

视网膜光损伤发生机制与治疗研究进展

李一啸 贾毓琇 张令坤 陈祥钧 刘瑶函 任启伟

摘要 视网膜是眼内最容易受光损害的部位。近年来, 由于电子设备的大量应用和人造光源的普及, 光引发的视网膜病变被越来越多地研究报道, 光照的时间和强度一旦超过眼自身的调节能力, 就会通过多种方式造成感光细胞和色素上皮细胞凋亡, 从而引起视网膜损伤, 视网膜光损伤的发生机制尚不明确, 可能涉及多个方面, 包括自由基堆积、脂质过氧化、视紫红质介导、钙离子超载、细胞凋亡等。现对视网膜光损伤的发生机制和治疗做一综述。

关键词 视网膜 光损伤 发生机制

The Progress of the Mechanism of Light-induced Damage in Retina. Li Yi-xiao, Jia Yu-xiu, Zhang Ling-kun, et al. Jining medical university, Jining 272067, China.

ABSTRACT The retina is the most vulnerable part of the eye to light damage. In recent years, due to the extensive use of electronic devices and the popularity of artificial light sources, photo induced retinopathy has been more and more reported. Studies have shown that once the time and intensity of light exceeds the eye's ability to regulate itself, photoreceptor cells and pigment epithelial cells will undergo apoptosis in a variety of ways, resulting in retinal damage. The mechanism of retinal light damage is still unclear and it may involve many aspects, including free radical accumulation, lipid peroxidation, rhodopsin mediation, calcium overload and apoptosis. The article reviews the mechanism and treatment of retinal light injury.

Key words Retina Light damage Mechanism

1. 光损伤

Noell 等^[1]首次针对光照引起的视网膜损伤进行实验研究。根据国际标准化组织和国际照明委员会对光谱的分类, 波长 100~400nm 为紫外线, 400~760nm 为可见光, 760~3000nm 为近红外线。眼的适宜刺激是波长为 380~760nm 的可见光。得到广泛认可的光损伤机制主要有三个方面^[2,3]: 一是光损伤引起温度改变导致的热损伤, 即局部组织吸收较强的能量使温度升高, 导致组织内蛋白质成分变性失活而产生损伤; 二是光损伤引起组织结构改变所致的机械损伤, 即强光源在短时间作用于人类机体组织上产生的变化; 三是光化学损伤, 是低能量且长时间的光照导致的视网膜组织病理变化。对于人类眼部健康影响最多的当属第三种——光化学损伤。

2. 视网膜光损伤影响因素

光的波长 不同波长的光对眼组织的损伤部位不同, 损伤程度也不相同。研究显示, 紫外线在视网膜前被大量吸收, 主要造成角膜和晶状体的损伤^[4]。波长较长的

红外线穿透力差, 被角膜吸收后转变成热能而对晶状体有热损伤作用^[5]。可见光可以直接透过屈光介质到达眼底, 是引起视网膜光损伤的主要原因。在可见光的波长范围内, 波长越短, 视网膜损伤程度越高。

光照强度 光照强度与其引发的视网膜损伤并非线性关系, 而是随强度上升, 光损伤的机制发生改变。低强度光照时, 激活感光色素并伴有信号转导分子和溶酶体酶的活性升高^[6]。高光照强度, 则主要是通过激活视紫红质来损伤视网膜。但是由于不同物种对光损伤的适应能力不同, 实验方法不统一, 因此很难界定光照强度高低的阈值。有实验数据指出, 不同强度的蓝光照射均会使视网膜组织凋亡, 但各组间的损伤差异无统计学意义^[7], 可能是由于光强度区间选取不合适导致的。

(下转插页 12)

作者单位: 272067 济宁医学院

通讯作者: 任启伟, Email: 171501437@qq.com

(上接第 44 页)

光照方式 不同的光照方式对视网膜细胞损伤也。研究发现相较于连续光照, 总时间相同的多次断续的光照可以使白鼠的感光细胞损伤程度更严重。这与暗适应时感光细胞积累大量视紫红质后, 视紫红质水平较高, 更能吸收光子能密切相关。

3. 视网膜光损伤机制

氧化应激 视网膜光感受器含有大量的线粒体, 是人体内需氧量最大的组织之一。氧气由视网膜色素上皮层 (RPE) 与脉络膜最内层 Bruch 膜及其毛细血管形成的复合体及光感受器向内扩散, 使光感受器外段处于高张氧环境。光感受器外段的膜盘含有大量感光物质和带亚甲基的长链不饱和脂肪酸, 易受自由基攻击。光照时, 大量活性氧自由基和单线态氧作用于不饱和脂肪酸, 形成脂质自由基继续攻击其他不饱和脂肪酸, 形成连锁反应。脂质过氧化的产物如丙二醛 (MDA) 可使得膜蛋白、酶类以及磷脂交联失活, 导致生物膜的液态性、流动性降低, 通透性升高, 造成不可逆性损伤^[8]。长时间光照引起氧自由基堆积, 加速视网膜黄斑部氧化, 与眼部疾病如年龄相关性黄斑病、视网膜色素变性等密切相关^[9]。

视紫红质介导 视杆细胞和视锥细胞各自表达不同的蛋白和色素。为了探究光损伤主要影响哪种细胞, Maeda 等^[10]将具有人类视网膜退化许多特征的 *Abca4*^(-/-) *Rdh8*^(-/-) 小鼠短暂暴露于强光下, 用双量子显微镜可以观察到较多视色素衍生的荧光基团、视杆细胞外段扩增以及巨噬细胞浸润, 表明在小鼠视网膜病变中, 视杆细胞是毒性视蛋白积累和变性的主要部位。Grim 等^[11]用缺乏功能性视紫红质的小鼠模型实验, 提示视杆细胞中的视紫红质是光诱导损伤的主要介质。视蛋白 (opsins) 和视黄醛的生色基团组成了视紫红质。视蛋白通过它们的共价结合色素团 11-顺式视黄醛 (11CR) 来获取光。光照时, 11CR 转化为全反式视黄醛 (ATR), 该过程中产生氧自由基, 攻击膜盘外段不饱和脂肪酸。同时视蛋白被激活, 通过由视黄醛脱氢酶、RPE 细胞蛋白、卵磷脂视黄醇酰基转移酶和 ATP 结合转运蛋白 A4 组成的 ATR 清除机制, 所有的 ATR 被释放, 并在 RPE 内转化为 11CR^[12]。11CR 再生过程中的功能障碍会导致视网膜中 ATR 积累, 进而引起由 ATR 介导的细胞毒性反应和病理改变。动物实验表明, ATR 的积累和光降解会导致 AMD、Stargardt 疾病、急性光诱导视网膜病变、夜盲等疾病^[13]。

脂褐素 在视网膜中, 较高的 ATR 浓度与细胞毒性有关, 因为它们能够形成氧化缩合产物, 即脂褐素。脂褐素包括 ATR 二聚体、N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺 (A2E) 以及 N-亚视黄基和 N-视黄基乙

醇胺。脂褐素是视网膜中可产生荧光物质的生色团, 因为在 A2E 堆积的视网膜细胞中, 单线态氧数量增多, 因此认为其通过加速 A2E 对 RPE 细胞的氧化, 同时生成单线态氧实现对细胞的损伤^[14]。实验证明单线态氧产生的量子产率很大程度上依赖于所用的溶剂, 而 ATR 通常表现出更高的量子产率。体外 A2E 合成实验中看到, 所需的最佳条件是酸性介质下两天才能合成^[15]。因此, 急性视网膜光损伤不太可能是由于 A2E 的形成引起的。

钙超载 钙超载可以激活多种蛋白酶从而降解细胞骨架; 蛋白酶和核酸内切酶激活引起细胞骨架和核酸分解; 磷脂酶产生自由基并促进一氧化氮生成, 造成细胞膜和线粒体损伤, 最终导致细胞破坏。钙离子在保持感光细胞对光的持续敏感性中发挥着重要作用。生理状态下, 光照时, 视杆细胞外段膜盘上视紫红质大量分解成视蛋白和 ATR, 激活 G 蛋白, 导致外段膜上 cGMP 分解, 钙离子内流减少。然而研究证实, 光照条件下多种视网膜细胞都会出现胞质钙离子浓度上升的情况。Sekaran 等人发现视网膜神经节细胞在光照时会引起细胞内钙离子浓度升高, 幅度取决于光照的时间和刺激强度^[16]。钙离子多通过 L 型电压依赖性钙通道进入 RPE 细胞。视杆细胞接受过长时间或过强光照刺激后胞质内钙增多, 原因是质膜激活离子通道导致钙流入及三磷酸肌醇受体 (IP3R) 的激活导致内质网动员储存的钙^[17]。IP3R 的激活很可能是由溶解的磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 的三磷酸肌醇 (IP3) 部分引起的。溶解的 PIP2 诱导少量钙离子内流, 质膜上的钙离子通道会进一步增加细胞内钙离子^[18]。Kasun 等通过活细胞成像以及光遗传信号控制, 发现蓝光激发的 ATR 和 11CR 不可逆转地改变或降解 PIP2 并破坏其功能, 进而使胞内钙增加、过度的细胞形状改变和细胞凋亡。但仅有蓝光照射或仅有视黄醛增加不能使 PIP2 降解或引起钙超载^[19]。

感光细胞凋亡 有学者对光照后的视网膜 DNA 进行抽取, 出现 180~200bp 的 DNA 降解片段, 琼脂凝胶电泳呈现相对特征的 DNA 阶梯带, 表明视网膜光损伤过程中存在细胞凋亡现象^[20]。

Caspase-3 蛋白酶 凋亡过程中的生化特征是含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 和钙离子依赖的核酸内切酶的活化。Caspase 蛋白多以酶原形式存在, 活化后可裂解细胞蛋白, 破坏细胞骨架和核骨架, 导致限制性核酸内切酶的激活, 出现 DNA 降解片段, 形成不可逆的凋亡。实验发现^[21], 在光诱导的急性视网膜损伤中, 大鼠感光细胞凋亡显著, 其中活化 caspase-3 蛋白酶发挥重要的作用。

(未完待续)