

# Glaucoma-Induced Optic Nerve Injury on Retinal Microglia

Kaidi Sun<sup>1</sup>, Jiaqi Wang<sup>1</sup>, Qiuli Zhang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong  
Email: qiu\_lizhang@126.com

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2020; accepted: Feb. 27<sup>th</sup>, 2020; published: Mar. 4<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

With the further study of the visual loss caused by glaucoma, glaucoma has been found to be a complex disease characterized by intraocular hypertension, pain and degeneration of retinal ganglion cells, which can give rise to irreversible visual impairment and blindness. Although there are many reasons related to the damage of retinal ganglion cells caused by glaucoma, retinal microglia, being the most representative immune cells in the central nervous system, has become one of the research hotspots on the pathogenesis of glaucoma. Therefore, the interaction between retinal microglia and glaucomatous optic nerve damage will be discussed in this thesis.

## Keywords

Retinal Microglia, Glaucoma, The Optic Nerve

---

# 视网膜小胶质细胞关于青光眼诱导的视神经损伤的研究进展

孙凯迪<sup>1</sup>, 王佳琪<sup>1</sup>, 张秋丽<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学, 内蒙古 通辽

<sup>2</sup>广东医科大学附属第一医院眼科, 广东 湛江

Email: qiu\_lizhang@126.com

收稿日期: 2020年2月11日; 录用日期: 2020年2月27日; 发布日期: 2020年3月4日

---

## 摘要

随着对青光眼性视功能丧失认识的不断深入, 发现青光眼是一种以高眼压、疼痛和视网膜神经节细胞变

性为特征的复杂疾病，它会造成不可逆转的视力损害和失明。尽管多种原因与青光眼视网膜神经节细胞损伤有关，但视网膜小胶质细胞因其作为中枢神经系统中最有代表性的免疫细胞而成为青光眼发病机制的研究热点之一。因此，我们就视网膜小胶质细胞及青光眼视神经损伤之间的相互作用关系进行综述。

## 关键词

视网膜小胶质细胞，青光眼，视神经损伤

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

青光眼是全球范围内威胁人类视觉健康的重要疾病，目前认为各类型青光眼的共同特征是视网膜神经节细胞(Retinal Ganglion Cell, RGC)减少，视网膜神经纤维层变薄，视盘萎缩，最终导致视功能丧失的疾病。青光眼导致视功能损伤的病理基础是 RGC 的进行性死亡和视神经纤维的丢失，且 RGC 的死亡是导致视功能发生不可逆的损害的原因[1] [2]。研究表明，在视神经损伤的情况下，抑制小胶质细胞的激活可以增加存活的视网膜神经节细胞的数量，因此可能具有神经保护作用[3]。由于，视网膜小胶质细胞一直是因缺血、缺氧诱导激活，致神经变性损伤疾病中相关作用研究的热点。因此，本文将对视网膜小胶质细胞和青光眼视神经损伤的关系进行进一步研究。

## 2. 视网膜小胶质细胞

### 2.1. 分布及形态

小胶质细胞是包括视网膜在内的中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的常驻免疫细胞，是炎症的主要介质。在生理的情况下，小胶质细胞呈分枝状形态，胞体小而圆，具有多种分支过程，通过吞噬细胞碎片及缓解多种细胞信号因子的作用，在轴突生长、突触重塑和神经元存活等方面发挥重要作用[4] [5]。在负性刺激、组织损伤或自由基作用下，小胶质细胞呈反应性状态，这些反应性小胶质细胞可发展为吞噬性小胶质细胞。小胶质细胞被激活后能够产生营养生物分子，谷氨酸转运体和抗氧化剂，促进正常的神经功能；同时也能够产生潜在的副损伤，如释放一氧化氮(NO)和促炎细胞因子(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、il-6, 等等)，参与神经系统疾病和中枢神经系统障碍等。同时，该细胞在青光眼视神经损伤的发病中也起着一定的作用[6] [7] [8]。

### 2.2. 免疫应答作用

视网膜小胶质细胞(Microgram)呈现为静止和激活两种形态，它存在于中枢神经系统的髓源性细胞当中，由卵黄囊产生。在健康的情况下，血源性单核细胞、树突状细胞和其他免疫细胞通常被排除在中枢实质外。然而，通过炎症刺激，视网膜小胶质细胞被激活并产生细胞因子和趋化因子来招募浸润性血源性免疫细胞来放大中枢神经系统的炎症反应；以 toll 样受体(TLRs)、嘌呤能受体(PRs)和清道夫受体(SRs)的形式响应损伤[9]。因此，常驻视网膜小胶质细胞可被视为大脑和视网膜的免疫监督员[10]。

### 2.3. 与炎症因子的关系

小胶质细胞激活后主要通过活化的小胶质细胞释放各种能够维持炎症级联反应的细胞因子(TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 、COX-2 等)造成局部过度炎症反应, 加速视网膜神经节细胞的变性与凋亡[11] [12]。同时, 促炎症因子由于小胶质细胞的活化而释放, 可提高血管内皮细胞黏附分子表达水平, 促使淋巴细胞以及巨噬细胞聚集至血管处, 引起血管的出血渗漏, 造成血-视网膜屏障功能的损害[13], 再次对视神经造成不可逆损伤。

### 3. 视网膜小胶质细胞与视神经损伤的关系

哺乳动物的视神经主要由胶质细胞及视网膜神经节细胞(Retinal ganglion cell, RGC)的轴突组成。各种压力源, 即紫外线、高温、局部缺血、过敏原等引起活性氧产生, 导致应激反应基因表达连续改变, 最终导致细胞凋亡。RGCs 是许多原发性视网膜和视神经病变的部位, 其中近年来的研究显示, 视网膜小胶质细胞在青光眼、糖尿病视网膜病变、视神经横断伤、视网膜光损伤、视网膜脱离、年龄相关性黄斑变性等各种眼科疾病中均有激活并参与了病变发展[14] [15], 青光眼、缺血性视神经病变最为常见。青光眼导致了 RGC 的损失, 视网膜神经元在受到损伤时不能进行自发再生。

### 4. 视网膜小胶质细胞与青光眼视神经损伤的关系

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的免疫细胞, 起着神经病理学传感器的作用, 在生理条件下具有神经保护作用。小胶质细胞对损伤和变性的反应与免疫表型和形态学变化、增殖、迁移和炎性细胞因子的产生有关。持续的中枢神经系统损伤导致不受控制的小胶质细胞的过度炎症反应, 进而危及神经细胞的存活。神经炎症反应被认为是导致中枢神经系统主要神经退行性疾病的病因之一, 而小胶质细胞是这些神经退行性病变的关键因素。视网膜是大脑的延伸, 因此大脑中的炎症反应可以在视网膜上发生。青光眼的视神经退行性病变的特征是 RGCs 死亡[16]。

青光眼的生物学特征, 说明它是缓慢的神经退行性疾病, 具有年龄相关性; 虽然导致这种神经元死亡的确切机制仍不清楚, 但神经退行性疾病似乎有共同的致病机制。这些机制包括: 氧化应激、胶质激活和炎症等[17]。然而, 不受控制的和长期的神经炎症是潜在的有害的, 可以导致细胞损伤。星形胶质细胞和小胶质细胞可能在神经退行性疾病相关的神经炎症中发挥重要作用。在高激活状态下, 小胶质细胞获得变形虫形态, 并像巨噬细胞一样吞噬碎片[18]。过度的激活的小胶质细胞可能促进细胞毒因子的释放, 造成神经元损伤, 加速某些中枢神经系统疾病的进展。此外, 活化的小胶质细胞能够上调 CD11c、MHC I、MHC II, 作为抗原呈递细胞激活 T 细胞。这种激活反过来又会损害神经系统。神经炎症过程不仅发生在大脑中, 也发生在视网膜中, 这源于视网膜是中枢神经系统的一个重要投影。因此, 利用视网膜小胶质细胞在视网膜组织中神经炎症过程跟踪可能有助于早期诊断和监测青光眼诱导的视神经损伤病变及其程度。未来的研究可以解决这些问题, 以提供关于青光眼中发生的神经炎症事件的更全面的知识, 特别是小胶质细胞的贡献。

### 5. 结语

随着对青光眼性视功能丧失认识的不断深入, 发现青光眼是一种以高眼压、疼痛和视网膜神经节细胞变性为特征的复杂疾病, 它会造成不可逆转的视力损害和失明。青光眼是一个多因素共同参与并相互作用的病理过程, 对视神经造成的损伤是各环节异常的相互影响。其中, 小胶质细胞在青光眼疾病中发挥了重要作用, 并诱导视神经发生进一步损伤, 导致青光眼的恶化。越来越多的研究表明, 视网膜小胶质细胞在损伤后被激活, 在这种状态下改变自己的形态、增殖, 迁移到损伤处, 修改酶和受体的表达, 并释放多种致炎因子, 使青光眼视神经损伤进一步加重。视网膜小胶质细胞的激活不但与诸多中枢系统缺血损伤、眼内的缺血损伤, 而且与炎症反应、神经变性损伤坏死都有直接的关系。由于视网膜小胶质细胞在中枢神经元的变性中扮演双重的角色, 因此寻找能够抑制小胶质细胞激活的药物以调节炎症反应

介导的神经元损伤就成为一个富有吸引力的研究方向。进一步了解小胶质细胞的功能,对青光眼的发病机制及治疗提供了新的思路。

积极关注并实践于如何抑制各信号传导通路引起的视网膜小胶质细胞的激活过程,对青光眼视神经损伤的治疗提供更加明确的机制机理。然而明确视网膜小胶质细胞的更多作用还需进一步研究。总之,青光眼诱导的视神经缺血性损伤活化视网膜小胶质细胞的研究进展将更加深入,将为青光眼及其视神经损伤的早期诊断及有效治疗带来更为广阔的前景。

## 基金项目

国家自然科学基金地区项目:蒙药古日古木-13 通过 miR-187 调控 RGC 氧化应激的机制研究(项目编号:81660734);

内蒙古自治区自然基金项目:蒙药古日古木-13 对青光眼 RGC 氧化应激的保护机制研究(项目编号:2018MSO8118)。

## 参考文献

- [1] Janssen, S.F., *et al.* (2013) The Vast Complexity of Primary Open Angle Glaucoma: Disease Genes, Risks, Molecular Mechanisms and Pathobiology. *Progress in Retinal and Eye Research*, **37**, 31-67. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.09.001>
- [2] Wan, P., *et al.* (2017) Trimetazidine Protects Retinal Ganglion Cells from Acute Glaucoma via the Nrf2/Ho-1 Pathway. *Clinical Science*, **131**, 2363-2375. <https://doi.org/10.1042/CS20171182>
- [3] Wang, J.W., Chen, S.D., Zhang, X.L. and Jonas, J.B. (2016) Retinal Microglia in Glaucoma. *Journal of Glaucoma*, **25**, 459-465. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000200>
- [4] Dheen, S.T., Kaur, C. and Ling, E.A. (2007) Microglial Activation and Its Implications in the Brain Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, **14**, 1189-1197. <https://doi.org/10.2174/092986707780597961>
- [5] Smith, J.A., Das, A., Ray, S.K. and Banik, N.L. (2012) Role of Pro-Inflammatory Cytokines Released from Microglia in Neurodegenerative Diseases. *The Brain Research Bulletin*, **87**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.10.004>
- [6] Bosco, A., Crish, S.D., Steele, M.R., Romero, C.O., Inman, D.M., Horner, P.J., Calkins, D.J. and Vetter, M.L. (2012) Early Reduction of Microglia Activation by Irradiation in a Model of Chronic Glaucoma. *PLoS ONE*, **7**, e43602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043602>
- [7] Bosco, A., Steele, M.R. and Vetter, M.L. (2011) Early Microglia Activation in a Mouse Model of Chronic Glaucoma. *The Journal of Comparative Neurology*, **519**, 599-620. <https://doi.org/10.1002/cne.22516>
- [8] Gallego, B.I., Salazar, J.J., de Hoz, R., Rojas, B., Ramirez, A.I., Salinas-Navarro, M., Ortin-Martinez, A., Valiente-Soriano, F.J., Aviles-Trigueros, M., Villegas-Perez, M.P., Vidal-Sanz, M., Triviño, A. and Ramirez, J.M. (2012) IOP Induces Upregulation of GFAP and MHC-II and Microglia Reactivity in Mice Retina Contralateral to Experimental Glaucoma. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-92>
- [9] Liddelow, S.A., Guttenplan, K.A., Clarke, L.E., Bennett, F.C., Bohlen, C.J., Schirmer, L., *et al.* (2017) Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature*, **541**, 481-487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- [10] Karlstetter, M., Scholz, R., Rutar, M., Wong, W.T., Provis, J.M. and Langmann, T. (2015) Retinal Microglia: Just Bystander or Target for Therapy? *Progress in Retinal and Eye Research*, **45**, 30-57. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.11.004>
- [11] Kishore, A., Kanaujia, A., Nag, S., Rostami, A.M., Kenyon, L.C., Shindler, K.S., *et al.* (2013) Different Mechanisms of Inflammation Induced in Virus and Autoimmune-Mediated Models of Multiple Sclerosis in C57BL6 Mice. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 589048. <https://doi.org/10.1155/2013/589048>
- [12] Kezic, J.M. and McMenamin, P.G. (2013) The Effects of CX3CR1 Deficiency and Irradiation on the Homing of Monocyte-Derived Cell Populations in the Mouse Eye. *PLoS ONE*, **8**, e68570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068570>
- [13] Tonari, M., Kurimoto, T., Horie, T., Sugiyama, T., Ikeda, T. and Oku, H. (2012) Bloc-King Endothelin-B Receptors Rescues Retinal Ganglion Cells from Optic Nerve Injury through Suppression of Neuroinflammation. *Investigative*

*Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 3490-3450. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9415>

- [14] Liu, J., Copland, D.A., Horie, S., Wu, W.K., Chen, M., Xu, Y., *et al.* (2013) Myeloid Cells Expressing VEGF and Arginase-1 Following Uptake of Damaged Retinal Pigment Epithelium Suggests Potential Mechanism That Drives the Onset of Choroidal Angiogenesis in Mice. *PLoS ONE*, **8**, e72935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072935>
- [15] Huang, H., Parlier, R., Shen, J.K., Lutty, G.A. and Viores, S.A. (2013) VEGF Receptor Blockade Markedly Reduces Retinal Microglia/Macrophage Infiltration into Laser-Induced CNV. *PLoS ONE*, **8**, e71808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071808>
- [16] de Rosa, H., Blanca, R., *et al.* (2016) Retinal Macroglial Responses in Health and Disease. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 2954721. <https://doi.org/10.1155/2016/2954721>
- [17] Brown, G.C. and Anna, V. (2015) How Microglia Kill Neurons. *Brain Research*, **1628**, 288-297. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.031>
- [18] Brown, G.C. and Neher, J.J. (2014) Microglial Phagocytosis of Live Neurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, **15**, 209-216. <https://doi.org/10.1038/nrn3710>