

脑源性神经营养因子对视网膜神经血管单元的保护作用

王苏豫, 姚雨佳, 李佳骏, 李柯然

引用: 王苏豫, 姚雨佳, 李佳骏, 等. 脑源性神经营养因子对视网膜神经血管单元的保护作用. 国际眼科杂志, 2024, 24(2):216-220.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82171080)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学眼科医院

作者简介: 王苏豫, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 李柯然, 毕业于南京医科大学, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障。

kathykeran860327@126.com

收稿日期: 2023-07-06 修回日期: 2023-12-22

摘要

神经血管耦合以神经血管单元(NVU)为基础, 发挥神经细胞与微血管之间信号传导、代谢调节等功能并共同组成屏障结构维持微环境稳态。神经血管单元在视网膜中广泛分布, 与视网膜正常生理功能的维持关系密切, 而各种原因引起的视网膜神经血管稳态失衡会导致多种视网膜疾病, 如糖尿病视网膜病变(DR)、青光眼、视网膜色素变性(RP)及年龄相关性黄斑变性(ARMD)等。脑源性神经营养因子(BDNF)在视网膜也有广泛分布, 通过与其受体TrkB结合发挥促神经生长和损伤修复等功能。近年来, 研究发现BDNF在视网膜神经血管单元稳态失衡早期, 即神经退化阶段可发挥损伤保护作用, 同时减少神经来源的促血管生成物质, 延缓疾病进程并为早期干预和治疗提供了新策略新思路。

关键词: 神经血管单元; 神经血管耦合; 脑源性神经营养因子; 视网膜神经退化性变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.07

Protective effect of brain - derived neurotrophic factor on retinal neurovascular unit

Wang Suyu, Yao Yujia, Li Jiajun, Li Keran

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82171080)

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li Keran. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. kathykeran860327@126.com

Received: 2023-07-06 Accepted: 2023-12-22

Abstract

• Based on the neurovascular unit (NVU), neurovascular coupling functions as a barrier to maintain the

homeostasis of the microenvironment by regulating the signaling and metabolic activity of nerve cells and capillaries. Widely dispersed across the retina, the NVU is essential to preserving its normal physiological function. A disturbance in retinal neurovascular homeostasis produced by a range of factors can result in a variety of retinal disorders, such as diabetic retinopathy (DR), glaucoma, retinitis pigmentosa (RP) and age - related macular degeneration (ARMD). The retina also has a widespread distribution of brain - derived neurotrophic factor (BDNF), which functions to promote neuron growth and repair damage by binding to its receptor TrkB. In recent years, BDNF was found to play a protective role against damage in the early stage of retinal neurovascular homeostasis imbalance, often known as the neurodegenerative stage. It also helps to reduce the production of pro - angiogenic substances of neurological origin and offers a fresh approach for the early detection and treatment of associated eye disorders.

• KEYWORDS: neurovascular unit; neurovascular coupling; brain - derived neurotrophic factor; retinal neurodegeneration

Citation: Wang SY, Yao YJ, Li JJ, et al. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on retinal neurovascular unit. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(2):216-220.

0 引言

神经血管耦合以神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的正常结构功能为基础, 它强调了神经与血管间的密切联系及相互作用。NVU目前在神经系统的研究较广泛, 其结构或功能障碍已被证实与神经退化性疾病密切相关, 如阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)等。在视网膜中, 神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)、水平细胞、双极细胞等神经细胞与血管内皮细胞、周细胞通过分布其间的神经胶质细胞产生联系^[1], 形成NVU结构。在视网膜内层NVU联系尤为密切, 其通过神经血管间信号传导和物质交流前馈性调节局部血流量以适应神经细胞活动, 确保其有足够的氧气和营养供应^[2], 这是NVU主要功能之一。此外, NVU对血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)功能的维持具有重要作用^[3]。目前研究表明, 视网膜NVU结构功能异常所致的神经血管稳态失衡与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、青光眼等多种眼部疾病的发生发展有关。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的一员, 已被证实作为中枢和周围神经系统的营养因子发挥主要生物学效应^[4]。新近研究表明, BDNF通过与其受体TrkB结合, 影响神经血管单元功能障碍相关

眼病进展。本文将针对视网膜神经血管单元功能障碍这一思路,对 BDNF 在相关眼病发生发展过程中的作用,以及 BDNF 的潜在治疗策略进行综述。

1 BDNF

1.1 BDNF 的表达与分布 BDNF 由 477 个氨基酸组成,蛋白分子量 14 kDa,人 BDNF 基因定位于 11 号染色体,其表达在转录、翻译和翻译后水平上受到精确的调控^[5]。BDNF 主要分布于神经系统,神经元胞体和树突中局部合成的 BDNF 通过逆向运输方式与轴突终末的受体结合^[6]。

视网膜中 BDNF 主要由 Müller 细胞和 RGCs 产生^[7],并通过旁分泌和自分泌作用运输到目标位置。免疫组化定位发现 BDNF 及其主要受体 TrkB 在视网膜神经节细胞层、内核层、外丛状层、视盘和小梁组织均有分布^[4],其也可以通过轴突运输在大脑和视网膜之间分布^[8]。由此可见,BDNF 在眼内广泛表达与分布为相关眼部疾病研究提供良好基础。

1.2 BDNF 的生物学功能 BDNF 在调节神经生长、分化及不良环境下的神经保护方面发挥重要作用^[9]。BDNF 分为前体 BDNF (pro-BDNF) 和成熟 BDNF (mBDNF),分别通过与 p75 和 TrkB 受体结合,产生不同生物学效应。p75 是肿瘤坏死因子受体家族成员,pro-BDNF 与 p75 受体结合,通过 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、RAS 同源基因家族成员 A (RhoA)/Rho 激酶 (ROCK)、核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路调节神经元存活、凋亡以及炎症相关活动^[10]。mBDNF 与 TrkB 受体结合,通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/胞外信号调节激酶 (ERK)、PLC- γ 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 等通路,在神经元存活、形态发生和损伤保护中发挥重要作用^[11]。BDNF-TrkB 复合物介导的 GABA 合成和表达的上调可能被认为是其诱导神经发生的机制之一^[12]。除了神经保护作用,BDNF 在非神经元组织中发挥类 VEGF 的促内皮细胞生长作用,诱导血管生成^[13]。综上,基于 BDNF 对神经细胞促存活、轴突引导和调节突触传递的作用,以及对非神经细胞的类 VEGF 作用,可以认为 BDNF 通过神经血管耦联对视网膜神经血管稳态的维持产生影响。

2 BDNF 与基于神经血管单元功能障碍诱发的相关眼病

2.1 BDNF 与 DR DR 是糖尿病最常见的并发症之一,以视网膜微血管损伤为主要特点^[14],现有观点认为视网膜神经退行性病变往往先于微血管损伤发生^[15]。研究表明,DR 患者早期闪光视网膜电图及闪烁光诱导的视网膜动脉舒张反应均出现异常,即神经元与血管功能均受到损伤,且随着 DR 进展损伤程度加重,表明 DR 进程与神经血管耦合受损具有相关性^[16]。在 DR 早期,视网膜神经营养因子缺乏、细胞间连接方式改变、细胞信号传导异常及神经胶质细胞激活等病理改变^[17] 引发视网膜神经血管损伤,而血管损伤、血流量调节功能下降又进一步影响神经细胞生长代谢,反复加剧恶化形成神经-血管的闭环损伤,且多种神经营养因子、细胞生长因子等参与其过程。

临床研究通过酶联免疫吸附测定法检测 BDNF 含量发现,增殖型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者的血清和房水中 BDNF 水平低于非增殖型糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者^[18],伴有糖尿病性黄斑水肿的 NPDR 患者房水和血清 BDNF 水平低于非黄斑水肿的 NPDR 患者^[19]。由此可见,BDNF 或能作为早期诊断 DR

的标志物。Almeida 等^[20]就 BDNF 影响 DR 进程的机制进行了探索,证实 BDNF 通过 PI3K 和 Ras/ MAPK 通路抑制氧化应激诱导的小胶质细胞激活以及炎症因子、生长因子分泌,进而抑制血管新生和屏障功能破坏。大量研究证实 NLRP3 炎性小体在视网膜神经血管单元损伤相关疾病的病程进展中发挥重要作用^[21]。Hu 等^[22]发现 DR 模型中,外源性添加 β -羟基丁酸酯 (BHB) 能够提升中枢神经系统 BDNF 表达水平,降低 NLRP3 炎性小体 (NOD-like receptor protein 3) 活性。此外,Carretta 等^[23]研究表明,除提高 BDNF 水平外,BHB 还能增强 DR 患者视网膜中 BDNF 活性,诱导 PI3K 水平升高,参与调节神经可塑性、应激抵抗和细胞生存,从而保护 DR 患者视网膜免受炎症损伤^[24]。

玻璃体腔注射 BDNF 被认为是预防 DR 患者神经视网膜损伤的治疗手段之一^[25]。大量研究数据显示 BDNF 对视网膜的神经保护是浓度依赖的,超过最佳浓度的 BDNF 添加对神经保护作用不明显,这与 TrkB 受体数量有限有关,而过量的 BDNF 以及反复玻璃体腔注射增加了谷氨酸兴奋性毒性以及眼内炎的发生风险^[26]。Schmidt 等^[27]发现多孔二氧化硅纳米颗粒 (nanoporous silica nanoparticles) 作为载体构建的药物缓释系统可以为螺旋神经节神经元持续输送 BDNF,提高神经元存活率,其在眼部的应用有望成为玻璃体腔注药的替代治疗方式。以上研究表明 BDNF 能够在 DR 病程早期发挥神经保护作用,减缓病理条件下的胶质细胞激活以及促血管新生物质释放,这有望打破神经-血管的闭环损伤、延缓病程进展。

2.2 BDNF 与青光眼 青光眼作为全球第二大失明原因,其特征是视神经的进行性、永久性损伤,这与 RGCs 丢失和视神经乳头 (optic nerve head, ONH) 功能退化有关^[28]。导致青光眼 RGCs 死亡的因素包括神经营养因子剥夺、谷氨酸兴奋性毒性、胶质细胞激活、炎症、缺血和氧化应激等^[29]。大量研究证实,青光眼患者视网膜神经退行性损伤与 ONH 中的 NVU 功能失调具有相关性^[30]。ONH 处分布的星形胶质细胞随眼压的变化或缺血、氧化应激等因素而激活,促进 RGCs 及其轴突的降解^[31]。

目前对青光眼的诊断主要依赖于视盘和视野异常情况,但这些变化往往发生在损伤晚期阶段,甚至已造成不可逆的视力损伤。Shpak 等^[32]通过临床研究发现,早期开角型青光眼患者血清、房水以及泪液中 BDNF 水平明显下降,后期相对升高,可见 BDNF 水平或可作为开角型青光眼早期诊断生物标志物。青光眼后期,BDNF 由 RGCs 或邻近的视网膜细胞迅速合成,沿轴突顺向传递和分泌,促进突触后神经元存活^[33],这或解释了损伤后视网膜 BDNF-TrkB 表达暂时性上调的原因。

Miranda 等^[5]研究证实小鼠视网膜中,BDNF 通过增加神经元中受体位点的数量,参与 RGCs 轴突分枝重构,进而影响视觉信号传递。BDNF 作为神经保护剂可以阻断各种细胞毒性刺激引起的下游级联反应,减缓视神经退行性变,且与其他神经营养因子相比,BDNF 对青光眼 RGCs 有更好的保护作用^[29]。Ribeiro 等^[34]发现 BDNF 的表达受到嘌呤能受体信号通路的影响,拮抗嘌呤能受体 P2X7R 能诱导激活 TrkB,通过调节 BDNF 信号通路中相关影响因子活性而发挥内源性神经保护作用,或成为神经退行性疾病的一种潜在的治疗选择。田洪益等^[35]发现通过玻璃体腔骨髓间充质干细胞移植诱导神经营养因子、血

管活性和免疫调节因子的产生,能够促进青光眼动物模型中 RGCs 存活。此外,Domenici 等^[36]发现重组人 BDNF 滴眼液的使用可提高慢性高血压患者的图形视网膜电图(pattern electroretinogram, P-ERG)和视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)振幅大小。需要注意的是,高剂量 BDNF 可导致 TrkB 表达快速下调,降低 BDNF 的作用效果,因此与 TrkB 激动剂的联合使用可使 RGCs 对 BDNF 的反应性增强,发挥更好的治疗效果^[37]。由以上研究可推测,BDNF 作为青光眼重要治疗策略,对神经损伤保护、减缓氧化应激、胶质细胞激活和改善 NVU 功能具有积极作用。

2.3 BDNF 与视网膜色素变性 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一类以光感受器细胞、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞功能丧失为特点的视网膜退行性疾病,主要临床表现为进行性夜盲和视野缩小,其发病与细胞代谢异常、信号传导功能障碍所致的光感受器细胞及 RPE 变性有关^[38]。RP 早期特征是光感受器细胞丢失,但随着病程进展,神经元和胶质细胞受到影响,引起整体视网膜重构,其中 Müller 细胞作为视网膜主要的大胶质细胞,与星形胶质细胞共同参与 RP 进程^[39]。大量研究显示,RP 患者视网膜色素上皮细胞之间紧密连接破坏以及异常代谢产物积累,影响神经血管单元的结构完整性,导致 BRB 功能下降、屏障渗漏增多^[40]。

Amendola 等^[41]发现不同年龄阶段的 RP 模型鼠视网膜中 BDNF 水平均出现下降,提示 BDNF 及其受体的表达失调可能参与 RP 发生发展。目前 RP 的主要治疗方法是应用神经保护物质,如神经营养因子、生长因子、细胞因子等。Azadi 等^[42]研究表明 BDNF 表达的增加有助于减少光感受器和视网膜色素上皮细胞的凋亡;在 RP 动物模型中,外源性联合添加 BDNF 和睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)可以通过 ERK、磷酸激酶 B(PKB)和反应结合蛋白(CREB)的活化发挥神经保护作用。

Zhang 等^[43]通过构建小鼠 RP 模型证实,小分子甲基 3,4-二甲苯甲酸酯(the small molecule methyl 3,4-dihydroxybenzoate)通过与 BDNF-TrkB 通路相互作用,增加 BDNF 与 TrkB 活化水平,抑制视网膜细胞凋亡,发挥促光感受器细胞存活作用,该治疗也阻断了小胶质细胞活化和 Müller 细胞胶质增生。Pagani 等^[44]发现,通过电针(EA)刺激提升外周神经系统和中枢神经系统中源性 BDNF-TrkB 水平,能够增加 RP 模型的神经视网膜厚度及血管新生数量,从而减缓 RP 进程。以上研究表明 BDNF 在 RP 治疗中主要发挥神经保护作用,而 RP 病程中 PRE 损伤引发视网膜屏障功能异常能够加重疾病进展,因此 BDNF 如何通过 RPE 影响视网膜屏障功能有待进一步探索。目前临床上提出的治疗方案效果均有限,且旨在缓解眼部并发症和退行过程,以 BDNF、CNTF 等为代表的神经营养因子治疗是目前研究的热点,但因其半衰期短的特点,在临床实验中缺少证据,因此对其渐进释放方法的探索值得进一步深入研究。

2.4 BDNF 与 ARMD ARMD 是一种进行性黄斑退行性疾病,是老年人视力障碍最常见原因之一,根据临床表现和病理改变的不同,ARMD 分为干性和湿性两类。研究证明两种 ARMD 的发病与慢性光损伤、炎症、氧化应激等导致的 RPE 和光感受器细胞丢失有关^[45]。在多种因素影响

下,RPE 功能障碍、细胞外基质异常聚集形成玻璃膜疣,并导致 Bruch 膜通透性下降,进一步加重 RPE 功能异常,引起周围毛细血管萎缩,发展为干性 ARMD。此外 Bruch 膜屏障功能异常还能引起脉络膜血管进入视网膜色素上皮层或神经上皮层,形成脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),最终演变为湿性 ARMD^[46]。

Schultz 等^[47]发现,ARMD 患者视网膜中血清白蛋白含量上升,视网膜 BRB 渗漏增加,提示 BRB 结构破坏导致的 NVU 功能异常可能参与 ARMD 发生发展过程^[48]。Telegina 等^[49]基于大鼠 ARMD 模型发现,相较于对照组,ARMD 模型大鼠视网膜 BDNF 表达水平下降且 pro-BDNF 表达优于 mBDNF,进而导致视网膜细胞丢失增加。此外,Merve 等^[50]发现 ARMD 患者房水 BDNF 浓度较对照组降低,其中干性 ARMD 患者 BDNF 水平降低与视网膜外核层、色素上皮层厚度下降显著相关,提示低水平 BDNF 可能不足以保护视网膜神经进而导致视网膜神经层厚度下降。

Arranz-Romera 等^[51]设计了一种 BDNF/胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)持续递送系统,为 ARMD 提供持续高浓度的 BDNF 治疗环境,以改善 ARMD 中 RPE 细胞迁移和萎缩。Mattem 等^[52]基于质粒的睡美人(sleeping beauty, SB)转座子系统通过电穿孔将 BDNF 基因转移到视网膜色素上皮细胞中,过表达的 BDNF 能够有效减少病理条件下的细胞损伤并促进轴突生长,以达到治疗干性 ARMD 的作用。Di Marco 等^[53]发现脐带血清(cord blood serum, CBS)提取物富含神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、BDNF 和趋化因子等,CBS 滴眼液的应用能改善病理条件下大鼠视网膜电图振幅,有望用于缓解干性 ARMD 等视网膜神经退行性病变。综上,BDNF 对 RPE 及视感受器细胞的营养以及损伤保护作用对治疗干性 ARMD 具有重要意义,但少有研究就 BDNF 改善 RPE 功能后对视网膜屏障的影响,探究其对湿性 ARMD 的作用,这或成为 BDNF 治疗 ARMD 的另一研究思路。

2.5 BDNF 与其他眼病 除上述眼病,BDNF 对其他视网膜神经血管单元异常相关疾病作用尚缺乏深入研究。视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)作为常见视网膜疾病之一,常继发出血和黄斑水肿,与视网膜屏障功能损伤有关。Li 等^[54]发现 RVO 患者房水中 BDNF 水平较对照组明显升高,提示 RVO 病程进展或受 BDNF 影响,但进一步研究有待补充。此外,中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSCR)的发生发展与视网膜外屏障功能异常密切相关,目前光动力疗法在慢性 CSCR 治疗中应用广泛,但容易引发视网膜神经损伤,神经营养因子添加或能作为 CSCR 的辅助疗法^[55]。

3 小结与展望

以神经血管单元为基础的神经血管耦合是目前退行性疾病研究的热点,神经血管稳态失衡往往在疾病早期发生,并作为影响病程进展的因素存在。然而,NVU 结构或功能异常在相关眼病病理过程中作用机制仍不够明确,需要更多实验进行探索和证明。BDNF 参与神经血管稳态失衡相关眼病的发生发展,并通过其神经保护作用减轻或逆转 NVU 功能障碍造成的视网膜损伤,未来或成为治疗相关眼病的新靶点,开拓了更广阔的治疗前景。但 BDNF 存在半衰期短、特异性和靶向性低、给药方式风险高等缺

点,且由于其对神经系统和血管系统不同的作用效果,疾病进展阶段的判断及合适的治疗时机选择等问题,成为BDNF治疗策略研究的难点。因此应积极寻求更安全及更有针对性的治疗方式,进一步挖掘BDNF在眼科退行性疾病中的潜在应用价值。

参考文献

[1] vander Wijk AE, Vogels IMC, van Veen HA, et al. Spatial and temporal recruitment of the neurovascular unit during development of the mouse blood-retinal barrier. *Tissue Cell*, 2018,52:42-50.

[2] Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci*, 2018,21(10):1318-1331.

[3] Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia*, 2020,68(4):768-796.

[4] 惠延年.神经血管单元与糖尿病视网膜病变.国际眼科杂志,2023,23(3):353-355.

[5] Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain - derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*, 2019,13:363.

[6] Dekeyster E, Geeraerts E, Buyens T, et al. Tackling glaucoma from within the brain: an unfortunate interplay of BDNF and TrkB. *PLoS One*, 2015,10(11):e0142067.

[7] Eastlake K, Luis J, Limb GA. Potential of Müller Glia for retina neuroprotection. *Curr Eye Res*, 2020,45(3):339-348.

[8] Guo WT, Stoklund Dittlau K, Van Den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol*, 2020,99:133-150.

[9] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol*, 2018,38(3):579-593.

[10] Volosin M, Song WY, Almeida RD, et al. Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins. *J Neurosci*, 2006,26(29):7756-7766.

[11] Pandya CD, Kutiyawalla A, Pillai A. BDNF-TrkB signaling and neuroprotection in schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 2013,6(1):22-28.

[12] Jain S, Banerjee BD, Ahmed RS, et al. Possible role of oxidative stress and brain derived neurotrophic factor in triazophos induced cognitive impairment in rats. *Neurochem Res*, 2013, 38 (10): 2136-2147.

[13] Garrido MP, Torres I, Vega M, et al. Angiogenesis in gynecological cancers: role of neurotrophins. *Front Oncol*, 2019,9:913.

[14] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal vascular endothelial cell dysfunction and neuroretinal degeneration in diabetic patients. *J Clin Med*, 2021,10(3):458.

[15] Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*, 2017, 2(14):e93751.

[16] Garhöfer G, Chua J, Tan BY, et al. Retinal neurovascular coupling in diabetes. *J Clin Med*, 2020,9(9):2829.

[17] Villarreal M, Ciudin A, Hernández C, et al. Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*, 2010,1(2):57-64.

[18] Taşlıpınar Uzel AG, Uçurlu N, Toklu Y, et al. Relationship between stages of diabetic retinopathy and levels of brain - derived neurotrophic factor in aqueous humor and serum. *Retina*, 2020,40(1):121-125.

[19] Jun YH, Kim ST. Brain - derived neurotrophic factor in non - proliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema. *Eur J*

Ophthalmol, 2021,31(4):1915-1919.

[20] Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, et al. Neuroprotection by BDNF against glutamate - induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI₃ - kinase pathways. *Cell Death Differ*, 2005, 12 (10): 1329-1343.

[21] 周琦, 吕红彬, 王亚平, 等. NLRP3 炎症小体在糖尿病视网膜病变神经血管单元损伤中的机制研究. 国际眼科杂志, 2023,23(8):1317-1322.

[22] Hu EL, Du H, Shang S, et al. Beta - hydroxybutyrate enhances BDNF expression by increasing H3K4me3 and decreasing H2AK119ub in hippocampal neurons. *Front Neurosci*, 2020,14:591177.

[23] Carretta MD, Barría Y, Borquez K, et al. β -hydroxybutyrate and hydroxycarboxylic acid receptor 2 agonists activate the AKT, ERK and AMPK pathways, which are involved in bovine neutrophil chemotaxis. *Sci Rep*, 2020,10(1):12491.

[24] Hu EL, Du H, Zhu XL, et al. Beta - hydroxybutyrate promotes the expression of BDNF in hippocampal neurons under adequate glucose supply. *Neuroscience*, 2018,386:315-325.

[25] Chen SY, Li MH, Sun JG, et al. Human umbilical cord blood - derived CD133⁺CD34⁺ cells protect retinal endothelial cells and ganglion cells in X - irradiated rats through angioprotective and neurotrophic factors. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:801302.

[26] Afarid M, Namvar E, Sanie - Jahromi F. Diabetic retinopathy and BDNF: a review on its molecular basis and clinical applications. *J Ophthalmol*, 2020,2020:1602739.

[27] Schmidt N, Schulze J, Warwas DP, et al. Long - term delivery of brain - derived neurotrophic factor (BDNF) from nanoporous silica nanoparticles improves the survival of spiral ganglion neurons *in vitro*. *PLoS One*, 2018,13(3):e0194778.

[28] Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, et al. Oral memantine for the treatment of glaucoma: design and results of 2 randomized, placebo - controlled, phase 3 studies. *Ophthalmology*, 2018,125(12):1874-1885.

[29] Almasieh M, Levin LA. Neuroprotection in glaucoma: animal models and clinical trials. *Annu Rev Vis Sci*, 2017,3:91-120.

[30] Prokosch V, Brockhaus K, Anders F, et al. Elevated intraocular pressure induces neuron - specific β - III - tubulin expression in non - neuronal vascular cells. *Acta Ophthalmol*, 2020,98(5):e617-e630.

[31] Wareham LK, Calkins DJ. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:452.

[32] Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, et al. Brain - derived neurotrophic factor in patients with primary open - angle glaucoma and age - related cataract. *Curr Eye Res*, 2018,43(2):224-231.

[33] Dengler - Crish CM, Smith MA, Inman DM, et al. Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci*, 2014,8:290.

[34] Ribeiro DE, Müller HK, Elfving B, et al. Antidepressant - like effect induced by P2X7 receptor blockade in FSL rats is associated with BDNF signalling activation. *J Psychopharmacol*, 2019, 33 (11): 1436-1446.

[35] 田洪益, 谢碧华, 罗清礼. 骨髓间充质干细胞玻璃体腔移植对大鼠青光眼模型视神经的保护作用. 国际眼科杂志, 2020,20(11):1866-1870.

[36] Domenici L, Origlia N, Falsini B, et al. Rescue of retinal function by BDNF in a mouse model of glaucoma. *PLoS One*, 2014,9(12):e115579.

[37] Hu Y, Cho S, Goldberg JL. Neurotrophic effect of a novel TrkB

agonist on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(3):1747-1754.

[38] Carullo G, Federico S, Relitti N, et al. Retinitis pigmentosa and retinal degenerations: deciphering pathways and targets for drug discovery and development. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(15):2173-2191.

[39] Fernández-Sánchez L, Albertos-Arranz H, Ortuño-Lizarán I, et al. Neuroprotective effects of tauroursodeoxycholic acid involves vascular and glial changes in retinitis pigmentosa model. *Front Neuroanat*, 2022, 16:858073.

[40] Kim J, Park JY, Kong JS, et al. Development of 3D printed bruch's membrane-mimetic substance for the maturation of retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1095.

[41] Amendola T, Fiore M, Aloe L. Postnatal changes in nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor levels in the retina, visual cortex, and geniculate nucleus in rats with retinitis pigmentosa. *Neurosci Lett*, 2003, 345(1):37-40.

[42] Azadi S, Johnson LE, Paquet-Durand F, et al. CNTF + BDNF treatment and neuroprotective pathways in the rd1 mouse retina. *Brain Res*, 2007, 1129(1):116-129.

[43] Zhang J, Xu D, Ouyang H, et al. Neuroprotective effects of methyl 3, 4 dihydroxybenzoate in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res*, 2017, 162:86-96.

[44] Pagani L, Manni L, Aloe L. Effects of electroacupuncture on retinal nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat model of retinitis pigmentosa. *Brain Res*, 2006, 1092(1):198-206.

[45] Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration; a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*, 2020, 127(2):186-195.

[46] Handa JT, Bowes Rickman C, Dick AD, et al. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-

related macular degeneration. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3347.

[47] Schultz H, Song Y, Baumann BH, et al. Increased serum proteins in non-exudative AMD retinas. *Exp Eye Res*, 2019, 186:107686.

[48] Hudson N, Cahill M, Campbell M. Inner blood-retina barrier involvement in dry age-related macular degeneration (AMD) pathology. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9):1656-1657.

[49] Telegina DV, Kolosova NG, Kozhevnikova OS. Immunohistochemical localization of NGF, BDNF, and their receptors in a normal and AMD-like rat retina. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(Suppl 2):48.

[50] Inanc Tekin M, Sekeroglu MA, Demirtas C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with age-related macular degeneration and its correlation with retinal layer thicknesses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7):2833-2840.

[51] Arranz-Romera A, Hernandez M, Checa-Casalengua P, et al. A safe GDNF and GDNF/BDNF controlled delivery system improves migration in human retinal pigment epithelial cells and survival in retinal ganglion cells; potential usefulness in degenerative retinal pathologies. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(1):50.

[52] Mattern L, Otten K, Miskey C, et al. Molecular and functional characterization of BDNF-overexpressing human retinal pigment epithelial cells established by Sleeping beauty transposon-mediated gene transfer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):12982.

[53] Di Marco S, Riccitelli S, Di Paolo M, et al. Cord blood serum (CBS)-based eye drops modulate light-induced neurodegeneration in albino rat retinas. *Biomolecules*, 2020, 10(5):678.

[54] Li XC, Cao XG, Zhao MW, et al. The changes of irisin and inflammatory cytokines in the age-related macular degeneration and retinal vein occlusion. *Front Endocrinol*, 2022, 13:861757.

[55] Kim YY, Flaxel CJ. Factors influencing the visual acuity of chronic central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol*, 2011, 25(2):90-97.