

## 线粒体轴浆运输障碍在青光眼视神经损伤机制中的研究进展

于永臻 唐乐微 梁远波

温州医科大学附属眼视光医院 温州医科大学青光眼研究所 国家眼部疾病临床医学研究中心,温州 325027

通信作者:唐乐微,Email:tanglw@wmu.edu.cn

**【摘要】** 线粒体作为细胞的“动力工厂”,通过氧化磷酸化为细胞各种生命活动提供能量,同时在调节细胞代谢、参与细胞信号转导、介导细胞死亡及免疫炎症等过程中发挥重要作用。线粒体通过轴浆运输实现其在神经元轴突中的转运及正确分布并发挥作用。近期研究发现,线粒体轴浆运输障碍在青光眼等神经退行性疾病的发生和发展中发挥关键作用。本文就线粒体轴浆运输障碍在青光眼视神经损伤中的作用机制相关研究进行综述,以期为进一步探讨线粒体轴浆运输在青光眼视神经保护中的作用提供参考,为青光眼防治提供新思路。

**【关键词】** 青光眼; 线粒体; 轴浆运输; 视神经保护

**基金项目:** 中国科学院杭州医学研究所眼科研究中心联合攻关项目 (JPT1-08); 温州医科大学附属眼视光医院院内课题 (KYQD20220304)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240430-00119

### Research progress of mitochondrial axonal transport dysfunction in the mechanism of optic nerve injury in glaucoma

Yu Yongzhen, Tang Lewei, Liang Yuanbo

Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Glaucoma Research Institute of Wenzhou Medical University, National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Tang Lewei, Email: tanglw@wmu.edu.cn

**【Abstract】** As the "power factory" of cells, mitochondria provide energy for various life activities of cells through oxidative phosphorylation, and play an important role in regulating cell metabolism, participating in cell signal transduction, mediating cell death and immune inflammation. Mitochondria are transported and correctly distributed in neuronal axons through axonal transport. Recent studies have found that mitochondrial axonal transport disorders play a key role in the occurrence and development of neurodegenerative diseases such as glaucoma. In this article, the mechanism of mitochondrial axonal transport dysfunction in the optic nerve injury in glaucoma is reviewed, which provides a reference for further research on the role of mitochondrial axonal transport in the protection of the optic nerve in glaucoma, and provides a new idea for the prevention and treatment of glaucoma.

**【Key words】** Glaucoma; Mitochondria; Axonal transport; Optic nerve protection

**Fund program:** Joint research project of Ophthalmology Research Center, Hangzhou Institute of Medical Research, Chinese Academy of Sciences (JPT1-08); Hospital Project of Optometry Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University (KYQD20220304)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240430-00119

青光眼是一组以视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 及其轴突进行性丧失为特征的神经退行性疾病,主要表现为特征性视神经损害及视野缺损<sup>[1]</sup>。青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病,预计 2040 年全球青光眼患病人数将达到 1.118 亿<sup>[2]</sup>。通过药物、手术等方式降低眼压是目前较为有效的青光眼治疗手段,但降低眼压无法完全阻止青光眼患者 RGC 和视神经的持续性损伤<sup>[3]</sup>。Chen 等<sup>[4]</sup>在一项前瞻性观察性队

列研究中发现 29.8% 的正常眼压性青光眼患者存在视野进展,吸烟、较低的舒张压等均为独立于眼压的危险因素。Ren 等<sup>[5]</sup>提出的“跨筛板压力差”学说表明低颅压也是青光眼视神经损害的危险因素。由此可见,除眼压之外,还有诸多其他危险因素参与到了青光眼视神经损伤之中。围绕青光眼视神经损伤机制以开发保护视神经的新疗法,对青光眼治疗至关重要。

线粒体轴浆运输障碍在阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿

病<sup>[6-8]</sup>等神经退行性疾病的发生和发展中起到关键作用。青光眼作为一种神经退行性疾病,其线粒体轴浆运输与其他神经退行性疾病相比,既有诸多相同之处,也存在自身特异性,近年来受到广泛关注<sup>[9-11]</sup>。由线粒体轴浆运输障碍引发的视神经能量危机,可能是青光眼视神经损伤的关键机制,通过恢复线粒体轴浆运输以改善视神经能量供应,或许能为青光眼视神经保护带来新启示。本文就线粒体轴浆运输障碍在青光眼视神经损伤机制中的研究进展进行综述。

## 1 线粒体轴浆运输

### 1.1 线粒体轴浆运输概况

神经元作为一种极化细胞,具有极长的轴突,神经元与胞体之间神经生长因子、突触囊泡、线粒体等物质的交换主要通过轴浆运输进行<sup>[12]</sup>。轴浆运输是一个主动耗能的过程,需要线粒体为其提供能量<sup>[13]</sup>。线粒体通过轴浆运输为指定部位供能,而介导轴浆运输的关键组件——马达蛋白,包含物质结合位点、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水解位点及微管结合位点,可直接利用线粒体通过氧化磷酸化产生的 ATP,为线粒体、神经营养因子等“货物”的轴浆运输供能,并驱动“货物”沿微管移动<sup>[14]</sup>。因此,线粒体既是轴浆运输中的一种“货物”,也是供给能量的“发电机”。一旦线粒体轴浆运输发生障碍,则会无法及时准确地向指定部位供能,导致神经元及其轴突产生进行性损伤<sup>[15]</sup>。因此,确保线粒体轴浆运输功能正常对神经元及轴突的保护具有重要作用。

### 1.2 线粒体轴浆运输调控机制

线粒体轴浆运输按照运动方向可分为由胞体至轴突末端的顺行轴浆运输和由轴突末端至胞体的逆行轴浆运输<sup>[16]</sup>。线粒体通过顺行轴浆运输到达需要能量的轴突末端等部位;衰老或受损的线粒体通过逆行轴浆运输运回胞体清除<sup>[17]</sup>。线粒体沿微管的轴浆运输依赖马达蛋白,该过程由线粒体产生的 ATP 为其提供动力,不同的马达蛋白介导不同类型的线粒体轴浆运输。以 Kinesin 为代表的驱动蛋白负责调控线粒体顺行轴浆运输;以 Dynein 为代表的动力蛋白负责调控线粒体逆行轴浆运输;以 Syntaphilin 为代表的锚定蛋白则负责使线粒体停靠在轴突中需要能量的部位<sup>[18]</sup>;以 Milton 为代表的衔接蛋白作为连接线粒体与马达蛋白的中间组件,在调节线粒体轴浆运输中发挥重要作用,参与调控顺行运输或逆行运输<sup>[19]</sup>。

除了线粒体轴浆运输调控组件外,还有其他分子参与线粒体轴浆运输的调控。例如高水平 ADP 会抑制线粒体轴浆运输<sup>[20]</sup>。作为线粒体产生 ATP 的原料,葡萄糖水平也可调节线粒体的轴浆运输<sup>[21]</sup>。有研究证实高浓度  $Ca^{2+}$  能抑制线粒体的轴浆运输<sup>[22]</sup>。谷氨酸可通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体触发  $Ca^{2+}$  通道,减少线粒体运动<sup>[23]</sup>。当细胞环境发生变化时,线粒体可通过线粒体动力学,即通过融合与分裂调控线粒体自身的数量、大小及形态,维持细胞的能量平衡<sup>[24]</sup>。有研究发现,线粒体动力学参与线粒体轴浆运输的调控。线粒体分裂是指在动力相关蛋白 1 等介导下一分为二的过程<sup>[25]</sup>。通过分裂可清除受损线粒体,维持细胞内稳态。Kang 等<sup>[26]</sup>发现线粒体分裂

成体积更小的线粒体后具有更高的运动性,有利于线粒体轴浆运输的进行。Berthet 等<sup>[27]</sup>发现线粒体分裂有利于其转运至轴突末端。线粒体轴浆运输具有极其复杂的调控机制,但目前仍有诸多机制尚未阐明。

## 2 线粒体轴浆运输障碍在青光眼视神经损伤机制中的作用

### 2.1 视神经中的线粒体含量及特异性分布

线粒体能量代谢在青光眼等视神经退行性疾病的发生和发展中发挥着重要作用。视神经由于其特殊的结构和功能,成为人体高耗能组织之一,对线粒体需求极高,因此极易受到能量不足的影响<sup>[28]</sup>。大脑整合的感觉信号中 90% 来自视觉<sup>[29]</sup>, RGC 轴突延伸汇聚形成视神经,将视觉信息经视觉传导通路传递至视觉中枢,这一过程对能量具有极高的需求,故视神经的线粒体含量很高。视神经自 RGC 胞体发出至穿出筛板前部分无髓鞘包裹,穿过筛板后才有髓鞘包裹<sup>[30]</sup>。而髓鞘主要发挥提高神经冲动在轴突上的传导速率并减少能量损耗的作用,视神经在筛板前后存在髓鞘解剖不对称结构,导致筛板前无髓鞘的视神经对能量需求更高,筛板前及筛板无髓鞘区视神经线粒体密度高于筛板后线粒体密度证实了这一点<sup>[31-32]</sup>。视神经的另一个重要特征是在穿入筛板前以高达  $90^\circ$  的角度转动,这使其极易受到机械应力的影响,在此处出现轴浆运输障碍<sup>[33]</sup>。由于视神经对能量的高需求及其本身的特殊结构,线粒体轴浆运输极易受到外界因素的影响发生障碍甚至中断。一旦因外力作用、缺血等因素导致视神经线粒体轴浆运输功能障碍,使线粒体无法精准分布至需要能量的部位,将对 RGC 和视神经造成持续性损伤。

### 2.2 线粒体轴浆运输障碍与机械学说和缺血学说之间的联系

机械学说与缺血学说是青光眼领域较为经典的两大青光眼视神经损伤机制学说,从线粒体轴浆运输障碍的角度阐述两者之间的联系,可帮助研究者对青光眼视神经损伤机制有更为系统的认识。

在青光眼视神经损伤机制的传统观点中,缺血学说认为,血管痉挛、眼灌注压低、血流动力学改变等因素,会引发视神经缺血,进而导致青光眼性视神经病变<sup>[34]</sup>。Li 等<sup>[35]</sup>研究发现一种名为 HUMMR 的线粒体蛋白,其与调节线粒体轴浆运输的衔接蛋白 Miro-1、Miro-2 构成蛋白复合物;该蛋白在正常生理条件下表达较少,缺血缺氧可通过诱导缺氧诱导因子-1 $\alpha$  产生,上调 HUMMR 的表达, HUMMR 表达上调可增加线粒体的顺行轴浆运输;下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和 HUMMR 表达会使线粒体顺行轴浆运输比率下降,逆行运输比率上升。由此可见, HUMMR 可能是缺氧条件下线粒体轴浆运输调节的一种代偿机制,一旦 HUMMR 表达异常,可能导致线粒体轴浆运输障碍。目前尚不清楚缺血主要是由于线粒体轴浆运输代偿机制出现问题还是通过导致视神经中的线粒体无法从血管中获取足够的氧和葡萄糖等氧化磷酸化底物,进而导致视神经无法获得充足能量供应<sup>[36]</sup>,最终造成 RGC 死亡,需进一步研究。

筛板是一种有孔的胶原筛状结构,视神经和血管穿行其中,目前认为筛板是青光眼特征性视神经损害的起始部位<sup>[37]</sup>。

机械学说认为,高眼压会导致筛板形变并产生剪切力,造成视神经机械性损伤,从而直接中断视神经轴浆流<sup>[38]</sup>。Gaasterland 等<sup>[39]</sup>在高血压模型中发现线粒体在筛板处大量堆积,表明线粒体轴浆运输在筛板处发生障碍,无法为下游轴突供能,进一步导致 RGC 轴突及胞体进行性丢失。有研究发现线粒体存在机械敏感蛋白,可通过感知生物力学刺激改变 ATP 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成<sup>[40]</sup>,在分子水平为机械学说通过生物力学刺激改变线粒体结构与功能提供了依据。此外筛板挤压产生的剪切应力可能通过挤压中断穿行筛板处的血流,打破神经血管耦联<sup>[41]</sup>,导致视神经丢失。筛板形变产生剪切应力是通过物理挤压直接使轴浆运输“被动”中断,还是通过机械敏感蛋白感受到力学信号改变,从而“主动”使轴浆运输停止,有待深入阐明。

传统的机械学说与缺血学说并非完全割裂,二者均从宏观病理损伤层面解释了青光眼的发病机制,最终可能均通过使线粒体轴浆运输发生障碍,从而导致青光眼视神经损伤。

### 2.3 线粒体轴浆运输障碍与其他青光眼视神经损伤机制之间的联系

青光眼视神经损伤机制复杂且多样,包括神经营养因子运输障碍、氧化应激、线粒体自噬功能障碍等,线粒体轴浆运输障碍与上述机制密切相关。

**2.3.1 线粒体轴浆运输障碍导致神经营养因子运输障碍** 神经营养因子是一类对神经系统发育、功能维持及损伤修复至关重要的蛋白质分子,通过结合特定受体对神经元的生存、增殖、分化及轴突生成进行调控<sup>[42]</sup>。RGC 及其轴突中的神经营养因子主要由星形胶质细胞、小胶质细胞等神经胶质细胞分泌,通过逆行轴浆运输从轴突进入 RGC 胞体<sup>[43]</sup>。Quigley 等<sup>[44]</sup>在急性高血压模型中发现神经营养因子的逆行轴浆运输减少。神经营养因子依赖马达蛋白利用 ATP 水解产生的能量进行逆行轴浆运输<sup>[45]</sup>。一旦线粒体轴浆运输受阻,将导致神经营养因子无法顺利通过逆行轴浆运输运送至胞体,不利于维持神经元正常结构与功能。

**2.3.2 线粒体轴浆运输障碍加剧氧化应激** 氧化应激在青光眼视神经病变中发挥着重要作用<sup>[46]</sup>。线粒体是 ROS 的主要来源,当组织受损时,线粒体会生成大量 ROS,进而损伤线粒体自身<sup>[47]</sup>。而线粒体逆行轴浆运输是清除受损线粒体的主要方式之一,该过程一旦发生障碍,会导致携带有大量 ROS 的线粒体无法被顺利运回至 RGC 胞体降解,最终堆积在轴突,通过对马达蛋白、微管等直接干扰影响线粒体轴浆运输,进而形成恶性循环,加速青光眼视神经损伤进程。线粒体的各种成分和 ROS 等代谢副产物可以作为损伤相关的分子模式,释放到细胞质或细胞外环境,触发炎症反应<sup>[48]</sup>,对视神经造成进一步损伤。

**2.3.3 线粒体轴浆运输障碍导致线粒体自噬功能障碍** 线粒体自噬是一种线粒体质量控制过程,受损线粒体在被自噬体包裹后,通过逆行轴浆运输至胞体中的溶酶体进行降解与回收<sup>[49]</sup>。近年来大量研究证实线粒体自噬功能障碍参与青光眼视神经损伤的过程中<sup>[50-51]</sup>。一旦线粒体逆行轴浆运输受阻,便可能会导致线粒体自噬功能障碍,无法降解衰老、突变及受

损的线粒体以实现轴突中线粒体的更新,导致 ROS 等有害物质在轴突中释放积累,进一步加剧视神经损伤<sup>[52]</sup>。

除上述机制之外,线粒体轴浆运输障碍与其他青光眼视神经损伤机制学说间的关系,如谷氨酸兴奋性毒性、跨筛板压力差以及表观遗传学改变等,有待进一步研究。

### 3 恢复线粒体轴浆运输在青光眼视神经保护中的作用

以线粒体轴浆运输为靶点的青光眼视神经保护研究目前尚属于新兴领域,总结如下。

#### 3.1 Armcx1

López-Doménech 等<sup>[53]</sup>在由 PTEN 和 SOCS3 共缺失诱导形成的具有高再生能力的 RGC 中发现了表达高度上调的线粒体蛋白 Armcx1。Cartoni 等<sup>[54]</sup>在小鼠视神经夹伤模型中发现,增加 *Armcx1* 基因的表达可以通过招募静止的线粒体来增加线粒体轴浆运输,保护 RGC 胞体免于死亡,并促进视神经再生。Armcx1 能与 Miro/Trak 线粒体转运复合物相互作用,但其在受损轴突中调控线粒体转运的明确机制仍有待进一步明确。

#### 3.2 精神分裂症断裂基因

精神分裂症断裂基因 1(disrupted in schizophrenia 1, Disc1) 主要定位于线粒体,为精神分裂症易感基因之一,其表达异常或缺失会导致精神分裂症<sup>[55]</sup>。Disc1 通过与 Miro1/Trak1/2 运输复合体相互作用来调节线粒体的顺行轴浆运输<sup>[56]</sup>。Quintero 等<sup>[10]</sup>在前房微珠注射诱导的慢性高血压小鼠模型(建模时长 2 周)中发现,视神经中线粒体顺行轴浆运输减少,而逆行轴浆运输几乎不变,并且时间早于 RGC 胞体死亡,同时伴有 Disc1 表达下降。使用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)过表达 Disc1 可通过恢复线粒体顺行轴浆运输增强 ATP 生成并逆转 Ca<sup>2+</sup>动力学的改变,促进 RGC 存活,最终恢复视觉功能,但是否有诱发精神分裂症的风险有待进一步研究。研究也发现使用 AAV 过表达 Disc1 没有改变线粒体轴浆运输速率,表明 Disc1 调控的是轴浆运输中线粒体的数量而不是运输速率。

#### 3.3 M1

M1 是一种调节轴突线粒体动力学的小分子化合物,可加速轴突线粒体运输并增强受损周围神经元在体内的轴突再生能力。在视神经夹伤模型小鼠玻璃体腔注射 M1 后发现, M1 给药可促进 *Kif5a*、*Miro1*、*Milton*、*Dync1h1* 和 *Dctn1* 等参与线粒体轴浆运输的关键基因 mRNA 的表达,增加线粒体在运动过程中的时间占比,并且提高线粒体轴浆运输的速度,具有强大的促进视神经再生的效果,并且能显著提高 RGC 的存活率<sup>[57]</sup>,这为青光眼等神经退行性疾病的治疗提供了一种新策略。

#### 3.4 Kif5a

Kif5a 是一种介导线粒体顺行轴浆运输的驱动蛋白<sup>[58]</sup>。Shah 等<sup>[59]</sup>发现视神经夹伤模型小鼠视神经中 Kif5a 转运显著减少,在使用环角膜缘缝合方法建立的慢性高血压大鼠模型中发现 Kif5a 的合成亦显著减少, Kif5a 敲除后线粒体顺行轴浆运输下降, RGC 死亡率上升;而 AAV 过表达 Kif5a 可显著增加线粒体顺行轴浆运输的比例, RGC 死亡率明显下降;以上结果表明 Kif5a 是哺乳动物 RGC 线粒体顺行轴浆运输所必需的,并且

可以通过增加 Kif5a 的表达,促进顺行线粒体转运,进而阻止 RGC 丢失。Yokota 等<sup>[60]</sup>在发育中的大鼠原代离体 RGC 中发现,随着 RGC 成熟,Kif5a 和线粒体轴浆运输均减少,通过敲低或过表达 Kif5a 分别可以抑制或促进线粒体顺行轴浆运输,但该研究局限于离体细胞层面,未在动物层面进行验证。

### 3.5 OPTN

OPTN 基因突变与正常眼压性青光眼的发病密切相关<sup>[61]</sup>。Liu 等<sup>[62]</sup>发现 OPTN 直接与微管和线粒体轴浆运输复合物 TRAK1/KIF5B 相互作用,以 C 端依赖的方式稳定并增强线粒体顺行轴浆运输,过表达 OPTN/TRAK1/KIF5B 可通过促进线粒体顺行轴浆运输,逆转 OPTN 截短以及高眼压诱导的视神经变性,显著促进视神经再生。

以上研究表明,在啮齿类动物实验中,通过恢复线粒体轴浆运输,缓解视神经能量危机对青光眼视神经保护具有较好的效果,在灵长类动物乃至人类中的效果仍待进一步研究。

## 4 活体监测视神经线粒体轴浆运输技术

### 4.1 眼部外植体

Kimball 等<sup>[63]</sup>开发了小鼠眼球和视神经的外植体模型,将经荧光基因编辑的小鼠深度麻醉后,摘取与视神经相连的眼球,储存在神经培养基中,使用双光子显微镜,可在离体环境中研究活体视乳头中的 RGC 轴突和线粒体。Kimball 等<sup>[64]</sup>使用该外植体模型比较了微珠注射诱导的慢性高血压幼年和老年小鼠的线粒体轴浆运输情况,发现老年青光眼模型小鼠线粒体轴浆运输的数量更少、距离更短、速度更慢,这说明年龄是影响青光眼视神经中线粒体轴浆运输的一个重要因素。

### 4.2 微创活体多光子成像技术

Takahara 等<sup>[65]</sup>研制出了一种经巩膜的微创活体多光子成像技术,可对活体小鼠单个轴突中线粒体轴浆运输情况进行实时观测,分辨率可达亚微米级。通过微创活体多光子成像技术观测成年对照小鼠和老年对照小鼠发现,线粒体轴浆运输的数量并未变化。而在成年高血压组小鼠同老年高血压组小鼠的对照中可见,老年组高血压小鼠的线粒体轴浆运输数量显著降低。这些结果表明,相较于成年小鼠,老年小鼠的线粒体轴浆运输更容易受到青光眼模型的影响,同时也证明了线粒体轴浆运输障碍的发生早于 RGC 及其轴突变性。

对线粒体轴浆运输的研究离不开先进的技术手段来实现对其的成像观测,随着成像技术的持续发展,对线粒体轴浆运输的观测将更加精细、便捷,可以更为深入直观地认识线粒体轴浆运输过程。

## 5 总结与展望

综上所述,由于视神经自身结构和功能的特异性,对线粒体具有高需求,且易受到外力压迫、缺血等因素的影响,进而造成线粒体轴浆运输障碍。线粒体轴浆运输障碍在青光眼视神经损伤的发生和发展中发挥核心作用,线粒体轴浆运输发生障碍一方面会导致神经营养因子等 RGC 胞体所需物质因能量供应不足而无法正常运转至 RGC,导致 RGC 死亡;另一方面,受

损线粒体无法通过逆行轴浆运输至胞体进行降解,既无法更新轴突中的线粒体,又造成受损线粒体堆积在轴突,从而不断产生有害物质对视神经造成持续性损伤。此外,受损视神经的再生修复涉及微管、突触、生长锥等结构的重建,这些过程均需要大量的线粒体以保证充足的能量供给。由此可见,无论是在青光眼视神经损伤机制研究中,还是在视神经保护及再生重建的研究中,线粒体轴浆运输都发挥着至关重要的作用。以线粒体轴浆运输为核心,进一步阐明致使线粒体轴浆运输障碍的上游原因,需要在生物力学及分子机制等方面进一步探索;如何更好地揭示线粒体轴浆运输同其他青光眼视神经损伤因素的深层联系也需要进一步研究。通过恢复线粒体轴浆运输以缓解视神经能量危机、实现能量稳态,进而促进视神经的保护及再生修复,将为青光眼治疗开辟新的视角,提供新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review [J]. JAMA, 2014, 311 (18) : 1901-1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
- [2] 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.
- [3] Quigley HA. Glaucoma[J]. Lancet, 2011, 377(9774) : 1367-1377. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
- [4] Chen DF, Wang C, Si Y, et al. Natural history and risk factors for glaucoma progression in Chinese patients with normal-tension glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(3) : 28. DOI: 10.1167/iov.65.3.28.
- [5] Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study [J]. Ophthalmology, 2010, 117(2) : 259-266. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.058.
- [6] Sleight JN, Rossor AM, Fellows AD, et al. Axonal transport and neurological disease[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(12) : 691-703. DOI: 10.1038/s41582-019-0257-2.
- [7] Guo W, Stoklund Dittlau K, Van Den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 99 : 133-150. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.07.010.
- [8] Guillaud L, El-Agamy SE, Otsuki M, et al. Anterograde axonal transport in neuronal homeostasis and disease[J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13 : 556175. DOI: 10.3389/fnmol.2020.556175.
- [9] Dias MS, Luo X, Ribas VT, et al. The role of axonal transport in glaucoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7) : 3935. DOI: 10.3390/ijms23073935.
- [10] Quintero H, Shiga Y, Belforte N, et al. Restoration of mitochondria axonal transport by adaptor Disc1 supplementation prevents neurodegeneration and rescues visual function [J]. Cell Rep, 2022, 40(11) : 111324. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111324.
- [11] Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 36 : 217-246. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- [12] Berth SH, Lloyd TE. Disruption of axonal transport in neurodegeneration[J/OL]. J Clin Invest, 2023, 133(11) : e168554 [2025-08-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37259916/. DOI: 10.1172/JCI168554.
- [13] Zhu XH, Qiao H, Du F, et al. Quantitative imaging of energy expenditure in human brain [J]. Neuroimage, 2012, 60(4) :

- 2107-2117. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.013.
- [14] Qin J, Zhang H, Geng Y, et al. How kinesin-1 utilize the energy of nucleotide: the conformational changes and mechanochemical coupling in the unidirectional motion of kinesin-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6977. DOI: 10.3390/ijms21186977.
- [15] Hollenbeck PJ, Saxton WM. The axonal transport of mitochondria [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118 (Pt 23): 5411-5419. DOI: 10.1242/jcs.02745.
- [16] Mandal A, Drerup CM. Axonal transport and mitochondrial function in neurons [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 373. DOI: 10.3389/fncel.2019.00373.
- [17] Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125 (Pt 9): 2095-2104. DOI: 10.1242/jcs.053850.
- [18] Sheng ZH. The interplay of axonal energy homeostasis and mitochondrial trafficking and anchoring [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 403-416. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.01.005.
- [19] Liu X, Hajnóczky G. Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation of mitochondrial dynamics by the Miro-Milton complex [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10): 1972-1976. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.05.013.
- [20] Mironov SL. ADP regulates movements of mitochondria in neurons [J]. *Biophys J*, 2007, 92(8): 2944-2952. DOI: 10.1529/biophysj.106.092981.
- [21] Spillane M, Ketschek A, Merianda TT, et al. Mitochondria coordinate sites of axon branching through localized intra-axonal protein synthesis [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1564-1575. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.11.022.
- [22] Yi M, Weaver D, Hajnóczky G. Control of mitochondrial motility and distribution by the calcium signal: a homeostatic circuit [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(4): 661-672. DOI: 10.1083/jcb.200406038.
- [23] Cartelli D, Ronchi C, Maggioni MG, et al. Microtubule dysfunction precedes transport impairment and mitochondria damage in MPP<sup>+</sup>-induced neurodegeneration [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(1): 247-258. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06924.x.
- [24] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
- [25] Kalia R, Wang RY, Yusuf A, et al. Structural basis of mitochondrial receptor binding and constriction by DRP1 [J]. *Nature*, 2018, 558(7710): 401-405. DOI: 10.1038/s41586-018-0211-2.
- [26] Kang JS, Tian JH, Pan PY, et al. Docking of axonal mitochondria by syntaphilin controls their mobility and affects short-term facilitation [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 137-148. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.024.
- [27] Berthet A, Margolis EB, Zhang J, et al. Loss of mitochondrial fission depletes axonal mitochondria in midbrain dopamine neurons [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(43): 14304-14317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0930-14.2014.
- [28] Ito YA, Di Polo A. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: a bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies [J]. *Mitochondrion*, 2017, 36: 186-192. DOI: 10.1016/j.mito.2017.08.014.
- [29] Warren WH. 84: Optic flow [M/OL] // Chalupa LM, Werner JS. *The visual neurosciences*. Massachusetts: The MIT Press, 2003. <https://doi.org/10.7551/mitpress/7131.001.0001>.
- [30] Dietze J, Blair K, Zeppieri M, et al. *Glaucoma* [M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217>.
- [31] Bristow EA, Griffiths PG, Andrews RM, et al. The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure [J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(6): 791-796. DOI: 10.1001/archoph.120.6.791.
- [32] Wilkison SJ, Bright CL, Vancini R, et al. Local accumulation of axonal mitochondria in the optic nerve glial lamina precedes myelination [J]. *Front Neuroanat*, 2021, 15: 678501. DOI: 10.3389/fnana.2021.678501.
- [33] *Anatomy of the human optic nerve: structure and function* [M/OL] // Ferreri FM. Optic nerve. London: IntechOpen, 2019. <https://www.intechopen.com/books/6786>.
- [34] 樊宇, 王云, 谭俊凯, 等. 重新认识“正常眼压性青光眼” [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(4): 345-350. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00408.
- Fan N, Wang Y, Tan JK, et al. Normal tension glaucoma: reconsideration and reevaluation [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(4): 345-350. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00408.
- [35] Li Y, Lim S, Hoffman D, et al. HUMMR, a hypoxia- and HIF-1 $\alpha$ -inducible protein, alters mitochondrial distribution and transport [J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(6): 1065-1081. DOI: 10.1083/jcb.200811033.
- [36] Liu H, Prokosh V. Energy metabolism in the inner retina in health and glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3689. DOI: 10.3390/ijms22073689.
- [37] Quigley H, Arora K, Idrees S, et al. Biomechanical responses of lamina cribrosa to intraocular pressure change assessed by optical coherence tomography in glaucoma eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(5): 2566-2577. DOI: 10.1167/iovs.16-21321.
- [38] Ahmad SS. The mechanical theory of glaucoma in terms of prelaminar, laminar, and postlaminar factors [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2023, 14(3): 376-386. DOI: 10.4103/tjo.tjo-d-23-00103.
- [39] Gaasterland D, Tamishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978, 17(9): 838-846.
- [40] Liu X, Zhang X, Zhao L, et al. Mitochondria as a sensor, a central hub and a biological clock in psychological stress-accelerated aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 93: 102145. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102145.
- [41] Joyal JS, Gantner ML, Smith L. Retinal energy demands control vascular supply of the retina in development and disease: the role of neuronal lipid and glucose metabolism [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 64: 131-156. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.002.
- [42] Schweigreiter R. The dual nature of neurotrophins [J]. *Bioessays*, 2006, 28(6): 583-594. DOI: 10.1002/bies.20419.
- [43] Johnson TV, Bull ND, Martin KR. Neurotrophic factor delivery as a protective treatment for glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(2): 196-203. DOI: 10.1016/j.exer.2010.05.016.
- [44] Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(11): 3460-3466.
- [45] Dekeyster E, Geeraerts E, Buyens T, et al. Tackling glaucoma from within the brain: an unfortunate interplay of BDNF and TrkB [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142067 [2015-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560713/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0142067.
- [46] Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2006, 25(5): 490-513. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003.
- [47] Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis [J]. *Cell*, 2015, 163(3): 560-569. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.001.
- [48] Marchi S, Guilbaud E, Tait S, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173. DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x
- [49] Picca A, Fajt J, Auwerx J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2047-2061. DOI: 10.1038/s42255-023-00930-8.
- [50] Stavropoulos D, Grewal MK, Petriti B, et al. The role of mitophagy in glaucomatous neurodegeneration [J]. *Cells*, 2023, 12(15): 1969. DOI: 10.3390/cells12151969.



- [51] 许瑶函, 韩伟. 自噬在青光眼发病机制中的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(10): 923-928. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00407.  
Xu YH, Han W. Research progress of autophagy in the pathogenesis of glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(10): 923-928. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210712-00407.
- [52] 杜梦贤, 邵正波, 原慧萍. 衰老在视网膜神经节细胞损伤中的作用及意义[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(12): 1227-1230. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-2021009-00680.  
Du MX, Shao ZB, Yuan HP. Role and significance of aging in retinal ganglion cell injury[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(12): 1227-1230. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-2021009-00680.
- [53] López-Doménech G, Serrat R, Mirra S, et al. The Eutherian Armex genes regulate mitochondrial trafficking in neurons and interact with Miro and Trak2[J]. Nat Commun, 2012, 3: 814. DOI: 10.1038/ncomms1829.
- [54] Cartoni R, Norsworthy MW, Bei F, et al. The mammalian-specific protein armex1 regulates mitochondrial transport during axon regeneration[J]. Neuron, 2016, 92(6): 1294-1307. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.10.060.
- [55] Park YU, Jeong J, Lee H, et al. Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with Mitofilin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(41): 17785-17790. DOI: 10.1073/pnas.1004361107.
- [56] Murphy LC, Millar JK. Regulation of mitochondrial dynamics by DISC1, a putative risk factor for major mental illness[J]. Schizophr Res, 2017, 187: 55-61. DOI: 10.1016/j.schres.2016.12.027.
- [57] Wang D, Wang J, Bonamy GM, et al. A small molecule promotes mitochondrial fusion in mammalian cells[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51(37): 9302-9305. DOI: 10.1002/anie.201204589.
- [58] Tanaka K, Sugiura Y, Ichishita R, et al. KLP6: a newly identified kinesin that regulates the morphology and transport of mitochondria in neuronal cells[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 14): 2457-2465. DOI: 10.1242/jcs.086470.
- [59] Shah SH, Schiapparelli LM, Ma Y, et al. Quantitative transportomics identifies Kif5a as a major regulator of neurodegeneration[J]. ELife, 2022, 11: e68148[2025-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259089/>. DOI: 10.7554/eLife.68148.
- [60] Yokota S, Shah SH, Huie EL, et al. Kif5a regulates mitochondrial transport in developing retinal ganglion cells *in vitro* [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(3): 4. DOI: 10.1167/iovs.64.3.4.
- [61] 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.
- [62] Liu D, Webber HC, Bian F, et al. Optineurin-facilitated axonal mitochondria delivery promotes neuroprotection and axon regeneration[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1789. DOI: 10.1038/s41467-025-57135-8.
- [63] Kimball EC, Pease ME, Steinhart MR, et al. A mouse ocular explant model that enables the study of living optic nerve head events after acute and chronic intraocular pressure elevation: focusing on retinal ganglion cell axons and mitochondria[J]. Exp Eye Res, 2017, 160: 106-115. DOI: 10.1016/j.exer.2017.04.003.
- [64] Kimball EC, Jefferys JL, Pease ME, et al. The effects of age on mitochondria, axonal transport, and axonal degeneration after chronic IOP elevation using a murine ocular explant model[J]. Exp Eye Res, 2018, 172: 78-85. DOI: 10.1016/j.exer.2018.04.001.
- [65] Takihara Y, Inatani M, Eto K, et al. *In vivo* imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(33): 10515-10520. DOI: 10.1073/pnas.1509879112.

(收稿日期: 2025-08-25 修回日期: 2026-01-31)

(本文编辑: 施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊投稿方式

投稿请登录 <http://zhysyqkz.yiigle.com>, 然后点击“期刊在线投/审稿”依据提示进行投稿; 或登录中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台 (<http://medpress.yiigle.com>), 点击“立即注册”, 根据页面上的指示进行注册, 已经注册的作者请点击“新建投稿”进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备日后稿件修改补充所用。投稿后请点击“申请成为作者”, 下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签名, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来, 作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式, 但部分来稿中所包含的图片像素较低, 这些图片便于网上审稿, 并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同, 显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像, 这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式; 而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像, 这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量, 如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图, 请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式, 图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)