

年龄相关性黄斑变性中的昼夜节律与其他影响因素的交互作用分析

吴紫阳^{1,2}, 邹文军^{1,2}

引用: 吴紫阳, 邹文军. 年龄相关性黄斑变性中的昼夜节律与其他影响因素的交互作用分析. 国际眼科杂志, 2026, 26(1): 50-55.

基金项目: 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目 (No. BJ2023036)

作者单位: ¹(214000) 中国江苏省无锡市, 江南大学附属中心医院 无锡市第二人民医院; ²(214122) 中国江苏省无锡市, 江南大学无锡医学院

作者简介: 吴紫阳, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 邹文军, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、神经眼科. wenjunzou2022@163.com

收稿日期: 2025-07-14 修回日期: 2025-11-24

摘要

昼夜节律 (CR) 是生物体内的一种内在生物钟机制, 通过调节生理和生化过程, 使生物体能够与外部环境的周期性波动保持同步。这种节律性不仅影响睡眠-觉醒周期, 还涉及代谢、激素分泌、细胞增殖和免疫反应等多种生理功能。年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 作为一种常见的视网膜膜疾病, 已被发现与 CR 的失调存在显著关联。ARMD 是导致老年人视力丧失的主要原因之一, 其发病机制复杂, 涉及遗传、环境和生活方式等多种因素。文章重点探讨 CR 与 ARMD 之间的分子机制, 分析 CR 紊乱如何通过影响视网膜细胞的生理状态和代谢过程, 进而导致 ARMD 的发生和发展。同时, 文章阐述 CR 与氧化应激、调控 A β 、炎症通路及线粒体稳态之间对 ARMD 的交互作用, 通过深入探讨 CR 与 ARMD 之间的关系, 希望为未来的临床干预和治疗提供新的思路 and 方向。

关键词: 昼夜节律; 年龄相关性黄斑变性; 感光细胞; 视网膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.09

Analysis of the interaction between circadian rhythm and other influencing factors in age - related macular degeneration

Wu Ziyang^{1,2}, Zou Wenjun^{1,2}

Foundation item: Wuxi “Double Hundred” Program for Top Young and Middle-aged Medical and Health Talents (No. BJ2023036)

¹Jiangnan University Medical Center; Wuxi No.2 People’s Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China; ²Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zou Wenjun. Jiangnan University Medical Center; Wuxi No. 2 People’s Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China; Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu Province, China. wenjunzou2022@163.com
Received: 2025-07-14 Accepted: 2025-11-24

Abstract

• Circadian rhythm (CR) is an intrinsic biological clock mechanism within organisms that regulates physiological and biochemical processes, enabling synchronization with periodic fluctuations in the external environment. This rhythmicity not only influences the sleep-wake cycle but also encompasses various physiological functions, including metabolism, hormone secretion, cell proliferation, and immune responses. Age - related macular degeneration (ARMD), a prevalent retinal disease, has been significantly associated with disruptions in CR. ARMD is among the leading causes of vision loss in the elderly, with a complex pathogenesis involving multiple factors such as genetics, environmental influences, and lifestyle choices. This article will focus on the molecular mechanisms linking CR and ARMD, analyzing how disruptions in CR affect the physiological state and metabolic processes of retinal cells, ultimately contributing to the onset and progression of ARMD. Additionally, this article will elucidate the interactions effects of CR on ARMD in relation to oxidative stress, regulation of A β , inflammatory pathways, and mitochondrial homeostasis. By deepening our understanding of the relationship between CR and ARMD, we aim to provide new insights and directions for future clinical interventions and treatments.

• **KEYWORDS:** circadian rhythms; age - related macular degeneration; photoreceptor cells; retina

Citation: Wu ZY, Zou WJ. Analysis of the interaction between circadian rhythm and other influencing factors in age - related macular degeneration. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(1): 50-55.

0 引言

为了适应长时间暴露在自然环境中的情况, 生物体会根据环境变量 (如光照和黑暗) 的变化来调整其行为和生理活动, 这一过程被称为昼夜节律 (circadian rhythm, CR)^[1]。日常生活的节律受环境、行为和内源性因素的影响, 并以 24 h 为周期运作^[2]。哺乳动物的生物钟系统包括位于下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN)

的中枢时钟,以及与几乎所有细胞、组织和器官相关的外周时钟,后者还受到活动和食物摄入等其他因素的调控^[3]。

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)已成为发达国家失明的主要原因之一,全球约有8.7%人口受其影响^[4]。根据眼底特征的变化,ARMD在临床上可进一步分为两种类型:萎缩型(干性)ARMD和渗出型(湿性)ARMD。萎缩型ARMD的典型表现包括玻璃膜疣(drusen)和地图样萎缩,而渗出型ARMD则以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)为主要特征^[5]。患者视力丧失的主要原因是CNV的形成以及黄斑部视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞和感光细胞的进行性萎缩。此外,氧化应激、炎症和遗传易感性等因素也在其发病机制中发挥重要作用。

研究表明,CR紊乱可能加剧细胞调节通路的异常激活,从而导致包括ARMD在内的神经退行性疾病的发生^[6-7]。相应地,ARMD患者中内源性光敏性视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)的损伤可能会破坏正常的CR^[8-9]。这种双向关系为ARMD与CR紊乱之间的联系提供了强有力的生物学基础。同时,较长的睡眠时间对ARMD具有微弱的保护作用,而较短的睡眠时间则会增加早期ARMD的风险^[8]。随着年龄的增長,SCN功能可能恶化,且褪黑激素的晚间分泌逐渐减少^[10]。运动可能有助于弥补SCN功能的丧失,是抵消与年龄相关的昼夜节律紊乱的有效方法,并已被证明可以降低早期和晚期ARMD的发生几率^[11]。

1 视网膜的昼夜节律

视网膜作为中枢神经系统的一部分,具备独立于SCN的内源性CR调节系统^[12]。这一节律由核心时钟基因(如*CLOCK*、*BMAL1*、*PER*和*CRY*)通过转录-翻译反馈环路驱动,进而调控视网膜内多种生理过程的周期性活动。具体而言,*BMAL1*和*CLOCK*形成异源二聚体,激活*PER*和*CRY*基因的转录,导致这些蛋白的积累,最终抑制自身转录,从而形成一个约24 h的调控周期^[13]。这一过程通过调控下游靶基因(如*NR1D1*和*DBP*)影响视网膜的代谢、氧化还原平衡及细胞修复。视网膜中的光信号通过ipRGC直接输入至外周时钟,形成与外界光环境同步的节律模式^[14]。视网膜神经元(如光感受器)和胶质细胞(如Müller细胞)均表达时钟基因,并在光信号转换、代谢调节及抗氧化中发挥调控作用^[15]。长期的光照异常(如夜班工作或长期蓝光暴露)可破坏视网膜的生物钟,导致光感受器凋亡和RPE功能障碍^[16]。此外,视网膜血管内皮细胞的节律性收缩与血流调节也与CR密切相关,从而影响视网膜的代谢稳态。这些发现表明,视网膜的CR不仅是光信号处理的基础,也是维持视网膜健康的关键因素^[17]。

1.1 RPE细胞 RPE细胞的生理功能受到CR调控,其吞噬活性、代谢和基因表达均呈现显著的昼夜变化。研究表明,RPE每日对光感受器外节(photoreceptor outer segment, POS)的吞噬峰值出现在光照开始后的1-2 h内,这一过程独立于视网膜其他区域,由其内源性时钟直接调控^[18]。此外,长期的蓝光暴露不仅直接诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,还会抑制时钟基因

*PER2*的节律性表达,进而削弱RPE细胞的吞噬功能,最终导致脂褐素和A β 的异常沉积^[19-20]。这种节律性在持续的黑暗或光照条件下、视神经被切断以及大脑中的主生物钟被清除后仍然存在^[21-22]。敲除RPE核心时钟基因*BMAL1*会消除吞噬活动的每日节律峰值,但并不影响RPE和光感受器的长期存活,表明CR对RPE功能可能具有精细的时间特异性调节^[23]。转录组学分析显示,RPE中约20%的转录本受到CR的调控,包括整合素信号通路、氧化磷酸化及细胞骨架重塑相关基因,这些通路共同调控细胞的吞噬活性和能量代谢^[24]。此外,RPE转录组的CR还调控三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产生、脂肪代谢和其他代谢途径^[25]。研究表明,RPE的CR与多巴胺和褪黑素信号密切相关:多巴胺通过D1受体抑制RPE与水平细胞之间的间隙连接,而褪黑素则通过MT1受体调节吞噬活性,两者共同维持昼夜平衡。此外,RPE的节律性功能还涉及离子通道和PH值的动态变化,这些变化通过调控溶酶体活性影响A β 等病理蛋白的清除^[26-27]。在ARPE-19细胞中,许多参与昼夜周期调节的基因与参与POS吞噬的基因具有相似的表达模式^[28]。Mustafi等^[29]发现,在光照开始1 h后,与吞噬作用相关通路的表达均在RPE细胞中上调。尽管RPE细胞CR紊乱不会直接导致退行性病变,但可能通过影响代谢和炎症应答加速ARMD的进展^[30]。Yoshikawa等^[31]研究人员展示了RPE细胞中*BMAL1*-荧光素酶的生物发光活动,并持续观察了长达7 d的CR。此外,研究人员在视网膜、光感受器、角膜、虹膜、睫状体以及*PERIOD2*荧光素酶(*PER2::LUC*)小鼠的眼睛中收集的RPE外植体中观察到了明显的CR^[32-33]。

1.2 感光细胞 ARMD患者的光感受器外节因RPE细胞吞噬功能的下降而无法进行正常代谢,导致脂褐素堆积和光毒性物质(如A2E)的形成,从而诱发氧化应激和细胞凋亡^[34]。在CR的影响下,光感受器外节暴露出光感受器尖端的磷脂酰丝氨酸,这一过程促进了与RPE细胞顶端表面的 α V β 5和CD36受体的结合^[35]。此外,甘油磷脂在夜间代谢上调,一旦暴露的外节脱落,甘油磷脂就可以被转运到光感受器中并形成新的外节^[36]。磷酸肌醇脂质信号传导中涉及的关键元件的CR循环亦是RPE介导的光感受器吞噬作用的核心参与者^[37-38]。

动物模型研究显示,*BMAL1*的缺失会导致小鼠感光细胞在衰老过程中显著减少,这表明生物钟对其存活具有保护作用^[39]。多巴胺在白天通过D4受体增强视锥细胞的活动,而褪黑素在夜间通过MT1受体抑制视杆细胞的作用,从而调节不同光照条件下的视觉灵敏度^[40]。感光细胞自身表达时钟基因,其内源性节律与ipRGCs的输入信号协同,确保视网膜网络的同步化^[27]。果蝇实验进一步揭示,单个感光细胞可以通过共传递组胺和乙酰胆碱,将视觉感知与CR信号分离^[41]。此外,光感受器的CR还影响能量代谢,线粒体呼吸链相关基因的节律性表达能够使其适应光照变化,避免氧化损伤。

2 与ARMD相关的其他细胞

巨噬细胞通过极化为促炎的M1型或抗炎的M2型调控局部免疫微环境,从而影响ARMD的发展。研究表明,其基因组中约8%-15%的基因以CR的方式振荡^[42-43],且

已被证实拥有自主运作的内在时钟^[44]。巨噬细胞的多种功能和特征如在感染组织的募集、趋化因子和细胞因子的产生以及吞噬作用等都表现出 CR^[45-47]。有研究发现,新生的巨噬细胞表现出节律性吞噬活性,但这种昼夜变化在衰老的巨噬细胞中完全丧失。调节吞噬作用的基因受转录因子 *KLF4* 的控制,其昼夜表达依赖于 *BMAL1* 基因的表达,并且 *KLF4* 基因在 CR 过程中起着核心作用^[48]。最近的研究表明,巨噬细胞中的氧化还原代谢可能受到 CR 的调节^[49-50]。

此外,在 ARMD 的进展过程中,周细胞通过调控血管稳定性和炎症反应参与疾病的发生与发展。研究表明, *PER2*、*BMAL1* 和 *REV-ERB α* 的 mRNA 表达在人周细胞中表现出节律性,而周细胞作为微血管系统的重要组成部分,其时钟中断会影响乳酸产生的节律性,并影响共培养物中乳酸的总体积累。这可能构成影响内皮细胞时钟同步和血管生成的介质,其功能和行为受到这些 CR 基因的显著调控^[51]。基因的节律性振荡不仅影响周细胞自身的代谢和存活,还通过细胞间相互作用调控内皮细胞的功能。例如,周细胞的 *BMAL1* 基因敲除会导致乳酸盐的节律性释放紊乱,进而破坏内皮细胞的血管生成能力^[51]。此外, *BMAL1* 的破坏可诱导周细胞功能障碍和血脑屏障的高通透性^[52]。这些发现表明,周细胞的 CR 在维持血管稳态和神经保护中扮演着关键角色。

3 其他影响因素

CR 紊乱影响的其他因素与 ARMD 的交互作用见图 1。

3.1 昼夜节律紊乱与 ARMD 氧化应激的作用关系 氧化应激是细胞内 ROS 过度积累与抗氧化防御系统失衡所导致的病理状态^[53],多项研究揭示了 CR 紊乱与 ARMD 氧化应激之间的关联。RPE 细胞与光感受器之间的代谢偶联意味着氧化损伤可能通过代谢重编程(如糖酵解增强)间接影响光感受器的线粒体功能,最终导致视力丧失^[54]。视网膜上抗氧化酶(如 SOD2)的表达呈现昼夜波动,其表达峰值与光照后的氧化应激高峰期相匹配,从而有效保护其免受光毒性损伤。褪黑素作为一种内源性抗氧化剂,其分泌受到 CR 的调节,老年人人群中褪黑素水平的下降与 ARMD 风险的显著增加密切相关^[55],它的应用可通过恢复时钟基因的表达,从而减轻氧化应激和细胞衰老^[56-57]。蓝光暴露(480 nm)可抑制 RPE 细胞中 p53 依赖的抗氧化反应,同时诱导线粒体的碎片化和 Caspase-3 的激活,这提示 CR 紊乱直接加剧了氧化损伤^[58]。此外,氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, OxLDL)处理显著抑制 RPE 细胞中 *PER2* 等核心时钟基因的表达,破坏了代谢与氧化还原稳态的同步性^[59]。动物实验进一步显示,在持续光照模型中,小鼠 RPE 的 ROS 水平升高,伴随自噬流受阻和炎症因子释放增加,模拟了 ARMD 的早期病理特征^[20]。动物模型的研究还表明,在 ARMD 中,CR 紊乱导致线粒体功能障碍,进一步加剧氧化应激和光感受器的凋亡^[60]。CR 与氧化应激之间的交互作用在 ARMD 的病理中形成了恶性循环:CR 紊乱削弱了抗氧化能力,而氧化应激又进一步破坏了时钟基因的表达,加速了视网膜的退行性变^[61]。这些证据表明,CR 紊乱通过多重机制加剧氧化应激。

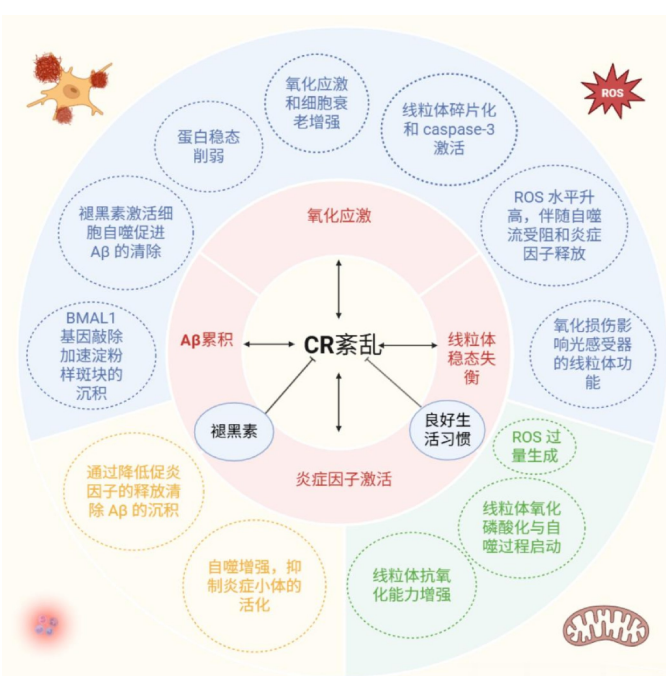


图 1 CR 紊乱与其他影响因素的交互作用。

3.2 昼夜节律通过调控 A β 影响 ARMD 进展 在 ARMD 患者的 RPE 细胞中,A β 的累积与氧化应激、线粒体功能障碍及补体系统的激活密切相关^[62-63]。研究表明,CR 通过核心时钟基因调控 A β 的生成与清除,其紊乱与 ARMD 的病理密切相关。 *BMAL1* 基因敲除小鼠因 CR 紊乱导致海马区 A β 的振荡消失,加速淀粉样斑块的沉积^[64]。褪黑素作为内源性节律调节剂,不仅能抑制 ROS 的生成,还可通过激活细胞自噬促进 A β 的清除,改善 A β 31-35 诱导的 CR 紊乱^[65-66]。在 ARMD 模型中通过持续光照破坏 CR 后,小鼠 RPE 中 LC3-II (自噬标志物)的表达降低,伴随 A β 沉积的增加,提示 CR 失调通过削弱蛋白稳态加重 ARMD 进展^[67]。此外,蓝光暴露通过激活 p53 依赖性凋亡通路,加剧 RPE 细胞线粒体损伤和 A β 的聚集^[58]。这些证据表明,维持 CR 稳态可能通过调节 A β 的代谢和炎症反应来延缓 ARMD 的进展。

3.3 昼夜节律通过调控炎症通路影响 ARMD 进程 炎症被广泛认为是 ARMD 发生和发展的核心机制之一。在动物模型研究中,A β 诱导的 RPE 细胞衰老伴随着炎症相关分泌型 SASP 的出现,包括 IL-6、MMP1 等上调,这些变化加速了光感受器的退化^[68]。褪黑素作为一种内源性节律调节剂,能够抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体的活性,从而降低促炎因子的释放,并通过增强自噬来清除 A β 的沉积^[65]。在 *PER2* 基因敲除小鼠中,CR 紊乱导致了 RPE 的早衰和视网膜炎症,同时伴随着 IL-6 和补体 C3 水平的升高,这些现象模拟了 ARMD 的病理特征^[69]。此外,蓝光暴露被发现通过激活 p53 依赖性凋亡通路和 ROS 的生成,加剧了 RPE 的炎症和光感受器的损伤。这表明 CR 紊乱可能是 ARMD 炎症的潜在诱因。在这种情况下,光照的变化不仅影响了细胞的生理状态,还可能通过影响细胞的生物钟进一步加重视网膜的病理变化。研究还表明,限制饮食与 CR 的调节密切相关,能够通过 AMPK/mTOR 通路增强自噬,抑制炎症小体的活化,并改善 A β 诱导的视网膜退行性变^[70]。这些研究揭示了 CR 通过多重机制调

节炎症稳态,为靶向生物钟干预 ARMD 提供了理论依据。

3.4 昼夜节律通过调控线粒体稳态影响 ARMD 病理

ARMD 患者的 RPE 细胞因长期暴露于高氧环境和光毒性刺激,导致线粒体电子传递链异常,进而引发 ROS 过量生成^[71]。线粒体代谢异常通过抑制 ATP 生成,削弱 RPE 细胞的吞噬功能,加速了光感受器退化^[72]。在动物模型研究中,PER2 基因缺陷导致 RPE 细胞中线粒体碎片化和 ATP 生成减少,同时伴随 IL-6 等炎症因子的释放,这种现象模拟了 ARMD 的炎症微环境^[73]。这种炎症微环境的形成不仅加剧了 RPE 细胞的损伤,还可能进一步促进视网膜退行性变。近年来,关于微生物群-线粒体-昼夜节律轴的交互作用逐渐受到关注。多项研究提示,肠道菌群产生的代谢物(如短链脂肪酸)可能通过调控时钟基因的表达,进而影响线粒体的氧化磷酸化与自噬过程,在视网膜退行性疾病(包括 ARMD)的发生发展中发挥潜在作用。然而,目前相关证据主要来自体外模型与动物实验,例如细胞水平的节律调控和线粒体功能检测。关于在人眼在体层面(如泪液或房水的节律性生物标志物检测、基于 OCT/OCTA 的视网膜昼夜节律成像)的研究仍然有限。因此,未来亟需将体外节律机制研究与在体多模态节律评估相结合,建立可验证的转化研究框架,以深入理解节律失调在 ARMD 进程中的作用^[71]。褪黑素作为一种内源性 CR 调节剂,可以通过激活 NRF2 通路增强线粒体的抗氧化能力,促进受损线粒体的清除^[74]。SML 可以减轻中度 ARMD 中 d-ped 眼的视力丧失和发展为晚期 ARMD 的可能性^[75]。综上所述,维持 CR 的稳态是改善线粒体功能、延缓 ARMD 进展的重要策略。

4 总结与展望

许多视网膜疾病的发病机制复杂且尚未明确,治疗方法和效果的缺乏成为亟待攻克的重要难题。CR 的概念为这些疾病的发病机制研究提供了新的思路和方向。研究表明,CR 紊乱可能通过氧化应激、炎症反应、A β 积累、DNA 损伤以及线粒体功能障碍等多种途径引发视网膜疾病。然而,导致 CR 紊乱的具体分子机制及其相应的治疗方法仍需进一步研究。CR 在视网膜疾病发病过程中的复杂作用主要源于与其他 ARMD 危险因素之间的复杂相互关系,其中褪黑素在 CR-ARMD 交互网络中处于枢纽地位,其作用跨越氧化还原平衡、蛋白质稳态、炎症调控与能量代谢等多个层面。通过恢复节律基因表达、增强自噬、抑制炎症与氧化损伤,褪黑素不仅缓解 ARMD 的多重病理进程,也为靶向生物钟的时序治疗提供了理论依据和潜在转化路径。因此,褪黑素或其受体激动剂有望成为干预 ARMD 进展的多功能治疗策略。此外,CR 在不同视网膜结构中的发生率也存在差异,这进一步增加了研究的复杂性。视网膜疾病中的 CR 与一般的 CR 相似,但仍需更精确的定义和深入探索。因此,研究 CR 对 ARMD 发病机制及其治疗的影响具有重要的科学意义。通过深入理解 CR 在视网膜疾病中的作用,我们可能揭示新的病理机制,并为开发更有效的治疗策略提供理论基础,如推动“时序治疗”理念、丰富如褪黑素治疗等辅助治疗策略并通过评估患者的生物钟基因特征或节律生物标志物,为 ARMD 的风险分层和个体化治疗方案制定提供新维度。这一领域的研究不仅有助于我们更好地理解视网膜疾病的复杂性,

也为未来的临床干预提供了新的方向,如靶向生物钟的药物开发、在体节律评估技术、探索益生菌、定时饮食等干预策略的潜力。对 CR 在 ARMD 中作用的深刻理解,正推动该领域的治疗范式从单纯的“症状控制”向“节律调节与病因干预相结合”转变。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:吴紫阳论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;邹文军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Macedo JK, Hesse R, Kim J, et al. Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) activity is modulated by light and gates rapid phase shifts of the circadian clock. *Nature*, 2024,629(8010):183-190.
- [2] Gamble KL, Berry R, Frank SJ, et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*, 2014,10(8):466-475.
- [3] Zhang ZH, Shui GH, Li MD. Time to eat reveals the hierarchy of peripheral clocks. *Trends Cell Biol*, 2021,31(11):869-872.
- [4] Wong WL, Su XY, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014,2(2):e106-16.
- [5] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 2020, 127(1):1-65.
- [6] Grover S, Sharma M. Sleep, pain, and neurodegeneration: a mendelian randomization study. *Front Neurol*, 2022,13:765321.
- [7] Han XK, Lee SS, Ingold N, et al. Associations of sleep apnoea with glaucoma and age-related macular degeneration: an analysis in the United Kingdom Biobank and the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Med*, 2021,19(1):104.
- [8] Lei SZ, Liu ZY, Li HH. Sleep duration and age-related macular degeneration: a cross-sectional and Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci*, 2023,15:1247413.
- [9] Zhu RC, Li FF, Wu YQ, et al. Minimal effect of sleep on the risk of age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci*, 2023,15:1159711.
- [10] Buijink MR, Michel S. A multi-level assessment of the bidirectional relationship between aging and the circadian clock. *J Neurochem*, 2021,157(1):73-94.
- [11] Panagiotou M, Michel S, Meijer JH, et al. The aging brain: sleep, the circadian clock and exercise. *Biochem Pharmacol*, 2021, 191:114563.
- [12] Reid KJ. Assessment of circadian rhythms. *Neurol Clin*, 2019, 37(3):505-526.
- [13] Ruan GX, Zhang DQ, Zhou TR, et al. Circadian organization of the mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(25): 9703-9708.
- [14] Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2003,26(6):314-320.
- [15] Baba K, Tosini G. Aging alters circadian rhythms in the mouse eye. *J Biol Rhythms*, 2018,33(4):441-445.
- [16] Cheng KC, Hsu YT, Liu WT, et al. The role of oxidative stress and autophagy in blue-light-induced damage to the retinal pigment epithelium in zebrafish *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1338.
- [17] Nivison-Smith L, Khandelwal N, Tong J, et al. Normal aging changes in the choroidal angioarchitecture of the macula. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10810.

[18] DeVera C, Dixon J, Chrenek MA, et al. The circadian clock in the retinal pigment epithelium controls the diurnal rhythm of phagocytic activity. *Int J Mol Sci*, 2022,23(10):5302.

[19] Shen J, Tower J. Effects of light on aging and longevity. *Ageing Res Rev*, 2019,53:100913.

[20] Fanjul – Moles ML, López – Riquelme GO. Relationship between oxidative stress, circadian rhythms, and AMD. *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:7420637.

[21] Grace MS, Chiba A, Menaker M. Circadian control of photoreceptor outer segment membrane turnover in mice genetically incapable of melatonin synthesis. *Vis Neurosci*, 1999,16(5):909–918.

[22] Teirstein PS, Goldman AI, O'Brien PJ. Evidence for both local and central regulation of rat rod outer segment disc shedding. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1980,19(11):1268–73.

[23] Baba K, Goyal V, Tosini G. Circadian regulation of retinal pigment epithelium function. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2699.

[24] DeVera C, Tosini G. Circadian analysis of the mouse retinal pigment epithelium transcriptome. *Exp Eye Res*, 2020,193:107988.

[25] Louer EMM, Günzel D, Rosenthal R, et al. Differential day–night expression of tight junction components in murine retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res*, 2020,193:107985.

[26] Bhoi JD, Goel M, Ribelayga CP, et al. Circadian clock organization in the retina: From clock components to rod and cone pathways and visual function. *Prog Retin Eye Res*, 2023,94:101119.

[27] McMahon DG, Iuvone PM, Tosini G. Circadian organization of the mammalian retina: from gene regulation to physiology and diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2014,39:58–76.

[28] Miličević N, Mazzaro N, de Bruin I, et al. Rev – erba and photoreceptor outer segments modulate the circadian clock in retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep*, 2019,9(1):11790.

[29] Mustafi D, Kevany BM, Genoud C, et al. Photoreceptor phagocytosis is mediated by phosphoinositide signaling. *FASEB J*, 2013, 27(11):4585–4595.

[30] Gegnaw ST, Sandu C, Mazzaro N, et al. Enhanced robustness of the mouse retinal circadian clock upon inherited retina degeneration. *J Biol Rhythms*, 2022,37(5):567–574.

[31] Yoshikawa A, Shimada H, Numazawa K, et al. Establishment of human cell lines showing circadian rhythms of bioluminescence. *Neurosci Lett*, 2008,446(1):40–44.

[32] Baba K, Davidson AJ, Tosini G. Melatonin entrains PER2:: LUC bioluminescence circadian rhythm in the mouse Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(8):4753–4758.

[33] Baba K, DeBruyne JP, Tosini G. Dopamine 2 receptor activation entrains circadian clocks in mouse retinal pigment epithelium. *Sci Rep*, 2017,7(1):5103.

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

[35] Finnemann SC, Bonilha VL, Marmorstein AD, et al. Phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelial cells requires alpha (v)beta5 integrin for binding but not for internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997,94(24):12932–12937.

[36] Ryeom SW, Sparrow JR, Silverstein RL. CD36 participates in the phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelium. *J Cell Sci*, 1996,109:387–395.

[37] Swanson JA. Shaping cups into phagosomes and macropinosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008,9(8):639–649.

[38] Ding L, Traer E, McIntyre TM, et al. The cloning and characterization of a novel human diacylglycerol kinase, DGKiota. *J Biol Chem*, 1998,273(49):32746–32752.

[39] Baba K, Piano I, Lyuboslavsky P, et al. Removal of clock gene Bmal1 from the retina affects retinal development and accelerates cone photoreceptor degeneration during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018,115(51):13099–13104.

[40] Ko GY. Circadian regulation in the retina: From molecules to network. *Eur J Neurosci*, 2020,51(1):194–216.

[41] Xiao N, Xu S, Li ZK, et al. A single photoreceptor splits perception and entrainment by cotransmission. *Nature*, 2023, 623(7987):562–570.

[42] Collins EJ, Cervantes – Silva MP, Timmons GA, et al. Post – transcriptional circadian regulation in macrophages organizes temporally distinct immunometabolic states. *Genome Res*, 2021,31(2):171–185.

[43] Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(50):21407–21412.

[44] Silver AC, Arjona A, Hughes ME, et al. Circadian expression of clock genes in mouse macrophages, dendritic cells, and B cells. *Brain Behav Immun*, 2012,26(3):407–413.

[45] Pick R, He WY, Chen CS, et al. Time – of – day – dependent trafficking and function of leukocyte subsets. *Trends Immunol*, 2019, 40(6):524–537.

[46] Kitchen GB, Cunningham PS, Poolman TM, et al. The clock gene Bmal1 inhibits macrophage motility, phagocytosis, and impairs defense against pneumonia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(3): 1543–1551.

[47] Hayashi M, Shimba S, Tezuka M. Characterization of the molecular clock in mouse peritoneal macrophages. *Biol Pharm Bull*, 2007,30(4):621–626.

[48] Blacher E, Tsai C, Litichevskiy L, et al. Aging disrupts circadian gene regulation and function in macrophages. *Nat Immunol*, 2022, 23(2):229–236.

[49] Timmons GA, Carroll RG, O'Siorain JR, et al. The circadian clock protein BMAL1 acts as a metabolic sensor in macrophages to control the production of pro IL–1β. *Front Immunol*, 2021,12:700431.

[50] O'Siorain JR, Curtis AM. Circadian control of redox reactions in the macrophage inflammatory response. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(10–12):664–678.

[51] Mastrullo V, van der Veen DR, Gupta P, et al. Pericytes' circadian clock affects endothelial cells' synchronization and angiogenesis in a 3D tissue engineered scaffold. *Front Pharmacol*, 2022,13:867070.

[52] Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, et al. Disruption of Bmal1 impairs blood–brain barrier integrity via pericyte dysfunction. *J Neurosci*, 2017,37(42):10052–10062.

[53] Kushwah N, Bora K, Maurya M, et al. Oxidative stress and antioxidants in age–related macular degeneration. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(7):1379.

[54] 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.

[55] Stepicheva NA, Weiss J, Shang P, et al. Melatonin as the possible link between age–related retinal degeneration and the disrupted circadian rhythm in elderly. *Retinal Degenerative Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2019:45–49.

[56] Nashine S, Cohen P, Chwa M, et al. Humanin G (HNG) protects age–related macular degeneration (AMD) transmittochondrial ARPE–19 cybrids from mitochondrial and cellular damage. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7):e2951.

[57] Zhu SP, Hu XY, Bennett S, et al. The molecular structure and role of humanin in neural and skeletal diseases, and in tissue

regeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:823354.

[58] Fietz A, Corsi F, Hurst J, et al. Blue light damage and p53: unravelling the role of p53 in oxidative-stress-induced retinal apoptosis. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(12):2072.

[59] Koirala D, Beranova – Giorgianni S, Giorgianni F. Early transcriptomic response to OxLDL in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8818.

[60] Giarmarco MM, Brock DC, Robbins BM, et al. Daily mitochondrial dynamics in cone photoreceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020,117(46):28816–28827.

[61] Organisciak D, Darrow R, Barsalou L, et al. Light induced and circadian effects on retinal photoreceptor cell crystallins. *Photochem Photobiol*, 2011,87(1):151–159.

[62] Jo DH, Cho CS, Kim JH, et al. Intracellular amyloid- β disrupts tight junctions of the retinal pigment epithelium *via* NF- κ B activation. *Neurobiol Aging*, 2020,95:115–122.

[63] Guo LY, Alekseev O, Li YF, et al. Iron increases APP translation and amyloid- β production in the retina. *Exp Eye Res*, 2014,129:31–37.

[64] Kress GJ, Liao F, Dimitry J, et al. Regulation of amyloid- β dynamics and pathology by the circadian clock. *J Exp Med*, 2018,215(4):1059–1068.

[65] Yuan Y, Li C, Guo S, et al. Adiponectin improves amyloid- β 31–35-induced circadian rhythm disorder in mice. *J Cell Mol Med*, 2021,25(20):9851–9862.

[66] Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*, 2018,

175(16):3190–3199.

[67] Geng F, Zhao N, Ren QG. Circadian rhythm, microglia-mediated neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2025,170:106044.

[68] Liu CQ, Cao LN, Yang S, et al. Subretinal injection of amyloid- β peptide accelerates RPE cell senescence and retinal degeneration. *Int J Mol Med*, 2015,35(1):169–176.

[69] Goyal V, DeVera C, Baba K, et al. Photoreceptor degeneration in homozygous male *Per2^{luc}* mice during aging. *J Biol Rhythms*, 2021,36(2):137–145.

[70] Hu XQ, Peng J, Tang W, et al. A circadian rhythm-restricted diet regulates autophagy to improve cognitive function and prolong lifespan. *Biosci Trends*, 2023,17(5):356–368.

[71] Ferrington DA, Fisher CR, Kowluru RA. Mitochondrial defects drive degenerative retinal diseases. *Trends Mol Med*, 2020,26(1):105–118.

[72] Lefevre E, Toft – Kehler AK, Vohra R, et al. Mitochondrial dysfunction underlying outer retinal diseases. *Mitochondrion*, 2017,36:66–76.

[73] Gurubaran IS. Mitochondrial damage and clearance in retinal pigment epithelial cells. *Acta Ophthalmol*, 2024,102(Suppl 282):3–53.

[74] Bellezza I. Oxidative stress in age-related macular degeneration: Nrf2 as therapeutic target. *Front Pharmacol*, 2018,9:1280.

[75] Huang Z, Deng KY, Deng YM, et al. Long-term outcomes of drusenoid pigment epithelium detachment in intermediate AMD treated with 577 nm subthreshold micropulse laser: a preliminary clinical study. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(3):474–482.