

自噬在年龄相关性黄斑变性和视网膜脱离中的研究进展

谢佳 综述 朱瑞琳 杨柳 审校

100034 北京大学第一医院眼科 视觉损伤与修复教育部重点实验室

通信作者:杨柳, Email:lucy02114@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.021

【摘要】 自噬是维持细胞正常功能和内环境稳定的一种关键的自我保护机制,其在生长发育、适应、肿瘤抑制、老化、先天性和获得性免疫中扮演着重要角色。近年来的研究表明,自噬与众多眼病,如角膜营养不良、白内障、青光眼和视网膜疾病等的发生和发展有着密切联系。在年龄相关性黄斑变性(AMD)中,自噬异常损害视网膜色素上皮(RPE)细胞的功能,促进脂褐质形成并且参与玻璃膜疣的积累。在视网膜脱离(RD)中,自噬既能保护光感受器细胞,也能促进光感受器细胞的死亡。本文就自噬的分子机制、其在AMD和RD中的作用以及自噬作用的转变和水平的变化与损伤的时间、强弱及性质的相关性进行综述。

【关键词】 自噬; 视网膜病变; 年龄相关性黄斑变性; 视网膜脱离

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670841、81470650)

Research progress of autophagy in age-related macular degeneration and retinal detachment Xie Jia, Zhu

Ruilin, Yang Liu

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Key Laboratory of Vision Loss and Restoration, Ministry of Education, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Liu, Email: lucy02114@163.com

【Abstract】 As a critical self-protection mechanism to maintain the cellular homeostasis and functions, autophagy plays a significant role in growth, adaptation, tumor suppression, aging, innate and acquired immunity. Recent studies have indicated that autophagy is associated with the occurrence and development of many eye diseases including corneal dystrophy, cataract, glaucoma and retinal diseases. In age-related macular degeneration (AMD), abnormal autophagy injures the function of retinal pigment epithelium (RPE) cells, leads to the formation of lipofuscin and participates in drusen's accumulation. In retinal detachment (RD), autophagy can be both protective and harmful for photoreceptor cells. The effect and level of autophagy variation correlates with the time, strength and character of the injury. This review analyzed the relationship between autophagy and AMD or RD, and the influence of autophagy variation in these diseases.

【Key words】 Autophagy; Retinal diseases; Age-related macular degeneration; Retinal detachment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670841, 81470650)

自噬是细胞内主要的分解代谢机制,参与细胞内组分降解和循环再利用的过程,在细胞内环境稳态中发挥重要作用。在环境刺激和细胞器损伤等条件下,自噬应答上调,以移除异常聚合的蛋白质。虽然绝大多数的研究认为自噬是一种严格的降解过程,但是它也经常被描述成一种更新的过程。自噬的降解作用所产生的代谢产物可以被用于合成新的高分子或作为能量的来源。眼部细胞,包括从位于眼前部的角膜细胞到眼后部的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞,都依赖自噬来维持正常的结构和生理功能,而异常的自噬会破坏眼部细胞的内环境稳态和生理功能,从而促进眼科疾病的进展^[1]。近年来,自噬在视网膜疾病中的作用受到愈来愈多的关

注。而目前,对于在病理情况下,自噬作用的转变和水平的变化还有许多问题亟待解决。本文就自噬在年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和视网膜脱离(retinal detachment, RD)中的作用,以及自噬变异对这些疾病的影响进行综述。

1 自噬及其分子机制

1.1 自噬的定义

自噬是细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程,是真核细胞在进化过程中保留并逐渐完善的、特有的生命现象^[2]。根据底物进入溶酶体的途径不同,可将自噬

分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。在微自噬过程中,底物被溶酶体膜的突出或凹陷部分捕获并进入溶酶体^[3]。分子伴侣介导的自噬通过分子伴侣识别含有特殊五肽结构的底物蛋白并将其转运至溶酶体,完成自噬过程^[4]。巨自噬是利用从内质网的非核糖体区域、高尔基体脱落的双层膜包绕衰老的细胞器、大分子物质以及代谢产物等,形成自噬体,再与溶酶体融合形成自噬溶酶体,实现自噬过程^[5]。在这 3 种自噬方式中,巨自噬是研究最广泛和深入的一种,也是研究中通常所指的自噬。

1.2 自噬的分子机制

1.2.1 自噬体的形成

自噬体是一种双层膜结构的小泡,其形成过程是自噬机制的主要部分。自噬体的形成需要超过 20 种自噬相关基因 (autophagy related genes, Atg) 所编码蛋白的共同参与^[6],经历启动、成核以及延长和封闭 3 个阶段,每个阶段参与的关键蛋白都不同。自噬体形成的启动阶段需要一种非协同 51 样激酶 1 (uncoordinated 51-like kinases 1, ULK1) 介导。ULK1 是 Atg1 的哺乳动物类似物^[7]。在饥饿或哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 被抑制的条件下,ULK1 被激活,介导 Atg13 和黏附激酶家族相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family-interacting protein, FIP) 200 的磷酸化,并与 Atg13 和 FIP200 组成复合体,启动自噬过程。成核阶段由 Atg 6 的哺乳动物类似物 beclin-1 介导,beclin-1 和磷脂酰肌醇三磷酸激酶 Vsp34 以及 Atg14 组成复合体^[8]。在初期自噬体的形成中,beclin-1-Vsp34-Atg14 复合体,可调节磷脂酰肌醇三磷酸盐 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P)、哺乳动物 Atg18 类似物 Wip1 和 Atg2 的产生。在自噬体的延长和封闭阶段,Atg12 和 Atg5 结合,形成 Atg12-Atg5 复合蛋白系统,随后在 Atg7 的参与下,通过磷脂酰肌醇诱导 LC3 的脂化反应。通过 Atg9 参与的途径,脂质被提供给正在膨胀中的自噬体膜。自噬体的封闭保证了自噬体内物质包裹的完整性。

1.2.2 自噬体与溶酶体结合

自噬体形成后,PI3P 激活 FYCO1 的 FYVE 结构域,LC3 通过 FYVE 与 FYCO1 结合,在 FYCO1 的作用下,表达 LC3 的自噬体通过微管系统转运至溶酶体,并与之融合,形成自噬溶酶体并降解内容物^[9]。

1.3 自噬的功能

自噬是真核生物在进化过程中保存下来并逐步完善的分解代谢过程,在维持细胞内环境稳态中有重要作用:(1)清除细胞内受损伤的细胞结构、衰老的细胞器以及多余的或者错误编码的生物大分子,维持细胞正常的新陈代谢;(2)自噬的降解产物,氨基酸、核苷酸、游离脂肪酸等,可用于合成新的高分子或作为能量的来源,实现细胞内物质的再循环;(3)维持细胞的内环境稳定,调控长寿命蛋白、线粒体和内质网的更新;(4)在饥饿或刺激环境中,维持细胞的正常功能并提供能量;(5)自噬是一种机体的自我防御机制,可以保护受损的细胞,而过量自噬也可以作为一种细胞程序性死亡机制,诱导细胞的主动死亡^[10]。

2 自噬与眼科疾病

眼部许多细胞,如角膜细胞、晶状体细胞、视网膜神经节细

胞 (retinal ganglion cells, RGCs)、RPE 细胞等,都依赖一种或多种类型的自噬来维持各种生命活动,并且这些细胞中自噬相关蛋白的表达都很活跃,充分说明了自噬过程对于视觉健康的重要性。正常情况下,生理性刺激诱导的自噬相互调节,可以维持眼细胞的内环境稳态,但是自噬相关的基因突变和持续的环境刺激引起的异常自噬反应可以直接导致一些视觉病变。在角膜中,转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 基因突变引起年龄相关聚合蛋白在角膜上皮和基质上积累,影响角膜透明度,导致 2 型颗粒状角膜营养不良 (Granular corneal dystrophy type 2, GCD2)^[11]。突变 TGF- β_1 蛋白的清除主要依赖自噬途径的参与,而异常的自噬会造成其清除延迟。用自噬激活剂雷帕霉素或锂,可以提高自噬水平,降低突变 TGF- β_1 蛋白的表达量,提示自噬激活剂可以作为未来治疗 TGF- β_1 相关角膜营养不良的药物。在晶状体中,自噬在晶状体细胞内质量控制中起到了重要作用,异常自噬造成晶状体纤维细胞排列紊乱, P62、多泛素化和不溶氧化蛋白的积累,进而参与年龄相关性白内障的发生^[12]。在 RGCs 中,高眼压促进 RGCs 的自噬,进而引起 RGCs 的凋亡,最终出现青光眼性视神经损伤的表现^[13]。

3 自噬在 AMD 和 RD 中的作用

3.1 自噬与 AMD

AMD 是造成不可逆盲的重要原因。AMD 是一种渐进性的眼科疾病,导致中央视野缺损,并伴有 RPE 细胞的异常^[14]。AMD 的病理过程主要包括脂褐质形成、玻璃膜疣 (drusen) 沉积、炎症反应和新生血管生成 4 个方面^[15]。自噬体中包含突出的光感受器外节 (photoreceptor outer segment, POS)、衰老的细胞器、聚合蛋白等,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其内物质。异常自噬可降低 RPE 细胞对 POS 的吞噬能力和对大分子物质以及代谢产物的降解能力^[16]。在可见光、紫外线、高氧环境等刺激下,RPE 细胞发生异常自噬,造成光感受器分泌物、膜性结构和代谢废物的积累,形成脂褐质。脂褐质主要由约 50% 的脂质和 44% 的蛋白组成,这些物质主要来源于自噬体、溶酶体和 POS^[17]。受累 RPE 细胞逐渐将不能消化的代谢废物、细胞膜碎片和脂质分泌到细胞外,形成基底部的片状和线状沉积,并逐渐形成 drusen,并能引发炎症反应。随着病变进展,drusen 体积逐渐变大,阻碍 RPE 和脉络膜间的物质交换,可能诱导脉络膜新生血管膜的形成^[18]。

3.1.1 自噬抑制可损害 RPE 细胞功能

RPE 的主要功能包括:(1)摄取和降解脱落的 POS;(2)保护光感受器细胞,抵抗光和氧化刺激;(3)维生素 A 的摄取、加工、转运和释放;(4)为光感受器细胞提供离子梯度;(5)维持血-视网膜屏障;(6)激活生物分子在脉络膜和视网膜之间的转运^[19]。RPE 细胞中老化或损伤的细胞器以及大分子物质的更新都需要自噬的参与。正常的自噬有助于维持细胞内环境稳态,而异常的自噬会对 RPE 细胞产生有害的影响,例如脂褐质积累、对氧化环境的敏感性增强、线粒体损伤和溶酶体的功能失调等,最终导致年龄相关的 RPE 组织的退行性病变^[20]。Saadat 等^[21]在培养 RPE 细胞时加入 N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2-E)-脂褐质

的主要有害和荧光成分,用放射自显影的方法可以观察到 A2-E 组 RPE 细胞自噬活性明显降低,引起 RPE 细胞内 POS 积累明显增多,RPE 对 POS 的不完全吞噬和降解会进一步增加不溶性聚合物脂褐质的积累,促进 AMD 的发展。

3.1.2 自噬抑制可促进脂褐质形成 Mitter 等^[22]研究发现,自噬水平会随着年龄、病程、损伤性质等发生改变,自噬在 AMD 早期增强,然而在 AMD 晚期,自噬受到抑制,提示自噬的增强可能抑制 AMD 的发展,而自噬抑制可能促进 AMD 的发展。自噬抑制可增强 RPE 细胞对慢性氧化刺激的敏感性,促进脂褐质的形成,从而促进 AMD 的病理进展过程。Mitter 等^[22]在培养 RPE 细胞时加入自噬抑制剂 3-MA,用荧光激活细胞分类术 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 检测发现脂褐质形成增加;然而加入自噬激活剂 Rapamycin,则自发荧光减弱,提示脂褐质形成减少,更进一步说明了自噬抑制促进脂褐质形成。

3.1.3 自噬与 drusen 形成 Drusen 的形成是一个非常复杂并且发展缓慢的过程,其形成不仅直接与 RPE 和光感受器细胞的功能障碍有关,而且还有免疫系统的激活和炎症反应的参与^[23]。Wang 等^[24]研究发现,在衰老的 RPE 细胞中,自噬水平的升高和外排体释放细胞内蛋白质会促进 drusen 的形成。在患有 AMD 的捐献者眼中发现了自噬标志物和外排体标志物,而这些标志物也存在于老年老鼠的 Bruch 膜中^[24]。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 损伤增加是细胞衰老的一个特征。用低浓度的线粒体复合体 I 的抑制剂 rotenone ($<0.25 \mu\text{mol/L}$) 建立体外衰老模型,发现 rotenone 处理的 RPE 细胞中自噬标志物升高,溶酶体活性降低,造成细胞内不完全降解物质的积累,引起细胞外排活性增加以及趋化因子的释放;用共聚焦免疫荧光的方法发现 AMD 患者的 drusen 中存在团块状分布的自噬标志物 Atg5 和外排体标志物 CD63、CD81、LAMP2,并且 CD63 与补体因子 H (complement factor H, CFH) 共定位,提示释放的外排体可能是免疫系统的靶点,从而激活炎症反应^[24]。

3.2 自噬与 RD

RD 是视网膜神经上皮层与 RPE 层的分离,根据病因可分为孔源性、牵拉性和渗出性,病变累及黄斑时视力明显减退。RD 也是一种研究光感受器细胞损伤的理想模型。RD 后光感受器细胞的存活、损伤与死亡将影响视网膜复位后视力的恢复情况。光感受器细胞的死亡是 RD 等许多视网膜疾病的终末阶段。越来越多的研究表明,RD 后自噬在调节光感受器细胞的死亡和生存中发挥着重要作用。

3.2.1 自噬的保护性作用 Besirli 等^[25]报道,发生 RD 的大鼠中自噬标志物 Atg5、LC3-II 及 LC3-II/LC3-I 比例上调,且在 RD 后第 3 天达峰值,提示 RD 后自噬活性的增加。RD 发生后 24 h,加入自噬抑制剂的 3-MA 组大鼠外核层凋亡细胞数明显多于未加入 3-MA 组,提示自噬在 RD 后活性增加,并且发挥抑制光感受器细胞凋亡的保护性作用。转染 siAtg5 组大鼠光感受器细胞自噬水平下降,但 caspase-8 表达量增高,表明 RD 后自噬抑制具有抑制光感受器细胞凋亡的保护性作用^[25]。RD 后,经 Fas 途径的光感受器细胞凋亡迅速发生,但是在一定时间内,很多光感受器细胞都幸存下来,可能与自噬的保护性作

用有关。临床上,RD 后 1 周内通过手术修复视网膜,视力会有一定程度的恢复。在体外实验中,用 Fas 激活抗体 (Fas-Aab) 激活 Fas 途径,模拟 RD 后凋亡的发生,发现 Fas-Aab 促进 661W 细胞自噬水平的增加,但加入自噬抑制剂 3-MA 后,自噬受到抑制,caspase-8 活性明显增加,细胞损伤增加,提示自噬对光感受器细胞的保护性作用可能与自噬抑制 Fas 途径的细胞凋亡有关^[25]。

Chinskey 等^[26]研究发现,RD 后的大鼠自噬标志物 LC3 和 Atg5 水平增高,第 7 天开始下降,但 calpain 1 水平在第 7 天显著增加。Calpain 1 是一种参与 Atg5 降解的蛋白酶,其活性受 α -spectrin 调节。采用 calpain 抑制剂 calpeptin 分别处理 661W 细胞和 RD 后视网膜组织,发现细胞和视网膜组织自噬水平升高并且自噬活性延长,caspase-8 活性降低,光感受器细胞凋亡减少,光感受器细胞存活率增加,提示 RD 后 calpain 被激活并抑制自噬,可能参与调节光感受器细胞从自噬到凋亡的转变。通过对 calpain 抑制,延长自噬,光感受器的凋亡显著减少,细胞存活率增加,提示自噬对光感受器细胞具有保护性作用,calpain 可能作为 RD 后治疗与视力恢复的新靶点。

3.2.2 自噬的损伤性作用 Kunchithapautham 等^[27]研究发现,在光感受器细胞的丢失过程中凋亡和自噬基因是共表达的;采用过氧化物刺激处理 661W 细胞,发现自噬和凋亡水平均升高,同时细胞死亡增加,并且逆转录 PCR 结果显示自噬标志物基因 LC3 和凋亡标志物基因 caspase-1 表达量都上调,凋亡抑制因子 BIRC-4 表达量下调;然而,抑制自噬,凋亡水平下降,细胞存活率升高,推测自噬可激发光感受器细胞的凋亡,对自噬上游调节因子的研究可能会为光感受器细胞病变的治疗提供新的方向。

4 自噬作用及水平的变化

4.1 自噬作用的转变

在病理条件下,自噬在视网膜组织中到底发挥着保护性作用还是损伤性作用仍存在争议。

4.1.1 时间相关性 Giansanti 等^[28]用 Na^+/H^+ 交换抑制剂 HMA 作用于成人视网膜色素上皮 (human adult retinal pigmented epithelium, ARPE)-19 细胞引发自噬,在 HMA 作用后 2 h,自噬发挥保护细胞的作用,而使用自噬抑制剂后,细胞存活率明显降低;提示损伤早期自噬具有保护作用。HMA 作用后 4 h,自噬水平增加,细胞存活率降低,而加入自噬抑制剂可促进细胞存活,提示自噬对细胞具有损伤作用,该研究结果表明,随着损伤时间的延长,自噬由保护机制转变为损伤机制^[28]。Cho 等^[29]将泰莫西芬 (一种抗雌激素) 作用于 RPE 来源的 ARPE-19 细胞和光感受器来源的 661W 细胞,作用后 1 h 细胞 LC3-II 和自噬流增加,但是在作用后 18 h 时发生了细胞的死亡,证明在疾病发生的最初阶段,自噬起保护作用,然而随着时间的延长,自噬过程变得有害并最终导致细胞死亡。

4.1.2 损伤强弱相关性 光信号在视网膜上转换成电信号才能产生视觉,这种转换的第 1 步是视觉发光团 11 顺视黄醛转换成全反式视黄醛 (all-trans-retinal, atRAL)^[30]。atRAL 的含量对于哺乳动物的视觉非常重要,过量的 atRAL 会引起视网膜细

胞死亡,atRAL 的清除延迟也会引起光诱导的视网膜退行性病变,且 atRAL 可作为光损伤的诱导剂。Chen 等^[31]研究发现,ARPE19 细胞暴露于 2.5 μmol/L atRAL 中,自噬体的形成增多且未发现细胞凋亡,但暴露于 5.0 μmol/L 和 10.0 μmol/L atRAL 中时出现了细胞的凋亡和自噬体形成的减少,推测在较温和的刺激中,自噬对于细胞起保护性作用,但是随着刺激强度的增加,自噬会对细胞造成损伤,并最终导致了细胞的凋亡。

4.2 自噬水平的变化

4.2.1 时间相关性 Mitter 等^[22]用 *sod2* 基因敲除小鼠建立 AMD 模型,发现 AMD 早期(1~3 个月)小鼠视网膜组织内自噬标志物 LC3、Atg7 以及 Atg9 表达增加,而 AMD 晚期(6 个月)小鼠视网膜组织内自噬标志物减少;AMD 患者视网膜组织内自噬标志物也有同样的表现,该研究证明自噬在 AMD 早期增强,在 AMD 晚期减弱。

4.2.2 损伤性质相关性 Mitter 等^[22]用急性氧化刺激作用 ARPE-19 细胞 3 h,自噬标志物 LC3-II 表达增加,且 LC3-II/LC3-I 比例增加;而用慢性氧化刺激处理 ARPE-19 细胞 14 d,自噬标志物含量减少,故推测在急性损伤条件下,细胞自噬水平升高,而在慢性损伤条件下,细胞自噬水平降低。

5 结语和展望

近年来,自噬成为 AMD、RD 等眼科疾病研究的热点之一。在自噬的研究初期,其被广泛认为是一种细胞内的降解机制,但随着研究的深入,发现自噬也有促进细胞内再循环的功能。自噬对于维持细胞自稳态和正常的生长发育非常重要,而自噬在视网膜疾病的发生和发展中所发挥的作用也不容忽视。自噬功能的改变可能与各种视网膜疾病的进展密切相关,并且在病理情况下,自噬的调控机制目前还有许多未知的问题亟待进一步研究。通过对自噬分子机制更深入的理解,可能为视网膜疾病的治疗提供一种新的思路。

参考文献

- [1] Frost LS, Mitchell CH, Boesze-Battaglia K. Autophagy in the eye: implications for ocular cell health [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 124 : 56-66. DOI:10.1016/j.exer.2014.04.010.
- [2] Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (10) : 1102-1109. DOI:10.1038/ncb1007-1102.
- [3] Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells; revisiting a 40-year-old conundrum [J]. *Autophagy*, 2011, 7 (7) : 673-682.
- [4] Massey A, Kiffin R, Cuervo AM. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36 (12) : 2420-2434. DOI:10.1016/j.biocel.2004.04.010.
- [5] Yang Z, Klionsky DJ. An overview of the molecular mechanism of autophagy [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 335 : 1-32. DOI:10.1007/978-3-642-00302-8_1.
- [6] Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *FEBS Lett*, 1993, 333 (1-2) : 169-174.
- [7] Jung CH, Jun CB, Ro SH, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (7) : 1992-2003. DOI:10.1091/mbc.E08-12-1249.
- [8] Walker S, Chandra P, Maniava M, et al. Making autophagosomes: localized synthesis of phosphatidylinositol 3-phosphate holds the clue [J]. *Autophagy*, 2008, 4 (8) : 1093-1096.
- [9] Pankiv S, Alemu EA, Brech A, et al. FYCO1 is a Rab7 effector that binds to LC3 and PI3P to mediate microtubule plus end-directed vesicle transport [J]. *J Cell Biol*, 2010, 188 (2) : 253-269. DOI:10.1083/jcb.200907015.
- [10] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132 (1) : 27-42. DOI:10.1016/j.cell.2007.12.018.
- [11] Choi SI, Kim BY, Dadakhujaev S, et al. Inhibition of TGFBIp expression by lithium; implications for TGFBI-linked corneal dystrophy therapy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (6) : 3293-3300. DOI:10.1167/iovs.10-6405.
- [12] Morishita H, Eguchi S, Kimura H, et al. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (16) : 11436-11447. DOI:10.1074/jbc.M112.437103.
- [13] Piras A, Gianetto D, Conte D, et al. Activation of autophagy in a rat model of retinal ischemia following high intraocular pressure [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (7) : e22514 [2015-01-17]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022514>. DOI:10.1371/journal.pone.0022514.
- [14] Kaamiranta K, Sinha D, Blasiak J, et al. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (7) : 973-984. DOI:10.4161/autophagy.24546.
- [15] Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58 (3) : 353-363.
- [16] Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25 (1) : 8-15. DOI:10.1152/physiol.00038.2009.
- [17] Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology [J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80 (5) : 595-606. DOI:10.1016/j.exer.2005.01.007.
- [18] 闫泉. 自噬在干性年龄相关性黄斑变性中的作用研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (10) : 949-952. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.018.
- [19] Yan Q. Research progress in autophagy on dry age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (10) : 949-952. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.018.
- [20] Mazzoni F, Safa H, Finnemann SC. Understanding photoreceptor outer segment phagocytosis: use and utility of RPE cells in culture [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 126 : 51-60. DOI:10.1016/j.exer.2014.01.010.
- [21] Doria A, Gatto M, Punzi L. Autophagy in human health and disease [J/OL]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (19) : 1845 [2015-01-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656659>. DOI:10.1056/NEJMc1303158 #SA1.
- [22] Saadat KA, Murakami Y, Tan X, et al. Inhibition of autophagy induces retinal pigment epithelial cell damage by the lipofuscin fluorophore A2E [J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4 : 1007-1014. DOI:10.1016/j.fob.2014.11.003.
- [23] Mitter SK, Song C, Qi X, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (11) : 1989-2005. DOI:10.4161/autophagy.36184.
- [24] Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134 (3) : 411-431.
- [25] Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4 (1) : e4160 [2015-03-04]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004160>. DOI:10.1371/journal.pone.0004160.
- [26] Besirli CG, Chinskey ND, Zheng QD, et al. Autophagy activation in the injured photoreceptor inhibits fas-mediated apoptosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (7) : 4193-4199. DOI:10.1167/iovs.10-7090.
- [27] Chinskey ND, Zheng QD, Zacks DN. Control of photoreceptor autophagy after retinal detachment; the switch from survival to death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (2) : 688-695. DOI:10.1167/iovs.13-12951.
- [28] Kunchithapatham K, Rohrer B. Apoptosis and autophagy in photoreceptors exposed to oxidative stress [J]. *Autophagy*, 2007, 3 (5) : 433-441.
- [29] Giansanti V, Rodriguez GE, Savoldelli M, et al. Characterization of stress response in human retinal epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (1) : 103-115. DOI:10.1111/j.1582-4934.2012.01652.x.
- [30] Cho KS, Yoon YH, Choi JA, et al. Induction of autophagy and cell death by tamoxifen in cultured retinal pigment epithelial and photoreceptor cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (9) : 5344-5353. DOI:10.1167/iovs.12-9827.
- [31] Maeda T, Golczak M, Maeda A. Retinal photodamage mediated by all-trans-retinal [J]. *Photochem Photobiol*, 2012, 88 (6) : 1309-1319. DOI:10.1111/j.1751-1097.2012.01143.x.
- [32] Chen Y, Sawada O, Kohno H, et al. Autophagy protects the retina from light-induced degeneration [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (11) : 7506-7518. DOI:10.1074/jbc.M112.439935.

(收稿日期:2016-02-27)

(本文编辑:刘艳 张宇)