

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.042

Muller 细胞与视网膜病变 *

高丽园¹ 张丽琼^{3△} 刘子睿³ 周 媛³ 曹 磊²

(1 湖北三峡职业技术学院 湖北 宜昌 443000; 2 兴安职业技术学院 内蒙古 乌兰浩特 137400;

3 哈尔滨医科大学第一附属医院眼科医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 视网膜是一薄而半透明的、具有多层结构的神经组织,位于眼球后 2/3 部的内侧面。向前延伸达睫状体,止于不规则边界。Muller 细胞是脊椎动物视网膜内最主要的神经胶质细胞,它贯穿整个视网膜。Muller 细胞对于维持神经元的完整性、代谢、内环境稳态以及信号转导等均具有重要的作用。在视网膜病变时,Muller 细胞参与整个过程,并且在视网膜的各种疾病中都发现伴有 Muller 细胞的神经胶质增生反应。Muller 细胞同时也调控视网膜病变的整个过程。Muller 细胞膜上的神经递质受体、谷氨酸受体、门控电压通道、所合成分泌的营养因子及自身增殖分化都发生改变。近年来人们对 Muller 细胞的认知越来越多,研究的方向也从细胞的微观结构、主要功能转变成 Muller 细胞对不同视网膜病变过程的参与调控。本文对视网膜 Muller 细胞的形态和生理功能,病理状况下 Muller 细胞发生的改变作一综述。

关键词: Muller 细胞; 视网膜病变

中图分类号: R774 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)05-963-03

Muller Cells and Retinopathy*

GAO Li-yuan¹, ZHANG Li-qiong^{3△}, LIU Zi-ru³, ZHOU Yuan³, CAO Lei²

(1 Hubei Three Gorges Polytechnic Yichang, Hubei, 443000 China; 2 Xing'an Vocational and Technical College, 137400, China;

3 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The retina is a thin, semitransparent, multilayered sheet of neural tissue that lines the inner aspect of the posterior two-thirds of the wall of the globe. It extends almost as far anteriorly as the ciliary body, ending at that point in a ragged edge. Muller cells are the main glial cells in vertebrate animal retina, it runs through the whole retina. Muller cells play an important role in the maintenance of the integrity of the neurons, metabolism, homeostasis and signal transduction. In retinopathy, Muller cells participate in the whole process, and Muller glial cells proliferation response are found in all kinds of retinal diseases. Muller cells also regulate the whole process of retinopathy. The neurotransmitter receptors, glutamic acid receptor, the voltage channel gating, the synthesis of neurotrophic factor secretion and their proliferation and differentiation of Muller cell membrane all have changed. In recent years, people have shown more and more understanding of Muller cells. The direction of the research has also changed from the microscopic structure of cells and the main functions into the regulation of different processes of retinopathy. In this review, the morphology and physiological functions of retinal Muller cells, and Muller cell changes in the pathological conditions were summarized.

Key words: Muller cells; Retinopathy

Chinese Library Classification(CLC): R774 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-963-03

视网膜属中枢神经系统(central nervous system, CNS)的一部分,哺乳动物中枢神经系统包括两种细胞:神经元和神经胶质细胞。Muller 细胞是视网膜特有的一种神经胶质细胞,占视网膜所有细胞数量的 90%左右,在维持视网膜的形态和生理功能中起重要的作用。在临床上视网膜病变(如缺氧、缺血、高糖、高压、毒性损伤、激光损伤等)是临床上的常见多发病,往往引起视力的下降,视物的变形,严重者甚至视力丧失,对患者的工作生活都带来很大的影响。Muller 细胞本身的细胞形态和生理功能以及代谢情况在病变过程中发生了很多变化,参与了整个

的视网膜病变。

1 Muller 细胞的机构

Muller 细胞最早由德国人 Muller(1851)发现、描述,并用其名字命名。又称 Muller 纤维。Muller 在视网膜的内核层,着色较深,其胞体细长的突起充满了除色素上皮层及感光层外的整个视网膜全层,包绕着视网膜的大部分神经元细胞,特化的足板与视网膜毛细血管共同参与构成血-视网膜屏障^[1]。Muller 细胞在视网膜不同部位的形态和密度也不同,如位于锯齿缘部位

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D200949);哈尔滨市科技局资助项目(2007RFQXS090);

黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11541219);黑龙江省卫生厅科研项目(2007-222)

作者简介:高丽园(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:视网膜病,电话:15572726062, E-mail:466656520@qq.com

△通讯作者:张丽琼, E-mail:zhanglq600@sina.com

(收稿日期:2014-04-24 接受日期:2014-05-18)

的 Muller 细胞突触较中央区的 Muller 细胞突出短, 且有大躯干和广阔的终足, 其密度比视网膜中央区低($6\,000/\text{mm}^2$)^[23] 中心凹区的 Muller 细胞有细长的躯干, 其密度是锯齿缘处的 5 倍($30\,000/\text{mm}^2$)^[2], 这说明不同区域视网膜的功能和细胞所处的内环境不同。在病理状态下, 不同视网膜部位的 Muller 细胞表现也有所不同, 内核层 Muller 细胞胞质变淡、细胞器减少, 神经节层 Muller 细胞的突起肿胀、部分细胞器退化, 外核层 Muller 细胞线粒体肿胀, 其余层 Muller 细胞粗面内质网扩张、溶酶体增加^[4]。

2 Muller 细胞的生理功能

Muller 细胞在正常生理情况下具有合成以及储存糖原的功能, 为视网膜神经元提供营养支持, 维持细胞微环境的稳定^[5]; Muller 细胞膜上可表达多种神经递质受体, 包括 γ -氨基丁酸(GABA)受体和多种谷氨酸受体, 及 Muller 细胞特异性合成的谷氨酰胺合成酶(GS), 对神经细胞外物质的浓度有调控作用, 并能够维持视网膜神经细胞离子环境的稳定性, 还可合成分泌碱性成纤维生长因子(bFGF)等多种神经营养因子^[6,7]; 在病理情况下, Muller 细胞可以介导神经损伤信号, 亦可对神经细胞起保护作用, 还具有增值分化为视网膜祖细胞的潜力^[8]。Muller 细胞可表达多种电压门控离子通道, 如 K^+ 通道, 当细胞膜局部高 K^+ 时, 会导致细胞去极化, 而释放 K^+ 在其他低 K^+ 部位, 达到整个细胞膜上 K^+ 的稳定性, 这对于保持神经元的兴奋性十分重要^[9]。通过以上多种功能起到控制神经元活动的作用^[9]。

3 视网膜病变时 Muller 细胞

3.1 Muller 细胞与谷氨酸的代谢

Muller 细胞是视网膜最主要的神经胶质细胞, 谷氨酸是视网膜中含量最多的兴奋性氨基酸, 当谷氨酸浓度达到一定高度时, 可产生兴奋性神经毒性。谷氨酸的正常代谢途径是细胞间隙的谷氨酸被位于视网膜 Muller 细胞膜上的 L-谷氨酸/L-天门冬氨酸转运体(L-glutamate/L-aspartate transporter, GLAST)转运到细胞内, 再由 Muller 细胞内的谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS) 将谷氨酸加氨转化为谷氨酰胺(glutamine, Gln) 释放到细胞外, 神经细胞摄取谷氨酰胺后在细胞内转化为谷氨酸释放到突触间隙, 部分与受体结合, 部分谷氨酸进入下一循环^[10,11]。因此, GLAST 和 GS 的表达对于突触间隙的谷氨酸清除和对神经元的保护起重要作用。在病理状态下谷氨酸的神经毒性主要由于堆积在细胞间隙的谷氨酸增加并于其受体结合, 产生离子渗透压和电化学反应, 导致胞内 Ca^{2+} 增加, 细胞内 Na^+ 继发增加, 从而激活一系列胞内效应酶, 产生活性分子最终使神经细胞肿胀、代谢衰竭而死亡^[12]。在熊鲲^[13]等研究急性高血压模型中 Muller 细胞 GLAST 表达增加, 而 Martin^[14]等研究中慢性高血压模型中 Muller 细胞 GLAST 和 GS 的表达则下降。戴敏^[15]等的研究发现, GLAST 和 GS 在视网膜 Muller 细胞缺氧初期表达上调, 对细胞间的谷氨酸的摄取增加。GLAST 的表达在缺氧 12 h 后表达峰值, 之后下降, 在 72 h 后降至正常水平。GS 的表达在 Muller 细胞缺氧 48 h 后达到峰值, 之后开始下降。Muller 细胞对谷氨酸的摄取在 48 h 达到峰值, 对神经元起

保护作用, 随后随时间的延长对谷氨酸的摄取下降, 对神经元的保护功能失代偿。

3.2 Muller 细胞与血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF 是最有效的促血管生长因子, 调节血管的发展, 受体 VEGFR-1、VEGFR-2 调节血管内皮细胞, 受体 VEGFR-3 调节淋巴管内皮细胞。存在于视网膜血管和神经组织中的受体主要是 VEGFR-1、VEGFR-2。VEGFR-1 主要存在于血管内皮的周细胞中, VEGFR-2 主要存在于神经胶质细胞、神经节细胞以及色素上皮细胞中。在缺氧、高糖状态下, VEGF 通过增强血管内皮细胞上的 VEGFR-1 受体, 加快内皮细胞的增殖, 加速生成新生血管。此时, 视网膜高糖、缺血、缺氧状态下可激活 Muller 细胞内的 VEGF 的编码基因, 引起 VEGF 的表达增强^[16]。

3.3 Muller 细胞与神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)

GFAP 是大脑星形胶质细胞支架的特殊成分, 在脊髓、视网膜也有不同程度的表达。在生理状态下, GFAP 仅表达于视网膜胶质细胞中的星形胶质细胞, 而 Muller 细胞几乎不表达。在病理状态下, 柯技^[17]等的研究中视网膜神经损伤后。3d 时, 视网膜 GFAP 阳性染色增强。7d 时 GFAP 的阳性染色进一步加强, 达到峰值。9d 时, GFAP 表达下降, 下降缓慢。14d 后, GFAP 的阳性表达下降至正常水平。在薛黎萍^[18]等研究中视网膜神经受损后。Muller 细胞出现 GFAP 的表达, 并在 Muller 细胞的足板处表达最为强烈, 足板是 Muller 细胞与神经节细胞的链接处参与神经递质的传递。因此可以得知, GFAP 在 Muller 细胞上的表达是视网膜损伤的一种反应性改变, GFAP 是作为中间丝蛋白的构成骨架易于识别, 且 GFAP 表达随病程进展改变, 故可作为视网膜损伤的非常有用的标志物。

3.4 Muller 细胞与视网膜神经元再生

Muller 细胞是视网膜中一种特殊的神经胶质细胞, 在视网膜的发育过程中对视网膜神经元提供营养支持、维持细胞微环境稳定及视网膜神经元的迁移等。姚静^[19]等实验研究表明 Muller 细胞可分泌某些可溶性因子诱导视网膜前体细胞向视网膜神经节细胞分化。Muller 细胞在视网膜损伤后(如急性损伤、网膜脱离、光照诱导的视网膜神经元损伤), 可产生对视网膜神经元起到保护和促进再生的因子, (如胰岛素样生长因子(IGF)、睫状神经生长因子(CNTF)等神经营养因子等)^[20]。有实验验证实在视网膜损伤后或给予外源性生长因子, Muller 细胞将重新进入细胞循环, 发生增殖反应, 并具有向损伤区扩展的趋向, 同时表达一些视网膜祖细胞的特异标志, 如 Pax6、Chx10 等; 增殖的 Muller 细胞部分能够最终分化为新生的神经元和神经胶质细胞。Muller 细胞与视网膜神经元在发育上有共同的祖细胞, 具有成为视网膜祖细胞的潜力, 可能成为视网膜神经元再生的重要细胞来源^[21-23]。

4 小结与展望

综上所述, 视网膜病变过程中 Muller 细胞的超微结构和生理功能已发生变化, Muller 细胞上多种电压门控离子通道, 神经递质受体, 调控神经细胞外物质的浓度的改变, Muller 细胞合成和分泌多种神经营养因子的改变影响整个视网膜病变的进展过程。因此深入探讨 Muller 细胞在视网膜病变发生发展中

的作用及机制,延缓或逆转其结构及功能异常成为预防与治疗视网膜病变的热点。

参考文献(References)

- [1] 陈秀丽, 过贵元. 糖尿病视网膜 Muller 细胞的研究进展[J]. 中国体视学与图像分析, 2007, 12(2): 152-153
Chen Xiu-li, Guo Gui-yuan. Current research of Muller cells in diabetic retinopathy [J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 2007, 12(2): 152-153
- [2] Distler C, Dreher Z. Glial cells of the monkey retina: Muller cells [J]. Vis Res, 1996, 36(16): 238-2394
- [3] Robinson SR, Dreher Z. Muller cells in adult rabbit retina: morphology, distribution and implications for function and development [J]. J Comp Neurol, 1990, 292(2): 178-192
- [4] 过贵元. 糖尿病大鼠视网膜 Muller 细胞的超微结构变化[J]. 中国体视学与图像分析, 2009, 14(3): 314-320
Guo Gui-yuan. Ultra structural alterations of Muller cells in the retina of diabetic rat [J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 2009, 14(3): 314-320
- [5] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 114
Li Feng-ming. The Chinese ophthalmology [M]. People's Medical Publishing House, 2004: 114
- [6] Newman E A. A purinergic dialogue between glia and neurons in the retina [J]. Novartis Found Symp, 2006, 276: 193-202
- [7] Andy JF, Ghezal O, Jim E, et al. Different aspects of glia in retinal Muller glia can be induced by CNTF, insulin, and FGF2 in the absence of damage [J]. Molecular Vision, 2004, 10: 973-986
- [8] Marquardt T, Gruss P. Generating neuronal diversity in the retina: one for nearly all [J]. Trends Neurosci, 2002, 25(1): 32
- [9] Bouvier M. The glial cell glutamate uptake carrier countertransports pH-changing anions [J]. Nature, 1992, 360(6403): 471-474
- [10] Rothstein J D, Martin L, Levey A I, et al. Localization of neuronal and glial glutamate transporters [J]. Neuron, 1994, 13(3): 713-725
- [11] Danbolt N C. Glutamate uptake [J]. Prog Neurobiol, 2001, 65 (1): 1-105
- [12] Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamic excitotoxicity in retinal ganglion cells [J]. Vision Res, 1997, 37(24): 3483
- [13] 熊鲲, 黄菊芳, 潘爱华, 等. 急性眼高压大鼠视网膜谷氨酸 / 天冬氨酸转运体和谷氨酰胺合成酶的表达 [J]. 解剖学杂志, 2005, 26(3): 308-310
Xiong Kun, Huang Ju-fang, Pan Ai-hua, et al. Expression of glutamate/aspartate transporter and glutamine synthetase in acute intraocular hypertensive rat retina [J]. Chinese Journal of Anatomy, 2005, 26(3): 308-310
- [14] Martin K R, Levkovitch-Verbin H, Valenta D, et al. Retinal glutamate transporter changes in experimental glaucoma and after optic nerve transection in the rat [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (7): 2236-2243
- [15] 戴敏, 夏晓波. 缺氧对鼠视网膜 Muller 细胞 GLAST 和 GS 表达及功能的影响 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(2): 134-141
Dai Min, Xia Xiao-bo. Effect of Hypoxia on The Glutamate Transporter and Glutamine Synthetase in Mouse Retinal Muller Cells [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2011, 38(2): 134-141
- [16] Poulaki V, Jousen A M, Mitsiades N, et al. Insulin-like growth factor-like as Pathogenetic role in diabetic retina Pathology [J]. Am J Pathol, 2004, 165: 457-446
- [17] 柯技. 大鼠视神经挫伤后视网膜神经节细胞形态改变及 GFAP 表达的变化 [J]. 华中科技大学学报, 2007, 36(3): 370-373
Ke Ji. Changes in Morphology of Retinal Gangliocytes and GFAP Expression after Optic Nerve Contusion in Rats [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2007, 36(3): 370-373
- [18] 薛黎萍. 胶质纤维酸性蛋白在视神经横断后大鼠视网膜神经胶质细胞中的表达 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2010, 32(4): 256-260
Xue Li-ping. The expression of glial fibrillary acidic protein in rat retina glial cells following optic nerve transection [J]. Chinese Journal of Ocular Trauma & Occupational Eye Disease, 2010, 32 (4): 256-260
- [19] 姚静. Muller 细胞诱导视网膜前体细胞向视网膜神经节细胞分化 [J]. 复旦学报(医学版), 2006, 33(5): 675-679
Yao Jing. Muller glia induce retinal progenitor cells to differentiate into retinal ganglion cells [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2006, 33(5): 675-679
- [20] Cao LH, Yu YC, Zhao JW, et al. Expression of natriuretic peptide in rat Muller cells [J]. Neuroscience Letters, 2004, 365(3): 176-179
- [21] Garcia M, Vecino E. Role of Muller glia in neuron protection and regeneration in the retina [J]. Histology and Histopathology, 2003, 18: 1205-1218
- [22] Peter H, Malgorzata O, Alexandra S, et al. Persistent and injury induced neurogenesis in the vertebrate retina [J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2004, 23(2): 183-194
- [23] Patrick Y, David A C. Responses of Muller glia to retinal injury in adult zebrafish [J]. Vision Research, 2005, 45(8): 991-1002