

# 视网膜光损伤机制的研究进展

杨 硕,王晨光,齐首楠

引用:杨硕,王晨光,齐首楠. 视网膜光损伤机制的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(6):938-942

基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20210101297JC);吉林省教育厅项目(No.JJKH20180222KJ)

作者单位:(130000)中国吉林省长春市,吉林大学第二医院眼科中心

作者简介:杨硕,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:齐首楠,毕业于吉林大学,博士,副主任医师,研究方向:斜视与小儿眼病、眼底病. qisn@jlu.edu.cn

收稿日期:2022-07-12 修回日期:2023-04-28

## 摘要

视网膜是一种高度专业化的组织,具有独特的结构及适应性,在所有不同类型的视网膜细胞中保持动态平衡对于维持视力至关重要。视网膜可能会暴露在各种环境损伤中,如光诱导的损伤,在进化过程中,视网膜细胞对各种损伤产生了适应性反应,这些反应共同恢复了细胞的动态平衡,并增加了组织对进一步损伤的抵抗力。然而过度光照则会导致视网膜组织内光感受器细胞、视网膜神经节细胞(RGC)、视网膜神经胶质细胞及视网膜色素上皮细胞(RPE)发生一系列病理改变,包括线粒体内活性氧(ROS)和Ca<sup>2+</sup>浓度增加、细胞凋亡、内质网应激、细胞自噬和炎症等,从而导致视网膜发生不可逆损伤。本文将对视网膜光损伤的发病机制和相关研究进展进行详细阐述,为未来防治视网膜光损伤提供研究方向。

关键词:视网膜;光损伤;氧化应激;凋亡;炎症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.11

## Research progress on the mechanism of retinal light injury

Shuo Yang, Chen-Guang Wang, Shou-Nan Qi

Foundation items: Foundation of Jilin Provincial Science & Technology Department (No. 20210101297JC); Jilin Provincial Education Department Project (No. JJKH20180222KJ)

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Correspondence to: Shou-Nan Qi. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China. qisn@jlu.edu.cn

Received: 2022-07-12 Accepted: 2023-04-28

## Abstract

• The retina is a highly specialized tissue with unique structure and adaptability. Maintaining dynamic balance in all different types of retinal cells is essential for

maintaining vision. The retina may be exposed to a variety of environmental damage such as light-induced damage, and over the course of evolution, retinal cells have developed adaptive responses to various injuries that together restore dynamic cellular homeostasis and increase the resistance of the tissue to further damage. However, excessive exposure to light can cause a series of pathological changes in photoreceptors, retinal ganglion cells (RGC), retinal glial cells and retinal pigment epithelium (RPE) cells, such as increased expression of reactive oxygen species (ROS) and Ca<sup>2+</sup> in mitochondria, apoptosis, endoplasmic reticulum stress, autophagy and inflammation, etc., leading to irreversible damage to the retina. In the present article, the possible pathogenesis and current related research progress of light-induced injury were reviewed, in order to provide research directions for the prevention and treatment of retinal light injury.

• KEYWORDS: retina; light damage; oxidative stress; apoptosis; inflammation

Citation: Yang S, Wang CG, Qi SN. Research progress on the mechanism of retinal light injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(6):938-942

## 0 引言

视网膜是眼内最容易受到光损伤的部位,短时间强光照射即可引起急性损伤,并且受损程度随着时间的延长而加重<sup>[1]</sup>。研究证实自然可见光是危害视网膜细胞结构及功能的主要危险因素,特别是能量较高的短波长光如蓝光等可破坏细胞中特定大分子的化学键并导致视网膜光化学损伤<sup>[2]</sup>。长期过度暴露在强光环境中将导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生显著增加,光感受器细胞、视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium cells, RPE)等细胞凋亡、内质网应激、炎症及视功能受损,甚至黄斑病变,且视网膜光损伤的发病机制与一些眼科致盲性视网膜疾病如年龄相关性黄斑变性的发生密切相关<sup>[3]</sup>。因此,本文主要针对视网膜光损伤的发病机制及研究进展进行阐述,以寻求并采取有效和及时的措施防治视网膜光损伤。

## 1 线粒体与视网膜光损伤

视觉形成所需的大量能量主要由线粒体提供,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)轴突内、光感受器细胞的内节、视网膜神经胶质细胞及RPE中的线粒体含量均较高<sup>[4]</sup>。过度光照则会导致视网膜细胞发生不可逆损伤,光感受器细胞线粒体胀裂、细胞核消失是视网膜急性光损伤早期的主要表现<sup>[5]</sup>。而长期暴露于蓝光下则会导致视网膜广泛损伤,由于RGC的无髓鞘轴突内富含线粒体,因此易受到光照损伤。研究发现,小鼠RGC经光刺

激 48h 后其线粒体形态发生改变,由黑暗中的长条状变为点状,并且线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放将细胞色素 C (cytochrome C, Cyt<sub>c</sub>) 转移至细胞浆中从而导致 RGC 凋亡,因此 RGC 死亡可能继发于光感受器细胞损伤<sup>[6]</sup>。过度光照还会破坏 RPE 膜的完整性,并损伤线粒体和细胞核,导致 RPE 功能障碍或死亡<sup>[7]</sup>。线粒体不仅调节能量的生成,还承担着其他生理功能,如 Ca<sup>2+</sup> 水平的调节、氧化还原状态的调节及通过激活 MPTP 引发细胞凋亡<sup>[8]</sup>。

**1.1 氧化应激** ROS 主要来源于线粒体,其含量若超过自身的抗氧化能力则会发生氧化应激 (oxidative stress, OS),从而介导核酸、脂质和蛋白质的分子损伤并降低细胞代谢与活力,甚至诱导坏死或凋亡,还可导致 Ca<sup>2+</sup> 稳态失调、线粒体呼吸链失调、膜通透性改变、mtDNA 突变及防御系统受损<sup>[9]</sup>。大量 ROS 及单线态氧形成的脂质自由基可攻击光感受器细胞并导致其损伤<sup>[10]</sup>。研究者通过荧光探针标记法进行小鼠活体检测,发现光感受器细胞中的 ROS 遭受光照后大量增加<sup>[11]</sup>。光感受器细胞内富含的二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 易被 ROS 氧化形成其他复合产物从而损伤视网膜,若将 DHA 的氧化产物注射至小鼠视网膜下,能促进视网膜变性;相反若敲除 DHA 则可抑制光诱导的视网膜损伤<sup>[12]</sup>。研究人员通过流式细胞术检测发现,小鼠 RGC 在暴露于蓝光 3h 后,细胞内 ROS 和线粒体内超氧化物水平显著增加且随光照时间累积<sup>[13]</sup>。研究证实视网膜神经胶质细胞在强光刺激下亦能被活化,光照可使视网膜星形胶质细胞的线粒体内 ROS 和 Ca<sup>2+</sup> 水平增加从而导致其受损<sup>[14]</sup>。在视网膜光损伤小鼠模型中可见大量的小胶质细胞形态由静态中的分枝样活化为阿米巴样并迁移至病变部位,且活化数量与光感受器细胞凋亡程度一致,同时线粒体内 ROS、NO 等毒性物质均增加,加速了视网膜的变性过程<sup>[15]</sup>。Müller 细胞内含有丰富的线粒体并为神经元提供营养支持作用,而在视网膜光损伤中,被刺激的 Müller 细胞会释放 ATP 至细胞外,从而激活小胶质细胞释放炎症因子并发生氧化应激<sup>[16]</sup>。RPE 代谢旺盛且处于富氧环境中,若长期遭受光照极易受到 ROS 的攻击并发生氧化损伤,从而引起 RPE 线粒体变形、膜电位下降和 DNA 损伤,最终导致 RPE 死亡<sup>[17]</sup>。RPE 受光照后细胞数量明显减少、细胞质内可见大量游离核糖体、细胞活力明显下降,同时 ROS 的表达、DNA 的损伤及细胞凋亡均增加<sup>[18]</sup>。视黄醛在 RPE 代谢会产生并积累具有光毒性的脂褐素,光照下脂褐素通过激活 Cyt<sub>c</sub> 的光还原作用导致自身或线粒体产生 ROS 损害 RPE,此外还能诱导脂质过氧化使丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等细胞毒性产物增加<sup>[19]</sup>。

此外,一些抑制光损伤的动物研究也证明 ROS 在视网膜光损伤中具有关键作用。使用合成的抗氧化剂二甲基硫脲 (N, N'-Dimethylthiourea, DMTU) 可以预防并减少实验大鼠的视网膜光损伤<sup>[20]</sup>。在急性光损伤的小鼠模型中使用抗氧化剂硫辛酸可显著减少光诱导的光感受器细胞凋亡数量及对视网膜功能的损害<sup>[21]</sup>。在经蓝光照的 RPE 中使用天然抗氧化剂维生素 E 可通过清除 ROS 以减少蓝光诱导的细胞凋亡和损伤<sup>[22]</sup>。综上,过度光照 (尤其是蓝光等高能量的短波长光) 主要会导致 ROS 积累和氧化应激损伤,进而影响视网膜线粒体的结构和功能,最终

引发线粒体相关的细胞死亡,在未来的研究中,针对抑制氧化应激的药物及机制研究如抗氧化剂对视网膜光损伤的保护作用将使其作为新的治疗方法应用于临床成为可能。

**1.2 Ca<sup>2+</sup> 稳态失衡** 线粒体内的 Ca<sup>2+</sup> 浓度改变会影响 ATP 合成、MPTP 的开放和细胞浆 Ca<sup>2+</sup> 稳态。正常光照下,视杆细胞中的视紫红质大量分解并激活 G 蛋白,从而导致 cGMP 及 Ca<sup>2+</sup> 内流减少,但过量的光照则会引起 Ca<sup>2+</sup> 内流增加<sup>[23]</sup>。Chen 等<sup>[24]</sup> 发现光感受器细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的数量在蓝光刺激下显著增加,并认为其可能由 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP3) 促使 Ca<sup>2+</sup> 向细胞质中释放所致。光照诱发光感受器细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高可激活 Ca<sup>2+</sup> 蛋白酶 (calpains) 家族成员并最终激活 caspase12 介导细胞凋亡;促凋亡相关蛋白 Bid 被 calpains 剪切为 tBid, tBid 可促使 Bax 形成同源寡聚体并使线粒体膜通透化,进而诱导 Cyt<sub>c</sub> 和凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 自线粒体膜间隙中排出,从而导致光感受器细胞凋亡<sup>[25]</sup>。Sekaran 等<sup>[26]</sup> 在光照后的 RGC 内也发现 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,且升高幅度与光照时间和强度一致。同样,研究人员在经蓝光照射后的人 RGC 中发现线粒体内 Ca<sup>2+</sup> 水平增加,线粒体内 Ca<sup>2+</sup> 浓度过高既能直接引起 MPTP 不可逆开放,还能通过调节 ADP/ATP 平衡、线粒体膜电位与 ROS 的水平间接导致 MPTP 开放;当 MPTP 处于开放状态时可引发细胞内 Cyt<sub>c</sub>、AIF 通过肿胀、破裂的线粒体转移至细胞中,进而启动细胞凋亡信号通路导致 RPE 死亡<sup>[23]</sup>。因此,线粒体 Ca<sup>2+</sup> 稳态的破坏在视网膜光损伤中发挥着重要作用,且维持 Ca<sup>2+</sup> 平衡将会是治疗视网膜光损伤的有效途径之一。

**1.3 细胞凋亡** 视网膜光损伤的重要病理改变之一为光感受器细胞的线粒体凋亡,此途径主要由细胞应激反应或凋亡信号导致线粒体内 AIF 的释放所触发<sup>[1]</sup>。线粒体内的 Bcl-2 家族是细胞内凋亡途径中较为重要的基因,此家族的一些蛋白亚群如 Bcl-2、Bcl-xL、Bag-1 等可阻止细胞凋亡,而另一些蛋白亚群如 Bax、Bak、Bid 等则会诱发细胞凋亡<sup>[27]</sup>。当 Bax 高表达时通过调节 MPTP 和 caspase 酶活性诱导细胞内源性凋亡,当 Bcl-2 高表达时则阻止细胞凋亡<sup>[28]</sup>。研究发现,暴露于强光下的大鼠光感受器细胞及 RPE 内抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 Bcl-xL 下调,而促凋亡蛋白如 Bax 和 Bak 及 caspase3 和 caspase9 的表达随光照时间延长而增加,同时观察到细胞核收缩、坏死等凋亡迹象,表明蓝光可通过调控 Bcl-2 和 Bax 的表达诱发内源性凋亡途径导致视网膜光损伤<sup>[29-30]</sup>。此外,研究人员在经 48h 持续光照后的 RGC 内发现 Bax 和 caspase3 的蛋白表达水平显著增加,位于细胞质中的 Bax 表达升高可使线粒体通透性发生改变,进而将大量 Cyt<sub>c</sub> 转移至细胞浆中并活化 caspase 家族导致细胞凋亡<sup>[31-32]</sup>。另有研究在 SD 大鼠视网膜光损伤模型中应用蛋白印迹检测发现光照可增加视网膜中 Bax 和 caspase3 的表达水平,并在光照后第 3d 达到峰值<sup>[33]</sup>。上述研究证实, caspase 依赖的凋亡途径特别是线粒体途径在介导光诱导的视网膜损伤模型中扮演着重要角色。

## 2 内质网应激与视网膜光损伤

内质网 (endoplasmic reticulum, 内质网) 是一种参与蛋白质的折叠和加工的细胞器,还是 Ca<sup>2+</sup> 的贮存场所。内质网应激是细胞的一种适应性应答,表现为错误折叠和未折

叠的蛋白质在内质网管腔中积累,过度的内质网应激则会引起细胞凋亡<sup>[34]</sup>。研究表明,内质网应激参与光诱导的视网膜损伤,且与光感受器细胞变性和 RPE 损伤有关<sup>[35]</sup>。经光照后,视网膜外核层和内核层中的内质网应激蛋白 Bip 和内质网应激诱导细胞凋亡的介质 caspase12 的表达均增加,因此研究者认为内质网应激可能在视网膜内部被激活<sup>[36]</sup>。但这是光感受器细胞变性的继发性结果还是对 RGC 的直接作用需进一步研究。此前研究表明,小鼠视网膜细胞内  $Ca^{2+}$  水平在光照期间和之后均升高,而内质网中钙稳态的破坏可导致内质网应激<sup>[37]</sup>。细胞中过量的 ROS 同样会扰乱内质网中蛋白质的折叠过程,导致未折叠或错误折叠的蛋白质积累,进而触发内质网应激<sup>[38]</sup>。当光感受器细胞和 RPE 暴露在光照下 3d 后,内质网应激的标记蛋白如 ATF6 和 CHOP 的表达显著上调,而使用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸治疗后,上述蛋白表达明显降低,表明光诱导氧化应激可能是死亡级联反应中内质网应激的上游步骤<sup>[39]</sup>。另有研究发现,蓝光可增加光感受器细胞内 ROS 的产生并诱发短波长视蛋白(S-opsin)聚集,从而诱导内质网应激导致细胞死亡<sup>[40]</sup>。以上研究表明,内质网应激可能参与多条通路的信号转导,但其在视网膜光损伤中的具体作用以及调控机制等问题尚不明确,有待进一步研究。

### 3 细胞自噬与视网膜光损伤

自噬是指真核生物细胞质内受损细胞器在溶酶体中的降解过程<sup>[41]</sup>。自噬不仅参与光诱导光感受器的内段退化过程,亦能启动细胞凋亡途径诱导光感受器细胞死亡。此外,光感受器细胞中的视紫红质也能通过自噬完成毒性转换进而避免细胞死亡<sup>[42]</sup>。敲除小鼠的自噬基因 Agt5 中断自噬后光感受器细胞的抗强光能力下降,提示自噬在视网膜光损伤中具有保护作用<sup>[43]</sup>。将蓝光照射人 RPE 1d 后发现,细胞内线粒体受损且光感受器外节段结构紊乱,并检测到自噬相关蛋白 PERK、LC3 和 Beclin-1 高表达,提示光照诱导自噬发生;而在损伤后第 5d 前述蛋白的表达呈下调趋势,与此同时 caspase3 与 p38 MAPK 的表达也恢复正常水平,且视网膜电图和光感受器细胞外节结构基本恢复正常,因此推测自噬参与视网膜光损伤的早期修复<sup>[44]</sup>。同样,研究人员通过免疫组织化学实验发现小鼠在光照 7d 后视网膜外核层中的细胞核数量显著减少,且 RPE 中的 LC3 表达也显著降低,提示自噬减少与视网膜损伤相关<sup>[45]</sup>。

然而,一定条件下,自噬及其相关蛋白的过度激活反而能促进细胞凋亡或坏死,研究表明小鼠的光感受器细胞经光照后可激活 MAPK 通路进而引发细胞自噬并发生广泛死亡;而使用 ERK 抑制剂 PD98059 则能明显抑制细胞自噬从而保护视网膜细胞<sup>[46]</sup>。另有研究表明,光感受器细胞和 RPE 经光照后发生凋亡,视网膜外核层结构明显紊乱且厚度下降,细胞内自噬标志物如 Beclin-1 和 LC3B II 水平显著升高,然而抑制细胞自噬后,外核层损伤程度明显减轻,提示抑制自噬过程对视网膜光损伤具有保护作用<sup>[39]</sup>。以上研究表明,自噬与光诱导的视网膜病变的发病机制密切相关,且自噬可能独立地或通过与细胞凋亡的交叉调节在维持视网膜稳态方面发挥重要作用。根据目前的研究,视网膜轻度损伤可激活自噬途径,但这些途径是参与细胞保护还是诱导细胞死亡仍不清楚,因此明

确如何适度地调控自噬对视网膜细胞的保护作用可能成为挽救视网膜光损伤的新策略。

### 4 炎症与视网膜光损伤

炎症是天然免疫中的宿主防御反应之一,在急、慢性视网膜光损伤过程中均有炎症参与。使用强光短期照射兔视网膜后发现促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达水平明显上调。而在眼部注射非甾体抗炎药物后能有效抑制炎症并显著改善视网膜的结构与功能,表明炎症参与视网膜的急性光损伤。由于视网膜具有免疫活性,因此在长时间光照下形成慢性炎症也会诱导光感受器细胞死亡<sup>[47]</sup>。在经光照 24h 后的小鼠视网膜内发现表达小胶质细胞/巨噬细胞的 HCAR2 受体表达显著增加,且促炎标志物 CD14 亦显著上调,表明光照激活了小胶质细胞并诱导炎症的发生<sup>[48]</sup>。在强光照下的视网膜小胶质细胞显著活化并呈现为 M1 促炎表型,而在昏暗条件下恢复数天后可转换为 M2 抗炎表型,且使用小胶质细胞活化抑制剂米诺环素后,可保护小鼠免受光诱导的视网膜损伤<sup>[49-50]</sup>。此外,将 RPE 长期暴露于光照时,过度产生的 ROS 可通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)启动炎症,并分泌大量炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等堆积于光感受器细胞中,通过 caspase 依赖性凋亡途径调控光感受器细胞凋亡<sup>[51]</sup>。

炎症小体是一种细胞浆多蛋白复合物,主要由细胞内感受器、衔接蛋白和 caspase 酶构成,被激活的炎症小体通过分泌 IL-1 $\beta$  和 IL-18 激活下游的 caspase1 从而引起细胞焦亡。经白光照射后的小鼠视网膜细胞内 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、caspase1 和 IL-1 $\beta$  的 mRNA 水平及焦亡关键分子 Gasdermin-D 的蛋白表达均显著增加,这些蛋白释放到细胞外引起炎症并最终导致细胞焦亡<sup>[52]</sup>。光感受器细胞在光诱导视网膜损伤小鼠模型中亦表现出细胞焦亡的特征,光照 2h 后细胞焦亡相关蛋白 NF- $\kappa$ B、NLRP3 及 IL-1 $\beta$  显著增加并随光照时间的延长而上调<sup>[53]</sup>。此外,研究发现在经蓝光照射的 RPE 中不仅发生细胞凋亡,同时还激活了 NLRP3 炎症小体并分泌 IL-1 $\beta$  导致细胞焦亡,进而加重 RPE 损伤<sup>[54]</sup>。目前研究认为多种炎症因子和细胞通路参与急、慢性炎症反应,并通过诱导细胞凋亡或焦亡等途径导致视网膜光损伤,故而对于炎症因子的释放及其介导的通路的调控将有助于改善视网膜炎症微环境,进而减少视网膜细胞的光损伤。

### 5 小结

视网膜光损伤是众多眼底疾病发病机制中的关键因素之一,只有充分了解其机制才能进行针对性预防和治疗。本文阐述了视网膜细胞在光损伤中的病理改变及线粒体损伤、氧化应激、 $Ca^{2+}$  失衡、细胞凋亡、内质网应激、细胞自噬与炎症等因素在视网膜光损伤中的作用机制及研究进展,它们既能单独发挥作用又相互影响。与此同时,我们注意到在未来的研究中仍有一些需要改进的地方:(1)既往研究中使用的动物均是啮齿类动物,并不能完全再现人类疾病;(2)一些蛋白质的变化是极其短暂的,只能在短时间内观察到,因此很难在疾病进展期间了解其真正功能;(3)多数研究采用的模型是急性轻度损伤模型,且未采取特别措施确保动物模型在整个暴露期间眼睛大小无改变。随着研究的不断深入,进一步明确视网膜光损

伤机制中各种因素的相互作用、关键靶点及上、下游信号分子,以及对不同动物模型组织的基因组和蛋白质组学分析并明确关键性基因及蛋白质在疾病进展过程中的真正作用等将对视网膜光损伤及相关难治性眼病的防治具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Szczesny PJ, Walther P, Müller M. Light damage in rod outer segments; the effects of fixation on ultrastructural alterations. *Curr Eye Res* 1996;15(8):807-814
- 2 刘臻臻, 陈少藩, 余彤泳, 等. 自然光照对眼部的影响. *国际眼科杂志* 2020;20(2):191-196
- 3 Fan B, Zhang CX, Chi J, et al. The molecular mechanism of retina light injury focusing on damage from short wavelength light. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:8482149
- 4 Meschede IP, Ovenden NC, Seabra MC, et al. Symmetric arrangement of mitochondria: plasma membrane contacts between adjacent photoreceptor cells regulated by Opa1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(27):15684-15693
- 5 Shang YM, Wang GS, Sliney DH, et al. Light-emitting-diode induced retinal damage and its wavelength dependency *in vivo*. *Int J Ophthalmol* 2017;10(2):191-202
- 6 Guo KX, Huang C, Wang W, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction of retinal ganglion cells injury exposures in long-term blue light. *Int J Ophthalmol* 2020;13(12):1854-1863
- 7 Liu YX, Liu M, Chen QC, et al. Blueberry polyphenols ameliorate visible light and lipid-induced injury of retinal pigment epithelial cells. *J Agric Food Chem* 2018;66(48):12730-12740
- 8 Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell* 2012;148(6):1145-1159
- 9 Forman HJ, Zhang HQ. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(9):689-709
- 10 Scialò F, Fernández-Ayala DJ, Sanz A. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: potential roles in health and disease. *Front Physiol* 2017;8:428
- 11 Ratnayake K, Payton JL, Meger ME, et al. Blue light-triggered photochemistry and cytotoxicity of retinal. *Cell Signal* 2020;69:109547
- 12 Shindou H, Koso H, Sasaki J, et al. Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells. *J Biol Chem* 2017;292(29):12054-12064
- 13 Theruveethi N, Bui BV, Joshi MB, et al. Blue light-induced retinal neuronal injury and amelioration by commercially available blue light-blocking lenses. *Life* 2022;12(2):243
- 14 Yoo HS, Shanmugalingam U, Smith PD. Harnessing astrocytes and Müller glial cells in the retina for survival and regeneration of retinal ganglion cells. *Cells* 2021;10(6):1339
- 15 Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EG, et al. Retinal microglia - A key player in healthy and diseased retina. *Prog Neurobiol* 2019;173:18-40
- 16 Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia* 2020;68(4):768-796
- 17 Brown EE, DeWeerd AJ, Ildefonso CJ, et al. Mitochondrial oxidative stress in the retinal pigment epithelium (RPE) led to metabolic dysfunction in both the RPE and retinal photoreceptors. *Redox Biol* 2019;24:101201
- 18 Moon J, Yun J, Yoon YD, et al. Blue light effect on retinal pigment epithelial cells by display devices. *Integr Biol* 2017;9(5):436-443
- 19 Różanowska MB, Różanowski B. Photodegradation of lipofuscin in suspension and in ARPE-19 cells and the similarity of fluorescence of the photodegradation product with oxidized docosahexaenoate. *Int J Mol Sci* 2022;23(2):922

- 20 Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, et al. Susceptibility to retinal light damage in transgenic rats with rhodopsin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):486-492
- 21 Zhao LL, Wang CG, Song DL, et al. Systemic administration of the antioxidant/iron chelator  $\alpha$ -lipoic acid protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5979-5988
- 22 王珊珊, 李泳宁, 张月芬, 等. 维生素 E 对大剂量蓝光诱导损伤视网膜色素上皮细胞的影响. *国际眼科杂志* 2022;22(2):189-193
- 23 Luo MM, Chen L, Wang S, et al. The effect of A2E on the uptake and release of calcium in the lysosomes and mitochondria of human RPE cells exposed to blue light. *J Ophthalmol* 2021;2021:5586659
- 24 Chen E, Pallon J, Forslind B. Distribution of calcium and sulphur in the blue-light-exposed rat retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;33(3):163-167
- 25 Das S, Chen YY, Yan J, et al. The role of cGMP-signalling and calcium-signalling in photoreceptor cell death: perspectives for therapy development. *Pflugers Arch* 2021;473(9):1411-1421
- 26 Sekaran S, Foster RG, Lucas RJ, et al. Calcium imaging reveals a network of intrinsically light-sensitive inner-retinal neurons. *Curr Biol* 2003;13(15):1290-1298
- 27 Zacks DN, Kocob AJ, Choi JJ, et al. Cell death in AMD: the rationale for targeting fas. *J Clin Med* 2022;11(3):592
- 28 Guillonnet X, Eandi CM, Paques M, et al. On phagocytes and macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2017;61:98-128
- 29 Lin CH, Wu MR, Li CH, et al. Editor's highlight: periodic exposure to smartphone-mimic low-luminance blue light induces retina damage through bcl-2/BAX-dependent apoptosis. *Toxicol Sci* 2017;157(1):196-210
- 30 Sanchez-Ramos C, Bonnin-Arias C, Blázquez-Sánchez V, et al. Retinal protection from LED-backlit screen lights by short wavelength absorption filters. *Cells* 2021;10(11):3248
- 31 Birkinshaw RW, Czabotar PE. The BCL-2 family of proteins and mitochondrial outer membrane permeabilisation. *Semin Cell Dev Biol* 2017;72:152-162
- 32 Wood JPM, Lascaratos G, Bron AJ, et al. The influence of visible light exposure on cultured RGC-5 cells. *Mol Vis* 2007;14:334-344
- 33 Zhuang XN, Ma J, Xu SS, et al. All-trans retinoic acid attenuates blue light-induced apoptosis of retinal photoreceptors by upregulating MKP-1 expression. *Mol Neurobiol* 2021;58(8):4157-4168
- 34 Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(2):115-140
- 35 Feng JY, Chen YH, Lu B, et al. Autophagy activated via GRP78 to alleviate endoplasmic reticulum stress for cell survival in blue light-mediated damage of A2E-laden RPEs. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):249
- 36 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
- 37 Concannon CG, Ward MW, Bonner HP, et al. NMDA receptor-mediated excitotoxic neuronal apoptosis *in vitro* and *in vivo* occurs in an ER stress and PUMA independent manner. *J Neurochem* 2008;105(3):891-903
- 38 Zeeshan HM, Lee GH, Kim HR, et al. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):327
- 39 Song JY, Fan B, Che L, et al. Suppressing endoplasmic reticulum stress-related autophagy attenuates retinal light injury. *Aging* 2020;12(16):16579-16596
- 40 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* 2014;4:5223

41 Naso F, Intartaglia D, Falanga D, et al. Light-responsive microRNA miR-211 targets Ezrin to modulate lysosomal biogenesis and retinal cell clearance. *EMBO J* 2020;39(8):e102468

42 Villarejo-Zori B, Jiménez-Loygorri JI, Zapata-Muñoz J, et al. New insights into the role of autophagy in retinal and eye diseases. *Mol Aspects Med* 2021;82:101038

43 Zhou ZQ, Vinberg F, Schottler F, et al. Autophagy supports color vision. *Autophagy* 2015;11(10):1821-1832

44 Xia HK, Hu QR, Li LJ, et al. Protective effects of autophagy against blue light-induced retinal degeneration in aged mice. *Sci China Life Sci* 2019;62(2):244-256

45 Xie C, Zhu H, Chen SY, et al. Chronic retinal injury induced by white LED light with different correlated color temperatures as determined by microarray analyses of genome-wide expression patterns in mice. *J Photochem Photobiol B* 2020;210:111977

46 Zhang TZ, Fan B, Chen X, et al. Suppressing autophagy protects photoreceptor cells from light-induced injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450(2):966-972

47 Chistyakov DV, Baksheeva VE, Tiulina VV, et al. Mechanisms and treatment of light-induced retinal degeneration-associated inflammation; insights from biochemical profiling of the aqueous humor. *Int J Mol Sci*

2020;21(3):704

48 Jiang D, Ryals RC, Huang SJ, et al. Monomethyl fumarate protects the retina from light-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(4):1275-1285

49 Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* 2015;45:30-57

50 Rutar M, Natoli R, Chia RX, et al. Chemokine-mediated inflammation in the degenerating retina is coordinated by Müller cells, activated microglia, and retinal pigment epithelium. *J Neuroinflammation* 2015;12:8

51 Sene A, Apte RS. Inflammation-induced photoreceptor cell death. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:203-208

52 Rong R, Yang RL, Li HB, et al. The roles of mitochondrial dynamics and NLRP3 inflammasomes in the pathogenesis of retinal light damage. *Ann N Y Acad Sci* 2022;1508(1):78-91

53 Zhang YM, Zhao ZZ, Zhao XH, et al. HMGB2 causes photoreceptor death via down-regulating Nrf2/HO-1 and up-regulating NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathways in light-induced retinal degeneration model. *Free Radic Biol Med* 2022;181:14-28

54 Brandstetter C, Patt J, Holz FG, et al. Inflammasome priming increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis. *J Photochem Photobiol B* 2016;161:177-183