

小胶质细胞参与的细胞间通讯在视网膜神经血管单元中的作用

雷林漪 曹原 综述 姚进 审校

南京医科大学眼科医院, 南京 210029

通信作者: 姚进, Email: dryaojin@126.com

【摘要】 视网膜神经血管单元(NVU)是由视网膜神经元、胶质细胞(大胶质细胞和小胶质细胞)以及血管系统构成的一个相互依赖的整体,在糖尿病视网膜病变等眼部疾病中起到关键作用。细胞通讯是视网膜NVU中各个细胞间联系的重要方式,包括以膜表面分子交互为主的直接型通讯作用以及细胞间分泌的可溶性因子为通讯介质的间接型通讯作用。小胶质细胞作为视网膜常驻免疫细胞,通过细胞间通讯作用精细协调神经组织与血管组织间活动,维持视网膜生理与病理功能。本篇综述探讨了视网膜小胶质细胞对神经节细胞的双重作用、与 Müller 细胞的炎症级联作用、对血管生成及毛细血管舒缩的调节作用、与周细胞共同参与血-视网膜内屏障的维持作用,并探究小胶质细胞在 NVU 的潜在作用。

【关键词】 小胶质细胞; 视网膜; 细胞间通讯; 神经血管单元

基金项目: 国家自然科学基金(81970823、82271107)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230627-00025

Role of intercellular communication involving microglia in retinal neurovascular unit

Lei Linyi, Cao Yuan, Yao Jin

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Yao Jin, Email: dryaojin@126.com

【Abstract】 The retinal neurovascular unit (NVU) is an interdependent system comprising neurons, glial cells (macroglia and microglia), and the vascular structure, entrusted with the preservation of retinal homeostasis. It plays a key role in eye diseases such as diabetic retinopathy. Cell communication forms a pivotal conduit for interaction within the NVU, encompassing both direct communication predominantly through gap junctions and cell surface receptors, as well as indirect communication via secreted intercellular soluble factors. As resident immune cells in the retina, microglia orchestrate activities between neural and vascular tissues through intercellular communication to maintain physiological and pathological functions of the retina. This review explores the multiple impact of retinal microglia on retinal ganglion cells, the inflammatory positive feedback loop involving retinal microglia and Müller cells, the modulation of angiogenesis, capillary constriction/dilation, and the role of microglia in maintaining the blood-retinal barrier within the retina in concert with pericytes. The potential influence of microglia within the neurovascular unit is also investigated.

【Key words】 Microglia; Retina; Cell communication; Neurovascular unit

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970823, 82271107)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230627-00025

视网膜位于眼球后壁的最内层,参与感受外界光信号的刺激并将其转化为电信号,在视觉的产生过程中起到至关重要的作用。视网膜由多种细胞组成,包括血管内皮细胞、周细胞、Müller 细胞、神经元(神经节细胞、无长突细胞、水平细胞)和小胶质细胞等。这些细胞通过可溶性信号分子交流或/和细胞接触依赖性通讯,组成功能和结构上的耦合体,即视网膜神经血管单元(neurovascular unit, NVU),负责实时调整视网膜血流、控制视网膜营养物质的运送、维持神经信号稳态^[1-2]。细胞间

通讯即细胞间的信号转导,是多细胞生物在机体稳态与病理状态下实现精准调节的基础,通过直接接触、内分泌及旁分泌维持组织生理功能稳态^[3]。小胶质细胞作为视网膜固有免疫细胞,是联系神经、血管、大胶质细胞的纽带,其细胞间通讯参与神经血管单元的精细调控作用^[4-6]。本文基于视网膜 NVU 角度,分析小胶质细胞与其他重要细胞的细胞间通讯作用,旨在从分子层面理解视网膜疾病中神经损伤、炎症反应、新生血管形成以及血-视网膜屏障功能障碍等病理生理过程。

1 视网膜小胶质细胞的分布及功能

小胶质细胞是视网膜固有的免疫细胞,是特化的巨噬细胞,在视网膜血管形成之前神经组织发育早期就已产生。在胚胎发育至第 9.5 天时,小胶质细胞通过血管系统迁移进入脑皮层,最终定居于视网膜内^[7]。在视网膜的发育进程中,小胶质细胞规则排列于神经纤维层,包括神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)层,内丛状层和外丛状层。浅层小胶质细胞沿神经纤维分布,呈细长状;中层小胶质细胞较大,呈树突状分枝;而深层小胶质细胞呈分枝少、小而圆的形态^[8]。尽管小胶质细胞并非单核巨噬细胞来源,但其发育过程中表达的表型标志物,如 CD11 抗原样家族成员 B、CX3C 趋化因子受体 1(CX3C chemokine receptor1, CX3CR1)、离子钙结合衔接分子 1、分化簇-45 蛋白(cluster of differentiation 45, CD45)及 CD68 与单核吞噬细胞家族其他细胞高度相同^[9-10]。因此区分视网膜内固有的小胶质细胞与随血流浸润的巨噬细胞是当前面临的难题。

在炎症、缺血缺氧等刺激下,小胶质细胞通过离子通道、细胞表面受体和表观遗传重编程等方式对环境变化做出快速反应——由静止的分支样形态转变为“阿米巴样”激活状态,并迁移到病变区域,分泌大量细胞因子^[11-13]。此外,小胶质细胞表达多种跨膜糖蛋白或释放趋化因子介导 T 细胞反应,进一步诱发或抑制炎症发生^[14]。小胶质细胞的这种激活被称为极化,与缺血性视网膜疾病、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性等疾病密切相关^[15]。极化后的小胶质细胞可分为促炎表型 M1 型和抗炎及组织修复表型 M2 型,这是目前的主流分类。其中, M1 表型小胶质细胞通常分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等炎性细胞因子,介导神经炎症反应,具有较强的神经毒性;而 M2 型小胶质细胞则通过表达 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)等细胞因子参与一系列生物学过程,如抑制炎症反应、吞噬凋亡坏死产物及神经修复等生理过程,具有较强的神经保护作用^[12]。同时,小胶质细胞具有极性可塑性的特点,可以通过调控其表型改变来干预炎症、视网膜毛细血管退化等。

2 小胶质细胞与 NVU 其他细胞的通讯

视网膜 NVU 以局部血管内皮细胞为中心,周细胞、星形胶质细胞、Müller 细胞、小胶质细胞和神经元在周边紧密接触组成,负责视网膜内精细的血流调控,并依赖于及时的细胞间通讯作用。小胶质细胞一方面通过细胞膜表面的受体特异识别靶细胞等直接型细胞间通讯方式来发挥作用,另一方面通过分泌大量炎症关键信号分子,包括损害型因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和补体 1q(complement component 1q, C1q)等以及保护型因子 IL-10、TGF- β 等,以细胞间通讯方式与 NVU 其他细胞产生各种上下游信号传递,参与血-视网膜屏障维持、血管生成、视网膜炎症的发生和发展等生理病理过程^[16]。

2.1 小胶质细胞与 RGCs

RGCs 位于视网膜最内层,接受双极细胞和无长突细胞的

信息输入,并在神经纤维层投射轴突构成视神经,将视觉信息传至大脑^[17]。在许多导致视力丧失的疾病中, RGCs 的缺失是导致视力损害和盲的主要原因。

作为免疫细胞,视网膜小胶质细胞表达 Toll 样受体、NOD 样受体、补体受体 3 等,识别病原体并激活下游信号通路,并以补体 3 为中介发挥吞噬功能,清除死亡细胞参与抗炎和神经保护作用,发挥免疫监控与防御功能,并可释放神经生长因子参与神经再生的早期过程^[18-20]。C1q 是经典补体级联的起始蛋白,与小胶质细胞对 RGCs 的损伤作用相关。Silverman 等^[21]研究表明,在视网膜缺血再灌注模型中,视网膜损伤后 C1q 的表达显著上调,导致小胶质细胞被直接激活、密度增加;而活化的小胶质细胞可分泌更多 C1q,诱发补体系统失调,导致 C1q 进一步增加造成神经损伤。

兴奋性毒性是谷氨酸介导的兴奋性信号的过度刺激,可导致 RGCs 在内的视网膜神经元损伤,与 DR、视网膜脱离、青光眼等疾病发展相关^[22]。Todd 等^[23]在谷氨酸类似物 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDA)造成的兴奋性神经损伤模型中发现,在 NMDA 损伤前消融小胶质细胞,相比对照组 RGCs 数量减少,小胶质细胞表现出神经保护作用;而 Takeda 等^[24]在 NMDA 注射前至注射后都消融小胶质细胞,相比于对照组 RGCs 数量增多,小胶质细胞表现出神经毒性作用。猜测造成这种双重作用的原因是与疾病所处发展背景不同诱导出 M1/M2 不同活化表型相关,但尚未经研究验证。Copland 等^[25]在实验性自身免疫性葡萄膜炎视网膜动物模型中,进一步探讨了转换小胶质细胞极性对 RGCs 的保护作用,结果表明单克隆抗体介导的 CD200R 可诱导小胶质细胞向 M2 型极化,发挥抗炎作用并减轻疾病模型中 RGCs 损伤。因此,小胶质细胞对 RGCs 表现为神经损伤与神经保护的双重作用^[26]。在疾病早期阶段,小胶质细胞的激活趋向于保护性反应;而在慢性疾病状态下,小胶质细胞过度激活造成视神经及 RGCs 的退行性改变。

总之,在研究视网膜 NVU 时,应重视不同疾病状态时小胶质细胞的细胞间通讯内容变化,以更有效地维持小胶质细胞的神经保护和神经毒性作用之间的平衡。

2.2 小胶质细胞与 Müller 细胞

Müller 细胞是视网膜特化的放射状胶质细胞,支持并营养视网膜,活化后表现为胶质细胞骨架蛋白,如胶质纤维酸性蛋白和波形蛋白的表达上调^[27]。

小胶质细胞与 Müller 细胞同属视网膜胶质细胞,其双向互动模式有助于维持视网膜稳态并参与疾病的发展过程^[28]。在视网膜中,小胶质细胞活化后直接影响 Müller 细胞的形态、分子和功能反应, Müller 细胞释放细胞因子等继续激活小胶质细胞,并通过趋化因子和黏附因子动员与指导小胶质细胞在视网膜内的迁移^[29]。同时细胞外三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate triphosphate, ATP)主要由 Müller 细胞释放,可激活小胶质细胞的一种非选择性阳离子通路受体——嘌呤能受体 X7(purinergic receptor X7, P2X7R),引起细胞内 Ca^{2+} 浓度的改变,诱导小胶质细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 、一氧化氮合酶和细胞间

黏附分子-1 等炎性因子,这种模式形成 2 种细胞间的正反馈,引起视网膜损伤后的炎症放大效应,在多种视网膜疾病中起到关键作用^[30-31]。在 DR 中,Müller 细胞膜上的 CD40 表达上调,可促进磷脂酶 C γ 1 (phospholipase C γ 1, PLC γ 1) 于胞外释放 ATP,随之小胶质细胞被激活,最终加速 DR 发展^[32]。Portillo 等^[33]最新研究中揭示,Müller 细胞膜上的 CD40 是通过结合下游 TNF 受体相关因子 2/3 触发与小胶质细胞的炎症级联反应,推测阻断 Müller 细胞 CD40-TRAF 途径是一种干预 DR 的潜在治疗靶点。因此,CD40-PLC γ 1-ATP-TNF- α /IL-1 β 轴的上下游细胞间通讯是 DR 中 Müller 细胞与小胶质细胞作用的关键。在青光眼中,激活的 Müller 细胞通过间隙连接蛋白 43 半通道调节钙流动,引起细胞外 ATP 增加,ATP 通过 P2X7R/Ca²⁺/活化 T 细胞核因子/核因子 κ B 信号通路诱导小胶质细胞炎症改变^[34];Xu 等^[35]研究发现 Müller 细胞释放的 ATP 主要通过结合小胶质细胞上的 P2X4R 促进细胞迁移。但在青光眼中何种因素诱导 Müller 细胞间隙连接蛋白 43 半通道释放 ATP 还有待进一步研究。

小胶质细胞与 Müller 细胞的协同促炎过程也可受位于 Müller 细胞线粒体内的胶质细胞内转运蛋白 (translocator protein, TSPO) 的调节。活化后的小胶质细胞以直接型细胞间通讯方式,通过地西洋结合抑制因子与 TSPO 结合,在炎症反应初始时限制 2 种胶质细胞的反应程度,促进炎症恢复到基线水平。因此,TSPO 是在视网膜退变过程中控制小胶质细胞反应性的一个值得继续研究的靶点^[36-37]。除了地西洋结合抑制因子配体外,小胶质细胞上的 XBD173 配体也可以结合 TSPO,进而有效降低 BV-2 小胶质细胞中促炎基因的表达,降低小胶质细胞对感光细胞的神经毒性,减轻鼠及人类视网膜小胶质细胞神经毒性^[36]。

总之,小胶质细胞与 Müller 细胞以 ATP/P2X7R 这一间接型细胞间通讯形式为主要的双向互动模式,启动并放大视网膜 NVU 中的炎性过程,同时研究也在陆续发现 TSPO 等其他信号分子在两者细胞间通讯中的作用。

2.3 小胶质细胞与视网膜血管内皮细胞

小胶质细胞与视网膜血管内皮细胞的发育和功能密切相关。在发育的视网膜中,小胶质细胞先于血管出芽和吻合的形成出现;在成熟的视网膜中,小胶质细胞与血管内皮细胞紧密相连,包括其特化后血管芽的尖端细胞和柄细胞^[38]。

病理性血管生成是致盲眼病中的主要不可逆原因。血管生成是指在血管生成因子和内皮细胞的共同作用下,在已有毛细血管的基础上形成新生血管的过程^[39]。活化的小胶质细胞以间接型细胞间通讯作用形式,释放血管生成中关键的生长因子,如血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子,以及基质金属蛋白酶 9 来调控血管内皮细胞的增殖和迁移^[40]。研究表明,除了常见的活性因子外,小胶质细胞活化后还可分泌血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II),其在 DR 及年龄相关性黄斑变性中可上调血管生长因子促进视网膜血管生成^[41]。小胶质细胞也可通过直接型细胞间通讯参与视网膜发育中的血管生成过程。血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2,

ACE2) 可水解 Ang II 为 Ang1-7^[42]。Ang1-7 特异性与小胶质细胞 MAS 受体结合,刺激原始小胶质细胞,表达 Notch1 受体及其 DLL4 与 Jag1,引导新生血管中的尖端细胞向视网膜迁移,促进血管生成^[43]。

除了影响血管生成过程外,小胶质细胞还参与调节视网膜毛细血管舒缩功能,控制内层视网膜血流量。不规则趋化因子 (Fractalkine, Fkn) 是一种主要由神经元表达的趋化因子,特异性结合小胶质细胞膜上的 CX3CR1 激活胞内肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS),一方面使小胶质细胞分泌内皮素、血管紧张素原和花生四烯酸 5-脂氧合酶等血管活性因子直接调节血管内皮细胞张力,另一方面随 RAS 激活后产生的 Ang II 与视网膜血管内皮细胞及周细胞膜上的血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II 1 receptor, AT1R) 结合,引起毛细血管收缩,使用 AT1R 拮抗剂坎地沙坦可消除小胶质细胞介导的血管收缩^[41,44]。

在神经系统研究中发现,与脑毛细血管密切接触的新型小胶质细胞亚型—毛细血管相关小胶质细胞 (capillary associated microglia, CAMs),其作用并不依赖于神经元活性,而是通过 Pannexin1 通道释放的嘌呤激活小胶质细胞上嘌呤能受体 Y12,从而调节机体的神经血管结构和功能^[45]。研究者还发现实质小胶质细胞与 CAMs 之间存在紧密的联系;若用集落刺激因子抑制剂 PLX3397 耗竭大脑中小胶质细胞后,CAMs 的密度降低,毛细血管的直径及血流量增加;但随着小胶质细胞再生,CAMs 密度得到恢复^[45]。但在视网膜中是否也存在 CAMs,还需进一步探究。

总之,小胶质细胞在 NVU 中以间接型细胞间通讯方式(分泌以血管内皮生长因子为主的多种促血管生成介质)参与血管生成,并通过 Fkn/CX3CR1/Ang II/AT1R 通路调节血管内皮细胞舒缩,精准控制视网膜血流量。

2.4 小胶质细胞与视网膜周细胞

视网膜周细胞是位于视网膜微血管基底膜的壁细胞,受到多种细胞因子的调节,是视网膜血管系统和视网膜神经组织之间联系的纽带,在视网膜血管发育和稳态维持中发挥关键的生理作用,参与维持血-视网膜内屏障 (inner blood-retinal barrier, iBRB) 的完整性^[46-47]。iBRB 调节视网膜毛细血管的物质交换,以保护神经组织免受潜在的血源性毒性危害。iBRB 的功能障碍可引起包括 DR 在内的许多致盲性视网膜疾病^[48]。Mills 等^[41]通过电子显微镜观察视网膜内超微结构发现,小胶质细胞突起紧挨着位于内皮细胞之间的周细胞。Mazzeo 等^[49]在体外实验中,将脂多糖活化后的 BV2 小胶质细胞与人周细胞共培养,观察到小胶质细胞分泌的促炎介质显著促进了视网膜周细胞促炎因子(一氧化氮合酶和 TNF- α)、促凋亡介质(凋亡相关因子配体、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-8 和截短 Bid) 的表达上调,而促生存因子(B 淋巴细胞瘤基因)的表达下调,造成凋亡与生存信号通路失衡。Ding 等^[50]同样将两者共培养后,发现激活的小胶质细胞可诱导周细胞产生活性氧,进而加剧细胞凋亡,为早期周细胞丢失的病理变化提供了重要依据。Tang 等^[51]通过褪黑素抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶

B/信号转导和转录激活因子 3 信号通路,使小胶质细胞失活,发现可改善 DR 的周细胞覆盖率、减轻 iBRB 渗漏,证明干预小胶质细胞可以间接干预周细胞的凋亡,从而影响 DR 的早期进程。

总之,小胶质细胞通过炎症因子、活性氧等间接型细胞间通讯形式与周细胞相互作用,共同维持 iBRB 的稳定性,构成视网膜 NVU 抵抗外界干扰的防御线。

3 总结和展望

视网膜小胶质细胞作为固有免疫细胞参与了几乎所有视网膜疾病的发生和发展过程,其介导的变化表现在不同的时间和空间尺度上。本文基于细胞间通讯角度,总结了小胶质细胞与视网膜 NVU 其他组分的细胞间通讯网络,探讨了小胶质细胞在 NVU 中的潜在功能:(1)研究不同疾病状态下的视网膜 NVU 时,需考虑特定背景下的小胶质细胞 M1/M2 极化状态改变导致的细胞间通讯方式变化;(2)小胶质细胞与 Müller 细胞的 ATP/P2X7R 轴交互作用引发并加剧视网膜 NVU 炎症,需考虑如何中断两者间的炎症环形反馈;(3)小胶质细胞协调血管系统中的内皮细胞与周细胞,参与视网膜血管的发育、血-视网膜屏障的维持、视网膜血管收缩的调节,与视网膜 NVU 中的新生血管等病理过程相关。目前多种视网膜疾病治疗中仅侧重于神经或血管单一因素,如何通过精准调控小胶质细胞的某一特定细胞间通讯方式,进而安全有效地影响视网膜 NVU 的其他关键细胞活动,并平衡 NVU 中小胶质细胞介导的损伤与保护作用,可为视网膜疾病的治疗提供更完善的神经与血管保护方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMr1005073.
- 惠延年. 神经血管单元与糖尿病视网膜病变 [J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(3): 353-355. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.3.01.
Hui YN. Neurovascular unit and diabetic retinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2023, 23(3): 353-355. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.3.01.
- Noël F, Massenet-Regad L, Carmi-Levy I, et al. Dissection of intercellular communication using the transcriptome-based framework ICELNET [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1089 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33597528>. DOI: 10.1038/s41467-021-21244-x.
- Ding Z, Guo S, Luo L, et al. Emerging roles of microglia in neurovascular unit: implications of microglia-neurons interactions [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 706025 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34712121>. DOI: 10.3389/fncel.2021.706025.
- Thiel WA, Blume ZI, Mitchell DM. Compensatory engulfment and Müller glia reactivity in the absence of microglia [J]. *Glia*, 2022, 70(7): 1402-1425. DOI: 10.1002/glia.24182.
- Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: immune and non-immune functions [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2194-2208. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.09.014.
- Fan W, Huang W, Chen J, et al. Retinal microglia: functions and diseases [J]. *Immunology*, 2022, 166(3): 268-286. DOI: 10.1111/imm.13479.
- Diaz-Araya CM, Provis JM, Penfold PL, et al. Development of microglial topography in human retina [J]. *J Comp Neurol*, 1995, 363(1): 53-68. DOI: 10.1002/cne.903630106.
- Goldmann T, Wieghofer P, Jordão MJ, et al. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 797-805. DOI: 10.1038/ni.3423.
- Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and central nervous system-associated macrophages-from origin to disease modulation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 251-277. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-110159.
- Liu CY, Wang X, Liu C, et al. Pharmacological targeting of microglial activation: new therapeutic approach [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 514 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31803024>. DOI: 10.3389/fncel.2019.00514.
- 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.
- Cornell J, Salinas S, Huang HY, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4): 705-716. DOI: 10.4103/1673-5374.322423.
- Chen X, Firulyova M, Manis M, et al. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy [J]. *Nature*, 2023, 615(7953): 668-677. DOI: 10.1038/s41586-023-05788-0.
- Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 564077 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33240260>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.564077.
- Murenu E, Gerhardt MJ, Biel M, et al. More than meets the eye: the role of microglia in healthy and diseased retina [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006897 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36524119>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1006897.
- D'Souza S, Lang RA. Retinal ganglion cell interactions shape the developing mammalian visual system [J/OL]. *Development*, 2020, 147(23): dev196535 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33288502>. DOI: 10.1242/dev.196535.
- 许佳, 金子兵. 小胶质细胞对视网膜及神经系统疾病的监控作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(8): 758-764. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200918-00656.
Xu J, Jin ZB. Monitoring function of microglia in retina and nerve system diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(8): 758-764. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200918-00656.
- Kim BJ, Liu T, Mastellos DC, et al. Emerging opportunities for C3 inhibition in the eye [J/OL]. *Semin Immunol*, 2022, 59: 101633 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35787973>. DOI: 10.1016/j.smim.2022.101633.
- Kim BJ, Mastellos DC, Li Y, et al. Targeting complement components C3 and C5 for the retina: key concepts and lingering questions [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100936 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33321207>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100936.
- Silverman SM, Kim BJ, Howell GR, et al. C1q propagates microglial activation and neurodegeneration in the visual axis following retinal ischemia/reperfusion injury [J/OL]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 24 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008854>. DOI: 10.1186/s13024-016-0089-0.
- Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration [J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 3 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35078537>. DOI: 10.1186/s40035-021-00278-7.
- Todd L, Palazzo I, Suarez L, et al. Reactive microglia and IL1 β /IL-1R1 signaling mediate neuroprotection in excitotoxin-damaged mouse retina [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 118 [2024-01-18].

- 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170999>. DOI: 10.1186/s12974-019-1505-5.
- [24] Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, et al. Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells[J]. *Glia*, 2018, 66(11): 2366–2384. DOI: 10.1002/glia.23475.
- [25] Copland DA, Calder CJ, Raveney BJ, et al. Monoclonal antibody-mediated CD200 receptor signaling suppresses macrophage activation and tissue damage in experimental autoimmune uveoretinitis[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(2): 580–588. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070272.
- [26] Yazdankhah M, Shang P, Ghosh S, et al. Role of glia in optic nerve [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81: 100886 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32771538>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100886.
- [27] Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina [J]. *Glia*, 2020, 68(4): 768–796. DOI: 10.1002/glia.23727.
- [28] Fischer AJ, Zelinka C, Gallina D, et al. Reactive microglia and macrophage facilitate the formation of Müller glia-derived retinal progenitors[J]. *Glia*, 2014, 62(10): 1608–1628. DOI: 10.1002/glia.22703.
- [29] Campagno KE, Lu W, Jassim AH, et al. Rapid morphologic changes to microglial cells and upregulation of mixed microglial activation state markers induced by P2X7 receptor stimulation and increased intraocular pressure[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 217 [2024-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34544431>. DOI: 10.1186/s12974-021-02251-7.
- [30] 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 [2024-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152278>. DOI: 10.1186/1742-2094-8-173.
- [31] Wang M, Wong WT. Microglia-Müller cell interactions in the retina [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801: 333–338. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8_42.
- [32] Portillo JC, Lopez Corcino Y, Miao Y, et al. CD40 in retinal Müller cells induces P2X7-dependent cytokine expression in macrophages/microglia in diabetic mice and development of early experimental diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 483–493. DOI: 10.2337/db16-0051.
- [33] Portillo JC, Yu JS, Vos S, et al. Disruption of retinal inflammation and the development of diabetic retinopathy in mice by a CD40-derived peptide or mutation of CD40 in Müller cells [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(12): 2157–2171. DOI: 10.1007/s00125-022-05775-6.
- [34] 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 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34952606>. DOI: 10.1186/s12974-021-02366-x.
- [35] Xu MX, Zhao GL, Hu X, et al. P2X7/P2X4 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.
- [36] Karlstetter M, Nothdurfter C, Aslanidis A, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) is expressed in reactive retinal microglia and modulates microglial inflammation and phagocytosis [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 3 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397957>. DOI: 10.1186/1742-2094-11-3.
- [37] Wang M, Wang X, Zhao L, et al. Macrogliia-microglia interactions via TSPO signaling regulates microglial activation in the mouse retina [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(10): 3793–3806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3153-13.2014.
- [38] Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and central nervous system-associated macrophages—from origin to disease modulation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 251–277. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-110159.
- [39] Flournoy J, Ashkanani S, Chen Y. Mechanical regulation of signal transduction in angiogenesis [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 933474 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36081909>. DOI: 10.3389/fcell.2022.933474.
- [40] Fu X, Feng S, Qin H, et al. Microglia: the breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy [J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1100254 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36756614>. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1100254.
- [41] Mills SA, Jobling AI, Dixon MA, et al. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(51): e2112561118 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34903661>. DOI: 10.1073/pnas.2112561118.
- [42] Rivas-Santisteban R, Lillo J, Muñoz A, et al. Novel interactions involving the mas receptor show potential of the renin-angiotensin system in the regulation of microglia activation: altered expression in parkinsonism and dyskinesia [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 998–1016. DOI: 10.1007/s13311-020-00986-4.
- [43] Foulquier S, Caolo V, Swennen G, et al. The role of receptor MAS in microglia-driven retinal vascular development [J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(4): 481–489. DOI: 10.1007/s10456-019-09671-3.
- [44] 李娟娟, 李燕. Fractalkine/cx3cr1 与小胶质细胞在眼底疾病中的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(9): 861–864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.021.
Li JJ, Li Y. Research progression of Fractalkine/cx3cr1 and microglia in retina diseases [J]. *Chine J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(9): 861–864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.09.021.
- [45] Bisht K, Okojie KA, Sharma K, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PAX1-P2RY12 coupling in mice [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5289 [2024-01-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34489419>. DOI: 10.1038/s41467-021-25590-8.
- [46] Jansson D, Rustenhoven J, Feng S, et al. A role for human brain pericytes in neuroinflammation [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 104 [2024-01-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920309>. DOI: 10.1186/1742-2094-11-104.
- [47] Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2): 193–215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.
- [48] Ramos H, Hernández C, Simó R, et al. Inflammation: the link between neural and vascular impairment in the diabetic retina and therapeutic implications [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8796 [2024-01-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37240138>. DOI: 10.3390/ijms24108796.
- [49] Mazzeo A, Arroba AI, Beltramo E, et al. Somatostatin protects human retinal pericytes from inflammation mediated by microglia [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 164: 46–54. DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.011.
- [50] Ding X, Zhang M, Gu R, et al. Activated microglia induce the production of reactive oxygen species and promote apoptosis of co-cultured retinal microvascular pericytes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(4): 777–788. DOI: 10.1007/s00417-016-3578-5.
- [51] Tang L, Zhang C, Lu L, et al. Melatonin maintains inner blood-retinal barrier by regulating microglia via inhibition of PI3K/Akt/Stat3/NF-κB signaling pathways in experimental diabetic retinopathy [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831660 [2024-01-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35371022>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831660.

(收稿日期: 2024-03-16 修回日期: 2024-10-11)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

