

细胞自噬在视神经损伤中的研究进展

柯舒萍^{1,2}, 黄梓敬¹

引用:柯舒萍,黄梓敬. 细胞自噬在视神经损伤中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(10):1604-1610.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82101112, 82471082)

作者单位:¹(515041) 中国广东省汕头市, 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心;²(515041) 中国广东省汕头市, 汕头大学医学院

作者简介:柯舒萍,毕业于汕头大学医学院,硕士,研究方向:视网膜神经血管病变机制。

通讯作者:黄梓敬,毕业于中山大学中山眼科中心,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:视网膜神经血管病变机制. huangzj@jsiec.org

收稿日期: 2025-04-25 修回日期: 2025-08-19

摘要

视神经损伤以神经节细胞(RGCs)的损伤死亡为核心病理环节,最终导致不可逆视功能损害。自噬作为一种可调节的细胞降解和死亡机制,广泛参与肿瘤、神经损伤、自身免疫疾病等多种疾病病理过程。现有研究表明,视神经损伤后,自噬水平显著上调并呈现双重特性,即在早期可能介导细胞损伤,而在随后的阶段则更多地表现为神经保护和轴突再生。此外,小胶质细胞的自噬激活可能在调控其活化表型和神经炎症中发挥重要作用。如何精准调控自噬促进 RGCs 存活和改善视功能,成为治疗视神经损伤的关键研究方向。文章综述了自噬在视神经损伤中的作用及其研究进展。

关键词:自噬;视神经损伤;视神经节细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.10

Research progress on autophagy in optic nerve injury

Ke Shuping^{1,2}, Huang Zijong¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82101112, 82471082)

¹Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China; ²Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Correspondence to: Huang Zijong. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. huangzj@jsiec.org

Received:2025-04-25 Accepted:2025-08-19

Abstract

• The damage and death of retinal ganglion cells (RGCs)

are central pathological events in optic nerve injury, leading to irreversible visual impairment. Autophagy, a regulated process of cellular degradation and death, is involved in the pathogenesis of various diseases, including tumors, neurological damage, and autoimmune disorders. Current research indicates that autophagy is significantly upregulated following optic nerve injury, exhibiting a dual role: while it may mediate cellular damage in the early stages, it tends to promote neuroprotection and axonal regeneration in later phases. Moreover, the activation of autophagy in microglia may play a crucial role in regulating their activation phenotype and neuroinflammation. Precisely modulating autophagy to promote RGCs survival and improve visual function has become a key challenge in the treatment of optic nerve injury. This review summarizes the role of autophagy in optic nerve injury and its therapeutic interventions.

• KEYWORDS: autophagy; optic nerve injury; retinal ganglion cells

Citation: Ke SP, Huang ZJ. Research progress on autophagy in optic nerve injury. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(10): 1604-1610.

0 引言

外伤性视神经病变(tramaumatic optic neuropathy, TON)由眼部或头部外伤引起,是导致外伤后不可逆性视力丧失和视野缺损的重要原因^[1]。TON 最常见的原因是交通意外事故(约占 43%-56%),其次是跌倒(8.8%)和殴打(2.9%)^[2],该病好发于青壮年人群,其中男性患者(约占 91.2%)多于女性^[3]。给社会经济发展和家庭带来沉重负担。

自噬(autophagy)在神经损伤中的作用研究始于 20 世纪 90 年代。1992 年,大隅良典团队首次在酵母中发现自噬现象,并于 1993 年克隆出首个自噬基因 ATG1,开启自噬分子机制研究的序幕^[4]。随后大量研究证实自噬是维持神经元稳态的核心机制,其功能障碍与帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病密切相关^[5]。21 世纪以来,自噬在视神经损伤中的动态调控成为研究焦点,尤其是其双刃剑效应:适度激活可清除受损细胞器并维持营养供应,但过度激活可能加剧溶酶体紊乱与轴突退化。

神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的变性和死亡是 TON 视力丧失的关键病理环节。当视神经受损时,自噬激活最早发生在 RGCs 轴突受损的部位,通过自噬消化轴突碎片和细胞器来维持 RGCs 胞体的营养需要,同时清除细胞内损伤的线粒体,减轻细胞的氧化损伤,使 RGCs 适应不利的环境^[6]。值得注意的是,视神经损伤后自噬的激活与 RGCs 死亡在时间上并不同步^[7]。有观点认为自噬可能与轴突损伤和细胞死亡存在密切关系。在损伤的

急性期,自噬过度激活可能导致细胞内容物功能紊乱,进一步加剧细胞死亡和轴突的破坏,抑制轴突的再生^[8]。自噬在 TON 发生发展的确切作用仍然存在争议,本文对自噬在视神经损伤中的研究进展进行了综述。

1 细胞自噬

1.1 自噬定义和基本过程 自噬由 Christian de Duve 于 1963 年提出,源于希腊语“auto”(自我)和“phagein”(吞噬),指细胞在特定条件下通过溶酶体降解、循环、回收自身成分的过程^[9-10]。自噬普遍存在于真核细胞中,在基础状态下以较低水平持续进行,主要清除受损细胞器及异常蛋白质,维持细胞稳态^[8]。在营养缺乏、缺血缺氧、感染等应激状态下,自噬显著增强,参与炎症、肿瘤、神经退行性变等多种病理过程^[8]。适度自噬具有保护作用,但自噬过度激活可能导致细胞死亡,形成所谓的自噬性细胞死亡 (autophagic cell death),这一过程不同于凋亡和坏死,常与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、腺苷单磷酸激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、Beclin-1 等调控因子密切相关,并可与凋亡互作,加重组织损伤^[10-11]。

根据底物进入溶酶体的方式不同,自噬分为三类^[12]: (1)巨自噬 (macroautophagy):最主要形式,通过双膜结构的自噬小体 (autophagosome) 包裹靶物并与溶酶体融合降解; (2)微自噬 (microautophagy):底物直接被溶酶体膜内陷吞噬; (3)分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA):依赖溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosome-associated membrane protein 2, LAMP2) 介导含 KFERQ 样基序蛋白的选择性转运^[13]。经典巨自噬过程包括五个阶段:起始、成核、延伸/闭合、自噬小体形成、溶酶体融合降解 (图 1)。

自噬反应由 Unc-51 样激酶 (Unc-51 like autophagy activating kinase, ULK) 复合体启动^[14],始于一个膜状膨胀和弯曲形成的片状或杯状膜池,该膜池称为隔离膜,将一部分细胞质或特定的细胞质物体隔离并最终关闭形成双膜自噬小体^[15]。自噬相关基因 (autophagy-related genes, Atg) 蛋白在自噬小体的启动、核延长和封闭等步骤中起重要作用,通过发生磷酸化、泛素化等蛋白翻译后修饰协调自噬小体的产生^[16]。自噬小体闭合后,溶酶体与自噬小

体的外膜及内膜融合,将内容物暴露在溶酶体腔内,随后发生管腔酸化,激活溶酶体水解酶,完成自噬小体内容物的降解^[17]。

微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 是哺乳动物中 Atg8 的同源物,是自噬过程的经典标志物。其胞浆型 LC3-I 在自噬启动后转化为膜结合型 LC3-II,后者特异性定位于自噬结构,用于定量检测自噬的发生水平^[18]。

1.2 自噬调控的经典通路

1.2.1 III 类磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/mTOR 通路

mTOR 是调控自噬的核心分子^[19]。III 类磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit type 3, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB 或 AKT)/mTOR 通路是经典的 mTOR 依赖性细胞自噬调节轴。PI3K 通过激活 AKT,进而激活 mTOR 蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1),抑制自噬关键因子微管相关蛋白轻链 3B (microtubule-associated protein-1 light chain 3B, LC3B) 和 Beclin-1 的表达,阻断自噬发生^[20-21]。此外,AKT 通过磷酸化 Beclin-1 使其失活,阻止其与 PI3K 形成复合体,进一步抑制自噬激活。有研究显示,在抑制 PI3K 和 mTOR 的条件下,若未同步抑制 AKT,自噬仍难以完全恢复,提示 AKT 在抑制细胞自噬中具有独立作用^[22]。另有研究发现,受体相互作用蛋白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) 通过与自噬受体 p62 结合,促进自噬小体与溶酶体融合,参与自噬后期调控,其沉默可显著抑制该过程,提示 RIP3 在调控 mTOR 信号和自噬活性中发挥重要作用^[17,23]。

1.2.2 AMPK/mTOR 通路 AMPK 是一种能量感应激酶^[24],在能量不足时被活化,抑制 mTOR 活性降低能量消耗^[25]。能量缺乏时,AMPK 被激活并磷酸化 Beclin-1、ATG13 等调控因子促进自噬启动,并通过抑制 Raptor 复合体进而抑制 mTOR 活性,解除对自噬的抑制^[24,26]。能量充足时,mTOR 则通过促进 ULK1 的磷酸化干扰 ULK 与 AMPK 的相互作用,阻止自噬的发生^[27-28]。由此可见 AMPK 与 mTOR 存在相互拮抗:AMPK 启动节能应答和自噬,mTOR 启动蛋白合成和细胞生长。此外,AMPK 也可通过细胞周期蛋白 Y (Cyclin Y)/细胞周期蛋白依赖性

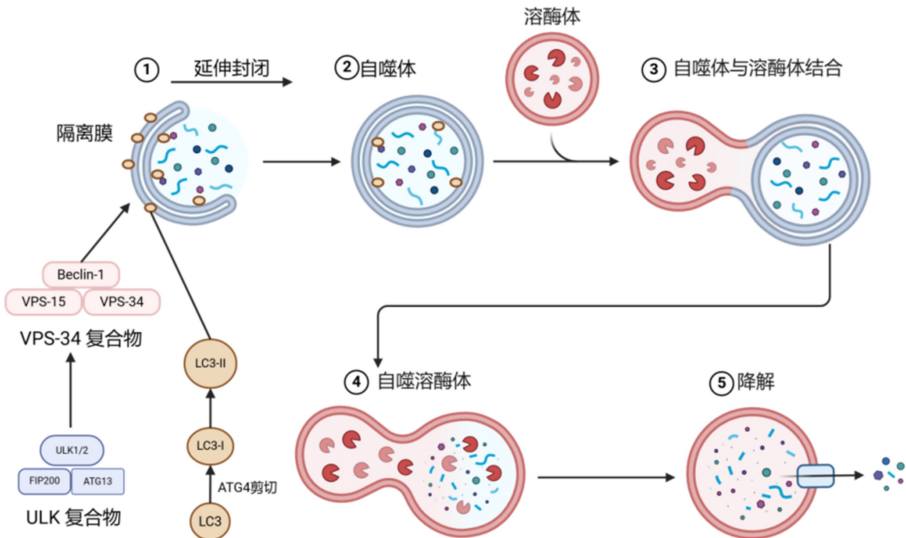


图 1 细胞自噬的基本过程。

激酶 16 (cyclin-dependent kinase 16, CDK16) 复合物调控自噬。AMPK 激活后促进 Cyclin Y 在 S326 位点磷酸化,进而与 CDK16 相互作用诱导自噬^[24]。此外,p53 在线粒体定位状态下可通过抑制 AMPK 活性间接抑制自噬,影响应激后细胞的生存与修复^[29]。

1.2.3 促分裂素原活化蛋白激酶通路 促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族包括胞外信调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinases, ERK)、C-Jun N 末端激酶 (c-Jun N terminal kinase, JNK) 和 p38 激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK),参与细胞自噬、增殖分化和凋亡等过程^[30],通过调控 mTOR 或自噬相关基因实现对自噬的双向调控^[30-32]。ERK 通路通过经典 Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2 级联激活自噬,还可通过增加 LC3 和 p62 的生成直接激活自噬^[33]。有研究表明青藤碱通过该通路诱导食管癌细胞自噬^[34]。此外,人参皂苷 Rg5 通过诱导 MAPK 活化也促进该通路和自噬的激活,而抑制凋亡会削弱这一过程^[35],提示自噬与凋亡存在交互影响。JNK 通路可通过磷酸化 Bcl-2 蛋白 (B-cell leukemia oncogene-2) 促使其与 Beclin-1 解离,激活 Beclin-1 参与的自噬复合体形成^[36]。饥饿状态是 JNK1 激活的重要因素^[37-38]。JNK 还可通过上调 Atg 基因表达进一步促进自噬^[39]。p38 通路具有双向调节作用:(1)通过激活 Beclin-1 基因促进自噬^[33,40];(2)通过磷酸化 Atg5 抑制自噬泡延伸并抑制 LC3-I 向 LC3-II 转化,抑制自噬。此外,p38 可下调 ERK 活性,间接降低自噬水平^[33]。相关研究发现,抑制 p38-MAPK 通路可增强肝癌细胞自噬并减少凋亡,反映其对细胞命运的复杂调控^[41]。此外,细胞内活性氧 (ROS) 也可作为 MAPK 通路上游因子参与自噬调控^[35],如在 Bruceine D 诱导肺癌细胞死亡过程,ROS 作为初始介质激活 MAPK 通路,引发自噬和凋亡协同效应^[42]。

2 细胞自噬在视神经损伤机制中的作用

2.1 概述 RGCs 是视网膜唯一的投射神经元,其轴突汇聚形成视神经,将视觉信息传递至大脑^[43]。视神经损伤可导致 RGCs 不可逆变性及死亡,是视力损害的主要原因。青光眼、外伤、缺血、肿瘤压迫等均可导致视神经损伤,其中 TON 由击打、坠落和撞击等外部因素作用于头面部或眼部引起^[43],分为直接和间接 TON,前者是骨碎片或外力直接撕裂或撕脱视神经^[44-45],后者是钝力通过颜面软组织传递导致视神经挫伤^[46]。目前已有研究综述了自噬在多种眼部疾病中的重要作用,如青光眼、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜营养不良和视网膜脱离等。然而,自噬在 TON 中的具体作用机制及其潜在治疗价值尚缺乏系统性的总结^[47-48]。

2.2 视神经损伤后自噬的动态变化 当视神经损伤时,自噬的激活与 RGCs 死亡、视功能损伤并非同步发生。研究表明,自噬通常在视神经损伤的极早期即被激活,早于明显的细胞死亡和视功能损害。例如,兔视神经夹伤 (optic nerve crush, ONC) 仅 30 min 即可观察到视神经超微结构改变,至第 6 h 已有明显的轴突肿胀、自噬关键蛋白 LC3 表达升高以及 p62 水平上调^[49],提示自噬系统迅速响应损伤信号。至损伤后 7 d,自噬蛋白表达多恢复至基线水平^[50]。Knöferle 等^[49]进一步证实,损伤 1 h 内细胞骨架结构即发生显著变化,出现典型的自噬小体和胞浆空泡化。此外,损伤引起 Ca²⁺通过电压依赖性钙通道的快速膜内自

噬标志蛋白 LC3-II 水平于损伤后第 1 d 升高,3 d 达到高峰,并可持续至 7 d。另有研究分析了视神经横断伤 (optic nerve transection, ONT) 模型,发现包括 Atg5、Atg7、Atg12、LC3-II、Beclin-1 等多种自噬相关基因和蛋白均在损伤后显著上调。其中,Beclin-1 在第 3 d 逐渐下降至对照组水平,而 Atg5、Atg7、Atg12 表达则持续至在损伤后 7 d^[50]。此外,Rodríguez-Muela 等^[51]报道自噬在视神经损伤后第 3 d 开始上调,而 RGCs 凋亡则在损伤后第 5 d 达到峰值,提示两者在损伤应答过程中存在功能关联。尽管自噬的这种时间依赖性效应已被观察到,但其分子机制仍在探索之中。初步研究证实 mTORC1 与 mTORC2 可能在不同时间点参与自噬的动态调节。在损伤早期,能量应激和 ROS 上升可迅速抑制 mTORC1,从而激活经典 ULK1-Beclin1 自噬通路,促进细胞去除受损线粒体与蛋白质聚集^[27];而在恢复阶段,mTORC2 可能通过 Akt 调控细胞存活与修复相关信号^[52],提示 mTOR 复合物亚型转换可能是时间依赖性自噬调控的关键节点之一。综上,视神经损伤后自噬的激活呈现出典型的早期反应模式,并随时间推移逐渐恢复至稳态。理解这一动态变化过程,对于识别自噬在视神经保护的作用窗口、指导干预策略具有重要意义。

2.3 自噬与神经节细胞死亡 自噬的激活于视神经损伤后第 1 d 开始升高,第 3 d 达高峰,并持续至 7 d 后逐渐恢复至正常水平,而 RGCs 的死亡在损伤后 5-14 d 逐渐增加,至第 12 d 时约有 80% 的 RGCs 死亡^[53]。目前多数研究认为视神经损伤后自噬流的形成主要发生在 RGCs^[49-50, 54],也有研究发现损伤 5 d 后视网膜点图 b 波振幅降低,提示自噬激活还可能涉及 Müller 胶质细胞^[7]。

部分证据支持自噬在 RGCs 中起神经保护作用。在视神经损伤的早期,诱导自噬可减轻急性轴突损伤并提高 RGCs 存活率。例如,在 ONT 模型中,使用 Atg4B 敲除小鼠或在 RGCs 中特异性删除 Atg5 基因以抑制自噬,可显著降低 RGCs 的存活,而通过药物诱导自噬则可提高 RGCs 的数量^[51]。在 ONT 损伤后使用雷帕霉素激活自噬可使 RGCs 存活数量增加 40%,而敲除自噬关键基因则使其存活率下降 28%^[51]。类似地,褪黑素在 ONT 中通过上调自噬水平发挥神经保护作用^[55];热休克蛋白 8 (heat shock proteins, HspB8) 的抑制也被认为具有神经保护作用,其机制可能与抑制自噬水平的下调有关^[7]。此外,敲除含 Rho 关联卷曲螺旋蛋白激酶 2 (rho-associated coiled-coil-containing protein kinase-2, ROCK2) 可通过增强自噬通路增加视神经切断后 RGCs 的存活率^[56]。这些研究共同支持自噬在体内视神经轴突损伤后的细胞保护作用,其可能机制包括通过吞噬轴突碎片或重塑细胞骨架,维持 RGCs 胞体的营养需求,为轴突修复提供适宜微环境^[51,57],通过清除受损线粒体,减少 ROS 和氧化蛋白积聚,增加 RGCs 对线粒体氧化损伤的抵抗力^[58]等。然而,上述研究多关注视神经损伤后的 3-14 d。值得注意的是,自噬的激活早在损伤后几小时内即已启动并迅速传至 RGCs 胞体。在损伤后 24 h 内即观察到 LC3 水平升高,表明自噬的活化早于 RGCs 的大量死亡。因此,近年来也有学者开始关注自噬在损伤超急性期 (损伤后数小时至 3 d) 所发挥的作用。例如,在 ONC 模型中,预先通过玻璃体腔注射自噬抑制剂 3-MA 可显著减少自噬小体生成,并减轻轴突超微结构改变及其降解,提示早期抑制自噬有利于神经保护^[59]。此外,降低 Zn²⁺水平亦被发现可通过减少 ROS 生

成和抑制自噬激活,提高 ONC 后 RGCs 的存活率^[60]。在大鼠部分视神经切断 (partial optic nerve transection, PONT) 模型中,枸杞多糖提取物通过降低自噬水平,延缓 RGCs 的继发退行性变^[61]。这种自噬介导的损伤可能与自噬过度激活相关。研究发现,损伤后自噬相关基因 (如 ATG5、ATG7) 的表达显著上调,同时伴随逆向运输功能障碍,导致自噬体在轴突中积累,进而导致溶酶体功能紊乱、轴突结构破坏,最终加剧细胞死亡^[62]。

目前认为,过度自噬导致 RGCs 死亡的潜在机制可能包括:(1)自噬相关性细胞死亡,即自噬与其他细胞死亡方式 (如凋亡) 并存;(2)自噬介导的细胞死亡,即自噬过程触发凋亡程序;(3)自噬依赖性细胞死亡,这是一种独立于凋亡或坏死的、以自噬活性为主导的特异性细胞死亡机制^[63]。这类死亡常被归类为“Ⅱ型细胞死亡”,其特征为胞质形中广泛的空泡化,最终通过溶酶体降解清除死亡细胞^[63]。

综上所述,自噬在视神经损伤后的作用具有双重性。在视神经损伤早期 (超急性期),过度的自噬可能对 RGCs 产生有害作用,甚至促进其死亡;而在损伤的中后期,自噬的激活则可能通过清除代谢废物和维持胞体稳态,从而在 RGCs 存活中发挥保护效应。

2.4 自噬与损伤后神经轴突再生 在正常生理条件下,视神经轴突中的自噬体主要通过逆向运输回细胞体进行降解。研究显示,约 50% 的自噬体处于动态运输状态,其中 85% 表现为逆向运输。神经损伤发生后,轴突内产生大量碎片和受损细胞器,伴随自噬相关基因 (如 Atg5、Atg7) 表达的显著上调,导致自噬过度激活。此时,自噬小体主要在轴突末端形成,由于轴突逆行运输功能受损,自噬小体无法有效回输至胞体,进而滞留并积聚在轴突中^[62, 64],不仅加剧轴突结构破坏和退行性变,还阻碍了轴突的再生。研究发现在视神经损伤前使用自噬抑制剂 3-MA 的实验组大鼠视神经轴突完整性更好,提示抑制自噬有利于缓解急性轴突变性^[49, 65]。过表达显性负性 ULK1 可显著减轻损伤诱导的轴突退行性变,并促进轴突再生^[66]。除基因干预策略外,降低 Zn^{2+} 浓度亦被发现可显著促进视神经损伤后 RGCs 轴突的再生,其机制是 Zn^{2+} 在还原状态下能够减少 ROS 的生成,激活 Nrf2 及其下游抗氧化基因 (如 NQO1 和 HO-1),进而间接抑制自噬的过度激活^[60]。神经损伤后另一个关键障碍是髓鞘的广泛破坏,其产生的大量髓鞘碎片是强烈的炎症刺激源,不利于神经再生和功能恢复^[67]。神经胶质细胞负责清除损伤后大部分的髓鞘碎片^[68],Jiang 等^[69] 在外伤性周围神经损伤模型中发现,碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 通过激活自噬增强神经胶质细胞对髓磷脂碎片的吞噬能力,加速清除受损轴突和髓鞘碎片,为神经再生创造有利条件。Vahsen 等^[66] 发现过度表达失活的 ULK1 或使用 ULK1 的抑制剂 SBI-0206965,可明显抑制大鼠视神经损伤的急性轴突变性,促进轴突再生。此外,巨噬细胞亦可通过分泌促再生细胞因子 (如 THBS1、VEGF、NRG1 和 FSTL1) 诱导 RGCs 轴突的再生^[70]。上述研究均提示在神经损伤的急性期抑制自噬可有效阻止神经细胞的急性轴突变性,创造有利于轴突再生的微环境。

2.5 自噬与小胶质细胞活化及神经炎症 炎症本身是一种保护性免疫反应,有助于抵抗外界损伤、修复组织和维

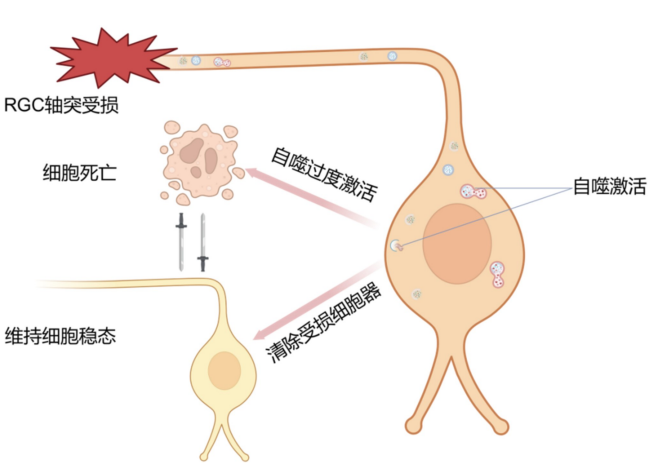


图 2 自噬的“双刃剑”作用。

持组织稳态^[71]。然而,在疾病状态下,视网膜小胶质细胞持续激活,其介导的免疫级联反应导致炎症因子和免疫产物异常累积,加速神经损伤及疾病进展^[72]。视神经损伤后,小胶质细胞从早期的视网膜疾病相关型 (disease-associated microglia, DAM) 向干扰素反应型 (interferon-responsive microglia, IRM) 转变,并且 IRM 型小胶质细胞的数量与 RGCs 的存活呈显著负相关^[73],提示其可能在 RGCs 死亡中发挥关键作用。IRM 型小胶质细胞高表达肿瘤坏死因子- α (tumor-necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 和补体蛋白 C1q 等炎症因子。这些活化的小胶质细胞在神经损伤后的作用具有双重性:(1)通过吞噬髓磷脂碎片和清除病灶,发挥神经保护作用。例如在大鼠 PONT 模型中,枸杞多糖能下调小胶质细胞的自噬水平,并促进其向抗炎的 M2 表型极化,从而延缓 RGCs 的继发性变性^[61];(2)在青光眼或其他中枢神经疾病中,小胶质细胞的过度激活则被认为是诱发慢性神经炎症、加速神经元死亡的关键因素^[74-76],提示适当抑制其激活具有潜在的治疗价值。

研究发现,自噬激活可调节小胶质细胞的功能状态。例如在急性脊髓损伤模型中,小胶质细胞在损伤后第 1 d 于损伤部位附近的背侧白质中积聚,并伴随自噬体的形成,自噬标记物 LC3 与小胶质细胞存在共定位^[77],提示自噬与小胶质细胞的活化密切相关。此外, α B-晶状体蛋白可下调小胶质细胞中自噬相关分子的表达和自噬溶酶体的数量,减少小胶质细胞的激活和典型促炎细胞因子的释放^[78]。值得注意的是,小胶质细胞还可通过特定通路影响其他视网膜细胞的自噬。在青光眼神经退行性变中,小胶质细胞分泌骨桥蛋白 (osteopontin, OPN),通过其受体 (Itg α v β 3/CD44) 与 Müller 细胞作用,抑制后者的自噬活性,进一步影响 RGCs 的存活,提示小胶质细胞可能在视网膜细胞间通过“自噬-炎症”轴相互调控^[79]。还有研究使用 Beclin-1 杂合子小鼠探究抑制自噬通量情况下的损伤后神经炎症,发现杂合小鼠在损伤后促炎基因的表达增加,同时神经保护相关基因的表达较少,炎症小体 NLRP3 以及先天免疫感知通路中的 cGAS 和 STING 蛋白表达也升高,进一步支持自噬在调控小胶质细胞促炎表型中的作用^[80]。同时,针对外伤性脑损伤模型的研究也证实,抑制小胶质细胞自噬会增强损伤诱导的神经炎症,延缓组织修复和神经再生^[81]。在分子层面,有研究报道选择性增强小胶质细胞 SQSTM1/p62 依赖的自噬可减少 NLRP3 炎症

小体的激活,缓解神经炎症^[82],并且促进 p62 依赖的自噬可降解 NLRP3,维持小胶质细胞的吞噬功能,改善神经退行性变^[83]。这些新近研究提示自噬不仅通过细胞器稳态维持,还可能通过 SQSTM1/p62- NLRP3 轴精细调控小胶质细胞的炎症激活过程。

综上所述,自噬通过影响小胶质细胞的活化状态、表型极化、炎症因子产生以及与其他胶质细胞的相互作用,在调控神经炎症过程中发挥着双重效果,其既可通过抑制炎症过度激活发挥抗炎保护,也可能在某些病理状态下,因自噬过度或受阻而加剧炎症反应。未来研究应进一步聚焦于不同病程阶段和病理条件下自噬如何调控小胶质细胞的激活、炎症反应及其与神经元的互作机制,以期发现调控小胶质细胞异常炎症的新靶点,为神经保护提供新的治疗思路。

3 自噬药物的临床转化应用

调控自噬在治疗视神经损伤中展现出多重机制的潜力,包括抑制轴突远端凋亡、减轻氧化应激、缓解炎症反应以及维持线粒体稳态等。尽管目前针对视神经损伤的自噬调控临床试验尚不多见,已有部分自噬相关候选药物在中枢神经系统退行性疾病 (NCT04200911, NCT04629495)^[84] 及青光眼 (NCT03797469)^[85] 中进入临床研究阶段,并初步显示出其神经保护作用。自噬调节药物,尤其是雷帕霉素 (Rapamycin),在视神经损伤中的临床应用前景值得关注。然而,临床转化过程中仍面临若干挑战。首先,自噬在神经系统中具有双重作用,如何实现“适度”调控仍需深入研究。其次,雷帕霉素属于免疫抑制剂,长期使用可能增加感染风险或引发代谢紊乱等不良反应,这对视神经疾病患者的全身状况提出更高要求。此外,自噬药物的组织特异性作用有限,可能影响其他组织器官的自噬稳态,从而导致系统性副作用。因此,未来的临床转化策略需重点考虑以下几个方面: (1)对 mTOR 信号通路实现精准、可控的调节,避免过度抑制; (2)将自噬调节与抗炎、抗凋亡等治疗手段联合应用,发挥协同作用; (3)基于患者临床特征 (如不同类型青光眼或合并代谢性疾病) 制定个体化用药方案,以降低副作用发生率。上述策略仍需通过大规模、前瞻性、随机对照临床试验加以验证。

4 小结与展望

基础水平的细胞自噬在维持细胞稳态、保障细胞存活中发挥关键作用。而疾病状态下,自噬表现出“保护”与“损伤”并存的双重特性,其在不同疾病中以及疾病不同时期的具体作用仍未完全明确。目前研究表明,在视神经损伤后的极早期,自噬可能介导细胞损伤,而在随后的一段时间,自噬激活更倾向于神经保护。此外,小胶质细胞在视神经损伤后也发生自噬激活,这种自噬不仅调节其活化状态和炎症特性,还可能影响其表型转化。因此,调控小胶质细胞自噬水平可能是控制神经炎症、促进组织修复的潜在策略。未来研究应聚焦于明确视神经损伤不同阶段自噬的动态变化与作用机制,揭示自噬与细胞间通讯、免疫反应、轴突修复等生物过程的耦合关系;筛选自噬调控相关的关键靶点与信号通路,探索基于自噬调节的干预策略,明确其在不同时间窗内的治疗效果。全面理解自噬在视神经损伤中的时空特征和调控机制,将有助于优化神经保护策略,推动精准干预的发展,并为未来视神经疾病的治疗提供新的思路与理论基础。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。
作者贡献声明: 柯舒萍论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;黄梓敬选题指导,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] Zimmerer R, Rana M, Schumann P, et al. Diagnosis and treatment of optic nerve trauma. *Facial Plast Surg*, 2014,30(5):518-527.
[2] 我国外伤性视神经病变内镜下经鼻视神经管减压术专家共识 (2016 年). *中华眼科杂志*, 2016, 52 (12):889-893.
[3] Sujithra H, Shah K, Greeshma C. Clinical profile and visual outcome in patients with traumatic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(8):3046-3052.
[4] Song JZ, Li H, Yang HY, et al. Recruitment of Atg1 to thephagophore by Atg8 orchestrates autophagy machineries. *Nat Struct Mol Biol*, 2025.
[5] Tu HY, Yuan BS, Hou XO, et al. α -synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Aging Cell*, 2021,20(12):e13522.
[6] Lee SH, Shim KS, Kim CY, et al. Characterization of the role of autophagy in retinal ganglion cell survival over time using a rat model of chronic ocular hypertension. *Sci Rep*, 2021,11(1):5767.
[7] Xie FJ, Li ZY, Yang N, et al. Inhibition of heat shock protein B8 alleviates retinal dysfunction and ganglion cells loss *via* autophagy suppression in mouse axonal damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(6):28.
[8] Gao YH, Wang CS, Jiang D, et al. New insights into the interplay between autophagy and oxidative and endoplasmic reticulum stress in neuronal cell death and survival. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:994037.
[9] de Reuck AVS, Cameron MP. Ciba Foundation Symposium on Lysosomes. J.A. Churchill Ltd, 1963: 1-446.
[10] Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007,8(9):741-752.
[11] Davis S, Wang J, Ferro-Novick S. Crosstalk between the secretory and autophagy pathways regulates autophagosome formation. *Dev Cell*, 2017,41(1):23-32.
[12] Erekat NS. Programmed cell death in cerebellar Purkinje neurons. *J Integr Neurosci*, 2022,21(1):30.
[13] Majeski AE, Dice JF. Mechanisms of chaperone-mediated autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004,36(12):2435-2444.
[14] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*, 2017,36(13):1811-1836.
[15] Lei YC, Huang YX, Wen X, et al. How cells deal with the fluctuating environment: autophagy regulation under stress in yeast and mammalian systems. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(2):304.
[16] Zhang Y, Fu YS, Qiang LH, et al. Spatiotemporal regulation of STING activity by linear ubiquitination governs antiviral immunity. *Adv Sci*, 2025,12(28):2417660.
[17] Yu ML, Xiong YJ, He HY, et al. The mechanism of acetylation-mediated fusion of lysosomes with autophagosomes in neurons after ischemic stroke. *Life Sci*, 2025,362:123305.
[18] Barth S, Glick D, MacLeod KF. Autophagy: assays and artifacts. *J Pathol*, 2010,221(2):117-124.
[19] Al-Bari MAA, Xu PY. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and-independent pathways. *Ann N Y Acad Sci*, 2020,1467(1):3-20.
[20] Cheng ZY. The FoxO-autophagy axis in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2019,30(9):658-671.
[21] Yogeve O, Goldberg R, Anzi S, et al. Jun proteins are starvation-regulated inhibitors of autophagy. *Cancer Res*, 2010,70(6):2318-2327.
[22] Xia Q, Xu MC, Zhang P, et al. Therapeutic potential of autophagy

- in glioblastoma treatment with phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway inhibitors. *Front Oncol*, 2020,10:572904.
- [23] Zhang JM, Han L, Ma QM, et al. RIP3 impedes Mycobacterium tuberculosis survival and promotes p62 - mediated autophagy. *Int Immunopharmacol*, 2023,115:109696.
- [24] Dohmen M, Krieg S, Agalaridis G, et al. AMPK - dependent activation of the Cyclin Y/CDK16 complex controls autophagy. *Nat Commun*, 2020,11(1):1032.
- [25] 张新颖,毛景东,杨晓燕,等. AMPK/mTOR 信号通路的研究进展. *微生物学杂志*, 2019,39(3):109-116.
- [26] Nwadike C, Williamson LE, Gallagher LE, et al. AMPK inhibits ULK1 - dependent autophagosome formation and lysosomal acidification *via* distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*, 2018,38(10):e00023-18.
- [27] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011,13(2):132-141.
- [28] Menon NA, Kumar CD, Ramachandran P, et al. Small-molecule inhibitors of WNT signalling in cancer therapy and their links to autophagy and apoptosis. *Eur J Pharmacol*, 2025,986:177137.
- [29] 李莉,邹志敏,李琴,等. 核外 p53 通过 AMPK/mTOR 信号抑制自噬并促进热打击诱导的血管内皮细胞损伤. *南方医科大学学报*, 2021,41(11):1664-1671.
- [30] Yue JC, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7):2346.
- [31] Wang TT, Seah S, Loh X, et al. Simvastatin-induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway. *Oncotarget*, 2016,7(3):2532-2544.
- [32] Gupta A, Hossain MM, Miller N, et al. NCOA3 coactivator is a transcriptional target of XBP1 and regulates PERK - eIF2 α - ATF4 signalling in breast cancer. *Oncogene*, 2016,35(45):5860-5871.
- [33] 王雪,张评泮. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展. *中国药科大学学报*, 2017,48(1):110-116.
- [34] 陈耀,肖文涛,叶玉海,等. 青藤碱通过 MAPK/ERK/mTOR 通路诱导自噬抑制人食管癌 TE-1 细胞增殖. *中医药导报*, 2023,29(6):16-21.
- [35] Liu YN, Fan DD. Ginsenoside Rg5 induces G2/M phase arrest, apoptosis and autophagy *via* regulating ROS-mediated MAPK pathways against human gastric cancer. *Biochem Pharmacol*, 2019,168:285-304.
- [36] Wang CF, Chen K, Xia YJ, et al. N -acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver *via* regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway. *PLoS One*, 2014,9(9):e108855.
- [37] Li ZY, Mochida K, Nakatogawa H. Macronucleophagy maintains cell viability under nitrogen starvation by modulating micronucleophagy. *Nat Commun*, 2024,15(1):10670.
- [38] Liu X, Yao ZY, Jin MY, et al. Dhh1 promotes autophagy-related protein translation during nitrogen starvation. *PLoS Biol*, 2019,17(4):e3000219.
- [39] Wu H, Wang MC, Bohmann D. JNK protects *Drosophila* from oxidative stress by transcriptionally activating autophagy. *Mech Dev*, 2009,126(8-9):624-637.
- [40] Bao CC, Yang Z, Cai QY, et al. Incremental load training improves renal fibrosis by regulating the TGF - β 1/TAK1/MKK3/p38MAPK signaling pathway and inducing the activation of autophagy in aged mice. *Int J Mol Med*, 2019,44(5):1677-1686.
- [41] 包海东. p38MAPK 在槐耳诱导肝癌细胞凋亡及自噬中的作用. *大连医科大学*, 2015.
- [42] Fan JJ, Ren DM, Wang JX, et al. Bruceine D induces lung cancer cell apoptosis and autophagy *via* the ROS/MAPK signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death Dis*, 2020,11(2):126.
- [43] Beckers A, Vanhunsel S, Van Dyck A, et al. Injury - induced autophagy delays axonal regeneration after optic nerve damage in adult zebrafish. *Neuroscience*, 2021,470:52-69.
- [44] Miller NR, Tsai RK. Optic neuropathies: current and future strategies for optic nerve protection and repair. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):6977.
- [45] Lee V, Ford RL, Xing W, et al. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK. *Eye(Lond)*, 2010,24(2):240-250.
- [46] Sarkies N. Traumatic optic neuropathy. *Eye*, 2004,18(11):1122-1125.
- [47] 曾思雨,杜磊,邢怡桥. 自噬在视网膜和眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(10):1662-1666.
- [48] 梁幼玲,石晶明,贾松柏. 自噬在青光眼和视网膜退行性病变中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2016,16(10):1800-1804.
- [49] Knöferle J, Koch JC, Ostendorf T, et al. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010,107(13):6064-6069.
- [50] Kim SH, Munemasa Y, Kwong JM, et al. Activation of autophagy in retinal ganglion cells. *J Neurosci Res*, 2008,86(13):2943-2951.
- [51] Rodríguez - Muela N, Germain F, Mariño G, et al. Autophagy promotes survival of retinal ganglion cells after optic nerve axotomy in mice. *Cell Death Differ*, 2011,19(1):162-169.
- [52] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017,168(6):960-976.
- [53] Peinado-Ramón P, Salvador M, Villegas-Pérez MP, et al. Effects of axotomy and intraocular administration of NT-4, NT-3, and brain-derived neurotrophic factor on the survival of adult rat retinal ganglion cells. A quantitative *in vivo* study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996,37(4):489-500.
- [54] Koch JC, Lingor P. The role of autophagy in axonal degeneration of the optic nerve. *Exp Eye Res*, 2016,144:81-89.
- [55] Shi Y, Mi ZY, Zhao W, et al. Melatonin mitigates acidosis - induced neuronal damage by up - regulating autophagy *via* the transcription factor EB. *Int J Mol Sci*, 2025,26(3):1170.
- [56] Koch JC, Tönges L, Barski E, et al. ROCK2 is a major regulator of axonal degeneration, neuronal death and axonal regeneration in the CNS. *Cell Death Dis*, 2014,5(5):e1225.
- [57] Zhu LY, Liu L. New insights into the interplay among autophagy, the NLRP3 inflammasome and inflammation in adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:739882.
- [58] Lin WJ, Kuang HY. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells. *Autophagy*, 2014,10(10):1692-1701.
- [59] Koch JC, Knöferle J, Tönges L, et al. Acute axonal degeneration *in vivo* is attenuated by inhibition of autophagy in a calcium-dependent manner. *Autophagy*, 2010,6(5):658-659.
- [60] Wu CQ, Han JX, Wu ST, et al. Reduced Zn²⁺ promotes retinal ganglion cells survival and optic nerve regeneration after injury through inhibiting autophagy mediated by ROS/Nrf2. *Free Radic Biol Med*, 2024,212:415-432.
- [61] Li HY, Huang M, Luo QY, et al. Lycium barbarum (wolfberry) increases retinal ganglion cell survival and affects both microglia/macrophage polarization and autophagy after rat partial optic nerve transection. *Cell Transplant*, 2019,28(5):607-618.
- [62] Luo XY, Zhang J, Toló J, et al. Axonal autophagic vesicle transport in the rat optic nerve *in vivo* under normal conditions and during acute axonal degeneration. *Acta Neuropathol Commun*, 2024,12(1):82.
- [63] Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ*, 2018,26(4):605-616.
- [64] Maday S, Wallace KE, Holzbaur EL. Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons. *J Cell Biol*, 2012,196(4):407-417.

[65] Hu YX, Han XS, Jing Q. Ca(2+) ion and autophagy. Adv Exp Med Biol, 2019,1206:151-166.

[66] Vahsen BF, Ribas VT, Sundermeyer J, et al. Inhibition of the autophagic protein ULK1 attenuates axonal degeneration *in vitro* and *in vivo*, enhances translation, and modulates splicing. Cell Death Differ, 2020,27(10):2810-2827.

[67] Zhou T, Zheng YM, Sun L, et al. Microvascular endothelial cells engulf myelin debris and promote macrophage recruitment and fibrosis after neural injury. Nat Neurosci, 2019,22(3):421-435.

[68] Hu BB, Zhang HB, Xu ML, et al. Delivery of basic fibroblast growth factor through an *In situ* forming smart hydrogel activates autophagy in schwann cells and improves facial nerves generation *via* the PAK-1 signaling pathway. Front Pharmacol, 2022,13:778680.

[69] Jiang YS, Liang JH, Li R, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates myelin debris clearance through activating autophagy to facilitate early peripheral nerve regeneration. J Cell Mol Med, 2021,25(5):2596-2608.

[70] Andries L, Kancheva D, Masin L, et al. Immune stimulation recruits a subset of pro-regenerative macrophages to the retina that promotes axonal regrowth of injured neurons. Acta Neuropathol Commun, 2023,11(1):85.

[71] Liu J, Yi CJ, Qi JY, et al. Senescence alters antimicrobial peptide expression and induces amyloid-β production in retinal pigment epithelial cells. Aging Cell, 2025: e70161.

[72] Mi YS, Qi GY, Vitali F, et al. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration. Nat Metab, 2023,5(3):445-465.

[73] Au NPB, Ma CHE. Neuroinflammation, microglia and implications for retinal ganglion cell survival and axon regeneration in traumatic optic neuropathy. Front Immunol, 2022,13:860070.

[74] Henry RJ, Ritzel RM, Barrett JP, et al. Microglial depletion with CSF1R inhibitor during chronic phase of experimental traumatic brain injury reduces neurodegeneration and neurological deficits. J Neurosci, 2020,40(14):2960-2974.

[75] 游添敬, 杨元星, 何军材, 等. 视神经损伤诱导小胶质细胞表型变化与视网膜神经节细胞死亡的关系. 陆军军医大学学报, 2024,46(17):1934-1942.

[76] Lu YJ, Jin J, Zhang HJ, et al. Traumatic brain injury: Bridging pathophysiological insights and precision treatment strategies. Neural Regen Res, 2026,21(3):887-907.

[77] Su P, Zhang J, Wang D, et al. The role of autophagy in modulation of neuroinflammation in microglia. Neuroscience, 2016,319:155-167.

[78] Wang FY, Jiang ZX, Lou BS, et al. αB-crystallin alleviates endotoxin-induced retinal inflammation and inhibits microglial activation and autophagy. Front Immunol, 2021,12:641999.

[79] Yu H, Zhong HM, Sun J, et al. Molecular signaling from microglia impacts macroglia autophagy and neurons survival in glaucoma. iScience, 2023,26(6):106839.

[80] Li Y, Lei ZF, Ritzel RM, et al. Impairment of autophagy after spinal cord injury potentiates neuroinflammation and motor function deficit in mice. Theranostics, 2022,12(12):5364-5388.

[81] Hegdekar N, Sarkar C, Bustos S, et al. Inhibition of autophagy in microglia and macrophages exacerbates innate immune responses and worsens brain injury outcomes. Autophagy, 2023,19(7):2026-2044.

[82] Erdem M, Erdem Ş, Alver A, et al. β2-adrenoceptor agonist formoterol attenuates NLRP3 inflammasome activation and GSDMD-mediated pyroptosis in microglia through enhancing IκBα/NF-κB inhibition, SQSTM1/p62-dependent selective autophagy and ESCRT-III-mediated plasma membrane repair. Mol Cell Neurosci, 2024,130:103956.

[83] Zhang DY, Zhang Y, Pan JR, et al. Degradation of NLRP3 by p62-dependent-autophagy improves cognitive function in Alzheimer's disease by maintaining the phagocytic function of microglia. CNS Neurosci Ther, 2023,29(10):2826-2842.

[84] Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, et al. Rapamycin treatment for Alzheimer's disease and related dementias: a pilot phase 1 clinical trial. Commun Med (Lond), 2025,5(1):189.

[85] DeMoraes CG, John SWM, Williams PA, et al. Nicotinamide and pyruvate for neuroenhancement in open-angle glaucoma: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol, 2022,140(1):11-18.