

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.2402071

天然化合物抗缺血性视神经病变及其分子作用机制研究进展

孙金宁¹, 封龙飞², 刘素珍¹, 蒋美桥³, 向 蓉⁴, 张安乐¹, 万常照¹, 张花治¹

1. 甘肃中医药大学中医临床医学院(甘肃 兰州 730000); 2. 广饶县中医医院骨科(山东 广饶 257399);
3. 甘肃中医药大学中西医结合学院(甘肃 兰州 730000); 4. 黑龙江中医药大学研究生院(黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 对天然化合物调控相关通路治疗缺血性视神经病变(ION)的相关文献进行整理,并着重对天然化合物调控磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、核因子- κ B(NF- κ B)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、核因子-E2相关因子/血红素氧合酶-1(Nrf2/HO-1)、细胞外信号调控的蛋白激酶(ERK)等多条信号通路治疗ION的相关研究成果进行综述。天然化合物通过调控上述通路抑制炎症因子的释放,降低氧化应激及炎症对视网膜神经节细胞(RGCs)的影响,抑制RGCs的凋亡,从而治疗ION。

【关键词】 缺血性视神经病变;天然化合物;中药;信号通路;氧化应激;炎症;综述

Research progress of natural compounds against ischemic optic neuropathy and their molecular mechanisms

SUN Jinning¹, FENG Longfei², LIU Suzhen¹, JIANG Meiqiao³, XIANG Rong⁴, ZHANG Anle¹, WAN Changzhao¹, ZHANG Huazhi¹

1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Orthopedics, Guangrao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangrao, Shandong 257399, China; 3. College of Integrative Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 4. Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: The literature on the regulation of natural compounds in the treatment of ischemic optic neuropathy (ION) is reviewed. This article focuses on the regulation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), nuclear factor- κ B (NF- κ B), p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), and nuclear factor NF-E2-associated factor/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1), extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) and other signaling pathways in the treatment of ION by natural compounds. Natural compounds can inhibit the release of inflammatory factors by regulating these pathways, reduce the effects of oxidative stress and inflammation on retinal ganglion cells (RGCs), inhibit the apoptosis of RGCs to treat ION.

Keywords: ischemic optic neuropathy; natural compounds; traditional Chinese medicine; signal pathway; oxidative stress; inflammation; review

缺血性视神经病变(ischemic optic neuropathy, ION)是导致中老年人群失明或视力严重受损的主要原因,是指由于血管供血不足而影响视神经完整性和功

能的一组病症^[1]。ION最常表现为突发、无痛、单侧视力丧失及眼前黑影、闪光感,与视盘水肿和视野显著缩小相关^[2]。流行病学调查表明ION在美国估计年发病率为(2.3~10.2)/100,000,白种人比其他种族的人发病率更高,黑人和亚裔人群的发病率似乎较低^[3]。ION的发病机制是多种因素导致视盘低灌注或缺血性梗死引起视神经轴突水肿,继而引发炎症反应,从而引起轴突退化和视网膜神经节细胞(RGCs)凋亡^[4-5],并逐渐导致视神经变性^[6]。此外,氧化应激在ION这一视神经疾病的病理生理学中起着关键作用^[7],因视神经是由RGCs形成的,故抑制RGCs的凋亡、氧化应激及炎症反应能

【基金项目】国家自然科学基金项目(81660777);甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA260);甘肃省教育厅高等学校创新能力提升项目(2020A-082);甘肃中医药大学中医学一级学科“岐黄英才”导师专项基金项目(ZYXKSD-202208)

【作者简介】孙金宁,男,硕士研究生,主要从事中医药防治眼底病变的研究工作

【通信作者】张花治,副教授,副主任医师,硕士研究生导师;

E-mail:huazhizh0117@163.com

够治疗 ION。目前,现代医学对 ION 主要以血管调节、抑制炎症及神经保护等治疗为主^[8],但在早期使用大剂量糖皮质激素,会造成较多的不良反应^[9]。虽然上述治疗方式有一定的疗效,但在疗效及预后等多方面仍具有局限性,给患者身体、心理及经济方面带来较大的负担。因此,新靶点及新药物的开发亟待解决。

研究^[10]表明,天然化合物凭借其多成分、多靶点、多通路等优势,为 ION 治疗提供了新的治疗理念。研究^[11]证明,天然化合物能够通过调节氧化应激、抑制炎症因子释放、调节血管功能等,从而改善视神经轴突水肿、增强视盘血流灌注、抑制炎症细胞活化来阻止脱髓鞘过程,达到阻止 RGCs 凋亡并保留视觉功能的目的^[12]。目前对于天然化合物调控相关信号通路治疗 ION 还未有相关的文章对其进行详细的梳理及论述,故本文结合国内外相关文献对天然化合物调控相关信号通路治疗 ION 的研究进行系统阐述,以期为临床应用天然化合物防治 ION 提供参考和思路。

1 核因子-E2 相关因子(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路

1.1 Nrf2/HO-1 信号通路 与 ION 的关系 Nrf2 是 Cap'n collar (CNC)-BZIP 转录因子家族的成员,是调节细胞抗氧化应激反应的关键因子,在控制外部因素诱导的氧化应激方面发挥着关键作用^[13]。在氧化应激或受到其他化学刺激时,Nrf2 通过磷酸化和 kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)解离,从而起到抗氧化应激、抗炎、抗凋亡和细胞保护作用^[13]。HO-1 作为血红素加氧酶家族的一员,在抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等方面发挥着重要作用^[14]。相关研究^[15]报道,Nrf2/HO-1 信号通路在 ION 的发展过程中发挥着十分重要的作用,是研究治疗 RGCs 凋亡而引起 ION 的重要通路之一,对于各种原因引起的视盘低灌注诱导的 RGCs 凋亡、神经节细胞氧化应激和炎症反应均具有保护作用。

1.2 天然化合物调控 Nrf2/HO-1 信号通路干预 ION

虾青素是从海藻、虾中提取,其抗氧化和抗炎的药理作用对神经活性也有保护作用^[16]。研究^[17]显示,在小鼠模型中,虾青素可减轻各种应激下 RGCs 的死亡,同时降低视网膜中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,并减少视神经中外源性巨噬细胞浸润,抑制环氧化酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,使 Nrf2、p62 和超氧化物歧化酶(SOD)活性水平升高,表明虾青素能够通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,提升小鼠抗氧化、抗炎的能力,保护受损的 RGCs,实现对 ION 的调控作用。Wang 等^[18]研究发现川陈皮素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,下调胶质纤维酸性蛋白(GFAP),增强 RGCs 中 Nrf2 核转位及

其下游靶蛋白 HO-1 的表达,发挥抗炎和抗氧化作用以增加 RGCs 的存活率,控制 ION 的病情进展。枸杞多糖在缺血性神经损伤中上调 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,可显著增加 RGCs 的数量,提示枸杞多糖可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 ION 视网膜氧化应激损伤,进而保护受损的 RGCs^[19]。绞股蓝皂苷具有抗氧化、神经保护、降脂、抗炎等多种生物活性^[20]。Zhang 等^[21]研究表明,绞股蓝皂苷可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 COX-2、iNOS、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax) mRNA、胱天蛋白酶(Caspase)-3 的表达和减少细胞中活性氧(ROS)的水平,增加 Nrf-2/ARE、HO-1 和 Gpx1/2 的表达和 B-细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)与 Bax 的比值,增强 RGCs 的抗氧化、抗炎的能力,减轻因氧化应激及炎症因子损伤导致的 RGCs 凋亡,从而达到治疗 ION 的目的。据报道^[22],萝卜硫素诱导 Nrf2/HO-1 表达增强的同时,抑制 RGCs 和无长突细胞的凋亡,从而减轻细胞氧化应激及炎症反应对 RGCs 的影响,达到缓解 ION 的作用。

上述实验研究表明,天然化合物可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路提升机体抗氧化能力,进而改善由氧化应激、炎症反应等造成的轴突退化和 RGCs 凋亡,从而治疗 ION。此外,羟基红花黄 A^[23]、木蝴蝶素 A^[24]、巴西绿蜂胶^[25]、苦参碱^[26]、姜黄素^[27]、绿原酸^[28]、天麻素^[29]等天然化合物都具有抗炎、抑制氧化应激,减少细胞凋亡、改善神经功能的作用,故可延缓 ION 的病情进展。

2 核因子- κ B(NF- κ B)信号通路

2.1 NF- κ B 信号通路 与 ION 的关系 NF- κ B 作为一种普遍表达的双向调节性蛋白质复合物,在神经退行性疾病氧化应激及炎症反应中发挥着重要的调节作用^[30]。研究^[31]表明,NF- κ B 信号转导是控制神经节存活/凋亡的主要途径之一。NF- κ B 在缺血缺氧状态下可被激活,其可调控多种炎症因子及凋亡小体的基因转录表达,引起 RGCs 凋亡,发生氧化应激及炎症,从而导致视网膜、视神经发生炎症水肿,这表明有效抑制氧化应激介导的 NF- κ B 信号通路的转导是治疗 ION 的重要手段。

2.2 天然化合物调控 NF- κ B 信号通路干预 ION Desai 等^[32]研究发现,淫羊藿苷可抑制视神经炎(ON)水肿和巨噬细胞浸润,可显著诱导内源性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的表达,激活非典型核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进 M2 小胶质细胞/巨噬细胞极化和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)的激活,从而具有抗凋亡和抗炎作用,阻止神经炎症和 RGCs 凋亡,改善因 ION 影响的视觉功能。另外,Lin 等^[33]用山柰酚处理视网膜缺血再灌注小鼠,结果发现,山柰酚可以通过抑制 NF- κ B 通路的激活,同时降低 iNOS、COX-2、白细胞介素-6

(IL-6)、TNF- α 水平,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体-3(NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体-1(NLRP1)、Caspase-3、Caspase-8 炎症小体活化,此实验表明山柰酚通过抑制 NF- κ B 通路阻止炎症细胞因子的产生和氧化应激,从而改善小鼠机体的炎症与氧化应激损伤,缓解由 iNOS 导致的 RGCs 死亡,保留视觉功能。正丁基苯酚是当归的主要成分之一,现被证明具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用^[34]。现代药理学研究^[35]表明,正丁基苯酚处理组能够显著抑制核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α)和 NF- κ B 的磷酸化,降低下游炎症细胞因子 NLRP3 和 IL-1 β 的表达和减少视神经中 ED1 巨噬细胞的积累,并通过抑制炎症细胞活化来阻止脱髓鞘过程,从而阻止 RGCs 凋亡并保留视觉功能,改善机体抗炎与抗氧化应激能力,从而恢复受损视神经正常生理功能。Zhang 等^[21]研究发现,绞股蓝皂苷通过下调 COX-2、iNOS 等炎症因子的释放,减轻炎症、小胶质细胞活化、星形细胞增多、脱髓鞘和 RGCs 损失,从而发挥抗炎、抗氧化应激作用治疗 ION。

据此可见,上述天然化合物提取物可以通过抑制 NF- κ B 信号通路活性对 ION 起到防治作用,其作用机制是通过抑制视神经氧化应激及相关炎症因子的表达,减轻炎症反应和氧化应激损伤等,发挥对视神经及视网膜等相关组织的保护作用,提高 RGCs 的存活率。此外,漆黄素^[36]、雷公藤内酯^[37]、姜黄素^[27]、咖啡酸苯乙酯^[38]、枸杞多糖^[39]、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯^[40]、虾青素^[41]、藏红花素^[42]、麦芽酚^[43]等提取物都具有抗炎、抗氧化应激、提高细胞存活率、保护视神经功能的作用,通过抑制 NF- κ B 信号通路激活,从而治疗 ION 并保护视觉功能。

3 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路与 ION 的关系 PI3K/Akt 信号通路是调节细胞周期的经典通路之一,在细胞分裂、分化和存活中起着重要作用。PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,是重要的抗凋亡调节因子。Akt 是一种细胞内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[44]。PI3K/Akt 是最重要的内源性抗氧化信号通路之一^[45-46]。现代研究^[47]表明,PI3K/Akt 信号通路在神经系统疾病的发病机制中起重要作用,并且是神经元存活最重要的调节通路之一。Akt 被认为是影响神经元存活的神经系统疾病的治疗靶点,具有神经保护作用^[48]。综上所述,激活 PI3K/Akt 信号通路可保护 ION 大鼠 RGCs 损伤,从而改善视神经、视网膜病变^[49]。

3.2 天然化合物调控 PI3K/Akt 信号通路干预 ION 葛根素药理作用有舒张血管、保护神经、抗氧化、抗炎

等^[50]。相关研究^[51]发现,葛根素可通过激活 ION 大鼠 PI3K/Akt 信号通路,上调 ON 中的甘露糖受体(CD206)的特异性蛋白水平及白细胞介素-10(IL-10)的表达水平,下调 iNOS、IL-1 β 和 TNF- α 促炎性细胞因子表达水平,提高机体抗炎、抗氧化能力,对受损的 RGCs 起到保护作用以缓解 ION 的病情进展。研究^[52]表明,长春胺可以改善和促进眼底血液循环,促进神经细胞功能恢复和神经纤维再生的作用。Li 等^[53]研究发现,长春胺通过上调 SOD 和激活 PI3K/Akt 信号通路,可以抵抗过氧化氢诱导的 RGCs 凋亡,减轻视神经水肿从而增强大鼠的抗氧化能力。王银歌等^[54]使用葛根素葡萄糖注射液联合长春胺缓释胶囊治疗 ION,连续治疗 4 周后,治疗有效率为 95%,临床疗效显著。Li 等^[55]研究发现,天麻素可通过激活大鼠模型 PI3K/Akt 抗氧化通路,上调 p-Akt、p-PI3K、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)活性防止细胞凋亡,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达,降低 ROS 水平、丙二醛(MDA)含量,表明天麻素可抑制 RGCs 损伤,降低细胞内炎症和氧化应激水平,减少 RGCs 凋亡,从而改善 ION 病情。川芎主要活性成分是川芎嗪,具有扩张小动脉、改善微循环、抗氧化、保护神经细胞等作用^[56]。川芎嗪通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路抑制自噬,并激活 Bcl-2 家族等下游因子发挥抗凋亡作用^[57],同时诱导 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化,防止视网膜 I/R 损伤的 RGCs 自噬和凋亡,缓解 ION,进一步保护视功能^[58]。汪台英^[59]采用丹参川芎嗪联合复方樟柳碱治疗 ION 患者,治疗后有效率 89.1%。Ji 等^[60]建立小鼠视网膜缺血再灌注损伤模型,发现白藜芦醇可通过激活 PI3K/Akt 通路,上调视网膜中 Bcl-2 蛋白水平,下调 Caspase-3、p38、p53 蛋白表达水平,来调控大鼠氧化应激水平;此外,它通过抑制缺氧诱导因子 1 亚基 α (HIF1A)/血管内皮生长因子(VEGF)途径和增加 PI3K/Akt 信号通路表达可显著提高 RGCs 的存活率,保持视力功能。

通过上述实验研究可知,葛根素、长春胺、天麻素、川芎嗪、白藜芦醇,通过激活 PI3K/Akt 信号通路,影响下游炎症因子,减少 RGCs 凋亡,并同时抑制氧化应激及炎症反应,最终发挥缓解 ION 的作用。此外,叶黄素^[61]、黄芩苷^[62]、藏红花素^[63]、虾青素^[16]、儿茶素^[64]、姜黄素^[65]等药物均有通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 RGCs 的自噬、炎症反应和氧化应激的作用,并可保留更多的 RGCs 从而达到治疗 ION 的目的。

4 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路

4.1 p38 MAPK 信号通路与 ION 的关系 有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族包括 ERK、p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)^[66]。其中 p38 MAPK 信号通

路是 MAPK 家族的重要成员,该通路可由多种刺激激活,如氧化应激和内质网应激,且 p38 MAPK 通路是调节细胞增殖、分化、凋亡和应激反应过程的关键信号通路^[67]。p38 MAPK 通路的活化与 ION 密切相关。药理学研究^[68]表明,缺血缺氧会诱导 p38 MAPK 活化、磷酸化及炎症反应,抑制 p38 MAPK 信号通路可减少视网膜中 ROS 含量,并能抑制 RGCs 的凋亡、炎症反应及氧化应激,延缓 ION 进程。此外,相关研究^[69]表明,通过抑制 p38 MAPK 信号通路,可保护 ION 大鼠 RGCs 损伤,从而改善视觉功能。

4.2 天然化合物调控 p38 MAPK 信号通路干预 ION Meng 等^[70]探究葛根素的作用机制,提示葛根素可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路阻止 RGCs 氧化应激和凋亡,减轻视神经炎症和水肿反应,从而缓解 ION 病情。Ye 等^[71]观察白藜芦醇对大鼠视网膜细胞凋亡的影响,发现白藜芦醇能增加 SOD、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)的活性,同时减少 RGCs 中 ROS 的产生和抑制活化型半胱氨酸蛋白-3(cleaved Caspase-3)和活化型半胱氨酸蛋白-9(cleaved Caspase-9)表达,同时该药物可抑制 p38 MAPK 磷酸化水平,提示白藜芦醇可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路,降低 RGCs 凋亡,达到改善 ION 病情目的。研究^[61]发现,经叶黄素干预后,ION 大鼠 RGCs 凋亡减少,Bax、细胞色素 c、磷酸化 p38 MAPK(p-p38 MAPK)表达量下调,同时 Bcl-2 和 p-Akt 的表达提高,表明叶黄素可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路减少视神经氧化应激损伤、炎症反应和 RGCs 凋亡。

多项研究均表明,天然化合物通过调控 p38 MAPK 信号通路缓解 ION 进展,其作用机制主要是抑制 p38 MAPK 信号通路,抑制氧化应激和炎症反应,减少 RGCs 凋亡,最终发挥治疗 ION 的作用。此外,姜黄素^[27]也具备上述同样的作用。

5 细胞外信号调控的蛋白激酶(ERK)信号通路

5.1 ERK 信号通路与 ION 的关系 ERK 是一种蛋白激酶细胞内信号分子,可调节参与细胞增殖、分化及细胞凋亡等^[72]。ERK 信号通路在神经元凋亡过程中起到关键作用^[73]。ERK 持续磷酸化会导致细胞凋亡。研究^[74]表明,抑制 ERK 的磷酸化可以保护神经元免受氧化应激引起的细胞凋亡和改善炎症反应。此外,ERK 通路与 ION 密切相关,抑制 ERK 通路在 ION 的发展过程中起着重要的作用。炎症、缺血和缺氧会介导 ERK 磷酸化,ERK 持续磷酸化会导致 RGCs 凋亡,抑制 ERK 通路可促进 RGC 存活和轴突再生,从而发挥视神经保护作用,缓解 ION 病情进展。

5.2 天然化合物调控 ERK 信号通路干预 ION Huang 等^[75]探究海藻油调控 ERK 信号通路改善 ION 大鼠病变的机制,研究发现,海藻油可上调视网膜组织中神经营养因子(CNTF)的表达水平,降低 ON 的巨噬细胞浸润、抑制促炎性细胞因子(iNOS、IL-1 β 和 TNF- α)和凋亡因子(cleaved Caspase-3)的表达水平,提示海藻油可能通过抑制 ERK 信号通路减轻炎症反应、改善氧化应激、减少 RGCs 凋亡和神经炎症,治疗 ION。水飞蓟宾药理作用包括抗自由基活性、抗氧化、抗脂氧合酶和降血脂等^[76]。Shen 等^[77]探究水飞蓟宾对大鼠视网膜中 RGCs 损伤的保护作用,研究发现水飞蓟宾治疗后 Bcl-2 的表达显著上调,同时降低 Bax、Caspase-3、Caspase-9、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 表达水平,提示水飞蓟宾可能通过抑制 ERK 通路的激活从而减轻炎症反应、氧化应激并抑制 RGCs 凋亡,起到保护视力的作用。

结合上述研究可见,天然化合物可以通过调控 ERK 信号通路干预 ION,其作用主要与抑制炎症因子的表达、减轻氧化应激损伤,从而缓解视神经轴突退化和 RGCs 凋亡等方面相关。

天然化合物或提取物调控相关信号通路干预 ION 的机制,见表 1。

表 1 天然化合物或提取物调控相关信号通路干预 ION 的机制

天然化合物	提取物	调控信号通路	作用机制
海藻、虾 ^[17]	虾青素	Nrf2/HO-1 通路	降低 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2、iNOS 的表达水平,升高 Nrf2、p62、SOD 活性水平,减少外源性巨噬细胞浸润和 RGCs 凋亡
陈皮 ^[18]	川陈皮素		下调 GFAP,上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,增加 RGCs 的存活率
枸杞子 ^[19]	枸杞多糖		上调 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,增加 RGCs 的数量
绞股蓝 ^[21]	绞股蓝皂苷		下调 COX-2、iNOS、Bax mRNA、Caspase-3 的表达和减少细胞中 ROS 的数量,上调 Nrf-2/ARE、OH-1 和 Gpx1/2 的表达以及 Bcl-2 与 Bax 的比值,减轻 RGCs 凋亡
西兰花 ^[22]	萝卜硫素		抑制 ROS 的产生、炎症细胞的浸润以及 RGCs 和无长突细胞的凋亡
红花 ^[23]	羟基红花黄 A		抑制 IL-1 β 、TNF- α 、MDA、P53 蛋白表达水平,增加 Bcl-2 蛋白表达和升高 SOD 水平,激活 Nrf-2/HO-1,增加 RGCs 存活率
黄芩 ^[24]	木蝴蝶素 A		抑制 Iba1、IL-6 的释放,上调 Ym1 阳性细胞、TGF- β 表达,显著提高视网膜中 Nrf2、NQO-1 和 HO-1 蛋白的表达

表 1 (续)

天然化合物	提取物	调控信号通路	作用机制
蜂胶 ^[25]	巴西绿蜂胶	NF-κB 通路	下调 HIF-1α、GFAP、Bax、NF-κB 表达水平,上调 Bcl-2、Nrf2、HO-1、p53 和组蛋白乙酰化表达水平
苦参 ^[26]	苦参碱		上调 SIRT1、PGC-1α 和 Nrf2 表达,防止 RGCs 的丢失,并对 ON 中的视神经发挥保护作用
姜黄 ^[27]	姜黄素		降低 IL-23、IL-17 的水平,减少 ROS 的含量,增加 RGCs 的存活率
咖啡、茶 ^[28]	绿原酸		下调 cleaved Caspase-3 的表达,上调 Nrf2 表达水平,降低 ROS 水平,减少 RGC 细胞凋亡
天麻 ^[29]	天麻素		提高 R28 细胞活力,降低 MDA 含量,提高 SOD 和 GSH-Px 活性,防止细胞凋亡,抑制 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的表达,降低 ROS 水平
淫羊藿 ^[32]	淫羊藿苷		抑制 ON 水肿和巨噬细胞浸润,诱导 G-CSF 的表达,并促进 M2 小胶质细胞/巨噬细胞极化和 AKT1 的激活,阻止 RGCs 凋亡
山柰 ^[33]	山柰酚		降低 iNOS、COX-2、IL-1β、TNF-α、IL-6 水平,抑制 NLRP1/NLRP3、Caspase-3、Caspase-8 炎症小体活化,减少 RGCs 凋亡
当归 ^[35]	正丁基苯酞		抑制 IκBα 和 NF-κB 的磷酸化和降低下游炎症细胞因子 NLRP3 和 IL-1β 的表达和减少视神经中 ED1 巨噬细胞的积累
绞股蓝 ^[21]	绞股蓝皂苷		抑制 STAT1、3 和 NF-κB 信号通路的激活,下调 TNF-α、IL-1β、COX-2、iNOS 等炎症因子的释放,增加 RGCs 存活率
黄栌 ^[36]	漆黄素		降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、p65、p-IκBα 的表达水平,上调 IκBα 表达水平,减少 RGCs 凋亡
雷公藤 ^[37]	雷公藤内酯		抑制 NF-κB 通路的活化,抑制小胶质细胞活性和降低 TNF-α 等炎症因子水平,提高 RGCs 的存活率
姜黄 ^[27]	姜黄素		抑制 NF-κB 激活,降低 IL-23 和 IL-17 的水平,增加 RGCs 存活率,减少 ROS 和相关细胞凋亡
蜂巢蜂胶 ^[38]	咖啡酸苯乙酯		降低 IL-8、IL-6、iNOS、COX-2、TNF-α 和 CCL-2 表达水平,抑制 NF-κB 激活,减少 RGCs 凋亡并减弱炎症反应
枸杞子 ^[39]	枸杞多糖		上调 RGCs 上的 IGF-1 和 IL-10R 表达,增加 IL-2 和 TNF-α mRNA 的表达和 RGCs 的存活
绿茶 ^[40]	表没食子儿茶素 3-没食子酸酯		抑制 IL-4、IL-6、TNF-α、IL-1β、IL-13 和 IFN-γ 表达水平,抑制 NF-κB 通路激活、炎症反应,保护 RGCs
海藻、虾 ^[41]	虾青素	PI3K/Akt 通路	减少氧化应激,降低炎症介质的表达,增加 HO-1 水平,降低 ROS 水平
藏红花 ^[42]	藏红花素		降低 ROS 水平,下调 Bax、细胞色素 c 和 Caspase-3 的蛋白表达以及上调 Bcl-2 蛋白表达,保护 RGCs 免于凋亡
豆类 ^[43]	麦芽酚		抑制氧化应激下视网膜神经节细胞中 NF-κB 的激活,保护 RGCs 免受氧化应激损伤
葛根 ^[51]	葛根素		上调 ON 中的 CD206 的特异性蛋白水平及 IL-10 的表达水平,下调 iNOS、IL-1β 和 TNF-α 促炎性细胞因子表达水平
长春花 ^[53]	长春胺		上调 SOD 和激活 PI3K/Akt 信号通路,可以抵抗过氧化氢诱导的 RGCs 凋亡
天麻 ^[55]	天麻素		上调 p-Akt、p-PI3K、SOD 和 GSHPx 活性防止细胞凋亡,抑制 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达,降低 ROS 水平、MDA 含量,减少 RGCs 凋亡
川芎 ^[57-58]	川芎嗪		激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制自噬,并激活 Bcl-2 家族等下游因子发挥抗凋亡作用,诱导 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化,防止视网膜中 RGCs 自噬和凋亡
葡萄、蓝莓 ^[60]	白藜芦醇		上调 Bcl2 蛋白水平,下调 Caspase3、p38、p53 蛋白表达水平,抑制 HIF-1a/VEGF 途径和增加 PI3K/Akt 信号通路可显著提高 RGCs 的存活
玉米 ^[61]	叶黄素		激活 PI3K/Akt 途径,抑制 p38 MAPK 和 c-Jun 的磷酸化,抑制 RGCs 凋亡
黄芩 ^[62]	黄芩苷		上调视神经中 p-Akt 和 p-PI3K 蛋白水平,下调 LC3-II、Beclin-1 和 ATG5 蛋白水平
藏红花 ^[63]	藏红花素		抑制 PI3K、Akt 和 NF-κB 的表达,下调 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的表达水平,上调 BDNF 的含量
绿茶 ^[64]	儿茶素		激活 Akt、Erk 和 Stat3,下调与细胞凋亡、炎症和轴突再生相关的抑制信号相关的基因的表达,抑制 RGCs 凋亡
葛根 ^[70]	葛根素	p38 MAPK 通路	降低 RGCs 中 TNF-α、IL-1β 表达水平,增加 SOD、NO 生成及提高 Bcl-2 水平
葡萄 ^[71] 、蓝莓 ^[60]	白藜芦醇		上调 SOD、CAT 和 GSH 的活性,减少 RGCs 中 ROS 的产生,抑制 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 表达,抑制 p38 MAPK 磷酸化水平
玉米 ^[61]	叶黄素		下调 Bax、细胞色素 c、p-p38 MAPK 表达量,提高 Bcl-2、p-GSK-3β 和 p-Akt 的表达,使 RGCs 凋亡减少
姜黄 ^[27]	姜黄素		降低 IL-23、IL-17 的水平,减少 ROS 的含量,增加 RGCs 的存活率

表 1 (续)

天然化合物	提取物	调控信号通路	作用机制
海洋微藻 ^[75]	海藻油	ERK 通路	上调视网膜组织中 CNTF 表达水平,降低 ON 的巨噬细胞浸润,抑制 iNOS、IL-1β、TNF-α 和 cleaved Caspase-3 表达水平
水飞蓟干果 ^[77]	水飞蓟宾		上调 Bcl-2 的表达水平,同时降低 Bax、Caspase-3、Caspase-9、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-10 表达水平,抑制 RGCs 凋亡

注:Nrf2/HO-1 为核因子-E2 相关因子/血红素氧合酶-1,IL 为白细胞介素,RGCs 为视网膜神经节细胞,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,COX-2 为环氧化酶-2,iNOS 为诱导型一氧化氮合酶,SOD 为超氧化物歧化酶,GFAP 为胶质纤维酸性蛋白,Bax 为 Bcl-2 相关 X 蛋白,Caspase 为胱天蛋白酶,ROS 为活性氧,Bcl-2 为 B-细胞淋巴瘤因子 2 蛋白,NF-κB 为核因子-κB,IκBα 为核因子 κB 抑制因子 α,ON 为视神经炎,G-CSF 为内源性粒细胞集落刺激因子,AKT1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1,NLRP 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体,PI3K/Akt 为磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B,CD206 为甘露糖受体,MDA 为丙二醛,HIF1A/VEGF 为缺氧诱导因子 1 亚基 α/血管内皮生长因子,JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶,p38 MAPK 为 p38 丝裂原活化蛋白激酶,CAT 为过氧化氢酶,GSH 为谷胱甘肽过氧化物酶,ERK 为细胞外信号调控的蛋白激酶,CNTF 为视网膜组织中神经营养因子,Iba1 为衔接分子 1,YM1 为几丁质酶样蛋白 1,SIRT1 为沉默信息调节因子 1,PGC-1α 为过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子-1α,IGF-1 为胰岛素样生长因子-1,IFN-γ 为 γ 干扰素,STAT3 为信号转导及转录激活因子 3,cleaved Caspase 为活化型半胱氨酸蛋白,CCL2 为 CC 趋化因子配体 2,LC3 为微管相关蛋白轻链 3,beclin-1 为 苜蓿素 1,ATG5 为自噬相关基因蛋白 5,NO 为一氧化氮,GSK-3β 为糖原合酶激酶 3β。

6 小结

综上所述,ION 是一种由多种因素引起视盘区低灌注或缺血性梗死继而引起视神经轴突水肿,并引发炎症、氧化应激反应,导致轴突退化和 RGCs 凋亡的疾病。ION 给患者的生活质量带来了严重的影响,近几年来随着对 ION 的发病机制不断深入研究,发现天然化合物影响 NF-κB、Nrf2/HO-1、PI3K/Akt、p38 MAPK、ERK 等多条信号通路的活化过程,调控通路蛋白活性,对通路分子靶标的转录和表达发挥作用,在治疗中发挥抑制炎症反应、氧化应激,减少细胞凋亡等作用。因此,天然化合物调控相关信号通路在治疗 ION 方面仍有巨大的研究前景,并且可能成为未来治疗策略,对 ION 的临床治疗具有重要的意义。

虽然现阶段的研究已证实天然化合物对于调节炎症、氧化应激等相关信号通路的有效性,但是仍有难点需要解决。首先,天然化合物对于疾病的作用机制尚未完全论述明确。其次,目前研究多以动物或细胞实验研究为主,需要大规模的临床试验研究来证明其疗效的安全性、持久性。最后,国内外研究天然化合物(中药)复方治疗 ION 者相对较少,今后应进一步加大天然化合物复方对于该疾病研究的深度。天然化合物在防治 ION 方面有着巨大的优势,未来研究应发掘中医药的巨大潜力,使其能更好地提高临床疗效,为 ION 的治疗带来新的突破和进展。

参考文献:

[1] 钱劲,陈洁,李宾毅,等.光学相干断层扫描血管成像联合彩超对眼前部缺血性视神经病变的诊断作用研究[J].影像科学与光化学,2021,39(5):637-641.

[2] AUGSTBURGER E, HÉRON E, ABANOUE A, et al. Acute ischemic optic nerve disease: Pathophysiology, clinical features and management[J]. J Fr Ophtalmol, 2020, 43(2): e41-e54.

[3] SALVETAT M L, PELLEGRINI F, SPADEA L, et al. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION): A comprehensive

overview[J]. Vision (Basel), 2023, 7(4): 72.

[4] BUONFIGLIO F, BÖHM E W, PFEIFFER N, et al. Oxidative stress: A suitable therapeutic target for optic nerve diseases?[J] Antioxidants (Basel), 2023, 12(7): 1465.

[5] 王晶莹,王影,赵子德,等.缺血性视神经病变相关分子的病理机制[J].国际眼科杂志,2021,21(7):1187-1190.

[6] SANZ-MORELLO B, AHMADI H, VOHRA R, et al. Oxidative stress in optic neuropathies [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(10): 1538.

[7] HARVEY J P, SLADEN P E, YU WAIMAN P, et al. Induced pluripotent stem cells for inherited optic neuropathies-disease modeling and therapeutic development[J]. J Neuroophthalmol, 2022, 42(1): 35-44.

[8] 杨春芳,梁高华.非动脉炎性前部缺血性视神经病变的治疗进展[J].国际眼科杂志,2022,22(2):255-259.

[9] CHEN J, ZHU J, CHEN L, et al. Steroids in the treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prisma-compliant meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(46): e17861.

[10] HE Q, XIAO L, SHI Y, et al. Natural products: protective effects against ischemia-induced retinal injury [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1149708.

[11] VITIELLO L, CAPASSO L, CEMBALO G, et al. Herbal and natural treatments for the management of the glaucoma: An update [J]. Biomed Res Int, 2023, 2023: 3105251.

[12] CATALANI E, BRUNETTI K, DEL QUONDAM S, et al. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress to prevent the neurodegeneration of retinal ganglion cells[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(11): 2011.

[13] HE F, RU X, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4777.

[14] WANG H, CHENG Q, BAO L, et al. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in cancer chemoresistance: Focus on antioxidant, antiapoptotic, and pro-autophagy properties [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(6): 1217.

[15] WANG H, HAN J, DMITRII G, et al. Potential targets of natural products for improving cardiac ischemic injury: The role of Nrf2 signaling transduction[J]. Molecules, 2024, 29(9): 2005.

[16] 张爽,毕映燕,刘晓婷,等.中药有效成分调控氧化应激防治骨关节炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(11):282-289.

- [17] LIN W N, KAPUPARA K, WEN Y T, et al. *Haematococcus pluvialis*-derived astaxanthin is a potential neuroprotective agent against optic nerve ischemia[J]. Mar Drugs, 2020, 18(2): 85.
- [18] WANG D D, GAO F J, ZHANG X J, et al. Nobiletin protects retinal ganglion cells in models of ocular hypertension in vivo and hypoxia in vitro[J]. Lab Invest, 2022, 102(11): 1225-1235.
- [19] NIU Y, ZHANG G, SUN X, et al. Distinct role of *Lycium barbarum* L. Polysaccharides in oxidative stress-related ocular diseases [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(2): 215.
- [20] 彭川, 胡学芳, 陈正涛, 等. 中药皂苷类成分的降糖作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 266-275.
- [21] ZHANG H K, YE Y, LI K J, et al. Gypenosides prevent HO-induced retinal ganglion cell apoptosis by concurrently suppressing the neuronal oxidative stress and inflammatory response [J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(4): 618-630.
- [22] SHAH A, VARMA M, BHANDARI R. Exploring sulforaphane as neurotherapeutic: targeting Nrf2-Keap & NF-Kb pathway crosstalk in ASD[J]. Metab Brain Dis, 2024, 39(3): 373-385.
- [23] SUN Z, WANG Y, XU R, et al. Hydroxysafflor yellow a improved retinopathy via Nrf2/HO-1 pathway in rats[J]. Open Life Sci, 2022, 17(1): 284-292.
- [24] CHIEN J Y, LIN S F, CHOU Y Y, et al. Protective effects of oroxylin a on retinal ganglion cells in experimental model of anterior ischemic optic neuropathy[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(6): 902.
- [25] PARK J W, SUNG M S, HA J Y, et al. Neuroprotective effect of Brazilian Green Propolis on retinal ganglion cells in ischemic mouse retina[J]. Curr Eye Res, 2020, 45(8): 955-964.
- [26] ONG Y, WANG M, ZHAO S, et al. Matrine promotes mitochondrial biosynthesis and reduces oxidative stress in experimental optic neuritis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 936632.
- [27] ŞAHİN İ Ö. How curcumin affects hyperglycemia-induced optic nerve damage: A short review[J]. J Chem Neuroanat, 2021, 113: 101932.
- [28] GONG W, LI J, ZHU G, et al. Chlorogenic acid relieved oxidative stress injury in retinal ganglion cells through lncRNA-TUG1/Nrf2[J]. Cell Cycle, 2019, 18(14): 1549-1559.
- [29] VLI S, YANG Q, ZHOU Z, et al. Gastrodin protects retinal ganglion cells from ischemic injury by activating phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (PI3K/AKT/Nrf2) signaling pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12625-12636.
- [30] 时一鸣, 常岑, 姜平, 等. 中药单体化合物调控 NF-κB 信号通路干预类风湿关节炎的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(10): 89-94.
- [31] SOKOŁOWSKA P, SEWERYN KARBOWNIK M, JÓZWIAK-BĘBENISTA M, et al. Antidepressant mechanisms of ketamine's action: NF-κB in the spotlight[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 218: 115918.
- [32] DESAI T D, WEN Y T, DADDAM J R, et al. Long term therapeutic effects of icariin-loaded PLGA microspheres in an experimental model of optic nerve ischemia via modulation of CEBP-β/G-CSF/noncanonical NF-κB axis [J]. Bioeng Transl Med, 2022, 7(2): e10289.
- [33] LIN C, WU F, ZHENG T, et al. Kaempferol attenuates retinal ganglion cell death by suppressing NLRP1/NLRP3 inflammasomes and caspase-8 via JNK and NF-κB pathways in acute glaucoma[J]. Eye (Lond), 2019, 33(5): 777-784.
- [34] 刘天乐, 朱田田, 张明惠, 等. 当归活性成分生物合成与调控研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7545-7553.
- [35] CHOU Y Y, CHIEN J Y, CIOU J W, et al. The protective effects of n-Butylidenephthalide on retinal ganglion cells during ischemic injury [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2095.
- [36] LI L, QIN J, FU T, et al. Fisetin rescues retinal functions by suppressing inflammatory response in a DBA/2J mouse model of glaucoma[J]. Doc Ophthalmol, 2019, 138(2): 125-135.
- [37] SIM R H, SIRASANAGANDLA S R, DAS S, et al. Treatment of glaucoma with natural products and their mechanism of action: An update[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 534.
- [38] JIA Y, JIANG S, CHEN C, et al. Caffeic acid phenethyl ester attenuates nuclear factor-κB-mediated inflammatory responses in Müller cells and protects against retinal ganglion cell death [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4863-4871.
- [39] XU L, YANG L, XU H, et al. Lycium barbarum glycopeptide ameliorates motor and visual deficits in autoimmune inflammatory diseases[J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155610.
- [40] ZHANG W H, CHEN Y, GAO L M, et al. Neuroprotective role of epigallocatechin-3-gallate in acute glaucoma via the nuclear factor-κB signalling pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1235.
- [41] NAIR A, AHIRWAR A, SINGH S, et al. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: Structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties[J]. Mar Drugs, 2023, 21(3): 176.
- [42] FERNÁNDEZ-ALBARRAL J A, DE HOZ R, RAMÍREZ A I, et al. Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1408-1416.
- [43] LI J, LIU Q, LIU S, et al. Maltol improves peripheral nerve function by inhibiting Schwann cell apoptosis via the PERK/eIF2α/CHOP pathway and MME upregulation in diabetic peripheral neuropathy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(9): 1139.
- [44] WANG Q, SHEN Z N, ZHANG S J, et al. Protective effects and mechanism of puerarin targeting PI3K/Akt signal pathway on neurological diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1022053.
- [45] LI R X, WANG Q, SHEN Z W, et al. MTIM affects retinal ganglion cells through PI3K/AKT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5209-5216.
- [46] LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 648636.
- [47] MATSUDA S, IKEDA Y, MURAKAMI M, et al. Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses[J]. Diseases, 2019, 7(1): 22.
- [48] BANACH E, JAWORSKI T, URBAN-CIEĆKO J. Early synaptic deficits in GSK-3β overexpressing mice [J]. Neurosci Lett, 2022, 784: 136744.
- [49] RAI S N, DILNASHIN H, BIRLA H, et al. The role of PI3K/Akt and ERK in neurodegenerative disorders [J]. Neurotox Res, 2019, 35(3): 775-795.
- [50] 吴国庆, 李志刚, 杨佳一, 等. 葛根素的抗炎作用及其对神经系统疾

- 病影响的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10): 1807-1810.
- [51] NGUYEN NGO LE M A, WEN Y T, HO Y C, et al. Therapeutic effects of puerarin against anterior ischemic optic neuropathy through antiapoptotic and anti-inflammatory action[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(10): 3481-3491.
- [52] 付梅, 李璐, 梁超群, 等. 长春胺对非动脉炎性前部缺血性视神经病变大鼠模型视神经保护作用及其机制[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(1): 34-39.
- [53] LI L, SU Y, LIU J, et al. Efficacy of Vincamine treatment in a rat model of anterior ischemic optic neuropathy[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 1(6): 3442-3449.
- [54] 王银歌, 王宝勇, 张德才. 葛根素葡萄糖注射液联合长春胺缓释胶囊治疗前部缺血性视神经病变的临床效果[J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 116-121.
- [55] LI S, YANG Q, ZHOU Z, et al. Gastrodin protects retinal ganglion cells from ischemic injury by activating phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (PI3K/AKT/Nrf2) signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12625-12636.
- [56] 张雅丽, 王国海, 孟祥波. 川芎嗪减轻大鼠视网膜缺血-再灌注损伤的作用及机制探究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(12): 1245-1248.
- [57] DU H Y, WANG R, LI J L, et al. Ligustrazine induces viability, suppresses apoptosis and autophagy of retinal ganglion cells with ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 507-515.
- [58] DU H Y, WANG R, LI J L, et al. Ligustrazine protects against chronic hypertensive glaucoma in rats by inhibiting autophagy via the PI3K-Akt/mTOR pathway[J]. Mol Vis, 2021, 27: 725-733.
- [59] 汪台英. 丹参川芎嗪联合复方樟柳碱治疗 NAION 临床效果分析[D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [60] JI K, LI Z, LEI Y, et al. Resveratrol attenuates retinal ganglion cell loss in a mouse model of retinal ischemia reperfusion injury via multiple pathways[J]. Exp Eye Res, 2021, 209: 108683.
- [61] PAN L, CHO K S, YI I, et al. Baicalein, baicalin, and wogonin: protective effects against ischemia-induced neurodegeneration in the brain and retina[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8377362.
- [62] ZHAO N, SHI J, XU H, et al. Baicalin suppresses glaucoma pathogenesis by regulating the PI3K/AKT signaling in vitro and in vivo[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10187-10198.
- [63] LI Q, FENG P, LIN S, et al. Crocetin confers neuroprotection and is anti-inflammatory in rats with induced glaucoma[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(2): 1321-1331.
- [64] YUAN X L, CHEN S L, XU Y, et al. Green tea extract enhances retinal ganglion cell survival and axonal regeneration in rats with optic nerve injury[J]. J Nutr Biochem, 2023, 117: 109333.
- [65] PATEL S S, ACHARYA A, RAY R S, et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(6): 887-939.
- [66] FARKHONDEH T, MEHRPOUR O, BUHRMANN C, et al. Organophosphorus compounds and MAPK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4258.
- [67] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [68] WEI Z, MINGXING W, SHANXUE L, et al. Buyang Huanwu Tang protects HO-induced RGC-5 cell against oxidative stress and apoptosis reactive oxygen species-mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(6): 885-891.
- [69] 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.
- [70] MENG F, GUO B, MA Y Q, et al. Puerarin: A review of its mechanisms of action and clinical studies in ophthalmology[J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154465.
- [71] YE M J, MENG N. Resveratrol acts via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway to protect retinal ganglion cells from apoptosis induced by hydrogen peroxide[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4878-4886.
- [72] 秦惠钰, 曾志成, 李银鑫, 等. 青光安 II 号方及其有效组分对 DBA/2J 小鼠视网膜 Ras, MEK 及 ERK 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 738-742.
- [73] ELKHADRAGY L, MYERS A, LONG W. Role of the atypical MAPK ERK3 in cancer growth and progression[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(7): 1381.
- [74] CHEN X, YOU S, XIA Q, et al. 7, 8-Dihydroxiflavone protects retinal ganglion cells and promotes axonal regeneration through TrkB signaling pathway followed by AKT and ERK activation[J]. Neurosci Res, 2023, 193: 52-62.
- [75] HUANG T L, WEN Y T, HO Y C, et al. Algae oil treatment protects retinal ganglion cells (RGCs) via ERK signaling pathway in experimental optic nerve ischemia[J]. Mar Drugs, 2020, 18(2): 83.
- [76] 刘秀敏. 水飞蓟宾对帕金森病模型小鼠的保护作用及机制研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2022.
- [77] SHEN Y, ZHAO H, WANG Z, et al. Silibinin declines blue light-induced apoptosis and inflammation through MEK/ERK/CREB of retinal ganglion cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 4059-4065.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2024-02-20