

干性 ARMD 中视网膜色素上皮细胞的作用及损伤机制

孟佳敏¹, 李 健¹, 张红兵²

引用:孟佳敏,李健,张红兵. 干性 ARMD 中视网膜色素上皮细胞的作用及损伤机制. 国际眼科杂志 2021;21(7):1200-1204

基金项目:2019 年卫生科研人才项目(No.J201901009)

作者单位:¹(710069) 中国陕西省西安市,西北大学生命科学学院;²(710002) 中国陕西省西安市,西北大学附属第一医院 西安市第一医院

作者简介:孟佳敏,女,西北大学在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:张红兵,博士,硕士研究生导师,主任医师,陕西省眼科研究所副所长,西安市眼科医院副院长,研究方向:白内障、眼底病. Zhanghongbing01@163.com

收稿日期:2020-07-29 修回日期:2021-06-03

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是导致老年人中心视力不可逆丧失的主要原因。ARMD 的典型特征是视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)和脉络膜毛细血管发生退行性改变及黄斑区出现玻璃膜疣。临床上 ARMD 分为两种亚型:非渗出型(干性或萎缩型)和渗出型(湿性或新生血管型)。该病的发生是年龄、环境、遗传、吸烟、氧化应激和心血管功能障碍等多种因素相互作用的结果。鉴于 RPE 细胞在 ARMD 发病中的重要作用,现以 RPE 细胞为重点,总结了蓝光、吸烟、氧化应激、脂褐素积累、慢性炎症和蛋白质稳态对干性 ARMD 发病的作用和可能机制,为认识和预防干性 ARMD 的发生提供新的帮助。

关键词:视网膜色素上皮细胞;干性年龄相关性黄斑变性;损伤机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.14

Role and damage mechanism of retinal pigment epithelial cells in dry ARMD

Jia-Min Meng¹, Jian Li¹, Hong-Bing Zhang²

Foundation item: 2019 Health Research Talents Project (No. J201901009)

¹School of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China; ²The First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Zhang. The First Affiliated Hospital of Northwest University; Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. Zhanghongbing01@163.com

Received:2020-07-29 Accepted:2021-06-03

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is a major cause of irreversible loss of central vision in the elderly. Typical characteristics of ARMD consist of retinal pigment epithelium (RPE), degenerative changes of choroidal capillaries and vitreous warts in macular area. Clinical ARMD is divided into two subtypes: non effusive (dry or atrophic) and effusive (wet or neovascular). The occurrence of the disease is the result of the interaction of many factors, such as age, environment, heredity, smoking, oxidative stress and cardiovascular dysfunction, etc. In view of the important role of RPE cells in pathogenesis of ARMD, the effects and possible mechanisms of blue light, smoking, oxidative stress, lipofuscin accumulation, chronic inflammation and protein homeostasis on the onset of dry ARMD are summarized by focusing on RPE cells. This will provide new ideas to help understand and prevent the occurrence of dry ARMD.

• **KEYWORDS:** retinal pigment epithelial cells; dry age-related macular degeneration; damage mechanism

Citation: Meng JM, Li J, Zhang HB. Role and damage mechanism of retinal pigment epithelial cells in dry ARMD. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(7):1200-1204

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是发生在视网膜黄斑区的一种慢性退行性疾病,是造成老年人视力丧失的主要原因^[1]。ARMD 是一种多因素致盲眼病,临床上将其分为湿性和干性。湿性主要表现为黄斑区视网膜色素上皮层下或上有活跃的新生血管,而干性主要表现为黄斑区神经组织萎缩^[2-3]。目前对湿性 ARMD 的治疗已取得较大进展,但对干性 ARMD 的治疗方法和效果十分有限,且干性 ARMD 占该病约 90%^[4]。因此本文重点总结干性 ARMD 的发病机制。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)是位于光感受器和 Bruch 膜-脉络膜复合体之间富含色素的单层上皮细胞,其主要功能是吞噬视锥细胞脱落的膜盘等代谢产物以保护视网膜免受光线和自由基损伤,同时分泌多种生长因子和免疫抑制因子,发挥血-视网膜屏障作用,对维持视网膜视锥细胞和视杆细胞正常微环境发挥重要作用^[5-6]。RPE 功能异常将导致视锥细胞和视杆细胞的营养物质供给发生困难,脱落的膜盘等代谢产物堆积,最终使视细胞凋亡、视功能障碍。大量研究表明,RPE 功能异常是干性 ARMD 发生的首要因素^[7]。本文就近年来 RPE 损伤导致干性 ARMD 发生的作用机制进行综述,总

结了蓝光、吸烟、氧化应激、脂褐素积累、慢性炎症和蛋白质稳态对干性 ARMD 的作用和可能机制,为进一步了解 ARMD 的发病机制提供新的帮助。

1 蓝光

人眼不同组织的屈光介质在光波长小于 300nm 时对光的渗透作用不同,当波长介于 300~400nm 之间时可穿透角膜并被虹膜吸收,而介于 415~455nm 之间的波长可以穿透晶状体进入视网膜,对视网膜造成光化学损伤。黄斑区视锥细胞能够吸收的最大光谱是 440nm,因此,当视网膜暴露于 400nm 左右的近蓝光下时,容易对视网膜造成较严重的损伤。研究发现,RPE 细胞受到不同波长、不同时间的蓝光照射后,细胞增殖受到抑制、细胞死亡率增加,且波长越短对细胞损害作用越大^[8]。国内外均有研究表明,蓝光损伤是造成 ARMD 发生的重要原因。

蓝光对 RPE 细胞的损伤主要表现在:(1)RPE 细胞受到不同时间蓝光照射后,细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)含量明显增加,且其生成量与光照时间呈正相关,同时随光照时间增加,细胞内凋亡蛋白 Caspase-3、Bax 表达增多,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少,细胞发生凋亡^[9]。(2)蓝光导致 RPE 细胞线粒体 DNA 发生损伤。研究发现,蓝光照射 RPE 细胞超过 2h 后,细胞内线粒体 DNA 拷贝数出现明显下降、突变率增加,进而激活线粒体凋亡途径,RPE 细胞发生损伤^[10]。(3)蓝光对含有 N-视黄基-N-视黄乙醇胺(N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine,A2E)的 RPE 细胞产生毒性作用。Marie 等^[11]模拟视网膜上的生理光条件,将载有 A2E 的 RPE 细胞暴露于 10nm 宽光谱的特制 LED 纤维光装置中 15h 后,发现在 415~455nm 的蓝紫色光光谱波段,RPE 细胞产生过高水平的过氧化氢和超氧阴离子,同时细胞核周聚集线粒体,线粒体膜电位和呼吸活动均降低,对细胞产生毒性作用。(4)通过 G 蛋白偶联的 cAMP-PKA 信号通路对 RPE 细胞产生损伤。cAMP-PKA 信号通路在调节细胞增殖与分化过程中发挥重要作用,已有研究发现,该信号通路在 RPE 细胞凋亡过程中起介导作用。杨薇粒等^[12]用不同时间蓝光照射体外培养的 RPE 细胞,发现细胞内 cAMP 和 PKA 浓度均随光暴露时间延长显著下降,cAMP-PKA 信号通路进行性下调,诱导 RPE 细胞发生凋亡。(5)通过增加细胞内 Ca²⁺浓度对 RPE 细胞造成损伤。Ca²⁺在调控细胞分化、增殖、自噬和凋亡等过程发挥重要作用,其浓度变化将影响细胞各项生理活动,在高糖、缺氧和某些药物等刺激因素存在时,细胞内钙离子浓度增加,引起钙超载,从而促进细胞凋亡。Ca²⁺主要通过 L 型电压依赖性钙离子通道进入 RPE 细胞。研究^[13]发现,RPE 细胞受到一定时间的蓝光照射后,细胞内 L 型电压依赖性钙离子通道功能和 L 型电压依赖性钙离子通道核心蛋白 Cav1.2 表达增加,导致细胞内游离的 Ca²⁺浓度增加,引起 RPE 细胞发生损伤。(6)通过上调 miRNA 表达,抑制 RPE 细胞增殖。朱红娜等^[14]用一定波长的蓝光照射 RPE 细胞后,发现细胞增殖能力减弱,细胞内 miR-103 含量较对照组增加,而下调 miR-103 表达后,RPE 细胞增殖能力有所恢复,表明蓝光通过上调 miRNA 抑制 RPE 细胞的增殖。

2 吸烟

吸烟是干性 ARMD 发生的主要危险因素之一。研

究^[15-16]显示,与不吸烟者相比,吸烟者发生干性 ARMD 的相对危险度为 2.54。Espinosa-Heidmann 等^[17]发现,暴露于香烟烟雾或与吸烟有关的强氧化剂对苯二酚的动物模型中,RPE 细胞下形成沉积物,Bruch 膜增厚,这些变化与早期 ARMD 中 RPE 细胞凋亡的特征性病理改变相一致。烟雾暴露导致的氧化应激、补体激活、内质网应激和脂质异常等,都被认为与 ARMD 的发病机制有关。

吸烟对 RPE 细胞的损伤机制包括:(1)通过氧化应激和补体激活引起 RPE 细胞内质网应激和脂质积累。Kunchithapautham 等^[18]将 RPE 细胞暴露于香烟烟雾中,发现短时间细胞内 ROS 数量、补体成分 C3、C3a 分泌增加,同时细胞内内质网应激标志物增多,长时间出现脂质积累,而通过阻断补体受体及抗氧化治疗可以明显逆转这一现象。由此表明,暴露于烟雾中的 RPE 细胞首先释放 C3,激活补体替代途径(alternative pathway,AP),导致 C3a 分泌增加,触发 C3a 依赖的内质网应激,同时补体激活也会产生氧化应激,增加 C3 的释放,放大应激反应,长时间的内质网应激最终导致 RPE 细胞脂质积累。(2)与光协同对 RPE 细胞产生损伤。多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons,PAH)是有机质不完全燃烧产生的副产品,是香烟烟雾中最具毒性的化合物之一,如茚并芘[indeno(1,2,3-cd)pyrene,IcdP]已被证实对 RPE 细胞有毒性作用。Zinflou 等^[19]模拟传输到视网膜的可见光谱,给予不同浓度 IcdP 处理的 RPE 细胞高能可见蓝光(high-energy visible blue,HEV)照射后,发现 HEV 和 IcdP 的结合导致细胞存活率呈剂量依赖性下降,细胞内线粒体管状结构和组织被破坏,线粒体网络完全丧失,同时细胞内 ROS 积累增多,细胞凋亡率增加。(3)吸烟导致 RPE 细胞发生自噬损伤。Bodas 等用香烟提取物(cigarette smoke extract,CSE)处理 RPE 细胞后发现细胞内泛素化蛋白积累,且向核周聚集,导致细胞发生自噬损伤,而用自噬诱导物半胱胺或非瑟酮处理后可以显著降低 CSE 诱导的泛素化蛋白积累及其在核周聚集,减轻自噬损伤^[20]。

3 氧化应激

氧化应激已被证明是 ARMD 发病的一个重要机制^[21]。ROS 是生物有氧代谢过程中产生的氧离子、过氧化物和含氧自由基等一类副产品。视网膜是人体中耗氧率最高的组织,RPE 细胞脂质过氧化产生的活性氧、光敏剂分子、强光照射及视网膜黄斑区的高氧张力均为细胞氧化应激提供了一个理想环境。作为氧化应激的防御反应,细胞内抗氧化基因的转录活性增加,抗氧化反应增强,但随着年龄的增长及持久的氧化应激,抗氧化反应受损导致 RPE 细胞功能障碍^[22]。

氧化应激对 RPE 细胞的损伤主要包括:(1)RPE 细胞线粒体 DNA 在氧化应激条件下易发生氧化损伤。线粒体基因组是 ROS 的潜在靶点,过量的 ROS 会破坏线粒体 DNA、蛋白质和脂质,导致线粒体通透性转换孔打开,释放细胞色素 C、线粒体蛋白、线粒体 DNA 和凋亡诱导因子到细胞质,继而引发细胞凋亡^[23-24]。过氧化氢(hydrogen peroxide,H₂O₂)产生的氧化损伤会导致 RPE 细胞线粒体内抗凋亡蛋白 Bcl-2 下调,促凋亡蛋白 BAX 上调,激活细胞凋亡内源性信号通路,细胞发生凋亡^[25-27]。Terluk 等^[28]和 Karunadharm 等^[29]研究表明 RPE 细胞中线粒体

DNA 损伤程度与 ARMD 的严重程度相关,表明线粒体 DNA 损伤对 ARMD 的发生起重要作用。(2)氧化应激导致 RPE 细胞内某些蛋白的表达发生变化。研究发现,RPE 细胞经不同浓度 H_2O_2 处理后,细胞内三联组氨酸核苷结合蛋白 1(histidine triad nucleotide binding protein 1, HINT1)的表达呈剂量依赖性下降,而 HINT1 下调参与诱导 ARMD 的发生,表明 H_2O_2 产生的氧化损伤通过抑制 RPE 细胞内 HINT1 的表达引发 ARMD^[30]。陈丽等^[31]研究表明, H_2O_2 能促进基质金属蛋白酶的表达,抑制基质金属蛋白酶抑制剂的表达,从而导致 Bruch 膜增厚、玻璃膜疣形成,诱发 ARMD,而骨形态发生蛋白-6(bone morphogenetic protein-6, BMP-6)可逆转这种现象,阻止 H_2O_2 对 RPE 的氧化损伤,发挥细胞保护作用。(3)RPE 细胞氧化损伤导致细胞内 miRNA 的表达发生明显变化,而差异表达的 miRNA 在细胞内通过调节抗氧化反应等途径减缓 ARMD 的发生^[32]。梁厚成等^[33]发现,RPE 细胞受到不同程度的氧化损伤后,细胞 miRNA 表达发生明显变化,且部分 miRNA 表达变化与细胞损伤程度相关。Fas 是一种与 ROS 介导有关的凋亡诱导配体,对 RPE 细胞稳态功能的维持发挥重要作用。正常情况下,Fas 表达对细胞无害,但在病理条件下(如炎症和氧化应激),Fas 表达增加导致细胞死亡,而 miR-374a 作为 Fas 配体的靶点,可以阻止氧化条件下 Fas 上调而提高细胞存活率,保护 RPE 细胞免受氧化应激的损伤;此外,氧化应激条件下,miR-23a 也通过 Fas 靶向保护 RPE 细胞成熟的 miRNA^[34]。(4)通过 A2E 介导的光照损伤引起 RPE 细胞凋亡。A2E 处理的 RPE 细胞吸收一定波长的蓝光照射后,细胞产生大量活性氧,线粒体功能受损,同时细胞内抗氧化酶的 mRNA 表达下降,RPE 细胞受到氧化损伤而凋亡^[11]。

4 脂褐素积累

RPE 细胞的一项重要功能是吞噬光感受器外节脱落的膜盘,如果脱落的膜盘没有被及时代谢并在 RPE 胞浆内聚集,就会形成脂褐素,过多的脂褐素长期堆积将严重影响 RPE 功能,造成 RPE 衰老甚至凋亡,最终诱发 ARMD。早有研究发现,干性 ARMD 中有脂褐素过度积累^[35-36]。

脂褐素存在于 RPE 细胞溶酶体残体中,可自发荧光,A2E 是脂褐素的主要荧光载体。脂褐素对 RPE 细胞的损伤主要包括:(1)介导光照损伤引起 RPE 细胞凋亡。蓝光照射含有脂褐素的 RPE 细胞后,A2E 结构发生改变,并产生超氧阴离子、单态氧和脂质过氧化物等活性氧族,同时细胞内过氧化氢酶、超氧化物歧化酶及主要抗氧化酶活性降低,细胞受到损伤而凋亡^[7,11]。(2)破坏 RPE 细胞膜。A2E 由一份子氨基乙醇和两份子视黄醛合成,其分子结构包括一个亲水头部和两个疏水尾部,如同去污剂可以破坏 RPE 细胞膜的完整性。Gaillard 等^[37]通过研究推测,高浓度的 A2E 导致 RPE 细胞膜溶解破坏 RPE 细胞,继而造成光感受器细胞功能障碍或死亡。(3)抑制溶酶体对代谢物质的降解,降低 RPE 细胞的吞噬能力。Sundelin 等^[38]研究将德克萨斯红标记的牛光感受器外节膜盘分别与含有脂褐素(实验组)和不含脂褐素(对照组)的 RPE 细胞共培养 1mo 后,发现对照组细胞胞浆内含有大量红色荧光,而实验组荧光量却很少。(4)A2E 光敏化导致 RPE 细

胞 DNA 发生损伤。Wang 等^[39]向体外培养的 RPE 细胞中加入 A2E,进行光照处理后,发现细胞 DNA 发生损伤,细胞内端粒异常数目增加及衰老相关分泌型因子表达,RPE 细胞发生衰老。(5)A2E 抑制细胞增殖,诱导炎症相关因子和血管生成因子的表达。Zhang 等^[40]用 A2E 处理 RPE 细胞后,发现它以浓度和时间依赖性降低细胞活力,同时细胞内白介素、细胞间黏附因子等炎症因子及血管生成因子分泌增加,对细胞产生不良反应,而使用雷帕霉素可显著减少此类因子的分泌,保护 RPE 细胞。

5 慢性炎症

炎症是与年龄相关疾病的常见病因,研究发现,慢性炎症与 ARMD 发生有关^[41]。Kauppinen 等^[42]发现,ARMD 患者中许多炎症介质[如细胞因子,补体因子和 C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)]增加,这些介质负责炎症细胞的出现、炎性小体的激活、促进新生血管的形成和炎症过程的调节^[43-44]。

细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别各种内源和外源性病原体,当其被配体激活后,会迅速诱导细胞内信号通路激活,产生促炎介质,导致炎症的发生^[45]。RPE 细胞中,NLRP3 炎性小体是负责识别病原体的受体,它长时间受多种诱导因子(如脂褐素和 drusen 成分)刺激,导致细胞内 Caspase-1 信号通路被激活,释放促炎因子白介素 IL-1 β 和 IL-18,细胞发生程序性死亡^[46-48]。NLRP3 炎性小体对 RPE 细胞损伤主要包括:(1)在脂褐素介导的 RPE 细胞光氧化损伤中发挥作用。Brandstetter 等^[49]用蓝光照射含有脂褐素的 RPE 细胞后,发现细胞内溶酶体膜通透性增加,溶酶体酶向胞质渗漏,NLRP3 炎性小体被激活,细胞炎性因子 IL-1 β 和 IL-18 分泌增加,RPE 细胞的光氧化损伤加重。(2)激活补体成分对 RPE 细胞产生损害。Jiao 等^[50]在光氧化损伤的小鼠视网膜中发现,补体成分 C1q 的表达及感光细胞死亡率增加,而在 C1q 敲除的小鼠视网膜中感光细胞死亡率明显减少,小鼠视功能提高,同时发现炎性小体 NLRP3 和 IL-1 β 蛋白表达减少。表明 C1q 在视网膜中通过经典补体通路激活 NLRP3 炎性小体、分泌 IL-1 β 细胞因子,引起视网膜损伤。并且发现,早期 ARMD 供体视网膜下小胶质细胞/巨噬细胞中 C1q 明显表达。

6 蛋白质稳态

蛋白质稳态主要通过调节蛋白质的定位、合成、折叠和降解,维持细胞正常功能。调节蛋白质稳定的机制包括分子伴侣、泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)和自噬溶酶体途径^[51]。UPS 和自噬溶酶体途径是清除细胞中受损和错误折叠蛋白的两种主要机制,其受损将导致细胞内有害脂质和蛋白质聚集物的积累,干扰细胞正常功能。研究发现,ARMD 的发生与蛋白质稳态失衡有关^[36]。

RPE 细胞内蛋白质稳态失衡主要包括:(1)氧化应激增加 ARMD 患者中蛋白质错误折叠及脂肪、蛋白质聚集^[52]。Baek 等^[53]和 Mitter 等^[54]研究发现,自噬可防止视网膜受氧化应激损伤,而慢性氧化应激降低了 RPE 细胞自噬能力,导致细胞损伤加重。Liu 等^[55]发现光氧化应激降低了 RPE 细胞中 UPS 的活性,这种相互作用增加了编码促炎性白细胞介素 IL-6 和 IL-8 基因的表达,并下调抗炎

基因单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和补体因子H(complement factor H, CFH),促进RPE细胞发生炎症反应。(2)香烟提取物CSE诱导RPE细胞内泛素化蛋白积累,且向核周聚集,细胞发生自噬损伤。而用自噬诱导物半胱胺或非瑟酮处理后可以显著降低CSE诱导的泛素化蛋白积累及其在核周聚集,减轻自噬损伤^[20]。(3)脂褐素通过与RPE细胞内蛋白酶体和溶酶体蛋白酶的结合抑制氧化蛋白降解和蛋白酶体活性,从而损伤RPE细胞。脂褐素的主要成分A2E也可通过抑制自噬,对RPE细胞造成损伤^[56-57]。(4)老化降低了RPE细胞线粒体自噬效率,导致受损的线粒体在细胞内积累,引起RPE损伤^[58]。

7 小结与展望

年龄相关性黄斑变性是造成老年人视力受损的主要眼部疾病,且随着人口老龄化不断加剧,干性ARMD患者日益增多。该病的发生与年龄、环境、遗传、吸烟、氧化应激和心血管功能障碍等都有关系,目前对于该病的治疗方法主要有激光治疗及眼用抗氧化剂,但只能延缓ARMD的发展,无法从根本上治疗干性ARMD,因此研究出新的治疗方案刻不容缓。视网膜色素上皮细胞的退化变性作为ARMD发生的重要病理基础,本篇综述从蓝光、吸烟、氧化应激、脂褐素积累、慢性炎症及蛋白质稳态六个方面总结了RPE细胞的损伤机制,这些因素中的任何一个都可能是导致干性ARMD发生的机制,但也可能包含多种因素的协同作用,如蓝光与氧化应激协同对RPE细胞产生损伤、吸烟通过氧化应激损伤RPE细胞、脂褐素积累导致细胞内蛋白质稳态失衡等。随着对干性ARMD的研究越来越深入,各种因素作用机制的贡献将得到进一步阐明,但对于充分了解各种因素协同对RPE产生损伤的具体关联机制及如何阻止脂褐素积累对RPE细胞的影响等,我们仍有大量的工作需要做。

参考文献

- 1 Hyttinen JMT, Błasiak J, Niittykoski M, et al. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells – Implications for age-related macular degeneration (ARMD). *Ageing Res Rev* 2017;36:64–77
- 2 Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;54:64–102
- 3 Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Deutsches Arzteblatt Int* 2020;117(29–30):513–520
- 4 Ao J, Wood JP, Chidlow G, et al. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(6):670–686
- 5 Fronk AH, Vargis E. Methods for culturing retinal pigment epithelial cells: a review of current protocols and future recommendations. *J Tissue Eng* 2016;7:2041731416650838
- 6 Naylor A, Hopkins A, Hudson N, et al. Tight junctions of the outer blood Retina barrier. *Int J Mol Sci* 2019;21(1):211
- 7 Błasiak J, Piechota M, Pawłowska E, et al. Cellular senescence in age-related macular degeneration: can autophagy and DNA damage response play a role? *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:5293258
- 8 鞠雅晗, 汤志敏, 王宇瑶, 等. 不同波长的蓝光对人视网膜色素上皮细胞的影响. *国际眼科杂志* 2020;20(8):1315–1319
- 9 俞永珍, 徐哲, 邹秀兰, 等. 蓝光诱导氧化应激反应参与视网膜色素上皮细胞凋亡机制研究. *眼科新进展* 2015;35(6):520–524

- 10 周文杰, 俞永珍, 徐哲, 等. 线粒体DNA参与蓝光诱导视网膜色素上皮细胞损伤的机制. *中华实验眼科杂志* 2018;36(4):267–272
- 11 Marie M, Bigot K, Angebault C, et al. Light action spectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal pigment epithelium cells. *Cell Death Dis* 2018;9(3):287
- 12 杨薇粒, 金犇, 孙靓, 等. 蓝光暴露对视网膜色素上皮细胞cAMP-PKA信号通路的影响. *现代预防医学* 2015;42(12):2223–2225, 2241
- 13 朱红娜, 乔瑛, 苏安乐, 等. 蓝光对人视网膜色素上皮细胞内钙离子浓度的影响及机制研究. *西北国防医学杂志* 2016;37(11):701–704
- 14 朱红娜, 乔瑛, 苏安乐, 等. 蓝光对人视网膜色素上皮细胞增殖的影响和机制研究. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1419–1422
- 15 Lois N, Abdelkader E, Reglitz K, et al. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1304–1310
- 16 Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114(6):1157–1163
- 17 Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Catanuto P, et al. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry ARMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(2):729–737
- 18 Kunchithapatham K, Atkinson C, Rohrer B. Smoke exposure causes endoplasmic Reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. *J Biol Chem* 2014;289(21):14534–14546
- 19 Zinlou C, Rochette PJ. Absorption of blue light by cigarette smoke components is highly toxic for retinal pigmented epithelial cells. *Arch Toxicol* 2019;93(2):453–465
- 20 Govindaraju VK, Bodas M, Vij N. Cigarette smoke induced autophagy-impairment regulates ARMD pathogenesis mechanisms in ARPE-19 cells. *PLoS One* 2017;12(8):e0182420
- 21 Hanus J, Zhang H, Wang Z, et al. Induction of necrotic cell death by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013;4:e965
- 22 Sachdeva MM, Cano M, Handa JT. Nrf2 signaling is impaired in the aging RPE given an oxidative insult. *Exp Eye Res* 2014;119:111–114
- 23 Patrushev M, Kasymov V, Patrusheva V, et al. Mitochondrial permeability transition triggers the release of mtDNA fragments. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(24):3100–3103
- 24 Wang CX, Youle RJ. The role of mitochondria in apoptosis. *Annu Rev Genet* 2009;43(1):95–118
- 25 Kim MH, Chung J, Yang JW, et al. Hydrogen peroxide-induced cell death in a human retinal pigment epithelial cell line, ARPE-19. *Korean J Ophthalmol* 2003;17(1):19–28
- 26 Arend N, Wertheimer C, Laubichler P, et al. Idebenone prevents oxidative stress, cell death and senescence of retinal pigment epithelium cells by stabilizing BAX/bcl-2 ratio. *Ophthalmologica* 2015;234(2):73–82
- 27 Murthy RK, Ravi K, Balaiya S, et al. Lutein protects retinal pigment epithelium from cytotoxic oxidative stress. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(2):132–137
- 28 Terluk MR, Kapphahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration. *J Neurosci* 2015;35(18):7304–7311
- 29 Karunadhama PP, Nordgaard CL, Olsen TW, et al. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5470–5479
- 30 周圆, 尹悦, 冯俊侨, 等. 氧化损伤对视网膜色素上皮细胞三联组氨酸核昔结合蛋白1(HINT1)表达的影响. *眼科新进展* 2019;39(1):17–21

31 陈丽, 刘明, 刘勇. 骨形态发生蛋白-6 对氧化应激状态下的视网膜色素上皮细胞基质金属蛋白酶及其抑制剂的影响. *眼科新进展* 2015;35(11):1017-1020

32 肖昊戎, 刘菲, 李晨辉. 年龄相关性干性黄斑变性危险因素的研究进展. *江西医药* 2018;53(11):1349-1354

33 梁厚成, 陈凌, 冯海晓, 等. 视网膜色素上皮细胞氧化应激相关 microRNA 的鉴定. *国际眼科杂志* 2015;15(9):1521-1524

34 Tasharrofi N, Kouhkan F, Soleimani M, et al. Survival improvement in human retinal pigment epithelial cells via fas receptor targeting by miR-374a. *J Cell Biochem* 2017;118(12):4854-4861

35 Kaamiranta K, Salminen A, Eskelinen EL, et al. Heat shock proteins as gatekeepers of proteolytic pathways - Implications for age-related macular degeneration (ARMD). *Ageing Res Rev* 2009;8(2):128-139

36 Nowak JZ. Age-related macular degeneration (ARMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):353-363

37 Gaillard ER, Atherton SJ, Eldred G, et al. Photophysical studies on human retinal lipofuscin. *Photochem Photobiol* 1995;61(5):448-453

38 Sundelin S, Wihlmark U, Nilsson SE, et al. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* 1998;17(8):851-857

39 Wang J, Feng Y, Han P, et al. Photosensitization of A2E triggers telomere dysfunction and accelerates retinal pigment epithelium senescence. *Cell Death Dis* 2018;9(2):178

40 Zhang J, Bai Y, Huang L, et al. Protective effect of autophagy on human retinal pigment epithelial cells against lipofuscin fluorophore A2E: implications for age-related macular degeneration. *Cell Death Dis* 2015;6:e1972

41 Telander DG. Inflammation and age-related macular degeneration (ARMD). *Semin Ophthalmol* 2011;26(3):192-197

42 Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(9):1765-1786

43 Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Ochoa-De la Paz L, et al. Age-related macular degeneration: new paradigms for treatment and management of ARMD. *Oxidative Med Cell Longev* 2018;2018:8374647

44 Stasi K, Nagel D, Yang X, et al. Complement component 1Q (C1Q) upregulation in Retina of murine, primate, and human glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):1024-1029

45 Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate

immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30(1):16-34

46 Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL-1 β production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2013;8(6):e67263

47 Liu RT, Gao J, Cao S, et al. Inflammatory mediators induced by amyloid-beta in the Retina and RPE *in vivo*: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2225-2237

48 Doyle SL, Ozaki E, Brennan K, et al. IL-18 attenuates experimental choroidal neovascularization as a potential therapy for wet age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2014;6(230):230ra44

49 Brandstetter C, Mohr LK, Latz E, et al. Light induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via lipofuscin-mediated photooxidative damage. *J Mol Med (Berl)* 2015;93(8):905-916

50 Jiao HH, Rutar M, Fernando N, et al. Subretinal macrophages produce classical complement activator C1q leading to the progression of focal retinal degeneration. *Mol Neurodegener* 2018;13(1):45

51 Schreiber A, Peter M. Substrate recognition in selective autophagy and the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843(1):163-181

52 Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(2):115-134

53 Baek A, Yoon S, Kim J, et al. Autophagy and KRT8/keratin 8 protect degeneration of retinal pigment epithelium under oxidative stress. *Autophagy* 2017;13(2):248-263

54 Mitter SK, Song C, Qi X, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and ARMD. *Autophagy* 2014;10(11):1989-2005

55 Liu Z, Qin T, Zhou J, et al. Impairment of the ubiquitin-proteasome pathway in RPE alters the expression of inflammation related genes. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:237-250

56 Höhn A, Jung T, Grimm S, et al. Lipofuscin inhibits the proteasome by binding to surface motifs. *Free Radic Biol Med* 2011;50(5):585-591

57 Saadat KA, Murakami Y, Tan X, et al. Inhibition of autophagy induces retinal pigment epithelial cell damage by the lipofuscin fluorophore A2E. *FEBS Open Bio* 2014;4:1007-1014

58 Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010;189(2):211-221