

## 视网膜中小胶质细胞对光感受器细胞的作用

宋蔚林 综述 杨柳 审校

北京大学第一医院眼科, 北京 100034

宋蔚林现在山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院, 青岛 266071

通信作者: 杨柳, Email: liu\_yang@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 小胶质细胞作为视网膜的固有免疫细胞, 能够主动监测周围微环境的变化。光感受器细胞作为视网膜的一级神经元, 能够将光信号转换为电信号。在视网膜的多种生理、病理环境中, 小胶质细胞对光感受器细胞的功能或存活具有重要影响。在视网膜发育过程中, 小胶质细胞吞噬细胞碎片、促进神经发生及突触塑形。在健康视网膜环境中, 小胶质细胞能够维持内环境稳定、维持神经元突触结构和功能、分泌营养因子。关于视网膜疾病的研究, 既往多关注小胶质细胞的损害作用。随着研究进展发现, 在视网膜急性损伤和应激(视网膜脱离、朊病毒损伤、光损伤)中, 小胶质细胞对光感受器细胞的保护作用大于损害作用。在视网膜慢性炎症性疾病, 如视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变中, 免疫微环境失衡, 小胶质细胞被过度激活, 释放大炎症因子, 吞噬非凋亡光感受器细胞, 其损害作用大于保护作用。如何发挥小胶质细胞的保护作用而抑制其损害作用, 对视网膜疾病, 尤其是慢性炎症性疾病的治疗具有重要意义。本文就不同视网膜条件下小胶质细胞对光感受器细胞的作用进行综述。

**【关键词】** 小胶质细胞; 光感受器细胞; 视网膜; 视网膜疾病

**基金项目:** 国家自然科学基金(81670841)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200424-00284

### Effect of microglia on photoreceptor in retina

Song Weilin, Yang Liu

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Song Weilin now works at the Institute of Ophthalmology, Shandong First Medical University, Qingdao Eye Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Yang Liu, Email: liu\_yang@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Microglia, the innate immune cells of the retina, can actively monitor changes in the surrounding microenvironment. Photoreceptors, as the primary neurons of the retina, can convert light signals into electrical signals. Microglia play an important role in the function or survival of photoreceptors in various physiological and pathological conditions of the retina. During the development of the retina, microglia phagocytize cell debris and promote neurogenesis and synaptic plasticity. In a healthy retinal environment, microglia can maintain retinal homeostasis, maintain synaptic structure and function of neurons, and secrete neurotrophic factors. In the past, more attention has been paid to the damage of microglia in retinal diseases. In acute retinal injury and stress (retinal detachment, prion-induced damage, light-induced damage), the protective effect of microglial cells on photoreceptors is greater than damage. In retinal chronic inflammatory diseases such as retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration and diabetic retinopathy, the immune microenvironment is imbalanced, microglia are over-activated, release a large number of inflammatory factors, phagocytize non-apoptotic photoreceptors, the damage is greater than protective effect. How to utilize the protective effect of microglia and inhibit their damage is of great significance for the treatment of retinal diseases, especially chronic inflammatory diseases. This article reviews the effects of microglia on photoreceptor cells under different retinal conditions.

**【Key words】** Microglia; Photoreceptor; Retina; Retinal diseases

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81670841)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200424-00284

视网膜作为中枢神经系统的一部分,由不同类型的神经元和神经胶质细胞组成。视网膜神经元包括视网膜神经节细胞、无长突细胞、水平细胞、双极细胞和光感受器细胞,其中光感受器细胞作为视网膜的一级神经元,是主要的感光细胞。这些感光神经元构成了目前为止眼中最大的神经细胞群体,约占视网膜的 80%,它们能够捕捉光信号,并将其转换成电信号,输入大脑形成视觉<sup>[1]</sup>。哺乳动物视网膜无固有再生能力<sup>[1]</sup>,各种神经退行性视网膜疾病导致的光感受器细胞死亡是造成患者不可逆性视力严重下降,甚至盲的主要原因。视网膜胶质细胞包括 Müller 细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞。小胶质细胞作为视网膜的固有免疫细胞,在视网膜稳态、损伤修复和疾病进展中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。此外,越来越多的证据表明,小胶质细胞不仅是一种免疫炎性细胞,还参与中枢神经系统的发育及正常生理活动的维护<sup>[3]</sup>。在视网膜疾病中,既往研究重点关注小胶质细胞活化后对光感受器细胞的损害作用,随着研究进展,小胶质细胞被发现在某些疾病条件下能够对光感受器起保护作用。本文就不同视网膜条件下小胶质细胞对光感受器细胞的作用进行综述。

## 1 视网膜中小胶质细胞的来源、作用、分布和标志物

### 1.1 视网膜小胶质细胞来源

中枢神经系统小胶质细胞的起源之前一直存在争议,近年来研究表明其起源于胚胎外卵黄囊的原始造血祖细胞<sup>[4]</sup>。在发育过程中,来源于卵黄囊的小胶质前体细胞迁移入眼,并定植在视网膜中,最终发育成熟,成为视网膜固有的免疫细胞。这些视网膜固有的小胶质细胞能够进行自我更新、免疫监测并维持视网膜内环境稳定。此外,在接受辐射和骨髓移植的实验条件下,骨髓来源的细胞能够进入视网膜,并分化为骨髓来源的小胶质细胞<sup>[5-6]</sup>。McPherson 等<sup>[7]</sup>认为视网膜环境对于骨髓来源的细胞功能、形态和增殖能力均有重要影响。CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 在中枢神经系统的细胞中并不表达,在骨髓来源的小胶质细胞中能够表达,因此 CCR2 能够作为区分骨髓来源小胶质细胞与中枢神经系统固有的小胶质细胞的标志物<sup>[5,8]</sup>。在视网膜疾病中,骨髓来源的小胶质细胞相较于视网膜固有小胶质细胞呈现出更多的保护效应,更倾向于发生 M2 型极化<sup>[5]</sup>。

### 1.2 小胶质细胞在视网膜发育中的作用

神经系统的发育过程中,会产生多余的神经元,需要经过程序性死亡选择性地去除多余细胞。在视网膜发育过程中,神经节细胞会过量产生,这些过量的神经节细胞会发生程序性死亡<sup>[9]</sup>。小胶质细胞分布在发育中的视网膜上,参与程序性细胞死亡、神经发生、突触完善和血管发育<sup>[10]</sup>。小胶质

细胞能够吞噬视网膜死亡的神经细胞碎片。除了吞噬作用,小胶质细胞也被认为能在发育的视网膜中提供营养支持,促进神经发生。Huang 等<sup>[11]</sup>在斑马鱼的实验中,通过定向敲除集落刺激因子 1 受体 (colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R),延缓了小胶质细胞从卵黄囊向视网膜的迁移定植,从而导致视网膜神经元的分化延迟,减少了分化的神经元数量。随着 CSF1R 水平的恢复,视网膜小胶质细胞数量增加,视网膜中神经元的分化进程部分得到恢复。在生成固定的特异神经元细胞群后,神经系统的发育还需要在神经元之间产生精确的突触连接<sup>[10]</sup>。在神经系统中,小胶质细胞被认为参与了突触连接空间定位的修正、轴突和树突的适当延伸、选择性消除多余突触、突触功能的成熟<sup>[10,12-13]</sup>。关于视网膜发育中小胶质细胞对于突触塑形和完善的的具体作用仍有待进一步研究。小胶质细胞与视网膜血管的发育也密切相关。去除发育中的小胶质细胞能够减少视网膜血管生长,而在玻璃体内引入外源的小胶质细胞则能恢复视网膜血管生长<sup>[14]</sup>。总的来说,发育中的小胶质细胞形态和分布与成年期不同,其承担着指导、支持、消除发育中的细胞和细胞结构的功能,作用是将发育中的神经细胞塑造为成熟的形态<sup>[10]</sup>(图 1)。

### 1.3 视网膜中小胶质细胞的分布

在灵长类动物的视网膜中,小胶质细胞被发现分布于神经纤维层、神经节细胞层、内丛状层、外层状层和外核层<sup>[15]</sup>。在正常生理条件下的成年视网膜中,小胶质细胞呈分枝状,可主动监测周围微环境的变化,当其被激活后,能转换成阿米巴形态的小胶质细胞,迅速迁移至病变部位。此外,由于视网膜特殊的片层状结构,视网膜内的小胶质细胞具有一些独特的特征,例如其集中在视网膜的内、外丛状层,能与 Müller 细胞和光感受器细胞相互作用等<sup>[13]</sup>。

### 1.4 小胶质细胞的标志物

小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,与巨噬细胞一样,被激活后能够被分为 M1 型和 M2 型小胶质细胞,但随着研究的进展这种划分不能够完全解释小胶质细胞复杂的行为。小胶质细胞与巨噬细胞能够表达多种共同的标志物,这也

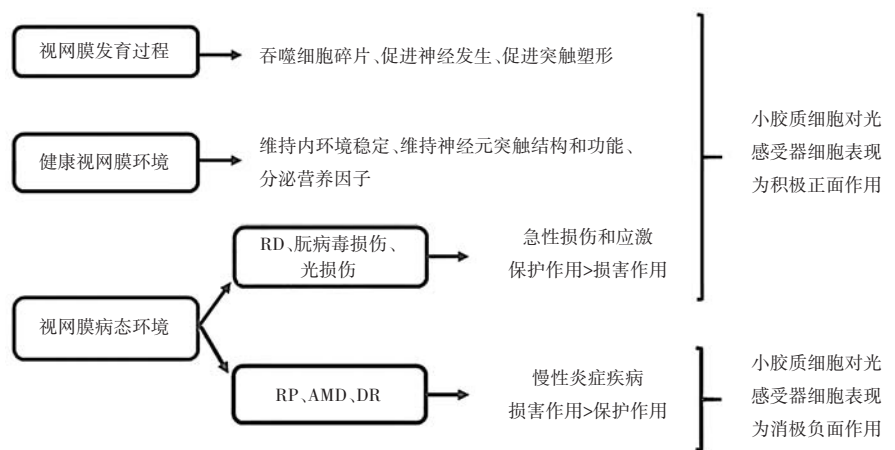


图 1 小胶质细胞对光感受器细胞的作用 RD: 视网膜脱离; RP: 视网膜色素变性; AMD: 年龄相关性黄斑变性; DR: 糖尿病视网膜病变

使得区分小胶质细胞与巨噬细胞存在一定困难。在健康的中枢神经系统中,小胶质细胞能够呈现独特的分子稳态“特征”,包括特定的转录谱和表面蛋白表达模式,这与巨噬细胞不同<sup>[16]</sup>。尽管小胶质细胞和巨噬细胞能够表达多种相同的蛋白标志物,但部分蛋白标志物在 2 种细胞中的表达水平不同,这可以作为区分 2 种细胞的依据。此外,鉴于小胶质细胞特殊的表达谱特征,一些小胶质细胞特异性标志物的抗体已经被开发和鉴定,例如 Fcrls、P2ry12、Tmem119 和 Siglec-H<sup>[16-19]</sup>。

## 2 健康视网膜中小胶质细胞对光感受器细胞的作用

小胶质细胞对于维持健康视网膜的正常功能很重要。光感受器细胞对于环境变化敏感,小胶质细胞能够维持视网膜内环境稳定,维持视网膜神经元突触的结构和功能,并分泌相关营养因子,这些作用对于维持光感受器细胞的正常功能十分重要(图 1)。

### 2.1 维持视网膜内环境稳定

在健康的视网膜中,小胶质细胞能够自我更新,并持续监测免疫微环境,在维持视网膜正常结构和功能方面发挥着积极作用。小胶质细胞特殊的形态结构及其在视网膜中的广泛分布,利于其在视网膜微环境中清除积累的代谢废物和细胞碎片<sup>[20]</sup>。当视网膜中细胞出现损伤时,小胶质细胞能够感知损伤并激活、迁移到损伤部位,吞噬细胞碎片。小胶质细胞的形态结构、分布特点以及被激活后迁移吞噬的作用方式,维持了视网膜内环境的稳定。

### 2.2 维持视网膜神经元突触的结构和功能

小胶质细胞能够促进视网膜神经元突触的结构维持和神经传递<sup>[21-22]</sup>。去除视网膜中小胶质细胞已被证明能够导致光感受器细胞突触的退化,并导致视网膜电图对光线刺激的幅值下降<sup>[22]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>使用成年小鼠视网膜模型,通过遗传方法去除视网膜上的小胶质细胞,发现小胶质细胞并不是维持成年视网膜结构和视网膜神经元存活所必需的。然而,持续的小胶质细胞耗竭会导致外丛状层的光感受器细胞突触结构退化,进而导致视网膜对光反应功能的退化,这表明小胶质细胞是维持成年视网膜突触结构和突触传递所必需的。

### 2.3 分泌营养因子

研究表明,小胶质细胞来源的神经营养因子,如脑源性神经营养因子和睫状神经营养因子对光感受器细胞具有神经保护作用,尽管这些细胞不表达其受体<sup>[23-24]</sup>。还有研究表明,Müller 细胞与激活的小胶质细胞共培养后,能增加营养因子表达,而且这些表达的营养因子在体外增加了光感受器细胞的活性<sup>[25]</sup>。

## 3 视网膜疾病中小胶质细胞对光感受器细胞的作用

传统观点认为小胶质细胞在视网膜疾病中起破坏作用,随着研究进展,小胶质细胞被发现在一些病理条件下起保护作用,尤其是短暂的应激和损伤。另一方面,长时间持续损伤会导致小胶质细胞过度激活,这一过程被认为是有害的<sup>[26]</sup>。在视网膜慢性炎症性疾病中,如年龄相关性黄斑变性(age-related

macular degeneration, AMD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),主要认为小胶质细胞被病理激活,释放大量炎症介质,促进视网膜光感受器细胞损伤,导致病程进展(图 1)。

### 3.1 视网膜脱离中小胶质细胞的作用

既往研究认为,视网膜脱离后,小胶质细胞/巨噬细胞在外层视网膜的浸润会加剧光感受器细胞死亡。Okunuki 等<sup>[27]</sup>在实验中使用了新鉴定的小胶质细胞标志物 P2ry12,通过转基因技术和药物抑制 2 种方法来去除视网膜内的小胶质细胞,经过一系列实验,最终发现小鼠视网膜脱离模型中小胶质细胞能够抑制光感受器细胞死亡和调节免疫细胞浸润。视网膜脱离后小胶质细胞能够迅速被激活,于 24 h 内迁移至视网膜损伤部位,此外,小胶质细胞与损伤部位巨噬细胞的浸润也密切相关。进入受损的光感受器细胞层后,激活的小胶质细胞细胞体内能够观察到自发荧光,这表明激活的小胶质细胞吞噬了受损的或死亡的光感受器细胞,而受损的光感受器细胞如果不被吞噬,则可能引起邻近光感受器细胞凋亡,导致损伤范围扩大。当小胶质细胞通过转基因技术或药物抑制被去除后,视网膜脱离病情加重,巨噬细胞浸润被抑制,以上结果提示小胶质细胞参与视网膜神经炎症的调控,对光感受器细胞具有保护作用。该研究表明,在视网膜脱离这类急性损伤中,小胶质细胞有助于维持微环境稳定,对光感受器细胞的存活起保护作用。

### 3.2 AMD 中小胶质细胞的作用

AMD 是与年龄、视网膜微环境、遗传等多因素有关的退行性疾病,是老年患者中心视力丧失的首要原因。有大量证据表明,AMD 的发病机制与炎症和小胶质细胞免疫功能失调相关。年龄增加是 AMD 明确的危险因素。在衰老的视网膜中,小胶质细胞被长寿的神经元包围,在组织的维持和修复中起着重要作用,这一机制的任何扰动均可能对视网膜产生严重影响<sup>[28]</sup>。有观点认为,中枢神经系统的小胶质细胞缺乏干细胞库,是由多细胞分裂而来,这成为了小胶质细胞老化的基础<sup>[28]</sup>。相关研究表明,衰老小鼠的小胶质细胞能够呈现出端粒缩短以及端粒酶活性降低的现象<sup>[29]</sup>。Damani 等<sup>[30]</sup>研究表明,老龄小鼠的静息态小胶质细胞较年轻小鼠体积更小,分支更少,运动进程更加缓慢。他们还发现小胶质细胞对于损伤的动态反应也与年龄相关,随着年龄增加,小胶质细胞动态运动减缓,分支化减少。在损伤部位,由于小胶质细胞的衰老,尽管小胶质细胞起始作用缓慢,但其作用时间延长。衰老的视网膜中 CX3CL1-CX3CR1 信号通路对于研究视网膜神经元与小胶质细胞的相互作用具有重要意义。神经元能够表达 CX3CL1,而小胶质细胞能够表达 CX3CR1, CX3CL1-CX3CR1 轴介导的神经元和小胶质细胞的相互作用,在中枢神经系统的发育、成年和衰老过程中具有重要的调节作用<sup>[31]</sup>。CX3CL1-CX3CR1 信号通路参与突触修剪,促进神经元和神经前体的存活,调节突触传递和可塑性<sup>[31]</sup>。在衰老过程中, CX3CL1 表达水平降低,进而增加了小胶质细胞的活化<sup>[32]</sup>。因此,衰老导致的 CX3CL1-CX3CR1 信号失调可能引起小胶质细胞的异常激活和对光感受器细胞的损害表现,进而与视网膜退行性疾病,如 AMD、RP 等存在联系。

衰老还能够导致视网膜中小胶质细胞基因表达谱系的变化。分离的视网膜小胶质细胞补体系统相关的基因,包括补体成分 3 和补体因子 B,在老龄小鼠中上调<sup>[33]</sup>。这种小胶质细胞的表达谱系异常为视网膜局部的炎性环境和免疫功能失调提供了依据。除了衰老导致的视网膜小胶质细胞相关功能紊乱,AMD 也具有独特的病理特点。玻璃膜疣在 AMD 中广泛可见,玻璃膜疣的累积对小胶质细胞是一个显著的化学吸引刺激,导致其转移到视网膜下腔<sup>[34]</sup>。在干性 AMD 患者的视网膜切片中,在玻璃膜疣上覆盖的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞附近同样发现了阿米巴样小胶质细胞<sup>[35]</sup>。反应性小胶质细胞或小胶质细胞分泌的细胞因子能诱导 RPE 细胞的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体的激活以及促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 的分泌<sup>[36-37]</sup>。RPE 变性以及视网膜局部的炎性环境可导致相应部位的光感受器细胞死亡,进而引起视功能丧失。此外,AMD 病变部位聚集的小胶质细胞能够产生大量血管内皮生长因子,与脉络膜新生血管的生成密切相关<sup>[38]</sup>。这些研究结果表明,在 AMD 病程中,小胶质细胞的功能紊乱导致视网膜微环境的免疫失调,最终导致 AMD 进展。

### 3.3 RP 中小胶质细胞的作用

RP 是一组以光感受器细胞和 RPE 细胞进行性变性为特征、具有多种遗传方式的退行性病变。RP 患者视杆细胞凋亡后,小胶质细胞从内层视网膜向外层视网膜迁移,这些小胶质细胞参与了视杆细胞的吞噬作用。此外,视杆细胞死亡后,小胶质细胞似乎还激发了视锥细胞的死亡,从而加重了视网膜损伤<sup>[35]</sup>。在 RP 模型 rd10 小鼠中,出生后第 16 天,视网膜下腔发现激活的小胶质细胞浸润,而光感受器细胞凋亡在第 19 天才被观察到,提示小胶质细胞能够促进光感受器细胞凋亡<sup>[39]</sup>。视网膜下腔浸润的小胶质细胞被观察到能够与光感受器细胞相互作用,随后吞噬了非凋亡的视杆细胞<sup>[40]</sup>。小胶质细胞清除光感受器细胞的活动与 CX3CL1-CX3CR1 通路相关<sup>[41]</sup>。玻璃体腔内注射 CX3CL1 后,rd10 小鼠小胶质细胞的激活减弱,保存了光感受器细胞的结构和功能<sup>[42]</sup>。小胶质细胞迁移至外层视网膜后,可分泌炎性分子,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、环氧合酶 1(cyclooxygenase 1, COX1)、COX2 等<sup>[39]</sup>。小胶质细胞向凋亡细胞的位置迁移后,分泌的炎性分子可能形成一个恶性的自我调节循环,加剧了光感受器细胞死亡<sup>[43]</sup>。Peng 等<sup>[39]</sup>研究发现,在 rd10 小鼠中,使用米诺环素是有益的,因为其减少了小胶质细胞向外层视网膜的浸润,减少了光感受器细胞凋亡并保留了其形态。胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)能促进小胶质细胞增殖,在 rd10 小鼠中使用 IGF-1 后,光感受器细胞的存活率有所升高<sup>[44]</sup>。然而,当 IGF-1 与氯膦酸-脂质体(能够去除小胶质细胞)共同使用时,IGF-1 的神经保护作用消失。此外,单独使用氯膦酸-脂质体也可减少光感受器细胞凋亡<sup>[44]</sup>。这些研究结果提示,小胶质细胞在 RP 的发病机制中可能发挥复杂的双重作用,但最终以破坏作用为主要表现。

### 3.4 DR 中小胶质细胞的作用

DR 是一种微血管病变,作为糖尿病的并发症,随着糖尿病

患者病程的延长,DR 发病率升高。在 DR 的病程中,小胶质细胞激活与视网膜炎性因子增加和血管通透性增强均有关,导致光感受器细胞等视网膜神经元死亡增加。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体(receptor for AGEs, RAGE)在 DR 的病理生理过程中起重要作用<sup>[45]</sup>。与野生型糖尿病小鼠相比,RAGE<sup>-/-</sup>糖尿病小鼠的血管通透性和小胶质细胞激活明显减少<sup>[46]</sup>。激活的小胶质细胞通过核因子 $\kappa$ B 和细胞外信号调节激酶信号通路释放多种促炎介质,包括细胞因子、趋化因子、半胱天冬酶和谷氨酸<sup>[47]</sup>。Yun 等<sup>[48]</sup>研究发现,小胶质细胞分泌的 IL-6 有可能激活 STAT3 通路,下调内皮细胞紧密连接蛋白的表达,从而促使血管通透性增加。Vujosevic 等<sup>[49]</sup>研究发现,与未患糖尿病的人群相比,糖尿病患者房水中 IL-1 $\beta$ 、IL-3、 $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IFN- $\gamma$  诱导蛋白 10 和单核细胞趋化蛋白 2 均显著增加。与仅患有糖尿病的患者相比,患轻度 DR 的患者房水中巨噬细胞炎性蛋白 1 $\beta$ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、T 细胞激活分泌调节因子和可溶性 TNF 受体显著增加<sup>[49]</sup>。此外,在 DR 动物模型中,抑制促炎分子能够改善糖尿病诱发的相关血管和神经的病理改变<sup>[50-51]</sup>。这些发现提示了小胶质细胞激活以及相关因子的释放促进了 DR 的进展,其潜在的作用机制有待进一步研究。

### 3.5 其他相关研究

视网膜光感受器变性是人类盲的主要原因之一,广义的视网膜光感受器变性除了可以由遗传因素引起,也可以由视网膜损伤、微血管疾病、病毒感染等引起。Striebel 等<sup>[52]</sup>在朊病毒感染小鼠模型中,通过 CSF1R 抑制剂 PLX5622 去除了小鼠视网膜内的小胶质细胞。然而,去除小胶质细胞并不能阻止朊病毒感染所致的光感受器细胞变性,甚至加快了变性过程<sup>[52]</sup>。这提示在朊病毒诱导的光感受器细胞变性中,小胶质细胞可能对光感受器细胞起保护作用。

O'Koren 等<sup>[53]</sup>在光损伤视网膜小鼠模型中,运用单细胞测序的手段分析了迁移到视网膜下腔小胶质细胞的转录谱表达情况,发现迁移的小胶质细胞下调了稳态平衡基因的表达,上调了应对损伤的基因的表达。此外,他们发现去除小胶质细胞后,视网膜光感受器细胞外节碎片堆积,RPE 的肌动蛋白发生变化<sup>[53]</sup>。这些发现提示小胶质细胞可能对视网膜变性起保护作用。

## 4 小结与展望

视网膜作为中枢神经系统的一部分,其透明性、可直接观察等特点具有研究优势。小胶质细胞不仅是免疫相关细胞,在视网膜发育、健康视网膜中,其也发挥吞噬细胞碎片、促进神经发生、维持内环境稳定、维持突触结构和功能、分泌营养因子等积极作用。小胶质细胞的作用方式与视网膜免疫微环境密切相关。在视网膜急性损伤和应激中,适度的免疫应答使激活的小胶质细胞吞噬死亡的光感受器细胞,保护视网膜,以积极作用为主。在视网膜慢性炎症性疾病中,组织的持续应激使小胶质细胞过度反应,大量释放炎性因子,吞噬非凋亡光感受器细胞,造成视网膜损伤加剧。

不论是视网膜发育、健康视网膜环境,还是急性视网膜损伤、慢性炎症性视网膜疾病,小胶质细胞的具体作用机制均有待进一步研究。视网膜疾病中,小胶质细胞的激活趋化、炎症相关及吞噬作用需要进一步研究。视网膜慢性炎症性疾病中,单纯地抑制小胶质细胞会同时抑制其损害和保护作用,如何发挥其保护作用而抑制其损害作用,实现小胶质细胞的精确调控对治疗慢性炎症性视网膜疾病具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- Gasparini SJ, Llonch S, Borsch O, et al. Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: current state and future perspectives[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69 : 1–37. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.001.
- Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(5) : 713–725. DOI: 10.1189/jlb.3RI0615-239R.
- Salter MW, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS[J]. *Cell*, 2014, 158(1) : 15–24. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.008.
- Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8) : a202537 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134003/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a202537.
- Jin N, Gao L, Fan X, et al. Resident microglia vs bone marrow-derived microglia and their roles in the retinal degeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6) : 4094–4112. DOI: 10.1007/s12035-016-9960-9.
- Kaneko H, Nishiguchi KM, Nakamura M, et al. Characteristics of bone marrow-derived microglia in the normal and injured retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9) : 4162–4168. DOI: 10.1167/iov.08-1738.
- McPherson SW, Heuss ND, Lehmann U, et al. The retinal environment induces microglia-like properties in recruited myeloid cells[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1) : 151 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31325968/>. DOI: 10.1186/s12974-019-1546-9.
- Mizutani M, Pino PA, Saederup N, et al. The fractalkine receptor but not CCR2 is present on microglia from embryonic development throughout adulthood[J]. *J Immunol*, 2012, 188(1) : 29–36. DOI: 10.4049/jimmunol.1100421.
- Beros J, Rodger J, Harvey AR. Age related response of neonatal rat retinal ganglion cells to reduced TrkB signaling *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 671087 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150766/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.671087.
- Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2018, 4 : 45–77. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034425.
- Huang T, Cui J, Li L, et al. The role of microglia in the neurogenesis of zebrafish retina[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(2) : 214–220. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.139.
- Hong S, Stevens B. Microglia: phagocytosing to clear, sculpt, and eliminate[J]. *Dev Cell*, 2016, 38(2) : 126–128. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.07.006.
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner[J]. *Neuron*, 2012, 74(4) : 691–705. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.
- Checchin D, Sennlaub F, Levavasseur E, et al. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8) : 3595–3602. DOI: 10.1167/iov.05-1522.
- Boeck M, Thien A, Wolf J, et al. Temporospatial distribution and transcriptional profile of retinal microglia in the oxygen-induced retinopathy mouse model[J]. *Glia*, 2020, 68(9) : 1859–1873. DOI: 10.1002/glia.23810.
- Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(10) : 622–635. DOI: 10.1038/s41583-018-0057-5.
- Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al. Identification of a unique TGF- $\beta$ -dependent molecular and functional signature in microglia[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1) : 131–143. DOI: 10.1038/nn.3599.
- Satoh J, Kino Y, Asahina N, et al. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain[J]. *Neuropathology*, 2016, 36(1) : 39–49. DOI: 10.1111/neup.12235.
- Konishi H, Kobayashi M, Kunisawa T, et al. Siglec-H is a microglia-specific marker that discriminates microglia from CNS-associated macrophages and CNS-infiltrating monocytes[J]. *Glia*, 2017, 65(12) : 1927–1943. DOI: 10.1002/glia.23204.
- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo* [J]. *Science*, 2005, 308(5726) : 1314–1318. DOI: 10.1126/science.1110647.
- 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.
- Wang X, Zhao L, Zhang J, et al. Requirement for microglia for the maintenance of synaptic function and integrity in the mature retina[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9) : 2827–2842. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3575-15.2016.
- Kirsch M, Lee MY, Meyer V, et al. Evidence for multiple, local functions of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in retinal development: expression of CNTF and its receptors and *in vitro* effects on target cells[J]. *J Neurochem*, 1997, 68(3) : 979–990. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1997.68030979.x.
- Wilson RB, Kunchithapatham K, Rohrer B. Paradoxical role of BDNF: BDNF+/- retinas are protected against light damage-mediated stress [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6) : 2877–2886. DOI: 10.1167/iov.06-1079.
- Wang M, Ma W, Zhao L, et al. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8 : 173 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152278/>. DOI: 10.1186/1742-2094-8-173.
- Alves CH, Wijnholds J. Microglial cell dysfunction in CRB1-associated retinopathies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1185 : 159–163. DOI: 10.1007/978-3-030-27378-1\_26.
- Okunuki Y, Mukai R, Pearsall EA, et al. Microglia inhibit photoreceptor cell death and regulate immune cell infiltration in response to retinal detachment[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(27) : E6264–E6273 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915052/>. DOI: 10.1073/pnas.1719601115.
- Karlstetter M, Langmann T. Microglia in the aging retina[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801 : 207–212. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8\_27.
- Flanary BE, Sammons NW, Nguyen C, et al. Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence [J]. *Rejuvenation Res*, 2007, 10(1) : 61–74. DOI: 10.1089/rej.2006.9096.
- Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, et al. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia[J]. *Aging Cell*, 2011, 10(2) : 263–276. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00660.x.
- Chen M, Luo C, Zhao J, et al. Immune regulation in the aging retina [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69 : 159–172. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.10.003.
- Mecca C, Giambanco I, Donato R, et al. Microglia and aging: the role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 axes[J/OL]. *Int J Mol Sci*,



- 2018, 19(1) : 318 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361745/>. DOI: 10.3390/ijms19010318.
- [33] Ma W, Cojocaru R, Gotoh N, et al. Gene expression changes in aging retinal microglia: relationship to microglial support functions and regulation of activation [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34 ( 10 ) : 2310-2321. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.022.
- [34] Rodriguez IR, Clark ME, Lee JW, et al. 7-ketocholesterol accumulates in ocular tissues as a consequence of aging and is present in high levels in drusen [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 128 : 151-155. DOI: 10.1016/j.exer.2014.09.009.
- [35] Gupta N, Brown KE, Milam AH. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76 ( 4 ) : 463-471. DOI: 10.1016/s0014-4835(02)00332-9.
- [36] Madeira MH, Rashid K, Ambrósio AF, et al. Blockade of microglial adenosine A2A receptor impacts inflammatory mechanisms, reduces ARPE-19 cell dysfunction and prevents photoreceptor loss *in vitro* [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 ( 1 ) : 2272 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396515/>. DOI: 10.1038/s41598-018-20733-2.
- [37] Nebel C, Aslanidis A, Rashid K, et al. Activated microglia trigger inflammasome activation and lysosomal destabilization in human RPE cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484 ( 3 ) : 681-686. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.176.
- [38] Lückoff A, Caramoy A, Scholz R, et al. Interferon-beta signaling in retinal mononuclear phagocytes attenuates pathological neovascularization [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8 ( 6 ) : 670-678. DOI: 10.15252/emmm.201505994.
- [39] Peng B, Xiao J, Wang K, et al. Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 ( 24 ) : 8139-8150. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5200-13.2014.
- [40] Zhao L, Zabel MK, Wang X, et al. Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7 ( 9 ) : 1179-1197. DOI: 10.15252/emmm.201505298.
- [41] Roche SL, Wyse-Jackson AC, Ruiz-Lopez AM, et al. Fractalkine-CX3CR1 signaling is critical for progesterone-mediated neuroprotection in the retina [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 : 43067 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216676/>. DOI: 10.1038/srep43067.
- [42] Zabel MK, Zhao L, Zhang Y, et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa [J]. *Glia*, 2016, 64 ( 9 ) : 1479-1491. DOI: 10.1002/glia.23016.
- [43] Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EA, et al. Retinal microglia - a key player in healthy and diseased retina [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173 : 18-40. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.05.006.
- [44] Arroba AI, Alvarez-Lindo N, van Rooijen N, et al. Microglia-mediated IGF-I neuroprotection in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 ( 12 ) : 9124-9130. DOI: 10.1167/iovs.11-7736.
- [45] Massengill MT, Ahmed CM, Lewin AS, et al. Neuroinflammation in retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration: a minireview [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1074 : 185-191. DOI: 10.1007/978-3-319-75402-4\_23.
- [46] McVicar CM, Ward M, Colhoun LM, et al. Role of the receptor for advanced glycation endproducts ( RAGE ) in retinal vasodegenerative pathology during diabetes in mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 ( 5 ) : 1129-1137. DOI: 10.1007/s00125-015-3523-x.
- [47] Altmann C, Schmidt M. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 ( 1 ) : 110 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301251/>. DOI: 10.3390/ijms19010110.
- [48] Yun JH, Park SW, Kim KJ, et al. Endothelial STAT3 activation increases vascular leakage through downregulating tight junction proteins: implications for diabetic retinopathy [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 ( 5 ) : 1123-1134. DOI: 10.1002/jcp.25575.
- [49] Vujosevic S, Micera A, Bini S, et al. Proteome analysis of retinal glia cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94 ( 1 ) : 56-64. DOI: 10.1111/aos.12812.
- [50] RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 ( 4 ) : 942 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565290/>. DOI: 10.3390/ijms19040942.
- [51] Cardona SM, Mendiola AS, Yang YC, et al. Disruption of fractalkine signaling leads to microglial activation and neuronal damage in the diabetic retina [J/OL]. *ASN Neuro*, 2015, 7 ( 5 ) : 1759091415608204 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514658/>. DOI: 10.1177/1759091415608204.
- [52] Striebel JF, Race B, Williams K, et al. Microglia are not required for prion-induced retinal photoreceptor degeneration [J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7 ( 1 ) : 48 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909963/>. DOI: 10.1186/s40478-019-0702-x.
- [53] O'Koren EG, Yu C, Klingeborn M, et al. Microglial function is distinct in different anatomical locations during retinal homeostasis and degeneration [J]. *Immunity*, 2019, 50 ( 3 ) : 723-737. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.02.007.

(收稿日期:2023-12-23 修回日期:2024-07-08)

(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

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……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

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底