

·文献综述·

视网膜小胶质细胞的研究进展

周亚莎,彭清华*,文小娟,李萍
(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

[摘要] 视网膜小胶质细胞可存在于视网膜的外核层、外丛状层、内丛状层、神经节细胞层和神经纤维层。小胶质细胞具有“双刃剑”的功能,许多视网膜疾病的发展和转归与小胶质细胞有着密切的关系,使其成为近年来眼科领域研究的热点。本文就视网膜小胶质细胞的功能及其与常见的多因素眼科疾病的关系的研究进展做一综述。

[关键词] 小胶质细胞;糖尿病视网膜病变;青光眼;视网膜色素变性;年龄相关性黄斑变性;综述

[中图分类号]R774,R2 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.01.022

Research Progress on Retinal Microglia Cells

ZHOU Yasha, PENG Qinghua*, WEN Xiaojuan, LI Pin
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Retinal microglia cells can be found in the outer nuclear layer, outer plexiform layer, inner plexiform layer, ganglion cell layer and nerve fiber layer. Microglial cells, which have a “double-edged sword” feature, are closely related to the development and prognosis of many retinal diseases. Microglia cell has become a hot field on department of ophthalmology in recent years. This paper reviews the research progress on function of retinal microglia cells and its relation with the common multi-factor eye diseases.

[Keywords] microglia cells; diabetic retinopathy; glaucoma; retinal pigment degeneration; age-related macular degeneration; eye diseases; review

视网膜主要的构成细胞为神经元细胞和其周围的神经胶质细胞,其中视网膜神经胶质细胞又分成大胶质细胞和小胶质细胞^[1]。生理条件下,小胶质细胞处于静息或休眠状态,占胶质细胞总数的20%,常位于血管附近,是胶质细胞中最小的一种^[2]。小胶质细胞有其特有的功能与特点,参与了多个眼科疾病的发生发展过程,现就其研究进展做一综述如下。

1 小胶质细胞的功能

成人的视网膜小胶质细胞主要位于神经纤维层、神经节细胞层和丛状层^[3],并作为视网膜的免疫细胞参与视网膜的免疫反应。研究发现,在血-视网膜屏障受损伤后出现的视网膜疾病中,外周免疫细胞进入视网膜,同时在此过程中小胶质细胞参与了视网膜的免疫反应。小胶质细胞主要通过两种方式

参与免疫应答。首先,在特异性免疫应答中,绝大多数抗原均须经过巨噬细胞或者小胶质细胞递呈抗原,进行免疫应答^[4]。其次,视网膜小胶质细胞是免疫监管机构,也是神经元微环境的传感器,能对各种刺激迅速做出反应,转化为具有吞噬功能的细胞,参与免疫调节^[5]。实际上,神经元轻微损伤之后,仍可恢复正常,小胶质细胞不会向吞噬型转变,而是迁移至损伤部位,成为中枢神经系统抵御病原体入侵的防线^[4]。只有遇到严重的眼部感染、缺血等损伤之后,小胶质细胞才会被激活,从一个处于休息状态的多分枝的细胞形状的变成阿米巴样^[6],这时的小胶质细胞才会被认为可履行类似巨噬细胞的功能^[7]。

视网膜小胶质细胞除了参与免疫反应,其吞噬功能还可以吞噬细胞碎片和分泌多种细胞因子,对轴突生长,突触重塑和提高神经元的存活率发挥重要作用^[8-10]。鉴于小胶质细胞的重大作用,在视网膜

[收稿日期]2015-03-25

[基金项目]国家中医药管理局中医眼科学重点学科建设项目;湖南省中医五官科学重点学科建设项目。

[作者简介]周亚莎,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼底病。

[通讯作者]*彭清华,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail: pqh410007@126.com。

疾病发展的过程中,小胶质细胞可成为视网膜炎症性和退行性疾病治疗的一个潜在的靶点^[11]。

但是,小胶质细胞是一把“双刃剑”,在视网膜损伤修复过程中发挥重要作用的同时,过度活化的小胶质细胞也能产生包括白细胞介素 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮等在内的神经毒素^[11,7,12],诱导神经节细胞的损失。

2 小胶质细胞与眼科疾病的关系

小胶质细胞的反应是各种视网膜退行性和炎症性疾病的一个共同的特点,包括遗传性视网膜病变,如视网膜色素变性,还包括更常见的多因素眼科疾病,如糖尿病视网膜病变、青光眼、年龄相关性黄斑变性等。

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)在20~75岁是导致视力丧失的主要原因,其发病机制尚不明确。被国内外学者公认的是DR为一种微血管病变,然而最近有证据表明视网膜小胶质细胞的变化是糖尿病患者出现视网膜病变的早期特征^[13]。Rivera JC等^[12]研究认为IL-1 β 与视网膜微血管变性有关,而视网膜小胶质细胞的过度活化是IL-1 β 的重要来源。因此视网膜小胶质细胞可能参与了DR的发病过程。

高血糖是引起糖尿病视网膜病变的主要原因之一,高血糖引起的视网膜微血管病理生理的改变,主要包括激活蛋白激酶C,增加糖基化终末产物的形成,多元醇代谢通路和氧化应激^[14]。研究者发现活性氧是连接高血糖和所有通路激活的靶点,而活化的小胶质细胞是活性氧的主要来源^[15]。

炎症反应也在糖尿病性视网膜病变的发生和发展起着重要的作用^[16-17]。Grigsby JG等^[18]认为炎症细胞因子和高血糖刺激后,小胶质细胞处于激活状态,可成为细胞凋亡的主要参与者之一。此外,活化的小胶质细胞还可破坏血-视网膜屏障,加重DR患者的病情。廖宇洁^[19]认为其中重要的机制之一是活化的小胶质细胞影响血管内皮细胞血管内皮生长因子(VEGF)和紧密连接蛋白-1(ZO-1)的表达,破坏屏障,使血管通透性增加。

鉴于小胶质细胞对糖尿病视网膜病变的影响,小胶质细胞也可成为潜在的治疗DR靶点之一。Chang KC等^[20]曾通过研究证明醛糖还原酶有助于视网膜小胶质细胞的激活,而抑制醛糖还原酶有减

少炎症反应引起的视网膜小胶质细胞激活的可能。

视网膜小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用还处于探索阶段,关于DR发生发展过程中小胶质细胞的活化机制还需深入的研究去发掘。但不可否认,小胶质细胞在感受损伤和炎症刺激方面处于重要地位,对小胶质细胞作用机制的研究,可更好地为糖尿病视网膜病变的预防和治疗提供新的思路。

2.2 青光眼

青光眼(Glaucoma)是具有视神经凹陷性萎缩和视野缺损的一类疾病的统称,会引起不可逆性的视神经损伤。目前对其主要治疗方式是用药物或者行手术降低眼压,而对视神经损伤尚缺乏有效治疗手段。越来越多的实验研究表明,小胶质细胞参与了青光眼的病理过程。孟毅飞^[21]研究发现大鼠在高眼压状态下视网膜神经节细胞层中的小胶质细胞表达比正常眼压时增高,并认为这可能与小胶质细胞分泌的基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9有关,因为这两种分泌物参与了早期高眼压条件下视网膜神经节细胞层的损伤修复,而后期这两种物质在高眼压大鼠视网膜神经节细胞层的高表达又增强了高眼压对视神经的损害。黄晓瑛^[22]研究表明视神经损伤后,小胶质细胞活化可表达肿瘤坏死因子- α (TNF- α),TNF- α 是一种重要的免疫调节因子和致炎性细胞因子,具有神经保护与毒性的双重作用。Lin S等^[23]认为,Toll样受体3(TLR3)是免疫细胞介导炎症反应的主要受体,诱导干扰素 β (IFN- β)TIR基域接头分子(TRIF)是TLR3的下游分子,视神经损伤后,视网膜小胶质细胞呈特异性TRIF阳性。小胶质细胞中的TRIF的表达可能诱发炎症反应,对急性和慢性退行性视网膜疾病的病理生理进展有重要影响,TRIF的敲除可减少小胶质细胞的炎症反应,降低神经毒性,促进轴突再生。Wang K等^[24]研究表明,视网膜小胶质细胞参与了视网膜神经节细胞的凋亡同时,趋化因子受体CX3CR1的缺乏增加了小胶质细胞的神经毒性和随后引起更广泛的视网膜神经节细胞(RGC)轴突损失,并认为小胶质细胞活化的抑制可能是减缓青光眼疾病的进程和提高RGC存活的一个潜在的治疗方式。

小胶质细胞青光眼疾病过程中扮演双重角色,因此寻找能够抑制小胶质细胞过度激活的药物以减轻视神经损伤就成为一个富有吸引力的研究方向。米诺环素^[22]、水飞蓟素^[25]、右旋美沙芬^[26]、姜黄素^[27]、

纳络酮^[28]、雌激素^[29]等均被认为能抑制小胶质细胞的激活,起到保护视神经的作用。

虽然有不少学者从抑制小胶质细胞活性角度研究青光眼视神经损伤的药物治疗。但都仅仅是停留在基础研究方面,这些药物能否在临床运用中起到治疗效果,国内外尚未见报道,这有待对小胶质细胞与青光眼的关系进行更深层次的研究后,再做进一步探讨。

2.3 视网膜色素变性

视网膜色素变性 (Retinitis pigmentosa, RP) 是一种进行性损害感光细胞的遗传性疾病,发病的机制和确切原因不明。患者视力丧失主要源于视杆、视锥细胞的死亡。目前西医主要采用高压氧治疗、营养治疗、各类神经营养因子药物治疗等^[30],中医主要从补益肝肾、行气活血、活血化瘀、通络明目等几个方面治疗^[31],但治疗效果却不尽如人意。早前已有学者在常染色体隐性 RP 小鼠模型中观察到活化的小胶质细胞^[32-33]。肖明春^[34]在研究中,用Ⅲ型补体受体(CD11b)单克隆抗体标记皇家外科学院大鼠,发现小胶质细胞在该大鼠变性视网膜中明显活化,并向外核层迁移,在该大鼠 RP 的各个阶段,CD11b 标记的视网膜小胶质细胞与乳脂小球表皮生长因子Ⅷ(MFG-E8)标记的阳性细胞相同,确定 MFG-E8 表达于神经层视网膜小胶质细胞,且 MFG-E8 可能在视网膜小胶质细胞吞噬过程中发挥重要作用。Peng B 等^[35]通过对小胶质细胞活化的标志物 CD68 染色,证实活化的小胶质细胞存在的同时,也证实小鼠视网膜小胶质细胞活化导致了 RP 视网膜严重受损。

2.4 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性 (Age related macular degeneration, AMD) 大多始于 50 岁左右,年龄越大发病率越高,因临床表现不同可分为萎缩型和渗出型^[36]。AMD 病因尚未完全确定,可能与年龄、光辐射、基因、炎症等因素有关^[37-39]。糖尿病、体重指数、吸烟、喝酒均是 AMD 的危险因素^[40]。赵晓娟等^[41]用荧光免疫组化染色方法检测 CD11b、Iba1 的表达,发现出现黄斑变性的小鼠小胶质细胞增生明显,认为这可能与损伤引起微环境信号转变,从而促发了胶质细胞的增生(表现在细胞数量、形态特征、分布及抗原表达等方面的改变)有关。

3 结语与展望

视网膜小胶质细胞有免疫监视作用。无论在生

理还是病理情况下,视网膜小胶质细胞在微环境稳态的维持以及应对内外界刺激造成的损伤方面均发挥着重要作用。视网膜小胶质细胞对外界刺激敏感,可迅速被激活并发挥其免疫功能。高血糖、缺血、炎症等均可引起视网膜小胶质细胞的过度活化,使其参与视网膜疾病的发病过程,继而引起视网膜的进一步损伤。

小胶质细胞在视网膜疾病的发生发展中有举足轻重的作用,为视网膜相关疾病发病机制及治疗的研究提供了新方向。但目前对小胶质细胞的研究存在许多挑战:(1)小胶质细胞的研究起步时间不长,全面认识小胶质细胞的功能仍需深入探索;(2)小胶质细胞的活化及调控机制十分复杂,目前还未找出和小胶质细胞活化确切相关的因子或激活通路;(3)小胶质细胞是具有双重作用的细胞,如何使其“扬长避短”作为多种眼科疾病治疗靶点成为今后研究的重要方向之一;(4)祖国医学有着丰富的药物资源,但目前中医药对小胶质细胞影响的研究还较少,有巨大潜力待挖掘。随着科学技术手段和研究方法的不断进步,相信小胶质细胞的清晰面貌终将展现在人们面前,为目前棘手眼科疾病的治疗带来新的希望。

参考文献:

- [1] 周媛,曹霞.视网膜神经胶质细胞及其分泌的细胞因子与视网膜病变[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28(9):996-998.
- [2] Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines [J]. *Glia*, 2002, 40(2): 140-155.
- [3] Santiago AR, Baptista FI, Santos PF, et al. Role of microglia adenosine A2A receptors in retinal and brain neurodegenerative diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014(2):465-694.
- [4] 严肖啸,赵平.视网膜小胶质细胞与青光眼[J].国际眼科杂志,2009,9(10):1926-1929.
- [5] Grigsby J G, Cardona S M, Pouw C E, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2014, 2014:705 783-705 783.
- [6] Socodato R, Portugal CC, Domith Let al. c-Src function is necessary and sufficient for triggering microglial cell activation [J]. *Glia*, 2014,63(3): 497-511.
- [7] Sierra A, Navascués J, Cuadros M A, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in microglia of the developing quail Retina [J]. *Plos One*, 2014, 9(8):e106 048-e106 048.
- [8] Dheen ST, Kaur C, Ling EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2007,14(11): 1894 197.

- [9] Smith JA, Das A, Ray SK, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1):10–20.
- [10] Noailles A, Fernández-Sánchez L, Lax P, et al. Microglia activation in a model of retinal degeneration and TUD-CA neuroprotective effects[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:186.
- [11] Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: Just by stander or target for therapy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2014, doi: 10.1016/j.preteyeres.
- [12] Rivera JC, Sitaras N, Noueihed B, et al. Microglia and interleukin-1 β in ischemic retinopathy elicit microvascular degeneration through neuronal semaphorin-3A [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8):1 881–1 891.
- [13] Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2000, 41(7):1 971–1 980.
- [14] Ahsan H. Diabetic retinopathy—biomolecules and multiple pathophysiology [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1):51–54.
- [15] 王爱玲, 吴玲玲. 视网膜小胶质细胞与眼科疾病[J]. *国外医学眼科学分册*, 2004, 28(6): 418–421.
- [16] Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A [J]. *Blood*, 2011, 117:6 024–6 035.
- [17] Sivakumar V, Foulds WS, Luu CD, Ling EA, Kaur C. Retinal ganglion cell death is induced by microglia derived pro-inflammatory cytokines in the hypoxic neonatal retina [J]. *J Pathol*, 2011, 224:245–260.
- [18] Grigsby JC, Cardona SM, Pouw CE, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2014, 2014:705 783–705 783.
- [19] 廖宇洁. 活化的小胶质细胞对血视网膜屏障的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2010:38–39.
- [20] Chang KC, Ponder J, Labarbera DV, et al. Aldose reductase inhibition prevents endotoxin-induced inflammatory responses in retinal microglia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(5):2 853–2 861.
- [21] 孟毅飞. 小胶质细胞及其分泌物在急性高眼压大鼠视网膜组织中的表达[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010:2–3.
- [22] 黄晓瑛. 米诺环素对大鼠视神经损伤视网膜神经节细胞和小胶质细胞表达的影响[D]. 河北: 河北医科大学, 2013:28–29.
- [23] Lin S, Liang Y, Zhang J, et al. Microglial TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β (TRIF) deficiency promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration via nuclear factor- κ B[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:39.
- [24] Wang K, Peng B, Lin B. Fractalkine receptor regulates microglial neurotoxicity in an experimental mouse glaucoma model [J]. *Glia*, 2014, 62(12):1 943–1 954.
- [25] Hou YC, Liou KT, Chern CM, et al. Preventive effect of silymarin in cerebral ischemia-reperfusion-induced brain injury in rats possibly through impairing NF- κ B and STAT-1 activation[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(12):963–973.
- [26] Lisak RP, Nedelkoska L, Benjamins JA. Effects of dexamethorphan on glial cell function: proliferation, maturation, and protection from cytotoxic molecules [J]. *Glia*, 2014, 62 (5):751–762.
- [27] He GL, Liu Y, Li M. The amelioration of phagocytic ability in microglial cells by curcumin through the inhibition of EMF-induced pro-inflammatory responses [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:49.
- [28] Shen D, Cao X, Zhao L, Tuo J. Naloxone ameliorates retinal lesions in Ccl2/Cx3cr1 double-deficient mice via modulation of microglia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):2 897–2 904.
- [29] Ishihara Y, Itoh K, Ishida A, Yamazaki T. Selective estrogen-receptor modulators suppress microglial activation and neuronal cell death via an estrogen receptor-dependent pathway [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145:85–93.
- [30] 艾明, 孙明, 李岱. 视网膜色素变性的治疗进展[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(7): 1 324–1 326.
- [31] 邢玥, 李霄. 视网膜色素变性的中医药文献研究[J]. *生物技术世界*, 2012, (2):88–89.
- [32] Karlstetter M, Ebert S, Langmann T. Microglia in the healthy and degenerating retina: insights from novel mouse models[J]. *Immunobiology*, 2010, 215(9–10):685–691.
- [33] Zeng HY, Zhu XA, Zhang C, Yang LP, Wu LM, Tso MO. Identification of sequential events and factors associated with microglial activation, migration, and cytotoxicity in retinal degeneration in rd mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(8):2 992–2 999.
- [34] 肖明春. MFG-E8与视网膜色素变性过程中小胶质细胞吞噬行为的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2011:11–12.
- [35] Peng B, Xiao J, Wang K, et al. Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24):8 139–8 150.
- [36] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学(第三版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:446.
- [37] 李文娟, 彭清华. 年龄相关性黄斑变性的病因学研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2011, 11(9):1 558–1 560.
- [38] 穆珺, 晏峻峰, 彭清华. 基于中医目诊的虹膜图像特征表示方法研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(11):65–69.
- [39] Liu RT, Gao J, Cao S, Sandhu N, et al. Inflammatory mediators induced by amyloid- β in the retina and RPE in vivo: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2 225–2 237.
- [40] 袁媛. 年龄相关性黄斑变性与生活危险因素的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(12):2 259–2 261.
- [41] 赵晓娟, 李万明. 小胶质细胞在老年黄斑变性形成过程中的作用[J]. *中国现代医药杂志*, 2013, 15(11):5–7.