·实验论著·

大豆异黄酮对激素性青光眼 RGCs 的保护作用研究

曹 慧,闫海波,张丽阳,杨 华,李 彦,王保君

引用:曹慧,闫海波,张丽阳,等. 大豆异黄酮对激素性青光眼 RGCs 的保护作用研究. 国际眼科杂志, 2026,26(2):202-207.

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No.LHGJ20230515);新乡医学院博士科研基金资助项目(No.11359)

作者单位:(453003)中国河南省新乡市,河南医药大学第一附属医院眼科
作者简介:曹慧,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼、屈光不正。
通讯作者:王保君,女,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、屈光不正. drwbj@163.com

收稿日期: 2025-07-10 修回日期: 2025-12-25

摘要

目的:探讨大豆异黄酮(SI)对糖皮质激素诱导的高眼压(AOH)大鼠视网膜神经节细胞(RGCs)的保护作用及其对 PI3K/Akt/Caspase-3 凋亡通路的调控机制。

方法:SD 大鼠 48 只(48 眼)随机均分为正常对照组、高眼压对照组(AOH 对照组)、低剂量 SI 干预组[LSI+AOH 组,360 mg/(kg·d)]和高剂量 SI 干预组[HSI+AOH 组,540 mg/(kg·d)]。除正常对照组外,其余组通过结膜下注射地塞米松建立 AOH 模型。造模第 3 wk 起,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组腹腔注射相应剂量 SI 持续至 4 wk。检测眼压、RGCs 数量、PI3K/p-Akt/Caspase-3 蛋白表达及炎症因子水平。

结果:AOH 对照组眼压显著高于正常对照组($P<0.01$);SI 干预后,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组眼压较 AOH 对照组显著降低(均 $P<0.01$)。AOH 对照组 RGCs 数量较对照组显著减少($P<0.01$),而 LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组较 AOH 对照组显著增加(均 $P<0.01$)。与正常对照组相比,AOH 对照组 PI3K、p-Akt 表达降低而 Caspase-3 升高(均 $P<0.05$);干预后,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组 PI3K、p-Akt表达升高且 Caspase-3 降低(均 $P<0.01$)。

结论:SI 干预显著上调 PI3K 表达并促进 Akt 磷酸化(p-Akt),同时抑制 Caspase-3 活化,减轻 AOH 诱导的 RGCs 损伤,其神经保护效应具有剂量依赖性。

关键词:大豆异黄酮;激素性青光眼;PI3K/Akt 信号通路;视网膜神经节细胞(RGCs);细胞凋亡
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.03

Protective effects of soy isoflavones on retinal ganglion cells in glucocorticoid-induced glaucoma

Cao Hui, Yan Haibo, Zhang Liyang, Yang Hua, Li Yan, Wang Baojun

Foundation items: Henan Medical Science and Technology Tackling Program Projects (No. LHGJ20230515); Doctoral Scientific Research Foundation of Xinxiang Medical University (No.11359)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China
Correspondence to: Wang Baojun. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China. drwbj@163.com
Received: 2025-07-10 Accepted: 2025-12-25

Abstract

• AIM: To investigate the neuroprotective effects of soy isoflavones (SI) against glucocorticoid-induced retinal ganglion cells (RGCs) injury in a rat model of acute ocular hypertension (AOH), and to explore the underlying mechanism involving the PI3K/Akt/Caspase-3 signaling pathway.

• METHODS: A total of 48 Sprague-Dawley (SD) rats (48 eyes) were randomly assigned to four groups ($n=12$ per group): a control group (received normal saline), an AOH control group, a low-dose SI intervention group [LSI+AOH, 360 mg/(kg·d)], and a high-dose SI intervention group [HSI+AOH, 540 mg/(kg·d)]. The AOH, LSI+AOH, and HSI+AOH groups received subconjunctival injections of dexamethasone to induce AOH control group. From the 3 wk of modelling, SI was administered *via* intraperitoneal injection until 4 wk. Intraocular pressure (IOP) was monitored, RGC density was assessed, and the protein expression levels of PI3K/phosphorylated Akt (p-Akt)/Caspase-3, and key inflammatory cytokines were evaluated.

• RESULTS: IOP was significantly higher in the AOH control group compared to the control group ($P<0.01$). Both the LSI+AOH and HSI+AOH groups exhibited a marked reduction in IOP compared to the AOH control group (all $P<0.01$). RGC density was significantly lower in the AOH control group than in the control group ($P<0.01$), but was notably increased in the LSI+AOH group and the HSI+AOH group compared with the AOH control group (all $P<0.01$). Compared with the control group, the AOH control group demonstrated downregulated protein expression of PI3K and p-Akt, alongside upregulated expression of activated Caspase-3 (all $P<0.05$). After intervention, the expression of PI3K and p-Akt was upregulated, while Caspase-3 was downregulated in the LSI+AOH group and the HSI+AOH group (all $P<0.01$).

• CONCLUSION: SI ameliorates glucocorticoid-induced RGCs injury, potentially by activating phosphorylated Akt (p-Akt) and subsequently inhibiting Caspase-3-mediated apoptosis. These neuroprotective effects appear to be dose-dependent.

• KEYWORDS: soy isoflavones; glucocorticoid-induced ocular hypertension; PI3K/Akt signaling pathway; retinal ganglion cells (RGCs); apoptosis

Citation: Cao H, Yan HB, Zhang LY, et al. Protective effects of soy isoflavones on retinal ganglion cells in glucocorticoid-induced glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(2): 202-207.

0 引言

激素性青光眼占继发性青光眼的18%-34%,其核心发病机制为糖皮质激素诱导小梁网细胞功能障碍,导致细胞外基质异常沉积及房水流出阻力增加[1]。持续高眼压触发视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡,最终致不可逆性视神经损伤[2]。近年研究发现,植物雌激素大豆异黄酮(SI)[3]通过调控凋亡通路发挥神经保护作用[4]。其活性代谢物雌马酚(equol)可激活PI3K/Akt通路,在糖尿病视网膜病变模型中证实可减少神经元凋亡[5]。但在激素性青光眼中作用尚未明确。本研究旨在阐明SI通过PI3K/Akt/Caspase-3通路保护RGCs的机制,为临床防治提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康8周龄SPF级雄性SD大鼠48只购自斯贝福生物技术有限公司,体质量约200 g,饲养于河南医药大学第一附属医院实验动物中心。环境温度24±2 ℃,湿度45%-55%。12 h明暗交替,正常饮食饮水。动物处理遵守《实验动物管理条例(2017年修改版)》规定,研究符合伦理学标准,且通过伦理学委员会审查(审批号:EC-2025-061)。

1.1.2 主要试剂与仪器 回弹式眼压计(芬兰icare公司),体视显微镜、冰冻切片机(德国Leica公司),倒置荧光显微镜(日本Nikon公司),兔源BRN3A抗体,兔源PI3K抗体,兔源p-Akt抗体,兔源抗Caspase-3抗体,鼠源抗β-actin抗体,羊抗兔IgG抗体,羊抗鼠IgG抗体(武汉三鹰生物技术有限公司),Alexa Fluor488标记的驴抗兔二抗(美国Invitrogen公司),DAPI(德国Sigma公司),IL-6、IL-8、TNF-α ELISA试剂盒(Keygen)。

1.2 实验方法

1.2.1 激素性青光眼大鼠模型制备 动物模型的分组与建立参考相关文献[6-7]。将48只SD大鼠随机分为正常对照组12只与AOH组36只[8],以所有大鼠的右眼作为实验眼。AOH组以0.5%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉后,于结膜下注射0.1%地塞米松100 μL,隔日1次×4 wk诱导激素性青光眼模型。正常对照组给予等量生理盐水注射。造模1 wk后,通过眼压检测判定造模效果,造模成功标准为:AOH组大鼠实验眼眼压≥25 mmHg,且显著高于对照组($P<0.05$)。将造模成功AOH组大鼠共计36只重新随机分为3组,每组12只:AOH对照组、大豆异黄酮低剂量治疗组(LSI+AOH组)及大豆异黄酮高剂量治疗组(HSI+AOH组),造模开始后第3 wk起,LSI+AOH组和HSI+AOH组大鼠每日腹腔注射相应剂量的大豆异黄酮溶液[LSI+AOH组360 mg/(kg·d),HSI+AOH组540 mg/(kg·d)],AOH对照组和正常对照组腹腔注射等量生理盐水,持续干预至取材。

造模4 wk后,各组大鼠经戊巴比妥过量麻醉(100 mg/kg)处死,每组随机选取4只,摘取眼球迅速分离视网膜,放入预冷PBS后用于ELISA检测;每组随机选取4只迅速摘取眼球,4%多聚甲醛固定24 h后用于免疫荧光及免疫组化检测,剩余4只在低温环境中利用体视显微镜剥离视网膜,-80 ℃低温保存,用于Western blot检测。

1.2.2 眼压测量 为了检测大鼠眼压变化以评估青光眼模型的建立及实验干预效果,于造模前1 d,造模后1、2 wk及给药后1 wk进行眼压测量,测量采用回弹式眼压计进行,大鼠经0.5%丙美卡因滴眼液表面麻醉后,于清醒状态下固定头部,将眼压计探头垂直对准角膜中央,连续测量3次取平均值。测量前需进行仪器校准并清洁探头,确保测量位置准确以避免角膜损伤,测量后滴左氧氟沙星滴眼液避免感染,测量结果同步记录于实验数据采集系统。

1.2.3 免疫荧光染色检测RGCs数量 从4%多聚甲醛中取出眼球,置于15%、30%蔗糖溶液中梯度脱水,OCT包埋后制作10 μm厚冰冻切片。切片经室温复温,0.3% TritonX-100通透及5%驴血清封闭后,分别加入兔源抗BRN3A抗体(1∶200),4 ℃孵育过夜,Alexa Flour488荧光标记二抗(1∶1000)孵育2 h,DAPI复染细胞核后封片,在200倍荧光显微镜下,以神经节细胞层(GCL)为观察边界,在距视神经乳头约1 mm处,每张玻片随机选取5个视野,对RGCs阳性细胞进行计数并计算平均值。

1.2.4 免疫组化检测PI3K/p-Akt/Caspase-3蛋白表达 切片室温复温30 min后,0.3% Triton X-100通透15 min,3% H_2O_2灭活内源性酶10 min,5%山羊血清封闭30 min,分别加入相应一抗4 ℃孵育过夜,次日复温30 min后加入反应增强液和增强酶标山羊抗兔IgG聚合物各20 min,DAB显色5-10 min,苏木精复染30 s,梯度乙醇脱水透明后中性树胶封片。采用显微镜200倍物镜以GCL为观察边界,采用计算机辅助图像分析系统对棕黄色阳性物质进行光密度测定,每张玻片随机选取5个视野,计算平均光密度值。

1.2.5 Western blot检测视网膜PI3K/p-Akt/Caspase-3蛋白表达 大鼠处死后迅速分离视网膜组织,加入含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液冰上匀浆,4 ℃静置裂解30 min后离心取上清,BCA法测定蛋白浓度并调整至3-5 μg/μL;取30 μg蛋白经10% SDS-PAGE电泳分离(浓缩胶80 V、分离胶120 V),湿转法200 mA恒流转膜1.5 h至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭2 h后分别加入兔抗PI3K(1∶1000)、兔抗p-Akt(1∶1000)、兔抗Caspase-3(1∶1000)一抗4 ℃孵育过夜,次日TBST洗4次,每次5 min,加入HRP标记二抗(1∶5000)室温孵育2 h,洗涤后滴加增强化学发光反应液,化学发光成像仪成像,Image J软件分析灰度值,以样品灰度/内参灰度计算相对表达量。

1.2.6 ELISA检测大鼠视网膜炎症因子 大鼠处死后迅速分离视网膜组织,加入含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液冰上匀浆,4 ℃离心(12 000 r/min,15 min)取上清,BCA法测定蛋白浓度后调整至统一水平;按ELISA试剂盒说明书将样本(1∶50-1∶200稀释)及标准品加入预包被抗体的96孔板,37 ℃孵育1 h,洗板后依次加入检测抗体(1∶1000)和HRP标记二抗(1∶5000),避光显色15 min,酶标仪450 nm读取OD值;根据标准曲线计算目标蛋白浓度(pg/mL),结果以pg/mg总蛋白表示。每孔设3复孔取均

值,同批次实验使用同一抗体批次及显色条件,确保结果准确性。

统计学分析:使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。数据以均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;整体比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组大鼠造模前后眼压变化比较　实验开始前 1 d,对正常对照组与 AOH 组大鼠进行眼压测量,结果显示,两组大鼠基线眼压差异无统计学意义($P>0.05$)。造模后 1 wk,AOH 组眼压较基线升高($P<0.05$),正常对照组大鼠眼压变化差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组大鼠相比,AOH 组大鼠造模后 1 wk 眼压更高,差异具有统计学意义($P<0.001$),且均≥25 mmHg,证实 AOH 组造模成功,见表 1。

2.2 各组大鼠给药前后眼压变化比较　给药前 1 wk(造模后 2 wk),LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组与 AOH 对照组眼压相比,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。给药后 1 wk,LSI+AOH 组与 HSI+AOH 组眼压降低(均 $P<0.01$),AOH 对照组眼压高于正常对照组,而 LSI+AOH 组与 HSI+AOH 组眼压均低于 AOH 对照组(均 $P<0.01$),见表 2。

2.2 大豆异黄酮对各组大鼠 RGCs 的影响　整体比较各组大鼠 RGCs 数量差异具有统计学意义($F=66.15$,$P<0.05$)。进一步两两比较结果显示,与正常对照组相比,AOH 对照组大鼠 RGCs 数量显著减少,差异有统计学意义($P<0.01$),RGCs 层结构紊乱,细胞间隙增大,呈断续分布,与 AOH 对照组相比,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组大鼠 RGCs 数量均有所增加,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$),且 HSI+AOH 组 RGCs 数量高于 LSI+AOH 组($P<0.01$),RGCs 排列中断情况得到更显著的改善,趋近于正常组的排列状态,见图 1。这表明大豆异黄酮能够减轻 AOH 对 RGCs 的损伤,增加 RGCs 数量,改善其排列,高剂量的大豆异黄酮在保护 RGCs 方面效果更为突出。

2.3 免疫组化检测各组大鼠视网膜 PI3K 与 p-Akt 及 Caspase-3 表达　免疫组化检测及统计结果见图 2,AOH 对照组 PI3K 及 p-Akt 蛋白阳性表达低于正常对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$),LSI+AOH 组与 HSI+AOH 组 PI3K 及 p-Akt 蛋白阳性表达均高于 AOH 对照组(均 $P<0.05$),且 HSI+AOH 组的 PI3K 表达升高更显著。AOH 对照组 Caspase-3 蛋白阳性表达高于正常对照组($P<0.01$),LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组均低于 AOH 组(均 $P<0.05$),且 HSI+AOH 组降低更显著。由此可见,大豆异黄酮能调节 PI3K、p-Akt 及 Caspase-3 在视网膜组织中的表达,且高剂量时调节效果更优,见图 2。

表 1　两组大鼠造模前后眼压变化比较　($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	眼数	基线	造模后 1 wk
正常对照组	12	17.82±0.38	17.52±0.39
AOH 组	36	17.72±0.47	34.36±0.79[b]
t		0.667	79.04
P		>0.05	<0.001

注:[b]$P<0.01$ *vs* 基线。

表 2　各组大鼠给药前后眼压变化　($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	眼数	给药前 1 wk	给药后 1 wk	t	P
正常对照组	12	17.72±0.43	17.45±0.34	2.12	>0.05
AOH 对照组	12	34.71±0.92[b]	34.28±0.82[b]	1.45	>0.05
LSI+AOH 组	12	34.25±0.85[b]	27.35±0.46[b,d]	23.17	<0.01
HSI+AOH 组	12	34.60±0.88[b]	24.85±0.43[b,d]	31.09	<0.01
F		2424.187	1389.003		
P		<0.01	<0.01		

注:[b]$P<0.01$ *vs* 正常对照组;[d]$P<0.01$ *vs* AOH 对照组。

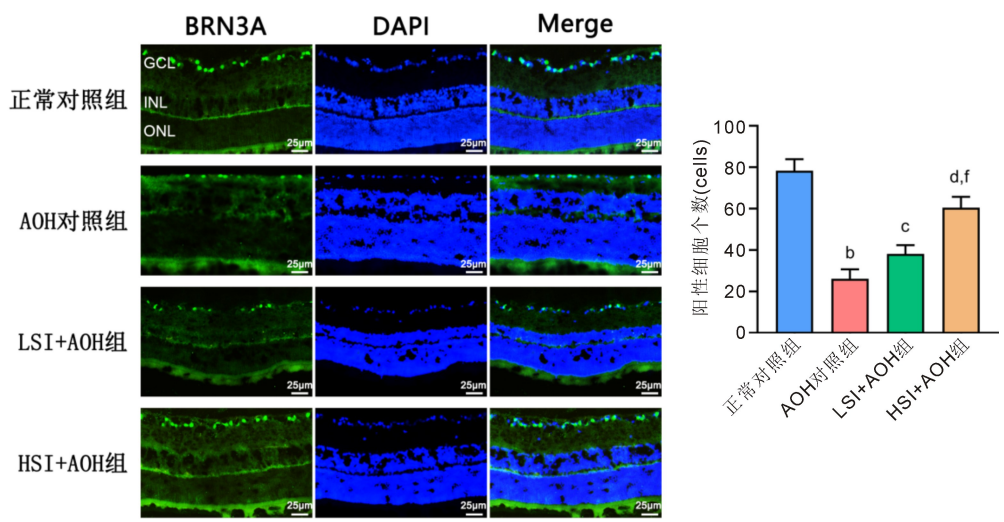

图 1　各组大鼠 RGCs 免疫荧光染色结果　BRN3A(绿色)标记 RGCs,DAPI(蓝色)标记细胞核。INL:内核层;ONL:外核层;GCL:神经节细胞层。[b]$P<0.01$ *vs* 正常对照组;[c]$P<0.05$,[d]$P<0.01$ *vs* AOH 对照组;[f]$P<0.01$ *vs* LSI+AOH 组。

2.4 Western blot 检测各组大鼠视网膜 PI3K 与 p-Akt 及 Caspase-3 表达 Western blot 检测结果见图 3,AOH 对照组大鼠视网膜 PI3K 及 p-Akt 蛋白表达低于正常对照组($P<0.01$),LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组表达均高于 AOH 对照组,且 HSI+AOH 组升高更显著(均 $P<0.01$);AOH 对照组 Caspase-3 蛋白表达高于正常对照组($P<0.01$),LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组均低于 AOH 对照组,且 HSI+AOH 组降低更显著(均 $P<0.01$)。这表明大豆异黄酮可促进 PI3K 表达和 Akt 磷酸化,抑制 Caspase-3 表达,且高剂量效果更优。

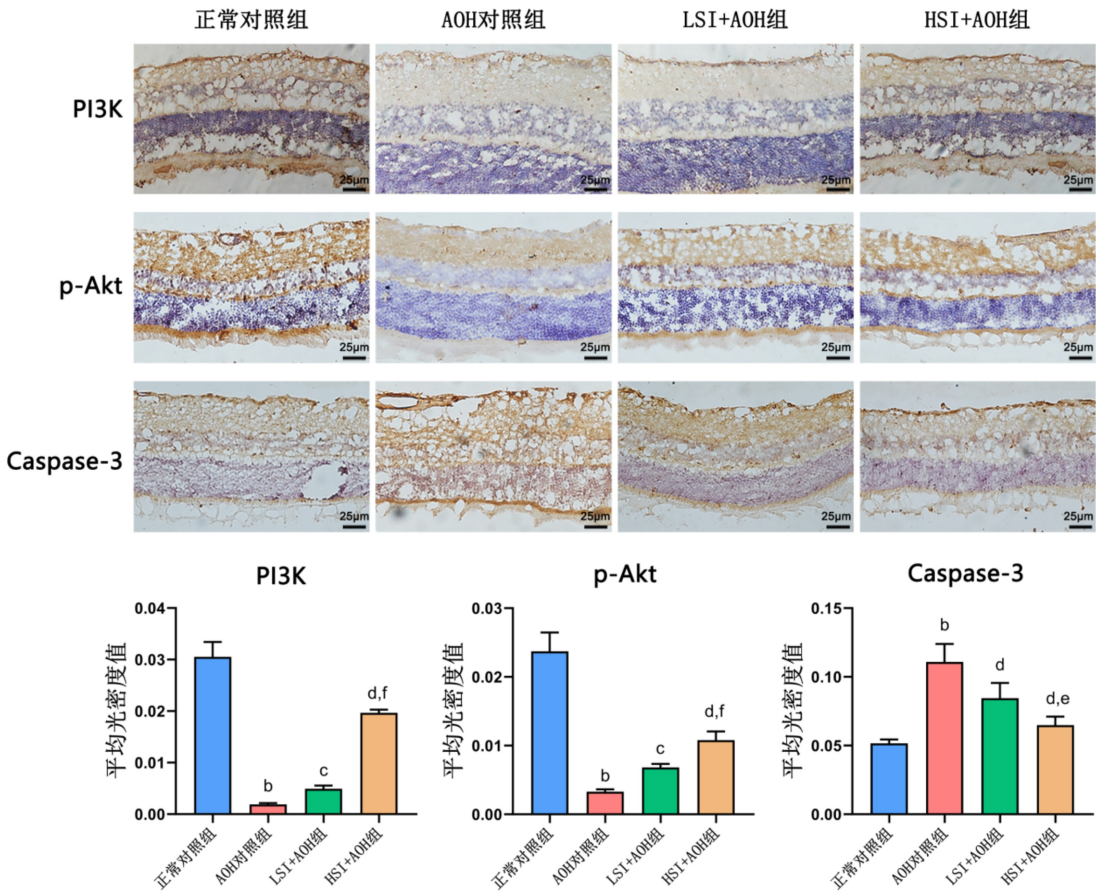

图 2 免疫组化检测各组大鼠视网膜 PI3K 与 p-Akt 及 Caspase-3 表达 [b]$P<0.01$ *vs* 正常对照组;[c]$P<0.05$,[d]$P<0.01$ *vs* AOH 对照组;[e]$P<0.05$,[f]$P<0.01$ *vs* LSI+AOH 组。

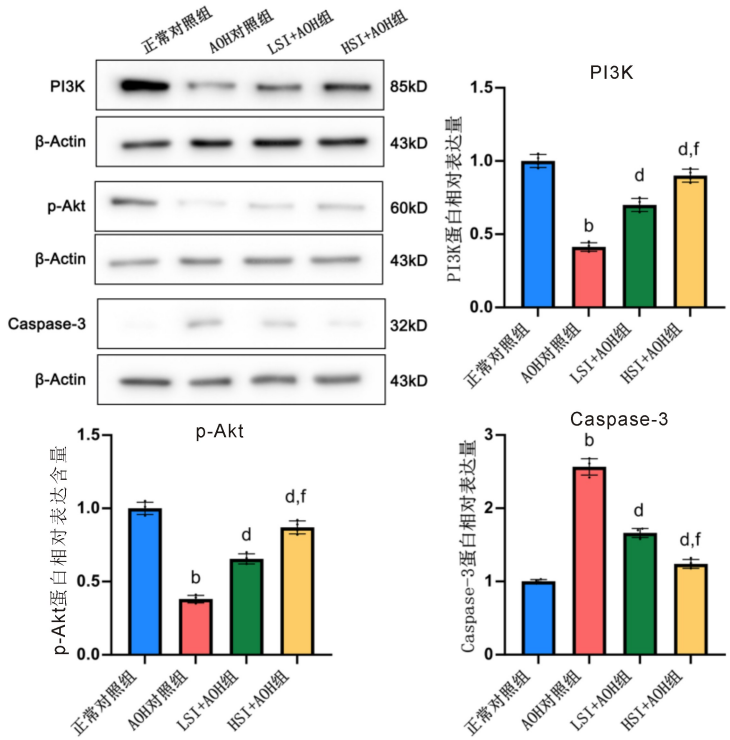

图 3 Western blot 检测各组大鼠视网膜 PI3K 与 p-Akt 及 Caspase-3 表达 [b]$P<0.01$ *vs* 正常对照组;[d]$P<0.01$ *vs* AOH 对照组;[f]$P<0.01$ *vs* LSI+AOH 组。

2.5 各组大鼠视网膜炎症因子表达对比　四组大鼠视网膜组织中 IL-6、IL-8、TNF-α 的表达水平整体比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 3。与正常对照组相比,AOH 对照组 IL-6、IL-8、TNF-α 水平均显著升高(均 $P<0.01$)。与 AOH 对照组比较,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组上述炎症因子水平均降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且HSI+AOH组降低更显著。结果表明,大豆异黄酮可有效抑制 AOH 大鼠视网膜炎症因子表达,且高剂量效果更优。

表 3　各组大鼠视网膜炎症因子表达比较

($\bar{x}\pm s$,pg/mg)

组别	IL-6	IL-8	TNF-α
正常对照组	12.38±0.54	25.68±0.77	18.45±0.77
AOH 对照组	35.68±1.16[b]	56.45±1.98[b]	42.58±1.90[b]
LSI+AOH 组	28.78±1.17[e]	45.78±1.73[e]	35.68±1.51[e]
HSI+AOH 组	20.45±0.82[d,f]	35.35±1.43[d,f]	28.40±1.34[d,f]
F	25.42	28.50	22.25
P	<0.01	<0.01	<0.01

注:[b]$P<0.01$ *vs* 正常对照组;[e]$P<0.05$,[d]$P<0.01$ *vs* AOH 对照组;[f]$P<0.01$ *vs* LSI+AOH 组。

3 讨论

激素性青光眼作为继发性青光眼的重要亚型,其病理本质在于糖皮质激素持续作用引发的小梁网结构重塑与房水动力学障碍[9]。持续高眼压状态可触发视网膜神经节细胞线粒体功能紊乱,通过促进 Drp1 介导的线粒体过度分裂,激活泛凋亡(PANoptosis)通路,最终导致不可逆性视神经损伤[10-11]。这一病理进程与临床观察到的进行性视野缺损高度吻合,凸显了干预 RGCs 凋亡级联反应的重要性。

本研究观察到,LSI+AOH 组和 HSI+AOH 组眼压相较 AOH 对照组显著下降。SI 的降眼压作用并非即时物理效应,而是通过调节小梁网的生物学功能实现。其机制可能涉及多个方面:(1)SI 能有效抑制 IL-6、TNF-α 等促炎因子表达。炎症因子可导致小梁网细胞功能障碍及细胞外基质异常沉积,直接增加房水流出阻力,抑制这些因子有助于恢复房水流出[12];(2)植物雌激素被证实可通过调节小梁网细胞骨架与自噬活性改善其功能,这可能是 SI 改善房水引流的结构基础[13];(3)SI 的活性代谢物雌马酚作为内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的激活剂,可能通过改善睫状体及小梁网局部微循环而间接调节房水动力学[14]。上述多靶点生物学效应的积累,解释了干预后眼压的逐步下降。

本研究的创新性主要体现在以下几个方面。王烨瑛等[15]在 2025 年报道了 SI 对糖尿病大鼠 RGCs 的保护作用,但其研究聚焦于高血糖模型,并未涉及激素性青光眼这一特定病理环境。本研究首次在激素性青光眼模型中证实 SI 不仅能有效降低眼压,更能直接干预 RGCs 凋亡通路,拓展了 SI 在眼科疾病中的应用范围。Zhang 等[9]于 2024 年研究发现烟酰胺核糖可通过减轻线粒体损伤和细胞外基质沉积来保护糖皮质激素性青光眼,但其机制研究主要集中在线粒体保护方面。本研究则深入揭示了 SI 通过 PI3K/Akt/Caspase-3 信号轴调控细胞凋亡的具体分子机制,为该疾病的治疗提供了新的靶点。本研究结果与上述研究具有一定的一致性,均表明通过干预特定信号通路保护 RGCs 是可行的治疗策略。然而,本研究在激素性青光眼模型中系统阐明 SI 的神经保护作用并揭示其剂量依赖效应,是对现有文献的重要补充。细胞凋亡是一个受多通路精密调控的过程。除本研究重点关注的 PI3K/Akt/Caspase-3 通路外,SI 的神经保护作用可能涉及更广泛的信号网络。例如,邵晓洁等[16]在 2022 年研究发现,SI 可通过抑制 NF-κB p65 信号通路,减轻 Aβ1-42 诱导的海马神经元炎症和凋亡。同时,Zhang 等[17]报道 SI 能通过激活抗氧化核心通路 Nrf2/HO-1,并抑制 p38 MAPK 的磷酸化,保护神经元细胞抵抗缺氧损伤。Golmohammadi 等[18]报道了白藜芦醇通过 SIRT1 通路保护激素性青光眼模型中的 RGCs。这些研究表明,SI 具备多靶点抗炎、抗氧化和抗凋亡的潜力,其在激素性青光眼中对其他通路(如 NF-κB、Nrf2、MAPK)的调控作用,是未来值得深入探索的方向。

值得注意的是,尽管本研究未直接检测雌激素受体 β(ERβ)的表达或使用其拮抗剂,但近年来的研究为 SI 通过 ERβ 介导其效应提供了强有力的间接证据。Abdelrazek 等[19]明确证实,SI 在卵巢切除大鼠模型中的代谢与免疫调节作用是通过特异性激活 ERβ 并随之启动 PI3K/Akt 通路实现的。Xue 等[20]在脑卒中模型中也发现,SI 通过 ERβ/Keap1/Nrf2/HO-1 信号轴发挥脑保护作用。更为重要的是,SI 的活性代谢物雌马酚对 ERβ 具有高选择性和亲和力,2022 年的一项研究指出,S-雌马酚对 ERβ 的亲和力是其前体大豆苷元的 18 倍,并且具有更高的血脑屏障穿透能力,这为其在神经组织(包括视网膜)中达到有效浓度并发挥保护作用提供了关键依据[21]。此外,多项体内研究直接揭示了 SI 通过 ER β 介导生物学效应的机制。例如,一项 2019 年的研究发现,大豆异黄酮改善母鼠抑郁样行为的作用与其升高脑内 ERβ 表达水平密切相关[22]。2024 年最新的一项研究也表明,大豆黄酮通过上调 ERβ 受体表达,促进了青春期小鼠乳腺的发育[23]。这些研究从不同侧面印证了 ERβ 在介导 SI 生理效应中的核心角色,共同构成了一个完整的证据链,有力地支持了“SI 在激素性青光眼中的保护作用至少部分由 ERβ 介导”这一合理推测。当然,这一推论仍需未来通过使用 ERβ 特异性拮抗剂或基因敲除动物模型进行最终验证。本研究也存在一些不足之处:(1)研究观察周期相对较短,未能评估 SI 对 RGCs 的长期保护效果及其对视功能的最终影响。(2)虽然通过蛋白水平验证了 PI3K/Akt/Caspase-3 通路的关键作用,但未在基因层面进行干预(如使用 siRNA 或激动剂/拮抗剂)以提供更直接的因果证据。(3)研究主要聚焦于凋亡通路,对 SI 在激素性青光眼模型中可能存在的其他作用机制(如抗氧化、调节自噬等)探索尚不充分。

本研究首次在激素性青光眼模型中系统评价了 SI 的神经保护作用,并揭示了其通过 PI3K/Akt/Caspase-3 通路发挥效应的剂量依赖性机制。相较于传统降眼压药物(如前列腺素类似物),SI 具有双重作用机制,其既降低眼压又阻断 RGCs 凋亡,为激素性青光眼提供了协同治疗新策略。未来研究可探索眼用纳米递送系统提升局部药物浓度,或联合 Rho 激酶抑制剂构建整合疗法,以突破临床转化瓶颈。大豆异黄酮通过激活 PI3K/Akt 通路并抑制

Caspase-3 依赖性凋亡,显著减轻激素性青光眼模型中的 RGCs 损伤。这一发现不仅深化了对植物雌激素神经保护机制的认识,也为开发针对凋亡通路的靶向治疗提供了实验依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:曹慧、闫海波、张丽阳论文选题与修改,初稿撰写;杨华、李彦文献检索,数据分析;王保君选题指导,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] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. Ophthalmology, 2014, 121(11):2081-2090.
[2] Zeng Z, You ML, Fan C, et al. Pathologically high intraocular pressure induces mitochondrial dysfunction through Drp1 and leads to retinal ganglion cell PANoptosis in glaucoma. Redox Biol, 2023, 62:102687.
[3] 阿依木古丽·阿不都热依木, 阿尔祖古丽·阿依丁, 王家敏, 等. 大豆异黄酮对牦牛卵巢颗粒细胞增殖和凋亡的影响. 中国农业科学, 2022,55(8):1667-1675.
[4] Zheng Z, Zhao X, Yuan B, et al. Soy isoflavones induces mitophagy to inhibit the progression of osteosarcoma by blocking the AKT/mTOR signaling pathway. Molecular Medicine, 2024, 30(1): 5.
[5] Yang HJ, Kwon DY, Kim HJ, et al. Fermenting soybeans with bacillus licheniformis potentiates their capacity to improve cognitive function and glucose homeostaisis in diabetic rats with experimental alzheimer's type dementia. Eur J Nutr, 2015, 54(1): 77-88.
[6] Maddineni P, Sundaresan Y, Zode G. Mouse model of glucocorticoid-induced glaucoma. Glaucoma. NY: Springer US, 2024: 131-141.
[7] 闫海波, 王松涛, 杨华, 等. 雌二醇在高眼压大鼠视网膜细胞损伤及焦亡通路中的作用. 眼科新进展, 2025,45(1):27-32.
[8] 黄泓轲, 罗健玮, 冉华. 大豆异黄酮改善糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌纤维化机制的研究. 中国糖尿病杂志, 2023,31(5): 376-381.
[9] Zhang N, Zhang PY, Deng XZ, et al. Protective effect of nicotinamide riboside on glucocorticoid-induced glaucoma: mitigating mitochondrial damage and extracellular matrix deposition. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(8):1.
[10] Li Y, Wang Q, Chu CY, et al. Astaxanthin protects retinal ganglion cells from acute glaucoma *via* the Nrf2/HO-1 pathway. J Chem Neuroanat, 2020,110:101876.
[11] Zeng Z, You ML, Rong R, et al. Translocator protein 18 kDa regulates retinal neuron apoptosis and pyroptosis in glaucoma. Redox Biol, 2023,63:102713.
[12] Xu WY, Zhang FS, Huang JF. Identification and validation of oxidative stress signature genes in the trabecular meshwork of glaucoma. Sci Rep, 2025,15(1):31260.
[13] Abbruzzese G, Morón-Oset J, Díaz-Castroverde S, et al. Neuroprotection by phytoestrogens in the model of deprivation and resupply of oxygen and glucose *in vitro*: the contribution of autophagy and related signaling mechanisms. Antioxidants (Basel), 2020,9(6):545.
[14] Liu JM, Liang Y, Tian Y, et al. Unlocking the untapped potential of photoresponsive dual-gas nanomedicine in glaucoma therapy. Adv Healthc Mater, 2025,14(12):e2404245.
[15] 王烨瑛, 李昊彤, 李媛媛, 等. 大豆异黄酮对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的保护作用. 国际眼科杂志, 2025,25(7):1056-1061.
[16] 邵晓洁, 管文婕, 洪占梅, 等. 大豆异黄酮通过 NF-κB p65 信号通路抑制 Aβ1-42 诱导的海马神经元炎症和凋亡. 中国药理学通报, 2022,38(6):874-879.
[17] Zhang YZ, Yin LQ, Dong JJ, et al. Soy isoflavones protect neuronal PC12 cells against hypoxic damage through Nrf2 activation and suppression of p38 MAPK and Akt-mTOR pathways. Antioxidants (Basel), 2022,11(10):2037.
[18] Golmohammadi M, Meibodi SAA, Al-Hawary SIS, et al. Neuroprotective effects of resveratrol on retinal ganglion cells in glaucoma in rodents: a narrative review. Animal Model Exp Med, 2024,7(3): 195-207.
[19] Abdelrazek HMA, Mahmoud MMA, Tag HM, et al. Soy isoflavones ameliorate metabolic and immunological alterations of ovariectomy in female wistar rats: antioxidant and estrogen sparing potential. Oxid Med Cell Longev, 2019:5713606.
[20] Xue HM, Feng Z, Jin C, et al. Soy isoflavones protects against stroke by inhibiting Keap1/NQO1/Nrf2/HO-1 signaling pathway: network pharmacology analysis combined with the experimental validation. Pharmaceuticals (Basel), 2025,18(4):548.
[21] Sekikawa A, Wharton W, Butts B, et al. Potential protective mechanisms of S-equol, a metabolite of soy isoflavone by the gut microbiome, on cognitive decline and dementia. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11921.
[22] 何凤琴, 向全丽, 屈庚超, 等. 大豆异黄酮改善母鼠抑郁样行为的作用及其雌激素受体 β 机制. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6):486-490.
[23] 谢娜娜, 黄心河, 张亚锋, 等. 大豆黄酮影响青春期小鼠乳腺发育的潜在机制. 南京农业大学学报, 2024,47(1):36-43.