



青光眼视神经损伤与修复

戎慧丰, 葛坚*

中山大学中山眼科中心, 眼科学国家重点实验室, 广东省眼科及视觉科学重点实验室, 广州 510060

* 联系人, E-mail: gejian@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-11; 接受日期: 2022-05-06; 网络版发表日期: 2022-06-14

摘要 青光眼是全球第二大致盲眼病, 以视神经损害和视野缺损为主要特征, 而控制眼压是目前已证实治疗青光眼最有效的方法之一。在临床上, 一些患者眼压虽已得到合理控制, 视神经损害仍继续进展, 导致视功能难以恢复, 因此研究其致病机制对早期诊断和治疗显得尤为重要。近年来, 生物医学研究技术的发展日新月异, 越来越多的青光眼视神经损伤的机制被揭示出来, 但针对其机制的视神经保护方法, 能被临床验证且确有疗效的研究鲜有报道。目前基因组学、生物信息学、干细胞研究及生物医学分子技术等发展如火如荼, 临床眼科医生及科研工作者应与时俱进, 抓住机遇, 共同努力推进青光眼视神经保护的精准治疗, 降低青光眼的致盲率, 提高青光眼患者的生活质量。

关键词 青光眼, 视神经损伤, 视神经保护

青光眼是一组病理性高眼压(intraocular pressure, IOP)引起的视神经损伤而导致的不可逆致盲眼病。统计数据表明, 预计到2020年, 全球原发性青光眼患者将达8000万, 中国将达2200万^[1]; 到2040年, 全球青光眼患者高达1.18亿^[2], 形势异常严峻。青光眼患者常需终生用药与复查, 给个人、家庭和社会带来巨大负担, 即便如此, 其视功能依然难以完全恢复, 甚至继续进展, 故如何在合理控制眼压之后, 进一步延缓视神经的退行性变是临床眼科医生未来的治疗重点与难点, 维持和改善青光眼患者的视功能和生活质量已成为目前亟需解决的临床问题。

1 青光眼视神经损伤的机制

研究表明, 视网膜神经节细胞(retinal ganglion

cells, RGCs)的凋亡及轴突丢失是青光眼视神经损伤的根本原因。而在临床上, 早期甚至极早期的RGCs凋亡难以察觉, 直到出现视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度变薄及视神经病变才能被仪器检测出来, 而此时治疗为时已晚。故明确视神经损伤的机制进而及早对症施治极为关键。目前青光眼视神经损伤的机制有以下几方面。

1.1 机械压力学说

机械压力学说强调病理性眼压升高是造成RGCs和视神经损伤的重要因素^[3]。升高的IOP直接压迫筛板区导致视神经机械性损伤, 阻断RGCs胞体与大脑之间的双向轴浆流运输, 剥夺神经营养因子(neurotrophic factor, NF)的摄取, 中断视乳头的血流灌注, 最终启动细胞凋亡途径, 造成RGCs损伤^[4]。同时, 长期的眼压波

引用格式: 戎慧丰, 葛坚. 青光眼视神经损伤与修复. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1006–1014

Rong H F, Ge J. Optic nerve damage and neuroprotection of glaucoma (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1006–1014, doi: [10.1360/SSV-2021-0084](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0084)

动会引发筛板结构的慢性重塑, 从而直接影响视神经的功能^[5]. 另外, 颅内压和跨筛板压力差与青光眼的关系常被提及. 研究表明, 原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)尤其是正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)的颅内压与正常人相比明显降低^[6,7], 过低的颅内压会使跨筛板压力差升高, 相对较高的IOP持续对视神经造成损伤, 引发视野改变^[8].

1.2 血管缺血学说

血管缺血学说强调青光眼患者的视网膜视神经血管调节功能障碍^[9], 造成视神经和筛板处的血流灌注不良及缺血缺氧, 从而引起RNFL厚度变薄^[10], 以及氧化应激导致的RGCs功能损害和代谢异常^[11,12]. 同时, 青光眼患者的血黏度及血细胞比容等血流变指标高于正常人, 提示其眼部微循环较差, 加重了眼部缺血状态^[13].

1.3 自身免疫学说

有研究认为, 免疫系统参与青光眼的发病和发展^[14]. 青光眼患者T细胞浸润^[15]、自身抗原及抗体的产生^[16~18]、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)异常^[19]以及补体通路的级联反应^[20]等均可激活胶质细胞释放促炎因子白介素1(interleukin 1, IL-1)、IL-6及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF α)等, 引发炎症反应, 产生细胞毒性, 导致RGCs胞体、突触和轴突的变性^[21]及细胞凋亡^[21].

1.4 NO的视神经毒性

一氧化氮(nitric oxide, NO)由NO合酶(nitric oxide synthase, NOS)氧化生成, 被认为参与多种神经变性疾病的发展. 有研究称, 诱导型一氧化氮合酶(induced NOS, iNOS)与POAG的发病有关, 它可以被多种物质诱导产生NO, 过量的NO对细胞产生毒性, 造成RGCs凋亡^[22].

1.5 谷氨酸的神经兴奋性毒性

在青光眼发病过程中, 高血压及NF剥夺、缺血缺氧和胶质细胞的活化造成大量谷氨酸蓄积, 激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体, 细胞外钙离子内流, 引发细胞毒性反应, 导致

RGCs凋亡^[23].

1.6 基因突变、遗传与青光眼

大量研究表明, 基因突变和遗传因素可能在青光眼的发病机制中发挥重要作用^[24]. POAG患者的一级亲属患病概率远高于常人. 利用基于家族的遗传连锁分析, 研究人员到目前为止已经发现了20多个与POAG相关的基因位点, 基因座按照发现的顺序命名为: GLC1A~Q和GLC3A^[25,26]. 之后研究人员使用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)在与POAG相关的66个基因座中发现了76个基因. 报道最多的致病基因有MYOC(myocilin)^[27,28]、OPTN(optineurin)^[29]、WDR36(WD repeat domain 36)^[30]及CYP1B1(cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1)^[31]等. 研究发现, 这些基因突变与青光眼的发生关系密切. 如MYOC的Pro370Leu蛋白突变^[32]被认为导致编码蛋白错误折叠, 无法正常排出胞外, 细胞内过量堆积从而引发小梁网细胞的内质网应激和线粒体膜电位下降, 启动细胞凋亡; 而OPTN的E50K突变^[33]则可导致RGCs中氧化应激介导的细胞凋亡, 并通过干扰小泡介导的转运影响房水的产生、组成和流出, 同时影响细胞自噬并促进POAG的进程.

1.7 其他相关机制

有研究指出^[34], 青光眼患者的整个视觉通路, 如外侧膝状体、视放射、大脑枕叶视皮质等均有病理改变, 故认为青光眼属于一种中枢神经系统疾病. 近年来, 生物科学技术和大数据时代的到来为青光眼的发病机制提供更多基础探索的可能性. 陆续有研究发现, 青光眼患者会出现线粒体功能下降和氧自由基增多^[35]、基因组学^[36]、转录组学^[37]、蛋白组学^[38]及代谢组学^[39]等方面的改变. Buisset等人^[40]指出, POAG患者的房水中代谢组学检测结果表明涉及渗透保护(牛磺酸和肌酐)、神经保护(精胺、牛磺酸和肉碱)、氨基酸代谢(7个氨基酸和三个酰基肉碱)、房水排出的细胞膜重塑(羟脯氨酸和磷脂)的代谢物含量发生改变, 揭示了它们在青光眼发病机制中发挥的作用.

2 青光眼视神经保护的治疗方法

青光眼视神经保护主要涉及两方面: (i) 维持并

增强尚未完全死亡的RGCs的功能; (ii) 视神经再生. 因其视神经损伤由病理性高眼压引起, 故控制眼压是目前最方便、最有效的治疗方法. 针对以上提出的各种致病机制, 已有相应的治疗策略, 如眼压调控、视觉假体、基因治疗、复合干细胞组织工程类器官替代治疗、视神经保护药物、免疫调节以及一些食物运动的替代疗法等.

2.1 眼压调控

眼压是迄今为止唯一可控且可定量测量的独立危险因素, 故眼压调控是青光眼治疗的关键. 通常通过药物、激光和手术来控制眼压. 然而, 眼压的影响因素众多, 导致人们对结果的解读偏倚, 故强调遵循循证医学的“精准个体化治疗”概念, 提出制定“目标眼压”, 根据患者的不同年龄、疾病严重程度、期望寿命、生活方式与生活质量等差异制定适合其本人的眼压控制范围. 从个体方面讲, 应从其基因水平、蛋白水平甚至表观遗传学水平, 深入研究其视神经损伤的机制, 对症下药; 而在人群中, 则需完善多中心、大样本的临床随机对照实验, 探索能有效控制眼压的手段和药物^[41,42].

2.2 人工视觉假体

利用新型材料和计算机芯片技术的结合, 构建人工视觉假体. 如美国的Optobionics公司研制的太阳能微芯片、SecondSight公司的ArgusII仿生眼和德国的Retina Implant AG公司研制的Alpha IMS视网膜下微芯片, 此类技术已被用于某些失明患者, 可恢复部分光觉和形觉. 最近, 美国明尼苏达大学的研究团队^[43]首次在半球面上由3D打印制造出光感受器阵列. 意大利的一项研究在有机半导体材料的基础上将悬浮着光活性聚合物纳米颗粒的液态人造视网膜模型植入大鼠视网膜下腔, 达到了激活视网膜神经元的效果, 从而提高了大鼠的部分视力, 其在人体的使用效果, 尚待研究^[44].

2.3 基因治疗

目前基因治疗的靶点主要针对RGCs和小梁网细胞, 如抗RGC凋亡(过表达*Bcl-XL*基因)、病毒或其他载体介导的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)等基因以及抗蛋白质错误折叠

(HSP-70)等基因及分子伴侣的表达; 靶向小梁网细胞的如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、睫状上皮细胞(MMP、水通道蛋白-1)^[45], 以及涉及的通路中的分子, 如最新的降眼压药物rhopressa及rocklatan为RhoA抑制剂; 另外, 还有通过CRISPR-Cas9基因编辑、RNA干扰、过表达或敲低等方法从DNA、mRNA和蛋白水平扭转致病基因突变等^[46]. 最近, 有研究者^[47]结合视觉神经生物医学与创新纳米技术, 向小鼠的视网膜下腔注射含有感光蛋白的纳米颗粒, 使其不仅获得感知红外线的的能力, 还可以分辨复杂的红外图像. 哈佛医学院的研究者^[48]将著名的“山中因子”中的Oct4, Sox2, Klf4(OSK)通过腺相关病毒导入小鼠眼内, 使其RGCs恢复年轻的表现遗传信息, 从而使视神经能在损伤后再生, 并逆转青光眼和衰老造成的视力下降. 以上研究均处于起始阶段, 未在人体内进行验证及长期观察, 故治疗效果尚不明确, 有待进一步的探索.

2.4 复合干细胞组织工程类器官替代治疗

传统的干细胞替代治疗主要通过向视网膜下腔或玻璃体腔注射干细胞悬液的非靶向方式实现. 此方法存在较大的缺陷, 如定向分化效率低、细胞数量少、定向连接差及靶向整合能力差等导致视功能难以恢复的问题, 远远不能满足目前青光眼患者对视功能重建的急切需求.

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是一类通过重编程将各种体细胞重新转变成具备自我更新能力及多能性的干细胞^[49], 经过一系列化学诱导, 可定向分化成不同的类器官, 从而模拟生物体生长发育的过程. 类器官的构建避免了不同种族来源的异质性, 还可通过人工操作降低混杂因素干扰, 甚至可通过基因编辑技术敲除致病基因, 进行器官移植, 弥补细胞及器官来源不足的缺陷, 故在再生医学领域有非常光明的应用前景, 被*The Scientist*杂志评为2013年最大的科学进步项目之一. 现多将类器官整合于支架材料上, 然后移植入眼内, 可达到靶向治疗病变部位的目的. 因此, 复合干细胞组织工程类器官的靶向输送是未来发展的方向.

已有研究^[50]将干细胞来源的三维视网膜类器官与组织工程材料进行整合形成视网膜膜片, 并移植入恒河猴高眼压模型眼内, 移植入的视网膜膜片生物相

容性高, 并与受体有机整合, 可分化为RGCs, 其轴突向视乳头处延伸, 为今后的干细胞替代治疗带来了曙光. 还有研究者通过优化复合干细胞组织工程类器官的培养体系来促进移植后类器官的成熟和分化, 同时提高类器官及其分化的RGCs的成活率, 例如, 控制iPSCs接种于支架上的起始数量使接种后可产生大量达到使用标准的类器官组织^[51], 以及添加生长因子^[52]、视黄酸和三碘甲状腺素^[53]等营养物质来促进类器官的成熟和分化, 还有将iPSCs与Müller细胞共培养, 利用后者产生的营养因子来促进视网膜类器官分化的RGCs存活、神经形成以及神经元成熟^[54]. 另外, 日益改进的支架材料也为移植后的类器官成熟及分化提供了良好的生长平台和载体. Chen等人^[55]报道仿生聚谷氨酸苄酯支架可更好地促进视网膜类器官分化的RGCs轴突长出. Yang等人^[56]发现, 碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)和聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)组成的新型视网膜片组织具有优异的导电性、生物相容性和生物降解性, 且能很好地促进视网膜类器官分化为RGCs及其突触生长, 以上研究都为复合干细胞组织工程类器官的替代治疗带来了巨大的希望.

2.5 视神经保护的药物

针对视神经损伤的不同机制, 临床上有不同种类的药物, 如鼠神经生长因子(苏肽生)、针对兴奋性毒性损伤的美金刚、减轻线粒体功能障碍的硫酸锌、改善微循环的川芎嗪、抗氧化应激药银杏叶提取物等, 但临床效果不一, 且特异性不高, 尚待更多的临床证据验证.

2.6 免疫调节及其他治疗

免疫调节治疗, 如自身反应性T细胞疫苗、调控核因子- κ B等促进RGCs的存活, 但效果不明确. 此外, 还有通过食物中的抗氧化物质, 如花青素和白藜芦醇等减少氧自由基来延缓细胞凋亡, 以及通过运动和心里治疗缓解青光眼患者的病情, 但大多为辅助治疗.

3 存在的问题

青光眼致病机制的研究确实取得了很大进展, 相比之下, 视神经保护治疗的研究稍逊一筹, 主要存在

以下问题.

3.1 动物研究

大多数动物实验仍处于初级阶段, 未在人体进行大规模验证, 故是否能应用于人体有待进一步探索. 更为重要的是, 目前尚无可完全模拟疾病自然发生和发展过程的动物模型, 得出的结果并不能真正反映青光眼患病的实际情况, 且动物与人体有多方面的生物学差异, 在动物体内验证的结果并不能保证在人体内同样奏效.

3.2 视网膜类器官

视网膜类器官虽较传统治疗方法有明显优势, 但也存在一些亟待解决的问题.

(1) 诱导分化的效率和分化系统的适用性. 干细胞诱导分化为类器官的成功率并非100%, 其效率的高低决定其能否满足临床移植所需的细胞数量级, 而在其诱导分化过程中, 影响因素众多, 怎样优化诱导分化系统是未来应继续探索的方向之一. 同时, 不同基因来源的干细胞是否适用同一分化系统目前仍然存疑.

(2) 类器官的异质性. 类器官的发育除了与基因背景关系密切, 也受表观遗传学和分化环境等多种因素的影响. 不同的诱导分化系统, 类器官的成熟时间不一, 即使同一批次分化的类器官也会出现发育时间和程度的差异, 甚至分化后的同类型细胞也因表面细胞标记的不同而有差异, 以上问题在发育学研究和药物筛选过程中增加了对结果的干扰和不确定性, 限制了其作为临床替代治疗种子库的潜力, 且在移植后不能达到精准整合.

(3) 与胚胎视网膜发育的差异. 视网膜类器官虽然可以基本模拟胚胎视网膜的发育过程, 但其在遗传学、精细结构及视网膜细胞的存活与凋亡层面上讲, 与胚胎视网膜发育仍有一定的差距. 例如, 同一细胞类型的转录组表达谱与胚胎视网膜存在差异; 同一视网膜神经元的亚型构成与比例与体内存在差异; 视网膜类器官中, 神经节细胞无法长期存活; 当光感受器发育相对成熟时, 神经节细胞却已消亡殆尽等问题.

(4) 类器官与宿主的整合能力和功能性重建. 目前, 视网膜类器官已成功移植于啮齿类及灵长类动物眼内并存活, 但还未有报道称类器官可与宿主视网膜形成有效的突触连接并实现视觉功能的重建. 供体

细胞本身的分化程度、宿主视网膜的微环境、移植方式和部位的选择、局部的移植免疫反应均会影响其功能整合,且轴突的定向延伸以及整个视路的信号转导涉及众多通路和信号分子,要实现真正的视觉功能重建还有很多路要走。

(5) 移植支架材料。支架材料的生物特性决定了类器官进入受体后的命运。孔径的大小决定了类器官能否与其良好地整合;支架的物理特性,如硬度、强度及柔韧度决定了移植的可行性,同时影响成功率;生物相容性不佳及不当的降解时间会引发类器官移植入宿主体内后明显的免疫排斥反应,且无法与宿主有机整合导致移植失败。

(6) 移植方式。目前的类器官移植方式多分为两种:玻璃体腔植入和视网膜下腔植入。前者因玻璃体腔活动空间较大难以达到靶向贴合的效果,而采用钛钉等物理固定的方式亦会损伤视网膜结构,引发免疫炎症反应,降低移植的安全性;后者虽然移植空间局限,可最大程度贴合宿主,但类器官分化的RGCs轴突定向延伸的能力仍需进一步研究。因此,探索在更微创的前提下实现靶向定位与贴合,且配合副作用更小的免疫治疗药物也是未来需要继续研究的方向。

4 解决的途径

4.1 多组学研究

随着测序技术的更新迭代以及计算机数据处理技术的飞速发展,组学研究进入了前所未有的时期。单细胞测序技术为研究者提供了详细解构类器官内部不同时空及各细胞生物学特征的可能^[51,57]。近期,同一细胞/细胞类型多维度同时测序技术(如RNA测序联合染色质可及性测序等)亦被提上了研究日程,更可助力研究者了解分化发育过程中单个细胞/细胞类型从染色质开放到转录、翻译甚至表观遗传学修饰等一系列事件的发生发展及调控机制。随着组学研究的进一步发展,人们将得以实现更精准、更同质化的干细胞构建及分化调控。

4.2 标准化、精细化诱导分化系统

精准测算类器官分化的时间窗,提供能模拟宿主视网膜微环境的分化系统^[58],建立标准化、更稳定、更可控的诱导分化系统,以满足未来类器官在临床应

用的需求。

4.3 材料学与组织工程学的加入

引入新型材料,能更好地促进类器官分化细胞的存活与整合。例如,引入缓释材料,改变培养液某些成分的半衰期,实现诱导分化系统的标准化、稳定化。此外,纳米技术与组织工程技术的结合,为替代治疗中种子细胞提供更好的支架与附着的平台,同时也可通过释放特定的药物、微电流刺激、磁场等信号,引导种子细胞实现与宿主的整合及突触重连接。努力探索适合视网膜类器官分化细胞生长的孔径与延伸方向,具有较高的生物相容性和较低的免疫原性,以及待移植入类器官有机整合入受体后可逐渐降解且无残留的支架材料。

4.4 影像学及功能学检查技术的发展

对于类器官发育的解析,除了从分子水平进行分析外,结构及功能上更深入的分析亦是相当必要的。在神经生物学领域,单细胞测序技术联合单个细胞膜片钳数据的分析,实现了转录组特征与功能特征的匹配,使人们得以更精准地对神经元类型进行分群。因此,更高分辨率、更高效率的影像学及功能学检测手段可以辅助人们更深入地了解并调控诱导分化过程。同时,这些检测手段也将辅助人们更有效地追踪替代治疗研究中,移植物的存活、整合及功能重建情况。

4.5 类器官移植方式和部位的改进

深入研究类器官与宿主有机整合和轴突定向延伸的模式,选择最优的移植路径,同时探索更微创的移植方式,如可生物降解的黏合剂将类器官靶向固定于宿主视网膜以利于其存活与整合,从而避免视网膜的物理损伤。

5 总结

青光眼的发病机制研究取得了长足进展,但视神经治疗的研究远不如机制研究获得的成果多。科学技术的发展及大数据时代的来临虽然可以提供更多可能的途径,但在临床诊治工作中,还是要强调“早发现”“早诊断”“早干预”和“早治疗”的重要性,尽可能及时地挽救患者的视力。今后,通过制定确实可行的指

南及共识,开展循证医疗和精准医疗的研究,建立标准且精准可控的类器官诱导分化体系,同时利用高通量测序,如单细胞测序等技术,分析类器官分化的时空特征,以期实现精准的基因治疗,以及整合大数据信

息从基因水平、蛋白水平、细胞与个体水平和环境等方面综合考虑,将纵向研究与横向研究密切结合,积极探索上述难题的解决之路,相信未来青光眼视神经保护一定会有很好的疗效。

参考文献

- 1 Quigley H A, Broman A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 262–267
- 2 Tham Y C, Li X, Wong T Y, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014, 121: 2081–2090
- 3 Quigley H A. Open-angle glaucoma. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1097–1106
- 4 Pease M E, McKinnon S J, Quigley H A, et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 764–774
- 5 Roberts M D, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50: 681–690
- 6 Ren R, Jonas J B, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*, 2010, 117: 259–266
- 7 Berdahl J P, Allingham R R, Johnson D H. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2008, 115: 763–768
- 8 Ren R, Wang N, Zhang X, et al. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249: 1057–1063
- 9 Cherecheanu A P, Garhofer G, Schmidl D, et al. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13: 36–42
- 10 Liu L, Jia Y, Takusagawa H L, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133: 1045–1052
- 11 Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13: 43–49
- 12 Reiner A, Fitzgerald M E C, Del Mar N, et al. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retinal Eye Res*, 2018, 64: 96–130
- 13 Zhu H X. Observing and analysing the changes of ocular hemorheology, $A\beta$, β -Ep, Hcy and ocular hemodynamic indices in patients with glaucoma. (in Chinese). *Clin Med*, 2015, 35: 113–114 [朱海霞. 观察分析青光眼患者血流变、 $A\beta$ 、 β -Ep、Hcy及眼部血流动力学指标的变化情况. *临床医学*, 2015, 35: 113–114]
- 14 Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Bell K, Pfeiffer N, et al. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur J Pharmacol*, 2016, 787: 105–118
- 15 Wax M B, Tezel G, Edward P D. Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116: 993–1001
- 16 Tezel G, Edward P D, Wax M B. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 917–924
- 17 Romano C, Barrett D A, Li Z, et al. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36: 1968–1975
- 18 Joachim S C, Mondon C, Gramlich O W, et al. Apoptotic retinal ganglion cell death in an autoimmune glaucoma model is accompanied by antibody depositions. *J Mol Neurosci*, 2014, 52: 216–224
- 19 Tezel G, Seigel G M, Wax M B. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39: 2277–2287
- 20 Datta D, Leslie S N, Morozov Y M, et al. Classical complement cascade initiating C1q protein within neurons in the aged rhesus macaque dorsolateral prefrontal cortex. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 8
- 21 Liddelow S A, Guttenplan K A, Clarke L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541: 481–487

- 22 Motallebipour M, Rada-Iglesias A, Jansson M, et al. The promoter of inducible nitric oxide synthase implicated in glaucoma based on genetic analysis and nuclear factor binding. *Mol Vis*, 2005, 11: 950–957
- 23 Sucher N J, Lipton S A, Dreyer E B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*, 1997, 37: 3483–3493
- 24 Wiggs J L, Pasquale L R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: R21–R27
- 25 Wirtz M K, Samples J R, Kramer P L, et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet*, 1997, 60: 296–304
- 26 Trifan O C, Traboulsi E I, Stoilova D, et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *Am J Ophthalmol*, 1998, 126: 17–28
- 27 Stone E M, Fingert J H, Alward W L M, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*, 1997, 275: 668–670
- 28 Zhuo Y H, Wei Y T, Bai Y J, et al. Pro370Leu *MYOC* gene mutation in a large Chinese family with juvenile-onset open angle glaucoma: correlation between genotype and phenotype. *Mol Vis*, 2008, 14: 1533–1539
- 29 Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet*, 1998, 62: 641–652
- 30 Miyazawa A, Fuse N, Mengkegale M, et al. Association between primary open-angle glaucoma and *WDR36* DNA sequence variants in Japanese. *Mol Vis*, 2007, 13: 1912–1919
- 31 Bayat B, Yazdani S, Alavi A, et al. Contributions of *MYOC* and *CYP1B1* mutations to JOAG. *Mol Vis*, 2008, 14: 508–517
- 32 Wang L, Zhuo Y, Liu B, et al. Pro370Leu mutant myocilin disturbs the endoplasm reticulum stress response and mitochondrial membrane potential in human trabecular meshwork cells. *Mol Vis*, 2007, 13: 618–625
- 33 Sirohi K, Swarup G. Defects in autophagy caused by glaucoma-associated mutations in optineurin. *Exp Eye Res*, 2016, 144: 54–63
- 34 Kitsos G, Zikou A K, Bagli E, et al. Conventional MRI and magnetisation transfer imaging of the brain and optic pathway in primary open-angle glaucoma. *Br J Radiol*, 2009, 82: 896–900
- 35 He Y, Ge J, Tombran-Tink J. Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 4912–4922
- 36 Bailey J N C, Loomis S J, Kang J H, et al. Genome-wide association analysis identifies *TXNRD2*, *ATXN2* and *FOXC1* as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*, 2016, 48: 189–194
- 37 Ruibin W, Zheng X, Chen J, et al. Micro RNA-1298 opposes the effects of chronic oxidative stress on human trabecular meshwork cells via targeting on EIF4E3. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 349–357
- 38 Tezel G. A decade of proteomics studies of glaucomatous neurodegeneration. *Prot Clin Appl*, 2014, 8: 154–167
- 39 Williams P A, Harder J M, Foxworth N E, et al. Vitamin B₃ modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*, 2017, 355: 756–760
- 40 Buisset A, Gohier P, Leruez S, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor in glaucoma points to taurine and spermine deficiency: findings from the eye-D study. *J Proteome Res*, 2019, 18: 1307–1315
- 41 Glaucoma Group of Chinese Medical Association Ophthalmology Academy, Glaucoma Group of Chinese Medical Doctor Association Ophthalmology Academy. Guideline for Glaucoma in China (2020). (in Chinese). *Chin J Ophthalmol*, 2020, 56: 573–586 [中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年). 中华眼科杂志, 2020, 56: 573–586]
- 42 EGS Guidelines. 5th ed. European Glaucoma Society. Available from: URL: https://www.eugs.org/eng/egs_guidelines_download.asp
- 43 Park S H, Su R, Jeong J, et al. 3D printed polymer photodetectors. *Adv Mater*, 2018, 30: 1803980
- 44 Maya-Vetencourt J F, Manfredi G, Mete M, et al. Subretinally injected semiconducting polymer nanoparticles rescue vision in a rat model of retinal dystrophy. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 698–708
- 45 Wu J, Bell O H, Copland D A, et al. Gene therapy for glaucoma by ciliary body aquaporin 1 disruption using CRISPR-Cas9. *Mol Ther*, 2020, 28: 820–829

- 46 Jain A, Zode G, Kasetti R B, et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2017, 114: 11199–11204
- 47 Ma Y, Bao J, Zhang Y, et al. Mammalian near-infrared image vision through injectable and self-powered retinal nanoantennae. [Cell](#), 2019, 177: 243–255.e15
- 48 Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. [Nature](#), 2020, 588: 124–129
- 49 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. [Cell](#), 2006, 126: 663–676
- 50 Luo Z, Xian B, Li K, et al. Biodegradable scaffolds facilitate epiretinal transplantation of hiPSC-derived retinal neurons in nonhuman primates. [Acta Biomater](#), 2021, 134: 289–301
- 51 Cowan C S, Renner M, De Gennaro M, et al. Cell types of the human retina and its organoids at single-cell resolution. [Cell](#), 2020, 182: 1623–1640.e34
- 52 Mellough C B, Collin J, Khazim M, et al. IGF-1 signaling plays an important role in the formation of three-dimensional laminated neural retina and other ocular structures from human embryonic stem cells. [Stem Cells](#), 2015, 33: 2416–2430
- 53 Zerti D, Dorgau B, Felemban M, et al. Developing a simple method to enhance the generation of cone and rod photoreceptors in pluripotent stem cell-derived retinal organoids. [Stem Cells](#), 2020, 38: 45–51
- 54 Pereiro X, Miltner A M, La Torre A, et al. Effects of adult müller cells and their conditioned media on the survival of stem cell-derived retinal ganglion cells. [Cells](#), 2020, 9: 1759
- 55 Chen T C, She P Y, Chen D F, et al. Polybenzyl glutamate biocompatible scaffold promotes the efficiency of retinal differentiation toward retinal ganglion cell lineage from human-induced pluripotent stem cells. [Int J Mol Sci](#), 2019, 20: 178
- 56 Yang R, Yang S, Li K, et al. Carbon nanotube polymer scaffolds as a conductive alternative for the construction of retinal sheet tissue. [ACS Chem Neurosci](#), 2021, 12: 3167–3175
- 57 Sridhar A, Hoshino A, Finkbeiner C R, et al. Single-cell transcriptomic comparison of human fetal retina, hPSC-derived retinal organoids, and long-term retinal cultures. [Cell Rep](#), 2020, 30: 1644–1659.e4
- 58 Achberger K, Probst C, Haderspeck J, et al. Merging organoid and organ-on-a-chip technology to generate complex multi-layer tissue models in a human retina-on-a-chip platform. [eLife](#), 2019, 8: e46188

Optic nerve damage and neuroprotection of glaucoma

RONG HuiFeng & GE Jian

State Key Laboratory of Ophthalmology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. It is mainly characterized by optic nerve damage and visual field defects. Currently, controlling intraocular pressure is one of the most effective methods for treating glaucoma. However, the intraocular pressure of some patients has been reasonably controlled, while the optic nerve damage continues to progress, making it difficult to restore visual function. Therefore, studying its pathogenic mechanism is particularly important for early diagnosis and treatment. In recent years, with the rapid development of biomedical research technology, more and more mechanisms of optic nerve damage in glaucoma have been revealed, while few reports on the methods of neuroprotection can be clinically verified. At present, the rapid advances in genomics, bioinformatics, stem cell research, and biomedical molecular technology make clinical ophthalmologists and scientific researchers work together to improve the precise treatment of glaucoma neuroprotection. For patients, this will decrease the rate of blindness and improve their quality of life.

glaucoma, optic nerve injury, neuroprotection

doi: [10.1360/SSV-2021-0084](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0084)