

cAMP/PKA 信号通路在青光眼性视神经病变中的研究进展

崔宏达^{1,2}, 黄雨^{1,2}, 夏鑫^{1,2}, 李江伟^{1,2}, 彭清华^{1,2}

引用:崔宏达,黄雨,夏鑫,等. cAMP/PKA 信号通路在青光眼性视神经病变中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25 (10): 1598–1603.

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No.82274588); 国家中医药管理局人才支持项目[国中医药人教函(2022)6 号]; 湖南省教育厅科研创新项目 (No.CX20230790)

作者单位:¹(410208) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学;
²(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:崔宏达,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治青光眼、眼表疾病等。

通讯作者:彭清华,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治眼底病、青光眼、眼表疾病. pqh410007@126.com

收稿日期: 2025-01-13 修回日期: 2025-08-19

摘要

青光眼是多因素退行性视神经病变疾病,其不可逆性与致盲性病理特点主要来自于该病对视神经的损伤,即青光眼性视神经病变(GON)。GON 的治疗难点在于早期干预困难,且目前临床没有针对治疗所有类型 GON 的视神经保护药物。视网膜神经节细胞(RGCs)死亡是 GON 各种病因机制导致的核心病理改变,最新研究发现广泛分布的第二信使环腺苷 3',5'-单磷酸(cAMP)及其下游效应子蛋白激酶 A(PKA)的信号级联传导在 GON 多种发病机制中产生重要影响,并可抑制 RGCs 凋亡,发挥对青光眼的视神经保护与治疗作用。因此文章对 cAMP/PKA 通路在 GON 病理生理发展过程中发挥的作用进行综述,重点关注其在青光眼眼压调节、氧化应激、神经炎症、视神经变性等方面的影响,以期对 GON 不同病理机制导致的视神经损伤寻找共通中枢调节靶点,推动对该病的进一步认识与临床治疗。

关键词:环磷酸腺苷(cAMP); 蛋白激酶 A(PKA); 青光眼; 青光眼性视神经病变; 视网膜神经节细胞; 凋亡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.09

Research progress of cAMP/PKA signaling pathway in glaucoma optic neuropathy

Cui Hongda^{1,2}, Huang Yu^{1,2}, Xia Xin^{1,2}, Li Jiangwei^{1,2}, Peng Qinghua^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82274588); Talent Support Project of the State Administration

of Traditional Chinese Medicine [Chinese Medicine Teaching Letter (2022) 6]; Scientific Research Innovation Project of Hunan Education Department (No.CX20230790)

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Peng Qinghua. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China; Department of Ophthalmology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China. pqh410007@126.com

Received:2025-01-13 Accepted:2025-08-19

Abstract

• Glaucoma is a multifactorial degenerative optic neuropathy, and its irreversible and blinding pathological characteristics mainly come from the damage to the optic nerve, namely glaucomatous optic neuropathy (GON). The difficulty in the treatment of GON lies in the early intervention, and currently there is no optic neuroprotective drug for the treatment of all types of GON. The death of retinal ganglion cells (RGCs) is the core pathological change caused by various pathogenic mechanisms of GON. Recent studies have found that the widespread second messenger cyclic adenosine 3', 5' - monophosphate (cAMP) and its downstream effector protein kinase A (PKA) signal cascade play an important role in the pathogenesis of GON. It can also inhibit the apoptosis of RGCs and play a protective and therapeutic role in glaucoma. Therefore, this article reviews the role of cAMP/PKA pathway in the pathophysiological development of GON, focusing on its effects on glaucoma intraocular pressure regulation, oxidative stress, neuroinflammation and optic nerve degeneration, in order to find a common central regulatory target for the optic nerve damage caused by different pathological mechanisms of GON and promote the further understanding and clinical treatment of this disease.

• **KEYWORDS:** cyclic adenosine 3', 5' - monophosphate (cAMP); protein kinase A (PKA); glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; retinal ganglion cells; apoptosis

Citation:Cui HD, Huang Y, Xia X, et al. Research progress of cAMP/PKA signaling pathway in glaucoma optic neuropathy. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(10):1598–1603.

0 引言

青光眼(glaucoma)是以病理性眼压升高和视神经供血不足等原因导致的以视盘凹陷扩大、视野缺损、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)及轴突进行性丢失等为特征的疾病^[1],是世界范围内造成不可逆性失明的主要眼部疾病。调查显示,2020 年我国青光眼患者数量高达 2 100 万,预计 2040 年全球青光眼患者数量将突破 1.1 亿^[2]。青光眼是多因素退行性视神经病变疾病,其不可逆性与致盲性病理特点主要来自于该病对视神经的损伤^[3],即青光眼性视神经病变(glaucomatous optic neuropathy, GON)。GON 特征的视神经和视网膜神经纤维层受损可导致中央或周围视力永久丧失^[4],其病因包括视网膜缺血、遗传因素、氧化应激损伤、谷氨酸兴奋毒性以及血液流变学异常等,而各种病因机制导致的核心病理改变均为 RGCs 的死亡^[5]。近年来,通过环腺苷 3',5'-单磷酸(cyclic adenosine 3',5'-cyclic monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路抑制 RGCs 凋亡的研究受到广泛关注。RGCs 凋亡是 GON 的核心病理特征,而能否通过 cAMP/PKA 通路将 GON 的多种病因机制联系起来值得探究。本文对 cAMP/PKA 信号通路及其在 GON 多种发病机制中所发挥的作用进行综述,以期为该病的基础研究和临床诊疗提供参考。

1 cAMP/PKA 概述

1.1 cAMP/PKA 的结构 cAMP 是最早被识别且最具通用性的第二信使之一^[6],介导细胞对外来信号的多种反应。cAMP 主要是由跨膜腺苷酸环化酶(transmembrane adenylylate cyclase, tmAC)与可溶性腺苷酸环化酶(soluble adenylylate cyclase, sAC)产生的,其中 sAC 已被证实存在于角膜内皮细胞中,并且介导钙离子(Ca²⁺)依赖性产生 cAMP/PKA 级联作用,继而对 RGCs 死亡产生影响^[7]。cAMP 信号传导的主要下游效应子是 PKA,这是一种由两个催化亚基和两个调节亚基组成的异四聚体。cAMP 与 PKA 调节亚基结合,释放并激活催化亚基。激活的 PKA 磷酸化并激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),同时启动一系列参与免疫反应、细胞代谢和线粒体生物发生的转录级联反应。CREB 是一种中枢神经系统的主要转录调节因子,可调节许多中枢神经系统功能,包括神经元存活与激活等^[8]。除了在转录调节中的作用外,PKA 还可磷酸化并调节离子通道、细胞运动蛋白和许多参与中间代谢的酶活性,例如磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、磷酸肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP3)受体等。这些磷酸化反应将 cAMP/PKA 信号传导与其他细胞信使和信号级联交织在一起,并提供多个反馈回路,进一步调节 cAMP 信号传导^[9]。

1.2 cAMP/PKA 的功能 cAMP 不仅在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中分布广泛^[10],在心脏、脑、肾脏、肺部等组织中同样均有表达^[11-12]。cAMP 的活性受到多种效应分子的调节,包括 cAMP 依赖性 PKA、鸟嘌呤核苷酸交换蛋白和环核苷酸门控离子通道。cAMP/PKA 信号通路在介导不同类型细胞的病理生理过程中发挥着关键作用,包括细胞生长、分化、代谢、炎症、氧化应激和细胞凋亡^[13]。星形胶质细胞作为高度特化的神经胶质细胞,在神经元信号传递和突触功能调节中发挥着关键作

用。研究表明 cAMP 与 Ca²⁺ 浓度的失调会导致星形胶质细胞结构和功能异常,且 cAMP 可介导促进神经元轴突生长的作用^[14]。线粒体功能是调控 Ca²⁺ 浓度的主要途径,而许多线粒体转运蛋白的表达可能受到 CREB 介导的蛋白质-蛋白质交互作用(protein-protein interactions, PPI)的影响^[15]。Kim 等^[16]在对中枢神经系统的研究中,发现激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路可增加神经源性和突触源基因的表达,进而抑制促炎基因的表达,发挥神经保护作用。通过调控 cAMP 上游效应因子的表达可限制组织细胞内信号微域传导,从而影响不同激素和神经介质对心脏功能的调节^[17]。Nikolaev 等^[18]研究发现心肌细胞表面的 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 肾上腺素能受体通过调节 cAMP 的产生,介导对心脏功能和心力衰竭发展的不同影响。此外,在心脏受损中病理性升高的活性氧(reactive oxygen species, ROS)合成所导致的氧化应激反应是心肌细胞功能障碍和死亡的主要驱动因素。研究表明在心肌细胞氧化应激中,通过调控 PKA 和 A-激酶锚定蛋白(A-kinase-anchored proteins, AKAP)表达可抑制氧化应激损伤^[19],AKAP 构成了支架蛋白家族^[20],参与细胞微域内 PKA 和其他信号酶的区室化,并直接影响 PKA 活性,因此 PKA 和 AKAP 成为调控心脏中病理途径 ROS 产生的重要调节因子。大量研究表明 cAMP/PKA 信号通路在不同细胞中发挥多种抗炎作用^[21],例如 PKA 磷酸化 CREB,促进抗炎因子表达,继而导致巨噬细胞极化。NF- κ B(nuclear factor kappa-B)作为一种主要的促炎转录因子,转录活性可被 PKA 抑制,从而发挥抑制炎症反应的作用^[22]。Wehbi 等^[23]在免疫系统的研究中发现,cAMP 是 T 细胞受体介导的效应 T 细胞激活的有效负调节因子,通过 PKA 靶向特定底物和不同的亚细胞区室,发挥免疫调节作用,包括免疫稳态的正常生理调控以及炎症和癌症免疫。cAMP/PKA 信号通路已被证明是参与促进细胞增殖的主要信号传导通路^[24]。

1.3 cAMP/PKA 调节线粒体功能 线粒体是维持细胞稳态的关键细胞器,不仅通过氧化磷酸化产生大部分 ATP 供细胞使用,还可产生 ROS、神经递质及其他信号分子,因此线粒体对于细胞膜钙稳态和细胞凋亡尤为重要^[25]。同时,线粒体是参与细胞生长、增殖、分化和死亡的信号级联的重要纽带。近年研究表明,通过 cAMP/PKA 信号通路诱导的线粒体功能改变可以影响包括神经退行性疾病在内的多种病理生理反应的发展^[26]。激活 cAMP/PKA 表达,进一步促进 PKA 磷酸化多种下游蛋白转录因子,可调控多种线粒体功能,包括氧化磷酸化、能量输入、线粒体形态和动力学控制^[27]。

线粒体作为细胞内信号传导的平台之一,可利用广泛存在的关键第二信使 cAMP 激活主要功能效应分子 PKA,再通过具有 cAMP/PKA 依赖性的 AKAP 将大分子激酶复合物靶向结合不同特定的亚细胞区室中以调节细胞功能^[28]。PKA 可分为 I 型或 II 型^[29]。两种 PKA 类型表现出不同的亚细胞区室定位,PKA I 主要与胞质相关,PKA II 主要与细胞膜和细胞骨架相关^[30]。这种特异性同样影响线粒体不同子域功能,但也为我们提供了靶向调节不同线粒体子域,从而影响不同生理病理机制的研究思路。O'Banion 等^[31]通过光激活腺苷酸环化酶(photoactivated adenylyl cyclases, PAC)对 cAMP 区室化表达的研究中发现,线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)在长期胞内近端 cAMP 高表达的状态下

会显著刺激 PKA 活性。最新研究表明^[32],通过液液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)可以发挥空间限制 cAMP 活性的动态机制,在组织 cAMP/PKA 信号传导中发挥重要作用。尤其是普遍存在的 PKA 调节亚基 RI α (regulatory subunit I α)通过 LLPS 促进 cAMP 分区和信号传导特异性以及调节局部 cAMP 可用性,并作为细胞核和线粒体信号传导的关键驱动因子^[33]。总之,通过 cAMP/PKA 区室化特异性调节,可以进一步调控线粒体子域功能,从而保证信号传导的精确定位与调控。

2 cAMP/PKA 在 GON 中的作用

2.1 眼压调节 青光眼的主要病理生理变化包括眼压升高和视神经病变。目前,青光眼的治疗方案主要通过控制眼压(intraocular pressure, IOP)保护视力,降低 IOP 是唯一被证明可有效控制青光眼病情进展的方法。房水循环障碍导致的眼压升高是青光眼发生发展的主要危险因素。房水由睫状体产生,75%–80%房水经由小梁网(trabecular reticulum, TM)和 Schlemm 管(Schlemm’s canal, SC)为主体组成的传统途径流出^[34],并通过特定的葡萄膜巩膜流出通道控制房水流量。TM 及其细胞外基质(extracellular matrix, ECM)负责调节房水的流出与速率,是控制青光眼眼压的关键因素^[35]。研究表明,激活 cAMP/PKA 可直接影响 TM 组织及细胞损伤^[36]。因此,通过 cAMP/PKA 信号通路调节房水流入与流出速率对于治疗眼压相关的 GON 非常关键。此外,RGCs 高度依赖于视网膜血流和线粒体产生的能量供应,视网膜及视神经的血流自主调节功能对维持稳定的氧供应至关重要^[37]。青光眼患者 IOP 升高会引起视神经血流供应不足、抑制线粒体 ATP 合成、对视神经乳头(optic nerve head, ONH)产生机械压力损伤导致神经元氧化应激,继而进一步影响视网膜组织及视神经缺血缺氧导致的病理状态,促进 RGCs 凋亡,加剧 GON 损伤^[38]。

目前临床上对于青光眼眼压控制的治疗措施主要以局部降眼压药物和手术方式为主。其中,局部降眼压药物主要有 β -肾上腺素能受体阻滞剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、局部碳酸酐酶抑制剂等。研究表明,许多典型的青光眼治疗药物可明显影响房水中 cAMP 表达,并在调节青光眼眼压的病理生理过程发挥重要作用^[39]。在前期研究中,Caprioli 等^[40]发现,使用局部眼用毛茛素可直接刺激 cAMP 增加,并降低实验动物与无眼病志愿者的眼压。Nathanson^[41]发现在睫状体上皮组织中 cAMP 广泛表达,并验证了 β 2-肾上腺素能受体通过影响 cAMP 浓度直接调节房水产生。Chen 等^[42]在对睫状体上皮房水形成的研究中,发现通过噻吗洛尔(β -肾上腺素能受体阻滞剂)可以抑制 cAMP 表达,继而导致房水产生速率下降。sAC 作为 cAMP 产生的主要来源之一,被证明在睫状体非色素上皮中高度表达,并负责调控睫状体中的 cAMP 活性,从而抑制眼压升高^[43]。Shahidullah 等^[44]研究发现,通过乙酰唑胺(碳酸酐酶抑制剂)刺激 sAC 表达,可进一步增加 cAMP 表达。腺苷被认为是中枢神经系统疾病的候选神经保护剂,可通过 G 蛋白偶联受体引发生物效应,其中腺苷 A2A 受体(adenosine A2A receptor, A2AR)刺激腺苷酸环化酶(adenylatecyclase, AC)并上调 cAMP 水平^[45]。研究表明腺苷与 A2AR 结合可增加房水中 cAMP 表达,并促进眼内压降低^[46]。目前的研究结论尚不能明确 cAMP 表达增减与房水生成减少的直接关联,但 cAMP 以及其上下游

转录因子是眼压调节中的关键因子,继续验证不同降眼压药物对房水流入和流出通道中 cAMP 表达的影响及其具体机制可能是我们的重点研究方向,可为眼压相关性的 GON 提供新的治疗思路。

2.2 氧化应激 氧化应激(oxidative stress, OS)反应是许多神经退行性疾病的重要病理机制^[47],是导致青光眼眼压升高与青光眼视神经变性中线粒体功能障碍的直接危险因素,表现为体内氧化与抗氧化作用失衡,产生大量氧化中间产物。RGCs 不可逆性凋亡是 GON 的特征,RGCs 具有长轴突和高密度线粒体,因而对氧化应激更加敏感^[48]。

ROS 水平升高是神经退行性疾病的常见特征,适量的 ROS 可保护细胞免受氧化应激损伤,而过量 ROS 在细胞内积累会导致 DNA、酶及结构蛋白和膜脂质等一系列细胞器的氧化损伤,影响细胞功能,进一步诱导神经元死亡。ROS 氧化细胞膜表面的脂质可造成细胞膜结构和性质的改变,形成正构醛、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等产物,而 MDA 可能是青光眼氧化应激反应的最佳生物标志物。抗氧化标志物如超氧化物歧化酶的增加是眼睛对抗氧化应激的保护性反应^[49],研究表明,青光眼患者血浆中主要抗氧化剂 GSH-Px 水平持续下降,导致氧化应激反应持续损伤^[50]。近期研究报告表明,青光眼猕猴视网膜中氧化应激标志物 4-羟基烯醛的表达升高,且血液中抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平降低^[51]。凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal regulating kinase-1, ASK1)是丝裂原活化蛋白激酶的一员,激活 ASK1-jnk/p38 通路在氧化应激诱导的细胞凋亡过程起重要作用^[52]。实验表明抑制 ASK1 关键调节因子在不同青光眼动物模型中对 RGCs 均具有保护作用,可降低氧化应激水平,提示调控氧化应激有助于预防青光眼中的神经元细胞死亡^[53]。在体外实验中建立谷氨酸诱导的兴奋毒性模型模拟青光眼氧化应激的病理环境,进行大鼠 R28 视网膜前体细胞培养,可观察到 ROS 表达增加和促炎细胞因子升高、MDA 水平升高、抗氧化剂 GSH 水平显著降低、细胞炎症级联和 RGCs 的凋亡与焦亡^[54]。综上所述,靶向调控氧化应激是治疗青光眼的有效途径。

ONH 内星形胶质细胞结构和功能异常是 GON 的关键。研究表明,在青光眼病理状态下,cAMP/PKA 信号传导的持续增强使 ONH 星形胶质细胞更易受氧化应激损伤^[55],并造成线粒体功能障碍。抑制 cAMP/PKA 信号通路的激活可保护 ONH 星形胶质细胞减少氧化应激损伤,发挥视神经保护作用^[56]。此外,Ju 等^[57]在氧化应激诱导的青光眼 DBA/2J 小鼠 ONH 星形胶质细胞中,发现细胞内线粒体动力学平衡被打破,Mfn1 和 Mfn2 是线粒体外膜的 GTP 酶动力样蛋白,Mfn2 的过表达可保护神经元细胞免受缺氧诱导的细胞凋亡。蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)可以抑制 Bax 蛋白(BCL2-associated X protein)的构象变化及其向线粒体的易位,从而防止线粒体功能障碍和细胞死亡。抑制 cAMP/PKA 信号通路可通过促进 Akt/Bax 磷酸化与 Mfn1/2 寡聚化来抵御氧化应激损伤。sAC 作为 cAMP/PKA 通路的关键调节剂,在氧化应激诱导的 RGCs 保护中发挥重要作用。Bastola 等^[58]发现上调 sAC 可通过激活 sAC/cAMP/PKA 轴信号通路以增强氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)活性对抗氧化应激,显著增强青光眼模型小鼠 RGCs 中的线粒体结构和功

能,从而促进 RGCs 保护。因此,建立 cAMP/PKA 信号通路与 GON 氧化应激损伤的机制关联,对于保护线粒体功能与 RGCs 存活具有深远意义。

2.3 炎症 青光眼的炎症反应在从眼前段到眼底部以及视觉通路结构上均有不同程度的发生。GON 的炎症损伤主要来自于神经胶质细胞介导的局部保护性免疫反应失调,导致神经炎症及神经退行性病变,从而影响 GON 的发生发展^[59]。视网膜胶质细胞(包括小胶质细胞、星形胶质细胞和 Müller 细胞)可发挥维持视网膜稳态的作用,小胶质细胞是常驻的视网膜巨噬细胞,其主要功能是吞噬和消除神经节细胞层、内外丛状层和内核层受损细胞中的细胞碎片并释放多种神经营养因子。Müller 细胞是视网膜中占比最多的神经胶质细胞,通过释放神经营养因子、摄取和降解谷氨酸以及分泌抗氧化剂来保护神经元,从而保护 RGCs 稳态及代谢正常。在 ONH 中,星形胶质细胞的功能是维持体内平衡、调节血流、回收神经递质、维持突触并参与神经发生,通过产生抗炎细胞因子、热休克蛋白和神经保护因子发挥视神经保护作用。在视网膜炎症介导下,促炎细胞因子 IL-1 β (interleukin-1 β)和肿瘤坏死因子 TNF- α (tumor necrosis factor- α)表达增加,并促进 RGCs 凋亡^[60]。

长期以来,cAMP 被认为是抗炎反应的诱导剂,并已广泛应用于药理学中来治疗炎症性疾病。最新研究表明,cAMP 是抑制炎症反应的关键信号通路,参与包括抑制促炎因子表达、调节粒细胞凋亡、诱导巨噬细胞极化等反应^[61]。视网膜神经胶质细胞介导的神经炎症被认为是参与 GON 的重要病理生理机制。Cueva Vargas 等^[62]在 GON 的神经炎症研究中发现激活 cAMP/PKA 通路可抑制视网膜和视神经中胶质细胞反应性,从而减少促炎细胞因子的产生,防止轴突变性并促进轴突信号传输,增强 RGCs 活力,继而发挥视神经保护作用。研究表明,在体外谷氨酸兴奋性毒性青光眼模型与小鼠青光眼模型中,激活 cAMP/PKA 通路可抑制炎症因子表达并促进神经营养因子表达,从而显著抑制 RGCs 死亡,发挥视神经保护作用^[63]。

同时,在年龄相关性青光眼的视网膜中,氧化应激和脂质过氧化被认为是导致不同程度的局部副炎症激活的组织应激的主要原因。副炎症是 GON 中保护失调的 RGCs 层和 ONH 的重要稳态机制。过度不受控制的副炎症可能会产生炎症反应,促进促炎细胞因子或趋化因子释放,对视神经视网膜造成不可挽回的损害。总之,预防 GON 的过度炎症反应与调节免疫稳态对于青光神经退行性损伤具有重要积极作用。

2.4 其他 Zhou 等^[64]在慢性青光眼中的研究发现,抑制 cAMP/PKA 通路可抑制青光眼中的兴奋性毒性过程,增加 RGCs 的活性并恢复其功能。Kolko 等^[65]在乳酸调节视网膜功能的研究中发现,乳酸可调节脂肪和神经组织中的 cAMP 表达,并进一步激活下游效应分子影响 GON。Chen^[66]等发现在模拟眼内压升高条件下,青光眼易感性人群 ONH 星形胶质细胞中的 cAMP 以及 CREB 磷酸化水平明显高于非青光眼易感人群,表明压力刺激下的 cAMP 依赖性信号通路可能是眼内压升高与 GON 发生发展的重要因素。Ye 等^[67]在对减弱视神经挤压(optic nerve compression, ONC)介导的 RGCs 凋亡研究中发现激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路可增加抗凋亡因子 Bcl-2(B-

cell lymphoma 2)表达,继而提升 RGCs 存活率并改善 GON。此外,视网膜神经节元的神经元损失发生之前的轴突变性被认为与 GON 的发病机制密切相关。G 蛋白偶联受体 3(G protein-coupled receptor 3,GPR3)被证明在多种神经元中高度表达,并参与神经元存活和促进神经轴突生长。同时,GPR3 能够直接调节细胞内 cAMP 浓度,Masuda 等^[68]证明上调 GPR3 表达可进一步刺激 cAMP 表达增加,并参与 ONC 后的轴突再生,有利于神经元存活。

3 讨论

现阶段 GON 发病机制多样化,且不可逆性神经退行性病变是此疾病的诊治难点。本综述的目的是通过强调 cAMP/PKA 领域中正在发展分区信号系统概念的新兴想法^[69],发展 cAMP/PKA 通路可将靶向治疗信号传递到精确的细胞内位置对 GON 治疗的独特优势。这种信号区室化作用可能是线粒体子域功能特异化的结果,然而,此途径在线粒体外膜和内膜、膜内空间和基质为代表的不同线粒体子域上的调节作用仍需进一步研究与验证^[70-71]。线粒体作为高度动态的细胞器,其功能在细胞的不同空间位置存在显著异质性,且在 GON 中 RGCs 及其轴突的线粒体因胞内位置不同存在差异化的损伤机制。线粒体子域靶向调控概念正是基于这种空间异质性而提出的精准干预策略,旨在通过调控特定亚区域的线粒体功能,实现有效延缓和阻断神经退行级联反应。目前根据调控不同线粒体子域以及线粒体功能的研究对青光神经保护具有重要意义和启示。如通过线粒体靶向压电纳米技术或纳米制动治疗技术,实现线粒体内膜子区域或轴突线粒体子域的靶向作用,并继而可能影响青光眼筛板区线粒体功能^[72-73];或是通过 ROS/PH 双敏感载体作用技术,对线粒体基质子域产生调控,并发挥抗氧化作用^[74]。

cAMP/PKA 信号通路在青光眼性视神经病变中发挥双重作用,核心矛盾在于其细胞区室化特异性效应。研究显示,在 RGCs 胞体内激活该通路可增强神经保护,促进抗凋亡蛋白表达,显著提高高血压模型中的 RGCs 存活率。然而,在轴突水平,cAMP 异常升高会过度激活 PKA 并引发线粒体代谢紊乱,最终导致轴突萎缩^[75]。因此,针对 cAMP/PKA 通路的干预治疗策略需同时兼顾特异性与安全性,如多靶点天然产物可通过温和调节 cAMP/PKA 通路产生神经保护作用^[76],然而其复杂成分可能导致脱靶效应,且缺乏在青光眼模型中的特异性评价。目前的研究结果表明,cAMP/PKA 信号通路可对 GON 多种发病机制产生作用,并进一步发挥视神经保护作用。因此,其未来的研究突破点可能是通过 cAMP/PKA 信号通路调节线粒体不同子域功能,传导特定靶向信号,抑制氧化应激与神经炎症等发病因素对 RGCs 的不可逆性损伤以治疗 GON^[77]。然而,目前临床上对于 cAMP/PKA 信号通路靶向药物的研发还不够完善,其主要难点在于如何将 cAMP/PKA 信号通路靶向药物有效穿透血眼屏障精准递送至 RGCs 及视神经筛板区、提高靶向作用效率和代谢稳定性^[78]。未来有望通过多学科交叉融合研究,突破临床转化瓶颈,为不同阶段、不同亚型的青光眼患者提供更精准有效的神经保护方案。总而言之,关于作用于 cAMP/PKA 信号通路的药物能否对眼压相关性与非眼压相关性 GON 类型均产生治疗作用值得进一步研究验证,同时这也将为该病的新药研发提供重要思路。

利益冲突说明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:崔宏达论文选题与修改,初稿撰写;黄雨、夏鑫、李江伟文献检索,数据分析;彭清华选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 王雪梅, 曲超. 青光眼视神经损伤的发病机制及治疗研究最新进展. 眼科新进展, 2024,44(7):572-577.

[2] 高天雨,关徐涛,刘瑞宝,等. 基于GBD数据库中国青光眼流行病学负担分析. 眼科新进展, 2024,44(5):382-386,390.

[3] 祝悦, 张秋阳, 曹国凡. 青光眼中视网膜神经节细胞死亡的生物标志物研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(5):781-786.

[4] Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults—screening, diagnosis, and management: a review. JAMA, 2021,325(2):164-174.

[5] 张佳, 姚凯. 视网膜神经节细胞生存与凋亡分子机制的研究进展. 生命科学, 2022,34(7):838-847.

[6] Schuster D, Khanppnavar B, Kantarci I, et al. Structural insights into membrane adenylyl cyclases, initiators of cAMP signaling. Trends Biochem Sci, 2024,49(2):156-168.

[7] Tresguerres M, Levin LR, Buck J. Intracellular cAMP signaling by soluble adenylyl cyclase. Kidney Int, 2011,79(12):1277-1288.

[8] Dinevska M, Widodo SS, Cook L, et al. CREB: a multifaceted transcriptional regulator of neural and immune function in CNS tumors. Brain Behav Immun, 2024,116:140-149.

[9] Zhang F, Zhang L, Qi Y, et al. Mitochondrial cAMP signaling. Cell Mol Life Sci, 2016,73(24):4577-4590.

[10] Devasani K, Yao Y. Expression and functions of adenylyl cyclases in the CNS. Fluids Barriers CNS, 2022,19(1):23.

[11] Agarwal SR, Sherpa RT, Moshal KS, et al. Compartmentalized cAMP signaling in cardiac ventricular myocytes. Cell Signal, 2022,89:110172.

[12] Caretta A, Denaro L, D'Avella D, et al. Protein kinase a distribution in meningioma. Cancers (Basel), 2019,11(11):1686.

[13] Yu SF,Doycheva DM, Gamdzyk M, et al. Activation of MC1R with BMS - 470539 attenuates neuroinflammation via cAMP/PKA/Nurr1 pathway after neonatal hypoxic - ischemic brain injury in rats. J Neuroinflammation, 2021,18(1):26.

[14] Batty NJ, Fenrich KK, Fouad K. The role of cAMP and its downstream targets in neurite growth in the adult nervous system. Neurosci Lett, 2017,652:56-63.

[15] Sobolczyk M, Boczek T. Astrocytic calcium and cAMP in neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci, 2022,16:889939.

[16] Kim HY, Spector AA. N - Docosahexaenoylethanolamine: a neurotrophic and neuroprotective metabolite of docosahexaenoic acid. Mol Aspects Med, 2018,64:34-44.

[17] Fischmeister R, Castro LR, Abi - Gerges A, et al. Compartmentation of cyclic nucleotide signaling in the heart: the role of cyclic nucleotide phosphodiesterases. Circ Res, 2006,99(8):816-828.

[18] Nikolaev VO, Moshkov A, Lyon AR, et al. Beta2 - adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation. Science, 2010,327(5973):1653-1657.

[19] Diviani D, Osman H, Delaunay M, et al. The role of A -kinase anchoring proteins in cardiac oxidative stress. Biochem Soc Trans, 2019,47(5):1341-1353.

[20] Wild AR, Dell'Acqua ML. Potential for therapeutic targeting of AKAP signaling complexes in nervous system disorders. Pharmacol Ther, 2018,185:99-121.

[21] Lymperopoulos A, Borges JI, Stoicovy RA. Cyclic adenosine monophosphate in cardiac and sympathoadrenal GLP - 1 receptor signaling: focus on anti - inflammatory effects. Pharmaceutics, 2024,16(6):693.

[22] Tavares LP, Negreiros - Lima GL, Lima KM, et al. Blame the

signaling: Role of cAMP for the resolution of inflammation. Pharmacol Res, 2020,159:105030.

[23] Wehbi VL, Taskén K. Molecular mechanisms for cAMP-mediated immunoregulation in T cells - role of anchored protein kinase a signaling units. Front Immunol, 2016,7:222.

[24] Meroni SB, Galardo MN, Rindone G, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways involved in Sertoli cell proliferation. Front Endocrinol (Lausanne), 2019,10:224.

[25] Bock FJ,Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020,21(2):85-100.

[26] Ould Amer Y, Hebert - Chatelain E. Mitochondrial cAMP - PKA signaling: what do we really know? Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018,1859(9):868-877.

[27] Akabane S, Oka T. Insights into the regulation of mitochondrial functions by protein kinase A - mediated phosphorylation. J Biochem, 2023,175(1):1-7.

[28] Torres - Quesada O, Mayrhofer JE, Stefan E. The many faces of compartmentalized PKA signalosomes. Cell Signal, 2017,37:1-11.

[29] Smith FD, Esseltine JL, Nygren PJ, et al. Local protein kinase A action proceeds through intact holoenzymes. Science, 2017,356(6344):1288-1293.

[30] Scott JD,Dessauer CW, Taskén K. Creating order from chaos: cellular regulation by kinase anchoring. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013,53:187-210.

[31] O'Banion CP, Vickerman BM, Haar L, et al. Compartmentalized cAMP generation by engineered photoactivated adenylyl cyclases. Cell Chem Biol, 2019,26(10):1393-1406.

[32] Folkmanait M, Zaccolo M. Compartmentalisation in cAMP signalling: a phase separation perspective. Br J Pharmacol, 2025.

[33] Hardy JC, Pool EH, Bruystens JGH, et al. Molecular determinants and signaling effects of PKA RIα phase separation. Mol Cell, 2024,84(8):1570-1584.

[34] Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. Exp Eye Res, 2009,88(4):648-655.

[35] Sun H, Zhu Q, Guo P, et al. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. J Cell Mol Med, 2019,23(3):1678-1686.

[36] Shen X, Koga T, Park BC, et al. Rho GTPase and cAMP/protein kinase A signaling mediates myocilin - induced alterations in cultured human trabecular meshwork cells. J Biol Chem, 2008,283(1):603-612.

[37] 欧阳灵艺, 贺涛, 邢怡桥. 青光眼中视网膜神经血管单元损伤的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(2):230-235.

[38] Alarcon - Martinez L, Shiga Y, Villafranca - Baughman D, et al. Neurovascular dysfunction in glaucoma. Prog Retin Eye Res, 2023,97:101217.

[39] Shim MS, Kim KY,Ju WK. Role of cyclic AMP in the eye with glaucoma. BMB Rep, 2017,50(2):60-70.

[40] Caprioli J, Sears M. Forskolol lowers intraocular pressure in rabbits, monkeys, and man. Lancet, 1983,1(8331):958-960.

[41] Nathanson JA. Adrenergic regulation of intraocular pressure: identification of beta 2-adrenergic-stimulated adenylyl cyclase in ciliary process epithelium. Proc Natl Acad Sci USA, 1980,77(12):7420-7424.

[42] Chen S, Inoue R, Inomata H, et al. Role of cyclic AMP - inducedCl conductance in aqueous humour formation by the dog ciliary epithelium. Br J Pharmacol, 1994,112(4):1137-1145.

[43] Lee YS,Tresguerres M, Hess K, et al. Regulation of anterior chamber drainage by bicarbonate - sensitive soluble adenylyl cyclase in the ciliary body. J Biol Chem, 2011,286(48):41353-41358.

[44] Shahidullah M, Mandal A, Wei GJ, et al. Nonpigmented ciliary epithelial cells respond to acetazolamide by a soluble adenylyl cyclase mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014,55(1):187-197.

[45] Nakashima KI, Iwao K, Inoue T, et al. Stimulation of the

- adenosine A3 receptor, not the A1 or A2 receptors, promote neurite outgrowth of retinal ganglion cells. *Exp Eye Res*, 2018,170:160–168.
- [46] Konno T, Murakami A, Uchibori T, et al. Involvement of adenosine A2a receptor in intraocular pressure decrease induced by 2-(1-octyn-1-yl)adenosine or 2-(6-cyano-1-hexyn-1-yl)adenosine. *J Pharmacol Sci*, 2005,97(4):501–509.
- [47] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2019,24(8):1583.
- [48] Catalani E, Brunetti K, Del Quondam S, et al. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress to prevent the neurodegeneration of retinal ganglion cells. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11):2011.
- [49] Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, et al. Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016,11(12):e0166915.
- [50] Kimura A, Namekata K, Guo XL, et al. Targeting oxidative stress for treatment of glaucoma and optic neuritis. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017(1):2817252.
- [51] Noro T, Namekata K, Kimura A, et al. Normal tension glaucoma-like degeneration of the visual system in aged marmosets. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14852.
- [52] Nishitoh H, Kadowaki H, Nagai A, et al. ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. *Genes Dev*, 2008,22(11):1451–1464.
- [53] Katome T, Namekata K, Guo X, et al. Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. *Cell Death Differ*, 2013,20(2):270–280.
- [54] Liu M, Li H, Yang R, et al. GSK872 and necrostatin-1 protect retinal ganglion cells against necroptosis through inhibition of RIP1/RIP3/MLKL pathway in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2022,19(1):262.
- [55] Shim MS, Kim KY, Bu JH, et al. Elevated intracellular cAMP exacerbates vulnerability to oxidative stress in optic nerve head astrocytes. *Cell Death Dis*, 2018,9(3):285.
- [56] Kim KY, Ju WK. cAMP/PKA pathway and mitochondrial protection in oxidative stress-induced optic nerve head astrocytes. *Neural Regen Res*, 2021,16(1):108–109.
- [57] Ju WK, Shim MS, Kim KY, et al. Inhibition of cAMP/PKA pathway protects optic nerve head astrocytes against oxidative stress by Akt/bax phosphorylation-mediated Mfn1/2 oligomerization. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:8060962.
- [58] Bastola T, Perkins GA, Huu VAN, et al. Administration of bicarbonate protects mitochondria, rescues retinal ganglion cells, and ameliorates visual dysfunction caused by oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(6):743.
- [59] Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*, 2011,93(2):178–186.
- [60] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, et al. Inflammation in glaucoma: from the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*, 2021,83:100916.
- [61] Wang QY, Yang YZ, Yuan XM, et al. Jinwu Jiangu Capsule alleviates rheumatoid arthritis symptoms by regulating the ADCY10 and cAMP/RANKL pathways. *J Ethnopharmacol*, 2025,338:119099.
- [62] Cueva Vargas JL, Belforte N, Di Polo A. The glial cell modulator ibudilast attenuates neuroinflammation and enhances retinal ganglion cell viability in glaucoma through protein kinase A signaling. *Neurobiol Dis*, 2016,93:156–171.
- [63] Nakamura N, Honjo M, Yamagishi - Kimura R, et al. Neuroprotective effect of omidenepag on excitotoxic retinal ganglion cell death regulating COX-2-EP2-cAMP-PKA/Epac pathway via Neuron-Glia interaction. *Neuroscience*, 2024,553:145–159.
- [64] Zhou XJ, Zhang R, Zhang SH, et al. Activation of 5-HT1A receptors promotes retinal ganglion cell function by inhibiting the cAMP-PKA pathway to modulate presynaptic GABA release in chronic glaucoma. *J Neurosci*, 2019,39(8):1484–1504.
- [65] Kolko M, Vosborg F, Henriksen UL, et al. Lactate transport and receptor actions in retina: potential roles in retinal function and disease. *Neurochem Res*, 2016,41(6):1229–1236.
- [66] Chen L, Lukas TJ, Hernandez MR. Hydrostatic pressure - dependent changes in cyclic AMP signaling in optic nerve head astrocytes from Caucasian and African American donors. *Mol Vis*, 2009, 15: 1664–1672.
- [67] Ye D, Shi YX, Xu Y, et al. PACAP attenuates optic nerve crush-induced retinal ganglion cell apoptosis via activation of the CREB-bcl-2 pathway. *J Mol Neurosci*, 2019,68(3):475–484.
- [68] Masuda S, Tanaka S, Shiraki H, et al. GPR3 expression in retinal ganglion cells contributes to neuron survival and accelerates axonal regeneration after optic nerve crush in mice. *Neurobiol Dis*, 2022,172: 105811.
- [69] Edwards HV, Christian F, Baillie GS. cAMP: novel concepts in compartmentalised signalling. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(2): 181–190.
- [70] Zhong JH, Yu H, Huang C, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 by FCPR16 protects SH-SY5Y cells against MPP+-induced decline of mitochondrial membrane potential and oxidative stress. *Redox Biol*, 2018,16:47–58.
- [71] Gao JY, Yu XY. Metabolic reprogramming in autosomal dominant polycystic kidney disease: role in cystogenesis and novel therapeutic approaches. *Biomedicines*, 2025,13(7):1596.
- [72] Wang ST, Wang ZQ, Zang ZJ, et al. A mitochondrion-targeting piezoelectric nanosystem for the treatment of erectile dysfunction via autophagy regulation. *Adv Mater*, 2025,37(5):e2413287.
- [73] Zhang Q, Song QX, Yu RH, et al. Nano-brake halts mitochondrial dysfunction cascade to alleviate neuropathology and rescue Alzheimer's cognitive deficits. *Adv Sci (Weinh)*, 2023,10(7):e2204596.
- [74] Guo YF, Yang XR, Zhang YH, et al. Hyaluronic acid/dextran-based polymeric micelles co-delivering ursolic acid and doxorubicin to mitochondria for potentiating chemotherapy in MDR cancer. *Carbohydr Polym*, 2024,332:121897.
- [75] 程韦豪, 李佩珊, 季静. 莫诺苷调节 cAMP/PKA 信号通路对帕金森病大鼠神经炎症的影响. *临床和实验医学杂志*, 2024,23(2): 117–121.
- [76] 武洪方, 于静, 袁晓璞, 等. 血府逐瘀汤调控 cAMP/PKA/PPAR γ 信号通路对动脉粥样硬化大鼠炎症性损伤的影响. *中药新药与临床药理*, 2025,36(2):168–174.
- [77] 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.
- [78] Tang KC, Tang ZJ, Niu MM, et al. Allosteric targeted drug delivery for enhanced blood - brain barrier penetration via mimicking transmembrane domain interactions. *Nat Commun*, 2025,16(1):3410.