

## 坏死性凋亡与视网膜细胞死亡相关性的研究进展

陆冰 综述 孙晓东 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.018

**【摘要】** 视网膜色素上皮细胞、神经节细胞、光感受器细胞等视网膜细胞在维持视网膜和脉络膜功能上发挥了重要作用。视网膜细胞的死亡是多种眼病引起视功能损害的主要原因。坏死性凋亡是一种新的重要的细胞死亡途径。本文就坏死性凋亡的发现及其分子机制及坏死性凋亡在年龄相关性黄斑变性、视网膜脱离等多种视网膜疾病中的研究现状进行综述,为视网膜疾病的防治提供新的思路。

**【关键词】** 视网膜细胞; 坏死性凋亡; 视网膜疾病

**基金项目:** 国家杰出青年科学基金项目 (81425006)

**Research advancement on necroptosis in retinal cell death** Lu Bing, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

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

**【Abstract】** Retinal pigment epithelium cells, retinal ganglial cells and photoreceptor cells play vital roles in maintaining the function of retina and choroid. Retinal cell death is the main cause of vision loss in ocular diseases. Necroptosis is a newly found way of programmed cell death. This article presented the mechanism of necroptosis and its research progress in different retinal diseases such as age-related macular degeneration and retinal detachment, which may provide new approaches for retinal diseases treatment.

**【Key words】** Retinal cells; Necroptosis; Retinal diseases

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

视网膜细胞死亡是许多眼底疾病引起视力丧失的主要原因,如视网膜色素上皮变性 (retinitis pigmentosa, RP)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 和视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 等。阐明视网膜细胞死亡的机制,寻找预防视网膜细胞死亡的方法,对治疗眼底疾病有重要意义。经典细胞死亡机制包括凋亡和坏死。既往认为,凋亡是神经细胞死亡的主要机制。近年来有学者提出一种新的死亡机制——坏死性凋亡,并发现它在多种疾病过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。本文就坏死性凋亡在视网膜细胞死亡过程中的作用进行综述,为探讨坏死性凋亡与视网膜疾病的关系及其治疗方法提供思路与方向。

### 1 坏死性凋亡及其机制

#### 1.1 坏死性凋亡的定义

凋亡和坏死是细胞死亡的 2 种经典形式<sup>[2-3]</sup>。过去认为坏死是不可调控的死亡方式,而关于坏死性凋亡的相关认识最早源于对肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 这一经典凋亡信号通路的研究。1988 年 Laster 等<sup>[4]</sup>通过显微镜观察 TNF

诱导下的 L-M 细胞,发现细胞表现出坏死的形态学特征,从而认为 TNF 与坏死可能存在一定的关联。坏死与凋亡的上游调控通路有一定关联,且这一特殊死亡过程是可调控的,称为坏死性凋亡<sup>[5-9]</sup>。在形态学上,坏死性凋亡兼有坏死与凋亡的特征,表现为细胞膜完整性丢失、细胞器肿胀、细胞内容物渗漏,可伴有核染色质边聚。

#### 1.2 坏死性凋亡的分子机制

坏死性凋亡的调控机制复杂,其中受体相互作用蛋白家族 (receptor interacting proteins, RIP) 中的 RIP1、RIP3 是坏死性凋亡的重要调控因子,复合体 I 和 II 是坏死性凋亡调节过程中的重要中间产物,混合连接激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 作为坏死性凋亡的执行者,参与下游信号的激活。

RIP1 和 RIP3 同属于 RIP 激酶家族,它们的共同特征是 N 端有一段同源激酶结构域 (homologous kinase domain, KD), RIP1 的 C 端还有一段死亡结构域 (death domain, DD) 及一段桥接的中间结构域 (intermediate domain, ID), 并包含一段 RIP 同型相互作用位点 (RIP homotypic interaction motif, RHIM); RIP3

的 C 端缺少了 ID 段但包含 RHIM<sup>[10]</sup>。由于 RIP1 与 RIP3 之间结构域的差别,它们在坏死性凋亡过程中发挥着不同的作用。在细胞受到外界刺激后, TNFR1 被活化, RIP1 与 TNFR1 和 TNFR1 死亡相关蛋白 (TNF receptor-associated death domain, TRADD) 结合形成复合体 I, RIP1 进一步泛素化并引起下游核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 及相关基因的活化,启动炎症反应进而抑制凋亡<sup>[11-12]</sup>。NF- $\kappa$ B 也可引起去泛素化酶 (cylindromatosis, CYLD) 的活化使 RIP1 去泛素化。去泛素化的 RIP1 离开复合体 I 转而与 Fas 死亡结构域相关蛋白 (Fas associated death domain protein, FADD) 和 caspase8 前体结合形成复合体 II b, 复合体 II b 进一步促进 caspase8 成熟并引发 caspase 瀑布效应最终诱发凋亡;同时 FADD 也可直接与前体 caspase8 和 TRADD 结合形成复合体 II a, 诱发凋亡<sup>[13-14]</sup>。当复合体 II 中 caspase8 活性受到抑制时,会诱导细胞走向另一种结局——坏死性凋亡,而 RIP3 决定细胞凋亡和坏死性凋亡这 2 种不同的结局<sup>[6]</sup>。在 TNF 和 CYLD 诱导 RIP1 去泛素化过程中, RIP3 促进 RIP1 发生特定的磷酸化,并通过 RHIM 结构域与 RIP1 相结合,组成坏死小体复合体<sup>[8]</sup>。活化的 RIP1-RIP3 复合体发生淀粉样蛋白结构改变,激活 MLKL 并启动下游坏死性凋亡信号<sup>[15]</sup>。

MLKL 作为坏死性凋亡的执行人,在 RIP3 诱导下发生磷酸化并寡聚体化,从细胞质中转运到磷脂酰肌醇磷酸 (phosphatidylinositol phosphates, PIPs) 和心肌磷脂富集的膜上并与之结合,执行坏死性凋亡<sup>[16]</sup>。研究发现 MLKL 不仅可以与细胞膜上大量的 PI(4)P 和 PI(4,5)P2 结合后引起细胞膜的破裂,还能与线粒体膜上的心肌磷脂结合引起线粒体功能障碍。

### 1.3 坏死性凋亡的结局

坏死性凋亡能够调控细胞的死亡,还与炎症发生相关。早期认为,细胞死亡是炎症的一种结局。随着坏死性凋亡的发现,认为坏死性凋亡也能够反过来介导炎症的发生。有研究发现, RIP3 缺陷小鼠模型中结肠上皮细胞炎症受到抑制<sup>[17]</sup>。发生坏死性凋亡的细胞能释放多种损伤相关模式分子 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 增强炎症反应和组织损伤,而细胞凋亡后由于形成凋亡小体而导致 DAMPs 的释放减少<sup>[18]</sup>。坏死性凋亡介导了炎症反应这一新发现,让我们对一些炎症相关性眼病有了新的认识,关于是否存在坏死性凋亡调控炎症的特异性 DAMPs, 以及白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 家族作为 DAMPs 重要成员是否参与了坏死性凋亡调控炎症的过程,还有待进一步的体内研究来证实。

## 2 坏死性凋亡与视网膜疾病的关系及调节作用

随着对坏死性凋亡分子机制的认识不断深入,越来越多关于坏死性凋亡的研究已经聚焦到视网膜细胞死亡相关眼病中。

### 2.1 坏死性凋亡与 AMD 的关系

在 AMD 中,细胞代谢产物长期堆积在视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层下,形成 Drusen 并引起 RPE 细胞的丢失、功能障碍而发生进一步病变,其中双链 RNA

(double-stranded RNA, dsRNA) 等产物被认为是促进炎症的重要因素<sup>[19]</sup>。

目前对于干性 AMD 的确切机制尚不明确,多数学者认为 RPE 细胞凋亡与地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 的发生有密切关系。最新的研究认为坏死性凋亡和干性 AMD 的发生有关。Shiose 等<sup>[20]</sup>用 dsRNA 的模拟物-聚肌苷酸胞苷酸注射干眼小鼠后发生 TLR3 依赖的 RPE 细胞凋亡。随后 Murakami 等<sup>[21]</sup>发现视网膜下腔注射聚肌苷酸胞苷酸后, RPE 细胞更多地表现出坏死性凋亡的特征,视网膜组织 RIP3 水平也显著升高且在 RIP3 敲除小鼠中同样注射聚肌苷酸胞苷酸后, RPE 细胞丢失数、坏死性凋亡比例均显著下降。此研究还表明聚肌苷酸胞苷酸处理的体外 RIP3 敲除 RPE 细胞中分泌的促炎因子高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 水平也较正常 RPE 细胞显著减少,提示 RIP3 介导的炎症反应与 RPE 细胞的退行性病变密切相关。

Shelley 等<sup>[22]</sup>在 AMD 患者中发现,视锥细胞死亡形式表现为轴突的变大膨胀,与坏死性凋亡的形态相一致。在 GA 患者眼的中心凹成像研究中,也发现中心凹结构的膨胀扩大<sup>[23]</sup>。这些研究打破原有的认为 RPE 细胞凋亡是 AMD 中 RPE 细胞死亡的主要方式的结论,还证明 RIP3 介导的坏死性凋亡可能在 AMD 的发生过程中发挥比凋亡更为重要的作用,同时 RIP3 的变化还能进一步影响 RPE 细胞的炎症反应。

### 2.2 坏死性凋亡与 RD 的关系

RD 发生后光感受器细胞与 RPE 细胞脱离从而发生死亡是其病理基础<sup>[24]</sup>。Nakazawa 等<sup>[25]</sup>最早在 RD 动物模型中发现 TNF- $\alpha$  和 caspases 表达升高,但研究中还存在一个未能解决的问题,就是光感受器细胞的死亡并未因 caspase 抑制剂 Z-VAD 的干预而减少<sup>[26]</sup>。最近这一问题才得以解释,因为坏死性凋亡在 RD 引起的光感受器细胞死亡中起到重要的作用。Arimura 等<sup>[27]</sup>在 RD 患者玻璃体中检测到 HMGB1 的含量显著升高,提示 RD 后可能发生了坏死性凋亡。随后 Trichonas 等<sup>[28]</sup>发现 C57BL/6 小鼠 RD 模型视网膜组织中 RIP3 表达的显著升高,并且 RIP3 在外核层的含量较高,通过同时注射坏死性凋亡抑制剂 (necrostatin-1, Nec-1) 及 caspase 抑制剂 (Z-VAD),能够减轻光感受器细胞凋亡和坏死性凋亡的发生。仅注射 Z-VAD 会进一步促进坏死性凋亡的增加,而在 RIP3 敲除的动物模型中则不会发生这一现象。后来无色素大鼠 RD 模型研究也同样证实 RIP1 参与 RD 光感受器细胞的死亡<sup>[29-30]</sup>。研究表明,在 RD 光感受器细胞死亡中存在 RIP 介导的坏死性凋亡且坏死性凋亡与凋亡相互影响。

### 2.3 坏死性凋亡与 RP 的关系

在 RP 患者中,视力的丧失是从最初视杆细胞功能减退引起的暗视力下降开始,发展到视锥细胞功能减退引起的周边和中央视力下降。目前已发现的大多数突变基因均发生在视杆细胞,但是伴随视杆细胞而来的视锥细胞的死亡机制目前仍是不明确。

2004 年, To 等<sup>[31]</sup>通过电子显微镜观察发现 *PRPC8* 基因等基因突变型 RP 患者视锥细胞发生坏死样的改变,但是其机制

仍不清楚。后来 Murakami 等<sup>[32]</sup>在运用 rd10 小鼠,通过视杆细胞 *Pde6β* 基因突变模拟 RP 的研究中,发现晚期视杆细胞与视锥细胞相继发生了变性死亡。视网膜中 RIP1 和 RIP3 的水平均升高,但是 RIP 激酶在视杆细胞死亡中的作用是微弱的,表现在 rd10 突变与 RIP3 敲除杂交小鼠中视杆细胞 TUNEL 染色阳性率并无明显减少,且在电子显微镜下证实视杆细胞的死亡大部分表现出凋亡样的改变。而与视杆细胞相反,RIP 激酶在视锥细胞中的表现尤为突出。在 RIP3<sup>-/-</sup>小鼠中视锥细胞 TUNEL 阳性率显著减少,电子显微镜下死亡的视锥细胞也出现了坏死性凋亡样改变,在视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 上 b 波的振幅也显著高于 RIP3<sup>+/+</sup>小鼠。最近,Sato 等<sup>[33]</sup>在感光细胞间维生素 A 类结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP) 敲除的小鼠 RP 动物模型中也得出相同的结论,认为抑制 RIP 激酶能够显著抑制视锥细胞发生坏死性凋亡。上述研究证明坏死性凋亡很可能是 RP 中的视锥细胞死亡的主要机制。

#### 2.4 坏死性凋亡与视网膜缺血性疾病的关系

视网膜缺血常见于糖尿病视网膜病变和视网膜静脉阻塞。视网膜的缺血会引起视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的死亡,而目前的研究结果认为引起 RGCs 的死亡的方式包括坏死性凋亡<sup>[34]</sup>。

Rosenbaum 等<sup>[35]</sup>认为在视网膜缺血-再灌注损伤后视网膜细胞主要发生了坏死性凋亡,通过在 SD 大鼠眼内预防性注射 Nec-1,能够保护视网膜内层神经元损伤并改善视功能,而注射 Nec-1 灭活模拟物 (Nec-1i),则没有明显改善,这首次证实通过注射坏死性凋亡抑制剂,能够改善缺血引起的视网膜内层细胞的损伤。Dvorianchikova 等<sup>[36]</sup>在 C57BL/6J 小鼠眼中进一步发现在视网膜缺血-再灌注 (retinal ischemia reperfusion, RIR) 后 RGCs 层发生坏死性凋亡,并且用一种新的方法,ATP-脂质体干预后也能减少坏死性凋亡的发生,也能够减轻 RIR 引起的 RGCs 死亡。在最新的体外 RGC5 的研究中, Lee 等<sup>[37]</sup>发现新的 RIP3 下游信号,通过 RIR 模型, RIP3 磷酸化了 RGC 上的死亡相关蛋白 (Daxx),引起 Daxx 从细胞核转出,激活 JNK 介导的细胞死亡,这提示可能存在更多的 RIP3 下游信号共同调控视网膜细胞死亡,也为将来寻找可能干预坏死性凋亡的靶点提供新思路。

### 3 小结

视网膜细胞的死亡机制是复杂多样的,不同视网膜细胞在同一种疾病中的死亡机制也有差异,并且同一种视网膜细胞在不同视网膜疾病中的死亡机制也有可能不同。这可能是由于不同疾病的发病机制与不同视网膜细胞的生物学特征共同决定的。随着对坏死性凋亡分子机制的深入研究,明确坏死性凋亡在不同视网膜疾病中的作用机制,进一步研究坏死性凋亡与凋亡在视网膜细胞的死亡过程中是如何转变的,将有助于对各种视网膜疾病的发病机制有全面的认识。寻找特异性靶点抑制视网膜细胞中坏死性凋亡的发生,可能成为将来治疗视网膜疾病的新途径。

### 参考文献

- [1] 王晓霞,刘小琴,赵丽.坏死性凋亡调节机制及其临床相关性研究进展[J].中国实验血液学杂志,2012,20(4):1025-1029. Wang XX, Liu XQ, Zhao L. Research progress on necroptosis regulation mechanism and its clinical relevance—review [J]. J Exp Hematology, 2012, 20(4): 1025-1029.
- [2] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516. DOI: 10. 1080/01926230701320337.
- [3] 崔天益,郑承红,陈杰,等.细胞死亡方式及其清除[J].中国免疫学杂志,2014(6):843-846. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2014. 06. 028. Cui TP, Zheng CH, Chen J, et al. The way of cell death and its clearance [J]. Chin J Immunology, 2014(6): 843-846. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1000- 484X. 2014. 06. 028.
- [4] Laster SM, Wood JC, Gooding LR. Tumor necrosis factor can induce both apoptotic and necrotic forms of cell lysis [J]. J Immunol, 1988, 141(8): 2629-2634.
- [5] Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, 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.
- [6] Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis [J]. Science, 2009, 325(5938): 332-336. DOI: 10. 1126/science. 1172308.
- [7] He S, Wang L, Miao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- $\alpha$  [J]. Cell, 2009, 137(6): 1100-1111. DOI: 10. 1016/j. cell. 2009. 05. 021.
- [8] Cho YS, Challa S, Moquin D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation [J]. Cell, 2009, 137(6): 1112-1123. DOI: 10. 1016/j. cell. 2009. 05. 037.
- [9] Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. Nat Chem Biol, 2005, 1(2): p. 112-119. DOI: 10. 1038/nchembio711.
- [10] Zhang D, J Lin, J Han. Receptor-interacting protein (RIP) kinase family [J]. Cell Mol Immunol, 2010, 7(4): 243-249. DOI: 10. 1038/cmi. 2010. 10.
- [11] Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway [J]. Science, 2002, 296(5573): 1634-1635. DOI: 10. 1126/science. 1071924.
- [12] Li H, Kobayashi M, Blonska M, et al. Ubiquitination of RIP is required for tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation [J]. J Biol Chem, 2006, 281(19): 13636-13643. DOI: 10. 1074/jbc. M600620200.
- [13] Declercq W, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival [J]. Cell, 2009, 138(2): 229-232. DOI: 10. 1016/j. cell. 2009. 07. 006.
- [14] Wilson NS, Dixit V, Ashkenazi A. Death receptor signal transducers: nodes of coordination in immune signaling networks [J]. Nat Immunol, 2009, 10(4): 348-355. DOI: 10. 1038/ni. 1714.
- [15] Wu XN, Yang ZH, Wang XK, et al. Distinct roles of RIP1-RIP3 hetero- and RIP3-RIP3 homo-interaction in mediating necroptosis [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(11): 1709-1720. DOI: 10. 1038/cdd. 2014. 77.
- [16] Dondelinger Y, Declercq W, Montessuit S, et al. MLKL promotes plasma membrane integrity by binding to phosphatidylinositol phosphates [J]. Cell Rep, 2014, 7(4): 971-981. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2014. 04. 026.
- [17] Welz PS, Wullaert A, Vlantis K, et al. FADD prevents RIP3-mediated epithelial cell necrosis and chronic intestinal inflammation [J]. Nature, 2011, 477(7364): 330-334. DOI: 10. 1038/nature10273.
- [18] Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance [J]. Immunity, 2013, 38(2): 209-223. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2013. 02. 003.
- [19] Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration [J]. Nature, 2011,

- 471 (7338) : 325-330. DOI:10. 1038/nature09830.
- [20] Shiose S, Chen Y, Okano K, et al. Toll-like receptor 3 is required for development of retinopathy caused by impaired all-trans-retinal clearance in mice [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (17) : 15543-15555. DOI:10. 1074/jbc. M111. 228551.
- [21] Murakami Y, Matsumoto H, Roh M, et al. Programmed necrosis, not apoptosis, is a key mediator of cell loss and DAMP-mediated inflammation in dsRNA-induced retinal degeneration [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21 (2) : 270-277. DOI:10. 1038/cdd. 2013. 109.
- [22] Shelley EJ, Madigan MC, Natoli R, et al. Cone degeneration in aging and age-related macular degeneration [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (4) : 483-492. DOI:10. 1001/archophthalmol. 2008. 622.
- [23] Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Helb HM, et al. In vivo imaging of foveal sparing in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (8) : 3915-3921. DOI:10. 1167/iovs. 08-2484.
- [24] Quintyn JC, Ranty ML, Mathis A. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141 (1) : 227-228. DOI:10. 1016/j. ajo. 2005. 07. 051.
- [25] 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/iovs. 10-6509.
- [26] Nakazawa T, Matsubara A, Noda K, et al. Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats [J]. *Mol Vis*, 2006, 12 : 867-78.
- [27] Arimura N, Ki-i Y, Hashiguchi T, et al. Intracellular 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] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Dong K, Ke GJ, Wu LY, et al. Regularity of photoreceptor death after experimental retinal detachment [J]. *Recent Adv Ophthalmology*, 2014, 34 (2) : 144-146. DOI:10. 13389/j. cnki. rao. 2014. 0036.
- [32] To K, Adamian M, Berson EL. Berson. Histologic study of retinitis pigmentosa due to a mutation in the RP13 gene (PRPC8): comparison with rhodopsin Pro23His, Cys110Arg, and Glu181Lys [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137 (5) : 946-948. DOI:10. 1016/j. ajo. 2003. 10. 047.
- [33] Murakami Y, Matsumoto H, Roh M, et al. Receptor interacting protein kinase mediates necrotic cone but not rod cell death in a mouse model of inherited degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (36) : 14598-14603. DOI:10. 1073/pnas. 1206937109.
- [34] Sato K, Li S, Gordon WC, et al. Receptor interacting protein kinase-mediated necrosis contributes to cone and rod photoreceptor degeneration in the retina lacking interphotoreceptor retinoid-binding protein [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (44) : 17458-17468. DOI:10. 1523/jneurosci. 1380-13. 2013.
- [35] Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage [J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2 (4) : 879-889.
- [36] Rosenbaum DM, Degtrev A, David J, et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88 (7) : 1569-1576. DOI:10. 1002/jnr. 22314.
- [37] Dvoriantschikova G, Barakat DJ, Hernandez E, et al. Liposome-delivered ATP effectively protects the retina against ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 2882-2890.
- [38] Lee YS, Dayma Y, Park MY, et al. Daxx is a key downstream component of receptor interacting protein kinase 3 mediating retinal ischemic cell death [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587 (3) : 266-271. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2012. 12. 004.

(收稿日期:2015-11-03)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

## 广告目次

拓普康 OCT 系列 北京拓普康医疗器械有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液)广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

普诺明(高次非球面人工晶状体)爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页

普罗纳克(0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液)深圳市瑞霖医药有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片)武汉市威康药品有限责任公司……前插页

露达舒(氯替泼诺混悬滴眼液)山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

灵光(复方樟柳碱注射液)华润紫竹药业有限公司……前插页

施图伦(七叶洋地黄双苷滴眼液)深圳市康哲药业有限公司……前插页

爱丽(玻璃酸钠滴眼液)参天制药(中国)有限公司……封三

曲贝(曲尼司特滴眼液)中国药科大学制药有限公司……封底

读者·作者·编者

## 本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)