

应激颗粒在致盲性眼病发生发展中的作用及研究进展

王艺淋^{1,2}, 王彤森², 叶秋英², 卢怡洁², 刘静雯², 刘东成^{2,3}, 秦波^{2,3}

引用:王艺淋,王彤森,叶秋英,等. 应激颗粒在致盲性眼病发生发展中的作用及研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(6): 1022-1027.

基金项目:深圳市医学研究专项项目(No.A2303042);爱尔眼科医院集团科研基金项目(No.AGF2301D29);深圳爱尔眼科医院科研项目(No.SZAE2023A01)

作者单位:¹(518020)中国广东省深圳市,暨南大学第二临床医学院眼科;²(518032)中国广东省深圳市,暨南大学附属爱尔眼科医院;³(518100)中国广东省深圳市,爱尔眼科技术研究所

作者简介:王艺淋,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:刘东成,男,博士,副研究员,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、分子生物学. ldc2025@163.com;秦波,男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病、眼外伤. qinbo2024@ext.jnu.edu.cn

收稿日期:2025-12-15 修回日期:2026-04-15

摘要

应激颗粒(SGs)是细胞在各种应激条件下,通过液-液相分离(LLPS)在细胞质中形成的无膜核糖核蛋白凝聚体。SGs的组装主要依赖于整合应激反应核心的真核翻译起始因子2 α 磷酸化通路,也可独立于此通路,其动态过程由RNA结合蛋白特有的低复杂度结构域驱动;而细胞内的蛋白质质量控制系统则介导其解聚。尽管SGs在神经退行性疾病中的致病作用已被广泛报道,但其在眼科疾病——特别是青光眼、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变中的功能仍处于探索阶段。文章系统梳理了近年来关于SGs在上述主要致盲性眼病中的研究进展,重点阐述了关键RNA结合蛋白(RBPs)如G3BP1/2、TIA-1、TDP-43、FUS在眼组织中的表达与功能变化,以及LLPS介导的相关信号通路(如PERK-eIF2 α 、Nrf2、mTOR、NLRP3炎症小体)的调控机制。文章旨在为理解致盲性眼科疾病的分子机制提供新的视角,并为开发靶向SGs动力学的新型干预策略提供理论依据。

关键词:应激颗粒;液-液相分离;青光眼;年龄相关性黄斑变性;糖尿病视网膜病变;RNA结合蛋白

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.16

Advances in the role of stress granules in the occurrence and development of blinding eye diseases

Wang Yilin^{1,2}, Wang Tongmiao², Ye Qiuying², Lu Yijie², Liu Jingwen², Liu Dongcheng^{2,3}, Qin Bo^{2,3}

Foundation items:Shenzhen Medical Research Special Project(No.A2303042);Scientific Research Fund of Aier Eye Hospital Group

(No.AGF2301D29);Scientific Research Project of Shenzhen Aier Eye Hospital(No.SZAE2023A01)

¹Department of Ophthalmology, ²nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ²The Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China; ³The Shenzhen Aier Ophthalmic Technology Institute, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China

Correspondence to: Liu Dongcheng. The Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China; The Shenzhen Aier Ophthalmic Technology Institute, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China. ldc2025@163.com; Qin Bo. The Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China; The Shenzhen Aier Ophthalmic Technology Institute, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China. qinbo2024@ext.jnu.edu.cn

Received:2025-12-15 Accepted:2026-04-15

Abstract

• Stress granules (SGs) are membraneless ribonucleoprotein condensates formed in the cytoplasm via liquid-liquid phase separation (LLPS) under various stress conditions. Their assembly mainly depends on phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 α (eIF2 α), which is central to the integrated stress response, but can also occur independently of this pathway. Their dynamics are driven by the low-complexity domains characteristic of RNA-binding proteins (RBPs), while the intracellular protein quality control system mediates their disassembly. Although the role of SGs in neurodegenerative diseases has been extensively reported, but their functions in ocular diseases—particularly glaucoma, age-related macular degeneration (ARMD), and diabetic retinopathy (DR)—are still in the exploratory stage. This review summarizes recent research progress on SGs in these major blinding eye diseases, focusing on the expression and functional changes of key RBPs (such as G3BP1/2, TIA-1, TDP-43, and FUS) and the regulatory mechanisms of LLPS-related signaling pathways, including PERK-eIF2 α , Nrf2, mTOR, and the NLRP3 inflammasome. This review aims to provide new insights into the molecular mechanisms of blinding ocular diseases and to offer a theoretical basis for the development of therapeutic strategies targeting SG dynamics.

• KEYWORDS: stress granules; liquid-liquid phase separation; glaucoma; age-related macular degeneration; diabetic retinopathy; RNA-binding proteins

Citation: Wang YL, Wang TM, Ye QY, et al. Advances in the role of stress granules in the occurrence and development of blinding eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26 (6): 1022-1027.

0 引言

视网膜作为人体代谢最活跃、耗氧量最高的组织之一,其精细复杂的结构特征决定了它对微环境变化具有极高的敏感性。在生理及病理状态下,眼部组织长期暴露于光照、氧化应激、机械张力、高糖环境以及慢性炎症等多重刺激之下^[1-3]。应激颗粒(stress granules, SGs)的形成是细胞应激反应(cellular stress response)的核心事件。作为一种动态、无膜的核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)凝聚体,SGs通过液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)在细胞质中组装,暂时储存翻译停滞的mRNA,从而节省能量并重塑转录谱,以协调细胞的生存与代谢^[4-5]。近年来研究提示,SGs不仅是应激反应的下游结果,还可能作为连接代谢应激、翻译重编程与炎症反应的关键分子枢纽。

在生理条件下,SGs具备动态可逆性,应激消除后可迅速解聚。然而,在衰老或慢性疾病相关的持续应激下,SGs的动态平衡被打破,发生异常的液-固相变。这些动态性降低、固化增强的“病理性”SGs,不仅丧失了正常的生理功能,还可能成为蛋白质异常聚集的“温床”,诱导细胞功能障碍甚至死亡^[6-7]。这一“SGs失调-蛋白质聚集-神经变性”的级联反应已在肌萎缩侧索硬化症和额颞叶痴呆等退行性疾病中得到证实。在这些疾病中,TDP-43、FUS等与疾病相关的RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)在SGs中异常积累,并最终形成病理性的不溶性包涵体,成为疾病的标志性特征^[5]。鉴于眼科疾病与上述疾病在神经元退行、蛋白质稳态失衡及慢性炎症方面存在共性^[8-9],SGs在眼部病理中的作用正逐渐成为研究热点。本文采用叙述性综述方法,通过PubMed、Web of Science及CNKI数据库,检索了近10 a(2015-2025)关于SGs在眼科疾病中作用的相关文献,旨在系统综述SGs在青光眼、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)及糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等致盲性眼病中的最新发现,深入解析其组装与功能失调的分子机制,并评估将其作为治疗新靶点的可行性与挑战。

1 SGs的组装与解聚机制

1.1 组装 SGs的组装是由信号通路触发并由生物物理机制驱动的多步骤过程^[10]。其起始主要源于翻译起始受阻,其中最经典的机制为整合应激反应(integrated stress response, ISR)通路。当细胞面临内质网应激、病毒感染或营养匮乏等压力时,PKR样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、蛋白激酶R(protein kinase R, PKR)、普遍性控制去阻遏激酶2(general control nonderepressible 2, GCN2)或血红素调节抑制因子(heme-regulated inhibitor, HRI)等激酶被激活,并磷酸化真核翻译起始因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha, eIF2 α)^[10],真核翻译起始因子2B(eukaryotic translation initiation factor 2B, eIF2B)活性并阻断翻译起始

复合物形成,导致48S前起始复合物(pre-initiation complex, PIC)在mRNA上停滞,并引发从整体翻译向选择性翻译的重编程^[11],这些停滞复合物进一步作为SGs组装的核心。此外,抑制mTORC1通路或高渗胁迫等非eIF2 α 依赖性途径也可诱导SGs形成^[12-13]。

研究表明,LLPS是驱动SGs成核与成熟的核心物理机制。其中,G3BP1/2作为关键的支架蛋白,通过其低复杂度结构域介导多价相互作用,招募TIA-1、Caprin1等RBPs及RNA^[14]。G3BP1的构象变化可调控相分离的发生阈值^[15],而TIA-1通过其类朊病毒结构域(PrLD)促进交联mRNA^[16]。此外,mRNA上的富AU元件(AREs)及m6A修饰通过招募特定阅读蛋白(如HuR、YTHDF),增强RNP网络连接,从而促进SGs的稳定形成^[17-21]。

1.2 解聚 生理状态下,SGs的解聚是一个耗能的主动过程,主要依赖于分子伴侣系统和自噬途径的协同作用^[22]。HSP70、HSP90等热休克蛋白(HSPs)协同AAA+ATP酶VCP/p97,利用ATP水解能量重塑RNP复合物构象。其中,HSP70可进入凝聚体内部,通过“液相伴侣”机制防止FUS等蛋白异常聚集^[23]。同时,VCP/p97复合物则通过识别泛素化信号将关键组分从SGs中提取出来用于降解或重循环^[24]。

此外,对于老化或难以复溶的“持久性”SGs,细胞则启动颗粒自噬(granulophagy)途径,利用p62受体将其靶向输送至溶酶体降解。若上述机制失衡,SGs将发生异常固化并诱发细胞毒性。因此,调控SGs的组装与解聚被认为是潜在的治疗干预策略^[25]。

2 SGs在青光眼病理机制中的研究进展

2.1 视网膜神经节细胞的应激易感性与SGs形成背景

青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病,其核心病理特征为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)及其轴突的进行性丢失^[26]。尽管病因尚未完全阐明,但病理性眼内压(intraocular pressure, IOP)升高引发的机械压力、视神经缺血缺氧、线粒体功能障碍及慢性神经炎症被认为是RGCs凋亡的关键驱动因素^[27]。在持续高眼压应激下,RGCs胞内能量危机与蛋白折叠过载激活ISR。作为ISR下游核心事件,SGs组装在急性期发挥适应性保护作用;

但在青光眼慢性病程中,SGs发生病理性滞留,通过阻滞蛋白合成、损伤线粒体及放大炎症,加速RGCs变性死亡。

2.2 关键RNA结合蛋白的异常表达与功能验证 RBPs的相变行为是SGs组装的物理基础。研究表明,G3BP1和TIA-1等核心成核蛋白在青光眼视网膜中异常表达并发生聚集,提示其参与神经损伤过程。在微球诱导的慢性高眼压小鼠模型中,IOP升高48 h内即可在视网膜层观察到G3BP1阳性SGs斑点的显著积聚^[28];而通过G3BP1基因敲除或siRNA沉默均可减轻RGCs丢失并改善ERG功能,提示其在疾病进程中可能发挥不利作用。

此外,在低氧诱导的原代RGCs模型中,TIA-1阳性SGs的形成与细胞凋亡呈正相关^[29],抑制TIA-1可阻断SGs组装并提高细胞存活率。上述结果提示,靶向特定RBPs调控SGs动态可能具有神经保护潜力。

2.3 分子机制阐释

2.3.1 PERK/eIF2 α 轴介导的持续性翻译抑制 高眼压引发的机械牵张与局部缺血是激活内质网应激的始动因

素^[30]。应激信号通过 PERK/eIF2 α 轴阻断翻译起始并诱导 SGs 形成。虽在急性期暂停翻译有助于能量重分配,但在青光眼慢性病程中,SGs 的长期滞留导致持久的“转录后阻滞”。这可能导致突触蛋白(如 PSD-95)及神经营养因子合成不足,引发 RGCs 突触回缩与变性,形成“代谢抑制-结构退化”的恶性循环。

2.3.2 线粒体 mRNA 的异常隔离与功能衰竭 线粒体功能障碍被认为是 RGCs 死亡的中心环节^[31-32]。SGs 能通过转录后调控干预线粒体命运,即选择性捕获并隔离编码核基因组线粒体蛋白(如 COX4I1)的 mRNA。在病理高压下,持续的 mRNA 隔离可能阻碍了受损线粒体的蛋白更新与修复,导致电子传递链组装失败及 ATP 耗竭,进一步加剧能量危机。

2.3.3 炎症小体活化与免疫调控失衡 慢性神经炎症在青光眼视神经变性中起着重要作用^[33]。研究显示,SGs 在受损 RGCs 或胶质细胞中可特异性富集 NLRP3、ASC 及 Caspase-1,推测通过降低活化阈值并促进炎症小体组装^[34],从而加速 IL-1 β 等促炎因子的成熟与释放。

2.4 证据总结与局限性 现有研究提示 SGs 在青光眼 RGCs 变性中具有潜在致病作用^[35]。目前的证据主要集中于啮齿类高血压模型及原代细胞缺氧模型,证实了 SGs 异常积聚与神经元死亡的时空相关性。然而,SGs 导致视神经损伤的直接分子互作链条(如与线粒体、炎症小体的直接互作)仍主要基于机制推演及其他神经退行性疾病的类比,尚缺乏来自青光眼患者眼组织的直接病理学证据支持。此外,SGs 在不同细胞类型及疾病阶段中究竟发挥保护性还是促病理作用尚未明确,这也是限制其临床转化应用的关键问题之一。

3 SGs 在 ARMD 中的研究进展

3.1 视网膜色素上皮细胞的代谢应激与 SGs 形成背景

ARMD 是老年人群不可逆性中心视力丧失的首要病因,其病理核心在于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞的功能衰竭与死亡^[36]。RPE 细胞长期处于高氧化应激微环境,易导致蛋白质稳态网络失衡。最新机制研究指出,AKT2 信号通路的异常激活可介导溶酶体功能障碍,诱导 RPE 细胞启动分泌性自噬以排出未降解废物,促进玻璃膜疣形成^[37]。更为关键的是,溶酶体-自噬系统的功能受损严重削弱了细胞的代谢清除能力,导致 SGs 发生病理性组装与持续滞留。现有证据提示,SGs 的异常动力学可能参与 RPE 细胞衰老及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的调控过程,从而与 ARMD 的发生相关。

3.2 SGs 介导 RPE 功能障碍的分子机制

3.2.1 Alu RNA 积聚机制与下游级联效应 氧化应激下 Alu RNA 的异常积聚涉及 SGs 介导的正反馈调控:应激可促使 Alu 转录抑制蛋白 PIWIL4 被病理性招募并锁定于胞质 SGs 内,导致其核内抑制功能失效,解除 Alu 元件转录限制,加剧 Alu RNA 累积^[38]。过量的 Alu RNA 不仅充当 SGs 成核支架,还作为内源性危险相关分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)被胞质模式识别受体所识别。近期研究提示,SGs 可能作为“反应平台”,促进 Alu RNA 对 RIG-I^[39] 或 cGAS-STING 信号轴^[40] 的激活,进而诱导无菌性炎症反应并导致 RPE 细胞损伤。

3.2.2 Nrf2 信号轴与 SGs 解聚障碍 Nrf2 作为细胞抗氧化防御中枢,在维持 RPE 蛋白质稳态及 SGs 动力学中发挥关键作用^[41]。生理状态下,Nrf2 可通过上调 HSP70 等分子伴侣表达促进 SGs 解聚;而在 ARMD 病理环境中,Nrf2 信号受损导致 SGs 清除能力受损。Nrf2 缺乏可抑制代谢通路并降低 NADPH 生成^[42],从而加重氧化应激并破坏 SGs 的液态特性,促进其向不可逆固态聚集转变。此外,SGs 积聚还可通过 p62 介导影响 Keap1 降解,进一步抑制 Nrf2 活性,形成正反馈环路。但不同研究对 Nrf2 在 SGs 调控中的作用方向存在不一致结果,提示其可能具有阶段依赖性。

3.2.3 mTOR-自噬轴失衡与 SGs 清除受阻 mTORC1 信号通路是调控细胞生长、代谢和衰老的核心枢纽^[43]。在 ARMD 相关病理条件下,mTORC1 的持续过度激活被认为显著抑制自噬活性,特别是参与负责 SGs 清除的颗粒自噬过程^[44],从而促进 SGs 的异常积累并加速 RPE 细胞的衰老。此外,FUS 和 G3BP1 等关键组分蛋白之间的异常相互作用可增加 SGs 内部结构的致密度,推动其由动态液态向病理性液-固相转变^[45]。上述相态与物理性质的改变进一步降低了自噬-溶酶体系统对 SGs 的识别与降解效率,形成 SGs 清除受阻的加重机制。

3.3 实验证据与转化研究 多种体内外模型从不同层面支持上述机制在 ARMD 病理中的潜在作用:在 ARPE-19 细胞中稳定过表达 Alu RNA 可导致胞内 SGs 显著积聚,并伴随 EMT 标志物(Snail, Vimentin)的上调和上皮标志物(E-cadherin)的下调^[38]。在体内模型中,相比于同龄野生型小鼠,Nrf2 敲除的小鼠在光损伤后,其 RPE 细胞内出现大量难以清除的持续性 SGs,并伴有更严重的视网膜电图波幅下降及细胞凋亡^[46],提示抗氧化系统在维持 SGs 正常周转中具有重要的作用。此外,RPE 特异性敲除 Tsc1 基因导致 mTORC1 持续激活,小鼠表现出 SGs 自噬清除受阻及 RPE 细胞过早衰老的表型,该现象与近期报道的 mTORC1 驱动视网膜细胞加速有丝分裂衰老及变性的机制高度一致^[47]。在 PRPF31 患者来源的 iPSC-RPE 细胞模型中,RNA 剪接因子缺陷导致胞内出现大量不可溶的病理性蛋白聚集体,破坏 RPE 细胞稳态;而通过雷帕霉素激活自噬可有效清除这些聚集体并部分挽救细胞变性,从侧面支持自噬清除障碍在 RPE 退行性病变中的关键作用^[48]。

3.4 证据总结与局限性 在 ARMD 研究领域,Alu RNA 异常积聚诱导 SGs 形成及其介导的先天免疫炎症反应已获得较为扎实的分子生物学证据支持。然而,目前关于 SGs 直接驱动 RPE 细胞发生 EMT 的实验证据仍主要来源于体外细胞系模型(如 ARPE-19),且部分机制推断依赖于基因敲除小鼠模型。鉴于 ARMD 为复杂的慢性退行性疾病,现有模型对其长期病程的模拟能力仍有限。此外,SGs 在不同细胞类型及疾病阶段中的功能是否一致尚不明确,这也是其临床转化应用面临的重要挑战之一。

4 SGs 在 DR 中的研究进展

4.1 病理机制 DR 是糖尿病最常见的微血管并发症。据最新的全球流行病学预测,至 2045 年 DR 的疾病负担将持续加重,并稳居工作年龄人群致盲的主要原因之一^[49]。DR 的病理实质并非单一的血管病变,而是视网膜神经血

管单元的整体功能障碍,涉及血管内皮、周细胞、小胶质细胞及神经元的进行性损伤^[50]。长期高血糖及其引发的“代谢记忆”是DR的始动因素,其通过诱导强烈的氧化应激、慢性炎症反应及细胞焦亡(pyroptosis),破坏视血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)及网膜微环境稳态^[51]。上述病理刺激均是激活未折叠蛋白反应及eIF2 α 磷酸化通路的经典上游信号,进而诱导SGs的组装。因此,SGs的异常动力学可能是连接糖毒性应激与视网膜NVU损伤的关键分子枢纽。

4.2 SGs介导DR病理损伤的分子机制

4.2.1 PERK-eIF2 α 轴介导的翻译抑制

高血糖是诱导SGs形成的重要驱动因素。在视网膜细胞中,高糖环境破坏内质网稳态,激活未折叠蛋白反应中的PERK信号通路,进而导致真核翻译起始因子2 α (eIF2 α)在Ser51位点发生磷酸化^[52]。这一信号级联迅速触发全局翻译抑制及SGs组装,在急性阶段可作为缓解糖毒性应激的保护性反应;然而,持续的高糖刺激会导致SGs过度累积,转而从长期阻断蛋白合成损伤细胞功能。

4.2.2 血管内皮生长因子 mRNA 的特异性捕获与血管通透性调控

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的异常表达是DR黄斑水肿及新生血管形成的核心机制^[53]。研究表明,SGs对VEGF表现出时空特异性的双向调控:在急性应激下,SGs通过特异性捕获并封存VEGF mRNA,暂时抑制其翻译,有助于限制血管通透性的剧烈增加;而在慢性病程中,SGs动态调控能力受损,可能间接干扰血管稳态,加剧病理性血管改变。

4.2.3 炎症小体招募与免疫级联反应

慢性炎症贯穿DR病程始终。与神经退行性疾病类似,由TIA-1和G3BP1构成的SGs支架可作为“分子平台”,招募并促进NLRP3炎症小体的组装与活化^[54]。在视网膜微环境中,这一机制导致IL-1 β 、IL-6等促炎因子大量释放,进一步破坏BRB完整性并放大炎症级联反应^[55]。

4.2.4 神经元保护与损伤的“双刃剑”效应

视网膜神经元退化往往先于血管病变发生。在RGCs中,SGs的作用取决于应激的持续时间:初期适度的SGs形成可通过暂停蛋白合成减少错误折叠蛋白堆积,发挥神经保护作用^[56];而在由于高糖持续及能量代谢障碍导致的慢性应激下,SGs发生病理性固化与滞留,不仅耗竭关键翻译因子,更阻断了生存必需蛋白的合成,最终启动神经元凋亡程序。

4.3 实验证据

基于经典的链脲佐菌素(STZ)诱导的1型糖尿病小鼠模型及视网膜神经-血管单元(NVU)体外共培养体系的研究显示^[57],高糖应激可显著上调视网膜组织中G3BP1与TIA-1等SGs核心组分的表达水平。给予整合应激反应抑制剂(integrated stress response inhibitor, ISRIB)进行药理学干预,不仅有效降低了SGs的异常积聚,并显著减轻了视网膜血管渗漏及BRB的破坏程度,提示ISR通路在病理进程中的关键作用。此外,通过激活自噬途径加速SGs的解聚与清除,可显著改善模型小鼠的血管通透性并提高神经元存活率,从侧面支持慢性应激下SGs的病理性滞留是介导视网膜神经血管损伤的关键毒性因素。

4.4 证据总结与局限性

现有研究表明,SGs在DR中可能作为整合高糖代谢应激、翻译重编程及炎症反应的重要

调控节点,参与视网膜神经血管单元功能失衡的形成过程。PERK-eIF2 α 介导的翻译抑制、VEGF mRNA的时空调控以及SGs与炎症小体的耦联,为理解DR中炎症放大与血管通透性异常提供了新的分子层面解释。然而,目前相关证据主要来源于STZ诱导的动物模型及体外高糖刺激体系,其对人类DR慢性进展过程的代表性仍有待验证;同时,SGs在不同细胞类型及疾病阶段中的作用及其因果关系尚不明确。未来需结合人源模型及长期随访研究,进一步评估靶向SGs动态调控的干预潜力。

5 SGs作为治疗靶点的前景

鉴于SGs在眼科病理中的核心作用,调控其动态平衡已成为极具潜力的新型治疗策略^[25]。目前的干预手段主要聚焦于“源头抑制组装”与“下游促进清除”两大核心路径。

5.1 抑制病理性组装

针对SGs形成的触发机制,ISR抑制剂(如ISRIB)通过恢复eIF2B活性,绕过eIF2 α 磷酸化障碍^[58],在青光眼及DR模型中被证实能有效阻断SGs形成并减轻神经血管损伤^[59]。此外,直接靶向G3BP1、TIA-1等核心成核蛋白的小分子抑制剂或竞争性多肽,能破坏SGs的物理稳定性,从源头遏制其病理性聚集及对炎症小体的招募,为阻断疾病级联反应提供了精准靶点。

5.2 促进解聚与清除

针对已发生固化或滞留的SGs,恢复细胞的清除能力是逆转毒性的关键:(1)靶向mTORC1通路的抑制剂(如雷帕霉素)可解除其对自噬的抑制^[60],恢复自噬-溶酶体系统对老化SGs的降解功能;(2)Nrf2通路激活剂不仅能减轻氧化应激引发的铁死亡及脂质过氧化损伤^[61],还能通过协同调节分子伴侣网络(如HSP70),增强SGs的复溶与清除能力,以上策略在ARMD及RPE退化模型中显示出显著的细胞保护效应。

6 小结与展望

SGs作为连接细胞应激、蛋白质稳态失衡与慢性炎症的分子枢纽,在青光眼、ARMD及DR三大致盲性眼病中呈现出从“急性适应性保护”向“慢性病理性损伤”转化的关键病理特征。其动力学失调不仅是细胞应激的下游事件,还可能在神经退行性变与血管功能异常中发挥重要作用。基于目前研究进展,未来研究可重点聚焦于三个方向:(1)利用多组学及单细胞技术,系统解析不同疾病及病程阶段SGs的特异性组分,筛选潜在生物标志物;(2)进一步阐明SGs与线粒体、自噬溶酶体等细胞器之间的相互作用机制,明确其在细胞稳态调控中的作用;(3)探索具有良好组织特异性及安全性的SGs调控策略,并推进其在大动物模型中的验证研究。随着对SGs“液-固”相变机制认识的深化,靶向SGs动态调控有望成为眼科难治性疾病的突破口。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:王艺淋、王彤森论文选题与修改,初稿撰写;叶秋英、卢怡洁、刘静雯文献检索;刘东成、秦波选题指导,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] Ferrington DA, Fisher CR, Kowluru RA. Mitochondrial defects drive degenerative retinal diseases. *Trends Mol Med*, 2020,26(1):105-118.
- [2] Kang EY, Liu PK, Wen YT, et al. Role of oxidative stress in ocular diseases associated with retinal ganglion cells degeneration. *Antioxidants*

(Basel), 2021, 10(12):1948.

[3] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(4):195–206.

[4] Glauninger H, Wong Hickernell CJ, Bard JAM, et al. Stressful steps: Progress and challenges in understanding stress-induced mRNA condensation and accumulation in stress granules. *Mol Cell*, 2022, 82(14):2544–2556.

[5] Ripin N, Parker R. Formation, function, and pathology of RNP granules. *Cell*, 2023, 186(22):4737–4756.

[6] Das T, Zaidi FK, Farag M, et al. Tunable metastability of condensates reconciles their dual roles in amyloid fibril formation. *Mol Cell*, 2025, 85(11):2230–2245.e7.

[7] Wang JH, Gan YX, Cao J, et al. Pathophysiology of stress granules: an emerging link to diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2022, 49(4):44.

[8] Chang KC, Liu PF, Chang CH, et al. The interplay of autophagy and oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal degenerative diseases. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):1.

[9] Vernazza S, Tirendi S, Bassi AM, et al. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma. *J Clin Med*, 2020, 9(10):3172.

[10] Alboushi L, Hackett AP, Naeli P, et al. Multifaceted control of mRNA translation machinery in cancer. *Cell Signal*, 2021, 84:110037.

[11] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: From mechanism to disease. *Science*, 2020, 368(6489):eaat5314.

[12] Li WY, Wang Y. Stress granules: potential therapeutic targets for infectious and inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2023, 14:1145346.

[13] Lee JI, Namkoong S. Stress granules dynamics: benefits in cancer. *BMB Rep*, 2022, 55(12):577–586.

[14] Huang WJ, Ju XH, Tian M, et al. Molecular determinants for regulation of G3BP1/2 phase separation by the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Cell Discov*, 2021, 7(1):69.

[15] Yang PG, Mathieu C, Kolaitis RM, et al. G3BP1 is a tunable switch that triggers phase separation to assemble stress granules. *Cell*, 2020, 181(2):325–345.e28.

[16] Sekiyama N, Takaba K, Maki-Yonekura S, et al. ALS mutations in the TIA-1 prion-like domain trigger highly condensed pathogenic structures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(38):e2122523119.

[17] Zhao GZ, Zhang HM, Chen YT, et al. Cocksackievirus B3-induced m6A modification of RNA enhances viral replication via suppression of YTHDF-mediated stress granule formation. *Microorganisms*, 2024, 12(11):2152.

[18] Li QQ, Liu J, Guo LP, et al. Decoding the interplay between m⁶A modification and stress granule stability by live-cell imaging. *Sci Adv*, 2024, 10(46):eadp5689.

[19] Yang WW, Zhang MC, Li JC, et al. YTHDF1 mitigates acute kidney injury via safeguarding m6A-methylated mRNAs in stress granules of renal tubules. *Redox Biol*, 2023, 67:102921.

[20] Khong A, Matheny T, Huynh TN, et al. Limited effects of m⁶A modification on mRNA partitioning into stress granules. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3735.

[21] Sikorski V, Selberg S, Lalowski M, et al. The structure and function of YTHDF epitranscriptomic m6A readers. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(6):335–353.

[22] Hu RR, Qian BT, Li A, et al. Role of proteostasis regulation in the turnover of stress granules. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):14565.

[23] Li YC, Gu JG, Wang C, et al. Hsp70 exhibits a liquid-liquid phase separation ability and chaperones condensed FUS against amyloid aggregation. *iScience*, 2022, 25(6):104356.

[24] Gwon Y, Maxwell BA, Kolaitis RM, et al. Ubiquitination of

G3BP1 mediates stress granule disassembly in a context-specific manner. *Science*, 2021, 372(6549):eabf6548.

[25] Wang F, Li J, Fan SJ, et al. Targeting stress granules: a novel therapeutic strategy for human diseases. *Pharmacol Res*, 2020, 161:105143.

[26] Singh N, Kaur G. Inflammation and retinal degenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2023, 18(3):513.

[27] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond. *Lancet*, 2023, 402(10414):1788–1801.

[28] Mickevicius K, Paulauskas T, Bytautaite U, et al. Morphological, Functional, and Behavioral Alterations in a Microbead-Induced Mouse Glaucoma Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(8):4964.

[29] Feng YL, Hu CY, Cui KX, et al. GSK840 alleviates retinal neuronal injury by inhibiting RIPK3/MLKL-mediated RGC necroptosis after ischemia/reperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(14):42.

[30] Chu HS, Peterson C, Jun A, et al. Targeting the integrated stress response in ophthalmology. *Curr Eye Res*, 2021, 46(8):1075–1088.

[31] Casson RJ, Chidlow G, Crowston JG, et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81:100881.

[32] Kovács-Valasek A, Rák T, Pöstyéni E, et al. Three major causes of metabolic retinal degenerations and three ways to avoid them. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10):8728.

[33] Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell response to damage. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18:1354569.

[34] Fu JN, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41:301–316.

[35] Masson EAY, Serrano J, Leger-Charnay E, Acar N. Cholesterol and oxysterols in retinal neuron-glia interactions: relevance for glaucoma. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2024, 3:1303649.

[36] Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7:31.

[37] Ghosh S, Hose S, Sinha D. AKT2-mediated lysosomal dysfunction promotes secretory autophagy in retinal pigment epithelium (RPE) cells. *Autophagy*, 2024, 20(12):2841–2842.

[38] Hwang YE, Baek YM, Baek A, et al. Oxidative stress causes Alu RNA accumulation via PIWIL4 sequestration into stress granules. *BMB Rep*, 2019, 52(3):196–201.

[39] Bond K, Klokman G, Xu YY, et al. Double-stranded RNA induces retinal pigment epithelium cell degeneration and inflammation. *FASEB J*, 2025, 39(16):e70786.

[40] Li J, Zhang F, Bian W, et al. cGAS inhibition alleviates Alu RNA-induced immune responses and cytotoxicity in retinal pigmented epithelium. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):116.

[41] Hu ZL, Wang YX, Lin ZY, et al. Regulatory factors of Nrf2 in age-related macular degeneration pathogenesis. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(7):1344.

[42] Cano M, Datta S, Wang L, et al. Nrf2 deficiency decreases NADPH from impaired IDH shuttle and pentose phosphate pathway in retinal pigmented epithelial cells to magnify oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction. *Aging Cell*, 2021, 20(8):e13444.

[43] Bjedov I, Rallis C. The target of rapamycin signalling pathway in ageing and lifespan regulation. *Genes*, 2020, 11(9):1043.

[44] Intartaglia D, Giamundo G, Conte I. Autophagy in the retinal pigment epithelium: a new vision and future challenges. *FEBS J*, 2022, 289(22):7199–7212.

[45] Wang B, Zhang L, Dai T, et al. Liquid-liquid phase separation in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6:290.

- [46] Wang K, Zheng M, Lester KL, et al. Light-induced Nrf2^{-/-} mice as atrophic age-related macular degeneration model and treatment with nanoceria laden injectable hydrogel. *Sci Rep*, 2019,9(1):14573.
- [47] Lim S, Kim YJ, Park S, et al. mTORC1 - induced retinal progenitor cell overproliferation leads to accelerated mitotic aging and degeneration of descendent Müller Glia. *eLife*, 2021,10:e70079.
- [48] Georgiou M, Yang CB, Atkinson R, et al. Activation of autophagy reverses progressive and deleterious protein aggregation in PRPF₃ 1 patient-induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cells. *Clin Transl Med*, 2022,12(3):e759.
- [49] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045 systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1580-1591.
- [50] Oshitari T. Neurovascular impairment and therapeutic strategies in diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*, 2021,19(1):439.
- [51] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res*, 2023,18(5):976-982.
- [52] Wang Y, Wang L, Guo H, et al. Knockdown of MALAT1 attenuates high - glucose - induced angiogenesis and inflammation *via* endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells. *Biomed Pharmacother*, 2020,124:109699.
- [53] Agostini H, Abreu F, Bauml CR, et al. Faricimab for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: from preclinical studies to phase 3 outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(11):3437-3451.
- [54] Zhang XL, Wang ZY, Zheng YJ, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2023,51(4):35.
- [55] RamosH, Hernández C, Simó R, et al. Inflammation: the link between neural and vascular impairment in the diabetic retina and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*, 2023,24(10):8796.
- [56] Advani VM, Ivanov P. Stress granule subtypes: an emerging link to neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci*, 2020,77(23):4827-4845.
- [57] Sadikan MZ, Abdul Nasir NA, Lambuk L, et al. Diabetic retinopathy: a comprehensive update on *in vivo*, *in vitro* and *ex vivo* experimental models. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):421.
- [58] Anand AA, Walter P. Structural insights into ISRIB, a memory-enhancing inhibitor of the integrated stress response. *FEBS J*, 2020,287(2):239-245.
- [59] Fang F, Liu PT, Huang HL, et al. RGC-specific ATF4 and/or CHOP deletion rescues glaucomatous neurodegeneration and visual function. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023,33:286-295.
- [60] Jia JY, Wang FL, Bhujabal Z, et al. Stress granules and mTOR are regulated by membrane atg8ylation during lysosomal damage. *J Cell Biol*, 2022,221(11):e202207091.
- [61] Chuang CC, Chen YS, Lu WY, et al. Protective role of Oxyresveratrol against NaIO₃-induced oxidative stress in RPE cells *via* targeting NRF2 - mediated ferroptosis *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2026,1010:178402.