

引文格式:党鸿,辛晓蓉. 青光眼视神经损伤机制的研究进展[J]. 眼科新进展,2016,36(7):680-683. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0181

【文献综述】

青光眼视神经损伤机制的研究进展[△]

党鸿 辛晓蓉

Research progress on optic nerve impairment mechanism in glaucoma

DANG Hong, XIN Xiao-Rong

【Key words】 glaucoma; intraocular pressure; optic nerve impairment; immune response; cellular factor; oxidative stress

【Abstract】 Glaucoma is one of the most leading cause of blindness diseases worldwide, which characterized by progressive loss of retinal ganglion cells and irreversible visual field impairment, finally leads to optic atrophy and loss of visual function. Currently, the pathogenesis of glaucoma has not been fully understood yet, there are many theories for the mechanism, which are involved in optic nerve damage, and related factors include the intraocular pressure and non-intraocular pressure factors, such as vascular disorders, the immunologic influence, distal axonal lesions, oxidative stress, cytokines alteration and autophagy. This article reviews the resent investigations on the mechanism involving in impairment of optic nerve of primary glaucoma, provides some clues for the future further study of the pathogenesis and treatment of glaucoma.

【中图分类号】 R775.9

【关键词】 青光眼;眼压;视神经损伤;免疫;细胞因子;氧化应激

【摘要】 青光眼是目前全球范围内致盲性最高的疾病之一,是以进行性视网膜神经节细胞丧失、不可逆的视野损害等病理性改变为特征,最终导致视神经萎缩及视功能丧失的疾病。目前青光眼的发病机制并不完全清楚,其中视神经损伤的机制有多种学说,包括眼压因素及非眼压因素,非眼压因素包括血管因素、免疫作用、远端轴突病变、氧化应激作用、细胞因子的变化及自噬等机制。本文综述了有关青光眼视神经损伤机制的研究进展,为进一步研究青光眼视神经病变提供依据。

青光眼是一组由多因素、多机制共同作用而引起的以视网膜神经节细胞凋亡、视野缺损、视盘凹陷等病理改变,以视神经萎缩及视功能丧失为最终病理结局的不可逆性致盲性疾病。对于视神经损伤的机制,近年来有较多新的研究成果,本综述从免疫学相关机制、远端轴突病变等方面总结了视神经损伤的机制,为今后研究青光眼的发病机制及治疗提供理论基础。

1 眼压因素和血管因素

眼压因素是长期强调的青光眼发病过程中最直接也是最重要的因素,在高压的作用下,视神经纤维和巩膜相互施压以致变形,导致视神经轴突萎缩,细胞降解;高压也会阻碍神经营养因子(neuro trophins, NTs)受体复合物的逆运输,使神经存活受到抑制并致 RGCs 的凋亡;另有研究提示高压可激活 Müller 细胞,经 Ca^{2+} 依赖的凋亡信号通路导致 RGCs 的凋亡^[3-5]。

以往研究证实,眼部血液循环在青光眼的病理过程中扮演着重要的角色^[6],诸多影响视神经血管灌注压的疾病可以加剧青光眼视神经的损害。眼灌注压是血液进入眼球的驱动力,是由眼内的动脉压减去眼压而得。在正常眼,由于血管具有一定的自

作者简介:党鸿,女,1990年10月出生,青海湟源人,在读硕士研究生。联系电话:13099749850; E-mail: 1023577564@qq.com; ORCID: 0000-0003-1593-4140

About DANG Hong: Female, born in October, 1990. Postgraduate student. Tel: 13099749850; E-mail: 1023577564 @ qq. com; ORCID: 0000-0003-1593-4140

收稿日期:2015-10-20

修回日期:2015-12-20

本文编辑:方红玲

△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81460086);留学人员科技活动择优资助项目(编号:2015-386);青海省自然科学基金项目(编号:2014-Z-911)

作者单位:810000 青海省西宁市,青海红十字医院眼科

通讯作者:辛晓蓉, E-mail: xrgc19@hotmail. com; ORCID: 0000-0002-1905-9809

Received date: Oct 20, 2015

Accepted date: Dec 20, 2015

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81460086); Ministry of Human resources and social security of PRC (No: 2015-386); Natural Science Foundation of Qinghai Province (No: 2014-ZJ911)

From the Department of Ophthalmology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Responsible author: XIN Xiao-Rong, E-mail: xrgc19 @ hotmail. com; ORCID: 0000-0002-1905-9809

轴浆流受阻,影响视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的营养供应,从而引起视神经纤维坏死、溶解、消失^[1]。高压可以激活与肿瘤坏死因子受体超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF)的成员 Fas 相关死亡域(Fas-associated death domain, FADD),启动凋亡信号转导,引起 RGCs 凋亡^[2]。有研究发现,高压还可以通过促进细胞色素 C(cytochrome C, CytC)释放入细胞质,与凋亡诱导因子-1(apoptosis activating factor-1, Apaf-1)结合生成蛋白多聚体,从而激活 caspase 凋亡机制使

身调节功能,以维持一个相对稳定的血流水平,故暂时的高眼压引起的灌注压的轻微下降对视盘的血流影响较小,但视盘的灌注压明显下降及微循环的自身调节功能紊乱则会通过形成缺血性环境而加剧视神经的损伤^[7]。

2 轴突相关机制

轴突变性也是青光眼视神经病变过程中重要的早期病理改变,最新研究认为轴突病变可能不是继发于 RGCs 凋亡的被动病变,而是青光眼病程中独立的重要病理改变^[8]。CRISH 等^[9]对 DBA/2J 小鼠的研究发现轴浆运输障碍首先出现在远端轴突终止的上丘,随后缓慢地向近端发展。因此,可以推断视神经远端轴突病变的发生早于 RGCs 胞体的凋亡,视觉通路的变性过程是逆行进行的。远端轴突病变的机制尚未研究明了,研究提示神经微丝蛋白(neurofilament proteins, NF)H 是轴突的标志蛋白,具有参与轴突的生长、维持轴突直径等作用,其表达异常必然会影响轴突运输功能^[10],张虹等^[11]通过给纯化培养的 SD 大鼠的 RGCs 施加不同大小的压力,发现随着压力的增大, RGCs 存活数目和轴突生长明显降低。

青光眼轴突病变发生的机制主要有钙失衡、线粒体功能紊乱、轴突内细胞骨架的结构异常与轴浆运输障碍等^[12]。轴突内钙超载可引起线粒体吸收钙含量增加,使线粒体通透性转换孔功能受损。轴浆运输障碍主要由于基因突变、氧化应激、转运系统的翻译后改变等因素造成。基因突变导致运输被阻断,氧化应激使线粒体受损,从而影响轴浆运输的速率,并使运输物滞留^[13]。

3 神经胶质细胞的免疫应答

免疫系统对青光眼视神经病变的影响体现在两个不同的方面,即对视神经发挥保护作用的保护性免疫与可通过多种机制诱导 RGCs 凋亡的不利作用。视盘和视网膜存在的胶质细胞有星形胶质细胞、小胶质细胞及视网膜特有的 Müller 细胞等,在视神经损伤过程中具有双刃剑的作用。在正常状态下,神经胶质细胞通过表达和分泌神经营养因子及受体维持着血管屏障,发挥稳定免疫赦免的作用;在高眼压等刺激下活化的神经胶质细胞又能通过各种病理机制增加局部损伤。越来越多的研究表明,小胶质细胞的异常增多在青光眼视神经损伤过程中发挥着重要的作用,正常生理状态下,小胶质细胞处于静止状态,在高眼压刺激下激活的小胶质细胞分泌有炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 可诱导 RGCs 的凋亡^[14],而抑制小胶质细胞的活性可以起到一定程度的保护神经的作用^[15]。在青光眼发病早期,活化的星形胶质细胞发挥保护神经元免受高眼压引起的损伤作用,而随着病程的

发展,活化的星形胶质细胞增殖并转移,从筛板转移至视神经纤维束内造成视盘的重塑,损伤视神经轴突^[16]。此外,活化的星形胶质细胞可分泌一些细胞毒性物质,如 TNF- α 和 NO, TNF- α 可通过降解轴突周围细胞外基质,形成一种不利于轴突存活的环境,还可诱导神经元表达 II 型主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex-class II molecule, MHC-II),可刺激 T 细胞活化增生和促进 TNF 的分泌,进一步促进 RGCs 的凋亡^[17-18]。青光眼时可产生色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF),可以阻止由缺血引起的 RGCs 的死亡^[19]。

4 氧化应激作用

氧化应激就是细胞内蓄积了过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),比如氧自由基(O^2-)、过氧化氢(H_2O_2)、氢自由基(OH)、氢过氧自由基(ROO)和单线态氧等,使外源性和内源性抗氧化物不足以清除 ROS,从而发生氧化损伤使组织受损的过程^[20-21]。氧化应激与许多眼部疾病的发生有密切联系,如视网膜病、黄斑病变、葡萄膜炎等,已有研究证实氧化产物与抗氧化剂的平衡紊乱在青光眼视神经损伤过程中也有重要的作用^[21]。FERREIRA 等^[22]报道,青光眼患者的房水和血浆的总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)下降,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPO)、蛋白羰基(protein carbonyl, PC)等含量均增加^[23-24]。另有研究发现线粒体功能的障碍可以启动 RGCs 的凋亡途径,随着年龄的增长,线粒体的功能逐渐老化受损,在青光眼患者中由于高眼压及缺血、缺氧等因素,许多电子转化为 ROS, RGCs 线粒体明显受损^[23],大量生成的 ROS 如超出了抗氧化系统的清除能力,即引起组织氧化应激反应,最终经过外源性途径和内源性途径的相互促进作用导致 RGCs 的凋亡。视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, OPA1)的丢失是重要的因素之一, OPA1 是表达于 RGCs 轴突及视网膜水平细胞中发挥融合线粒体内膜与调节嵴连接,其功能障碍会影响线粒体的功能。OPA1 的丢失通过破坏线粒体内膜结构引起 CytC 的释放,导致细胞凋亡途径被开启^[24-25]。另外,线粒体释放至细胞质的 CytC 和凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)与 caspase-9 结合,进而启动 caspase 的级联反应,完成细胞降解^[26]。

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)也称应激蛋白,是机体在缺血、缺氧、钙离子失衡、感染等刺激下,通过改变细胞的基因表达方式诱导产生的一种应激蛋白^[27]。根据其相对分子质量大小分成两个家族,包含 HPS90、HPS70、HPS60 的大家族和包括 HPS27 的小家族。HPS60 和 HPS90 持续表达于中枢

神经系统,而 HPS27 和 HPS70 则被激活的神经胶质细胞或缺血状态下的神经元诱导产生^[28]。在生理条件下,HSP 发挥分子伴侣功能,亦有细胞保护和抵抗损伤的作用,可启动内源性保护机制,能保护细胞并促进细胞对各种刺激所造成的损伤进行自身修复,在青光眼病理过程中 HSP 通过抑制 caspase-3 及凋亡激活基因 p53 和 bax 表达,也可减少氧自由基产生,从而减少 RGCs 的凋亡。但 HSP 的过度表达可刺激机体产生抗体,引发自身免疫性疾病,当小分子 HSP 抗体作用于视网膜时,具有细胞毒性作用,诱导神经细胞的凋亡^[29-30]。

5 自噬相关机制

自噬是一种通过溶酶体降解机制负责非选择性地降解细胞质内被损害的细胞器、蛋白质聚合物及细胞代谢物等,可分为三种形式:巨自噬、分子伴侣介导自噬和微自噬^[31]。研究表明,自噬在细胞器转化、癌细胞生物学、老化及神经退行性疾病中伴有重要的角色。近年来自噬在青光眼视神经损伤过程中的作用逐渐被重视,研究提示自噬在青光眼视神经纤维层的保护及视盘重塑上发挥重要作用,在高眼压状态下被诱导发生的自噬通过增加 LC3-II 的表达保护轴突^[32]。LI 等^[33]发现肿瘤细胞可通过自噬作用促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的分泌,从而导致肿瘤细胞的转移。而抑制了自噬作用,基质金属蛋白酶(matixmetalloproteinases, MMPs)的分泌即可减少。YAN 等^[34]研究也提示 MMPs 和 TNF- α 的生物表达的改变可能在青光眼视神经病变中发挥重塑视盘结构作用。其机制是否和肿瘤细胞中自噬作用导致癌细胞转移的原理一致还需深入研究。正常的自噬作用可通过多种途径对视神经起到保护作用,而紊乱后自噬则可能与青光眼视神经病变的发生有关。有研究提示,自噬相关蛋白(optic neuropathy inducing, OPTN)通过与囊泡运输相关 GTP 酶 RAB12 结合上调 LC-II 表达,导致自噬发生,从而导致神经细胞急性死亡^[32]。

6 细胞因子变化

细胞因子是一类由免疫活性细胞分泌合成的小分子多肽,主要参与细胞生长、分化、功能维持和调节免疫应答^[35]。有研究表明多种细胞因子与青光眼视神经损伤有关,由单核细胞产生的 TNF- α 可引起 RGCs 的凋亡,且随着 TNF- α 浓度的增加损伤更加显著^[17],并发现阻止内源性 TNF 的产生可保护视神经免受损害。表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一个巨大的跨膜糖蛋白,是 ErbB 受体家族的一个成员。一旦与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)组合可启动细胞核内的有关基因,从而促进细胞分裂增殖。胃癌、乳腺癌、膀胱癌和头颈部鳞癌的 EGFR 表达增高。研

究表明,在中枢神经系统受损后 EGFR 被激活,进而激活星形胶质细胞,使之分泌大量轴突再生抑制因子,阻碍轴突生长,导致青光眼视神经损伤^[36]。陈莲等^[37]发现给高眼压大鼠口服 EGFR 抑制剂 AG1478 后,大胶质细胞功能明显失活,RGCs 凋亡可得到缓解。

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种具有多种功能的细胞因子,它能够调节多种细胞信号转导通路,促进神经生存。在阿尔茨海默症、帕金森病、癫痫、多发性硬化症和运动神经元疾病中可能防止神经退行性变,减缓神经元细胞的损伤^[38]。大量体内外研究提示 EPO 能够通过不同信号转导通路对退行性视网膜病变发挥神经保护作用,保护氧化损伤或退行性变的 RGCs,还可以发挥神经修复的作用。ZHONG 等^[39]对青光眼模型小鼠经腹腔注射 EPO,发现其有阻止 RGCs 凋亡的作用。但其对全身循环系统有副作用产生,故如何掌握 EPO 的安全剂量及减少其不良反应有待进一步研究^[40]。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养素家族的成员,由成熟 RGCs 合成,也可由无长突神经细胞和双极细胞合成。在高眼压状态下逆向运输的 BDNF 受阻,从而使 RGCs 缺乏营养而凋亡^[41]。在给视神经横断的大鼠经玻璃体内注射外源性 BDNF 后可以延缓视神经的凋亡^[42],然而多次注射未必是一种长期有效的治疗方法^[43]。其发挥保护视神经作用的机制可能取决于受体 TrkB 和 P75NTR 的表达和相关信号通路的激活情况^[44]。BDNF 和受体 TrkB 结合后激活各种细胞内信号通路促进细胞存活;而激活 P75NTR 阻碍 BDNF 的保护作用,阻断 P75NTR 信号通路后即可加强神经保护作用^[45]。

7 结语

近年来,对于青光眼视神经损伤的机制及其保护措施的研究取得了很大的进步,但由于其是多机制、多因素共同作用的复杂的病理过程,故原理仍不是十分透彻,可见进一步研究青光眼视神经发病机制及其保护措施具有很大的意义,将为青光眼的发病机制、诊断及其治疗带来更多的依据。

参考文献

- [1] GIRARD MJ, SUH JK, BOTTLANG M, BURGOYNE CF, DOWNS JC. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5656-5669.
- [2] NAKAZAWA T, NAKAZAWA C, MATSUBARA A, NODA K, HISATOMI T, SHE H, et al. Tumor necrosis factor- α mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(49): 12633-12641.
- [3] JIANG X, WANG X. Cytochrome c-mediated apoptosis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73(2): 87-106.
- [4] PEASE ME, MCKINNON SJ, QUIGLEY HA, KERRIGAN-BAUMRIND LA, ZACK DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma [J]. *Invest Oph-*

- thalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 764-774.
- [5] BRINGMANN A, REICHENBACH A. Role of Müller cells in retinal degenerations[J]. *Front Biosci*, 2001, 6(1): 72-92.
- [6] SUGIYAMA T, KOJIMA S, ISHIDA O, IKEDA T. Changes in optic nerve head blood flow induced by the combined therapy of latanoprost and beta blockers[J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(7): 797-800.
- [7] DEOKULE S, WEINREB RN. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure and open angle glaucoma[J]. *Can J Ophthalmol*, 2008, 43(3): 302-307.
- [8] 张旭, 刘盛涛, 易敬林. 青光眼视神经病变中远端轴突病变的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2012, 50(5): 391-394.
- [9] CRISH SD, SAPPINGTON RM, INMAN DM, HORNER PJ, CHLKINS DJ. Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(11): 5196-5201.
- [10] UCHIDA A, BROWN A. Arrival, reversal, and departure of neurofilaments at the tips of growing axons[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(9): 4215-4225.
- [11] 张虹, 钟杰, 李贵刚, 胡军, 毛小春. 压力对大鼠纯化视网膜神经节细胞存活及轴突生长的影响[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(2): 164-167.
- [12] BARRIENTOS SA, MARTINEZ NW, YOO S, JARA JS, ZAMORA NO S, HETZ C, et al. Axonal degeneration is mediated by the mitochondrial permeability transition pore[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 966-978.
- [13] VAN DEN BERG R, HOOGENRAAD CC. Molecular motors in cargo traffic-king and synapse assembly[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 970(2): 173-196.
- [14] NARAYAN DS, CASSON RJ, EBNETER A, CHIDLOW G, GRACE PM, HUTCHINSON MR, et al. Immune priming and experimental glaucoma: the effect of prior systemic lipopolysaccharide challenge on tissue outcomes after optic nerve injury[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2014, 42(6): 539-554.
- [15] PEASE ME, ZACK DJ, BERLINCKE C, BLOOM K, CONE F, WANG Y, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5): 2194-2220.
- [16] MIAO H, CRABB AW, HERNANDEZ MR, LUKAS TJ. Modulation of factors affecting optic nerve head astrocyte migration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 4096-4103.
- [17] TEZAL G, WAX MB. Increased production of tumor necrosis factor- α by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(3): 8693-8700.
- [18] TEZEL G, YANG X, LUO C, PENG Y, SUN SL, SUN D, et al. Mechanisms of immune system activation in glaucoma: oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(2): 705-714.
- [19] GHANEM AA, ARAFA LF, EL-BAZ A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(4): 295-301.
- [20] BABIZHAYEV MA. Biomarkers and special features of oxidative stress in the anterior segment of the eye linked to lens cataract and the trabecular meshwork injury in primary open-angle glaucoma: challenges of dual combination therapy with N-acetylcarnosine lubricant eye drops and oral formulation of nonhydrolyzed carnosine[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(1): 86-117.
- [21] JIANG S, MORIARTY-CRAIG SE, ORR M, CAI J, STERNBERG P Jr, JONES DP. Oxidant-induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells: dependence on extracellular redox state[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(3): 1054-1061.
- [22] FERREIRA SM, LERNER SF, BRUNZINI R, EVELSON PA, LLESUY SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(1): 62-69.
- [23] ERDURMUS M, YAĞCI R, ATIS Ö, KARADAS R, AKBAS A, HEPSEN IF. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(8): 713-718.
- [24] SANTORO MG. Heat shock factors and the control of the stress response[J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(1): 55-53.
- [25] RIECK J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2393-2409.
- [26] CANCINO-DIAZ ME, SANCHEZ-BECERRA M, ELIZONDO-OLASCOAGA C, RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ S, CANCINO-DIAZ JC. Amino acid regions 357-368 and 418-427 of streptococcus pyogenes 60 kDa heat shock protein are recognized by antibodies from glaucomatous patient sera[J]. *Microb Pathog*, 2010, 48(6): 239-244.
- [27] 李振想, 官立萍, 李韶山. BAG-1 蛋白和热休克蛋白 70 在甲状腺肿瘤中的表达及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(5): 378-380.
- [28] OSBORNE NN, ÁLVAREZ CN, DEL OLMO AGUADO S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(10): 1613-1622.
- [29] HUANG W, FILETA JB, DOBERFUHL A, FILIPPOPOULOS T, GUO Y, KWON G, et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition on blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(34): 12242-12247.
- [30] REED JC. Mechanisms of apoptosis[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1415-1430.
- [31] 罗凤兰, 王亚妹, 陶子洪. 自噬与急性肾损伤[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1434-1436.
- [32] KITAOKA Y, MUNEMASA Y, KOJIMA K, HIRANO A, UENO S, TAKAGI H. Axonal protection by Nmnat 3 over expression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e860.
- [33] LI J, YA B, ZHOU Q, WU Y, SHANG D, GUO Y, et al. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(6): 1343-1351.
- [34] YAN X, TEZEL G, WAX MB, EDWARD DP. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor- α in glaucomatous optic nerve head[J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(5): 666-673.
- [35] SAWADA H, FUKUCHI T, TANAKA T, ABE H. Tumor necrosis factor- α concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 903-906.
- [36] 杨军, 廖承德, 李勤勤, 丁莹莹. 表皮生长因子受体抑制剂在中枢神经系统损伤中的应用[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(2): 148-150.
- [37] 陈莲, 石晶明. 表皮生长因子受体抑制剂抑制大胶质细胞活化对急性高血压大鼠视网膜神经节细胞丢失的研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(8): 729-732.
- [38] CHONG ZZ, SHANG YC, MU Y, CUI S, YAO Q, MAIESE K. Targeting erythropoietin for chronic neurodegenerative diseases[J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2013, 17(6): 707-720.
- [39] ZHONG L, BRADLEY J, SCHUBERT W, AHMED E, ADAMIS AP, SHIMA DT, et al. Erythropoietin promotes survival of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(3): 1212-1218.
- [40] 殷晓贝, 李根林. 促红细胞生成素干预退行性眼底病的研究进展[J]. 眼科新进展, 2015, 35(2): 183-186.
- [41] IWABE S, MORENO-MENDOZA NA, TRIGO-TAVERA F, CROWDER C, GARCÍA-SÁNCHEZ GA. Retrograde axonal transport obstruction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor in the retina and optic nerve of American cocker spaniel dogs with spontaneous glaucoma[J]. *Vet Ophthalmol*, 2007, 10(1): 12-19.
- [42] HARPER MM, GROZDANIC SD, BLITS B, KUEHN MH, ZAMZOW D, BUSS JE, et al. Transplantation of BDNF-secreting mesenchymal stem cells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4506-4515.
- [43] DOMENICI L, ORIGLIA N, FALSINI B, CERRI E, BARLOSCIO D, FABIANI C, et al. Rescue of retinal function by BDNF in a mouse model of glaucoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115579.
- [44] KLÖCKER N, KERMER P, WEISHAUP JT, LABES M, ANKERHOLD R, BÄHR M. Brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection of adult rat retinal ganglion cells *in vivo* does not exclusively depend on phosphatidylinositol-3'-kinase/protein kinase B signaling[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(18): 6962-6967.
- [45] 韩森森, 张铭志. 脑源性神经营养因子与视网膜神经节细胞损伤与修复的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2012, 48(6): 567-570.