

# 程序性细胞死亡在青光眼视网膜神经节细胞中的研究进展

宋诗易, 梁亮

引用: 宋诗易, 梁亮. 程序性细胞死亡在青光眼视网膜神经节细胞中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(9): 1416-1420.

作者单位: (443003) 中国湖北省宜昌市, 三峡大学第一临床医学院 三峡大学眼科与视觉科学研究所 宜昌市中心人民医院眼科

作者简介: 宋诗易, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 梁亮, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障. liangliang419519@163.com

收稿日期: 2023-12-18 修回日期: 2024-07-15

## 摘要

程序性细胞死亡(PCD)不同于传统意义上的细胞坏死,是涉及效应分子参与的独特的细胞死亡方式,包括细胞凋亡、自噬和焦亡等多种形式。PCD参与人类正常生理活动的诸多环节,更与多种疾病的发生发展密切相关。青光眼是全球不可逆失明的主要原因。相关研究表明,青光眼的发生与多种PCD的相关蛋白异常表达有关。文章将对青光眼发病过程中视网膜神经节细胞的凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及依赖性细胞死亡相关机制及其相互作用作一综述,为青光眼的防治提供新思路。

关键词: 程序性细胞死亡; 青光眼; 视网膜神经节细胞; 细胞凋亡; 铁死亡; 细胞焦亡; 细胞自噬; 依赖性细胞死亡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.12

## Advances in the role of programmed cell death in retinal ganglion cells in glaucoma

Song Shiyi, Liang Liang

First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; the Institute of Ophthalmology and Visual Science of China Three Gorges University; Department of Ophthalmology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China

Correspondence to: Liang Liang. First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University; the Institute of Ophthalmology and Visual Science of China Three Gorges University; Department of Ophthalmology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei Province, China. liangliang419519@163.com

Received: 2023-12-18 Accepted: 2024-07-15

## Abstract

• Programmed cell death (PCD) is a unique cell death

involving effector molecules, including various forms such as apoptosis, autophagy, and pyroptosis. PCD is involved in many aspects of normal physiological activities in humans, and is closely related to the development of many diseases. Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. Relevant studies have shown that the development of glaucoma is associated with the abnormal expression of a variety of PCD-related proteins. The mechanism and interplay of apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis and parthanatos of retinal ganglion cells in the course of glaucoma were reviewed, to provide a new direction for the prevention treatment of glaucoma.

• KEYWORDS: programmed cell death; glaucoma; retinal ganglion cells; apoptosis; ferroptosis; pyroptosis; autophagy; parthanatos

Citation: Song SY, Liang L. Advances in the role of programmed cell death in retinal ganglion cells in glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(9): 1416-1420.

## 0 引言

青光眼是全球不可逆失明的主要原因,与视神经的特征性损伤和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡引起的视野缺损有关。眼压(intraocular pressure, IOP)被认为是主要的危险因素<sup>[1]</sup>。因此,如何靶向控制青光眼,延缓青光眼的发展进程,保护患者视功能已成为眼科学研究的重点之一。越来越多的研究证据表明,RGCs死亡是青光眼视神经损伤的最终共同通路。细胞死亡可分为两类:意外性细胞死亡(accidental cell death, ACD)和程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),ACD是由超出细胞可调节能力的严重理化刺激引起的不可控的细胞死亡过程;PCD是为维持内环境的稳定,细胞在某些生理信号的刺激下所启动细胞内部死亡程序而进行的主动死亡过程。常见的PCD有细胞凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)、焦亡(pyroptosis)、铁死亡(ferroptosis)和依赖性细胞死亡(parthanatos)<sup>[2]</sup>。

## 1 细胞凋亡与青光眼

细胞凋亡是目前研究最多的细胞死亡形式,也是参与机体发育和维持体内平衡的细胞死亡的主要模式。在细胞生长发育过程中,一些发育异常、有害和衰老的细胞将会在细胞内相关信号分子的调控下自发性死亡来维持机体的正常生理功能<sup>[3-4]</sup>。细胞凋亡的特点主要包括细胞皱缩,细胞核固缩,DNA裂解及凋亡小体的形成。研究表

明迄今为止有两种主要的凋亡途径:内源性的线粒体通路(BCL-2途径)和外源性的死亡受体通路。内源性途径可分为3个关键阶段:(1)BCL-2家族蛋白之间相互作用的平衡;(2)BAX/BAK介导的线粒体外膜透化作用(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP);(3)凋亡半胱天冬酶的激活<sup>[5]</sup>。MOMP使凋亡蛋白从膜间隙释放到细胞质中,释放的线粒体蛋白直接或间接参与半胱天冬酶活化,如存在于线粒体并调节细胞凋亡的蛋白质(SMAC)和线粒体丝氨酸蛋白酶(HtrA2/Omi),中和半胱天冬酶抑制蛋白如细胞凋亡抑制剂(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)<sup>[6]</sup>。这些过程通过促进引发剂半胱天冬酶(caspase)-9和执行caspases-3、caspase-6、caspase-7的激活,最终导致细胞凋亡基因表达<sup>[7-8]</sup>。当细胞受到外界刺激后,自然杀伤细胞或巨噬细胞产生的配体附着在死亡受体(Fas结构)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体1或细胞表面存在的Toll样受体(toll-like receptors, TLR)上,形成蛋白多聚体进入细胞内就会触发外源性的死亡受体途径<sup>[9]</sup>。内源性和外源性途径共同作用,以确保细胞程序性死亡<sup>[10]</sup>。

Baleriola等<sup>[11]</sup>在青光眼患者的小梁网(trabecular meshwork, TM)中识别出了固缩的细胞核,这是细胞凋亡的形态特征。Li等<sup>[12]</sup>在慢性高眼压大鼠模型的RGCs中发现TRPV4通过激活JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B通路来诱导Müller细胞胶质增生和TNF- $\alpha$ 升高,从而导致RGCs凋亡; Tatton等<sup>[13]</sup>研究发现阳性调控因子BAX蛋白质可增加线粒体膜通透性从而促进细胞凋亡,这说明线粒体依赖性细胞凋亡是青光眼RGCs凋亡的一种方式。因此,凋亡相关蛋白的研究可能有助于青光眼的靶向治疗。

## 2 铁死亡与青光眼

铁死亡是依赖于细胞内铁的积累引起毒性脂质过氧化物(reactive oxygen species, ROS)升高的非凋亡细胞死亡形式。与其他形式的PCD相比,如细胞凋亡和坏死性凋亡,铁死亡表现出明显的形态、生化和遗传特征。铁死亡的关键形态特征是线粒体收缩,膜密度增加,线粒体嵴减少,外膜破裂。铁代谢紊乱是铁死亡的起始因素。游离亚铁是一种固体氧化因子,通过芬顿反应产生羟基自由基。这些不稳定的羟基自由基可将脂质代谢物(如多不饱和脂肪酸)氧化成细胞毒性脂质过氧化物,从而促进铁死亡。铁还可以与产生ROS的酶[如NADPH氧化酶(NOX)、黄嘌呤氧化酶、脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)和细胞色素P450酶]合作,促进细胞内ROS的产生。亚铁升高最终会增加细胞内脂质过氧化物,当致死性脂质过氧化物超过细胞清除上限时,就会发生铁死亡<sup>[14]</sup>。因此,通过使用特定的线粒体靶向ROS清除剂、抗氧化剂和线粒体铁水平调节剂阻断线粒体依赖性铁死亡途径是保护细胞免受脂质过氧化和铁死亡诱导剂侵害的重要方式。

在眼科研究领域,铁死亡已被证明发生在氧化应激下的视网膜色素上皮细胞或激光诱导的脉络膜新生血管和光诱导的视网膜变性后的光感受器<sup>[15]</sup>。此外,越来越多的证据支持铁死亡在视神经病变神经元损伤中的作用。

RGCs的存活与线粒体蛋白参与的铁稳定状态的调节密切相关。Yao等<sup>[16]</sup>研究发现病理性高眼压(pathological high intraocular pressure, ph-IOP)会扰乱铁稳态,导致损伤后早期视网膜中亚铁过度积聚。这种亚铁积累破坏细胞内氧化还原系统,引发RGCs铁死亡<sup>[17]</sup>。铁伴侣蛋白(frataxin, FXN)能增强铁在细胞线粒体内的沉积,增加Fe<sup>2+</sup>的可利用性。眼压的突然升高导致内源性视网膜FXN的上调。FXN在Müller细胞中的过量表达可保护RGCs免受急性缺血再灌注损伤<sup>[16]</sup>。Sakamoto等<sup>[18]</sup>发现过量的谷氨酸与细胞表面的谷氨酸受体NMDARs(N-甲基-D-天门冬氨酸受体)结合,Ca<sup>2+</sup>内流增加,导致兴奋性神经毒性以及RGCs中铁的沉积。他们使用铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)和地拉罗司(deferasirox, DFX)后观察到视网膜中Fe<sup>2+</sup>积累和脂质过氧化减少,NMDA引起的视网膜损伤减少。但是兴奋性神经毒性是否参与RGCs中铁过载,以及使用铁螯合剂是否能保护视网膜免受NMDA诱导的兴奋性神经毒性作用也是未知的。Guo等<sup>[19]</sup>利用铁死亡抑制剂Fer-1有效地减缓了RGCs死亡,保留了视网膜结构并改善了视觉功能。这些研究可能在减少视神经病变RGCs变性的治疗上有新的发现和突破。

## 3 细胞焦亡与青光眼

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是以细胞膜迅速破裂释放细胞内容物和促炎介质为特征的程序性细胞死亡。细胞焦亡作为机体先天免疫反应的重要组成部分,在对抗病原体感染和感知内源性危险信号方面发挥着重要的作用<sup>[20]</sup>。细胞焦亡由gasdermin介导,取决于具有炎症反应的gasdermin蛋白家族的孔形成活性。Gasdermins蛋白家族是由gasdermin A、B、C、D、E和DFNB59这些保守蛋白组成的。正常情况下,它们通过N端打孔结构域(pore-forming domain, PFD)和C端自抑制结构域(repressor domain, RD)的相互作用聚集在一起,此时gasdermin的打孔功能被抑制。当宿主受到多种外源性或内源性因素刺激时,caspase-1被激活,使gasdermin裂解释放其N末端结构域,N端PFD与C端RD解离,然后N端PFD寡聚并在细胞膜内形成孔,引起炎症分子释放和细胞焦亡<sup>[21]</sup>。同时,活化的caspase-1成熟炎症因子(如IL-1, IL-18等)通过破裂的细胞膜释放到细胞外基质中。成熟的IL-1作为促炎介质,将先天免疫细胞募集到感染部位并调节适应性免疫细胞,而IL-18促进干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的产生并增强自然杀伤性T细胞和T细胞的细胞溶解活性,有助于消除体内感染的致病微生物或异常细胞<sup>[22]</sup>。焦亡介导的细胞死亡与神经系统疾病、传染病、自身免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤和眼部疾病等密切相关<sup>[23-24]</sup>。以往关于青光眼RGCs的研究主要集中在与炎症无关的程序性细胞死亡方面。最近,越来越多的证据表明,炎症小体激活在触发焦亡介导的细胞死亡和促进青光眼视神经损伤进展中起着重要作用。眼压升高激活视网膜神经胶质细胞中的炎性小体(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3),引起促炎细胞因子在青光眼患者血液中增加,导致神经毒性炎症、轴突变性,从而导致

青光眼患者的 RGCs 死亡<sup>[25]</sup>。

研究表明 RGCs 的焦亡在青光眼的发生发展中可能具有重要作用<sup>[26]</sup>。Chi 等<sup>[27]</sup>在急性眼压升高引起的青光眼小鼠模型中检测到 NLRP1、NLRP3、ASC 和 caspase-1 的水平上调。孙煜林等<sup>[28]</sup>研究表明抑制急性高眼压大鼠模型 caspase-1 活性能减轻视网膜组织损伤,有效保护 RGCs,减少 RGCs 死亡数量。Pronin 等<sup>[29]</sup>发现,在诱导小鼠急性高眼压的几小时内,除了活化的 caspase-1 和 NLRP3 外,视网膜上的 gasdermin 水平也明显增加。许莞菁等<sup>[30]</sup>通过姜黄素在慢性高眼压大鼠模型中的应用发现姜黄素可通过上调抗氧化基因 GCLM 与 HO-1 的表达抑制 RGCs 凋亡。RGCs 被证明是神经节细胞层(GCL)中第一个在急性 OHT 损伤后明显表达裂解的 gasdermin 的细胞类型<sup>[31-33]</sup>。Chen 等<sup>[34]</sup>研究表明焦亡效应物 gasdermin 的遗传缺失显著改善了急性青光眼的 RGCs 死亡和视网膜组织损伤,NLRP12、NLRP3 和 NLRC4 的协同作用促进了急性青光眼的 RGCs 焦亡和神经炎症。但是目前 NLRP 与 RGCs 焦亡之间的确切分子机制还在研究阶段。

#### 4 自噬与青光眼

自噬是一种以细胞自我吞噬为特点的 PCD。自噬是大分子结构甚至整个细胞器降解过程中的高度保守的步骤,在细胞和组织稳态中起关键作用。营养缺乏、氧化应激和蛋白质聚集等许多刺激都可以启动细胞自噬。自噬根据细胞质物质进入溶酶体的方式分为:巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬,其中巨自噬是主要类型。巨自噬是指当正常细胞受到低氧、感染、营养匮乏等刺激时,细胞内的一些双层膜(内质网、高尔基体等)结构吞噬细胞内货物形成自噬体,自噬体与溶酶体融合成为自溶酶体并降解其中包含的物质<sup>[35-36]</sup>。在应激或者病理状态下,自噬能通过清除衰老病变细胞的清除,降低刺激对细胞的损害。超过一定限度的自噬,蛋白质和细胞器会过量破坏,从而打破细胞更新和代谢之间的平衡,出现自噬性 PCD<sup>[37]</sup>。参与自噬的信号通路主要由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K, PI3K)构成。mTOR 是生长因子受体信号传导、缺氧、ATP 水平和胰岛素信号传导下游的信号控制点,正常状态下 mTOR 处于激活状态。mTOR 激酶可以特异性作用于自噬 DNA,通过激活下游信号,启动相关基因的转录和调控来调节自噬过程<sup>[38]</sup>。

Deng 等<sup>[39]</sup>在恒河猴 POAG 模型的视网膜中发现了视网膜微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)和 Beclin1 的水平增加,且早期或初始自噬液泡(AVi)和晚期或降解的自噬液泡(AVd)积聚在神经节细胞层(GCL)和内部丛状层(IPL)中,溶酶体相关膜蛋白-1(lysosome-associated membrane protein 1, LAMP1)、LC3B 和 LAMP1 在青光眼视网膜的 RGCs 中增加,证实了溶酶体活性和自噬体-溶酶体融合。魏婷等<sup>[40]</sup>通过对大鼠急性高眼压模型不同时间点 RGCs 的观察发现损伤后的大鼠 RGCs 中的 LC3 的表达明显增加。

Kitaoka 等<sup>[41]</sup>发现 p62 存在于线粒体中,并证实了线粒体 Nmnat3 和 p62 在饥饿的视网膜神经节细胞 RGC-5 中的大量共定位。Nmnat3 转染降低了 RGC-5 中的 p62 并增加了自噬流。因此,进一步探究青光眼细胞自噬途径可能是未来青光眼研究的新方向。

#### 5 依赖性细胞死亡与青光眼

依赖性细胞死亡(parthanatos)是由氧化应激诱导的 DNA 损伤激活引起的聚 ADP-核糖(PAR)聚合酶 1(PARP1)介导的一种细胞死亡形式。外伤、兴奋性毒性、缺血和许多神经退行性疾病会引起毒性刺激积聚,从而导致 DNA 损伤、PARP1 过度激活、PAR 积累和线粒体凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)核易位。最终,大规模的 DNA 片段化和半胱天冬酶活化导致线粒体功能障碍,无法产生 NAD/ATP,并最终导致细胞死亡<sup>[42]</sup>。PARP1(如 DNA 拓扑异构酶、DNA 解旋酶和 DNA 连接酶)是一种 DNA 修复酶,参与 DNA 的修复过程<sup>[43]</sup>。内源性刺激比如缺血-再灌注损伤,能通过释放大量兴奋性神经递质从而诱导 PARP1 激活<sup>[44]</sup>,这些刺激诱导钙离子内流,促进一氧化氮及 ROS 生成<sup>[45]</sup>,ROS 可以结合一氧化氮形成大量过氧亚硝酸阴离子(ONOO<sup>-</sup>)<sup>[46]</sup>,导致 DNA 受损,PARP1 及其底物的 ADP 核糖基化,从而有助于募集 DNA 修复效应蛋白来修复 DNA<sup>[47]</sup>;在过量的遗传毒性应激下,PARP1 被过度激活并产生过量的 PAR,并刺激 AIF 细胞核易位,导致 DNA 断裂后 NAD 储存急剧下降,从而导致依赖性细胞死亡。虽然目前依赖性细胞死亡与青光眼相关的直接研究较少,但是与青光眼发生相关的病变,如视网膜和视神经慢性氧化应激等机制中都发现了依赖性细胞死亡的参与。

Yang 等<sup>[48]</sup>的研究表明 PARP-1 抑制剂(奥拉帕尼)可以通过抑制眼压升高和 ROS 的产生,使视网膜和视神经的 PARP1 过度活化,NLRP3 上调和 ERK1/2 磷酸化来保护 RGCs,这为视网膜疾病的进一步研究提供了基础。Li 等<sup>[49]</sup>的研究发现使用 PARP1 抑制剂 NU-1025 能够抵消过氧化氢使 RGC-5 细胞氧化应激的作用<sup>[50]</sup>。

虽然各种类型细胞死亡的分子机制是不同的,但是它们也是相互连接的,可以同时激活,并且可以通过相同的通路在细胞中一起作用以应对各种刺激。凋亡、焦亡以及依赖性细胞死亡都通过 caspase 家族发挥作用,因此,是否可以通过调控 caspase 家族的活性来保护 RGCs。Dvorianchikova 等<sup>[51]</sup>使用铁螯合剂处理视网膜缺血再灌注小鼠模型发现 RGCs 中细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡和依赖性细胞死亡通路同时激活。Wang 等<sup>[52]</sup>研究发现核长链非编码 RNA(lncRNA) LINC00618 通过增加 BCL2 相关受体水平和 caspase-3 裂解来促进细胞凋亡。LINC00618 还通过增加 ROS 和铁的水平来加速铁死亡。Chen 等<sup>[53]</sup>介绍了 Beclin1 可以被几种半胱天冬酶蛋白(如半胱天冬酶-8 和 caspase-3)切割,从而将自噬转变为细胞凋亡。以上研究为细胞凋亡、自噬、焦亡、氧化、铁死亡和依赖性细胞死亡在青光眼 RGCs 中并不是单一作用提供了依据。但目前青光眼 RGCs 程序性死亡的具体方

式,单一或是相互作用的形式尚不清楚,需要进一步研究验证能否通过激活或抑制共同通路来阻碍青光眼的进程。

## 6 展望

越来越多的研究表明,细胞死亡是青光眼进展中的一个重要环节,不同细胞死亡信号转导过程中的调节器和效应器都将可能是十分有吸引力的治疗靶点,它们可能成为转化医学的基础,因此需要进一步的研究来探索不同形式的PCD与青光眼的关联,也需要进一步的研究来揭示不同形式的PCD在青光眼视神经损伤机制中的相互作用,以及哪些关键因素最终决定了视网膜细胞在病理状态下的特定死亡类型。寻找PCD之间的潜在联系有助于更深入地了解青光眼的发生发展,完善相关生物学效应与分子机制,期待在未来的研究中,能够确定每种类型PCD的独特效应分子,对其机制有更加全面深入的研究,为青光眼的防治提供新思路。

## 参考文献

[1] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*, 2019,29(5):347-364.

[2] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*, 2021,105(3):493-510.

[3] Xu XB, Lai YY, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):BSR20180992.

[4] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007,35(4):495-516.

[5] Li K, van Delft MF, Dewson G. Too much death can kill you: inhibiting intrinsic apoptosis to treat disease. *EMBO J*, 2021, 40(14):e107341.

[6] Liu X, Kim CN, Yang J, et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome C. *Cell*, 1996, 86(1):147-157.

[7] Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*, 2017,135:111-125.

[8] Hu Q, Wu D, Chen W, et al. Proteolytic processing of the caspase-9 zymogen is required for apoptosome-mediated activation of caspase-9. *J Biol Chem*, 2013,288(21):15142-15147.

[9] Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- $\kappa$ B activation. *Cell*, 1995,81(4):495-504.

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

[11] Baleriola J, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. Apoptosis in the trabecular meshwork of glaucomatous patients. *Mol Vis*, 2008,14:1513-1516.

[12] Li Q, Cheng Y, Zhang SH, et al. TRPV4-induced Müller cell gliosis and TNF- $\alpha$  elevation-mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats via JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):271.

[13] Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Tatton NA. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2001,11(Suppl 2):S12-S22.

[14] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 2017,171(2):273-285.

[15] Adinolfi S, Iannuzzi C, Prischi F, et al. Bacterial frataxin CyaY is the gatekeeper of iron-sulfur cluster formation catalyzed by IscS. *Nat Struct Mol Biol*, 2009,16(4):390-396.

[16] Yao F, Peng JJ, Zhang ED, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma. *Cell Death Differ*, 2023,30(1):69-81.

[17] Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2019,181:316-324.

[18] Sakamoto K, Suzuki T, Takahashi K, et al. Iron-chelating agents attenuate NMDA-Induced neuronal injury via reduction of oxidative stress in the rat retina. *Exp Eye Res*, 2018,171:30-36.

[19] Guo M, Zhu YF, Shi Y, et al. Inhibition of ferroptosis promotes retina ganglion cell survival in experimental optic neuropathies. *Redox Biol*, 2022,58:102541.

[20] McElnea EM, Quill B, Docherty NG, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human Lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol Vis*, 2011,17:1182-1191.

[21] Liu X, Zhang ZB, Ruan JB, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 2016,535(7610):153-158.

[22] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*, 2009,7(2):99-109.

[23] McKenzie BA, Dixit VM, Power C. Fiery cell death: pyroptosis in the central nervous system. *Trends Neurosci*, 2020,43(1):55-73.

[24] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*, 2017,277(1):61-75.

[25] Coyle S, Khan MN, Chemaly M, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in glaucoma. *Biomolecules*, 2021,11(8):1239.

[26] 曹佳蓉,董志章. 细胞焦亡在青光眼发病机制和治疗中的研究进展. *中华眼科杂志*, 2021,57(9):702-706.

[27] Chi W, Li F, Chen HR, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(30):11181-11186.

[28] 孙煜林,刘蕊. 急性高血压致大鼠视网膜节细胞焦亡及抗Caspase-1处理的神经保护作用. *陆军军医大学学报*, 2022,8(8):789-796.

[29] Pronin A, Pham D, An WJ, et al. Inflammasome activation induces pyroptosis in the retina exposed to ocular hypertension injury. *Front Mol Neurosci*, 2019,12:36.

[30] 许莞菁,孙雨浩,赵爽,等. 姜黄素对慢性高血压大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响及机制. *国际眼科杂志*, 2023,23(12):1943-1949.

[31] Zhang YJ, Xu Y, Sun Q, et al. Activation of P2X7- NLRP3 pathway in Retinal microglia contribute to Retinal Ganglion Cells death in chronic ocular hypertension (COH). *Exp Eye Res*, 2019,188:107771.

[32] Dong LD, Hu YH, Zhou L, et al. P2X7 receptor antagonist protects retinal ganglion cells by inhibiting microglial activation in a rat chronic ocular hypertension model. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2289-2296.

[33] Zhao M, Li S, Matsubara JA. Targeting pyroptotic cell death pathways in retinal disease. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:802063.

[34] Chen H, Deng Y, Gan XL, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1):26.

- [35] Kelekar A. Autophagy. *Ann N Y Acad Sci*, 2005,1066:259-271.
- [36] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*, 2010,221(1):3-12.
- [37] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473.
- [38] Díaz-Troya S, Pérez-Pérez ME, Florencio FJ, et al. The role of TOR in autophagy regulation from yeast to plants and mammals. *Autophagy*, 2008,4(7):851-865.
- [39] Deng SF, Wang M, Yan ZC, et al. Autophagy in retinal ganglion cells in a rhesus monkey chronic hypertensive glaucoma model. *PLoS One*, 2013,8(10):e77100.
- [40] 魏婷, 高珊, 马波, 等. 大鼠急性高血压后视网膜神经节细胞自噬和副凋亡的发生. *国际眼科杂志*, 2018,18(6):999-1003.
- [41] Kitaoka Y, Munemasa Y, Kojima K, et al. Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration. *Cell Death Dis*, 2013,4(10):e860.
- [42] David KK, Andrabi SA, Dawson TM, et al. Parthanatos, a messenger of death. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(3):1116-1128.
- [43] Jagtap P, Szabó C. Poly (ADP - ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2005,4(5):421-440.
- [44] Wang YF, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Exp Neurol*, 2009,218(2):193-202.
- [45] Fatokun AA, Stone TW, Smith RA. Oxidative stress in neurodegeneration and available means of protection. *Front Biosci*, 2008, 13:3288-3311.
- [46] Dawson VL, Dawson TM. Deadly conversations: nuclear - mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr*, 2004,36(4):287-294.
- [47] Kadłubowska J, Malaguarnera L, Waż P, et al. Neurodegeneration and neuroinflammation in diabetic retinopathy: potential approaches to delay neuronal loss. *Curr Neuropharmacol*, 2016,14(8):831-839.
- [48] Yang YT, Wu JH, Lu W, et al. Olaparib, a PARP-1 inhibitor, protects retinal cells from ocular hypertension - associated oxidative damage. *Front CellDev Biol*, 2022,10:925835.
- [49] Li GY, Osborne NN. Oxidative - induced apoptosis to an immortalized ganglion cell line is caspase independent but involves the activation of poly (ADP - ribose) polymerase and apoptosis - inducing factor. *Brain Res*, 2008,1188:35-43.
- [50] Dong K, Yan YY, Lu L, et al. PJ34 protects photoreceptors from cell death by inhibiting PARP-1 induced parthanatos after experimental retinal detachment. *Curr Eye Res*, 2021,46(1):115-121.
- [51] Dvorianchikova G, Adis E, Lypka K, et al. Various forms of programmed cell death are concurrently activated in the population of retinal ganglion cells after ischemia and reperfusion. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):9892.
- [52] Wang ZL, Chen XW, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis. *Mol Ther*, 2021,29(1):263-274.
- [53] Chen Q, Kang J, Fu CY. The independence of and associations among apoptosis, autophagy, and necrosis. *Signal Transduct Target Ther*, 2018,3:18.