

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.04

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.04>

## 视网膜感光细胞凋亡机制的研究进展

刘波 综述 王辰飞 审校

(温州医科大学眼视光学院, 生物医学工程学院, 浙江 温州 325000)

**[摘要]** 视网膜变性是导致眼睛永久失明的主要原因之一, 其特征是视网膜感光细胞的丧失, 而感光细胞的丧失主要通过凋亡途径。近年来, 虽然感光细胞的凋亡机制研究已经引起了重视, 但目前仍缺乏有效的方式来抑制感光细胞凋亡。因此, 本文将从凋亡的进程、凋亡发生过程中的关键分子、凋亡通路以及凋亡和自噬的联系等方面对其进行综述, 旨在进一步阐明感光细胞凋亡的分子机制。

**[关键词]** 视网膜变性; 感光细胞; 细胞凋亡

## Research progress on the mechanism of retinal photoreceptor cell apoptosis

LIU Bo, WANG Chenfei

*(School of Ophthalmology & Optometry, School of Biomedical Engineering, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China)*

**Abstract** Retinal degeneration is one of the main causes of permanent blindness, which is characterized by the loss of retinal photoreceptor cells mainly through the apoptotic pathway. Although some research on the mechanism of photoreceptor cell apoptosis has attracted attention in recent years, there is still no effective way to inhibit photoreceptor cell apoptosis. Therefore, this article will review the research process of apoptosis, key molecules in the process of apoptosis, apoptosis pathways and the relationship between apoptosis and autophagy, aiming to further clarify the molecular mechanism of photoreceptor cell apoptosis.

**Keywords** retinal degeneration; photoreceptor cell; apoptosis

眼睛是具有特殊解剖结构和感光功能的器官, 大脑处理的约80%信息通过眼睛获取<sup>[1]</sup>。当外界光线通过眼内屈光介质投射到视网膜上时, 视网膜中的感光细胞(视锥细胞和视杆细胞)产生兴奋, 将光刺激产生的视觉信息转换为神经信息, 然后再将这些神经信息通过视神经传递到大

脑中, 大脑再通过接受到的信息发出不同的指令<sup>[2-3]</sup>。由此可见, 感光细胞一旦凋亡, 视网膜将不能转换光信号而导致视觉丧失。

然而, 视网膜作为中枢神经系统外部延伸部分, 是人体唯一直接暴露于光照条件下的神经组织, 因而易受到损伤<sup>[4]</sup>。例如长期光照能引起视

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-22

通信作者 (Corresponding author): 王辰飞, Email: wcf19950627@163.com

网膜氧自由基的堆积、脂质代谢的异常等,使视网膜长期处于应激状态,从而造成细胞损伤、凋亡和溶解等一系列病理改变<sup>[5-6]</sup>。在视网膜发生损伤时,一般最先累及感光细胞而引起细胞凋亡,具体表现为细胞排列紊乱、间隙加大、外核层变薄、细胞核皱缩溶解以及视锥、视杆细胞层退化等<sup>[7-8]</sup>。

据文献[9-13]报道:细胞凋亡是各种退行性视网膜疾病及各种视网膜病理改变包括视网膜缺血/再灌注损伤、光诱导损伤和继发性视网膜脱离中感光细胞退化和神经元丢失的一个主要原因。然而临床上针对感光细胞的凋亡尚无有效的干预治疗手段,因此了解感光细胞的凋亡机制可能帮助我们改进目前的治疗方法或设计新的策略来治疗这一类视网膜变性的疾病。

## 1 视网膜的结构和功能

视网膜是居于眼球壁内的一层透明薄膜,是一种高度分化、信号转导丰富的神经组织<sup>[2]</sup>。成熟的神经视网膜主要由六种亚型神经元和一种Müller胶质细胞组成,各亚型神经元被整合为三层,由内到外依次为神经节细胞层(神经节细胞、星形胶质细胞)、内核层(双极细胞、无长突细胞、水平细胞和Müller胶质细胞)和外核层(视杆、视锥细胞)。感光细胞负责将感知到的视觉刺激传递到双极细胞,双极细胞再传递到神经节细胞,然后将信息进一步整合传递到大脑枕叶视觉中枢。而无长突细胞和水平细胞对视觉刺激的整合、调节和转换起重要作用<sup>[14-15]</sup>。

视网膜主要有两套血液供应系统,即内部

视网膜的视网膜脉管系统和外部视网膜的脉络膜脉管系统。内部的血液供应主要包括内颗粒层以内,外部的血液供应主要包括脉络膜和色素上皮层<sup>[16]</sup>,这样感光细胞层相应的没有充足的血液供应。当受到外界刺激时,由于视网膜特殊的解剖结构,感光细胞得不到充足的氧气和营养物质交换,进而引起细胞周围的有害物质异常堆积,这可能是感光细胞最易受到损伤而激活细胞凋亡的原因之一。

## 2 感光细胞凋亡的分子机制

细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是指细胞为了维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡。凋亡对于维持一个多细胞生物的组织或器官的完整性和平衡性具有重要的生理意义。然而,若机体内凋亡介导的细胞清除功能发生紊乱,导致一些突变或坏死的细胞不能及时清除,可能会引起机体炎症反应甚至肿瘤生成等<sup>[17-18]</sup>。

### 2.1 细胞凋亡的进程

有学者<sup>[19]</sup>将整个细胞凋亡进程分为3个阶段:凋亡早期、凋亡晚期和凋亡末期。其中早期和晚期为细胞死亡阶段,末期为细胞清除阶段(图1)。细胞凋亡早期的主要特点是染色质变得皱缩,细胞质变得固缩以及细胞核的核膜变得褶皱等;细胞凋亡晚期的主要特点是细胞核发生碎片化,细胞出现出芽、起泡现象,甚至整个细胞都开始出现碎片化等;细胞凋亡末期的主要特点是发生凋亡的细胞形成凋亡小体,这是凋亡的特征性标志,然后凋亡小体被吞噬细胞清除等<sup>[20-21]</sup>。

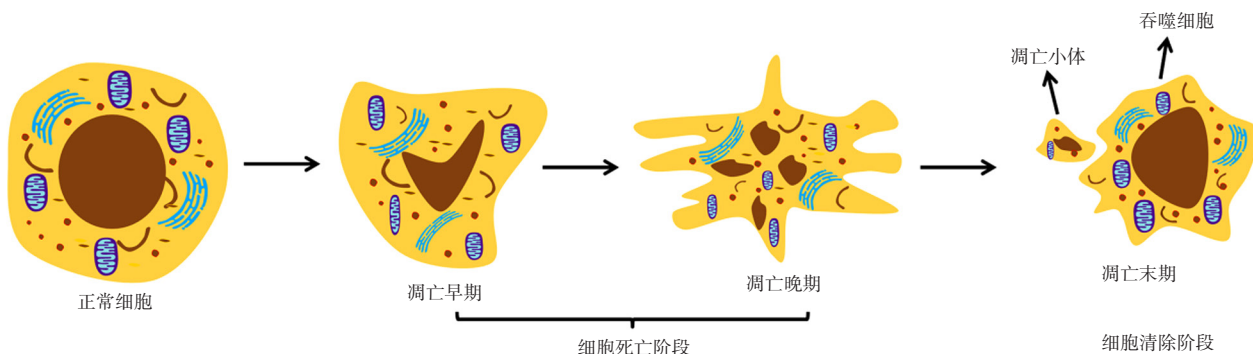


图1 细胞凋亡的进程

Figure 1 Process of cell apoptosis

## 2.2 凋亡过程中的关键分子

在细胞发生凋亡的过程中, 主要有2类分子发挥重要作用, 即Bcl-2家族和Caspase家族<sup>[22]</sup>。Bcl-2家族有2个重要分子: 一是Bcl-2分子, 对细胞凋亡起到抑制作用, 同时也具有抗氧化功能; 二是Bax分子, 对细胞凋亡起到促进作用<sup>[23]</sup>。有文献报道, 在视网膜光损伤模型<sup>[22,24]</sup>中, 外源性过表达Bcl-2可改善光诱导的视网膜变性; 且在Bax基因敲除的小鼠<sup>[23,25]</sup>中, 视网膜光损伤后的感光细胞凋亡延缓, 说明Bcl-2分子和Bax分子在感光细胞凋亡中发挥重要作用。Caspase家族是细胞中一类重要的酶, 具有介导将死亡的细胞高效蛋白水解的作用, 按照功能分类, 可以分为凋亡启动亚类caspase蛋白酶和凋亡效应亚类caspase蛋白酶等。其中caspase-2, caspase-8, caspase-9和caspase-10是凋亡起始分子, 属于凋亡启动亚类caspase蛋白酶; caspase-3, caspase-6

和caspase-7是执行细胞凋亡的效应分子, 属于凋亡效应亚类caspase蛋白酶, 这一类caspase分子一般在凋亡启动亚类caspase蛋白酶分子的下游。例如caspase-3酶原能被caspase-8, caspase-9, caspase-10等分子激活, 是细胞凋亡的主要执行者等<sup>[26-29]</sup>。在视网膜脱离模型<sup>[30-31]</sup>中, 在感光细胞中能检测到凋亡启动分子(caspase-8, caspase-9)和凋亡效应分子(caspase-3, caspase-7)的激活, 并且应用抑制caspase蛋白酶的藥物, 可以提高感光细胞的存活率。

## 2.3 介导细胞凋亡的通路

目前感光细胞凋亡通路的研究主要集中在3个方向, 即凋亡线粒体通路、凋亡内质网通路和凋亡死亡受体通路<sup>[32-33]</sup>(图2)。这三者虽然机制不同, 但是彼此间可以信号传递、相互作用, 进而影响感光细胞的凋亡过程。

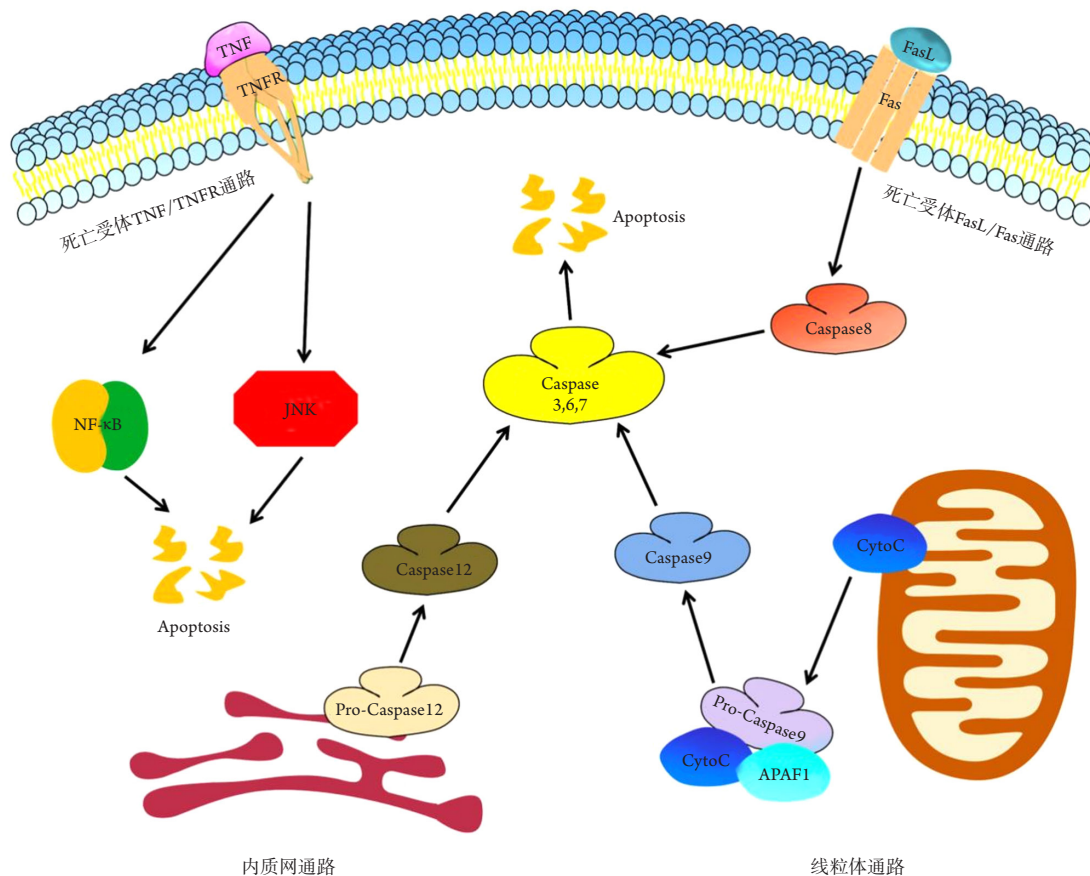


图2 感光细胞凋亡通路

Figure 2 Pathway of photoreceptor cell apoptosis



### 2.3.1 线粒体通路

线粒体参与机体内各类细胞的能量代谢, 维持细胞的生命活动。虽然有文献报道某些类型细胞可以只依赖糖酵解产生的ATP来维持功能, 但神经元并非如此。线粒体产生的ATP的大约90%用来维持神经元生命活动, 即使是短暂的缺氧或者葡萄糖短缺都会导致神经元功能受损、膜电位改变甚至最终死亡<sup>[34]</sup>。值得注意的是, 大量线粒体位于视网膜神经节的眼内轴突和感光细胞的内节处, 它们为视网膜的整体功能提供充足的ATP。目前, 有大量文献报道, 线粒体功能下降导致神经退行性疾病和衰老的发生, 并且线粒体参与其凋亡的分子机制的调控<sup>[34-35]</sup>。有研究表明, 线粒体作为凋亡过程的起始点, 其内膜上有非特异性通道——线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP), 其可以在凋亡起始时开启, 在调控细胞凋亡中发挥着重要作用。当线粒体受到外界刺激时, mPTP会开启, 改变线粒体膜电位, 使线粒体内膜隆起, 释放出细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)和其他类型分子。Cyt C能与凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1, APAF-1)形成多聚复合体, 通过APAF-1氨基端的caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)募集胞质中的caspase-9前体, 并使其发生自我剪切活化, 然后启动caspase级联反应, 激活下游的caspase-3, caspase-6和caspase-7, 引起细胞凋亡<sup>[36-37]</sup>。

### 2.3.2 内质网通路

内质网是细胞内蛋白质合成的主要场所, 同时也是Ca<sup>2+</sup>的主要储存库。内质网在维持细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的稳定以及膜蛋白的合成、修饰和折叠等方面发挥关键性作用<sup>[38-39]</sup>。当错误加工的蛋白过度积累时可能会干扰内质网功能, 引起内质网的未折叠蛋白反应, 这其实是一种细胞应对内质网应激的保护反应<sup>[40]</sup>。然而, 如果内质网的损伤超过未折叠蛋白保护反应的极限, 就会诱发内质网应激反应。内质网应激反应可招募caspase-12的前体转移到内质网膜上, 激活后的caspase-12可进一步剪切caspase-3, 引发细胞凋亡<sup>[41]</sup>。神经元可能对错误折叠的蛋白堆积较敏感, 目前内质网应激引起的凋亡与视网膜退行性疾病的关系研究引起了学者极大的兴趣<sup>[42]</sup>。此外, 已有实验<sup>[43]</sup>证明: 在退化的rd1突变小鼠视网膜模型中, caspase-12可从感光细胞的内节转移到感光细胞的核内, 引起感

光细胞的凋亡。由于内质网是Ca<sup>2+</sup>的主要储存库, 内质网应激也会引起细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度变化, 同时Ca<sup>2+</sup>的流动也会导致线粒体的能量代谢异常, 激活细胞内的线粒体凋亡途径<sup>[38-40]</sup>。

### 2.3.3 死亡受体通路

死亡受体是一类跨膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子受体超家族, 它们与相应的配体结合, 将胞外的信息传递到胞内, 引起细胞发生一系列生理变化。当细胞发生凋亡时, 外界的死亡信息通过这一类受体传递到胞内, 经过一系列基因调控, 最终启动凋亡<sup>[44]</sup>。死亡受体在哺乳动物的细胞内较常见, 种类也较多, 其中关于TNF和Fas受体的研究较多, 二者的细胞外配体分别为TNF和FasL<sup>[45]</sup>。在TNF/TNFR通路中, 当TNF结合受体TNFR后, 就会招募一个衔接蛋白——肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白(TNFR-associated death domain protein, TRADD), TRADD会进一步与受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)和肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)结合, 然后激活下游NF-κB通路或者JNK通路, 最后再经历一些信号传递引起细胞凋亡。研究<sup>[46]</sup>表明: 一些小胶质细胞激活引起的凋亡反应也参与感光细胞退化, 对于rd小鼠(一种广泛使用的视网膜色素变性的动物模型), 小胶质细胞激活总是伴随着TNF表达量的增加, 激活了感光细胞的凋亡途径。在青光眼小鼠模型<sup>[47]</sup>中, 视网膜神经节细胞和胶质细胞中的TNF可以通过NF-κB或者JNK通路的磷酸化放大TNF/TNFR通路介导的凋亡信号。在FasL/Fas通路中, 当FasL结合其受体Fas后, Fas可通过胞内段的死亡结构域招募胞质中的Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD), FADD氨基端含有1个死亡效应结构域, 其可以与caspase-8分子的特定区域相互作用, 将caspase-8募集到Fas区域, 从而形成Fas, FADD和caspase-8所组成的死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC)。Caspase-8酶原被激活, 并自我剪切活化激活下游的caspase-3, caspase-6和caspase-7, 引起细胞凋亡<sup>[48-49]</sup>。Met12是FasL/Fas通路的一种新型抑制剂, 实验<sup>[50]</sup>证明Met12可以抑制661W细胞由于FasL/Fas通路激活caspase-8引起的细胞凋亡过程, 并且给予大鼠视网膜脱离模型一定剂量的Met12, 有效阻止了感光细胞的凋亡, 增加了感光细胞的存活率<sup>[51]</sup>。

### 3 细胞凋亡和自噬的联系

自噬是指细胞利用溶酶体降解自身受损、变性或衰老的大分子物质以及细胞器等的过程。自噬广泛存在于真核细胞内, 在细胞生存和死亡的过程中发挥着重要的作用<sup>[52]</sup>。自噬相关蛋白在视网膜中高度表达, 包括神经节细胞层、内核层、外核层和视网膜色素上皮层等, 自噬参与视网膜退行性病变, 例如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)等<sup>[53-55]</sup>。在正常生理条件下, 自噬通过调节视紫红质的水平以及消耗感光细胞层脱落的外节来维持视力和感光细胞的稳态<sup>[56]</sup>。在病理条件下, 自噬可作为一种视网膜保护机制, 通过一系列的酶促反应来抑制感光细胞的凋亡。已有实验证明, 在视网膜光损伤模型中, 添加雷帕霉素(自噬的激动剂)一组的小鼠能抑制光照引起的视网膜感光细胞凋亡<sup>[57]</sup>。此外, 在小鼠视网膜脱离模型<sup>[58]</sup>中, 在视网膜下腔注射透明质酸能激活凋亡通路, 同时, 参与自噬形成的重要蛋白ATG5和自噬相关溶酶体蛋白酶表达量明显增加; 相反, 用3-MA(自噬的抑制剂)抑制自噬过程, 感光细胞的凋亡随之增加。

### 4 结语

视网膜感光细胞凋亡引起的眼科疾病是一类复杂且缺乏有效治疗手段的疾病。近年来, 虽然人们对这一类疾病的发病机制以及治疗方法的研究已经取得了很大的进步, 但是关于感光细胞发生变性的机制仍然有很多值得探究之处, 例如感光细胞如何应答外界损伤信号, 在视网膜损伤过程中感光细胞是否分泌其他保护因子来抑制损伤, 在感光细胞中是否还存在其他抗凋亡基因等。我们期待在后续的工作中能更深入地探究感光细胞变性的机制, 为治疗视网膜退行性病变提供新的思路和潜在的药物靶点。

### 参考文献

1. Masland RH. The neuronal organization of the retina[J]. *Neuron*, 2012, 76(2): 266-280.

2. Mannu GS. Retinal phototransduction[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2014, 19(4): 275-280.
3. Gao S, Kahremany S, Zhang J, et al. Retinal-chitosan conjugates effectively deliver active chromophores to retinal photoreceptor cells in blind mice and dogs[J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 93(5): 438-452.
4. Nakamura M, Yako T, Kuse Y, et al. Exposure to excessive blue LED light damages retinal pigment epithelium and photoreceptors of pigmented mice[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 177: 1-11.
5. Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, et al. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs)[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 373-384.
6. Ma X, Li H, Chen Y, et al. The transcription factor MITF in RPE function and dysfunction[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 73: 100766.
7. Lin W, Xu G. Autophagy: a role in the apoptosis, survival, inflammation, and development of the retina[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 61(2): 65-72.
8. Liu X, Yang X, Zhu R, et al. Involvement of Fra-1 in retinal ganglion cell apoptosis in rat light-induced retina damage model[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 83-92.
9. Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, et al. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(2): 275-306.
10. Sobieniecki A, Gutowska I, Machalińska A, et al. Retinal degeneration following lead exposure - functional aspects[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2015, 69: 1251-1258.
11. Huang B, Liang JJ, Zhuang X, et al. Intravitreal injection of hydrogen peroxide induces acute retinal degeneration, apoptosis, and oxidative stress in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018;2018, 5489476.
12. Seong H, Ryu J, Yoo WS, et al. Resveratrol ameliorates retinal ischemia/reperfusion injury in C57BL/6J mice via downregulation of caspase-3[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(12): 1650-1658.
13. Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, et al. Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(1): eaau9940.
14. Ma LJ, Xu LL, Mao CJ, et al. Progressive changes in the retinal structure of patients with Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(1): 85-92.
15. Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2018, 4: 45-77.
16. Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in retinitis pigmentosa[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 24-37.
17. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
18. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis,

- necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
19. Kaczanowski S. Apoptosis: its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging[J]. *Phys Biol*, 2016, 13(3): 031001.
  20. Jaeger A, Fröhlich M, Klum S, et al. Characterization of apoptosis signaling cascades during the differentiation process of human neural ReNcell VM progenitor cells in vitro[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(8): 1203-1216.
  21. Li Y, Liu X. Novel insights into the role of mitochondrial fusion and fission in cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia/reperfusion[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5589-5597.
  22. Zaitoun IS, Wintheiser CM, Jamali N, et al. Bcl-2 expression in pericytes and astrocytes impacts vascular development and homeostasis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9700.
  23. Singh L, Pushker N, Saini N, et al. Expression of pro-apoptotic Bax and anti-apoptotic Bcl-2 proteins in human retinoblastoma[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(3): 259-267.
  24. Kim S, Kim YJ, Kim NR, et al. Effects of bevacizumab on Bcl-2 expression and apoptosis in retinal pigment epithelial cells under oxidative stress[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2015, 29(6): 424-432.
  25. Maes ME, Schlamp CL, Nickells RW. BAX to basics: how the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 1-25.
  26. Shabanzadeh AP, D'Onofrio PM, Monnier PP, et al. Targeting caspase-6 and caspase-8 to promote neuronal survival following ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(11): e1967.
  27. Adamiec-Mroczek J, Zajac-Pytrus H, Misiuk-Hojło M. Caspase-dependent apoptosis of retinal ganglion cells during the development of diabetic retinopathy[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(3): 531-535.
  28. Balmer J, Zulliger R, Roberti S, et al. Retinal cell death caused by sodium iodate involves multiple caspase-dependent and caspase-independent cell-death pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15086-15103.
  29. Bhootada Y, Choudhury S, Gully C, et al. Targeting caspase-12 to preserve vision in mice with inherited retinal degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(8): 4725-4733.
  30. Murakami Y, Notomi S, Hisatomi T, et al. Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 37: 114-140.
  31. 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.
  32. Haley R, Wang Y, Zhou Z. The small GTPase RAB-35 defines a third pathway that is required for the recognition and degradation of apoptotic cells[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(8): e1007558.
  33. Facina AS, Facina G, Guerreiro da Silva IDC, et al. Pregnancy and the apoptotic pathway in experimental melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2018, 28(4): 286-294.
  34. Findlay AS, Carter RN, Starbuck B, et al. Mouse Idh3a mutations cause retinal degeneration and reduced mitochondrial function[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(12): dmm036426.
  35. Brown EE, Lewin AS, Ash JD. Mitochondria: potential targets for protection in age-related macular degeneration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1074: 11-17.
  36. Mekala NK, Kurdys J, Depuydt MM, et al. Apoptosis inducing factor deficiency causes retinal photoreceptor degeneration. The protective role of the redox compound methylene blue[J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 107-117.
  37. Wang R, Sun Q, Xia F, et al. Methane rescues retinal ganglion cells and limits retinal mitochondrial dysfunction following optic nerve crush[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 159: 49-57.
  38. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
  39. Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response[J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74(1): 739-789.
  40. Lin JH, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response[J]. *Science*, 2007, 318(5852): 944-949.
  41. Sanges D, Marigo V. Cross-talk between two apoptotic pathways activated by endoplasmic reticulum stress: differential contribution of caspase-12 and AIF[J]. *Apoptosis*, 2006, 11(9): 1629-1641.
  42. Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(3): 385-392.
  43. Yang LP, Wu LM, Guo XJ, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress in degenerating photoreceptors of the rd1 mouse[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 5191-5198.
  44. Siegmund D, Lang I, Wajant H. Cell death-independent activities of the death receptors CD95, TRAILR1, and TRAILR2[J]. *FEBS J*, 2017, 284(8): 1131-1159.
  45. Yang X, Li Z, Wu Q, et al. TRAIL and curcumin codelivery nanoparticles enhance TRAIL-induced apoptosis through upregulation of death receptors[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1526-1536.
  46. Leytin V, Gyulkhandanyan AV, Freedman J. Platelet apoptosis can be triggered bypassing the death receptors[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029619853641.
  47. Yao Z, Zhang P, Guo H, et al. RIP1 modulates death receptor mediated apoptosis and autophagy in macrophages[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4): 806-817.

48. Zeng HY, Zhu XA, Zhang C, et al. Identification of sequential events and factors associated with microglial activation, migration, and cytotoxicity in retinal degeneration in RD mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(8): 2992-2999.
49. Sudharsan R, Simone KM, Anderson NP, et al. Acute and protracted cell death in light-induced retinal degeneration in the canine model of rhodopsin autosomal dominant retinitis pigmentos[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1): 270-281.
50. Besirli CG, Chinskey ND, Zheng QD, et al. Inhibition of retinal detachment-induced apoptosis in photoreceptors by a small peptide inhibitor of the fas receptor[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(4): 2177-2184.
51. Getter T, Suh S, Hoang T, et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene mitigates the effect of all-trans-retinal toxicity in photoreceptor degeneration[J]. J Biol Chem, 2019, 294(24): 9461-9475.
52. Kuma A, Komatsu M, Mizushima N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice[J]. Autophagy, 2017, 13(10): 1619-1628.
53. Boya P, Esteban-Martinez L, Serrano-Puebla A, et al. Autophagy in the eye: Development, degeneration, and aging[J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 55: 206-245.
54. Li Y, Wang C, Liu Y, et al. Autophagy, lysosome dysfunction and mTOR inhibition in MNU-induced photoreceptor cell damage[J]. Tissue Cell, 2019, 61: 98-108.
55. Wang S, Wang X, Cheng Y, et al. Autophagy dysfunction, cellular senescence, and abnormal immune-inflammatory responses in AMD: from mechanisms to therapeutic potential[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 3632169.
56. Kim JY, Zhao H, Martinez J, et al. Noncanonical autophagy promotes the visual cycle[J]. Cell, 2013, 154(2): 365-376.
57. Kunchithapautham K, Coughlin B, Lemasters JJ, et al. Differential effects of rapamycin on rods and cones during light-induced stress in albino mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 2967-2975.
58. 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.

本文引用: 刘波, 王辰飞. 视网膜感光细胞凋亡机制的研究进展[J]. 眼科学报, 2020, 35(2): 106-112. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.04

**Cite this article as:** LIU Bo, WANG Chenfei. Research progress on the mechanism of retinal photoreceptor cell apoptosis[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(2): 106-112. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.04.04