

## 自噬在青光眼视神经损伤中的作用及中医药的干预研究进展

袁安琪<sup>1,2</sup>, 彭麟景<sup>3</sup>, 杜红彦<sup>1\*</sup>

(1. 广州医科大学附属中医医院, 广州 510130; 2. 广州医科大学, 广州 510180;  
3. 广州中医药大学附属中医医院, 广州 510130)

**[摘要]** 青光眼是一组以视网膜神经节细胞(RGCs)及其轴突数目进行性丢失、视野逐渐丧失和视神经萎缩为特征的常见致盲性眼病。青光眼的病理改变主要是RGCs及其轴突的变性、萎缩、丧失,最终导致视功能的永久性损害,其具体发病机制尚未明确。细胞自噬是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质及细胞器运输到溶酶体内进行消化降解以不断更新重塑再利用细胞的过程。通过临床案例分析和动物实验发现,中成药和一些中医疗法可能有靶向调控自噬通路的作用,该文从眼部组织对高眼压的应激反应、小梁网功能障碍、免疫调节及瘢痕调控等方面阐述自噬在青光眼眼压升高和视神经损伤机制中所起作用及部分中药成分影响自噬调节相关研究进行论述,探讨中西医结合调控自噬以防治青光眼视神经损害、预防早期视野丢失的可能性,发现各中药单体或中药提取物存在多通路、多作用靶点的特点,主要涉及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)两条经典自噬信号通路,且目前中药的神经保护作用多集中于中枢神经受累的脑和脊髓病变,对于青光眼视神经损伤的保护机制仍需更深入的研究,此外,自噬在不同的实验动物模型和实验方法中展现出“双刃剑”一般的作用形式,怎样人为干预自噬能阻止RGCs凋亡、发挥保护效应仍是未来研究亟待解决的问题。

**[关键词]** 青光眼; 自噬; 视网膜神经节细胞; 视神经损伤; 中医药治疗

**[中图分类号]** R22;R242;R276.7;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0233-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211898

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210728.1511.005.html>

**[网络出版日期]** 2021-07-29 8:54

### Role of Autophagy in Glaucoma-induced Optic Nerve Injury and Intervention with Traditional Chinese Medicine: A Review

YUAN An-qi<sup>1,2</sup>, PENG Lin-jing<sup>3</sup>, DU Hong-yan<sup>1\*</sup>

(1. *The Affiliated Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510130, China*; 2. *Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China*;  
3. *The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China*)

**[Abstract]** Glaucoma is a common blinding eye disease characterized by progressive loss of retinal ganglion cells (RGCs) and their axons, gradual loss of visual field, and optic atrophy. The pathological changes of glaucoma are mainly the degeneration, atrophy, and loss of RGCs and their axons, which can eventually lead to the permanent impairment of visual function. The specific pathogenesis of glaucoma remains unclear. Autophagy is a process in which damaged, denatured, or senescent proteins and organelles are transported to lysosomes for digestion and degradation in order to continuously renew and rebuild cells for reuse. As revealed by clinical case analysis and animal experiments, Chinese patent medicine and some traditional Chinese medicine (TCM) therapies may be able to target the autophagy pathway. This paper expounded the role of

**[收稿日期]** 20210328(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81704123)

**[第一作者]** 袁安琪,在读硕士,从事青光眼视神经病变研究,E-mail:979504064@qq.com

**[通信作者]** \* 杜红彦,博士,主任中医师,从事青光眼视神经病变、眼底病研究,E-mail:413250062@qq.com

autophagy in glaucoma-induced ocular hypertension and optic nerve injury from the aspects of stress response of ocular tissue to high intraocular pressure, trabecular meshwork dysfunction, immune regulation, and scar regulation as well as the regulatory effects of some Chinese medicinal ingredients on autophagy, aiming to explore the possibility of integrated TCM and western medicine in regulating autophagy and preventing glaucoma-induced optic nerve injury and early visual field loss. It was found that Chinese medicinal monomers or extracts function via multiple pathways and multiple targets, mainly involving two classical autophagy pathways, namely phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) and adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). Moreover, the current studies on the neuroprotective effect of TCM mostly focus on the brain and spinal cord lesions of the central nervous system, and its protective mechanism against optic nerve injury in glaucoma still needs further investigation. In addition, autophagy was like a "double-edged sword" in different experimental animal models and methods. How to artificially intervene in autophagy to prevent the apoptosis of RGCs and protect the optic nerve injury is still an urgent problem to be solved in the future research.

**[Keywords]** glaucoma; autophagy; retinal ganglion cells (RGCs); optic nerve injury; traditional Chinese medicine (TCM) therapies

青光眼是一组以视网膜神经节细胞(RGCs)及其轴突数目进行性丢失、视野逐渐丧失和视神经萎缩为特征的常见致盲性眼病。在50岁以上老龄人口致盲的主要原因中仅次于白内障,位居第二<sup>[1]</sup>。全球青光眼患病人数于2040年预计增至1.12亿<sup>[2]</sup>,且在未来这一数字还可能因人口增长和老龄化继续升高。目前的青光眼治疗仍以药物和手术控制降低眼压为主,在疾病早期,能一定程度的挽救RGCs丢失和视功能损伤,但大部分病人在首次就诊时即产生了显著的RGCs丢失,到疾病晚期,RGCs大量丢失也使得传统治疗变得徒劳,如何高效地在病程早、中期对视神经进行有效保护变得尤为重要。自噬是生物体中促进细胞成分降解和循环的分解代谢途径,可以调控过氧化物酶体、线粒体和内质网不断更新,清除胞质内受损的细胞器和代谢产物,进行亚细胞水平的重塑,保护受损细胞。目前多项研究指出,在恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病等全身疾病的发生和发展中自噬均起着重要的调控作用且有望成为新的治疗靶点<sup>[3-5]</sup>。目前青光眼发病机制尚未明确,自噬在青光眼发生发展中的作用越来越受到重视,各类研究主要涉及机体对高眼压的应激、视神经保护、免疫调节、小梁网功能障碍及瘢痕调控等方面<sup>[6-8]</sup>。传统医学对青光眼发病机制、辨证分型和治疗有一套完整独立的理论体系,随着中医理论现代化进程的开展,近年来中医药研究在各前沿学科的探索中取得初步进展,其中包括对运用中西医结合思维阐述中药成分靶向调控自噬减少RGCs凋亡以防治青光

眼视神经病变的探讨,如针灸一类的中医特色治疗也在多项研究中被证实能通过调节某些自噬通路发挥神经保护作用,本文综合整理青光眼进程中自噬可能发挥作用及作用通路,结合中医药干预治疗在该领域内最新进展,为进一步研究青光眼视神经病变,中西结合防治青光眼视神经损害、保护残存视功能提供新依据。

### 1 自噬的生理作用及其作用机制

自噬是细胞在应激状态(如缺氧、缺血、饥饿、创伤、高温等)下,通过降解或回收受损或老化的细胞器组分,为细胞提供能量、促进物质循环和细胞自我更新以使自身回归稳态的一项保守且重要的代谢机制。生理状态下,自噬消化降解细胞内受损、变性或衰老的蛋白质及细胞器实现对细胞的更新重塑,自噬调节的完整性、有序性有利于维持细胞的生理功能;视网膜神经节细胞的轴突较长,树突多且复杂,有极高的能量需求和丰富的线粒体,对线粒体障碍十分敏感,而受损的线粒体能释放如细胞色素C一类的促凋亡因子,线粒体自噬可能通过清除受损线粒体达到阻断凋亡的作用。

参与调控自噬的基因和信号分子复杂多样, TAKESHIGE等<sup>[9]</sup>从酵母细胞中成功筛选出15个在自噬中起到关键作用的自噬特异性基因(ATG),这些基因编码各种蛋白以参与调控自噬。应激状态下,自噬启动蛋白Unc-51样激酶1(ULK1)与ATG13, ATG101, FIP200 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa)结合形成复合物诱导自噬发生,而后ATG7活化介导的ATG12/

ATG5/ATG16泛素连接系统使自噬体膜延长以包裹被降解物,微管相关蛋白1轻链3(LC3)封住自噬体膜形成双层膜自噬体,随后自噬体与溶酶体融合并开始降解作用。最后自噬体膜脱落再循环利用。在此过程中,LC3 I与磷酸酰乙醇胺结合转变为LC3 II,这个转化过程是自噬活化的标志,故LC3 II/LC3 I可用来反映自噬的水平。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是氨基酸和三磷酸腺苷(ATP)的感受器,发挥着“门卫”作用,正常情况下,活化的mTOR能通过磷酸化自噬起始分子ULK1的Ser637/Ser638和Ser757/Ser758位点来阻止其激活,进而抑制自噬启动,是自噬的负调控分子,雷帕霉素能通过抑制mTOR的活性从而激活自噬。而自噬关键分子酵母ATG6同系物(Beclin-1)则与ULK1下游自噬相关蛋白靶点结合以促进自噬,是自噬起始的活化剂<sup>[10]</sup>。

## 2 青光眼发病与自噬调节

**2.1 青光眼的发病机制** 目前学术界较为广泛认可的青光眼发病机制分别是机械应力学说和血管缺血学说,前者强调升高的眼压直接作用于筛板压迫视神经纤维,阻碍视网膜神经节细胞轴浆流正常代谢和神经营养因子的获取;后者指出视神经血管的调节失常和代谢紊乱使视神经对眼压的耐受力下降。现在认为眼压升高和视网膜视神经血管的自我调节机制障碍相互作用,共同促成了视神经的特征性损害。其组织损伤发生发展的过程可以概括如下,一方面,高眼压对筛板、神经元、角膜内皮和微血管等细胞、组织带来机械性压迫损伤,导致了继发于RGCs轴浆流机械性阻断和(或)遗传因素致使的神经营养因子相对或绝对缺乏;另一方面,视网膜及脉络膜血管自身调节异常,灌注减少带来组织缺血、缺氧等问题进一步加剧这种营养代谢物质的剥夺。二者交互作用,促成RGCs凋亡减少和最终视神经不可逆性损伤、视功能减退结局。

近年来也有学者提出自身免疫调节紊乱是青光眼发病机制中或可探究的新思路,认为免疫系统在青光眼发生发展中起着双重作用,一方面在应激下能迅速反应保护视神经,另一方面异常的免疫调节可以表现为由自身抗体引起或由自身免疫系统对敏感抗原过度反应引起的以青光眼视神经病变为主要临床病症的一类自身免疫性疾病<sup>[11-12]</sup>。

**2.2 青光眼病理性眼压升高与自噬** 在机械应力学说和血管缺血学说中,视神经维持正常生理功能有赖于稳定的眼压环境,而青光眼视神经病变发生

大多数与眼压病理性升高有关。由于眼球容量是固定的,眼压的变化多数取决于眼球内容物(晶体、玻璃体、眼内血液量及房水)的改变,传统观点上认为前三者较稳定,所以房水循环的动态平衡就直接影响着眼压的稳定性。

小梁网(TM)是位于前房角的网状组织,是房水流出的重要通道, TM功能障碍导致房水回流受阻是临床上眼压升高的主要类型。PORTER等<sup>[13]</sup>研究发现,暴露在大量活性氧中的TM细胞会有组蛋白酶(CTS)活性降低、溶酶体内pH上升的表现,并影响组蛋白酶B(CTSB)水解成熟,自噬活动减少,可导致TM细胞功能下降和原发性开角型青光眼(POAG)的发生。PORTER等<sup>[14]</sup>还在另一项研究中发现从青光眼患者尸体眼组织分离和衰老的TM细胞存在自噬功能失调。POAG是一种神经退行性眼病,由TM糖皮质激素诱导反应蛋白(MYOC)基因突变导致,该基因经翻译修饰后会产生错误折叠的myocilin蛋白,POAG通过促进myocilin蛋白淀粉样变性导致TM细胞死亡,引发TM功能障碍。而内质网自噬是清除这些错误折叠的蛋白的一条路径。线粒体通过氧化磷酸化产生ATP同时也会产生H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>等活性氧(ROS),ROS攻击线粒体外膜使线粒体破裂会释放凋亡诱导因子,线粒体自噬在ROS代谢和细胞凋亡诱导中发挥重要作用——可以选择性清除受损的线粒体。线粒体自噬下调导致受损的线粒体堆积会使线粒体氧化磷酸化功能障碍,ROS代谢失常导致慢性氧化损伤<sup>[15]</sup>。POAG的患者常伴有线粒体功能障碍,使得组织对ROS耐受性降低、TM的氧化应激增加而加重组织损伤从而影响房水循环进而影响眼压的调控<sup>[16]</sup>。研究表明自噬功能的失调能对TM的组织结构和生理功能产生不利影响,不利于房水回流和眼压调节,同时高眼压形成的机械压力可能是导致TM细胞功能进一步老化的一个重要因素。

**2.3 视网膜神经节细胞凋亡与自噬** 病理性高眼压是造成青光眼视神经损害的一个重要因素,但大量临床病例表明,青光眼患者即使眼压得到良好控制,进行性视神经损害和不可逆性视功能下降、视野丢失依然存在。青光眼视神经损害病理改变主要表现在视神经轴突变性、萎缩、丧失,最终导致RGCs凋亡。多项研究均表明自噬对RGCs凋亡有影响<sup>[17-18]</sup>。王余萍等<sup>[19]</sup>对离体培养的RGC-5细胞进行密闭加压实验,不同压力组的中自噬相关蛋白LC3 II和Beclin-1的表达随压力增大逐渐增加,说

明高压作用下 RGC-5 细胞的自噬活动发生变化。HUANG 等<sup>[20]</sup>通过对慢性青光眼的大鼠模型研究发现经乙胺丁醇处理的 RGC-5 细胞死亡水平及胞浆空泡数随剂量和时间增加,且处理组 RGC-5 细胞自噬体增多,说明实验诱导的 RGCs 凋亡和自噬水平具有一致性。

研究结果表明自噬与细胞凋亡关系密切,但其具体在 RGCs 凋亡过程中扮演了怎样的角色仍尚不明确。多项研究显示,自噬在不同类型的动物青光

眼模型实验中表现出来对 RGCs 的作用相互矛盾,这种截然相反的结果可能与病理生理环境、自噬是否被诱导及诱导自噬发生的时间相关,自噬的生理功能可以通过清除受损、异常折叠的蛋白或细胞器,降解再利用从而利于细胞的存活,但人为激活或抑制自噬导致的异常或过量的自噬活动可能本身就是对细胞的伤害。通过调控自噬有望作为防治青光眼 RGCs 损伤的新靶点,但确切的作用机制和调控方向还有待进一步研究。见表 1。

表 1 不同实验对象、实验方法中自噬对 RGCs 凋亡的影响

Table 1 Effect of autophagy on RGCs apoptosis in different experimental subjects and methods

实验对象	模型	实验结果	自噬阻断剂/激动剂应用	参考文献	结论
SD 大鼠	巩膜外静脉结扎法慢性青光眼大鼠模型	LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 在眼压升高后至少 8 周内保持较高水平,且 LC3 水平在第 4 周时最高,与慢性青光眼的 RGCs 凋亡时间吻合	自噬阻断剂 3-甲基腺嘌呤组	[21]	自噬水平上调可能会促进 RGCs 凋亡;各类原因引起的青光眼慢性视神经损伤可能是通过促进 RGCs 自噬,进一步引起 RGCs 凋亡实现的
小鼠视网膜节细胞(RGC-5 模拟病理死亡)	用氯化钴处理 RGC-5 模拟病理死亡	氯化钴作用后 RGC-5 细胞的自噬相关基因 Beclin-1, ATG5, ATG7, 自噬相关蛋白 LC3 及凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Casase-3)表达均显著升高	运用自噬阻断剂氟唑后其下调自噬相关基因、蛋白表达,抑制 CoCl <sub>2</sub> 诱导的自噬同时减少了 Caspase-3 表达,有明显的抑制 RGCs 凋亡的作用	[22]	
绿色荧光蛋白断造成损伤的转基因小鼠	视神经横切术后不久自噬激活,损伤 5 d 后自噬特异性基因 ATG5 上调,而敲除(GFP)-LC3 损伤的小鼠模型	轴突切断术后不久自噬激活,损伤 5 d 后自噬特异性基因 ATG5 上调,而敲除(GFP)-LC3 损伤的小鼠模型	加入雷帕霉素诱导自噬后 LC3 II 水平增加、自噬底物 p62 降低,细胞内 ROS 产生减少,自噬激活保护 RGC-5 细胞免受线粒体损伤和细胞死亡,而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤加入促进 ROS 的产生和细胞死亡	[23]	损伤早期自噬激活可能是 RGCs 存活的保护因子
SD 大鼠	环角膜缘缝扎术建立的慢性高血压大鼠模型	术后 1~3 d 视网膜中 mTOR 水平明显升高,之后的 4 周内缓慢下降,其下游自噬起始分子 ULK1 的表达也展现出同样的时间变化轨迹,表明 mTOR 信号通路在术后早期被激活;术后 1 d 检测到 LC3 II/LC3 I 下降,1 周后开始升高,提示早期自噬受损	术后早期玻璃体腔注射雷帕霉素诱导自噬发生比随后时间点注射有明显促进 RGCs 生存作用	[24]	

2.4 免疫介导炎症反应与自噬 现有研究证实自噬发生与免疫调控或免疫介导的炎症反应密切相关,能均衡有益的免疫保护作用和不利的过度炎症反应,防止自身免疫疾病发生。视网膜中主要存在的胶质细胞有小胶质细胞、星形胶质细胞和 Müller 细胞。生理状态下,神经胶质细胞分泌神经营养因子促进神经细胞存活和组织再生,发挥吞噬功能消除异己成分;而受到刺激(如高血压状态)活化的神经胶质细胞又分泌炎症细胞因子诱导神经元凋亡。有研究表明,活化增殖的小胶质细胞与其过量分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 等在视神经损伤过程中发挥重要作用<sup>[25-26]</sup>。这些炎症细胞因子通过聚集在轴突周围降解细胞外基质,阻碍轴突生长,造成视神经纤维萎缩。活化的小胶质细胞可表达为不同功能的表型,包括促炎的 M1

型和抗炎的 M2 型, M1 型细胞主要通过释放 ROS 和蛋白酶等机制发挥抵抗外来抗原的免疫功能,过度则损害健康神经元; M2 型细胞则有减轻炎症反应、消除组织损伤、保护神经元、促进血管修复、髓鞘再生等功能<sup>[27]</sup>。除此之外,两种表型在释放的炎症因子和表面特异性抗原上也有一定差异, M1 型以因子 TNF- $\alpha$ , IL-6 为主,特异性标志物为 CD86, M2 型以因子 IL-10, 精氨酸酶-1(Arg-1)为主,特异性表达 D206。人为调控小胶质细胞 M1 型向 M2 型转变可以减少炎症引发的继发性损伤,促进神经修复。

Toll 样受体(TLR)是参与免疫监视的一类重要蛋白分子,少量研究表明,TLR4 与小胶质细胞自噬调节和炎症反应相关,TLR4/髓样细胞分化因子 88(MyD88)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是其重要信号通路<sup>[28-30]</sup>。陆梦茹等<sup>[31]</sup>研究发现在小鼠脑组织提取的

原代小胶质细胞在离体培养条件下,用自噬抑制剂3-MA+TLR4-siRNA处理的小胶质细胞LC3 II/LC3 I水平下降,自噬活动下调,同时细胞内炎症因子(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)水平下降,同时细胞内炎症反应减轻,说明抑制TLR4介导的小胶质细胞自噬能够干预减轻免疫炎症反应。TLR2是TLR家族中研究较多的另一成员,其广泛分布于胶质细胞膜上,肽聚糖(PGN)作为TLR2的配体能与其选择性结合并激活TLR2诱导细胞自噬。马坤<sup>[32]</sup>发现PGN能通过TLR2介导小胶质细胞自噬调节,使用TLR2激动剂Pam3CSK4上调TLR2后,自噬相关蛋白Beclin1, LC3 II/LC3 I表达增加,并促进小胶质细胞TNF- $\alpha$ , IL-6表达上调(转向表型M1),进一步说明了TLR2介导的自噬对小胶质细胞M1/M2表型转变的影响;TLR2抑制剂CU-CPT22则对自噬起负调节作用,并使小胶质细胞IL-10, Arg-1表达升高(转向M2表型)。3-MA处理组自噬水平降低,小胶质细胞M2型表达增加,神经细胞死亡减少,控制自噬有利于保护神经细胞。

以上研究基于动物实验脑组织模型,但视网膜小胶质细胞同中枢小胶质细胞一体同源,TLR4在视网膜炎症反应中同样发挥重要作用,抑制TLR4或其下游蛋白有利于减轻视神经损伤后的视网膜炎症反应,减少RGCs变性凋亡,甚至促进视神经修复<sup>[33]</sup>。相信青光眼免疫调节与自噬的交互作用是未来研究的方向。

### 3 中医药干预自噬保护视神经的作用

近年来中医药疗法在联合西药或手术治疗青光眼中卓有成效<sup>[34-36]</sup>,青光眼在中医理论中属于“五风内障”的范畴,是一类由脏腑虚劳,肝风内盛所致的眼病,认为青光眼的发病机制不外乎“瘀”与“虚”,初期以痰火内盛、气郁血瘀为主,后期玄府闭塞、目失于养,转实为虚、虚实夹杂,治疗应以活血化瘀、行气开郁为主,兼以补血养肝明目。自噬作为当前领域内研究热点,已在多方面被证实与青光眼视神经病变关系密切,也使中医药疗法干预调节自噬保护视神经的设想取得了初步研究进展。

#### 3.1 中成药或中药有效成分干预自噬研究

**3.1.1 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路相关中药** mTOR作为自噬的“门控”分子,受其上游信号Akt的调控,Akt的活化依赖于PI3K激活产生的第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)结合,而通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号

通路能促进RGCs自噬。

目前临床实践表明多种中药方剂或中药单体有效成分有减低青光眼患者眼压、减轻临床症状、提高视力的作用,如中药材川芎干燥根茎的提取物川芎嗪,属酰胺类生物碱,具有活血行气,祛风止痛等功效。现代研究表明,川芎嗪具有抗氧化、抗癌、扩张血管、改善微循环、钙拮抗等作用<sup>[37]</sup>,被广泛应用于抗肿瘤和心脑血管治疗领域,多项实验表明其作用机制与经PI3K/Akt/mTOR信号通路参与自噬调节相关。近期研究发现川芎嗪能减少高眼压模型大鼠视网膜神经节细胞的凋亡,川芎嗪对视神经保护作用可能同样基于对PI3K/Akt/mTOR信号通路靶向调控自噬来实现<sup>[38]</sup>。枸杞子作为一味常见中药材,甘寒性润,入肝肾经,善滋补肝肾、益精明目,其主要有效成分枸杞多糖在现代研究中被证实具有包括抗肿瘤、抗氧化、抗炎、生殖保护和保肝护眼<sup>[39-41]</sup>在内的一系列益处,枸杞多糖有干预自噬、减少RGCs凋亡作用,其作用机制可能与PI3K/Akt信号通路相关。

**3.1.2 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR/ULK1信号通路及相关中药** AMPK是自噬起始阶段的关键蛋白,缺血、缺氧等信号会激活AMPK通路,AMPK活化促使结节性硬化症(TSC)1/2复合物形成,或直接磷酸化Raptor蛋白抑制mTOR活性进而激活其下游蛋白ULK1磷酸化Beclin-1的Ser14位点来诱导自噬。

虎杖、决明子等中药中含有一种天然多酚类化合物,即白藜芦醇,其抗肿瘤作用在多项实验中被证实可能与其通过AMPK/mTOR途径诱导肿瘤细胞自噬加速肿瘤细胞凋亡相关<sup>[42-44]</sup>。白藜芦醇在多种原因引起的神经系统疾病中发挥神经保护作用,可能涉及包括激活AMPK通路诱导自噬在内的多个作用机制<sup>[45-46]</sup>。此外,白藜芦醇对慢性青光眼大鼠有降眼压及视神经保护作用,据前期研究所发现的白藜芦醇与自噬的密切关系,推测这种视神经保护作用可能与其选择性激活AMPK通路上调自噬相关。

青光眼滤过手术是目前解除高眼压,治疗青光眼的主要手术方式之一,术后滤过泡瘢痕化往往是手术失败的主要原因,这种瘢痕增殖与转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )诱导人Tenon's囊成纤维细胞(HTFs)转化为肌成纤维细胞不断合成胶原纤维有关。研究表明,中成药青光安颗粒能显著改善患者术后视力,抵抗组织瘢痕化,其有效成分能有效抑制术区

成纤维细胞增殖和疤痕增生<sup>[47-48]</sup>,但具体信号通路有待进一步研究。

各中成药或中药有效成分及中药汤剂对自噬影响及可能信号通路见表2。

表2 中药/中药提取物对自噬影响及可能信号通路

Table 2 Effect of traditional Chinese medicine(TCM)/TCM extract on autophagy and possible signal pathways

中药/有效成分	靶细胞/靶组织	自噬调节及相关通路	用药效应	参考文献
活络效灵丹	兔视网膜神经节细胞	激活PI3K/Akt信号通路,下调自噬	兔视网膜神经节凋亡率降低	[49]
川芎嗪	前列腺癌PC-3细胞	抑制mTOR通路,激活自噬	上调前列腺癌PC-3细胞凋亡基因表达	[50]
	卵巢癌SKOV-3细胞	抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的,激活自噬	抑制卵巢癌SKOV-3细胞增殖,促进其凋亡	[51]
	糖尿病大鼠肾组织	抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的,激活自噬	改善肾组织病理改变、减轻组织应激所致损伤,延缓糖尿病肾病进展	[52]
枸杞多糖	高眼压大鼠视网膜神经节细胞	激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	抑制大鼠视网膜神经节凋亡基因B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)、Caspase-3表达,保护视神经	[53]
	人视网膜色素上皮细胞	干预H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导的自噬上调	ARPE-19细胞自噬标记物水平降低,H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导过度激活的自噬活动一定程度上被抑制	[54]
	糖尿病大鼠视网膜神经节细胞		大鼠视网膜神经节细胞促凋亡因子表达下调、抗凋亡因子表达上调,细胞水肿减轻	[55]
柴归汤	人视网膜色素上皮细胞	激活PI3K/Akt/mTOR信号通路	光诱导的ARPE-19细胞氧化应激损伤程度减轻,死亡率显著下降	[56]
	糖尿病小鼠睾丸组织	激活PI3K/Akt信号通路,抑制过度自噬活动	小鼠睾丸组织Beclin-1和LC3 I蛋白表达下调,组织病理结构改善、抗氧化酶活性提高	[57]
	糖尿病大鼠视网膜组织	激活AMPK通路,上调自噬	视网膜AMPK,Beclin-1及LC3 II表达升高;网膜病理病变程度有不同程度改善	[58]
白藜芦醇	脑出血小鼠脑组织	激活沉默信息调节因子1(SIRT1)上游通路,使其下游促炎因子IL-1 $\beta$ 表达下降	治疗组神经功能缺损评分降低;出血脑组织神经元和胶质细胞凋亡率下降;白藜芦醇对脑损伤后神经保护效应明确	[59]
	蛛网膜下腔出血大鼠脑组织	激活AMPK/SIRT1通路,上调自噬	大鼠脑组织小胶质细胞活化和炎症因子释放和神经细胞凋亡减少,神经行为障碍、脑水肿症状也相应减轻	[60]
	慢性青光眼大鼠视网膜神经节细胞		大鼠神经纤维病理改变较轻;视网膜神经节细胞促凋亡基因Bax,Caspase-9被抑制、抗凋亡基因Bcl-2表达升高	[61]
青光安颗粒	HTFs	诱导HTFs自噬,具体机制有待进一步研究	抑制了HTFs增殖,改善青光眼滤过术后瘢痕修复,提高术后视力	[62]

**3.2 针刺等中医疗法干预自噬研究** 针法指用毫针以一定角度刺入人体某些特定腧穴再施以提插、捻转等手法刺激针刺点,达到激发经络气血、调和脏腑阴阳的中医特色治疗手段。研究发现通过针刺腧穴可以调控自噬相关因子和某些相关信号通路<sup>[63-64]</sup>。眼针对脑缺血再灌注损伤大鼠缺氧受损的脑组织及神经功能恢复有益,接受治疗组大鼠神经功能缺损评分降低,脑皮质层缺血区再灌注增加,自噬相关蛋白Beclin-1表达下调,LC3 II/LC3 I降低,提示眼针疗法可能通过抑制缺血区脑组织自噬减少神经元凋亡,实现保护神经功能和血流再灌注<sup>[65]</sup>。另一项研究继续指出针刺对细胞自噬活动的调节可能同样由激活PI3K/Akt/mTOR这一信号通路实现<sup>[66]</sup>。

电针是在传统针刺疗法的基础上结合了现代

人体生物电学的一种高效疗法,以不同波形达到不断刺激腧穴以得到更好疗效的目的。在脑缺血模型中,电针对神经元的保护作用呈现出相矛盾的作用途径,黄亚光等<sup>[67]</sup>通过电针预处理右侧大脑中动脉栓塞术前5 d的大鼠模型发现,电针组自噬小体显著减少,缺血组织LC3 II/LC3 I降低,而刘仁超等<sup>[68]</sup>对左侧大脑中动脉栓塞术后2 h开展电针治疗,发现电针组LC3阳性细胞增多,LC3蛋白表达升高,自噬活动和细胞凋亡水平显著高于模型组。电针在调节自噬发挥神经功能保护作用同样呈现出“双刃剑”效应,可能与治疗开始时机和腧穴选择有关。电针是如何干预自噬活动的?有依据证明,电针预处理或直接干预脑缺血再灌注损伤大鼠能通过上述AMPK/mTOR/ULK1信号通路抑制自噬,改善神经功能障碍,发挥神经保护作用<sup>[69-70]</sup>。另一项

模拟脊髓损伤后神经功能障碍的大鼠模型实验中,处理组每天用电针干预大鼠大椎穴、命门穴 20 min,与模型组比较,运动功能评定量表评分更高,苏木素-伊红(HE)染色下脊髓空腔较小、细胞排列较紧密整齐、炎性细胞浸润较少,说明电针大椎、命门穴对脊髓损伤后神经组织有修复作用,能显著改善神经受损后运动功能;免疫组化结果显示 Caspase-3 表达更低,磷酸化(p)-PI3K 和 p-mTOR, Akt 高表达,这一作用同样基于上述 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬减少受损脊髓神经细胞凋亡实现<sup>[71]</sup>。

眼针疗法选取眼周、眶缘穴位进行针刺,根据针灸“近治”理论,被广泛应用于眼科多种疾病,针对青光眼患者视功能恢复有良好的疗效。临床数据显示,针刺结合常规西医疗法能有效降低眼压,显著改善青光眼患者视神经萎缩程度,减轻晚期视野缺损,改善眼动脉血流动力学、提高视力<sup>[72-75]</sup>。虽然前期临床有大量数据支持眼针疗法有改善青光眼视功能的作用,但目前涉及针刺疗法的视神经保护效应的研究仅停留在临床数据分析,几乎没有涉及分子层面探索,研究多集中于脑卒中引起的中枢神经功能障碍,探究自噬的脑保护效应,但中医药调控自噬发挥神经保护作用明确存在,已然成为今后指引同道研究的一条明路,为中西医结合治疗青光眼视神经病变提供了理论依据和新的治疗策略。

#### 4 小结与展望

回顾近年来关于自噬与青光眼发病机制的相关研究,在眼部组织对高眼压的应激反应、免疫调节、异常蛋白清除、视盘重塑以及瘢痕调控等诸多方面均有进展,展现了将自噬作为各领域研究新热门靶点值得深入探究的巨大价值,本文就自噬与病理性高眼压, TM 功能, RGCs 凋亡, 免疫调节等方面的密切关联进行总结,发现这种联系在不同的实验动物模型和实验方法中展现出“双刃剑”一般的作用形式,自噬是如何被诱导的,对自噬活动的调控又是如何在青光眼发病过程中的各个环节发挥何种作用,均是下一步需要探讨研究的问题。随着传统医学实验意识的觉醒,中医药在防治青光眼致盲上的作用得到重视,运用中西医结合疗法对抗 RGCs 凋亡、改善青光眼病情发展在临床和基础研究中已得到初步验证,尽管大量实验表明多种中药能够通过各自噬相关信号通路靶向调控自噬,但究竟是激活还是抑制通路、下调还是上调自噬才能阻止 RGCs 凋亡、达到视神经保护作用,在不同的实验中仍表现为相矛盾的结果,归结原因,自噬在细胞凋

亡过程中扮演了何种角色、自噬对凋亡的发生发展到推动或阻断作用是要在更多实验设计里被反复论证探讨的关键点。更好地了解自噬的分子通路和靶向调控方式,选取中西结合的疗法选择性诱导或抑制其发生通路,以达到阻止或延缓视神经受损, RGCs 进行性丢失、挽救残存视功能恢复视力的目的,不失为青光眼防治一种新策略。

#### [参考文献]

- [1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(2): e144-e160.
- [2] BARKANA Y, DORAIRAJ S. Re: Thamet al. : Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis (*Ophthalmology* 2014; 121: 2081-90) [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7): e40-e41.
- [3] 杨文艺. 干扰素和自噬在肿瘤免疫微环境中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(3): 319-323.
- [4] 徐俊亭, 李殿龙, 王旭, 等. 8-氮鸟嘌呤通过 Akt/mTORC1/ULK1 诱导细胞自噬增强其在肝癌细胞中的耐药性[J]. *药学报*, 2021, 56(3): 799-807.
- [5] WANG X, LI B, LIU L, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide treatment alleviates the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis by activating autophagy and inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107092.
- [6] 宋毛毛, 雷苑, 吴继红, 等. Schlemm 管内皮细胞和小梁细胞老化诱发房水动力学异常与青光眼关系的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(11): 868-873.
- [7] REINEHR S, BUSCHHORN V, MUELLER-BUEHL A M, et al. Occurrence of retinal ganglion cell loss via autophagy and apoptotic pathways in an autoimmune glaucoma model [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(9): 1124-1135.
- [8] ISHIKAWA M, TAKASEKI S, YOSHITOMI T, et al. The neurosteroid allopregnanolone protects retinal neurons by effects on autophagy and GABRs/GABAA receptors in rat glaucoma models [J]. *Autophagy*, 2021, 17(3): 743-760.
- [9] TAKESHIGE K, BABA M, TSUBOI S, et al.

- Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction[J]. *J Cell Biol*, 1992, 119(2):301-311.
- [10] ITAKURA E, KISHI C, INOUE K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12):5360-5372.
- [11] AJAMI B, BENNETT J L, KRIEGER C, et al. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(9):1142-1149.
- [12] AKHTAR T, XIE H, KHAN M I, et al. Accelerated photoreceptor differentiation of hiPSC-derived retinal organoids by contact co-culture with retinal pigment epithelium[J]. *Stem Cell Res*, 2019, 39:101491.
- [13] PORTER K, NALLATHAMBI J, LIN Y, et al. Lysosomal basification and decreased autophagic flux in oxidatively stressed trabecular meshwork cells: implications for glaucoma pathogenesis [J]. *Autophagy*, 2013, 9(4):581-594.
- [14] PORTER K, HIRT J, STAMER W D, et al. Autophagic dysregulation in glaucomatous trabecular meshwork cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(3):379-385.
- [15] 董峰, 吴琼, 李向阳, 等. ROS在镉诱导HK-2细胞氧化损伤和凋亡中的作用研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(10):1662-1669.
- [16] 赵斌, 吴仁毅. 线粒体自噬与青光眼发病机制的关系[J]. *国际眼科纵览*, 2019, 43(2):84-88.
- [17] REINEHR S, BUSCHHORN V, MUELLER-BUEHL A M, et al. Occurrence of retinal ganglion cell loss via autophagy and apoptotic pathways in an autoimmune glaucoma model[J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(9):1124-1135.
- [18] WANG F, MA F, SONG Y, et al. Topical administration of rapamycin promotes retinal ganglion cell survival and reduces intraocular pressure in a rat glaucoma model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884:173369.
- [19] 王余萍, 王靖, 袁源智. 压力升高诱导的视网膜神经节细胞-5的凋亡和自噬[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(4):293-298.
- [20] HUANG S P, CHIEN J Y, TSAI R K. Ethambutol induces impaired autophagic flux and apoptosis in the rat retina[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(8):977-987.
- [21] PARK H Y, KIM J H, PARK C K. Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3:e290.
- [22] 曾洪波, 宋春华, 彭璟, 等. 氯喹调控视网膜神经节细胞自噬的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(15):1814-1818.
- [23] RODRIGUEZ-MUELA N, GERMAIN F, MARINO G, et al. Autophagy promotes survival of retinal ganglion cells after optic nerve axotomy in mice [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1):162-169.
- [24] LEE S H, SHIM K S, KIM C Y, et al. Characterization of the role of autophagy in retinal ganglion cell survival over time using a rat model of chronic ocular hypertension[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):5767.
- [25] ADORNETTO A, RUSSO R, PARISI V. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(3):391-394.
- [26] ALTMANN C, SCHMIDT M. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):110.
- [27] DE BIASE L M, SCHUEBEL K E, FUSFELD Z H, et al. Local cues establish and maintain region-specific phenotypes of basal ganglia microglia [J]. *Neuron*, 2017, 95(2):341-356.
- [28] ZHANG R, ZHAO J, XU J, et al. Andrographolide suppresses proliferation of human colon cancer SW620 cells through the TLR4/NF-kappaB/MMP-9 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4305-4310.
- [29] CHANG H, WANG Y, YIN X, et al. Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):471.
- [30] JIAO L, WANG C C, WU H, et al. Copper/zinc-loaded montmorillonite influences intestinal integrity, the expression of genes associated with inflammation, TLR4-MyD88 and TGF-beta1 signaling pathways in weaned pigs after LPS challenge [J]. *Innate Immun*, 2017, 23(8):648-655.
- [31] 陆梦茹, 朱祖福, 张慧萍, 等. TLR4介导小鼠小胶质细胞自噬在脑出血后炎症反应的作用机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(5):689-693.
- [32] 马坤. TLR2介导自噬调控小胶质细胞M1/M2表型进而调节细胞存活的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [33] NAKANO Y, SHIMAZAWA M, OJINO K, et al. Toll-like receptor 4 inhibitor protects against retinal ganglion cell damage induced by optic nerve crush in mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133(3):176-183.

- [34] 侯文博,冯俊,陈杰,等. 别络养血明目方对青光眼患者视功能改善的疗效分析及对视神经血流密度的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 108-115.
- [35] 杨稀瑞,王继雪,董霏雪,等. 疏肝法治疗青光眼的疗效性及安全性 Meta 分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(3): 218-223.
- [36] 刘颖,葛翠洁,谢丽丽,等. 和血明目片联合睫状体光凝术治疗晚期新生血管性青光眼的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 2001-2004.
- [37] 曹慧琴. 川芎嗪注射液联合吲哚美辛、拉坦前列腺素治疗慢性闭角型青光眼的效果分析[J]. 临床医学, 2017, 37(6): 125-126.
- [38] 曹丽静,卢文胜. 川芎嗪对高眼压大鼠氧化应激及视网膜神经节细胞损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 525-527.
- [39] NI H, WANG G, XU Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide alleviates IL-1 $\beta$ -evoked chondrogenic ATDC5 cell inflammatory injury through mediation of microRNA-124[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4046-4052.
- [40] YANG F, WEI Y, LIAO B, et al. Lycium barbarum polysaccharide prevents cisplatin-induced MLTC-1 cell apoptosis and autophagy via regulating endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3211-3219.
- [41] YANG D, SO K F, LO A C. Lycium barbarum polysaccharide extracts preserve retinal function and attenuate inner retinal neuronal damage in a mouse model of transient retinal ischaemia[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(7): 717-729.
- [42] ZHU H, DING J, WU J, et al. Resveratrol attenuates bone cancer pain through regulating the expression levels of ASIC3 and activating cell autophagy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(11): 1008-1014.
- [43] 马智,胡俊,邓煜,等. 白藜芦醇调节 Akt/mTOR 通路对大鼠多囊卵巢综合征颗粒细胞自噬的影响机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(4): 388-393.
- [44] WANG H, PENG Y, WANG J, et al. Effect of autophagy on the resveratrol-induced apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, doi: 10. 1002/jcb. 28053.
- [45] LIU Q, ZHU D, JIANG P, et al. Resveratrol synergizes with low doses of L-DOPA to improve MPTP-induced Parkinson disease in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 367: 10-18.
- [46] 陈秀英,黄文,程畅. 白藜芦醇对脑缺血再灌注损伤后脑保护作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4017-4020.
- [47] 喻娟,彭俊,颜家朝. 青光安颗粒对青光眼滤过术后滤过泡瘢痕化的抑制作用[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 679-681, 686.
- [48] 黄学思,彭俊,蒋鹏飞,等. 青光安对抗青光眼术后滤过道瘢痕化中胶原纤维、 $\alpha$ -SMA 及 FN 的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(6): 906-910.
- [49] 欧阳云,刘正立,徐春龙,等. 活络效灵丹通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路降低青光眼视神经损伤的研究[J]. 河北中医, 2020, 42(5): 737-744.
- [50] 田小娟,张静. 盐酸川芎嗪通过 mTOR 信号通路和凋亡通路抑制前列腺癌 PC-3 细胞的增殖研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(38): 160-161.
- [51] 程春来,车元,丁雯,等. 川芎嗪联合 mTOR 抑制剂调控卵巢癌 SKOV-3 细胞增殖、侵袭迁移的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(2): 116-121.
- [52] 钟娟,陈静,青姚,等. 川芎嗪通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导自噬改善糖尿病肾病大鼠肾损害[J]. 天津医药, 2019, 47(4): 395-400.
- [53] 杜红彦,王蓉,李建良,等. 川芎嗪注射液对高眼压大鼠视网膜神经节细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 389-392.
- [54] 曹茜,杨玉倩,左晶,等. 枸杞多糖对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导人视网膜色素上皮细胞自噬及 Beclin-1、LC3B 表达的影响[J]. 东南大学学报:医学版, 2018, 37(6): 1010-1013.
- [55] 王海彬,董志军,郭立涛,等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(20): 5070-5074.
- [56] 黄洁. 枸杞多糖对光诱导的人视网膜色素上皮细胞氧化应激损伤及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[D]. 银川:宁夏医科大学, 2020.
- [57] SHI G J, ZHENG J, HAN X X, et al. Lycium barbarum polysaccharide attenuates diabetic testicular dysfunction via inhibition of the PI3K/Akt pathway-mediated abnormal autophagy in male mice[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(3): 653-666.
- [58] 田天. 糖尿病视网膜病变与肾病的临床相关性及其对 AMPK 通路的影响[D]. 北京:中国中医科学院, 2020.
- [59] BONSACK F, ALLEYNE C J, SUKUMARI-RAMESH S. Resveratrol attenuates neurodegeneration and improves neurological outcomes after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 228.
- [60] LI Z, HAN X. Resveratrol alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible involvement of the AMPK/SIRT1/autophagy signaling

- pathway[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(11):1339-1350.
- [61] 齐国武,侯静梅,岳以英,等. 白藜芦醇对慢性青光眼大鼠视神经保护作用及对 Bcl-2、Bax 和 Caspase-9 表达的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(11):1324-1328.
- [62] YU J, XIA F, LI X, et al. Effects of Qingguang'an(青光安) containing serum on the expression levels of autophagy-related genes in human Tenon's fibroblasts induced by transforming growth factor beta 1 [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(2):236-245.
- [63] TIAN T, SUN Y, WU H, et al. Acupuncture promotes mTOR-independent autophagic clearance of aggregation-prone proteins in mouse brain [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19714.
- [64] 刘昊,张奉,李新伟,等. 针刺对出血性中风大鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(9):637-642.
- [65] 浦延鹏,王鹏琴. 眼针对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织自噬的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(2):100-105.
- [66] 孙培养,李佩芳,王涛,等. “通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬相关蛋白的影响[J]. *中国针灸*, 2020, 40(11):1205-1210.
- [67] 黄亚光,杨松柏,杜利鹏,等. 电针预处理通过调控皮层区自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *针刺研究*, 2019, 44(12):867-872.
- [68] 刘仁超,黄金,刘仁飞,等. 电针神庭百会对脑缺血再灌注后认知障碍大鼠海马区自噬的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6):1345-1348.
- [69] LIU W, SHANG G, YANG S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(2):309-318.
- [70] 李园园,王明山,时飞,等. 电针预处理对小鼠脑缺血再灌注时海马神经元 AMPK 活性的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(1):44-47.
- [71] 李可. 电针大椎穴、命门穴对脊髓损伤大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [72] 金兰,马晓婕. 针刺对青光眼性视神经萎缩患者视力恢复及眼血流动力学指标的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(27):3003-3007.
- [73] 杨胜家. 眼三针治疗中医证型原发性开角型青光眼临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(9):1500-1503.
- [74] 陈艳,田一伟,赵洪洋. 眼三针联合青风丸对开角型青光眼患者视神经保护作用的临床研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(A2):217-218.
- [75] LESZCZYNSKA A, RAMM L, SPOERL E, et al. The short-term effect of acupuncture on different ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma: a randomized, clinical study [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12:1285-1291.

[责任编辑 王鑫]