

蓝光损伤视网膜的机制及防护

秦珊^{1,2*}, 卢怡洁^{1,2*}, 秦波¹

引用:秦珊,卢怡洁,秦波. 蓝光损伤视网膜的机制及防护. 国际眼科杂志 2019;19(10):1696-1699

基金项目:广东省中医药局科研课题(No.20161223)

作者单位:¹(518040)中国广东省深圳市眼科医院 深圳眼科学重点实验室 暨南大学附属深圳眼科医院 深圳大学眼视光学院 深圳市眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台;²(510632)中国广东省广州市,暨南大学

*:秦珊和卢怡洁对本文贡献一致。

作者简介:秦珊,在读硕士研究生,研究方向:眼外伤、眼底病;卢怡洁,在读硕士研究生,研究方向:眼外伤、眼底病。

通讯作者:秦波,博士研究生,主任医师,研究方向:眼外伤、眼底病. qinbozf@126.com

收稿日期:2019-03-08 修回日期:2019-08-23

摘要

蓝光是自然光线的重要组成部分,其波长主要介于400~500nm,是一种短波长光,它是高能可见光谱的一部分。蓝光损伤指的是由这一波长的辐射照射后引起的光化学作用,导致视网膜的损伤。可见光中蓝光对视网膜敏感性最高、穿透力最强,因而产生的光化学损伤作用最强,其中最主要损伤的是视网膜色素上皮细胞(RPE)和视网膜感光细胞。目前针对于蓝光的防护的研究已经逐步开展。本文依据现已证实的蓝光损伤视网膜的机制对其防护机制研究进展进行综述。

关键词:蓝光;损伤;防护;视网膜色素上皮细胞;感光细胞;机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.14

Mechanism and protection of retina injured by blue light

Shan Qin^{1,2*}, Yi-Jie Lu^{1,2*}, Bo Qin¹

Foundation item: Reaearch Project of Traditional Chinese Medicine bureau of Guangdong Province (No.20161223)

¹Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, College of Optometry, Shenzhen University, Shenzhen City Public Service Platform of Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China; ²Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Co-First authors: Shan Qin and Yi-Jie Lu

Correspondence to: Bo Qin. Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key laboratory of Ophthalmology, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to

Jinan University, College of Optometry, Shenzhen University, Shenzhen City Public Service Platform of Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. qinbozf@126.com

Received:2019-03-08 Accepted:2019-08-23

Abstract

• Blue light is an important part of natural light. The wavelength is mainly between 400nm and 500nm, which is a kind of short-wavelength light and a part of the high-energy visible spectrum. The damage of blue light refers to the photochemical action caused by radiation of this wavelength, resulting in damage to the retina. In the visible light, blue light has the highest sensitivity to the retina and the strongest penetrating power, so the photochemical damage is the strongest. The primary harm is to damage retinal pigment epithelium (RPE) and retinal photoreceptor cells. The research on the protection against the damage of blue light has been gradually carried out. In this paper, the research progress of its protective mechanism is discussed based on the currently study.

• **KEYWORDS:** blue light; damage; protection; retinal pigment epithelium; photoreceptor cells; mechanism

Citation: Qin S, Lu YJ, Qin B. Mechanism and protection of retina injured by blue light. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(10):1696-1699

0 引言

随着科技的发展和生活、工作的需要,人们在配备液晶显示器的视频显示终端(如电视机、电脑、智能手机等)上花费越来越多的时间。然而,液晶屏多采用发光二极管(LED)作为背光源,而LED中蓝光含量极高,对视网膜造成了损害。

1 蓝光对视网膜的损伤机制

蓝光对视网膜的损伤程度取决于视网膜接收到的总光照量,与其光照的强度和持续时间相关,且两者相互影响。有研究在平稳视紫红质水平下用20~160Lx蓝光照射小鼠,发现光照强度和暴露的时间具有相关性,长的光照时间可替代低光照强度。Knels等^[1]利用0.6、1.5、4.5W/cm²的波长为410nm的LED光照射视网膜神经细胞(R28细胞)发现光辐照功率越高,细胞损伤越严重。同时,间断的光暴露较持续的光暴露对视网膜造成的损伤更大。研究显示,5min光照不会引起明显的视网膜损伤,然而如果进行连续3~4次暴露,尽管每次5min并且中间间隔1h,仍然会对视网膜造成明显的损伤。国内外学者

研究体外培养的视网膜色素上皮(RPE)细胞时发现,蓝光辐射强度 $3\sim 7\text{mW}/\text{cm}^2$ 且持续作用 $3\sim 24\text{h}$ 均可持续引起细胞损伤。也有研究认为蓝光辐射强度 $4.0\pm 0.5\text{mW}/\text{cm}^2$,光照 6h 可能是引起RPE细胞及亚细胞器严重损伤,甚至凋亡及坏死的时间节点^[2]。目前认为,蓝光损伤视网膜的主要机制是其对视网膜感光细胞和RPE细胞的损伤。

1.1 蓝光损伤视网膜感光细胞的机制

1.1.1 视网膜活性氧增加 视网膜活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加是蓝光损伤视网膜感光细胞的主要机制,通过氧化应激对感光细胞内线粒体造成损伤从而损伤细胞。蓝光照射后,可能通过以下方式导致感光细胞凋亡:(1)视网膜ROS增加,导致感光细胞内线粒体损伤,细胞色素C增加;(2)ROS产生后,诱导丝裂原蛋白活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活化,调节炎症反应、细胞死亡等过程;(3)蓝光照射后引起磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(P-extracellular regulated protein kinases, p-ERK)水平下调,随时间增加下调水平增加;(4)蓝光照射 3h 后活化的核转录因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)上调,自噬通路被激活。上述通路的调控均可诱导细胞凋亡级联反应,导致视网膜感光细胞凋亡^[3]。

1.1.2 短波长视蛋白聚集 短波长LED光可引起相关蛋白的表达水平发生改变,引起短波长视蛋白(S-opsin)聚集,视锥细胞短期内出现变性,导致严重的感光细胞损伤^[4]。

1.1.3 视网膜 miR-155 和 SHIP1 表达改变 研究发现,小鼠进行光照后,视网膜内促炎因子 miR-155 表达量增加,而抗炎因子含 SH2 结构域的肌醇磷酸酶 1 (src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase 1, SHIP1) 表达量下降,使视网膜光感受器退化,促红细胞生成素分泌增加,导致视网膜氧化应激增强,进一步加重视网膜感光细胞损伤,形成一个恶性循环^[5]。

1.1.4 NLRP3 炎症小体激活 NLRP3 炎症小体是一个多蛋白复合体,在小胶质细胞中其可以募集 caspase-1 及介导白介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 的产生。有研究认为在年龄相关性黄斑变性(ARMD)的病理过程中, NLRP3 炎症小体被激活,另有研究发现在长期蓝光照射后的小鼠视网膜细胞中 NLRP3 和 IL- 1β 也被激活,导致视网膜感光细胞损伤^[6]。

1.2 蓝光损伤视网膜色素上皮细胞的机制

1.2.1 脂褐素累积 脂褐素即类视黄醛代谢后的产物,蓝光照射后可在 RPE 细胞中大量累积,其主要荧光基团 N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺(N-retinylidene-N-retinyl-ethanolamine, A2E)^[7]总含量决定了脂褐素的毒性^[8],可调节蓝光对视网膜的损伤。A2E 是 RPE 细胞凋亡的启动因子。蓝光可加速 A2E 对细胞的氧化,从而产生氧化应激反应,诱发 RPE 细胞凋亡^[9],且在该过程中,含有 A2E 的 RPE 细胞产生单线态氧及其它活性氧类增多^[10-11], ROS 通过一系列级联反应最终也导致细胞凋亡。

1.2.2 细胞溶酶体功能破坏 蓝光照射负载有脂褐素的 RPE 细胞后,使细胞溶酶体功能遭到破坏最终导致细胞

凋亡,但其机制尚不十分明确,仍有待进一步研究。

1.2.3 跨膜电位变化 蓝光可通过影响 RPE 细胞内 Ca^{2+} 浓度使线粒体跨膜电位发生变化,导致细胞凋亡^[12]。有研究证实,通过特异性抑制 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道功能可以在一定程度上降低蓝光引起的 RPE 细胞凋亡^[13]。

1.2.4 其它 蓝光照射 RPE 细胞可使血-视网膜屏障和跨膜物质转运发生功能障碍,促使细胞凋亡。另有研究认为,蓝光照射会改变 RPE 细胞内某些细胞因子的表达水平,导致细胞损伤^[14-15],还可通过上调 RPE 细胞 miR-103 的含量抑制细胞增殖^[16]。

2 蓝光损伤视网膜的防护机制

2.1 物理防护

2.1.1 短波长滤光片 有研究对小鼠进行光照射时应用短波长滤光片,结果发现其可以滤过光线中 94% 的蓝色成分,对小鼠视网膜的功能和形态有明显的保护作用,同时可以使大量的光感受器存活^[17]。

2.1.2 蓝光滤光人工晶状体 蓝光暴露与异常分泌的促血管生成因子有关,这些因子可以促进眼部疾病的发生发展。越来越多的证据表明,蓝光照射可能导致 ARMD 的发生发展,促进了蓝光滤光人工晶状体(IOL)的发展,作为传统 IOL 的一种替代应用于临床。以往研究表明,蓝光滤光 IOL 与仅滤过紫外线的 IOL 相比,可以抑制光诱导的血管内皮生长因子(VEGF)的产生、氧化应激反应和血管生成信号。光暴露后, RPE 细胞血管生成分泌减少,该过程可以被蓝光滤光器消除^[18-19]。由于蓝光滤光 IOL 必须要进行晶状体摘除术后方能植入,不适用于晶状体透明的人群,可能适用于老年患者,目前临床报道较少。此外,目前的研究结果并不认为蓝光滤光 IOL 可以有效保护黄斑区^[20]。

2.2 化学和药物防护

2.2.1 抑制 ROS 产生 抗氧化剂和自由基清除剂可以通过减弱氧化应激反应,抑制 ROS 产生。多种抗氧化剂已被证实可有效预防蓝光照射对视网膜的损伤。

α -磷辛酸是一种抗氧化剂和铁螯合剂,对光损伤诱导的视网膜色素变性有保护作用。有研究对进行光照的小鼠全身应用 α -磷辛酸,结果发现与氧化应激、炎症和铁超载相关的基因表达明显下调,认为 α -磷辛酸能抑制铁介导的氧化损伤,抑制过量铁的积累,从而减弱氧化应激造成的视网膜损伤^[21]。

雷公藤红素是一种具有多种生物活性的天然产物,来源于中药雷公藤的根皮,近些年研究发现其有很强的抗氧化作用。强光,尤其是蓝光,可引起 RPE 细胞氧化应激、促炎基因表达增强,小胶质细胞活化,视网膜胶质细胞增生等。雷公藤红素可以通过抑制视网膜氧化应激和炎症,减弱光诱导的视网膜变性。有研究在强光照射小鼠后应用雷公藤红素,观察到其对小鼠视网膜的形态和功能有明显的保护作用,并可以抑制光感受器细胞死亡,减轻视网膜色素上皮和光感受器的氧化应激反应,降低视网膜促炎基因的表达,抑制视网膜小胶质细胞的活化和胶质化。另有体外研究也发现雷公藤红素可以减轻 ARPE-19 细胞的氧化应激反应^[22]。

越橘萃取物(lingonberry extract, L-ext)和覆盆子萃

取物(bilberry extract, B-ext)含有大量的酚类抗氧化剂(反式白藜芦醇、花青素、花青素原等),其对单重态氧具有抗氧化作用,通过调节 NF- κ B、p38 MAPK、自噬和 caspase-3/7信号通路的激活,抑制促凋亡蛋白的产生和激活^[23],起到保护视网膜光感受器的作用。有研究在视网膜感光细胞培养液中分别加入 L-ext 和 B-ext,结果发现其对蓝光诱导的细胞损伤具有保护作用。

岩藻黄蛋白是海洋生物中最丰富的类胡萝卜素,具有良好的吸光性能和抗氧化活性,研究证实其可通过抗氧化预防可见光所致的视网膜损伤^[24]。

Nrf2(NF-E2-related factor 2)是一种反应应激的转录因子,在多种组织中发挥保护细胞免受内源性和外源性应激的作用,是许多细胞抗氧化反应的重要调节因子,也是机体抵御氧化应激的一种保护机制。研究发现 Nrf2 可在一定程度上保护光感受器细胞免受氧化应激的损伤^[25-26]。

2.2.2 抑制视网膜 miR-155 和 SHIP1 表达

Bian 等^[5]研究发现,人参皂甙 Rb1 和 RD(三七总皂苷的皂苷化合物)联合作用可促使视网膜 miR-155 和 SHIP1 的表达发生改变,并维持在正常水平,抑制光诱导的视网膜变性。这也是首次发现 miR-155 和 SHIP1 参与光感受器的退化,为治疗相关视网膜退行性疾病提供了证据。

2.2.3 抑制 NLRP3 炎症小体

小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活可能是慢性蓝光照射后造成视网膜病变的机制之一。研究发现,敲除细胞表面趋化因子受体 2(CCR2)基因可以明显减轻慢性蓝光照射造成的小鼠视网膜光感受器细胞死亡,同时可以抑制光诱导视网膜变性过程中小胶质细胞的活化和增殖^[6]。

2.2.4 酶活性保护剂

研究发现,叶黄素可能通过淬灭氧自由基,抑制脂质过氧化和 c-fos 基因的表达发挥其保护作用^[27]。此外,玉米黄质也被认为具有保护细胞色素氧化酶的功能,可使视网膜免受蓝光损伤。

2.2.5 其它

N-乙酰半胱氨酸是一种抗氧化剂,可以抑制 ROS 的产生和 NF- κ B 的激活,保护感光细胞免受蓝光引起的损伤。N-乙酰半胱氨酸也可提高细胞活力,抑制细胞死亡和促红细胞生成素,抑制蓝光诱导的 caspase-3/7 激活和细胞自噬^[3]。枸杞多糖可能通过影响线粒体膜电位的水平抑制蓝光照射对人 RPE 细胞的损伤^[28-29]。黄连素是一种从黄连中提取出的异喹啉类生物碱,研究认为其可以通过激活 PI3K/AKT/ERK 通路保护视网膜免受光诱导的变性。系统性应用黄连素对光诱导的视网膜变性有保护作用,该过程与减少视网膜氧化应激有关^[30]。(一)表没食子儿茶素-3-没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG]是从绿茶中提取的一种成分,是儿茶素中含量最高的组分,由于其特殊的立体化学结构,EGCG 具有非常强的抗氧化活性,能够保护细胞和脱氧核糖核酸(DNA)。研究发现,通过给强光照射处理的小鼠腹腔注射 EGCG 可以保护其视网膜结构和功能,减轻强光对小鼠视网膜的损伤作用^[31]。白血病抑制因子(LIF)对视网膜光感受器细胞光损伤具有抑制作用,其可能通过激活 JAK3/STAT3 信号通道抑制下游 Bax/Bcl-2 凋亡通道而发挥作用^[32]。上述药物均对光损伤引起的视网膜变性和损

伤具有一定的保护作用,但具体机制仍有待进一步研究证实。

3 小结

随着科技的发展和电子产品的更新换代,关于蓝光损伤及防护的研究越来越多,但蓝光的化学防护研究仍然停留在细胞和动物水平。现在主要应用的蓝光防护措施仍然是物理防护,即通过滤过蓝光减少其对视网膜造成的损伤,如防蓝光眼镜。随着近视人群的增多,人们在验配镜片时会选择带有防蓝光作用的镜片,但目前仍缺乏足够的证据支持使用蓝光滤过镜片可以改善视力,减轻视疲劳,保护黄斑区^[33],尚需要进一步的研究证实蓝光滤过镜片对视网膜的保护作用。蓝光损伤的化学和药物防护措施目前仍停留在细胞或动物研究阶段,缺乏临床试验研究结果,这也是未来需要解决的问题和进一步的研究方向。

参考文献

- 1 Knels L, Valtink M, Roehlecke C, et al. Blue light stress in retinal neuronal (R28) cells is dependent on wavelength range and irradiance. *Eur J Neurosci* 2011; 34(4): 548-558
- 2 邹秀兰, 俞永珍, 徐哲, 等. 蓝光诱导的人视网膜色素上皮细胞的氧化损伤及其线粒体机制. *中华实验眼科杂志* 2015; 33(2): 129-134
- 3 Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, et al. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep* 2015; 4(1): 5223
- 4 Nakanishi T, Shimazawa M, Sugitani S, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in light-induced photoreceptor degeneration in mice. *J Neurochem* 2013; 125(1): 111-124
- 5 Bian M, Du X, Wang P, et al. Combination of ginsenoside Rb1 and Rd protects the retina against bright light-induced degeneration. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6015
- 6 Hu Z, Zhang Y, Wang J, et al. Knockout of Ccr2 alleviates photoreceptor cell death in rodent retina exposed to chronic blue light. *Cell Death Dis* 2016; 7(11): e2468
- 7 Pallitto P, Ablonczy Z, Jones EE, et al. A2E and Lipofuscin Distributions in Macaque Retinal Pigment Epithelium are Similar to Human. *Photochem Photobiol Sci* 2015; 14(10): 1888-1895
- 8 Dontsov A, Koromysova A, Ostrovsky M, et al. Lipofuscins prepared by modification of photoreceptor cells via glycation or lipid peroxidation show the similar phototoxicity. *World J Exp Med* 2016; 6(4): 63-71
- 9 Kang JH, Choung SY. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration *in vitro*. *Arch Pharm Res* 2016; 39(12): 1703-1715
- 10 Cano M, Wang L, Wan J, et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction and a protective unfolded protein response in RPE cells. *Free Radic Biol Med* 2014; 69: 1-14
- 11 Wang Y, Kim HJ, Sparrow JR. Quercetin and cyanidin-3-glucoside protect against photooxidation and photodegradation of A2E in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2017; 160: 45-55
- 12 Rasola A, Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its adaptive responses in tumor cells. *Cell Calcium* 2014; 56(6): 437-445
- 13 朱红娜, 乔瑛, 苏安乐, 等. 蓝光照射人视网膜色素上皮细胞后通过增加细胞内钙离子浓度促进凋亡的机制. *中国医药导报* 2016; 13(17): 4-7
- 14 马修彬, 陈松. 蓝光对人视网膜色素上皮细胞内趋化因子表达影响. *中国实用眼科杂志* 2013; 31(6): 779-783

- 15 李海辉, 蔡善君, 宫鑫, 等. 蓝光对人视网膜色素上皮细胞 $\alpha 1D$ 亚基蛋白表达及分泌 VEGF 和 bFGF 的影响. 中华眼科杂志 2014; 50(11):814-819
- 16 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
- 17 Vicente-Tejedor J, Marchena M, Ramirez L, *et al.* Removal of the blue component of light significantly decreases retinal damage after high intensity exposure. *PLoS One* 2018; 13(3): e194218
- 18 Vila N, Siblino A, Esposito E, *et al.* Blue - light filtering alters angiogenic signaling in human retinal pigmented epithelial cells culture model. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 198
- 19 Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue - light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD011977
- 20 Downie LE, Wormald R, Evans J, *et al.* Analysis of a Systematic Review About Blue Light - Filtering Intraocular Lenses for Retinal Protection; Understanding the Limitations of the Evidence. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(6): 694-697
- 21 Zhao L, Wang C, Song D, *et al.* Systemic administration of the antioxidant/iron chelator α -lipoic acid protects against light - induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2014; 55(9): 5979-5988
- 22 Bian M, Du X, Cui J, *et al.* Celastrol protects mouse retinas from bright light - induced degeneration through inhibition of oxidative stress and inflammation. *J Neuroinflamm* 2016; 13: 50
- 23 Ogawa K, Kuse Y, Tsuruma K, *et al.* Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage *in vitro*. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 120
- 24 Liu Y, Liu M, Zhang X, *et al.* Protective Effect of Fucoxanthin Isolated from *Laminaria japonica* against Visible Light - Induced Retinal Damage Both *in Vitro* and *in Vivo*. *J Agric Food Chem* 2016; 64(2): 416-424
- 25 Chen W, Wu C, Xu Z, *et al.* Nrf2 protects photoreceptor cells from photo-oxidative stress induced by blue light. *Exp Eye Res* 2017; 154: 151-158
- 26 Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, *et al.* Nuclear Factor (Erythroid-Derived)-Related Factor 2-Associated Retinal Pigment Epithelial Cell Protection under Blue Light - Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8694641
- 27 徐贤荣, 林晓明. 叶黄素对大鼠视网膜蓝光损伤防护作用机制研究. 卫生研究 2010; 39(6): 689-692
- 28 杜秀娟, 董卫红, 毕宏生, 等. 枸杞多糖对蓝光诱导损伤人视网膜色素上皮细胞凋亡及线粒体膜电位影响. 中国实用眼科杂志 2013; 31(4): 489-493
- 29 董卫红, 杜秀娟, 郭大东, 等. 枸杞多糖对蓝光损伤的视网膜色素上皮细胞的保护作用. 国际眼科杂志 2013; 13(12): 2381-2384
- 30 Song D, Song J, Wang C, *et al.* Berberine protects against light - induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Exp Eye Res* 2016; 145: 1-9
- 31 Qi S, Wang C, Song D, *et al.* Intraperitoneal injection of (-) - Epigallocatechin-3-gallate protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Mol Vis* 2017; 23: 171-178
- 32 董淑倩, 刘双珍, 李秋明. 白血病抑制因子对视网膜光感受器细胞光损伤的保护作用及其机制. 中华实验眼科杂志 2018; 36(6): 435-440
- 33 Lawrenson JG, Hull CC, Downie LE. The effect of blue - light blocking spectacle lenses on visual performance, macular health and the sleep - wake cycle: a systematic review of the literature. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37(6): 644-654