

啮齿动物青光眼模型研究进展

谢志¹ 综述 曹婷² 张旭¹ 审校

¹南昌大学附属眼科医院 江西省眼科学与视觉科学研究所 江西省眼科学重点实验室,南昌 330006; ²南昌大学眼视光学院,南昌 330006

通信作者:张旭,Email:xuzhang19@163.com

【摘要】 青光眼是一组以视网膜神经节细胞及其轴突进行性丢失为特征的视神经病变,已成为全球不可逆性致盲的常见原因,但其病理生理机制仍不清楚。因此,合理的青光眼动物模型对揭示青光眼发病机制和改善治疗方案十分重要。近年来,啮齿动物由于具有众多优点而逐渐成为青光眼模型制作的主流选择,除转基因小鼠可自发诱导青光眼外,青光眼实验模型主要分为眼压依赖性和非眼压依赖性。眼压依赖性青光眼模型通过各种手段阻碍房水流出,从而诱导眼压升高;非眼压依赖性青光眼模型试图评估正常眼压性青光眼的相关发病机制。本文就啮齿动物各种青光眼模型的不同损伤机制、操作方法、优点和局限性进行综述。

【关键词】 青光眼; 动物模型; 啮齿动物; 眼压; 转基因小鼠

基金项目: 国家自然科学基金(81860170); 江西省自然科学基金(20181ACG70010)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211026-00585

Advances in research on rodent models of glaucoma

Xie Zhi, Cao Ting, Zhang Xu

¹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Jiangxi Research Institute of Ophthalmology & Visual Sciences, Key Laboratory of Ophthalmology of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China; ²Nanchang University School of Ophthalmology & Optometry, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhang Xu, Email: xuzhang19@163.com

【Abstract】 Glaucoma is a group of optic neuropathies characterized by the progressive loss of retinal ganglion cells and their axons, and has become a leading cause of irreversible blindness worldwide. However, the pathophysiological mechanisms of glaucoma remain poorly understood. Consequently, suitable animal models of glaucoma are crucial for elucidating the disease's pathogenesis and improving therapeutic strategies. In recent years, rodents have increasingly become the preferred choice for glaucoma modeling due to their numerous advantages. With the exception of transgenic mice, which can spontaneously induce glaucoma, experimental glaucoma models are mainly divided into intraocular pressure-dependent and non-intraocular pressure-dependent models. The intraocular pressure-dependent glaucoma model induces intraocular pressure elevation by obstructing aqueous humor outflow in various ways. The non-intraocular pressure-dependent glaucoma model attempts to study the pathogenesis associated with normal intraocular pressure glaucoma. This article comprehensively reviews the damage mechanisms, operation methods, advantages, and limitations of various rodent models of glaucoma.

【Key words】 Glaucoma; Disease models, animal; Rodentia; Intraocular pressure; Transgenic mice

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81860170); Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20181ACG70010)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211026-00585

青光眼是一组以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)及其轴突进行性丢失为特征的视神经病变,可导致特征性的视盘改变和视野缺损。青光眼是世界范围内导致不可逆盲的首要原因,全球40~80岁人群青光眼患病率约为3.5%,预计到2040年将有1.188亿青光眼患者^[1]。青光眼主要的危险因素包括眼压、年龄、种族、家族史、皮质类固醇药物的敏感性

等^[2],其发病机制仍不完全明确,目前控制眼压是延缓青光眼进展的主要手段^[3]。因此,开发和完善动物模型对了解青光眼的病理生理及分子机制,进而改良治疗方法具有重要意义。目前,啮齿动物模型是研究青光眼的主流模型,除去易饲养、易繁殖、价格低廉等优点外,其眼球结构和人类也有许多相似之处。其中,啮齿动物约80%的房水通过小梁网途径流出^[4];此外,

RGCs 分为许多亚群^[5], 在内丛状层中 RGCs 的树突分布同样具有分层现象^[6]; 视神经乳头 (optic nerve head, ONH) 处也会因眼压上升而导致轴突运输阻滞^[7]。尽管啮齿动物的 ONH 没有筛板样结构, 但其无髓鞘轴突外有星形胶质细胞网络围绕, 亚显微结构上与灵长类动物相似^[8], 因此可用于研究以下几种主要的青光眼病理生理变化: (1) 小梁网受损, 房水流出减少, 眼压升高; (2) ONH 损伤; (3) RGCs 的渐近性死亡; (4) 大脑视觉中枢神经元的丧失。某些啮齿动物品系自然表现出高眼压或人为进行基因突变使其发生青光眼, 但病变发生时间和程度不可控。诱导性模型作为传统造模方式, 优势在于同一模型可提供一侧眼作为对照进行实验。实验诱导的啮齿动物青光眼模型一般分为眼压依赖性模型和非眼压依赖性模型, 前者通常为使用各种手段阻碍房水流出, 从而诱导眼压升高; 后者试图模拟正常眼压性青光眼, 以研究青光眼中非眼压相关因素对 RGCs 及 ONH 的损伤。本文就近年来常用的啮齿动物青光眼模型进行介绍。

1 自发性青光眼模型

近年来, 青光眼更多地被认为是一种慢性进行性神经退行性疾病, 视神经变性萎缩与氧化应激和炎症有关, 而体外动物手术模型不可避免地会产生混淆实验结果的因素, 所以研究自发性模型十分重要。自发性青光眼模型是通过啮齿动物的基因进行修饰使其在发育过程中模拟青光眼病变的自然发展过程。

目前应用较为广泛的转基因小鼠是 1998 年 John 等^[9]报道的 DBA/2J 品系。小鼠体内糖基化蛋白 nmb 和氨基酸酶相关蛋白 1 基因突变, 导致虹膜边缘缺损, 色素脱落后播散和细胞碎片聚集在房水外流通道中引起高眼压, 其自发出现的年龄相关性高眼压及 RGCs 减少导致的视神经损伤和视觉功能障碍与人类慢性青光眼发展进程十分相似。但也有研究指出 DBA/2J 小鼠有许多不足之处, 如角膜钙化难以准确测量眼压、眼压升高和 RGCs 丢失并无线性关系、小鼠个体差异性导致部分小鼠眼压未升高^[10]。

此外, 还有针对不同基因出现的转基因小鼠模型为青光眼未来治疗提供了可靠的治疗靶点^[11-17], 然而因为基因敲除操作复杂, 造价高, 现阶段很难普遍推广 (表 1)。

2 实验诱导性青光眼模型

2.1 眼压依赖性模型

高眼压是青光眼的主要危险因素, 关键在于房水循环受阻^[18]。在啮齿类动物中, 大多数压力模型通过前房内注射闭塞材料或破坏流出结构来阻断房水流出^[19-20]。需要注意的是: (1) 啮齿动物夜间房水生成较日间生成更多, 要注意昼夜眼压的变化; (2) 所诱导的高眼

压峰值大于 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 可能导致视网膜的缺血性改变; (3) 老年鼠对高血压的反应更为强烈; (4) 麻醉对眼压测量的影响。

2.1.1 微珠 最早注入前房用来阻塞小梁网的微粒是经戊二醛处理过的自体红细胞, 而其最大的局限性在于峰值眼压过高 (60 mmHg) 导致角膜水肿^[21]。目前常见的微珠由聚苯乙烯制成, 直径约 5 μm, 注入小鼠或大鼠前房后将聚集在眼球的小梁网、Schlemm 管中以及虹膜角膜角附近, 从而阻塞房水流出通道, 导致高血压^[22]。此外, 微珠联合粘弹剂注射, 可起到额外阻塞房水的作用, 并减少微珠的泄漏^[23]; 而改用磁性微珠则在注射完成时可用磁铁引导改善微珠在眼内的分布, 更好扩散到虹膜角膜角^[24], 这都可以使微珠诱导的高眼压更加稳定且持续。

微珠前房注射可诱导慢性青光眼的特征, 如眼压升高、RGCs 损伤和视神经变性, 并随时间缓慢进展, 青光眼发病后 4~12 周 RGCs 可损失 7%~12%^[24]。该方法的局限性在于手术过程以及眼内异物所导致的角膜混浊、瞳孔阻滞、白内障、出血、炎症等并发症。最近具有生物相容性的聚 D,L-乳酸-共甘油酯 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 微珠的应用可减少上述并发症的产生, 并且 PLGA 微珠可作为药物的载体, 有利于后续视神经保护和再生的研究^[19]。此外, 不同研究中使用的微珠参数以及所诱导的病理生理改变程度也不尽相同, 因此给横向比较带来困难 (表 2)。

2.1.2 黏性交联剂 除了微珠注射外, 房水流出的物理阻断也可以通过前房内注射黏性物质来实现, 如透明质酸; 并可在透明质酸上添加某些基因, 如可光聚合的透明质酸甲基丙烯酸缩水甘油酯^[25], 或与其他黏性物质按比例混合^[26], 以达到在眼内交联、有效诱导高眼压的目的。

2.1.3 激光光凝 最早的方式是通过注射入大鼠前房的墨水碳颗粒吸收激光的热能以灼伤房水流出通道^[27], 随后直接使用激光光凝小梁网、角膜缘静脉和巩膜上静脉, 可使房角关闭、小梁瘢痕形成和破坏 Schlemm 管来增加房水流出阻力, 进而升高眼压。通过设置不同的照射部位以及激光参数, 如强度、持续时间、光斑大小和数目, 可以在一定程度上控制高眼压的持续时间和幅度^[28]。目前, 啮齿动物研究的激光参数范围见表 3。

表 1 不同研究中转基因小鼠比较

品系	发病机制	眼压升高时间	RGCs 退化时间
DBA/2J ^[10]	虹膜萎缩、周边前粘连和色素弥散	7 月龄后	11~15 月龄
CLR ^{SMαA} ^[11]	括约肌松弛增强	1~3 个月	12 周龄后
COL1A1 ^{+/ε} ^[12]	I 型胶原积累	12 周后	54 周龄后
A1A2 Flox ^{WBAE16.5} ^[13]	巩膜静脉窦和毛细淋巴管发育异常	10 周后	/
Tg-MYOC ^{Y437H} ^[14]	小梁网及细胞外基质中细胞骨架重排	3 月龄后	12~14 月龄
βB1-CTGF ^[15]	/	15 周后	/
GLAST KO ^[16]	抗氧化应激能力下降	未检测到眼压升高	3 周龄后
EAAC1 KO ^[16]	/	/	5 周龄后
OPTN E50K ^{-tg} ^[17]	/	/	16 月龄

注: CLR: 降钙素受体样受体; COL1A1: I 型胶原 α1 亚单位基因; A1A2: 血管紧张素 1 和 2; MYOC: 小梁网糖皮质激素诱导反应蛋白基因; CTGF: 结缔组织生长因子; GLAST: 谷氨酸/天冬氨酸转运体; EAAC1: 兴奋性氨基酸载体 1 基因; OPTN: 视神经病变诱导基因; RGCs: 视网膜神经节细胞; /: 未说明

表 2 不同研究中微珠参数比较

品系	微珠材料	大小(μm)	浓度	体积(μl)	注射频率	眼压峰值 出现时间	眼压平均值/ 持续时间
Long-Evans 大鼠 ^[19]	PLGA 可降解微珠	14.07 \pm 1.07	10%	2	2 周 1 次	3 周后出现高眼压	约 20 mmHg/8 周
SD 大鼠 ^[22]	聚苯乙烯微珠	4.5	3.6 \times 10 ³ / μl	10	2 周后再次注射	术后 1 周	第 8 周眼压 (16.52 \pm 0.68) mmHg
C57BL/6J 小鼠 ^[23]	聚苯乙烯微珠、 透明质酸	15	2 \times 10 ⁴ / μl	6	无重复注射	术后 1 h: (44.69 \pm 6.00) mmHg; 术后 6-12 d: (34.91 \pm 5.21) mmHg	>20 mmHg/4 周
C57BL/6J/ hy1-YFP-H 小鼠 ^[24]	磁珠	4.5	4 \times 10 ⁵ / μl	2	无重复注射	/	较基线增加 4.97 mmHg/5 周

注: PLGA: 聚 D, L-乳酸-共甘油酯; /: 未说明 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 不同研究中激光参数比较

动物	部位	激光类型/ 功率(W)	光斑大小(μm)	数量(个)	照射时间(s)	眼压 (mmHg)	高眼压 持续时间
瑞士白化小鼠 ^[20]	巩膜上静脉、角膜缘静脉	0.3	50-100	55-76	0.5	>20	5 d
SD 大鼠 ^[29]	小梁网、巩膜缘、巩膜上静脉	0.4	50-100	85-90	0.5	48 h 达眼压最大值	4 周
SD 大鼠 ^[30]	小梁网、巩膜缘、巩膜上静脉	0.4	50-100	130-150	0.5	24 h 眼压 35 \pm 1.6	/
SD 大鼠 ^[31]	小梁网	0.3	50	约占小梁网 80%	0.6	24 h 眼压 34.1 \pm 0.8	2 周
	巩膜上静脉	0.26	100	100			

注: /: 未说明 1 mmHg = 0.133 kPa

与其他青光眼模型相比,激光光凝单次手术成功率较高,1 d 即可诱导高眼压高峰,随后下降,并维持一段时间^[20]。然而其可能长期导致视锥细胞感受器的严重丧失,引起双眼全层视网膜的小胶质细胞激活以及血管生成因子的上调^[20,28-29],这些都可能影响模型的代表性。

2.1.4 高渗盐水注射 高渗盐水上巩膜静脉注射模型是另一经典的慢性高眼压模型,最早由 Morrison 等^[32]报道。向大鼠上巩膜静脉注射的高渗盐水将逆行进入 Schlemm 管和小梁网等与房水流出相关的结构,导致流出通道瘢痕化梗阻,一旦诱导成功,诱导后 3 d 眼压可达(22.3 \pm 0.92) mmHg,7 d 可达(25.8 \pm 0.59) mmHg^[33]。这一方式的关键在于利用一带缺口的塑料环闭塞啮齿动物眼球除注射以外的其他交通静脉^[34]。即使如此,所诱导的高眼压变异程度很大,包括诱导效率、高眼压出现时间、升高幅度以及持续时间,原因可能是由于对房水流出通道的阻塞程度,不是由逆行的高渗盐水直接产生,而与房水流出通道相关结构的硬化及粘连程度有关。

2.1.5 上巩膜静脉烧灼或结扎 Shareef 等^[35]报道烧灼大鼠巩膜上静脉可增加眼压,烧灼 2 条以上可有效诱导高眼压,并且升高的幅度与烧灼的静脉数量有关。手术后眼压可在 1 周后开始上升并维持 4 周^[36]。Wang 等^[37]研究显示,眼压在术后 2 h 即上升至一高峰,为(27.51 \pm 5.86) mmHg,并可维持 8 周。上巩膜静脉烧灼相对容易且有效,然而若将涡旋静脉误认为巩膜上静脉则会导致眼部充血或缺血;此外,由于新生血管的长入,眼压会在几周后恢复至基线水平^[38]。巩膜上静脉结扎与上巩膜静脉烧灼类似,可有效诱导高眼压,然而其操作更为精细,实施更加困难。

2.1.6 环角膜缘缝合 用一缝线在不穿透巩膜的情况下距大鼠或小鼠角膜缘 1~2 mm 处进行平行环状编织,然后可通过调整活结的松紧达到目标眼压,并可长时间维持高眼压在一稳定的平台^[39]。此模型诱导的眼压升高可能由于 Schlemm 管或上巩膜静脉受到压迫,而不涉及小梁网的重塑和房角关闭,故高眼压可通过拆除缝线来逆转^[40]。然而一大不足在于术后眼压可达(57 \pm 7) mmHg^[39],可能导致眼部缺血性改变。

2.1.7 一过性或波动性眼压升高 上述高眼压模型都旨在诱导持续的高眼压,而青光眼早期阶段,眼压是反复波动的,为此开发出无明显视网膜缺血的一过性眼压升高来表征其所引起的生物学改变,包括前房注射透明质酸、短暂的前房插管、环角膜缘缝合或压迫小鼠眼球赤道部,所诱导的眼压为 30~60 mmHg,可持续 30 min~1 h^[41-44]。以上研究表明,一过性眼压升高或反复眼压波动将导致视网膜形态和功能的改变,并具有累积效应。

2.1.8 类固醇诱导的高眼压 高眼压模型大多通过物理阻塞房水流出通道来升高眼压,无法再现原发性开角型青光眼的病理改变。类固醇诱导高眼压的机制在于小梁网结构的硬化从而阻碍房水流出,包括细胞外基质重塑和细胞骨架的改变,这与临床上原发性开角型青光眼十分相似^[45]。类似地,于小鼠眼周注射地塞米松制剂可在 1 周内诱导高眼压,眼压升高幅度与给药频率有关,每周 2 次可使眼压升高约 10 mmHg。值得注意的是,单眼给药后对侧眼可能也出现高眼压^[46],且由于制剂的不同,高眼压也将发生变化。

大部分高眼压模型首先在大鼠上成功建立,随着实验的需要和技术、设备的成熟,微珠前房注射、激光光凝等模型同样适

用于小鼠,然而由于小鼠眼球结构更小,相同的建模方式可能会造成更加广泛的视网膜损伤,如激光光凝,而本就需要精细操作的建模方式,如高渗盐水注射,在小鼠则难以实施^[47]。此外,现有高血压模型共同的局限性在于:(1)诱导高血压的效率低且变异性高;(2)需依靠重复操作以维持高血压,也将增加并发症的发生风险;(3)RGCs 的丢失与眼压的关系缺乏特异性,且大多数模型造模后 6~10 周才能导致 15%~35% 的 RGCs 死亡^[38]。因此,研究中可能需要较多的样本来增加数据的可靠性。

2.2 非眼压依赖性模型

临床上针对青光眼患者主要的治疗方案是降低眼压,但即使将眼压降至正常范围内,RGCs 丢失和视野缺损仍然持续加重。而且,临床上有一部分患者被诊断为正常眼压性青光眼,其中亚洲人发病率较高,病理生理机制主要涉及神经炎症、缺血缺氧和兴奋性毒性等^[48],所以针对青光眼不同发病机制开发出了相应的动物模型。

2.2.1 视神经损伤

视神经损伤被广泛用于研究中枢神经系统不可逆轴索损伤所致的神经退行性疾病中,其基本原理是机械性损伤视神经,导致轴索逆向运输障碍后继发 RGCs 胞体渐进性丢失^[49]。

视神经横断模型通常在眼球后 1~2 mm 处离断视神经,造成快速的视网膜全层丢失及神经纤维层变薄。此模型易于建立和重复,在不同个体间可产生相对一致的损伤,但术后视神经被切断的两端会产生回缩,破坏原来的完整性和解剖位置^[50]。近年来,有研究者开发出一种保留神经鞘的大鼠视神经横断模型以防止视神经暴露在外周免疫系统中^[51]。视神经部分横断模型是对完全横断的改进,通常是切断动物视神经背侧轴突,保留腹侧视神经的完整性,由此产生的原发性变性集中在视网膜上部及中央,而继发性变性发生在下部视网膜^[52]。视神经挤压模型更加温和,挤压力的大小和持续时间的不同也可能会导致损伤的程度不同^[53],更有利于视神经再生的研究。

2.2.2 缺血-再灌注损伤

视网膜缺血-再灌注损伤 (retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI) 是糖尿病视网膜病变、青光眼、视网膜中央动静脉阻塞等相关视网膜病变的重要病理标志。一般认为,缺血-再灌注涉及能量衰竭、兴奋性毒性损伤、钙失衡、氧化应激增加、炎性介质增多,最终共同导致细胞死亡^[54]。

已有多种方法诱导啮齿动物 RIRI。一种常用的方法是在前房内插入一针管,针管与装有无菌生理盐水或其他生理溶液的输液系统相连,并插入压力计,从而实现一过性眼压升高。一般使眼压升高到 110~150 mmHg,超过全身动脉血压 60 min,随后拔掉针头恢复视网膜的血流灌注^[55]。在动物建模数天后可以观察到视网膜全层变薄、视网膜电生理变化^[54]、免疫炎症反应以及血-视网膜屏障的持续损伤,随后是自发性屏障恢复和血管重构。因此,该模型可用来研究神经变性、神经炎症和血管屏障完整性之间的相互作用,以及控制神经炎症和血-视网膜屏障恢复的信号机制^[56]。

由于高眼压也可能导致压力诱导的机械损伤,该模型包括

压力诱导的视网膜损伤和缺血-再灌注诱导的视网膜损伤。但由于此方式会导致全视网膜缺血,与青光眼病变机制并不完全相同。

2.2.3 兴奋性毒性

谷氨酸等兴奋性氨基酸在神经元内积累将诱发兴奋性毒性,从而造成神经退行性病变。在视网膜,高眼压、缺氧、缺血-再灌注等都将引发兴奋性毒性级联反应,包括细胞内钙离子升高、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸/红藻氨酸 (α -amino-3-hydroxy 5-methyl-4-iso-oxazole-propionic acid/kainate, AMPA/KA) 和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体的激活、线粒体功能受损,从而导致视网膜变性^[57],其中关键在于 NMDA 受体的激活。因此,在玻璃体内注射谷氨酸或 NMDA 来诱导视网膜的兴奋性毒性均被作为青光眼的有效模型。

在大鼠和小鼠中,玻璃体内注射 NMDA 或谷氨酸 (通常为 20~200 nmol) 可急性损伤 RGCs,并呈剂量依赖性^[58]。在大鼠玻璃体内注射 NMDA 后,RGCs 数量在 6 h 后开始减少,24 h 后减少 80% 以上^[59]。

值得注意的是,视网膜光感受器、水平细胞、双极细胞和 RGCs 均表达谷氨酸受体^[60],因此这些细胞都可能受到谷氨酸兴奋毒性的损伤;其次,NMDA 诱导的视网膜损伤只涉及 NMDA 受体,而谷氨酸同时涉及非 NMDA 受体,如 AMPA/KA 受体;并且,谷氨酸可通过视网膜中的谷氨酸转运体系统进行清除,起到缓冲的作用,因此相较于 NMDA 而言,谷氨酸的有效剂量远低于注射剂量。而 Gao 等^[61]研究表明,在大鼠玻璃体内注射 40 nmol NMDA 大约与 20 nmol 谷氨酸的作用相当,这进一步表明非 NMDA 受体及其他机制在神经兴奋性毒性视网膜退化中不可忽视的作用。

2.2.4 肿瘤坏死因子 α

血浆肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis- α , TNF- α) 是免疫反应中重要的细胞因子,主要通过促进炎症反应、细胞凋亡和坏死等抑制肿瘤细胞增生。而将 TNF- α 注入玻璃体腔后可激活神经系统中的胶质细胞释放炎症因子,通过正反馈机制诱导 RGCs 轴突坏死性凋亡和胞体死亡,2 周后观察到轴突损伤,2 个月后 RGCs 明显丢失,但机制尚不明确,可能与多种神经退行性疾病相关^[62]。

2.2.5 内皮素-1

内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是一类血管活性肽,小梁网、睫状体、筛板和视网膜等眼组织均可表达 ET-1 及其受体^[63]。玻璃体腔内注射 ET-1 后 7 d, RGCs 丢失率可达 26%,伴随着视神经变性^[64]。可能是由于 ET-1 的血管收缩作用导致视网膜缺血性损伤,或通过未完全了解的由 ETB 受体介导对 RGCs 的直接损伤^[63]。

2.2.6 抗热休克蛋白

热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 是一种分子伴侣,可能直接参与青光眼的发生和发展^[65]。玻璃体腔注射 HSP27 后 21 d, RGCs 降至 (72.4 \pm 6.5)%,其机制可能涉及内、外源性凋亡途径的激活,以及免疫反应的诱发^[66]。

眼压非依赖模型可快速诱导 RGCs 的死亡和视神经变性,以研究青光眼共同病理部位所涉及的细胞及分子机制,是探索视神经保护的有用工具,然而其造成的视网膜损伤迅速而广

泛,并且每种因素在人类青光眼进程中所发挥作用的重要性以及其是否可准确代表青光眼的变化等仍需进一步研究。

3 展望

啮齿动物模型为青光眼的研究提供了良好的载体,不同的青光眼模型具有不同的优缺点。除了转基因小鼠外,还可利用病毒表达载体将相关致病基因转导至小鼠小梁网中,以确定它们对眼压、房水流出设施以及小梁网细胞和分子生物学的影响。这不仅验证了调节眼压的特定基因或途径,也可作为新的模型来研究具体的发病机制^[67]。此外,CRISPR/Cas9 系统的研究代表了基因组编辑的迅速进展,使我们能更好地研究特定基因的功能,以及转录的调控^[68]。

青光眼实验模型的优良与否取决于建模方式的难易、诱导高眼压所需的时间以及维持时间、视网膜损伤的代表性和变异程度以及可重复性,而选用一种模型也取决于可行性、技术专长、成本、研究持续时间及目的。为此,青光眼啮齿动物模型也在不断地完善中,例如类固醇诱导的高眼压模型,通过改变给药方式或药物制剂已模拟出接近于人类开角型青光眼的病理变化^[45]。

青光眼模型不仅被用于研究分子发病机制,还可被用于开发治疗青光眼的手段和药物^[69],但是由于物种间的生物学差异,以及不确定的病理生理学机制和药代动力学参数,解释或应用研究发现时需要谨慎。

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] Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults—screening, diagnosis, and management: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (2) : 164–174. DOI: 10.1001/jama.2020.21899.
- [3] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(3) : 493–510. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.004.
- [4] Millar JC, Pang IH. Non-continuous measurement of intraocular pressure in laboratory animals [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 141 : 74–90. DOI: 10.1016/j.exer.2015.04.018.
- [5] Rheaume BA, Jereen A, Bolisetty M, et al. Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 2759 [2018–10–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018341/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05134-3.
- [6] El-Danaf RN, Huberman AD. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (6) : 2329–2343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015.
- [7] Vidal-Sanz M, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolás 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.
- [8] Quillen S, Schaub J, Quigley H, et al. Astrocyte responses to experimental glaucoma in mouse optic nerve head [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15 (8) : e0238104 [2023–10–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822415/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0238104.
- [9] John SW, Smith RS, Savinova OV, et al. Essential iris atrophy, pigment dispersion, and glaucoma in DBA/2J mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39 (6) : 951–962.
- [10] Wang J, Dong Y. Characterization of intraocular pressure pattern and changes of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9 (2) : 211–217. DOI: 10.18240/ijo.2016.02.05.
- [11] Stanescu-Segall D, Birke K, Wenzel A, et al. PAX6 expression and retinal cell death in a transgenic mouse model for acute angle-closure glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2015, 24 (6) : 426–432. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318207069b.
- [12] Dai Y, Lindsey JD, Duong-Polk X, et al. Outflow facility in mice with a targeted type I collagen mutation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (12) : 5749–5753. DOI: 10.1167/iovs.08-3367.
- [13] Thomson BR, Heinen S, Jeansson M, et al. A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (10) : 4320–4324. DOI: 10.1172/JCI77162.
- [14] Kasetti RB, Phan TN, Millar JC, et al. Expression of mutant myocilin induces abnormal intracellular accumulation of selected extracellular matrix proteins in the trabecular meshwork [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (14) : 6058–6069. DOI: 10.1167/iovs.16-19610.
- [15] Reinehr S, Koch D, Weiss M, et al. Loss of retinal ganglion cells in a new genetic mouse model for primary open-angle glaucoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (8) : 5497–5507. DOI: 10.1111/jcmm.14433.
- [16] Sano H, Namekata K, Kimura A, et al. Differential effects of N-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (2) : 75 [2023–10–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692515/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1365-z.
- [17] Zhang S, Shao Z, Liu X, et al. The E50K optineurin mutation impacts autophagy-mediated degradation of TDP-43 and leads to RGC apoptosis *in vivo* and *in vitro* [J/OL]. *Cell Death Discov*, 2021, 7 (1) : 49 [2023–10–11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723228/>. DOI: 10.1038/s41420-021-00432-0.
- [18] Wang F, Ma F, Song Y, et al. Topical administration of rapamycin promotes retinal ganglion cell survival and reduces intraocular pressure in a rat glaucoma model [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884 : 173369 [2023–10–11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712092/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173369.
- [19] Garcia-Herranz D, Rodrigo MJ, Subias M, et al. Novel use of PLGA microspheres to create an animal model of glaucoma with progressive neuroretinal degeneration [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (2) : 237 [2023–10–11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567776/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020237.
- [20] Ramírez AI, de Hoz R, Fernández-Albarral JA, et al. Time course of bilateral microglial activation in a mouse model of laser-induced glaucoma [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 4890 [2023–10–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184450/>. DOI: 10.1038/s41598-020-61848-9.
- [21] Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1980, 19 (2) : 126–136.
- [22] Szabo E, Patko E, Vaczy A, et al. Retinoprotective effects of PACAP eye drops in microbead-induced glaucoma model in rats [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (16) : 8825 [2023–10–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445531/>. DOI: 10.3390/ijms22168825.
- [23] Mukai R, Park DH, Okunuki Y, et al. Mouse model of ocular hypertension with retinal ganglion cell degeneration [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14 (1) : e0208713 [2023–10–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640920/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0208713.
- [24] Claes M, Santos J, Masin L, et al. A fair assessment of evaluation tools for the murine microbead occlusion model of glaucoma [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11) : 5633 [2023–10–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073191/>. DOI: 10.3390/ijms22115633.
- [25] Guo C, Qu X, Rangaswamy N, et al. A murine glaucoma model induced by rapid *in vivo* photopolymerization of hyaluronic acid glycidyl methacrylate [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (6) : e0196529 [2023–10–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949582/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0196529.
- [26] Chen J, Sun J, Yu H, et al. Corrigendum: evaluation of the effectiveness



- of a chronic ocular hypertension mouse model induced by intracameral injection of cross-linking hydrogel [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 687339 [2023-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996869/>. DOI: 10.3389/fmed.2021.687339.
- [27] Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, et al. Experimental glaucoma model in the rat induced by laser trabecular photocoagulation after an intracameral injection of India ink [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 1998, 42 (5) : 337-344. DOI: 10.1016/s0021-5155(98)00026-4.
- [28] Dey A, Manthey AL, Chiu K, et al. Methods to induce chronic ocular hypertension: reliable rodent models as a platform for cell transplantation and other therapies [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27 (2) : 213-229. DOI: 10.1177/0963689717724793.
- [29] Ortín-Martínez A, Salinas-Navarro M, Nadal-Nicolás FM, et al. Laser-induced ocular hypertension in adult rats does not affect non-RGC neurons in the ganglion cell layer but results in protracted severe loss of cone-photoreceptors [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132 : 17-33. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.006.
- [30] Boia R, Salinas-Navarro M, Gallego-Ortega A, et al. Activation of adenosine A₃ receptor protects retinal ganglion cells from degeneration induced by ocular hypertension [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (5) : 401 [2023-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461578/>. DOI: 10.1038/s41419-020-2593-y.
- [31] Mammone T, Chidlow G, Casson RJ, et al. Expression and activation of mitogen-activated protein kinases in the optic nerve head in a rat model of ocular hypertension [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 88 : 270-291. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.01.002.
- [32] Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage [J]. *Exp Eye Res*, 1997, 64 (1) : 85-96. DOI: 10.1006/exer.1996.0184.
- [33] Husain S, Zaidi S, Singh S, et al. Reduction of neuroinflammation by δ -opioids via STAT3-dependent pathway in chronic glaucoma model [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 601404 [2023-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628191/>. DOI: 10.3389/fphar.2021.601404.
- [34] Morrison JC, Cepurna WO, Johnson EC. Modeling glaucoma in rats by sclerosing aqueous outflow pathways to elevate intraocular pressure [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 141 : 23-32. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.012.
- [35] Shareef SR, Garcia-Valenzuela E, Salierno A, et al. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats [J]. *Exp Eye Res*, 1995, 61 (3) : 379-382. DOI: 10.1016/s0014-4835(05)80131-9.
- [36] Deng C, Yao K, Peng F, et al. The effect of dietary vitamin K1 supplementation on trabecular meshwork and retina in a chronic ocular hypertensive rat model [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (8) : 40 [2023-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721021/>. DOI: 10.1167/iovs.61.8.40.
- [37] Wang H, Song X, Li M, et al. The role of TLR4/NF- κ B signaling pathway in activated microglia of rats with chronic high intraocular pressure and vitro scratch injury-induced microglia [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83 : 106395 [2023-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199351/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106395.
- [38] Biswas S, Wan KH. Review of rodent hypertensive glaucoma models [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97 (3) : e331-e340 [2023-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30549197/>. DOI: 10.1111/aos.13983.
- [39] Lee SH, Shim KS, Kim CY, et al. Characterization of the role of autophagy in retinal ganglion cell survival over time using a rat model of chronic ocular hypertension [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 5767 [2023-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33707562/>. DOI: 10.1038/s41598-021-85181-x.
- [40] Liu HH, He Z, Nguyen CT, et al. Reversal of functional loss in a rat model of chronic intraocular pressure elevation [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017, 37 (1) : 71-81. DOI: 10.1111/opo.12331.
- [41] Tao X, Sigireddi RR, Westenskow PD, et al. Single transient intraocular pressure elevations cause prolonged retinal ganglion cell dysfunction and retinal capillary abnormalities in mice [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 201 : 108296 [2023-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039455/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108296.
- [42] Crowston JG, Kong YX, Trounce IA, et al. An acute intraocular pressure challenge to assess retinal ganglion cell injury and recovery in the mouse [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 141 : 3-8. DOI: 10.1016/j.exer.2015.03.006.
- [43] Chong RS, Busoy J, Tan B, et al. A minimally invasive experimental model of acute ocular hypertension with acute angle closure characteristics [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9 (7) : 24 [2023-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832230/>. DOI: 10.1167/tvst.9.7.24.
- [44] Tan B, Gurdita A, Choh V, et al. Morphological and functional changes in the rat retina associated with 2 months of intermittent moderate intraocular pressure elevation [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 7727 [2023-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29769654/>. DOI: 10.1038/s41598-018-25938-z.
- [45] Maddineni P, Kasetti RB, Patel PD, et al. CNS axonal degeneration and transport deficits at the optic nerve head precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma [J/OL]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15 (1) : 48 [2023-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854767/>. DOI: 10.1186/s13024-020-00400-9.
- [46] Li G, Lee C, Agrahari V, et al. *In vivo* measurement of trabecular meshwork stiffness in a corticosteroid-induced ocular hypertensive mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (5) : 1714-1722. DOI: 10.1073/pnas.1814889116.
- [47] Chen S, Zhang X. The rodent model of glaucoma and its implications [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2015, 4 (4) : 236-241. DOI: 10.1097/APO.0000000000000122.
- [48] Lee J, Chan PP, Zhang X, et al. Latest developments in normal-pressure glaucoma: diagnosis, epidemiology, genetics, etiology, causes and mechanisms to management [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8 (6) : 457-468. DOI: 10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c.
- [49] Nadal-Nicolás FM, Sobrado-Calvo P, Jiménez-López M, et al. Long-term effect of optic nerve axotomy on the retinal ganglion cell layer [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (10) : 6095-6112. DOI: 10.1167/iovs.15-17195.
- [50] Agarwal R, Agarwal P. Rodent models of glaucoma and their applicability for drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12 (3) : 261-270. DOI: 10.1080/17460441.2017.1281244.
- [51] Do JL, Allahwerdy S, David RC, et al. Sheath-preserving optic nerve transection in rats to assess axon regeneration and interventions targeting the retinal ganglion cell axon [J/OL]. *J Vis Exp*, 2020, (163) : 10.3791/61748 [2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955495/>. DOI: 10.3791/61748.
- [52] Davis BM, Guo L, Brenton J, et al. Automatic quantitative analysis of experimental primary and secondary retinal neurodegeneration: implications for optic neuropathies [J/OL]. *Cell Death Discov*, 2016, 2 : 16031 [2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551521/>. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.31.
- [53] Cho HK, Kim S, Lee EJ, et al. Neuroprotective effect of ginkgo biloba extract against hypoxic retinal ganglion cell degeneration *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Med Food*, 2019, 22 (8) : 771-778. DOI: 10.1089/jmf.2018.4350.
- [54] Palmhof M, Frank V, Rappard P, et al. From ganglion cell to photoreceptor layer: timeline of deterioration in a rat ischemia/reperfusion model [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13 : 174 [2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133806/>. DOI: 10.3389/fncel.2019.00174.
- [55] Luo H, Zhuang J, Hu P, et al. Resveratrol delays retinal ganglion cell loss and attenuates gliosis-related inflammation from ischemia-reperfusion injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (10) : 3879-3888. DOI: 10.1167/iovs.18-23806.
- [56] Shi H, Ebrahim AS, Berger EA. A contrast in pathogenic responses between C57BL/6J and BALB/cJ mice using a model of retinal injury [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188 (12) : 2717-2728. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.08.010.
- [57] Opere CA, Heruye S, Njie-Mbye YF, et al. Regulation of excitatory



- amino acid transmission in the retina; studies on neuroprotection [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34 (1-2) : 107-118. DOI: 10. 1089/jop. 2017. 0085.
- [58] Lambuk L, Jafri A, Iezhita I, et al. Dose-dependent effects of NMDA on retinal and optic nerve morphology in rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12 (5) : 746-753. DOI: 10. 18240/ijo. 2019. 05. 08.
- [59] Fiedorowicz M, Choragiewicz T, Thaler S, et al. Tryptophan and kynurenine pathway metabolites in animal models of retinal and optic nerve damage: different dynamics of changes [J/OL]. *Front Physiol*, 2019, 10 : 1254 [2023-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632294/>. DOI: 10. 3389/fphys. 2019. 01254.
- [60] Shen Y, Liu XL, Yang XL. N-methyl-D-aspartate receptors in the retina [J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 34 (3) : 163-179. DOI: 10. 1385/MN; 34: 3:163.
- [61] Gao L, Zheng QJ, Ai LQ, et al. Exploration of the glutamate-mediated retinal excitotoxic damage: a rat model of retinal neurodegeneration [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11 (11) : 1746-1754. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 11. 03.
- [62] Ko KW, Milbrandt J, DiAntonio A. SARM1 acts downstream of neuroinflammatory and necroptotic signaling to induce axon degeneration [J/OL]. *J Cell Biol*, 2020, 219 (8) : e201912047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609299/>. DOI: 10. 1083/jcb. 201912047.
- [63] Blanco R, Martínez-Navarrete G, Valiente-Soriano FJ, et al. The SIP1 receptor-selective agonist CYM-5442 protects retinal ganglion cells in endothelin-1 induced retinal ganglion cell loss [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 164 : 37-45. DOI: 10. 1016/j. exer. 2017. 08. 005.
- [64] Kodati B, Stankowska DL, Krishnamoorthy VR, et al. Involvement of c-Jun N-terminal kinase 2 (JNK2) in endothelin-1 (ET-1) mediated neurodegeneration of retinal ganglion cells [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (6) : 13 [2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978676/>. DOI: 10. 1167/iov. 62. 6. 13.
- [65] Tsai T, Grotegut P, Reinehr S, et al. Role of heat shock proteins in glaucoma [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (20) : 5160 [2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635205/>. DOI: 10. 3390/ijms20205160.
- [66] Grotegut P, Hoerdemann PJ, Reinehr S, et al. Heat shock protein 27 injection leads to caspase activation in the visual pathway and retinal T-cell response [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2) : 513 [2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419223/>. DOI: 10. 3390/ijms22020513.
- [67] Webber HC, Bermudez JY, Millar JC, et al. The role of Wnt/ β -catenin signaling and K-cadherin in the regulation of intraocular pressure [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (3) : 1454-1466. DOI: 10. 1167/iov. 17-21964.
- [68] Patsali P, Kleantous M, Lederer CW. Disruptive technology: CRISPR/Cas-based tools and approaches [J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23 (2) : 187-200. DOI: 10. 1007/s40291-019-00391-4.
- [69] Almasieh M, Levin LA. Neuroprotection in glaucoma: animal models and clinical trials [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2017, 3 : 91-120. DOI: 10. 1146/annurev-vision-102016-061422.

(收稿日期:2023-10-25 修回日期:2024-04-28)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

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