

# Müller 细胞与视网膜神经再生研究进展

贾茜钰<sup>1,2</sup>, 蓝诗翰<sup>1,2</sup>, 单 亭<sup>1,2</sup>, 叶河江<sup>2</sup>, 陈 婕<sup>2</sup>

引用: 贾茜钰, 蓝诗翰, 单亭, 等. Müller 细胞与视网膜神经再生研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(2):240-243

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No.81774371); 成都中医药大学“杏林学者”基金项目(No.YXRC2019010); 成都中医药大学附属医院科技发展基金项目(No.19ZL02)

作者单位:<sup>1</sup>(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学;  
<sup>2</sup>(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科  
作者简介: 贾茜钰, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治眼底病。

通讯作者: 叶河江, 毕业于成都中医药大学, 医学博士, 研究员, 博士研究生导师, 眼科主任医师, 成都中医药大学附属医院国家中医临床研究(糖尿病)基地办主任, 研究方向: 中西医结合防治眼底病. yehej@163.com

收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-12-22

## 摘要

视网膜退行性疾病是以视网膜神经元凋亡为主要病理过程的一类致盲性眼病, 视网膜神经元受损后再生困难, Müller 细胞是参与视网膜发育、受损及再生过程的重要胶质细胞。近年研究证明, Müller 细胞是视网膜神经元的内源性替代来源, 为视网膜神经再生的优秀靶标。本文根据视网膜神经再生过程、Müller 细胞与视网膜神经再生相关因素进行综述, 为神经再生研究提供新方向。

关键词: 视网膜退行性疾病; 胶质细胞; Müller 细胞; 神经再生; 视网膜神经元

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.09

## Research progress of Müller cells and retinal nerve regeneration

Xi-Yu Jia<sup>1,2</sup>, Shi-Han Lan<sup>1,2</sup>, Ting Shan<sup>1,2</sup>, He-Jiang Ye<sup>2</sup>, Jie Chen<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81774371); Xinglin Scholars Fund Project of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (No. YXRC2019010); Science and Technology Development Fund of Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (No.19ZL02)

<sup>1</sup>Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Jiang Ye. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. yehej@163.com

Received: 2020-04-26 Accepted: 2020-12-22

## Abstract

• Retinal degenerative diseases, a type of blinding eye diseases in which retinal neuron apoptosis is the main pathological process. Neuronal cells cannot be regenerated after damage, Müller cells are important glial cells of the retina and involved in retinal development, damage, and regeneration process. In recent years, studies have proved that Müller cells are an endogenous alternative source for stimulating damaged retinal neurons and an excellent target for retinal nerve regeneration. This article reviews the related factors of Müller cells and retinal nerve regeneration, and provides a new direction for nerve regeneration research.

• KEYWORDS: retinal degenerative; glial cells; Müller cells; nerve regeneration; retinal neurons

Citation: Jia XY, Lan SH, Shan T, et al. Research progress of Müller cells and retinal nerve regeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(2):240-243

## 0 引言

视网膜退行性病变(retinal degenerative, RD)是我国及发达国家严重影响视力甚至导致失明的一类疾病, 如青光眼、视网膜色素变性、视网膜脱离、年龄相关性黄斑变性等, 其主要病理过程为视网膜神经元凋亡。视网膜病变过程中会出现一系列神经元和神经胶质细胞的重塑改变<sup>[1]</sup>, Müller 细胞(Müller glial cells, MGCs)是贯穿视网膜全层的主要神经胶质细胞, Müller 细胞的神经源潜能可通过其靶向特异性激活相应信号通路, 启动胶质反应去分化为神经元, 目前 RD 研究更注重减缓神经元凋亡进程, 而忽视了 Müller 细胞对神经再生的调控作用, 故本文以 Müller 细胞与神经再生研究进行综述。

## 1 Müller 细胞简介

Müller 细胞是一种特殊的胶质细胞, 其功能多样性和独特的径向形态使其成为视网膜神经元再生治疗的靶点。Müller 细胞穿过所有的视网膜层长度(Lc)约为 250μm, 其胞体耦合神经细胞突触, 监测视网膜稳态<sup>[2]</sup>。Müller 细胞具有一系列重要功能: (1) 负责视网膜光传导: Müller 细胞作为视网膜上活光纤来收集入射光, 引导光线穿过视网膜组织走向最外层的光感受器; (2) 参与视网膜发色团再循环: Müller 细胞转化 11 顺视黄醛后, 发色团返至视锥细胞上, 重新开始视觉周期<sup>[3]</sup>; (3) 参与建立血-视网膜屏障(BRB): Müller 细胞可通过分泌相关因子增加内皮屏障致密性从而增强视网膜内外屏障功能, 对视网膜免疫至关重要; (4) 保护视网膜神经元免受兴奋性毒性影响: 当氧化应激发生时, Müller 细胞释放谷胱甘肽, 使谷氨酸转化为

无毒的谷氨酰胺,中和活性氧(ROS)以防神经元受兴奋性毒性影响<sup>[4-6]</sup>; (5) 离子缓冲及水通道调节: Müller 细胞表达多种电压门控离子通道和多种神经递质受体<sup>[7]</sup>。神经元活动期间,神经元释放钾离子( $K^+$ ),Müller 细胞通过主动或被动转运吸收 $K^+$ ,并且将多余的 $K^+$ 重新分配到视网膜外—玻璃体液、视网膜下腔及血液中,缓冲 $K^+$ 不平衡<sup>[8]</sup>,钾离子通道和 Müller 细胞水通道蛋白 4 共同调控来保持视网膜水稳态; (6) Müller 细胞向神经元提供葡萄糖: Müller 细胞为视网膜神经元节省氧气,通过厌氧降解自身葡萄糖,产生大量乳酸,而被光感受器优先吸收<sup>[9]</sup>。此外, Müller 细胞可以产生神经营养因子和保护因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胶质细胞神经营养因子(GDNF)、色素上皮衍生因子(PEDF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)等,以上因子通过自分泌和旁分泌方式激活相应靶向信号通路,诱导 Müller 细胞重编程、增殖,与视网膜微循环、神经再生关联紧密<sup>[3]</sup>。

## 2 Müller 细胞调节视网膜神经再生的因素

### 2.1 视网膜神经再生过程

视网膜损伤和疾病导致神经元变性凋亡时,受损区域丢失的神经元不会自发替换,细胞凋亡最终导致视力丧失。斑马鱼的 Müller 细胞对视网膜损伤的反应是启动胶质反应去分化,其特征是细胞肥大和增加胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达,使驻留在内核层的 Müller 细胞在损伤后增殖,进行运动间核迁移,不对称分裂致多能祖细胞形成,随后迁移到丢失的光感受器神经元空白处,迅速增殖,表明 Müller 细胞是再生神经元祖细胞的替代来源,具有视网膜内源性干细胞特性<sup>[10]</sup>(图 1<sup>[33]</sup>)。近年来研究证明,除鱼类外,鸟类、脊椎动物及人类的 Müller 细胞也会采取干细胞样状态,产生视网膜神经元<sup>[11-13]</sup>。研究表明,Müller 细胞可定向分化为视杆细胞<sup>[14]</sup>,影响视网膜光感受器功能进而调控神经元重塑<sup>[15]</sup>,并且 Müller 细胞中的免疫球蛋白样受体 B 影响视网膜神经再生<sup>[16]</sup>,表明 Müller 细胞作为视网膜神经元替代治疗的内源性种子细胞,在视网膜神经再生过程中起到重要作用<sup>[17-18]</sup>。

### 2.2 Müller 细胞特异性靶向

Müller 细胞是与各级神经元保持功能紧密联系的重要胶质细胞,为神经元靶向提供营养支持。裴雪婷等<sup>[19]</sup>研究表明直接作用于 Müller 细胞的中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)通过调控 p44/42MAPK 信号通路对神经元具有保护作用。李宗义等<sup>[20]</sup>通过构建 Müller 细胞结合人源促红细胞生成素稳转株可减慢神经元损伤进程,说明 Müller 细胞可作为治疗视网膜神经变性的靶向细胞。研究发现在视黄醛结合蛋白 1 基因的部分调控区域进行条件性 Müller 细胞消融的转基因模型小鼠中,调控 Müller 细胞的睫状神经营养因子(CNTF)可减少光感受器细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Müller 细胞作为 CNTF 反应性细胞类型在视网膜退行性病变神经元保护中占重要地位<sup>[22]</sup>。除此之外,在神经再生基因治疗及病毒转染治疗中 Müller 细胞特异性靶向可有效降低视网膜其他类型细胞对载体或药物的无效摄取,间接对神经元细胞起到支撑作用<sup>[23]</sup>。视网膜下通过转导作用于 Müller 细胞慢病毒载体更易于转染光感受器细胞和色素上皮细

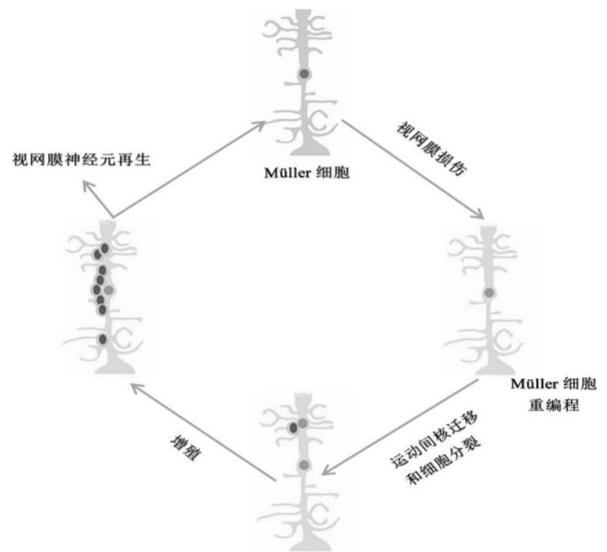


图 1 Müller 细胞与视网膜神经再生示意图。

胞<sup>[24]</sup>,有效的 Müller 细胞转基因表达可以通过神经胶质特异性启动子来驱动,如 GFAP、波形蛋白、分化簇 44(CD44),研究表明含有胶质细胞特异性启动子的慢病毒载体可在 Müller 细胞中有效转导并指导持续的转基因表达。外源性干细胞移植促进 Müller 细胞增殖重编程可用于视网膜神经再生的实验治疗<sup>[25]</sup>。

### 2.3 Müller 细胞神经源潜能—视网膜神经再生关键因素

Müller 细胞可作为神经元再生潜能靶细胞主要是由于 Müller 细胞与祖细胞存在重叠的再生基因。Yu 等<sup>[26]</sup>研究证明电刺激通过调控 bFGF 途径触发遗传性视网膜色素变性小鼠模型 Müller 细胞重新进入细胞周期动员内源性祖细胞逆转光感受器细胞,产生新的光感受器细胞。Conedera 等<sup>[27]</sup>实验运用局灶性二极管激光器损伤斑马鱼视网膜,造模后 Müller 细胞表达 GFAP,磷酸化 p44/42MAPK(Erk1/2)和增殖细胞核抗原(PCNA)上调。王芳等<sup>[28]</sup>建立 N-甲基-N-亚硝脒(MNU)感光细胞凋亡模型发现造模 2d 后 Müller 细胞开始分泌神经干细胞相关因子,继而增殖去分化展现干细胞特征。董晓飞等<sup>[29]</sup>将 N-甲基-d-天门冬氨酸(NMDA)神经毒素混合液注射于实验大鼠玻璃体腔,分离 Müller 细胞进行体外培养后移植入自发性遗传性视网膜变性大鼠视网膜下腔,结果显示神经干细胞占总细胞量比重过半,诱导产生神经干细胞特性,Müller 细胞可以有效延缓模型大鼠视网膜光感受器细胞变性。Ooto 等<sup>[30]</sup>研究发现 NMDA 诱导视网膜神经节细胞(RGCs)损伤可引起 Müller 细胞增殖,并产生具有神经元细胞分化标志物的新细胞。外源性晶状体伴视神经损伤,可诱导 Müller 细胞活化,对视神经损伤后 RGCs 具有保护作用<sup>[31]</sup>。

## 3 调控 Müller 细胞增殖分化相关通路及因子

Müller 细胞是视网膜受损后神经细胞再生的主要来源,其可通过信号级联重新编程获得视网膜干细胞特性,去分化增殖为视网膜前体细胞。参与 Müller 细胞增殖和分化的信号通路主要有 Wnt/Gsk3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路、MAPK-Erk 信号通路、JAK/STAT3 信号通路、Notch 信号通路等。

### 3.1 Wnt/Gsk3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路

$\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -

catenin)是一种多功能蛋白,与T细胞因子、淋巴蛋白增强因子家族成员协作,将细胞表面Wnt和钙黏蛋白与基因表达联系起来,Wnt蛋白分泌脂质修饰糖蛋白,结合Frizzled家族受体调节 $\beta$ -catenin稳定,糖原合酶激酶3 $\beta$ (Gsk3 $\beta$ )则通过磷酸化调节 $\beta$ -catenin稳定。研究表明,抑制Wnt表达可抑制损伤视网膜的祖细胞形成,此外Gsk3 $\beta$ 抑制剂在斑马鱼视网膜再生研究中通过 $\beta$ -catenin信号通路激活Müller细胞重编程和祖细胞形成<sup>[32-33]</sup>。Yao等<sup>[34]</sup>实验表明 $\beta$ -catenin的基因转移可刺激Müller细胞增殖,继 $\beta$ -catenin基因转移后,细胞周期激活Müller细胞重新编程产生光感受器细胞。

**3.2 MAPK-Erk 信号通路** 在视网膜损伤研究中,Müller细胞衍生祖细胞的产生是由表皮生长因子(EGF)和MAPK-Erk信号通路所介导,作用可能是EGF和成纤维细胞生长因子(FGF)受体通过丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和细胞外信号调节激酶(Erk)调节衍生祖细胞功能<sup>[35]</sup>。

**3.3 JAK/STAT3 信号通路** JAK非受体酪氨酸激酶,通过介导细胞因子磷酸化STAT3,诱导Müller细胞重编程和视网膜再生;JAK/STAT3信号通路在胶质细胞的发育和神经损伤后胚胎干细胞自我更新能力的维持过程中作用明显。近年研究发现Müller细胞中STAT3的表达在视网膜损伤后增强,激活的Müller细胞以及增殖的前体细胞高表达,使用JAK/STAT3信号通路抑制剂可抑制hbeqfa、Ascl1a、lin-28等再生相关基因表达,并减弱视网膜再生,由此可见JAK/STAT3信号通路在Müller细胞重编程和视网膜再生中起着关键作用<sup>[36-37]</sup>。

**3.4 Notch 信号通路** Notch信号可调节神经元生长,与神经元受损后的修复及再生密切相关<sup>[38]</sup>。研究发现Notch信号通路在斑马鱼视网膜再生过程中起抑制作用,在视网膜受损鱼类中Müller细胞数量减少;在鸡视网膜病变中Notch信号起促增殖作用,表明Notch信号通路反应的Müller细胞数量和视网膜损伤的程度相关,Notch通路既可以抑制又可以促进Müller细胞增殖,且对于抑制干细胞的分化发挥了重要作用<sup>[39]</sup>。

**3.5 其他相关因子** 斑马鱼视网膜再生相关转录组分析表明视网膜损伤后斑马鱼快速诱导转录因子和生长因子,如hbeqfa和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )<sup>[40]</sup>,它们由Müller细胞表达,以自分泌、旁分泌的方式刺激祖细胞形成和增殖,损伤诱导Ascl1a基因表达导致细胞分化,激活促增殖程序。Ascl1a刺激lin-28基因表达,通过调节Wnt信号影响Müller细胞重编程和增殖。Ascl1a亦可调节胰岛素样相关因子表达,影响Müller细胞重编程和祖细胞周期退出,在轻度损伤的斑马鱼视网膜中,STAT3基因的表达可能先于Ascl1a<sup>[41]</sup>,而损伤依赖性Ascl1a的表达仅限于重编程的Müller细胞衍生的祖细胞<sup>[42]</sup>。近期实验研究表明,在NMDA小鼠模型中Ascl1强表达可诱导Müller细胞的神经源性状态,但在出生后第16d,Ascl1过表达,Müller细胞失去神经源性能力,成熟Müller细胞神经源性能力的丧失伴随着染色质可及性的降低,说明表观遗传因素限制了再生<sup>[43]</sup>。但运用组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可诱导成年小鼠视网膜损伤后Müller细胞产生神经元。离体Müller

细胞研究表明Müller细胞在48h内上调细胞周期调节因子,表达神经源性因子Ascl1、Pax6和Vsx2,且高达60%的细胞重新进入细胞周期,Müller细胞后代亚群开始表达转录因子和神经元标志物,而不是神经胶质标志物,此过程表明神经再生<sup>[44]</sup>。除此之外,表皮细胞生长因子(HB-EGF)、成纤维细胞生长因子2(FGF2)、谷氨酸盐及其拟似物 $\alpha$ -Aminadipate等因子与Müller细胞转化为视网膜神经元相关<sup>[39]</sup>。MicroRNA驱动基因调控机制可促进发育过程中从视网膜祖细胞获取Müller细胞谱系过程,诱导其对视网膜变性的响应以及Müller细胞增殖分化<sup>[45]</sup>。另有研究表明,ARS2-FLASH介导的组蛋白mRNA可调节视网膜祖细胞周期和神经胶质细胞命运,影响Müller细胞和感光细胞分化改变<sup>[46]</sup>。

#### 4 总结和展望

视网膜神经再生是复杂的过程,基于Müller细胞特性研究神经保护机制及对神经元再生的调控作用,对实现神经再生和视觉重建精准靶向治疗具有重要指导意义。近年视网膜神经再生研究具有显著进步,已证明Müller细胞可作为视网膜神经再生关键靶点,但仍有些问题亟待研究。人类视网膜神经再生机制如何?免疫性方面Müller细胞的异质性如何?如何有效激活Müller细胞神经源启动胶质反应去分化为神经元?有待进一步研究,理清这些问题,将为视网膜退行性病变的治疗提供新思路。

#### 参考文献

- 1 Chohan A, Singh U, Kuma A, et al. Müller stem cell dependent retinal regeneration. *Clin Chim Acta* 2017; 464: 160-164
- 2 杨曼, 谭薇. Müller细胞在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1874-1876
- 3 Devoldere J, Peynshaert K, De Smedt SC, et al. Müller cells as a target for retinal therapy. *Drug Discov Today* 2019; 24(8): 1483-1498
- 4 Skytt DM, Toft-Kehler AK, Brændstrup CT, et al. Glia-Neuron Interactions in the Retina Can Be Studied in Cocultures of Müller Cells and Retinal Ganglion Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1087647
- 5 Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, et al. Retinal Remodeling and Metabolic Alterations in Human AMD. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 103
- 6 Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Müller Cells: Implications for Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(7): 2915-2921
- 7 丛小杰, 肖宗宇, 李文辉, 等. Müller细胞在视网膜病变发生发展中作用的研究进展. *山东医药* 2017; 57(37): 107-109
- 8 Gao F, Xu LJ, Zhao Y, et al. K<sup>+</sup> Channels of Müller Glial Cells in Retinal Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018; 17(4): 255-260
- 9 Hurley JB, Lindsay KJ, Du J. Glucose, lactate, and shuttling of metabolites in vertebrate retinas. *J Neurosci Res* 2015; 93(7): 1079-1092
- 10 Powell C, Cornblath E, Elsaiedi F, et al. Zebrafish Müller glia-derived progenitors are multipotent, exhibit proliferative biases and regenerate excess neurons. *Sci Rep* 2016; 20(6): 24851
- 11 Peng Y, Baulier E, Ke Y, et al. Human embryonic stem cells extracellular vesicles and their effects on immortalized human retinal Müller cells. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194004
- 12 Schmidt M, Savkovic-Cvijic H, Eichler W, et al. Protective Effects of Müller Glia Cells Towards Retinal Ganglion Cells. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; 235(1): 58-63
- 13 朱瑞琳. 视网膜内源性干细胞研究进展. *中华实验眼科杂志* 2016; 34(9): 855-859

- 14 姬红培, 高照林, 熊宇, 等. CRX 基因诱导 Müller 细胞源性干细胞定向分化为光感受器细胞的实验研究. 中华眼科杂志 2018; 54(12):923-928
- 15 戴加满. 视网膜变性过程中 Müller 细胞通过 mGluR5/8 调控神经元重塑的机制研究. 重庆大学 2017
- 16 Yuan R, Yang M, Fan W, *et al.* Paired Immunoglobulin-like Receptor B Inhibition in Müller Cells Promotes Neurite Regeneration After Retinal Ganglion Cell Injury *in vitro*. *Neurosci Bull* 2020; 36(9):972-984
- 17 Sakami S, Imanishi Y, Palczewski K. Müller glia phagocytose dead photoreceptor cells in a mouse model of retinal degenerative disease. *FASEB J* 2019;33(3):3680-3692
- 18 Xiong Y, Ji H, You Z, *et al.* Otx2 enhances transdifferentiation of Müller cells-derived retinal stem cells into photoreceptor-like cells. *J Cell Mol Med* 2019;23(2):943-953
- 19 裴雪婷, 卢建民, Yiwen Li, 等. 中脑星形胶质细胞源性神经营养因子在视网膜 Müller 细胞中诱导激活 p44/42 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的实验研究. 中华眼科医学杂志(电子版) 2019; 9(6):328-334
- 20 李宗义, 李鹏, 高芙蓉, 等. EPO 修饰增强 Müller 细胞对 RCS 大鼠视网膜变性的干预效果. 中华细胞与干细胞杂志(电子版) 2014; 4(1):52-59
- 21 Shen W, Fruttiger M, Zhu L, *et al.* Conditional Müller cell ablation causes independent neuronal and vascular pathologies in a novel transgenic model. *J Neurosci* 2012; 32(45):15715-15727
- 22 Wang Y, Rhee KD, Pellegrini M, *et al.* Impacts of ciliary neurotrophic factor on the retinal transcriptome in a mouse model of photoreceptor degeneration. *Sci Rep* 2020; 10(1):6593
- 23 Cavalieri V, Baiamonte E, Lo Iacono M. Non-primate lentiviral vectors and their applications in gene therapy for ocular disorders. *Viruses* 2018; 10(6):316
- 24 Balaggan KS, Ali RR. Ocular gene delivery using lentiviral vectors. *Gene Ther* 2012; 19(2):145-153
- 25 Greenberg KP, Geller SF, Schaffer DV, *et al.* Targeted transgene expression in muller glia of normal and diseased retinas using lentiviral vectors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4):1844-1852
- 26 Yu H, Enayati S, Chang K, *et al.* Noninvasive Electrical Stimulation Improves Photoreceptor Survival and Retinal Function in Mice with Inherited Photoreceptor Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(4):5
- 27 Conedera FM, Pousa AMQ, Mercader N, *et al.* Retinal microglia signaling affects Müller cell behavior in the zebrafish following laser injury induction. *Glia* 2019;67(6):1150-1166
- 28 王芳, 万瑾, 肖虹蕾, 等. N-甲基-N-亚硝脲诱导的大鼠视网膜感光细胞损伤模型中 Müller 细胞增殖和细胞因子分泌的变化. 解剖学杂志 2007; 30(2):171-173, 214, 封2
- 29 董晓飞, 柳林, 严良, 等. Müller 细胞对大鼠光感受器变性及其视功能的保护作用. 眼科研究 2009; 27(4):279-284
- 30 Ooto S, Akagi T, Kageyama R, *et al.* Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(37):13654-13659
- 31 马成霞, 吕勇, 吕建, 等. 晶状体损伤对视神经损伤后 RGCs 的保护作用及其机制. 中华实验眼科杂志 2014; 32(2):143-148
- 32 Quintero H, Lamas M. microRNA expression in the neural retina: Focus on Müller glia. *J Neurosci Res* 2018;96(3):362-370
- 33 杨琨, 王雁. Wnt 信号通路在视网膜干细胞修复中的作用. 中国医学科学院学报 2019; 41(3):425-429
- 34 Yao K, Qiu S, Wang YV, *et al.* Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas. *Nature* 2018; 560(7719):484-488
- 35 Wan J, Ramachandran R, Goldman D. HB-EGF is necessary and sufficient for Müller glia dedifferentiation and retina regeneration. *Dev Cell* 2012; 22(2):334-347
- 36 Todd L, Squires N, Suarez L, *et al.* Jak/Stat signaling regulates the proliferation and neurogenic potential of Müller glia-derived progenitor cells in the avian retina. *Sci Rep* 2016;6:35703
- 37 Zhao XF, Wan J, Powell C, *et al.* Leptin and IL-6 family cytokines synergize to stimulate Müller glia reprogramming and retinal regeneration. *Cell Rep* 2014; 9(1):272-284
- 38 刘文强, 刘学政, 左中夫. RU486 通过 Notch1/Hes-1 信号通路对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护作用及机制研究. 陕西医学杂志 2020; 49(6):656-658, 671
- 39 姚晓倩, 方媛, 陈君毅. 调控 Müller 细胞增殖分化的因子及信号通路的研究. 中国耳鼻咽喉科杂志 2017;17(6):431-435
- 40 Bringmann A, Pannicke T, Biedermann B, *et al.* Role of retinal glial cells in neurotransmitter uptake and metabolism. *Neurochem Int* 2009; 54(3-4):143-160
- 41 Nelson CM, Gorsuch RA, Bailey TJ, *et al.* Stat3 defines three populations of Müller glia and is required for initiating maximal muller glia proliferation in the regenerating zebrafish retina. *J Comp Neurol* 2012; 520(18):4294-4311
- 42 Ramachandran R, Fausett BV, Goldman D. Ascl1a regulates Müller glia dedifferentiation and retinal regeneration through a Lin-28-dependent, let-7 microRNA signalling pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12(11):1101-1107
- 43 Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, *et al.* Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice. *Nature* 2017; 548(7665):103-107
- 44 Löffler K, Schäfer P, Völkner M, *et al.* Age-dependent Müller glia neurogenic competence in the mouse retina. *Glia* 2015; 63(10):1809-1824
- 45 阴正勤. 视网膜 Müller 细胞重编程为内源性神经干细胞研究进展及存在的问题. 中华实验眼科杂志 2018; 36(11):817-821
- 46 O'Sullivan C, Nickerson PEB, Krupke O, *et al.* ARS2 is required for retinal progenitor cell S-phase progression and Müller glial cell fate specification. *Biochem Cell Biol* 2020;98(1):50-60