

视网膜小胶质细胞中 Toll 样受体在炎症性和缺血性视网膜疾病中的作用

徐文芹 综述 王雨生 审校

710032 西安 第四军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

通信作者:王雨生, Email:wangys003@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.020

【摘要】 Toll 样受体家族 (TLRs) 是天然免疫模式识别系统中的重要组成部分, 可以识别多种病原微生物和自身细胞损伤后释放的分子。TLRs 可在视网膜的多种细胞中表达, 包括小胶质细胞、Müller 细胞、星形胶质细胞、视网膜色素上皮细胞和感光细胞等, 与相关配体结合后启动细胞内信号转导通路, 诱导特异性基因表达, 上调共刺激分子表达水平并促进炎症因子的分泌, 发挥抗感染作用。此外, 这些激活的炎症因子还可以通过调节相关血管生长因子的水平, 影响视网膜的病理性新生血管生成。在复杂的视网膜细胞系统中, 小胶质细胞是重要的天然免疫细胞, 能够发挥免疫监视及修复等作用。TLRs 是小胶质细胞识别受体系统中的重要一类, 在调节小胶质细胞参与视网膜感染和炎症反应以及视网膜缺血性疾病等中发挥作用。本文就小胶质细胞中 TLRs 的作用进行综述。

【关键词】 Toll 样受体; 视网膜; 小胶质细胞; 炎症; 新生血管

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81271014、81470655、81570856)

The role of Toll like receptors in retinal microglia in retinal inflammatory and ischemic diseases Xu Wenqin, Wang Yusheng

Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032, China

Corresponding author: Wang Yusheng, Email:wangys003@126.com

【Abstract】 Toll-like receptors (TLRs) play crucial roles in the innate immune system by recognizing pathogen-associated molecular patterns derived from various microbes and self-derived molecules derived from damaged cells. TLRs can express in multiple cells in the retina, such as glia cells, retinal pigment epithelium (RPE) as well as photoreceptor cells. When combined with special ligands, TLRs can initiate intracellular signal transduction pathways, induce specific gene expression, and upregulate the expression of costimulatory molecules as well as stimulate the secretion of inflammatory factors which take part in resisting to infection. Furthermore, these inflammatory factors may have an effect on retinal neovascular diseases via regulating angiogenic growth factors level. Microglia cells are the most important part in retinal innate immune system as they can participate in immune surveillance and tissue repair. Among the recognition receptors of microglia cells, TLRs play a significant role in regulating microglia cells which involved in retinal infection and inflammation as well as ischemic retinal diseases. In this review, we focused on the role of TLRs in microglia cells.

【Key words】 Toll-like receptors; Retina; Microglia cells; Inflammation; Neovascular diseases

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271014, 81470655, 81570856)

视网膜小胶质细胞和中枢神经系统的小胶质细胞一样, 都是来源于骨髓系祖细胞, 属于单核-巨噬细胞系统中的一员。定居于视网膜的小胶质细胞具有免疫活性, 是视网膜固有的抗原提呈细胞, 在视网膜的免疫应答中发挥始动者的作用^[1]。小胶质细胞能够通过模式识别受体识别病原微生物和内源性的配体。其中, Toll 样受体家族 (toll-like receptors, TLRs) 是天然

免疫系统中模式识别受体中重要的一类。现已发现多种 TLRs 在视网膜小胶质细胞中表达, TLRs 的激活能够活化小胶质细胞并调节相关细胞因子的表达, 发挥抗感染和调节病理性新生血管生成的作用。本文就 TLRs 在小胶质细胞中的表达情况及其在相关视网膜疾病中的作用进行综述。

1 TLRs 在小胶质细胞中的表达

1980 年 Nusslein-Volhard 等^[2]在果蝇胚胎研究中发现有一个基因对背腹轴的发育起控制作用,并将其命名为 *Toll* 基因。随后数十年的研究相继揭示了 *Toll* 基因编码的蛋白在机体免疫反应中的作用^[3]。目前已发现 11 种人 TLRs 和 13 种小鼠 TLRs。位于细胞表面的 TLRs 包括 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10,主要识别脂多糖和脂蛋白等微生物细胞膜成分;而位于细胞内的受体包括 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9、TLR11、TLR12 和 TLR13,主要负责识别病毒相关成分^[4-5]。

小胶质细胞是视网膜的天然免疫细胞,有静息和激活 2 种状态,分别呈分枝状和阿米巴样,主要分布在神经纤维层、神经节细胞层、内核层和外丛状层^[6],最常见的功能是免疫监视作用。小胶质细胞可以通过细胞表面和细胞质内的受体识别视网膜微环境中的病原微生物,触发免疫和炎症反应。此外在一些非感染性的视网膜疾病中,如自身免疫性眼病、视网膜缺血以及神经细胞损伤等,小胶质细胞能够识别机体损伤组织和细胞释放的降解物,进而被激活,通过增生和迁移等作用发挥修复作用^[7]。然而,也有不少研究认为在成熟的视网膜中,小胶质细胞不能增生,它们主要来源于骨髓源性细胞,损伤的视网膜可能通过释放炎症和趋化因子,募集骨髓来源细胞,进而分化成为小胶质细胞并发挥作用^[8-9]。

小胶质细胞的识别受体系统包括 TLRs、嘌呤受体、补体受体及细胞因子受体等。其中,TLRs 为重要且相关研究最多的一类。已有证据表明,TLRs1~9 的 mRNA 在中枢神经系统的小胶质细胞中表达,且在小胶质细胞激活后表达水平显著提高^[10]。由于视网膜小胶质细胞与中枢神经系统中的小胶质细胞具有同源性,理应表达 TLRs1~9,但目前相关研究多关注于 TLR2、TLR3 和 TLR4 在视网膜小胶质细胞中的表达及相关的生理病理作用。

2 TLRs 与视网膜感染和炎症反应

TLRs 识别相关配体后,启动一系列胞内级联信号通路,诱导目的基因的表达。TLRs 的信号转导需要胞内区含有高度保守的 Toll-白细胞介素-1 受体 (Toll-interleukin-1 receptor, TIR) 同源区,其信号转导过程主要分为 2 条途径,即髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖信号转导途径和 TIR 结构域接头分子 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 依赖信号转导途径。其中,除 TLR3 外,其他 TLRs 均可通过 MyD88 信号通路进行信号转导。在 MyD88 依赖途径中,相应配体同 TLRs 结合后,可通过 TLRs 受体本身的胞内段 HR 结构域募集接头分子 MyD88,随后通过 MyD88 的死亡结构域与白细胞介素-1 受体相关激酶-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase4, IRAK-1) 家族蛋白分子结合成为信号转导复合物。该复合物继续募集并活化下游肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6), TRAF6 的活化能够引起 2 条不同途径的信号转导:一条包括 p38、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,

JNK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族分子途径;另一条是核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径,最终激活相关炎症细胞因子和 I 型干扰素的基因表达。而 TRIF 依赖的途径主要是通过接头分子募集 TRAF3 和 TRAF6,分别诱导干扰素调节因子-3 (interferon regulatory factor 3, IRF-3) 的磷酸化、核转位以及 NF- κ B 的晚期活化,继而调控炎症细胞因子和 I 型干扰素的表达。值得注意的是 TLR4 可以通过这 2 种途径进行活化^[11]。

由上述信号通路可见,激活 TLRs 能够引起一系列促炎症细胞因子和黏附分子的释放,募集大量的单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞至损伤部位,攻击杀伤病原体,发挥抗感染的作用。而过度的炎症反应则可能会造成自身组织的损伤。

1980 年 Rosenbaum 等^[12]发现给予小鼠足底脂多糖处理后,能够引起视网膜脉络膜的炎症损伤,表现类似于葡萄膜炎,出现视网膜血管内皮损伤、血视网膜屏障破坏、血浆蛋白渗出、多形核白细胞的黏附迁移和浸润以及视网膜细胞死亡。此后,使用脂多糖诱导葡萄膜炎的模型成为常用的前葡萄膜炎 (acute anterior uveitis, AAU) 和全葡萄膜炎的动物模型。相关研究还发现,视网膜小胶质细胞中的线粒体氧化应激损伤在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 的早期起重要的作用,而 TLR4/MyD88 的存在能够增强这种氧化应激反应,诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 以及相关的凋亡信号分子含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cysteiny aspartate specific proteinase-3, caspase-3) 和 caspase-8 的高表达,造成视网膜的损伤^[13-15]。除了 TLR4 的配体能引起视网膜的相关炎症损伤外,TLR3 的激动剂 poly (I:C) 也能够引起炎症因子 IL-17 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的释放,活化自身免疫性葡萄膜炎中重要的免疫细胞 Th17,进而加重视网膜的损伤^[16]。

小胶质细胞中的 TLR2 在感染性的眼内炎中有保护性作用。在金黄色葡萄球菌导致的感染性的眼内炎中,预先给予 TLR2 配体 Pam3Cys 能够激活视网膜小胶质细胞,减轻炎症反应,减少细菌负荷,保护视网膜的结构和功能^[17]。在体外实验中也发现,视网膜小胶质细胞主要依赖 TLR2 受体识别金黄色葡萄球菌及其细胞壁成分 (PGN 和 LTA),释放炎症因子和趋化因子,如 TNF- α 和巨噬细胞炎性蛋白-2 (macrophage inflammatory protein, MIP-2), TLR2 的中和抗体和 siRNA 均能够阻止这种效应。而预先给予低剂量的 Pam3Cys (0.1 或 1 μ g/ml) 处理后,不仅小胶质细胞相关的炎症因子表达水平下降,其吞噬金黄色葡萄球菌的能力也增强^[18]。证明低剂量 TLR2 配体激活的视网膜小胶质细胞拥有更强的抗菌抗炎作用。这种现象在视网膜的 Müller 细胞中也存在^[19]。

以往研究认为,视网膜和中枢神经系统一样处于免疫豁免状态。视网膜中的小胶质细胞位于视网膜的内层,较少直接与血源性的病原微生物接触^[20]。目前认为,视网膜中其他细胞可能扮演一种传导介质,激活视网膜中的小胶质细胞,促发免疫和炎症反应。TLR3 激活的 RPE 能够加重视网膜小胶质细胞

的炎症反应,这一作用可能是通过 RPE 分泌可溶性炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和效应酶包括环氧合酶(cyclo-oxygenase, COX)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),转导炎症信号至视网膜的免疫赦免区中的视网膜小胶质细胞来实现的^[21]。在 TLR9 激动剂 CpG-ODN 诱发的角膜炎中,视网膜中有大量的小胶质细胞浸润,导致视网膜的炎症损伤^[22]。这些小胶质细胞可能是由角膜或者视网膜局部的巨噬细胞募集而来的。但还未有证据显示 TLR9 在视网膜小胶质细胞中有表达。

3 TLRs 与视网膜缺血性疾病

视网膜缺血性疾病是目前导致视力丧失的首要原因,包括视网膜血管阻塞、急性青光眼、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等,会导致视网膜循环障碍与细胞的缺氧,缺氧的细胞产生炎症因子和相关的血管生长因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor, IGF-1)和血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等,诱发新生血管生成。近年研究发现,TLRs 在视网膜缺血性疾病中亦有重要作用。

3.1 视网膜缺血-再灌注损伤

在大脑和脊髓的缺血-再灌注损伤后,小胶质细胞数量增多,表达的 TLR4 水平升高,并可通过 TLR4-NF- κ B/IL-1 β 的信号通路传导方式,诱发炎症反应和神经元凋亡^[23]。在视网膜缺血-再灌注损伤研究中发现,异质的小胶质细胞在视网膜中表达,在缺血后 1 d,部分表型的小胶质细胞(包括 OX42⁺、ED1⁺、OX6⁺)在内层视网膜聚积,并出现细胞突触减少的形态学改变,表示小胶质细胞处于激活的状态^[24]。TLR4 及其下游信号分子 MyD88 和 TRIF 的存在,使得缺血后视网膜中的小胶质细胞数量增多,体积增大,活性更强^[25]。此外,NF- κ B 的水平也升高,并对部分炎症因子的表达进行调节,如升高 IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1,降低 IL-6 水平,加重视网膜的损伤^[26-27]。在缺血后使用脂多糖能够激活视网膜小胶质细胞中的 TLR4,促进小胶质细胞的活化、增生和迁移,加重视网膜神经节细胞、双极细胞以及感光细胞的形态和功能性损害^[28]。可见,小胶质细胞表面表达的 TLR4 在缺血性的视网膜病变中能够加重病变损害。

3.2 DR

TLR4 受体的活化能够刺激多种炎症因子的表达,其中 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 有一定的胰岛素抵抗作用,加重糖尿病的全身微血管病变。视网膜血管的病变首当其冲。临床研究发现,TLR2 和 TLR4 的内源性配体 HMGB1 在 DR 的病变组织中高表达,且其水平与病变程度呈现正相关^[29]。TLR4 外源性配体脂多糖能够引起糖尿病小鼠的视网膜病变,包括视网膜血管内皮损伤、黄斑区及黄斑区旁的视网膜内层变薄,非常类似于 DR 的早期临床表现,提示 TLR4 在 DR 中的作用不可小觑^[30]。另有研究显示,骨髓来源的 TLR4 阳性细胞在 DR 的新生血管病变中有着重要的作用,能导致微血管形态学的变化,

还能够引起相关促血管生长因子和炎症细胞因子的分泌,如 VEGF、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、TNF- α 、IL-1 β 和 MIP-2,加重视网膜的炎症反应及损伤^[31]。在骨髓来源细胞中,部分细胞分化为视网膜小胶质细胞并发挥作用。此外,激活的小胶质细胞释放 MIP-1、IL-1 β 和 IL-6 等相关炎症因子,具有促血管生成的作用^[32]。目前认为,慢性炎症在 DR 的病变发展过程中具有重要的作用,视网膜小胶质细胞作为重要的炎症细胞,能够通过 TLRs 识别内源性和外源性的配体,引起慢性炎症反应,加重病变。

3.3 ROP

感染与炎症在 ROP 中起重要作用。新生鼠第 4~5 d 腹腔内注射脂多糖能够通过募集大量星形胶质细胞和小胶质细胞,引起视网膜血管的发育异常,其表现类似于 ROP^[33-34]。在缺氧的视网膜组织中,小胶质细胞能够分泌大量的 TNF- α 和 IL-1 β ,导致神经节细胞的死亡,提高 VEGF 的水平,并造成异常血管的增生^[35]。在氧诱导视网膜病变模型(oxygen-induced retinopathy, OIR)中也发现,TLR4 和高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)高表达,敲除 TLR4 后视网膜新生血管明显减少,而使用 HMGB1 激活 TLR4 能够增加病理性新生血管数量^[36]。TLR4 的激活能增加炎症因子的分泌,还能够调节 VEGF 的水平,进一步促进视网膜病理性新生血管的生成。细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)是 TLR/TRIF 通路的下游分子 STAT3 的抑制剂^[37]。在小鼠 OIR 研究中发现,SOCS3 在视网膜新生血管生成中表达升高,并起到调节血管生长因子及其下游信号通路活性,抑制病理性新生血管生成的作用^[38]。这也从侧面证实,TLRs 信号在 OIR 的病理性新生血管生成中有作用,并且通过抑制 TLRs 信号通路中的相关分子可能在治疗视网膜病理性新生血管中起到辅助性的治疗作用。

4 TLRs 在治疗炎症及新生血管性疾病中的启示

视网膜中 TLRs 的存在是把双刃剑。一方面,在抵御细菌及病毒等微生物的感染中,TLRs 的识别作用是必要的;另一方面,感染及缺氧等导致的 TLRs 过度激活,将会导致下游炎症因子及炎症细胞的浸润,造成视网膜组织的损伤,并导致视网膜新生血管的生成。研究发现,在细菌感染性的眼内炎中,分别敲除 TLR2 和 TLR4 基因的小鼠,能够更好地保存视网膜的结构和功能,减少炎症细胞浸润^[39-40]。视网膜下注射 TLR3 siRNA 在减轻自身免疫性葡萄膜炎的小鼠模型中的病理改变也有重要作用。但这些方式显然不可应用于临床治疗。研究发现,使用过氧化物酶体增生体激活受体 α 、促黑素激素等自身物质来抑制 TLRs 的表达,发现它们能够通过抑制 TLR4 信号的激活减轻 EIU 中的炎症反应^[41-42]。在视网膜缺血及新生血管性疾病中,抑制 TLR4 相关信号通路,对于减轻视网膜损伤也有一定意义。此外,抑制醛糖还原酶的活性也能够减少 TLR4 激活造成的小胶质细胞的聚积和活化^[43]。

5 结语

TLRs 在视网膜中是一类重要分子,它能够识别病原微生

物,促进视网膜小胶质细胞释放相关的炎性因子和趋化因子,募集较多的免疫细胞至感染和损伤处,协助小胶质细胞发挥免疫监视的作用。然而,TLRs 的过度激活将导致小胶质细胞的大量聚积,损害视网膜神经节细胞以及感光细胞,促进相关血管生长因子的分泌,造成视网膜病理性新生血管的生成。因此调节 TLRs 的及其下游相关分子的表达或活性,在治疗视网膜炎症及新生血管性疾病中将发挥重要的作用。

参考文献

- [1] Albin TA, Wang RC, Reiser B, et al. Microglial stability and repopulation in the retina [J]. *Brit J Ophthalmol*, 2005, 89 (7) : 901-903. DOI:10.1136/bjo.2004.060293.
- [2] Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* [J]. *Nature*, 1980, 287 (5785) : 795-801. DOI:10.1038/287795a0.
- [3] Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults [J]. *Cell*, 1996, 86 (9) : 973-983. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80172-5.
- [4] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (5) : 373-384. DOI:10.1038/ni.1863.
- [5] Celhar T, Magalhães R, Fairhurst AM. TLR7 and TLR9 in SLE; when sensing self goes wrong [J]. *Immunol Res*, 2012, 53 (1-3) : 58-77. DOI:10.1007/s12026-012-8270-1.
- [6] Ashwell KW, Hollander H, Streit W, et al. The appearance and distribution of microglia in the developing retina of the rat [J]. *Vis Neurosci*, 1989, 2 (5) : 437-448.
- [7] Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy [J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014 : 705783. DOI:10.1155/2014/705783.
- [8] Fischer F, Martin G, Agostini HT. Activation of retinal microglia rather than microglial cell density correlates with retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8 : 120. DOI:10.1186/1742-2094-8-120.
- [9] Joly S, Francke M, Ulbricht E, et al. Cooperative phagocytes: resident microglia and bone marrow immigrants remove dead photoreceptors in retinal lesions [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174 (6) : 2310-2323. DOI:10.2353/ajpath.2009.090023.
- [10] Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, et al. Pattern recognition receptors and central nervous system repair [J]. *Exp Neurol*, 2014, 258 : 5-16. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.01.001.
- [11] Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Science*, 2003, 300 (5625) : 1524-1525. DOI:10.1126/science.1085536.
- [12] Rosenbaum JT, Mcdevitt HO, Guss RB, et al. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease [J]. *Nature*, 1980, 286 (5773) : 611-613.
- [13] Khurana RN, Parikh JG, Saraswathy S, et al. Mitochondrial oxidative DNA damage in experimental autoimmune uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (8) : 3299-3304. DOI:10.1167/iovs.07-1607.
- [14] Kaneko Y, Rao NA. Mitochondrial oxidative stress initiates visual loss in sympathetic ophthalmia [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56 (3) : 191-197. DOI:10.1007/s10384-012-0132-9.
- [15] Ko MK, Saraswathy S, Parikh JG, et al. The role of TLR4 activation in photoreceptor mitochondrial oxidative stress [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (8) : 5824-5835. DOI:10.1167/iovs.10-6357.
- [16] Ren X, Zhou H, Li B, et al. Toll-like receptor 3 ligand polyinosinic: polycytidylic acid enhances autoimmune disease in a retinal autoimmunity model [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2011, 11 (6) : 769-773. DOI:10.1016/j.intimp.2011.01.019.
- [17] Kumar A, Singh CN, Glybina IV, et al. Toll-like receptor 2 ligand-induced protection against bacterial endophthalmitis [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201 (2) : 255-263. DOI:10.1086/649589.
- [18] Kochan T, Singla A, Tosi J, et al. Toll-like receptor 2 ligand pretreatment attenuates retinal microglial inflammatory response but enhances phagocytic activity toward *Staphylococcus aureus* [J]. *Infect Immun*, 2012, 80 (6) : 2076-2088. DOI:10.1128/IAI.00149-12.
- [19] Shamsuddin N, Kumar A. TLR2 Mediates the innate response of retinal Muller glia to *Staphylococcus aureus* [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (12) : 7089-7097. DOI:10.4049/jimmunol.1100565.
- [20] Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978, 17 (11) : 1031-1037. DOI:10.1016/0039-6257(79)90158-9.
- [21] Klettner A, Hamann T, Schlüter K, et al. Retinal pigment epithelium cells alter the pro-inflammatory response of retinal microglia to TLR-3 stimulation [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2014 : e621-629 [2015-11-10]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12472>; jsessionid=F573C3B4B671A64DE34BFDEC352FA10A.f01t01. DOI:10.1111/aos.12472.
- [22] Chinnery HR, Mclenachan S, Binz N, et al. TLR9 ligand CpG-ODN applied to the injured mouse cornea elicits retinal inflammation [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180 (1) : 209-220. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.09.041.
- [23] Li XQ, Wang J, Fang B, et al. Intrathecal antagonism of microglial TLR4 reduces inflammatory damage to blood-spinal cord barrier following ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Mol Brain*, 2014, 7 (1) : 28. DOI:10.1186/1756-6606-7-28.
- [24] Zhang C, Lam TT, Tso MO. Heterogeneous populations of microglia/macrophages in the retina and their activation after retinal ischemia and reperfusion injury [J]. *Exp Eye Res*, 2005, 81 (6) : 700-709. DOI:10.1016/j.exer.2005.04.008.
- [25] Dvorianchikova G, Santos ARC, Danek D, et al. The TIR-domain-containing adapter inducing interferon- β -dependent signaling cascade plays a crucial role in ischemia-reperfusion-induced retinal injury, whereas the contribution of the myeloid differentiation primary response 88-dependent signaling cascade is not as pivotal [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 40 (3) : 2502-2512. DOI:10.1111/ejn.12603.
- [26] Qi Y, Zhao M, Bai Y, et al. Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (9) : 5466-5475. DOI:10.1167/iovs.14-14380.
- [27] Wang J, Jiang S, Kwong JM, et al. Nuclear factor-kappaB p65 and upregulation of interleukin-6 in retinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Brain Res*, 2006, 1081 (1) : 211-218. DOI:10.1016/j.brainres.2006.01.077.
- [28] Halder SK, Matsunaga H, Ishii KJ, et al. Retinal cell type-specific prevention of ischemia-induced damages by LPS-TLR4 signaling through microglia [J]. *J Neurochem*, 2013, 126 (2) : 243-260. DOI:10.1111/jnc.12262.
- [29] El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2011 (17) : 1829-1838.
- [30] Vagaja NN, Binz N, Mclenachan S, et al. Influence of endotoxin-mediated retinal inflammation on phenotype of diabetic retinopathy in *Ins2* Akita mice [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (10) : 1343-1350. DOI:10.1136/bjophthalmol-2013-303201.
- [31] Wang H, Shi H, Zhang J, et al. Toll-like receptor 4 in bone marrow-derived cells contributes to the progression of diabetic retinopathy [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014 : 858763 [2015-10-22]. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/858763/>. DOI:10.1155/2014/858763.

[32] Kauffmann DJ, van Meurs JC, Mertens DA, et al. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, 35(3) : 900-906.

[33] Hong HK, Lee HJ, Ko JH, et al. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11(1) : 87. DOI:10.1186/1742-2094-11-87.

[34] Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, et al. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(13) : 8125-8139. DOI:10.1167/iov.13-12496.

[35] Sivakumar V, Foulds WS, Luu CD, et al. Retinal ganglion cell death is induced by microglia derived pro-inflammatory cytokines in the hypoxic neonatal retina[J]. J Pathol, 2011, 224(2) : 245-260. DOI:10.1002/path.2858.

[36] He C, Sun Y, Ren X, et al. Angiogenesis mediated by toll-like receptor 4 in ischemic neural tissue[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(2) : 330-338. DOI:10.1161/ATVBAHA.112.300679.

[37] Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(11) : 900-911. DOI:10.1038/nri1226.

[38] Stahl A, Joyal JS, Chen J, et al. SOCS3 is an endogenous inhibitor of pathologic angiogenesis[J]. Blood, 2012, 120(14) : 2925-2929. DOI:10.1182/blood-2012-04-422527.

[39] Novosad BD, Astley RA, Callegan MC. Role of Toll-like receptor (TLR) 2 in experimental *Bacillus cereus* endophthalmitis [J/OL]. PLoS One, 2011, 6(12) : e28619 [2015-10-06]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028619. DOI:10.1371/journal.pone.0028619.

[40] Hunt JJ, Astley R, Wheatley N, et al. TLR4 contributes to the host response to *Klebsiella* intraocular infection [J]. Curr Eye Res, 2014, 39(8) : 790-802. DOI:10.3109/02713683.2014.883412.

[41] Shen W, Gao Y, Lu B, et al. Negatively regulating TLR4/NF- κ B signaling via PPAR α in endotoxin-induced uveitis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(7) : 1109-1120. DOI:10.1016/j.bbdis.2014.03.015.

[42] Taylor AW. The immunomodulating neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) suppresses LPS-stimulated TLR4 with IRAK-M in macrophages [J]. J Neuroimmunol, 2005, 162(1-2) : 43-50. DOI:10.1016/j.jneuroim.2005.01.008.

[43] Chang KC, Ponder J, Labarbera DV, et al. Aldose reductase inhibition prevents endotoxin-induced inflammatory responses in retinal microglia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(5) : 2853-2861. DOI:10.1167/iov.13-13487.

(收稿日期:2015-11-15)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

眼科常用中英文缩略语名词解释

- | | |
|---|--|
| AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration) | mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin) |
| BCVA:最佳矫正视力(best corrected visual acuity) | MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium) |
| BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film) | NF:核转录因子(nuclear factor) |
| DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy) | OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography) |
| EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis) | PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma) |
| EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor) | PCR:聚合酶链反应(polymerase chain reaction) |
| ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay) | RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells) |
| ERG:视网膜电图(electroretinogram) | POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma) |
| FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography) | RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium) |
| FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor) | RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization) |
| GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein) | RP:视网膜色素上皮变性(retinitis pigmentosa) |
| IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ) | S I t:泪液分泌试验(Schirmer I test) |
| IL:白细胞介素(interleukin) | shRNA:小发夹RNA(short hairpin RNA) |
| IOL:人工晶状体(intraocular lens) | siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA) |
| IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein) | α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin) |
| LASIK:激光原位角膜磨镶术(laser assisted in-situ keratomi) | TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy) |
| ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography) | TGF- β :转化生长因子- β (transforming growth factor- β) |
| LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells) | TNF- α :肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α) |
| miRNA:微小RNA(microRNA) | UBM:超声生物显微镜检查(ultrasound biomicroscopy) |
| MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase) | VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor) |
| | VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential) |

(本刊编辑部)