细胞器也需要轴突运输到达相应部位发挥生理作用。轴突运输呈双向的、能量依赖的过程, 其中轴突顺向运输的物质有线粒体、细胞质囊泡及骨架蛋白, 逆向运输废弃的、衰老的细胞器和细胞体生物合成所需的相关原料。轴突运输的基本原理是肌球蛋白、肌动蛋白、驱动蛋白一端结合微管, 另一端结合需要运输的物质, 逐步沿着微管运输, 由 ATP 提供所需能量<sup>[23]</sup>。驱动蛋白-3 主要运输神经肽囊泡, 而驱动蛋白-1 则主要运输线粒体<sup>[24]</sup>。线粒体在神经元轴突中处于不断地顺向和逆向运输, 在 RGCs 中这一过程是依赖能量

的<sup>[25]</sup>,如果这一通路中任何环节出现障碍,将导致轴突末端神经冲动减少,神经营养因子缺乏,轴突萎缩和逆行性死亡<sup>[26-27]</sup>。线粒体是细胞产生 ATP 的重要场所,如果任何原因引起线粒体功能障碍,将会引起神经元,如 RGCs 的轴突运输受阻。

### 3 线粒体与视神经变性

#### 3.1 线粒体核裂解介导 RGCs 凋亡

线粒体处于不断的核聚集和核裂解的动态过程<sup>[28]</sup>,而一旦平衡向核裂解方向,将会产生 RGCs 的死亡。研究表明,在神经退行性病变中,线粒体核裂解介导的线粒体功能障碍最终导致 RGCs 神经元的死亡<sup>[29-30]</sup>。青光眼中高血压是导致视神经萎缩和 RGCs 死亡的一个重要危险因素,研究证实,眼压升高会介导线粒体核裂解,OPA1 和细胞色素 C 的释放,Apaf-1 和 procaspase-9 的形成,最终导致分化型 RGC-5 凋亡<sup>[31-32]</sup>。眼压升高同时会引起细胞骨架和轴浆运输障碍<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 线粒体损伤介导细胞骨架破坏

研究表明,动物模型中眼压升至 40 ~ 45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 后 6 h,在筛板前、筛板处、筛板后骨架蛋白 NF-Hp、NF-M 和 NF-H 的明显减少<sup>[34]</sup>。也有研究表明,眼压升高后 3 h 筛板处的 NFHp 即显著减少,眼压升高后 6 h,视盘处的 NF-H、NF-M、NF-Hp 减少,MAPs 和 Tubulin (微管蛋白) 在眼压升高后 12 h 减少<sup>[35]</sup>。NFs 作为轴突中最重要的骨架蛋白,在细胞体处多种酶、ATP 和细胞器参与其合成和组装,同时 NFs 上的高能磷酸键可由 ATP 转移过来。线粒体作为 ATP 来源的主要动力,眼压升高时,直接损伤视盘处的线粒体,ATP 产生减少和活性氧生产增多,过多的活性氧,如超氧阴离子可能损伤一些与 NFs 合成所需的酶或激活一些蛋白水解酶水解 NFs<sup>[31]</sup>。因此,早期给予青光眼患者线粒体保护的药物可以抑制轴突的病变。

#### 3.3 线粒体损伤剥夺轴浆运输

神经营养因子在 RGCs 生长、发育和分化中起重要作用,其包括神经生长因子、脑源性神经生长因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3 (neurotrophic factor-3, NF-3)、NF-4 和 NF-5。研究表明,青光眼患者使用含 NF 滴眼液 3 个月后,其视野得到改善<sup>[36]</sup>。研究证实,1.7% 的青光眼患者发现 neurotrophin-4 (NTF-4) 基因发生突变时将降低 NT-4 蛋白与其受体 TrkB 的亲合力,导致疾病进展<sup>[37]</sup>。NF 通过轴突逆行运输,由上丘分泌到 RGCs,眼压升高后 BDNF 的逆行运输受阻, RGCs 营养因子剥夺,最终导致其凋亡<sup>[38]</sup>。去磷酸化的亨廷顿蛋白与驱动蛋白分离,引起 BDNF 不能沿着微管运输到 RGCs 中<sup>[39]</sup>。线粒体参与蛋白磷酸化,线粒体核裂解后,功能下降导致蛋白不能磷酸化,可能导致 BDNF 不能被运输。同时眼压升高后,线粒体自身运输受阻,聚集在筛板处,导致轴突远端线粒体减少。眼压升高时,通过玻璃体腔注射的罗丹明-β-异硫氰酸酯停留在筛板前和筛板处,而对照组罗丹明-β-异硫氰酸酯在 6 h 后已经通过筛板<sup>[34]</sup>。因此,眼压升高导致 RGCs 轴突的逆行和顺行运输障碍。

### 4 小结

RGCs 具有高代谢活性和能量需求,大量的线粒体分布在

RGCs 细胞体和视网膜内的轴突中,线粒体的损伤导致 ATP 产生减少,动作电位在轴突中传导障碍,轴突细胞骨架蛋白合成减少以及轴浆运输功能受阻,最终导致 RGCs 凋亡和轴突退变。但是,线粒体病变与 RGCs 凋亡的机制、凋亡信号通路及如何指导临床治疗尚有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies [J]. Prog Retin Eye Res, 2004, 23 (1) : 53-89. DOI:10.1016/j.preteyeres.2003.10.003.
- [2] Horvath SE, Rampelt H, Oeljeklaus S, et al. Role of membrane contact sites in protein import into mitochondria [J]. Protein Sci, 2015, 24 (3) : 277-297. DOI:10.1002/pro.2625.
- [3] Loyd RE, McGeehan JE. Structural analysis of mitochondrial mutations reveals a role for bigenomic protein interactions in human disease [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (7) : e69003 [2015-09-19]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0069003. DOI:10.1371/journal.pone.0069003.
- [4] Zapico SC, Ubelaker DH. mtDNA mutations and their role in aging, diseases and forensic sciences [J]. Aging Dis, 2013, 4 (6) : 364-380. DOI:10.14336/AD.2013.0400364.
- [5] Civiletto G, Varanita T, Cerutti R, et al. Opa1 overexpression ameliorates the phenotype of two mitochondrial disease mouse models [J]. Cell Metab, 2015, 21 (6) : 845-854. DOI:10.1016/j.cmet.2015.04.016.
- [6] Sazanov LA. The mechanism of coupling between electron transfer and proton translocation in respiratory complex I [J]. J Bioenerg Biomembr, 2014, 46 (4) : 247-253. DOI:10.1007/s10863-014-9554-z.
- [7] Vartak RS, Semwal MK, Bai Y. An update on complex I assembly: the assembly of players [J]. J Bioenerg Biomembr, 2014, 46 (4) : 323-328. DOI:10.1007/s10863-014-9564-x.
- [8] Ekiert R, Czaplak M, Sarewicz M, et al. Hybrid fusions show that intermonomer electron transfer robustly supports cytochrome bc1 function in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451 (2) : 270-275. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.07.117.
- [9] Napoli E, Wong S, Giulivi C. Evidence of reactive oxygen species-mediated damage to mitochondrial DNA in children with typical autism [J/OL]. Mol Autism, 2013, 4 (1) : 2 [2015-09-19]. http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-4-2. DOI:10.1186/2040-2392-4-2.
- [10] Stauffer C, Haack TB, Köpke MG, et al. Recurrent acute liver failure due to NBAS deficiency: phenotypic spectrum, disease mechanisms, and therapeutic concepts [J]. J Inher Metab Dis, 2016, 39 (1) : 3-16. DOI:10.1007/s10545-015-9896-7.
- [11] Clemente P, Peralta S, Cruz-Bermudez A, et al. hCOA3 stabilizes cytochrome c oxidase 1 (COX1) and promotes cytochrome c oxidase assembly in human mitochondria [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (12) : 8321-8331. DOI:10.1074/jbc.M112.422220.
- [12] Rak M, Bénéit P, Chrétien D, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130 (6) : 393-407. DOI:10.1042/CS20150707.
- [13] Morelli AM, Ravera S, Calzia D, et al. Hypothesis of lipid-phase-continuity proton transfer for aerobic ATP synthesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33 (12) : 1838-1842. DOI:10.1038/jcbfm.2013.175.
- [14] Chan DC. Mitochondria: dynamic organelles in disease, ageing, and development [J]. Cell, 2006, 125 (7) : 1241-1252.
- [15] Guo C, Sun L, Chen X, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases [J]. Neural Regen Res, 2013, 8 (21) : 2003-2014. DOI:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009.
- [16] Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies [J/OL]. Biosci Rep, 2016, 36 (1) : e00281 [2015-09-19]. http://www.bioscierep.org/content/36/1/e00281.long. DOI:10.1042/BSR20150240.
- [17] Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 36 : 217-246. DOI:10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- [18] Tanwar M, Dada T, Sihota R, et al. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma [J]. Mol Vis, 2010, 16 : 518-533.
- [19] Munemasa Y, Kitaoka Y. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection [J/OL]. Front Cell Neurosci, 2012, 6 : 60 [2015-10-01].

- http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2012.00060/. DOI:10.3389/fncel.2012.00060.
- [20] Shetty PK, Galeffi F, Turner DA. Cellular links between neuronal activity and energy homeostasis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 43 [2015-09-21]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00043/>. DOI:10.3389/fphar.2012.00043.
- [21] Kang MH, Yu DY. Distribution pattern of axonal cytoskeleton proteins in the human optic nerve head [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(8): 1198-1200. DOI:10.4103/1673-5374.162691.
- [22] Kang MH, Law-Davis S, Balaratnasingam C, et al. Sectoral variations in the distribution of axonal cytoskeleton proteins in the human optic nerve head [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 128: 141-150. DOI:10.1016/j.exer.2014.10.006.
- [23] Ando D, Korabel N, Huang KC, et al. Cytoskeletal network morphology regulates intracellular transport dynamics [J]. *Biophys J*, 2015, 109(8): 1574-1582. DOI:10.1016/j.bpj.2015.08.034.
- [24] Barkus RV, Klyachko O, Horiuchi D, et al. Identification of an axonal kinesin-3 motor for fast anterograde vesicle transport that facilitates retrograde transport of neuropeptides [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(1): 274-283. DOI:10.1091/mbc.E07-03-0261.
- [25] Yokota S, Takihara Y, Arimura S, et al. Altered transport velocity of axonal mitochondria in retinal ganglion cells after laser-induced axonal injury in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 8019-8025. DOI:10.1167/iovs.15-17876.
- [26] Goldstein LS. Axonal transport and neurodegenerative disease: can we see the elephant? [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 99(3): 186-190. DOI:10.1016/j.pneurobio.2012.03.006.
- [27] Cabezas-Opazo FA, Vergara-Pulgar K, Pérez MJ, et al. Mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 509654 [2015-09-23]. <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/509654/>. DOI:10.1155/2015/509654.
- [28] Guo X, Disatnik MH, Monbureau M, et al. Inhibition of mitochondrial fragmentation diminishes Huntington's disease-associated neurodegeneration [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5371-5388. DOI:10.1172/JCI70911.
- [29] Ju WK, Kim KY, Noh YH, et al. Increased mitochondrial fission and volume density by blocking glutamate excitotoxicity protect glaucomatous optic nerve head astrocytes [J]. *Glia*, 2015, 63(5): 736-753. DOI:10.1002/glia.22781.
- [30] Osborne NN, Álvarez CN, del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(10): 1613-1622. DOI:10.1016/j.drudis.2014.05.010.
- [31] Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, et al. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 4903-4911. DOI:10.1167/iovs.07-1661.
- [32] Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, et al. Elevated hydrostatic pressure triggers release of OPA1 and cytochrome C, and induces apoptotic cell death in differentiated RGC-5 cells [J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 120-134.
- [33] Chidlow G, Ebnetter A, Wood JP, et al. The optic nerve head is the site of axonal transport disruption, axonal cytoskeleton damage and putative axonal regeneration failure in a rat model of glaucoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(6): 737-751. DOI:10.1007/s00401-011-0807-1.
- [34] Abbott CJ, Choe TE, Lusardi TA, et al. Imaging axonal transport in the rat visual pathway [J]. *Biomed Opt Express*, 2013, 4(2): 364-386. DOI:10.1364/BOE.4.000364.
- [35] Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 36: 217-246. DOI:10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- [36] Lambiasi A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(32): 13469-13474. DOI:10.1073/pnas.0906678106.
- [37] Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, et al. Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(4): 447-456. DOI:10.1016/j.ajhg.2009.08.016.
- [38] Nowak A, Szafflik JP, Gacek M, et al. BDNF and HSP gene polymorphisms and their influence on the progression of primary open-angle glaucoma in a Polish population [J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(6): 1206-1213. DOI:10.5114/aoms.2014.45089.
- [39] Zala D, Colin E, Rangone H, et al. Phosphorylation of mutant huntingtin at S421 restores anterograde and retrograde transport in neurons hum [J]. *Mol Genet*, 2008, 17: 3837-3846. DOI:10.1093/hmg/ddn281.

(收稿日期:2015-12-05)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

## 本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构性摘要,包括背景(Background)、目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions) 5个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文题名(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和Email地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)