

视网膜光辐照实验模型研究进展

徐翌华 综述 朱鸿 审校

上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心, 上海 200080

通信作者: 朱鸿, Email: zhuhongchina@126.com

【摘要】 随着电子设备的普及与环境光污染现象的日趋严重, 视网膜光辐照引起的损伤及其对视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性等疾病的致病作用逐渐被关注。光-视网膜组织反应类型以光热反应及光化学反应为主, 其中可见光产生的光化学反应与视网膜疾病关系密切。光辐照参数包括光辐照波长、辐照能量及辐照时间等, 不同参数下光辐照对视网膜细胞的作用还可能受多种外界因素影响。较多视网膜光辐照细胞实验模型建立以研究光辐照, 尤其是蓝光对视网膜色素上皮细胞、光感受器细胞及神经细胞损伤的机制。光辐照会导致视网膜各细胞氧化应激、内质网应激及线粒体损伤激活自噬调控细胞凋亡。炎性小体激活及外泌体也参与调控光辐照对视网膜色素上皮细胞的损伤。也有研究探讨不同波长光源对细胞的潜在治疗作用。本文从光-视网膜组织反应类型、生物学研究中常用的光辐照参数, 以及视网膜色素上皮细胞光辐照模型、视网膜光感受器细胞光辐照模型、视网膜神经节细胞光辐照模型等方面就视网膜光辐照的实验模型, 探讨不同模型间细胞及光辐照参数的差异。

【关键词】 视网膜色素上皮; 光感受器细胞; 视网膜神经节细胞; 光辐照; 体外研究模型

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200520-00364

Research progress of *in vitro* experimental models in retinal light irradiation

Xu Yihua, Zhu Hong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Fundus Disease, Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zhu Hong, Email: zhuhongchina@126.com

[Abstract] With the popularity of electronic devices and the increasing environmental light pollution, more attention has been paid to the damage caused by retinal light irradiation and its pathogenic effects in retinal pigment degeneration, age-related macular degeneration and other diseases. The types of light-retinal tissue reaction are mainly photothermal and photochemical, and the photochemical reaction produced by visible light is closely related to retinal diseases. The parameters of light irradiation include wavelength, energy density and duration, etc. The effect of light irradiation on retinal cells can be influenced by many external factors under different parameters. Many *in vitro* models of light irradiation on retinal cells have been established to study the mechanism of light irradiation, especially blue light on retinal pigment epithelial cells, photoreceptor cells and nerve cells. Light irradiation can cause oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and mitochondrial damage in retinal cells, which activates autophagy and regulates apoptosis. Inflammasome activation and exosomes are also involved in the regulation of light-induced damage to retinal pigment epithelial cells. There are also studies on the potential therapeutic effect of different wavelength light sources on cells. This review discusses the differences in cellular and light irradiation parameters between different models with respect to experimental models of retinal light irradiation in terms of types of light-retinal tissue responses, light irradiation parameters commonly used in biological studies, and retinal pigment epithelium light irradiation models, retinal photoreceptor light irradiation models, and retinal ganglion cell light irradiation models.

[Key words] Retinal pigment epithelium; Photoreceptor cells; Retinal ganglion cells; Light irradiation; *In vitro* research models

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200520-00364



人眼视网膜作为外界光线接收以及视觉形成的关键组织,与光有着密不可分的联系。有规律的光照对生物昼夜节律的维持十分关键^[1],而过量光照射又容易发生急性慢性视网膜光损伤,包括视网膜灼烧、视网膜变性等^[2-4];对于某些眼病,光又是一种重要的治疗工具,如眼底激光光凝治疗、光动力治疗视网膜新生血管等^[5-6]。深入了解光与视网膜之间的相互关系可以指导医生在医疗过程中避免潜在的光组织损伤,更好地利用光学技术造福人类。视网膜组织对不同类别不同程度光暴露的反应差别很大且分子生物机制复杂,建立可靠的细胞模型开展研究是关键的第一步。本文通过回顾近年国内外文献,在光-组织反应类型的基础上总结视网膜细胞辐照实验研究模型,为视网膜光损伤研究和光生物安全评估选择合适的体外模型提供参考。

1 光-视网膜组织反应类型

视网膜光辐照程度与人眼屈光介质对不同波长光线的吸收情况有关。人眼主要屈光介质为角膜、房水、晶状体、玻璃体等。其中,角膜可吸收 300 nm 以下几乎全部紫外线;随着年龄增长,晶状体对光的阻过性增强,30 岁以后的晶状体基本吸收 300~400 nm 波长范围的紫外线;眼内屈光介质基本不吸收可见光抵达视网膜。视网膜内含有大量的能吸收光线的色素,包括黑色素、血红素、脂褐质、视紫红质等,这些吸光物质(即光敏物质)对不同波长、不同强度的光线的吸收程度以及产生的反应也各不相同。光-组织反应类型主要有光热反应与光化学反应,其中光化学反应在视网膜光暴露的细胞模型中研究较多。光敏物质吸收光子后可被激发为单价态,不稳定的单价态分子迅速转化形成三价态,此过程称为光化学反应。光化学反应过程中产生大量活性氧和自由基离子等物质,并激活一系列分子信号,引起炎症反应、促进血管生长因子释放等,当活性氧产物持续堆积超出视网膜本身的抗氧化能力时可激活凋亡通路、引起细胞损伤和血管破坏等^[7-8]。

对光-视网膜相互关系的深入研究对理解疾病的发生机制和指导临床治疗具有重要意义。临床上,光动力治疗眼底新生血管即是运用了光化学反应原理,经血液循环聚集到脉络膜新生血管处的光敏物质,经特定波长激光激发后产生大量自由基,直接破坏异常的血管组织,促进血栓形成,使新生血管闭塞并最终萎缩。大量实验研究发现视网膜变性疾病的发生和发展与可见光中 400~480 nm 蓝光介导的氧化应激和光化学损伤密切相关^[9-11]。

2 生物学研究中常用的光辐照参数

光辐照参数存在光辐照波长、光辐照方式、光辐照能量及光辐照时间等的区别。

2.1 光辐照波长

常见的光源有日光、白炽灯、LED 灯及激光,其中 LED 灯及激光在医学应用上较多。实验研究中,日光及白炽灯常作为混合光模拟日常环境光,日光波长为 200~10 000 nm,其中紫外波段(小于 400 nm)和红外波段(大于 760 nm)大部分被人眼屈光

系统吸收,而能够到达视网膜的可见光(400~760 nm)中以 400~500 nm 范围的蓝光能量最高。总体而言,环境光一般能量较低,常用于研究长期环境光暴露对视网膜的影响或光对生物节律调节的作用;单波长的 LED 灯及激光能量较高,常用于研究特定波长光源对视网膜造成的分子生物学影响以及不同能量视网膜单波长光暴露后的组织变化。一般来说,光暴露后依照视网膜损伤与否还可定义为阈下光暴露和阈上光暴露。研究提示,阈下光暴露,如低强度光照等具有促进视网膜细胞增生的作用,相关实验以在体研究居多^[12-13]。Dang 等^[14]将 ARPE-19 细胞暴露于 0.998 mW/cm² 的 635 nm 激光下不同时间,发现能量达到 8 J/cm² 时细胞增生明显且 CRALBP 等视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞功能蛋白表达上调。

2.2 光辐照方式

光照方式不同也影响视网膜组织对光的反应情况。光照方式分为连续光照、间歇光照和脉冲光照。连续光照一般用于观察急性视网膜损伤,间歇光照一般用于观察慢性视网膜损伤,脉冲光照方式多见于将激光作为治疗工具,侧重指导精准治疗异常组织的同时避免激发视网膜损伤。

2.3 光辐照能量

常用于评价光照程度的物理量有光照度和能量密度,其中能量密度=辐射照度×光照时间。能量密度在光学中可等价于通量。光照度与辐射照度属于类似的物理量,前者用于描述可见光范围光波在单位面积上的光照能量,而辐射照度则更加通用,反映电磁波的辐射强度。研究环境光对视网膜的影响一般选择光照度和光照时间评价光暴露程度,当观察特定波长光暴露对视网膜的生物学影响时,辐射照度和能量密度则是 2 个常用的参数。

2.4 光辐照时间

在光辐照实验模型研究中,光辐照时间为常用变量。Chen 等^[15]采用 465 nm 蓝光 2 500 lx 照射 661W 细胞 4~24 h,可见细胞内活性氧生成及细胞凋亡呈时间依赖性。光辐照时间与光辐照能量具有密切联系。固定光辐照参数后,光辐照能量与光辐照时间呈正比,即光辐照时间的长短可反映光辐照能量的大小。光辐照对视网膜细胞的影响除取决于辐照光的波长、光辐照方式、光辐照能量及光辐照时间等因素外,还与视网膜的暗适应状态、视网膜受辐照的部位、年龄、种族、体温、肤色、营养状态、晶状体、全身情况和药物、动物种属等因素有重要关系^[16-17]。

3 视网膜光辐照细胞模型

视网膜内不同细胞共同参与维持其正常功能运转。RPE 细胞起到了营养、支持视网膜组织的作用;光感受器细胞吸收光能后完成光电转换过程,对视觉形成起到重要作用;视网膜神经细胞参与构成视觉通路,同时也参与人体昼夜节律的形成^[18]。研究者已构建不同类型的视网膜光辐照模型以探寻相关分子机制。

3.1 RPE 细胞光辐照模型

人源性 RPE 细胞相较于动物源性 RPE 细胞对于各种病变的模式更具有代表性, ARPE-19 细胞系表达 RPE 特异标记抗原 CRALBP 及 RPE65, 同时相比其他人源 RPE 细胞系, 如 D407 等, 具有正常的二倍体细胞核型^[19], 故被广泛用于细胞水平研究。RPE 细胞损伤及功能失调被认为是年龄相关性黄斑变性发病机制中的重要环节之一^[20], 表现为脂褐质的沉积。A2E 是脂褐素主要的荧光载体成分, 暴露于一定波长(特别是 440~500 nm 蓝光)光线下可发生异构化, 并产生自由基, 造成细胞膜和细胞内溶酶体膜的损伤, 从而导致 RPE 细胞的损害和死亡^[21]。

单纯光照 RPE 细胞一般用于模拟光辐照对于正常人眼 RPE 细胞的影响^[22-23]。Youn 等^[24]将 ARPE-19 细胞分别暴露于 400、420 和 435.8 nm 蓝光不同时间, 发现 400 nm 蓝光光照密度大于 16 J/cm² 时即可导致细胞活力明显下降。RPE 细胞吞噬体外合成的 A2E 后接受蓝光照射则是一种比较常用的 RPE 细胞损伤模型, 主要用于模拟视网膜变性相关疾病。光辐照首先可引起 RPE 细胞形态改变。研究表明, 在 460 nm 蓝光 150 lx 照射后 12 h, RPE 细胞即出现明显皱缩^[25]。更多研究基于 RPE 细胞光辐照模型探讨 RPE 细胞光损伤的分子机制。诸多研究证实, 光辐照可引起 RPE 细胞氧化应激反应导致细胞损伤, 表现为细胞屏障功能破坏及细胞凋亡数目增加^[26-27]。光辐照同时可以诱导 RPE 细胞内质网应激并激活细胞自噬过程。Feng 等^[28]用 4 000 lx 蓝光(460 nm)照射吞噬 A2E 的 ARPE-19 细胞 20 min, 照射结束后 12 h 观察到内质网应激及自噬标志物表达上调; 在蓝光照射组中抑制 GRP78 表达可抑制自噬激活, 加入自噬抑制剂可缓解内质网应激并减轻细胞凋亡, 提示自噬可能负反馈调节内质网应激, 从而在蓝光辐照 RPE 损伤模型中起到保护作用。此外, 近年研究证实蓝光辐照可导致 RPE 细胞内溶酶体通透性增加^[29]; 过量蓝光辐照可造成 RPE 细胞溶酶体酶释放, 从而激活 NLRP3 炎性小体, 证实炎性小体参与蓝光辐照诱导的 RPE 细胞损伤^[30]。Zhang 等^[31]采用 488 nm 蓝光照射 ARPE-19 细胞, 17.28 J/cm² 辐照能量下提取到 RPE 细胞分泌的外泌体并加入到正常培养的 RPE 细胞中, 可观察到活性氧生成及 NLRP3 炎性小体的激活, 提示外泌体参与蓝光辐照引起的 RPE 细胞炎性小体激活。研究发现, 间充质干细胞来源的细胞外囊泡可以减轻蓝光造成的视网膜损伤^[32]; 作为细胞外囊泡的一个亚群, 外泌体在光辐照引起的 RPE 细胞损伤中的具体作用仍有待更多研究。近年来有研究关注 microRNA 在 AMD 模型中对 RPE 细胞自噬及炎性小体激活的调控作用^[33-34]; microRNA 及更多表观遗传在 RPE 光辐照模型中的作用还有待进一步阐述。

值得注意的是, ARPE-19 细胞在传代过程中其细胞表型存在丢失可能, 需要通过改变培养条件使 ARPE-19 细胞系适当分化, 从而恢复表型^[35]。采用原代培养 RPE 细胞则不存在表型丢失的问题。Marie 等^[36]将猪眼 RPE 原代细胞暴露于不同波长蓝光下(6~81 J/cm²), 发现在 415~455 nm 下细胞失活数量及氧自由基产生均达到峰值, 提示该波段蓝光暴露的视网膜毒性最大; 同时发现 630 nm 红光(81 J/cm²)照射 RPE 细胞后未

产生明显氧化应激反应及细胞线粒体损伤, 提示该波长红光暴露的视网膜毒性比蓝光小。采用原代细胞建立模型对技术要求较高, 同时不同来源原代细胞存在个体差异, 可能降低光暴露模型实验结果的可重复性。

RPE 细胞光辐照研究模型很多, 但是不同研究间采取的光源和光照参数差距较大, 这与实验条件差异以及研究目的不同有关。制备封闭的光照装置有利于监测和变更光源及能量等参数, 进一步提高细胞研究模型的可靠性与稳定性^[37-38]。庄宏等^[39]和李丹丹等^[40]将细胞培养箱改造为蓝光照射培养箱以建立光损伤模型, 该方法能够保证培养箱内各处光照能量参数一致, 适合研究环境光辐照对视网膜细胞的影响和分子机制。

3.2 视网膜光感受器细胞光辐照模型

持续强光照可使光感受器细胞死亡, 导致视网膜变性, 影响视力并最终可能致盲^[41-42]。实验研究中目前应用较多的是鼠视网膜光感受器细胞系(以 661W 细胞为代表)。Song 等^[43]采用 1 500 lx 白光照射 661W 细胞后 1~3 d 可诱发氧化应激或内质网应激相关的自噬过程, 抑制 ERK 通路可削弱自噬并减轻光照引起的 661W 细胞死亡。Li 等^[44]研究发现通过激活 AMPK 通路抑制自噬可以减轻过量光照引起的 661W 细胞损伤, 与 RPE 细胞光辐照研究中自噬具有的保护作用不同, 提示自噬在光辐照诱导视网膜损伤过程中对不同细胞可能具有不同或双向调节作用。Ooe 等^[45]将 464 nm LED 蓝光(8.2 J/cm²)光源置于细胞培养皿下方, 照射 661W 细胞 6 h 即发现细胞内短波视蛋白聚集及 ATF4 表达上调, 提示蓝光辐照可能通过激活内质网应激介导 661W 细胞的损伤和凋亡。除此之外, 蓝光辐照也可引起 661W 细胞发生铁死亡等其他细胞死亡方式^[46]。目前光感受器细胞光辐照模型中还存在许多局限性, 如 Ooe 等^[45]研究的光辐照装置中, 光源穿过培养器皿后抵达细胞, 存在中间材料对光能量的传递和吸收, 因此实际抵达细胞的光照参数无法精确检测; 多数研究采用的 661W 细胞仅具备视锥细胞的形态及特点, 无法反映光辐照后视杆细胞的变化。研究证实, 携带 *P23H* 基因的非洲爪蟾蝌蚪接受周期性光照时其视杆细胞可迅速出现变性^[47], 因此 Bocchero 等^[48]采用 10 ms 脉冲暗闪烁白光(总能量 6.64×10⁻⁹ J/cm²)照射从携带 *P23H* 基因的非洲爪蟾蝌蚪视网膜中提取的视杆细胞 60 min, 通过单光子反应分析技术发现视杆细胞光反应幅度下降, 反应时间延长, 提示光照引起视网膜色素变性初期可能首先影响视杆细胞的光传导功能。此外, 也有提取牛视网膜视杆细胞外节段建立光辐照模型的研究^[49]; 近期, Mahato 等^[50]通过化学重编程技术将皮肤成纤维细胞改造为感光细胞(基因表达与视杆细胞类似), 并将其移植到视杆细胞变性小鼠视网膜中, 发现可部分恢复小鼠瞳孔反射和视功能, 可尝试将该方法用于视杆细胞光辐照模型的研究。最近也有研究在光损伤小鼠模型中发现, 白光辐照可导致小鼠染色质可及性下降, 常染色质减少和异染色质丰度增加引起转录和翻译失调, 从而导致光感受器细胞凋亡和炎症反应性胶质增生^[51]。由此可见, 表观遗传在视网膜光辐照及光照模拟的 AMD 模型中可能起到重要调控作用, 有待更进一步的研究。

3.3 视网膜神经节细胞光辐照模型

视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 作为重要的视网膜神经细胞,其光辐照模型常用于研究青光眼及视网膜变性类疾病中 RGC 损伤^[52-54]。Del Olmo-Aguado 等^[55]采用 465~475 nm 蓝光 250 lx 照射 RGC-5 细胞 (鼠源 RGC),光照后 8 h 出现活性氧的产生增多及 RIP1/3 蛋白上调且在光照 48 h 后达到峰值,并同步出现细胞计数减少,提示蓝光可通过线粒体应激途径激活坏死性凋亡通路使神经节细胞出现程序性死亡。也有研究者总结了光辐照诱导 RGC-5 细胞损伤的机制,光辐照可诱导 RGC-5 细胞氧化应激及线粒体应激导致细胞凋亡或坏死性凋亡^[56]。然而,RGC-5 细胞系是否能代表 RGC 受到了研究者的质疑。2013 年,Krishnamoorthy 等^[57]通过细胞遗传学检测、核型分析及染色体检测等方法已证实 RGC-5 细胞并非 RGC 来源,而实际可能是感光细胞 661W 细胞系。进而,2014 年 Al-Ubaidi 等^[58]研究认为,RGC-5 细胞系在建立之初可能已经被 661W 细胞污染,表现出类似 661W 细胞的特征^[58],提出采取 RGC-5 细胞模拟 RGC 的研究思路需要谨慎考虑。有研究使用星形环孢菌素诱导分化 RGC-5 细胞使其更接近神经细胞^[59]。更多研究者则选择其他更可靠的细胞系开展研究。Li 等^[60]选择 R28 细胞制备 RGC 的光辐照模型,通过 450 nm 蓝光 1 000 lx 照射 24 h 研究其对 RGC 线粒体的影响。此外,Chen 等^[61]将鼠原代 RGC 分别暴露于 1 500 lx 蓝光和白光下 2 h,在蓝光辐照组检测到 DNA 双链断裂,表现为典型的光损伤状态。然而,由于上述模型使用的光照能量较高、光源参数不够标准化,因此,在稳定重复造模方面参考价值有限,同时不适合观察不同程度光损伤对细胞的影响情况。鉴于 RGC-5 细胞系可能存在的明显问题,选择原代细胞或直接在动物模型上开展光辐照对视网膜神经细胞结构功能的影响可能是更好的选择。

4 展望

大量证据表明,环境光污染、职业激光暴露等均可能引起视网膜光辐照损伤,有可恢复的阈下光辐照损伤,也有长期或强烈光暴露导致的阈上光辐照损伤引起不可逆的视网膜病理损害,如年龄相关性黄斑变性等。光暴露对眼部的影响受到广泛关注,传统光动力治疗、新近的视网膜微脉冲激光治疗等也大量开展,这些研究都需要选择合适的视网膜光辐照细胞模型,从而进一步地了解光-视网膜细胞的相互关系,探讨光辐照作用于视网膜各细胞的分子机制,为进一步拓展或优化现有眼科激光与光子临床诊疗技术提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, et al. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight [J]. *J Biol Rhythms*, 2013, 28 (4): 262-271. DOI: 10.1177/0748730413493862.
- [2] Ricks C, Montoya A, Pettey J. The ophthalmic fallout in Utah after the Great American Solar Eclipse of 2017 [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 1853-1857. DOI: 10.2147/OPHT.S174808.
- [3] Schick T, Ersoy L, Lechanteur YT, et al. History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2016, 36(4): 787-790. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000756.
- [4] Zhou H, Zhang H, Yu A, et al. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18 (1): 331 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572865/>. DOI: 10.1186/s12886-018-1004-y.
- [5] Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89 (1): 74-80. DOI: 10.1136/bjo.2004.051540.
- [6] Salomao G, Fernandes AU, Baptista MS, et al. A new Chlorin formulation promotes efficient photodynamic action in choriocapillaris of rabbit's eyes [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28 (10): 1870-1873. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.007.
- [7] Mainster MA, Turner PL. *Photoreceptor retinal injuries: mechanisms, hazards, and prevention* [M]. *Retina Fifth Edition*, Netherlands: Elsevier, 2012: 2.
- [8] Wang Y, Zhao L, Lu F, et al. Retinoprotective effects of bilberry anthocyanins via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms in a visible light-induced retinal degeneration model in pigmented rabbits [J/OL]. *Molecules*, 2015, 20 (12): 22395-22410 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694327/>. DOI: 10.3390/molecules201219785.
- [9] Krigel A, Berdugo M, Picard E, et al. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity [J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 296-307. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.015.
- [10] Alaimo A, Liñares GG, Bujjamer JM, et al. Toxicity of blue led light and A2E is associated to mitochondrial dynamics impairment in ARPE-19 cells; implications for age-related macular degeneration [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(5): 1401-1415. DOI: 10.1007/s00204-019-02409-6.
- [11] Tang W, Ma J, Gu R, et al. Light-induced lipocalin 2 facilitates cellular apoptosis by positively regulating reactive oxygen species/bim signaling in retinal degeneration [J]. 2018, 59 (15): 6014-6025.
- [12] Wang J, Quan Y, Dalal R, et al. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (11): 4722-4732. DOI: 10.1167/iovs.17-21610.
- [13] De Cillà S, Vezzola D, Farruggio S, et al. The subthreshold micropulse laser treatment of the retina restores the oxidant/antioxidant balance and counteracts programmed forms of cell death in the mice eyes [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97 (4): e559-e567 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585429/>. DOI: 10.1111/aos.13995.
- [14] Dang Y, Wu W, Xu Y, et al. Effects of low-level laser irradiation on proliferation and functional protein expression in human RPE cells [J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30 (9): 2295-2302. DOI: 10.1007/s10103-015-1809-3.
- [15] Chen WJ, Wu C, Xu Z, et al. Nrf2 protects photoreceptor cells from photo-oxidative stress induced by blue light [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 154: 151-158. DOI: 10.1016/j.exer.2016.12.001.
- [16] Regal S, Troughton J, Delattre R, et al. Changes in temperature inside an optomechanical model of the human eye during emulated transscleral cyclophotocoagulation [J]. *Biomed Opt Express*, 2020, 11 (8): 4548-4559. DOI: 10.1364/BOE.385016.
- [17] Taveau N, Cubizolle A, Guillou L, et al. Preclinical pharmacology of a lipophenol in a mouse model of light-induced retinopathy [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52 (7): 1090-1101. DOI: 10.1038/s12276-020-0460-7.
- [18] Marquioni-Ramella MD, Suburo AM. Photo-damage, photo-protection and age-related macular degeneration [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2015, 14 (9): 1560-1577. DOI: 10.1039/c5pp00188a.
- [19] Hellinen L, Pirskanen L, Tengvall-Unadike U, et al. Retinal pigment epithelial cell line with fast differentiation and improved barrier properties [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2019, 11 (8): 412 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412689/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080412.
- [20] Hanus J, Anderson C, Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24 (Pt B): 286-298. DOI: 10.1016/j.arr.2015.09.002.
- [21] Park SI, Jang YP. The protective effect of brown-, gray-, and blue-tinted lenses against blue LED light-induced cell death in A2E-laden human

- retinal pigment epithelial cells [J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 57 (2) : 118-124. DOI:10.1159/000452174.
- [22] 马映雪, 陈松, 何广辉, 等. 蓝光诱导人视网膜色素上皮细胞分泌外泌体与核苷酸结合寡聚化结构样受体蛋白炎性体的相关性研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(5) : 498-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.05.014.
- Ma YX, Chen S, He GH, et al. Blue light damaged-retinal pigment epithelial cell derived-exosomes activate nod-like receptor protein inflammasome [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33 (5) : 498-502. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.05.014.
- [23] 姜文静, 张丽娜, 于晓, 等. 内质网应激对光照诱导的人视网膜色素上皮细胞损伤的促进作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (9) : 816-823. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.010.
- Jiang WJ, Zhang LN, Yu X, et al. Mediated effects of endoplasmic reticulum stress on light-induced apoptosis and inflammation of human retinal pigment epithelial cell [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (9) : 816-823. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.010.
- [24] Youn HY, Chou BR, Cullen AP, et al. Effects of 400 nm, 420 nm, and 435.8 nm radiations on cultured human retinal pigment epithelial cells [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2009, 95 (1) : 64-70. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2009.01.001.
- [25] Lin CH, Wu MR, Huang WJ, et al. Low-luminance blue light-enhanced phototoxicity in A2E-laden RPE cell cultures and rats [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (7) : 1799 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979028/>. DOI:10.3390/ijms20071799.
- [26] Zhao Z, Sun T, Jiang Y, et al. Photooxidative damage in retinal pigment epithelial cells via GRP78 and the protective role of grape skin polyphenols [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 74 : 216-224. DOI:10.1016/j.fct.2014.10.001.
- [27] Ozkaya EK, Anderson G, Dhillon B, et al. Blue-light induced breakdown of barrier function on human retinal epithelial cells is mediated by PKC- ζ over-activation and oxidative stress [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 189 : 107817 [2023-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563609/>. DOI:10.1016/j.exer.2019.107817.
- [28] Feng J, Chen Y, 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 [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19 (1) : 249 [2023-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823795/>. DOI:10.1186/s12886-019-1261-4.
- [29] Xu Y, Li D, Su G, et al. The effect of A2E on lysosome membrane permeability during blue light-induced human RPEs apoptosis [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22 (1) : 241 [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641967/>. DOI:10.1186/s12886-022-02464-1.
- [30] Brandstetter C, Mohr LK, Latz E, et al. Light induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via lipofuscin-mediated photooxidative damage [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (8) : 905-916. DOI:10.1007/s00109-015-1275-1.
- [31] Zhang W, Ma Y, Zhang Y, et al. Photo-oxidative blue-light stimulation in retinal pigment epithelium cells promotes exosome secretion and increases the activity of the NLRP3 inflammasome [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44 (1) : 67-75. DOI:10.1080/02713683.2018.1518458.
- [32] 于波, 王康, 张明亮, 等. 间充质干细胞来源小胞外囊泡对视网膜光损伤的治疗作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41 (1) : 8-15. DOI:10.3760/cma.j.cn115989s-20220412-00157.
- Yu B, Wang K, Zhang ML, et al. Therapeutic effect of small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells on retinal light injury and its mechanism [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41 (1) : 8-15. DOI:10.3760/cma.j.cn115989s-20220412-00157.
- [33] Cai J, Zhang H, Zhang YF, et al. MicroRNA-29 enhances autophagy and cleanses exogenous mutant α B-crystallin in retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374 (1) : 231-248. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.11.028.
- [34] Hu Z, Lv X, Chen L, et al. Protective effects of microRNA-22-3p against retinal pigment epithelial inflammatory damage by targeting NLRP3 inflammasome [J/OL]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10) : 18849-18857 [2023-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927257/>. DOI:10.1002/jcp.28523.
- [35] Samuel W, Jaworski C, Postnikova OA, et al. Appropriately differentiated ARPE-19 cells regain phenotype and gene expression profiles similar to those of native RPE cells [J], 2017, 23 : 60-89.
- [36] Marie M, Bigot K, Angebault C, et al. Light action spectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal pigment epithelium cells [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (3) : 287 [2023-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459695/>. DOI:10.1038/s41419-018-0331-5.
- [37] 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 [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 157 (1) : 196-210. DOI:10.1093/toxsci/kfx030.
- [38] 周杰, 俞永珍, 徐哲, 等. 线粒体 DNA 参与蓝光诱导视网膜色素上皮细胞损伤的机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (4) : 267-272. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.008.
- Zhou WJ, Yu YZ, Xu Z, et al. Role of mitochondrial DNA in human retinal pigment epithelium cells apoptosis induced by blue light [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (4) : 267-272. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.008.
- [39] 庄宏, 张荣, 舒秦蒙, 等. 人脐带间充质干细胞对光诱导视网膜色素上皮细胞损伤的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (11) : 863-869. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.003.
- Zhuang H, Zhang R, Shu QM, et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on light-damaged retinal pigment epithelial cells [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (11) : 863-869. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.11.003.
- [40] 李丹丹, 邹秀兰, 陈京霞, 等. 组织因子靶向肽对蓝光诱导的人视网膜色素上皮细胞损伤的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (7) : 603-609. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.006.
- Li DD, Zou XL, Chen JX, et al. Protective effects of tissue factor targeting peptide on human retinal pigment epithelial cell damage induced by blue light [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (7) : 603-609. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.006.
- [41] Confín MA, Benedetto MM, Quintero-Quintana ML, et al. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (2) : 255-263. DOI:10.1038/eye.2015.221.
- [42] 董淑倩, 刘双珍, 李秋明. 白血病抑制因子对视网膜光感受器细胞光损伤的保护作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (6) : 435-440. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.007.
- Dong SQ, Liu SZ, Li QM. Protective effect of leukemia inhibitory factor on light induced retinal photoreceptors damage and its mechanisms [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (6) : 435-440. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.007.
- [43] Song JY, Fan B, Che L, et al. Suppressing endoplasmic reticulum stress-related autophagy attenuates retinal light injury [J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (16) : 16579-16596 [2023-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858529/>. DOI:10.18632/aging.103846.
- [44] Li YL, Zhang TZ, Han LK, et al. The AMPK-dependent inhibition of autophagy plays a crucial role in protecting photoreceptor from photooxidative injury [J/OL]. *J Photochem Photobiol B*, 2023, 245 : 112735 [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37302156/>. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2023.112735.
- [45] Ooe E, Kuse Y, Yako T, et al. Bilberry extract and anthocyanins suppress unfolded protein response induced by exposure to blue LED light of cells in photoreceptor cell line [J]. *Mol Vis*, 2018, 24 : 621-632.
- [46] Tang W, Guo J, Liu W, et al. Ferrostatin-1 attenuates ferroptosis and protects the retina against light-induced retinal degeneration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548 : 27-34. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.02.055.
- [47] Bogea TH, Wen RH, Moritz OL. Light induces ultrastructural changes in rod outer and inner segments, including autophagy, in a transgenic xenopus laevis P23H rhodopsin model of retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (13) : 7947-7955. DOI:10.1167/iovs.15-16799.
- [48] Bocchero U, Tam BM, Chiu CN, et al. Electrophysiological changes during early steps of retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (4) : 933-943. DOI:10.1167/iovs.18-25347.
- [49] Calzia D, Degan P, Caicci F, et al. Modulation of the rod outer segment



- aerobic metabolism diminishes the production of radicals due to light absorption[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117 : 110–118. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed. 2018. 01. 029.
- [50] Mahato B, Kaya KD, Fan Y, et al. Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision [J]. *Nature*, 2020, 581(7806) : 83–88. DOI: 10.1038/s41586-020-2201-4.
- [51] Luu J, Kallestad L, Hoang T, et al. Epigenetic hallmarks of age-related macular degeneration are recapitulated in a photosensitive mouse model [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(15) : 2611–2624. DOI: 10.1093/hmg/ddaa158.
- [52] Shen Y, Zhao H, Wang Z, et al. Silibinin declines blue light-induced apoptosis and inflammation through MEK/ERK/CREB of retinal ganglion cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1) : 4059–4065. DOI: 10.1080/106191401. 2019. 1671430.
- [53] Dayang W, Dongbo P. Taurine reduces blue light-induced retinal neuronal cell apoptosis *in vitro* [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018, 37(3) : 240–244. DOI: 10.1080/15569527. 2018. 1434665.
- [54] 陈迪, 郭文毅. 热休克蛋白 70 对青光眼性视神经损伤的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(6) : 477–480. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2019. 06. 015.
Chen D, Guo WY. Protective effect of heat shock protein 70 on glaucomatous optic nerve injury [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(6) : 477–480. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2019. 06. 015.
- [55] Del Olmo-Aguado S, Núñez-Álvarez C, Osborne NN. Blue light action on mitochondria leads to cell death by necroptosis [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9) : 2324–2335. DOI: 10.1007/s11064-016-1946-5.
- [56] Zhao Y, Shen Y. Light-induced retinal ganglion cell damage and the relevant mechanisms [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(8) : 1243–1252. DOI: 10.1007/s10571-020-00819-0.
- [57] Krishnamoorthy RR, Clark AF, Daudt D, et al. A forensic path to RGC-5 cell line identification; lessons learned [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8) : 5712–5719. DOI: 10.1167/iops.13-12085.
- [58] Al-Ubaidi MR. RGC-5: are they really 661W? The saga continues [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2014, 119 : 115 [2023–01–23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472671/>. DOI: 10.1016/j.exer. 2013. 10. 012.
- [59] Zhang P, Huang C, Wang W, et al. Early changes in staurosporine-induced differentiated RGC-5 cells indicate cellular injury response to nonlethal blue light exposure [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2015, 14(6) : 1093–1099. DOI: 10.1039/c4pp00456f.
- [60] Li JY, Zhang K, Xu D, et al. Mitochondrial fission is required for blue light-induced apoptosis and mitophagy in retinal neuronal R28 cells [J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11 : 432 [2023–01–23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538621/>. DOI: 10.3389/fnmol. 2018. 00432.
- [61] Chen P, Lai Z, Wu Y, et al. Retinal neuron is more sensitive to blue light-induced damage than glia cell due to DNA double-strand breaks [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(1) : 68 [2023–01–23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669263/>. DOI: 10.3390/cells8010068.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-11-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核转录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)