DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0126　　**文章编号** 1671-8852(2025)01-0008-06

黄芪多糖抵抗NMDA诱导模型引起的神经节细胞和双极细胞损伤

李白格　蒲泽源　杜雨馨　沈　吟
武汉大学人民医院眼科中心　湖北　武汉　430060

摘要　目的：探究黄芪多糖对视网膜细胞的保护作用。方法：C57小鼠随机分为对照组、N-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）组和黄芪多糖组。对照组和NMDA组小鼠玻璃体腔分别注射磷酸盐缓冲盐水（PBS）和NMDA，并灌胃生理盐水。黄芪多糖组小鼠在注射NMDA后，灌胃黄芪多糖。视网膜铺片和HE染色观察神经节细胞和视网膜厚度变化。视网膜电图（ERG）和视动反应检测视网膜功能和视敏度。结果：黄芪多糖组中，神经节细胞和双极细胞数量较NMDA组增多，且HE显示视网膜厚度增加。ERG和视动反应表明黄芪多糖可以改善视网膜功能和视敏度。结论：黄芪多糖抵抗NMDA诱导模型引起的神经节细胞和双极细胞损伤，改善视网膜结构和功能。

关键词　黄芪多糖；N-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）；神经保护；神经节细胞；双极细胞
中图分类号　R285.5
文献标识码　A　　开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Astragalus polysaccharide protects ganglion cells and bipolar cells against NMDA-induced excitotoxicity

LI Baige, PU Zeyuan, DU Yuxin, SHEN Yin
Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the protective effect of *Astragalus* polysaccharide on retinal cells. **Methods:** Healthy male C57/BL6 mice were randomly divided into the control group, the N-methyl-*D*-aspartic acid (NMDA) group and the *Astragalus* polysaccharide group. In the control and NMDA groups, PBS and NMDA were injected intravitreally, respectively. Mice in these groups were then gavaged with saline for 7 days. In contrast, the *Astragalus* polysaccharide group received *Astragalus* polysaccharide by gavage following NMDA injection. Retinal flat-mount and hematoxylin-eosin staining (HE) were used to observe the changes in the retina. The function of the mouse retina was measured using electroretinogram (ERG) and optomotor response (OMR). **Results:** In the *Astragalus* polysaccharide group, retinal flat-mount and HE staining revealed a significant increase in retinal ganglion cells and thickness compared with the NMDA group. ERG results showed that the *Astragalus* polysaccharide could restore the retinal function injured by NMDA. Compared with that in the NMDA group, the visual acuity of mice in the *Astragalus* polysaccharide group was significantly im-

课题来源：国家重点研发计划项目政府间国际科技创新合作重点专项（编号：2017YFE0103400）；国家自然科学基金资助项目（编号：81470628）
作者简介：李白格，女，1995—，医学硕士生，主要从事视网膜眼底病研究，E-mail: li18738331852@163.com
通信作者：沈吟，女，1978—，教授，主任医师，博士生导师，主要从事视网膜眼底病研究，E-mail: yinshen@whu.edu.cn

proved. **Conclusion:** *Astragalus* polysaccharide protects ganglion and bipolar cells and improves retinal structure and function against NMDA-induced retinal damage.

Key Words　*Astragalus* Polysaccharide; N-Methyl-*D*-Aspartic Acid (NMDA); Neuroprotection; Ganglion Cells; Bipolar Cells

黄芪多糖是构成黄芪的主要成分之一，具有悠久应用历史，被广泛用于治疗神经炎症性疾病[1]。黄芪多糖具有多种药理作用，其中的9种作用已得到深入研究，包括调节免疫功能、抗衰老、抗肿瘤、降血糖、降血脂、抗纤维化、抗菌、防辐射和抗病毒作用[2]。黄芪多糖可增强细胞因子的免疫力，调节免疫器官（骨髓、胸腺、淋巴结、脾脏和黏膜组织）功能[3]。黄芪多糖的免疫调节作用使其在治疗多种疾病，包括癌症、感染、1型糖尿病、哮喘和自身免疫性疾病等方面具有良好的应用潜力[4]。在免疫治疗和肿瘤微环境中，黄芪多糖与免疫治疗的联合应用具有广阔的前景。

动物模型对于了解视网膜疾病的病变机制和潜在治疗方法至关重要[5]。N-甲基-*D*-天冬氨酸（N-methyl-*D*-aspartic acid receptor，NMDA）兴奋毒性模型是常用的视网膜损伤模型之一，该模型可模拟谷氨酸兴奋毒性对视网膜损伤作用。当神经递质谷氨酸过度释放或谷氨酰胺合成酶清除不足导致谷氨酸过剩时，将引发谷氨酸兴奋毒性[6]。过量的谷氨酸会激活视网膜内侧神经元上的NMDA受体，导致细胞内Ca^{2+}的增加而引发病理反应，最终造成细胞损伤或死亡[7,8]。在视网膜细胞中，神经节细胞和双极细胞最易受到兴奋性毒性作用的影响[9,10]。玻璃体腔注射NMDA可过度激活视网膜上的NMDA受体，造成小胶质细胞活化、促炎细胞因子和趋化因子的释放以及视网膜内层细胞的死亡等[11]。过度激活NMDA受体会诱发视网膜细胞功能障碍和细胞死亡，这与眼部神经退行性疾病的病理过程相似[12]。因此，通过利用NMDA诱导的损伤模型研究黄芪多糖对视网膜退行性疾病的保护作用具有良好的可行性。

本研究表明，在NMDA视网膜损伤模型中，黄芪多糖对视网膜细胞（神经节细胞和双极细胞）具有保护作用并可改善视网膜结构和功能，该过程可能是通过抑制视网膜胶质细胞激活来实现的。

1　材料与方法

1.1　实验动物　健康雄性C57/BL6小鼠，6～8周龄，体质量为15～22 g（中国维通利华公司）。所有小鼠均在武汉大学医学研究院动物实验中心SPF级屏障环境[（22±2）℃，60%±10%相对湿度，12 h/12 h明暗循环]中饲养及繁殖，自由进食进水。动物实验和程序均经武汉大学医学部医学研究院动物伦理委员会批准（审批号：MLICJ2021029；批准号：MRI2021-LACJ029），并严格遵循美国国立卫生研究院颁发的《实验动物管理和使用指南》。

1.2　NMDA和黄芪多糖给药方式　本研究选取8 mmol/L NMDA诱导视网膜损伤模型，以探讨黄芪多糖对视网膜细胞的保护作用。小鼠被随机分为3组：对照组、8 mmol/L NMDA组、黄芪多糖组。在对照组中和NMDA组中，玻璃体腔注射分别注射1.0 μL磷酸盐缓冲盐水（phosphate buffered saline，PBS）和NMDA（美国Sigma公司），待小鼠苏醒后根据体质量给予生理盐水连续灌胃7 d（10 μL/g）。在黄芪多糖组，玻璃体腔注射NMDA后，依据小鼠体质量给予黄芪多糖（中国麦克林公司）（10 μL/g，500 mg/kg，溶于生理盐水）灌胃。

1.3　视网膜铺片制备　使用2%戊巴比妥钠腹腔注射，深度麻醉后，采用颈椎脱臼法处死小鼠，迅速取出小鼠眼球。在近角巩膜缘处用1 mL注射器针头扎破眼球，移至4%多聚甲醛固定液中（中国塞维尔公司）。40 min后，去除前节组织，保留完整的视网膜组织。封闭过夜，次日用PBS溶液冲洗3次后转移到24孔板中，孵育抗Brn3a抗体（1∶200，ZRB1098-25UL，美国Sigma公司）过夜。取出孔板后，用PBS冲洗3次，随后使用二抗（1∶500，711-585-152，Jackson公司）孵育8 h。

1.4　视网膜石蜡切片制备及HE染色　小鼠深度麻醉后，采用颈椎脱臼法处死小鼠，迅速取出小鼠眼球，转移至4%多聚甲醛固定液中。石蜡包埋，切片厚度为4 μm。在明场光学显微镜下挑选结构完整的眼球组织切片。HE染色后，使用中性树胶封片并置于常温保存。

1.5　视网膜免疫荧光染色　小鼠深度麻醉后，采用颈椎脱臼法处死小鼠，视网膜组织进行梯度脱水，直至沉入蔗糖溶液底部，进行包埋。以14 μm厚度进行切片，在光学显微镜下挑选结构完整、经过

视神经的视网膜组织切片。PBS冲洗后,室温下封闭2 h。一抗抗PKCα抗体(兔,1∶500,美国Santa Cruz公司);抗Calbindin抗体(兔,1∶500,瑞士Swant公司);抗GFAP抗体(兔,1∶1 000,丹麦DAKO公司)孵育过夜。次日,取出湿盒,加入Alexa Fluor 488标记驴抗兔IgG二抗(1∶500,美国Jackson公司)室温下孵育2 h,加入DAPI(中国塞维尔公司)室温孵育10 min。激光共聚焦显微镜(德国Leica公司)拍照观察。

1.6 视网膜电图记录 用RetiMINER Ⅳ系统(重庆艾尔曦公司)记录ERG反应。暗适应12 h后,在暗红光下用2%戊巴比妥钠(20 mg/kg)麻醉动物,用0.5%托吡卡胺扩张瞳孔。两个镀金线圈电极放置在角膜表面作为活性电极。同时,将两根钢针插入眼睛周围的皮肤和尾部,分别作为参比电极和接地电极。眼表滴加生理盐水保持角膜湿润。在进行暗适应视网膜电图记录前,再次进行5 min的暗适应,以弥补暗红光对暗适应状态的破坏。启动RetiMINER软件,当示波信号平稳且无杂波时,记录小鼠在10.0 cd•s/m^2光强下的视网膜电位反应(b波振幅的大小)。

1.7 视动反应 以往研究表明,视动反应系统可用于评估小鼠视敏度情况[13]。该设备由4个相同大小的LED屏幕组成。提前将小鼠置于完全黑暗的环境中,进行至少4 h的暗适应,在该过程中要确保氧气、食物和水充足。实验前将小鼠置于载鼠台上适应1 min左右,运行Matlab软件相关程序,同时启动摄像头录制视频。随着光栅密度的增加,当小鼠头部不再跟随转动时,上一个光栅密度即为小鼠的视敏度。

1.8 小鼠视网膜成像及视网膜光学相干断层扫描 采用腹腔注射2%戊巴比妥钠(20 mg/kg)全身麻醉小鼠,用0.5%托吡卡胺扩张瞳孔,并涂抹黏弹剂润滑眼表。采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT;北京心联光电)血管成像系统,将OCT镜头靠近小鼠角膜表面使其与眼球处于同一轴线上,不断调整三维操作台找到小鼠视乳头结构,微调坐标轴直至显示出清晰的眼底断层扫描图像。采集距视乳头750 μm处的视网膜断层图像。捕捉包含视乳头及其周围的清晰眼底图像用于后续分析。

1.9 实时荧光定量PCR 提取小鼠视网膜总RNA,并用HiScript Ⅱ QRT SuperMix for qPCR(中国Vazyme生物技术公司)反转为cDNA。通过内参基因GAPDH标准化后,使用ΔΔCT法计算各组目的基因mRNA的相对表达量。引物序列(武汉擎科生物公司合成)见表1。

表1 本研究使用的qRT-PCR引物序列

基因	正向引物(5′—3′)	反向引物(5′—3′)
GAPDH	GGCATTGCTCTCAATGACAA	CTTGCTCAGTGTCCTTGCTG
Rbpms	CTCACATCTAAACAGCCCTAG	TTTCAGGATCGAAGCGGATG
AP2α	TGTCTCCGCCATCCCTATTA	GACCCGGAACTGAACAGAAG
Brn3a	CGCGCAGCGTGAGAAAATG	CGGGGTTGTACGGCAAAATAG
PCP2	ATGGACGACCAGCGTGTAAC	CCTTGGGGCCGATAGGTTG
PKCα	GTTTACCCGGCCAACGACT	GGGCGATGAATTTGTGGTCTT
Recoverin	CGGCAGGAGTTCGAAAGTAT	TTGAAGTCCAGCGTACCATC

1.10 统计学方法 采用Graph Pad Prism 7.0软件进行统计学分析,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

荧光显微镜观察显示,NMDA诱导视网膜损伤模型会造成神经节细胞的数量急剧减少。与NMDA组相比,黄芪多糖治疗之后Brn3a$^+$神经节细胞数量明显增多(图1A)。同时,HE染色结果显示,玻璃体腔注射NMDA后,整体视网膜厚度变薄,尤其是神经节细胞层,细胞数量减少,细胞核固缩、排列紊乱。在黄芪多糖组中,视网膜的厚度较NMDA组显著增厚,且神经节细胞的数量增多,排列较为整齐(图1B)。以上结果表明,黄芪多糖对神经节细胞具有保护作用,可减少NMDA诱导引起的视网膜损伤。

建模7 d后,用抗PKCα抗体标记视锥双极细胞。荧光显微镜观察显示,NMDA组中PKCα$^+$双极细胞的数量较对照组明显减少,且细胞树突末端的长度和密度均减少。黄芪多糖组中,PKCα$^+$双极细胞树突垂直穿过外丛状层终止于外核层,结构较完整(图2)。使用抗Calbindin抗体标记水平细胞胞体及点状染色的树突显示,同对照组相比,NMDA造模后水平细胞的数量减少,且细胞分布紊乱无

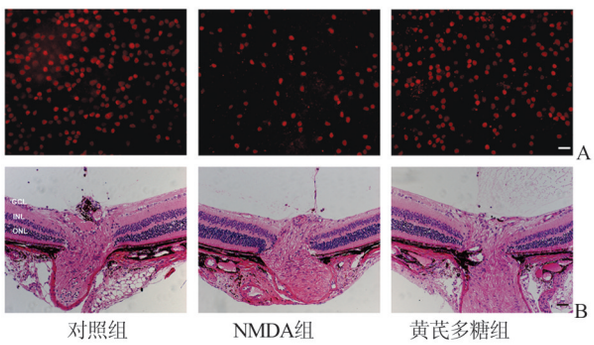


图 1　黄芪多糖对视网膜神经节细胞的保护作用

A. 使用抗 Brn3a$^+$抗体（红色）标记视网膜神经节细胞，标尺：20 μm；B. 三组小鼠视网膜光学显微镜像，GCL：神经节细胞层，INL：内核层，ONL：外核层，标尺：20 mm

章。黄芪多糖治疗后，Calbindin$^+$水平细胞排列较 NMDA 组整齐（图 3）。综上，黄芪多糖可抵抗兴奋性毒剂 NMDA 造成的双极细胞和水平细胞损伤。

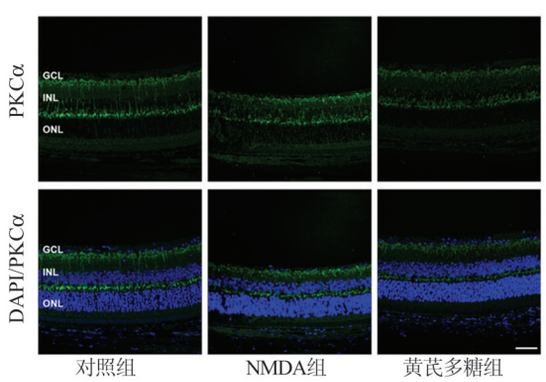


图 2　黄芪多糖对视网膜双极细胞的保护作用

对照组、NMDA 组和黄芪多糖组小鼠视网膜激光共聚焦图像，使用抗 PKCα 抗体（绿色）标记视锥双极细胞，DAPI（蓝色）标记细胞核。GCL：神经节细胞层；INL：内核层；ONL：外核层。标尺：50 μm

qRT-PCR 结果显示，NMDA 主要损伤神经节细胞（$P<0.05$）、双极细胞（$P<0.01$）和无长突细胞（$P<0.05$），但对水平细胞和光感受器细胞的影响不明显。进一步，我们发现在 NMDA 诱导的视网膜

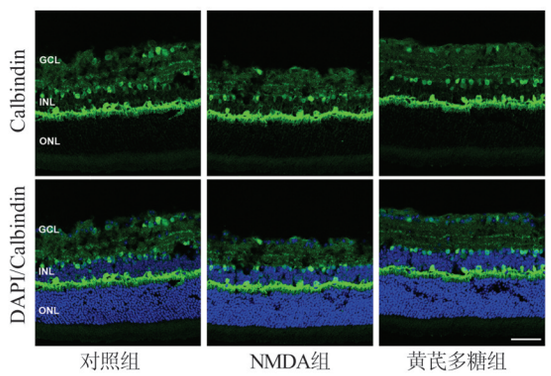


图 3　黄芪多糖对视网膜水平细胞的影响

对照组、NMDA 组和黄芪多糖组小鼠视网膜的激光共聚焦图像，使用抗 Calbindin 抗体（绿色）标记视网膜水平细胞，DAPI（蓝色）标记细胞核。GCL：神经节细胞层；INL：内核层；ONL：外核层。标尺：50 μm

损伤模型中，黄芪多糖也主要保护神经节细胞（$P<0.05$）和双极细胞（$P<0.05$）（图 4）。

活体状态下观察视网膜结构，OCT 发现正常对照组中小鼠视网膜各层次结构清晰，从内向外依次为神经节细胞层（ganglion cell layer，GCL）、内核层（inner nuclear layer，INL）、外核层（outer nuclear layer，ONL）、内/外节（inner segment，IS；outer segment，OS）和色素上皮层（retinal pigment epithelium，RPE）。玻璃体腔注射 NMDA 后，小鼠视网膜层次模糊不清，结构不完整，其中神经节细胞层厚度明显变薄。但黄芪多糖组小鼠视网膜各层次结构较 NMDA 组清楚，且视网膜厚度明显增厚（图 5A）。眼底彩照显示，对照组中视网膜眼底血管沿视乳头呈放射状发出并向周边延伸，血管管腔径直均匀，血管内可见红细胞流动。注射 NMDA 之后，小鼠视乳头色淡呈蜡黄样，血管纤细管径变窄，部分出现缺血的现象。黄芪多糖治疗组显示，视网膜结构较 NMDA 组清晰，血管呈分枝状走形，纹理较清晰（图 5B）。以上结果表明，在 NMDA 诱导的兴奋性损伤模型中，黄芪多糖可改善 NMDA 引起的

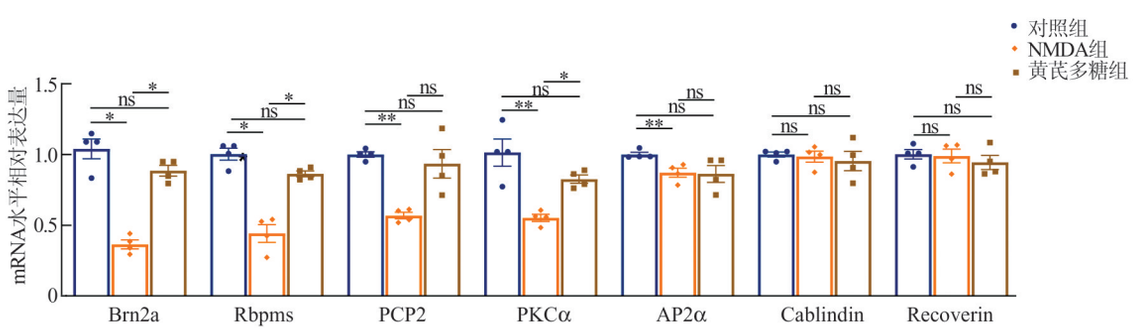


图 4　qRT-PCR 分析对照组、NMDA 组和黄芪多糖组小鼠视网膜细胞相关基因在 mRNA 水平上的表达情况

$N=4$。结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。统计分析采用单因素方差分析。$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$，ns：无统计学意义

视网膜结构不完整和眼底缺血等情况。

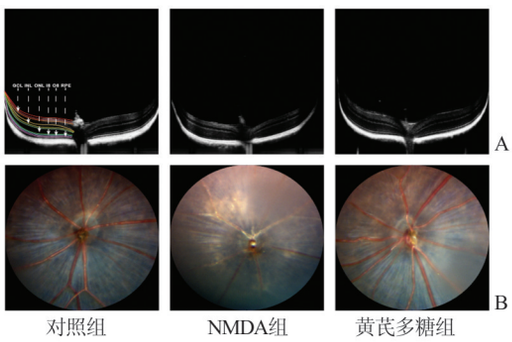


图5 观察活体状态下小鼠的视网膜结构变化

A. 采用OCT观察视盘周围视网膜各层次结构，从内向外依次为GCL：神经节细胞层，INL：内核层，ONL：外核层，IS/OS：内节/外节，RPE：色素上皮层；B. 采用眼底彩照成像系统观察小鼠眼底血管变化

视网膜电图结果显示，在暗适应10.0 cd•s/m^{2}光强刺激下，对照组、NMDA组和黄芪多糖组b波振幅分别是(827.50±23.94)、(484.88±21.96)、(737.71±13.13) μV。同NMDA组相比，黄芪多糖组b波振幅明显增高($P<0.000\ 1$)(图6A)。根据视动结果反应，对照组、NMDA组和黄芪多糖组视敏度分别是(0.46±0.02)、(0.34±0.01)、(0.44±0.01)cpd。与对照组小鼠相比，NMDA组小鼠的视敏度显著下降($P<0.000\ 1$)；黄芪多糖组同NMDA组相比，小鼠视敏度提高30%左右($P<0.000\ 1$)。以上结果表明，黄芪多糖可减少NMDA兴奋性毒性对视网膜细胞和结构的损害，并改善视网膜功能和视敏度(图6B)。

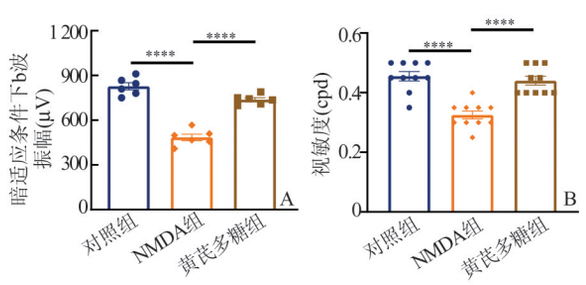


图6 黄芪多糖改善视网膜功能和视敏度

A. 暗适应10.0 cd•s/m^{2}光强下，对照组、NMDA组和黄芪多糖组小鼠b波振幅的比较，$N=6$；B. 对照组、NMDA组和黄芪多糖组小鼠的视敏度比较，$N=10$；结果均以$\bar{x}\pm s$表示，统计分析采用单因素方差分析，$^{****}P<0.000\ 1$

荧光染色结果显示，在对照组中，胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein，GFAP)主要在神经节细胞层表达。而NMDA组小鼠中，发现GFAP染色胶质细胞向视网膜外层延伸并呈现出丝状突起的分枝形态。黄芪多糖组中，胶质细胞荧光表达强度较NMDA组明显减弱(图7)。当视网膜受到外界刺激发生损伤时，也会激活Müller细胞表达GFAP[14]。以上结果表明，在NMDA诱导的视网膜损伤模型中，黄芪多糖可能通过抑制视网膜胶质细胞(星形胶质细胞和Müller细胞)的激活、减少炎症反应，进一步保护视网膜细胞和功能。

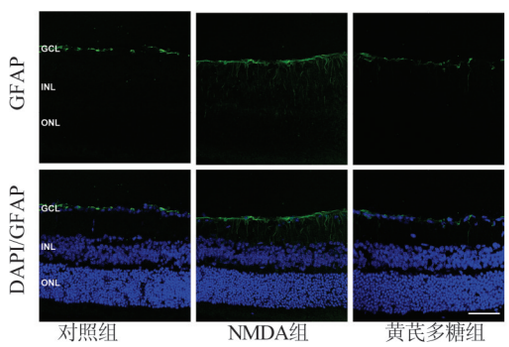


图7 黄芪多糖抑制NMDA引起的胶质细胞激活

对照组、NMDA组和黄芪多糖组小鼠视网膜的激光共聚焦显微镜像，使用抗GFAP抗体(绿色)标记视网膜胶质细胞，DAPI(蓝色)标记细胞核；GCL：神经节细胞层，INL：内核层，ONL：外核层，标尺：50 μm

3 讨论

视网膜神经退行性疾病的特点是视力的不可逆性丧失，亟须寻找有效的治疗方法来保护神经节细胞或减少细胞凋亡[15]。本研究表明，在NMDA诱导的视网膜损伤中，黄芪多糖可提高视网膜神经节细胞和双极细胞的存活率，改善视网膜功能和视敏度。同时，黄芪多糖可能通过抑制NMDA兴奋性毒性引起的胶质细胞激活，减少炎症反应，进一步发挥神经保护作用。

研究证明，眼内注射谷氨酸激动剂NMDA可损害视网膜细胞，造成双极细胞、无长突细胞和神经节细胞的凋亡，视网膜内层厚度变薄[12]。本研究验证了该观点，即NMDA对视网膜细胞的兴奋性毒性损伤作用。影响兴奋性毒剂敏感性的另一个因素是神经节细胞的类型，如α神经节细胞对NMDA的兴奋毒性具有很强的抵抗力，证明了细胞特异性在神经保护作用中的重要性[16]。此外，研究表明NMDA不仅损害视网膜的形态结构，同时损伤视网膜功能，如视网膜电图b波振幅和视动反应中视敏度的下降。

黄芪多糖在基础研究和临床疾病治疗方面具有潜在价值和广阔前景，但其在视网膜疾病方面的影响作用需要更深入地探讨。黄芪多糖具有增强免疫、神经保护和调节血糖等多种生物活性，可促

进神经再生，改善神经营养，用于治疗神经系统疾病和神经损伤症状[17,18]。本研究发现黄芪多糖在NMDA诱导的视网膜损伤模型中可保护视网膜神经节细胞和双极细胞。同时，视网膜电图和视动反应的结果间接证明了黄芪多糖对视网膜功能的改善作用。黄芪多糖可改善代谢应激诱导的肥胖症及其继发的神经炎症，减少星形胶质细胞和小胶质细胞的活化，从而改善代谢应激转基因小鼠的异常行为表现[19]。在本研究中，我们发现黄芪多糖治疗后，NMDA的兴奋性毒性引起的胶质酸性纤维蛋白表达量明显减少。因此，黄芪多糖可通过抑制胶质细胞的激活，减少NMDA引起的炎症反应。

综上所述，本研究首次证明黄芪多糖可保护神经节细胞和双极细胞，改善视网膜功能。黄芪多糖在国内被广泛用于治疗慢性肾炎、蛋白尿、糖尿病等，亦可作为视网膜手术后或急性视网膜疾病的辅助治疗。因此，建议在开展安全风险评估的前提下，黄芪多糖可作为视网膜神经退行性疾病患者的神经保护治疗药物。

参考文献

[1] Li CX, Liu Y, Zhang YZ, et al. *Astragalus* polysaccharide: A review of its immunomodulatory effect[J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(6): 367-389.

[2] Zheng YJ, Ren WY, Zhang LN, et al. A review of the pharmacological action of *Astragalus* polysaccharide[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 349.

[3] Wan XH, Yin YM, Zhou CZ, et al. Polysaccharides derived from Chinese medicinal herbs: A promising choice of vaccine adjuvants[J]. Carbohydr Polym, 2022, 276: 118739.

[4] Xu Q, Cheng W, Wei JR, et al. Synergist for antitumor therapy: *Astragalus* polysaccharides acting on immune microenvironment[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1):179.

[5] Winkler PA, Occelli LM, Petersen-Jones SM. Large animal models of inherited retinal degenerations: A review[J]. Cells, 2020, 9(4): 882.

[6] Liao R, Wood TR, Nance E. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury[J]. Nanobiomedicine, 2020, 7: 1849543520970819.

[7] Kuehn S, Rodust C, Stute G, et al. Concentration-dependent inner retina layer damage and optic nerve degeneration in a NMDA model[J]. J Mol Neurosci, 2017, 63(3/4): 283-299.

[8] Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, et al. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity: Implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 43.

[9] Honda S, Namekata K, Kimura A, et al. Survival of alpha and intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in NMDA‐induced neurotoxicity and a mouse model of normal tension glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(12): 3696-3707.

[10] Wang C, An YQ, Xia ZH, et al. The neuroprotective effect of melatonin in glutamate excitotoxicity of R28 cells and mouse retinal ganglion cells[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 986131.

[11] Luo ZW, Wang HT, Wang N, et al. Establishment of an adult zebrafish model of retinal neurodegeneration induced by NMDA[J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(8): 1250-1261.

[12] Calvo E, Milla-Navarro S, Ortuño-Lizarán I, et al. Deleterious effect of NMDA plus kainate on the inner retinal cells and ganglion cell projection of the mouse [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1570.

[13] Wu MJ, Deng QQ, Lei XL, et al. Elavl2 regulates retinal function via modulating the differentiation of amacrine cells subtype[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(7): 1.

[14] Wu KHC, Madigan MC, Billson FA, et al. Differential expression of GFAP in early v late AMD:A quantitative analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87(9):1159-1166.

[15] Wang JX, Struebing FL, Geisert EE. Commonalities of optic nerve injury and glaucoma‐induced neurodegeneration: Insights from transcriptome‐wide studies[J]. Exp Eye Res, 2021, 207: 108571.

[16] Christensen I, Lu B, Yang N, et al. The susceptibility of retinal ganglion cells to glutamatergic excitotoxicity is type-specific[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 219.

[17] Zhang GY, Huang JS, Hao S, et al. *Radix Astragalus* polysaccharide accelerates angiogenesis by activating AKT/eNOS to promote nerve regeneration and functional recovery[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:838647.

[18] Qin XD, Hua J, Lin SJ, et al. *Astragalus* polysaccharide alleviates cognitive impairment and β-amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 531(3): 431-437.

[19] Huang YC, Tsay HJ, Lu MK, et al. *Astragalus membranaceus*-polysaccharides ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation and cognition impairment without affecting amyloid deposition in metabolically stressed APPswe/PS1dE9 mice[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2746.

（2024-02-23 收稿）
编辑　张　峻