

青光眼中 Müller 胶质细胞的双重调控作用及其靶向治疗潜力

孙伟华¹, 岳红云², 黄小娟²

引用:孙伟华, 岳红云, 黄小娟, 等. 青光眼中 Müller 胶质细胞的双重调控作用及其靶向治疗潜力. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1371–1375.

基金项目:甘肃省卫生健康行业科研项目 (No.GSWSKY2024–27); 甘肃省自然科学基金项目 (No.25JRRA422); 联勤保障部队第九四〇医院基金项目 (No.2023YXKY025)

作者单位: (730050) 中国甘肃省兰州市, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院¹卫生经济科; ²眼科

作者简介:孙伟华, 硕士, 主管技师, 研究方向: 细胞生物学机制导向的卫生经济学评价与转化研究。

通讯作者:黄小娟, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 基础生命科学在视觉及眼部疾病方面的研究. luthxj@sina.cn

收稿日期: 2026–01–12 修回日期: 2026–06–15

摘要

青光眼所致的视神经病变, 其核心病理环节是视网膜神经节细胞 (RGC) 的进行性丢失。作为视网膜内主要的胶质细胞, Müller 胶质细胞在青光眼病理微环境中发挥关键而复杂的双重作用: (1) Müller 细胞可通过分泌神经营养因子、与 RGC 共培养提升其活力以及调节谷氨酸代谢等方式, 发挥内源性保护作用。 (2) 在眼压升高等持续应激下, Müller 细胞被机械敏感通道 (如 TRPV4) 激活, 转化为反应性胶质增生表型, 通过释放炎症因子加剧 RGC 凋亡, 其代谢重编程与表观遗传改变也参与了神经损伤过程。文章系统综述了 Müller 细胞在青光眼视神经病变中保护与损伤双重性的分子机制研究进展, 探讨了通过调控其细胞状态以实现神经保护的治疗新策略, 梳理了该领域的主要争议与未解问题, 并基于最新研究进展, 分析靶向 Müller 细胞的策略对当前临床治疗的启示及未来发展趋势。

关键词: Müller 胶质细胞; 青光眼; 瞬时受体电位香草酸亚型 4 (TRPV4); 神经炎症; 神经保护

DOI:10.3980/j.issn.1672–5123.2026.8.11

Dual regulatory role of Müller glial cells in glaucoma and its targeted therapeutic potential

Sun Weihua¹, Yue Hongyun², Huang Xiaojuan²

Foundation items: Health Industry Scientific Research Project of Gansu Province (No. GSWSKY2024–27); Natural Science Foundation of Gansu Province (No.25JRRA422); Hospital Fund Project of No.940 Hospital of the Joint Logistics Support Force (No. 2023YXKY025)

¹Department of Health Economics; ²Department of Ophthalmology, No.940 Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Huang Xiaojuan. Department of Ophthalmology, No.940 Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. luthxj@sina.cn
Received: 2026–01–12 Accepted: 2026–06–15

Abstract

• The core pathological process of optic neuropathy caused by glaucoma is the progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs). As the primary glial cells in the retina, Müller glial cells play a crucial and complex dual regulatory role in the pathological microenvironment of glaucoma. On one hand, Müller cells can exert endogenous protective effects by secreting neurotrophic factors, enhancing RGC viability through co-culture, and regulating glutamate metabolism. On the other hand, under sustained stress such as elevated intraocular pressure, Müller cells are activated by mechanosensitive channels (e.g., TRPV4), transforming into a reactive gliosis phenotype. This leads to the release of inflammatory cytokines that exacerbate RGC apoptosis, while their metabolic reprogramming and epigenetic alterations also contribute to the process of neuronal injury. This article systematically reviews the research progress on the dual roles of Müller cells in protecting and damaging the optic nerve in glaucoma, exploring new therapeutic strategies for neuroprotection by regulating their cellular states. It outlines the main controversies and unresolved issues in this field and, based on the latest research advances, analyzes the implications of targeting Müller cells for current clinical treatments and future development trends.

• **KEYWORDS:** Müller glial cells; glaucoma; transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4); neuroinflammation; neuroprotection

Citation: Sun WH, Yue HY, Huang XJ. Dual regulatory role of Müller glial cells in glaucoma and its targeted therapeutic potential. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(8): 1371–1375.

0 引言

青光眼是全球首位的不可逆性致盲性眼病。其发病机制并非仅源于眼压升高, 本质上是一种进行性的神经退行性病变。既往研究多聚焦于视网膜神经节细胞 (RGC) 及其轴突本身的损伤, 然而, 胶质细胞在疾病发生发展中的关键作用日益凸显^[1]。其中, Müller 胶质细胞作为视网

膜内最主要的宏胶质细胞,是连接神经元、血管及视网膜各层结构的功能核心,对 RGC 的存活与功能至关重要。Müller 细胞胞体贯穿视网膜全层,这一独特的解剖学结构使其成为连接神经元与血管的功能核心,在维持视网膜内环境稳态、提供代谢支持及调节神经炎症中发挥关键作用^[2]。Müller 细胞对机械应力(如眼压波动)及缺血、氧化应激等病理微环境变化极为敏感。在青光眼等损伤刺激下,Müller 细胞被激活并发生“反应性胶质增生”。这一过程具有鲜明的双重性:适度的激活有助于神经保护与组织修复;但持续或过度的活化则会导致其功能失调,转而释放大量炎症因子,破坏神经血管单元,最终加剧 RGC 丢失与视神经退行性变^[3-4]。因此,在青光眼的复杂病理网络中,Müller 胶质细胞扮演着复杂而矛盾的双重角色。它们既是维持视网膜稳态、支持 RGC 存活的保护者,又可能在眼压升高等应激条件下被过度激活,转化为促炎和神经毒性的效应细胞,加速疾病进展^[5]。阐明其表型转换的分子机制,对于突破当前以降低眼压为主的治疗瓶颈、开发靶向神经保护的新策略具有重要意义与临床价值。本文旨在系统综述该领域的最新研究进展,深入探讨 Müller 细胞在青光眼视神经病变中的双重作用及其调控机制。

1 Müller 胶质细胞的神经保护性角色及机制

1.1 激活内源性抗氧化防御系统 氧化应激是青光眼 RGC 损伤的机制之一。静息状态下的 Müller 细胞能通过多种机制为 RGC 提供重要支持,这些功能构成了视网膜抵御损伤的第一道防线。面对病理应激,Müller 细胞能够激活内源性抗氧化防御系统,启动保护程序。其核心机制在于 Müller 细胞激活调控核因子 E2 相关因子 2(NRF2)信号通路,进而上调多种抗氧化酶的表达,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、醌氧化还原酶 1(NQO1)及血红素加氧酶 1(HMOX1)等,从而有效清除过量活性氧(ROS),提升还原型谷胱甘肽(GSH)水平,维持细胞内氧化还原稳态^[6]。研究发现,在 NRF2 基因敲除模型中^[6],Müller 细胞不仅表现出抗氧化能力缺陷(如 GSH/GSSG 比值显著降低),也出现线粒体功能与糖代谢适应性应答受损。另有研究发现,Sigma-1 受体(σ 1R)的功能缺失会抑制 NRF2-ARE 信号通路,并损害胱氨酸/谷氨酸反向转运体(system Xc-)的功能,导致细胞自身陷入持续的氧化应激状态,降低支持 RGC 抵御氧化损伤的能力,例如在细胞模型中,激活 σ 1R 可使 Müller 细胞内 GSH 水平提升约 1.5 倍,并显著增强其对抗氧化应激的能力^[7]。因此,干预 σ 1R 以调控 NRF2 信号,可能是增强 Müller 细胞抗氧化能力的一种新途径。

1.2 神经营养支持 Müller 胶质细胞能通过主动分泌生物活性物质为 RGC 提供神经营养支持。其中,色素上皮衍生因子(PEDF)是其分泌的关键神经营养因子之一。研究证实,在模拟青光眼缺氧的共培养体系中,Müller 细胞的存在能使 RGC 的凋亡率降低约 40%-50%,此保护效应部分依赖于其分泌的 PEDF^[8-9]。此外,Müller 胶质细胞还通过释放细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)方式进行细胞间通讯。EVs 作为天然的生物活性载体,可将蛋白质、脂质及核酸等“信号货物”定向递送至靶细胞。高通量测序分析发现,Müller 细胞来源的 EVs 中特异性地富集

了多种具有神经保护潜能的 miRNA。这些 miRNA 主要包括两大类:抑制细胞凋亡相关的 miR-21、miR-16 等,和参与维持胶质细胞稳态的 miR-9、miR-125b 以及 let-7 家族成员等。有 51 种 miRNA 在 EVs 中的富集程度显著高于其来源 Müller 胶质细胞本身。当 RGC 摄取这些 EVs 后,其携带的 miRNA 可能通过调控 PTEN/PI3K/AKT 等关键信号通路,在病理状态下介导对 RGC 的保护作用^[10]。

1.3 微环境稳态的维持 Müller 细胞通过表达丰富的离子通道和转运体,调控视网膜细胞外空间的钾离子、谷氨酸和水平衡,这对维持神经元正常兴奋性非常重要^[11]。神经元电活动会导致细胞外钾离子(K^+)积聚,Müller 细胞通过其终足膜上高表达的内向整流钾通道 Kir4.1,将多余的 K^+ 摄入细胞内,并通过“空间缓冲”机制,将 K^+ 重新分配至玻璃体或血管区,维持细胞外 K^+ 浓度($[K^+]_o$)的稳定,保障神经元的正常兴奋性^[12]。在慢性高眼压等青光眼模型中,Müller 细胞发生反应性胶质增生,常伴随 Kir4.1 通道的表达下调或功能受损。这会导致钾离子缓冲能力下降,引发细胞外 K^+ 积聚和神经元去极化,破坏视网膜的微环境稳态。

突触间隙中谷氨酸的过量积累是导致 RGC 兴奋性毒性的一个因素,而 Müller 细胞表达高亲和力的谷氨酸转运体(如 GLAST/EAAT1),能够快速从突触间隙摄取谷氨酸,及时终止其信号传递^[13]。这一过程不仅防止了谷氨酸过度激活 NMDA 受体及其引发的钙离子超载,还能将摄取的谷氨酸代谢为谷氨酰胺,再回馈给神经元用于合成新的神经递质,形成“谷氨酸-谷氨酰胺循环”。在病理状态下,该循环的破坏将导致兴奋性毒性累积,加剧神经损伤。

2 Müller 胶质细胞的神经损伤性角色及机制

2.1 反应性胶质增生与瘢痕形成 当青光眼慢性病理刺激过强或持续存在时,Müller 细胞的保护功能被削弱,转而表现出神经毒性,导致其功能由“代偿”转向“失代偿”,加剧视网膜损伤。“反应性胶质增生”是 Müller 细胞对损伤的“失代偿”反应,其特征是细胞肥大、中间丝蛋白胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达上调。在青光眼患者和动物模型中,均可观察到 Müller 细胞的 GFAP 表达增加^[14]。这种增生在短期内可能具有隔离损伤区域的作用,但慢性和过度的增生可能导致有害的胶质瘢痕形成,破坏正常的细胞间通讯^[15]。在 DBA/2J 小鼠等青光眼模型中,活化的 Müller 细胞(表现为 GFAP 表达显著上调^[5])出现维持稳态的核心功能蛋白(如 Kir4.1 通道)表达下调或功能障碍^[12]。Kir4.1 能维持 Müller 胶质细胞高度负性静息膜电位(约 -80 mV),当其功能下调会使细胞膜电位发生去极化,同时因钾电导降低使膜输入阻抗增高,削弱其“空间钾缓冲”能力,使神经元活动区域的 $[K^+]_o$ 无法被及时清除,引起神经元持续去极化并诱发兴奋性毒性。功能失调的 Müller 细胞释放大 ATP 和促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β],这些信号不仅能直接损伤 RGC,更可激活视网膜内的小胶质细胞,引发并放大神经炎症,形成推动视神经进行性退化的恶性循环^[13]。

2.2 机械感知介导的炎症反应 眼压升高产生的生物力学应力能驱动 Müller 细胞高表达机械敏感离子,如瞬时受

体电位香草酸亚型 4 (TRPV4) 和 TRPC^[16]。TRPV4 通道的激活触发钙离子内流, GFAP 表达上调, 启动细胞内信号转导, 使 Müller 胶质细胞进入反应性胶质化状态, 释放多种促炎因子, 如白细胞介素-6 (IL-6) 和 TNF- α ^[17]。这些细胞因子进一步激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, NF- κ B 通路的激活促进更多促炎分子的产生, 形成一个自我强化的炎症微环境, 导致 RGC 凋亡^[18-19]。临床观察也发现, 伴有视盘周围视网膜劈裂的青光眼患者, 其病情进展更快, 光学相干断层扫描 (OCT) 影像提示 Müller 细胞结构可能受损^[20]。

2.3 代谢重编程与表观遗传调控 在青光眼病理条件下, Müller 胶质细胞经历代谢重编程, 改变其功能状态并影响视网膜微环境。高眼压等应激源可增强 Müller 细胞的糖酵解活性, 引起乳酸大量积累。乳酸不仅是一种代谢产物, 还可作为信号分子诱导组蛋白修饰。例如组蛋白 H4 第 8 位赖氨酸的乳酸化修饰 (H4K8la), 能下调抑制线粒体融合蛋白 2 (MFN2) 的表达, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 导致 RGC 凋亡^[21-22]。由代谢产物驱动、经表观遗传机制介导并影响关键信号通路的调控, 可能决定 Müller 细胞通过表观遗传修饰调控神经保护和神经损伤发挥双重作用^[23]。同时, 胆固醇代谢紊乱和 Toll 样受体 4 (TLR4) 介导的神经炎症也被证实与 Müller 细胞的异常活化及线粒体功能障碍密切相关^[24-25]。这些发现揭示了代谢异常通过表观遗传和炎症信号, 驱动神经退行性变的机制。

除上述细胞自主性调控机制外, Müller 细胞还可通过分泌富含特定 miRNA 的 EVs, 实现对周围细胞的表观遗传水平调控。这些囊泡被 RGC 等邻近细胞摄取后, 其携带的 miRNA (例如可靶向 PTEN/PI3K/AKT 等通路者) 能够在转录后水平调控基因表达, 潜在影响神经元的存活、代谢和炎症反应等过程^[10]。

3 调控 Müller 细胞状态的神经保护策略

3.1 靶向 TRPV4 通道的抗炎治疗 鉴于 TRPV4 通道在感知眼压升高、驱动 Müller 细胞反应性胶质化和促炎表型转化中的作用, 抑制其过度活性是直接的抗炎神经保护策略。脂氧素 B4 (LXB4) 是一种通过 5-和 15-脂氧合酶途径产生的特异性介质。临床研究发现, 外源性给予 LXB4 可以有效抑制 TRPV4 诱导的 STAT3/IL-6 通路激活, 在细胞和动物模型中均减轻胶质增生和炎症反应^[17]。同样, TRPV4 拮抗剂 HC-067047 能阻断牵张应力诱导的 Müller 细胞钙内流^[16]。具有多效性的药物也显示出潜力, 例如他汀类药物 (如辛伐他汀、洛伐他汀) 能抑制 TRPV4 介导的 Müller 细胞 NF- κ B 激活和 TNF- α 释放, 从而减轻 Müller 细胞的胶质增生与炎症反应^[26-27]。此外, TRPV4 的调控作用还延伸至视网膜的水平衡。该通道与 Müller 细胞上的水通道蛋白 4 (AQP4) 存在功能关联, 共同调节细胞的体积与迁移。研究指出, TRPV4 通道阻断剂能够逆转由骨桥蛋白 (osteopontin) 等因素引起的 AQP4 表达下调, 有助于恢复 Müller 细胞正常的水分通透性及形态, 从另一个维度维护视网膜内环境的稳态^[28]。但必须指出, TRPV4 在全身多系统中广泛表达, 系统性抑制可能带来未知副作用, 因此开发视网膜局部给药系统或寻找更下游的特异性效应分子是未来转化的关键。

3.2 补充脂质介质与工程化囊泡疗法 补充内源性保护介质是一个新兴方向。有研究通过腺相关病毒 (AAV) 载体恢复视网膜载脂蛋白 A-I 结合蛋白 (AIBP) 表达, 可抑制 TLR4 介导的神经炎症、减少胆固醇积聚, 并改善 Müller 细胞和 RGC 的线粒体功能^[24-25]。另有研究发现, Sigma-1 受体 (σ 1R) 的功能缺失会导致 NRF2-ARE 抗氧化信号通路抑制, 胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (system Xc-) 功能受损以及 GSH 合成减少, 靶向 σ 1R 可以恢复其细胞内氧化还原平衡, 从而保护 Müller 细胞自身并支持其发挥神经保护功能^[7]。此外, 利用 Müller 细胞天然分泌的、富含保护性 miRNA 的 EVs, 或对其进行工程化改造以装载特定药物, 是一种极具潜力的递送策略^[10]。

3.3 改善线粒体功能与糖代谢 重组载脂蛋白 A-I 结合蛋白 (rAIBP) 是一种新型代谢调控因子, 能抑制视网膜中 p38/MAPK 信号通路的异常激活, 改善 Müller 细胞的线粒体功能, 恢复其氧化磷酸化能力, 提升 RGC 的存活率与功能^[29]。动物实验发现, 生酮饮食能促进青光眼模型鼠 RGC 和 Müller 细胞中的线粒体自噬, 增强其对眼压升高的抵抗^[30]。线粒体功能的完整性是维持 Müller 胶质细胞健康和视网膜功能的关键, 在高同型半胱氨酸血症 (Hhcy) 等病理条件下, NRF2 基因敲除的 Müller 细胞不仅抗氧化能力受损, 其线粒体功能和糖酵解代谢的适应性也显著丧失, 导致无法为 RGC 提供有效的代谢支持^[1]。这提示, 通过药物手段激活 NRF2 通路, 有望增强 Müller 细胞的代谢韧性, 恢复其保护功能。

4 基于 Müller 细胞的再生医学策略

4.1 转录因子诱导的神经再生 Müller 胶质细胞作为视网膜中具有再生潜能的胶质细胞, 在斑马鱼等脊椎动物中, Müller 细胞在损伤后能去分化并重编程为神经元, 显示惊人的视网膜再生^[31]。但在哺乳动物中, 这种内在的再生能力极其有限。哺乳动物 Müller 细胞的再生能力受到多重内在信号通路的抑制。有研究发现, 抑制 Notch 信号和核因子 I (NF I) 转录因子家族可显著激活 Müller 细胞的神经发生潜能^[32-33]。此外, 调控 Hippo 通路关键效应分子 YAP 的活性, 也能解除其对细胞增殖和重编程的抑制, 促进 Müller 细胞向神经前体细胞转化^[34]。另有研究通过病毒载体在体内过表达神经源性转录因子 (如 Math5 和 Brn3b), 可将成熟的 Müller 细胞直接重编程为具有功能的视网膜神经节样细胞 (RGC-like cells)^[35]。这些新生神经元不仅表现出典型的电生理活性, 还能延伸轴突通过视神经头, 并向高级视觉中枢进行功能性投射, 部分恢复视觉功能^[35-36]。

4.2 iPSC 来源的 Müller 样细胞移植 将外部细胞移植到受损视网膜是再生医学的另一重要方向, 一项重要的概念验证性动物研究表明, 将从人诱导多能干细胞 (iPSC) 衍生的视网膜类器官中分离出的 Müller 样细胞, 移植至 RGC 损伤的大鼠玻璃体腔后, 能够部分改善视觉功能^[37-38]。但该策略向临床转化存在显著瓶颈: 包括移植细胞的长期存活与功能整合效率、规模化生产中的标准化与质量控制以及潜在的免疫排斥问题, 这些障碍使得其临床应用仍处于早期探索阶段^[39-40]。Müller 细胞本身也具备一定的祖细胞特性, 其分泌的 EVs 中富含 let-7 家族、

miR-125b 等与干性维持和神经保护密切相关的 miRNA。这些 EVs 可作为天然的信息载体,在移植后通过调控受体细胞的基因表达程序,营造有利于修复的微环境^[10],在一定程度上辅助移植细胞的整合与功能发挥。

5 总结与展望

Müller 胶质细胞在青光眼视神经病变中扮演着复杂而核心的角色,其功能状态受机械感知(如 TRPV4)、代谢-表观遗传(如乳酸化修饰)和免疫炎症(如 TLR4)信号网络的精密调控,在神经保护与神经毒性间动态平衡。当前研究已明确 Müller 细胞是青光眼病理网络的核心枢纽,其功能受机械应力、代谢-表观遗传和免疫炎症网络的精密调控,并在此过程中表现出双重作用,但驱动 Müller 细胞从适应性保护向病理性损伤表型转换的分子开关及其时空动态尚不明确。此外,不同青光眼亚型(如高眼压型与正常眼压型)中,主导 Müller 细胞活化的初始信号是否存在差异,仍是未解之谜;其分泌的 EVs 中具体哪些效应分子起主导作用也有待进一步阐明。基于机制的靶向策略其临床转化成熟度与风险各异:调节 TRPV4-LXB4、应用他汀类药物或恢复 AIBP 功能等药理学干预已在动物模型中展现出明确的神经保护效力,是相对接近临床探索的方向,但 TRPV4 在全身广泛分布,其系统性抑制的潜在副作用需要严格把关;而基于 iPSC 的 Müller 样细胞移植等再生医学策略虽在概念上具有吸引力,但仍面临整合效率与安全性的重大技术瓶颈,属远期探索。未来治疗应遵循“降压为基,保护并行”的原则,并依据临床分型与病程进行精准定位;对于高眼压型青光眼,在控制眼压的同时联合靶向 TRPV4 等机械应力通路的药物可能提供附加保护;对于正常眼压型青光眼,其发病与血管、免疫代谢关系更密切,调控 Müller 细胞的代谢与炎症可能成为重要辅助策略。通过基础与临床的深度融合,靶向 Müller 细胞的精准神经保护策略有望为开发新型青光眼神经保护与再生疗法提供明确方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:孙纬华论文选题与修改,初稿撰写;岳红云选题指导;黄小娟文献检索,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] Navneet S, Zhao J, Wang J, et al. Hyperhomocysteinemia-induced death of retinal ganglion cells: The role of Müller glial cells and NRF2. *Redox Biol*, 2019,24:101199.

[2] Qambari H, Hein M, Balaratnasingam C, et al. Enabling visualization of GFAP - positive retinal glial cells, neurons and microvasculature in three-dimensions. *Exp Eye Res*, 2025,257:110410.

[3] Jo YH, Choi GW, Kim ML, et al. Statins inhibit the gliosis of MIO-M1, amüller glial cell line induced by TRPV4 activation. *Int J Mol Sci*, 2022,23(9):5190.

[4] Choi GW, Kim ML, Sung KR. Modulation of TRPV4-mediated TNF-α expression in Müller Glia and subsequent RGC apoptosis by statins. *Exp Eye Res*, 2024,239:109781.

[5] Seitz R, Ohlmann A, Tamm ER. The role of MüllerGlia and microglia in glaucoma. *Cell Tissue Res*, 2013,353(2):339-345.

[6] Navneet S, Cui XZ, Zhao J, et al. Excess homocysteine upregulates the NRF2-antioxidant pathway in retinal Müller glial cells. *Exp Eye Res*,

2019,178:228-237.

[7] Wang J, Shanmugam A, Markand S, et al. Sigma 1 receptor regulates the oxidative stress response in primary retinal Müller glial cells via NRF2 signaling and system xc (-), the Na⁺ - independent glutamate-cystine exchanger. *Free Radic Biol Med*, 2015,86:25-36.

[8] Unterlauff JD, Claudepierre T, Schmidt M, et al. Enhanced survival of retinal ganglion cells is mediated by Müller glial cell-derived PEDF. *Exp Eye Res*, 2014,127:206-214.

[9] Unterlauff JD, Eichler W, Kuhne K, et al. Pigment epithelium-derived factor released by müller glial cells exerts neuroprotective effects on retinal ganglion cells. *Neurochem Res*, 2012,37(7):1524-1533.

[10] Lamb WDB, Eastlake K, Luis J, et al. microRNA profile of extracellular vesicles released by Müller glial cells. *Front CellNeurosci*, 2023,17:1325114.

[11] Fischer RA, Roux AL, Wareham LK, et al. Pressure-dependent modulation of inward - rectifying K⁺ channels: implications for cation homeostasis and K⁺ dynamics in glaucoma. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019,317(2):C375-C389.

[12] Li F, Li Z, Li SY, et al. Overexpression of the inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 or Kir4.1 Tyr 9 Asp in Müller cells exerts neuroprotective effects in an experimental glaucoma model. *Neural Regen Res*, 2026,21(4):1628-1640.

[13] Reichelt W, Pannicke T, Biedermann B, et al. Comparison between functional characteristics of healthy and pathological human retinal Müller glial cells. *Surv Ophthalmol*, 1997, 42 (Suppl 1): S105-S117.

[14] Güngör Kobat S. Importance of müller cells. *Beyoglu Eye J*, 2020, 5(2):59-63.

[15] Xiao SY, Li Y, Wang J, et al. Lactylated histone H4K8 regulation of MFN2/Wnt signaling integrates glycolytic metabolism and Müller cell activation in the pathogenesis of glaucoma. *Neurobiol Dis*, 2025, 217:107178.

[16] Jo AO, Lakk M, Rudzitis CN, et al. TRPV4 and TRPC1 channels mediate the response to tensile strain in mouse Müller cells. *Cell Calcium*, 2022,104:102588.

[17] Kumar M, Karnam S, Maurya S, et al. Lipoxin B4 mitigates TRPV4-activated müller cell gliosis during ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2026,67(2):2.

[18] Hu X, Zhao GL, Xu MX, et al. Interplay between Müller cells and microgliaaggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):303.

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

[20] Fortune B, Ma KN, Gardiner SK, et al. Peripapillary retinoschisis in glaucoma: association with progression and OCT signs ofmüller cell involvement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(7):2818-2827.

[21] Miguel -López X, Prieto -López L, Vecino E, et al. Effect of hypoxia on adultmüller Glia Cultures. *Biomedicines*, 2025,13(7):1743.

[22] 陈洪良, 索龙, 王乾坤, 等. 蛋白质乳酸化修饰在眼科疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(5):797-801.

[23] Yu NJ, Wu XD, Zhang CS, et al. NADPH and NAC synergisticallyinhibits chronic ocular hypertension - induced neurodegeneration and neuroinflammation through regulating p38/MAPK pathway and peroxidation. *Biomed Pharmacother*, 2024,175:116711.

[24] Choi SH, Kim KY, Perkins GA, et al. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration. *Redox Biol*, 2020,37:101703.

- [25] Ju WK, Kim KY, Bastola T, et al. Restoring AIBP expression in the retina provides neuroprotection in glaucoma. *Mol Ther*, 2025,33(8):3841–3862.
- [26] Zhou H, Yang RK, Li Q, et al. microRNA – 146a – 5p protects retinal ganglion cells through reducing neuroinflammation in experimental glaucoma. *Glia*, 2024,72(11):2115–2141.
- [27] Li Q, Cheng Y, Zhang SH, et al. TRPV4–induced Müller cell gliosis and TNF- α elevation–mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats via JAK2/STAT3/NF – κ B pathway. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):271.
- [28] Netti V, Cocca MA, Cutrera N, et al. Osteopontin regulates AQP4 expression by TRPV4 activation in müller cells; implications for retinal homeostasis. *Mol Neurobiol*, 2025,62(4):4769–4784.
- [29] Sano H, Namekata K, Kimura A, et al. Differential effects of N–acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis*, 2019,10(2):75.
- [30] Morgan AB, Fan Y, Inman DM. The ketogenic diet and hypoxia promote mitophagy in the context of glaucoma. *Front Cell Neurosci*, 2024,18:1409717.
- [31] Lahne M, Nagashima M, Hyde DR, et al. Reprogramming müller Glia to regenerate retinal neurons. *Front Cell Neurosci*, 2020, 6:171–193.
- [32] Yoo HS, Shanmugalingam U, Smith PD. Harnessing astrocytes and müller glial cells in the retina for survival and regeneration of retinal ganglion cells. *Cells*, 2021,10(6):1339.
- [33] Jui J, Goldman D. Müller glial cell–dependent regeneration of the retina in zebrafish and mice. *Annu Rev Genet*, 2024,58(1):67–90.
- [34] Celotto L, Rost F, Machate A, et al. Single–cell RNA sequencing unravels the transcriptional network underlying zebrafish retina regeneration. *eLife*, 2023,12:RP86507.
- [35] Todd L, Jenkins W, Finkbeiner C, et al. Reprogramming Müller Glia to regenerate ganglion – like cells in adult mouse retina with developmental transcription factors. *Sci Adv*, 2022,8(47):eabq7219.
- [36] Palazzo I, Kelly L, Koenig L, et al. Patterns of NF κ B activation resulting from damage, reactive microglia, cytokines, and growth factors in the mouse retina. *Exp Neurol*, 2023,359:114233.
- [37] Slembrouck – Brec A, Rodrigues A, Rabesandratana O, et al. Reprogramming of adult retinal müller glial cells into human – induced pluripotent stem cells as an efficient source of retinal cells. *Stem Cells Int*, 2019,2019:7858796.
- [38] Salman A, Bolinches – Amorós A, Storm T, et al. Spontaneously immortalised nonhuman primate müller Glia Cell lines as source to explore retinal reprogramming mechanisms for cell therapies. *J Cell Physiol*, 2025,240(1):e31482.
- [39] Eastlake K, Lamb WDB, Luis J, et al. Prospects for the application of Müller Glia and their derivatives in retinal regenerative therapies. *Prog Retin Eye Res*, 2021,85:100970.
- [40] Heravi M, Rasoulinejad SA. Potential of müller glial cells in regeneration of retina; clinical and molecular approach. *Int J Organ Transplant Med*, 2022,13(1):50–59.