

川芎嗪防治视网膜损伤的药理作用研究进展

陶 丹¹, 倪宁华^{2*}, 王勇刚³

1. 云南省妇幼保健院 眼科, 云南 昆明 650051

2. 云南省第一人民医院 眼科, 云南 昆明 650031

3. 昆明市儿童医院 眼科, 云南 昆明 650028

摘要: 视网膜损伤是多种眼科疾病的共同病理基础, 病理机制复杂。川芎嗪可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制视网膜细胞凋亡、抑制病理性新生血管形成、改善视网膜血流灌注、阻止视网膜母细胞瘤生长减轻视网膜损伤。总结了川芎嗪防治视网膜损伤的药理作用研究进展, 为其在视网膜损伤防治中的应用提供参考。

关键词: 川芎嗪; 视网膜损伤; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 病理性新生血管; 血流灌注; 视网膜母细胞瘤

中图分类号: R285.5; R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)11-2954-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.042

Research progress on pharmacological effects of ligustrazine in preventing and treating retinal damage

TAO Dan¹, NI Ninghua², WANG Yonggang³

1. Department of Ophthalmology, Yunnan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Kunming 650051, China

2. Department of Ophthalmology, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming 650031, China

3. Department of Ophthalmology, Kunming Children's Hospital, Kunming 650028, China

Abstract: Retinal injury is a common pathological basis for various ophthalmic diseases, with complex pathological mechanisms. Ligustrazine can alleviate retinal damage by reducing inflammatory responses, mitigating oxidative stress, inhibiting retinal cell apoptosis, suppressing pathological neovascularization, improving retinal blood flow perfusion, and preventing retinoblastoma growth. This article summarizes the pharmacological research progress of ligustrazine in prevention and treatment of retinal damage, providing a reference for its application in retinal injury management.

Key words: ligustrazine; retinal damage; inflammatory response; oxidative stress; cell apoptosis; pathological neovascularization; blood flow perfusion; retinoblastoma

视网膜损伤是多种眼科疾病(如青光眼、角膜碱烧伤、糖尿病视网膜病变、高眼压损伤、缺血或缺血再灌注损伤、视网膜母细胞瘤等)的共同病理基础,其主要表现为血-视网膜屏障破坏、神经元凋亡、氧化应激、炎症反应异常以及病理性血管生成^[1]。流行病学数据显示,随着人口老龄化、代谢性疾病的增加,视网膜损伤相关疾病的发病率和致盲风险持续升高,严重威胁全球公共健康^[2]。视网膜损伤的病理机制复杂,涉及炎症信号通路、抗氧化防御系统、凋亡调控通路、血管相关机制(血流

灌注异常、病理性新生血管、血管内皮细胞增殖),与遗传因素、代谢异常、缺血缺氧和环境应激有关,深入理解其病理机制对于开发靶向干预策略和改善临床预后具有重要意义,当前视网膜损伤的治疗药物包括抗氧化药物、抗炎药物、血管生成抑制剂等,但疗效有限,且难以阻断病程^[3]。川芎嗪为川芎中的活性成分,具有显著的扩血管、抗氧化、抗炎、抗血小板聚集作用,临床上主要用于心脑血管疾病、相关微循环障碍的治疗,且在糖尿病视网膜病变、缺血性视网膜损伤等眼科疾病中显示潜在保

收稿日期: 2025-09-21

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202401AY070001-294)

作者简介: 陶 丹(1975—),女,主任医师,博士,研究方向为儿童白内障、青光眼等。E-mail: taodan1975@163.com

*通信作者: 倪宁华(1972—),男,主任医师,硕士,研究方向为白内障、儿童眼底病等。E-mail: nnh@163.com

护作用^[4]。川芎嗪可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制视网膜细胞凋亡、抑制病理性新生血管形成、改善视网膜血流灌注、阻止视网膜母细胞瘤生长减轻视网膜损伤。本文总结了川芎嗪防治视网膜损伤的药理作用研究进展,为其在视网膜损伤防治中的应用提供参考。

1 减轻炎症反应

1.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路活化

视网膜炎性损伤是多种眼病的关键病理特征,主要表现为血-视网膜屏障破坏和神经元损伤。TLR4 作为重要先天免疫受体,可激活下游 NF- κ B 信号通路,促进促炎因子释放,加重炎症反应,该通路在视网膜炎性损伤的发生、发展中具有核心调控作用,为抗炎干预提供了潜在靶点^[5]。Han 等^[6]使用 400 μ g/mL 川芎嗪预处理脂多糖诱导视网膜小胶质细胞 12 h 的研究,川芎嗪可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制视网膜小胶质细胞的过度活化、迁移和促炎因子的释放,减轻视网膜炎和细胞凋亡,发挥神经保护作用。Jiang 等^[7]使用 1.5、3.0 mg/kg 川芎嗪滴眼干预角膜碱烧伤大鼠 7 d 的研究,川芎嗪可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的激活减少炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的 mRNA 的转录,抑制 NOD 样受体蛋白 (NLRP) 1 和 NLRP3 炎症小体的组装和活化,减轻视网膜炎炎症反应。Zhu 等^[8]使用 5、10、25 μ mol/L 川芎嗪干预 IL-1 β 处理大鼠视网膜毛细血管内皮细胞 (TR-iBRB2) 12 h 的研究,川芎嗪可通过抑制 NF- κ B 活化下调诱导型 NO 合成酶 (iNOS) 表达,减少一氧化氮 (NO) 生成,下调细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达,减少白细胞黏附,降低 IL-1 β 诱导的炎症反应。

1.2 抑制趋化因子受体 4 (CXCR4) 的表达

CXCR4 是一种关键趋化受体,在视网膜炎性损伤中高表达,可介导炎症细胞募集和活化,可促进促炎因子释放、血-视网膜屏障通透性增加和视网膜神经元损伤,从而加重炎症反应和组织破坏^[9]。Tang 等^[10]使用 1.5 mg/mL 川芎嗪滴眼水干预角膜碱烧伤小鼠 14 d 的研究中,川芎嗪可通过阻断 NF- κ B/核呼吸因子-1 (Nrf-1)/CXCR4 信号通路抑制 NF- κ B 的活性,阻断其对 Nrf-1 的上调作用,抑制 CXCR4 转录和角膜新生血管新生,阻止病理性血管

生成。Wu 等^[11]使用 0.4 mg/kg 川芎嗪滴眼干预角膜碱烧伤小鼠 7 d 的研究,川芎嗪可通过下调 CXCR4 表达抑制免疫细胞 (尤其是巨噬细胞和骨髓来源细胞) 向角膜的浸润,上调 IL-10 发挥抗炎作用,减轻视网膜的炎症反应。Yu 等^[12]使用 10、25 μ mol/L 川芎嗪干预青光眼病理因子和激素处理原代人工常小梁网细胞的研究中,川芎嗪可通过阻断 CXCR4/基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 信号轴抑制 CXCR4、SDF-1 的表达,抑制细胞骨架重塑、细胞外基质积聚、细胞迁移,减轻小梁网的病理改变。

1.3 抑制 NLRP3 炎症小体形成

NLRP3 炎症小体在视网膜炎性损伤中发挥重要作用,其异常激活可使半胱天冬酶 (Caspase) -1 活化,并促进 IL-1 β 、IL-18 等炎症介质的成熟和释放,不仅加剧炎症细胞浸润和血-视网膜屏障破坏,还诱导神经元凋亡,从而加重视网膜组织损伤^[13]。袁安琪^[14]使用 40、80 mg/kg 川芎嗪 ip 干预右眼前房注射 2% 甲基纤维素诱导慢性高眼压大鼠 14 d 的研究中,川芎嗪可通过抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路阻断细胞焦亡的发生,抑制小胶质细胞过度活化和 M1 表型极化,降低玻璃体中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的水平,破坏眼内免疫平衡。

2 减轻氧化应激反应

2.1 上调核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路

Nrf2/HO-1 信号通路在视网膜氧化应激损伤中具有关键调控作用。Nrf2 激活后可上调 HO-1 和多种抗氧化酶的表达,从而清除活性氧、减轻脂质过氧化,并维持细胞稳态^[15]。Huang 等^[16]使用 80 mg/kg 川芎嗪 ip 干预 NaIO₃ 诱导的视网膜变性小鼠 14 d 的研究,川芎嗪可通过上调 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路下调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达,增强视网膜的抗氧化应激能力,并减少细胞死亡,减轻视网膜形态学损伤和视网膜功能障碍。

2.2 增强抗氧化防御能力

谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 是视网膜重要的内源性抗氧化酶,能够清除活性氧和过氧化物,减轻脂质过氧化和细胞损伤,在视网膜氧化应激状态下,这些酶的活性下降会导致自由基蓄积、血-视网膜屏障破坏和神经元凋亡,从而加重组织结构和功能损害^[17]。曹美玲等^[18]使用 10 mg/kg 川芎嗪干预视网膜缺血再灌注损伤幼鼠 24 h 的研究,川芎嗪可通过减轻氧化应激

损伤提高 GSH-Px、SOD 活性,降低 ROS、丙二醛(MDA)水平,对缺血再灌注后的幼鼠视网膜产生保护作用。孙旋等^[19]使用 20、40 mg/kg 川芎嗪预处理大鼠视网膜神经节细胞系 24 h 的研究,川芎嗪可通过上调细胞内关键抗氧化酶的活性增强细胞的抗氧化防御能力,减少脂质过氧化产物 MDA、ROS 的生成,减轻氧化损伤,降低细胞的凋亡率。曹丽静等^[20]使用 40 mg/kg 川芎嗪 ip 干预烧灼右眼巩膜上静脉诱导高眼压大鼠 2 周的研究,川芎嗪可通过抑制视网膜组织的氧化应激反应减少视网膜神经节细胞的凋亡,对高眼压导致的视神经损伤具有保护作用。汤永强等^[21]使用 80 mg/kg 川芎嗪 ip 干预前房灌注加压法建立视网膜缺血再灌注损伤大鼠 24 h 的研究,川芎嗪可通过上调热休克蛋白 70(HSP70)表达增强抗氧化能力,减轻氧化损伤,减轻视网膜全层高度水肿、细胞排列紊乱、核溶解坏死的病理改变。

3 抑制视网膜细胞凋亡

3.1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调控细胞存活和凋亡的重要通路,在视网膜损伤中,该通路活性下降会削弱对抗氧化应激和炎症的保护作用,导致线粒体功能障碍和凋亡相关蛋白上调,从而促进视网膜神经元凋亡和功能丧失^[22]。Du 等^[23]使用 10 μ g/mL 川芎嗪干预小鼠视网膜神经节细胞系 24 h 的研究,川芎嗪可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制过度激活的细胞自噬,降低细胞自噬和凋亡,提高细胞活力。Du 等^[24]使用 80 mg/kg 川芎嗪 ip 干预巩膜静脉烧灼术建立慢性高眼压青光眼大鼠 1 个月的研究,川芎嗪可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路直接抑制视网膜细胞的自噬,下调自噬相关蛋白 ATG5 和 LC3-II/I 的表达,降低视网膜内核层和神经节细胞层的凋亡细胞数量,减少视网膜细胞凋亡和结构损伤。杜红彦等^[25]使用 7.2 mg/kg 川芎嗪 ip 干预前房注射羟丙基甲基纤维素建立高眼压大鼠 2 周的研究,川芎嗪可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)、下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,抑制高眼压导致的视网膜神经节细胞凋亡。

3.2 调控凋亡相关蛋白

视网膜细胞凋亡的发生与多种凋亡相关蛋白的失衡密切相关,促凋亡蛋白(如 Bax、Caspase-3)

上调可诱导线粒体功能障碍和细胞程序性死亡,而抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)下调则削弱细胞存活能力,这种蛋白表达的动态失衡最终导致视网膜神经元和血-视网膜屏障受损^[26]。杜红彦等^[27]使用 7.2 mg/kg 川芎嗪 ip 干预高眼压大鼠 2 周的研究,川芎嗪可通过上调视网膜中抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达下调视网膜中促凋亡蛋白 Bax 的表达,逆转高眼压造成的凋亡趋势,保护神经节细胞。张雅丽等^[28]使用 7.2 mg/kg 川芎嗪 ip 干预高眼压法建立视网膜缺血再灌注损伤大鼠 72 h 的研究,川芎嗪可通过抑制细胞凋亡调节 Bax/Bcl-2 比例,降低 Caspase-3 活性,显著降低视网膜细胞凋亡,提高视网膜厚度、神经节细胞数量,减轻视网膜组织结构损伤。柯峰等^[29]使用 40 mg/kg 川芎嗪 ip 干预巩膜静脉烧灼法建立慢性高眼压大鼠 14 d 的研究,川芎嗪可通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达显著降低 TUNEL 阳性细胞的数量,减轻视网膜出现萎缩、部分细胞核裂解的病理改变。梁小玲等^[30]使用 200 mg/kg 川芎嗪 ip 干预缺血性视网膜病变幼鼠 17 d 的研究,川芎嗪可通过抑制氧诱导视网膜病变中视网膜神经细胞的凋亡减轻视网膜结构的损伤,具有显著的视网膜保护作用。Li 等^[31]使用 4.000、2.000、1.000、0.500、0.250、0.125、0.060、0.030 mg/mL 川芎嗪干预过氧化氢诱导人角膜上皮细胞系 12 h 的研究,川芎嗪可通过抑制由过氧化氢诱导的早期细胞凋亡减轻视网膜细胞损伤。

3.3 调控 miR-182/BNIP3 轴的表达

miR-182/BNIP3 轴在视网膜细胞凋亡中具有关键调控作用,miR-182 下调时,BNIP3 表达上升,促进线粒体功能障碍和细胞凋亡信号激活,导致视网膜神经元损伤^[32]。Li 等^[33]使用 25、50、100 μ mol/L 川芎嗪干预过氧化氢诱导原代视网膜神经节细胞 24 h 的研究,川芎嗪可通过调控 miR-182/BNIP3 轴的表达上调 miR-182 的表达,抑制下游靶基因 BNIP3 的表达,下调促凋亡蛋白 BNIP3、Bax、cleaved-Caspase-3、cleaved-PARP 的表达;上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,减少细胞色素 C 从线粒体向细胞质的释放,抑制线粒体凋亡通路,减轻氧化应激,最终减少视网膜神经节细胞凋亡。

3.4 缓解全反式视黄醛(atRAL)的毒性

atRAL 在视网膜中异常积聚可诱导线粒体功能障碍和活性氧生成,从而激活 Caspase 依赖的凋亡信号通路,是视网膜损伤和潜在治疗干预的关键靶

点^[34]。Wang 等^[35]使用 5、10、25 $\mu\text{mol/L}$ 川芎嗪预处理人视网膜母细胞 Y-79 细胞系的研究, 川芎嗪可通过缓解 atRAL 的毒性以剂量相关恢复细胞活力, 抑制 ROS 的生成和 NADPH 氧化酶 1 的上调, 降低 Bax/Bcl-2 比例、稳定线粒体膜电位、减少细胞色素 C 从线粒体释放至胞浆、抑制 Caspase-9 和 Caspase-3 的活化, 发挥视网膜保护效应。

4 抑制病理性新生血管形成

病理性新生血管的形成是视网膜损伤进展的关键机制, 异常血管不仅结构不成熟、通透性增高, 易引发渗漏和出血, 还会破坏血-视网膜屏障, 并导致缺血缺氧进一步加剧, 新生血管伴随的炎症和纤维化反应可造成视网膜结构紊乱和视功能丧失, 是多种视网膜疾病致盲的重要病理基础^[36]。易细香等^[37]使用 0.4 mg/kg 川芎嗪穴位注射干预高氧诱导视网膜病变大鼠 5 d 的研究, 川芎嗪可通过抑制关键促血管生成因子血管内皮生长因子(VEGF)的表达阻断缺氧诱导的病理性新生血管过程。晏妮等^[38]使用 50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 川芎嗪干预人视网膜血管内皮细胞 24 h 的研究, 川芎嗪可通过抑制 VEGF 表达和阻滞细胞周期来抑制高糖诱导的视网膜血管内皮细胞增殖。

5 改善视网膜血流灌注

5.1 纠正血管舒缩因子平衡失调

视网膜血流灌注异常在多种眼病中是诱发组织损伤的关键环节, 血管舒缩因子平衡失调是视网膜血管灌注异常的重要机制, 促收缩因子(如内皮素-1)升高或舒张因子(如一氧化氮、前列腺素)减少可导致血管收缩、血流灌注不足和缺血缺氧情况^[39]。吴沂旒等^[40]使用 0.02、0.20 $\mu\text{g/mL}$ 川芎嗪干预缺氧环境诱导牛视网膜血管内皮细胞 24 h 的研究, 川芎嗪可通过上调内皮型 NO 合成酶(eNOS)和下调内皮素-1 纠正缺氧导致的血管舒缩因子平衡失调, 以改善视网膜的微循环和血液供应。李满等^[41]使用 3 mg/kg 川芎嗪耳缘静脉注射手术结扎右眼视神经建立视网膜急性缺血新西兰大白兔干预 72 h 的研究, 川芎嗪可通过促进视网膜小动脉平滑肌细胞环腺苷酸表达促进血管舒张, 改善视网膜微循环和血供, 保护内层视网膜细胞(如无长突细胞、神经节细胞), 促进缺血视网膜内层的功能恢复。

5.2 促进视网膜血管内皮细胞增殖

适度促进视网膜血管内皮细胞增殖有助于维持血管完整性和修复受损血-视网膜屏障。通过增

强内皮细胞增殖和功能可改善局部血流灌注、减轻炎症反应和缺血引起的细胞凋亡, 从而减轻视网膜血管损伤, 并维持组织稳态^[42]。吴沂旒等^[43]使用 0.002、0.020、0.200、2.000 $\mu\text{g/mL}$ 川芎嗪干预氯化钴诱导牛视网膜血管内皮细胞 48 h 的研究, 川芎嗪可通过抑制由缺氧引起的视网膜血管内皮细胞活性降低, 并对细胞的增殖有促进作用, 减轻视网膜血管内皮细胞损伤。

6 阻止视网膜母细胞瘤生长

转录因子 Nrf-1 在视网膜母细胞瘤细胞中高表达, 可通过调控线粒体生物合成和能量代谢促进细胞增殖和存活, 其活性增强不仅支持肿瘤细胞快速生长, 还可能通过调控抗凋亡信号通路维持肿瘤细胞耐受应激能力, 是视网膜母细胞瘤生长和潜在干预的关键分子靶点^[44]。徐丽君等^[45]使用 200 $\mu\text{mol/L}$ 川芎嗪干预人视网膜母细胞瘤 WERI-Rb1 细胞 48 h 的研究, 川芎嗪可通过抑制 Nrf-1 的表达进而抑制其下游靶基因 CXCR4 的转录和翻译, 抑制癌细胞增殖。Wu 等^[46]使用 200 $\mu\text{mol/L}$ 川芎嗪干预人视网膜母细胞瘤细胞 24 h 的研究, 川芎嗪可通过抑制 Nrf-1/CXCR4 轴下调转录因子 Nrf-1 的表达, 进而抑制其与 CXCR4 启动子的结合, 抑制视网膜母细胞瘤生长。

7 结语

川芎嗪可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制视网膜细胞凋亡、抑制病理性新生血管形成、改善视网膜血流灌注、阻止视网膜母细胞瘤生长多靶点、多途径减轻视网膜损伤, 延缓相关疾病的进展。然而目前川芎嗪用于视网膜损伤的研究也存在以下不足, 临床转化证据匮乏, 绝大多数研究局限于动物模型和细胞实验(如视网膜神经节细胞系、原代视网膜神经节细胞), 缺乏来自大规模、多中心、随机对照的临床试验数据, 其有效性和安全性在人体中的验证严重不足。研究中所用的川芎嗪剂量、给药途径(腹腔注射、玻璃体内注射、滴眼液)和疗程差异巨大, 缺乏优化和统一的给药方案, 川芎嗪在眼内组织分布、代谢规律和生物利用度研究近乎空白。目前研究多关注短期疗效, 但对于川芎嗪长期的眼部和全身毒性、免疫原性以及与其他抗青光眼或抗 VEGF 药物联合应用的安全性缺乏评估。川芎嗪的水溶性和眼内穿透性可能有限, 生物利用度存在较大缺陷。基于以上不足, 未来研究可重点关注以下方向: 优先开展小规模的探索性临床

研究, 评估川芎嗪在青光眼、视网膜缺血性疾病、角膜化学伤等患者中的安全性和耐受性。深化机制探索, 聚焦核心靶点, 采用组学技术(转录组学、蛋白组学、代谢组学)筛选川芎嗪在视网膜中的关键分子靶点。优化给药策略, 开发新型制剂, 大力开发新型眼部递药系统, 如基于纳米技术的靶向递送系统, 以提高川芎嗪在视网膜病变部位的浓度, 实现精准治疗。综合评价长期安全性, 在任何临床推进之前, 必须在相关动物模型中完成规范的长期毒理学研究, 全面评估其对视网膜和其他眼内结构的潜在毒性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙婷婷, 姚牧笛, 朱君雅, 等. 视网膜缺血再灌注损伤机制研究进展 [J]. 徐州医学院学报, 2020, 40(11): 853-858.
- [2] 朱晓楠, 王亚楠, 魏菁. 老年视网膜静脉阻塞的研究进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(10): 787-792.
- [3] 杨丹, 余德立, 余资江. 视网膜缺血再灌注损伤的机制及药物治疗进展 [J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(5): 561-563.
- [4] 周鑫, 孙晓莹, 贾礼伊, 等. 中药单体川芎嗪在疾病治疗中的应用与机制研究进展 [J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 541-544.
- [5] Hu L, Yang H, Ai M, *et al.* Inhibition of TLR4 alleviates the inflammation and apoptosis of retinal ganglion cells in high glucose [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(11): 2199-2210.
- [6] Han X K, Chen X, Chen S L, *et al.* Tetramethylpyrazine attenuates endotoxin-induced retinal inflammation by inhibiting microglial activation via the TLR4/NF- κ B signalling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110273.
- [7] Jiang T, Wang C Y, Chen Y. Tetramethylpyrazine inhibits keratitis and neovascularization induced by corneal alkali burn by suppressing the TLR4/NF- κ B pathway activation and NLRP1/NLRP3 inflammasomes in rats [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 237: 109704.
- [8] Zhu X, Wang K, Zhang K, *et al.* Tetramethylpyrazine protects retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2) against IL-1 β -induced nitrative/oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21775-21790.
- [9] Jin J, Zhao W, Yuan F. CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis regulates the proliferation, migration, survival and tube formation of choroid-retinal endothelial cells [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 50(1): 6-12.
- [10] Tang M J, Yang Y, Yu J Z, *et al.* Tetramethylpyrazine in a murine alkali-burn model blocks NF κ B/NRF-1/CXCR4-signaling-induced corneal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(5): 2133-2141.
- [11] Wu Y H, Xu Z J, Yang Y, *et al.* Tetramethylpyrazine (TMP) ameliorates corneal neovascularization via regulating cell infiltration into cornea after alkali burn [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1041-1051.
- [12] Yu N, Zhang Z, Chen P, *et al.* Tetramethylpyrazine (TMP), an active ingredient of chinese herb medicine chuanxiong, attenuates the degeneration of trabecular meshwork through SDF-1/CXCR4 axis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0133055.
- [13] Qi Y, Zhao M, Bai Y, *et al.* Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5466-5475.
- [14] 袁安琪. 川芎嗪通过干预小胶质细胞活化和抑制细胞焦亡改善实验性青光眼视神经损伤 [D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [15] Wang X, Yuan Z. Activation of Nrf2/HO-1 pathway protects retinal ganglion cells from a rat chronic ocular hypertension model of glaucoma [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(10): 2303-2312.
- [16] Huang J, Liu Y, Mao K, *et al.* Tetramethylpyrazine protects mice retinas against sodium iodate-induced oxidative injury [J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 494.
- [17] Sreekumar P G, Ferrington D A, Kannan R. Glutathione metabolism and the novel role of mitochondrial GSH in retinal degeneration [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(5): 661.
- [18] 曹美玲, 杨小玲, 李云兰, 等. 维生素 E 联合川芎嗪对缺血再灌注幼鼠视网膜损伤后的保护作用研究 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(4): 27-30.
- [19] 孙旋, 冯卓蕾, 陈娜. 川芎嗪对过氧化氢致大鼠视网膜神经节细胞氧化损伤的抑制作用及机制 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(6): 515-518.
- [20] 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.
- [21] 汤永强, 赵姣, 李立. 川芎嗪预处理对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 上海医学, 2015, 38(1): 876-880.
- [22] Li Y, Jiang J, Yang J, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling participates in insulin-mediated regulation of pathological myopia-related factors in retinal pigment epithelial cells [J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 218.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Zeiss C J, Neal J, Johnson E A. Caspase-3 in postnatal retinal development and degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 964-970.
- [27] 杜红彦, 李建良, 骆煌, 等. 川芎嗪注射液对高眼压大鼠视网膜 Bcl-2、Bax 蛋白表达和视网膜神经节细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(10): 1703-1706.
- [28] 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.
- [29] 柯峰, 余锦强, 谭可. 川芎嗪对慢性高血压大鼠视网膜神经节细胞的保护作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(9): 935-938.
- [30] 梁小玲, 周焕娇, 杨诚, 等. 川芎嗪对氧诱导视网膜病变中视网膜神经细胞凋亡的抑制作用 [J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(3): 271-274.
- [31] Li N, Deng X G, Zhang S H, *et al.* Effects of different concentrations of tetramethylpyrazine, an active constituent of Chinese herb, on human corneal epithelial cell damaged by hydrogen peroxide [J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(6): 947.
- [32] Chen Y, Yan Q, Xu Y, *et al.* BNIP3-mediated autophagy induced inflammatory response and inhibited VEGF expression in cultured retinal pigment epithelium cells under hypoxia [J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(6): 395-404.
- [33] Li X, Wang Q, Ren Y, *et al.* Tetramethylpyrazine protects retinal ganglion cells against H₂O₂-induced damage via the microRNA-182/mitochondrial pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 503-512.
- [34] Gao Z, Liao Y, Chen C, *et al.* Conversion of all-trans-retinal into all-trans-retinal dimer reflects an alternative metabolic/antidotal pathway of all-trans-retinal in the retina [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(37): 14507-14519.
- [35] Wang K, Zhu X, Zhang K, *et al.* Neuroprotective effect of tetramethylpyrazine against all-trans-retinal toxicity in the differentiated Y-79 cells via upregulation of IRBP expression [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 120-128.
- [36] Rattner A, Williams J, Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 3807-3820.
- [37] 易细香, 徐敏, 傅培. 眼部不同方式注射川芎嗪抑制小鼠视网膜新生血管形成的比较研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(5): 45-48.
- [38] 晏妮, 李振龙. 川芎嗪对高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞增殖的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1414-1417.
- [39] Oku H, Fukuhara M, Komori A, *et al.* Endothelin-1 (ET-1) causes death of retinal neurons through activation of nitric oxide synthase (NOS) and production of superoxide anion [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(1): 118-130.
- [40] 吴沂旎, 吴宁玲, 庄曾渊. 川芎嗪对缺氧状态下视网膜血管舒缩因子表达影响的实验研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(12): 1683-1686.
- [41] 李满, 梁丽娜, 江伟, 等. 川芎嗪对视网膜缺血电生理及视网膜小动脉平滑肌细胞 cAMP 表达的影响 [J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(2): 79-82.
- [42] Jiang A, Hu W, Meng H, *et al.* Loss of VLDL receptor activates retinal vascular endothelial cells and promotes angiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(2): 844-850.
- [43] 吴沂旎, 吴宁玲, 庄曾渊, 等. 川芎嗪注射液对缺氧状态下视网膜血管内皮细胞增殖作用的影响 [J]. 中国中医眼科杂志, 2018, 28(2): 85-88.
- [44] Chen P, Cai X, Yang Y, *et al.* Nuclear respiratory factor-1 (NRF-1) regulates transcription of the CXC receptor 4 (CXCR4) in the rat retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4662-4669.
- [45] 徐丽君, 吴南丹, 杨颖, 等. 川芎嗪抑制人视网膜母细胞瘤 WERI-Rb1 细胞增殖的机制研究 [J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2721-2724.
- [46] Wu N, Yang Y, Yu N, *et al.* Tetramethylpyrazine downregulates transcription of the CXC receptor 4 (CXCR4) via nuclear respiratory factor-1 (Nrf-1) in WERI-Rb1 retinoblastoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(3): 1214-1224.