

## 视网膜脱离后光感受器细胞死亡机制及潜在治疗策略

李彤 综述 孙晓东 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海交通大学医学院 上海市眼底病重点实验室

通信作者:孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.020

**【摘要】** 视网膜脱离(RD)是临床上常见的致盲眼病之一,患者术后视功能恢复不理想。近年来研究表明,光感受器细胞死亡是导致 RD 后视功能损伤的主要原因,其发生机制复杂,涉及半胱氨酸蛋白酶依赖性的经典凋亡途径、内质网应激等非半胱氨酸蛋白酶依赖性凋亡途径以及坏死性凋亡、自噬等多种信号通路及其相互作用。阐明 RD 光感受器细胞的死亡机制,并在此基础上采取联合抑制多条死亡通路、干预上游靶点和加强内源性保护等策略有助于保护光感受器细胞,最终改善 RD 患者的视功能。本文综述了近年来 RD 光感受器细胞死亡机制的研究进展,探讨了可能存在的干预靶点以及未来潜在的治疗策略。

**【关键词】** 视网膜脱离; 光感受器细胞; 凋亡; 坏死性凋亡; 自噬

**基金项目:** 国家杰出青年科学基金项目(81425006)

**Mechanisms of photoreceptor cell death and potential treatment strategies in retinal detachment** Li Tong, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Disease, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Retinal detachment (RD) is one of the most common sight-threatening retinal diseases. Visual acuity is not always restored after successful reattachment of the retina. Photoreceptor cell death has been thought to be the major cause of vision loss after RD through various pathways and their interactions, including caspase-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and non-apoptotic death forms, such as necroptosis, autophagy, and so on. Based on the understanding of the mechanism of photoreceptor cell death after RD, current efforts on combinatorial inhibition of multiple death pathways, targeting upstream molecules and enhancement of intrinsic neuroprotection would help us to protect photoreceptors effectively and improve visual acuity of RD patients. This review summarized current opinions on mechanisms of photoreceptor cell death and the potential treatment strategies.

**【Key words】** Retinal detachment; Photoreceptor; Apoptosis; Necroptosis; Autophagy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81425006)

视网膜脱离(retinal detachment, RD)即视网膜神经上皮层与色素上皮层发生分离,是临床常见的致盲眼病之一。RD 的病因及发病机制较复杂,根据其类型和机制需采取不同的治疗方法,以手术为主。尽管手术治疗可以使超过 95% 的患者视网膜达到解剖复位,但是术后仍有 30% ~ 40% 的患者最终视力 < 20/40,视功能恢复不理想<sup>[1-4]</sup>。近年来研究表明, RD 后光感受器细胞变性死亡是导致视功能损伤的主要原因<sup>[5-7]</sup>。因此,探究 RD 后光感受器细胞死亡的机制,找到有效的干预靶点,对于减少光感受器细胞死亡、保存或恢复患者视力具有重要的临床意义。本文就 RD 后光感受器细胞的死亡机制及其潜在

的治疗策略进行综述。

### 1 RD 后光感受器细胞的死亡机制

在视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)与神经上皮分离所引起的光感受器细胞死亡中,多种死亡方式共存,包括凋亡、坏死性凋亡及自噬在内的多种信号调控通路均参与调控 RD 后光感受器细胞的死亡。

#### 1.1 RD 后光感受器细胞的凋亡

细胞凋亡表现为细胞皱缩、细胞核 DNA 断裂、染色质固缩及凋亡小体形成,其发生过程受到体内多种信号分子的精密调

控<sup>[8]</sup>。Cook 等<sup>[6]</sup>通过末端脱氧核糖核酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记 (TdT-dUTP terminal nick-end labeling, TUNEL) 检测凋亡细胞,在成年猫 RD 模型中发现 TUNEL 阳性细胞仅局限于脱离的视网膜外核层 (outer nuclear layer, ONL), RD 造模后 1~3 d TUNEL 阳性细胞数达到高峰,之后逐渐减少,从而证实 RD 后光感受器细胞凋亡的存在。相似的光感受器细胞凋亡趋势在 RD 患者视网膜标本中也得到了证实<sup>[7]</sup>。

**1.1.1 半胱氨酸蛋白酶依赖性光感受器细胞的凋亡** 经典的凋亡途径依赖于天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 家族,包括外源性途径和内源性途径<sup>[9]</sup>。外源性途径又称为死亡受体通路,由细胞表面死亡受体与相应配体结合后引发。细胞表面死亡受体主要包括肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)、Fas 细胞表面死亡受体等 TNFR 超家族成员,其分别与 TNF- $\alpha$ 、Fas 配体 (Fas ligand, Fas-L) 等死亡配体结合,激活下游死亡信号分子,引发 caspase-8 的自我剪切及活化,启动 caspase 级联反应,诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。外源性途径介导的光感受器细胞凋亡已得到许多实验性 RD 研究的证实。Nakazawa 等<sup>[10]</sup>通过对 TNF- $\alpha$ 、TNFR 基因缺陷小鼠的 RD 模型进行研究,发现抑制 TNF- $\alpha$  通路可降低光感受器细胞 caspase-8 表达水平并减少 TUNEL 阳性细胞数,证实了 TNF- $\alpha$  通路在 RD 中介导光感受器细胞的死亡。Zacks 等<sup>[11-12]</sup>研究发现 RD 后光感受器细胞 Fas/Fas-L 介导的细胞凋亡信号通路被激活、caspase-8 转录水平上调,抑制 Fas/Fas-L 通路后 TUNEL 阳性细胞明显减少且 ONL 厚度得到保持,从而证实外源性途径参与介导 RD 后光感受器细胞死亡。

内源性凋亡途径又称线粒体/细胞色素 c 通路,在细胞受到外界环境刺激或内源性应激后被激活,受到 bcl-2 家族蛋白的调节。以上刺激信号作用于线粒体后,引起线粒体膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 改变,导致细胞色素 c 释放入细胞质内,活化 caspase-9,启动 caspase 级联反应,引起细胞凋亡<sup>[9]</sup>。RD 造模后 caspase-3、caspase-7 和 caspase-9 水平呈时间依赖性升高,证实内源性凋亡途径介导光感受器细胞凋亡<sup>[13]</sup>。调节内源性凋亡途径的促凋亡蛋白 Bax 属于 bcl-2 家族, Yang 等<sup>[14]</sup>在 Bax 基因敲除小鼠 RD 模型中发现, ONL 内 TUNEL 阳性细胞显著减少,进一步证实内源性凋亡途径对光感受器细胞的调控作用。

**1.1.2 非 caspase 依赖性光感受器细胞的凋亡** 虽然 caspase 依赖性凋亡通路在 RD 模型中的作用得到了证实,但有研究显示泛 caspase 抑制剂 zVAD-fmk 并不能减少 RD 模型光感受器细胞的凋亡<sup>[5,15]</sup>,提示还存在其他非 caspase 依赖性通路参与介导 RD 模型光感受器细胞死亡。

在应激条件下, MOMP 发生改变后,凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 从线粒体膜间隙迁移至细胞质及细胞核内,引起染色质溶解及细胞凋亡<sup>[16]</sup>。Hisatomi 等<sup>[17]</sup>研究 RD 患者及小鼠视网膜发现,在凋亡的光感受器细胞内,原本位于内节的 AIF 迁移至细胞核,且在 AIF 基因敲除小鼠中光感受器细胞死亡减少,证实了 AIF 不依赖 caspase 通路来介导光感受器细胞凋亡。

内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是细胞对未折叠或错误折叠蛋白的一种适应性应答方式,然而过度激活的 ERS 会引起细胞凋亡,且不依赖于经典的 caspase 级联反应<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>研究发现, RD 模型大鼠未折叠蛋白反应靶分子 GRP78 及 ERS 标志物 GADD153 表达水平升高,且 GADD153 表达水平升高与光感受器细胞凋亡在时间与位置上相一致,推测 ERS 参与了 RD 后光感受器细胞凋亡的调控。Zhu 等<sup>[20]</sup>采用视网膜下注射 shRNA 的方法抑制 GADD153 的表达,减少了 RD 模型大鼠中光感受器细胞 TUNEL 阳性细胞数量,并保护了 ONL 结构,进一步证实 ERS 是介导 RD 后光感受器细胞凋亡的通路之一。以上研究均表明,非 caspase 依赖性凋亡通路在 RD 后光感受器细胞死亡中发挥了重要作用。

## 1.2 RD 后光感受器细胞的坏死性凋亡

**1.2.1 坏死性凋亡** 细胞坏死以细胞膜完整性丧失、细胞破裂、胞内成份外泄引起周围炎症反应为特点,并被认为是病理条件下发生的被动性死亡,不受信号通路的调控<sup>[8]</sup>。然而,越来越多的证据表明以细胞坏死为形态学特征的死亡方式也可受到多种分子信号通路的影响,包括死亡受体以及部分模式识别受体均参与诱导细胞坏死性凋亡。死亡受体通路诱导细胞坏死样死亡依赖于去泛素化酶-人类圆柱瘤基因编码蛋白 (cylindromatosis, CYLD)、受体相互作用蛋白 (receptor interacting protein, RIP) 激酶等分子的相互作用<sup>[21]</sup>。TNFR、Fas 等细胞表面死亡受体激活 RIP1 后, CYLD 诱导 RIP1 的去泛素化,在凋亡通路执行酶 caspase 被抑制的条件下,引发 RIP1 和 RIP3 的互磷酸化形成坏死小体复合体,使细胞死亡形式从凋亡转变为坏死性凋亡<sup>[21]</sup>。RIP3 作为该通路的分子开关,决定了细胞走向凋亡或坏死性凋亡这 2 种截然不同的结局<sup>[21]</sup>。最终,坏死性凋亡通过影响下游能量代谢靶点,造成活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高和线粒体功能障碍,导致细胞坏死样死亡<sup>[21]</sup>。有研究认为,坏死性凋亡极有可能作为凋亡通路的后补途径以确保损伤细胞的彻底清除<sup>[21]</sup>。

**1.2.2 光感受器细胞的坏死性凋亡** 研究发现, RD 动物模型中光感受器细胞的死亡方式不仅有凋亡,也同时存在坏死性凋亡,即可被 RIP1、RIP3 等关键分子特征性调控的坏死样死亡,其形态特点表现为质膜破裂、染色质浓集、边聚伴空泡样改变,透射电子显微镜结果显示各死亡方式均在 RD 后 3 d 达高峰<sup>[22-23]</sup>,且 zVAD-fmk 虽然在一定程度上减少了凋亡的发生,但 RD 后光感受器细胞坏死样死亡增多<sup>[15]</sup>。Arimura 等<sup>[24]</sup>研究发现, RD 患者玻璃体标本内高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 水平增高,而 HMGB1 是细胞坏死后释放的标志性因子之一,提示 RD 后存在细胞坏死样死亡,与动物模型结果相一致。Trichonas 等<sup>[15]</sup>研究发现, RD 模型小鼠视网膜内 RIP3 表达水平升高,其中以 ONL 最为显著,且应用 RIP1 特异性抑制剂 Nec-1 或敲除 RIP3 基因可以减少 zVAD-fmk 诱导的光感受器细胞的坏死样死亡,从而证实 RIP 依赖性的坏死性凋亡通路可介导 RD 光感受器细胞死亡。Dong 等<sup>[25]</sup>研究证实,在 zVAD-fmk 的存在下, RD 造模时或造模后 6 h 视网膜下给予 Nec-1 均可以显著保护光感受器细胞以及视网膜功能。

这些研究均证实坏死性凋亡通路在介导 RD 后光感受器细胞死亡中具有重要作用。

### 1.3 RD 后光感受器细胞的自噬

自噬作为机体内主要的分解代谢机制,以大量吞噬泡形成形态学特征,可通过自噬体-溶酶体系统吞噬、降解自身细胞质蛋白质或细胞器,从而维持细胞自身稳态,促进细胞生存,但是自噬过度激活可以引起细胞自噬性死亡<sup>[8]</sup>,因此自噬在细胞程序性死亡中的作用尚存在争议,成为研究的热点。

近年来,自噬在 RD 体内、体外模型的研究中得到了越来越多的关注。Besirli 等<sup>[26]</sup>在大鼠 RD 模型中发现, RD 早期视网膜内自噬体膜的标志蛋白质 Atg5 表达水平升高、光感受器细胞内 LC3-I 向 LC3-II 转化,证实了自噬被激活,且可能受上游 Fas 受体调控。同时,视网膜下注射 siAtg5 或自噬抑制剂 3-MA 可加速 caspase-8 的活化并增加 TUNEL 阳性光感受器细胞数,推测自噬可能作为早期的内源性保护机制参与调节 RD 后光感受器细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。Atg5 可被钙蛋白酶裂解而不能形成自噬体。Chinsky 等<sup>[27]</sup>研究发现,抑制钙蛋白酶可升高 RD 早期自噬水平,降低 caspase-8 活化程度,减少光感受器细胞凋亡,从而证实自噬在 RD 早期具有保护作用,并提出钙蛋白酶活化可能作为 RD 后光感受器细胞生存与死亡的重要转折点。但是,自噬在 RD 中的长期作用、激活后对其他信号通路的影响以及其上游、下游信号分子等问题仍有待进一步研究明确。

## 2 针对 RD 后光感受器细胞死亡的潜在治疗策略

### 2.1 联合抑制多条死亡通路

多条死亡通路参与 RD 后光感受器细胞的死亡,然而单一阻断凋亡或坏死性凋亡通路并不能完全改善 RD 后光感受器细胞死亡的情况。研究表明,通过抑制 caspase 和 RIP 同时干预凋亡以及坏死性凋亡通路可显著减少 RD 后光感受器细胞的死亡,提示联合抑制多条死亡通路可能成为挽救 RD 后光感受器细胞的新策略<sup>[15,25]</sup>。

值得注意的是,不同的死亡通路交叉作用、相互影响,可能包含共同的信号分子,这些信号分子也可能成为联合抑制的靶点。ROS 是坏死性凋亡的下游效应因子,也可作用于线粒体通透性转运孔,从而激活内源性凋亡途径<sup>[28]</sup>,同时参与多条通路的信号转导。研究发现, RD 模型大鼠视网膜中 ROS 水平增高,其在 ONL 中变化水平最为显著,腹腔内注射抗氧化剂依达拉奉、牛磺熊去氧胆酸、白藜芦醇均可减少大鼠 RD 模型中光感受器细胞的死亡<sup>[29-31]</sup>。以上研究提示,ROS 可能是联合抑制多条死亡通路的靶点之一,但 ROS 在 RD 中作用的具体机制尚不明确,需要进一步研究。

### 2.2 干预上游机制

通过抑制 RD 细胞死亡可以保护光感受器细胞,从而达到改善视功能的目的,但是干预靶点位于死亡信号通路的效应阶段和终末环节,是损伤发生后被动的防御手段。且有研究表明干预下游凋亡通路后,光感受器细胞凋亡减少的同时伴有坏死性凋亡增加,提示在细胞死亡阶段,干预可能引起的是死亡形式的变化而并不能抑制细胞死亡<sup>[15,25]</sup>。然而,对 RD 光感受器

细胞死亡的上游机制采取干预措施,可以同时抑制多条死亡信号通路的传导及相互作用,是从始动阶段对光感受器细胞产生的主动保护作用。因此,干预上游机制是有效挽救 RD 光感受器细胞的重要手段。

光感受器细胞与 RPE 分离所引起局部微环境氧与营养代谢失衡是光感受器细胞变性死亡的病理基础及始动环节<sup>[32]</sup>。而局部微环境的变化可以通过细胞表面跨膜受体与细胞内效应通路进行信号传导,故光感受器细胞表面的跨膜受体可能作为上游信号分子参与死亡信号的传导。Chen 等<sup>[33]</sup>研究发现, G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)作为传导胞外信号的跨膜受体,可能是光感受器细胞死亡信号通路的上游调控分子,其可以通过下游磷脂酰肌醇通路和环腺苷酸通路介导光损伤模型中光感受器细胞的死亡。因此,围绕 GPCR 及其相关通路进一步探讨 RD 后光感受器细胞死亡的上游调控机制,找到上游有效干预靶点,可能促进光感受器细胞存活及视功能的改善。

### 2.3 加强内源性保护

van de Put 等<sup>[34]</sup>研究发现,视网膜复位术后, RD 病程在 1 周内的患者术后中心视力恢复程度好于 RD 病程超过 1 周的患者。动物实验发现, RD 后光感受器细胞的死亡率约占 40%,提示 RD 早期可能存在内源性保护机制作用于光感受器细胞并保护 RD 患者的视功能<sup>[15,23]</sup>。自噬在损伤早期对光感受器细胞的保护作用已经得到 RD、光损伤等动物模型的证实,同时新近研究表明自噬是维持 RPE 细胞稳态的重要调节机制,可以保护光感受器细胞免于 RPE 变性后继发的损伤<sup>[26-27,35-37]</sup>。此外,内源性促红细胞生成素也被发现在 RD 模型中对光感受器细胞具有保护作用,且 RD 造模后 24 h 基因表达谱检测中白细胞介素-6/信号转导子和转录激活因子、转化生长因子-β/Smad 蛋白、芳香烃受体等应激后细胞保护通路表达上调,以上研究均证实 RD 早期存在内源性保护机制<sup>[38-40]</sup>。加强内源性保护机制可能成为挽救 RD 后光感受器细胞的途径之一,因此明确多种内源性保护通路的具体机制及其相互作用,并探讨如何适度地把握自噬通路使其发挥对细胞的保护作用将是今后研究的重点。

## 3 展望

RD 后光感受器细胞的死亡机制复杂且具有交叉性,既包含经典的凋亡通路,也有非 caspase 依赖的凋亡通路、坏死性凋亡、自噬等机制的参与。基于对以上各种死亡通路的研究,联合抑制多条死亡通路、干预上游信号靶点、加强内源性保护等策略已成为挽救 RD 后光感受器细胞的研究重点。保护光感受器细胞联合视网膜复位手术是未来治疗 RD 的理想模式。进一步明确 RD 光感受器细胞死亡机制中各条通路的相互作用关系、生存-死亡转折靶点以及上游始动机制等均有助于我们了解 RD 的病理生理过程及找到有效的药物治疗策略以挽救 RD 后光感受器细胞。

## 参考文献

[1] Hassan TS, Sarrafzadeh R, Ruby AJ, et al. The effect of duration of

- macular detachment on results after the scleral buckle repair of primary, macula-off retinal detachments [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(1): 146-152.
- [2] Salicrú A, Smiddy WE, Venkatraman A, et al. Visual recovery after scleral buckling procedure for retinal detachment [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(10): 1734-1742. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.03.064.
- [3] Sun Q, Sun T, Xu Y, et al. Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(6): 492-499. DOI:10.3109/02713683.2012.663854.
- [4] Feltgen N, Heimann H, Hoerauf H, et al. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment study (SPR study): risk assessment of anatomical outcome. SPR study report no. 7 [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(3): 282-287. DOI:10.1111/j.1755-3768.2011.02344.x.
- [5] Hisatomi T, Sakamoto T, Goto Y, et al. Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment [J]. *Curr Eye Res*, 2002, 24(3): 161-172.
- [6] Cook B, Lewis GP, Fisher SK, et al. Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36(6): 990-996.
- [7] Arroyo JG, Yang L, Bula D, et al. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(4): 605-610. DOI:10.1016/j.ajo.2004.11.046.
- [8] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines; recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 107-120. DOI:10.1038/cdd.2011.96.
- [9] Bredesen DE, Rao RV, Mehlen P. Cell death in the nervous system [J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 796-802. DOI:10.1038/nature05293.
- [10] Nakazawa T, Kayama M, Ryu M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates photoreceptor death in a rodent model of retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3): 1384-1391. DOI:10.1167/iov.10-6509.
- [11] Zacks DN, Zheng QD, Han Y, et al. FAS-mediated apoptosis and its relation to intrinsic pathway activation in an experimental model of retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4563-4569. DOI:10.1167/iov.04-0598.
- [12] Zacks DN, Boehlke C, Richards AL, et al. Role of the Fas-signaling pathway in photoreceptor neuroprotection [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(10): 1389-1395. DOI:10.1001/archoph.125.10.1389.
- [13] Zacks DN, Hänninen V, Pantcheva M, et al. Caspase activation in an experimental model of retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3): 1262-1267.
- [14] Yang L, Bula D, Arroyo JG, et al. Preventing retinal detachment-associated photoreceptor cell loss in Bax-deficient mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(2): 648-654.
- [15] Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(50): 21695-21700. DOI:10.1073/pnas.1009179107.
- [16] Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor [J]. *Nature*, 1999, 397(6718): 441-446. DOI:10.1038/17135.
- [17] Hisatomi T, Nakazawa T, Noda K, et al. HIV protease inhibitors provide neuroprotection through inhibition of mitochondrial apoptosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2025-2038. DOI:10.1172/JCI34267.
- [18] Momoi T. Caspases involved in ER stress-mediated cell death [J]. *J Chem Neuroanat*, 2004, 28(1-2): 101-105. DOI:10.1016/j.jchemneu.2004.05.008.
- [19] Liu H, Qian J, Wang F, et al. Expression of two endoplasmic reticulum stress markers, GRP78 and GADD153, in rat retinal detachment model and its implication [J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(1): 137-144. DOI:10.1038/eye.2009.20.
- [20] Zhu H, Qian J, Wang W, et al. RNA interference of GADD153 protects photoreceptors from endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis after retinal detachment [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59339 [2015-05-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059339>. DOI:10.1371/journal.pone.0059339.
- [21] Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden BT, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(10): 700-714. DOI:10.1038/nrm2970.
- [22] 董凯, 周恩亮, 朱子诚, 等. 实验性视网膜脱离后光感受器细胞的坏死性凋亡 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(4): 378-380. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.04.011.
- [23] 董凯, 柯根杰, 武立云, 等. 视网膜脱离后光感受器细胞死亡规律的实验研究 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34(2): 144-146. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2014.0036.
- [24] Dong K, Zhou EL, Zhu ZC, et al. Photoreceptor necroptosis in experimental retinal detachment [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(4): 378-380. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2014.04.011.
- [25] 董凯, 柯根杰, 武立云, 等. 视网膜脱离后光感受器细胞死亡规律的实验研究 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34(2): 144-146. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2014.0036.
- [26] Dong K, Ke GJ, Wu LY, et al. Regularity of photoreceptor death after experimental retinal detachment [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(2): 144-146. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2014.0036.
- [27] Arimura N, Ki-i Y, Hashiguchi T, et al. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(3): 278-289. DOI:10.1038/labinvest.2008.165.
- [28] Dong K, Zhu H, Song Z, et al. Necrostatin-1 protects photoreceptors from cell death and improves functional outcome after experimental retinal detachment [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(5): 1634-1641. DOI:10.1016/j.ajpath.2012.07.029.
- [29] Besirli CG, Chinsky 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/iov.10-7090.
- [30] Chinsky 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/iov.13-12951.
- [31] Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death [J]. *Apoptosis*, 2007, 12(5): 835-840. DOI:10.1007/s10495-006-0525-7.
- [32] Roh MI, Murakami Y, Thanos A, et al. Edaravone, an ROS scavenger, ameliorates photoreceptor cell death after experimental retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3825-3831. DOI:10.1167/iov.10-6797.
- [33] Mantopoulos D, Murakami Y, Comander J, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) protects photoreceptors from cell death after experimental retinal detachment [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24245 [2015-04-30]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024245>. DOI:10.1371/journal.pone.0024245.
- [34] Huang W, Li G, Qiu J, et al. Protective effects of resveratrol in experimental retinal detachment [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75735 [2015-04-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075735>. DOI:10.1371/journal.pone.0075735.
- [35] Linsenmeier RA, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(10): 3117-3123.
- [36] Chen Y, Palczewska G, Mustafi D, et al. Systems pharmacology identifies drug targets for Stargardt disease-associated retinal degeneration [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5119-5134. DOI:10.1172/JCI69076.
- [37] van de Put MA, Croonen D, Nolte IM, et al. Postoperative recovery of visual function after macula-off rhegmatogenous retinal detachment [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99787 [2015-05-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099787>. DOI:10.1371/journal.pone.0099787.
- [38] 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.
- [39] Shelby SJ, Angadi PS, Zheng QD, et al. Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  contributes to regulation of autophagy in retinal detachment [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 137: 84-93. DOI:10.1016/j.exer.2015.06.016.

- [37] Yao J, Jia L, Khan N, et al. Deletion of autophagy inducer RB1CC1 results in degeneration of the retinal pigment epithelium[J]. *Autophagy*, 2015, 11(6): 939-953. DOI:10.1080/15548627.2015.1041699.
- [38] 解正高, 陈放, 庄朝荣, 等. 内源性促红细胞生成素对大鼠脱离视网膜光感受器细胞的保护作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29(7): 605-609. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.007.
- Xie ZG, Chen F, Zhuang CR, et al. Protection of endogenous erythropoietin on photoreceptor cells in retinal detachment and its mechanism[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29(7): 605-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.07.007.
- [39] 解正高, 陈放, 庄朝荣, 等. 促红细胞生成素对大鼠脱离视网膜细胞信号转导途径的影响[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(2): 141-145. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.02.013.
- Xie ZG, Chen F, Zhuang CR, et al. Effect of erythropoietin on signal transduction pathway in rat model of retinal detachment[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(2): 141-145. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.02.013.
- [40] Zacks DN, Han Y, Zeng Y, et al. Activation of signaling pathways and stress-response genes in an experimental model of retinal detachment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4): 1691-1695. DOI:10.1167/iov.05-1209.

(收稿日期:2016-05-17)

(本文编辑:刘艳 张宇)

## 消 息

## 第十七届国际眼科学学术会议 第十七届国际视光学学术会议 第四届国际角膜塑形学术论坛

由上海市医学会眼科分会、全国十省医学会眼科分会、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、温州医科大学眼视光学院和上海赛诺瑞会展有限公司共同主办;复旦大学附属眼耳鼻喉科医院和上海赛诺瑞会展有限公司共同承办的第十七届国际眼科学学术会议和第十七届国际视光学学术会议将于 2017 年 3 月 23 日—26 日在上海跨国采购会展中心(上海市普陀区中江路 35 号)举行。来自中国、美国、亚欧部分国家的眼科学领域和视光学领域的医师、专家、学者和知名厂商将云集上海出席本届会议。同期将举行第四届国际角膜塑形学术论坛,欢迎国内外医师踊跃投稿、注册参会。本届会议有以下特色:

### 1 “我术我秀”眼科手术新技术视频交流点评会

复杂疾病的精确诊断固然令人艳羡,成功的治疗却是问题的关键。相当数量的眼科疾病都离不开手术治疗,诸多眼科大家更是各种手术的行家里手。15 个精彩的手术视频不仅体现出医者的妙手仁心,术中所蕴含的创新思维和探索精神将带来强烈冲击。

### 2 近视防控、青光眼、眼底病、白内障手术与人工晶体、眼表疾病、屈光手术、斜弱视与小儿眼科、OCT 血管造影和神经眼科学特色专场

大家现身、名医齐聚,国内外眼科大咖开讲,分享国际、国内前沿信息,针对专业领域的新技术、新疗法传经论道、各抒己见。

### 3 眼眶病与眼肿瘤高峰论坛

开设手术直播、专题报告、尸头解剖环节,展示、研讨、培训眼眶病与眼肿瘤专业临床进展、手术技术。

### 4 第四届国际角膜塑形学术论坛

展示角膜塑形镜和特殊接触镜各主要领域的前沿进展,请登录会议网站了解详情。

### 5 《中华眼科杂志》前沿论坛

### 6 眼科护理专场

代表我国眼科护理领域的最高水平,知名专家学者介绍眼科护理的最新进展、科研动态、前沿性课题讨论和论文报告。

### 7 眼科继续教育学习班

注册本届会议并符合相关要求的参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分 8 分,参加眼科继续教育学习班者可获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。云集多个国家继续教育项目,集眼科各领域进展之精华,全面展示眼科诊断、治疗新技术。内容包括青光眼诊治规范与新进展、眼表疾病诊治进展、老视发生机理和综合治疗进展、斜弱视诊疗新进展、晶状体诊治进展、眼底病诊治进展。

学费标准:注册 COOC2017 的会议代表,若参加学习班每人加收学费 200 元。不注册 COOC2017,只参加学习班的学员每人学费 1100 元。会前报名方式:在线报名,详见会议官网 [www.cooc.org.cn](http://www.cooc.org.cn)。报到日期:2017 年 3 月 23 日,上课日期:2017 年 3 月 24 日—26 日,会前报名及汇款截止日:2017 年 3 月 15 日。

论文投稿截止日期:2017 年 2 月 24 日。论文投稿仅需论文摘要。摘要要求:500 字以内的规范格式书写;四段式基本形式(包括目的、方法、结果、结论)。在线投稿。

大会秘书处:上海赛诺瑞会展有限公司 联系人:黄嘉菲老师、仇清晓老师

电话:021-52668178, E-mail: [realexpo@cooc.org.cn](mailto:realexpo@cooc.org.cn) 详情请登陆大会官方网站: [www.cooc.org.cn](http://www.cooc.org.cn)

(会务组)