

· 专家述评 ·

关注免疫炎症调控在青光眼全程诊疗中的作用

吴建 苏文如 卓业鸿

中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室, 广州 510060

通信作者: 卓业鸿, Email: zhuoyh@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 青光眼是由于病理性眼压升高引起视神经结构和功能损害而导致的不可逆性致盲眼病, 具有多因性、强异质性的特点, 长期以来降低并控制眼压以减轻视神经损害是青光眼主要的治疗策略。然而, 临床实践中发现, 尽管部分青光眼患者眼压得到控制, 但视神经损害仍持续进展, 因此非眼压依赖性的继发视神经损害仍为青光眼发生和发展病理机制中亟需解决的瓶颈问题和研究热点。随着分子生物学研究技术的不断进步, 医学基础研究领域已取得突破性进展, 青光眼患者缓解局部免疫炎症反应可促进部分视觉恢复。但是由于目前尚无标志性临床应用成果, 因此重视基础和临床研究相结合, 促进成果转化是目前当务之急。研究者及眼科医师应从青光眼-免疫炎症理论出发理解眼部免疫稳态的重要性, 关注眼脑之间生理病理过程的相互关联及全视路的病程进展, 充分理解和有效利用新的生物学研究技术为青光眼致病机制研究带来的机遇与启示, 进而为全临床青光眼诊疗方案的制定提供指导作用。

【关键词】 青光眼; 视神经损伤; 视网膜神经节细胞; 免疫调节

基金项目: 国家重点研发计划干细胞及转化研究重点专项项目 (2020YFA0112701); 国家自然科学基金项目 (82171057); 广州市科技计划项目 (202102010216)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220314-00104

New paradigms of immune regulation in glaucoma during the whole clinical process

Wu Jian, Su Wenru, Zhuo Yehong

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, State Key Laboratory of Ophthalmology, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Zhuo Yehong, Email: zhuoyh@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] Glaucoma is an irreversible blinding eye disease caused by the structural and functional damage of optic nerve induced by pathological increase of intraocular pressure (IOP), characterized by multiple causes and strong heterogeneity. The control of IOP to reduce the risk of optic damage has been the main therapeutic strategy of glaucoma for many years. However, in clinical experience, some patients show progress of optic nerve damage despite the effectively controlled IOP, the mechanism of non-IOP-dependent secondary damage is still an urgent problem to be solved and a research hotspot in the pathogenesis of glaucoma. With the continuous innovation of molecular biological technology, breakthroughs have been made in the field of basic research. Partial visual recovery can be boosted by alleviating local immune and inflammatory responses. Due to a lack of symbolic clinical application results, it has become an immediate priority to attach importance to the combination of basic clinical research and facilitate the transformation of results. Starting from the theory of glaucoma-immune inflammation, understanding the importance of the immune homeostasis of eyes, paying close attention to the linkage of eyes and brain in physiopathological process and the progression of diseases in the whole visual pathway, and fully understanding and effectively making good use of the opportunities and implications brought by new techniques will have significant effect in formulating clinical diagnosis and treatment plans.

[Key words] Glaucoma; Optic nerve injuries; Retinal ganglion cells; Immunoregulation

Fund program: National Key R&D Project of China (2020YFA0112701); National Natural Science Foundation of China (82171057); Science and Technology Program of Guangzhou (202102010216)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220314-00104



当前,人口老龄化已成为世界范围内焦点问题,作为年龄相关性眼病,青光眼近年来发病率也呈上升趋势。据估计,至 2040 年全球青光眼患者总计约 1.118 亿人^[1-2]。目前青光眼的临床治疗目标仍然是将眼压控制在合理范围内,但临床实践中发现,部分患者有效控制至靶眼压后其视神经损害仍持续进展,提示除眼压外还有其他因素参与青光眼的病理过程,强调了青光眼综合管理的重要性和必要性。随着分子生物学研究技术的进步和革新,研究人员意识到青光眼患者的视神经损伤机制除经典的机械损伤学说和血液流变学学说外,氧化应激、线粒体功能障碍、胶质细胞激活、神经炎症等免疫调节反应生物学过程也共同驱动疾病进程,成为近年来青光眼致病机制的热议话题。目前已有基础及临床研究证据表明,抑制青光眼的过度炎症反应可挽救部分视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的生存和活性,进而减缓青光眼性视神经病变的进展。因此,临床医生应充分理解青光眼病理过程中涉及的眼部免疫炎症反应机制,探讨青光眼免疫治疗的新途径和新靶点。

1 重视炎症相关免疫反应在青光眼疾病过程中的重要作用

既往研究认为,由于眼球存在血-房水屏障、血-视网膜屏障及血-脉络膜屏障,因此眼部存在以局部免疫抑制为特点的“免疫赦免”,即由固有免疫细胞,如胶质细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等组成第一道生物防线,以隔离局部炎症反应。在正常生理条件下,机体免疫系统清除衰老及应激状态下受损细胞的代谢产物,维持视网膜组织细胞代谢的动态平衡^[3]。病理状态下,眼压异常、衰老、血管源性或神经源性应激源的逐渐加剧,胶质细胞首先介入免疫调控过程。而机械敏感离子通道感受应力、腺嘌呤受体致炎症小体激活,模式识别受体(Toll-like receptor, TLR)诱导炎症反应,在胶质细胞活化中也均起到开关作用^[4-6]。

基于青光眼动物模型及供体眼的分子生物学研究表明,青光眼发生和发展过程中视网膜胶质细胞聚集于视盘周围并进行重塑,以抵抗升高的眼压对眼后节产生的机械应力^[7],同时调节细胞外谷氨酸水平,以重建视网膜和视神经的代谢稳态^[8-9]。此外,持续应激作用可导致胶质细胞间连接受损,稳态失衡,引起并逐渐加重青光眼表型。临床研究同样提示,胶质细胞参与青光眼的神经变性过程,光相干断层扫描检查可见患眼视网膜劈裂^[10]。鉴于胶质细胞在青光眼免疫调控过程中的始动作用,进一步开展相关的基础及临

床研究以明确青光眼的胶质活化机制尤为必要。研究还发现,在机体反馈机制作用下,视盘和视网膜可受到慢性机械刺激、血管应激刺激及补体级联激活,最终进展为青光眼视神经病变^[11],这些机制均参与 RGCs 变性的复杂病理过程,长期以来开展的动物模型、人眼供体及青光眼患者房水样本的探索性实验也是基于相关的研究焦点。最近的蛋白组学研究证实青光眼患者房水中补体 C1q 及 C3 上调,且疾病的不同阶段中补体参与反应的程度和种类不同,提示房水中补体水平的动态变化可能是青光眼病情干预的潜在靶点^[12-13]。

此外,青光眼研究的获得性免疫理论也为疾病的认知提供了新的思路。近期一项研究认为青光眼是一种自身免疫性疾病,即先天免疫系统的激活启动并引导了适应性免疫反应,由此涉及的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞参与了青光眼的发生和发展过程。研究发现,通过热休克蛋白免疫实验动物产生类高眼压状态后视网膜发生一过性 T 淋巴细胞浸润活化,进而促进炎症细胞因子的产生,导致 RGCs 凋亡^[14-15]。这些研究揭示了青光眼中 T 淋巴细胞介导的自身免疫过程与进行性神经元丢失之间的关联,获得性免疫新思路未来可成为疾病干预新方向。学术研究领域成果及观点为不断推陈出新的过程,迄今为止,尽管本领域研究者逐渐意识到免疫调控在青光眼致病机制中的重要作用,但就青光眼从保护性免疫反应发展至神经毒性炎症的机制尚未可知。

2 基于免疫理论提出新的青光眼诊疗方案及临床启发

结合目前青光眼免疫相关致病机制,我们应将研究方向聚焦在对早期视盘周围胶质细胞激活的控制及免疫细胞穿透血-视网膜屏障造成视网膜浸润的防控方面。

青光眼疾病早期的先天性免疫分子事件以及星形胶质细胞、小胶质细胞和炎症因子间的密切相互作用控制着青光眼神经病变的启动和转归。基于免疫调节的角度思考,应注重对视盘周围胶质细胞激活过程的进行性抑制,同时增强胶质细胞免疫调节状态以促进视神经保护和修复。目前,核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 或 caspase-8 在实验性青光眼模型中均被证实可增加 RGCs 存活率^[16-19],相关药物,如米诺环素、阿奇霉素、腺苷受体拮抗剂、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)受体拮抗剂等也可部分缓解青光眼炎症反应的进展。同时,抗氧化策略作为青光眼的潜在免疫调控途径,临床上使用线粒体靶向抗氧

化剂辅酶 Q10、银杏叶等替代疗法可预防,甚至逆转神经退行性炎症,同样获得较好的治疗效果。此外,一些新的技术逐渐用于疾病的干预, GDNF、Ascl1、NeuroD1、Dlx2 等基因疗法已在动物实验中取得一定的成效^[20-22],但研究结果与临床转化尚存在一定距离,亟待探讨有效的靶向胶质细胞的治疗策略。

大量临床及实验数据说明,获得性免疫机制在青光眼视神经变性中发挥重要作用。因此,识别与青光眼 T 淋巴细胞反应相关的关键致病抗原至关重要。尽管目前尚不清楚青光眼患者血清中参与免疫激活反应的抗体是否直接导致青光眼的发生,但这些抗体仍可作为早期诊断的生物学标志物,甚至作为疾病进展的预测指标,为疾病的及时有效干预提供适当的治疗时间窗,同时也可通过相关因子的早期排查制定早诊断、早干预策略,如胶质细胞激活、热休克蛋白上调、不同淋巴细胞反应等指标。

青光眼免疫炎症调节方案具有较多的治疗靶点,目前备受关注,恢复青光眼患者的正常免疫稳态也成为研究重点及难点。尽管动物实验已基本探明疾病早期抑制氧化应激反应的潜在靶点,然而,由于缺乏疾病诊断及炎症进展预测的生物标志物,青光眼进展期免疫炎症调控研究的开展尚存挑战。

3 基于免疫炎症反应机制增加青光眼诊治的思考维度

3.1 以降眼压为主的青光眼免疫辅助治疗策略

根据目前的临床诊疗经验及最新版《中国青光眼指南(2020)》,降眼压仍为首要的一线治疗方式。既往多中心临床试验也表明降眼压在短期内可显著减缓疾病进展,当随访周期延长为数年,近半数患者仍出现疾病进展^[23]。因此,目前青光眼治疗方案不应仅局限于将眼压控制在合理范围之内。

根据青光眼的发病机制,除病理性眼压升高外,衰老作为青光眼的另一个重要应激源,其所参与的反应过程及作用机制不容忽视。有研究强调,衰老可促进线粒体功能失代偿并加剧促炎因子分泌,导致细胞代谢能量缺乏、氧化应激反应、钙失调等,多种因素的共同作用可诱发神经轴突的退行性病变^[24-26]。另一方面,胶质细胞对应激反应及免疫稳态的维持随着年龄的增长也逐渐减弱。上述研究均提示衰老促进的炎症反应在青光眼发病机制中发挥重要作用^[27]。眼压及衰老两大应激源均参与青光眼免疫炎症反应,因此,全流程诊疗过程中应将传统策略与免疫调控策略相结合,在控制眼压的前提下将免疫调控作为辅助治疗策略。

3.2 关于免疫调控的“眼脑同治”及“眼病同治”整合医学理论的探索

青光眼属于广义上的神经退行性疾病,多项研究表明青光眼与阿尔茨海默症、帕金森病等在一定程度上有共同的发病机制。研究结果证实,青光眼及阿尔茨海默症模型小鼠视网膜组织均可见 A β 沉积^[28-30],衰老脑组织中可见胶质细胞激活启动的炎症反应^[31]。近期一项研究则在青光眼样本中检测到阿尔茨海默症炎症病理性改变相关基因 *TREM2* 和载脂蛋白 E 变异^[32],在 DBA/2J 青光眼小鼠上进一步证实 *TREM2*/*TYROBP* 信号通路在胶质细胞中对眼压升高有调节作用^[33]。另一项分子生物学研究提示,促炎因子 *Lipocalin-2* 与颅神经退行性疾病有关^[34-35],因此青光眼的免疫学干预策略不应仅局限于眼部治疗,更应关注“眼脑同治”。

此外,年龄相关性黄斑变性的病理机制也与衰老及免疫因素相关,近期研究报道患者的玻璃体疣中补体 C3/C5 水平上调^[36]。目前,针对此位点进行干预的 I/II 期临床试验效果较好,补体干预策略在青光眼动物模型中也表明可有效缓解青光眼的 RGCs 损伤^[37-38],或可为视神经的免疫调控策略提供新的前景。

3.3 关注免疫炎症在青光眼视觉传入和传出全通路的重要作用,完善系统性诊治思路

作为中枢神经系统的一部分,视神经起到眼脑功能的连接作用,青光眼发病器官主要是眼组织,但诊断和治疗应同时关注青光眼对脑部视路区域及视皮层视觉投射区组织的相应损害及机制。

既往已有文献报道,在青光眼患者及灵长类动物模型中观察到外侧膝状体中存在功能性传导障碍及突触可塑性标志物的表达模式改变^[39],而神经组织的神经元丢失和代谢能力异常是造成视觉损害的病理基础,视皮层中也可见胶质细胞的活化和增生^[40],同时检测到的星形胶质细胞中脑源性神经营养因子表达水平升高则提示机体局部的潜在保护机制,或可通过靶向治疗缓解视网膜神经元的突触丢失,目前尚需更多研究加以证实。此外,由于视网膜神经纤维在视神经至视交叉中的特殊分布,部分单眼发病的青光眼患者对侧眼逐渐出现相应疾病改变,其原因也一直为临床所关注。既往单侧高眼压动物模型研究可见对侧眼 RGCs 损伤及双侧视网膜炎症改变,提示炎症反应是通过上丘沿视神经传播的^[41]。由此提出假说认为单侧青光眼患者同样会影响对侧眼发生炎症性改变,如可在神经成像技术中证实相关推测,提示临床医生应

重视对单侧眼发病患者的对侧眼进行随访和监测,必要时应尽早采取积极有效的干预措施。

3.4 完善多组学联动的免疫诊疗思路

随着测序技术的不断进展,遗传和表观遗传因素对青光眼性视神经病变易感性的潜在影响也不容忽视。转录组研究发现,青光眼患者供体眼或动物模型中传感器及其诱导因子(如模式识别受体、TLR 或 NLR)、转录调节因子(如 MyD88、MAPK、NF- κ B)、炎症信号因子表达水平平均上调^[42],且 *TNF- α* 、*TLR4*、*TBK1*、*optirteurin* 等基因突变与免疫功能障碍及青光眼易感性有关。随着研究的不断深入及更多突变基因和位点的发现,青光眼早期诊断能力及筛查效率将大大提高。

表观遗传作为近年来进展很快的研究领域,其在人类遗传调控中的重要作用日益受到关注。我们观察到急性眼压升高眼视网膜中 microRNA 表达改变可致炎症相关靶基因 *p38MAPK*、*TNF- α* 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达量增加^[43]。另一项有关实验性青光眼的研究发现,miR-200a 的下调可以刺激 Fgf7 介导的 MAPK 信号转导以及 CD11b 和 iNOS 的表达^[44]。此外,曾有研究发现青光眼患者 DNA 甲基化和 TNFAIP3 的转录抑制,但遗憾的是后续尚无确切实验进行验证^[45]。表观遗传学及单细胞测序、空间转录组等新一代测序技术的进展将会展示更多有价值的创新性研究成果,多组学数据与功能研究中的分子靶向相结合将为青光眼的免疫调控研究带来更强有力的证据。

青光眼免疫炎症的靶向调控有待进一步研究,以探明细胞间复杂分子互作网络。随着新技术和研究方法的迭代更新,更为强大的研究分析策略有望为青光眼神经炎症分子调控提供更全面的阐释。眼科医生及相关研究者应密切关注相关研究进展或积极参与相关研究,进一步整合研究信息以充分理解青光眼免疫炎症反应机制。期待新的研究技术和结果能够突破相关领域基础研究及临床研究瓶颈,挖掘对青光眼进行诊断和预测的精准分子标志物并指导临床医生制定新的治疗策略,使青光眼患者免疫稳态的恢复以及疾病进展的控制成为可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

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] Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a canadian perspective[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 6509809 [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895937/>. DOI: 10.1155/2016/6509809.

[3] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51: 1–40. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.

[4] Choi HJ, Sun D, Jakobs TC. Astrocytes in the optic nerve head express putative mechanosensitive channels[J]. *Mol Vis*, 2015, 21: 749–766.

[5] Albalawi F, Lu W, Beckel JM, et al. The P2X7 receptor primes IL-1 β and the NLRP3 inflammasome in astrocytes exposed to mechanical strain[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 227 [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848393/>. DOI: 10.3389/fncel.2017.00227.

[6] Pronin A, Pham D, An W, et al. Inflammasome activation induces pyroptosis in the retina exposed to ocular hypertension injury[J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 36 [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930743/>. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00036.

[7] Cooper ML, Collier JW, Calkins DJ. Astrocyte remodeling without gliosis precedes optic nerve axonopathy[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 38 [2021-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747701/>. DOI: 10.1186/s40478-018-0542-0.

[8] Carreras FJ, Aranda CJ, Porcel D, et al. Expression of glucose transporters in the prelaminar region of the optic-nerve head of the pig as determined by immunolabeling and tissue culture[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128516 [2022-03-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030125/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0128516.

[9] Saab AS, Tzvetavona ID, Trevisiol A, et al. Oligodendroglial NMDA receptors regulate glucose import and axonal energy metabolism[J]. *Neuron*, 2016, 91(1): 119–132. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.05.016.

[10] Fortune B, Ma KN, Gardiner SK, et al. Peripapillary retinoschisis in glaucoma: association with progression and OCT signs of Müller cell involvement[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7): 2818–2827. DOI: 10.1167/iovs.18-24160.

[11] Shestopalov VI, Spurlock M, Gramlich OW, et al. Immune responses in the glaucomatous retina: regulation and dynamics[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(8): 1973 [2022-03-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440742/>. DOI: 10.3390/cells10081973.

[12] Hubens WHG, Mohren RJC, Liesenborghs I, et al. The aqueous humor proteome of primary open angle glaucoma: an extensive review[J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108077 [2022-03-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470343/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108077.

[13] Adav SS, Wei J, Terence Y, et al. Proteomic analysis of aqueous humor from primary open angle glaucoma patients on drug treatment revealed altered complement activation cascade[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(7): 2499–2510. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00244.

[14] Chen H, Cho KS, Vu T, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3209 [2022-03-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097565/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.

[15] Kuehn S, Stellbogen M, Noristani R, et al. Systemic ocular antigen immunization leads only to a minor secondary immune response[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 293: 114–122. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.02.017.

[16] Yang X, Zeng Q, Bariş M, et al. Transgenic inhibition of astroglial NF- κ B restrains the neuroinflammatory and neurodegenerative outcomes of experimental mouse glaucoma[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 252 [2022-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859212/>. DOI: 10.1186/s12974-020-01930-1.

[17] Chi W, Chen H, Li F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF- κ B pathway in acute glaucoma[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 137 [2022-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224068/>. DOI: 10.1186/s12974-015-0360-2.



- [18] Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (30) : 11181–11186. DOI: 10.1073/pnas.1402819111.
- [19] Yang X, Zeng Q, Tezel G. Regulation of distinct caspase-8 functions in retinal ganglion cells and astroglia in experimental glaucoma [J/OL]. *Neurobiol Dis*, 2021, 150 : 105258 [2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434617/>. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105258.
- [20] Liu Y, Miao Q, Yuan J, et al. Ascl1 converts dorsal midbrain astrocytes into functional neurons *in vivo* [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (25) : 9336–9355. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3975-14.2015.
- [21] Jmaeff S, Sidorova Y, Nedev H, et al. Small-molecule agonists of the RET receptor tyrosine kinase activate biased trophic signals that are influenced by the presence of GFRa1 co-receptors [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (19) : 6532–6542. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011802.
- [22] Wu Z, Parry M, Hou XY, et al. Gene therapy conversion of striatal astrocytes into GABAergic neurons in mouse models of Huntington's disease [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 1105 [2022-03-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107381/>. DOI: 10.1038/s41467-020-14855-3.
- [23] Heijl A, Leske MC, Hyman L, et al. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89 (8) : 749–754. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01852.x.
- [24] Casson RJ, Chidlow G, Crowston JG, et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81 : 100881 [2022-03-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712136/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100881.
- [25] Tezel G. A broad perspective on the molecular regulation of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 256 (1) : 49–77. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.05.027.
- [26] Bader V, Winklhofer KF. Mitochondria at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 99 : 163–171. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.028.
- [27] Ma W, Wong WT. Aging changes in retinal microglia and their relevance to age-related retinal disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854 : 73–78. DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0_11.
- [28] Yang XL, van der Merwe Y, Sims J, et al. Age-related changes in eye, brain and visuomotor behavior in the DBA/2J mouse model of chronic glaucoma [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 4643 [2022-03-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545576/>. DOI: 10.1038/s41598-018-22850-4.
- [29] Liao C, Xu J, Chen Y, et al. Retinal dysfunction in Alzheimer's disease and implications for biomarkers [J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11 (8) : 1215 [2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439882/>. DOI: 10.3390/biom11081215.
- [30] Czako C, Kovács T, Ungvári Z, et al. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis [J]. *Geroscience*, 2020, 42 (6) : 1499–1525. DOI: 10.1007/s11357-020-00252-7.
- [31] Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (8) : E1896–E1905 [2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437957/>. DOI: 10.1073/pnas.1800165115.
- [32] Margeta MA, Letcher SM, Igo RP Jr, et al. Association of APOE with primary open-angle glaucoma suggests a protective effect for APOE ϵ 4 [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (8) : 3 [2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614373/>. DOI: 10.1167/iovs.61.8.3.
- [33] Tribble JR, Harder JM, Williams PA, et al. Ocular hypertension suppresses homeostatic gene expression in optic nerve head microglia of DBA/2J mice [J/OL]. *Mol Brain*, 2020, 13 (1) : 81 [2022-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450896/>. DOI: 10.1186/s13041-020-00603-7.
- [34] Ghosh S, Shang P, Yazdankhah M, et al. Activating the AKT2-nuclear factor- κ B-lipocalin-2 axis elicits an inflammatory response in age-related macular degeneration [J]. *J Pathol*, 2017, 241 (5) : 583–588. DOI: 10.1002/path.4870.
- [35] Zhao N, Xu X, Jiang Y, et al. Lipocalin-2 may produce damaging effect after cerebral ischemia by inducing astrocytes classical activation [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16 (1) : 168 [2022-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426811/>. DOI: 10.1186/s12974-019-1556-7.
- [36] Sitniska V, Enders P, Cursiefen C, et al. Association of imaging biomarkers and local activation of complement in aqueous humor of patients with early forms of age-related macular degeneration [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259 (3) : 623–632. DOI: 10.1007/s00417-020-04910-6.
- [37] Bosco A, Anderson SR, Breen KT, et al. Complement C3-targeted gene therapy restricts onset and progression of neurodegeneration in chronic mouse glaucoma [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (10) : 2379–2396. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.08.017.
- [38] Reinehr S, Gomes SC, Gassel CJ, et al. Intravitreal therapy against the complement factor C5 prevents retinal degeneration in an experimental autoimmune glaucoma model [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10 : 1381 [2022-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849650/>. DOI: 10.3389/fphar.2019.01381.
- [39] Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, et al. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (6) : 2573–2581. DOI: 10.1167/iovs.02-0779.
- [40] Lam D, Jim J, To E, et al. Astrocyte and microglial activation in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of glaucomatous and optic nerve transected primates [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 2217–2229.
- [41] Sapienza A, Raveu AL, Reboussin E, et al. Bilateral neuroinflammatory processes in visual pathways induced by unilateral ocular hypertension in the rat [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 : 44 [2022-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897546/>. DOI: 10.1186/s12974-016-0509-7.
- [42] Bariš M, Tezel G. Immunomodulation as a neuroprotective strategy for glaucoma treatment [J]. *Curr Ophthalmol Rep*, 2019, 7 (2) : 160–169.
- [43] Wang J, Valiente-Soriano FJ, Nadal-Nicolás FM, et al. MicroRNA regulation in an animal model of acute ocular hypertension [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95 (1) : e10–e21 [2022-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535721/>. DOI: 10.1111/aos.13227.
- [44] Peng H, Sun YB, Hao JL, et al. Neuroprotective effects of overexpressed microRNA-200a on activation of glaucoma-related retinal glial cells and apoptosis of ganglion cells via downregulating FGF7-mediated MAPK signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2019, 54 : 179–190. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.11.006.
- [45] Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30 (8) : 383–391. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.007.

(收稿日期: 2022-03-14)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)