

小胶质细胞对视网膜及神经系统疾病的监控作用

许佳 综述 金子兵 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科研究所, 北京 100005

通信作者: 金子兵, Email: jinzb502@ccmu.edu.cn

【摘要】 小胶质细胞是定位在神经系统中的巨噬细胞, 与肝脏中的库普弗细胞、肺脏中的尘细胞一样。细胞功能由自身性质(结构决定功能)和所处位置决定。因为视网膜是神经系统的一部分, 所以眼睛是大脑的延伸。中枢神经系统包括大脑、脊髓和视网膜, 他们作为机体非常重要的司令部, 其周围小胶质细胞的功能在普通巨噬细胞的基础上, 有诸多特性。小胶质细胞是神经系统的“哨兵”, 发挥免疫监视、免疫防御、神经毒性、促进神经突触形成, 以及突触修剪等功能。小胶质细胞因其作为中枢神经系统中最有代表性的免疫细胞而成为神经系统疾病发病机制的研究热点, 其神经保护与神经毒性的双重作用是由于应对不同病变所合成和分泌的物质不同。目前, 关于小胶质细胞与神经系统疾病的研究, 尤其是视网膜中的小胶质细胞研究越来越受到重视。本综述对小胶质细胞在视网膜疾病和涉及眼部的神经系统疾病的研究进展及待解决问题进行梳理, 希望对深入研究小胶质细胞的功能提供帮助。

【关键词】 小胶质细胞; 神经系统疾病; 视网膜; 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(82101145); 北京市自然科学基金重点课题项目(Z20J00122)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200918-00656

Monitoring function of microglia in retina and nerve system diseases

Xu Jia, Jin Zibing

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100005, China

Corresponding author: Jin Zibing, Email: jinzb502@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Microglia are the resident macrophages in the central nervous system (CNS), like Kupffer cells in the liver and dust cells in the lung. Cell function is decided by cell properties (like structure determining function) and location. As retina is a part of nervous system, the eyes are an extension of brain. CNS consists of brain, spinal cord and retina. CNS plays a vital role in the body, thus the surrounding microglia based on the ordinary macrophages have many features. Microglia are the sentry of CNS, exerting immune surveillance, immune defense, neuron toxicity, promoting synapse formation and synaptic pruning. Being the most representative immune cells in CNS, microglia become the research focus of nervous system disease pathogenesis. The dual role of microglia in neuron protection and nerve toxicity is due to the different materials synthesized and secreted in response to a series of pathological changes. At present, the study of microglia in nervous system diseases especially retina disease has attracted more and more attention. In this review, the research progress and problems to be solved of microglia in retina disease and nervous system disease involving the retina were described, hoping to provide help in further research on microglia.

【Key words】 Microglia; Nervous system diseases; Retina; Gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82101145); Beijing Natural Science Foundation (Z20J00122)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200918-00656

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)定植的巨噬细胞。生理情况下,小胶质细胞通过伸缩的分枝监测视网膜及神经系统微环境,并通过突触修剪调节突触发育和可塑性,对视网膜和神经系统发育及稳态有重要作用;病理条件下,小胶质细胞对短暂损伤能迅速做出激活、迁移和吞噬活性增加反应,有免疫保护作用^[1-2]。然而,在持续的病理刺激

下,小胶质细胞炎症反应失调,使疾病恶化。小胶质细胞在视网膜及神经系统疾病中发挥免疫保护和神经毒性的双重作用,极易过度活化造成自身损伤,目前其调控视网膜及神经系统免疫稳态的作用机制尚不清楚。本综述对小胶质细胞在视网膜疾病和涉及眼部的神经系统疾病的研究进展及待解决问题进行梳理,希望对深入研究相关疾病的发病机制及治疗提供帮助。

1 小胶质细胞的历史发现

1856年,德国病理学家 Rudolf Virchow 用 glia 来描述整个 CNS 的非神经元腔室,其细胞成分未知,直到 1919 年西班牙神经学家 Pio del Rio Hortega 发现其中有一群单独的细胞类型,并称之为小胶质细胞(microglia)^[1-2]。

2 小胶质细胞的发育来源

小胶质细胞发育来源尚存在争议。研究发现,小鼠脑内小胶质细胞是由胚胎 7.25 d(E7.25)左右卵黄囊中 C-kit^{lo} CD41^{lo} 的骨髓祖细胞发育而来^[1,3-4],发育过程离不开集落刺激因子 1 受体(colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R)、转录因子 PU.1 和 IRF8^[5-7](图 1)。小鼠脑中可能潜伏着小胶质细胞的前体细胞,可在一定程度上补充减少的小胶质细胞^[8]。小鼠出生后第 1 个月是神经元及突触发育的关键阶段,小胶质细胞通过分泌神经营养因子如脑源神经营养因子(brain derived neurotrophin factor, BDNF)影响突触可塑性,进而影响学习和记忆,通过吞噬功能促进神经元存活、突触修剪及突触可塑性,促进神经系统的发育^[9-10]。

3 小胶质细胞的生物学功能

静息状态的小胶质细胞胞体很小,呈短棒状,伸出数枝条状突起,突起表面粗糙,有棘刺;胞核较小,约 5 μm,形态不规则,可呈肾形、椭圆形或三角形,核染色质多;激活的小胶质细胞体积明显增大,胞体呈现阿米巴样改变^[11]。小胶质细胞与神经系统其他细胞相互作用,在维持大脑稳态和组织损伤修复等病理状态具有不同的形态和功能^[12]。

小胶质细胞的激活因素为:(1)代谢相关因素 如细胞外钾离子浓度增高、脂类、淀粉样肽、钙调基因相关肽、缺血、缺氧、脑缺血时的高血糖;(2)细胞因子类 干扰素和白细胞介素(interleukin, IL)-4 可降低其吞噬能力;IL-6 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 可促进其功能;IL-34 对小胶质细胞发挥功能有重要作用;(3)外源性物质 细菌、病毒、生物蛋白、重金属等^[13-14]。激活的小胶质细胞一方面通过释放和分泌一系列免疫应答分子、细胞因子、神经毒性物质等产生细胞毒性效应;另一方面通过吞噬清除病原体 and 细胞碎片以及分泌抗炎物质、神经生长因子等,保护神经元的存活^[15](图 1,2)。

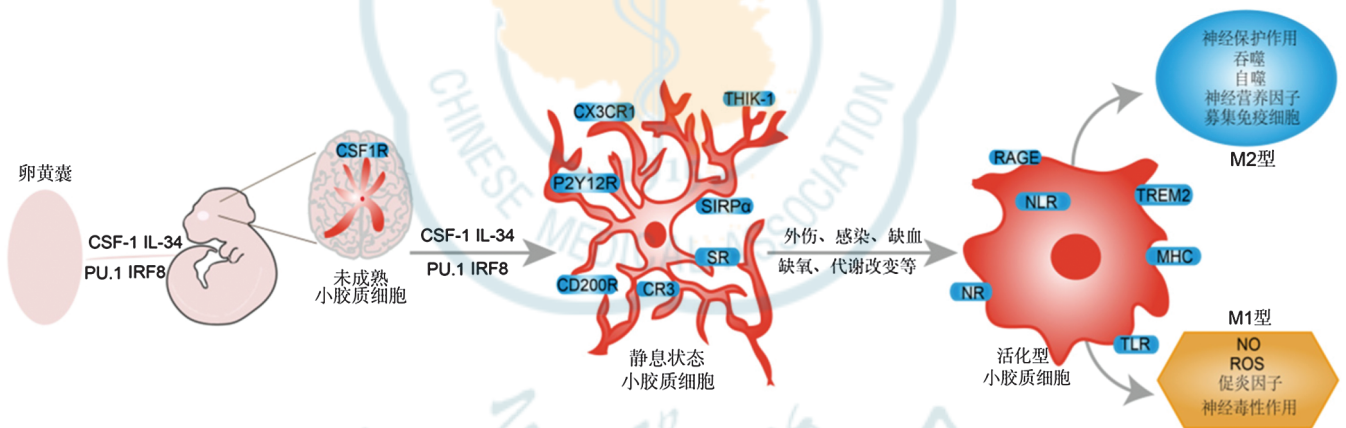


图 1 小胶质细胞发育及功能总结 小胶质细胞上的分子分别代表 CSF1R、TH1/3、SR、CR3、CX3CR1、P2Y12R、CD200R、NR、SIRPα、TLR、MHC、RAGE、NLR、TREM2 CSF:集落刺激因子;IL:白细胞介素

3.1 神经毒性作用

小胶质细胞过度活化产生的氧化应激、细胞因子及兴奋性递质是神经毒性的主要原因。小鼠皮质撞击后 4 d 和 7 d,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)的表达和核因子(nuclear factor, NF)-κB 的激活主要发生在小胶质细胞中;抑制 NOX2,可减少髓系细胞活性氧的产生,保护神经元免受氧化损伤;这些变化与脑损伤后小胶质细胞 NF-κB 通路明显下调以及促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 的产生减少有关^[16]。脂多糖和干扰素激活的小胶质细胞通过干扰素调节因子-1 诱导细胞毒性一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,通过诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 11(cysteiny aspartate specific proteinase 11, caspase-11)表达启动不依赖于 NO 的细胞凋亡途径^[17];在小鼠发育的海马中,小胶质细胞表面的整合素蛋白 CD11b 和免疫原受体 DAP12 控制着小胶质细胞超氧化物离子的产生,从而诱导神经元死亡^[18]。

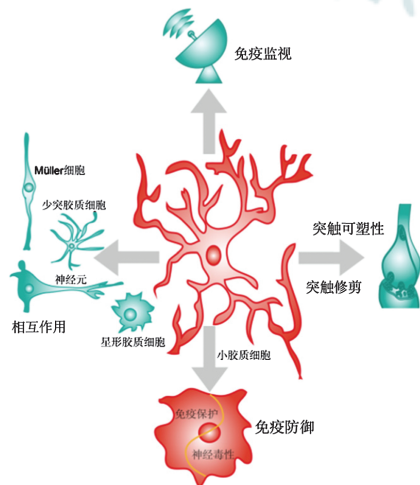


图 2 小胶质细胞功能示意图

3.2 神经保护作用

小胶质细胞的神经保护作用依赖其免疫细胞的本质,即抗原提呈功能、分泌功能、吞噬功能及与神经系统其他细胞相互作用等功能^[2],这些功能的发挥离不开其受体的作用。

3.2.1 免疫防御相关受体 (1) Toll 样受体 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是小胶质细胞表达的主要受体,其中 TLR1、TLR2、TLR4、TLR6 主要存在于细胞表面并作为识别病变部位的第一道防线,TLR3、TLR7 和 TLR9 是细胞内识别病毒细菌核苷酸序列的受体^[19];TLR 活化后激活 NF- κ B、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activation protein kinase, MAPK) 及干扰素等信号通路,促进 IL-6、TNF- α 、IL-23 释放,引起炎症反应^[1];此外,活化的小胶质细胞还能释放神经营养因子,如 BDNF,胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 等发挥神经保护作用^[20];(2) 主要组织相容性复合体 I 类和 II 类 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) -I 类分子和 MHC-II 类分子参与抗原提呈,启动免疫应答;(3) NOD 样受体 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 是小胶质细胞内的一种模式识别受体系统。NLR 家族成员 NLRC4 和 NLRP3 蛋白的信号转导通路可以控制 caspase-1 和 NF- κ B 的激活,促进 IL-1 β 和 IL-18 分泌,介导炎症反应^[21];(4) 补体受体 小胶质细胞表达补体受体 (complement receptor, CR)。在神经退行性疾病,如阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD) 中,慢性补体激活与突触和神经元丢失有关^[22]。在健康的小鼠脑组织中,C3 和 C1q 广泛表达在未成熟的突触中,小胶质细胞表达 CR3,通过 C3-CR3 信号通路发挥吞噬作用,缺少 C1q、C4、C3 或 CR3 使突触连接损伤,这说明了脑组织的正常功能需要经典补体途径的激活;在许多 CNS 疾病中,补体蛋白在神经元丢失的迹象出现之前就显著上调,这表明补体介导的突触清除可能推动疾病进展^[23]。补体激活在 AD 发病早期对疾病发展起抑制作用;研究表明小鼠中补体系统介导的突触重排会影响记忆功能^[24];(5) CD200R CD200R 是一种糖蛋白,小胶质细胞表面的 CD200R 介导其与神经系统其他细胞相互作用,在免疫反应中起抑制性作用,防止小胶质细胞过度活化,维持体内稳态^[25];(6) 晚期糖基化终末产物受体 晚期糖基化终末产物受体 (advanced glycation end product receptor, RAGE) 是小胶质细胞的多配体受体,可以识别 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid β -protein, A β)、糖化蛋白和其他 β 纤维化的蛋白介导炎症反应^[26];(7) 清道夫受体 清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 家族分为 A 型和 B 型,小胶质细胞上的 SR 参与微生物和纤维化 A β 的识别和吞噬,清除氧化的低密度脂蛋白及长链脂肪酸等,在免疫防御系统中起重要作用^[27];小胶质细胞表面表达多种 SR,包括 CD36、CD68、Scarb1、Scarf、CXCL16 和 Scara1 等。其中,CD36 和 Scara1 可以结合 A β ,在 A β 清除过程中可能有作用。CD36 属于 B 型 SR,还是 TLR4 的辅助受体,小胶质细胞通过 CD36 吞噬胞外聚合的 A β ,激活 NLRP3 炎性小体,进一步激活 Caspase1 从而促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放^[28]。Scara1 是 A 型 SR,AD 小鼠脑中 Scara1 的表达水平随着年龄增长而下降,提示其可能影响淀粉样蛋白的沉积^[29];(8) 髓样细胞触发性受体 2 髓样细胞触

发性受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2) 可与磷脂、硫脂、脂多糖和 DNA 等配体结合。TREM2 通过与衔接蛋白 TYROBP/DAP12 结合介导机体对细菌等病原体以及凋亡或死亡的神经细胞、细胞碎片的吞噬和清除过程^[30]。

3.2.2 免疫监视相关受体 小胶质细胞多条 cAMP 调控的丝状伪足能够进行纳米级监测,是其发挥免疫监视的主要方式,可迅速活化发挥免疫保护功能^[31];小胶质细胞的钾离子通道蛋白是介导免疫监视的重要分子,在小胶质细胞活化后帮助释放炎症因子 IL-1 β ,保障神经系统的稳态^[32]。

3.2.3 细胞因子受体 CSF-1 和 IL-34 均可结合 CSF-1R,介导小胶质细胞分化发育,IL-34-CSF-1R 通路起主导作用^[6];小胶质细胞上趋化因子受体 CX3CR1 与趋化因子 CX3CL1/fractalkine 结合引发钙离子内流产生趋化反应,诱导细胞到生物体特定部位,缺少 CX3CR1 会导致 IGF1 产生减少,影响神经元存活^[33]。

3.2.4 突触可塑性相关受体 小胶质细胞表达谷氨酸离子型受体,如 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR), N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体 (NR) 和谷氨酸代谢型受体,如 mGluR2,参与神经突触发育以及信号转导,过度兴奋也会导致神经毒性,AMPA 抑制 TNF- α 释放,而 mGluR2 促进 TNF- α 释放介导神经毒性^[20]。NR 激活后引起钙离子内流,随后 ATP 释放介导兴奋性神经毒性在 AD 发病中发挥重要作用,NR 过度激活,会损伤神经细胞^[34]。NR1 与钙离子通道开放密切相关,被认为是突触可塑性及海马和皮质神经元长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的主要调控者,而 LTP 的损害与 AD 密切相关^[35-36]。

3.2.5 突触修剪相关受体 小胶质细胞上的嘌呤能 P2Y12 受体 (P2Y12R/P2RY12) 在其活化后下调表达介导小胶质细胞的迁移、吞噬以及突触修剪^[20];突触表面的 CD47 与小胶质细胞上的 SIRP α 结合作为“don't eat me”信号避免突触过度修剪^[9];小胶质细胞自噬在神经系统突触形成及修剪过程中也发挥重要作用^[37];小胶质细胞 CX3CR1 参与 CNS 及视网膜神经元的突触形成和突触修剪从而影响神经元的正常发育^[38]。

4 小胶质细胞与神经系统疾病的联系

4.1 小胶质细胞与神经退行性疾病

小胶质细胞参与视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 和 X 连锁青少年视网膜劈裂症等遗传性视网膜疾病,以及年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、神经系统疾病等多因素视网膜疾病的发生和发展^[39]。

RP 是一种以感光细胞进行性退化为特征的疾病,是全世界年轻人无法治愈的重要原因。研究发现与正常小鼠相比,CX3CR1 缺陷的 rd10 小鼠中,小胶质细胞向感光细胞层浸润显著增加,并与感光细胞凋亡和萎缩加速相关;小胶质细胞缺少 CX3CR1 与炎症因子和小胶质细胞活化标志物的表达增加有关,外源性 CX3CL1 玻璃体内注射增加 rd10 小鼠视网膜 CX3CL1-CX3CR1 信号,可显著减少小胶质细胞浸润、吞噬和活

化,改善感光细胞的退化^[40]。这些结果表明,CX3CL1-CX3CR1 信号是调节小胶质细胞介导的神经退行性变的分子机制之一,是 RP 治疗的潜在靶点。研究发现 RP 患者和 rd10 小鼠模型视网膜中多种补体成分明显上调,这种改变与感光细胞变性一致,C3 表达增加,活化小胶质细胞。C3 的缺失加速了感光细胞结构和功能的退化,并改变了视网膜炎症基因的表达。CR3 的基因缺失重现了这些表型,提示 C3-CR3 信号是介导小胶质细胞-感光细胞相互作用的调节因子。C3 或 CR3 的缺乏降低了小胶质细胞对凋亡感光细胞的吞噬能力,增加了小胶质细胞对感光细胞的毒性,表明补体介导的小胶质细胞清除凋亡感光细胞在 RP 中具有新的适应性作用^[41]。

在出血性黄斑变性小鼠模型中,用米诺环素治疗可以防止小胶质细胞在视网膜下空间聚集,增加感光细胞存活率^[42];然而,在视网膜脱离(retinal detachment, RD)的情况下,小胶质细胞的消融阻止了其在视网膜下空间的聚集,降低感光细胞存活率^[43]。RD 是视网膜疾病中常见威胁视力的并发症,RD 发生后 12 h 内迅速导致感光细胞死亡。小胶质细胞标志物 P2ry12 和小胶质细胞的耗竭证明小胶质细胞在 RD 后 24 h 内迅速激活并迁移到损伤区域,一旦进入受损的感光细胞层,就可以观察到激活的小胶质细胞在其细胞体内含有自体荧光,这表明其功能是吞噬受损或死亡的感光细胞。小胶质细胞耗竭导致疾病恶化和抑制巨噬细胞浸润,提示小胶质细胞参与调节视网膜的神经炎症,介导 RD 中感光细胞存活^[43]。Todd 等^[44]研究发现,小胶质细胞在兴奋性毒性损伤的视网膜中提供神经保护,这可能是通过小胶质细胞产生的 IL-1 β 与星形胶质细胞上的 IL-1R1 结合发挥作用。

青光眼是一种以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)变性为特征的视神经退行性疾病,可造成不可逆转的视力损害和盲,其具体机制尚未完全阐明。目前,大量体内及体外研究发现,视网膜胶质细胞,如 Müller 胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞与青光眼的发生和发展,特别是 RGC 的损伤密切相关^[45-46];在斑马鱼视网膜中,小胶质细胞和巨噬细胞缺乏会导致 Müller 细胞行为失调。因此,小胶质细胞和 Müller 细胞信号传导对于解锁 Müller 细胞的再生潜能以修复受损的视网膜至关重要^[47]。

在青光眼小鼠模型中,补体的上调发生在 RGC 死亡之前,RGC 的突触被小胶质细胞吞噬,抑制补体可以抑制青光眼小鼠 RGC 的退化^[48]。DBA/2J 小鼠是青光眼模型构建的常用小鼠,米诺环素是具有抗炎和抗凋亡特性的第 2 代四环素,研究发现米诺环素可减少小胶质细胞的活化,改善 RGC 轴突的运输和完整性,但对年龄相关的眼部特征性改变无影响,其机制可能为米诺环素增加了具有静止分枝形态的小胶质细胞比例,并降低了 Iba1(与激活相关的小胶质细胞特异性钙配体)的 mRNA 和蛋白表达水平,并且小胶质细胞活化的减少与 RGC 轴突运输的显著改善相关联,表明在青光眼中,视网膜和视神经乳头的小胶质细胞活化可能是视神经功能早期下降及其随后退化的一个因素^[49]。

青光眼中小胶质细胞激活后,炎症蛋白表达上调。在大鼠

高血压模型中使用 TNF- α 阻断剂依那西普后,发现即使眼压持续升高,视盘周围表达 TNF- α 的活化小胶质细胞显著减少,从而防止 RGC 的损伤和减少,这些发现说明小胶质细胞的过度激活加重了青光眼的神经元损伤,提出了一种使用 TNF- α 拮抗剂或炎症抑制剂治疗青光眼的新策略^[50]。用经角膜缘激光光凝模型诱导大鼠眼压升高模型检测米诺环素的作用及机制,发现米诺环素能显著增加细胞的抗凋亡能力,使抗凋亡基因 *Bcl-2* 表达增加,减少 IL-18 的表达及青光眼中活化的小胶质细胞数量,从而使青光眼病情好转^[51]。

视网膜中小胶质细胞主要分布在内丛状层和外丛状层,敲除小鼠 *IL-34* 基因后,内丛状层小胶质细胞数量显著减少,视网膜电流降低,而外丛状层没有发生变化,这表明 IL-34 对小胶质细胞的维持作用仅发生在内丛状层,具有区域特异性;进一步在视网膜变性模型中研究发现,小胶质细胞能够迁移到视网膜外核层保护视网膜色素上皮细胞。由此可见,不同情况下视网膜中的小胶质细胞可能发挥不同的作用,对视网膜小胶质细胞的功能及机制研究将有助于视网膜退行性疾病的治疗^[52]。

因此,小胶质细胞在视网膜中的功能具有两面性,如何控制小胶质细胞的功能使其有利于视网膜的存活,减轻神经毒性及炎症对神经退行性眼病的治疗具有重要意义。

4.2 小胶质细胞与帕金森病

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种神经退行性运动障碍,表现为黑质中多巴胺能神经元丢失,伴随着由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -SYN)聚集组成的路易体小体,涉及视网膜多巴胺能细胞变性^[53]。PD 患者小胶质细胞中 TLR2 表达水平升高, α -SYN 激活 TLR1/2 后以 MyD88 依赖方式释放促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β ;另外,激活的小胶质细胞也释放抗炎细胞因子,提示小胶质细胞 TLR1/2 是 α -SYN 的受体,通过释放细胞因子参与 PD 进展^[53]。在 PD 小鼠模型中,缺乏 CX3CR1 的小鼠表现出 α -SYN 介导的炎症反应和小胶质细胞吞噬功能降低,说明 CX3CL1-CX3CR1 信号在 PD 中的重要性^[54]。PD 中 M1 样小胶质细胞释放的促炎因子常伴随着多巴胺能神经元的丢失;相反, M2 样活化的小胶质细胞分泌抗炎因子 IL-4、IL-13、IL-10、TGF- β 和 IGF1 减轻炎症,加速修复^[15,20,52,55]。

4.3 小胶质细胞与 AD

AD 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主要表现的 CNS 退行性病变。该疾病的标志是 A β 的细胞外沉积和高磷酸化 tau 蛋白(phospho Tau protein, pTau)在神经内积聚,这些沉积物还存在于视网膜中^[30]。小胶质细胞对 A β 积聚和神经退行性损伤有反应,进化为疾病相关小胶质细胞引起的炎症反应和神经毒性是 AD 核心病理机制^[20,30]。

载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)的等位基因 $\epsilon 4$ 是晚期 AD 的危险因素。通过全基因组关联分析发现与 AD 发病显著的易感位点聚集素和磷脂酰肌醇结合型胞苷组蛋白;进一步分析发现补体受体、桥联整合素 1 基因和跨膜 4A 基因在 AD 患者中突变增多^[56]。还有研究报道 TREM2、磷脂酰肌醇磷脂酶 C $\gamma 2$ 和 CD33 的单核苷酸多态性也与晚发性 AD 的风险增加有关^[57]。携带 TREM2 突变 R47H 的个体患 AD 风险显著增

加, TREM2-DAP12-DAP10 信号触发蛋白质和脂质磷酸化级联反应, 导致钙离子动员、整合素活化、细胞骨架重排以及能量代谢激活^[30], 该信号通路可能与 AD 的发生有关。TREM2-APOE 通路介导神经退行性小胶质细胞表型的转变, 提示其可以作为新的靶点, 帮助小胶质细胞恢复稳态^[58]。用 AD 小鼠模型进行研究发现泛素连接酶 COP1 通过蛋白酶体途径降解小胶质细胞中的转录因子 c/EBP β 来抑制神经炎症, 防止小胶质细胞过度激活, 影响小胶质细胞的激活状态, 减轻神经退行性病变, 减少 pTau 蛋白水平, 揭示了 AD 疾病过程中小胶质细胞基因表达的新机制, 为疾病治疗提供潜在的作用靶点^[59]。综上, 寻找限制小胶质细胞产生神经毒性物质同时不削弱其吞噬作用的药物或方法可能成为延迟神经变性疾病发生的新策略。

4.4 小胶质细胞与多发性硬化

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种 CNS 脱髓鞘性自身免疫性疾病, 病变位于脑、视网膜神经节和骨髓, 病灶播散广泛可伴有神经退行性病变。TMEM119 是 MS 中小胶质细胞的表面标志物^[60]。小胶质细胞的吞噬受体 Mer 受体酪氨酸激酶突变会增加 MS 的发生率^[61]; Wernberg 等^[62]利用尸检 MS 组织、临床前非人灵长类 MS 模型和 2 种脱髓鞘疾病的啮齿动物模型, 研究视觉系统中突触的变化, 发现小胶质细胞介导突触吞噬和突触丢失。突触丢失可能发生在 MS 相关病理改变的早期或之前, 并与补体 C3 相关。

综上, 小胶质细胞在多种神经系统疾病的发生和发展过程中起重要作用 (表 1), 精细调控小胶质细胞的神经保护作用 and 神经毒性作用有助于神经系统疾病的治疗。

表 1 小胶质细胞生理功能及疾病情况下相关的基因及通路

正常功能及疾病	基因/通路	参考文献
突触修剪	CR3, CX3CR1	[9, 15]
突触可塑性	TLR4, CX3CR1	[1, 15]
神经元死亡	CR3, AXL, MER, DAP12	[15]
神经退行性眼病	DAP12, CX3CR1, CR	[43, 52]
AD	TREM2, DAP12, APOE, CD33, CR1, PLCG2, ABCA7, BIN1	[56]
PD	TREM2, TLR1/2, Notch 信号通路	[53, 55]
MS	TLR4, MYD88, MER	[60-62]

注: AD: 阿尔兹海默病; PD: 帕金森病; MS: 多发性硬化

5 展望

小胶质细胞是神经系统的忠诚卫士, 可识别“自我”监视着“非己”, 第一时间对外界变化作出免疫应答。从细胞分子水平上揭示其在神经系统中的激活过程及其作用机制可能为开发治疗神经系统疾病有效药物提供潜在的靶点。虽然小胶质细胞在不同疾病中的作用受到较大关注, 但其在生理情况下的正常功能还不清楚, 在视网膜及神经系统疾病中的作用也需要进一步阐明: (1) 小胶质细胞是如何进行免疫监视维持动态平衡的? 是否有区域特异性? 睡眠状态和清醒状态下小胶质细胞

的免疫监视功能有何不同? (2) 决定小胶质细胞发挥损伤作用还是保护作用是由哪些信号通路介导的? 控制平衡的关键点是什么? 如何减少有害作用? (3) 小胶质细胞与神经系统其他细胞相互作用的方式有何差别? (4) 小胶质细胞的自噬和死亡如何调控? 向周围传递什么信号? (5) 眼作为重要的视觉神经中枢器官, 与大脑的信号传导密切相关, 眼不仅可以看物体, 还具有传达情绪、记忆、应激反应等多种属性, 那么视网膜中小胶质细胞有哪些独特功能和作用机制? (6) 人和小鼠的小胶质细胞有何异同? 这一系列问题都有待进一步研究, 从而合理利用其保护功能, 减少有害作用, 为预防和治疗 CNS 疾病提供潜在靶点。人视网膜及神经组织小胶质细胞难以获取从而使小胶质细胞的研究变得困难。但随着类器官, 尤其是视网膜类器官、光遗传学、表观遗传学、单细胞测序、质谱流式及成像等科学理论和技术的发展, 对这些问题的深入研究将为理解小胶质细胞在正常情况下及神经系统疾病中究竟扮演何种角色提供重要启示, 并将有助于最终找到针对神经系统疾病的新的药物治疗靶点, 有助于疾病的精准治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts [J]. Cell, 2019, 179 (2): 292-311. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
- Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18 (4): 225-242. DOI: 10.1038/nri.2017.125.
- Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis [J]. Immunity, 2016, 44 (3): 439-449. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.024.
- Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. Science, 2012, 336 (6077): 86-90. DOI: 10.1126/science.1219179.
- Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. Science, 2010, 330 (6005): 841-845. DOI: 10.1126/science.1194637.
- Wang Y, Szretter KJ, Vermi W, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia [J]. Nat Immunol, 2012, 13 (8): 753-760. DOI: 10.1038/ni.2360.
- Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, et al. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways [J]. Nat Neurosci, 2013, 16 (3): 273-280. DOI: 10.1038/nn.3318.
- Elmore MR, Najafi AR, Koike MA, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain [J]. Neuron, 2014, 82 (2): 380-397. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.040.
- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [J]. Science, 2011, 333 (6048): 1456-1458. DOI: 10.1126/science.1202529.
- Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor [J]. Cell, 2013, 155 (7): 1596-1609. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.030.
- Davalos D, Grutzendler J, Yang G, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo [J]. Nat Neurosci, 2005, 8 (6): 752-758. DOI: 10.1038/nn1472.
- Lana D, Ugolini F, Wenk GL, et al. Microglial distribution, branching, and clearance activity in aged rat hippocampus are affected by astrocyte meshwork integrity: evidence of a novel cell-cell interglial interaction [J]. FASEB J, 2019, 33 (3): 4007-4020. DOI: 10.1096/fj.201801539R.
- Di Lucente J, Nguyen HM, Wulff H, et al. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is required for microglial pro-inflammatory activation in vivo [J]. Glia, 2018, 66 (9): 1881-1895. DOI: 10.1002/glia.23457.

- [14] Kiernan EA, Smith SM, Mitchell GS, et al. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: implications for chronic intermittent hypoxia [J]. *J Physiol*, 2016, 594(6) : 1563–1577. DOI: 10.1113/JP271502.
- [15] Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(9) : 1018–1027. DOI: 10.1038/nm.4397.
- [16] Wang J, Ma MW, Dhandapani KM, et al. Regulatory role of NADPH oxidase 2 in the polarization dynamics and neurotoxicity of microglia/macrophages after traumatic brain injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113 : 119–131. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.017.
- [17] Lee J, Hur J, Lee P, et al. Dual role of inflammatory stimuli in activation-induced cell death of mouse microglial cells. Initiation of two separate apoptotic pathways via induction of interferon regulatory factor-1 and caspase-11 [J/OL]. *J Biol Chem*, 2001, 276(35) : 32956–32965 [2021-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402054/>. DOI: 10.1074/jbc.M104700200.
- [18] Wakselman S, Béchade C, Roumier A, et al. Developmental neuronal death in hippocampus requires the microglial CD11b integrin and DAP12 immunoreceptor [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(32) : 8138–8143. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1006-08.2008.
- [19] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4) : 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- [20] Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35 : 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
- [21] Freeman L, Guo H, David CN, et al. NLR members NLRC4 and NLRP3 mediate sterile inflammasome activation in microglia and astrocytes [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5) : 1351–1370. DOI: 10.1084/jem.20150237.
- [22] Lee JD, Coulthard LG, Woodruff TM. Complement dysregulation in the central nervous system during development and disease [J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 45 : 101340 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708347/>. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101340.
- [23] Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35 : 369–389. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113810.
- [24] Wang C, Yue H, Hu Z, et al. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination [J]. *Science*, 2020, 367(6478) : 688–694. DOI: 10.1126/science.aaz2288.
- [25] Manich G, Recasens M, Valente T, et al. Role of the CD200-CD200R axis during homeostasis and neuroinflammation [J]. *Neuroscience*, 2019, 405 : 118–136. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.10.030.
- [26] Ma L, Sun P, Zhang JC, et al. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(1) : 31–38. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2987.
- [27] Husemann J, Loike JD, Anankov R, et al. Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system [J]. *Glia*, 2002, 40(2) : 195–205. DOI: 10.1002/glia.10148.
- [28] Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8) : 812–820. DOI: 10.1038/ni.2639.
- [29] Frenkel D, Wilkinson K, Zhao L, et al. Scaral deficiency impairs clearance of soluble amyloid- β by mononuclear phagocytes and accelerates Alzheimer's-like disease progression [J/OL]. *Nat Commun*, 2013, 4 : 2030 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23799536/>. DOI: 10.1038/ncomms3030.
- [30] Ulland TK, Colonna M. TREM2—a key player in microglial biology and Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(11) : 667–675. DOI: 10.1038/s41582-018-0072-1.
- [31] Bernier LP, Bohlen CJ, York EM, et al. Nanoscale surveillance of the brain by microglia via cAMP-regulated filopodia [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(10) : 2895–2908. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.05.010.
- [32] Madry C, Kyrargyri V, Arancibia-Cárcamo IL, et al. Microglial ramification, surveillance, and interleukin-1 β release are regulated by the two-pore domain K⁺ channel THIK-1 [J]. *Neuron*, 2018, 97(2) : 299–312. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.002.
- [33] Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(5) : 543–551. DOI: 10.1038/nn.3358.
- [34] Eyo UB, Peng J, Swiatkowski P, et al. Neuronal hyperactivity recruits microglial processes via neuronal NMDA receptors and microglial P2Y12 receptors after status epilepticus [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(32) : 10528–10540. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0416-14.2014.
- [35] Riazi K, Galic MA, Kentner AC, et al. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(12) : 4942–4952. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4485-14.2015.
- [36] Bar E, Barak B. Microglia roles in synaptic plasticity and myelination in homeostatic conditions and neurodevelopmental disorders [J]. *Glia*, 2019, 67(11) : 2125–2141. DOI: 10.1002/glia.23637.
- [37] Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11) : 1576–1584. DOI: 10.1038/mp.2016.103.
- [38] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3) : 400–406. DOI: 10.1038/nn.3641.
- [39] Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2018, 4 : 45–77. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034425.
- [40] 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 [J]. *Glia*, 2016, 64(9) : 1479–1491. DOI: 10.1002/glia.23016.
- [41] Silverman SM, Ma W, Wang X, et al. C3- and CR3-dependent microglial clearance protects photoreceptors in retinitis pigmentosa [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(8) : 1925–1943. DOI: 10.1084/jem.20190009.
- [42] Zhao L, Ma W, Fariss RN, et al. Minocycline attenuates photoreceptor degeneration in a mouse model of subretinal hemorrhage microglial; inhibition as a potential therapeutic strategy [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3) : 1265–1277. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.042.
- [43] Okunuki Y, Mukai R, Pearsall EA, et al. Microglia inhibit photoreceptor cell death and regulate immune cell infiltration in response to retinal detachment [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(27) : E6264–E6273 [2021-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915052/>. DOI: 10.1073/pnas.1719601115.
- [44] Todd L, Palazzo I, Suarez L, et al. Reactive microglia and IL1 β /IL-1R1 signaling mediate neuroprotection in excitotoxin-damaged mouse retina [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1) : 118 [2021-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170999/>. DOI: 10.1186/s12974-019-1505-5.
- [45] Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9 : 214 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729832/>. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00214.
- [46] Wei X, Cho KS, Thee EF, et al. Neuroinflammation and microglia in glaucoma: time for a paradigm shift [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(1) : 70–76. DOI: 10.1002/jnr.24256.
- [47] Conedera FM, Pousa A, Mercader N, et al. Retinal microglia signaling affects Müller cell behavior in the zebrafish following laser injury induction [J]. *Glia*, 2019, 67(6) : 1150–1166. DOI: 10.1002/glia.23601.
- [48] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination [J]. *Cell*, 2007, 131(6) : 1164–1178. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.036.
- [49] Bosco A, Inman DM, Steele MR, et al. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(4) : 1437–1446. DOI: 10.1167/iovs.07-1337.
- [50] Roh M, Zhang Y, Murakami Y, et al. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor- α (TNF- α), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(7) : e40065 [2021-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802951/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0040065.
- [51] Levkovitch-Verbin H, Waserzoug Y, Vander S, et al. Minocycline upregulates pro-survival genes and downregulates pro-apoptotic genes in experimental glaucoma [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 52(5) : 761–772. DOI: 10.1007/s00417-014-2588-4.
- [52] O'Koren EG, Yu C, Klingeborn M, et al. Microglial function is distinct in different anatomical locations during retinal homeostasis and degeneration [J]. *Immunity*, 2019, 50(3) : 723–737. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.02.007.
- [53] Ho MS. Microglia in Parkinson's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175 : 335–353. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8_13.
- [54] Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7) : 917–924. DOI: 10.1038/nn1715.



- [55] Joers V, Tansey MG, Mulas G, et al. Microglial phenotypes in Parkinson's disease and animal models of the disease [J]. Prog Neurobiol, 2017, 155 : 57–75. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.04.006.
- [56] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease [J]. Nat Genet, 2011, 43(5) : 429–435. DOI: 10.1038/ng.803.
- [57] Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, et al. Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease [J]. Nat Genet, 2017, 49(9) : 1373–1384. DOI: 10.1038/ng.3916.
- [58] Krasemann S, Madore C, Cialic R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases [J]. Immunity, 2017, 47(3) : 566–581. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.008.
- [59] Ndoja A, Reja R, Lee SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia [J]. Cell, 2020, 182(5) : 1156–1169. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.011.
- [60] Satoh J, Kino Y, Asahina N, et al. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain [J]. Neuropathology, 2016, 36(1) : 39–49. DOI: 10.1111/neup.12235.
- [61] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis [J]. Nat Genet, 2013, 45(11) : 1353–1360. DOI: 10.1038/ng.2770.
- [62] Werneburg S, Jung J, Kunjamma RB, et al. Targeted complement inhibition at synapses prevents microglial synaptic engulfment and synapse loss in demyelinating disease [J]. Immunity, 2020, 52(1) : 167–182. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.004.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-07-07)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

后极部环状脉络膜营养不良伴双眼黄斑囊样水肿诊疗 1 例

郭浩轶 时倩倩 王志立

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 河南省眼科研究所, 郑州 450003

通信作者:郭浩轶, Email: haoyiguo2000@aliyun.com

Diagnosis and treatment of posterior polar annular choroidal dystrophy: a case report

Guo Haoyi, Shi Qianqian, Wang Zhili

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Guo Haoyi, Email: haoyiguo2000@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211113-00626

患者,女,43岁,2020年5月因右眼视物模糊1个月余于河南省立眼科医院就诊。患者自述平素视力好,否认全身病史及近期药物服用史,个人史及家族史无特殊。眼科检查:视力右眼0.5,矫正无助,左眼1.0,眼压右眼21 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),左眼20 mmHg,双眼前节检查未见异常,眼底视盘边界清,色淡红,杯盘比为0.4,视盘及血管弓周围环状青灰色改变,透见脉络膜大血管,散在少量色素沉积,其他部位视网膜色泽正常,未见色素异常改变。右眼黄斑囊样改变,左眼黄斑反光弥散(图1)。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示右眼黄斑囊样改变,黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)为546 μm ;左眼黄斑可见小囊腔(图2)。初步诊断:双眼视网膜色素变性? 右眼黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)。给予右眼抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗,每月1次,共2次,黄斑水肿未见明显消退。之后给予黄斑部阈下微脉冲激光辅助治疗,每2个月1次,共3次,黄斑水肿略消退, CMT 约为500 μm 。患者因眼压临近异常,拒绝眼内注射缓释糖皮质激素。给予碳酸酐酶抑制剂布林佐胺滴眼液(美国爱尔康公司)3次/d治疗,治疗后视力稳定,黄斑水肿未加重。2021年7月因左眼视物模糊再次来诊,眼部检查:视力右眼0.4,左眼0.8,双眼眼压正常,双眼黄斑均呈囊样改变。OCT检查显示CMT右眼490 μm ,左眼480 μm (图3)。荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)检查显示,早期双眼视盘

周围及沿血管弓走行可见斑片状弱荧光,透见脉络膜血管荧光,晚期双眼相应部位斑片状荧光着染,其他部位视网膜无异常荧光,提示双眼后极部环形脉络膜萎缩(图4);眼底自发荧光检查显示双眼视盘周围及沿血管弓走行环形低荧光(图5);自盘周及血管弓附近行OCT检查示双神经上皮外层变薄、各层次结构不清,视网膜色素上皮粗糙、部分变薄,脉络膜变薄(图6);视野检查示双眼30°视野内环形暗点(图7);视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查示双眼暗视和明视a波和b波轻-中度降低,30 Hz 闪烁光反应轻度降低,振荡电位大致正常。全外显子基因检测结果显示,未查到与病变相关的基因异常。患者父母、子女、胞兄妹均无夜盲等视力障碍,检查眼底也未见异常。修正诊断:双眼后极部环状脉络膜营养不良(posterior polar annular choroidal dystrophy, PPACD);双眼CME。患者自行去外地医院诊治,建议试行糖皮质激素口服强化治疗。2周后复查OCT,黄斑水肿无明显变化,即停用。目前双眼继续滴用布林佐胺滴眼液,随访观察。

讨论:PPACD为一种罕见的脉络膜萎缩,其病因及发病机制尚不明确^[1]。PPACD患者视力相对较好,部分患者可表现为夜盲;典型眼底表现为后极部围绕视盘及沿颞侧血管弓走行、边界清楚的环形脉络膜萎缩,而黄斑中心及中周部视网膜不受侵犯。多模式影像,如FFA、自发荧光及OCT检查见特异性的后极部环形视网膜外层和脉络膜毛细血管萎缩征象可明确诊断;视野检查为与脉络膜萎缩处相对应的环状暗点^[2-6]。PPACD常