

## 神经胶质细胞反应性活化与青光眼疾病关系的研究进展

白玮玲 综述 王宁利 刘含若 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室, 北京 100730

通信作者: 刘含若, Email: hanruo.liu@hotmail.co.uk

**【摘要】** 哺乳动物视网膜内的神经胶质细胞包括大胶质细胞和小胶质细胞, 其对青光眼疾病的作用涉及形态变化、动态迁移以及活性因子分泌等, 且这种作用具有两面性。视网膜中的神经胶质细胞反应性活化在青光眼病情进展中参与对分子水平的调控, 也对细胞外基质及结构力学造成影响。利用生物信息学整合分析已发现星形胶质细胞对于青光眼伴高眼压产生影响的 3 种核心基因模块。基因突变导致的神经胶质细胞异常可对视网膜青光眼样病变的发生和发展造成影响。在影像学方面, 新技术的出现为体内观察胶质细胞反应性活化状态提供了新的研究方向。本文就神经胶质细胞反应性活化在青光眼疾病中的作用进行综述, 以期青光眼的发病机制和研究方向提供新思路。

**【关键词】** 神经胶质细胞; 星形胶质细胞; Müller 细胞; 小胶质细胞; 青光眼

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82171051)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201216-00846

### Research progress on the relationship between activation of retinal glial cells and glaucoma

Bai Weiling, Wang Ningli, Liu Hanruo

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Hanruo, Email: hanruo.liu@hotmail.co.uk

**【Abstract】** Glial cells in the mammalian retina include macroglia and microglia. The role of glial cells in the glaucomatous disease process involves morphological changes, dynamic migration, and secretion of reactive factors. Activation of retinal glial cells can regulate the progression of glaucoma at the molecular level and affect the extracellular matrix and structural mechanics. Integrative bioinformatics analysis has been used to discover three core gene modules of astrocytes for the effect of glaucoma with high intraocular pressure. Studies have confirmed that mutations leading to glial cell abnormalities can influence the progression of glaucoma-like lesions in the retina. In terms of imaging, the emergence of new technologies has provided new research directions for *in vivo* observation of the reactive activation state of glial cells. This article reviews the role of glial cell activation in glaucoma with the aim of providing new directions for the pathogenesis and treatment of glaucoma.

**【Key words】** Glial cell; Astrocyte; Müller cell; Microglial cell; Glaucoma

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82171051)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201216-00846

青光眼是全球 60 岁及以上年龄人群致盲的主要原因, 是一种以视网膜神经节细胞丢失、视盘凹陷以及进行性视野丧失为特征的视网膜神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。有研究表明, 青光眼眼压升高伴随着视网膜神经胶质细胞中基因表达、物质合成和形态结构的变化, 即神经胶质细胞反应性活化; 青光眼中神经胶质细胞的反应性活化包括在视盘处的增生性改变以及视网膜中的弥漫性胶质细胞活化<sup>[2]</sup>。目前研究认为视网膜中的神经胶质细胞反应性活化在青光眼病情进展中既参与分子水平的调控, 也对细胞及组织结构力学产生影响, 其作用效果具有两面

性<sup>[3]</sup>。神经胶质细胞反应性活化可能通过释放神经营养因子和抗氧化剂来实现神经保护作用<sup>[4-5]</sup>; 而其释放的血管内皮生长因子等细胞因子可能损害血-视网膜屏障的完整性, 进而导致视网膜受损<sup>[6-7]</sup>。本文就神经胶质细胞反应性活化在青光眼发生发展中的作用做一综述。

### 1 视网膜中的神经胶质细胞

哺乳动物视网膜内的神经胶质细胞包括大胶质细胞和小胶质细胞, 其中大胶质细胞包括星形胶质细胞及 Müller 细胞。

星形胶质细胞在视觉器官发育过程中从脑沿视神经迁移至视盘,随后向视网膜呈放射状迁移,因此其具备中枢神经系统的生理学特性和功能。在视网膜中,星形胶质细胞主要分布于视神经筛板及视网膜的神经纤维层和神经节细胞层<sup>[8]</sup>。Müller细胞是一种特殊的星形胶质细胞,是脊椎动物视网膜所特有的胶质细胞类型。Müller细胞的胞体位于内核层,而突起贯穿整个视网膜<sup>[9]</sup>;胶质纤维酸性蛋白以及波形蛋白可作为星形胶质细胞反应性活化的标志物<sup>[10-11]</sup>。小胶质细胞在内核层、外核层分布较少,其主要定位于视网膜神经纤维层、神经节细胞层和丛状层<sup>[12]</sup>。在正常生理条件下,小胶质细胞处于静息状态,胞体直径约 4 μm 并伴有细长带有分支的突起;当受到刺激发生活化时,小胶质细胞体积增大呈现“阿米巴”样,参与免疫应答并行吞噬功能<sup>[13]</sup>。

## 2 神经胶质细胞活化与青光眼的研究

### 2.1 神经胶质细胞活化过程中活性因子的变化

早期胶质细胞反应性活化包含了适应和修复因子,以消除或抑制致病因素<sup>[10]</sup>。如视盘处星形胶质细胞可以通过释放谷胱甘肽和抗氧化酶来减少青光眼病程中慢性氧化应激产生的 4-羟基-2-壬烯醛,从而保护神经节细胞<sup>[14]</sup>。但这种状态无法长期维持,青光眼病程中持续的组织应激可以促使神经胶质细胞发生炎症反应。青光眼患者视盘部位的星形胶质细胞和小胶质细胞表达诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)-2,使一氧化氮合成增加,形成具有细胞毒性的自由基,导致细胞轴突丢失,而应用 NOS-2 抑制剂氨基胍可有效保护青光眼患者神经节细胞<sup>[15]</sup>。高眼压导致 Müller 细胞终足内的 Toll 样受体-4(Toll-like receptor-4, TLR4)和白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)表达上调,活化的小胶质细胞中的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)以及 IL-1β 的表达也会上调,从而驱动炎症性 TLR4/IL-1β 轴和线粒体功能紊乱<sup>[1,16]</sup>。大鼠慢性高血压模型中,视网膜神经节细胞中的 EphB/ephrinB 逆向信号通路被激活,上调 Müller 细胞中 TNF-α 的 mRNA 和蛋白水平,继而上调 Nav1.6 通道诱导神经节细胞兴奋性从而促进神经节细胞凋亡<sup>[17-19]</sup>。目前,已有研究表明利用 α-氨基己二酸、胰高糖素样肽-1 受体激动剂可以通过抑制胶质细胞反应性活化减少视网膜神经节细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。另外,色氨酸代谢物 2-(1H-吡啶-3-羰基)-噻唑-4-羧酸甲酯可以通过激活小胶质细胞芳香烃受体下调其促炎因子的分泌从而调节炎症反应<sup>[22]</sup>。

有研究表明不同种类胶质细胞之间也会通过活性因子产生相互作用:眼压升高会激活 Müller 细胞释放过量的 ATP,作用于小胶质细胞的嘌呤受体家族 P2X7 受体诱导其活化;小胶质细胞活化导致 TNF-α 和白细胞介素-6 的表达上调,正反馈使 Müller 细胞的促炎因子表达上调,导致神经节细胞损伤,通过降低细胞外 ATP 含量可保护神经节细胞,并加速神经节细胞对光反应的恢复<sup>[17,23-24]</sup>。

### 2.2 神经胶质细胞活化对视网膜组织的影响

胶质细胞反应性活化会影响细胞外基质结构。在青光眼

动物模型中,星形胶质细胞发生活化反应时,细胞原本细长柔软的突起增粗、僵化,发出更多次级突起,同时胞体变厚<sup>[25-26]</sup>。有研究报道慢性高血压模型中视网膜活化的星形胶质细胞和 Müller 细胞的数量与正常对照组相比无明显变化,但眼压升高使 Müller 细胞活化释放过量的 ATP 作用于小胶质细胞的嘌呤受体家族 P2X7 受体诱导小胶质细胞发生增殖<sup>[25,27]</sup>。小胶质细胞活化发生在慢性高血压模型建立后 2 h,并于造模后 1 d 数量开始增加,造模后 7 d 数量开始减少;星形胶质细胞和 Müller 细胞的活化反应发生在高眼压模型建立后 3~12 d,于造模后 4 周时达到高峰并开始下降。轻度到中度的反应性胶质细胞活化时,星形胶质细胞突起分布广泛,且彼此不会发生重叠;当活化反应严重时,新增殖的细胞会破坏这种结构并伴随瘢痕的产生<sup>[28-29]</sup>。

眼部神经组织损伤后,星形胶质细胞迁移到损伤组织中,升高的 TGF-β 通过上调星形胶质细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 1, MMP)-2 和 MMP-9 介导细胞外基质重塑<sup>[30-31]</sup>。在正常眼压水平下,视盘部位的结缔组织发挥应力和应变作用;而病理性眼压变化可对筛板结缔组织造成机械性破坏,胶质瘢痕的生成也会对细胞轴突的受力造成影响<sup>[28]</sup>。瘢痕形成会影响保护性细胞及细胞因子的迁移和扩散,这可能与细胞轴突丢失相关<sup>[32-33]</sup>。嘌呤能信号能够刺激视网膜神经胶质细胞增殖,形成胶质瘢痕;通过抑制 1 型嘌呤能受体的激活,可能对青光眼患者视网膜细胞的损伤起到预防作用<sup>[34]</sup>。有研究提出神经胶质细胞的活化程度以及胶质瘢痕的覆盖范围有助于定量评估与轴突丢失相关的视神经病变<sup>[33]</sup>。研究发现,活化的 Müller 细胞可释放更多的 MMP-1,对视网膜神经节细胞产生直接损伤作用<sup>[35]</sup>。青光眼视盘中 MMP-1 表达的增加与眼压升高引起的组织重塑有关<sup>[36]</sup>。目前已有研究通过建立视盘处星形胶质细胞网络和轴突区的生物力学模型以探究青光眼视神经损害的力学机制<sup>[37]</sup>。

### 2.3 青光眼进程中神经胶质细胞基因表达变化的相关进展

利用人青光眼以及正常人眼星形胶质细胞的基因芯片数据比较筛选出的差异基因以及信号通路发现,星形胶质细胞在青光眼伴高血压过程中存在 3 种核心基因模块的变化,即细胞外的外泌体、抗体依赖性细胞毒性以及 Hippo 信号传导通路<sup>[38]</sup>,同时这些差异基因也可能参与黏斑的形成、转录辅因子的激活、蛋白结合、溶酶体相关通路等<sup>[39]</sup>。通过视神经钳夹模型诱导胶质细胞活化后,对视盘及周围组织进行通路富集分析发现参与炎症和免疫调节的基因、细胞周期基因、组织重塑和碎片清除相关基因表达上调,参与早期胚胎发育基因最初保持稳定或下调而后上调,少突胶质细胞特异性基因和代谢相关基因表达持续下调<sup>[30]</sup>。

Yao 等<sup>[40]</sup>研究发现,青光眼患者房水中环状 RNA hsa-circ-0017444(cWdr37)水平较白内障患者显著上升。进一步体外研究发现,沉默 cWdr37 可对缺氧或氧化应激引起的神经节细胞损伤具有保护作用,表现为胶质细胞反应性活化程度减低,视网膜细胞凋亡减少;cWdr37 水平升高则会加重神经节细胞损伤。Wang 等<sup>[41]</sup>研究发现,在体内沉默 cZNF609 基因可以使胶

质细胞反应性活化程度减低,促进视网膜神经节细胞的存活,认为其机制在于 cZNF609 作为 miR-615 基因的海绵可以抑制 miR-615 的活性,进而抑制分泌性蛋白 METRN 的表达,调控胶质细胞反应。Morales-Cámara 等<sup>[42]</sup>发现先天性青光眼患者携带无义 GUA1C 变体,进一步通过斑马鱼 *GUA1C* 基因敲除模型发现 *GUA1C* 基因功能丧失可导致 Müller 细胞的胶质纤维酸性蛋白表达上调、反应性活化及青光眼样视网膜损伤。在正常眼压性青光眼家系的研究中发现, *OPTN* 基因 E50K 位点的突变在其中起到重要作用,通过建立转基因小鼠对视网膜组织进行蛋白组学分析显示,这一突变可能通过造成小胶质细胞反应性活化引起小鼠发生正常眼压性青光眼<sup>[43]</sup>。

通过研究神经胶质细胞反应性活化的相关基因位点,进一步明确相关信息通路,有望为青光眼的治疗提供新靶点。

#### 2.4 神经胶质细胞活化的影像学表现

由于小胶质细胞在形态和功能上具有高度的动态性,研究其在眼压升高等眼内环境变化条件下随时间发生的改变,以及评估它们对神经元细胞的影响具有一定意义。有研究利用自适应光学扫描激光检眼镜结合光学相干断层扫描成像观察到,在光感受器损伤后数小时内,小胶质细胞在视网膜内发生横向及纵向迁移,在受损区域形成一个紧密的团簇,约 2 周后迁移离开损伤部位,此时光感受器的功能恢复到接近基线水平,提示在组织重塑过程中小胶质细胞参与了神经功能恢复<sup>[44]</sup>。异常的 Müller 细胞改变引起的胶质增生导致的视网膜增厚可以在光学相干断层扫描成像上进行定量观察<sup>[45]</sup>。Bosco 等<sup>[46]</sup>研究发现,在疾病进展早期使用小胶质细胞的实时监测来预测神经退行性变的严重程度是有必要的;利用共聚焦扫描激光检眼镜对早期青光眼视盘处小胶质细胞进行成像,并定量分析细胞密度、形态和活性,未来有望作为预测神经退行性变严重程度的指标。

#### 3 展望

目前,对于神经胶质细胞反应性活化在青光眼疾病发生发展过程中的作用已经进行了多层面的研究,包括活性因子、基因调控、组织结构以及影像学层面的探索。与此同时,研究人员也致力于将这些结论应用于临床防控。基于前期研究结果,研发针对神经胶质细胞的靶向制剂,监测神经胶质细胞早期活化反应以发现隐匿性青光眼,利用 Müller 细胞分泌的可溶性因子诱导视网膜前体细胞向视网膜神经节细胞分化来促进神经节细胞再生,深入研究神经胶质细胞如何辨别神经受损程度并据此做出相应反应的机制等可能是未来值得深入探索的方向。

**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] Choi SH, Kim KY, Perkins GA, et al. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration [J/OL]. Redox Biol, 2020, 37: 101703 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896719>. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101703.
- [2] Schneider M, Fuchshofer R. The role of astrocytes in optic nerve head fibrosis in glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2016, 142: 49-55. DOI: 10.1016/j.exer.2015.08.014.
- [3] 薛博, 季敏, 管怀进. 青光眼疾病中视网膜胶质细胞的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(7): 649-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.016.
- Xue B, Ji M, Guan HJ. Current researches on effects of retinal neuroglial cells in glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(7): 649-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.016.
- [4] Honjo M, Tanihara H, Kido N, et al. Expression of ciliary neurotrophic factor activated by retinal Müller cells in eyes with NMDA- and kainic acid-induced neuronal death [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(2): 552-560.
- [5] Oku H, Ikeda T, Honma Y, et al. Gene expression of neurotrophins and their high-affinity Trk receptors in cultured human Müller cells [J]. Ophthalmic Res, 2002, 34(1): 38-42. DOI: 10.1159/000048323.
- [6] Sampedro J, Bogdanov P, Ramos H, et al. New insights into the mechanisms of action of topical administration of GLP-1 in an experimental model of diabetic retinopathy [J/OL]. J Clin Med, 2019, 8(3): 339 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30862093>. DOI: 10.3390/jcm8030339.
- [7] Deliyanti D, Zhang Y, Khong F, et al. FT011, a novel cardiorenal protective drug, reduces inflammation, gliosis and vascular injury in rats with diabetic retinopathy [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134392 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222724>. DOI: 10.1371/journal.pone.0134392.
- [8] 高凤娟, 孙兴怀, 张圣海, 等. 压力作用下星形胶质细胞线粒体形态与功能异常的研究 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(5): 311-314, 317. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.05.003.
- Gao FJ, Sun XH, Zhang SH, et al. Research on changes of mitochondria morphology and function under high pressure in rat astrocytes [J]. Chin J Ophthalmol Otorhinol, 2015, 15(5): 311-314, 317. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2015.05.003.
- [9] Guimarães R, Landeira BS, Coelho DM, et al. Evidence of müller glia conversion into retina ganglion cells using neurogenin2 [J/OL]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 410 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30483060>. DOI: 10.3389/fncel.2018.00410.
- [10] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina [J]. Prog Retin Eye Res, 2006, 25(4): 397-424. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
- [11] Seitz R, Ohlmann A, Tamm ER. The role of Müller glia and microglia in glaucoma [J]. Cell Tissue Res, 2013, 353(2): 339-345. DOI: 10.1007/s00441-013-1666-y.
- [12] Santiago AR, Baptista FI, Santos PF, et al. Role of microglia adenosine A (2A) receptors in retinal and brain neurodegenerative diseases [J/OL]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 465694 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132733>. DOI: 10.1155/2014/465694.
- [13] 严肖啸, 赵平. 视网膜小胶质细胞与青光眼 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(10): 1926-1929. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.10.027.
- Yan XX, Zhao P. Retinal microglial cells and glaucoma [J]. Int Eye Sci, 2009, 9(10): 1926-1929. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.10.027.
- [14] Malone PE, Hernandez MR. 4-Hydroxynonenal, a product of oxidative stress, leads to an antioxidant response in optic nerve head astrocytes [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(3): 444-454. DOI: 10.1016/j.exer.2006.10.020.
- [15] Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma [J]. Brain Res Bull, 2004, 62(6): 455-459. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2003.07.005.
- [16] Wei X, Cho KS, Thee EF, et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift [J]. J Neurosci Res, 2019, 97(1): 70-76. DOI: 10.1002/jnr.24256.
- [17] Hu X, Zhao GL, Xu MX, et al. Interplay between Müller cells and microglia aggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma [J/OL]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 303 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34952606>. DOI: 10.



- 1186/s12974-021-02366-x.
- [18] Cheng S, Wang HN, Xu LJ, et al. Soluble tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced hyperexcitability contributes to retinal ganglion cell apoptosis by enhancing Nav1.6 in experimental glaucoma[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 182. DOI:10.1186/s12974-021-02236-6.
- [19] Liu ST, Zhong SM, Li XY, et al. EphrinB/EphB forward signaling in Müller cells causes apoptosis of retinal ganglion cells by increasing tumor necrosis factor alpha production in rat experimental glaucomatous model[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 111 [2024-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355282>. DOI: 10.1186/s40478-018-0618-x.
- [20] Wang X, Su J, Ding J, et al.  $\alpha$ -aminoadipic acid protects against retinal disruption through attenuating Müller cell gliosis in a rat model of acute ocular hypertension[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3449-3457. DOI:10.2147/DDDT.S105362.
- [21] Sterling J, Hua P, Dunaief JL, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use is associated with reduced risk for glaucoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(2): 215-220. DOI:10.1136/bjophthalmol-2021-319232.
- [22] Yang Y, Wang N, Xu L, et al. Aryl hydrocarbon receptor dependent anti-inflammation and neuroprotective effects of tryptophan metabolites on retinal ischemia/reperfusion injury[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 92 [2024-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36754954>. DOI:10.1038/s41419-023-05616-3.
- [23] Xue B, Xie Y, Xue Y, et al. Involvement of P2X<sub>7</sub> receptors in retinal ganglion cell apoptosis induced by activated Müller cells[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 153: 42-50. DOI:10.1016/j.exer.2016.10.005.
- [24] Campagno KE, Lu W, Jassim AH, et al. Rapid morphologic changes to microglial cells and upregulation of mixed microglial activation state markers induced by P2X<sub>7</sub> receptor stimulation and increased intraocular pressure[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 217 [2024-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34544431>. DOI: 10.1186/s12974-021-02251-7.
- [25] 凌志红, 孙兴怀. 慢性高血压大鼠视网膜神经胶质细胞组织病理学改变[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(5): 391-397. DOI:10.3321/j.issn:0412-4081.2008.05.003.
- Ling ZH, Sun XH. Pathological changes of retinal glial cells in a rat chronic ocular hypertension model[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2008, 44(5): 391-397. DOI:10.3321/j.issn:0412-4081.2008.05.003.
- [26] Fernández-Albarral JA, de Hoz R, Matamoros JA, et al. Retinal changes in astrocytes and müller glia in a mouse model of laser-induced glaucoma: a time-course study[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 939 [2024-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35625676>. DOI:10.3390/biomedicines10050939.
- [27] Xu MX, Zhao GL, Hu X, et al. P2X<sub>7</sub>/P2X<sub>4</sub> receptors mediate proliferation and migration of retinal microglia in experimental glaucoma in mice[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(8): 901-915. DOI:10.1007/s12264-022-00833-w.
- [28] Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(12): 638-647. DOI:10.1016/j.tins.2009.08.002.
- [29] Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, et al. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(1): 183-192. DOI:10.1523/JNEUROSCI.22-01-00183.2002.
- [30] Qu J, Jakobs TC. The time course of gene expression during reactive gliosis in the optic nerve[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67094 [2024-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826199>. DOI:10.1371/journal.pone.0067094.
- [31] Kim ML, Sung KR, Kwon J, et al. Statins suppress TGF- $\beta$ 2-mediated MMP-2 and MMP-9 expression and activation through RhoA/ROCK inhibition in astrocytes of the human optic nerve head[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(5): 29 [2024-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32421147>. DOI:10.1167/iovs.61.5.29.
- [32] Herrmann JE, Imura T, Song B, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(28): 7231-7243. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1709-08.2008.
- [33] Bosco A, Breen KT, Anderson SR, et al. Glial coverage in the optic nerve expands in proportion to optic axon loss in chronic mouse glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 150: 34-43. DOI:10.1016/j.exer.2016.01.014.
- [34] Reichenbach A, Bringmann A. Purinergic signaling in retinal degeneration and regeneration[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 104: 194-211. DOI:10.1016/j.neuropharm.2015.05.005.
- [35] Ganesh BS, Chintala SK. Inhibition of reactive gliosis attenuates excitotoxicity-mediated death of retinal ganglion cells[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18305 [2024-08-03]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483783>. DOI:10.1371/journal.pone.0018305.
- [36] Agapova OA, Kaufman PL, Lucarelli MJ, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in monkey eyes with experimental glaucoma or optic nerve transection[J]. *Brain Res*, 2003, 967(1-2): 132-143. DOI:10.1016/s0006-8993(02)04234-8.
- [37] Ling Y, Korneva A, Quigley HA, et al. Computational study of the mechanical behavior of the astrocyte network and axonal compartments in the mouse optic nerve head[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2023, 22(5): 1751-1772. DOI:10.1007/s10237-023-01752-z.
- [38] 杨毅敬, 项宇, 田野, 等. 基于生物信息学整合分析探讨青光眼高压反应性视神经星形胶质细胞相关核心基因[J]. *数字中医药*, 2018, 1(4): 280-288.
- Yang YJ, Xiang Y, Tian Y, et al. Hub genes of astrocyte involved in glaucoma with ocular hypertension by integrated bioinformatics analysis[J]. *Digital Chin Med*, 2018, 1(4): 280-288.
- [39] 李挚雯, 钱秀清. 青光眼高压环境导致星形胶质细胞差异基因表达的生物学分析[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 310.
- [40] Yao MD, Zhu Y, Zhang QY, et al. CircRNA expression profile and functional analysis in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Genomics*, 2021, 113(3): 1482-1490. DOI:10.1016/j.ygeno.2021.03.026.
- [41] Wang JJ, Liu C, Shan K, et al. Circular RNA-ZNF609 regulates retinal neurodegeneration by acting as miR-615 sponge[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3408-3415. DOI:10.7150/thno.25156.
- [42] Morales-Cámara S, Alexandre-Moreno S, Bonet-Fernández JM, et al. Role of GUCY1C in primary congenital glaucoma and in the retina: functional evaluation in zebrafish[J/OL]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(5): 550 [2024-08-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422965>. DOI:10.3390/genes11050550.
- [43] Liu X, Wang Q, Shao Z, et al. Proteomic analysis of aged and OPTN E50K retina in the development of normal tension glaucoma[J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(11): 1030-1044. DOI:10.1093/hmg/ddab099.
- [44] Miller EB, Zhang P, Ching K, et al. *In vivo* imaging reveals transient microglia recruitment and functional recovery of photoreceptor signaling after injury[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(33): 16603-16612 [2024-08-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31350349>. DOI:10.1073/pnas.1903336116.
- [45] Ueno S, Kominami T, Okado S, et al. Course of loss of photoreceptor function and progressive Müller cell gliosis in rhodopsin P347L transgenic rabbits[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184: 192-200. DOI:10.1016/j.exer.2019.04.026.
- [46] Bosco A, Romero CO, Breen KT, et al. Neurodegeneration severity can be predicted from early microglia alterations monitored *in vivo* in a mouse model of chronic glaucoma[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(5): 443-455. DOI:10.1242/dmm.018788.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-08-04)

(本文编辑:张宇)