

青光眼视神经损伤相关的能量代谢变化

袁千美 原慧萍

哈尔滨医科大学附属第二医院眼科, 哈尔滨 150086

通信作者: 原慧萍, Email: yuanhp2013@126.com

【摘要】 视网膜神经节细胞的缓慢进行性损伤是青光眼视神经损伤的病理特征。视网膜是具有高能量需求的组织,其神经节细胞层的高耗能生理活动使其易受能量供应障碍的影响。已有研究显示,青光眼可导致视网膜能量代谢发生改变。因此,深入阐明视网膜能量代谢改变的方式和特点有助于进一步理解青光眼视神经损伤的病理生理机制。本文对青光眼视神经损伤相关的视网膜能量变化及视网膜能量代谢途径进行综述,通过分析糖酵解和氧化磷酸化这 2 条重要的能量代谢途径的标志性代谢产物、关键酶和能量代谢底物水平等指标,探讨相关的视神经能量保护策略。

【关键词】 青光眼; 视神经损伤; 能量代谢; 糖酵解; 氧化磷酸化

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231120-00178

Changes in energy metabolism associated with optic nerve injury in glaucoma

Yuan Qianmei, Yuan Huiping

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Yuan Huiping, Email: yuanhp2013@126.com

【Abstract】 The slow progressive injury of retinal ganglion cells is the pathological feature of optic nerve injury in glaucoma. The physiological activities of retinal ganglion cells require a lot of energy, so they are susceptible to changes in energy supply. Studies have shown that glaucoma causes changes in retinal energy metabolism. Therefore, understanding the pattern and characteristics of metabolic changes is helpful in understanding the optic nerve damage in glaucoma. This article reviews the changes in retinal energy and retinal energy metabolism pathways associated with optic nerve injury in glaucoma. By analyzing indicators such as the level of landmark metabolites, key enzymes and energy metabolism substrates of two important energy metabolism pathways, glycolysis and oxidative phosphorylation, to explore relevant optic nerve energy protection strategies.

【Key words】 Glaucoma; Optic nerve injury; Energy metabolism; Glycolysis; Oxidative phosphorylation

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20231120-00178

青光眼是以视野缺损及视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)进行性丧失为主要特征的全球首位不可逆性致盲眼病。引起 RGCs 损伤的原因包括高眼压、缺血、神经营养因子剥夺等^[1]。青光眼导致的 RGCs 损伤涉及对 RGCs 轴突、胞体和树突的影响,RGCs 轴突损伤是青光眼视神经损伤的早期事件^[2],能量代谢在青光眼 RGCs 轴突变性中起关键作用^[3]。

视网膜包含神经元(感光细胞、RGCs、双极细胞、无长突细胞等)、神经胶质细胞、视网膜色素上皮细胞等组分。视网膜细胞的生存与活动依赖于恒定的能量支持,且各类细胞存在紧密的能量代谢联系^[4-5]。然而各细胞间的代谢互作机制仍处于探索阶段^[6-7]。目前能量代谢研究可检测视网膜组织整体代谢状态,或通过使用特异性酶抑制剂、流式细胞分选等方法分离出目的细胞,进而分析某类细胞的能量代谢特征或细胞间的能量流动关系^[8-10]。与其他类型视网膜细胞相比,RGCs 更易受到能量损伤的影响^[9]。能量供应不足会引起 RGCs 轴浆流运输与兴奋信号传递障碍,进而导致 RGCs 凋亡^[11]。

已有研究显示,正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)小鼠、急性或慢性高眼压小鼠、视神经钳夹(optic nerve crush, ONC)及视网膜缺血-再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)等青光眼动物模型均存在视神经能量代谢改变^[6-9, 12-19]。DBA/2J 小鼠的视神经对能量代谢底物(氧和葡萄糖)剥夺的易感性随眼压升高而增加^[20],即其抵抗底物缺乏的能力和给予底物后的恢复能力均随眼压增高而减退。本文就青光眼视神经损伤相关的能量变化、能量代谢途径改变以及基于能量代谢的视神经保护策略等进行综述。

1 青光眼视神经损伤相关的三磷酸腺苷水平变化

充足的能量供应是维持视网膜正常生理活动的保障,尤其是神经元静息膜电位的维持和动作电位的产生,应激状态下器官功能维持、细胞修复及有毒活性物质的清除,应对游离活性氧和光刺激带来的氧化应激以及处理具有神经毒性的神经递质等过程,均需消耗大量能量^[4]。三磷酸腺苷(adenosine



triphosphate (ATP) 是细胞能量的主要存在形式,其水平可在一定程度上决定细胞的存亡状态^[21]。

研究发现, DBA/2J 小鼠在青光眼疾病进程初期经历高眼压后,视网膜神经元能量需求升高^[8]。青光眼 RGCs 轴突的最大呼吸速率显著降低,能量储备容量明显削减^[12],即当青光眼状态下细胞能量需求增加时,细胞加速生产 ATP 的能力却减弱,导致能量供应不足。有研究对高眼压患者的视网膜进行蛋白组学分析,结果观察到线粒体能量生成减少^[11]。视神经病变诱导基因 (optineurin, *OPTN*) E50K 突变是 NTG 的重要致病原因之一, E50K 过表达的 RGC-5 细胞线粒体 ATP 合成显著减少^[13]。类似地,烧灼巩膜外静脉诱导的实验性高血压模型也表现出 RGCs 的线粒体 ATP 合成量降低^[22],提示不同类型青光眼的 RGCs 均存在能量供需失衡。

衰老作为公认的光眼危险因素之一,一定程度上影响视神经的能量水平。Jassim 等^[12]研究发现, DBA/2J 小鼠视神经的 ATP 产量易受衰老因素影响,具体表现为与对照组相比,青光眼组视神经的线粒体 ATP 生成随年龄增长显著减少,并在 6 月龄时出现明显差异,且视神经病变程度的加剧也可导致 ATP 合成进一步减少。同月龄青光眼小鼠视神经的 ATP 生成量随眼压升高而减少,但这种变化在年轻鼠中更明显^[20]。推测衰老是视神经 ATP 合成的重要影响因素。

值得注意的是,青光眼病程中视网膜 ATP 含量并非总是下降。青光眼早期神经胶质细胞增生(主要是 Müller 细胞的再激活)可通过调节 P2X7 受体提高细胞外 ATP 水平^[23]。在急性或慢性持续的高眼压作用下,动物模型及临床患者均可观察到过量的细胞外 ATP 释放,其含量与视神经功能并非呈绝对的正相关,已有研究证实,持续高水平的细胞外 ATP 可诱导 RGCs 凋亡^[24-25]。提示青光眼视神经损伤除 ATP 供应不足外,过量的 ATP 也与青光眼视神经损伤存在一定关联。

2 青光眼视神经损伤相关的能量代谢途径变化

2.1 正常视网膜的能量代谢途径

葡萄糖是中枢神经系统的主要代谢底物^[21],传统观念认为,作为中枢神经系统的一部分,视网膜也主要依赖消耗葡萄糖产生能量。血液中的葡萄糖借助葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 到达视网膜神经元后,可发生糖酵解和氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS)。这是视网膜葡萄糖代谢供能的 2 个相互关联的重要途径,前者主要发生于细胞质,后者主要发生在线粒体。

2.1.1 糖酵解 糖酵解的第 1 步是在己糖激酶的作用下,将葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖。6-磷酸葡萄糖可经烯醇化酶 (enolase, ENO)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 等糖酵解关键酶参与的一系列酶促反应后形成丙酮酸。无氧或缺氧状态下,丙酮酸在乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 催化下完成糖酵解,最终生成乳酸。

与高代谢的肿瘤组织类似,视网膜也存在特殊的 Warburg 效应^[4],即使在氧气充足的条件下,视网膜的葡萄糖仍主要通过糖酵解方式代谢,故又称为有氧糖酵解。Warburg 效应的发

生机制可能包括:(1)线粒体不均匀分布导致的 OXPHOS 供能不足;(2)在产生 ATP 的同时,为视网膜生物合成提供基础碳水化合物^[4,6]。糖酵解产能效率较低,视网膜中约 80% 的葡萄糖经有氧糖酵解代谢,仅生成不到总量 20% 的 ATP。

2.1.2 OXPHOS 氧气充足时,丙酮酸借助线粒体丙酮酸载体进入线粒体,转化为乙酰辅酶 A 并参与三羧酸循环,最终在三羧酸循环相关酶的催化作用下生成大量 ATP 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)。

NADH 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的还原态,可在呼吸电子传递链 (electron transport chain, ETC) 复合体的作用下启动 OXPHOS,通过电子传递合成 ATP。ETC 复合体包括 NADH 脱氢酶 (复合体 I)、琥珀酸脱氢酶 (复合体 II)、细胞色素 c 还原酶 (复合体 III)、细胞色素 c 氧化酶 (复合体 IV) 和 ATP 合酶 (复合体 V)。相比于糖酵解,OXPHOS 具有更高的供能效率,消耗总量 20% 左右的葡萄糖即可为视网膜提供所需的绝大多数能量^[26]。

2.1.3 其他底物的代谢供能 有研究发现,视网膜经三羧酸循环生成的二氧化碳,近 65% 并非来源于葡萄糖^[27],且有研究证实视网膜可利用乳酸和脂肪酸进行代谢供能^[21,28-29]。

神经胶质细胞来源的乳酸是视网膜重要的替补能量底物,在缺血模型和体外培养的原代 RGCs 中均为首选能量来源^[21,30],协助合成乳酸的 LDH-B 可在部分 RGCs 中稳定表达^[7]。部分研究者提出星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭假说^[6,28],即星形胶质细胞可依据能量供求的变化释放乳酸,以补充神经元突触传递相关的能量需求。但因不同研究所得数据不一致且未能充分解释某些代谢特征,该假说目前尚存在争议。有研究者发现,小鼠视网膜可利用脂肪酸 β -氧化获取能量^[29]。与短链脂肪酸不同,长链脂肪酸需在氧化物酶体的帮助下进行氧化脱羧 (即 α -氧化) 后形成较短链脂肪酸,才能转运至线粒体进行 β -氧化,进而进入三羧酸循环参与细胞供能^[26]。

2.2 青光眼视神经损伤相关的糖酵解变化

DBA/2J 小鼠 RGCs 的 RNA 测序结果显示,糖酵解关键酶 (包括己糖激酶-1、醛缩酶 A 和 LDH-A) mRNA 表达上调、糖酵解调节基因 *Pfkfb3* 高表达和 mTOR 通路激活^[8-9,12]。已知 mTOR 通路激活可通过上调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 水平增加糖酵解酶 (包括 GLUT、LDH 和 PK) 的表达^[31],且已证实 DBA/2J 小鼠视网膜中 HIF-1 α 蛋白表达水平升高^[8,32],间接提示 mTOR 通路的激活。由 *OPTN* (E50K) 基因突变诱导的 NTG 小鼠模型和高眼压患者的视网膜中均可见 mTOR 信号通路存在明显的差异基因富集,且后者糖酵解关键酶 ENO 和 PK 表达显著增加^[11,14]。青光眼小鼠眼压升高后 RGCs 内肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 的亚型 *Ckb* 和 *Ckmt1* 表达量改变,耦合糖酵解的 *Ckb* 表达上调,耦合 OXPHOS 的 *Ckmt1* 表达下调^[9]。慢性高血压兔模型视网膜中 ENO 和 PK 的表达较对照组明显上调^[33]。上述研究中相关酶表达增强提示青光眼视神经损伤存在糖酵解水平增高或 OXPHOS 异常。

与上述结果相反, Jassim 等^[12]发现尽管 DBA/2J 小鼠视神经具有明显的糖酵解倾向, RGCs 在能量需求增加时却无法上

调糖酵解,而是通过增强 OXPHOS 产生更多 ATP。青光眼模型中并非糖酵解主导的 RGCs 能量代谢,即使在抑制 OXPHOS 后糖酵解依旧不是主要的供能方式,推测可能存在限制糖酵解成为主要供能方式的条件。已知聚腺苷二磷酸核糖聚合酶在青光眼小鼠 RGCs 中表达上调,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶可通过调节糖酵解酶己糖激酶抑制糖酵解^[8],提示青光眼小鼠视神经损伤可通过影响相关酶的表达来限制糖酵解。

糖酵解产物乳酸、丙酮酸以及重要辅助因子 NAD⁺ 的含量可间接反映糖酵解途径表达水平^[34-35]。在 Harun-Or-Rashid 等^[15]的研究中,10 月龄青光眼小鼠视神经中乳酸含量显著降低,3 月龄和 6 月龄小鼠则与同龄对照小鼠无明显差别。进一步对可运输乳酸的单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)分析发现,青光眼相关病理改变出现前以及急性青光眼模型视神经中均可见与胶质细胞共定位的 MCT1 和神经元特异性 MCT2 表达显著降低^[15,36],提示青光眼小鼠视神经损伤存在糖酵解下调。DBA/2J 小鼠视网膜中丙酮酸和 NAD⁺ 水平显著降低,前者随眼压升高而明显下降,后者可由年龄增长和眼压升高引起^[8-10],且青光眼模型小鼠 NAD⁺ 的年龄依赖性变化趋势更显著^[9],提示高血压及衰老可加重青光眼小鼠视网膜糖酵解的下调。

2.3 青光眼视神经损伤相关的 OXPHOS 变化

Harder 等^[8]发现, DBA/2J 小鼠的视网膜中差异基因富集于葡萄糖代谢相关通路,眼压升高后葡萄糖会发生明显变化(增加 52 倍)。GLUT 可介导细胞摄取葡萄糖,是葡萄糖代谢的关键蛋白。胶质细胞特异性 GLUT1 的表达在青光眼动物模型中被显著抑制^[12],神经元轴突特异性 GLUT3 在 10~12 月龄的 DBA/2J 小鼠视网膜中明显减少^[37],提示以葡萄糖为底物的能量代谢可能受到抑制。然而,早期青光眼小鼠 RGCs 的 RNA 测序显示 GLUT3 明显高表达^[15],急性高血压诱发的青光眼小鼠视神经中 GLUT3 无明显变化, GLUT1 水平不变或显著升高^[15,37]。这些研究结果提示青光眼小鼠视网膜中存在葡萄糖代谢的改变。葡萄糖是视网膜供能的重要底物,糖酵解需要消耗葡萄糖生成 ATP 与生物合成所需的化合物,其部分产物又可作为 OXPHOS 的原料,因此葡萄糖代谢受损可能影响神经元糖酵解与 OXPHOS 的表达,从而导致神经元损伤^[38-39]。

作为 OXPHOS 的重要场所,物质氧化供能依赖于结构与功能完整的线粒体。RGCs 的高能量需求使其对线粒体功能障碍极其敏感,线粒体功能障碍可导致 RGCs 凋亡^[40]。高血压可直接导致线粒体功能障碍, DBA/2J 小鼠视神经线粒体表现为裂变增加、嵴丢失以及随病变进展发生的 RGCs 轴突单位体积内线粒体数量减少。若眼压升高且长期未得到有效控制, RGCs 轴突内线粒体可出现异常肿胀和堆积^[6]。

对青光眼病变早期患者与老年 DBA/2J 小鼠的视网膜检测发现, ETC 复合物活性降低、大部分 OXPHOS 蛋白表达减少^[9,12,37]。对 DBA/2J 小鼠及 E50K 突变 NTG 小鼠的 RGCs 进行 RNA 测序,发现差异基因显著富集于线粒体功能障碍和 OXPHOS 通路^[9,14,37],提示青光眼病程中可能存在 OXPHOS 异常。此外,即使未发生广泛缺氧, NAD⁺ 的减少也可导致线粒体

功能障碍,通过上调 HIF-1 α 抑制 OXPHOS^[37],提示青光眼患者或小鼠视网膜可能存在 OXPHOS 受限。然而,三羧酸循环的产物 NADH 是 OXPHOS 供能的主要原料,柠檬酸合酶作为三羧酸循环的关键酶,其活性在 10~12 月龄的 DBA/2J 小鼠视神经中明显升高^[37],提示 DBA/2J 小鼠视神经也可能存在促进 OXPHOS 的因素。综上,推测青光眼存在可能与视神经损伤相关的 OXPHOS 改变。

3 青光眼的能量代谢保护策略

维持能量代谢是一种具有前景的预防神经元损伤策略,生物能量调节相关神经保护措施已在多种神经退行性疾病中取得成效^[21],针对青光眼能量代谢变化,相关思路正逐步被验证。

新型化合物 KUSs 可上调 *Ppargc1a* 等能量代谢相关基因、抑制 ATP 酶活性,增加 *GLAST* 基因敲除小鼠、NTG 小鼠与急性青光眼小鼠 RGCs 中 ATP 含量,并表现出显著的 RGCs 保护作用^[16-17]。支链氨基酸除可增强糖酵解提高 ATP 产量外,还能促进葡萄糖摄取以提升其代谢效率、增强 ATP 合成能力,进而调控 RGCs 凋亡,并为过量葡萄糖的有效利用提供可能^[41]。补充细胞外乳酸等代谢底物、短期高血糖干预及眼内葡萄糖输注已被证实可减轻 RGCs 损伤^[21,30]。生酮饮食通过限制葡萄糖摄入,迫使线粒体依赖 OXPHOS 提供所有 ATP,可显著维持视网膜 RGCs 数量^[15]。口服烟酰胺(NAD 的无毒前体)和丙酮酸均可在 DBA/2J 小鼠中表现出对 RGCs 的保护能力,且二者具有协同作用^[7-9]。恢复青光眼中降低的 MCT2 水平可维持能量稳态,保留 RGCs 数量及其功能^[36]。促进线粒体功能可诱导 ONC 小鼠的视功能恢复^[18]。丙酮酸脱氢酶抑制剂 Nov3r 通过代谢重编程对 I/R 损伤发挥视神经保护作用^[19]。AQP9 可促进乳酸运输,增加能量代谢,并通过星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭机制维持 RGCs 功能^[42]。然而,并非所有能量代谢保护治疗均有效,如口服补充肌酸无法提高模型大鼠 RGCs 的存活率^[43]。上述各物质可能不仅作用于供能过程,各治疗措施或许存在维持能量代谢以外的视神经保护机制,在青光眼视神经损伤治疗中有效仅提示青光眼视神经损伤可能存在能量改变。

4 小结

稳定的高能量供应是视网膜组织及其内部神经元维持生理功能的基础。现已观察到青光眼视神经损伤过程中能量需求增加,而线粒体能量合成减少的供求失衡,相关底物、产物以及不同代谢方式的强弱也发生变化。然而,各能量代谢途径涉及大量中间产物和酶,且相互存在多种物质交流,导致单项指标水平与关联代谢产物含量不匹配,故青光眼视神经损伤的发生与能量代谢变化的关系仍需进一步证实。此外,生物能量神经保护治疗的成效不仅验证了青光眼中存在能量供需失衡,还可帮助探索能量代谢变化的关键发生机制,为青光眼视神经病变的治疗开辟新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, et al. Risk factors for retinal

- ganglion cell distention in glaucoma and neuroprotective potential intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7994. DOI: 10.3390/ijms22157994.
- [2] Risner ML, Pasini S, Cooper ML, et al. Axogenic mechanism enhances retinal ganglion cell excitability during early progression in glaucoma[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10):E2393-E2402[2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463759/>. DOI: 10.1073/pnas.1714888115.
- [3] Inman DM, Harun-Or-Rashid M. Metabolic vulnerability in the neurodegenerative disease glaucoma[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:146. DOI: 10.3389/fnins.2017.00146.
- [4] 韩国鹤, 邢怡桥. 视网膜能量代谢的 Warburg 效应及其调控机制[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(7):655-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00505.
Han GG, Xing YQ. Warburg effect of retinal energetic metabolism and its regulatory mechanism[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(7):655-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00505.
- [5] Chen Y, Coorey NJ, Zhang M, et al. Metabolism dysregulation in retinal diseases and related therapies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5):942. DOI: 10.3390/antiox11050942.
- [6] Liu H, Prokosch V. Energy metabolism in the inner retina in health and glaucoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3689. DOI: 10.3390/ijms22073689.
- [7] Casson RJ, Chidlow G, Crowston JG, et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81:100881. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100881.
- [8] Harder JM, Guymer C, Wood J, et al. Disturbed glucose and pyruvate metabolism in glaucoma with neuroprotection by pyruvate or rapamycin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(52):33619-33627. DOI: 10.1073/pnas.2014213117.
- [9] Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B₃ modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice[J]. *Science*, 2017, 355(6326):756-760. DOI: 10.1126/science.aal0092.
- [10] Tribble JR, Otmani A, Sun S, et al. Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2021, 43:101988. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101988.
- [11] Yang X, Hondur G, Li M, et al. Proteomics analysis of molecular risk factors in the ocular hypertensive human retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(10):5816-5830. DOI: 10.1167/iovs.15-17294.
- [12] Jassim AH, Coughlin L, Harun-Or-Rashid M, et al. Higher reliance on glycolysis limits glycolytic responsiveness in degenerating glaucomatous optic nerve[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(10):7097-7112. DOI: 10.1007/s12035-019-1576-4.
- [13] Shim MS, Kim KY, Noh M, et al. Optineurin E50K triggers BDNF deficiency-mediated mitochondrial dysfunction in retinal photoreceptor cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2690-2697. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.025.
- [14] 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.
- [15] Harun-Or-Rashid M, Pappenhagen N, Palmer PG, et al. Structural and functional rescue of chronic metabolically stressed optic nerves through respiration[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(22):5122-5139. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3652-17.2018.
- [16] Hasegawa T, Ikeda HO, Gotoh N, et al. Effect of VCP modulators on gene expression profiles of retinal ganglion cells in an acute injury mouse model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4251. DOI: 10.1038/s41598-020-61160-6.
- [17] Nakano N, Ikeda HO, Hasegawa T, et al. Neuroprotective effects of VCP modulators in mouse models of glaucoma[J/OL]. *Heliyon*, 2016, 2(4):e00096[2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441270/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00096.
- [18] Au N, Chand R, Kumar G, et al. A small molecule M1 promotes optic nerve regeneration to restore target-specific neural activity and visual function[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(44):e2121273119[2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36306327/>. DOI: 10.1073/pnas.2121273119.
- [19] Sato K, Mochida S, Tomimoto D, et al. A pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor prevents retinal cell death and improves energy metabolism in rat retinas after ischemia/reperfusion injury[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 193:107997. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107997.
- [20] Baltan S, Inman DM, Danilov CA, et al. Metabolic vulnerability disposes retinal ganglion cell axons to dysfunction in a model of glaucomatous degeneration[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(16):5644-5652. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5956-09.2010.
- [21] Schober MS, Chidlow G, Wood JP, et al. Bioenergetic-based neuroprotection and glaucoma[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 36(4):377-385. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01740.x.
- [22] Hvozda Arana AG, Lasagni Vitar RM, Reides CG, et al. Mitochondrial function is impaired in the primary visual cortex in an experimental glaucoma model[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 701:108815. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108815.
- [23] Xue B, Xie Y, Xue Y, et al. Involvement of P2X₇ 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] Lu W, Hu H, Sévigny J, et al. Rat, mouse, and primate models of chronic glaucoma show sustained elevation of extracellular ATP and altered purinergic signaling in the posterior eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5):3075-3083. DOI: 10.1167/iovs.14-15891.
- [25] Li A, Zhang X, Zheng D, et al. Sustained elevation of extracellular ATP in aqueous humor from humans with primary chronic angle-closure glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(4):528-533. DOI: 10.1016/j.exer.2011.06.020.
- [26] 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.
- [27] Cohen LH, Noell WK. Glucose catabolism of rabbit retina before and after development of visual function[J]. *J Neurochem*, 1960, 5:253-276. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1960.tb13363.x.
- [28] Vohra R, Kolko M. Lactate: more than merely a metabolic waste product in the inner retina[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(4):2021-2037. DOI: 10.1007/s12035-019-01863-8.
- [29] Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4):439-445. DOI: 10.1038/nm.4059.
- [30] Vohra R, Aldana BI, Bulli G, et al. Lactate-mediated protection of retinal ganglion cells[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(9):1878-1888. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.03.005.
- [31] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):183-203. DOI: 10.1038/s41580-019-0199-y.
- [32] Zhou J, Chen F, Yan A, et al. Role of mammalian target of rapamycin in regulating HIF-1 α and vascular endothelial growth factor signals in glaucoma[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(1):44-50. DOI: 10.1080/13813455.2019.1609996.
- [33] 刘珏, 李平华. 慢性高眼压下兔视网膜组织蛋白质组变化的初步研究[J]. *生物技术通报*, 2010, 26(4):169-172, 178.
Liu J, Li PH. Preliminary study on retinal proteome of chronic high intraocular pressure of rabbits[J]. *Biotechnol Bull*, 2010, 26(4):169-172, 178.
- [34] Tang BL. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):7653-7662. DOI: 10.1002/jcp.29682.
- [35] Hikosaka K, Yaku K, Okabe K, et al. Implications of NAD metabolism in pathophysiology and therapeutics for neurodegenerative diseases[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(5):371-383. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1637504.
- [36] Harun-Or-Rashid M, Pappenhagen N, Zubricky R, et al. MCT2 overexpression rescues metabolic vulnerability and protects retinal ganglion cells in two models of glaucoma[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 141:104944. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104944.
- [37] Jassim AH, Fan Y, Pappenhagen N, et al. Oxidative stress and hypoxia modify mitochondrial homeostasis during glaucoma[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(16):1341-1357. DOI: 10.1089/ars.2020.8180.
- [38] Yang S, Park JH, Lu HC. Axonal energy metabolism, and the effects in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1):49. DOI: 10.1186/s13024-023-00634-3.
- [39] Wei Y, Miao Q, Zhang Q, et al. Aerobic glycolysis is the predominant means of glucose metabolism in neuronal somata, which protects against oxidative damage[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(12):2081-2089. DOI: 10.1038/s41593-023-01476-4.
- [40] 赵斌, 吴仁毅. 线粒体自噬与青光眼发病机制的关系[J]. *国际眼科纵览*, 2019, 43(2):84-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.02.003.
Zhao B, Wu RY. Relationship between mitochondrial autophagy and pathogenesis of glaucoma[J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2019, 43(2):84-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.02.003.
- [41] Hasegawa T, Ikeda HO, Iwai S, et al. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma[J/OL]. *Heliyon*, 2018, 4(2):e00544[2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29560458/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00544.
- [42] Mori S, Kurimoto T, Miki A, et al. *Aqp9* gene deletion enhances retinal ganglion cell (RGC) death and dysfunction induced by optic nerve crush: evidence that aquaporin 9 acts as an astrocyte-to-neuron lactate shuttle in concert with monocarboxylate transporters to support RGC function and survival[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(11):4530-4548. DOI: 10.1007/s12035-020-02030-0.
- [43] Sia PI, Wood J, Chidlow G, et al. Creatine is neuroprotective to retinal neurons *in vitro* but not *in vivo*[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(13):4360-4377. DOI: 10.1167/iovs.18-25858.

(收稿日期:2025-07-20 修回日期:2026-01-23)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)