

中医药调控基因通路抑制视网膜神经节细胞凋亡的研究进展

刘泊言¹, 姜艳华², 赵磊³

引用: 刘泊言, 姜艳华, 赵磊. 中医药调控基因通路抑制视网膜神经节细胞凋亡的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(6): 1006-1011.

基金项目: 沈阳市科技计划项目(No.24-214-3-194)

作者单位:¹(110000) 中国辽宁省沈阳市, 辽宁中医药大学;²(110031) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院眼科;³(110031) 中国辽宁省沈阳市, 辽宁中医药大学附属第二医院眼科

作者简介: 刘泊言, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗眼部疾病。

通讯作者: 姜艳华, 女, 博士研究生, 博士后, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 泪道疾病及眼整形. jiangyanhua2000@sina.com; 赵磊, 男, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗眼部疾病. 781208930@qq.com

收稿日期: 2025-09-16 修回日期: 2026-04-17

摘要

视网膜神经节细胞(RGCs)是视觉信号传递的关键神经元,其凋亡与多种致盲性眼病密切相关,开展RGCs保护研究在该领域具有重要意义。文章聚焦中医药调控RGCs凋亡的作用机制,围绕中药活性成分多靶点、多通路的作用特点,系统梳理其对凋亡相关基因和信号通路途径的影响。旨在总结近年来中医药干预RGCs凋亡的主要研究进展,阐明中药活性成分在抑制细胞凋亡、保护神经功能方面的作用机制和潜在优势。当前研究仍存在局限,中药多成分、多途径的作用机制尚未完全在分子层面明确,且缺乏高质量的临床循证证据。未来需结合系统药理学及基因编辑等技术深入解析其作用靶点,并开展规范化的临床研究以验证其疗效与安全性。

关键词: 视网膜神经节细胞; 细胞凋亡; 基因调控; 中医药; 中药活性成分

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.13

Advances in regulating gene pathways by traditional Chinese medicine to inhibit retinal ganglion cell apoptosis

Liu Boyan¹, Jiang Yanhua², Zhao Lei³

Foundation item: Shenyang Science and Technology Project (No.24-214-3-194)

¹Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, Liaoning Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China; ³Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional

Chinese Medicine, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jiang Yanhua. Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. jiangyanhua2000@sina.com; Zhao Lei. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. 781208930@qq.com

Received: 2025-09-16 Accepted: 2026-04-17

Abstract

• Retinal ganglion cells (RGCs), as pivotal neurons in visual signal transduction, are critically implicated in various blinding eye diseases through their apoptosis. Consequently, research on RGC protection is of high significance in this domain. This review delineates the mechanisms by which traditional Chinese medicine (TCM) modulates RGC apoptosis. Focusing on the multi-target and multi-pathway attributes of active herbal constituents in Chinese herbal medicine, it systematically examines their influence on apoptosis-related genes and signaling pathways. The review aims to synthesize recent advances in TCM interventions for RGC apoptosis, elucidating the mechanisms and potential therapeutic benefits of active herbal components in inhibiting cell apoptosis and protecting neural function. However, current research still has limitations. The multi-component, multi-pathway mechanisms of TCM have not been fully clarified at the molecular level, and high-quality clinical evidence is lacking. Future studies should integrate systems pharmacology, gene editing, and other technologies to further elucidate molecular targets, complemented by standardized clinical trials to verify their efficacy and safety.

• KEYWORDS: retinal ganglion cells; apoptosis; gene regulation; traditional Chinese medicine; active components of Chinese herbs

Citation: Liu BY, Jiang YH, Zhao L. Advances in regulating gene pathways by traditional Chinese medicine to inhibit retinal ganglion cell apoptosis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(6): 1006-1011.

0 引言

视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)位于视网膜的最内层,是视觉形成的最重要结构基础,负责将视觉信息传递到大脑的关键神经元,其不可逆的凋亡是青光眼、缺血性视神经病变等致盲性眼病的共同病理结局^[1-2]。RGCs的变性和死亡是视力丧失的关键病理环

节^[3]。视神经由 RGCs 轴突和神经胶质细胞组成,它在发育分化阶段塑造神经结构,成熟后能够维持生理功能,并在损伤后参与修复过程^[4]。细胞凋亡是自然死亡过程,存在于许多正常生理过程中,例如:细胞更新、免疫系统的发育和激素引起的萎缩,或在胚胎发育、生殖、神经系统和其他结构,包括肿瘤发生时都能诱导细胞凋亡,但是异常增强或不足的细胞凋亡可引起多种不同类型的疾病,例如神经退行性疾病、缺血或损伤、自身免疫疾病和各种癌症^[5]。

现代研究证实,RGCs 的凋亡受 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2)、天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase)等凋亡相关基因及 PI3K/Akt、MAPK 等多条信号通路精密调控,但单一靶点的神经保护策略疗效有限。中医强调整体观念与辨证论治,在“肝开窍于目”“肝肾同源”等理论指导下,认为 RGCs 凋亡与肝血亏虚、肾精不足、气血瘀滞等病机密切相关。近年来研究发现,多种中药复方及单体成分能够通过多靶点、多通路干预上述凋亡机制,展现出独特调控优势。本文旨在系统综述中医药通过调控细胞凋亡相关信号通路保护 RGCs 的作用及机制,以期对视神经保护提供中西医结合的理论依据与新的治疗思路。

1 中医药调控 RGCs 凋亡的理论基础

中医对目系的记载始于《黄帝内经》,《灵枢·大惑论》提出“目者,五脏六腑之精也”“五脏六腑之精气,皆上注于目而为之精”。并进一步描述了眼部各组织成分分布及功能,“骨之精为瞳子,筋之精为黑眼,血之精为络,其窠气之精为白眼,肌肉之精为约束,裹撷筋骨血气之精而与脉并为系,上属于脑,后出于项中”。说明各个组织结构及其所载含的精微物质,都可以濡养瞳子、白眼、目络、黑眼和眼球等,并发挥重要的生理作用^[6-7]。RGCs 凋亡可从脏腑理论、气血津液等理论层面进行探讨:“肝开窍于目”,肝藏血、主疏泄,用眼过度致肝阴不足、目失所养,甚至可导致“目视昏涩、目干”等症状。若肝血亏虚、肝郁化火或肝阳上亢,可导致目系失养、气血瘀滞,引发视神经损伤及 RGCs 凋亡。“目得血而能视”,血液运行依赖气的推动,外伤后“气随血脱”,气虚血成瘀,阻塞目络,形成“气虚为本,血瘀为标”。如肝血不足,则影响视神经的供血及轴浆运输,导致视网膜内段末梢功能异常,进而诱发 RGCs 发生凋亡。依据“肝肾同源”学说,“肝藏血,肾藏精”“肝之经脉与肾的经脉相互连缀”,肝能统摄血液而藏之于肝,血归于肝肾,肾主胞胎而精藏其中;肝血滋养目系,脑髓是由肝肾精化生,二者存在相互生化、相互滋生濡养,合而共营视神经。

2 RGCs 凋亡相关基因研究概况

许多疾病和综合征均与基因调控区域的突变存在关联,这类突变可能会致使转录因子的表达出现失衡状态。视网膜上的细胞凋亡是死亡信号的产生到最后细胞解体分解并逐渐消失的过程,其最本质的特征是细胞缩小、细胞核固缩、DNA 的断裂以及凋亡小体的形成等^[8]。RGCs 的存活和凋亡受凋亡相关基因的表达、表观遗传修饰以及非编码 RNA 调控。

RGCs 凋亡相关因子包括促凋亡和促生存两类:促凋亡因子包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MAPK)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、

Ca²⁺、Bcl-2 相关 X 蛋白(bcl-2-associated X protein, Bax)、caspase 等;促生存因子包括 Wnt(wingless-type MMTV integration site family)信号通路相关分子、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[9-13]。其中,Wnt 信号通路可促进 RGCs 的存活及轴突再生,上调 BDNF 在 RGCs 中的表达促进 RGCs 的存活^[13]。MAPK 中 JNK、p38 亚家族与 RGCs 凋亡相关,JNK 可引起缺氧损伤,导致 RGCs 凋亡^[14-15]。Bcl-2 家族中包括促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白,两者在线粒体凋亡信号中发挥关键的控制作用,在此过程中激活了促凋亡蛋白 Bax 进而降低线粒体跨膜电位和刺激细胞色素的释放,激活效应子 caspase-3 并诱导 RGCs 凋亡,而抗凋亡 Bcl-2 以相反的方式发挥作用,抑制线粒体凋亡途径并增强细胞的抗凋亡能力^[16-20]。p53 作为转录因子,可提高细胞内 Bax 的表达,降低 Bcl-2 的表达,抑制其功能,下调 Bcl-2/Bax,促进细胞凋亡^[21]。caspases 是细胞凋亡的参与者,尤其是 caspase-3 和 caspase-9 在 RGCs 凋亡中起关键作用^[22]。RGCs 的内源性凋亡途径主要是通过促凋亡蛋白如 BAX 和 BAK 的参与,激活引起的 caspase-9,参与者 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7,从而使 RGCs 凋亡基因表达来导致细胞凋亡的发生^[8,23]。

以 DNA 甲基化、组蛋白甲基化为代表的表观遗传修饰,是 RGCs 轴突再生的关键。通过调控促再生的转录因子与限制凋亡相关基因的激活,影响 RGCs 凋亡和促进轴突再生^[24]。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)能够在表观遗传、转录及翻译等层面调控基因表达,参与细胞增殖、凋亡、免疫反应和氧化应激等重要生物学功能^[25]。ncRNA 的种类根据转录子的长度进行区分,分为微小非编码 RNA(miRNAs)和长链非编码 RNA(lncRNA)。其中,lncRNA 通过直接或间接调节凋亡相关信号通路调控 RGCs 凋亡^[26]。

RGCs 凋亡是由多基因、多通路协同调控的结果。当前研究主要集中在 Bcl-2 家族、caspases、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)等通路上,而中医药对 RGCs 保护作用还涉及 TLR4/NF- κ B、Notch1/Hes-1、AMPK-mTOR-ULK、Akt/GSK-3 β 以及 Rho/ROCK 等多条通路。这一研究现状对理解和探究诸如视神经损伤或其他神经病理学疾病的成因具有重要的指导意义,并可能为其今后进一步探寻神经保护治疗方法提供潜在靶点。

3 中医药对 RGCs 凋亡基因调控的研究现状

3.1 中医药单体成分对 RGCs 凋亡的调控

3.1.1 多酚类 姜黄素(curcumin, CUR)是姜科植物姜黄根茎中提取二烯类化合物,具有抗炎、抗氧化及清除自由基、抗感染等多种药理活性。许莞菁等^[27]将 21 只 SD 大鼠平均分为假手术组、高血压模型组及姜黄素治疗组,结果显示姜黄素可恢复视网膜组织正常形态,增加 RGCs 数量,使 RGCs 与神经节细胞之间连接更紧密,形成较完整的视膜神经节细胞层,显著改善视网膜组织中 RGCs 和其他类型细胞的凋亡情况,谷氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM)和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达均显著升高。qPCR 检测结果显示,姜黄素治疗组 GCLM mRNA、HO-1 mRNA 表达水平较假手术组分别升高约 2.6、5.3 倍(均 $P < 0.05$)。说明姜黄素可通过上调 GCLM 和 HO-1 表达减弱视神经损伤后 RGCs 的细胞凋亡反应,减轻视神经

损伤后的炎症及 RGCs 的凋亡反应。李维义等^[28] 研究将大鼠随机分为正常对照组、模型组、姜黄素低剂量组和姜黄素高剂量组(每组 15 只),发现模型组核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)表达水平(OD 值:1.31±0.22)较正常对照组(0.08±0.01)显著升高($P<0.001$),姜黄素低剂量组与姜黄素高剂量组的 NF- κ B 表达均被显著抑制(OD 值分别降至 0.95±0.19 与 0.48±0.17),且姜黄素高剂量组的抑制效果更为显著($P<0.001$)。姜黄素可通过抑制 NF- κ B 通路的激活,从而减轻视神经损伤后炎症反应及 RGCs 细胞凋亡。姜黄素抑制白细胞介素-23/白细胞介素-17 改善视网膜缺血再灌注损伤(retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI),其机制为阻断 NF- κ B 和 MAPK 通路介导的细胞凋亡^[29]。

白藜芦醇来源于中药虎杖,属于 5 环饱和度较高的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、神经保护、免疫调节等多种功能,在神经保护相关的研究中主要表现在对 RGCs 的抑制凋亡方面。SIRT1 是一类可有效调控炎症关键的酶,又称糖酵解途径抑制因子和氧化还原反应酶,可通过下调炎症因子表达以调控炎症通路,减少视神经炎症和细胞因子对视神经的破坏,具有良好的治疗作用。因此,可以通过上调 SIRT1 来提高白藜芦醇对于氧化应激视神经保护作用,通过抑制凋亡信号发挥其抑制及抗凋亡作用,起到保护视神经退行性和再生性损伤^[30]。宋紫嫣等^[31] Western Blot 结果显示:急性出血性脑脊髓炎(acute hemorrhagic encephalomyelitis, AHM)引起的急性高眼压损伤时序性激活视网膜 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路(每组 3 只),TLR4 蛋白于损伤后 1 d 上调,3 d 达峰,之后维持到 7 d(均 $P<0.05$)。同时,NF- κ B 蛋白表达呈现先升后降的趋势,在损伤后 1、3、7 d 与对照组比较均有差异(均 $P<0.001$),而白藜芦醇干预后对损伤后 3 d 炎症峰值期 TLR4 蛋白表达的影响分析结果表明,与单损伤组相比较,使用白藜芦醇干预后的 TLR4 蛋白表达有显著抑制作用($P<0.05$),且 NF- κ B 蛋白水平也下降($P<0.01$);表明白藜芦醇可能通过激活小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 信号转导通路来抑制视网膜神经节细胞凋亡。

3.1.2 生物碱类 川芎嗪是川芎提取物中的有效成分,有抗氧化和清除自由基等作用。研究选取大鼠随机分成正常组、模型组、川芎嗪组、激动剂组、抑制剂组,Western Blot 结果显示:模型组视网膜组织 Akt 及 p-Akt 的相对表达量均低于正常组(Akt: 0.64±0.01 vs 0.37±0.02, $P<0.01$; p-Akt: 0.37±0.02 vs 0.25±0.01, $P<0.01$);川芎嗪干预后上述指标分别上调至 0.69±0.02、0.49±0.01(p-Akt 比模型组升高了 32%)(均 $P<0.01$);p-Akt 还可被 Akt 通路激动剂进一步上调(p-Akt 升至 0.73±0.03, $P<0.01$),同时亦被其抑制剂有效下调(p-Akt 降至 0.40±0.02, $P<0.01$),提示川芎嗪保护作用与其激活 Akt/p-Akt 通路有关。模型组促凋亡蛋白 Bax 与 caspase-3 表达较正常组显著升高(56.47±0.91 vs 51.29±1.38),而抗凋亡蛋白 Bcl-2 及其与 Bax 的比值则明显降低(17.84±1.38 vs 0.32±0.03, 均 $P<0.05$),川芎嗪干预后,使 Bax 与 caspase-3 表达下降 45% 与 41%,并将 Bcl-2 表达及 Bcl-2/Bax 比值提升 118% 与 288%(均 $P<0.05$)。综上,川芎嗪注射液可以上调 RGCs 上 Akt、p-Akt 和 Bcl-2 蛋白的表达,抑制 RGCs 上 Bax 和 caspase-3 蛋白的表达,降低 RGCs 的凋亡指数^[32]。这些结果都说明川芎嗪可

有效抑制 RGCs 的凋亡,对保护视神经起到一定的作用。

3.1.3 类胡萝卜素类 藏红花素(crocin)是藏红花主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗氧化应激等作用。王玉凤等^[33]用氯化钴诱导大鼠视网膜神经节细胞系 RGC-5 缺氧模型,Notch1/Hes-1 通路 mRNA 水平比较结果显示,与缺氧组比较,藏红花素组细胞 Notch1、Hes-1 mRNA 表达水平降低 50%(均 $P<0.001$)。提示其可通过抑制 Ca^{2+} 内流、阻断 Notch1/Hes-1 通路,同时上调 Bcl-2,抑制 RGCs 凋亡。

3.1.4 黄酮类 银杏叶黄酮提取自银杏叶,具有抗氧化、保护神经系统、抗炎等作用。张芳玲等^[34]实验采用 RGC-5 细胞株实验显示,银杏叶黄酮预保护可显著减轻 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)诱导的细胞损伤,且当银杏叶黄酮注射液达到一定浓度时才能更好的对 RGC-5 细胞起到保护作用。经过细胞活性检测结果显示,0.25% 组银杏叶提取物注射液细胞生存率(OD 值:0.852±0.027)较 0.025% 组(OD 值:0.503±0.013)显著升高($P<0.05$);0.25% 组银杏叶提取物注射液细胞生存率(OD 值:0.852±0.027)较 2.5% 组(OD 值:0.791±0.082)升高($P>0.05$)。半定量 PCR 显示,用 NMDA 处理细胞后 Bax 的 mRNA 表达量会上升($P<0.05$),而 Bcl-2 会下降($P<0.05$),从而致使了比值升高,对于 RGC-5 细胞表现出明显保护作用,抑制 RGCs 凋亡的发生。

黄芩苷(Baicalin)是黄芩的主要活性成分,具有抗炎与免疫调节、抗氧化与抗肿瘤、神经保护等作用。Yu 等^[35]研究通过评估 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路中的蛋白表达水平,观察到黄芩苷处理组的 JAK/STAT 磷酸化水平显著低于对照组。黄芩苷有效抑制 JAK/STAT 信号通路的激活,影响相关的细胞信号通路并促进神经保护。实验结果证实,黄芩苷处理显著降低了 JAK/STAT 的磷酸化水平,从而降低了氧化应激和炎症因子水平,保护 RGCs 免受氧化应激损伤。黄芩苷可以防止谷氨酸诱导的 RGCs 氧化应激损伤,它有效缓解氧化应激和炎症反应,减少细胞凋亡,改善大鼠视网膜的 RGCs 损伤病理变化,从而减少 RGCs 死亡。

3.1.5 皂苷类 黄芪甲苷(astragaloside-IV, AS-IV)提取自黄芪,具有促进细胞再生、抑制细胞凋亡等作用。孙武等^[36]将大鼠随机分为 7 组($n=20$):低剂量 AS-IV 组(AL)、中剂量 AS-IV 组(AM)、高剂量 AS-IV 组(AH)、假手术组(SH)、模型组(MO)、雷帕霉素(mTORC1 复合物抑制剂)组(RA)、compound C(AMPK 抑制剂)组(CC)。给予 TON 模型鼠 AS-IV,观察其对 RGCs 的影响,Western Blot、RT-qPCR 及免疫荧光结果显示,AS-IV 干预显著提高了 LC3 II/I 比值、LC3 mRNA 水平及免疫荧光强度,同时上调 p-AMPK 与 p-ULK、下调 p-mTOR 水平。通过调节 AMPK-mTOR-ULK 通路增加的自噬来提高 RGCs 的存活,从而抑制细胞凋亡,AS-IV 还能通过 AMPK 蛋白改善 TON 模型大鼠的视觉功能。

3.1.6 多糖类 枸杞多糖(lyciumbarbarum polysaccharides, LBP)提取自茄科植物枸杞成熟的果实,具有增强免疫力、抗氧化活性、保护神经系统等多种功效。李永盛^[37]研究表明 LBP 处理可促进核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)蛋白的核转位,增强细胞内抗氧化防御能力,同时降低 caspase-3 表达,升高 Bcl-2 和 BAX 比值,从而减少细胞凋亡。LBP 可以降低活性氧

(reactive oxygen species, ROS)水平从而诱导了细胞凋亡,进而影响视网膜微循环;此外也可抑制 RHOA/ROCK1 蛋白,进而抑制调控 RGCs 凋亡相关的下游信号通路的 HIF-1 α 蛋白质产生,清除自由基,减少坏死作用,进而保护了细胞正常的生理状态,起到保护视神经的作用^[38]。

当归多糖 (angelica sinensis polysaccharide, APS) 提取自当归干燥的根,能增强机体免疫功能,提高免疫细胞活性,能够抑制炎症介质的释放和炎症细胞的活化,减轻炎症反应程度。王江涛等^[39]将大鼠分为对照组(CG)、模型组(MG)、APS 低剂量(APS-L)组、APS 高剂量(APS-H)组、APS-H+miR-NC 组、APS-H+miR-148a-3p inhibitor 组。在 APS 对 RGCs MiRNA-148a-3p(miR-148a-3p)、SMAD2(smada family member 2) mRNA 表达水平中,高血压模型导致视网膜神经节细胞中 miR-148a-3p 表达降至正常组的 0.3 倍,而 SMAD2 的 mRNA 表达升至正常组的 2.5 倍(均 $P<0.001$)。高剂量 APS 可使 miR-148a-3p 表达上调约 2.5 倍(与模型组比),同时使 SMAD2 mRNA 表达下调约 60%(均 $P<0.001$)。因此 APS 可以上调 miR-148a-3p,下调 SMAD2,通过调节这些 miRNA 水平改变高糖引起的细胞 RGCs 凋亡、氧化应激。王艳新等^[40]采用不同浓度的 APS 作用于视网膜神经节细胞 RGC-5,结果显示 APS 可减少高糖引起视网膜神经节细胞 RGC-5 凋亡,降低细胞内氧化应激,并通过阻滞 Akt/GSK-3 β ,调节抗氧化因子核因子样 2 的相关孤儿受体(nuclear factor E2-related factor 2)-2(NFE2L2)/抗氧化调节剂(NRAGE-like1)-2(NRF2)表达,发挥视网膜细胞保护效应。

3.2 中药复方在 RGCs 保护中的应用

3.2.1 加味补阳还五汤 补阳还五汤出自《医林改错》,以生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎等药物组成,具有补气活血、化瘀通络的功效。加味补阳还五汤即是在原来“补阳还五汤”方的基础上,根据方剂病症的所在加入某些药物组成的方剂,根据临床需求进行加减化裁而成的变方,如血瘀重者,增加桃仁、红花,或加丹参、鸡血藤。《诸病源候论》中记载“目为物所伤,血滞睛中,疼痛难忍,久则目暗不明。皆由血瘀不散,经络不通,故令视物昏暗。”意指外物撞击眼部后,血液瘀滞于眼内,导致疼痛和视力下降“目暗不明”,可见活血化瘀是治疗外伤性视神经损伤的主要治则之一。补阳还五汤中主要含有黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1(ginsenoside Rg1)、葛根素、川芎嗪等活性成分组成,可分别作用于凋亡信号通路的不同环节,如调控 Bcl-2/Bax 表达、抑制 caspase-3 活化、减轻氧化应激及线粒体功能障碍等。李宏松等^[41]随机将大鼠分为药物组、生理盐水组及空白对照组($n=10$)。将加味补阳还五汤灌胃给 TON 大鼠,观察对 TON 大鼠视神经损伤的影响,发现加味补阳还五汤对大鼠视网膜损伤后 caspase-3 蛋白表达结果显示,生理盐水组 caspase-3 表达于造模后 1 wk 达到峰值(0.478 \pm 0.024),后缓慢下降,至 6 wk 时仍维持在较高水平(0.257 \pm 0.006)。药物干预组呈现,其 caspase-3 表达虽同样在 1 wk 达峰,但峰值显著低于同期生理盐水组(0.325 \pm 0.006, $P<0.05$),且下降速度更快,在造模后 4 wk 已接近空白对照组水平(0.213 \pm 0.005 vs 0.097 \pm 0.006)。在损伤后 2、4、6 wk,药物组的 caspase-3 表达量均显著低于同期生理盐水组(均 $P<0.05$)。这表明药物不仅能抑制损伤早期 caspase-3 的过度激活,更能加速凋亡信号的消退进程,使 RGCs 凋亡情况减轻,改善了视神经

损伤的情况并促进了它的修复。补阳还五汤中黄芪甲苷可上调 Bcl-2 表达,人参皂苷 Rg1 可同时抑制 Bax 转位,两者协同维持线粒体膜稳定性,共同抑制 Caspase-3 活化^[42-44]。

3.2.2 除风益损汤 除风益损汤出自《审视瑶函》,是中医眼科治疗风邪袭目、气血失调所致眼病的重要方剂,由防风、荆芥、川芎、当归、赤芍等组成,具有祛风活血,益气养血的功效。除风益损汤中川芎、当归、赤芍、熟地黄具有调肝血、活血养血,治“血为风动”之瘀滞。除风益损汤中起关键作用的活性成分包括黄芪甲苷、三七皂苷等。不同成分可同时作用于同一凋亡通路的上、下游关键靶点,形成“多靶点覆盖”。黄芪甲苷可以上调 Bcl-2 与三七皂苷抑制 caspase-3 协同,更有效地阻断线粒体凋亡途径^[42,45]。此外,三七皂苷直接抑制 caspase-9,阻断凋亡小体激活,同时直接抑制 Caspase-3 活性,减少凋亡执行^[46]。研究将 30 只家兔平均分成空白对照组、模型组、除风益损汤高、中、低剂量组、甲钴胺组,RT-qPCR 结果显示,与空白对照组相比,模型组视网膜组织中 Apaf-1、Bax、caspase-9、CytC、caspase-3 的 mRNA 表达均显著上调(均 $P<0.01$);除风益损汤干预后,与模型组相比,其高、中、低各剂量组均能显著下调上述所有凋亡基因的 mRNA 表达(均 $P<0.01$),显示出广泛的抗凋亡作用;在抑制 Apaf-1 和 caspase-3 方面,其中剂量组效果优于甲钴胺组($P<0.05$);在抑制 Bax 方面,其高剂量组效果更佳($P<0.05$);在抑制 caspase-9 方面,其中、高剂量组均展现出更强的抑制作用($P<0.01$)。除风益损汤在调节视网膜和视神经组织细胞中的凋亡相关分子 Apaf-1、caspase-3、caspase-9、Bax 和 CytC 蛋白,及以上各凋亡相关分子的 mRNA 表达,诱导胞外 caspase-3 蛋白、坏死性视网膜神经退化、细胞间钙流和氧化应激,最终抑制凋亡从而发挥保护细胞凋亡作用,并对视网膜和视神经有保护作用;除风益损汤在一定程度上可改善眼钝挫伤导致的眼表面病理改变,在钝挫伤急性期减轻其视网膜损伤程度,具有一定的视网膜和视神经保护作用^[47]。

3.3 其他 中药单体或中医药复方除上文提到的中药单体和中医药复方外,研究发现其他如五花血藤提取物^[48]、黄芪多糖^[49]、柴胡皂苷^[50]、天麻钩藤饮^[51]、益精杞菊地黄颗粒^[52]、益气明目颗粒^[53]等,见表 1。

4 小结和展望

中医药具有辨证施治、多成分、多靶点、温和持久的作用特点,对于复杂机制介导的 RGCs 凋亡具有独特干预优势。中医强调整体观念与辨证施治,治疗时注重个体化方案,在改善患者生活质量、延缓疾病进展的同时,还具有副作用相对较小、治疗成本较低等特点,在眼病临床治疗中具有广泛的应用基础。探究中医药通过基因调控对外伤性视神经损伤 RGCs 的保护机制,有助于指导未来中医药治疗视神经损伤靶向基因的研究,同时为临床提供用药参考。

当前中医药调控 RGCs 凋亡的研究虽取得诸多进展,但仍存在部分争议,同时也有部分问题已初步解决,尚有诸多难点亟待突破。在研究争议方面,核心集中于中药活性成分的通路调控特异性;例如白藜芦醇调控 TLR4/NF- κ B 通路的机制上存在争议:有研究认为其通过抑制小胶质细胞活化间接调控 RGCs 凋亡^[54],而最新研究发现,白藜芦醇可直接作用于 RGCs 表面的 TLR4 受体,阻断其

表1 中医药 RGCs 的机制研究

中药类型	单体/复方	单体来源/复方组成	主要作用机制
中药单体	黄芪多糖	黄芪	上调 SOD 表达,下调 MDA 表达,发挥抗氧化作用,促进 RGCs 修复
	五花血藤提取物	五花血藤	通过上调 Bcl-2、下调 Bax 及 caspase-3 蛋白的表达发挥其抗凋亡作用,保护 RGCs
	柴胡皂苷	柴胡	作用于 VEGF 及促血管生成素信号通路,降低 TNF-β 及细胞白介素-6(IL-6)浓度,修复 RGCs
	4-羟基黄酮素	灯盏细辛	降低肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量,抑制 RGCs 凋亡
中药复方	天麻钩藤饮	天麻、钩藤、生决明、山栀、黄芩等	调节 NMDA 受体活性,抑制兴奋性氨基酸引起的毒性作用,减少 RGCs 损伤及使其发生凋亡
	益精杞菊地黄颗粒	六味地黄丸加枸杞子、菊花	促进具有抗凋亡作用的基因 Bcl-2 蛋白表达,同时下调具有促凋亡作用的基因 Bax 及 caspase-3 蛋白的表达来防止在高眼压模型中造成的 RGCs 的凋亡
	益气明目颗粒	黄芪、赤芍、川芎、葛根、枸杞子、决明子等	下调 HIF-1α 的表达,提高 Bcl-2,显著降低 Bax、caspase-3 表达,减轻 RGC-5 损伤

与配体结合,进而抑制下游凋亡信号传导^[31]。在已解决的问题方面,经过近年来的研究,已明确多种中药单体调控 RGCs 凋亡的核心靶点及通路;例如证实了黄芪甲苷通过 AMPK-mTOR-ULK 通路调控自噬、抑制 RGCs 凋亡的具体分子机制,且明确其最佳干预剂量为 20-40 mg/kg (大鼠)^[36,55]。

临床研究亦为中医药视神经保护疗效提供了客观依据。一项纳入 120 例青光眼视神经损伤患者的随机对照研究显示,在给予脑蛋白水解物注射液治疗基础上加用明目汤干预 4 wk,患者视野平均缺损(mean deviation, MD)改善率达 48.1%,治疗后患者潜伏期 P-VEP 降低,振幅 P-VEP 升高($P < 0.05$),且未增加明显不良反应^[36]。上述临床数据提示,中医药在改善视功能、保护 RGCs 方面具有可量化的临床获益。

目前研究仍存在明显不足:(1)现有临床研究质量仍有待提升,多数研究为单中心、小样本($n < 100$)观察性研究,缺乏大样本、多中心、双盲随机对照试验,疗程多集中在 3 mo 以内,长期疗效与安全性数据不足,且缺乏统一的 RGCs 形态学、功能学评价标准,导致证据强度有限。(2)现有研究在分子机制与细胞、动物实验的衔接上仍不够深入,多数停留在表型观察,缺乏对关键信号通路上下游动态调控关系的系统解析,尤其在基因转录、表观遗传等层面的机制研究尚显薄弱。研究药物通过对基因的影响来治疗创伤性视神经损伤引起 RGCs 的凋亡,可以指导未来中医药靶向基因用于治疗各种视神经损伤及为临床用药提供参考;由于复方制剂各成分众多,机制多样,需要更多、更深的研究。深入研究中药复方的作用机制,不仅有助于提高中医药的疗效,还能为现代医学提供新的思路和方法。在尚存的问题方面,除上述研究不足外还存在,中药复方的质量控制体系不完善,不同产地、炮制方法的中药成分差异较大,导致其调控 RGCs 凋亡的疗效存在差异,缺乏统一的质量控制标准。

未来研究应聚焦于三大方向:(1)强化分子机制研究,聚焦于表观遗传调控机制,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 在中药抗凋亡中的作用,明确表观遗传调控机制;(2)推动临床转化,开展高质量、多中心随机对照临床试验,明确中医药干预在视神经损伤不同阶段的疗

效特点和优势人群,探索中西医结合治疗模式,明确中药与现有西医治疗联用的协同效应与最佳时序;(3)依托系统药理学、基因编辑等现代技术,精准定位关键调控基因,基于细胞“信号传导、协同作用”的作用特性,优化基因干预策略,为视神经疾病提供新的治疗路径。当前研究虽已取得显著进展,但在多成分-多靶点网络的动态解析、表观遗传调控机制的深度探索等方面,仍面临关键技术方法的瓶颈,亟待实现新的突破。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刘泊言论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;姜艳华、赵磊选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Au NPB, Ma CHE. Neuroinflammation, microglia and implications for retinal ganglion cell survival and axon regeneration in traumatic optic neuropathy. *Front Immunol*, 2022,13:860070.
- [2] Carelli V, La Morgia C, Ross - Cisneros FN, et al. Optic neuropathies; the tip of the neurodegeneration iceberg. *Hum Mol Genet*, 2017,26(R2):R139-R150.
- [3] 柯舒萍, 黄梓敬. 细胞自噬在视神经损伤中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(10): 1604-1610.
- [4] 李秀清. 几丁聚糖在外伤性视神经损伤中的保护作用研究. 昆明医科大学, 2019.
- [5] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007,35(4):495-516.
- [6] 田代华, 刘更生. 灵枢经. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [7] 佚名. 黄帝内经·灵枢. 曾召, 整理. 广州: 广东科技出版社, 2022.
- [8] 宋诗易, 梁亮. 程序性细胞死亡在青光眼视网膜神经节细胞中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024, 24(9): 1416-1420.
- [9] Syc-Mazurek SB, Fernandes KA, Libby RT. JUN is important for ocular hypertension - induced retinal ganglion cell degeneration. *Cell Death Dis*, 2017,8(7):e2945.
- [10] Dapper JD, Crish SD, Pang IH, et al. Proximal inhibition of p38 MAPK stress signaling prevents distal axonopathy. *Neurobiol Dis*, 2013, 59:26-37.
- [11] Pervan CL. Smad - independent TGF - β2 signaling pathways in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*, 2017,158:137-145.
- [12] Quill B, Imaten M, Docherty NG, et al. Calcium channel

blockade reduces mechanical strain-induced extracellular matrix gene response in Lamina cribrosa cells. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99 (7): 1009-1014.

[13] 张佳, 姚凯. 视网膜神经节细胞生存与凋亡分子机制的研究进展. *生命科学*, 2022, 34(7): 838-847.

[14] Marola OJ, Syc-Mazurek SB, Howell GR, et al. Endothelin 1-induced retinal ganglion cell death is largely mediated by JUN activation. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 811.

[15] Katome T, Namekata K, Guo X, et al. Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. *Cell Death Differ*, 2013, 20(2): 270-280.

[16] Cui J, Zhao HL, Wang CY, et al. Dexmedetomidine attenuates oxidative stress induced lung alveolar epithelial cell Apoptosis *In vitro*. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 358396.

[17] Feng LM, Dai SR, Zhang C, et al. Ripa-56 protects retinal ganglion cells in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma. *Sci Rep*, 2024, 14: 3834.

[18] Wang XT, Sun L, Han XD, et al. The molecular mechanisms underlying retinal ganglion cell apoptosis and optic nerve regeneration in glaucoma (Review). *Int J Mol Med*, 2025, 55(4): 63.

[19] 张玉. 辛伐他汀对大鼠视网膜缺血再灌注中 Bcl-2 和 Bax 表达及细胞凋亡的影响. 天津医科大学, 2014.

[20] Maes ME, Donahue RJ, Schlamp CL, et al. BAX activation in mouse retinal ganglion cells occurs in two temporally and mechanistically distinct steps. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 67.

[21] 于丹, 王莹, 刘春英. 补中益气汤含药血清对 A549/DDP 细胞 P53, Bax, Bcl-2 表达的影响. *解剖科学进展*, 2024, 30(4): 375-377, 381.

[22] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.

[23] Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*, 2017, 135: 111-125.

[24] Zhang Q, Tang JH, Liu LY, et al. Emerging therapeutic strategies for optic nerve regeneration. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(1): 45-61.

[25] 王梦晓. LncRNA-MALAT1 调节急性缺血再灌注小鼠视网膜神经元死亡机制研究. 中南大学, 2022.

[26] Zhang NZ, Cao WY, He XJ, et al. Long non-coding RNAs in retinal ganglion cell apoptosis. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(2): 561-574.

[27] 许莞菁, 孙雨浩, 赵爽, 等. 姜黄素对慢性高眼压大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响及机制. *国际眼科杂志*, 2023, 23(12): 1943-1949.

[28] 李维义, 曹静, 王国荣, 等. 姜黄素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠 IL-17, IL-23, IL-1 β , TNF- α 及 NF- κ B 表达的影响. *现代生物医学进展*, 2019, 19(3): 425-428, 485.

[29] Zhang H, Xing Y, Jin W, 等. Effects of curcumin on interleukin-23 and interleukin-17 expression in rat retina after retinal ischemia-reperfusion injury. *国际眼科杂志*, 2015, 17(8): 1423-1426.

[30] 于闫妍, 姬震震, 李志坚. SIRT1 在眼科疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025, 25(2): 225-229.

[31] 宋紫嫣, 纪开宝, 杨安怀. TLR4/NF- κ B 通路参与白藜芦醇对小鼠急性高眼压损伤的保护作用. *武汉大学学报(医学版)*, 2025, 46(3): 277-282.

[32] 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. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(4): 389-392.

[33] 王玉凤, 付珂, 王洪亮. 藏红花素通过跨膜受体蛋白/发状分裂相关增强子 1 信号通路对缺氧诱导的视网膜神经节细胞凋亡的影响. *安徽医药*, 2024, 28(1): 193-197, 217.

[34] 张芳玲, 邵蔚. 银杏叶提取物注射液对 NMDA 诱导的视网膜神经节细胞损伤的保护作用. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(3):

283-286.

[35] Yu H, Zhou D, Wang W, et al. Protective effect of baicalin on oxidative stress injury in retinal ganglion cells through the JAK/STAT signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1443472.

[36] 孙武, 周剑, 夏燕婷, 等. 黄芪甲苷通过调控 AMPK/MTOR/ULK 通路介导的自噬保护视网膜神经节细胞损伤. *中华中医药学刊*, 2025, 43(10): 96-101

[37] 李永盛. 枸杞多糖对化学性肝细胞损伤的保护作用及机制研究. 兰州大学, 2020.

[38] 刘嘉宇, 孔启航, 苏国辉, 等. 枸杞多糖改善视网膜血管病变机制研究进展. *中药材*, 2021, 44(11): 2736-2741.

[39] 王江涛, 王艳新, 贾冠美, 等. 基于 miR-148a-3p/SMAD2 轴探讨当归多糖对高糖诱导 RGC 凋亡的影响. *中国中医眼科杂志*, 2024, 34(7): 601-609.

[40] 王艳新, 贾冠美, 曹朗, 等. 当归多糖通过 Akt/GSK-3 β 通路增强 Nrf2 信号传导对高糖诱导视网膜神经节细胞凋亡的抑制作用. *中医药导报*, 2023, 29(5): 16-21.

[41] 李宏松, 龙潭, 吴惠琴, 等. 加味补阳还五汤在大鼠视神经损伤修复中的作用研究. *眼科新进展*, 2019, 39(11): 1032-1035.

[42] 裴岩岩, 李雅, 闫春生, 等. 黄芪甲苷通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的机制研究. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(9): 1077-1082.

[43] 苏男, 巩涛, 庞海, 等. 人参皂苷 Rg1 对脑出血大鼠神经功能恢复作用中凋亡相关因子的影响. *包头医学院学报*, 2023, 39(10): 6-10.

[44] 吴超, 袁鑫, 郑红. 基于 APP/BACE1/A β 信号通路的人参皂苷 Rg1 对 AD 树鼩模型的神经保护作用. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(1): 18-22, 34.

[45] 周雪. 基于 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路探讨三七总皂苷对自身免疫性心肌炎模型大鼠心肌凋亡影响的研究. *陕西中医*, 2021, 42(11): 1504-1510.

[46] 梁丽英, 陈晶, 陈朝. 三七总皂苷通过调节 Caspase-3、Caspase-9 的表达诱导肝癌细胞 BEL-7404 凋亡的研究. *右江医学*, 2018, 46(6): 623-627.

[47] 林柏桐. 除风益损汤对兔眼挫伤急性期的干预作用. *黑龙江中医药大学*, 2023.

[48] 杨丹, 余德立, 孙宝飞, 等. 五花血藤提取物对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中凋亡相关因子表达的影响. *眼科新进展*, 2020, (9): 806-810.

[49] 羊燕华, 方华. 黄芪对慢性高眼压大鼠视网膜神经节细胞的保护作用及氧化应激的影响. *中国临床药理学杂志*, 2019, 40(20): 2574-2576.

[50] 魏春秀, 罗旭昇, 杨薇. 大柴胡汤在眼科疾病治疗中的运用. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(2): 290-292.

[51] 吕繁涛, 李玉洁, 马科, 等. 天麻钩藤饮抗大鼠视网膜神经节细胞凋亡机制的实验研究. *国际眼科杂志*, 2018, 18(1): 35-39.

[52] 张兆康, 尚孟莹, 滕月, 等. 益精杞菊地黄颗粒对慢性高眼压大鼠视网膜 RGCs 凋亡相关因子表达的影响. *中国中医眼科杂志*, 2019, 29(2): 88-92.

[53] 陈文黎, 陈强, 魏宇娇, 等. 益气明目颗粒含药血清对氯化钾诱导缺氧损伤 RGC-5 细胞的保护作用. *时珍国医国药*, 2023, 34(3): 521-525.

[54] 牟潜学. 小胶质细胞 Sirt1 对视神经损伤后节细胞保护作用的研究. 华中科技大学, 2022.

[55] Sun W, Chao GJ, Wu Q, et al. Astragaloside IV improves the survival rates of retinal ganglion cells in traumatic optic neuropathy by regulating autophagy mediated by the AMPK-MTOR-ULK signaling pathway. *Mol Vis*, 2025, 31: 99-112.

[56] 徐晨, 丁来霞, 孙培养, 等. 西药联合明目汤治疗原发性闭角型青光眼视神经损害患者临床观察. *西部中医药*, 2025, 38(12): 113-116.