

• 综述 •

神经退行性疾病的眼脑相关性

杭昊¹, 高俊英², 曹秋晨^{1*}¹南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学基础医学院人体解剖学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 眼睛在胚胎发育过程中源自神经管, 与脑具有共同的起源, 因此二者在解剖结构和功能特性上高度相似。近年来研究表明, 眼部退行性疾病与中枢神经系统退行性疾病之间存在显著的病理关联。典型的眼部退行性疾病, 如年龄相关性黄斑变性、青光眼和糖尿病视网膜病变等, 不仅是造成视力损伤和失明的主要原因, 其发病机制亦与阿尔茨海默病、帕金森病等脑退行性疾病密切相关。文章系统探讨了神经退行性疾病在脑与眼之间可能存在的共同病理机制。从毒性蛋白沉积、髓样细胞功能变化、炎症反应异常激活、突触功能障碍和淋巴系统清除障碍等多个角度阐述了眼、脑退行性疾病之间的内在联系, 旨在为眼脑退行性疾病机制的探索、早期干预及靶向治疗提供新的视角与研究思路。

[关键词] 眼部退行性疾病; 中枢神经系统退行性疾病

[中图分类号] R741; R771.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)02-270-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN241262

Ocular-cerebral relevance of neurodegenerative diseases

HANG Hao¹, GAO Junying², CAO Qiuchen^{1*}¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211166;²Department of Human Anatomy, School of Basic Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] During embryonic development, the eyes originate from the neural tube and share a common origin with the brain, resulting in highly similar anatomical structures and functional characteristics. In recent years, increasing evidence has revealed significant pathological correlations between ocular degenerative diseases and central nervous system neurodegenerative diseases. Typical ocular degenerative diseases, such as age-related macular degeneration, glaucoma, and diabetic retinopathy, are not only major causes of visual impairment and blindness but also share close mechanistic links with neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This review systematically summarizes the potential common pathological pathways between the brain and the eye in neurodegenerative diseases. It elaborates on the intrinsic connections between ocular and cerebral degeneration from the perspectives of toxic protein accumulation, myeloid cell dysfunction, abnormal activation of inflammatory responses, synaptic dysfunction, and impairment of lymphatic clearance systems. The aim is to provide new perspectives and research insights into the mechanisms, early intervention, and targeted treatment of neurodegenerative diseases affecting both the eye and the brain.

[Key words] ocular degenerative diseases; central nervous system neurodegenerative diseases

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(02): 270-279]

眼睛是一种特殊的感觉器官, 在胚胎发育阶段源自神经管, 与脑部具有共同起源, 并均以神经元作为传输信息的媒介^[1]。在解剖学上, 视网膜作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)的延伸, 视网膜神经节细胞层主要由视网膜神经节细胞(retinal gangli-

[基金项目] 国家自然科学基金(82204365)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: nydcqc@njmu.edu.cn
(ORCID: 0000-0003-1766-384X)

on cell, RGC)组成, RGC的轴突汇聚形成视神经, 直接与脑部外侧膝状体相连, 构成了视觉通路的关键部分^[2]。在视路中, 光线经过角膜、瞳孔、晶状体和玻璃体, 最终在视网膜上形成图像, 并被转化为神经电脉冲, 通过视神经传递到脑中进行解析^[3], 这种复杂的生理机制体现了眼睛与脑之间的紧密协作。

中枢神经系统退行性疾病, 如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's

disease, PD), 不仅累及脑部, 其病理改变在眼部同样有迹可寻。AD患者常表现出视敏度下降、视野缺损等症状, PD患者则常伴视觉障碍, 包括颜色辨别、视敏度、对比度减退和视力丧失^[4-5]。AD中淀粉样蛋白 β (amyloid beta, A β) 斑块和PD中 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn) 在视网膜和其他眼部组织中均可过度沉积, 引发炎症反应和淋巴清除功能障碍^[6]。与此同时, 眼部退行性疾病是一组影响晶状体、视网膜等眼部结构和功能的慢性进行性疾病, 如年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)^[7]、青光眼^[8]、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 等^[9], 也表现出与脑退行性病变相似的病理特征, 包括氧化应激、线粒体功能障碍和特定神经元、神经营养因子 (neurotrophic factor, NTF) 异常等^[10-14]。

眼脑之间的病理联系可能涉及多种机制和通路。A β 和 α -syn 沉积、炎症小体激活和淋巴清除功能障碍在眼脑退行性疾病中均有报道, 提示了可能的共病机制^[6, 15-19]。眼脑之间的相互作用与物质交换, 可能在眼脑疾病的发生和发展中起着关键作用。从眼脑病变的关联性这一角度, 进一步探索这些机制和通路, 不仅有助于理解眼脑退行性疾病的复杂性, 并且可以为神经退行性疾病的预防与治疗提供新的思路与视角。

1 眼部退行性疾病的脑部病理机制

1.1 AMD

AMD是一种以视网膜玻璃膜疣沉积、光感受器和邻近结构进行性变性为特征的眼部退行性疾病, 随着年龄增加, 患者视觉功能逐渐丧失^[20]。根据进展阶段, AMD分为早期和晚期。早期主要表现为较小玻璃膜疣 (直径 $<63 \mu\text{m}$) 的形成, 症状轻微或不典型; 晚期则包括新生血管性AMD (黄斑区域异常血管的生长) 和地图样萎缩 [光感受器和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的融合性萎缩]^[20]。流行病学研究表明, AMD与AD之间存在显著关联。与非AMD人群相比, AMD患者罹患AD的风险提高1.23倍, 且发病年龄越小, 后续患AD的概率就越大^[21]; 进一步研究发现, AMD病程 <5 年的患者患AD的风险增加20%, 而病程 ≥ 5 年的患者, AD风险可升高至50%^[22]。这些流行病学数据提示, AMD可能是AD的重要风险因素, AMD病程进展与AD风险存在显著关联。

在分子机制层面, 脑与视网膜之间通过多条信

号通路协同调控, 其中NTF和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是关键介导分子。NTF通过直接与内皮细胞上的酪氨酸激酶受体结合介导视网膜新生血管的发生^[23]。在AMD患者中, 其水平表现出明显的组织间差异: 血清中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 显著升高, 而房水中BDNF水平降低^[24-25], 提示BDNF可能在局部和全身系统中发挥不同的生物学功能。另一方面, TGF- β 在脑和眼中均发挥重要且相似的调节作用。在脑组织中, 脑源性TGF- β 通过促进NTF表达和轴突再生参与缺血修复^[11, 26], 两者共同影响脑源性NTF沿轴突逆向转运至RGC的过程, 影响眼部血管生成。在视网膜中, TGF- β 信号通路通过解除抑制作用调控NTF的表达, 参与AMD的进展^[11]。上述结果提示, TGF- β 和NTF可能通过轴突逆向运输、信号级联调控等方式介导脑眼之间的病理联动。尽管如此, 眼脑之间TGF- β 信号分子相互联系相互影响的具体机制仍需进一步探索。虽然靶向TGF- β 信号转导的治疗可能会为AMD的治疗带来新的突破, 但也需要考虑其潜在的不良反应和疗效评估问题。通过深入研究这些分子在不同环境中的作用机制, 有望为AMD的早期干预和靶向治疗提供新思路。

1.2 青光眼

青光眼是一种以视神经萎缩伴RGC轴突进行性缺失为特征的慢性视神经病变, 通常伴随眼内压升高^[9]。高眼压可导致A β 和p-Tau在RGC中沉积, 进而引起视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 变薄和视神经萎缩^[27-28]。研究表明, AD患者的青光眼发病率增加, 尽管PD患者的青光眼发病率并未显著增加, 但其RNFL变薄也与青光眼的病理表现有一定相似性^[27]。

在青光眼的发病机制中, 较为广泛接受的是“NTF剥夺假说”^[29]: RGC的存活依赖于来自脑部的NTF [如BDNF和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等]。BDNF由上丘/外侧膝状核中的神经元产生, 并通过轴突逆向转运至RGC中发挥功能。A β 寡聚体的积聚被证明会损害这一逆行运输过程, 导致RGC中关键的靶向衍生生存因子缺乏, 使RGC失去生存信号, 最终凋亡^[29]。目前, NTF被认为是衰老和神经系统损伤时神经元存活的通用介质, 并且神经元会在生存和凋亡之间取得平衡, 而NTF在这一过程中发挥着至关重要的作用, 它能够增加神经元的抗应激能力, 从而有助于维持其存活^[29]。因此, 补充NTF被认为是治疗各种神经退行性疾病的潜在

方法,如AMD、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、PD、AD等^[30-33]。

此外,载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)作为神经退行性疾病的共同危险因素,也在青光眼中发挥作用。虽然APOE4等位基因是AD的重要遗传风险因子,但部分研究发现其在青光眼中可能具有保护作用,与患病风险降低相关^[34-35]。这提示APOE基因在不同组织中可能具有生物效应差异,其机制尚需进一步探讨。

1.3 DR

DR是糖尿病最常见的微血管并发症之一,表现为视网膜毛细血管闭塞、渗漏、出血及新生血管形成^[36]。根据病变严重程度,DR可分为非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[36]:早期主要表现为微动脉瘤、点状出血与毛细血管渗漏;晚期则出现异常新生血管、纤维增生,甚至牵拉性视网膜脱离。研究发现,DR与认知功能障碍之间存在显著关联。糖尿病患者更容易发生认知障碍,其DR的严重程度和脑部认知功能损害之间存在一定相关性。DR病程越长,患AD的风险越高^[22]。这提示DR可能不仅是局部视网膜微循环障碍的表现,也是反映脑部神经退行过程的一个重要窗口。

在DR病程发展中,新生血管形成是一个极其重要的标志,主要由血管内皮生长因子的表达或NTF与内皮细胞上的酪氨酸激酶受体结合直接介导^[23]。研究表明,DR患者玻璃体中NTF水平显著升高,而血清和房水中BDNF、NGF水平却显著降低^[37-38]。提示局部组织在应对高糖代谢应激时可能启动代偿性机制释放NTF以保护视网膜细胞,但全身范围内的NTF供给可能呈耗竭状态。由于NTF也在AD等神经退行性疾病中发挥神经保护作用,其在脑-眼轴向转运中的功能障碍,可能是两者共病机制的重要环节^[39]。因此,NTF或许可以作为DR进展的生物标志物和关键指标进行研究与探索。然而,NTF在临床诊断中的实际应用尚不明确,NTF水平在不同临床阶段的敏感性和特异性有待进一步验证,并且目前尚缺乏足够的临床试验数据来验证NTF治疗的效果,尤其是在长期疗效和潜在不良反应方面。

1.4 其他

除常见的眼部退行性疾病外,部分脑退行性疾病或脑功能紊乱相关疾病也可引发眼部结构和功能的显著变化,进一步强调了眼脑系统之间的紧密联系。

Terson综合征是一种眼内出血合并任何形式的颅内出血伴急剧颅内压升高的疾病。其机制被认为是视神经鞘内静水压力升高,造成视网膜静脉回流受阻^[40-41]。此外,近年研究指出,胶质淋巴系统在Terson综合征中发挥作用。颅内压升高可能导致颅骨中的蛛网膜下腔血液通过胶质淋巴管反流到眼内^[42],提示脑-眼液体交换系统在急性颅内病理状态下的潜在作用。

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种以水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体介导的自身免疫性中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,主要累及视神经和脊髓^[43]。NMO患者常表现为严重的视神经炎,炎症级联反应可导致RGC凋亡、视力迅速下降,甚至永久性视功能损伤。AQP4抗体破坏血-脑屏障后激活补体系统,使脑和眼部星形胶质细胞受损,是NMO的重要发病机制之一^[43]。这种机制不仅解释了NMO的临床表现,也为开发针对这些免疫反应的治疗策略提供了理论基础。

太空飞行相关的神经眼综合征(space flight-associated neuro-ocular syndrome, SANS)是长期暴露于微重力环境中的宇航员常见的健康问题,表现为视盘水肿、眼轴缩短、脉络膜皱褶和屈光状态改变等^[44]。其潜在机制可能包括脑脊液引流障碍、颅内压升高以及脑组织位置向头侧移动所导致的脑-眼液体动力学紊乱^[45-46]。这些理论为理解太空飞行对宇航员视力的影响提供了重要线索,并为未来的研究和预防措施的制定指明了方向。

这些临床病例共同说明:脑部压力、炎症或液体动力学的改变,均可通过神经通路、脑脊液循环或免疫机制影响眼部结构,支持眼脑系统在多种疾病进程中存在协同作用的观点。

2 脑退行性疾病的眼部病变

2.1 AD

AD是一种以进行性认知功能障碍为核心表现的中枢神经退行性疾病,其典型病理改变包括脑内A β 沉积与Tau蛋白的过度磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)^[47-48]。值得注意的是,这些脑部病理改变在临床症状出现前数10年即可发生,提示其具有潜在的早期干预窗口。

近年来研究表明,AD病理过程不仅限于脑组织,也可累及眼部结构,尤其是视网膜。视网膜作为中枢神经系统的延伸,在AD患者中也出现了A β 沉积、NFT形成、RGC减少、胶质细胞活化以及RNFL变

薄等典型退行性改变^[49-50]。其中,A β 40与A β 42的沉积主要分布于视网膜血管壁,可能引发局部血管功能障碍和神经毒性反应,是视网膜变性的重要诱因^[51]。AD病理特征在视网膜中的发现为早期诊断和监测AD提供了新视角,这些视网膜中的病理变化可能成为评估AD病程和治疗效果的生物标志物。

2.2 PD

PD是一种主要累及黑质-纹状体通路的中枢神经系统退行性疾病,其临床特征包括运动障碍(如震颤、运动迟缓和肌强直)以及多种非运动症状。研究显示,视觉障碍在PD患者中同样十分常见,甚至可能在运动症状出现前即已发生^[4],提示视网膜改变可能成为PD的早期表现之一。

PD患者常表现出色觉识别障碍、空间对比敏感度下降、视力模糊和视觉幻觉等问题,这些临床症状在病理上与视网膜结构退行性变化密切相关^[4]。研究发现,PD患者的RGC层、内丛状层以及内核层均存在不同程度的变薄现象,而这些层次的变性与视觉功能障碍高度相关^[52-53]。机制上,多巴胺能神经元在视网膜中也具有一定分布,主要存在于无长轴的多巴胺能无轴突细胞中,其功能与视网膜信号调节、暗适应及空间解析有关,PD患者视网膜中多巴胺水平下降被认为是视觉障碍的重要诱因^[52]。此外, α -syn在PD患者视网膜中的异常聚集,类似其在脑组织中的沉积,也被认为与RGC退化密切相关^[6]。这些病理变化为PD的早期诊断和病程监测提供了新的生物标志物。

2.3 其他

亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)是一种由亨廷顿基因中胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复区扩增所致的常染色体显性遗传病^[54]。HD患者常伴有视网膜变薄、视觉诱发电位异常以及视皮层萎缩。其中,黄斑区和RGC层厚度的减小与疾病严重程度密切相关,提示视网膜结构改变可作为HD病情监测的潜在生物标志物^[55]。

ALS是一种导致上下运动神经元功能障碍的神经退行性疾病。尽管ALS传统上被认为是一种纯粹的运动系统疾病,但越来越多的证据表明,它也伴随眼部病理改变。ALS患者常出现RNFL和内核层变薄,尽管传统观点认为ALS不累及眼外肌,但其视网膜改变提示存在更广泛的神经退行过程^[56]。此外,ALS相关致病基因如OPTN、TBK1和ATXN2,也在原发性开角型青光眼中发挥作用,表明两者可能在分子发病机制上存在交集^[57-59]。

脊髓小脑性共济失调症3型(spinocerebellar

ataxia type 3, SCA3)是一种由编码CAG重复序列的聚谷氨酰胺重复序列扩增引起的常染色体显性遗传性神经退行性疾病,其病理特征包括多巴胺能神经元退化和 α -syn积累^[60]。研究显示,SCA3患者表现出视锥细胞、视杆细胞和视网膜内细胞的电生理功能障碍;此外,SCA3患者的中央黄斑厚度减小与疾病的病程相关,而黄斑和RGC层的厚度减小与疾病严重程度呈负相关^[61]。这些视网膜结构的变化可能在SCA3病程的早期即可观察到,突出了视网膜成像技术在SCA3早期诊断和病程监测中的潜力。

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统的脱髓鞘性自身免疫病。眼部病变是MS患者常见的症状,包括RNFL变薄、RGC层变形,以视神经炎症损伤为特征的视神经炎和以玻璃体、视网膜和葡萄膜内炎症为特征的葡萄膜炎,这些视网膜结构的变化与MS病程进展密切相关^[62-63]。通过监测这些眼部病变,可以更好地理解MS的病理过程,并为患者的治疗和管理提供重要信息。

3 眼脑退行性疾病的相关性

3.1 眼脑退行性疾病的毒性蛋白沉积

A β 蛋白的异常沉积在AD和AMD的神经退行性过程中发挥重要作用。在AD中,A β 蛋白在脑中异常积累形成细胞外的淀粉样斑块,这是AD的标志性病理特征之一^[64]。而在AMD中,A β 蛋白亦可在玻璃膜疣中显著沉积,而玻璃膜疣是AMD早期阶段典型组织学表现^[65]。这类沉积不仅诱发慢性炎症和氧化应激反应,还可通过破坏钙稳态及损伤突触线粒体功能,导致神经元功能障碍与细胞死亡,从而加速AD与AMD的退行性进程^[13]。

Tau蛋白的异常聚集则是AD和青光眼共同的病理特征之一。Tau蛋白在AD中过度磷酸化后形成NFT,进而破坏微管稳定性和轴突运输功能,是继A β 沉积之后的另一关键病理标志^[13]。在青光眼中,观察到Tau蛋白的异常聚集存在于RGC中,这进一步加剧了RGC的氧化应激与线粒体功能障碍,最终导致其凋亡^[66]。氧化损伤和线粒体功能障碍是两种疾病的共同早期致病事件,最终导致特定神经元群的不可逆退行性改变^[12,14]。

热休克蛋白70(heat shock protein 70, Hsp70)和 β -突触核蛋白(β -synuclein, β -syn)在神经退行性疾病中发挥重要作用。Hsp70能够协助错误折叠蛋白质的重折叠,抑制蛋白质聚集并促进错误折叠蛋白质的降解。蛋白质组学分析揭示,在DR患者中,

Hsp70和 β -syn显著减少^[67-68]。在PD中,研究发现Hsp70的减少可增强 α -syn的聚集和毒性,而 β -syn则可竞争性抑制 α -syn聚集,是影响其病程进展的重要因素^[69];在AD中,Hsp70的下调亦与A β 和Tau蛋白沉积加重密切相关^[70]。上述发现提示,基于视网膜的成像技术与代谢物监测手段,可能为早期识别和动态跟踪神经退行性疾病提供新的方向,也为机制研究与疾病管理提供潜在线索。

3.2 眼脑退行性疾病的髓样细胞功能变化

髓样细胞是CNS和视网膜内的重要免疫细胞群体,主要包括小胶质细胞和巨噬细胞。它们在维持组织稳态、清除细胞碎片、识别病理蛋白和调控炎症反应等方面发挥关键作用。然而,在神经退行性疾病中,这些细胞的功能往往由保护性向促病理性转变,成为慢性炎症和神经损伤的重要介质。

眼脑退行性疾病表现出相似的炎症反应,主要特征是小胶质细胞和巨噬细胞的活化和迁移。青光眼的进展与活化的小胶质细胞及募集的巨噬细胞密切相关。AMD中,视网膜下纤维化可能因这些细胞分泌的促炎因子而加重;而在DR中,广泛活化的小胶质细胞通过分泌多种血管生成因子促进病理性新生血管的形成^[71-72]。在AD和PD中,视网膜的小胶质细胞和血管周围巨噬细胞活性增强,可能诱导神经毒性反应性星形胶质细胞的产生^[73-74]。因此,针对小胶质细胞和巨噬细胞活化和迁移的干预策略可能为治疗这些疾病提供新的途径。

在青光眼、AMD和AD的动物模型中,巨噬细胞募集的主要趋化因子之一——单核细胞趋化蛋白-1的水平升高,这一趋化因子在髓样细胞的募集及疾病进展中起重要作用^[75]。部分髓样细胞靶向疗法,如胰高血糖素样肽-1受体激动剂,已在青光眼和PD动物模型中显示出抑制小胶质细胞及巨噬细胞诱导的神经毒性星形胶质细胞活化的潜力,从而保护神经元^[74,76]。然而,该类药物在人体神经退行性疾病中的疗效仍需进一步验证。

3.3 眼脑退行性疾病的炎症通路异常活化

炎症是免疫系统对特定刺激所产生的系统性反应。随着年龄增长,脑和眼组织会出现免疫和炎症通路的失调,导致多种与年龄相关的疾病在两者中共同出现,并表现出相似的炎症机制。

多种眼和脑退行性疾病中都会检测到A β 和 α -syn的存在,这些病理蛋白可激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小

体,在眼部和脑组织年龄相关疾病的发病机制中发挥关键作用^[6]。目前研究最广泛的NLRP3激活路径涉及连接蛋白43(Connexin43)半通道,Connexin43半通道通过将ATP释放到细胞外空间来促进NLRP3炎症小体激活。A β 积聚和多巴胺能神经元死亡可能导致Connexin43半通道的上调,进而释放神经毒性ATP,诱导慢性炎症和氧化应激反应^[6]。在AMD和青光眼等眼部疾病中,同样观察到Connexin43半通道的上调,可能与局部氧化应激、炎症及血管破裂相关^[77-78]。靶向Connexin43的干预手段已在多项研究中显示出治疗脑与眼部炎症性退行性疾病的潜力^[6]。

3.4 眼脑退行性疾病的突触功能障碍

突触是神经元之间传递信息的基本结构,既承担快速信号传递功能,又调节神经网络的可塑性与适应性,对维持正常的视觉感知和认知功能至关重要。在眼脑退行性疾病中,突触功能障碍会削弱神经信号传导效率,进而损害视觉信息处理和高级认知能力。

眼脑神经退行性疾病的过程涉及CNS和视网膜,核心机制之一是RGC死亡所引发的逆行(影响突触后神经元)与逆行(影响突触前神经元)跨突触神经变性^[79]。这一病理过程会使神经元损伤从原发部位向相关神经回路扩展,已在实验性青光眼、AD和PD模型中得到证实^[79]。影像学研究表明,原发性开角型青光眼患者不仅存在视觉及工作记忆网络功能连通性降低,还伴随皮层下网络连通性增强^[80],提示青光眼引发的神经退行性改变可能是全脑范围的,远超视觉通路本身。

在MS中,突触丢失可独立于脱髓鞘与轴突损伤而发生,尤其在皮层灰质区的萎缩中表现明显^[81]。研究进一步发现,突触蛋白的丢失与全脑体积萎缩密切相关,可能成为疾病进展的重要标志物^[81]。此外,视网膜内层萎缩,包括双极细胞与神经节细胞的突触连接减少,也与细胞外囊泡中突触后蛋白(如突触足素)的下降相关^[81]。提示突触蛋白丢失可能是MS和视网膜病变的重要标志。

3.5 眼脑退行性疾病的淋巴系统清除障碍

淋巴系统是人体的重要防御体系,它不仅参与免疫反应,保护眼睛和脑免受病原体侵害,还涉及清除代谢废物和维持组织健康。脑部和眼部的胶质淋巴系统具有共同的关键特征。眼睛的后室有一个独特的淋巴引流系统,在解剖学上,与CNS脑膜淋巴网络在颈深部淋巴结接合,共享一个淋巴回路,从而建立了后眼与脑间统一的免疫反应^[19,82]。

淋巴系统与青光眼的发病及病理生理学机制密切相关。最近一项研究表明,血管生成素(angio-pietin, ANGPT)生长因子对角膜缘淋巴管的发育至关重要,淋巴管中 ANGPT1 和 ANGPT2 缺失与小鼠青光眼和高眼压症有关^[83]。有研究发现,患有青光眼时,通过胶质淋巴通路进入小鼠视神经的脑脊液减少^[84]。虽然脑膜淋巴管在AD等CNS疾病中十分重要,有清除脑内废物、改善认知等作用。但是,目前尚不清楚视神经中的脑膜淋巴管是否在眼部神经退行性疾病(如青光眼)中起这种作用。

脑源性A β 蛋白通过脑眼淋巴途径转运至视网膜并积聚,导致AD视网膜病变。在AD患者的视网膜、视神经管系统和眶周淋巴管,以及5 \times FAD小鼠的眼血管和视神经脑膜淋巴管中,均观察到A β 沉积,且研究证实,AD患者和5 \times FAD小鼠眼部A β 积累可能并非仅由局部A β 产生增加导致^[18]。研究表明,脑脊液中的A β 可由视神经鞘膜淋巴管、有髓轴突间隙、视网膜中央动脉的血管周围间隙3种脑眼通路转运至视网膜^[18-19]。脑脊液中的毒性蛋白可通过血管周围空间进入视神经,这些通道与AQP4阳性星形胶质细胞终足接壤^[85]。此外,AQP4的缺失或极性破坏,会导致其介导的眼部胶质淋巴系统-视神经鞘膜淋巴管途径障碍,进而阻碍A β 的长期清除,并加剧视网膜退行性病变^[18]。这些发现提示,类淋巴系统清除障碍是介导多种眼脑退行性疾病A β 病理性沉积的关键共同机制之一。通过调节AQP4来影响脑眼转运及视网膜胶质淋巴清除系统,为AD眼部病理改变的治疗提供新的视角。

4 总结与展望

眼部退行性疾病正对全球健康产生深远影响,随着人口老龄化加剧,眼部退行性疾病及脑退行性疾病继发的眼病共同导致失明率上升,凸显了眼脑联合防治的紧迫性。越来越多的证据表明,眼脑退行性疾病在分子结构与病理机制上存在高度相关性。NTF和TGF- β 家族配体在“视网膜-脑轴”中的功能,为探索其共同机制提供了重要方向。NLRP3炎症小体在多种眼脑退行性疾病中被发现持续激活,提示其可能成为干预年龄相关神经炎症的新靶点。在青光眼、AMD和AD、PD等疾病中,巨噬细胞和小胶质细胞的异常活化扮演着关键角色。基于眼脑交互作用的分子基础,干细胞治疗在晚期视网膜退行性疾病中显示出一定潜力,但由于不良反应问题,目前尚无产品获得临床批准^[86-88]。此外,淋巴系统是关联眼脑退行性疾病的关键枢纽。研究发现,增强脑-眼淋巴清除功能有助于减少或清除眼部A β 沉积。然而,目前尚缺乏针对眼部A β 清除通路的有效药物,相关治疗策略仍处于探索阶段。未来,改善眼脑通信、调节免疫平衡、降低眼压及视神经压力,可能成为治疗新方向^[88]。同时,“以眼窥脑”,结合多组学技术构建早期诊断和疗效监测体系,有望为脑退行性疾病的预防和管理提供新路径。A β 与 α -syn沉积,慢性炎症,突触功能损害和淋巴清除系统障碍(图1),这些共同病理特征的出现,不仅强调了跨学科协作的重要性,也为眼科学与神经科学的融合发展提供了新的研究视角。未来,深入探索眼脑交互作用的机制,优化现有的治疗策略,

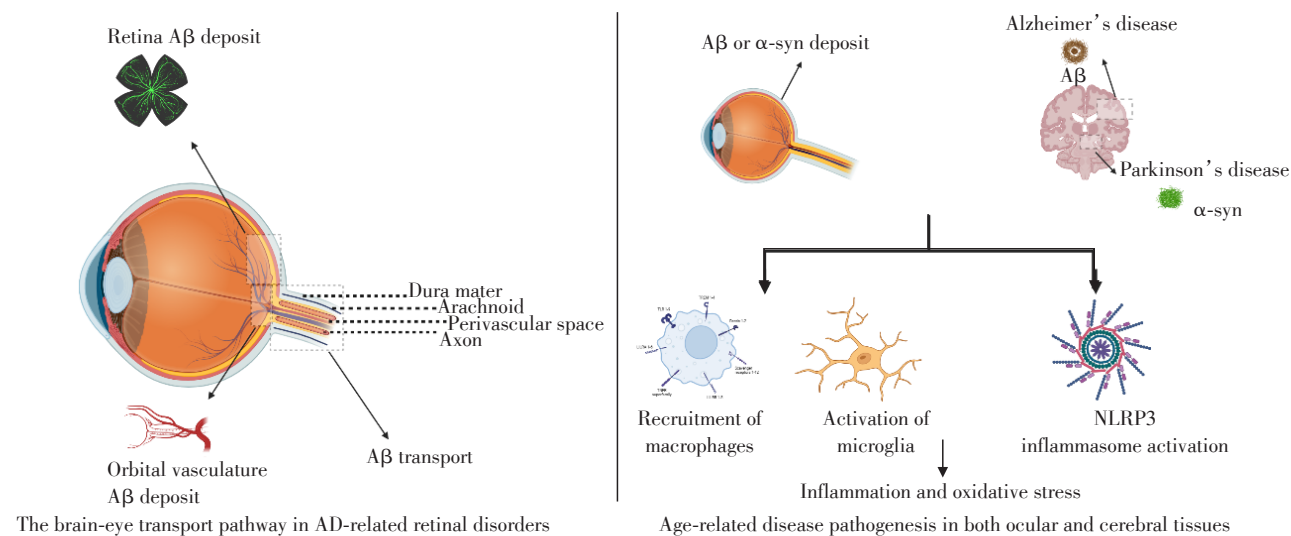


图1 神经退行性疾病的眼脑相关性示意图

Figure 1 Schematic diagram of oculi-cerebral correlations in neurodegenerative diseases

可能为眼脑退行性疾病的治疗开辟新思路。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

杭昊负责论文撰写和修改,高俊英参与论文审阅与论文修改,曹秋晨负责研究的整体规划和设计,对全文进行了审阅和修改。

Author's Contributions:

HANG Hao was responsible for the writing and revision of the paper. GAO Junying reviewed and revised the paper. CAO Qiuchen was in charge of the overall planning and design of the study, and reviewed and revised the paper.

[参考文献]

- [1] ZHAO B X, LI Y J, FAN Z R, et al. Eye-brain connections revealed by multimodal retinal and brain imaging genetics[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6064
- [2] KERSCHENSTEINER D, FELLER M B. Mapping the retina onto the brain[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, 16(2): a041512
- [3] MARCHESI N, FAHMIDEH F, BOSCHI F, et al. Ocular neurodegenerative diseases: interconnection between retina and cortical areas[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2394
- [4] ALVES J N, WESTNER B U, HØJLUND A, et al. Structural and functional changes in the retina in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(6): 448-456
- [5] GRAFF-RADFORD J, YONG K X X, APOSTOLOVA L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234
- [6] MARAN J J, ADESINA M M, GREEN C R, et al. The central role of the NLRP3 inflammasome pathway in the pathogenesis of age-related diseases in the eye and the brain[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 101954
- [7] SEMENOVA Y, BJØRKLUND G. Antioxidants and neurodegenerative eye disease [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(26): 9672-9690
- [8] JAYARAM H, KOLKO M, FRIEDMAN D S, et al. Glaucoma: now and beyond[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1788-1801
- [9] TAN T N, WONG T Y. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13: 1077669
- [10] FUDALEJ E, JUSTYNIARSKA M, KASARELLO K, et al. Neuroprotective factors of the retina and their role in promoting survival of retinal ganglion cells: a review [J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(3): 345-355
- [11] SCHLECHT A, VALLON M, WAGNER N, et al. TGF β -neurotrophin interactions in heart, retina, and brain [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1360
- [12] FALABELLA M, VERNON H J, HANNA M G, et al. Cardiolipin, mitochondria, and neurological disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(4): 224-237
- [13] ASHOK A, SINGH N, CHAUDHARY S, et al. Retinal degeneration and Alzheimer's disease: an evolving link [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7290
- [14] BAUDOIN C, KOLKO M, MELIK-PARSADANIANTZ S, et al. Inflammation in glaucoma: from the back to the front of the eye, and beyond [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100916
- [15] KLYUCHEREV T O, OLSZEWSKI P, SHALIMOVA A A, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 25
- [16] GAIRE B P, KORONYO Y, FUCHS D T, et al. Alzheimer's disease pathophysiology in the retina [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 101: 101273
- [17] YIN X Y, ZHANG S, LEE J H, et al. Compartmentalized ocular lymphatic system mediates eye-brain immunity [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 204-211
- [18] CAO Q C, YANG S G, WANG X W, et al. Transport of β -amyloid from brain to eye causes retinal degeneration in Alzheimer's disease [J]. *J Exp Med*, 2024, 221(11): e20240386
- [19] WANG X W, LOU N H, EBERHARDT A, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(536): eaaw3210
- [20] GUYMER R H, CAMPBELL T G. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2023, 401(10386): 1459-1472
- [21] WEN L Y, WAN L, LAI J N, et al. Increased risk of Alzheimer's disease among patients with age-related macular degeneration: a nationwide population-based study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0250440
- [22] LEE C S, LARSON E B, GIBBONS L E, et al. Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1): 34-41
- [23] NAKAMURA K, TAN F, LI Z J, et al. NGF activation of TrkA induces vascular endothelial growth factor expression *via* induction of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(2): 498-506
- [24] INANC T M, SEKEROGU M A, DEMIRTAS C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with age-related macular degeneration and its correlation with retinal

- layer thicknesses[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7):2833-2840
- [25] DIEGUEZ H H, CALANNI J S, ROMEO H E, et al. Enriched environment and visual stimuli protect the retinal pigment epithelium and photoreceptors in a mouse model of non-exudative age-related macular degeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1128
- [26] YI J J, BARNES A P, HAND R, et al. TGF-beta signaling specifies axons during brain development[J]. *Cell*, 2010, 142(1): 144-157
- [27] SACCÀ S C, PALUAN F, GANDOLFI S, et al. Common aspects between glaucoma and brain neurodegeneration[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2020, 786: 108323
- [28] WAGNER I V, STEWART M W, DORAIRAJ S K. Updates on the diagnosis and management of glaucoma [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2022, 6(6): 618-635
- [29] CLAES M, DE GROEF L, MOONS L. Target-derived neurotrophic factor deprivation puts retinal ganglion cells on death row: cold hard evidence and caveats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4314
- [30] NASHINE S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2483
- [31] STANSBERRY W M, PIERCHALA B A. Neurotrophic factors in the physiology of motor neurons and their role in the pathobiology and therapeutic approach to amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1238453
- [32] GAO L N, ZHANG Y, STERLING K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 4
- [33] COLUCCI-D'AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777
- [34] MARGETA M A, YIN Z R, MADORE C, et al. Apolipoprotein E4 impairs the response of neurodegenerative retinal microglia and prevents neuronal loss in glaucoma [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1627-1644
- [35] KOUTSODENDRIS N, NELSON M R, RAO A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 73-99
- [36] VUJOSEVIC S, ALDINGTON S J, SILVA P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 337-347
- [37] BOSS J D, SINGH P K, PANDYA H K, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5594-5603
- [38] TAŞLIPINAR UZEL A G, UĞURLU N, TOKLU Y, et al. Relationship between stages of diabetic retinopathy and levels of brain-derived neurotrophic factor in aqueous humor and serum [J]. *Retina*, 2020, 40(1): 121-125
- [39] SHITYAKOV S, HAYASHI K, STÖRK S, et al. The conspicuous link between ear, brain and heart-could neurotrophin-treatment of age-related hearing loss help prevent Alzheimer's disease and associated amyloid cardiomyopathy? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 900
- [40] ABOULHOSN R, RAJU B, JUMAH F, et al. Terson's syndrome, the current concepts and management strategies: a review of literature [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 210: 107008
- [41] DURRANI A, HO A C. Terson's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(25): e79
- [42] KUMARIA A, GRUENER A M, DOW G R, et al. An explanation for terson syndrome at last: the glymphatic reflux theory [J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1264-1271
- [43] CARNERO CONTENTTI E, CORREALE J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 208
- [44] SPAIDE R F, GEMMY CHEUNG C M, MATSUMOTO H, et al. Venous overload choroidopathy: a hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100973
- [45] SIBONY P A, LAURIE S S, FERGUSON C R, et al. Ocular deformations in spaceflight-associated neuro-ocular syndrome and idiopathic intracranial hypertension [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(3): 32
- [46] SHINOJIMA A, KAKEYA I, TADA S. Association of space flight with problems of the brain and eyes [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(9): 1075-1076
- [47] JACK C R, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562
- [48] SPERLING R A, DONOHUE M C, RAMAN R, et al. Association of factors with elevated amyloid burden in clinically normal older individuals [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 735-745
- [49] SNYDER P J, ALBER J, ALT C, et al. Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 103-111
- [50] KORONYO Y, RENTSENDORJ A, MIRZAEI N, et al.

- Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(4):409-438
- [51] SHI H S, KORONYO Y, RENTSENDORJ A, et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(5):813-836
- [52] WAGNER S K, ROMERO-BASCONES D, CORTINA-BORJA M, et al. Retinal optical coherence tomography features associated with incident and prevalent parkinson disease [J]. *Neurology*, 2023, 101(16):e1581-e1593
- [53] ZHOU H, SHEN B B, HUANG Z F, et al. Mendelian randomization reveals association between retinal thickness and non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1):163
- [54] FIELDS E, VAUGHAN E, TRIPU D, et al. Gene targeting techniques for Huntington's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70:101385
- [55] AMINI E, MOGHADDASI M, HABIBI S A H, et al. Huntington's disease and neurovascular structure of retina [J]. *Neuro Sci*, 2022, 43(10):5933-5941
- [56] NEPAL G, KHAREL S, COGHLAN M A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and retinal changes in optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(9):e2741
- [57] TIRENDI S, DOMENICOTTI C, BASSI A M, et al. Genetics and glaucoma: the state of the art [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1289952
- [58] MEDCHALMI S, TARE P, SAYYAD Z, et al. A glaucoma- and ALS-associated mutant of OPTN induces neuronal cell death dependent on Tbk1 activity, autophagy and ER stress [J]. *FEBS J*, 2021, 288(15):4576-4595
- [59] ZUKERMAN R, HARRIS A, VERCELLIN A V, et al. Molecular genetics of glaucoma: subtype and ethnicity considerations [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 12(1):55
- [60] PAULINO R, NÓBREGA C. Autophagy in spinocerebellar Ataxia type 3: from pathogenesis to therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):7405
- [61] TOULIS V, CASAROLI-MARANO R, CAMÓS-CARRERAS A, et al. Altered retinal structure and function in Spinocerebellar Ataxia type 3 [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170:105774
- [62] CHOI S, GUO L, CORDEIRO M F. Retinal and brain microglia in multiple sclerosis and neurodegeneration [J]. *Cells*, 2021, 10(6):1507
- [63] CORTESE R, PRADOS C F, TUR C, et al. Differentiating multiple sclerosis from AQP4-neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG-antibody disease with imaging [J]. *Neurology*, 2023, 100(3):e308-e323
- [64] ZHANG H Q, WEI W, ZHAO M, et al. Interaction between A β and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9):2181-2192
- [65] KAARNIRANTA K, BLASIAK J, LITON P, et al. Autophagy in age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):388-400
- [66] SACCÀ S C, CUTOLO C A, ROSSI T. Visual defects and ageing [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91:393-434
- [67] NANDI S K, SINGH D, UPADHAY J, et al. Identification of tear-based protein and non-protein biomarkers: its application in diagnosis of human diseases using biosensors [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt A):838-846
- [68] ZHANG L R, XUE K G, FAN P, et al. Geranylgeranylacetone-induced heat shock protein70 expression reduces retinal ischemia - reperfusion injury through PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 229:109416
- [69] XU Y F, WAN W. Acetylation in the regulation of autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):379-387
- [70] XU X Y, SUN Y Q, CEN X F, et al. Metformin activates chaperone-mediated autophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer disease mouse model [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(10):769-787
- [71] HU A Y, SCHMIDT M H H, HEINIG N. Microglia in retinal angiogenesis and diabetic retinopathy [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27(3):311-331
- [72] GUILLONNEAU X, EANDI C M, PAQUES M, et al. On phagocytes and macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 61:98-128
- [73] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638):481-487
- [74] PARK J S, KAM T I, LEE S, et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):78
- [75] STEPP M A, MENKO A S. Immune responses to injury and their links to eye disease [J]. *Transl Res*, 2021, 236:52-71
- [76] YUN S P, KAM T I, PANICKER N, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):931-938
- [77] MAT NOR M N, RUPENTHAL I D, GREEN C R, et al. Connexin hemichannel block using orally delivered tonabersat improves outcomes in animal models of retinal disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1):371-387
- [78] ZHAO G L, ZHOU H, GUO Y H, et al. Modulation of Rac1/PAK1/connexin43-mediated ATP release from astrocytes contributes to retinal ganglion cell survival in exper-

- imental glaucoma[J]. *Glia*, 2023, 71(6): 1502-1521
- [79] NUCCI C, MARTUCCI A, CESAREO M, et al. Links among glaucoma, neurodegenerative, and vascular diseases of the central nervous system[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 221: 49-65
- [80] ALTOBELLI S, TOSCHI N, MANCINO R, et al. Brain imaging in glaucoma from clinical studies to clinical practice[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 221: 159-175
- [81] LADAKIS D C, VREONES M, BLOMMER J, et al. Synaptic protein loss in extracellular vesicles reflects brain and retinal atrophy in people with multiple sclerosis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11(4): e200257
- [82] CHEN Y, HE X X, CAI J C, et al. Functional aspects of the brain lymphatic drainage system in aging and neurodegenerative diseases[J]. *J Biomed Res*, 2024, 38(3): 206-221
- [83] DUMBRAVEANU L, CUSNIR V, BOBESCU D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2021, 65(4): 315-329
- [84] MATHIEU E, GUPTA N, PACZKA-GIORGI L A, et al. Reduced cerebrospinal fluid inflow to the optic nerve in glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(15): 5876-5884
- [85] MATHIEU E, GUPTA N, AHARI A, et al. Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a lymphatic pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4784-4791
- [86] ALCALDE I, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, MARTÍN C, et al. Human stem cell transplantation for retinal degenerative diseases: where are we now?[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2022, 58(1): 102
- [87] ÖZMERT E, ARSLAN U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: preliminary clinical results [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 25
- [88] WALSH J. The brain-eye connection: more than just action potentials [J]. *J Exp Med*, 2024, 221(11): e20241519
- (收稿: 2024-11-20; 修回: 2025-06-17; 录用: 2025-06-30)
(本文编辑: 陈汐敏)



欢迎关注我刊微博、微信公众号!