

## 自噬与青光眼视神经病变相关性研究进展

许毓鹏 综述 许迅 审校

**【摘要】** 青光眼是以视网膜神经节细胞(RGCs)进行性丧失、视盘生理性凹陷扩大、视野缺失为特征的进行性视神经退行性疾病,其神经损伤的确切病变尚未明确。自噬是人体内一条重要的代谢途径,它在降解和循环利用受损细胞器,细胞内大分子物质在维持细胞内稳态方面具有重要作用,并参与多种疾病的发生和发展。近年来对自噬与青光眼的关系研究提示我们,自噬在青光眼视神经病变的转归过程中发挥双刃剑作用,体内有多条代谢通路对自噬过程进行调控,深入理解并利用自噬作用对青光眼视神经病变进行治疗研究具有重要意义。本文就自噬在高血压、视神经纤维层损伤、视盘重塑、异常蛋白清除以及免疫反应等青光眼视神经病变的发病及其调控机制方面的相关研究进展进行综述。

**【关键词】** 自噬/生理; 青光眼; 神经变性疾病/生理病理; 信号通路

**Current researches in correlation between autophagy and glaucomatous optic neuropathy** Xu Yupeng, Xu Xun. Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Glaucoma is a chronic neurodegenerative disease of optic nerve accompanied by apoptosis of retinal ganglion cells (RGCs), cupping of optic nerve head, and visual field loss. The mechanism of glaucomatous optic neuropathy still has not yet been elucidated. Autophagy is an important metabolic pathway including degrading and recycling damaged organelles and macromolecules to maintain intracellular homeostasis, and it participates in the pathogenesis of various diseases. Some studies on the relationship between autophagy and glaucoma indicated that autophagy played a dual role during the glaucomatous neurodegenerative process, and it is verified that many metabolic pathways modulate autophagy by positive and negative regulation. To elucidate and take advantage of autophagy to manage neurodegeneration in glaucoma is of great importance. In this article, the probable effects of autophagy in the mechanism of glaucomatous optic neuropathy including ocular hypertension, damage to the optic nerve fiber layer, remodeling of optic nerve head, clearance of mutant protein, and immune reactions are reviewed.

**【Key words】** Autophagy/physiology; Glaucoma; Neurodegenerative diseases/physiopathology; Signaling pathway

青光眼是一组以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)及其轴突数目进行性丢失、视盘凹陷扩大、视野缺失为特征,伴眼压升高的致盲眼病,目前全球约有6000万患者,其中840万人致盲<sup>[1]</sup>,中国原发性青光眼患者约占人口总数的2.1%<sup>[2]</sup>。原发性青光眼分为原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)、原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)及其他类型青光眼<sup>[1]</sup>,不同类型的青光眼发病机制不同,但RGCs的进行性丢失及轴突数目的减少是疾病的共同转归。研究表明,高血压应激、免疫失调以及异常蛋白的累积共同参与青光眼的发病<sup>[1,3-5]</sup>。但仍不能完全解释青光眼视神经损伤的发病机制。自噬参与维持细胞内稳态,与青光眼的视神经病变密切相关<sup>[6]</sup>。本文对自噬的作用及其在青光眼视神经病变发病机制中的作用进行阐述,为进一步研究自噬与青光眼的关系提供参考。

### 1 自噬的定义与分类

自噬即真核生物通过溶酶体机制降解细胞内组分的过程,在生长发育、衰老、细胞死亡、应激、炎症反应、免疫调控等生理过程中,细胞通过自噬降解胞内细胞器、微生物、可溶性蛋白及RNA以维持胞内稳态,并提供营养物质及代谢原料<sup>[6]</sup>。根据底物与溶酶体结合方式的不同,自噬分为经典自噬(巨自噬)、微自噬、分子伴侣介导自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)和RNA自噬<sup>[7]</sup>。经典自噬途径常见于饥饿、感染、中毒等应激条件,通过构建双层自噬体膜、延长并封闭细胞质形成自噬体及与溶酶体融合等方式,使底物得到降解和循环。微自噬指细胞器或目标蛋白直接与溶酶体膜结合,通过膜内陷的方式进入溶酶体进行降解。CMA过程为待降解蛋白质末端KFERQ五肽序列被分子伴侣Hsc70识别形成复合体,随后识别溶酶体膜相关蛋白LAMP-2A,引起其聚合化,使目标蛋白转运至溶酶体内被消化<sup>[8]</sup>。RNA自噬是新发现的自噬方式,与CMA不同,细胞质中的RNA与溶酶体膜相关蛋白LAMP-2C结

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.020

作者单位:200080 上海交通大学附属上海市第一人民医院眼科

通信作者:许迅,Email:drxuxun@sjtu.edu.cn

合,消耗 ATP 后转运至溶酶体<sup>[7]</sup>。本文主要讨论经典自噬。

## 2 自噬的发生及分子机制

自噬在真核生物进化中高度保守,对酵母的研究发现,共有 30 余种自噬相关基因 (autophagy related gene, Atg),并在人类基因组中发现了对应的功能基因<sup>[8]</sup>,其编码蛋白在自噬中起重要作用。以往认为自噬的发生无选择性,但近来证明自噬的发生具有一定选择性。一方面,不同诱导条件下发挥作用的 Atg 蛋白不同,另一方面,不同的底物由各自特异的 Atg 蛋白参与自噬。在自噬发生过程中,Atg 蛋白按其功能分为核心 Atg 蛋白和识别 Atg 蛋白<sup>[9]</sup>。核心 Atg 蛋白与自噬体膜的构建有关,参与所有自噬过程,包括 Atg1-Atg13 复合物、Class III PI3K 复合物和 Atg12 泛素化蛋白系统等,而识别 Atg 蛋白用于修饰核心 Atg 蛋白,具有选择性。不同诱导条件下参与自噬的识别 Atg 蛋白也不同,如 Atg17-Atg29-Atg31 复合体参与营养匮乏诱导的自噬,Atg11、Atg32、Atg33 参与线粒体自噬<sup>[9]</sup>。

### 2.1 自噬过程的启动

在哺乳动物细胞中,自噬启动方式分为 ULK1/2 (Atg1)-Atg13 复合物依赖型和非依赖型,以前者更普遍。该种启动方式常见于营养匮乏条件下的自噬<sup>[10]</sup>,在营养充足的条件下,ULK1/2 (Atg1)-Atg13 复合物与哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 结合来抑制自噬,但当饥饿状态时,mTOR 去磷酸化,依次激活 ULK1/2 (Atg1) 和下游因子 FIP200 (Atg17),启动自噬<sup>[11]</sup>。

### 2.2 自噬体膜的构建

自噬体膜来源于高尔基体-内质网复合体<sup>[12]</sup>,其构建需要自噬前体的参与,其中一种重要的类型是 Beclin 1 (Atg6) 复合调控体,包括 Beclin 1 (Atg6)、III 型磷脂酰肌醇三激酶 (class III phosphatidylinositol-3-kinase, PI3KC3/VPS34) 和 Atg14L (barkor) 等蛋白。该复合体激活后促进 PI3KC3 生成 PI3K,从而募集其他 Atg 蛋白至自噬体膜,参与自噬体膜的构建<sup>[8]</sup>。

### 2.3 自噬体的成熟

自噬体的成熟即自噬体膜的延长与封闭过程。自噬体膜的延长涉及 2 种泛素样蛋白结合系统,即 Atg5-Atg12 结合系统和微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3s/Atg9) 结合系统<sup>[6]</sup>,前者为 Atg5 和 Atg12 通过 Atg3-Atg10 复合物酶的作用结合为 Atg5-Atg12 复合物,再与 Atg16L1 结合,参与自噬体膜的延长,后者由 LC3 前体经 Atg4B 加工后形成 LC3-1,之后在 Atg3-Atg7 的作用下与磷脂酰乙醇胺结合,形成 LC3-II 并结合至自噬体膜。因此,LC3I/LC3-II 可作为自噬体成熟过程中的重要标志物<sup>[6]</sup>。

### 2.4 自噬体与溶酶体结合

自噬体成熟后在动力素 2 等骨架蛋白的参与下,通过细胞骨架微管系统运输至溶酶体,形成自噬溶酶体<sup>[13]</sup>。在自噬溶酶体内,LC3-II 可选择性地募集 p62/SQSTM 蛋白及视神经蛋白 (optineurin, OPTN) 等<sup>[14]</sup>,介导选择性自噬。自噬溶酶体内内容物最终降解为氨基酸及其他产物,进一步循环和利用<sup>[8]</sup>。

### 2.5 自噬后溶酶体的重建

自噬溶酶体消化内容物后,溶酶体外排转运子 Spinster 激

活 mTOR,启动自噬溶酶体重建 (autophagic lysosome reformation, ALR),接头相关蛋白复合物 4 及其他接头蛋白负责新生溶酶体内酶的分装。磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 [phosphatidyl inositol-4,5-diphosphate, PI(4,5)P2] 募集网格蛋白至自噬溶酶体,协助新生溶酶体形成囊泡,并恢复细胞骨架结构<sup>[15]</sup>。最后新生溶酶体以囊泡形式离开自噬溶酶体,在细胞内逐渐成熟,恢复细胞内溶酶体水平。该成熟过程可被放线菌酮终止<sup>[16]</sup>。

## 3 自噬的调控机制

自噬的调控机制较为复杂,与氨基酸、胰岛素、生长因子、营养匮乏、能量缺乏及免疫调控等多种上游信号有关,主要通过 mTOR 通路发挥作用<sup>[6]</sup>。mTOR 为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,对自噬通路发挥负反馈调控作用,其复合体包括 mTORC1 (雷帕霉素敏感型) 和 mTORC2 (雷帕霉素抵抗型),前者在饥饿状态时上调,激活 ULK1/2 (Atg1)-Atg13 复合物,调节细胞内的转录因子 EB (transcription EB, TFEB),参与自噬体基因的调控和蛋白的降解<sup>[17]</sup>;后者可被 PI3KC3,4,5-三磷酸肌醇激活,活化 FoxO 蛋白,上调 c-Myc 水平,影响神经胶质母细胞瘤细胞等细胞中自噬体的聚集<sup>[18]</sup>。PI3KC3-Beclin1 途径、GSK3-TIP60-ULK1 途径也在自噬调节中发挥作用<sup>[19-20]</sup>。

### 3.1 PI3KC1-Akt-mTORC1 途径

该途径主要发生在饥饿、能量不足情况下,胰岛素、生长因子等上游信号与膜受体结合,激活 PI3KC1,增加 Akt 及其活化因子 PKB1 的聚积,抑制结节性硬化症相关蛋白 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 复合物的表达<sup>[21]</sup>。TSC1/2 复合物可负向调控 GTP-Rheb 蛋白,使其转变为无 mTOR 结合活性的 GDP-Rheb 蛋白,从而使 mTORC1 具有活性,抑制自噬。mTORC1 抑制剂可抑制 mTOR 活性,促进自噬。此外,某些氨基酸可通过 RagA (GTP) 酶和溶酶体上的 V-ATP 酶激活 mTORC1,抑制自噬<sup>[21]</sup>。细胞能量不足时细胞内 AMP/ATP 水平增加,激活腺苷酸环化酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK),可通过抑制 mTOR 促进自噬,AMPK 还可激活 ULK1/2 (Atg1)-Atg13 复合物,促进自噬的发生<sup>[8]</sup>。

### 3.2 PI3KC3-Beclin1 途径

Beclin1 介导的 PI3KC3 途径主要发生于缺血缺氧的条件下。通常情况下,Beclin1 与 bcl-2、转化生长因子  $\beta$  激酶 1 结合蛋白 2/3 (transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1-binding proteins 2/3, TAB2/3) 结合,封闭其与 PI3KC3 的结合位点。在应激情况下,JNK 激酶被激活,释放 Beclin1,激活 PI3KC3 复合物,促进自噬的发生。同时,释放的 TAB2 和 TAB3 与转化生长因子  $\beta$  激酶 1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1) 结合,对自噬过程发挥负反馈调控<sup>[20]</sup>。

### 3.3 糖原合酶激酶 3-TIP60-ULK1 途径

在生长因子缺乏时,糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3) 被激活,通过磷酸化乙酰基转移酶 TIP60 的 Ser (86) 位点,激活 ULK1 复合物,启动自噬过程<sup>[19]</sup>。

### 3.4 病原体相关模式分子和损伤相关模式分子途径

病原体相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern molecules, PAMPs) 和损伤相关模式分子 (damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs) 途径介导病原体和创伤相关免疫反应, 这些分子与特异性受体结合, 如 Toll 样受体和核苷酸结合寡聚域 (nucleotide binding oligomerization domain, NOD) 样受体, 抑制 mTOR 或激活 Beclin1, 促进自噬反应<sup>[22]</sup>。

### 3.5 Akt1-GLI3-VMP1 和 X 基因连锁细胞凋亡抑制因子-Mdm2-p53 途径

Akt1-GLI3-VMP1 和 XIAP-Mdm2-p53 途径自噬调控通路与肿瘤的发生有关。PI3K-Akt1 调节锌指蛋白 GLI3-组蛋白乙酰转移酶 p300 复合物的活性, 通过 VMP1 因子促进自噬发生, 参与癌基因 KRAS 的表达<sup>[23]</sup>。PI3K-Akt 自噬通路可受到 X 基因连锁细胞凋亡抑制因子 (X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP) 的抑制, 后者激活 E3 泛素连接酶, 启动调节因子 Mdm2 的活性, 抑制抑癌基因 p53 的表达, 导致癌症的发生<sup>[24]</sup>。

### 3.6 cAMP-IP3-Gs $\alpha$ 途径

某些离子通道类药物与 G 蛋白偶联受体结合, 上调 cAMP 水平, 激活 Epac 因子, 随后激活 GTP 酶 Rap2B, 通过 PLC/IP3 途径, 导致 Ca<sup>2+</sup> 离子内流, 激活钙蛋白酶, 抑制自噬。钙蛋白酶也可激活 Gs $\alpha$  蛋白, 后者通过上调 cAMP 水平来调节自噬<sup>[25]</sup>。

## 4 自噬在青光眼视神经病变发病机制中的作用

青光眼视神经病变是青光眼常见的病理学改变, 其发病机制涉及眼压、免疫、变性、蛋白异常等, 为多因素共同作用的结果<sup>[1]</sup>。研究表明, 自噬在应激、神经保护和免疫调节等方面发挥重要作用, 正逐渐成为青光眼相关研究的新热点<sup>[5,6,22,26]</sup>。

### 4.1 高血压应激

青光眼发病过程中, 高血压直接通过压力作用于 RGC 层, 导致其逆向轴突运输受损, 引起 RGCs 的细胞内信号机制改变, 促进 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 等信号因子的释放, 造成 RGCs 受损及轴突变性, 并伴随胶质细胞的反应<sup>[3,27]</sup>, 同时视网膜内核层、外核层缺血而受损<sup>[3]</sup>。研究表明, 自噬相关蛋白 OPTN 的突变型 M98K 参与青光眼的 RGCs 损伤<sup>[14]</sup>。OPTN 通过与囊泡运输相关 GTP 酶 RAB12 结合上调 LC-II 表达, 导致自噬发生, 而 M98K 增强与 RAB12 的结合能力而使自噬增加<sup>[28]</sup>。在 NMDA 诱导的小鼠小脑神经细胞损伤模型中发现, 高浓度 NMDA 能上调 LC-II 水平, 使自噬增加而导致神经细胞急性死亡<sup>[29]</sup>。但在神经损伤模型中, 通过引起自噬使 Atg5 水平升高, 可以保护 RGCs 免于死亡, Atg5 基因敲除的小鼠 RGCs 死亡率明显高于正常小鼠, 提示自噬在早期轴突损伤中有保护作用<sup>[26]</sup>。这表明正常的自噬功能对 RGCs 的存活起一定作用, 自噬功能紊乱可能与青光眼视神经病变的发生有关。

### 4.2 视神经纤维层损伤的保护

青光眼患者早期即出现视神经纤维层厚度的改变, 即视神经元轴突损伤。目前认为视神经元轴突的损伤在 RGCs 的死亡方面起重要作用<sup>[1]</sup>。研究发现烟酰胺单核苷酸磷酸转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenyltransferase, NMNAT) 能维

持轴突蛋白的稳定性和调制轴突内囊泡运输, 对轴突发挥保护作用<sup>[30]</sup>。当眼压升高时, 视神经轴突中 Nmnat3 表达升高, 抑制细胞内 p62 水平, 促进 LC3-II 表达, 诱导自噬并保护轴突<sup>[31]</sup>。自噬对视神经纤维层损伤的保护机制仍需进一步研究。

### 4.3 视盘重塑

青光眼患者晚期出现视盘结构重塑, 星形胶质细胞在视盘重塑过程起重要作用<sup>[32]</sup>。Yan 等<sup>[33]</sup>对青光眼进行研究, 发现视盘星形胶质细胞可高表达基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 引起视盘轴突周围细胞外基质成分的改变, 导致视盘结构重塑。在肝癌细胞的研究中发现, 肿瘤细胞通过 TGF- $\beta$ /Smad3 通路上调 Atg3 和 Atg7 水平, 引起自噬, 促进 MMP-9 的分泌, 引起癌细胞的迁移, 使用 RNA 干扰技术抑制自噬可降低 MMPs 的分泌<sup>[34]</sup>。自噬在青光眼视神经病变中是否发挥同样作用而参与视盘重塑尚待进一步验证。

### 4.4 异常蛋白清除

POAG 研究发现, 视盘星形胶质细胞及 RGCs 内多种异常蛋白的累积造成神经细胞的变性和死亡, 包括 myocilin 突变蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白等<sup>[1]</sup>。自噬参与多种神经病变的发病机制, 自噬的下调引起内质网高尔基复合体功能失调, 导致细胞内异常折叠蛋白累积, 这是神经元死亡的重要机制<sup>[35]</sup>。抑制葡萄糖调节蛋白 Grp94 的表达可特异性介导 myocilin 突变蛋白通过自噬途径进行降解<sup>[36]</sup>, 利用肌蛋白与 Beclin1 的结合可促进  $\beta$ -淀粉样蛋白的自噬, 保护神经元<sup>[37]</sup>。自噬是否参与青光眼视神经病变异常蛋白的清除还有待进一步研究。

### 4.5 免疫调控

研究发现, 青光眼患者视网膜中自身抗原 IgG 的水平较正常人群明显升高, 表明青光眼患者自身免疫功能调节紊乱导致视网膜和视盘的某些成分改变, 导致视神经病变<sup>[4]</sup>。自噬在抗原递呈、淋巴细胞的活化增生方面发挥重要作用。在 Atg 相关基因调节下, 自噬通过 PAMPs 途径吞噬和降解一部分病原体, 通过 NFKB1-RELA/NF- $\kappa$ B 途径抑制炎症反应和免疫应答<sup>[22]</sup>。自噬在 T 细胞的产生、分化和消除以及抗原通过主要组织相容性复合体 II 途径传递 CD4<sup>+</sup> 细胞等过程中起作用, 自噬调节蛋白 p62 可降解 BCL10, 调控 NFKB1-RELA 通路, 抑制 T 细胞分化<sup>[38]</sup>。小胶质细胞在青光眼视神经病变免疫应答和抗原递呈中起重要作用, 并参与视神经的再生, mTOR 作为自噬的主要调节因子, 参与小胶质细胞的活化和环氧合酶-2、微粒体前列腺素合酶-1 的表达<sup>[39-40]</sup>。

## 5 展望

综上所述, 推测自噬与青光眼视神经病变的发生和发展过程密切相关, 一方面, 自噬可以保护受损的视神经; 另一方面, 异常活化的自噬可通过各种病理机制参与视神经损伤过程, 不利于视神经的存活和再生。青光眼进展可致患者视功能逐渐受损, 那么, 自噬的双刃剑作用是否与之相关? 如果有关, 如何优化自噬的保护作用, 减弱异常自噬的病理作用, 从而在高眼压应激下保护视神经免受损伤? 寻找自噬途径相关的药物作

用靶点,如 PI3KC1-AKT-mTORC1 途径、PAMPs 和 DAMPs 途径等能否成为治疗青光眼的辅助优化方案?关于自噬与青光眼关系的研究为我们提出了新的问题,自噬在青光眼视神经病变中具体机制仍不十分明确,探索二者的关系有可能为青光眼的治疗提供新的思路。

### 参考文献

- [1] Quigley HA. Glaucoma [J]. Lancet, 2011, 377 (9774) : 1367 - 1377. doi:10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [2] Cheng JW, Cheng SW, Ma XY, et al. The prevalence of primary glaucoma in mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Glaucoma, 2013, 22 (24) : 301 - 306. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824083ca.
- [3] Vidal-Sanz M, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolas FM, et al. Understanding glaucomatous damage: anatomical and functional data from ocular hypertensive rodent retinas [J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31 (1) : 1-27. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.08.001.
- [4] Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (2) : e57557 [2014-05-20]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057557. doi:10.1371/journal.pone.0057557.
- [5] 尹则琳. 青光眼及其视神经损害的免疫学研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31 (3) : 298-302. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.021.
- [6] Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (7) : 651-662. doi:10.1056/NEJMr1205406.
- [7] Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, et al. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA [J]. Autophagy, 2013, 9 (3) : 403-409. doi: 10.4161/autophagy.23002.
- [8] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15 (7) : 713-720. doi:10.1038/ncb2788.
- [9] Suzuki K, Ohsumi Y. Current knowledge of the pre-autophagosomal structure (PAS) [J]. FEBS Lett, 2010, 584 (7) : 1280-1286. doi:10.1016/j.febslet.2010.02.001.
- [10] Gammoh N, Florey O, Overholtzer M, et al. Interaction between FIP200 and ATG16L1 distinguishes ULK1 complex-dependent and -independent autophagy [J]. Nat Struct Mol Biol, 2013, 20 (2) : 144-149. doi: 10.1038/nsmb.2475.
- [11] 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.
- [12] Ge L, Schekman R. The ER-Golgi intermediate compartment feeds the phagophore membrane [J]. Autophagy, 2014, 10 (1) : 170-172. doi: 10.4161/autophagy.26787.
- [13] Schulze RJ, McNiven MA. A well-oiled machine; DNM2/dynamin 2 helps keep hepatocyte lipophagy running smoothly [J]. Autophagy, 2013, 10 (2) : 388-389. doi:10.4161/autophagy.27486.
- [14] Wild P, Farhan H, McEwan DG, et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth [J]. Science, 2011, 333 (6039) : 228-233. doi:10.1126/science.1205405.
- [15] Rong Y, Liu M, Ma L, et al. Clathrin and phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate regulate autophagic lysosome reformation [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14 (9) : 924-934. doi:10.1038/ncb2557.
- [16] Chen Y, Yu L. Autophagic lysosome reformation [J]. Exp Cell Res, 2013, 319 (2) : 142-146. doi:10.1016/j.yexcr.2012.09.004.
- [17] Martina JA, Chen Y, Gucek M, et al. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB [J]. Autophagy, 2012, 8 (6) : 903-914. doi: 10.4161/autophagy.19653.
- [18] Masui K, Tanaka K, Akhavan D, et al. mTOR complex 2 controls glycolytic metabolism in glioblastoma through FoxO acetylation and upregulation of c-Myc [J]. Cell Metab, 2013, 18 (5) : 726-739. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.013.
- [19] Lin SY, Li TY, Liu Q, et al. GSK3-TIP60-ULK1 signaling pathway links growth factor deprivation to autophagy [J]. Science, 2012, 336 (6080) : 477-481. doi:10.1126/science.1217032.
- [20] Criollo A, Niso-Santano M, Malik SA, et al. Inhibition of autophagy by TAB2 and TAB3 [J]. EMBO J, 2011, 30 (24) : 4908-4920. doi:10.1038/emboj.2011.413.
- [21] Efevan A, Zoncu R, Chang S, et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival [J]. Nature, 2013, 493 (7434) : 679-683. doi:10.1038/nature11745.
- [22] Tang D, Kang R, Coyne CB, et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity [J]. Immunol Rev, 2012, 249 (1) : 158-175. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
- [23] Lo Re AE, Fernandez-Barrena MG, Almada LL, et al. Novel AKT1-GLI3-VMP1 pathway mediates KRAS oncogene-induced autophagy in cancer cells [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (30) : 25325-25334. doi:10.1074/jbc.M112.370809.
- [24] Huang X, Wu Z, Mei Y, et al. XIAP inhibits autophagy via XIAP-Mdm2-p53 signalling [J]. EMBO J, 2013, 32 (16) : 2204-2216. doi: 10.1038/emboj.2013.133.
- [25] Williams A, Sarkar S, Cuddon P, et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4 (5) : 295-305. doi:10.1038/nchembio.79.
- [26] Rodriguez-Muela N, Germain F, Marino 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.
- [27] 张绍丹, 李维义, 王雯倩, 等. 急性眼压升高所致视网膜、视神经及视交叉胶质细胞的早期反应 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30 (8) : 704-708. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.08.007.
- [28] Sirohi K, Chalasani ML, Sudhakar C, et al. M98K-OPTN induces transferrin receptor degradation and RAB12-mediated autophagic death in retinal ganglion cells [J]. Autophagy, 2013, 9 (4) : 510-527. doi: 10.4161/autophagy.23458.
- [29] Sadasivan S, Zhang Z, Larner SF, et al. Acute NMDA toxicity in cultured rat cerebellar granule neurons is accompanied by autophagy induction and late onset autophagic cell death phenotype [J]. BMC Neurosci, 2010, 11 : 21 [2014-11-15] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836363/. doi:10.1186/1471-2202-11-21.
- [30] Milde S, Gilley J, Coleman MP. Subcellular localization determines the stability and axon protective capacity of axon survival factor Nmnat2 [J/OL]. PLoS Biol, 2013, 11 (4) : e1001539 [2014-05-22]. http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001539. doi:10.1371/journal.pbio.1001539.
- [31] Kitaoka Y, Munemasa Y, Kojima K, et al. Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration [J]. Cell Death Dis, 2013, 4 : e860 [2014-06-07]. http://www.nature.com/cddis/journal/v4/n10/full/cddis201339/a.html. doi:10.1038/cddis.2013.391.
- [32] 凌志红, 孙兴怀. 神经胶质细胞和青光眼视神经病变 [J]. 中华眼科杂志, 2012, 48 (1) : 85-88. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.01.022.
- [33] Yan X, Tezel G, Wax MB, et al. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head [J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118 (5) : 666-673.
- [34] Li J, Yang B, Zhou Q, et al. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition [J]. Carcinogenesis, 2013, 34 (6) : 1343-1351. doi:10.1093/carcin/bgt063.
- [35] Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease [J]. Nat Med, 2013, 19 (8) : 983-997. doi:10.1038/nm.3232.
- [36] Suntharalingam A, Abisambra JF, O'Leary JC, 3rd, et al. Glucose-regulated protein 94 triage of mutant myocilin through endoplasmic reticulum-associated degradation subverts a more efficient autophagic clearance mechanism [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (48) : 40661-40669. doi:10.1074/jbc.M112.384800.
- [37] Nah J, Pyo JO, Jung S, et al. BECN1/Beclin1 is recruited into lipid rafts by prion to activate autophagy in response to amyloid beta 42 [J].

Autophagy, 2013, 9(12): 2009-2021. doi:10.4161/auto.26118.

- [38] Paul S, Schaefer BC. Selective autophagy regulates T cell activation[J]. Autophagy, 2012, 8(11): 1690-1692. doi:10.4161/auto.21581.
- [39] de Oliveira AC, Candelario-Jalil E, Langbein J, et al. Pharmacological inhibition of Akt and downstream pathways modulates the expression of COX-2 and mPGES-1 in activated microglia[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 2 [2014-08-09]. http://www.jneuroinflammation.com/content/9/1/2. doi:10.1186/1742-2094-9-2.

- [40] 莫晓芬, 王振宇. 关注视神经损伤性疾病促进视神经再生研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(3): 209-214. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.03.001.

(收稿日期: 2014-12-13)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

## · 病例报告 ·

### 眼球内非磁性异物残留 24 年一例

徐鸿美 卜曙暘

患者,男,50岁,因左眼视力下降1d于2014年8月4日入院。患者24年前换灯泡时被灯泡炸伤,在当地医院诊断为前房积血,给予止血药物,10d后好转出院。出院后至本次就诊期间视力较好。眼科检查:左眼视力手动/眼前,结膜无充血,2:00位角膜距角膜缘2mm处可见云翳,前房深度正常,瞳孔圆,晶状体混浊,眼底窥不清,眼压正常。右眼外眼检查未见异常。B型超声检查提示左眼视网膜前强回声影(图1),眼部CT检查提示左眼内异物(图2)。初步诊断:左眼球内异物;左眼外伤性白内障。

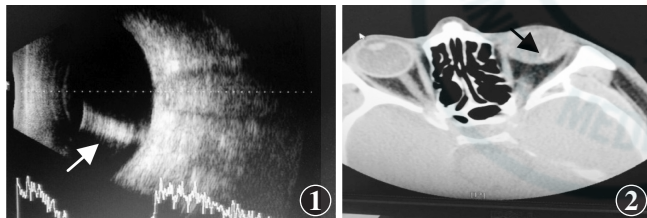


图1 左眼B型超声显示视网膜前强回声影(箭头) 图2 眼部CT检查提示左眼球内异物(箭头)

入院第2天局部麻醉下行左眼晶状体切割+玻璃体切割+球内异物取出术。术中从后路切割晶状体,保留晶状体前囊膜,切割玻璃体,见白色异物位于视网膜前,扩大睫状体扁平部切口后取出异物,在异物嵌顿处行视网膜激光光凝。异物为非磁性,大小约8mm×1mm(图3)。术后局部应用抗生素预防感染。术后3d左眼矫正视力为0.6,结膜轻度充血,角膜陈旧性云翳,房水清,瞳孔圆,晶状体缺如,玻璃体透明,视网膜平伏,激光斑可见。眼科B型超声提示玻璃体腔未见异常(图4),眼科CT检查左眼晶状体缺如,玻璃体未见异常(图5)。

讨论:眼内异物伤往往伴有角膜或巩膜穿通伤、前房和/或玻璃体积血等并发症,有时因其表现不典型而误诊或漏诊。本例患者眼科检查时发现晶状体混浊,但通常白内障引起视力下降是个缓慢的过程,而患者视力下降仅1d,且角膜存在陈旧性云翳,追问病史发现患眼24年前曾有外伤史,但因24年来左眼

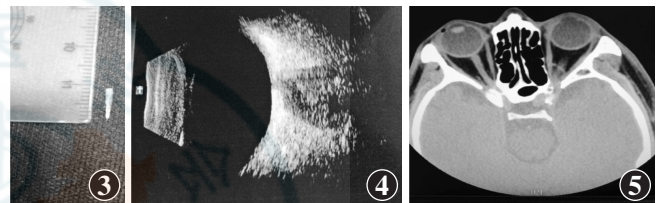


图3 术中取出的眼内异物外观 图4 术后左眼视网膜前高密度影消失 图5 术后左眼CT显示眼内显影正常

未发生异常而未引起重视,以致异物残留眼内24年之久,来诊后经及时诊断和治疗预后较好。这个病例提示我们,对有外伤史但不确定是否眼内有异物的患者,详细的病史采集及全面的专科检查极为重要,即使未发现明确的穿通伤口,也应进行必要的辅助检查,如B型超声、螺旋CT等,最好采用2种或2种以上的影像学检查方法,提供眼内异物的全面信息<sup>[1-2]</sup>。一般来说,球内异物残留时间越久,眼内感染的机会越大,眼科检查发现不明原因的玻璃体混浊、机化膜或条索,或存在增生玻璃体视网膜病变、单眼继发性视网膜脱离、单眼继发性青光眼等,均应考虑到眼内异物存留的可能性<sup>[3]</sup>。此例患者无上述眼部表现,其视力下降,眼前节检查仅有角膜云翳、晶状体混浊的体征,易误诊为是白内障引起的视力下降。但是本例患者视力为突然下降1d,结合患者多年前曾在眼部外伤,疑有眼内异物,辅助检查证实了眼内异物存在。本例患者的CT和B型超声辅助检查显示的异物均为高密度影,疑为金属异物,但术中证实为玻璃样异物,考虑异物不是灯泡外表的玻璃材质,可能为灯芯内特殊材质的异物。根据患者24年来眼部未发生炎症反应的情况,推测此异物可能为惰性物质。无论是磁性还是非磁性眼内异物,都应及早手术取出,以重建眼部结构及恢复视功能。

#### 参考文献

- [1] 陈韩杰. B超及螺旋CT在眼球内异物定位诊断中的应用及对对比分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(3): 104-105. doi:10.3969/j.issn.1673-7555.2011.03.081.
- [2] 张春杰. X线B超CT和MRI在眼内异物诊断中应用价值的评估[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2009, 31(8): 561-562.
- [3] 高登爱. 球内异物漏诊1例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(9): 2168.

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.03.021

作者单位: 215004 苏州大学附属第二医院眼科

通信作者: 卜曙暘, Email: zhoucongying@163.com

(收稿日期: 2014-10-17)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)