

本文引用: 吴凯, 时健, 刘倩宏, 陈惠媚, 汤钰, 陈雄, 姚小磊. 基于线粒体自噬从“虚气留滞”理论角度探讨青光眼的病机与治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 493-498.

基于线粒体自噬从“虚气留滞”理论角度探讨青光眼的病机与治疗

吴凯^{1,2}, 时健^{1,2}, 刘倩宏^{1,2}, 陈惠媚^{1,2}, 汤钰^{1,2}, 陈雄^{1,2}, 姚小磊^{1,2*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

[摘要] 视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡是青光眼致盲的直接原因, 线粒体自噬是 RGCs 维持线粒体质量的自我保护机制, 与青光眼视神经损害密切相关。线粒体自噬对于青光眼具有双面效应, 因此, 调节线粒体自噬水平在青光眼领域具有重要的意义。“虚气留滞”是指病久损耗机体元气, 导致脏腑气血阴阳亏虚, 无力推动气、血、水的运行, 使得痰饮、瘀血等病理产物内生的过程。以“虚气”之肝脾肾三脏亏虚为本, 以“留滞”之血瘀、痰饮为标, 是青光眼视神经损伤的关键病机。“虚气留滞”与线粒体自噬存在直接联系, 肝脾肾三脏亏虚可增加 RGCs 的线粒体自噬, 增加不完整的线粒体自噬数量, 是促进 RGCs 凋亡的关键因素, 而痰瘀有形之邪是导致线粒体自噬无法完整进行的直接原因。立足于“虚气留滞”理论, 中医治疗以扶正祛邪为主, 治宜益气活血利水, 以益气扶正为治本, 以活血利水为治标, 可将 RGCs 中的线粒体自噬调整为合适的状态。线粒体自噬与“虚气留滞”理论的结合为中医认识青光眼提供了新的角度, 增添了新的观点。

[关键词] 青光眼; 虚气留滞; 线粒体自噬; 视网膜神经节细胞; 视神经; 病机

[中图分类号] R276.7

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.023

Pathogenesis and treatment of glaucoma based on mitophagy from "stagnation of deficient qi" theory

WU Kai^{1,2}, SHI Jian^{1,2}, LIU Qianhong^{1,2}, CHEN Huimei^{1,2}, TANG Yu^{1,2}, CHEN Xiong^{1,2}, YAO Xiaolei^{1,2*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Retinal ganglion cells (RGCs) apoptosis is a direct cause of blindness in glaucoma. Mitophagy is a self-protective mechanism of RGCs to maintain mitochondrial quality, and is closely related to optic nerve damage in glaucoma. Since mitophagy has a double-sided effect on glaucoma, regulating mitophagy levels is of great significance in the field of glaucoma. "Stagnation of deficient qi" refers to the process in which prolonged illness depletes the body's vital energy, leading to deficiency of qi, blood, yin, and yang in the zang and fu organs. This weakness results in an inability to promote the circulation of qi, blood, and body fluids, giving rise to pathological products such as phlegm retention and blood stasis. The essential pathogenesis of optic nerve damage in glaucoma is the deficiency of the liver, spleen, and kidney due to "deficient qi", while the manifestation is blood stasis and phlegm retention caused by "stagnation". There is a direct connection between

[收稿日期] 2023-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81860870); 第64批中国博士后科学基金面上资助一等资助项目(2018M640754); 湖南中医药大学“王衡新基金”项目(2023HX007); 湖南省眼科疾病(中医)临床医学研究中心(2023SK4038)。

[通信作者] *姚小磊, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: yxlshh@126.com。

"stagnation of deficient qi" and mitophagy. Deficiency of the three zang organs of liver, spleen, and kidney can increase mitophagy in RGCs, and the increase of incomplete mitophagy is the key factor promoting the apoptosis of RGCs. The direct cause of incomplete mitophagy is the evil of phlegm and blood stasis. Based on the theory of "stagnation of deficient qi", Chinese medicine treats the condition by reinforcing the healthy qi to eliminate pathogenic factors. The treatment principles involve supplementing qi, activating blood circulation, and promoting diuresis. By focusing on supplementing qi to reinforce healthy qi as the root treatment, and activating blood circulation and promoting diuresis as the manifestation treatment, mitochondrial autophagy in RGCs can be adjusted to an appropriate state. The combination of mitophagy and the theory of "stagnation of deficient qi" provides a new perspective and fresh viewpoints for TCM to understand glaucoma.

[**Keywords**] glaucoma; stagnation of deficient qi; mitophagy; retinal ganglion cells; optic nerve; pathogenesis

青光眼是一类以视神经损害和视野缺损为特征的眼病,是不可逆致盲的主要原因^[1]。在全球范围内,青光眼位居不可逆致盲性眼病首位^[2],严重损害视力。因此,青光眼一直以来是眼科研究的热点。青光眼的视神经损伤并非是一朝一夕所致,多数患者早期无明显症状,当发现视野缺损时,往往病情已经进展了一段时间。以往对于青光眼视神经损伤机制的阐述,常局限于视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的凋亡,随着线粒体自噬逐渐被人们了解, RGCs 凋亡的具体机制更加清晰。线粒体自噬于2005年首次被提出^[3],是指在各种有害因素刺激下,线粒体发生去极化损伤,损伤的线粒体被特异性包裹进自噬体中,并与溶酶体融合,从而完成损伤线粒体降解的一个完整过程^[4],对于维持和调节 RGCs 稳态方面起着重要的作用^[5]。有学者发现,在青光眼模型小鼠中,线粒体自噬活性明显增加, RGCs 轴突代谢活性反而低下^[6],意味着线粒体自噬对于 RGCs 凋亡具有促进和抑制的双重作用。因此,线粒体自噬与青光眼的进展关系密切。

“虚气留滞”首见于《仁斋直指方·胀满方论》：“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡,法当以温药和之。”脾胃气虚导致脾胃气滞的病理过程,这里的“留滞”代表气滞。王永炎院士根据自己多年的临床经验,提出病久损耗机体元气导致脏腑气血阴阳亏虚,无力推动流动特性的物质如气、血、水的运行,使得痰饮、瘀血等病理产物内生,阻滞气机,是多种慢性疾病的共同病机^[7],这与青光眼“血瘀水停”^[8]的病机相嵌合。线粒体自噬可对废弃的线粒体或蛋白质进行清理,以维持细胞稳态平衡,类似于中医理论中“精化气”和“去瘀生新”的过程。有学者认为,“痰浊”“瘀血”是异常积累的蛋白,这与自噬水平的下降导

致蛋白无法降解有关^[9],印证了自噬的不足与“血瘀水停”密切相关。本文从线粒体自噬角度出发,通过“虚气留滞”理论探讨青光眼的病机与治疗,旨在为青光眼的基础研究与新药研发提供借鉴。

1 线粒体自噬与青光眼 RGCs 损伤的关系

线粒体自噬可通过选择性地清除细胞内受损线粒体以达到细胞内环境稳态,是有助于维持细胞中线粒体质量的选择性降解机制^[10]。目前,在原发性青光眼患者中发现了确切的线粒体功能紊乱^[11-12],并明确提出线粒体功能紊乱是青光眼 RGCs 凋亡的直接原因^[13-15]。对于哺乳类动物而言,PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白 (Parkin) 介导的线粒体自噬泛素化途径备受关注, PINK1 是具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的线粒体外膜蛋白, Parkin 是具有 E3 泛素蛋白连接酶活性的蛋白质。在正常条件下, PINK1 处于难以检测的低水平状态,当线粒体受损或功能障碍时, PINK1 聚集于线粒体外膜^[16],特异性地磷酸化线粒体蛋白上的泛素 (ubiquitin, Ub) 残基,招募 Parkin 至线粒体外膜, Parkin 的类泛素 (ubiquitin-like, Ubl) 结构域发生磷酸化后可从自抑制状态转变为可以将底物泛素化的完全活性酶^[17],活化的 Parkin 可将 Ub 连接在线粒体外膜蛋白或 Ub 底物上^[18],形成的泛素链能够被 RGCs 的自噬受体蛋白 optineurin 识别^[19],下游的微管相关蛋白轻链 3 (microtubule associated protein light chain 3, LC3) 与 optineurin 等受体蛋白结合,使线粒体被自噬小泡包裹形成自噬体,自噬体与溶酶体融合,形成线粒体自噬溶酶体,最终线粒体被降解。详见图 1。

经由以上途径,受损的线粒体被清除,避免了线

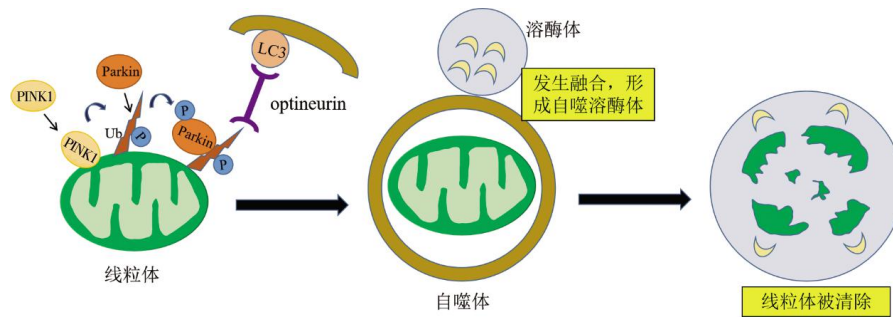


图1 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬

粒体中细胞色素 C (cytochrome C, CytC) 等有害物质释放到胞浆中。另一方面, 受损线粒体内的物质降解后被细胞循环利用, 能起到细胞保护的作用。线粒体自噬对于 RGCs 具有双向调节作用, 不受调控的线粒体自噬可降低线粒体密度, 导致神经元死亡^[20]。例如, 溶酶体没有及时降解自噬体, 此时线粒体自噬本身使线粒体去极化, 通透性增加, 线粒体中 CytC 释放入胞浆中, 从而导致 RGCs 凋亡^[21]。研究表明, 天然小分子 S3 可保护 RGCs 免受 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 诱导的兴奋性毒性, 原因是 S3 上调了 RGCs 中 Parkin、LC3 和溶酶体相关膜蛋白 1 (lysosome-associated membrane protein 1, LAMP1) 的表达, 增强了 Parkin 介导的线粒体自噬通路^[22]。另有研究发现, 一种广谱去泛素酶抑制剂 PR-619, 可提高细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Parkin、optineurin、LAMP1 蛋白水平和 LC3-II/I 比值, 促进 Parkin 介导的线粒体自噬, 以保护 RGCs 对抗谷氨酸兴奋毒性^[23]。以上皆表明, 调节线粒体自噬可保护 RGCs。然而, 在视神经萎缩小鼠模型中发现, 过度的线粒体自噬会对神经元结构产生有害的影响, 线粒体被过度清除, 影响神经细胞轴突和突触功能, 进而导致神经退行性病变^[24]。线粒体自噬过量启动可能导致其过程无法完整进行, 自噬体未能被及时降解, 随后过度堆积的自噬体会对神经细胞产生毒性^[25]。有学者将自噬抑制剂用于受利伯氏遗传性视神经病变影响的成纤维细胞, 发现细胞凋亡程度显著受限^[26]。所以, 线粒体自噬是一把双刃剑, 完整的线粒体自噬可以保护 RGCs, 不完整的线粒体自噬可能会促进 RGCs 的凋亡。

2 “虚气留滞”与青光眼线粒体自噬的联系

青光眼归属于中医学“五风内障”的范畴, 其特

点之一是随着病情的迁延日久, 视野逐渐变窄。病久导致肝脾肾三脏亏虚, 目中玄府闭塞, 神水瘀积。又因手术是青光眼的主流治疗手段, 根据手术后的临床表现, 术后的病理机制离不开气虚血瘀, 因此, 归纳青光眼的病情属于虚实夹杂。脾气亏虚, 难以运化水谷精微, 致使痰饮内生, 气虚无力推动血液运行, 使得瘀血内生, 痰饮、瘀血流窜于目中脉络, 导致气机郁滞, 阻滞目中玄府, 使得神水运行不畅而滞留于目, 神光泯灭。正如《兰室秘藏·眼耳鼻门》载: “夫五脏六腑之精气, 皆禀受于脾, 上贯于目, 脾者诸阴之首, 目者血脉之宗也, 故脾虚则五脏之精气皆失所司, 不能归明于目也。”《素问·五脏生成篇》曰: “肝受血而能视。”肝肾亏虚, 目失濡养, 神水不通, 血阻脉络, 无法上荣于目, 目不能视。在此, 肝脾肾三脏亏虚可归纳为“虚气”, 痰饮、瘀血可归纳为“留滞”。“虚气”与“留滞”结合, 最终导致了青光眼的进展。

2.1 “虚气”与线粒体自噬

正常情况下, 肝气条达, 脾肾之气充足。脾气运化水谷精微, 肝气升动, 助脾气将水谷精微向上输布于头面, 濡养双目。肾主脏腑气化, 推动全身脏腑之气的升降出入, 调控形体官窍之功能。病理情况下, 五脏之气亏虚, 气机运行无力, 四肢懈堕乏力。而线粒体是机体能量代谢的重要场所, 若线粒体功能受损, 生成的能量将不足以支撑机体的各项生命活动。因此, 气虚之体可能存在相应的线粒体功能紊乱。有研究发现, 脾虚大鼠胃窦组织中存在明显的线粒体结构紊乱, LC3-II 蛋白表达和 LC3-II/LC3-I 比值降低, p62 mRNA 与蛋白水平上升, 自噬体形成受限, 自噬功能障碍^[27]。另有学者发现, 脾气虚大鼠股四头肌细胞中线粒体变小, 排列松散, 吞噬泡发育和自噬体形成降低^[28]。以上皆提示, “虚气”与线粒体自噬程度下降存在着直接的联系。线粒体相当于细胞的“动

力工厂”,是机体维持生命活动所需的能量来源,其功能类似于气的推动作用,线粒体自噬是细胞清除功能异常或结构受损线粒体的手段,有利于维持细胞的稳态,类似于气的调控作用。当机体处于气虚状态时,无力抵御外邪入侵,被迫处于病理状态,线粒体自噬激活增加,但此时气的推动与调控作用出现不平衡,使得部分线粒体自噬的过程不能完整进行,自噬体不能被溶酶体充分降解而产生堆积,促使 RGCs 凋亡。除此之外,心气虚无力推动血液运行,脾气虚无力运化水谷精微,肺气、肾气亏虚使得机体水道不通,形成瘀血、痰饮等病理产物,痰饮、瘀血皆为异常积累的蛋白,此情况与线粒体自噬无法完成全部过程而造成异常蛋白积累的情况相似。综上所述,“虚气”可能使机体线粒体自噬增加,同时部分线粒体自噬过程不能完整进行,导致细胞内病理产物积累,不利于 RGCs 的正常存活。

2.2 “留滞”与线粒体自噬

根据青光眼“血瘀水停”^[8]的病机,可知青光眼患者有形的病理产物主要为瘀血、痰饮,主要责之于肝脾肾。一般情况下,脾依赖肾气蒸化及肾阳的温煦推动以运化谷食、水饮,肝气的推动作用将其传输到全身各脏腑,肝脾肾三脏相互协调,共同主司津液代谢的协调平衡。脾肾亏虚,肝失条达,则津液代谢失常,留滞于体内形成痰瘀,这与线粒体自噬不能完整进行而导致的有害物质堆积类似。痰瘀有形之邪累积于体内,会持续增加线粒体自噬的激活以对应激,而溶酶体降解自噬体的速度低于线粒体自噬增加的速度,导致细胞内有更多的异常蛋白积累,促进细胞凋亡,使得痰瘀等有形之邪继续增加,形成恶性循环,详见图 2。由此看来,“留滞”是线粒体自

噬不能完整进行的直接原因。其病机主要表现在以下两个方面:(1)线粒体自噬完整进行需要气有足够的推动作用,痰瘀等有形之邪阻滞之时,机会会推动清除有形之邪,这类似于线粒体受损推动线粒体自噬的发生,但痰瘀等病理产物能耗伤人体正气,肝脾肾消除痰瘀的同时亦需耗费人体正气,随着病程的迁延日久,机体清除痰瘀所耗费的正气越多,肝脾肾亏虚更甚,目窍失养,痰瘀等病理产物持续增加,持续消耗人体正气,形成恶性循环,这与上文提到的线粒体自噬的恶性循环类似;(2)当痰瘀等有形之邪累积到一定程度时,血不载气,导致肝气郁滞,肝邪乘脾,木气克土,使得脾气虚弱,而此时机体处于过度应激状态,会引起线粒体自噬的过度激活,大量耗气,气的推动作用减弱,无法推动线粒体自噬的完整过程,导致细胞凋亡,引起神经细胞退行性病变。

综上所述,青光眼后期为本虚标实之证。本虚主要为肝脾肾亏虚,可归纳为“虚气”;标实主要为痰饮、瘀血等病理产物阻滞,可归纳为“留滞”。“虚气”与“留滞”皆可通过影响线粒体自噬来促进神经细胞的凋亡,导致青光眼病情的进展。

3 中医药通过调节线粒体自噬干预青光眼

青光眼为本虚标实、虚实夹杂之证,以血瘀水停为标,以肝、脾、肾亏虚为本,治宜扶正祛邪,以健脾益气、补益肝肾治其本,以活血化瘀、利水明目治其标。青光眼的最终治疗目标是保护视神经,中医药凭借毒副作用小、医药宝库庞大等特点,越来越受到临床医生的青睐。中医药保护视神经方法多样,包含内治法和外治法,其疗效皆取得一定的进展,但目前仍存在一些问 题:关于中医药对青光眼视神经损伤的

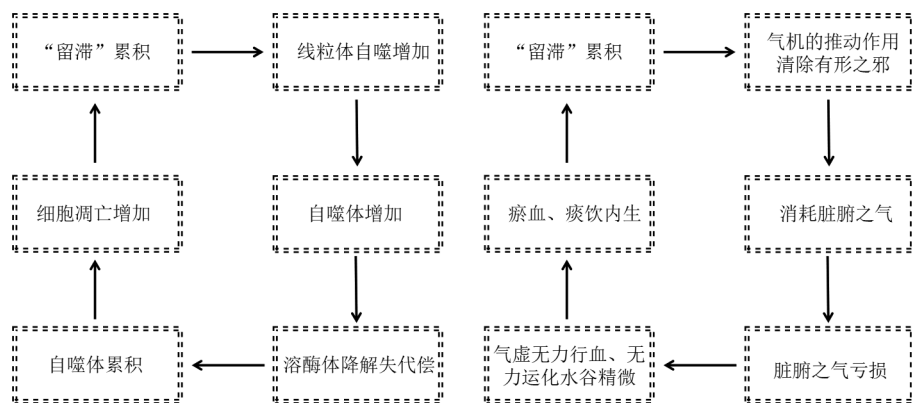


图 2 线粒体自噬的恶性循环

研究,大部分都在论证中医药是否有效,缺乏中医药干预途径的进一步研究,即使有也不深入、不成系统,且关于中药单体、中药提取物对于 RGCs 线粒体自噬的干预更是鲜有报道,中药复方干预 RGCs 中线粒体自噬的途径已有研究证明,如青光安。

青光安具有益气活血利水之功,可达到扶正祛邪之目的,其保护视神经的机制涉及调节视神经组织中线粒体自噬的水平^[29]。目前,关于青光安与线粒体自噬的研究主要涉及 PINK1/Parkin 介导的途径,青光安通过上调 Parkin 和 Bcl-2 的表达水平,抑制 optineurin、LAMP1 和 LC3-II/LC3-I 的表达,含药血清亦能够降低神经细胞中 LAMP1 的表达及 LC3-II/LC3-I 的比值,从而抑制线粒体自噬,减少自噬体的堆积,将 RGCs 的线粒体自噬向有益的方向调控^[30-31]。

4 结语

青光眼主要以视神经损害为主要病理改变,而视神经损害与线粒体自噬关系密切。本文将线粒体自噬与“虚气留滞”理论结合探讨了青光眼的病机,拓展了青光眼的中西医结合理论。青光眼后期为本虚标实之证,其基本病机可归纳为“虚气留滞”,“虚气”可归纳为肝脾肾亏虚,为发病之本,“留滞”主要为痰饮、瘀血,为发病之标。“虚气”与“留滞”互相影响,最终促成青光眼的进展。具体表现为脏气亏虚,气不行血,津液失布,气机郁滞,阻塞目中玄府,使得痰饮、瘀血内生。“留滞”逐渐增多,清除难度逐渐增加,其滞留时间延长,进一步损耗人体正气,“虚气”程度加重,加快青光眼的进展。根据以上青光眼的病机,本课题组认为,治疗多扶正与祛邪兼顾,主要以益气活血利水为法。目前,基于线粒体自噬治疗青光眼的中药复方有青光安,其主要机制为抑制不完整的线粒体自噬,减少自噬体的堆积,将线粒体自噬向有益的方向调控。

中医药减缓青光眼视神经损害疗效确切,具有标本兼顾、毒副作用小等优势,但仍存在一定的发展空间,未来可向以下几个方面发展:(1)基于线粒体自噬减缓青光眼视神经损害的单味中药、中药复方以及中药化学成分的研究甚少,并且研究主要集中在 PINK1/Parkin 通路,可以开展关于单味中药或中药化学成分在此方面的机制研究,并拓展到其他通

路;(2)关于中医药防治青光眼的治疗方式多为内服法,随着纳米材料的崛起,是否可以研制纳米缓释药膜等材料,将药物直达病所,值得探索;(3)线粒体自噬对于青光眼具有双面效应,其负面效应主要归咎于线粒体自噬不能完整进行,是否存在某种药物或方法可双向调节线粒体自噬的完整过程尚不明确,导致线粒体自噬不能完整进行的原因亦不清晰,未来可开展此方面的研究。

综上所述,线粒体自噬与“虚气留滞”理论有着密切的联系,二者的结合有助于为中西医结合保护视神经提供强有力的理论依据,有利于拓展青光眼的治疗思路和发挥中医药保护视神经的特色。

参考文献

- [1] 葛 坚. 青光眼为什么需要精准的个体化治疗[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(6): 321-323.
- [2] DANESH-MEYER H V, LEVIN L A. Glaucoma as a neurodegenerative disease[J]. Journal of Neuro-Ophthalmology, 2015, 35 (Suppl 1): S22-S28.
- [3] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. Rejuvenation Research, 2005, 8(1): 3-5.
- [4] LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 736-766.
- [5] YOULE R J, NARENDRA D P. Mechanisms of mitophagy[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2011, 12: 9-14.
- [6] MCELNEA E M, QUILL B, DOCHERTY N G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors[J]. Molecular Vision, 2011, 17: 1182-1191.
- [7] 高 维, 郭蓉娟, 王永炎. 论七情致病“虚气留滞”病因病机新认识[J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1490-1494.
- [8] 彭清华. 眼科活血利水法的基础研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(5): 14-18.
- [9] 王蓓蕾, 阮越勇, 于 洋, 等. 从中医“气化”角度探讨自噬现象[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5452-5454.
- [10] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. Current Biology, 2018, 28(4): R170-R185.
- [11] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R, GOTTLIEB R A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2006, 281(40): 29776-29787.

- [12] TANG Y C, TIAN H X, YI T, et al. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia[J]. *Protein & Cell*, 2016, 7(10): 699–713.
- [13] 袁 扬. 线粒体自噬的抗缺血性脑损伤作用及其调控机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [14] BOYA P, ESTEBAN-MARTÍNEZ L, SERRANO-PUEBLA A, et al. Autophagy in the eye: Development, degeneration, and aging[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2016, 55: 206–245.
- [15] KLEESATTEL D, CRISH S D, INMAN D M. Decreased energy capacity and increased autophagic activity in optic nerve axons with defective anterograde transport[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(13): 8215–8227.
- [16] HAN R, LIU Y T, LI S H, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: Differences between in vitro and in vivo models[J]. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1396–1405.
- [17] AGARWAL S, MUQIT M M K. PTEN-induced kinase 1 (PINK1) and Parkin: Unlocking a mitochondrial quality control pathway linked to Parkinson's disease[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2022, 72: 111–119.
- [18] 李瑞萌, 赵 进, 刘 岩. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(10): 1072–1079.
- [19] QIU Y P, WANG J C, LI H, et al. Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 73–85.
- [20] LOU G F, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2020, 26(1): 8–20.
- [21] LIN W J, KUANG H Y. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1692–1701.
- [22] ZHUANG D L, ZHANG R, LIU H Y, et al. A small natural molecule S3 protects retinal ganglion cells and promotes parkin-mediated mitophagy against excitotoxicity[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4957.
- [23] HU X X, ZHUANG D L, ZHANG R, et al. The small molecule inhibitor PR-619 protects retinal ganglion cells against glutamate excitotoxicity[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(16): 1134–1141.
- [24] ZANINELLO M, PALIKARAS K, NAON D, et al. Inhibition of autophagy curtails visual loss in a model of autosomal dominant optic atrophy[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 4029.
- [25] CHOI A M K, RYTER S W, LEVINE B. Autophagy in human health and disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(7): 651–662.
- [26] DANESE A, PATERGNANI S, MARESCA A, et al. Pathological mitophagy disrupts mitochondrial homeostasis in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Cell Reports*, 2022, 40(3): 111124.
- [27] 徐慧颖, 丁奕辉, 董 昊, 等. 苍术多糖与正丁醇部位对脾虚大鼠线粒体自噬的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(8): 1372–1379.
- [28] 宋飞飞, 范英丽, 刘慧慧, 等. 脾气虚大鼠股四头肌细胞线粒体动力学和自噬相关蛋白表达的研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(8): 2046–2048.
- [29] 吴 凯, 陈立浩, 时 健, 等. 青光安颗粒剂对 DBA/2J 小鼠视神经中自噬途径相关蛋白表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(4): 536–541.
- [30] 汤 钰, 朱冰瑶, 时 健, 等. 青光安颗粒剂对慢性高血压大鼠模型视网膜神经节细胞线粒体自噬的影响[J]. *数字中医药(英文)*, 2022, 5(3): 295–304.
- [31] 刘倩宏, 陈立浩, 时 健, 等. 青光安颗粒剂含药血清对 RGC5 细胞损伤模型线粒体自噬及相关蛋白的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(10): 1517–1522.

(本文编辑 匡静之)