

视网膜星形胶质细胞在视网膜神经退行性病变中的双面角色

张艺洋^{1,2}, 姚进^{1,2}

引用:张艺洋,姚进. 视网膜星形胶质细胞在视网膜神经退行性病变中的双面角色. 国际眼科杂志, 2026,26(10):1725-1730.

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 82571243)
作者单位:¹(210029) 中国江苏省南京市,南京医科大学眼科医院;²(210029) 中国江苏省南京市,南京医科大学
作者简介:张艺洋,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:姚进,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底病. dryaojin@126.com
收稿日期:2026-04-02 **修回日期:**2026-08-07

摘要
视网膜星形胶质细胞在调控神经元功能、维持视网膜稳态、应对病理应激等方面发挥着关键作用。文章聚焦于近年来关于星形胶质细胞异质性(包括空间分布和功能状态)的研究进展,并系统探讨了其在病理过程中发挥的双重作用。研究表明,在青光眼、年龄相关性黄斑变性等退行性病变早期,星形胶质细胞通过支持神经元代谢,调控炎症反应,减轻氧化应激等作用机制发挥保护作用。然而长期的微环境稳态失衡,会诱使星形胶质细胞转变为促炎的反应型。深入了解其相关的病理生理过程及分子机制,可为视网膜退行性病变的治疗提供重要理论依据和研究方向。
关键词:视网膜星形胶质细胞;神经退行性病变;氧化应激;炎症反应;糖尿病视网膜病变;青光眼;年龄相关性黄斑变性
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.10.07

Dual roles of retinal astrocytes in retinal neurodegeneration

Zhang Yiyang^{1,2}, Yao Jin^{1,2}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82571243)
¹The Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Yao Jin. The Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. dryaojin@126.com
Received:2026-04-02 Accepted:2026-08-07

Abstract

• Retinal astrocytes play pivotal roles in regulating

neuronal function, maintaining retinal homeostasis, and responding to pathological stress. This review focuses on recent advances in astrocyte heterogeneity, including its spatial distribution and functional states, and discusses the dual roles of pathological processes. Evidence indicates that, during the early stages of glaucoma, age-related macular degeneration, and other degenerative retinal disorders, astrocytes exert neuroprotective effects by supporting neuronal metabolism, modulating inflammatory responses, and alleviating oxidative stress. However, persistent disruption of the retinal microenvironment can drive astrocytes toward a pro-inflammatory reactive phenotype. A clearer understanding of these pathophysiological processes and molecular mechanisms may provide a theoretical basis and potential therapeutic direction for retinal neurodegenerative diseases.
• **KEYWORDS:** retinal astrocytes; neurodegeneration; oxidative stress; inflammatory response; diabetic retinopathy; glaucoma; age-related macular degeneration

Citation: Zhang YY, Yao J. Dual roles of retinal astrocytes in retinal neurodegeneration. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(10):1725-1730.

0 引言

星形胶质细胞是视网膜及中枢神经系统中的关键胶质细胞,参与维持神经网络稳态、支持神经元代谢和调控信号传递。近年来,其在视网膜神经退行性病变中的信号通路及作用机制逐渐成为神经科学和眼科研究热点。随着单细胞转录组技术的发展,研究发现星形胶质细胞具有明显的区域性和功能异质性,不同亚群在健康与病理状态下可呈现不同表型和响应模式。这种异质性使其在神经退行性疾病中的作用具有动态特征,既可能参与神经保护,也可能驱动病理进展。本文对视网膜星形胶质细胞在神经退行性病变中的关键病理作用及调控机制进行综述,以期对相关疾病诊疗提供参考。

1 星形胶质细胞的异质性

星形胶质细胞并非一个结构和功能上同质化的细胞群体。近年来的研究表明,星形胶质细胞在空间分布、形态特征、分子表达以及病理反应方面都表现出明显的异质性,尤其在视网膜区域,其异质性可能与不同区域所承担的功能任务密切相关。

1.1 结构和区域异质性 视网膜星形胶质细胞主要分布在神经纤维层 (nerve fiber layer, NFL) 和神经节细胞层 (ganglion cell layer, GCL)。在灵长类动物中,根据分布位

置及形态特征的不同,可以区分出位于 NFL 并沿轴突走向排列的细长型星形胶质细胞,以及位于 GCL 且邻近血管的多突型星形胶质细胞。然而在啮齿类动物中,这种结构性差异并不明显,提示物种间可能存在一定的区域特异性^[1]。

然而即便采用 GFAP 或 S100 β 等传统标记物进行染色,仍可能低估星形胶质细胞在形态上的复杂性。部分研究指出,这些细胞的突起在神经血管结构中呈现出高度重复且规律的空间模式,与其功能定位密切相关^[2]。此外,星形胶质细胞之间存在“瓷砖状”分布规律形成“星形胶质细胞域”(astrocyte tiling),即每个细胞通过突起占据相对独立的空间区域,这种排布可能由邻近细胞间的接触抑制机制调控^[3]。

星形胶质细胞还通过缝隙连接(gap junctions)构成功能网络,以连接蛋白 43(Cx43)为主,实现离子、代谢物和信号分子的传导^[4]。在视网膜、视神经乳头(optic nerve head, ONH)及视神经等区域,不同亚群的星形胶质细胞在形态和分子表达方面表现出显著差异^[5]。例如, ONH 区域的星形胶质细胞呈环形排列,形态上酷似“捕手套”,并缺乏典型的水通道蛋白 AQP4^[6]。这些特征表明星形胶质细胞具有区域性功能特化,可能以不同方式应对机械压力、代谢负荷或炎症刺激。

1.2 反应性星形胶质细胞的状态多样性 当星形胶质细胞受到刺激后,可能进入所谓的“反应性状态”。这一状态并非单一形态,而是表现为多种程度、不同功能指向的激活谱系^[4]。根据反应程度可从轻微的基因表达改变,到突起结构重塑,甚至形成胶质瘢痕^[7]。

早期的转录组研究提出 A1/A2 亚型分类框架,认为促炎信号[如白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α)、补体成分 1q (complement component 1q, C1q)]诱导的 A1 型具有神经毒性,往往通过上调补体通路基因损伤神经元,而缺血等因素诱导的 A2 型则被认为是神经保护表型,其通过上调多种营养因子的表达,促进神经细胞的存活以及组织的修复^[8]。然而后续研究发现,许多神经退行性疾病模型中的星形胶质细胞并不严格符合 A1 或 A2 表型,而是呈现混合特征,甚至在疾病特异性刺激下形成全新的转录状态^[9]。

例如,在青光眼动物模型中,视网膜星形胶质细胞受到 P2X7 受体激活后可诱导同时表达 A1 与 A2 相关标志基因的混合状态,其功能表现既有促炎也有保护性,反映出星形胶质反应状态的高度可塑性^[10]。因此, A1/A2 分类更适合作为基于特定诱导条件的概括性描述,而不宜被视为体内复杂病理环境下星形胶质细胞反应状态的固定二分模式,在解释相关研究结果时,应结合疾病类型、病程阶段及细胞间相互作用进行综合判断^[11]。

此外,星形胶质细胞的反应状态受多种信号通路调控。STAT3 通路参与胶质增生和细胞保护,尤其在促进神经营养因子分泌方面(如 CNTF 释放)发挥作用^[12]; NF- κ B 通路则偏向驱动炎症因子的表达^[8]; TGF- β 信号在不同微环境下可能发挥双重作用,既能促进瘢痕形成,也可能抑制过度炎症^[13]。值得注意的是,小胶质细胞通过释放 IL-1 α 、TNF- α 、C1q 等分子,在诱导星形胶质细胞进入 A1 样状态的过程中起到关键作用^[8],这提示胶质细胞之间的相互作用在调控反应性表型中也不可忽视。

综上所述,星形胶质细胞异质性体现于解剖结构、区域分布和反应状态等多个层面。这种异质性并非仅是细胞类型的多样性,更反映了其在不同病理情境下的功能特化与可塑性。深入理解这些多样化特征,有助于更精准地解析其在视网膜神经退行性病变中的角色,也为靶向干预策略的制定提供了理论基础。但是我们尤其值得注意的是物种之间的差异,因为当前关于星形胶质细胞反应机制的研究绝大多数都是基于啮齿类动物的实验模型,而灵长类动物的星形胶质细胞亚群在功能上有了更加明确的分工,这启示我们将啮齿类动物实验模型的研究发现直接外推至人类视网膜疾病的病理生理过程的时候,必须持有谨慎的态度。同时不同物种间星形胶质细胞的结构差异也提示我们,在动物模型中被验证有效的治疗靶点,不一定对人类能产生相同的效果。

2 星形胶质细胞在视网膜微环境中的双相作用及机制

为便于理解其双相调控特征,本文将视网膜星形胶质细胞在神经保护与病理促进中的主要作用机制及相关信号通路概括于图 1。星形胶质细胞在应激早期可通过分泌神经营养因子、支持能量代谢、激活 NRF2/ARE 抗氧化通路及释放保护性外泌体等方式发挥神经保护作用;在慢性炎症、氧化应激、高糖或缺血等持续刺激下,其可转向促炎和损伤性反应状态,通过 NF- κ B、补体 C3、ROS、VEGF/HIF-1 α 等途径加重视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)损伤、血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏及病理性血管改变。A1/A2 分类仅为概括性框架,星形胶质细胞反应状态更接近动态连续谱。

2.1 神经元活性与生存 星形胶质细胞对于维持视网膜微环境的稳态,以及调控神经元的功能等方面,发挥着关键作用。当视网膜受到应激状况或病理损伤时,星形胶质细胞会出现明显的形态和功能方面的转变,这些变化通过多种分子机制对神经元的存活以及活性产生影响,呈现出复杂的调控模式^[14]。

研究显示,应激状态下星形胶质细胞可分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等神经营养因子,激活 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,并抑制 Caspase-3 活性,从而缓解神经元凋亡^[15-17]。Vecino 等^[18]构建条件性敲除星形胶质细胞 BDNF 基因的小鼠模型后发现, RGCs 对缺血性损伤的易感性明显提高;外源性补充 BDNF 则可改善 RGCs 存活率,这一结果提示,胶质细胞来源 BDNF 对维持 RGCs 功能和生存具有关键作用。

星形胶质细胞对维持视网膜能量代谢平衡具有重要意义。正常生理状态下,其通过谷氨酸-谷氨酰胺循环和乳酸穿梭,将葡萄糖代谢产生的丙酮酸、乳酸等中间产物转运给神经元,为 ATP 合成提供底物^[19-20]。应激状态下,星形胶质细胞可上调葡萄糖转运体(GLUT1),增强葡萄糖摄取,并通过糖酵解生成乳酸等能量底物,以满足神经元增加的能量需求^[21]。Harun-Or-Rashid 等^[22]研究发现条件性减少星形胶质细胞中单羧酸转运蛋白 2(monocarboxylic acid transporter 2, MCT2)表达后,小鼠 RGCs 的 ATP 生成明显下降,并伴随视觉诱发电位降低和缺氧条件下生存率下降;上调 MCT2 则可部分恢复 RGCs 存活率并改善其功能^[22],提示乳酸转运对于视网膜神经元存活具有关键意义。在病理状态下,乳酸穿梭通路的功能

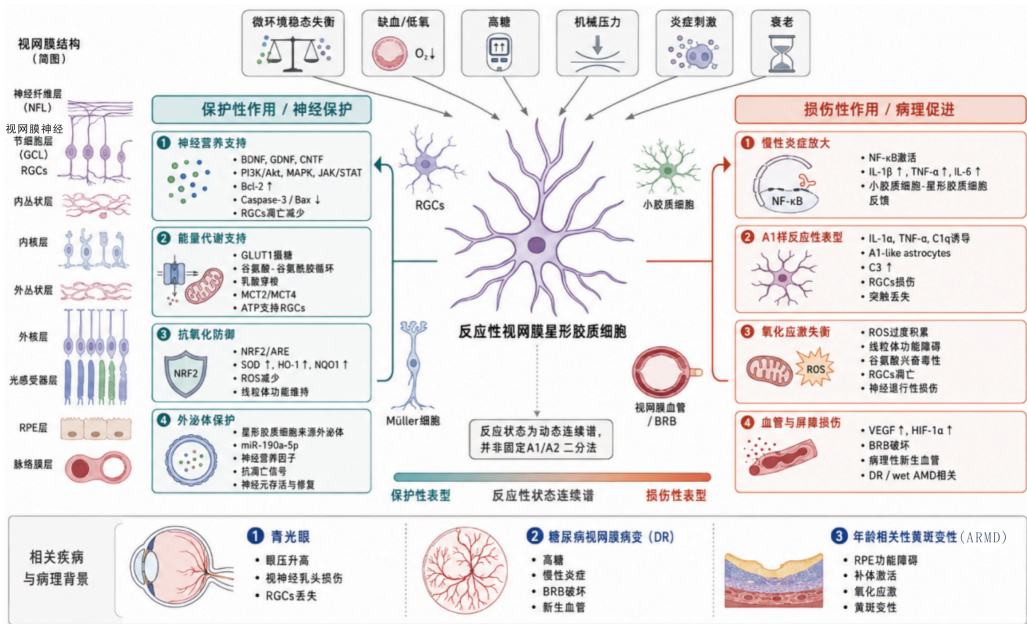


图1 视网膜星形胶质细胞在视网膜神经退行性病变中的双相作用机制示意图。

能障碍日益受到关注。研究指出在青光眼等慢性视神经病变相关模型中,星形胶质细胞对机械牵拉应激表现出明显的代谢重编程,具体包括对谷氨酰胺的依赖性增强、糖酵解增强以及呼吸储备能力提升,提示其代谢应激状态改变;尽管乳酸合成能力未被直接证实下调,但在部分模型中观察到乳酸转运体 MCT4 表达减少、连接蛋白 Cx43 功能受损,这可能间接影响乳酸在胶质细胞网络中的扩散,从而削弱其对神经元的代谢支持能力^[21]。这些变化往往早于神经元结构性损伤的出现,提示能量代谢失衡可能是星形胶质细胞功能由保护性向损伤性转化的重要前兆,为视网膜退行性病变的早期干预提供了理论基础。

在缺血性视网膜病变以及视神经相关疾病中,星形胶质细胞的保护作用尤为显著。研究显示在缺血状态下,星形胶质细胞的反应性会增强,并且会释放出大量外泌体^[23]。这些外泌体携带有 microRNA (如 miR-190a-5p) 以及神经营养因子。它们通过靶向抑制凋亡通路中的 Caspase-3 和 Bax,同时使抗凋亡基因 Bcl-2 的表达上调,大幅降低了 RGCs 的凋亡率。另外 miR-190a-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路增强细胞存活能力,促进能量代谢,还可以减轻缺血引发的应激损伤^[23]。然而视神经头疾病 (如青光眼) 模型显示,赖氨酰氧化酶样蛋白 1 (lysyl oxidase-like 1, LOXL1) 的缺乏明显改变了星形胶质细胞的反应性增生模式,且影响了其外泌体功能,LOXL1 缺乏的星形胶质细胞分泌的外泌体中神经营养因子和抗凋亡分子的水平降低,导致 RGCs 的存活能力和突触重塑明显受损^[24]。阻断星形胶质细胞外泌体的释放会使 RGCs 的凋亡比例增加,进而导致视网膜功能的恶化^[23-24]。

在应激或者损伤的情况下,星形胶质细胞通过分泌神经营养因子、调控能量代谢以及释放功能性外泌体等多种途径,给予视网膜神经元关键的保护和支撑。对其在各类视网膜疾病中的多层次调控作用开展研究,不仅可以了解星形胶质细胞在缺血以及退行性病变中的病理机制,还为基于胶质细胞外泌体的新型治疗策略开辟了潜在的方法。

2.2 炎症调控 星形胶质细胞是视网膜胶质细胞的重要组成部分,在神经退行性病变调控中具有双重作用。视网

膜病变早期,其可通过适度促炎反应清理损伤细胞和碎片,调节免疫应答并维持组织稳态,为后续修复提供支持。例如,星形胶质细胞活化可伴随 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子分泌。这些因子除参与清除损伤组织碎片外,还可促进巨噬细胞和微胶质募集,调节局部血管通透性,优化修复微环境^[25]。此外 IL-33 作为一种重要抗炎因子,通过增强 Th2 型抗炎反应,可减轻神经元炎症负担,IL-33 缺失则可能导致炎症反应失控,加重持续性炎症和神经退行性损伤^[26],这种早期炎症反应体现了星形胶质细胞在维持视网膜稳态中的保护作用。

然而炎症并非一直能处于可控范围,如果炎症信号长期存在或调控失衡时,星形胶质细胞可能由病程早期的保护性角色转变为慢性炎症驱动者。长期暴露于外源性或内源性炎症刺激下,星形胶质细胞可向 A1 样反应性表型转变,并分泌补体 C3 等毒性分子,直接损害视网膜神经节细胞并促进其凋亡^[27],这种表型转化过程不仅受到炎症因子的驱动,还可能与星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互作用有关,两者的交互可形成一个自我增强的炎症回路,持续释放促炎因子,破坏视网膜组织的稳态平衡^[28]。因此星形胶质细胞在长期慢性炎症状态下对神经元产生的负面影响,已被视为促发神经退行性病变的重要机制之一。

在分子机制方面,星形胶质细胞的炎症反应受多条信号通路调控,NF- κ B 作为最经典促炎通路,其一旦被激活,会显著提升 IL-1 β 和 TNF- α 分泌水平,从而加剧局部炎症扩散。相关实验表明,使用 NF- κ B 抑制剂可明显减弱星形胶质细胞引发的神经毒性,提升视网膜神经节细胞的存活率^[25]。相反 PI3K/Akt 和 MAPK 通路在抗炎因子作用下被激活,可缓解氧化应激并且抑制神经元凋亡,在慢性炎症过程中发挥保护作用^[16,29]。另外补体系统和 A1 型星形胶质细胞的联系也越来越受到关注。补体 C3 分子过度表达会明显加重对神经节细胞的损伤,调控其表达水平可能成为潜在干预方向^[27]。

基于对炎症机制的上述理解,我们不难发现多个可用于治疗的切入点:抑制星形胶质细胞转变为 A1 反应

型,或阻止它们分泌补体等毒性分子,也许能大幅减少炎症对视网膜神经元的损害^[30]。靶向调控 NF- κ B 或 PI3K/Akt 通路的药物或许也能为视网膜炎症和神经退行性病变的治疗带来了新的契机^[31]。

2.3 氧化应激 氧化应激被普遍视作视网膜神经退行性病变的关键致病环节,其突出特点表现为活性氧(reactive oxygen species,ROS)在组织里异常的积累,这种积累可以直接损害视网膜神经元,并破坏 BRB 的完整性,进而打破视网膜微环境的稳态^[32-33]。作为重要支持细胞,星形胶质细胞可借助多种抗氧化机制,抑制 ROS 毒性影响;此外其还可通过代谢合作,为神经元存活与功能提供支持。这些机制有助于缓解氧化应激所致的视网膜神经血管单元功能障碍^[34-35]。

星形胶质细胞的抗氧化能力主要是依靠核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)信号通路来实现其作用的。NRF2 作为关键转录因子与抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)相结合,启动下游基因的表达,通过这种方式增强如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)以及血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)这类抗氧化酶的合成^[35-36]。Kang 等^[32]在其研究中发现,PI3K/Akt 信号通路在 NRF2 激活过程中起着重要作用,Akt 发生磷酸化可促进 NRF2 的核转位,如此可以增强抗氧化反应,减少 ROS 积累,保护视网膜结构。

同时星形胶质细胞在视网膜中发挥着“能量调节中心”的功能,它们通过代谢合作将乳酸等代谢产物传递给神经元,满足 RGCs 的高能量需求^[19-20],在氧化应激或线粒体功能障碍的情况下,星形胶质细胞通过调节线粒体动态平衡,包括适度的融合和分裂,来维持线粒体功能的稳态。这种适应性机制可清除受损线粒体,减少 ROS 的过度积累,同时通过优化抗氧化酶的生成和线粒体能量代谢支持,增强星形胶质细胞的抗氧化功能,增强对周围神经元的保护^[37-38]。

虽然星形胶质细胞具备很强的抗氧化潜能,但是在慢性氧化应激或者炎症条件下,其功能有可能从保护性转变为促病理性,这种转变与它们过度激活以及反应性表型的转变有关联,在高糖环境以及氧化应激情况下会促使星形胶质细胞过度释放的促炎因子,如 TNF- α 和 IL-6,进而加剧氧化应激和炎症损伤。这些因子不仅会损害视网膜神经元,还会破坏 BRB 的完整性,造成视网膜微环境失衡^[39]。此外反应性星形胶质细胞可能会使谷氨酸等其他毒性因子的积累增多,诱导兴奋性毒性,最终导致 RGCs 凋亡以及功能丧失^[40]。

星形胶质细胞在氧化应激中具有双重作用,使其成为视网膜退行性疾病的潜在治疗靶点。有研究表明,Scutellarin 药物可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促使 Nrf2 发生核转位,并上调 HO-1、NQO1 等抗氧化相关基因表达,从而增强细胞抗氧化能力。此机制可减少 ROS 的积累,减轻氧化应激对神经元造成的损伤。文献还提及 Scutellarin 的抗氧化效应与维持线粒体功能稳态密切相关,包括减少线粒体膜电位的损失以及 ATP 生成的下降^[41],这说明 Scutellarin 等药物可能通过增强星形胶质细胞的抗氧化功能及代谢支持,为治疗氧化应激相关退行性疾病提供重要策略。

3 星形胶质细胞在视网膜神经退行性病变中的关键病理作用

上述各研究表明,星形胶质细胞调控炎症反应、血管生成、氧化应激以及神经元存活等多种生物学功能,参与青光眼(glaucoma)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)以及年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration,ARMD)等视网膜退行性病变的发生发展过程。在这些疾病关键的病理过程中,星形胶质细胞呈现出保护性与促病理性角色的动态转化的复杂机制。

3.1 星形胶质细胞在青光眼中的作用 青光眼的病理特征包括 RGCs 的丢失以及视神经乳头的损伤。疾病初期,星形胶质细胞会适度释放 IL-1 β 、TNF- α 等因子,激发保护性炎症反应,同时促进吞噬细胞的募集,清除受损细胞,维持视网膜微环境的稳态^[25]。然而随着疾病持续发展,持续的高眼压还会诱导星形胶质细胞发生显著的代谢重编程。研究表明在这种压力环境下,细胞呈现出一种特有的代谢应激状态即对谷氨酰胺的依赖性增强,糖酵解加剧^[21]。这种机械压力导致的代谢失衡被认为是青光眼的早期病理特征。最终星形胶质细胞被过度激活,转变为 A1 反应性表型,分泌补体 C3 等神经毒性分子,这直接加剧了 RGCs 的死亡情况^[27,40]。

高眼压状态下,视网膜内 ROS 水平显著提高,加剧氧化应激,星形胶质细胞可通过 Keap1-Nrf2/ARE 信号上调 SOD 和 HO-1 等抗氧化分子,暂时缓解氧化应激^[35-36],然而持续的氧化应激可能会损害其线粒体功能,削弱对 ROS 的清除能力,促使 RGCs 凋亡^[42]。此外青光眼引发的缺血性损伤可能也会激活视网膜星形胶质细胞,在青光眼的病理微环境下,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的升高通常被认为主要由 Müller 细胞和缺血的神经营节细胞所驱动。星形胶质细胞在此处更多地扮演间接角色,通过放大大局炎症和改变微环境,协同加剧血管异常和血视网膜屏障的破坏,而非直接作为 VEGF 的主要分泌源^[43]。

3.2 星形胶质细胞在 DR 中的作用 在 DR 中,长期慢性高糖环境是疾病的核心驱动因素。在这种特定的代谢应激背景下,星形胶质细胞的角色发生了根本性转变。已有研究证实,高糖环境会直接刺激包括星形胶质细胞在内的视网膜胶质细胞群,使其转变为促炎表型并大量分泌 VEGF。这种由高糖直接诱导的 VEGF 大量分泌,是驱动 DR 病理性新生血管生成和血视网膜屏障破坏的关键环节,凸显了星形胶质细胞在此病理背景下主动且核心的促血管生成作用^[44-45]。

另外在高糖条件下,星形胶质细胞会释放如 IL-6、TNF- α 以及补体因子 C3 等炎症因子,引发视网膜内的慢性低度炎症反应。这种炎症微环境会加剧视网膜神经元以及血管结构的损伤,最终导致 DR 朝着不可逆的方向发展^[27-28]。同时在 DR 这个背景下,星形胶质细胞会调控 Nrf2-Keap1 信号通路,提高抗氧化酶的表达,以此来应对高糖条件下产生的过量活性氧即 ROS^[35],但是如果高糖状态长时间无法得到控制,氧化应激水平持续积累,就可能超过星形胶质细胞抗氧化系统的调控能力。这种失衡情况可能会破坏视网膜神经元的功能,最终加速视网膜退行性病变的发生。

3.3 星形胶质细胞在 ARMD 中的作用 ARMD 是累及视

网膜中心黄斑区域的退行性疾病,其核心病理特征包含视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞的功能衰退、Bruch 膜病变,以及新生血管和炎症反应的出现,近年来研究说明,视网膜星形胶质细胞在 ARMD 的病理过程中具有重要意义^[45]。

在疾病早期星形胶质细胞主要是在 RPE 细胞功能障碍和补体系统活化的微环境下被动激活,其激活与补体 C3 的异常表达密切相关,从而深度参与并放大了由 ARMD 核心病理引发的局部炎症。此时星形胶质细胞可能通过分泌促炎因子打破局部炎症平衡,影响视网膜微环境的稳定性,增强神经毒性反应,促使神经元受损和突触丢失,最终影响 RPE 细胞的功能稳定性^[27]。

在生理情况下,星形胶质细胞会通过葡萄糖代谢以及乳酸循环为视网膜提供能量支持。然而在 ARMD 中,氧化应激、炎症及代谢需求改变可能干扰这一代谢传递,导致乳酸循环效率下降和葡萄糖利用受限,从而增加 RPE 细胞和光感受器的代谢压力并推动疾病发展^[19-20],与 DR 不同,在 ARMD 尤其是湿性 ARMD 的新生血管形成过程中,星形胶质细胞通常不被视为 VEGF 的直接主要来源。其作用更倾向于响应由 RPE 细胞功能障碍和局部炎症引发的信号。并通过放大这些炎症信号,间接促进了微环境中 VEGF 的表达水平,协同其他细胞 (如 RPE 细胞、巨噬细胞) 共同导致新生血管的异常增殖以及视网膜结构被破坏^[46]。

4 靶向星形胶质细胞的潜在治疗策略

基于本文对星形胶质细胞在视网膜退行性病变中复杂作用的系统性阐述,靶向调控其功能状态已成为一个富有前景的干预方向。综合来看,潜在的治疗策略主要集中在以下几个层面:(1) 调控反应性表型:核心策略是抑制星形胶质细胞向 A1 神经毒性表型转化^[8]。这可以通过阻断来自小胶质细胞的诱导信号 (如 IL-1 α 、TNF- α),或直接抑制其下游毒性分子 (如补体 C3) 的产生来实现,从而减少对神经元的直接损害^[27]。(2) 靶向关键信号通路:精准干预细胞内的信号网络是另一重要途径。例如,应用 NF- κ B 通路的抑制剂可有效减弱星形胶质细胞介导的神经毒性^[25]。反之,通过药物 (如 7,8-二羟基黄酮) 激活 PI3K/Akt 等具有抗炎和神经营养作用的通路,则能在慢性炎症中发挥保护效果^[31]。(3) 增强内源性抗氧化能力:鉴于氧化应激在病理进程中的关键作用,增强星形胶质细胞自身的抗氧化防御机制极具潜力。以 NRF2 信号通路为靶点,使用黄芩素 (Scutellarin) 等药物激活该通路,可显著上调多种抗氧化酶的表达,保护线粒体功能,为延缓疾病进程提供支持^[35,41]。(4) 利用其神经保护功能:利用星形胶质细胞分泌保护性外泌体的特性,可开发工程化的外泌体作为药物递送载体,为受损神经元提供神经营养因子或特定 miRNA 的精准补充,从而促进神经元存活与修复^[23]。

近期 *International Journal of Ophthalmology* 刊发的研究显示,人脐带间充质干细胞来源外泌体可下调低氧诱导小鼠视网膜星形胶质细胞中 HIF-1 α 和 VEGF-A 表达,并影响 PI3K/AKT/mTOR 相关信号,从而减少早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 模型中的视网膜新生血管形成^[47]。该研究提示,围绕星形胶质细胞反应状态及外泌体信号进行干预,可能为视网膜病理性血管生成和神经退行性损伤提供新的研究方向。与其聚焦单一低

氧模型不同,本文进一步从炎症、代谢、氧化应激及外泌体等层面综合梳理星形胶质细胞在多种视网膜神经退行性病变中的双相作用。

5 总结与展望

综上,现有研究已经较为明确地提示,视网膜星形胶质细胞并非单纯的支持细胞,而是在维持神经代谢、调控炎症反应、缓冲氧化应激及参与神经血管单元稳态中发挥动态作用。其在疾病早期可表现出保护性反应,但在持续高糖、缺血、炎症或机械压力等刺激下,也可能转向促炎、促氧化应激及神经毒性状态。这一双相特征是理解青光眼、DR 及 ARMD 等疾病进展的重要切入点。

但目前仍存在若干争议和尚未解决的问题:(1) A1/A2 分类虽有助于概括星形胶质细胞的促炎或保护性倾向,但难以完整解释体内复杂病理环境下的连续性和混合性反应状态。(2) 不同疾病阶段、不同视网膜区域及不同物种之间的星形胶质细胞反应并不完全一致,啮齿类动物模型中的机制发现仍需谨慎外推至人类疾病。(3) 在青光眼、DR 和 ARMD 中,星形胶质细胞究竟是病理反应的早期驱动因素,还是对 RPE 细胞、Müller 细胞、小胶质细胞和血管内皮细胞异常信号的继发响应,仍需更多人源样本和动态追踪研究加以阐明。

从临床治疗角度看,星形胶质细胞相关研究提示未来干预不应简单理解为“抑制星形胶质细胞活化”,而应依据疾病阶段和微环境状态进行精细调控。在疾病早期,维持其代谢支持、神经营养因子释放和抗氧化能力可能有助于保护 RGCs;而在慢性炎症或持续氧化应激阶段,抑制 NF- κ B、补体 C3、HIF-1 α /VEGF 及异常外泌体信号等损伤性通路,可能更具治疗意义。

因此,未来研究需进一步结合单细胞组学、空间转录组学、人源视网膜组织、房水或玻璃体液生物标志物检测以及疾病模型验证,明确星形胶质细胞不同反应状态与临床分期、视功能损害及治疗反应之间的关系。只有在理清其保护性与损伤性作用边界后,靶向星形胶质细胞的治疗策略才可能从机制研究走向更具可行性的精准干预。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张艺洋初稿撰写,文献检索与论文修改;姚进论文选题指导,论文修改及审阅。所有作者均阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] de Hoz R, Rojas B, Ramirez AI, et al. Retinal macroglial responses in health and disease. *BioMed Res Int*, 2016,2016(1):2954721.
- [2] Holden JM, Wareham LK, Calkins DJ. Retinal astrocyte morphology predicts integration of vascular and neuronal architecture. *Front Neurosci*, 2023,17:1244679.
- [3] Chung WS, Allen NJ, Eroglu C. Astrocytes control synapse formation, function, and elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015,7(9):a020370.
- [4] Matias I, Morgado J, Gomes FCA. Astrocyte heterogeneity: impact to brain aging and disease. *Front Aging Neurosci*, 2019,11:59.
- [5] Shinozaki Y, Kashiwagi K, Koizumi S. Astrocyte immune functions and glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2747.
- [6] Cullen PF, Sun D. Astrocytes of the eye and optic nerve: heterogeneous populations with unique functions mediate axonal resilience and vulnerability to glaucoma. *Front Ophthalmol*, 2023,3:1217137.
- [7] Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Lett*, 2014,565:30-38.

[8] Li KY, Li JT, Zheng JL, et al. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *AgingDis*, 2019,10(3):664.

[9] Cunningham C, Dunne A, Lopez – Rodriguez AB. Astrocytes: heterogeneous and dynamic phenotypes in neurodegeneration and innate immunity. *Neuroscientist*, 2019,25(5):455–474.

[10] Campagno KE, Sripinun P, See LP, et al. Increased pan-type, A1-type, and A2-type astrocyte activation and upstream inflammatory markers are induced by the P2X7 receptor. *Int J Mol Sci*, 2024,25(16):8784.

[11] Moulson AJ, Squair JW, Franklin RJM, et al. Diversity of reactive astrogliosis in CNS pathology: heterogeneity or plasticity? *Front Cell Neurosci*, 2021,15:703810.

[12] 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.

[13] Luo J. TGF-β as a key modulator of astrocyte reactivity: disease relevance and therapeutic implications. *Biomedicines*, 2022,10(5):1206.

[14] Malan L, Hamer M, von Känel R, et al. Retinal-Glia ischemia and inflammation induced by chronic stress: The SABPA study. *Brain Behav Immun Health*, 2020,2:100027.

[15] Kimura A, Namekata K, Guo XL, et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int J Mol Sci*, 2016,17(9):1584.

[16] Lee K, Choi JO, Hwang A, et al. Ciliary neurotrophic factor derived from astrocytes protects retinal ganglion cells through PI3K/AKT, JAK/STAT, and MAPK/ERK pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(9):4.

[17] Uddin MS, Mamun AA, Rahman MM, et al. Natural products for neurodegeneration: regulating neurotrophic signals. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021:8820406.

[18] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia – neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*, 2016,51:1–40.

[19] Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci*, 2013,7:38.

[20] Viegas FO, Neuhauss SCF. A metabolic landscape for maintaining retina integrity and function. *Front Mol Neurosci*, 2021,14:656000.

[21] Pappenhagen N, Yin E, Morgan AB, et al. Stretch stress propels glutamine dependency and glycolysis in optic nerve head astrocytes. *Front Neurosci*, 2022,16:957034.

[22] Harun-Or-Rashid M, Pappenhagen N, Zubricky R, et al. MCT2 overexpression rescues metabolic vulnerability and protects retinal ganglion cells in two models of glaucoma. *Neurobiol Dis*, 2020,141:104944.

[23] Ye XY, Liu YF, Chen CY, et al. A novel function and mechanism of ischemia – induced retinal astrocyte – derived exosomes for RGC apoptosis of ischemic retinopathy. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024,35(2):102209.

[24] Hariani HN, Ghosh AK, Rosen SM, et al. Lysyl oxidase like-1 deficiency in optic nerve head astrocytes elicits reactive astrogliosis and alters functional effects of astrocyte derived exosomes. *Exp Eye Res*, 2024,240:109813.

[25] Yang XJ, Zeng Q, Barış M, et al. Transgenic inhibition of astroglial NF-κB restrains the neuroinflammatory and neurodegenerative outcomes of experimental mouse glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2020,17(1):252.

[26] Augustine J, Pavlou S, Ali I, et al. IL-33 deficiency causes persistent inflammation and severe neurodegeneration in retinal detachment. *J Neuroinflammation*, 2019,16(1):251.

[27] Gharagozloo M, Smith MD, Jin J, et al. Complement component 3 from astrocytes mediates retinal ganglion cell loss during neuroinflammation. *Acta Neuropathol*, 2021,142(5):899–915.

[28] Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol*, 2019,10:1975.

[29] Fanaro GB, Marques MR, Calaza KDC, et al. New insights on dietary polyphenols for the management of oxidative stress and neuroinflammation in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(6):1237.

[30] Patani R, Hardingham GE, Liddelow SA. Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Rev Neurol*, 2023,19(7):395–409.

[31] Yu AH, Wang S, Xing YQ, et al. 7, 8 – Dihydroxyflavone alleviates apoptosis and inflammation induced by retinal ischemia – reperfusion injury via activating TrkB/Akt/NF-κB signaling pathway. *Int J Med Sci*, 2022,19(1):13–24.

[32] 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.

[33] Zhao MJ, Zhao SZ, Tang M, et al. Aqueous humor biomarkers of retinal glial cell activation in patients with or without age – related cataracts and with different stages of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(3):8.

[34] Naguib S, Backstrom JR, Gil M, et al. Retinal oxidative stress activates the NRF2/ARE pathway: an early endogenous protective response to ocular hypertension. *Redox Biol*, 2021,42:101883.

[35] Santos FM, Mesquita J, Castro – de – Sousa JP, et al. Vitreous humor proteome: targeting oxidative stress, inflammation, and neurodegeneration in vitreoretinal diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(3):505.

[36] Naguib S, Backstrom JR, Artis E, et al. NRF2/ARE mediated antioxidant response to glaucoma: role of Glia and retinal ganglion cells. *Acta Neuropathol Commun*, 2023,11(1):171.

[37] Rahman MH, Suk K. Mitochondrial dynamics and bioenergetic alteration during inflammatory activation of astrocytes. *Front Aging Neurosci*, 2020,12:614410.

[38] Jackson JG, Robinson MB. Regulation of mitochondrial dynamics in astrocytes: Mechanisms, consequences, and unknowns. *Glia*, 2018,66(6):1213–1234.

[39] Gomulka K, Ruta M. The role of inflammation and therapeutic concepts in diabetic retinopathy – a short review. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1024.

[40] Ganesh BS, Chintala SK. Inhibition of reactive gliosis attenuates excitotoxicity-mediated death of retinal ganglion cells. *PLoS One*, 2011,6(3):e18305.

[41] Xie XH, Wang F, Ge WX, et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt-mediated Nrf2 signaling pathways. *Eur J Pharmacol*, 2023,957:175979.

[42] Tang YJ, Chen YJ, Chen DN. The heterogeneity of astrocytes in glaucoma. *Front Neuroanat*, 2022,16:995369.

[43] 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.

[44] Shin ES, Huang Q, Gurel Z, et al. High glucose alters retinal astrocytes phenotype through increased production of inflammatory cytokines and oxidative stress. *PLoS One*, 2014,9(7):e103148.

[45] Lei SZ, Hu M, Wei ZT. Single – cell sequencing reveals an important role of SPP1 and microglial activation in age-related macular degeneration. *Front Cell Neurosci*, 2023,17:1322451.

[46] Joachim SC, Renner M, Reinhard J, et al. Protective effects on the retina after ranibizumab treatment in an ischemia model. *PLoS One*, 2017,12(8):e0182407.

[47] Zhang XT, Zhao BW, Zhang YL, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cellsderived – exosomes on VEGF – A in hypoxic – induced mice retinal astrocytes and mice model of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(7):1238–1247.