

小胶质细胞在眼科疾病中的作用

安旭雅¹, 赵祺瑞²

¹重庆医科大学第五临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属永川医院设备科, 重庆

收稿日期: 2025年12月11日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月16日

摘要

小胶质细胞是视网膜内常驻的单核巨噬细胞, 具有独特的极化特性, 可在M2 (抗炎)与M1 (促炎)状态之间动态转变。这一极化过程在多种疾病的发生与治疗中备受关注, 尤其在肿瘤、心血管及肾脏疾病研究中被视为潜在的治疗靶点。在糖尿病视网膜病变和葡萄膜炎中, 小胶质细胞向M1型的极化会加剧炎症反应, 从而促进疾病进展。其过度激活还会破坏神经血管单元, 触发青光眼的病理过程; 同时, M1型小胶质细胞分泌的TNF- α 、IL-1 β 、IL-18等促炎因子也被认为是年龄相关性黄斑变性(AMD)的重要危险因素。因此, 深入阐明小胶质细胞极化在视网膜疾病中的作用机制, 有助于为相关疾病的防治提供新的思路。

关键词

小胶质细胞, 糖尿病视网膜病变, 疗效, 细胞因子

The Role of Microglia in Ophthalmic Diseases

Xuya An¹, Qirui Zhao²

¹Fifth Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

²Equipment Department of Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 11, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 16, 2026

Abstract

Microglia are resident mononuclear macrophages in the retina. They have unique polarization properties and can dynamically transition between M2 (anti-inflammatory) and M1 (pro-inflammatory) states. This polarization process has attracted much attention in the occurrence and treatment of various diseases, and is especially regarded as a potential therapeutic target in the research

of tumors, cardiovascular and renal diseases. In diabetic retinopathy and uveitis, polarization of microglia toward the M1 type exacerbates the inflammatory response and thus promotes disease progression. Its overactivation can also destroy the neurovascular unit and trigger the pathological process of glaucoma; at the same time, pro-inflammatory factors such as TNF- α , IL-1 β , and IL-18 secreted by M1 microglia are also considered important risk factors for age-related macular degeneration (AMD). Therefore, in-depth elucidation of the mechanism of microglial polarization in retinal diseases will help provide new ideas for the prevention and treatment of related diseases.

Keywords

Microglia, Diabetic Retinopathy, Efficacy, Cytokines

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微血管并发症最常见于糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者[1]。小胶质细胞主要存在于健康人视网膜的内层,位于玻璃体视网膜界面附近的小胶质细胞已被确定为视网膜血管疾病炎症的可能指标[2]。糖尿病是一种代谢性疾病,以胰岛素产生不当和胰岛素抵抗引起的高血糖为特征。2015年,全世界约4.15亿人被诊断患有糖尿病,到2040年预计将增加至6.42亿[3]。据统计,罹患糖尿病视网膜病变(DR)将在未来蔓延半数的糖尿病患者,其中约十分之一者则面临视力受损风险的DR,这类DR包括增殖型糖尿病视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿。DR患病率在世界范围内迅速增加。DR主要可分为非增殖性DR(NPDR)和增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR),由视网膜是否发生新生血管而定。导致工作年龄人群永久性失明的主要因素是DR,尤其是PDR。

2. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变(DR)中的作用

2.1. DR 中的炎症表现

在糖尿病视网膜病变(DR)的演进过程中,已观察到视网膜血流量上升、中性粒细胞与巨噬细胞渗透、补体系统激活、小胶质细胞功能亢进、细胞因子表达上调、血管壁通透性增强以及局部组织水肿等慢性炎症反应的病理特征,这些现象在动物实验模型及DR患者体内均得到了验证。内皮细胞释放的细胞因子,尤其是IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ ,引发DR过程中的内皮损伤,血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6的浓度也会增加。然而上述机制尚未明朗[4]。DR最初发生时,小胶质细胞被激活。

2.2. 小胶质细胞的活化与 DR 的关系

小胶质细胞主要存在于健康人视网膜的内层,以两种方式迁移到视网膜。在成血管之前,大多数小胶质细胞通过睫状体上皮从附近的眼组织迁移到周围视网膜,然而,在血管形成后,最初来源于视网膜血管的小胶质细胞似乎通过视神经头迁移到视网膜。在NPDR患者视网膜横截面观察中,小胶质细胞可以通过神经变性的监测来预测DR的时间进展。传统研究认为,小胶质细胞在健康成人视网膜中处于休眠状态,只有在受损时才会产生反应。然而,最近的研究表明,已经发现小胶质细胞是动态的,不断测量神经环境并执行组织监视和细胞间通信功能[5]-[7]。解剖上,小胶质细胞与周细胞直接接触,而周细胞保持神经血管单元的正常功能和血视网膜屏障(BRB)的完整性[8]。小胶质细胞属于中枢神经系统的一类

细胞, 作为对损伤的反应, 小胶质细胞上调过程运动性, 重新定位其形状并促进迁移活动。为了响应某些刺激, 小胶质细胞会经历一个称为极化的过程, 在这个过程中它们会发展出不同的功能特征。在不同的微环境中, 可能会表型极化以装载特定的功能程序。研究表明, M1 (经典活化的)和 M2 (可选活化的)小胶质细胞之间的转化是存在的。脂多糖是将细胞转变成 M1 型的诱导剂, 与此同时, IL-4 发挥着对于细胞诱导成为 M2 型的作用。在高血糖、缺血缺氧诱导下, 小胶质细胞的保护作用和伤害作用之间会出现不平衡, 这些炎症介质的产生会导致周细胞损失和内皮细胞损伤。

2.3. 小胶质细胞的在 DR 中的激活途径

目前, DR 中小胶质细胞的激活的确切机制尚不完全清楚。但现有研究已经在进行当中。小胶质细胞可能被周围各种因素激活, 这些因素可能是外源性的, 如病原体相关分子模式(PAMPs)、细菌 LPS 或病原体遗传物质或病毒。激活信号也可能是内源性的, 如危险/损伤相关分子模式(DAMPs, 例如核苷酸)和蛋白质聚集体, 如 B 淀粉样蛋白等。病原体或凋亡细胞需要通过玻璃体粘连蛋白(VN)、Mer 受体酪氨酸激酶(MerTK)、CX3CR1 或补体受体 3(CR3)释放 “find-me” 信号[9]。经典的 M1 血细胞衍生的巨噬细胞极化是由 STAT1 信号通路激活的[10]。另一方面, M2 型小胶质细胞通过 IL-4 和 IL-13 诱导参与 STAT6 通路, 或通过 IL-10 参与 STAT3 通路。高血糖能够诱导细胞 PKC 激活和 AGEs 的生成和堆积, 另外, 高血糖状态能够引发细胞蛋白激酶 C (PKC)的活化, 以及晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成与累积。此外, 高血糖还能加速细胞内活性氧簇(ROS)的累积。ROS 作为第二信使, 能够激活细胞外信号调节激酶(ERK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)以及核因子 κ B (NF- κ B)信号通路, 进而促进小胶质细胞的活化过程。炎症的集联反应也会发生[11]。M1 极化和促炎细胞因子的产生都可以通过激活 NF- κ B 相关的信号通路而增加。许多药物被发现可以在抑制小胶质细胞活化时通过 NF- κ B 通路实现。研究发现, 黄柏碱对脂多糖(LPS)刺激所致的 BV-2 小胶质细胞炎症反应有保护作用, 其机制可能与抑制 TLR-4/MYD-88/NF- κ B (p65)通路激活及炎症因子释放有关[12], 同样地, 银杏内酯 B (GB)也可能通过抑制 TLR4-NF- κ B 通路, 发挥对甲基苯丙胺(METH)引发的小胶质细胞活化及炎症反应的抑制作用。在创伤性脑损伤后小胶质细胞极化及神经炎症中的作用研究中, 分泌到胞外的高迁移率族蛋白 B1 (SIRT1)影响 HMGB1/NF- κ B 通路相关因子活化, 进而调控小胶质细胞极化; 在 TBI 后神经修复过程中发挥重要作用; 内源性 α -酮戊二酸(α -KG)通过抑制 mTOR/NF- κ B 通路从而抑制小胶质细胞活化[13], 研究表明, 环丙沙星和左氧氟沙星也通 TLR4/NF- κ B 通路减弱小胶质细胞炎症反应。有研究证实, 小胶质细胞活化与 NKRF 蛋白上调有关, 如西洋参茎叶总皂苷(PQS)能够通过下调 NKRF 蛋白有效抑制氧糖剥夺/复氧(OGD/R)引起的 BV-2 小胶质细胞炎性活化机制[14]。小胶质细胞活化也与 JAK2/STAT3 通路磷酸化有关, 小柴胡汤可抑制 JAK2/STAT3 通路磷酸化来抑制小胶质细胞极化, 减轻中枢炎症反应而产生抗抑郁作用。小胶质细胞活化也与 p38 MAPK 通路有关, 研究表明 THP 可显著缓解 DNP 大鼠的疼痛症状, 且该作用可能是通过抑制 p38 MAPK 通路介导的小胶质细胞 M1 极化引起的炎症反应实现。此外, 葡萄糖波动[15]即高葡萄糖刺激的小鼠巨噬细胞系 Raw264.7 显示, 葡萄糖主要通过 ROCK/JNK 和 ROCK/ERK 途径激活巨噬细胞, 促进促炎表型的转化, 增加 TNF- α 表达、A20 [16]、醛糖还原酶即一种与 DR 病理生理相关的酶, 与 lps 诱导的 M1 极化密切相关, 可促进小胶质细胞活化、高血糖引发的氧化应激也可以促进 M1 型细胞极化。值得关注的是, TLR4/IRF5 信号通路的激活不仅促进可同时促进 M1 极化, 还促进和 MMP-9 的产生。MMP-9 被增加的 ROS 激活后, 在热休克蛋白 60 的帮助下穿透线粒体, 启动细胞凋亡。

高血糖会刺激 hif-1 α 介导的 VEGF 生成, 从而促进新生血管形成, 并通过激活小胶质细胞中的 ERK1/2-NF- κ B 信号通路发挥类似的功能。研究发现, 葡萄糖波动可促进巨噬细胞 TLR4/IRF5 通路的激活, 进而激活 M1 巨噬细胞, 增强促炎细胞因子的分泌。TLR4/IRF5 信号通路的激活可同时促进 M1 极

化和基质金属蛋白酶(MMP)-9 的产生[15]。MMP-2 和 MMP-9 [15]被增加的 ROS 产生激活, 并在热休克蛋白 60 的帮助下, 这些 MMPs 穿透线粒体。随后, 线粒体膜被破坏, 导致细胞色素 c 渗漏到细胞质中并启动细胞凋亡。氧化应激导致巨噬细胞极化成 M1 形式, 这反过来又促进炎症。小胶质细胞的活化也可以被保护。研究表明, MAPK/ERK 信号通路在大鼠视神经损伤后小胶质细胞活化中具有保护作用, 其机制可能通过抑制炎症因子 IL-10 和 TNF- α 等表达而减少其视神经损伤并促进小胶质细胞活化。Th1 (干扰素[IFN]- γ , 肿瘤坏死因子[TNF]- α)或细菌脂多糖(LPS)可以诱导和激活 M1 极化, 导致它们释放大量的促炎细胞因子, 包括 TNF- α , 白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-12、IL-18、IL-23、趋化因子配体 CXCL-9 和 CXCL-10。此外, 小胶质细胞还产生淋巴毒素、MMPs 和 MIP-1、MHC-2、Fc 受体和整合素。局部炎症和神经元损伤。它们还会产生大量的 iNOS、活性氧中间体(ROI)、一氧化氮和活性氧(ROS) [17]。因此, M1 型小胶质细胞是 Th1 免疫反应中的效应细胞, 杀死细胞内病原体, 清除外来物质, 参与急性促炎反应, 在 M1 在消灭病原体的同时, 可能会加剧对组织有害的炎症过程, 引起细胞凋亡及继发损伤, 还具有明显的神经毒性作用。研究发现, M1 型小胶质细胞受到 β -淀粉蛋白持续增加的影响而不停地被活化, 使颅内发炎, 最严重的结果即为神经退行性病变。吞噬作用的最后阶段是吞噬和消化, 导致靶标内化并在成熟的吞噬溶酶体中完全降解。细胞毒性物质的延长释放也可能影响健康细胞, 诱发炎症并促使星形胶质细胞成为神经侵袭性细胞。

2.4. 小胶质细胞的表面标记物在 DR 中的作用

M1 型小胶质细胞, 其表面标记物包括 HLA-DR、CD80、CD86 和 CD197, 产生促炎细胞因子[18] [19]。Toll 样受体 4 (TLR4)表达于小胶质细胞表面, 在介导脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞活化和炎症反应中起重要作用。CD16 和 CD32 是 IgG Fc 区的膜受体, 其作用是诱导炎症信号。CD86 (也称为 T 淋巴细胞活化抗原 CD86 或 B7-2)的水平, 一种负责免疫细胞增殖和 IL-2 的膜共刺激受体产生, 以及 CD40, 在活化的 M1 小胶质细胞中上调。它们也都被提到作为一般和活跃的小胶质细胞标记物, 但它们的表达水平增加可以帮助区分表型。小胶质细胞含有大量识别和破坏威胁所必须的工具, 所有这些都可以作为活化小胶质细胞的分子标记物, 包括 Toll 样受体(tlr)、核苷酸结合寡聚化结构样受体(nlr)、MHC 复合物、细胞内信号通路激活、炎症和细胞毒性因子的产生和释放以及吞噬作用[9]。研究表示小胶质细胞利用 MHCII 类分子呈递加工好的病原体片段, CD40 也会在小胶质细胞表面上调, 参与抗原呈递。小胶质细胞含有种类多样的跨膜和表面蛋白。CD11b 和 CD18 一起构建成为整合素补体受体 3 (CR3), 参与粘附过程和补体包被分子的摄取。CD68 是一种跨膜蛋白, 在炎症期间上调; CD16 检测 IgG 抗体并参与吞噬过程, CD115 识别 IL-34 或 CSF-1 等促炎配体, 它们是控制小胶质细胞增殖、分化和一般功能的细胞因子, 并且 CD115 的消耗或抑制会导致小胶质细胞的强烈死亡。最常用的小胶质细胞激活蛋白标记物是 IBA-1 水平的升高。波形蛋白虽然也是小胶质细胞激活所必需的, 但是在星形胶质细胞中也有促进炎症的作用, 因此不算是特定的小胶质细胞标记物。铁蛋白负责铁的储存及稳态, 并因小胶质细胞激活而上调, 是小胶质细胞一种特定的标记物。Vimentin 是主要的中间丝, 也被用作小胶质细胞(或巨噬细胞)的一般标记物。在炎症过程中, 它被钙蛋白酶裂解成短片段, 将信号分子(如 MAP 激酶)运送到细胞核。M2 型小胶质细胞又分为 M2a、M2b、M2c 3 种亚型, 分泌抗炎分子来减轻炎症损伤, 包括 TGF- β 、VEGF 和表皮生长因子, 它们可以减少炎症并加速伤口愈合。然而, 这些因子的分泌及过度激活, 可能导致病理性血管异常增生。抗炎细胞缺乏导致 M2 小胶质细胞极化显著减少, 导致 2 型糖尿病患者外周血 M1/M2 极化增加。表面 M2 特异性蛋白标志物包括 CD206, 这是一种定位在细胞和内体膜的受体, 通过检测致病性糖蛋白和多糖链负责内吞过程。血红蛋白清道夫受体 CD163 负责清除氧化血红蛋白, 因此导致血红素氧化酶-1 (HO-1)随后降解血红素, 并产生 Fe²⁺、CO 和抗炎代谢物。抗炎细胞因子也被用作 M2 表型标记:

IL-1 受体拮抗剂, IL-4, TGF β 和 IL-10, 以及常见的 IL-4 和 IL-13 受体拮抗剂。同样, 趋化因子(如 CCL2、CCL22、CCL17、CCL24)由 M2 小胶质细胞分泌, 以关闭持续的炎症。

2.5. 小胶质细胞在 DR 微血管病变中的作用

神经血管单元的损伤目前被认为是糖尿病视网膜病变的重要致病机制[20]。神经元、神经胶质细胞、基底膜、周细胞和内皮细胞构成视网膜神经血管单元。增加的神经活动导致更大的血流量, 以满足代谢的需要。DR 早期的神经元应激和细胞凋亡引起 M1 型小胶质细胞活化, 炎症反应能够加重血管损伤。血管异常进一步影响神经元细胞的生长、代谢和功能, 使神经损伤更加严重。神经血管单元逐渐受损, 最终形成微血管病变[21]。位于玻璃体视网膜界面附近的巨噬细胞/小胶质细胞已被确定为视网膜血管疾病炎症的可能指标。研究表明, 小胶质细胞产生髓磷脂修复介质, 参与轴突再生和神经发生, 并通过分泌神经营养因子促进营养支持。如果检测到神经元功能障碍, 小胶质细胞也负责引入细胞死亡[22][23]。这可能是通过小胶质细胞 NMDA 受体激活和随后诱导的一氧化氮合酶(iNOS)上调以及多种炎症和细胞毒性因子的分泌引发的。当炎症非常强烈或调节失败, 促炎期延长时, 可对组织环境造成危害, 小胶质细胞甚至可以杀死健康的神经元。其他细胞释放的细胞碎片和细胞毒性蛋白聚集体也可以被小胶质细胞吞噬, 清洁细胞外空间。VEGF 在 DR 的病理生理学中起着关键作用, 而 M2 型小胶质细胞分泌 VEGF。DR 形成过程中的纤维血管膜可能与 M2 小胶质细胞有关。此外, M2 小胶质细胞环绕新生血管并连接血管芽。研究发现, 甘露糖基氯膦酸脂质体可以消耗 M2 小胶质细胞可抑制病理性新生血管形成。视网膜新生血管的增加是 M2 小胶质细胞在基质细胞源性因子-1 和 VEGF 的作用下吸引和分化骨髓源性细胞的结果。

2.6. 小胶质细胞在 DR 中的研究现状与展望

最近对 DR 的研究主要集中在 M1 偏振; 对 DR 中 M2 极化的研究仍然缺乏。早产儿视网膜病变是一种由早产或产后高氧引起的严重血管增生性疾病。早产儿视网膜病变动物模型的 OIR 通常用于研究视网膜新生血管。巨噬细胞在视网膜新生过程中向 M2 表型极化, 事实证明, M1 巨噬细胞水平从出生后 13 天的相当高的水平变化到出生后 21 天的接近正常水平, 而 M2 巨噬细胞水平从出生后 13 天到 21 天上升[24]。此外, M2 巨噬细胞环绕新生血管并连接血管芽。人脐静脉内皮细胞与 M1 或 M2 样巨噬细胞上清液共培养表明, M2 巨噬细胞在促进增殖和管形成方面更有效[25]。甘露糖基氯膦酸脂质体消耗 M2 巨噬细胞可抑制病理性新生血管形成, 而在 OIR 小鼠模型中, 玻璃体内注射骨髓来源的 M2 巨噬细胞可增强病理性新生血管形成[26]。Wang 等人[27]认为, 视网膜新生血管的增加是 M2 巨噬细胞在基质细胞源性因子-1 和 VEGF 的作用下吸引和分化骨髓源性细胞的结果。此外, 通过刺激信号转导和转录激活因子 3, 来自循环的髓系细胞, 特别是 M2 巨噬细胞, 可以通过舌血管系统到达未成熟的视网膜, 而视网膜是缺血的, 并诱导新生血管形成[28]。

3. 小胶质细胞在其他眼科疾病中的作用

3.1. 背景

小胶质细胞的过度激活成为神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)损失的关键驱动力。值得强调的是, 这并非仅限于 DR, 而是广泛出现在众多视网膜疾病中。大量研究证实临床前 DR 的视网膜已出现免疫反应异常和小胶质细胞的异常激活。高糖、缺氧等环境下小胶质细胞的激活表现为向 M1 型极化, 参与 DR、AMD 等多种视网膜疾病的发病机制[16]。有研究认为, 小胶质细胞适度活化具有的视网膜的神经保护作用对早期 AMD 是有益的, 提前使用 PLX5622 (CSF-1R 抑制剂) 消融小胶质细胞后的视网膜损伤

造成了更多的细胞死亡并且神经元存活减少, 这提示, 反应性小胶质细胞对视网膜神经元的保护作用, 但小胶质细胞持续激活释放的炎症因子将进一步加重疾病的损伤。

3.2. 小胶质细胞在葡萄膜炎中的作用

研究证实淫羊藿昔通过调节小胶质细胞 M1/M2 表型极化而缓解自身免疫性葡萄膜炎[29]。小胶质细胞的药理耗竭可阻止 BRB 的分解, 抑制炎症细胞向视网膜的浸润, 避免葡萄膜炎的视力损害[30]。用 EAU + TCDD (2,3,7,8-四氯二苯-对-二恶英)处理小鼠, 结果与 EAU + vehicle 组相比, TCDD 处理后的 EAU 小鼠临床评分和病理评分明显降低, F4/80 标记的小胶质细胞数量明显减少, 这表明小胶质细胞数量和促炎因子表达起到了控制 EAU 炎症反应的作用[31]; 同样地, 研究表明雷公藤红素可抑制 M1 型小胶质细胞活化, 减少 EAU 小鼠视网膜炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的产生, 减轻炎症反应; 抗-VEGF 药物可以通过 NF- κ B 通路抑制葡萄膜炎模型中的视网膜小胶质细胞的活化和炎症介质 iNOS 的表达, 减少视网膜损伤, 并证明可能是通过 Notch 信号通路实现的[32]。

3.3. 小胶质细胞在青光眼中的作用

研究证实, APOE4 小胶质细胞的活化受损在青光眼中具有保护作用[33]。在青光眼疾病中, 视网膜组织在眼压升高和缺血缺氧共同作用下出现早期损伤, 受损神经元释放凋亡信号激活小胶质细胞, 小胶质细胞进而产生神经毒性因子及炎症因子, 加速细胞凋亡, NVU 的神经血管耦合机制的损伤, 进一步加重了轴突的退行性改变[34]。在视网膜血管闭塞(RVO)和早产儿视网膜病变(ROP)中, 也被证实炎症细胞浸润参与 NVU 损伤, 导致神经元凋亡。

3.4. 小胶质细胞在视网膜新生血管的作用

M2 型小胶质细胞在视网膜新生血管形成中的具体作用仍存在争议。除了促进新生血管的形成外, M2 小胶质细胞被认为在组织修复和重塑中发挥保护功能。在一项关于 OIR 期变化的研究中, 在出生后第 17 天的后期, IL-4/STAT6/ppar- γ 信号活性升高, 激活 M2 小胶质细胞, 并在出生后第 20 天达到峰值, 导致炎症减少和新生血管簇的自然消退[35]。由于小胶质细胞极化向 M2 表型转变, 给予 IL-17A 中和抗体的 OIR 模型的视网膜新生血管明显少于正常小鼠。将脐带血来源的 CD14(+)细胞注射到 OIR 眼睛中, 可以稳定细分为 M2 小胶质细胞后的视网膜缺血损伤血管。M2 小胶质细胞通过控制炎症反应, 促进组织修复, 加速营养恢复, 有助于视网膜血管的正常化, 这与上述促进作用相反。

4. 现有研究的局限与未来探索方向

4.1. 研究的局限性剖析

在小胶质细胞与糖尿病视网膜病变(DR)的研究领域, 尽管目前已经取得了一定的成果, 但仍存在诸多局限性。其中, 动物模型与人体之间的差异是一个不容忽视的问题。现有的研究大多依赖于动物模型, 如糖尿病大鼠、小鼠模型以及氧诱导视网膜病变(OIR)模型等。这些动物模型在模拟 DR 的病理过程中发挥了重要作用, 帮助我们初步了解了小胶质细胞在 DR 中的作用机制。然而, 动物模型与人体之间存在着本质的区别。动物的生理结构、代谢方式以及免疫系统等与人类并不完全相同, 这可能导致研究结果在向人体外推时存在偏差。在动物模型中观察到的小胶质细胞活化模式和炎症反应程度, 可能与人体实际情况存在差异。动物模型中的实验条件往往是人为设定的, 相对较为单一和理想化, 而人体的生理和病理状态受到多种复杂因素的影响, 如个体的遗传背景、生活方式、合并症等。这些因素在动物模型中很难完全模拟, 从而限制了研究结果的临床应用价值。

不同研究之间的矛盾结果也给该领域的研究带来了困扰。在小胶质细胞的激活途径、极化状态以及在 DR 中的具体作用等方面, 不同研究得出的结论并不完全一致。一些研究认为 M2 型小胶质细胞在视网膜新生血管形成中主要起促进作用, 而另一些研究则发现 M2 型小胶质细胞在一定条件下可以抑制新生血管的生长, 促进组织修复和血管正常化。这些矛盾结果的产生可能与实验条件的差异、样本的选择和处理方法以及检测技术的不同等因素有关。不同研究中使用的动物模型种类、品系、造模方法和时间可能各不相同, 这会导致实验结果的不一致。样本的来源、数量和质量也会对研究结果产生影响。检测技术的灵敏度和特异性不同, 也可能导致对小胶质细胞相关指标的检测结果存在差异。

4.2. 未来研究的关键问题

基于当前研究的局限性, 未来有几个关键的科学问题值得深入探索。精准解析小胶质细胞的调控机制至关重要。虽然已经明确了多条小胶质细胞的激活信号通路, 但它们之间的相互作用以及在不同阶段的具体调控机制仍有待进一步深入研究。需要探究不同信号通路之间的交叉对话, 以及在 DR 的不同发展阶段, 各信号通路的激活程度和作用的变化规律。通过深入研究这些调控机制, 可以为开发更有效的
小胶质细胞靶向治疗策略提供理论基础。

针对 M2 型小胶质细胞在 DR 中作用的研究亟需加强。由于 DR 是一种典型的由 VEGF 水平升高引起的视网膜新生血管疾病, M2 小胶质细胞在 DR 发病机制中的具体作用有待进一步明确。未来需要开展更多的研究, 探讨 M2 型小胶质细胞在不同微环境下的功能变化, 以及它们如何与其他细胞相互作用, 共同影响 DR 的发展进程。通过对 M2 型小胶质细胞的深入研究, 可以为 DR 的治疗提供新的靶点和思路。

开发更有效的治疗靶点和干预策略也是未来研究的重要方向。目前的治疗方法主要集中在抑制 M1 极化的促炎反应, 促进 M1 向 M2 极化的转换。未来需要进一步探索新的治疗靶点, 如小胶质细胞表面的特异性受体、信号通路中的关键分子等。还需要开发新的干预策略, 如利用基因治疗、细胞治疗等技术, 精准调控小胶质细胞的功能, 从而达到治疗 DR 的目的。

5. 小结

小胶质细胞的 M1 型极化不仅引发炎症反应, 还引发 NVU 的损伤。M1 小胶质细胞在影响 DR 由高血糖引起的持续组织应激引起的炎症和氧化应激极化中起主导作用, 内皮细胞的损伤使得血管破坏, 血液-视网膜屏障受损(BRB), 最终新生血管形成。由于 DR 是一种典型的由 VEGF 水平升高引起的视网膜新生血管疾病, M2 小胶质细胞在 DR 发病机制中的具体作用有待进一步研究。目前的治疗方法主要集中在抑制 M1 极化的促炎反应, 促进 M1 向 M2 极化的转换研究。新近的研究证明被激活的 Muller 细胞和小胶质细胞这两种神经胶质细胞之间的相互作用可能会加重视网膜炎症反应, 减少 Müller 细胞和小胶质细胞之间的相互作用可能是预防青光眼 RGCs 丢失的潜在有效策略[36]。

展望未来, 随着科学技术的不断进步和研究的深入开展, 我们有理由期待在小胶质细胞研究的基础上, DR 治疗能够取得新的突破。一方面, 通过深入探究小胶质细胞的调控机制, 我们可以开发出更加有效的药物或治疗手段, 精准地调节小胶质细胞的活化和极化状态, 抑制炎症反应, 保护神经血管单元, 从而延缓或阻止 DR 的发展。可以研发针对小胶质细胞表面特异性受体或关键信号通路分子的药物, 阻断炎症信号的传递, 减少炎症因子的释放。另一方面, 利用基因治疗、细胞治疗等新兴技术, 我们有可能实现对小胶质细胞的基因编辑或细胞移植, 以修复受损的视网膜组织, 促进神经再生和血管修复。相信在不久的将来, 这些研究成果将为 DR 患者带来更多的治疗选择和更好的治疗效果, 为改善他们的视力健康带来新的希望。

参考文献

- [1] Yao, Y., Li, J., Zhou, Y., Wang, S., Zhang, Z., Jiang, Q., *et al.* (2023) Macrophage/Microglia Polarization for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1276255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1276225>
- [2] Rajesh, A., Droho, S. and Lavine, J.A. (2022) Macrophages in Close Proximity to the Vitreoretinal Interface Are Potential Biomarkers of Inflammation during Retinal Vascular Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02562-3>
- [3] Galdran, A., Chelbi, J., Kobi, R., Dolz, J., *et al.* (2020) Non-Uniform Label Smoothing for Diabetic Retinopathy Grading from Retinal Fundus Images with Deep Neural Networks. *Translational Vision Science & Technology*, **9**, 34. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.34>
- [4] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用: 发病机制及治疗策略[J]. 眼科新进展, 2024, 44(1): 1-12.
- [5] Rangasamy, S., McGuire, P.G., Franco Nitta, C., Monickaraj, F., Oruganti, S.R. and Das, A. (2014) Chemokine Mediated Monocyte Trafficking into the Retina: Role of Inflammation in Alteration of the Blood-Retinal Barrier in Diabetic Retinopathy. *PLOS ONE*, **9**, e108508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108508>
- [6] Gharaee-Kermani, M., Denholm, E.M. and Phan, S.H. (1996) Costimulation of Fibroblast Collagen and Transforming Growth Factor B1 Gene Expression by Monocyte Chemoattractant Protein-1 via Specific Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 17779-17784. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.30.17779>
- [7] El-Asrar, A.M.A., Struyf, S., Kangave, D., Geboes, K. and Van Damme, J. (2006) Chemokines in Proliferative Diabetic Retinopathy and Proliferative Vitreoretinopathy. *European Cytokine Network*, **17**, 155-165.
- [8] Mitamura, Y., Takeuchi, S., Matsuda, A., Tagawa, Y., Mizue, Y. and Nishihira, J. (2001) Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Vitreous of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*, **215**, 415-418. <https://doi.org/10.1159/000050900>
- [9] Jurga, A.M., Paleczna, M. and Kuter, K.Z. (2020) Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 198. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00198>
- [10] 马肖然. 黄芩素通过抑制 STAT1/3 信号转导降低 EAE 模型小鼠炎症反应的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [11] 史才兴. 基于 ERK/NF- κ B 信号通路探讨芒果昔对糖尿病视网膜病变的保护作用[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [12] 许孟秋, 陆韵薇, 易慧敏, 等. 黄柏碱对 LPS 诱导小胶质细胞活化的抑制作用及其机制研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(7): 10-15.
- [13] 孙琳. α -酮戊二酸对小胶质细胞活化作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [14] 刘静, 陈希, 金宏飞, 等. 西洋参茎叶总皂昔抑制氧糖剥夺/复氧引起的 BV-2 小胶质细胞炎性活化作用及其机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(2): 7-13.
- [15] Al-Rashed, F., Sindhu, S., Arefanian, H., Al Madhoun, A., Kochumon, S., Thomas, R., *et al.* (2020) Repetitive Intermittent Hyperglycemia Drives the M1 Polarization and Inflammatory Responses in THP-1 Macrophages through the Mechanism Involving the TLR4-IRF5 Pathway. *Cells*, **9**, Article 1892. <https://doi.org/10.3390/cells9081892>
- [16] Chen, T., Zhu, W., Wang, C., Dong, X., Yu, F., Su, Y., *et al.* (2022) ALKBH5-Mediated m6A Modification of A20 Regulates Microglia Polarization in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 813979. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.813979>
- [17] Zhou, T., Liu, Y., Yang, Z., *et al.* (2021) IL-17 Signaling Induces iNOS+ Microglia Activation in Retinal Vascular Diseases. *Glia*, **69**, 2644-2657. <https://doi.org/10.1002/glia.24063>
- [18] Costantini, A., Viola, N., Berretta, A., Galeazzi, R., Matacchione, G., Sabbatinelli, J., *et al.* (2018) Age-Related M1/M2 Phenotype Changes in Circulating Monocytes from Healthy/Unhealthy Individuals. *Aging*, **10**, 1268-1280. <https://doi.org/10.18632/aging.101465>
- [19] Orihuela, R., McPherson, C.A. and Harry, G.J. (2016) Microglial M1/M2 Polarization and Metabolic States. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 649-665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
- [20] Mills, S.A., Jobling, A.I., Dixon, M.A., Bui, B.V., Vessey, K.A., Phipps, J.A., *et al.* (2021) Fractalkine-Induced Microglial Vasoregulation Occurs within the Retina and Is Altered Early in Diabetic Retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2112561118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2112561118>
- [21] Kinuthia, U.M., Wolf, A. and Langmann, T. (2020) Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 564077. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564077>
- [22] Wake, H., Moorhouse, A.J., Jinno, S., Kohsaka, S. and Nabekura, J. (2009) Resting Microglia Directly Monitor the

- Functional State of Synapses in Vivo and Determine the Fate of Ischemic Terminals. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 3974-3980. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4363-08.2009>
- [23] Hornik, T.C., Vilalta, A. and Brown, G.C. (2016) Activated Microglia Cause Reversible Apoptosis of Pheochromocytoma Cells, Inducing Their Cell Death by Phagocytosis. *Journal of Cell Science*, **129**, 65-79. <https://doi.org/10.1242/jcs.174631>
- [24] Zhu, Y., Zhang, L., Lu, Q., Gao, Y., Cai, Y., Sui, A., et al. (2017) Identification of Different Macrophage Subpopulations with Distinct Activities in a Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 281-292. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3022>
- [25] Gao, S., Li, C., Zhu, Y., Wang, Y., Sui, A., Zhong, Y., et al. (2017) PEDF Mediates Pathological Neovascularization by Regulating Macrophage Recruitment and Polarization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42846. <https://doi.org/10.1038/srep42846>
- [26] Zhou, Y., Yoshida, S., Nakao, S., Yoshimura, T., Kobayashi, Y., Nakama, T., et al. (2015) M2 Macrophages Enhance Pathological Neovascularization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 4767-4777. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16012>
- [27] Wang, Y., Chang, T., Wu, T., Xu, W., Dou, G., Wang, Y., et al. (2020) M2 Macrophages Promote Vasculogenesis during Retinal Neovascularization by Regulating Bone Marrow-Derived Cells via SDF-1/VEGF. *Cell and Tissue Research*, **380**, 469-486. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03166-9>
- [28] Zhang, P., Lu, B., Zhang, Q., Xu, F., Zhang, R., Wang, C., et al. (2020) LncRNA NEAT1 Sponges MiRNA-148a-3p to Suppress Choroidal Neovascularization and M2 Macrophage Polarization. *Molecular Immunology*, **127**, 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.08.008>
- [29] Wang, G., Li, X., Li, N., Wang, X., He, S., Li, W., et al. (2022) Icariin Alleviates Uveitis by Targeting Peroxiredoxin 3 to Modulate Retinal Microglia M1/M2 Phenotypic Polarization. *Redox Biology*, **52**, Article 102297. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102297>
- [30] Okunuki, Y., Mukai, R., Nakao, T., Tabor, S.J., Butovsky, O., Dana, R., et al. (2019) Retinal Microglia Initiate Neuroinflammation in Ocular Autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 9989-9998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820387116>
- [31] 黄一珂, 董嘉, 代勤瑾, 等. 芳香烃受体在葡萄膜炎中的作用及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(6): 507-512.
- [32] 庞彬彬, 夏沁韵, 陈震, 等. 雷公藤红素在实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)小鼠眼组织中的抗炎作用及其对小胶质细胞极化的影响[J]. 眼科新进展, 2024, 44(1): 30-34+38.
- [33] Zhao, X., Sun, R., Luo, X., Wang, F. and Sun, X. (2021) The Interaction between Microglia and Macrophages in Glaucoma. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 610788. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.610788>
- [34] Haider, A.A., Rex, T.S. and Wareham, L.K. (2022) cGMP Signaling in the Neurovascular Unit—Implications for Retinal Ganglion Cell Survival in Glaucoma. *Biomolecules*, **12**, Article 1671. <https://doi.org/10.3390/biom12111671>
- [35] Li, J., Yu, S., Lu, X., Cui, K., Tang, X., Xu, Y., et al. (2021) The Phase Changes of M1/M2 Phenotype of Microglia/Macrophage Following Oxygen-Induced Retinopathy in Mice. *Inflammation Research*, **70**, 183-192. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01427-w>
- [36] Hu, X., Zhao, G.L., Xu, M.X., et al. (2021) Interplay between Müller Cells and Microglia Aggravates Retinal Inflammatory Response in Experimental Glaucoma. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02366-x>