

# 细胞焦亡在青光眼发病机制和治疗中的研究进展

薛瑞龙

内蒙古阿拉善左旗乌兰泰医院 内蒙古 阿拉善盟 750333

**摘要:** 细胞凋亡、坏死、自噬是与眼疾病相关的研究细胞的典型死亡模式。细胞焦亡是近年来死亡细胞的一种新方式。据报道,这是许多系统性疾病的根源,为预防和治疗这些疾病带来了希望。到目前为止,对眼睛疾病的功能如AMD、白内障等。但近年来,眼科疾病的研究取得了进展,为这些疾病的发病机制和治疗开辟了新的机会,为治疗这些疾病带来了希望。

**关键词:** 青光眼; 干细胞; 视网膜神经节细胞; 视神经保护

青光眼症状是视神经和视觉障碍的萎缩导致视觉损伤、视力障碍甚至失明。增加心理压力和视神经缺乏血液供应是一个重要的风险因素。因此眼压管理和视神经系统是治疗绿眼的重要临床问题。目前,主要是通过药物或手术减轻眼压,保护视神经,但并不能从根本上防止视神经受到损伤。

## 1 青光眼的特征及目前的临床治疗现状

青光眼的主要特点是视神经萎缩、视野缺损和视力下降。主要是眼睛压力增大。此外,糖尿病、高血压和动脉硬化等所有可能造成视力损害的因素都可能是青色眼的重要危险因素。所以青光眼基本上是神经系统疾病。青光眼分为原发性、继发性及先天性。各种青光眼有类似的基本疾病机制,防止房水外流受阻或增加眼睛压力,造成神经损伤。总之,青光眼是一种神经变性疾病,伴随着大多数患者眼睛压力的增加。因此,处理青光眼的基本原则是降低眼睛压力,保护视神经。程序如下:

1.1 低眼压:可通过药物、手术、激光等手段控制,避免进一步的视觉神经损伤。

1.2 保护视觉神经:这包括两个方面:保护正常的视觉神经;第二,促进受损视觉神经的恢复或再生。第一个包括补充神经元因子、自由基清除、治疗药物等。后者主要是干细胞治疗。

## 2 细胞焦亡在眼部相关疾病中的研究

### 2.1 AMD在细胞焦亡的研究

AMD是一种进行性疾病,其特点是视网膜上皮退化(RPE)和黄斑光受体萎缩。AMD是50岁以下男子常见的眼疾,逐渐成为世界上最大的健康问题。晚期AMD有两种不同类型:新型脉冲膜血管(CNV,湿性)和地图样萎缩(GA,干性)。目前,可以通过抗血管内生长因子(VEGF)临床治疗CNV。

但是,没有有效的治疗来缓解GA血液半胱氨酸含量随年龄增长而增加。AMD致病性的新假设:高同型半胱

氨酸血症损伤引发损伤启动视网膜组织炎症反应,引发AMD疾病过程。由此引起的炎症导致携带胞焦亡启动,随后免疫因子和视网膜受体增加,导致非特异性及特异性免疫反应,白细胞渗透和局部组织遭到破坏,以及慢性炎症发生变化,包括形成新的晚期血管化,研究炎症分子和细胞焦亡的核心事件有助于阻止甚至防止前AMD疾病的进展。这一假设需要进一步研究。白内障是老年人失明的主要原因,视力受损者几乎占一半。该已成为治疗白色障碍的有效工具,但存在并发症的风险。了解白内障的机理可以防止白内障的发展,减轻其负担。晶状体上皮细胞死亡是自然白内障发生和发育的细胞基础。

结果表明,晶状体前囊膜白内障患者的caspase-1和IL-1蛋白明显高于正常控制组。当添加caspase-1抑制剂到H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的晶状体细胞时,与H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的晶状体细胞相比,细胞焦亡率显著降低,caspase-1和IL-1 $\beta$  mRNA及蛋白质表达也显著降低。细胞焦亡与晶体上皮细胞的氧化有关,与非先天性白内障的出现和发展有关<sup>[1]</sup>。

### 2.2 角膜炎中细胞焦亡的研究

溃疡是角膜炎的主要原因,可能导致视力障碍和失明。以髓细胞触发器受体2(trigger ingretorex-press donomeres las, TREM2表示的受体是一种新的细胞表面受体,用作传染病的免疫调制器。研究了TREM2在铜绿假单胞菌角膜炎中的作用及其调控机制,发现角膜炎TREM2鼠的热比野生鼠严重。由于TREM2缺乏导致caspase-1增加和随后IL-1 $\beta$ 释放细胞焦亡的激活所致。该研究表明,通过抑制caspase-1依赖性细胞的焦亡,TREM2促进了宿主对铜绿假单胞菌的抗药性,为TREM2的抗菌免疫提供了新的思路,并为角膜炎铜绿假单胞菌的治疗提供了新的方向<sup>[2]</sup>。

### 2.3 闭合性爆炸眼损伤中细胞焦亡的研究

眼外伤是世界上造成失明的第四个原因。研究了小鼠闭合性眼爆炸造成伤害的机制。该研究表明,压力过

大的大气冲击波可能导致各级视网膜的分子和细胞变化,导致局部非箭头细胞死亡和视力损害。爆炸发生后第三天,Caspase1阳性细胞位于视网膜核心层,主要位于中央边缘视网膜。在第二十八天,80%的视网膜含有caspase-1阳性细胞,这些细胞通过了INL内核层。Caspase-1通过无轴突细胞之间的缝隙连接传递给相邻细胞。虽然闭合性眼爆炸伤造成的细胞焦亡参与延迟性视力损伤有关,但需要进一步探讨具体的焦亡途径办法。

#### 2.4 三苯氧胺的视网膜毒性细胞焦亡影响的研究

tamoxifen三苯氧胺是甾体类雌激素拮抗剂受体。它广泛用于低剂量治疗,作为某些形式乳腺癌的辅助治疗。它会导致角膜毒性、白内障、视网膜损伤和视神经损伤。据报告,在接受治疗的病人中,眼睛毒性副作用的发生率在6.3%至12.0%之间。最具毒性的负面反应是黄斑病。

#### 2.5 细胞焦亡小胶质细胞RGC死亡作用机制的研究

视网膜的小胶质细胞主要位于神经纤维层、神经细胞层和丛状层,活化后,它们就从多分枝细胞无活性状态转变为阿米巴样,具有巨噬细胞般的功能,对视网膜退行性和炎症性疾病的发生和发展起着重要作用<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明,小胶质细胞参与RGC至青光眼的死亡,但小胶质细胞RGC死亡时焦炭死亡的机制尚不清楚。该研究通过结合高眼压动物模型和慢性青光眼,发现视网膜中小胶质细胞的活化和再分配、RGC区附近小胶质细胞的增殖以及RGC区死亡前小胶质细胞的采集和激活,表明小胶质细胞的活化与RGC区死亡有关系。此外,通过慢性高眼压大鼠模型,发现小胶质细胞在高眼压刺激后活化,IL-1 $\beta$ 表达增加,RGC量减少,也表明炎症反应在青光眼中起着重要作用。由于细胞焦亡是与炎症反应有关的细胞死亡途径,小胶质细胞引起的细胞焦亡在CBR死亡中起着重要作用。采用青光眼小鼠模型,视网膜小胶质细胞NLRP3增加,caspase-1和IL-1 $\beta$ 因NLRP3-ASC活化而增加炎性体,伴随丢失RGC;采用急性青光眼大鼠模型,发现抑制NLRP3,上调减少ASC、caspase-1、IL-1 $\beta$ 和IL-18,视网膜胶质细胞减少,RGC生存率显著提高。NLRP3、caspase-1与炎症反应相关的焦亡方法可在小胶质细胞RGC死亡方面发挥重要作用,但具体作用机制尚不清楚<sup>[4]</sup>。

#### 2.6 RGC死亡时细胞焦亡作用机制的研究

RGC性死亡是青光眼的特征表现。近年来,人们对研究细胞焦亡对RGC死亡机制越来越重视,但具体作用机制尚不清楚。从青光眼供体处对人视网膜蛋白样品进行蛋白质分析,发现青光眼患者视网膜蛋白样品中NLRP3炎性体和caspase-1与非青光眼视网膜蛋白样品相

比有所增加。此外,急性青光眼的建模研究表明存在大量NLRP3、AUC、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 蛋白,表明细胞焦点死亡与RGC丢失之间存在联系。采用慢性青光眼的小鼠模型,结果表明,视网膜炎性反应细胞因子NLRP3、caspase-1和炎性反应细胞因子IL-1 $\beta$ 均得到明显上调,炎症体NLRP3-AUC激活,而ASC、caspase-1和IL-1 $\beta$ 均在NLRP3敲除小鼠过程中降低上调,轴突及RGC丢失明显延迟。敲除小鼠NLRP3RGC的平均寿命比对照组长约一周,表明消除NLRP3基因可以显著降低RGC的神经反应和延迟丢失。对高眼压小鼠进行建模研究,发现RGC在12~24小时后的显著形态变化,与Caspase-1和GSDMD在时空的激活直接相关。更重要的是,该研究发现了与焦炭致细胞死亡的特征相匹配的变化,即细胞焦亡诱导和丢失与表面特定GSD免疫标记物相匹配,这也表明RGC的NLRP1/NLRP3炎症体的激活以及经典caspase-1、GSDMD焦亡途径的参与RGC-青光眼。研究通过急性青光眼小鼠模型显示RGC死亡信号通路:分子损伤模型通过Toll样4受体激活Caspase-8(一种PRR),其中一种途径是独立caspase-1信号通路激活NLRP1/NLRP3,另一种途径是非独立caspase-1通路。并最终将前体IL-1 $\beta$ 转化为IL-1 $\beta$ 。上述结果表明,除了参与RGC青光眼焦亡的经典焦炭死亡途径外,非经典途径也参与细胞焦亡,但尚不清楚这两种通路之间是否存在互动关系,是否有必要进一步研究青光眼动物模型和青光眼的人群研究。

细胞焦亡为许多不明原因的眼睛疾病提供了新的思路。目前,对AMD致病性的研究越来越多,现已确定,细胞焦亡与视锥、RPE和多因素视网膜干细胞的死亡率有关,但并非唯一的因素<sup>[5]</sup>。了解AMD处理带来希望的常见上游调控因子。白内障中细胞焦亡也在起作用,先天性白内障因上游的基因抑制剂可能会减缓其的发展,但需要进一步研究与其他途径的相互作用和共同调节基因的存在。

#### 参考文献:

- [1]王阳炳.中国人闭角型青光眼房角关闭机制的研究.中华眼科杂志,2020,36:46-51.
- [2]王儒祥.高褶虹膜综合征所致急性闭角型青光眼的UBM特征及其临床治疗.中国实用眼科杂志,2019,8:846-847.
- [3]郑宁忠.原发性闭角型青光眼白内障术后房角形态的改变.眼科,2020,9:131-135.
- [4]曾杏光.AS-OCT测量正常人眼前段结构的初步研究.中国实用眼科杂志,2019,26:221-225.
- [5]刘杏明.晶状体随年龄增长对眼前段轴向空间结构的影响.中山大学学报(医学科学版),2019,28:230-233.