

# 缺血性视神经病变相关分子的病理机制

王晶莹, 王影, 赵子德, 龙思羽, 孙婉钰, 周芷伊

引用: 王晶莹, 王影, 赵子德, 等. 缺血性视神经病变相关分子的病理机制. 国际眼科杂志 2021;21(7):1187-1190

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目——院内联合创新专项(No.zz11-041)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院  
作者简介: 王晶莹, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医眼科、神经眼科。

通讯作者: 王影, 女, 毕业于中国中医科学院, 博士研究生, 博士后, 主任医师, 博士研究生导师, 针灸科及神经眼科主任, 研究方向: 中医眼科、神经眼科. wangyingtcm@163.com

收稿日期: 2020-09-14 修回日期: 2021-05-25

## 摘要

非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION) 是由于供应视盘筛板区的睫状后短动脉缺血引起, 好发于 50 岁以上人群, 以急性、单眼及无痛性视力下降为特征的急性视神经病变, 常导致严重的永久视力损害和视野缺损, 日益受到临床科研工作者的重视。本文从 NAION 发病机制、病理改变, 以及既往研究中相关蛋白分子和易感基因方面综述了目前该病的分子病理机制, 为今后研究 NAION 的病理机制及治疗提供理论依据。

**关键词:** 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; 分子病理机制; 蛋白分子; 易感基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.11

## Molecular pathologic mechanism associated with ischemic optic neuropathy

Jing-Ying Wang, Ying Wang, Zi-De Zhao, Si-Yu Long, Wan-Yu Sun, Zhi-Yi Zhou

**Foundation item:** Independent Topic Selection Project for Basic Scientific Research Operating Expenses from China Academy of Chinese Medical Sciences-Joint Innovation Special Project of the Hospital (No.zz11-041)

Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

**Correspondence to:** Ying Wang. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. wangyingtcm@163.com

Received: 2020-09-14 Accepted: 2021-05-25

## Abstract

• Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is caused by ischemia of the short posterior ciliary artery that supplies the lamina area of the optic disc. It usually occurs in over 50-year-old people. It is acute optic neuropathy and featured with acute,

monocular, and painless vision loss, which frequently results in severe permanent vision damage and visual field defects. This disease is attracting increased attention of clinical researchers. This paper overviews the current molecular pathology of NAION from these aspects, including pathogenesis, pathological changes, relevant protein molecules and susceptibility genes in previous studies. This paper lays a theoretical foundation for future research on the pathological mechanism and the treatment of NAION.

• **KEYWORDS:** nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; molecular pathologic mechanism; proteins; susceptibility genes

**Citation:** Wang JY, Wang Y, Zhao ZD, et al. Molecular pathologic mechanism associated with ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(7):1187-1190

## 0 引言

缺血性视神经病变 (ischemic optic neuropathy, ION) 是一种常导致严重的永久性视力损害和视野缺损的急性视神经损害。临床上, 根据视盘是否肿胀, 将其分为前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 和后部缺血性视神经病变 (posterior ischemic optic neuropathy, PION), 前者是供应视盘筛板区的睫状后短动脉缺血, 后者是筛板后至视交叉间的视神经血管发生急性缺血。这两种类型均可分为动脉炎性和非动脉炎性, 几乎所有动脉炎性缺血性视神经病变都是由巨细胞动脉炎引起的, 目前在欧美国家发病率较高, 在我国尚属罕见。因此, 本文以非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 为重点, 从其发病机制、病理改变, 以及既往研究中相关蛋白分子和易感基因方面综述了目前该病的分子病理机制, 为今后研究 NAION 的病理机制及治疗提供理论依据。

## 1 NAION 发病机制

NAION 确切发病机制尚未完全明确, 目前, 视盘血灌注压降低和危险视盘结构是诱发 NAION 的共识。视盘由睫状后短动脉、软膜动脉网分支和脉络膜血管分支组成的吻合 Zinn-Haller 环的动脉血供<sup>[1]</sup>, 生理条件下, 视盘血灌注压与眼内压、血压处于动态平衡状态<sup>[2]</sup>, 但这种血液供应系统十分脆弱, 各种眼局部或全身血管危险因素引发的压力变化即可能导致血管自动调节机制紊乱, 引起毛细血管灌注压降至临界水平以下和缺血。现已证实的血管危险因素包括高血压、夜间低血压、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征等, 以及可能相关的高脂血症、贫血和吸烟等<sup>[3-6]</sup>, 而颈动脉狭窄、心脏病或中风并没有增加 NAION 的风险<sup>[7]</sup>。此外, 某些药物的使用与 NAION 有所相关, 如磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂<sup>[8]</sup> 和胺碘酮<sup>[9]</sup> 等。研究还发

现,绝大多数的 NAION 患者除了具备血管危险因素,同时拥有较小的视盘或视杯(杯盘比 $<0.35$ ),这种“危险视盘结构”使得 120 多万条视神经纤维通过视盘时十分拥挤<sup>[10]</sup>。Moghimi 等<sup>[11]</sup>利用谱域光学相干层析成像(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)对 NAION 患者与健康对照组的视神经头结构进行对比研究发现,NAION 患者的筛板前膜组织较厚。这些解剖特征共同对疾病的发生奠定了病理基础。

## 2 病理改变

理论上,各种因素引起视盘低灌注或缺血梗塞将引起视神经轴突水肿,当局限性肿胀的视神经纤维穿过僵硬且拥挤的筛板前固定间隙时,会通过隔室综合征加重对视神经的机械性压迫,继而进一步阻断其内毛细血管血供并引发炎症反应,引起轴突退化和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡。王一玮等<sup>[12]</sup>通过对大鼠 NAION(rodent NAION, rNAION)模型 RGCs 及视神经轴突的动态观察,发现 rNAION 模型建立 1wk 后即出现视神经部分轴突水肿、神经纤维髓鞘解体,RGCs 缓慢丢失,随着病变时间延长,视神经轴突溃变消失、胶质明显增生,伴 RGCs 存活率快速下降,仅有 37.5%;Salgado 等<sup>[13]</sup>通过对早期 NAION 患者视神经组织临床标本和诱导后非人灵长类 NAION 模型的对比观察,发现二者病理组织相似,局灶性轴突丢失区域均出现外源性巨噬细胞和内源性小胶质细胞,认为细胞炎症在视神经梗死后发挥重要作用,主要通过多形核白细胞和巨噬细胞参与碎片清除和视神经组织重塑。

## 3 NAION 相关蛋白分子

### 3.1 细胞凋亡相关分子

细胞凋亡是维持机体组织或器官内环境平衡与稳定的细胞程序性死亡,若各因素引起细胞凋亡功能紊乱,将导致机体炎症、神经退行性疾病、肿瘤等病理改变<sup>[14]</sup>。凋亡的主要途径包括内源性途径,即线粒体通路,如由 Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) 家族蛋白调控,激活凋亡启动亚类含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)蛋白酶作用反应;外源性途径,即死亡受体通路,如激活肿瘤坏死因子(TNF)/肿瘤坏死因子受体(TNFR)或凋亡相关因子配体(FasL)/凋亡相关因子受体(Fas)通路作用反应;以及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),最终激活下游的执行细胞凋亡效应分子 Caspase-3,通过分解其他蛋白质引起凋亡。由于 RGCs 凋亡为 NAION 主要的病理结局,目前基础研究多聚焦于凋亡相关分子。

### 3.1.1 Caspase 蛋白家族和 Bcl-2 蛋白家族

Caspase 家族可介导细胞凋亡的级联反应,现发现该蛋白家族在哺乳动物细胞中包括 15 种家族成员,包括凋亡起始分子如 Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10 等;凋亡效应分子如 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 等,为级联反应下游的执行细胞凋亡效应分子<sup>[15]</sup>。Bcl-2 家族中的 Bcl-2 分子可以对细胞凋亡发挥抑制及抗氧化作用,Bax 分子则可以促进细胞凋亡<sup>[16]</sup>。田紫煜等<sup>[17]</sup>通过眶内及眶外针刺对 NAION 兔模型细胞中凋亡关键蛋白观察,发现针刺对 NAION 组织 Bax 及 Caspase-3 表达有一定抑制作用,对 Bcl-2 表达有促进作用,从而减少 RGCs 凋亡、修复视神经,干预 NAION 病变进程。

### 3.1.2 Fas 受体

Fas 为一种细胞膜 I 型跨膜蛋白受体分子,其天然配体 FasL 为 II 型跨膜蛋白,二者同属于 TNFR

家族跨膜蛋白,机体正常组织中均有表达,且相互结合可诱导 Fas 所在的细胞凋亡,在多种免疫性疾病、血液系统疾病及肿瘤疾病等方面发挥重要的生理功能。李雪菲<sup>[18]</sup>采用中药干预 rNAION 模型,发现抑制 Fas 以及 FasL 表达,从外源性途径抑制了 RGCs 凋亡。

### 3.1.3 ERS 相关分子

ERS 表现为在各种损伤因素的作用下,许多错误折叠与未折叠蛋白聚集在内质网内,导致细胞内钙离子( $Ca^{2+}$ )平衡紊乱,影响细胞稳态。激活后的 ERS 可引起相关葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78kD, GRP78) 和 CCAAT/增强子结合同源蛋白(CHOP)等表达变化。GRP78 有助于将新合成的多肽跨内质网膜转运,促进蛋白质的折叠和组装,靶向错误折叠的蛋白质进行内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD),调节钙稳态,并充当内质网应激传感器,而 CHOP 通过与蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)、肌醇酶(inositol-requiring enzyme-1, IRE-1)、活化转录因子 6 (activating transcription factor6, ATF6) 等信号通路相互作用介导细胞凋亡<sup>[19]</sup>。Kumar 等<sup>[20]</sup>在 rNAION 模型建模后 1d,观察到视网膜内 CHOP 表达增加、GRP78 表达减少,证实了急性 NAION 可导致 ERS 增加。

### 3.2 内皮素-1

内皮素-1(endothelin 1, ET-1)是一种由血管内皮细胞分泌的生物活性肽,可以通过与内皮素受体 ETA 和 ETB 受体结合,影响细胞内  $Ca^{2+}$  内流、一氧化氮(NO)及前列环素释放而调节血管张力和血流量,在血流动力学中发挥重要生理调节功能。诸多国内外研究证实,ET-1 在缺血性视神经病变中发挥一定作用。Cioffi 等<sup>[21]</sup>应用 ET-1 造成慢性 rNAION 模型产生剂量依赖性的血管收缩,并出现了视神经轴突丧失。王润生等<sup>[22]</sup>动态观察了急性期 rAION 模型眼内组织 ET-1 水平变化过程,认为一旦视盘局部缺血缺氧即刺激 ET-1 分泌,进而影响疾病进程,ET-1 浓度与视盘水肿持续或消退状态相关。

### 3.3 髓样细胞触发受体

髓样细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREMs)是主要在髓样细胞中表达的免疫球蛋白跨膜受体超家族,可介导多种途径诱导细胞内  $Ca^{2+}$  动员、肌动蛋白细胞骨架重排、核因子  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 等转录因子激活、相关细胞因子生成、吞噬等作用,同时也调节神经系统的凋亡<sup>[23]</sup>。其中 TREM-1、TREM-2 为热门研究受体。TREM-1 是在固有免疫细胞(中性粒细胞、成熟单核细胞、巨噬细胞)和血小板上表达的免疫受体,通过促进 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 NOD 样受体(nucleotide binding oligomerization domain like receptors, NLR)参与触发的炎症信号放大<sup>[24]</sup>;而 TREM-2 则是一种重要的自身免疫负调节因子,可以抑制巨噬细胞 TNF 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的产生,并促进小胶质细胞的抗炎状态<sup>[25]</sup>。孟凡超等<sup>[26-27]</sup>在 rAION 模型视神经组织中分别检测 TREM-1、TREM2,研究结果表明二者表达与 AION 有一定关系,TREM-1 通过促进炎症反应及促凋亡作用加重神经损伤,TREM-2 则通过抗炎、抗凋亡作用发挥神经保护作用。

### 3.4 原肌球蛋白受体激酶 B

原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)是位于神经细胞膜上的一种跨膜蛋白,是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的特异性受体。当 BDNF 与高亲和力的 TrkB 受体结合,将介导下游信号分子的激活,如

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 对神经系统神经元丢失具有抑制作用。在神经保护治疗中, 除了广泛应用的外源性 BDNF 治疗靶点, 通过使用直接与 TrkB 受体结合的单克隆抗体以激活内源性神经营养因子也是一种治疗途径。抗 TrkB 受体单克隆抗体诱导 TrkB 受体磷酸化, 可激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 和蛋白激酶 B (AKT) 信号通路, 对实验性青光眼和视神经切断后 RGCs 的抢救具有一定作用<sup>[28-29]</sup>。Ali 等<sup>[30]</sup> 通过应用 TrkB 受体特异性激动剂 LM22A-4, 证实了在 rNAION 模型中激活 TrkB 受体均可提高体内、体外 RGCs 的存活率, 为治疗 NAION 提供了有效依据。

**3.5  $\alpha$ B-晶体蛋白**  $\alpha$ B-晶体蛋白 ( $\alpha$ B-crystallin,  $\alpha$ B-C) 属于小热休克蛋白家族成员, 分布在晶状体、神经视网膜、视网膜色素上皮等不同组织中, 在信号传导、蛋白质降解、细胞骨架结构稳定和细胞凋亡等细胞过程中起着重要作用<sup>[31]</sup>。大量研究表明,  $\alpha$ B-C 在视神经损伤模型中具有神经保护作用, 可以提高 RGCs 的存活率和视网膜功能<sup>[32]</sup>。Wu 等<sup>[33]</sup> 研究证实  $\alpha$ B-C 通过减弱 Caspase-3 表达来抑制 RGCs 的死亡, 在视网膜缺血再灌注损伤中起到神经保护作用。Yan 等<sup>[31]</sup> 研究发现,  $\alpha$ B-C 可显著降低丙二醛 (MDA)、NO 水平以及一氧化氮合酶 (iNOS)、NF- $\kappa$ B-p65 的阳性表达, 提高总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性, 发挥抗氧化作用, 保护视网膜免受缺血再灌注损伤。Pangratz-Fuehrer 等<sup>[34]</sup> 发现 rAION 模型视神经组织中  $\alpha$ B-C 表达增加, 并与小胶质细胞及星形胶质细胞的激活相一致, 认为  $\alpha$ B-C 是实验性 AION 的早期标志物, 而  $\alpha$ B-C 治疗可通过降低小胶质细胞活性和促进少突胶质细胞存活以增强缺血后内源性神经保护。

## 4 NAION 相关易感基因

**4.1 凝血因子相关基因多态性** 凝血因子是参与凝血过程的各种蛋白质组分, 其基因多态性可以改变血浆浓度, 影响机体凝血与抗凝的动态平衡, 对纤溶功能低下、血栓形成起到重要作用。研究证实, NAION 与遗传性及获得性凝血因子有关<sup>[35]</sup>。Glueck 等<sup>[36]</sup> 前瞻性评估了 12 例 NAION 患者血清中与凝血障碍相关基因, 发现亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 纯合突变, 认为这与 NAION 发病存在因果关系。此外, 凝血因子 V 莱顿 (FVL) 突变和凝血酶原基因 G20210A 突变 (PTG) 是血栓性疾病的主要危险因素, 也是 NAION 发病的潜在风险<sup>[37]</sup>。

**4.2 血小板膜糖蛋白多态性** 血小板在血栓形成中发挥重要作用, 它们通过某些膜糖蛋白和内皮下层成分的相互作用而黏附在血管内皮受损处, 控制黏附或聚集所必需的膜糖蛋白基因的多态性可能导致血栓形成的风险增加。一些研究发现血小板膜糖蛋白 (glycoprotein, GP) 的功能多态性与冠状动脉、脑动脉血栓形成风险增加相关<sup>[38-39]</sup>。因此有学者认为血小板增多与 NAION 发病有一定相关性, 并通过 5 种 GP 多态性检测证实, 其中 GP Iba 基因的可变数目串联重复序列 (VNTR) B 等位基因, 是 NAION 发病的一个重要的独立危险因素<sup>[40-41]</sup>。

**4.3 胆固醇酯转运蛋白 Taq I B 基因多态性** 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 对胆固醇具有逆向转运, 以及抗氧化、抗炎和抗血栓的功能<sup>[42]</sup>。王小东等<sup>[43]</sup> 研究证实, 胆固醇

酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) Taq I B 基因多态性 B1 等位基因中 B1B1 基因型为 NAION 发病的危险因素。这可能因为 B1B1 基因型下调血浆 HDL-C 浓度, 从而抑制了对血管内皮的保护功能, 增加了 NAION 发生风险。

**4.4 谷胱甘肽-s-转移酶基因多态性** 谷胱甘肽-s-转移酶 (glutathione S-transferase, GSTs) 是谷胱甘肽 (GSH) 结合反应的关键酶, GSTM1 和 GSTT1 其亚家族主要成员, 可以催化异烟肼的有毒代谢物与 GSH 结合排出体外, 已经被证实能够保护细胞免受高活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的毒性作用, 维持机体细胞的新陈代谢。Wan 等<sup>[44]</sup> 研究发现, GSTM1 空白基因型与 NAION 发病有显著相关性, 表明 GSTs 受损或氧化损伤可能参与 NAION 的致病途径; 而 GSTT1 空白基因型与 NAION 易感性之间无显著相关性, 但有保护作用的趋势, 这与 GSTT1 对 GSTs 酶活性有积极影响有关, 有助于视网膜维持氧化产物生成和清除之间的稳态平衡。

**4.5 视盘相关基因 ATOH7 的多态性** ATOH7 是一种外显子基因, 可促进 Müller 细胞衍生的视网膜干细胞分化为视网膜神经节细胞, 并在决定人类视盘大小方面发挥重要作用<sup>[45]</sup>。Chen 等<sup>[46]</sup> 研究发现 ATOH7 的 T 等位基因具有独立的 NAION 患病风险, 同时还探讨了 ATOH7 与血管因子相关基因 ET-1 和 ACE 的相互作用, 结果表明血管因子相关基因不能单独影响 NAION 风险, 而当与 ATOH7 危险因素结合时, 可以增加 NAION 的患病机率。

**4.6 c-fos 基因** c-fos 是广泛分布在中枢神经系统内的一种家族原癌基因, 在缺氧、光线、机械、疼痛等多种刺激因子下衍生其表达产物 FOS 蛋白, 该蛋白为一类核蛋白转录因子, 经磷酸化修饰后返回细胞核内与另一家族原癌基因 c-jun 表达产物 JUN 蛋白形成复合物, 在细胞增殖、分化、凋亡、炎症等病理过程中起着重要作用, 是神经元激活的标志。郭瑶等<sup>[47]</sup> 研究发现, 缺血诱导 rAION 模型 RGCs 凋亡过程中 c-fos 基因出现快速一过性表达, 与脑缺血诱导 c-fos 基因在脑内表达的结果基本一致, 但认为其相应的机制及意义仍需做进一步探讨。

## 5 小结

NAION 是一种较为常见的急性视神经损害, 根据典型的临床表现以及眼科检查技术的进步, 其诊断与鉴别诊断比较明确。目前, 国内外对 NAION 发病机制的研究多围绕视盘结构及血管相关危险因素进行探讨, 但对该病相关的分子病理机制仍有待进一步深入研究。疾病相关的蛋白分子、易感基因在机体患病中的作用十分复杂且相互交错, 本文仅依据既往基础研究结果进行梳理, 难免有一定局限性, 希望能为今后 NAION 分子病理机制的进一步探讨及治疗思路提供相关理论依据。

## 参考文献

- Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(8): 1873-1884
- Quaranta L, Katsanos A, Russo A, et al. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2013; 58(1): 26-41
- Cestari DM, Arnold A. Does nocturnal hypotension play a causal role in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2016; 36(3): 329-333
- Aptel F, Khayi H, Pépin JL, et al. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences

for obstructive sleep apnea screening and treatment. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(7):797-804

5 Sun MH, Shariati MA, Liao YJ. Experimental anterior ischemic optic neuropathy in diabetic mice exhibited severe retinal swelling associated with VEGF elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2296-2305

6 Morrow MJ. Ischemic Optic Neuropathy. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(5):1215-1235

7 Hasanreisoglu M, Robenshtok E, Ezrahi D, et al. Do patients with non-arteritic ischemic optic neuritis have increased risk for cardiovascular and cerebrovascular events? *Neuroepidemiology* 2013;40(3):220-224

8 Liu B, Zhu LX, Zhong JX, et al. The association between phosphodiesterase type 5 inhibitor use and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med* 2018;6(3):185-192

9 Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):696-701

10 Dehghani A, Alemzadeh-Ansari MH, Masjedi M, et al. Anterior ischemic optic neuropathy in a patient with erectile dysfunction: tadalafil as an offending medication. *J Res Pharm Pract* 2018;7(3):164-167

11 Moghimi S, Afzali M, Akbari M, et al. Crowded optic nerve head evaluation with optical coherence tomography in anterior ischemic optic neuropathy. *Eye (Lond)* 2017;31(8):1191-1198

12 王一玮, 陈婷, 马瑾, 等. 大鼠非动脉炎性前部缺血性视神经病变模型 RGC 及视神经损伤的特点. *中华眼科杂志* 2016; 52(12): 918-923

13 Salgado C, Wilson F, Miller NR, et al. Cellular inflammation in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and its primate model. *Arch Ophthalmol* 2011;129(12):1583-1591

14 D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019;43(6):582-592

15 刘波. 视网膜感光细胞凋亡机制的研究进展. *眼科学报* 2020;35(2):106-112

16 Singh L, Pushker N, Saini N, et al. Expression of pro-apoptotic Bax and anti-apoptotic Bcl-2 proteins in human retinoblastoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(3):259-267

17 田紫煜, 李淑敏, 郭辉, 等. 眶内及眶外针刺对兔眼非动脉炎性前部缺血性视神经病变细胞 Bax/Bcl-2 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 表达的影响. *针刺研究* 2019;44(4):282-287

18 李雪菲. 归元别络养血方改善非动脉炎性前部缺血性视神经病变作用机制的实验研究. *中国中医科学院* 2018

19 李姚, 王志鑫, 温浩, 等. 内质网应激的信号通路及其与肝脏疾病的关系. *临床肝胆病杂志* 2020;36(2):464-467

20 Kumar V, Mesentier-Louro LA, Oh AJ, et al. Increased ER Stress After Experimental Ischemic Optic Neuropathy and Improved RGC and Oligodendrocyte Survival After Treatment With Chemical Chaperon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(6):1953-1966

21 Coiffi GA, Orgul S, Onda E, et al. An *in vivo* model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature. *Curr Eye Res* 1995;14:1147-1153

22 王润生, 吕沛霖, 于彬科, 等. 尼莫地平对前部缺血性视神经病变大鼠眼内组织内皮素-1 浓度的影响. *中华眼底病杂志* 2010;26(4):382-383

24 Carrasco K, Boufenzar A, Jolly L, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils. *Cell Mol Immunol* 2019;16(5):460-472

25 Turnbull IR, Gilfillan S, Cella M, et al. Cutting edge: TREM-2 attenuates macrophage activation. *J Immunol* 2006;177(6):3520-3524

26 孟凡超, 孙世龙, 苏建, 等. 髓样细胞表达触发受体在缺血性视神经病变中的表达. *中华眼底病杂志* 2018;34(5):471-474

27 孟凡超, 孙世龙, 苏建, 等. 缺血性视神经病变中 TREMs 的表达. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2018;40(10):741-744

28 Hu Y, Cho S, Goldberg JL. Neurotrophic effect of a novel TrkB agonist on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1747-1754

29 Bai Y, Xu J, Brahimi F, et al. An agonistic TrkB MAB causes sustained TrkB activation, delays RGC death, and protects the retinal structure in optic nerve axotomy and in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(9):4722-4731

30 Ali SM, Kumar V, Yang T, et al. A small molecule TrkB neurotrophin receptor partial agonist as possible treatment for experimental nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Eye Res* 2018;43(12):1489-1499

31 Yan H, Peng YL, Huang W, et al. The protective effects of  $\alpha$ B-crystallin on ischemia-reperfusion injury in the rat Retina. *J Ophthalmol* 2017;2017:1-10

32 Thanos S, Böhm MR, Meyer zu Hörste M, et al. Role of crystallins in ocular neuroprotection and axonal regeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014;42:145-161

33 Wu ZH, Wang LY, Hou SK. Alpha B-crystallin improved survival of retinal ganglion cells in a rat model of acute ocular hypertension. *Neural Regen Res* 2012;7(19):1493-1497

34 Pangratz-Fuehrer S, Kaur K, Ousman SS, et al. Functional rescue of experimental ischemic optic neuropathy with  $\alpha$ B-crystallin. *Eye (Lond)* 2011;25(6):809-817

35 Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P. Interaction of heritable and estrogen-induced thrombophilia: possible etiologies for ischemic optic neuropathy and ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2001;85(2):256-259

36 Glueck CJ, Wang P, Bell H, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: associations with homozygosity for the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *J Lab Clin Med* 2004;143(3):184-192

37 Papageorgiou E, Karamagkiolis S, Dimera V. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and double thrombophilic defect: a new observation. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3(1):61-64

38 Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95(5):1517-1532

39 Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, et al. Platelet glycoprotein Ibalph HPA-2 Met/VNTR B haplotype as a genetic predictor of myocardial infarction and sudden cardiac death. *Circulation* 2001;104(8):876-880

40 Salomon O, Rosenberg N, Steinberg DM, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is associated with a specific platelet polymorphism located on the glycoprotein Ibalph gene. *Ophthalmology* 2004;111(1):184-188

41 Lim CS, Sarkar A, Knapp C. Bilateral NAION and GPIIb $\alpha$  gene. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):5

42 Ortiz-Munoz G, Couret D, Lapergue B, et al. Dysfunctional HDL in acute stroke. *Atherosclerosis* 2016;253:75-80

43 王小东, 王彤, 张红兵. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者高密度脂蛋白胆固醇和胆固醇酯转运蛋白 Taq I B 基因多态性研究. *中华眼底病杂志* 2016; 32(6): 587-590

44 Wan WC, Peng T, Jin XM, et al. Glutathione-S-transferase deletions and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Mol Neurobiol* 2016;53(4):2361-2367

45 Song WT, Zhang XY, Xia XB. Atoh7 promotes the differentiation of Müller cells-derived retinal stem cells into retinal ganglion cells in a rat model of Glaucoma. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240(5):682-690

46 Chen T, Ma J, Shan GL, et al. The polymorphisms of ATOH 7, ET-1 and ACE in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2018;174:147-151

47 郭瑶, 陈蕾, 柳力敏, 等. 缺血性视神经病变视网膜神经节细胞凋亡过程中 c-fos 基因改变. *国际眼科杂志* 2009;9(12):2298-2299