

Müller 细胞在糖尿病黄斑水肿中的作用及机制

朱少进 综述 方严 审校

安徽理工大学第一附属医院 淮南市第一人民医院 安徽理工大学 232001

通信作者:方严,Email:hmfy@sohu.com

【摘要】 Müller 细胞作为视网膜中一种特殊的放射状胶质细胞,贯穿整个视网膜,与视网膜中的神经元、微血管和突起相接触,对视网膜的结构和功能具有重要的保护作用。糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者主要的眼部并发症,在 DR 的进展中,糖尿病黄斑水肿(DME)是患者视力下降的主要原因。在 DME 的发生中,Müller 细胞的形态和结构发生变化、胞体肿胀、空泡化程度加深、细胞凋亡增多以及细胞因子分泌异常等,对血-视网膜屏障(BRB)具有破坏作用,不仅增加了 BRB 的通透性,还加速了视网膜下液体的渗出。此外,Müller 细胞也可使 K^+ 和水的转运调节发生紊乱,阻碍视网膜下间隙的液体吸收,进一步促进 DME 发生。但在 DR 早期,Müller 细胞分泌的神经营养因子可为视网膜提供保护,减轻视网膜水肿,保护视网膜神经节细胞,提示 Müller 细胞可作为 DME 治疗的靶点。因此探讨 Müller 细胞在 DME 形成中的作用与机制,可为 DME 的治疗提供新策略。本文就 Müller 细胞在 DME 中的作用机制和在 DME 进展中的保护作用进行综述。

【关键词】 Müller 细胞;糖尿病黄斑水肿;细胞凋亡;血管内皮生长因子

基金项目: 安徽理工大学研究生创新基金项目(2019CX2071);淮南市指导性科技计划项目(2020B026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200226-00111

Role and mechanism of Müller cells in diabetic macular edema

Zhu Shaojin, Fang Yan

The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan First People's Hospital, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China

Corresponding author: Fang Yan, Email: hmfy@sohu.com

【Abstract】 Müller cells, as the special radial glial cells in the retina, span the entire retina, contact with neurons, microvessels and processes in the retina and play a significant role in protecting retinal structure and function. Diabetic retinopathy (DR) is a major ocular complication of diabetic patients. In the progression of DR, diabetic macular edema (DME) is the main cause of vision loss. During the occurrence of DME, the morphological and structural changes of Müller cells including severer swelling and vacuolation of cell bodies, increased apoptosis, and abnormal secretion of cytokines, etc. damage the blood-retinal barrier (BRB), increase the permeability of BRB and accelerate the exudation of subretinal fluid. In addition, Müller cells can disrupt the regulation of K^+ and water transportation, obstruct the fluid absorption in the subretinal space and promote the formation of DME. However, in the early stage of DR, neurotrophic factors secreted by Müller cells can protect the retina by alleviating retinal edema and protecting optic ganglion cells, suggesting that Müller cells can be used as targets for DME treatment. Therefore, new strategies can be provided by fully exploring the role and mechanism of Müller cells in the formation of DME. In this paper, the mechanism of Müller cells in DME and its protective role in the progression of DME were reviewed.

【Key words】 Müller cells; Diabetic macular edema; Apoptosis; Vascular endothelial growth factor

Fund program: Graduate Innovation Fund Project of Anhui University of Science and Technology (2019CX2071); Guiding Science and Technology Plan Project of Huainan (2020B026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200226-00111

目前,全球大概有 4.15 亿人患有糖尿病,预计到 2040 年患者人数将达到 6.42 亿人,据统计,约有 35% 的糖尿病患者会发生糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),常表现为视

力逐渐受损^[1-2]。糖尿病致盲的主要原因是糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),其在糖尿病人群中的患病率约为 6.8%^[3],可发生于 DR 的任何阶段。DME 的形成机制比较

复杂,主要包括 2 个方面:(1)在病理条件下,血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)被破坏,视网膜内液体渗漏;(2)液体吸收机制受损,液体的产生与吸收机制紊乱,导致视网膜下液体产生,聚集在黄斑中心处而形成 DME^[4-5]。Müller 细胞作为视网膜中主要的大型胶质细胞,横跨视网膜,与视网膜中的神经元、微血管和突起相接触,在维持视网膜的结构与功能方面扮演重要角色。为了深入认识 Müller 细胞参与 DR 的发生途径,本文就 Müller 细胞在 DME 中的作用机制进行综述,以期治疗 DME 提供新策略。

1 Müller 细胞

Müller 细胞贯穿视网膜各层,胞体主要位于内核层,两端的突起从玻璃体表面的内界膜穿越至外界膜,包绕着各类视网膜神经元,并与视网膜中的微血管建立了重要联系^[6]。视网膜特异性的“神经-血管耦连”机制与 Müller 细胞、血管和神经元紧密关联,同时这种“代谢共生”的关系对维持视网膜的稳定性十分重要^[7]。作为视网膜的支架, Müller 细胞参与视网膜的发育和形成,并对其完整性具有支持作用;此外,在生理条件下, Müller 细胞可以通过多种途径参与信号转导、信息传递、调节视网膜内离子和水等物质动态平衡,通过代谢为神经元提供必要的营养支持,通过分泌各类生长因子和炎性因子来维持 BRB 的稳定性^[8]。任何干扰视网膜稳态的因素都会影响 Müller 细胞的正常功能,进而影响整个视网膜功能。在 DR 发生和发展过程中, Müller 细胞由于长期处于低氧高糖的环境下,其结构与功能均有所改变,反应性胶质增生、细胞肿胀、凋亡、水及电解质调节紊乱和 BRB 通透性增加等,均可促使黄斑中心凹和周围间隙液体积聚,从而导致视网膜水肿和黄斑水肿。

2 Müller 细胞在 DME 中的变化及作用

2.1 Müller 细胞形态结构的变化

Müller 细胞由细胞核、胞体和内外侧突起组成,胞体突起由内向外发出,垂直高度与视网膜厚度接近,细胞核位于内核层,染色观察为椭圆形或多角形,核周胞质比较少^[9-10]。在 DR 早期,视网膜神经纤维层、神经节细胞层和内丛状层中 Müller 细胞的形态结构发生变化,胞体肿胀,空泡化程度加深,细胞器减少,细胞凋亡增多。目前大多数研究认为黄斑水肿形成的主要机制是细胞外液的积聚,但有迹象表明囊样黄斑水肿与 Müller 细胞肿胀和凋亡相关^[11-12]。荧光素眼底血管造影检查结果显示,部分 DME 患者的血管并未出现明显渗漏,这说明有些 DME 可能是 Müller 细胞肿胀引起。为了进一步探讨 Müller 细胞在 DR 过程中的改变,过贵元等^[13]对诱导的高糖缺氧条件下糖尿病大鼠视网膜组织的观察中发现,在培养的第 8 周, Müller 细胞的胞体开始膨胀,线粒体肿大、嵴溶解,随着 DR 病程的延长,其空泡化程度越明显;在第 24 周时,细胞核向外迁移到内核层最外侧,胞体水肿加深, Müller 细胞这些改变为临床中囊样黄斑水肿的形成提供了参考依据。Fehér 等^[14]通过对 38 例人视网膜组织观察,其中 28 例来自糖尿病患者,10 例来自非糖尿病患者,认为随着糖尿病发展, Müller 细胞逐渐转

化为分化程度较差的神经胶质细胞,细胞的形态结构也逐渐出现上述改变。王心蕊等^[15]发现兔视网膜 Müller 细胞在高糖状态下细胞核缩小,粗面内质网高度扩张呈空泡状,染色质增多、凝结和边聚,细胞表面微绒毛减少变钝。这些细胞显微结构的改变可以诱导视网膜微血管异常,从而诱发 DME 的形成。这些研究表明 Müller 细胞长期在高糖缺氧环境因素的影响下,其形态结构发生异常,细胞出现水肿甚至凋亡,这是 DME 形成的重要因素,囊样黄斑水肿是特征类型表现。这种改变可能是 DR 发生功能性变化的基础,与糖尿病病程及血糖浓度等因素密切相关。

2.2 Müller 细胞引起的 BRB 功能异常

Müller 细胞不仅可以释放细胞因子和调节水及电解质的转运,还能参与 BRB 的形成。一旦 BRB 形成异常,将会引起 DME 的形成。紧密连接和视网膜的内外 2 层屏障是维持 BRB 稳定的重要因素,若血管内皮细胞或紧密连接受到各类因素的损伤,将会通过破坏内外层屏障影响 BRB 的正常结构与功能,增加其通透性,加速微血管内液体的渗出,这是视网膜下液来源的重要途径。

虽然在 DR 早期可以发现视网膜微血管渗漏,但在日常临床诊疗中,明显的黄斑水肿症状直到局部代偿机制破坏才能形成。Müller 细胞对 BRB 的形成具有重要支持作用, Müller 细胞的凋亡会破坏 BRB 结构和功能。小鼠中表达调控 Müller 细胞的相关基因被敲除后,视网膜内不仅光感受器细胞发生凋亡,毛细血管和 BRB 结构也出现异常^[16],证实了 Müller 细胞的缺乏可导致视网膜疾病,对视神经元和微血管具有损害作用。在牛眼 BRB 的体外模型中,常氧条件下,与未加入 Müller 细胞共培养的 BRB 组相比, Müller 细胞共培养的 BRB 组视网膜血管内皮细胞屏障功能有所增强;但研究发现,在低氧环境下,培养 12 h 的 Müller 细胞会增加视网膜血管内皮细胞单层通透性,使视网膜内液体的流出增多,集聚于黄斑中心处^[17]。在高糖缺氧环境下, Müller 细胞凋亡增加,参与 BRB 形成的过程发生异常,间接损伤视网膜,这是 DR 发生的基础,也是 DME 形成的关键。

此外, Müller 细胞还具有分泌功能,正常视网膜 Müller 细胞可以分泌各类细胞因子,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等^[18],这些细胞因子对支持 BRB 的完整性和稳定性十分重要。在常氧条件下, Müller 细胞分泌的 PEDF 会抑制 VEGF 的表达,使视网膜组织内的 VEGF 处于正常稳定水平;一旦发生缺氧, Müller 细胞表达 PEDF 将会下调,失去对 VEGF 表达的抑制作用,眼内 VEGF 的含量有所增加^[19],诱导血管内皮细胞结构异常,增加视网膜微血管的通透性,导致血管发生渗漏和新生血管,从而引起黄斑水肿。目前针对黄斑水肿的小分子药物,主要都是通过抗 VEGF 机制发挥作用。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是葡萄糖代谢发生异常的产物,沉积于血管基底膜^[20],也可以通过增加血管通透性破坏 BRB,玻璃体内 AGEs 升高可

促进 Müller 细胞分泌 VEGF^[21], 视网膜新生血管的形成与 VEGF 的表达上调密切相关。

紧密连接蛋白 (occludin) 是构成紧密连接复合体和维持 BRB 通透性的关键成分^[22]。Müller 细胞对 occludin 的表达有很大影响, 叶辉等^[23]发现在添加 Müller 细胞的组织中, 上清液内 occludin 的表达量最多, 但未添加 Müller 细胞的组织中 occludin 的表达有所下调, 这与 Tout 等^[21]发现单独培养的视网膜内皮细胞很难形成紧密连接的结论类似。Occludin 的表达依赖于 Müller 细胞, 但高糖条件会抑制 Müller 细胞表达 occludin, 从而破坏 BRB 的通透性。在 DR 发生过程中, occludin 含量的下降与基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的降解有关。Giebel 等^[24]在糖尿病大鼠模型的视网膜内检测出 MMP-2、MMP-9 和 MMP-14 的 mRNA 表达水平上升, 其中 MMP-9 的表达最为显著, 但 occludin 的表达明显减少, 提示 MMPs 的降解可能会导致 occludin 形成障碍, 可能与组织内血糖升高有关, 高糖阻碍了 occludin 参与紧密连接的构成, 这需要实验进一步验证。

2.3 Müller 细胞引起的液体转运异常

视网膜内液体的转运离不开 Müller 细胞, 若 Müller 细胞受损, 细胞内外水和离子的动态平衡将会发生异常, 引起液体在血管和组织之间的分布紊乱, 促发细胞肿胀和组织间液体积聚, 从而导致黄斑水肿。一般生理条件下, 由于血液流动和氧化代谢作用, 组织所产生的水积聚在神经视网膜层和视网膜下, 主要依靠视网膜色素上皮细胞和胶质细胞转运和吸收^[25-26]。钾离子通道蛋白 4.1 (Kir4.1) 和水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 对视网膜内水、电解质转运平衡至关重要。Kir4.1 和 AQP4 分别介导 K⁺ 和水转运, 二者相互协调, 具有功能性耦联作用^[27]。AQP4 和 Kir4.1 散在分布于视网膜血管周围和 Müller 细胞末端终足, 二者在内界膜和小血管周围等处均可表达, 这为组织内液体的转运提供了基础保障^[28]。

Kir4.1 是 Müller 细胞调节 K⁺ 转运的主要通道蛋白, 对维持视网膜内 K⁺ 浓度的稳定具有重要意义^[29]。生理情况下, 视网膜神经组织兴奋产生的 K⁺ 流入组织间隙, 再扩散进入 Müller 细胞, 在细胞内刺激 Kir4.1, 主动将 K⁺ 排入毛细血管内和玻璃体腔中, 细胞内的水伴随此过程也流入血管和玻璃体腔, 完成一系列水转运^[30-31]。由此可以看出 Kir4.1 对维持视网膜中各层的“干燥状态”起到关键性作用。若 Müller 细胞以及 K⁺ 通道被破坏, 视网膜 K⁺ 和水的转运就会发生异常, 形成视网膜水肿。在高糖和低氧环境中, Müller 细胞内 Kir4.1 表达减少, 细胞持续摄取的 K⁺ 无法转运到细胞外, 从而引起 Müller 细胞肿胀和功能障碍, 视网膜组织内液体的吸收异常, 导致 DME 的形成^[6, 32-33]。病理条件下, Müller 细胞上调胶质纤维酸性蛋白的表达, 这与 Kir4.1 活性降低有着重要联系^[34]。在对糖尿病大鼠的视网膜神经胶质细胞的观察中发现, 视网膜血管周围 Kir4.1 通道蛋白显著减少, K⁺ 内流减少^[32]; Thompson 等^[35]将大鼠 Müller 细胞在 AGEs 修饰的层黏连蛋白培养皿上进行培养, 检测发现 Müller 细胞中 Kir4.1 表达水平降低, 且 Kir4.1 通道功能降低, 表明 AGEs 修饰的层黏连蛋白抑制 Kir4.1 通道的

表达。孙伟等^[36]也发现 K⁺ 通道干预剂可以调控 Kir4.1 的表达, 增加视网膜 Müller 细胞中 Kir4.1 的蛋白含量, 同时观察到在干预剂的作用下, 视网膜水肿也有所减轻。

AQP4 跨膜转运蛋白具有双向性, 通过介导视网膜组织间隙中的水进入 Müller 细胞, 同时调节细胞内的水转运至微血管和玻璃体腔内, 以实现视网膜内水转运的平衡^[37]。缺氧环境下, 视网膜内 AQP4 表达明显增多^[38], Müller 细胞转运机制发生异常, 以此促进视网膜血管中的水分快速转入组织间隙, 引起视网膜下液增多, 集聚于黄斑处而形成 DME; 同样病理条件下, K⁺ 通道下调会导致 AQP4-K⁺ 介导水转运的耦联解除^[39], 引起 Müller 细胞及视网膜血管水通量发生变化, 也会导致水在细胞质中积累, 促进视网膜水肿的发生。在 DR 中, Müller 细胞的排水能力降低, AQP4 和 Kir4.1 移向细胞的外部, 其他水通道蛋白 AQP1 和 AQP9 也在细胞表面表达^[40], 这些水通道的改变是加速视网膜下液体汇聚的重要原因。

AQP4 和 Kir4.1 参与了 DR 的发生过程, 是形成 DME 的重要机制之一, 其作用机制解释了部分黄斑水肿对抗 VEGF 应答不敏感的现象, 可能是 Müller 细胞对视网膜内离子和水转运调节紊乱所致, 提示我们可以通过干预 Müller 细胞的途径对 DME 进行防治。

3 Müller 细胞在 DME 进展中的保护作用

由于 Müller 细胞在视网膜的特殊分布与功能, 其对视网膜损伤具有一定保护和修复作用。Müller 细胞作为视网膜主要内源性神经干细胞, 在视网膜损伤后, 可以进入细胞周期增生并分化为神经细胞, 以弥补光感受器细胞和神经节细胞受损带来的影响, 但完全实现这一过程仍需复杂而漫长的过程。在 DR 早期, Müller 细胞被激活产生应激反应, 可分泌相关细胞因子为视网膜提供保护。研究发现神经生长因子通过作用于原肌球蛋白相关激酶 (tropomyosin-related kinase, Trk) A 受体^[41], 释放碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), 开放 K⁺ 和 Cl⁻ 通道, 抑制神经胶质细胞的渗透性肿胀; 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 通过激活 TrkB 和 bFGF 受体抑制 Müller 细胞的肿胀, 减轻视网膜水肿; 神经保护剂的应用在 DME 的防治中具有良好的前景, 为其治疗提供了新的选择。IL-6 可以预防高血糖引起的 Müller 细胞功能障碍和损伤, 维持正常的神经元功能^[42]; 在视网膜脱离模型中, IL-6 基因的缺失导致感光细胞死亡数量显著增加^[8]; 也有研究发现 IL-6 可以保护视网膜神经节细胞, 避免眼压升高导致的视野损伤^[43]; 这些研究提示在 DME 发生过程中, Müller 细胞通过分泌 IL-6 可以保护视网膜神经节细胞, 以此为黄斑水肿造成的视力损伤提供保护。Müller 细胞可通过 VEGF/VEGFR2 特异性信号传导途径, 诱导神经营养因子释放, 对高糖环境下视网膜中的神经元提供必要保护^[44]。糖尿病小鼠视网膜内 BDNF 和细胞衍生神经营养因子的急剧减少, 被证实与 VEGF/VEGFR2 信号传导途径直接或间接释放营养因子密切相关^[6]。

目前对 DME 的治疗大多集中在抗 VEGF 治疗方面, 通过

降低眼内 VEGF 的含量维持 BRB 的完整性和稳定性,减少视网膜内液体的渗出。但在临床诊疗过程中,我们发现仍有许多 DME 患者经过多次抗 VEGF 治疗,黄斑水肿并未见明显消退或消退后又不不断复发,常称之为难治性黄斑水肿。这类现象可能是由于长期使用抗 VEGF 药物破坏了 Müller 细胞介导的 VEGF/VEGFR2 特异性信号传导途径,减少神经因子释放,因此达不到满意的治疗效果。研究发现,玻璃体腔内注入地塞米松缓释剂对于治疗难治性黄斑水肿有一定作用^[45]。地塞米松证实是通过降低视网膜血小板衍生生长因子受体 α 的水平而增加微囊蛋白-1(caveolin-1)的含量,同时诱导生成 caveolin-5,调节 AQP4 的功能和改善 Müller 细胞的作用,以维持 BRB 的完整性,降低视网膜水肿的发生率^[46-47]。

在 DR 发展过程中,视网膜 Müller 细胞既会损伤视网膜组织,同时对其也有保护作用。未来可以将 Müller 细胞作为 DME 的治疗靶点进行研究,通过干预 Müller 细胞的形态结构改变、细胞凋亡和信号转导等途径,充分发挥 Müller 细胞的神经保护作用及再生能力,为治疗 DME 以及其他视网膜疾病提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, et al. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF [J]. *Vision Res*, 2017, 139(10): 221-227. DOI: 10.1016/j.visres.2017.06.015.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- [3] Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 260-277. DOI: 10.1111/ceo.12696.
- [4] Group IDA. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas; estimates for the year 2013 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(3): 461-465. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.037.
- [5] Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(5): 627-636. DOI: 10.1007/s00417-006-0516-y.
- [6] Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells [J]. *Glia*, 2013, 61(5): 651-678. DOI: 10.1002/glia.22477.
- [7] 黎晓新,白玉婧.重视 Müller 细胞在糖尿病视网膜病变中作用的基础研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51(5): 321-322. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.05.001.
Li XX, Bai YJ. To attach importance of basic research in Müller cell of diabetic retinopathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51(5): 321-322. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.05.001.
- [8] Schellini SA, Gregório EA, Spadella CT, et al. Müller cells and diabetic retinopathy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 1995, 28(9): 977-980.
- [9] Puro DG, Mano T, Chan CC, et al. Thrombin stimulates the proliferation of human retinal glial cells [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1990, 228(2): 169-173. DOI: 10.1007/BF00935728.
- [10] 周国民,肖虹蕾,余振珏,等.视网膜中 Müller 细胞分布的免疫组织化学研究 [J]. *复旦学报:医学版*, 1994, 21(5): 382-384.
Zhou GM, Xiao HL, She ZJ, et al. Immunohistochemical study on the distribution of Müller cells in the retina [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 1994, 21(5): 382-384.
- [11] Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2004, 36(5): 241-249. DOI: 10.1159/000081203.
- [12] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 92(4): 466-481. DOI: 10.1016/0002-9394(81)90638-3.
- [13] 过贵元,郑宏华,陈秀丽.糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞的超微结构变化 [J]. *中国体视学与图像分析*, 2009, 14(3): 314-320. DOI: 10.13505/j.1007-1482.2009.03.014.
Guo GY, Zheng HH, Chen XL. Ultrastructural alterations of Müller cells in the retina of diabetic rat [J]. *Chin J Stereol Image Analysis*, 2009, 14(3): 314-320. DOI: 10.13505/j.1007-1482.2009.03.014.
- [14] Fehér J, Taurone S, Spoletini M, et al. Ultrastructure of neurovascular changes in human diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 31: 394632017748841 [2020-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251013/>. DOI: 10.1177/0394632017748841.
- [15] 王心蕊,王越晖,辛颖,等. Müller 细胞在高血糖状态下的变化对维持视网膜结构与功能的影响 [J]. *中国临床康复*, 2003, 7(24): 3294-3295.
Wang XR, Wang YH, Xin Y, et al. Effects of high glucose on ultrastructure of Müller cells and structure and function of retina [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2003, 7(24): 3294-3295.
- [16] Shen W, Fruttiger M, Zhu L, et al. Conditional Müller cell ablation causes independent neuronal and vascular pathologies in a novel transgenic model [J/OL]. *J Neurosci*, 2012, 32(45): 15715-15727 [2020-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23136411/>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2841-12.2012.
- [17] Tretiaeh M, Madigan MC, Wen L, et al. Effect of Müller cell co-culture on *in vitro* permeability of bovine retinal vascular endothelium in normoxic and hypoxic conditions [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 378(3): 160-165. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.12.026.
- [18] Eichler W, Yafai Y, Keller T, et al. PEDF derived from glial Müller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299(1): 68-78. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.05.020.
- [19] Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3): 821-829.
- [20] 包银兰,接传红,吴正正,等. Müller 细胞在高糖状态下的变化 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2012, 22(2): 151-153. DOI: 10.13444/j.cnki.zgzykz.002945.
Bao YL, Jie CH, Wu ZZ, et al. Changes of Müller cells in high glucose [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2012, 22(2): 151-153. DOI: 10.13444/j.cnki.zgzykz.002945.
- [21] Tout S, Chan-Ling T, Holländer H, et al. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal barrier [J]. *Neuroscience*, 1993, 55(1): 291-301. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90473-s.
- [22] Mccarthy KM, Skare IB, Stankewich MC, et al. Occludin is functional component of the tight junction [J]. *J Cell Sci*, 1996, 109(Pt 9): 2287-2298. DOI: 10.1006/excr.1996.0080.
- [23] 叶辉,徐格致,王文吉. Müller 细胞对视网膜血管内皮细胞紧密连接蛋白表达的影响 [J]. *中华眼底病杂志*, 2006, 22(1): 28-30.
Ye H, Xu GZ, Wang WJ. Effects of Müller cells on expression of occludin in retinal vascular endothelial cells [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2006, 22(1): 28-30.
- [24] Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier [J]. *Lab Invest*, 2005, 85(5): 597-607. DOI: 10.1038/labinvest.3700251.
- [25] Nagelhus EA, Horio Y, Inanobe A, et al. Immunogold evidence suggests that coupling of K^+ siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains [J]. *Glia*, 1999, 26(1): 47-54. DOI: 10.1002/

(sici) 1098-1136(199903)26:1<47;:aid-glia5>3.0.co;2-5.

[26] 史雪颖,李筱荣. Müller 细胞在视网膜损伤中的作用及机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(1): 69-72. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 01. 015.

Shi XY, Li XR. Role and mechanism of Müller cells in retinal injury [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(1): 69-72. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 01. 015.

[27] Nagelhus EA, Mathiesen TM, Ottersen OP. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with Kir4. 1 [J]. Neuroscience, 2004, 129(4): 905-913. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2004. 08. 053.

[28] 陈海,孙善全,汪克建,等. AQP4 与 Kir4. 1 在大鼠眼内组织的共表达[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(3): 214-216.

Chen H, Sun SQ, Wang KJ, et al. Co-localization of AQP4 and Kir4. 1 in the rat eyes[J]. J Fourth Mil Med Univ, 2008, 29(3): 214-216.

[29] Kofuji P, Ceelen P, Zahs KR, et al. Genetic inactivation of an inwardly rectifying potassium channel (Kir4. 1 subunit) in mice: phenotypic impact in retina[J]. J Neurosci, 2000, 20(15): 5733-5740. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 20-15-05733. 2000.

[30] Iandiev I, Tenckhoff S, Pannicke T, et al. Differential regulation of Kir4. 1 and Kir2. 1 expression in the ischemic rat retina[J]. Neurosci Lett, 2006, 396(2): 97-101. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2005. 11. 016.

[31] Kofuji P, Biedermann B, Siddharthan V, et al. Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells: implications for spatial potassium buffering[J]. Glia, 2002, 39(3): 292-303. DOI: 10. 1002/glia. 10112.

[32] Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina [J]. Diabetes, 2006, 55(3): 633-639. DOI: 10. 2337/diabetes. 55. 03. 06. db05-1349.

[33] Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, et al. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the posts ischemic retina[J]. Mol Cell Neurosci, 2004, 26(4): 493-502. DOI: 10. 1016/j. mcn. 2004. 04. 005.

[34] Ji M, Miao Y, Dong LD, et al. Group I mGluR-mediated inhibition of Kir channels contributes to retinal Müller cell gliosis in a rat chronic ocular hypertension model [J/OL]. J Neurosci, 2012, 32(37): 12744-12755 [2020-02-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972998/>. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1291-12. 2012.

[35] Thompson K, Chen J, Luo Q, et al. Advanced glycation end (AGE) product modification of laminin downregulates Kir4. 1 in retinal Müller cells[J/OL]. PLoS One, 2018, 13(2): e0193280 [2020-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474462/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0193280.

[36] 孙伟,李涛,林少芬,等. 钾离子通道干预剂对糖尿病大鼠视网膜水肿的影响[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2016, 37(5): 666-670. DOI: 10. 13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ (med. sci). 2016. 0137.

Sun W, Li T, Lin SF, et al. Effects of K⁺ channel agent on retina edema in diabetic rats [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2016, 37(5): 666-670. DOI: 10. 13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ (med. sci). 2016. 0137.

[37] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina [J]. Prog Retin Eye Res, 2006, 25(4): 397-424. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2006. 05. 003.

[38] 曾苗,程扬,曾水清. 缺氧对视网膜 Müller 细胞上水通道蛋白-4 表达的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2010, 28(3): 243-247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-0808. 2010. 03. 014.

Zeng M, Cheng Y, Zeng SQ. The effects of hypoxia on the expression of AQP-4 in Müller cells [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2010, 28(3): 243-247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-0808. 2010. 03. 014.

[39] Qin Y, Fan J, Ye X, et al. High salt loading alters the expression and localization of glial aquaporins in rat retina [J]. Exp Eye Res, 2009, 89(1): 88-94. DOI: 10. 1016/j. exer. 2009. 02. 017.

[40] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface [J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 63: 20-68. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2017. 10. 006.

[41] Garcia TB, Pannicke T, Vogler S, et al. Nerve growth factor inhibits osmotic swelling of rat retinal glial (Müller) and bipolar cells by inducing glial cytokine release [J]. J Neurochem, 2014, 131(3): 303-313. DOI: 10. 1111/jnc. 12822.

[42] Yego EC, Vincent JA, Sarthy V, et al. Differential regulation of high glucose-induced glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase nuclear accumulation in Müller cells by IL-1beta and IL-6 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(4): 1920-1928. DOI: 10. 1167/iov. 08-2082.

[43] Sappington RM, Chan M, Calkins DJ. Interleukin-6 protects retinal ganglion cells from pressure-induced death [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(7): 2932-2942. DOI: 10. 1167/iov. 05-1407.

[44] Le YZ. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases [J]. Vision Res, 2017, 139: 108-114. DOI: 10. 1016/j. visres. 2017. 05. 005.

[45] Zandi S, Lereuil T, Freiberg F, et al. Long-term intravitreal dexamethasone treatment in eyes with pretreated chronic diabetic macular edema [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(8): 620-628. DOI: 10. 1089/jop. 2017. 0020.

[46] Cehofski LJ, Kruse A, Magnusdottir SO, et al. Dexamethasone intravitreal implant downregulates PDGFR-α and upregulates caveolin-1 in experimental branch retinal vein occlusion [J]. Exp Eye Res, 2018, 171: 174-182. DOI: 10. 1016/j. exer. 2018. 02. 029.

[47] Spaide Richard F. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory [J]. Retina, 2016, 36(10): 1823-1842. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001158.

(收稿日期:2020-09-06 修回日期:2021-02-25)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

广告目次

- 瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二
- 洛冠(注射用普罗碘铵) 江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂……前插页
- 纯视(治疗用绷带镜) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……后插页
- 海德堡超清 OCTA+X 高视医疗……后插页
- 欧蓝(人工晶状体) 天津高视晶品医疗技术有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底