AMPK/mTOR信号通路介导的自噬在模拟高海拔视网膜病变中的作用

叶 强[1,2]，王 浩[1]，赵安生[2]，卢佳佳[2]，胡笳乐[1]，张文芳[1]

1 兰州大学第二医院 眼科，甘肃 兰州 730030；2 兰州大学 第二临床医学院，甘肃 兰州 730030

摘要：目的 探究AMP活化蛋白激酶（AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路介导的自噬在模拟高海拔视网膜病变（HAR）中的作用及其潜在分子机制。**方法** 选取6～8周龄雄性C57BL/6小鼠。模型组置于低压氧舱连续暴露24 h，模拟海拔5 000 m环境，对照组在常压、常氧环境下饲养。采用苏木精-伊红染色对小鼠视网膜组织进行病理学改变分析；采用二氢乙啶探针检测小鼠视网膜组织中活性氧含量；采用免疫荧光检测小鼠视网膜组织中8-OHdG表达水平；采用Western blotting检测小鼠视网膜组织中凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、活化型半胱氨酸蛋白酶-3，AMPK、mTOR及其磷酸化形式，以及LC3B、P62的表达水平，免疫荧光进一步验证LC3B和P62表达情况。**结果** 与对照组相比，模型组视网膜组织病理损伤显著；二氢乙啶探针发现模型组视网膜组织活性氧表达增加，免疫荧光显示8-OHdG表达显著上调。Western blotting检测结果显示模型组中Bax及C-半胱氨酸蛋白酶-3，蛋白表达显著升高，揭示细胞凋亡增强；模型组磷酸化AMPK表达降低，磷酸化mTOR表达升高，LC3B表达下降而P62表达升高，提示自噬流受阻。**结论** AMPK/mTOR信号通路介导的自噬失衡可能是HAR发生发展的重要分子机制。

关键词：高海拔视网膜病变；AMPK/mTOR信号通路；自噬；氧化应激；细胞凋亡

中图分类号：R774.1 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260026

Role of AMPK/mTOR signaling-mediated autophagy in simulated high-altitude retinopathy

YE Qiang[1,2], WANG Hao[1], ZHAO Ansheng[2], LU Jiajia[2], HU Jiayue[1], ZHANG Wenfang[1]

1 Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2 The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Objective To investigate the function of autophagy regulated by the AMP-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in simulated high-altitude retinopathy (HAR) and to explore its potential mechanisms. **Methods** Male C57BL/6 mice aged 6～8 weeks were employed. Mice in the model group were exposed to a hypobaric hypoxia chamber for 24 hours to simulate an altitude of approximately 5 000 m, and those in the control group were maintained under normal conditions. Histopathological changes in retinal tissues were assessed using hematoxylin-eosin staining. Reactive oxygen species levels were detected by dihydroethidium fluorescence staining. The expression of 8-OHdG in retinal tissue was examined by immunofluorescence. Western blotting analysis was performed to evaluate apoptosis-related proteins, including Bcl-2, Bax, and cleaved caspase-3 (C-caspase 3), as well as key components of the AMPK/mTOR signaling pathway, including AMPK, mTOR and their phosphorylated forms. In addition, the expression of autophagy-related proteins LC3B and P62 was assessed by Western blotting and further con-

收稿日期：2026-03-02 **修回日期：**2026-03-03 **接受日期：**2026-03-05

基金项目：朗视界·沐光明中青年眼科科研项目（BCF-KH-YK-20240906-03）；兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划资助项目（CYXZPT2025-04，CYXZ2023-09）；甘肃省科技计划资助项目（24JRRA1105）

作者简介：张文芳，女，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为眼底病及高原眼病，e-mail：zhwenf888@163.com，通信作者

firmed by immunofluorescence. **Results** Compared with the control group, mice exposed to simulated high-altitude conditions exhibited marked pathological alterations in retinal tissues. Dihydroethidium fluorescence staining revealed a significant increase in reactive oxygen species levels in the model group. Immunofluorescence analysis showed a marked elevation of 8-OHdG expression. Western blotting results demonstrated significantly increased expression of Bax and C-caspase 3, indicating enhanced apoptotic activity. Phosphorylation of AMPK was reduced, whereas phosphorylation of mTOR was increased in the model group. Moreover, LC3B expression was decreased and P62 expression was accumulated, suggesting a disturbance of autophagic flux. **Conclusion** Dysregulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy may represent an important molecular mechanism underlying HAR.

Keywords: high-altitude retinopathy; AMPK/mTOR signaling pathway; autophagy; oxidative stress; apoptosis

低氧诱导的氧化应激反应是引发机体发生高原反应的核心病理因素[1]。随着高原地区交通便利以及旅游业开发，越来越多的人在短时间内快速进入高海拔地区，导致急性高原暴露相关疾病，如高原脑水肿、高原肺水肿、高海拔视网膜病变（high-altitude retinopathy, HAR）的发生率显著升高[2]。HAR是指机体快速进入高海拔地区时，因低压、低氧环境导致视网膜发生病理性损伤，主要表现为视乳头充血水肿、视网膜血管迂曲扩张、视网膜出血、棉絮斑等，可造成不同程度的视功能受损甚至失明[3−5]。视网膜作为中枢神经系统的延伸结构，具有高度分化和高代谢率特点，对缺氧尤为敏感，可能会引起组织细胞的能量代谢紊乱，造成严重的不良结果[6]。研究[7]发现模拟急性高海拔环境中小鼠视网膜神经节细胞在24 h可观察到显著的结构紊乱、水肿以及电生理功能明显下降，表明急性高海拔缺氧可严重影响视网膜组织的功能。研究[8−9]发现模拟急性高海拔暴露会导致视网膜组织发生水肿，细胞凋亡通路被激活，活性氧及细胞氧化损伤水平显著升高，血−视网膜屏障通透性显著增强，并且具有明显的时间累积效应（24 h开始损伤更为显著），提示自噬可能参与HAR的病理过程。氧化应激被认为是急性高海拔组织损伤的重要病理机制，当活性氧过量生成后，可攻击细胞DNA、蛋白质等物质，引发严重的氧化损伤反应，导致细胞损伤甚至凋亡[10−12]。8-OHdG是细胞DNA氧化损伤的经典标志物，而二氢乙啶探针可反映细胞内超氧阴离子水平，其增强提示氧化应激增强[8−9, 13]。

自噬是细胞内重要的稳态调节机制，可通过溶酶体依赖性途径，降解和回收异常的蛋白质及细胞器，从而维持细胞内环境的稳定和细胞的存活，线粒体自噬功能紊乱时通常会导致细胞凋亡[14]。自噬与氧化应激之间存在双向调控关系，即在适度的应激条件下，自噬可发挥保护作用，严重或持续性损伤可导致自噬功能障碍，损线粒体堆积，活性氧生成进一步增加，从而导致细胞损伤加重[14−16]。因此，推测模拟急性高海拔暴露24 h可能是视网膜急性损伤由代偿向失代偿转变的关键节点，凋亡信号显著增强，此时自噬流可能受阻。AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路是调控自噬的核心分子轴，AMPK是细胞能量状态的核心感受器，当腺苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）下降、AMP/ATP升高时可被激活[17]。AMPK可通过抑制mTOR活性（尤其是mTORC1）促进线粒体自噬的启动，以适应能量匮乏或缺氧引起的内环境改变，mTOR作为细胞生长和代谢调控的关键分子，其活化可显著抑制ULK1复合体，进一步阻断自噬过程[18]。研究[18−20]发现，AMPK/mTOR信号通路调控自噬的能力失衡参与多种眼科疾病过程，尤其是AMPK/mTOR信号通路通过调控自噬在细胞氧化应激损伤和细胞凋亡中的病理机制已成为目前的研究热点。然而，在急性高海拔低压、缺氧的条件下，AMPK/mTOR信号通路如何变化，以及是否通过调控自噬参与HAR的病理过程，对视网膜细胞的命运有何影响，尚缺乏系统研究。因此，本研究采用低压氧舱模拟急性高海拔5 000 m暴露24 h小鼠模型，观察视网膜组织病理形态学、氧化应激和氧化损伤水平、凋亡相关蛋白表达及AMPK/mTOR

信号通路和自噬标志物的变化，旨在阐明AMPK/mTOR信号通路介导的自噬是否参与HAR病理过程，为HAR后续干预策略及临床防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取6～8周龄C57BL/6雄性小鼠18只，体重18～22 g。由中国农业科学院兰州兽医研究所提供[实验动物生产许可证号SCXK(甘)2020-0002]。

1.2 主要试剂

苏木素-伊红染色试剂盒（G1120）购于北京索莱宝科技有限公司，RIPA裂解液（C5029）购于北京博奥森生物技术有限公司，苏木精-伊红染色试剂盒（S0063）购于上海碧云天生物技术有限公司，8-OHdG抗体（sc393871）购于美国Santa Cruz公司，DAPI（0100-20）购于美国Southern Biotech公司，BCA试剂盒（BL1784B）购于安徽白鲨生物科技有限公司，聚偏氟乙烯膜（03010040001）购于美国Millipore公司，p-AMPK抗体（T55608）、AMPK抗体（PA7109）、mTOR抗体（T55306)、p-mTOR抗体（T56571）、LC3B抗体（T55992）、p62抗体（T55546）、Bax抗体（T40051）、Caspase-3抗体（T40044）、β-actin抗体（P60035）、二抗Goat Anti-Rabbit IgG（M21002）购于艾比玛特医药科技（上海）有限公司，Bcl-2抗体(WL01556)、活化型半胱氨酸蛋白酶-3抗体(WL01992)购于沈阳万类生物科技有限公司。

1.3 造模

采用随机数字表法将18只小鼠分为对照组和模型组，每组9只。模型组：利用模拟高原环境实验舱（HA-6型动物实验舱，潍坊华信氧业有限公司）建立，此实验舱容积约为660 L，压力-0.06～0 MPa，可模拟海拔1～10 000 m，温度20~35°C，湿度26%～48%。舱内具有消毒功能，可降低环境因素对实验的干扰。模拟海拔5 000 m，暴露24 h。对照组：在普通环境下饲养（兰州市，海拔1 500 m），自由饮食。

1.4 苏木精-伊红染色

造模完成后处死小鼠，摘除眼球，进行固定、石蜡包埋及切片，进行苏木精-伊红染色和拍片。利用Image J软件测量视网膜总厚度并统计分析。

1.5 活性氧检测

按照二氢乙啶探针活性氧染色法的推荐步骤检测小鼠视网膜组织中活性氧的含量。拍片后用Image J软件定量分析。

1.6 免疫荧光

摘除小鼠眼球后，4%多聚甲醛固定，蔗糖溶液梯度脱水，冰冻切片。封闭液封闭30 min，一抗工作液4°C孵育过夜，磷酸盐缓冲液清洗3次，每次10 min；二抗工作液37°C恒温箱避光孵育1 h，磷酸盐缓冲液清洗3次，每次10 min；4',6-二脒基-2-苯基吲哚染色10 min，磷酸盐缓冲液清洗后，使用荧光显微镜拍照，用Image J软件计算分析。

1.7 蛋白质印迹实验

提取各组视网膜组织总蛋白后，BCA法测定蛋白浓度，进行SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳和聚偏氟乙烯转膜。TBST洗涤2次，封闭液室温下摇床封闭1 h，加入一抗Bax(1∶1 500)、Bcl-2(1∶1 000)、活化型半胱氨酸蛋白酶-3(1∶1 500)、P62(1∶1 000)、LC3B(1∶2 000)、AMPK(1∶1 000)、p-AMPK(1∶1 000)、mTOR(1∶800)、p-mTOR(1∶800)、β-actin(1∶1 000)等，4°C孵育过夜。次日，TBST洗涤3次，加入二抗，室温摇床孵育1 h，TBST洗涤3次，利用化学发光法显影，采集图像，Image J软件计算分析。

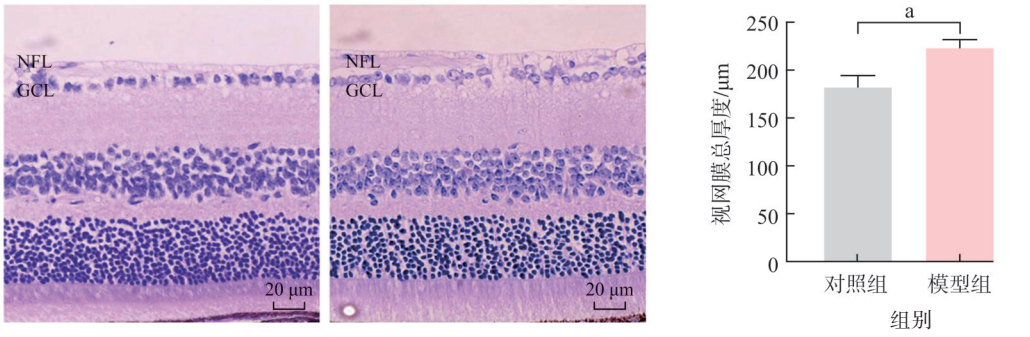
1.8 统计学分析

采用Graphpad Prism 8.0软件进行统计分析。数据以平均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间平均水平的比较采用独立样本t检验，以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模拟急性高海拔暴露引起小鼠视网膜组织损伤

苏木精-伊红染色结果显示（图1），对照组小鼠视网膜结构完整，各层界限清晰，细胞排列整齐，未见明显水肿或结构紊乱。模型组视网膜组织病理损伤显著。尤其是视网膜神经纤维层和视网膜神经节细胞层水肿明显，细胞排列紊乱。表明模拟急性高海拔暴露对视网膜组织可造成直



对照组　　模型组

A　苏木精–伊红染色

a 与对照组相比，P<0.01，n=3。

B　视网膜厚度定量分析

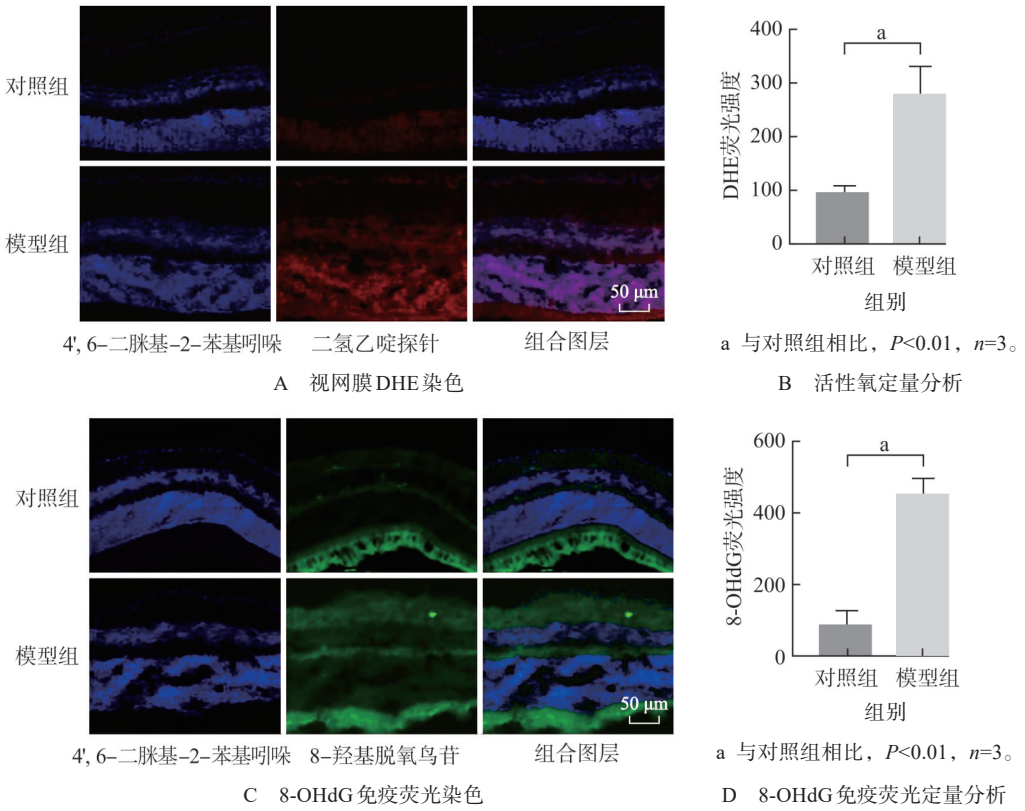
NFL 视网膜神经纤维层；GCL 视网膜神经节细胞层。

图 1　模拟急性高海拔暴露导致视网膜组织水肿

接损伤，为后续进行氧化应激及信号通路的研究提供了形态学依据。

2.2　模拟急性高海拔暴露导致视网膜组织氧化应激及损伤增加

二氢乙啶探针染色结果显示（图 2），对照组视网膜组织内的红色荧光信号较弱，提示基础活性氧生成水平较低。模型组二氢乙啶探针荧光信号显著增强，尤其在视网膜神经节细胞层和内核层尤为显著，差异具有统计学意义（P<0.01）。8-OHdG 免疫荧光检测结果证实视网膜组织氧化损伤水平升高（图 2）。对照组仅见少量的弱阳性信号，而模型组中 8-OHdG 表达显著增强，尤其在视网膜神经纤维层、视网膜神经节细胞层及内丛状层，差异具有统计学意义（P<0.01）。8-OHdG 作为 DNA 氧化损伤的标志物，其升高提示活性氧已对细胞核酸造成了实质性的损伤。上述结果表明，模拟急性高海拔暴露可显著增强视网膜的氧化应激反应，诱发细胞 DNA 氧化损伤。



4', 6–二脒基–2–苯基吲哚　二氢乙啶探针　组合图层

A　视网膜 DHE 染色

a 与对照组相比，P<0.01，n=3。

B　活性氧定量分析

4', 6–二脒基–2–苯基吲哚　8–羟基脱氧鸟苷　组合图层

C　8-OHdG 免疫荧光染色

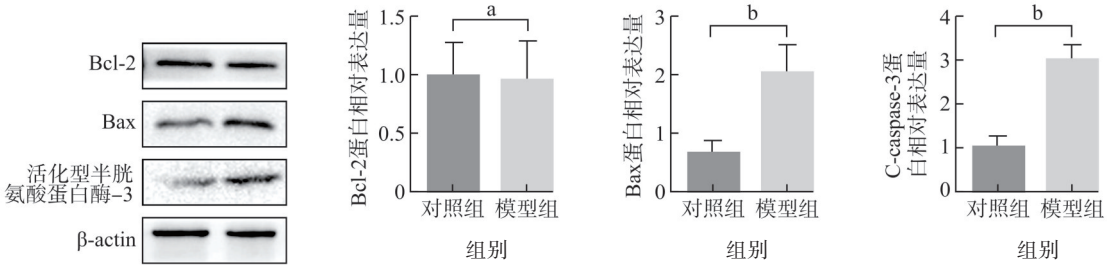
a 与对照组相比，P<0.01，n=3。

D　8-OHdG 免疫荧光定量分析

图 2　模拟急性高海拔暴露对视网膜组织活性氧表达及氧化损伤的影响

2.3 模拟急性高海拔暴露导致视网膜细胞凋亡增加

Western blotting检测结果显示（图3），与对照组相比，模型组中促凋亡蛋白Bax的表达升高，差异有统计学意义（$P<0.01$），抗凋亡蛋白Bcl-2表达无显著差异。与对照组相比，模型组中活化型半胱氨酸蛋白酶−3表达显著升高，差异具有统计学意义（$P<0.01$）。活化型半胱氨酸蛋白酶−3是细胞凋亡的执行蛋白，其升高表明细胞凋亡已经进入不可逆阶段，可以推测活性氧过量的积累诱导了线粒体膜电位下降，促进Bax向线粒体膜转位，从而激活Caspase级联反应，导致了视网膜细胞凋亡。



a与对照组相比，$P>0.05$，b与对照组相比，$P<0.01$，$n=3$。

A 蛋白质免疫印迹 B 蛋白表达量化分析

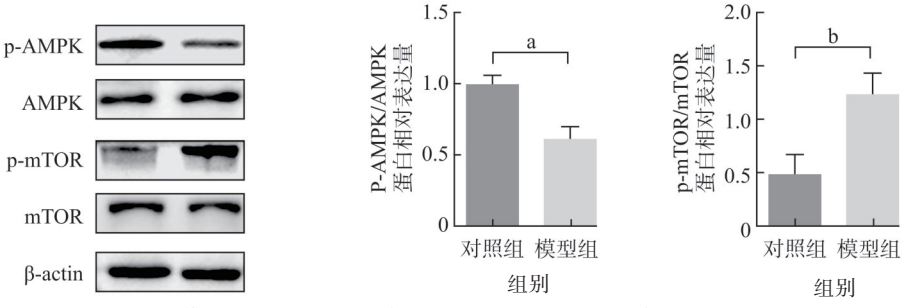
图3 模拟急性高海拔暴露对视网膜组织凋亡的影响

2.4 模拟急性高海拔暴露导致AMPK/mTOR信号通路失衡

AMPK与mTOR存在经典的负调控关系，在正常应激状态下AMPK激活会抑制mTOR的活性，解除对自噬的抑制。为了探究模拟急性高海拔暴露24 h凋亡增加的分子机制，本研究初步探索AMPK/mTOR信号通路的变化。Western blotting检测结果显示，与对照组相比，模型组中磷酸化AMPK（phosphorylation AMPK, p-AMPK）表达水平降低，差异有统计学意义（$P<0.01$，图4），提示急性高海拔暴露24 h会影响AMPK的活化状态。模型组中磷酸化mTOR（phosphorylation mTOR, p-mTOR）的表达升高，差异有统计学意义（$P<0.05$，图4）。p-AMPK下降表明急性低压缺氧导致能量感受器AMPK的激活受到抑制，削弱其对mTOR的抑制作用；p-mTOR升高则提示mTOR信号异常增强。本研究结果表明在急性低压低氧的环境下，AMPK/mTOR信号通路发生紊乱，抑制了AMPK的活性，而mTOR被激活，可能会导致自噬启动受阻，为自噬功能异常提供了分子基础。

2.5 模拟急性高海拔暴露导致自噬流受阻

为了验证急性高海拔暴露24 h凋亡的增加可能是由于自噬流受阻所致，检测了自噬相关蛋白。Western blotting检测的结果显示（图5），与对照组相比，模型组中LC3B的表达显著下降（$P<$



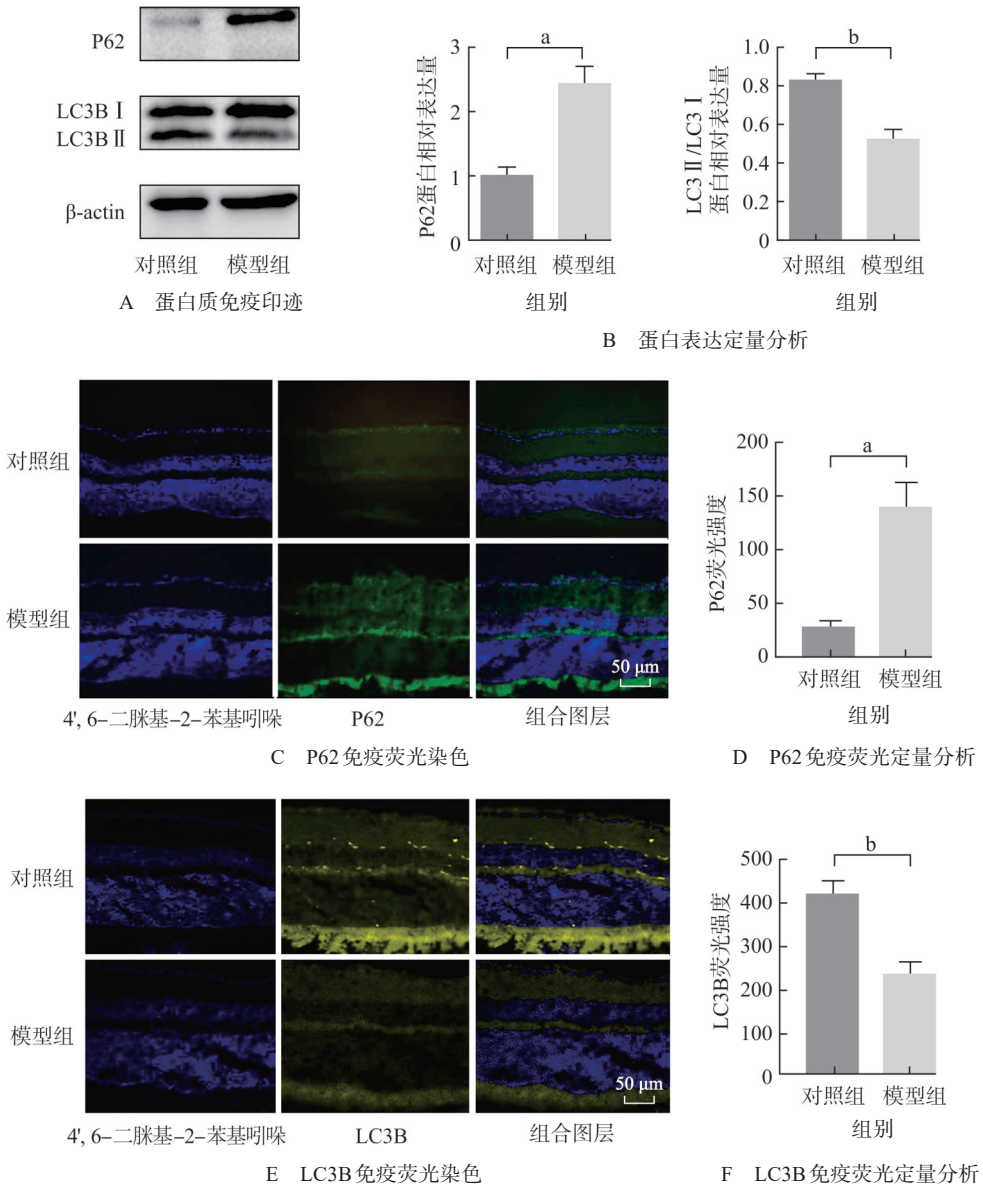
a与对照组相比，$P<0.01$，b与对照组相比，$P<0.05$，$n=3$。

A 蛋白质免疫印迹 B 蛋白表达量化分析

p-AMPK 磷酸化AMP活化蛋白激酶；AMPK AMP活化蛋白激酶；p-mTOR 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；mTOR 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

图4 模拟急性高海拔暴露对视网膜组织AMPK/mTOR信号通路的影响

0.01），而P62表达升高（$P<0.05$），差异有统计学意义。P62积累，而LC3B表达减少，提示自噬体形成减少或自噬流受阻。免疫荧光结果也进一步验证了上述的变化。如模型组视网膜组织中P62荧光信号明显增强（$P<0.05$），而LC3B荧光强度明显减弱，差异具有统计学意义（$P<0.01$）。综合上述结果，模拟急性高海拔暴露24 h细胞凋亡增加，自噬流受阻。结合前期AMPK/mTOR信号通路的变化，可以推测模拟急性高海拔暴露24 h，视网膜组织AMPK活性降低，mTOR活性增强，可能会抑制自噬的启动，从而导致P62堆积以及受损的线粒体等有害物质无法被及时清除。模拟急性高海拔暴露24 h可导致视网膜组织的自噬功能发生障碍，自噬功能被抑制，这可能会进一步促进活性氧的积累和细胞凋亡反应，形成“氧化应激–自噬受阻–凋亡增强”的恶性循环。



a与对照组相比，$P<0.05$，b与对照组相比，$P<0.01$，$n=3$。

图5　模拟急性高海拔暴露对视网膜组织自噬影响

3　讨论

AMPK/mTOR信号通路是调控自噬启动和线粒体质量控制的核心分子轴[21]。当ATP下降或AMP/ATP升高时，AMPK可被激活，进而抑制mTORC1的活性，并直接激动ULK1复合体启动自噬[13]。但在严重急性缺氧条件下，ATP耗竭可能会导致AMPK活性降低，无法有效地抑制mTOR的活化，导致抑制ULK1复合体活性的功

能减弱，进而阻断自噬的起始[13, 18−19, 22]。AMPK磷酸化水平明显下降，mTOR磷酸化水平显著升高，表明AMPK/mTOR信号通路失衡，为后续进一步观察调控自噬提供了关键的上游通路依据。

在进一步的自噬研究（图5）中也证实了此结果；如自噬底物P62积聚及LC3B表达下降，表明自噬流受阻。自噬是动态连续的过程，包括了自噬体的形成、与溶酶体融合、内容物降解等阶段，这一动态过程也被称为自噬流[15]。LC3B是自噬体形成的重要标志物，其从胞浆型LC3-I转化为膜结合型的LC3-Ⅱ可反映自噬的活性，LC3B-Ⅱ/LC3B-I可直接反映自噬体形成水平；而P62/SQSTM1作为自噬底物，当自噬流畅通时，LC3B-Ⅱ/LC3B-I升高，P62会被持续地降解；但当LC3B-Ⅱ/LC3B-I降低，P62因降解减少而发生积聚时，表示自噬流受阻，自噬底物无法被有效清除[14−15]。因此，自噬流受阻可能会进一步导致损伤的线粒体或异常的蛋白不能被及时清除，活性氧骤增并形成恶性循环，导致视网膜组织水肿和凋亡[22−23]。本研究中8-OHdG和二氢乙啶探针表达增强提示了视网膜细胞DNA氧化损伤及活性氧的积聚以及Bax和活化型半胱氨酸蛋白酶−3表达显著升高，提示线粒体依赖性凋亡被激活，氧化应激与凋亡相互促进，加速了组织损伤和细胞凋亡的进程。

自噬在缺氧应激中具有双重性。适度自噬可清除受损的细胞器或异常的蛋白、减少活性氧的来源，从而发挥保护作用；但当自噬流受阻或过度激活时，可能会导致细胞死亡[15−16, 18, 23]。本研究结果提示，急性低压、低氧暴露24 h，自噬处于抑制状态，AMPK活性降低而mTOR信号异常激活，提示通路失衡，视网膜组织氧化应激损伤严重，细胞凋亡显著增加，表明AMPK/mTOR信号通路介导的自噬与凋亡之间存在一定关系。基于研究[7, 9]中不同时间点视网膜细胞凋亡的观察，在急性低压、低氧早期暴露时，自噬水平较高，活性氧生成较少，组织水肿和细胞凋亡较轻；但是随着暴露时间的延长，活性氧大量生成，氧化损伤严重，自噬流受阻，凋亡分子如Bax、活化型半胱氨酸蛋白酶−3等显著增加，表明线粒体依赖性凋亡通路被激活，并进一步可能会导致“氧化应激−自噬障碍−线粒体损伤−凋亡增强”的恶性循环[22, 24]。

本研究结果表明AMPK/mTOR信号通路参与此过程，急性低压低氧暴露24 h后，可能会进一步导致ATP耗竭；视网膜组织能量代谢紊乱而抑制AMPK的激活，尤其是其可能无法有效地抑制mTOR信号，导致mTOR的持续激活并抑制ULK1复合体阻断自噬的起始，甚至可能进一步会干扰自噬体的形成以及溶酶体的降解功能，最终诱导自噬流受阻，氧化损伤和凋亡显著增加的恶性循环[24−26]。

AMPK/mTOR信号通路介导的自噬失衡可能是HAR的重要分子机制之一，这为HAR的防治提供了新的理论依据和潜在靶点。未来，将深入探究AMPK/mTOR信号通路介导的自噬在HAR中的具体机制，进一步探索对视网膜组织氧化应激、细胞凋亡、水肿情况的影响以及它们之间的关系，积极寻找潜在的临床干预策略和临床转化方案。

本研究亦存在一定的局限：仅采用单一时间点观察，未能揭示信号通路的动态变化；未通过药理或基因干预手段验证AMPK/mTOR信号通路在损伤中的因果作用以及LC3的直接调控通路PINK1-Parkin线粒体自噬信号通路是否参与。未来研究可结合时间梯度模型及干预实验，完善实验设计。

伦理声明 本研究获得兰州大学第二医院动物伦理委员会批准（批件文号：D2024-930）。

利益冲突声明 本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明 叶 强：课题设计、实验及论文撰写；王 浩：实验及数据分析；赵安生：数据分析及修改论文；卢佳佳：文献调研与整理、初稿修订；胡笳乐：研究方案可行性分析、文献检索与整理；张文芳：提出研究方向、审核论文。

参 考 文 献

[1] PENA E, EL ALAM S, SIQUES P, et al. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure[J]. Antioxidants, 2022, 11(2): 267.

[2] ZIDAN B M R M, ZEHRAVI M, KAREEMULLA S, et al. High-altitude physiology: understanding molecular, pharmacological and clinical insights[J]. Pathology, research and practice, 2025, 272: 156080.

[3] HAN C, ZHENG X X, ZHANG W F. High altitude retinopathy: an overview and new insights[J]. Travel medicine and infectious disease, 2024, 58: 102689.

[4] FU R, LIU D C, WANG Y N. High-altitude retinopathy and retinal hemorrhage: a case report[J]. Medicine, 2024, 103(48): e40780.

[5] 吕俊昌. 高原急性视神经萎缩一例报告[J]. 解放军预防医学杂志, 1989, 7(2): 203-204.

[6] LIU Y, ZHANG Z Y, LUO Y T, et al. Product of traditional Chinese medicine longgui yangxinwan protects the human body from altitude sickness damage by reducing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction[J]. High altitude medicine & biology, 2025, 26(1): 20-29.

[7] YANG Y, HAN C, SUN Y, et al. Effects of acute high-altitude exposure on morphology and function of retinal ganglion cell in mice[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2024, 65(10): 19.

[8] LIU S Y, DU N, GE K K, et al. NMN supplementation inhibits endothelial cell ROS-mediated src/Pi3k/Akt signaling pathway to protect high-altitude blood-retinal barrier[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2025, 66(4): 51.

[9] WANG H, YE Q, HUANG S J, et al. Time-resolved oxidative stress and apoptosis in murine retina under acute hypobaric hypoxia with parallel activation of the LIF-JAK-STAT3 axis[J]. Molecular neurobiology, 2026, 63(1): 366.

[10] 齐平，蒋贤森，王晓娟，等. 高原缺氧和氧化应激：作用机制及治疗新方法[J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(11): 88-94.

[11] LI X F, ZHANG J H, LIU G A, et al. High altitude hypoxia and oxidative stress: the new hope brought by free radical scavengers[J]. Life sciences, 2024, 336: 122319.

[12] 李强，苏宝莹，雷迅文. 基于网络药理学与分子对接探讨血府逐瘀汤治疗视网膜静脉阻塞的作用机制[J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(12): 62-69.

[13] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia[J]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(18): 9765.

[14] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. Cell death & disease, 2023, 14(10): 648.

[15] 周缘，马崇文，张义宝，等. 异常流体剪切力通过cGAS-STING信号通路参与髓核细胞的凋亡、炎症与自噬[J]. 兰州大学学报(医学版), 2024, 50(5): 14-25.

[16] WU Y G, LI Z, DING T, et al. Bidirectional regulation of neuronal autophagy in ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potential[J]. Ageing research reviews, 2025, 111: 102842.

[17] LIU X Y, PENG J, HE F, et al. Shabyar ameliorates high glucose induced retinal pigment epithelium injury through suppressing aldose reductase and AMPK/mTOR/ULK1 autophagy pathway[J]. Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 852945.

[18] 杨稀瑞，王继雪，董霏雪，等. 通窍明目汤通过p53/AMPK/mTOR信号通路介导的细胞自噬改善青光眼视网膜神经节细胞损伤的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(4): 1375-1381.

[19] XIE X Y, LI D, CUI Y Q, et al. Decorin protects retinal pigment epithelium cells from oxidative stress and apoptosis via AMPK-mTOR-regulated autophagy [J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022, 2022: 3955748.

[20] ZOU J, TAN W, LIU K C, et al. Wnt inhibitory factor 1 ameliorated diabetic retinopathy through theAMPK/mTORpathway-mediated mitochondrial function [J]. The FASEB journal, 2022, 36(10): e22531.

[21] SUN W, CHAO G J, 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[J]. Molecular vision, 2025, 31: 99-112.

[22] WU J W, ZHANG D W, LIU H L, et al. Neuroprotective effects of apigenin on retinal ganglion cells in ischemia/reperfusion: modulating mitochondrial dynamics in in vivo and in vitro models[J]. Journal of translational medicine, 2024, 22(1): 447.

[23] LIANG C. Negative regulation of autophagy[J]. Cell death & differentiation, 2010, 17(12): 1807-1815.

[24] YANG W, QIU C, LV H B, et al. Sirt3 protects retinal pigment epithelial cells from high glucose-induced injury by promoting mitophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway[J]. Translational vision science & technology, 2024, 13(3): 19.

[25] XIAO J N, YU J N, REN M. SP1-activatedCFL2promotes high glucose-induced retinal pigment epithelial cell injury and involves theAMPK/mTORpathway[J]. Journal of diabetes investigation, 2025, 16(11): 1983-1992.

[26] 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[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 96-101, 270-272.

（责任编辑：王春燕）