

自噬在青光眼发生和发展中的作用

田净净 综述 贾志暘 樊芳 审校

河北省人民医院眼科, 石家庄 050000

通信作者: 樊芳, Email: fanfang2004@sina.com

【摘要】 青光眼是一组以视网膜神经节细胞进行性丧失、视神经萎缩、视野缺损为共同特征的疾病, 眼压升高及神经损伤的机制尚未完全明确。自噬是溶酶体对自身细胞质成分的吞噬、降解以及再利用的过程。自噬与青光眼的发生和发展有着密切联系, 相关研究涉及眼部组织对高眼压的应激反应、视盘重塑、免疫调节、异常蛋白清除以及瘢痕调控等诸多方面。本文回顾了自噬在青光眼发生和发展中作用的相关文献, 特别关注了自噬与小梁网、视网膜神经节细胞、剥脱综合征以及青光眼滤过性手术后瘢痕化的研究进展, 为今后进一步认识青光眼的发病机制奠定基础, 同时为今后青光眼的临床诊治提供新的思路。

【关键词】 自噬; 青光眼; 小梁网细胞; 视网膜神经节细胞; 瘢痕化

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81700835)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200326-00213

Role of autophagy in the occurrence and development of glaucoma

Tian Jingjing, Jia Zhiyang, Fan Fang

Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Fan Fang, Email: fanfang2004@sina.com

【Abstract】 Glaucoma is a chronic neurodegenerative disease of the optic nerve accompanied by apoptosis of the retinal ganglion cells, atrophy and depression of the optic nerve, and visual field loss. However, the mechanism of high intraocular pressure and glaucomatous optic neuropathy has not yet been elucidated. Autophagy is a lysosomal degradative process, which eliminates bulk cytoplasmic constituents. In recent years, a large number of studies have shown autophagy to be closely related to the occurrence and development of glaucoma. These studies examined the stress response of ocular tissues to high intraocular pressure, optic nerve protection, optic disc remodeling, immune regulation, abnormal protein removal and scar regulation. This article summarizes the relationship between autophagy and glaucoma, and pays special attention to the progress of research concerning autophagy in the trabecular meshwork, retinal ganglion cells, exfoliation syndrome, and scarring after glaucoma filtering surgery. It will lay a foundation for a deeper understanding of glaucoma pathogenesis and provide a new idea for diagnosing and treating glaucoma in the future.

【Key words】 Autophagy; Glaucoma; Trabecular meshwork cells; Retinal ganglion cells; Scarring

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700835)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200326-00213

青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病, 严重影响着人类的视觉健康, 预计在 2040 年全球青光眼患病人数将增至 1.12 亿^[1]。目前, 青光眼具体的发病及进展机制仍然不是完全明确。自噬是细胞在应激状态下通过溶酶体降解利用自身细胞质蛋白或衰老的细胞器, 以维持细胞内正常生理活动及稳态的一种代谢过程^[2]。细胞可以通过自噬作用参与调控一系列重要的活动, 如凋亡、炎症反应、适应性免疫等。研究表明, 自噬在自身免疫性疾病、癌症、心血管疾病、神经系统疾病等全身疾病的发生和发展中起着重要的调控作用, 有望成为重要的治疗靶点^[3-4]。自噬在青光眼发病及诊疗过程中的作用也受到越来越

越多的重视, 主要涉及机体对高眼压的应激、视神经保护、视盘重塑、免疫调节、异常蛋白清除以及瘢痕调控等诸多方面的研究^[5]。本文就自噬在青光眼发生和发展中的作用进行综述。

1 自噬的生物学功能

自噬是溶酶体降解并利用细胞内物质成分的过程, 通过降解细胞内损伤及老化的细胞器及多余蛋白质, 从而维持细胞自身最佳状态的途径^[6-7]。细胞在缺氧、饥饿、高温、创伤等应激条件下可以通过上调自噬水平来降解细胞的有害成分, 从而维持自身的稳态, 是细胞生长过程中的一种重要的代谢机制。自

噬主要有大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬 3 种形式^[8]。本文中提到的自噬是指大自噬。自噬的过程主要包括 5 个步骤:(1)吞噬泡的形成;(2)吞噬泡的延长过程;(3)自噬体的形成;(4)自噬溶酶体的形成;(5)自噬溶酶体的降解^[9]。

2 自噬的作用机制

Takeshige 等^[10]最先在酵母细胞中发现自噬,并且在实验室条件下成功建立了模型,从具有自噬作用的变异株酵母细胞中成功的筛选出自噬相关基因 (autophagy-associated gene, ATG),从而开创了自噬的分子生物学研究的新篇章。

自噬的发生需要多种自噬相关蛋白的参与,首先需要自噬启动蛋白 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1) 与 ATG13、FIP200 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200KD) 结合形成复合物来接收缺氧、饥饿等信号来诱导自噬的发生,而后 ATG-7 活化介导的 ATG12-ATG5-ATG16 泛素连接系统使自噬体膜延长,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein1 light chain 3, MAP1 LC3) 封存自噬体膜后与溶酶体结合,形成成熟的自噬体发挥作用^[11]。LC3-I 与磷酸酰乙醇胺结合转变为 LC3-II,目前认为 LC3-I 向 LC3-II 转化是自噬活化的标志,故 LC3-II/LC3-I 的比值可用来反映自噬水平的高低^[12]。Beclin1 作为自噬起始的活化剂,可以与自噬相关蛋白结合以促进自噬的发生^[13]。同时当 ATG3、ATG5、ATG7、Beclin1 等自噬相关基因下降后,细胞会出现自噬功能障碍。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是哺乳动物中氨基酸与 ATP 的感受器,在自噬过程中发挥着门控作用,是自噬体形成及成熟的关键,当 mTOR 处于活化状态时主要通过抑制 ULK1 复合物来抑制自噬的启动,从而抑制自噬的发生^[14]。

3 自噬与青光眼的研究

3.1 自噬与小梁网

小梁网是房水流出的主要通路,除了维持正常眼压外,还需要为前房无血管区结构提供营养。因此小梁网形态及功能的改变会进一步影响房水的外流,从而导致眼压的升高。由于小梁网细胞持续暴露于高水平的氧自由基环境中,导致溶酶体内非降解物质的堆积,从而需要更高的自噬通量来消除自身受损的蛋白质和细胞器。自噬下降是进行性小梁网功能障碍的一种表现,最终会导致小梁网细胞功能减退和青光眼的发生及进展^[15]。Porter 等^[16]研究发现慢性持续的高氧刺激可以降低猪小梁网细胞的自噬活性,进而导致小梁网细胞功能的障碍;该团队进一步比较青光眼患者眼球和年龄相匹配的正常眼供体眼球中分离出来的小梁网细胞发现,青光眼患者的小梁网细胞 LC3-II 水平显著降低,溶酶体蛋白降解减少,同时出现 mTOR 自噬抑制途径激活,即使小梁网细胞暴露在高水平的氧自由基的环境刺激下也未能激活自噬。进一步研究证实,青光眼患者的小梁网细胞自噬功能失调可能是青光眼发病的一个重要作用机制。有证据表明,在细胞水平上,机械应力可以导致细胞形态的变化,从而影响细胞的各种特性,如运动性、刚

性、收缩以及细胞排列。连续暴露于机械应力的细胞易出现拉伸诱导的损伤,而自噬作用可能参与调控这一过程^[17]。Hirt 等^[18]在一种急性持续性高眼压的实验模型中发现,在机械应力作用 30 min 后即可观察到小梁网细胞中 LC3-II 的水平显著升高,并且在电子显微镜下观察到了机械应力作用的细胞中存在自噬结构,证实自噬可能是作为小梁网细胞应对机械应力而快速启动的初始反应。因此在高眼压的状态下,自噬作用是维持眼球内稳态的重要机制。自噬作用可以提高小梁网细胞对长期拉伸作用的适应性^[19-20]。研究发现在原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 进展过程中存在持续性的慢性氧化应激,同时伴随着小梁网细胞中碱化的溶酶体出现,表明小梁网细胞的自噬通量减少,出现自噬功能障碍,最终导致小梁网细胞功能的衰退,这可能是疾病进展的重要原因^[15]。小梁网细胞中的氧化应激可能参与青光眼的自噬功能失调。自噬的失调能够对小梁网的组织结构及功能造成不利的影响。同时高眼压引起的机械应力可能是导致小梁网细胞功能进一步老化的一个重要因素,并可能是高眼压和 POAG 的发病机制之一^[16]。

3.2 自噬与视网膜神经节细胞

青光眼是一种进行性视神经退行性疾病,最终导致视神经和视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的功能失调,而自噬活动也参与调控了 RGCs 的功能。Deng 等^[21]建立恒河猴慢性高眼压模型,发现了 RGCs 内自噬泡聚集,以及 RGC 层和内丛状层的溶酶体相关膜蛋白 1、LC3-II/LC3-I 以及 Beclin-1 水平明显上升。Park 等^[22]建立 SD 大鼠慢性青光眼模型,在眼压升高后 8 周发现 RGCs 中 LC3-II/LC3-I 以及 Beclin-1 水平显著升高。以上研究结果提示,慢性青光眼的 RGCs 凋亡可能与自噬的激活关系密切。Rodriguez-Muela 等^[23]在视神经横断术的小鼠模型建立后 5 d 发现自噬被激活,ATG5 水平上调,进而提高了 RGC 的存活率,减少 RGC 的凋亡。自噬对 RGCs 细胞的凋亡是正向还是负向调控仍需要进一步研究证实。而一些针对调控视神经功能药物作用机制的研究可以进一步从侧面证实自噬对 RGCs 的调控作用。Huang 等^[24]用大鼠建立慢性青光眼模型,研究发现经过乙胺丁醇处理的 RGC-5 细胞死亡水平以及胞浆空泡数呈剂量和时间依赖性增加,同时发现 RGCs 暴露于乙胺丁醇会诱导自噬体的增多,这一自噬通路是通过蛋白激酶 C1 依赖途径介导,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以导致 RGCs 凋亡。RGCs 自噬失调可能在视神经病变发生过程中起到至关重要的作用。Lee 等^[25]从 3~4 日龄的新生鼠体内采集 RGCs,并暴露在香烟烟雾提取物 (cigarette smoke extract, CSE) 中,结果显示当 RGCs 暴露于 CSE 中 2 h 时细胞存活率呈 CSE 剂量依赖性降低,同时观察到暴露于 CSE 时 LC3-II 的水平显著升高。这项研究证实,视神经损伤后 RGCs 的自噬水平可能被激活。胃饥饿素是一种由 28 个氨基酸组成的新的内源性脑肽。Zhu 等^[26]通过建立大鼠高眼压模型研究胃饥饿素对视神经节神经元自噬的抑制作用,结果显示眼压的升高导致 RGCs 中胃饥饿素和生长激素释放剂受体-1a 亚型表达显著增加;胃饥饿素的腹腔内注射使 RGCs

的存活率显著上升;同时抑制了 LC3-II/LC-I 的变化以及 caspase3 的降解产物,并减少了在高血压模型视网膜上调亡细胞的数量。这项研究表明胃饥饿素可以通过抑制 RGCs 的自噬水平来提供视神经保护作用。该实验间接证实慢性青光眼的 RGCs 凋亡可能与自噬的激活有着密切的关系。Li 等^[27]用 SD 大鼠注射 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic Acid, NMDA) 建立青光眼模型并对其进行视觉行为测试,结果提示注射 NMDA 损伤了大鼠的视觉功能,并发现随着 NMDA 浓度的增加,RGCs 的存活率下降,而自噬相关蛋白 LC3-II/I、Beclin-1、PTEN (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten) 以及 caspase3 水平的表达则呈现升高的趋势,这表明 RGCs 的自噬导致了视网膜神经细胞层神经元的丢失。Ma 等^[28]应用 H₂O₂ 处理细胞模拟氧化应激损伤,从而建立自噬模型,研究发现 H₂O₂ 处理后细胞存活率下降,轴突标记蛋白 43 (growth associated protein-43, GAP43) 的表达呈现 H₂O₂ 剂量依赖性减少,而应用利拉鲁肽预处理细胞则可以显著改善细胞的存活率,同时可以逆转 H₂O₂ 诱导的 GAP43 的表达减少;进一步的研究显示 H₂O₂ 处理后 LC3-II/I、Beclin-1 表达上调,P62 降解明显增加,然而利拉鲁肽可以逆转这些变化,提示利拉鲁肽可以抑制 H₂O₂ 诱导自噬过程从而保护 RGC-5 细胞。虽然自噬参与 RGCs 凋亡已得到证实,但它在轴突变性中的保护作用尚未被完全阐明,仍有待进一步探索。

3.3 自噬与剥脱综合征

剥脱综合征 (exfoliation syndrome, XFS) 是一种年龄相关性疾病,其特征是在眼部和眼外组织中发生灰白色碎屑物沉积,如皮肤、眼外肌、心脏、肺脏、肝脏、肾脏和脑膜等。XFS 患者常继发性开角型青光眼,临床上称之为剥脱综合征性青光眼^[29-30]。大量的证据表明,氧化应激、缺血、缺氧和炎症过程等应激状态是诱发 XFS 病理组织纤维化的主要机制。最近研究发现,XFS 患者的 Tenon 囊成纤维细胞 (human Tenon fibroblasts, HTFs) 自噬功能严重受损^[31-32]。由于自噬是维持细胞稳态的重要机制,并广泛牵涉在许多疾病的重要途径,其失调可能促进 XFS 异常基质蛋白的积累。Want 等^[31]对比了从 XFS 患者和 POAG 患者的滤过性手术中取出的 HTFs,结果表明 XFS-HTFs 比 POAG-HTFs 增生速度慢 42%,并且发现在饥饿诱导状态下,XFS-HTFs 的内涵体和溶酶体重新定位到核周区域存在明显缺陷。相应地,XFS-HTFs 自噬体标志物 LC3-II 显著增加,并且通过 Cyto-ID 染料测量的自噬通量率在 XFS-HTFs 中比在 POAG-HTFs 中低 53%,证实自噬的清除率明显降低。此项研究首次提出了 XFS 病理可能与自噬功能障碍之间存在联系。同时,Wolosin 等^[32]也尝试了对来自 XFS 和 POAG 患者的 HTFs 进行全面的比较研究,发现在同样的培养条件下,XFS 和 POAG 的 HTFs 显示出了在总体形态上的差异;电子显微镜下可见,XFS 患者细胞中充满了在 POAG 患者细胞中看不到的大型液泡结构;同时,在 POAG 中,绝大多数的细胞器重新定位到核周区域,相比之下,在 XFS 中大部分的细胞器仍然分散在周围的细胞质中;同时还发现,在含血清培养中,LC3-I 和 LC3-II 的蛋白质表达在 XFS 和 POAG 之间差异无统计学意义;

但在饥饿诱导后,发现 XFS 中的 LC3 显著增多。这些数据反映了一些可能存在的干扰自噬功能的因素,进一步指出了 XFS 病理机制与自噬功能障碍之间的关系,并为进一步研究 XFS 患者的 HTFs 的自噬功能障碍提供了线索。Bernstein 等^[33]为了验证细胞通过自噬途径来降解赖氨酰氧化酶-1 (lysyl oxidase-like 1, LOXL1) 的聚集物,将 XFS 和 POAG 的 HTFs 用 Bafilomycin A1 (BafA) 和自噬抑制因子 1 (Spautin-1) 处理。BafA 是一种溶酶体 V-ATPase 抑制剂,它可以阻止自噬溶酶体的融合和降解^[34]。Spautin-1 抑制了自噬起始活化剂 Beclin-1 的活性^[35]。Bernstein 等^[33]通过使用这些抑制剂来降低自噬通量,结果表明与没有使用抑制剂的 XFS-HTFs 相比,用 BafA 和 Spautin-1 处理的 XFS-HTFs 导致 LOXL1 蛋白表达增加;与没有使用抑制剂的 POAG 相比,用 BafA 和 Spautin-1 处理的 POAG-HTFs 导致 LOXL1 蛋白表达减少,从而发现只有在 XFS-HTFs 的自噬通路被抑制时 LOXL1 总量的才增加。这一观察结果间接表明自噬参与 LOXL1 的降解,而 LOXL1 是目前研究的一种与剥脱综合症发病机制相关的重要蛋白质,进一步证实自噬参与 XFS 的病理过程。了解这种自噬功能障碍的具体机制并寻找减少自噬功能障碍的方法可能有助于开发治疗剥脱综合征性青光眼的方法。

3.4 自噬与术后瘢痕化的研究

目前滤过性手术后滤过道瘢痕形成是手术失败的重要原因,大量的学者致力于研究调控术后瘢痕形成的机制。最近的研究证实,细胞的自噬作用在调控瘢痕形成的过程中发挥着重要作用。成纤维细胞活化后通过自噬作用维持细胞的增生及活化能力从而加速了瘢痕的形成;同时如果细胞的自噬功能缺陷会导致胶原蛋白的大量沉积,促进瘢痕的形成^[36-37],因此自噬功能障碍与瘢痕化的发生密切相关。吕雷等^[38]通过饥饿处理增生性瘢痕成纤维细胞来诱导细胞自噬模型,饥饿诱导后 2 h,在荧光显微镜和电子显微镜下观察到成纤维细胞中出现自噬囊泡,因此饥饿诱导的自噬可能与增生性瘢痕的形成有关。徐心雨等^[39]观察羟喜树碱对 HTFs 自噬的诱导作用,结果表明 4.0 mg/L 羟喜树碱可以诱导 HTFs 发生自噬,羟喜树碱处理 HTFs 后 miR-216b 水平显著降低,并证实了 miR-216b 的靶基因是 Beclin-1,发现 Beclin-1 水平下调后羟喜树碱诱导的 HTFs 自噬及凋亡水平均显著下降,同时观察到羟喜树碱对细胞活力的抑制也显著下降。该研究表明,羟喜树碱诱导的自噬可能是抑制 HTFs 增生的重要机制。范舒欣等^[40]采用组织块培养法培养 HTFs,首先采用慢病毒转染方式获得稳定 PERK 敲除的 HTFs 细胞系,荧光显微镜检测发现,羟喜树碱处理组中自噬小体的绿色荧光强于对照组;Western blot 法结果显示 PERK 敲除+0.1 g/L 羟喜树碱处理组 Beclin-1、ATG-5 和 LC-3 的表达较对照+0.1 g/L 羟喜树碱组明显降低,在细胞荧光自噬小体的检测中也得到了同样的结果。该研究结果表明,羟喜树碱可能是通过 PERK 途径引起 HTFs 自噬的增加。Zhang 等^[41]研究证实罗格列酮通过 beclin1/VPS34 通路增强转化生长因子-β₁ 诱导的 HTFs 自噬,并通过增强自噬调控 HTFs 的增生活化。这些研究均证实自噬可能参与调控术后瘢痕的形成,但是其具体的调

控机制仍需进一步研究。

4 展望

尽管自噬与小梁网细胞功能、RGCs 凋亡、XFS 的病理过程以及术后瘢痕化的调控等诸多方面有着密切的关联,但是自噬与青光眼的关系仍然需要进一步的研究。自噬是如何被诱导的,又是通过什么途径对青光眼发病过程中的各个环节进行调控的仍然需要进一步探讨。同时由于目前自噬与青光眼的相关研究多集中在小梁网及 RGCs 方面,针对自噬与青光眼滤过术后瘢痕形成的研究较少,其参与调控术后瘢痕形成的具体机制仍然在探索中,而自噬是否可以作为一种新的调控靶位提高手术的成功率仍需进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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 [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11) : 2081 - 2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [2] 王懿峥,陈扬,俞立.自噬的前世今生[J].*中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34 (3) : 229 - 239. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmbm.2018.03.01.
Wang YZ, Chen Y, Yu L. The discovery and research of autophagy [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2018, 34 (3) : 229 - 239. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmbm.2018.03.01.
- [3] 杨文艺,胡镜宙.干扰素和自噬在肿瘤免疫微环境中的研究进展[J].*医学研究生学报*, 2017, 30 (3) : 319 - 323. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.03.021.
Yang WY, Hu JZ. Advances in relationships among autophagy, interferons and tumor immunity microenvironment [J]. *J Med Postgra*, 2017, 30 (3) : 319 - 323. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.03.021.
- [4] 陶业珍,李建华,刘亚坤,等.细胞自噬在骨形成蛋白 4 促大鼠 H9 C2 心肌细胞肥大中的作用及机制[J].*医学研究生学报*, 2016, 29 (7) : 718 - 722. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.07.010.
Tao YZ, Li JH, Liu YK, et al. Role of autophagy in the motivation of rat myocardial hypertrophy in H9C2 cells induced by bone morpho-genetic protein 4 and its mechanism [J]. *J Med Postgra*, 2016, 29 (7) : 718 - 722. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.07.010.
- [5] 许毓鹏,许迅.自噬与青光眼视神经病变相关性研究进展[J].*中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (3) : 284 - 288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.020.
Xu YM, Xu X. Current researches in correlation between autophagy and glaucomatous optic neuropathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (3) : 284 - 288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.020.
- [6] Chen N, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584 (7) : 1427 - 1435. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.034.
- [7] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147 (4) : 728 - 741. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
- [8] Sridhar S, Bothol Y, Macian F, et al. Autophagy and disease: always two sides to a problem [J]. *J Pathol*, 2012, 226 (2) : 255 - 273. DOI: 10.1002/path.3025.
- [9] Feng Y, He D, Yao Z, et al. The machinery of macroautophagy [J]. *Cell Res*, 2014, 24 (1) : 24 - 41. DOI: 10.1038/cr.2013.168.
- [10] Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119 (2) : 301 - 311. DOI: 10.1083/jcb.119.2.301.
- [11] 刘滨,郭大东,孙园园,等.自噬调控眼部疾病进程的研究进展[J].*眼科新进展*, 2017, 37 (8) : 797 - 800. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0202.
Liu B, Guo DD, Sun YY, et al. Recent advances in regulation of autophagy in ocular diseases [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37 (8) : 797 - 800. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0202.
- [12] Barth S, Glick D, Macleod KF. Autophagy: assays and artifacts [J]. *J Pathol*, 2010, 221 (2) : 117 - 124. DOI: 10.1002/path.2694.
- [13] Itakura E, Kishi C, Inoue K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19 (12) : 5360 - 5372. DOI: 10.1091/mbc.e08-01-0080.
- [14] Jung CH, Jun CB, Ro SH, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (7) : 1992 - 2003. DOI: 10.1091/mbc.e08-12-1249.
- [15] Porter K, Nallathambi J, Lin Y, et al. Lysosomal basification and decreased autophagic flux in oxidatively stressed trabecular meshwork cells: implications for glaucoma pathogenesis [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (4) : 581 - 594. DOI: 10.4161/auto.23568.
- [16] Porter K, Hirt J, Stamer WD, et al. Autophagic dysregulation in glaucomatous trabecular meshwork cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (3) : 379 - 385. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.11.021.
- [17] Porter KM, Jeyabalan N, Liton PB. MTOR-independent induction of autophagy in trabecular meshwork cells subjected to biaxial stretch [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (6) : 1054 - 1062. DOI: 10.1016/j.bbamer.2014.02.010.
- [18] Hirt J, Liton PB. Autophagy and mechanotransduction in outflow pathway cells [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 158 : 146 - 153. DOI: 10.1016/j.exer.2016.06.021.
- [19] King JS. Mechanical stress meets autophagy: potential implications for physiology and pathology [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18 (10) : 583 - 588. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.08.002.
- [20] Lien SC, Chang SF, Lee PL, et al. Mechanical regulation of cancer cell apoptosis and autophagy: roles of bone morphogenetic protein receptor, Smad1/5, and p38 MAPK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (12) : 3124 - 3133. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.08.023.
- [21] Deng S, Wang M, Yan Z, et al. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma model [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e77100 [2019-01-19]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797129/. DOI: 10.1371/journal.pone.0077100.
- [22] Park HY, Kim JH, Park CK. Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2012, 3 : e290 [2019-01-23]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358006/. DOI: 10.1038/cddis.2012.26.
- [23] Rodríguez-Muela N, Germain F, Mariño G, et al. Autophagy promotes survival of retinal ganglion cells after optic nerve axotomy in mice [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19 (1) : 162 - 169. DOI: 10.1038/cdd.2011.88.
- [24] Huang SP, Chien JY, Tsai RK. Ethambutol induces impaired autophagic flux and apoptosis in the rat retina [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8 (8) : 977 - 987. DOI: 10.1242/dmm.019737.
- [25] Lee K, Hong S, Seong GJ, et al. Cigarette smoke extract causes injury in primary retinal ganglion cells via apoptosis and autophagy [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41 (10) : 1367 - 1372. DOI: 10.3109/02713683.2015.1119856.
- [26] Zhu K, Zhang ML, Liu ST, et al. Ghrelin attenuates retinal neuronal autophagy and apoptosis in an experimental rat glaucoma model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (14) : 6113 - 6122. DOI: 10.1167/iovs.17-22465.
- [27] Li R, Jin Y, Li Q, et al. MiR-93-5p targeting PTEN regulates the NMDA-induced autophagy of retinal ganglion cells via AKT/mTOR pathway in glaucoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100 : 1 - 7. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.044.
- [28] Ma X, Lin W, Lin Z, et al. Liraglutide alleviates H₂O₂-induced retinal ganglion cells injury by inhibiting autophagy through mitochondrial pathways [J]. *Peptides*, 2017, 92 : 1 - 8. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.04.008.

- [29] Schlötzer-Schrehardt U. Molecular biology of exfoliation syndrome[J]. J Glaucoma, 2018, 27 Suppl 1 : S32 - S37. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000903.
- [30] Ritch R. Ocular findings in exfoliation syndrome [J]. J Glaucoma, 2018, 27 Suppl 1 : S67-S71. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000986.
- [31] Want A, Gillespie SR, Wang Z, et al. Autophagy and mitochondrial dysfunction in tenon fibroblasts from exfoliation glaucoma patients [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(7) : e0157404[2019-02-04]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938507/. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0157404.
- [32] Wolosin JM, Ritch R, Bernstein AM. Is autophagy dysfunction a key to exfoliation glaucoma? [J]. J Glaucoma, 2018, 27(3) : 197-201. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000606.
- [33] Bernstein AM, Ritch R, Wolosin JM. Exfoliation syndrome: a disease of autophagy and LOXL1 proteopathy[J]. J Glaucoma, 2018, 27 Suppl 1 : S44-S53. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000919.
- [34] Mauvezin C, Neufeld TP. Bafilomycin A1 disrupts autophagic flux by inhibiting both V-ATPase-dependent acidification and Ca-P60A/SERCA-dependent autophagosome-lysosome fusion [J]. Autophagy, 2015, 11(8) : 1437-1438. DOI: 10. 1080/15548627. 2015. 1066957.
- [35] Liu J, Xia H, Kim M, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13[J]. Cell, 2011, 147(1) : 223-234. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 08. 037.
- [36] Deretic V, Jiang S, Dupont N. Autophagy intersections with conventional and unconventional secretion in tissue development, remodeling and inflammation[J]. Trends Cell Biol, 2012, 22(8) : 397-406. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2012. 04. 008.
- [37] Bruns C, McCaffery JM, Curwin AJ, et al. Biogenesis of a novel compartment for autophagosome-mediated unconventional protein secretion[J]. J Cell Biol, 2011, 195(6) : 979-992. DOI: 10. 1083/jcb. 201106098.
- [38] 吕雷, 林康, 高伟阳, 等. 饥饿诱导增生性瘢痕成纤维细胞自噬发生[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2) : 330-333. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2013. 02. 025.
- LÜ L, Lin K, Gao WY, et al. Starvation induces autophagy of hypertrophic scar fibroblasts [J]. Chin J Pathophysiol, 2013, 29(2) : 330-333. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2013. 02. 025.
- [39] 徐心雨, 童俊, 范舒欣, 等. 羟喜树碱对体外培养的人 Tenon 囊成纤维细胞自噬的诱导作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(3) : 196-200. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 03. 002.
- Xu XY, Tong J, Fan SX, et al. Inducing effect of hydroxycamptothecin on autophagy of human Tenon capsule fibroblasts *in vitro* [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(3) : 196-200. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 03. 002.
- [40] 范舒欣, 傅煜轩, 袁志兰. 羟喜树碱通过蛋白激酶 R 样内质网激酶途径促进人 Tenon 囊成纤维细胞自噬作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(3) : 201-206. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 03. 003.
- Fan SX, Fu YX, Yuan ZL. Enhancement of hydroxycamptothecin to human Tenon capsule fibroblasts autophagy via PERK pathway [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(3) : 201-206. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 03. 003.
- [41] Zhang F, Liu K, Cao M, et al. Rosiglitazone treatment prevents postoperative fibrosis in a rabbit model of glaucoma filtration surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(7) : 2743-2752. DOI: 10. 1167/iovs. 18-26526.

(收稿日期: 2019-10-20 修回日期: 2020-03-08)

(本文编辑: 刘艳)

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式摘要,包括目的(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文题(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: xiaohui@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)