

青光眼诱导的 RGC 损伤与细胞程序性死亡途径的研究进展

秦铭皓 张秋丽

广东医科大学附属第一医院眼科, 湛江 524000

通信作者: 张秋丽, Email: qiu_lizhang@gdmu.edu.cn

【摘要】 青光眼作为全球第二大致盲性眼病, 其治疗难题长期困扰着医学界, 其核心病理特征在于视网膜神经节细胞(RGC)的不可逆性死亡, 因此, 保护 RGC 存活成为预防视神经损伤的关键策略。近年来, 研究揭示了多种细胞程序性死亡(PCD)途径, 如凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬性死亡、铁死亡, 在 RGC 死亡中共存, 且单一阻断某一 PCD 途径可能不足以全面遏制 RGC 死亡进程。鉴于此, 本文通过综述各 PCD 途径在青光眼背景下 RGC 死亡中的分子机制与交互关系, 旨在构建一个“多途径死亡”的整合框架, 并据此论证联合调控多重死亡通路作为青光眼创新治疗策略的潜在价值。

【关键词】 青光眼; 视网膜神经节细胞; 凋亡; 坏死性凋亡; 焦亡; 自噬; 铁死亡

基金项目: 广东省医学自然科学基金 (A2020591)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241029-00301

Research progress on retinal ganglion cell damage induced by glaucoma and programmed cell death pathways

Qin Minghao, Zhang Qiuli

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author: Zhang Qiuli, Email: qiu_lizhang@gdmu.edu.cn

【Abstract】 Glaucoma, the second leading cause of global blindness, has long posed a significant challenge to the medical community due to its treatment difficulties. The core pathological feature of glaucoma lies in the irreversible death of retinal ganglion cell (RGC), making the preservation of RGC a crucial strategy for preventing optic nerve damage. Recent research has unveiled the coexistence of multiple programmed cell death (PCD) pathways—apoptosis, necroptosis, pyroptosis, autophagic cell death, and ferroptosis—in RGC demise. Furthermore, blocking a single PCD pathway may not be enough to fully curb the RGC death process. In light of this, this review synthesizes the molecular mechanisms and interrelationships of various PCD pathways in RGC death under glaucomatous conditions, aiming to establish an integrated "multi-modal cell death" framework. Based on the framework, it further argues for the potential value of jointly regulating multiple cell death pathways as an innovative therapeutic strategy for glaucoma.

【Key words】 Glaucoma; Retinal ganglion cell; Apoptosis; Necroptosis; Pyroptosis; Autophagy; Ferroptosis

Fund program: Guangdong Medical Research Fund (A2020591)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241029-00301

青光眼是全球范围内导致不可逆性盲的主要原因, 其核心病理机制在于视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 的持续损伤与功能丧失, 随着 RGC 的逐渐死亡, 患者视野逐渐缩小, 二者的变化并行发生且紧密相关。RGC 作为视网膜内层的关键神经元, 其直接关系到视觉信息的有效传递与处理。因此, 探索 RGC 损伤与死亡的机制, 对于制定有效的青光眼治疗策略至关重要。

细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 是指为维持机体内部环境的稳定, 由基因精密调控的一种细胞自主且有序走向终结的过程。近年来, 随着研究的深入, 多种 PCD 途径在 RGC 损伤中的作用逐渐明确, 包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自

噬性死亡及铁死亡等。这些不同的死亡方式并非孤立存在, 而是共同存在于 RGC 的死亡过程中, 形成了一个复杂且多样的死亡网络。该现象在视网膜缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, IR) 等病理模型中已被观察到, 即调节这些 PCD 途径的多种基因表达显著上调, 进而加剧 RGC 的死亡风险^[1]。此外, 在青光眼患者的泪膜和房水中, 观察到与凋亡、自噬、铁死亡和炎症相关的分子表达异常, 也为此提供了有力证据^[2-3]。

鉴于单一阻断某种细胞死亡机制可能无法全面遏制 RGC 的 PCD^[4], 本文通过综述青光眼病程中 RGC 涉及的多种死亡方式, 深入探讨这些途径之间的共存模式及其对 RGC 的影响, 旨在构建一个关于青光眼性 RGC 死亡的多维度理解框架, 以

深入阐释青光眼视神经损伤的复杂机制,并以此为基础,探索通过综合调控多种 PCD 途径来保护 RGC,延缓青光眼进展的新治疗策略。这不仅有助于提升对青光眼病理机制的认识,更为开发有效的治疗手段提供了重要的理论依据和新思路。

1 青光眼诱导的 RGC PCD 途径

1.1 凋亡

细胞凋亡是生物体内一种受高度调控的细胞自我消亡过程,对于维持组织稳态至关重要,其特征包括细胞形态改变,如细胞质与细胞核浓缩、DNA 片段化,且凋亡细胞可被邻近细胞有效清除,避免引发炎症反应^[5]。凋亡主要有内源性和外源性 2 种途径。内源性途径亦称线粒体介导的凋亡途径,通常由氧化应激、线粒体功能失调或 DNA 损伤等刺激触发,其过程受 Bcl-2 家族成员调控,导致细胞色素 c 释放,从而引发细胞凋亡。外源性凋亡途径则依赖于细胞膜表面死亡受体(如 Fas、TNFR1)与其配体的结合,激活 Caspase 家族蛋白,尤其是 Caspase-8,从而启动凋亡程序^[6]。

RGC 凋亡被认为是青光眼视神经丢失的重要过程。一项纳入 358 例原发性开角型青光眼与 226 例对照个体的泪液研究显示,hsa miR-26b-5p 等凋亡调节 miRNA 的表达存在显著差异^[2]。此外,RGC 凋亡也被证实存在于多种青光眼模型中。DBA/2J 小鼠是自发性青光眼模型小鼠,伴有眼压升高、视神经萎缩和 RGC 丢失^[7]。Schuettauf 等^[8]发现,随着 DBA/2J 小鼠年龄增长,眼压升高、视神经萎缩,RGC 凋亡现象愈发显著,在 6 个月时达到凋亡高峰。凋亡相关信号通路的异常在青光眼临床病例、动物和细胞模型中均有体现。Bcl-2/Bax 信号通路在介导 RGC 凋亡过程中发挥重要作用,这一发现在不同青光眼模型中得到了广泛验证^[9-10]。在前房注射微磁珠或通过巩膜静脉灼烧建立的慢性高血压模型和急性高血压模型中,同样可以观察到 RGC 凋亡^[11-13]。Zhang 等^[14]在过氧化氢和谷氨酸联合刺激 RGC-5 细胞构建的青光眼体外模型中,也证实了凋亡的发生。凋亡作为 RGC 损伤的主要机制之一,其调控失衡在青光眼发病中起关键作用,为青光眼治疗提供了重要靶点。

1.2 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种可调节且在一定条件下可逆转的细胞死亡方式,与坏死和凋亡在形态学特征和分子机制上存在显著差异。坏死性凋亡的核心特征是其依赖于特定的激酶,主要包括受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIP1) 和 RIP3,以及混合系列蛋白激酶样结构域 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 的激活。当 RIP1 和 RIP3 被激活后,其会招募并激活 MLKL。MLKL 是一种假激酶,其激活后会向细胞膜转移,进而引发细胞膜破裂和细胞内容物释放^[15]。值得注意的是,虽然坏死性凋亡在形态学上与传统坏死相似,但两者机制截然不同。传统坏死是被动的、无调控的细胞死亡,通常由极端刺激引发;而坏死性凋亡则是主动、受严格调控的死亡方式,依赖于特定的信号通路和分子激活过程^[15]。

Feng 等^[10]在谷氨酸受体激动剂 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 诱导的 R28 细胞兴奋毒性模型

中,发现细胞不仅发生了凋亡,且坏死性凋亡的关键蛋白 RIP 和 P-MLKL 的表达也显著上调。在谷氨酸兴奋性毒性激活 RIP1/RIP3/MLKL 通路诱导 RGC 坏死性凋亡的同时,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体也被激活。Shang 等^[16]在急性高血压和氧葡萄糖剥夺再灌注 (oxygen-glucose deprivation and reperfusion, OGDR) 模型的早期阶段发现 RIP3 的表达显著上调。进一步研究发现,RIP3 基因敲低后对 RGC 具有保护作用。此外,Feng 等^[17]的研究也表明在视网膜 IR 或 OGDR 后,RIP3/MLKL 依赖性坏死性凋亡在 RGC 中被迅速激活。这些研究均揭示了坏死性凋亡参与 RGC 的丢失。而 RIP3 抑制剂 GSK872 和 RIP1 抑制剂坏死抑素-1 (necrostatin-1, Nec-1) 可通过抑制 RIP1/RIP3/MLKL 通路并下调 NLRP3 炎症小体及其下游的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子,抑制谷氨酸诱导的 RGC 丢失^[18-19]。另外,Rong 等^[20]将 Nec-1 封入纳米颗粒 NP1,从而可提高其生物利用度和安全性,进而减少 RGC 的 PCD。RIPK1 抑制化合物 (RIPK1 inhibitor compound, RIC) 具有与 Nec-1 不同的生化特性和作用机制。RIC 可抑制 RIPK1 激活后的下游通路事件,包括坏死小体形成和线粒体功能障碍,以抵抗青光眼性 RGC 损伤^[21-22]。总之,坏死性凋亡在 RGC 损伤中表现出独特的病理特征,深入研究其调控机制有助于揭示青光眼等疾病的复杂病理过程。

1.3 焦亡

焦亡又称细胞炎性坏死,是由炎症小体引发的 PCD,其核心机制与 gasdermin 蛋白家族有关,其中 GSDMD 在焦亡过程中发挥关键作用^[15]。当焦亡被触发后,细胞逐渐膨胀至细胞膜破裂,引发强烈的炎症反应。焦亡的发生途径分为经典与非经典两类。在经典途径中,炎症小体(如 NLRP3 和 NLRP1) 形成并激活 caspase-1,进而切割 GSDMD,导致细胞渗透压失衡、膨胀并破裂,同时促炎症因子(如 IL-1 β) 成熟^[23];非经典途径则直接激活 caspase-4、5、11 等酶,切割 GSDMD,引发相同结果^[23-24]。

因此,GSDMD 是介导 RGC 焦亡的关键分子,在青光眼等疾病中具有重要意义。Burgos-Blasco 等^[25]在青光眼患者房水中检测一系列炎症相关指标,与健康人群对比发现 IL-5、IL-12、IL-15 等炎症因子表达水平升高。值得注意的是,Pronin 等^[26]发现高血压可激活视网膜中的炎症小体复合物,诱导 caspase-1 激活和 IL-1 β 释放,并伴随 GSDMD 的激活和表达。此外,Chen 等^[27]研究表明,GSDMD 基因敲除可在急性青光眼模型中保护 RGC 和视网膜组织。进一步研究还表明,在 OGDR 模拟的体外模型中,通过调控 NLRP3/caspase1/GSDMD 通路,如敲低 Ier2、过表达 miR-1839 或 TSPO 沉默等方法,均能有效调节视网膜神经元的焦亡过程,进而减轻视网膜损伤和细胞丢失^[28]。因此,GSDMD 作为介导 RGC 焦亡的关键分子,在 RGC 损伤中的作用日益凸显,其精准调控对于减轻青光眼等疾病的炎症反应具有重要意义。

1.4 自噬

自噬是一种细胞内物质降解和再利用的过程,通过溶酶体

或液泡降解细胞内部物质,以维持细胞稳态和生存。在自噬过程中,细胞会将待降解的物质包裹进双层膜结构的自噬体中,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,进行高效降解与物质回收。自噬在细胞生理和病理过程中发挥着重要作用,其可清除细胞内的有害物质,如受损的细胞器、错误折叠的蛋白质、病原体等,从而维持细胞内环境稳态^[24]。同时,自噬还可以为细胞提供基础物质和能量,以应对营养缺乏、缺氧等细胞应激条件。

自噬在维持房水流出稳态中发挥重要作用,自噬溶酶体功能障碍可能导致眼压升高和青光眼发生^[29],在青光眼患者房水中也发现自噬相关调节因子存在表达差异^[30]。然而,随着研究的深入,发现自噬在 RGC 的命运调控中扮演着双重角色。Piras 等^[31]在急性青光眼模型中,即视网膜经历 IR 后,发现自噬活动显著增强,表现为自噬小体阳性颗粒、溶酶体相关膜蛋白 1 阳性囊泡及微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3)标志物的出现,但这些变化均伴随着视网膜神经元的死亡。Li 等^[32]采用 NMDA 处理构建青光眼大鼠模型和体外 RGC 模型,发现自噬相关蛋白表达亦明显增加。而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)的干预,有效阻止了自噬体的成熟,进而抑制了神经元凋亡^[31]。这提示,在某些情况下,过度激活的自噬可能促进 RGC 死亡。

然而,Russo 等^[33]发现眼压瞬时升高引起的视网膜自噬反应呈时间依赖性的调节模式。在灌注初期,自噬的迅速激活对 RGC 具有保护作用;但随着时间推移,自噬活动逐渐减弱,自噬体周转减少,自噬底物 SQSTM-1/p62 积累,自噬相关蛋白 ATG 和 Beclin1 表达下调,此时自噬的减弱可能加剧了 RGC 损伤。通过雷帕霉素激活自噬,可显著改善 RGC 的存活。

另外,p62 在视神经损伤中上调的作用机制也逐渐受到关注。Kojima 等^[34]使用 p62 小干扰 RNA 处理,可显著减轻肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)诱导的轴突丢失。而 Nmnat3 通过增加视神经中的 LC3-II 水平并降低 p62 水平来保护 RGC。值得注意的是,Kitaoka 等^[35]发现 3-MA 在抑制自噬的同时,也削弱了 Nmnat3 的轴突保护作用,进一步证明了自噬在 RGC 保护中的复杂性。

为了深入探讨自噬在青光眼中的作用,Park 等^[36]构建了慢性高血压青光眼大鼠模型,发现随着眼压升高,自噬体在 RGC 中积累,自噬相关蛋白上调,并在 4 周时达到峰值,而用 3-MA 抑制自噬可减少 RGC 凋亡。但更深入的研究揭示,青光眼视网膜中的自噬活动具有双相性,用 3-MA 抑制第 1 个自噬峰可减少 RGC 凋亡,而用 3-MA 抑制第 2 个自噬峰或用氯喹阻断自噬则增加 RGC 凋亡^[37]。这些发现揭示了青光眼视网膜中自噬通量的复杂性。在疾病的不同阶段,自噬可能起到不同的作用,既可以是保护性的,也可能是损害性的。因此,深入研究这一过程的详细机制和调控因素,将有助于开发更有效的青光眼治疗策略。

1.5 铁死亡

铁死亡是 2012 年提出的一种新型 PCD 方式,其核心机制在于铁离子依赖性脂质过氧化积累和细胞膜损伤。在铁死亡过程中,过量铁离子与谷胱甘肽耗竭共同作用,导致活性氧

(reactive oxygen species,ROS)过量产生,进而引发细胞膜脂质过氧化,最终导致细胞膜破裂和细胞死亡。在正常情况下,细胞内的抗氧化系统,如谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)可清除这些脂质过氧化物,从而保护细胞膜免受损伤。除 GPX4 依赖途径外,还存在不依赖 GPX4 的铁死亡途径,如 NAD(P)H/FSP1/CoQ10 系统介导的途径^[38]。

Pinazo-Durán 等^[2]研究表明,青光眼患者存在抗氧化能力下调(表现为丙二醛升高)和铁死亡发生(表现为 GPX4 下调)。此外,一项 RNA 测序研究发现,小鼠视网膜 IR 模型和对照组中的 RGC 铁代谢相关基因表达存在显著差异,提示铁代谢异常参与了视网膜损伤过程^[39]。并且在不同青光眼体内模型中均观察到亚铁离子的明显蓄积,其可促进 RGC 死亡^[4,40]。铁死亡诱导剂 erastin 可通过抑制系统 Xc⁻活性,导致细胞内 GSH 水平降低,最终引发铁死亡^[41-42]。在过氧化氢诱导的青光眼 RGC 损伤模型中,GSH 水平下降伴随着 ROS 和丙二醛水平升高,以及亚铁离子蓄积,进一步证实铁死亡在青光眼病理过程中的作用^[43]。

此外,NMDA 的毒性作用是通过 NO 和 Dexas1 的活化增加 DMT1 的表达^[44],并减少铁输出蛋白 FPN1 的表达来增加细胞内的铁离子水平^[45],而病理性高眼压模型中的铁离子积累是由 NCOA4-FTH1 通路介导^[46]。Guo 等^[47]在视神经损伤大鼠视网膜中发现,GPX4 和胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白(cystine/glutamate antiporter,xCT)表达显著下调,并伴有脂质过氧化物水平和铁离子水平升高。在铁死亡过程中,脂质过氧化物积累会导致促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)释放增加以及小胶质细胞活化^[48],小胶质细胞的长期活化又会导致 RGC 丢失。

Qin 等^[4]的研究表明,铁死亡抑制剂铁素素-1 可抑制 RGC 死亡,减少小胶质细胞诱导的免疫反应,并保护视网膜结构和功能。此外,Cui 等^[49]在磁微珠诱导的高眼压动物模型中,使用去铁酮(一种铁螯合剂)治疗 9 周后,观察到视网膜中 RGC 数量显著增加,视神经损失减轻。另有研究表明,去铁酮可通过 ROS/NF- κ B 通路减少 NLRP3 活化,调节小胶质细胞极化,减少中性粒细胞和巨噬细胞浸润,抑制神经损伤后炎症因子的释放^[50]。这些研究结果进一步证实了铁螯合剂对青光眼的潜在防治作用。铁死亡作为一种新兴的 PCD 方式,在 RGC 损伤中扮演重要角色,其调控机制的研究可能为青光眼治疗开辟新途径。

2 青光眼 RGC 损伤的多途径死亡与联合治疗

青光眼作为一类复杂的眼部疾病,其病理机制尚未完全明确。在急性高眼压、慢性高眼压以及 IR 等模型中,已观察到多种 RGC 死亡方式(表 1)。Dvoriantchikova 等^[1]研究指出,在视网膜 IR 后,凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡同时被激活。Yao 等^[51]在另一项研究中指出,在小鼠视神经损伤模型中,可观察到多达 11 种不同的细胞死亡模式。这些发现共同揭示了青光眼病理机制的复杂性,强调了多种 PCD 方式在 RGC 丢失过程中的协同作用。值得注意的是,单一阻断某种 PCD 途径可能并不足以有效阻止 RGC 丢失^[4]。例如,铁死亡抑制剂铁素素-1 在保护 RGC 方面展现出优于凋亡抑制剂 z-VAD-FMK 和坏死

表 1 细胞程序性死亡的关键分子、作用机制及治疗靶点

| 细胞死亡方式 | 关键分子 | 作用机制 | 治疗靶点 |
|--------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 凋亡 | Caspase 家族蛋白、Bcl-2 家族蛋白 | DNA 损伤等信号激活 Caspase, 导致细胞有序死亡 | Caspase 家族蛋白、Bcl-2 家族蛋白 |
| 坏死性凋亡 | RIPK1、RIPK3、MLKL | RIPK3 磷酸化 MLKL, 形成孔复合物致细胞膜破裂 | RIPK1、RIPK3 和 MLKL |
| 自噬 | LC3、Beclin1、ATG 家族蛋白 | 待降解的物质被包裹进自噬体, 与溶酶体融合降解 | 自噬相关蛋白 |
| 焦亡 | Caspase-1、GSDMD | 炎性小体激活 Caspase-1, 切割 GSDMD 致细胞膜穿孔 | Caspase-1、GSDMD |
| 铁死亡 | GPX4、SLC7A11 | 铁依赖的脂质过氧化导致细胞死亡 | GSH、GPX4、SLC7A11 |

注: RIPK: 受体相互作用蛋白激酶; MLKL: 混合系列蛋白激酶样结构域; LC3: 微管相关蛋白 1 轻链 3; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4; SLC7A11: 溶质载体家族 7 成员 11; GSH: 谷胱甘肽

性凋亡抑制剂 Nec-1 的效果, 且联合使用这些抑制剂能更有效地预防青光眼导致的 RGC 死亡^[4]。这一发现进一步支持了多种 PCD 方式在青光眼病理机制中的重要性, 并提示联合治疗可能更为关键。此外, 凋亡并非贯穿 RGC 丢失的整个过程^[4,8]。Schuettauf 等^[8]在 DBA/2J 小鼠模型中发现, 随着年龄增长, RGC 的死亡模式逐渐由凋亡转变为以细胞肿胀、细胞质稀少为特征的坏死, 并伴随 Müller 胶质细胞的活化和潜在的新生血管形成, 这进一步揭示了青光眼病理机制的复杂性。此外, 近年来新发现的泛凋亡也为青光眼病理机制的研究提供了新视角^[52]。泛凋亡融合了凋亡、焦亡和坏死性凋亡的主要特征, 是一种独特的、由特定因素触发的炎症性 PCD 途径。PANoptosome 复合物作为关键调控因子, 能够整合不同 PCD 途径的信号分子, 并触发细胞进入泛凋亡状态^[5]。在青光眼 RGC 中, 泛凋亡的发现进一步证实了多种 PCD 方式的存在和相互作用, 强调了联合治疗策略在保护 RGC 和减缓青光眼进展中的潜在价值。

除了 PANoptosome 复合物在多种 PCD 方式中可能具有核心作用外, ROS 在这些细胞死亡途径中同样扮演了至关重要的角色, 成为凋亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡和焦亡等多种 PCD 过程的关键交汇点^[53]。ROS 作为细胞代谢的副产物, 在正常情况下被细胞内的抗氧化系统严格调控。然而, 在青光眼等病理条件下, ROS 的产生可能显著增加, 从而损伤 DNA、蛋白质, 并介导脂质过氧化, 导致细胞结构和功能破坏, 进而激活不同的 PCD 机制^[53-54]。此外, 炎症反应同样在 PCD 中有关键作用。焦亡、坏死性凋亡和铁死亡通常伴随炎症介质的释放, 而炎症因子刺激小胶质细胞活化后又释放神经毒性炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等), 从而放大炎症级联反应, 导致神经元死亡^[31,46,52,55-56]。因此, 针对多种 PCD 途径的联合治疗策略可能更为关键。例如, Huang 等^[57]的研究表明 Nec-1 能有效阻断坏死性凋亡并抑制小胶质细胞介导的炎症, 保护视网膜免受进一步损伤。Toll 样受体 4 敲除也能减轻小胶质细胞的坏死性凋亡并降低视网膜炎症水平。Jiang 等^[56]研究发现, 拉喹莫德可通过抑制 cleaved-caspase-8 和下游 NLRP3 炎症小体及 IL-1 β 的表达, 来抑制神经炎症反应和神经元凋亡, 同时抑制小胶

质细胞活化。

此外, 多种策略如 Ripa-56、Epac1 基因耗竭、雷帕霉素及褪黑素等也被发现具有拮抗多种 PCD 途径的特性。Ripa-56 具有显著的抗坏死性凋亡、抗凋亡和抗铁死亡特性^[10]。Epac1 基因耗竭可显著减轻高眼压对视网膜的损伤效应, 包括血管炎症、神经元凋亡和坏死性凋亡等^[58]。雷帕霉素不仅能抑制视网膜神经胶质细胞的活化, 还能抑制视网膜焦亡诱导的炎症因子表达, 如 NLRP3、ASC、

GSDMD-N 和 IL-1 β , 并可能通过调节 mTOR/ROCK 通路对 RGC 轴突发挥保护作用^[59]。Ye 等^[9]研究发现, 褪黑素可挽救急性高眼压诱导的 RGC 泛凋亡, 通过减轻 RGC 凋亡和坏死性凋亡, 以及小胶质细胞的坏死性凋亡、焦亡, 同时缓解视网膜炎症, 改善视网膜结构, 从而减少青光眼 RGC 的丢失。

青光眼作为神经退行性疾病, 其发病机制复杂多样, 且与阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病等其他神经退行性疾病存在显著相似性。这些疾病都涉及到神经元细胞经历退行性变化的过程, 其中由氧化应激或其他刺激因素引发的 PCD 起着关键作用。在这些退行性变化中, 炎症因子的释放同样不可忽视, 可激活小胶质细胞, 进一步加剧神经元损伤和死亡^[60]。因此, 青光眼的治疗不仅需要深入理解其独特的病理机制, 还需要借鉴其他神经退行性疾病的研究成果, 共同探索针对此类退行性病变更为有效的治疗策略。

总之, 在急性高眼压、慢性高眼压及 IR 等病理模型中, 可观察到 RGC 通过不同的 PCD 途径发生丢失的现象。值得注意的是, 外伤性青光眼视神经损伤模型中可能同时表现出凋亡、焦亡和铁死亡, 但并未表现出坏死性凋亡^[51]; 而视网膜 IR 模型中除以上 PCD 方式外还表现出自噬性死亡^[1], 这表明多种 PCD 途径在青光眼 RGC 的损伤中可能同时存在。有趣的是, 这些 PCD 方式可能在时间上是交替出现而不是同时出现的^[51]。因此, 在不同时间进程中同时靶向多种细胞死亡模式以减少青光眼 RGC 损伤可能是未来研究和治疗的方向。

3 结论

青光眼作为全球第二大致盲眼病, 其视神经损害机制复杂且不可逆, 早期干预至关重要。在青光眼的病理过程中, RGC 损伤涉及多种机制, 包括轴突转运障碍、神经营养因子缺乏、线粒体功能障碍等, 这些机制在复杂的信号网络中相互作用, 通过多种途径共同导致 RGC 死亡。通过深入研究这些机制, 调控多个细胞死亡途径或联合应用程序性死亡抑制剂是保护 RGC、延缓视力丧失的有效策略。要实现这一目标, 可通过筛选生物标志物以预测多种 RGC 死亡方式, 针对靶基因开展联合治疗, 并评估病情预后。未来, 随着对青光眼病理机制的进

一步了解和治疗方法不断创新,有望为青光眼患者提供更加有效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dvorianchikova G, Adis E, Lypka K, et al. Various forms of programmed cell death are concurrently activated in the population of retinal ganglion cells after ischemia and reperfusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):9892. DOI: 10.3390/ijms24129892.
- [2] Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Villanueva C, et al. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1157773. DOI: 10.3389/fmed.2023.1157773.
- [3] 朱树青, 陈瑾媛, 周孟田, 等. 新生血管性青光眼患者眼内液中细胞因子表达的 meta 分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(6):538-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230321-00092.
- [4] Zhu SQ, Chen JY, Zhou MT, et al. Cytokines expression in intraocular fluid in neovascular glaucoma: a meta-analysis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(6):538-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230321-00092.
- [4] Qin Q, Yu N, Gu Y, et al. Inhibiting multiple forms of cell death optimizes ganglion cells survival after retinal ischemia reperfusion injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):507. DOI: 10.1038/s41419-022-04911-9.
- [5] Zhu P, Ke ZR, Chen JX, et al. Advances in mechanism and regulation of PANoptosis: prospects in disease treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1120034. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1120034.
- [6] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106-1121. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
- [7] Fernández-Sánchez L, de Sevilla Müller LP, Brecha NC, et al. Loss of outer retinal neurons and circuitry alterations in the DBA/2J mouse[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9):6059-6072. DOI: 10.1167/iovs.14-14421.
- [8] Schuettauf F, Rejda R, Walski M, et al. Retinal neurodegeneration in the DBA/2J mouse—a model for ocular hypertension[J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 107(4):352-358. DOI: 10.1007/s00401-003-0816-9.
- [9] Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model[J/OL]. *J Pineal Res*, 2022, 73(4):e12828[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031799/>. DOI: 10.1111/jpi.12828.
- [10] Feng L, Dai S, Zhang C, et al. Ripa-56 protects retinal ganglion cells in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):3834. DOI: 10.1038/s41598-024-54075-z.
- [11] Ji KB, Wan W, Yang Y, et al. Ameliorative effect of resveratrol on acute ocular hypertension induced retinal injury through the SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2024, 826:137712. DOI: 10.1016/j.neulet.2024.137712.
- [12] Li Q, Cheng Y, Zhang S, et al. TRPV4-induced Müller cell gliosis and TNF- α elevation-mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats via JAK2/STAT3/NF- κ B pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):271. DOI: 10.1186/s12974-021-02315-8.
- [13] Gao Y, Liu L, Zhang Z, et al. TYRP1 protects against the apoptosis and oxidative stress of retinal ganglion cells by binding to PMEL[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 31(5):1024-1034. DOI: 10.1080/09273948.2022.2081862.
- [14] Zhang QL, Wang W, Jiang Y, et al. GRGM-13 comprising 13 plant and animal products, inhibited oxidative stress induced apoptosis in retinal ganglion cells by inhibiting P2RX7/p38 MAPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101:494-500. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.107.
- [15] Tong X, Tang R, Xiao M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):174. DOI: 10.1186/s13045-022-01392-3.
- [16] Shang L, Ding W, Li N, et al. The effects and regulatory mechanism of RIP3 on RGC-5 necroptosis following elevated hydrostatic pressure[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(2):128-137. DOI: 10.1093/abbs/gmw130.
- [17] Feng Y, Hu C, Cui K, et al. GSK840 alleviates retinal neuronal injury by inhibiting RIPK3/MLKL-mediated RGC necroptosis after ischemia/reperfusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(14):42. DOI: 10.1167/iovs.64.14.42.
- [18] Liu M, Li H, Yang R, et al. GSK872 and necrostatin-1 protect retinal ganglion cells against necroptosis through inhibition of RIP1/RIP3/MLKL pathway in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):262. DOI: 10.1186/s12974-022-02626-4.
- [19] Dvorianchikova G, Degtrev A, Ivanov D. Retinal ganglion cell (RGC) programmed necrosis contributes to ischemia-reperfusion-induced retinal damage[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 123:1-7. DOI: 10.1016/j.exer.2014.04.009.
- [20] Rong R, Zhou X, Liang G, et al. Targeting cell membranes, depleting ROS by dithiane and thioketal-containing polymers with pendant cholesterol delivering necrostatin-1 for glaucoma treatment[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12):21225-21239. DOI: 10.1021/acsnano.2c09202.
- [21] Jang KH, Do YJ, Koo TS, et al. Protective effect of RIPK1-inhibitory compound in *in vivo* models for retinal degenerative disease[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 180:8-17. DOI: 10.1016/j.exer.2018.11.026.
- [22] Do YJ, Sul JW, Jang KH, et al. A novel RIPK1 inhibitor that prevents retinal degeneration in a rat glaucoma model[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1):30-38. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.08.012.
- [23] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):128. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.
- [24] Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):196. DOI: 10.1038/s41392-022-01046-3.
- [25] Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(6):e768-e772[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043817/>. DOI: 10.1111/aos.14374.
- [26] Pronin A, Pham D, An W, et al. Inflammasome activation induces pyroptosis in the retina exposed to ocular hypertension injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:36. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00036.
- [27] Chen H, Deng Y, Gan X, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLR4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):26. DOI: 10.1186/s13024-020-00372-w.
- [28] Zeng Z, You M, Rong R, et al. Translocator protein 18 kDa regulates retinal neuron apoptosis and pyroptosis in glaucoma[J]. *Redox Biol*, 2023, 63:102713. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102713.
- [29] Shim MS, Liton PB. The physiological and pathophysiological roles of the autophagy lysosomal system in the conventional aqueous humor outflow pathway: more than cellular clean up[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 90:101064. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101064.
- [30] Seong H, Cho HK, Kee C, et al. Profiles of microRNA in aqueous humor of normal tension glaucoma patients using RNA sequencing[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):19024. DOI: 10.1038/s41598-021-98278-0.
- [31] Piras A, Gianetto D, Conte D, et al. Activation of autophagy in a rat model of retinal ischemia following high intraocular pressure[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22514[2025-09-10]. <https://pubmed>.



- ncbi.nlm.nih.gov/21799881/. DOI: 10.1371/journal.pone.0022514.
- [32] Li R, Jin Y, Li Q, et al. MiR-93-5p targeting PTEN regulates the NMDA-induced autophagy of retinal ganglion cells via AKT/mTOR pathway in glaucoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 1-7. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.044.
- [33] Russo R, Varano GP, Adornetto A, et al. Rapamycin and fasting sustain autophagy response activated by ischemia/reperfusion injury and promote retinal ganglion cell survival[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 981. DOI: 10.1038/s41419-018-1044-5.
- [34] Kojima K, Kitaoka Y, Munemasa Y, et al. Axonal protection by modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 581: 37-41. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.021.
- [35] Kitaoka Y, Munemasa Y, Kojima K, et al. Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e860[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24136224/>. DOI: 10.1038/cddis.2013.391.
- [36] Park HY, Kim JH, Park CK. Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(4): e290[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22476098/>. DOI: 10.1038/cddis.2012.26.
- [37] Zhang ML, Zhao GL, Hou Y, et al. Rac1 conditional deletion attenuates retinal ganglion cell apoptosis by accelerating autophagic flux in a mouse model of chronic ocular hypertension[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 734. DOI: 10.1038/s41419-020-02951-7.
- [38] Chen J, Li X, Ge C, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 467-480. DOI: 10.1038/s41418-022-00941-0.
- [39] Li Y, Wen Y, Liu X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a landscape and targeted treatment of ferroptosis in retinal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 261. DOI: 10.1186/s12974-022-02621-9.
- [40] Sakamoto K, Suzuki T, Takahashi K, et al. Iron-chelating agents attenuate NMDA-induced neuronal injury via reduction of oxidative stress in the rat retina[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 171: 30-36. DOI: 10.1016/j.exer.2018.03.008.
- [41] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675. DOI: 10.1038/s41418-019-0380-z.
- [42] Ye Y, Chen A, Li L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1259-1275. DOI: 10.1016/j.kint.2022.07.034.
- [43] 杨稀瑞, 王继雪, 王思琦, 等. 通窍明目汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡改善青光眼 RGC 损伤的作用机制[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(22): 1717-1726. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240709.002.
- Yang XR, Wang JX, Wang SQ, et al. The mechanism of Tongqiao Mingmu Decoction regulating p53/SLC7A11 mediated oxidative damage and ferroptosis in improving RGC damage in glaucoma[J]. *J Hainan Med Univ*, 2024, 30(22): 1717-1726. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240709.002.
- [44] Cheah JH, Kim SF, Hester LD, et al. NMDA receptor-nitric oxide transmission mediates neuronal iron homeostasis via the GTPase Dexas1[J]. *Neuron*, 2006, 51(4): 431-440. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.07.011.
- [45] Xu H, Liu X, Xia J, et al. Activation of NMDA receptors mediated iron accumulation via modulating iron transporters in Parkinson's disease[J]. *FASEB J*, 2018: fj201800060RR. DOI: 10.1096/fj.201800060RR.
- [46] Yao F, Peng J, Zhang E, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(1): 69-81. DOI: 10.1038/s41418-022-01046-4.
- [47] Guo M, Zhu Y, Shi Y, et al. Inhibition of ferroptosis promotes retinal ganglion cell survival in experimental optic neuropathies[J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102541. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102541.
- [48] Kannan M, Sil S, Oladapo A, et al. HIV-1 Tat-mediated microglial ferroptosis involves the miR-204-ACSL4 signaling axis[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102689. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102689.
- [49] Cui QN, Bargoud AR, Ross AG, et al. Oral administration of the iron chelator deferiprone protects against loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 193: 107961. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107961.
- [50] Jia H, Liu X, Cao Y, et al. Deferoxamine ameliorates neurological dysfunction by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2023, 1812: 148383. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148383.
- [51] Yao Y, Xu Y, Liang JJ, et al. Longitudinal and simultaneous profiling of 11 modes of cell death in mouse retina post-optic nerve injury[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 222: 109159. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109159.
- [52] Zeng Z, You M, Fan C, et al. Pathologically high intraocular pressure induces mitochondrial dysfunction through Drp1 and leads to retinal ganglion cell PANoptosis in glaucoma[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102687. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102687.
- [53] Wang B, Wang Y, Zhang J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439-1451. DOI: 10.1007/s00204-023-03476-6.
- [54] Hurley DJ, Normile C, Irnaten M, et al. The intertwined roles of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in glaucoma[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 886. DOI: 10.3390/antiox11050886.
- [55] Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 214. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00214.
- [56] Jiang N, Li Z, Li Z, et al. Laquinimod exerts anti-inflammatory and antiapoptotic effects in retinal ischemia/reperfusion injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106989. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106989.
- [57] Huang Z, Zhou T, Sun X, et al. Necroptosis in microglia contributes to neuroinflammation and retinal degeneration through TLR4 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 180-189. DOI: 10.1038/cdd.2017.141.
- [58] Liu W, Ha Y, Xia F, et al. Neuronal Epacl1 mediates retinal neurodegeneration in mouse models of ocular hypertension[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20190930[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918438/>. DOI: 10.1084/jem.2019.0930.
- [59] Wang F, Song Y, Liu P, et al. Rapamycin suppresses neuroinflammation and protects retinal ganglion cell loss after optic nerve crush[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110171. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110171.
- [60] Guo D, Liu Z, Zhou J, et al. Significance of programmed cell death pathways in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9947. DOI: 10.3390/ijms25189947.

(收稿日期:2025-09-20 修回日期:2025-12-29)

(本文编辑:施晓萌)