

视网膜神经血管单元的结构改变与功能失衡在青光眼发病中的作用

刘雨函¹, 李强^{2,3,4}, 王红义⁵, 宋琼涛^{2,3,4}

引用:刘雨函,李强,王红义,等. 视网膜神经血管单元的结构改变与功能失衡在青光眼发病中的作用. 国际眼科杂志, 2026, 26(6):990-995.

基金项目:四川省科技计划项目(No. 2025ZNSFSC0570, 2025ZNSFSC0574);四川省中医药管理局科学技术研究专项课题项目(No.2023MS545);四川省大学生创新创业训练计划省级立项(No.S202510633032);成都市卫生健康委员会医学科研课题项目(No.2023029);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(No.CCYB2025001)

作者单位:(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学¹临床医学院;²眼科学院;³(610084)中国四川省成都市,成都中医大银海眼科医院;⁴(610075)中国四川省成都市,中医眼健康四川省重点实验室;⁵(610041)中国四川省成都市武侯区玉林社区卫生服务中心

作者简介:刘雨函,在读本科,研究方向:中医药防治眼底病及视功能保护研究。

通讯作者:李强,博士,副教授,成都中医药大学眼科学院中医眼科学教研室主任,研究方向:中医药防治眼底病及视功能保护研究. liqiang20020701@126.com

收稿日期:2025-11-05 修回日期:2026-04-15

摘要

神经血管单元(NVU)是由神经元、神经胶质细胞及微血管构成的复杂功能网络,其稳态失衡在青光眼发病机制中起关键作用。青光眼的发病机制可归结为视网膜神经节细胞-胶质细胞-微血管互动网络多重失衡。目前研究聚焦多靶点协同干预策略,通过重塑NVU整体稳态,为青光眼的神经保护提供新方向。文章综述了视网膜神经节细胞、胶质细胞及微血管的结构与功能改变,探讨了氧化应激与炎症、兴奋性毒性、神经-血管耦合失调、细胞通讯网络失衡及代谢废物清除障碍等多重机制的交互作用。

关键词:青光眼;神经血管单元;视网膜神经节细胞;神经胶质细胞;微血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.10

Structural alterations and functional imbalance of the retinal neurovascular unit in glaucoma pathogenesis

Liu Yuhan¹, Li Qiang^{2,3,4}, Wang Hongyi⁵, Song Qiongtao^{2,3,4}

Foundation items: Sichuan Science and Technology Program (No. 2025ZNSFSC0570, 2025ZNSFSC0574); Scientific Research Project of Sichuan Administration of Traditional Chinese Medicine (No.

2023MS545); Provincial Project of Sichuan College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. S202510633032); Chengdu Municipal Health Commission Medical Research Project (No.2023029); Chengdu University of Traditional Chinese Medicine "Xinglin Scholars" Discipline Talent Research Enhancement Program (No.CCYB2025001)

¹School of Clinical Medicine; ²School of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ³Ineye Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610084, Sichuan Province, China; ⁴Sichuan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Eye Health, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ⁵Yulin Community Health Service Center, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Li Qiang. School of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; Ineye Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610084, Sichuan Province, China; Sichuan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Eye Health, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. liqiang20020701@126.com

Received:2025-11-05 Accepted:2026-04-15

Abstract

• The neurovascular unit (NVU) is a sophisticated functional network comprising neurons, glial cells, and microvessels. NVU's homeostatic imbalance plays a pivotal role in the pathogenesis of glaucoma. The disease mechanism can be attributed to disruptions within the interactive network among retinal ganglion cells, glial cells, and microvessels. Current research has increasingly focused on multi-target synergistic interventions aimed at restoring global NVU homeostasis. This provides novel avenues for neuroprotective strategies in glaucoma. This review summarizes the structural and functional alterations in these cellular components and discusses the interplay of multiple pathogenic mechanisms, including oxidative stress and inflammation, excitotoxicity, neurovascular uncoupling, dysregulation of intercellular communication, and impaired clearance of metabolic waste.

• KEYWORDS: glaucoma; neurovascular unit; retinal ganglion cells; glial cells; microvessel

Citation: Liu YH, Li Q, Wang HY, et al. Structural alterations and functional imbalance of the retinal neurovascular unit in glaucoma pathogenesis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(6):990-995.

0 引言

青光眼是一种以视神经损害为特征的不可逆致盲性眼病^[1]。其核心病理特征是视网膜神经节细胞(RGC)的进行性死亡。神经血管单元(NVU)是由神经元、胶质细胞及血管细胞共同构成的复杂功能网络。其核心结构包括紧密连接的内皮细胞(EC)、包裹EC的周细胞(PC)和共享的基底膜,外层则为星形胶质细胞(AST)端足、小胶质细胞、Müller细胞等。它们协同调节血流、物质代谢及免疫反应,共同维持稳定的微环境^[2]。NVU动态整合了神经与血管在结构和功能上的联系,协同应对损伤。本文系统阐述青光眼中NVU各组分结构与功能的变化,将代谢、炎症、通讯等跨细胞类型的机制,与神经元、胶质细胞、血管细胞的病变紧密联系在一起,从NVU视角阐述青光眼的发病机制。

1 青光眼 RGC 的结构改变与功能失衡

RGC可将视觉信号从视网膜传递到大脑,是维持正常视物功能的重要基础^[1]。RGC进行性丢失与功能障碍是青光眼致盲的直接原因。光学相干断层扫描血管造影(OCTA)显示青光眼特征性的结构损害表现为视网膜神经纤维层(RNFL)显著变薄^[3],而RNFL由RGC轴突组成。神经节细胞复合体(包含RGC胞体及其树突)的变薄通常早于RNFL变薄^[1,3],这提示了RGC损伤可能是从胞体向轴突发展。青光眼早期,RGC出现胞体萎缩、树突退化和凋亡增加等病理改变^[4-5]。结构损伤有明确的电生理对应表现。图形视网膜电图研究显示,在尚未确诊青光眼但已出现相关特征的患者中,RGC电生理功能出现可量化的损害,电信号强度减弱,同步性变差,信号传导延迟^[1]。这些功能改变与结构上的胞体收缩、树突变薄和轴突直径减小相对应^[6],提示功能检测可能为青光眼的早期识别提供重要依据。关于RGC死亡的机制,线粒体功能障碍是目前的研究热点之一。研究发现青光眼模型中RGC线粒体肿胀和碎片化以及线粒体和自噬体数量增加^[7],这些证据提示过度激活的线粒体自噬可能是驱动RGC死亡的关键环节。

2 青光眼视网膜神经胶质细胞的结构改变与功能失衡

2.1 Müller 细胞 Müller细胞与视网膜神经元和血管相互作用,参与调节神经元功能和代谢、细胞外环境稳定、氧化还原平衡和视网膜血流等方面^[8]。在高眼压病理状态下,Müller细胞释放过量ATP,激活RGC上P2X7嘌呤能受体介导的有害信号通路;同时其钾离子通道功能下调导致的钾离子缓冲能力障碍。这两种机制共同作用,促进释放促炎因子并加剧半胱天冬酶-3(Caspase-3)依赖性凋亡^[9-10]。另一方面,Müller细胞异常活化,促进自身胶质增生,抑制内源性脑源性神经营养因子(BDNF)分泌,进一步削弱视网膜自我修复能力^[11]。

2.2 AST AST为神经元提供营养及结构支持作用,与周围胶质细胞与血管细胞密切联系^[12]。AST可分为A1与A2型;前者具有神经毒性,通过促炎作用诱导神经元死亡;后者在缺血缺氧下发挥神经保护作用,促进修复^[13]。

青光眼损伤进程中,视盘的AST常有反应性增生、体积增加和形态由星状转为梭形等改变^[14-15]。分子水平上,AST通过上调胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达,影响代谢;同时分泌纤连蛋白,促进组织纤维化与瘢痕形成,损害视神经的结构可塑性^[12]。更关键的是,青光眼微环境驱动AST向A1促炎型转化,释放大炎症因子,这与局部免疫反应的加剧和RGC的损害密切相关^[14]。

2.3 小胶质细胞 小胶质细胞是视网膜内免疫系统的主

要组成成分,执行免疫监视功能并参与调节免疫微环境^[16]。活化的小胶质细胞可极化成两种不同的表型:M1型和M2型。M1型释放促炎介质,触发炎症反应。M2型释放抗炎因子、生长因子和神经营养因子^[17]。

在青光眼微环境中,小胶质细胞活性增加,从静息的分支形态转变为阿米巴样激活形态,驱动持续的神经炎症反应,成为促进RGC损伤的关键因素^[18]。青光眼病理因素的持续刺激可能诱导组蛋白H3K9Ac和H3K56Ac乙酰化水平提高,这与促炎基因转录、炎症因子释放,小胶质细胞激活相关联^[19]。小胶质细胞还可激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,导致促炎细胞因子表达增加和活性氧(ROS)的产生^[19]。值得注意的是,在中枢神经系统的研究中,ROS与促炎细胞因子可形成正反馈恶性循环^[20]。视网膜作为中枢神经系统的延伸,其屏障结构与血-脑屏障类似,这一恶性循环很可能同样存在于青光眼病变微环境中。由此形成的炎症微环境可进一步促进小胶质细胞向M1型极化,抑制M2型极化,加剧神经炎症损伤,最终加剧RGCs凋亡^[16]。另外有新观点提出,小胶质细胞形态是高度动态的,所以需要重点关注小胶质细胞状态并细化小胶质细胞表型,而非简单的M1与M2分型^[21]。

3 青光眼视网膜微血管结构改变与功能失衡

在青光眼进程中,视网膜与视盘的微血管功能障碍是驱动神经损伤的关键因素之一。这会导致结构损害、屏障破坏与血流动力学紊乱的恶性循环。血管发生病理性改变,表现为血管狭窄、密度降低以及EC功能紊乱,这直接导致血-视网膜屏障(BRB)完整性受损与组织灌注不足^[22-23]。PC作为血管壁屏障功能的关键支撑细胞,在炎症刺激下发生凋亡,进一步削弱血管稳定性,增加血管通透性,增强视网膜炎症损伤的敏感性^[24-25]。在血流动力学方面,血管活性物质内皮素-1(ET-1)的异常表达加剧了血管收缩与血流调节异常,引发慢性血流灌注不足与缺氧^[26]。同时,持续的炎症环境与内质网应激可能互为因果,形成了一个“血流障碍-炎症-氧化应激”相互加剧的病理循环,导致RGC凋亡^[27]。

4 NVU 损伤的交互网络与核心机制

4.1 氧化应激与炎症的协同放大效应 在青光眼损伤的早期阶段,AST增生并将小胶质细胞汇聚到损伤部位^[28]。AST激活补体C3信号通路,发挥小胶质细胞的促炎作用,促进碎片清除和组织修复^[29]。类似中枢神经系统损伤后胶质细胞的相互作用,青光眼视网膜中AST与小胶质细胞的相互作用也可能参与维持局部稳态和促进神经胶质瘢痕形成。瘢痕在初期可隔离损伤,后期则可能阻碍轴突再生^[30]。胶质细胞通过促炎因子激活EC,进而募集CD4⁺T细胞浸润视网膜,加剧胶质细胞的炎症反应^[31]。这种不断强化的促炎循环使神经毒性作用在视网膜微环境中长期存在。

氧化应激与炎症协同放大,驱动神经损伤。高眼压导致眼部缺氧,引起线粒体功能障碍,ROS积累^[32],蛋白质合成受损^[33],内质网功能紊乱^[34]。这些在神经退行性疾病模型中已被证实可驱动神经损伤,提示青光眼视网膜中可能存在类似的损伤机制。神经元与其他胶质细胞的应激状态还可激活小胶质细胞,小胶质细胞一方面通过下游的NLRP3通路诱发细胞焦亡,另一方面上调诱导型一氧化氮合酶的表达催化产生NO,这些机制在中枢神经退行性疾病中被广泛证实可加剧神经炎症,在青光眼中可能共同参与氧化应激,驱动炎症级联反应,最终导致继发性RGC死亡、反应性胶质增生和的破坏^[35-36]。同时,高眼压

通过 PINK1-Parkin 通路诱导线粒体自噬过度,进而激活 Caspase 级联反应,导致 RGC 凋亡^[7,37-38]。

氧化应激与炎症驱动血管损伤级联反应。青光眼微环境中的炎症因子触发血管损伤,PC 凋亡,增加血管通透性,初步破坏 BRB^[24-25,39]。血管损伤后,血清中脂质运载蛋白 2 水平升高^[27],促进 EC 表达血管内皮生长因子(VEGF)^[40];另一方面,反应性 AST 分泌大量 VEGF 和促炎细胞因子。两种来源的 VEGF 共同作用,下调紧密连接蛋白表达,进一步加剧血管渗漏和神经血管单位的分解^[41]。VEGF 水平升高又反馈调节 AST,促进其增殖与激活^[42],并上调 AST 的 ET-B 受体的表达^[43],损害神经功能并进一步强化促炎微环境。这一反馈机制使初始的血管损伤不断自我放大。此外,维持屏障完整性的关键调控因子——金属蛋白酶-3 表达下降会破坏 BRB 完整性,导致血管通透性增加和免疫细胞浸润^[44],金属蛋白酶-3 下降与 VEGF 上调相互协同,共同加剧屏障破坏。氧化应激与炎症协同作用,形成的“氧化应激与炎症-血管损伤-屏障破坏-胶质激活”的慢性炎症级联反应最终加速 RGC 死亡。

4.2 胶质细胞对神经元兴奋性毒性调控的失代偿 除了持续的氧化应激与炎症作用的协同放大作用,失衡的神经微环境还导致了关键神经递质系统的功能失调。在青光眼病理条件下,谷氨酸堆积,过度激活 RGC 上的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,引发兴奋性毒性级联反应:激活钙蛋白酶,诱导表达一氧化氮合酶,破坏线粒体功能,导致 RGC 损伤^[45-46]。

近年来研究进一步揭示了兴奋性毒性的下游分子机制:(1)NMDA 受体过度激活可能通过升高 m6A RNA 甲基化水平,扰乱脂代谢,与诱导 RGC 铁死亡密切相关^[47];(2)兴奋性毒性可激活 NF- κ B 和 Hippo 通路^[48],上调 B 细胞淋巴瘤 3 编码蛋白(Bcl3)和内皮素 2(Edn2)基因表达,创造神经毒性环境^[49],加剧炎症反应与 RGC 线粒体凋亡^[48,50]。上述分子机制并非孤立发挥作用,而是可能在不同病理阶段或不同细胞亚群中协同或交替主导损伤进程。值得注意的是,兴奋性毒性与胶质细胞活化形成恶性循环。活化的小胶质细胞和 AST 释放大量 ATP 和谷氨酸,从而可能加强局部的嘌呤能及谷氨酸能信号,加剧神经兴奋性毒性,与氧化应激协同促进 RGC 损伤^[51]。

4.3 神经血管耦合的功能失调 神经血管耦合(NVC)是指神经元活动与局部血流调节之间的功能联系,其完整性对于维持视网膜能量代谢至关重要。在小鼠视觉皮层接受光刺激实验中,刺激诱导的血管细胞中转录组学变化多于神经元^[52]。这提示血管系统在神经活动中可能发挥更活跃的调控作用。在可疑青光眼的 OCTA 研究中,视网膜血管直径减小与神经节细胞层厚度测量值减少显著相关^[53],提示血管改变与神经元损伤在疾病早期可能已同步发生。血管功能失调直接加剧神经元的能量危机。青光眼相关的眼压升高致血流减少,触发内质网应激及缺血再灌注损伤^[39],进而可能通过神经炎症、氧化应激及星形胶质细胞增生等多重途径,加剧 RGC 丢失^[45]。实验发现幸存的 RGC 显著富集于血管周围,提示血管微环境可能提供特定的保护信号,形成“血管生态位”^[54]。这一发现为探索血管源性神经营养因子及靶向血管的保护策略提供了新视角。神经血管耦合功能的直接测量结果证实了其功能性紊乱。在闪烁光刺激等激发试验中,青光眼模型小鼠的视网膜血管舒张反应显著减弱^[55-56],表现为视神经头大血管血流量仅增加 9%,显著低于野生型小鼠的

25%^[55],证明从神经活动到血管反应的信号通路已受损。此外,血管活性物质失衡亦参与 NVC 功能障碍。ET 水平升高可能与视网膜 AST 活化、氧化应激加剧及 RGC 损伤有关^[42,57]。临床研究发现,青光眼患者血浆 ET-1 水平升高与视神经缺血和神经损伤相关,提示其可作为疾病进展的潜在生物标志物^[58]。神经活动同样对血管功能具有调节作用。生理状态下,神经元或胶质细胞释放的血管舒张因子直接作用于血管平滑肌细胞,诱导动脉扩张以增加局部血流^[59]。但当 RGC 大量死亡后,代谢需求下降,可反射性引起小动脉血管收缩^[53]。这一代偿性改变可能进一步加剧残留神经元的缺血风险。

4.4 胶质细胞连接蛋白通讯网络的功能失衡 面对上述多重应激,NVU 内细胞间的高效通讯对于维持稳态或放大损伤至关重要。间隙连接(GJ)和半通道(HC)是实现这种通讯的重要结构之一。胶质细胞可通过 GJ 直接通讯,或通过 HC 的自分泌/旁分泌信号进行短距离交流。GJ 可将营养物质重新分配到受损区域,调节细胞外环境来促进神经保护。但在病理条件下如细胞内高浓度 Ca^{2+} ,GJ 关闭,防止死亡信号通过 AST 网络传播^[60]。缝隙连接蛋白 43(Cx43)是 AST 中主要的连接蛋白,在通讯网络中发挥核心作用^[61]。Cx43 的缺失会降低小胶质细胞活化,减轻 RGC 丢失并改善视网膜功能^[62]。而当其表达上调会增强促炎因子释放、增加胶质细胞偶联,促进神经炎症^[61-63]。但在早期青光眼单眼压升高的模型中,Cx43 具有神经保护作用,可将对侧眼的糖原生物能物质重新分配至损伤眼,并促进 GJ 通讯组织存活^[64]。GJ 及 Cx43 介导的胶质通讯,在不同阶段可以协同维持稳态,进行神经保护,也可以放大损伤信号,促进神经炎症。

4.5 房水循环障碍与代谢废物清除系统失效 NVU 不仅是指神经元、胶质细胞和血管细胞这三者在结构和功能上的耦合,而且其核心功能是维持神经组织的内环境稳态。房水循环是维持视网膜内环境稳态的基础,其障碍是青光眼的始动因素。房水动力学异常可影响眼压及眼内液体循环^[65],而视网膜内液体转运依赖于水通道蛋白 4(AQP4)^[66]。Müller 细胞中存在一个高表达 AQP4 的特定亚群,该亚群通过黏附分子与血管和神经元进行连接,介导液体转运、谷氨酸清除和离子平衡维持,是维持视网膜微环境稳态的关键细胞类型^[67]。在青光眼病理条件下,AQP4 表达呈现动态变化。高血压条件下,AQP4 表达增强,可能引发视网膜中水/渗透失衡及 AST 肥大等病理变化^[43,68]。稳态型的 AQP4 亚群在炎症刺激下转化为炎症表型,伴随其稳态维持相关功能基因下调,提示液体调节障碍是青光眼病程中的重要环节^[67]。液体循环障碍可能导致代谢废物清除受阻。细胞间隙内的液体流动在清除视网膜内废物方面发挥重要作用。青光眼模型中高血压导致 β 淀粉样蛋白等代谢废物蓄积^[24],提示房水循环障碍可能削弱视网膜的清除能力,从而加剧神经损伤。破坏进一步扰乱液体交换,加剧微环境失衡^[67]。房水动力学通过调节眼压与液体循环,影响 NVU 维持微环境的能力。AQP4⁺ Müller 细胞连接神经元活动与血管,是实现代谢废物清除与微环境稳定的关键细胞。BRB 破坏、血管反应紊乱与 Müller 细胞功能失调相互交织,构成“液体循环障碍-代谢废物蓄积-NVU 功能失衡”的恶性循环。

5 小结

综上,青光眼的发生发展源于 NVU 内环境稳态的破坏,是神经元-胶质-血管互动网络多重失衡的最终结果(图 1)。这一视角的转变将研究从关注单一细胞结构与

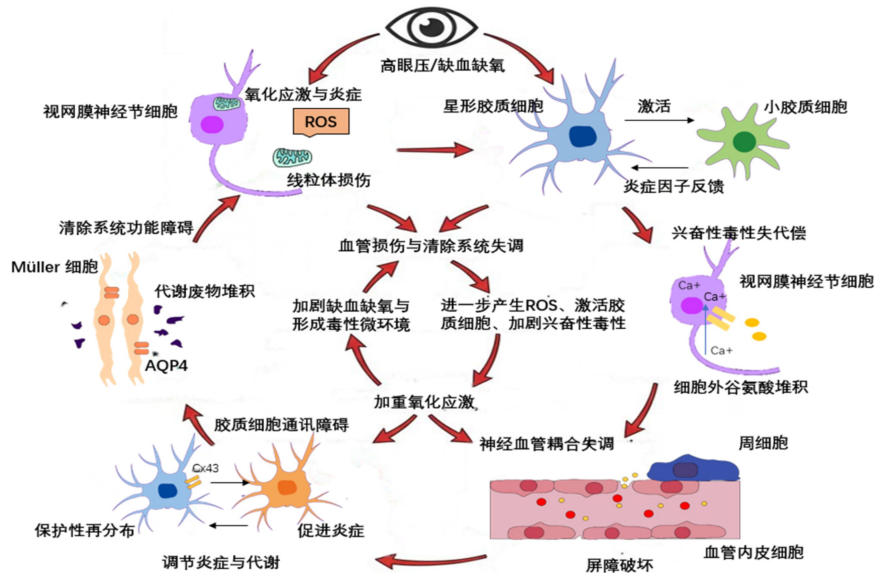


图1 青光眼 NVU 结构改变与功能失衡的病理机制。

功能,发展到各组分紧密耦合并共同维持内稳态的 NVU 整体,为突破传统治疗瓶颈提供了崭新的研究方向与诊疗思路。近年来,以 GLP-1 受体激动剂司美格鲁肽为代表的干预研究,为这一视角提供初步例证:在高眼压模型中,该药虽未能直接逆转 RGC 丢失,但显著抑制了 AST 的病理性重塑,并改善了血管形态与屏障功能^[69]。这一结果提示,同一干预措施可对 NVU 的多个组分产生协同调节作用,其神经保护潜力可能源于对胶质细胞反应、血管稳态及全身代谢环境的整体稳定效应,而非单纯靶向神经元本身。

上述机制认识主要源于动物模型与细胞实验。现有动物模型在时间尺度和病因上与人类青光眼的慢性、异质性进程仍存在差异。此外,以下争议有待进一步厘清:(1)细胞表型分型的简化问题。AST 的 A1/A2 分型及小胶质细胞的 M1/M2 分型主要基于体外诱导模型,单细胞测序显示体内细胞表型呈现连续谱系,而非简单的两极分化。未来需结合多维度分子标志物进行功能亚群解析。(2)分子功能的阶段性。同一分子在不同疾病阶段可能发挥相反作用;如 Cx43 在早期损伤中保护神经,在慢性炎症中则促进炎症放大。这提示靶向干预需精准把握干预时机。上述局限性提示,未来需开发更贴近人类青光眼发病特点的模型,并积极推动 NVU 功能相关指标在早期临床研究中的应用验证。

基于上述认识,未来的研究可重点探索:(1)设计多靶点协同干预策略,如抗炎联合调节代谢功能或血管保护,协同重塑 NVU 的网络稳态,而非孤立地修正单一环节。这有望突破当前降眼压治疗的瓶颈,为眼压已控制但仍存在进行性损伤的患者提供新的治疗选择。(2)精准调控细胞间的“通信内容”,如 ATP、谷氨酸、细胞因子等,以纠正错误通信、恢复内环境的信息流动秩序。随着基因治疗、局部缓释给药等技术的发展,这类精准干预手段有望从实验走向临床。因此,从 NVU 的整体性出发,通过多靶点协同干预以恢复内环境稳态,不仅是理解青光眼病理过程的核心,更是实现神经保护与功能维护的极具前景的新策略。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘雨函论文选题,初稿撰写,机制图绘制;王红义、宋琼涛文献检索,收集和分析数据;李强选题指导,论文审阅及修改,课题项目管理。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Tirsi A, Tello I, Foster T, et al. Novel structure-function models for estimating retinal ganglion cell count using pattern electroretinography in glaucoma suspects. *Diagnostics*, 2025, 15(14):1756.
- [2] van Vliet EA, Marchi N. Neurovascular unit dysfunction as a mechanism of seizures and epilepsy during aging. *Epilepsia*, 2022, 63(6):1297-1313.
- [3] Sato T, Ishikawa M, Izumi Y, et al. Involvement of microglia in retinal ganglion cell injury induced by IOP elevation in a rat *ex vivo* acute glaucoma model. *Biomedicines*, 2025, 13(7):1670.
- [4] Jiang P, Sun KL, Ma YY, et al. AUF1 mitigates retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma by regulating the Nrf2/HO-1 pathway. *Clin Investig Med*, 2025, 48(2):47-57.
- [5] Williams PA, Howell GR, Barbay JM, et al. Retinal ganglion cell dendritic atrophy in DBA/2J glaucoma. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72282.
- [6] Tirsi A, Orshan D, Wong B, et al. Associations between steady-state pattern electroretinography and estimated retinal ganglion cell count in glaucoma suspects. *Documenta Ophthalmol*, 2022, 145(1):11-25.
- [7] Ma HX, Hu XX, Zhang JT, et al. Fucoxanthin protects retinal ganglion cells and regulates Parkin-mediated mitophagy in experimental glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol*, 2025, 10(1):e002126.
- [8] Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia*, 2013, 61(5):651-678.
- [9] Cao YH, Yin X, Wu LR, et al. High-efficiency ocular delivery of brain-derived neurotrophic factor and oligomycin for neuroprotection in glaucoma. *Adv Mater*, 2025, 37(30):e2500623.
- [10] Li F, Li Z, Li SY, et al. Overexpression of the inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 or Kir4.1 Tyr9Asp in Müller cells exerts neuroprotective effects in an experimental glaucoma model. *Neural Regen Res*, 2026, 21(4):1628-1640.
- [11] Lin MM, Liu N, Qin ZH, et al. Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10):2439-2447.
- [12] Strat AN, Patel S, Thanh MTH, et al. Compression injury regulates astrocyte morphology, metabolic function, and extracellular matrix modification in a 3D hydrogel. *bioRxiv*, 2025, 2025.06.20.660800.

[13] Hu QQ, Liu WT, Yao XQ, et al. Neobaicalein alleviates retinal damage *via* microglia-mediated astrocyte phenotypic transformation. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025,197(10):6604-6627.

[14] Sun H, Guo WY, Liu YX. Astrocyte polarization in glaucoma: a new opportunity. *Neural Regen Res*, 2022,17(12):2582-2588.

[15] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*, 2021,24(3):312-325.

[16] Hu FY, Zhang DW, Wu JH. MDL800, a SIRT6 activator, mitigates neuroinflammation-induced retinal damage by modulating microglial M1/M2 polarization in experimental glaucoma. *Cell Signal*, 2025,132:111832.

[17] Guo L, Choi S, Bikkannavar P, et al. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*, 2022,16:804782.

[18] Salkar A, Palanivel V, Basavarajappa D, et al. Glial and immune dysregulation in glaucoma independent of retinal ganglion cell loss: a human post-mortem histopathology study. *Acta Neuropathol Commun*, 2025,13(1):141.

[19] Sul OJ, Ra SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells. *Mol Basel Switz*, 2021,26(22):6949.

[20] Companys-Aleman J, Turcu AL, Vázquez S, et al. Glial cell reactivity and oxidative stress prevention in Alzheimer's disease mice model by an optimized NMDA receptor antagonist. *Sci Rep*, 2022,12:17908.

[21] Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: a field at its crossroads. *Neuron*, 2022,110(21):3458-3483.

[22] Chiquet C, Gavard O, Arnould L, et al. Retinal vessel phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2020,98(1):e88-e93.

[23] Zhang M, Ye C, Fan SJ, et al. Association of peripheral anterior synechia, intraocular pressure, and glaucomatous optic neuropathy in primary angle-closure diseases. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(10):1533-1538.

[24] Yao MY, Zeng ZH, Li SH, et al. CRISPR-CasRx-mediated disruption of *Aqp1/Adrb2/Rock1/Rock2* genes reduces intraocular pressure and retinal ganglion cell damage in mice. *Nat Commun*, 2024,15:6395.

[25] Alarcon-Martinez L, Shiga Y, Villafranca-Baughman D, et al. Pericyte dysfunction and loss of interpericyte tunneling nanotubes promote neurovascular deficits in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022,119(7):e2110329119.

[26] Lommatsch C, Rothaus K, Schopmeyer L, et al. Elevated endothelin-1 levels as risk factor for an impaired ocular blood flow measured by OCT-A in glaucoma. *Sci Rep*, 2022,12:11801.

[27] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2012,31(2):152-181.

[28] Miao YY, Zhao GL, Cheng S, et al. Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2023,93:101169.

[29] Litvinchuk A, Wan YW, Swartzlander DB, et al. Complement C3aR inactivation attenuates tau pathology and reverses an immune network deregulated in tauopathy models and Alzheimer's disease. *Neuron*, 2018,100(6):1337-1353.e5.

[30] Liu XX, Liu Y, Jin HY, et al. Reactive fibroblasts in response to optic nerve crush injury. *Mol Neurobiol*, 2021,58(4):1392-1403.

[31] Wang LX, Wei X. T cell-mediated autoimmunity in glaucoma neurodegeneration. *Front Immunol*, 2021,12:803485.

[32] Guo C, Sun L, Chen X, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2013,8(21):2003-2014.

[33] Stein KC, Morales-Polanco F, van derLienden J, et al. Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt cotranslational proteostasis. *Nature*, 2022,601(7894):637-642.

[34] Ma M, Cheng Y, Hou XX, et al. Serum biomarkers in patients with drug-resistant epilepsy: a proteomics-based analysis. *Front Neurol*, 2024,15:1383023.

[35] Ibrahim WW, Skalicka-Woźniak K, Budzyńska B, et al. NLRP3 inflammasome inhibition and M1-to-M2 microglial polarization shifting *via* scoparone-inhibited TLR4 axis in ovariectomy/D-galactose Alzheimer's disease rat model. *Int Immunopharmacol*, 2023,119:110239.

[36] 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.

[37] Gan ZY, Callegari S, Cobbold SA, et al. Activation mechanism of PINK1. *Nature*, 2022,602(7896):328-335.

[38] Risner ML, Pasini S, McGrady NR, et al. Bax contributes to retinal ganglion cell dendritic degeneration during glaucoma. *Mol Neurobiol*, 2022,59(3):1366-1380.

[39] Ju WK, Perkins GA, Kim KY, et al. Glaucomatous optic neuropathy: Mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells. *Prog Retin Eye Res*, 2023,95:101136.

[40] Zadeh JK, Garcia-Bardon A, Hartmann EK, et al. Short-time ocular ischemia induces vascular endothelial dysfunction and ganglion cell loss in the pig retina. *Int J Mol Sci*, 2019,20(19):4685.

[41] Shinozaki Y, Kashiwagi K, Koizumi S. Astrocyte immune functions and glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2747.

[42] Oku H, Fukuhara M, Komori A, et al. Endothelin-1 (ET-1) causes death of retinal neurons through activation of nitric oxide synthase (NOS) and production of superoxide anion. *Exp Eye Res*, 2008,86(1):118-130.

[43] Shi G, Sato K, Takahashi N, et al. AAV2-driven endothelin induces chronic reduced retinal blood flow/retinal ganglion cell loss in rats. *Life Sci Alliance*, 2025,8(8):e202403087.

[44] Ouyang H, Du A, Zhou LY, et al. Chlorogenic acid improves diabetic retinopathy by alleviating blood-retinal-barrier dysfunction *via* inducing Nrf2 activation. *Phytother Res*, 2022,36(3):1386-1401.

[45] Lewerenz J, Maher P. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence? *Front Neurosci*, 2015,9:469.

[46] Zhu WQ, Guo LY, Chen WW, et al. Metabolic alterations within the primary visual cortex in blind patients with end-stage glaucoma: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Front Cell Dev Biol*, 2025,13:1590460.

[47] Wang C, Feng LM, Fang WZ, et al. Inhibition of Mettl3-mediated m6A RNA modification of HMGCS1 protects retinal ganglion cells from glutamate excitotoxicity-induced ferroptosis in a rat model of glaucoma. *Int J Surg*, 2025,111(12):9147-9165.

[48] Wang DD, Gao X, Peng Y, et al. Integrated single-cell RNA and ATAC sequencing of B-cell lymphoma-3 (Bcl3) and endothelin-2 (Edn2) proteins as targets to prevent glaucoma progression. *Int J Biol Macromol*, 2025,319:145455.

[49] Liu SN, Wang H, Li JY, et al. Loss of Bcl-3 regulates macrophage polarization by promoting macrophage glycolysis. *Immunol Cell Biol*, 2024,102(7):605-617.

[50] Donahue RJ, Fehrman RL, Gustafson JR, et al. BCLXL gene therapy moderates neuropathology in the DBA/2J mouse model of inherited glaucoma. *Cell Death Dis*, 2021,12(8):781.

- [51] Denaro S, D'Aprile S, Vicario N, et al. Mechanistic insights into connexin-mediated neuroglia crosstalk in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*, 2025,19:1532960.
- [52] Hrvatin S, Hochbaum DR, Nagy MA, et al. Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci*, 2018,21(1):120-129.
- [53] Tirsi A, Leung N, Gupta R, et al. Retinal vessel diameter reductions are associated with retinal ganglion cell dysfunction, thinning of the ganglion cell and inner plexiform layers, and decreased visual field global indices in glaucoma suspects. *Diagnostics*, 2025,15(13):1700.
- [54] Nimkar K, Tsai NY, Zhao MY, et al. Molecular and spatial analysis of ganglion cells on retinal flatmounts identifies perivascular neurons resilient to glaucoma. *Neuron*, 2025,113(20):3390-3407.e8.
- [55] Loo JH, Lee YS, Woon CY, et al. Loss of caveolin-1 impairs light flicker-induced neurovascular coupling at the optic nerve head. *Front Neurosci*, 2021,15:764898.
- [56] Zhou WS, Sabel BA. Vascular dysregulation in glaucoma: retinal vasoconstriction and normal neurovascular coupling in altitudinal visual field defects. *EPMA J*, 2023,14(1):87-99.
- [57] Alrashdi SF, Deliyanti D, Talia DM, et al. Endothelin-2 injures the blood-retinal barrier and macroglial Müller cells. *Am J Pathol*, 2018,188(3):805-817.
- [58] Emre M. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2005,89(1):60-63.
- [59] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*, 2017,96(1):17-42.
- [60] De Vuyst E, Wang N, Decrock E, et al. Ca^{2+} regulation of connexin 43 hemichannels in C6 glioma and glial cells. *Cell Calcium*, 2009,46(3):176-187.
- [61] Tellios N, Feng M, Chen N, et al. Mechanical stretch upregulates connexin43 in human trabecular meshwork cells. *Clinical Exper Ophthalmology*, 2019,47(6):787-794.
- [62] Batsuuri K, Toychiev AH, Viswanathan S, et al. Targeting connexin 43 in retinal astrocytes promotes neuronal survival in glaucomatous injury. *Glia*, 2025,73(7):1398-1419.
- [63] Kumar S, Akopian A, Bloomfield SA. Neuroprotection of retinal ganglion cells suppresses microglia activation in a mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(7):24.
- [64] Cooper ML, Pasini S, Lambert WS, et al. Redistribution of metabolic resources through astrocyte networks mitigates neurodegenerative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020,117(31):18810-18821.
- [65] Choritz L, Rosenthal R, Fromm M, et al. Pharmacological and functional characterization of endothelin receptors in bovine trabecular meshwork and ciliary muscle. *Ophthalmic Res*, 2005,37(4):179-187.
- [66] Abcouwer SF, Shanmugam S, Muthusamy A, et al. Inflammatory resolution and vascular barrier restoration after retinal ischemia reperfusion injury. *J Neuroinflammat*, 2021,18(1):186.
- [67] Zhang YX, Yang XY, Deng XQ, et al. Single-cell transcriptomics-based multidisease analysis revealing the molecular dynamics of retinal neurovascular units under inflammatory and hypoxic conditions. *Exp Neurol*, 2023,362:114345.
- [68] Dibas A, Yang MH, He S, et al. Changes in ocular aquaporin-4 (AQP4) expression following retinal injury. *Mol Vis*, 2008,14:1770-1783.
- [69] Mouhammad ZA, Rombaut A, Bermúdez MYG, et al. Systemic semaglutide provides a mild vasoprotective and antineuroinflammatory effect in a rat model of ocular hypertensive glaucoma. *Mol Brain*, 2025,18(1):54.