

CX3CR1 及小胶质细胞在视网膜退行性疾病中的研究进展

祁玉麟^{1,2}, 贾茜钰^{1,2}, 叶河江²

引用: 祁玉麟, 贾茜钰, 叶河江. CX3CR1 及小胶质细胞在视网膜退行性疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2021; 21(8): 1363-1367

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.81774371)
作者单位: ¹(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学; ²(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科
作者简介: 祁玉麟, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医治疗眼底病的临床研究。
通讯作者: 叶河江, 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究员, 研究方向: 中医药防治眼底病. yehej@sina.com
收稿日期: 2020-09-27 修回日期: 2021-07-02

摘要

视网膜退行性疾病如视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性等是临床主要一类致盲性眼病, 病因复杂并对视力造成不可逆性损伤。CX3CR1 是趋化因子 CX3CL1 的特异性受体, 二者通过对机体免疫系统的调控参与全身各项生理功能及病理变化。近年来研究指出 CX3CR1 调节视网膜小胶质细胞的活性及功能, 二者在视网膜退行性疾病过程中发挥重要作用。本文就趋化因子受体 CX3CR1 的结构功能及其与小胶质细胞在视网膜退行性疾病中的作用研究进行综述, 为今后此类疾病研究及治疗提供思路及方向。

关键词: CX3CR1; CX3CL1; 小胶质细胞; 视网膜退行性疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.10

Research advances of chemokine receptor CX3CR1 and microglia in retinal degenerative diseases

Yu-Lin Qi^{1,2}, Xi-Yu Jia^{1,2}, He-Jiang Ye²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81774371)

¹Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Jiang Ye. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. yehej@sina.com

Received: 2020-09-27 Accepted: 2021-07-02

Abstract

Retinal degenerative diseases such as retinitis

pigmentosa and age-related macular degeneration are the main clinical blinding eye diseases with complex etiology and irreversible damage to vision. CX3CR1 is a specific receptor of the chemokine CX3CL1. Both of them participate in various physiological functions and pathological changes of the whole body through regulating the immune system of the body. In recent years, studies have pointed out that CX3CR1 regulates the activity and function of retinal microglia, which play an important role in the process of retinal degenerative diseases. In this paper, the structure and function of the chemokine receptor CX3CR1 and the role of microglia in retinal degenerative diseases were reviewed, so as to provide ideas and directions for future research and treatment of such diseases.

KEYWORDS: CX3CR1; CX3CL1; microglia; retinal degenerative diseases

Citation: Qi YL, Jia XY, Ye HJ. Research advances of chemokine receptor CX3CR1 and microglia in retinal degenerative diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1363-1367

0 引言

视网膜退行性疾病如视网膜色素变性 (retinal pigmentosa, RP)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 等是一类致盲性眼病, 虽然发病机制和临床特点各不相同, 但感光细胞进行性凋亡和视网膜色素上皮细胞的功能障碍及损失是其共有的病理改变, 最终导致患者失明。有研究表明 CX3CR1 及其配体 CX3CL1 参与此类疾病的病理生理过程, 而趋化因子受体 CX3CR1 在视网膜中由小胶质细胞特异性表达, 在调节小胶质细胞活化及神经元存活中发挥重要作用^[1]。由于 CX3CR1 信号多种功能和作用机制复杂, 其在不同病理情况下发挥神经保护和神经毒性作用的关系尚不清楚。本文就趋化因子受体 CX3CR1 的结构、功能及其与小胶质细胞在视网膜退行性疾病的作用研究做如下综述。

1 CX3CR1 结构与生理功能

趋化因子的功能行使主要由趋化因子受体介导, 参与细胞的黏附与迁移^[2]。CX3CR1 是由 1 065 个核苷酸编码、355 个氨基酸组成的功能蛋白^[3], 受 CX3CR1 基因编码的 G 蛋白偶联受体, 含有 7 个跨膜区的结构形态。人类 CX3CR1 的编码基因在染色体上位于 3p21, 具有 2 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 即 V249I (rs3732379, 缬氨酸替换为异亮氨酸) 和 T280M (rs3732378, 苏氨酸替换为甲硫氨酸)^[4-5]。G 蛋白能与 CX3CR1 胞内区的相应结构产生结合, 可引发相关的磷酸

化反应,参与相应的信号转导^[6-7]。全身的单核细胞、树突细胞和自然杀伤细胞可普遍表达 CX3CR1^[8-9],但这些细胞在正常情况下很少能够通过血脑屏障进入健康大脑中,因此认为 CX3CR1 表达的唯一来源是小胶质细胞。

CX3CR1 是趋化因子 CX3CL1 的特异性、高亲和力受体^[10-11],视网膜作为中枢神经系统的延伸,研究发现 CX3CR1 受体在虹膜、睫状体、视网膜色素上皮、视网膜小胶质细胞以及 Müller 细胞上有表达^[12]。CX3CR1 通过与 CX3CL1 的结合介导细胞的迁移和黏附,对流动的单核细胞、T 细胞、NK 细胞的黏附作用强^[13-14]。研究发现在多种疾病中 CX3CL1-CX3CR1 与小胶质细胞关系密切,提供了视网膜神经元和小胶质细胞之间的细胞间信号传导方式,已成为多种疾病新的治疗介入点。

2 CX3CR1 与小胶质细胞

CX3CR1 作为趋化因子受体在机体的神经组织、淋巴组织及髓细胞系等系统均有表达^[15-16],而在中枢神经系统及视网膜中则由小胶质细胞特异性表达。小胶质细胞是在中枢神经系统(central nervous system, CNS)和视网膜中的一类胶质细胞,作为免疫监控及免疫效应细胞,同时在视网膜发育阶段对维持视网膜的生长及神经发生稳定具有关键作用^[17]。在正常情况下,小胶质细胞呈现静息状态,通过宿主监测、组织修复以维持自身平衡稳定。当出现代谢异常、损伤、炎症时小胶质细胞被激活,活化的小胶质细胞发生显著形态改变为“阿米巴样”^[18],进而发挥作用。

CX3CR1 在小胶质细胞表面高度表达, CX3CL1 则表达于健康视网膜神经元及细胞。有研究表明,小胶质细胞可通过 CX3CL1-CX3CR1 信号通路影响光感受器细胞形成,缺失 CX3CR1 信号通路可导致纤毛蛋白分布的改变和外节段无法延伸,最终致视锥细胞受损^[19]。

CX3CL1-CX3CR1 对小胶质细胞的作用表现出疾病及器官特异性,在不同的疾病模型或致病机制中,表现出不同作用甚至相反。一方面,在外伤、炎症等急性损伤性疾病中, CX3CL1-CX3CR1 诱导小胶质细胞激活,促使其迁移到受损部位,发挥吞噬细胞的毒性作用,引起分泌多种炎症因子包括 NO、TNF- α 、IL-1 β 等造成神经元损伤^[20];另一方面,在某些退行性疾病中 CX3CL1-CX3CR1 表现出可抑制小胶质细胞而发挥对神经元的保护作用^[21]。随着对趋化因子及其受体的发现及功能研究,发现 CX3CL1-CX3CR1 与小胶质细胞的活化之间存在着十分密切的关系,可作为抑制小胶质细胞活化的一个环节或靶点。在许多视网膜疾病模型中,维持适当水平的信号可能具有重要的致病性,如 CX3CR1 信号降低与疾病转归恶化和小胶质细胞活化增加有关。因此, CX3CL1-CX3CR1 与小胶质细胞的功能要在具体的疾病模型中进行具体分析。

3 CX3CR1 与小胶质细胞在视网膜退行性疾病中的作用

3.1 视网膜色素变性 RP 是人类严重的视力障碍最常见的原因之一,致病基因突变、细胞应激、炎症反应和视网膜重塑等与 RP 的发病机制有关,其结果是感光细胞的丢失凋亡,导致视力丧失和夜盲^[22]。在 RP 眼中小胶质细胞受凋亡光感受器的吸引,从视网膜内层移行至外层,吞噬变性的光感受器胞质成分,并且激活的小胶质细胞也释放一些毒性物质,损害周围正常神经元^[23]。

有研究发现视网膜小胶质细胞活化导致 RP 视网膜

严重受损^[24],其证实 CX3CR1 缺陷导致外核层(outer nuclear layer, ONL)中活化小胶质细胞的积累增多并且光感受器脆弱性增加。rd10 小鼠视网膜的小胶质细胞激活发生在神经退行性变之前,表现为 CX3CR1, Aif1, Irf8 等小胶质细胞特异性基因表达上调^[25]。在 CX3CR1 敲除 rd10 小鼠中观察到 ONL 变薄,表明 CX3CR1 缺乏导致额外的视杆细胞损失,也加剧了视锥细胞的形态变化和功能丧失。CX3CR1 敲除的 rd10 小鼠视网膜中小胶质细胞向感光细胞层的浸润显著增加,并加速感光细胞凋亡和萎缩;缺乏 CX3CR1 的小胶质细胞显示吞噬作用增强,增加炎症细胞因子和小胶质细胞激活标志物的表达;当外源性 CX3CL1 给药则可增加 rd10 视网膜中 CX3CL1-CX3CR1 的信号传导,有效减少小胶质细胞浸润、吞噬作用和激活,改善光感受器变性的结构和功能特征^[26]。CX3CL1-CX3CR1 可抑制 rd10 视网膜中的小胶质细胞活化,并且 CX3CR1 缺陷导致额外的小胶质细胞活化对光感受器存活发挥额外的神经毒性作用。有研究者采用孕酮类似物诺孕酮(Norgestrel)治疗可上调 CX3CL1-CX3CR1 信号 RNA 水平,进而调节视网膜小胶质细胞的活化和迁移来保护神经元^[27]。而采用 RP 的视网膜光损伤模型鼠,研究指出其光感受器细胞 CX3CL1 的表达明显上调,小胶质细胞的活化、CX3CL1 的上调程度与视网膜神经细胞的损伤程度呈正相关性^[28]。视网膜光损伤模型大鼠中视网膜 CX3CR1 和 CX3CL1 蛋白 IOD 值、蛋白相对表达量均明显高于对照组,表明在视网膜损伤过程中有一定作用^[29]。视网膜光损伤过程中 CX3CL1 与 CX3CR1 对小胶质细胞发挥诱导活化的作用,趋化后者生成 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,诱导过度炎症反应,造成神经损伤,进而加重光感受器细胞凋亡。

最近有研究表明,通过 CX3CL1-CX3CR1 信号通路小胶质细胞还可影响光感受器的形成, CX3CR1 信号通路的缺失可导致纤毛蛋白分布的改变和外节段延伸的失败并最终导致视锥细胞的受损^[30]。而 CX3CL1 是维持小胶质细胞稳态的调节器,在没有损伤的情况下防止小胶质细胞的过度活化,同时在炎症发作期间促进小胶质细胞和星形胶质细胞的活化^[31-32]。小胶质细胞的激活与光感受器的损伤有着直接联系,通过 CX3CL1-CX3CR1 信号通路调控小胶质细胞活性可能成为阻止神经元细胞损伤和提高存活的一种治疗方式。

3.2 糖尿病视网膜病变 作为世界范围内的严重致盲眼病,DR 的发病率日趋增长。DR 在临床上可分为两种阶段:(1)早期非增生性阶段(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR),其特征是血管渗透性增加,视网膜微血管系统变性,基底膜增厚以及视网膜毛细血管中的周细胞丧失;(2)晚期增生性阶段(PDR)则涉及病理性新生血管形成、玻璃体出血以及视网膜脱离^[33]。研究指出在 DR 出现微血管障碍前神经元细胞就已经出现病理改变^[34],表现为视网膜神经节细胞凋亡增加、神经胶质细胞反应性增高和小胶质细胞活化等^[35]。研究显示在早期 DR 的 NPDR 阶段视网膜活化的小胶质细胞可在尚未出现微血管病变及神经元坏死之前检测出来,进而表明小胶质细胞在 DR 早期已经能够产生相应作用^[32]。

在早期 DR 中 CX3CR1 调控小胶质细胞功能形态变化。研究使用 CX3CR1 基因敲除 Ins2 糖尿病小鼠发现视网膜中小胶质细胞网状结构的紊乱,表现出无规则排列,

呈现典型活化形态,而视网膜中还未出现微血管病变和神经元的坏死;小胶质细胞的活化时间明显缩短,显著加重网状结构破坏,同时 CX3CR1 基因敲除后小鼠视网膜不断堆积数量众多的巨噬细胞,为小胶质细胞活化迁移的重要标识^[36]。Ins2^{Akita} CX3CR1 敲除小鼠在 20 周龄时即表现视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell,RGC)层神经元细胞数量减少,小胶质细胞数量增加和星形胶质细胞反应降低^[37]。CX3CR1 缺失的情况下小胶质细胞反应失调导致了 DR 神经元的炎症介导性损伤。CX3CR1 缺失的 DR 小鼠中全身炎症导致纤维蛋白原外渗区域中增殖的小胶质细胞呈现强烈血管周围聚集,并诱导小胶质细胞和星形胶质细胞中炎症因子 IL-1 β 表达^[38-40]。

CX3CR1 缺失加速 DR 视网膜血管的病理改变,增加视网膜细胞的凋亡,同时激活局部小胶质细胞或巨噬细胞浸润^[40]。CX3CR1 在 DR 模型中高度表达发挥对神经元保护,其抑制小胶质细胞活化的效应也被证实。有研究指出增生性 DR 组患者玻璃体腔的 CX3CL1 表达水平较对照组显著上升,伴随血管内皮细胞出现自身显著加强的趋化性,表明在增生性 DR 中视网膜新生血管的形成有 CX3CL1-CX3CR1 参与^[41]。DR 中丧失 CX3CL1-CX3CR1 信号可引起小胶质细胞活化失调,进而破坏全身炎症过程中视网膜的血管完整性,因此调节 CX3CR1 信号传导可能是减轻糖尿病视网膜组织病理变化的相关替代方法。

3.3 年龄相关性黄斑变性 ARMD 是一种致盲性的眼底疾病并已成为发达国家老年人失明的主要原因^[42]。人类 CX3CR1 的编码基因在染色体上位于 3p21,具有 2 个 SNP 为 V249I 和 T280M^[5]。有研究对 ARMD 患者 CX3CR1 两个 SNP 的等位基因的关联程度进行检测分析发现其可能与 ARMD 的易感性相关^[43-44]。对 827 例 ARMD 患者进行基因分型发现 ARMD 的风险增加与 CX3CR1 两个等位基因的多态性显著相关^[45]。在携带 M280 等位基因的 ARMD 患者眼中,黄斑区 CX3CR1 水平比周围视网膜低,但在健康人眼中未检测到类似差异^[46],证实 CX3CR1 的多态性可能是 ARMD 发病的危险因素之一。

在 ARMD 患者眼底视网膜变性及 CNV 发生部位可发现大量小胶质细胞的聚集,积聚的小胶质细胞则表达 CX3CR1 阳性,并在玻璃膜疣中发现 CX3CR1 沉积物,故 CX3CR1 阳性小胶质细胞的积聚可能与 ARMD 玻璃膜疣形成、光感受器变性及新生血管形成有关^[47]。新生血管性 ARMD 患者视网膜中 CD8⁺T 细胞上 CX3CR1 的表达显著降低^[48]。采用 ARMD 的经典动物模型 CX3CR1 基因敲除小鼠模型进行研究,有研究观察发现活化后的小胶质细胞形态出现肿胀变性,导致在其病变部位呈现出玻璃膜疣样改变,光感受器外节盘膜出现脱落^[49]。通过将视网膜中表达 CX3CR1 的小胶质细胞募集至病变部位,并与外层视网膜细胞的相互作用对视网膜变性起到调节作用^[50]。在 CX3CR1 基因敲除鼠视网膜中检测到数量众多的活化小胶质细胞,小胶质细胞 CX3CR1 依赖性的堆积在视网膜内发挥作用与实验性 CNV 的恶化相关,疾病发展也因此进一步加重。随着 CX3CR1 基因敲除鼠年龄增长,其视网膜中可见局灶性的视网膜色素上皮(RPE)及光感受器的萎缩,与 ARMD 的改变类似^[51]。也有研究指出^[52]敲除 CX3CR1 基因的小鼠表现出视网膜退行性改变如萎缩的光感受器细胞,而湿性、进行性 ARMD 的典型改变尚未被发现。当 CX3CR1 基因敲除鼠暴露在光损伤的环境中,发

现视网膜更容易在慢性光损伤的刺激下呈现 ARMD 病变,TNF- α 等炎症因子的含量也因此上升^[53]。缺乏 CX3CR1 可能引发视网膜 RPE 及光感受器的萎缩,病变情况可在光损伤等外界因素的影响下呈现进一步加重的趋势。在 ARMD 动物模型中,CX3CR1 具有抑制小胶质细胞活化,保护神经元作用。故对 CX3CR1 与小胶质细胞展开大量深入研究,已成为 ARMD 治疗的重要靶点。

3.4 青光眼 青光眼是一类导致不可逆性失明的神经退行性疾病,患者视力逐渐丧失终致失明^[54],其病理特征在于视网膜神经节细胞及其轴突逐渐消亡,视网膜神经纤维层变薄和视盘凹陷^[55],具体病因和发病机制尚不清楚。尽管眼内压升高是其发病主要因素之一,但与免疫机制有关的因素在青光眼发病机制中也起着关键作用^[56]。小胶质细胞作为中枢神经系统及视网膜中的免疫细胞,在青光眼的人类和动物模型的研究中均显示出小胶质细胞是青光眼中神经炎症过程持久化的重要因素^[57],其长期过度活化导致神经元细胞变性,尤其是 RGC 的丧失^[58]。神经胶质细胞的活化在疾病早期引起青光眼损害的发展^[59],在青光眼动物模型中仅在眼压升高后 2h 小胶质细胞表达明显增加并早于 RGC 死亡^[60]。

在慢性青光眼和高眼压的动物模型中早期小胶质细胞即在视网膜、视神经、视路中激活并重新分布^[61-62]。在短暂性眼内压(IOP)升高的青光眼模型小鼠中,CX3CR1 缺失会增强小胶质细胞的神经毒性作用,进而引起更为广泛的 RGC 丢失,提示 CX3CR1 可在 IOP 升高下抑制小胶质细胞的激活^[63]。在慢性青光眼模型 DBA/2J 小鼠中,CX3CR1 基因敲除后发现视神经头早期的小胶质细胞增生与神经病理的晚期严重程度显著相关^[64]。研究表明 CX3CR1 缺失可增加 RGC 数量的早期下降并加剧 RGC 轴突功能障碍,同时 CX3CL1 信号丧失促进营养不良的 RGC 产生,加剧轴突运输功能障碍。缺乏 CX3CR1 可导致 DBA/2J 小鼠视网膜髓样细胞中一氧化氮合酶 2(NOS-2)的表达增加,引起 Ccr2⁺单核细胞/巨噬细胞浸润的增强并选择性地加剧轴突运输功能障碍^[65]。因此研究 CX3CR1 对青光眼 RGC 的作用机制可成为疾病新的治疗介入点。

4 结语

综上所述,CX3CR1 及其配体 CX3CL1 引导的信号通路对小胶质细胞进行调控以发挥对神经元及视网膜细胞组织的效应作用。CX3CL1-CX3CR1 的作用机制复杂多样,在不同疾病、不同作用途径中其效应作用不同甚至相反。不断深入研究 CX3CR1 功能和其对视网膜小胶质细胞的调控和功能重建,有助于干预小胶质细胞活化后的促炎、自身免疫、自噬等效应作用,保留免疫监视和保护视网膜的有益功能。对于 CX3CR1 及其配体 CX3CL1 的多角度不断探索研究为视网膜退行性病变提供重要的研究方向与思路,也为防治视网膜退行性疾病提供了新的治疗研究靶点。

参考文献

- 1 Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci* 2006; 9(7): 917-924
- 2 Lee M, Lee Y, Song J, et al. Tissue-specific role of CX3CR1 expressing immune cells and their relationships with human disease. *Immune Netw* 2018;18(1):e5
- 3 Eter N, Engel DR, Meyer L, et al. *In vivo* visualization of dendritic cells, macrophages, and microglial cells responding to laser-induced

- damage in the fundus of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3649-3658
- 4 Chan CC, Tuo J, Bojanowski CM, et al. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2005;20(3):857-863
- 5 陈海霞, 张璐. 年龄相关性黄斑变性 with 单核苷酸多态性相关性的研究进展. *国际免疫学杂志* 2016;39(6):604-607
- 6 Furuichi K, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX3CR1 regulates renal interstitial fibrosis after ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 2006;169(2):372-387
- 7 Imai T, Hieshima K, Haskell C, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997;91(4):521-530
- 8 Harrison JK, Jiang Y, Chen S, et al. Role for neuronally derived fractalkine in mediating interactions between neurons and CX3CR1-expressing microglia. *PNAS* 1998;95(18):10896-10901
- 9 Jung S, Aliberti J, Graemmel P, et al. Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion. *Mol Cell Biol* 2000;20(11):4106-4114
- 10 Mizutani M, Pino PA, Saederup N, et al. The fractalkine receptor but not CCR2 is present on microglia from embryonic development throughout adulthood. *J Immunol* 2012;188(1):29-36
- 11 Gomez Perdiguero E, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of "resident" myeloid cells: the case of the microglia. *Glia* 2013;61(1):112-120
- 12 Karlstetter M, Walczak Y, Weigelt K, et al. The novel activated microglia/macrophage WAP domain protein, AMWAP, Acts as a counter-regulator of proinflammatory response. *J Immunol* 2010; 185 (6): 3379-3390
- 13 Dong L, Nordlohne J, Ge S, et al. T cell CX3CR1 mediates excess atherosclerotic inflammation in renal impairment. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6):1753-1764
- 14 Chan CC, Ross RJ, Shen D, et al. Ccl2/Cx3cr1-deficient mice: an animal model for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2008;40(3-4):124-128
- 15 Liang KJ, Lee JE, Wang YD, et al. Regulation of dynamic behavior of retinal microglia by CX3CR1 signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(9):4444-4451
- 16 Sasmono RT, Oceandy D, Pollard JW, et al. A macrophage colony-stimulating factor receptor-green fluorescent protein transgene is expressed throughout the mononuclear phagocyte system of the mouse. *Blood* 2003;101(3):1155-1163
- 17 Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 2012;74(4):691-705
- 18 Biber K, Neumann H, Inoue K, et al. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia. *Trends Neurosci* 2007;30(11):596-602
- 20 Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci* 2006; 9 (7): 917-924
- 21 Cho SH, Sun B, Zhou Y, et al. CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2011;286(37):32713-32722
- 22 Illing ME, Rajan RS, Bence NF, et al. A rhodopsin mutant linked to autosomal dominant retinitis pigmentosa is prone to aggregate and interacts with the ubiquitin proteasome system. *J Biol Chem* 2002;277(37):34150-34160
- 23 Gupta N, Brown KE, Milam AH. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003;76(4):463-471
- 24 Peng B, Xiao J, Wang K, et al. Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa. *J Neurosci* 2014;34(24):8139-8150
- 25 Blank T, Goldmann T, Koch M, et al. Early microglia activation precedes photoreceptor degeneration in a mouse model of CNGB1-linked retinitis pigmentosa. *Front Immunol* 2017;8:1930
- 26 Zabel MK, Zhao L, Zhang Y, et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia* 2016;64(9):1479-1491
- 27 Roche SL, Wyse-Jackson AC, Gómez-Vicente V, et al. Progesterone attenuates microglial-driven retinal degeneration and stimulates protective fractalkine-CX3CR1 signaling. *PLoS One* 2016;11(11):e0165197
- 28 Zhang M, Xu GZ, Liu W, et al. Role of fractalkine/CX3CR1 interaction in light-induced photoreceptor degeneration through regulating retinal microglial activation and migration. *PLoS One* 2012;7(4):e35446
- 29 张帆, 付敏, 郑平, 等. CX3CL1 及其受体在视网膜光损伤大鼠中的表达及意义. *临床眼科杂志* 2019;27(3):276-279
- 30 Jobling AI, Waugh M, Vessey KA, et al. The role of the microglial Cx3cr1 pathway in the postnatal maturation of retinal photoreceptors. *J Neurosci* 2018;38(20):4708-4723
- 31 Zhang Y, Zhao L, Wang X, et al. Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1-CX3CR1 regulation. *Sci Adv* 2018;4(3):eaap8492
- 32 Gaucher D, Chiappore JA, Pâques M, et al. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2007;47(5):612-623
- 33 Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139:7-14
- 34 Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy. *Optom Vis Sci* 2012;89(5):E692-E703
- 35 Whitmire W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, et al. Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: what we have learned so far. *Mol Vis* 2011;17:300-308
- 36 Kezic JM, Chen XT, Rakoczy EP, et al. The effects of age and Cx3cr1 deficiency on retinal microglia in the Ins2 (Akita) diabetic mouse. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):854-863
- 37 Cardona Sandra M, Mendiola Andrew S, Yang Ya-Chin, et al. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuronal Damage in the Diabetic Retina. *ASN Neuro* 2015; 7 (5): 601-605
- 38 Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine signaling attenuates perivascular clustering of microglia and fibrinogen leakage during systemic inflammation in mouse models of diabetic retinopathy. *Front Cell Neurosci* 2016;10:303
- 39 Kaur T, Ohlemiller KK, Warchol ME. Genetic disruption of fractalkine signaling leads to enhanced loss of cochlear afferents following ototoxic or acoustic injury. *J Comp Neurol* 2018;526(5):824-835
- 40 Beli E, Dominguez JM, Hu P, et al. CX3CR1 deficiency accelerates the development of retinopathy in a rodent model of type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(11):1255-1265
- 41 You JJ, Yang CH, Huang JS, et al. Fractalkine, a CX3C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5290-5298
- 42 Song P, Du Y, Chan KY, et al. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China. *J Glob Health* 2017;7(2):020703
- 43 Yang X, Hu J, Zhang J, et al. Polymorphisms in CFH, HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese. *Br J Ophthalmol* 2010;94(9):1211-1214
- 44 Ma B, Dang G, Yang S, et al. CX3CR1 polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(8):

- 9592–9596
- 45 Huang Q, Xiang Y. Polymorphisms in selected genes and their association with age - related macular degeneration in a Chinese population. *Med Sci Monit* 2018;24:1693–1700
- 46 Tuo J, Smith BC, Bojanowski CM, et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J* 2004;18(11):1297–1299
- 47 Combadière C, Feumi C, Raoul W, et al. CX3CR1 - dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age - related macular degeneration. *J Clin Invest* 2007;117(10):2920–2928
- 48 Falk MK, Singh A, Faber C, et al. CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 chemokine/chemokine receptor complex in patients with ARMD. *PLoS One* 2014;9(12):e112473
- 49 Raoul W, Feumi C, Keller N, et al. Lipid - bloated subretinal microglial cells are at the origin of drusen appearance in CX3CR1 - deficient mice. *Ophthalmic Res* 2008;40(3–4):115–119
- 50 Luhmann UFO, Lange CA, Robbie S, et al. Differential modulation of retinal degeneration by Ccl2 and Cx3cr1 chemokine signalling. *PLoS One* 2012;7(4):e35551
- 51 Tuo JS, Wang YJ, Cheng R, et al. Wnt signaling in age - related macular degeneration; human macular tissue and mouse model. *J Transl Med* 2015;13(1):330
- 52 Vessey KA, Greferath U, Jobling AI, et al. Ccl2/Cx3cr1 knockout mice have inner retinal dysfunction but are not an accelerated model of ARMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7833–7846
- 53 Chen M, Hombrebueno JR, Luo C, et al. Age- and light-dependent development of localised retinal atrophy in CCL2(-/-)CX3CR1(GFP/GFP) mice. *PLoS One* 2013;8(4):e61381
- 54 Rizzo MI, Greco A, De Virgilio A, et al. Glaucoma; recent advances in the involvement of autoimmunity. *Immunol Res* 2017;65(1):207–217
- 55 Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *Lancet* 2017;390(10108):2183–2193
- 56 Soto I, Howell GR. The Complex Role of Neuroinflammation in Glaucoma. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2014;4(8):a017269
- 57 Zeng HL, Shi JM. The role of microglia in the progression of glaucomatous neurodegeneration - a review. *Int J Ophthalmol* 2018;11(1):143–149
- 58 Fischer AJ, Zelinka C, Milani-Nejad N. Reactive retinal microglia, neuronal survival, and the formation of retinal folds and detachments. *Glia* 2015;63(2):313–327
- 59 Tezel G, Fourth ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute Conference Working Group. The role of Glia, mitochondria, and the immune system in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1001–1012
- 60 Yuan L, Neufeld AH. Tumor necrosis factor - alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia* 2000;32(1):42–50
- 61 Ebnetter A, Casson RJ, Wood JPM, et al. Microglial activation in the visual pathway in experimental Glaucoma; spatiotemporal characterization and correlation with axonal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6448–6460
- 62 Bosco A, Steele MR, Vetter ML. Early microglia activation in a mouse model of chronic Glaucoma. *J Comp Neurol* 2011;519(4):599–620
- 63 Wang K, Peng B, Lin B. Fractalkine receptor regulates microglial neurotoxicity in an experimental mouse Glaucoma model. *Glia* 2014;62(12):1943–1954
- 64 Bosco A, Steele MR, Vetter ML. Early microglia activation in a mouse model of chronic Glaucoma. *J Comp Neurol* 2011;519(4):599–620
- 65 Breen KT, Anderson SR, Steele MR, et al. Loss of fractalkine signaling exacerbates axon transport dysfunction in a chronic model of Glaucoma. *Front Neurosci* 2016;10:526