

本文引文格式:任铭心,黄宗亮,梁宇,等.铁死亡机制与蓝光引发小鼠视网膜光损伤病理变化的联系[J].右江民族医学院学报,2023,45(4):577-582,601.

【论著与临床报道】

## 铁死亡机制与蓝光引发小鼠视网膜光损伤病理变化的联系

任铭心<sup>1</sup>,黄宗亮<sup>1</sup>,梁宇<sup>1</sup>,刘俊杰<sup>1</sup>,王剑锋<sup>2</sup>

(1. 蚌埠医学院临床医学院,安徽 蚌埠 233000;

2. 蚌埠医学院第一附属医院,安徽 蚌埠 233000)

**摘要:**目的 探究铁死亡机制与蓝光引发小鼠视网膜光损伤病理变化的联系。方法 将40只SPF级雄性C37小鼠随机分为4组,每组10只。自制蓝光照射箱,建立小鼠视网膜光损伤模型,检测小鼠血清丙二醛(MDA)含量,绘制ROC曲线评估血清MDA含量预测视网膜光损伤中铁死亡脂质过氧化发生的效能。取各组小鼠视网膜HE染色后显微镜下观察,免疫组织化学方法检测视网膜Bcl-2蛋白含量。FerrDb数据库获取铁死亡相关基因,GeneCards数据库获取视网膜光损伤相关基因,绘制Venn图,进行GO与KEGG富集分析。结果 接受蓝光照射的小鼠血清中MDA含量升高( $P < 0.05$ ),曲线下面积(AUC)为0.990。视网膜组织总厚度和IPL、INL、ONL、PRL厚度均减小( $P < 0.05$ ),Bcl-2蛋白含量降低。筛选得到铁死亡与视网膜光损伤相关基因17个,GO富集分析得到170个条目,KEGG富集分析得到80条通路。结论 蓝光可对小鼠视网膜造成光损伤,其可能是通过铁死亡脂质过氧化途径。

**关键词:**铁死亡;视网膜;眼损伤;蓝光

中图分类号:R322.91

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)04-0577-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.006

### The connection between ferroptosis mechanisms and pathological changes in retinal photodamage induced by blue light in mice

Ren Mingxin<sup>1</sup>, Huang Zongliang<sup>1</sup>, Liang Yu<sup>1</sup>, Liu Junjie<sup>1</sup>, Wang Jianfeng<sup>2</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China;

2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the connection between ferroptosis mechanisms and pathological changes in retinal photodamage induced by blue light in mice. **Methods** Forty SPF-grade male C37 mice were randomly divided into 4 groups with 10 mice in each group. The self-made blue light boxes were used to establish mouse retinal photodamage models. Serum malondialdehyde (MDA) content was detected and ROC curve was drawn to evaluate the efficacy of MDA content in predicting the occurrence of ferroptosis lipid peroxidation in retinal photodamage. The retina of mice in each group was observed under microscope after HE staining, and the content of Bcl-2 protein in retina was measured by immunohistochemical method. FerrDb database was used to obtain ferroptosis-related genes and GeneCards database to obtain retinal photodamage related genes, and Venn diagrams were plotted for GO and KEGG enrichment analysis. **Results** The content of MDA in serum of mice exposed to blue light was increased ( $P < 0.05$ ), and the area under the curve (AUC) was 0.990. The total retinal tissue thickness and the thickness of IPL, INL, ONL, and PRL were reduced ( $P < 0.05$ ), and the Bcl-2 protein content was decreased. Seventeen genes related to ferroptosis and retinal photodamage were screened out, 170 entries were obtained from GO enrichment analysis, and 80 pathways were obtained

基金项目:安徽省大学生创新创业训练计划项目(S202110367033);安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0718)

第一作者简介:任铭心(2000-),男,在读本科生,E-mail:mx.ren@foxmail.com

通讯作者简介:王剑锋(1969-),女,硕士,副主任医师,研究方向:白内障、视网膜疾病,E-mail:7852978@qq.com

from KEGG enrichment analysis. **Conclusion** Blue light may cause photodamage to mouse retina through ferroptosis lipid peroxidation pathway.

**Key words:** ferroptosis; retina; eye damage; blue light

超过视网膜耐受限度的光照会引发一定的视网膜损伤,早在 1966 年 NOELL W K 等<sup>[1]</sup>已经通过对大鼠光照的动物实验证实了光会损伤视网膜。在光照引发的视网膜光损伤的 3 种方式中光化学损伤最普遍。铁死亡(ferroptosis)是一种新发现的调节性细胞死亡,其显著特征为脂质过氧化发生和铁积累<sup>[2]</sup>。蓝光是波长在 400~500 nm 之间的一部分可见光,它波长较短,具有较高的能量,可穿透晶状体直达视网膜。过度暴露在蓝光下会导致光感受器的损失、脂质过氧化和细胞凋亡,这提示在蓝光引导的视网膜光损伤中可能有铁死亡的参与<sup>[3-4]</sup>。除此之外,视网膜光损伤与年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)两种眼科最为常见的视网膜退行性疾病的发生率以及疾病进展过程密切相关<sup>[5-6]</sup>,其具体机制尚不清楚。因此,本研究通过蓝光光照构建小鼠视网膜光损伤模型与生物信息学方法探究铁死亡机制与蓝光引发小鼠视网膜光损伤病理变化的联系,为上述类型疾病的临床治疗提供可能的理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 40 只 5~6 周龄健康雄性 C37 小鼠,购自于合肥庐阳区义东生物用品经营部,小鼠饲养于安徽省立医院动物实验中心动物房内。动物房内通风良好,温度范围为 20 ℃~25 ℃,相对湿度 50%~60%,屏障环境等级为 SPF 级。小鼠使用标准饲料喂养,自由饮水进食,鼠房内照明光源为 LED 日光灯,光照强度为(400±20) lux,昼夜明暗交替节律设定为 12 h:12 h。全部小鼠在适应性饲养 7 d 后方开始实验。

1.2 主要试剂与仪器 丙二醛(MDA)测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)、4%多聚甲醛组织固定液、磷酸盐缓冲液(0.01M, PBS)、兔抗鼠 Bcl-2 多克隆抗体(上海碧云天生物技术有限公司,货号:AB112);蓝光光照箱(自制)、暗适应箱(自制)、酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司, Muitiskan MK3)、光学显微镜[奥林巴斯(中国)有限公司, OLYMPUS CX43]、光照度计(标智 GM1010)、石蜡切片机(LEICA BIOCUT)、组织包埋机(LEICA Arcadia H+C)、472 nm LED 蓝光灯带(11.52W/M 深圳市纳图照明科技有限公司)。

### 1.3 动物分组与光损伤模型的制备

1.3.1 动物分组 将 40 只小鼠按照随机数表法分为 4 组( $n=10$ ):正常对照组、标准强度时长组、长时长

组、强光照组。

1.3.2 光损伤模型的制备 自制 1 种暗适应箱,3 种蓝光光损伤箱,箱体大小为 70 cm×50 cm×50 cm,箱体材质不透光。将 LED 蓝光灯带固定至光损伤箱箱体各面,使光损伤箱各方向光照强度基本相同,暗适应箱不安装 LED 蓝光灯带。3 种光损伤箱的蓝光灯带总长度和总面积不完全相同,使其中两种使用光照度计(标智 GM1010)测量箱内平均光照强度为(800±50) lux,另外一种为(2 000±100) lux。所有实验小鼠在自制暗适应箱内暗适应 24 h 后进行实验。正常对照组小鼠仍在鼠房正常日光灯光照环境下饲养,光强度为(400±20) lux,照射时长设定为 6 h/d。标准强度时长组小鼠放入光照强度为(800±50) lux 的光损伤箱内,照射时长设定为 6 h/d,总蓝光光照时长为 42 h。长时长组小鼠的光损伤箱平均光照强度为(800±50) lux,但照射时长设定为 9 h/d,即总蓝光光照时长为 63 h。强光照组小鼠则使用平均光照强度为(2 000±100) lux 的光照箱,蓝光光照时长为 6 h/d,总光照时长 42 h。所有小鼠光照完成后均放入自制不透光暗适应箱,在暗适应下小鼠瞳孔会发生散大,有利于光损伤进一步发生。

### 1.4 指标测定与方法

1.4.1 小鼠血清内 MDA 含量的测定 将规格为 0.45 mm×100 mm 的毛细管进行抗凝处理后对所有小鼠施行眼眶后静脉丛采血,采血前在小鼠眼眶周围注射局部麻醉剂麻醉。所取血液使用低温台式离心机进行离心,温度设定为 4 ℃,转速设定为 10 000 r/min,时间设定为 10 min。离心完成后取血清,使用 TBA 法对小鼠血清内 MDA 含量进行测定。所有操作步骤均按照试剂盒说明书严格执行。

1.4.2 视网膜标本制备与形态学 观察颈椎脱臼法处死小鼠后,取小鼠另一侧未施行采血操作眼球,放置于 4%多聚甲醛溶液中固定 20 min,随后于 PBS 液浸泡环境中在显微镜下用角膜剪沿角巩膜缘处剪开,去除小鼠眼玻璃体,用镊子剥离出完整视网膜。剥离下的视网膜组织平铺于培养皿中,平铺过程中注意将视网膜尽量展平。加入 4%多聚甲醛溶液至浸没视网膜,盖紧培养皿后置于 4 ℃恒温冰箱中过夜<sup>[7]</sup>。第 2 天脱水透明,完成后用透明石蜡沿矢状位水平包埋组织。对石蜡进行切片,切片厚度设定为 5 μm。烤片 30 min 后进行 HE 染色并脱水封片,40×10 倍光学显微镜下观察拍摄。运用 CaseViewer 观察视网膜细胞

形态并测量数据。

1.4.3 免疫组织化学检测 用于检测 Bcl-2 表达的蜡切片于 58 °C 烤箱中烘片脱蜡至水化, PBS 液冲洗 3 次 × 3 min。每张切片加入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min, 以阻断内源性过氧化物酶活性, 孵育完成后用 PBS 液冲洗。去除 PBS 液后以 Bcl-2 兔抗鼠多克隆抗体为一抗 4 °C 孵育过夜, 二抗 37 °C 孵育 1.5 h, PBS 洗 3 × 3 min。DAB 显色 3~5 min, 苏木素复染, 中性树脂胶封片镜检。光镜下观察拍照, 应用 ImageJ 软件比较 Bcl-2 蛋白表达变化。

1.5 统计学方法 所得数据均使用 SPSS 26.0 软件进行统计与分析, 对于连续变量使用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。计量资料行正态分布检验 (S-W Test) 和方差齐性检验 (Levene's Test) 后对组间数据进行单因素方差分析 (One-way ANOVA)。所得结果以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用单因素 Logistic 回归分析后, 绘制受试工作者曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 MDA 含量在预测小鼠视网膜光损伤中的效能, 获得曲线下面积 (area under the curve, AUC) 判断预测的优劣。

1.6 视网膜光损伤中铁死亡潜在靶点筛选与分析 FerrDb<sup>[8]</sup> 数据库获取铁死亡相关基因, GeneCards<sup>[9]</sup> 数据库获取视网膜光损伤相关基因。绘制 Venn 图筛选视网膜光损伤中铁死亡潜在靶点, 使用 DAVID<sup>[10]</sup> 数据库对筛选出基因进行 GO 与 KEGG 富集分析, 选取 GO 富集分析前 10 位条目与 KEGG 富集分析前 20 条通路绘制条形图与气泡图。

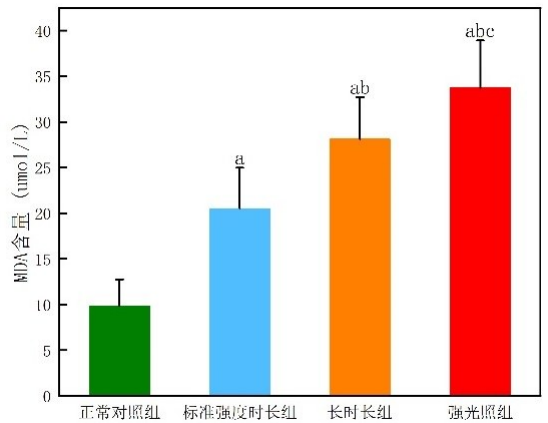
## 2 结果

2.1 MDA 含量检测结果 与正常对照组相比, 接受 LED 蓝光带照射的小鼠血清内的脂质氧化产物 MDA 含量均有显著增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与标准强度时长组相比, 长时长组、强光照组小鼠的血清 MDA 含量也有着显著的增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。强光照组小鼠血清中 MDA 的含量比长时长组小鼠同样显著增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1、图 1。

表 1 各组小鼠血清中 MDA 含量

| 组别      | n  | MDA/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|---------|----|---|
| 正常对照组   | 10 | 9.76 ± 2.94                                 |
| 标准强度时长组 | 10 | 20.45 ± 4.48 <sup>a</sup>                   |
| 长时长组    | 10 | 28.09 ± 4.60 <sup>ab</sup>                  |
| 强光照组    | 10 | 33.69 ± 5.22 <sup>abc</sup>                 |

注: ①表内计量资料数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; ②与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与标准强度时长组比较, b:  $P < 0.05$ ; 与长时长组比较, c:  $P < 0.05$ 。



注: 与正常对照组比较, a:  $P < 0.05$ ; 与标准强度时长组比较, b:  $P < 0.05$ ; 与长时长组比较, c:  $P < 0.05$ 。

图 1 实验组与对照组比较的误差条形图

2.2 MDA 预测视网膜光损伤的 ROC 曲线 MDA 对于视网膜光损伤具有较高的预测价值 ( $P < 0.05$ ), 其曲线下面积 (AUC) 为 0.990 (95% CI: 0.968 ~ 1.000), 最佳截断值为 16.46  $\mu\text{mol/L}$ , 见图 2。

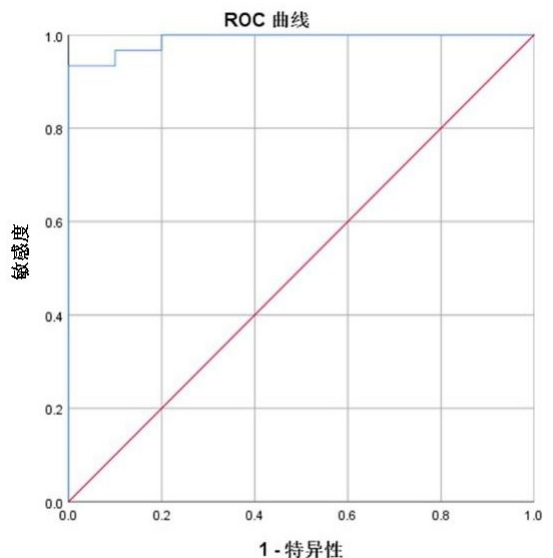


图 2 MDA 预测小鼠视网膜光损伤的 ROC 曲线

2.3 视网膜形态学结构变化 正常对照组小鼠的视网膜 HE 染色结果显示, 视网膜的内节和外节细胞排列基本致密和整齐, 形态没有明显损伤。内丛状层 (inner plexiform layer, IPL) 细胞比内核层 (inner nuclear layer, INL) 细胞层数少, 染色比外核层 (outer nuclear layer, ONL) 细胞浅, 厚度较薄, 其他各层细胞之间分界线也较为明显。标准强度时长组、长时长组、强光照组小鼠的视网膜各细胞层细胞均出现不同程度的损伤, 细胞密度明显下降。部分细胞表现出细胞质嗜酸性变、核固缩、核碎裂、核溶解, 其中以 INL、ONL 细胞较为明显, 见图 3。将所有取得的小鼠视网膜的

总厚度、IPL、INL、ONL、感光细胞层 (photoreceptor layer, PRL) 厚度数据测量记录后,运用 SPSS 26.0 软件分析后得出结果。结果显示,3 组接受蓝光光照小鼠的视网膜总厚度、IPL、INL、ONL、PRL 厚度均比正常对照组小鼠变薄 ( $P < 0.05$ )。与标准强度时长组小鼠相比,长时长组小鼠的视网膜总厚度、INL 与 ONL 厚度较薄 ( $P < 0.05$ ),而 IPL 和 PRL 厚度没有明显差别。强光照组小鼠的视网膜总厚度和 IPL、INL 厚度与长时长组相比也变薄 ( $P < 0.05$ ),但 ONL 与 PRL 厚度没有明显改变,见表 2。

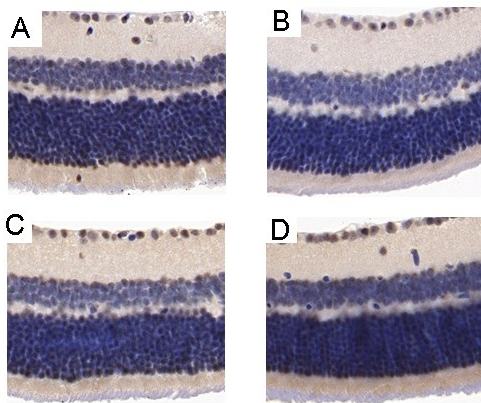
表 2 不同光照条件组小鼠视网膜及各细胞层厚度统计

单位:  $\mu\text{m}$ 

| 组别      | <i>n</i> | 总厚度                        | IPL                       | INL                       | ONL                      | PRL                     |
|---------|----------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 正常对照组   | 10       | 203.76±5.17                | 45.65±2.33                | 35.66±3.08                | 51.73±2.80               | 30.29±2.00              |
| 标准强度时长组 | 10       | 163.79±8.30 <sup>a</sup>   | 38.37±2.61 <sup>a</sup>   | 33.03±3.76 <sup>a</sup>   | 49.76±4.24               | 22.09±3.11 <sup>a</sup> |
| 长时长组    | 10       | 151.25±4.39 <sup>ab</sup>  | 37.44±4.39 <sup>a</sup>   | 25.29±2.57 <sup>ab</sup>  | 45.62±2.06 <sup>ab</sup> | 19.96±1.84 <sup>a</sup> |
| 强光照组    | 10       | 140.40±3.75 <sup>abc</sup> | 30.87±2.36 <sup>abc</sup> | 22.17±1.57 <sup>abc</sup> | 42.07±3.07 <sup>ab</sup> | 21.24±1.47 <sup>a</sup> |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与正常对照组比较,a:  $P < 0.05$ ;与标准强度时长组比较,b:  $P < 0.05$ ;与长时长组比较,c:  $P < 0.05$ 。

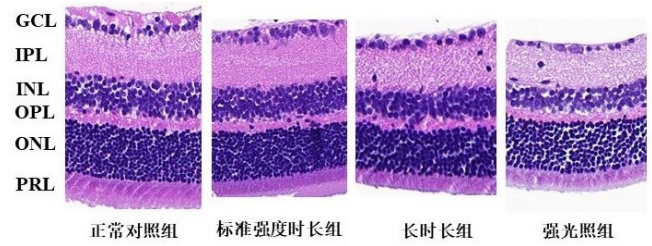
2.4 免疫组织化学检测结果 Bcl-2 阳性表达位于视网膜各层细胞细胞质内,表现为特异性棕黄色细颗粒状染色。正常对照组、标准强度时长组、长时长组、强光照组表达 Bcl-2 的平均光密度值分别为  $0.187 \pm 0.006$ 、 $0.148 \pm 0.007$ 、 $0.103 \pm 0.006$ 、 $0.115 \pm 0.039$ 。在正常对照组中可见细胞棕黄色浓染,而接受不同程度蓝光照射小鼠的视网膜 Bcl-2 的表达量均有不同程度降低,细胞棕黄色浓染相对较浅,见图 4。



注:A. 标准强度时长组;B. 长时长组;  
C. 强光照组;D. 正常对照组。

图 4 各组小鼠视网膜中 Bcl-2 的表达(免疫组化,400 $\times$ )

2.5 潜在基因靶点筛选结果 通过 FerrDb 数据库获取 259 个铁死亡基因靶点, GeneCards 数据库筛选获取 146 个视网膜光损伤基因靶点,利用 Venny2.1 在



注:GCL. 神经节细胞层;IPL. 内丛状层;INL. 内核层;  
OPL. 外丛状层;ONL. 外核层;PRL. 感光细胞层

图 3 不同光照条件组别小鼠视网膜石蜡切片(HE,400 $\times$ )

线工具将铁死亡与视网膜光损伤基因靶点取交集,绘制 Venn 图,获得 17 个潜在相关基因靶点,见图 5。

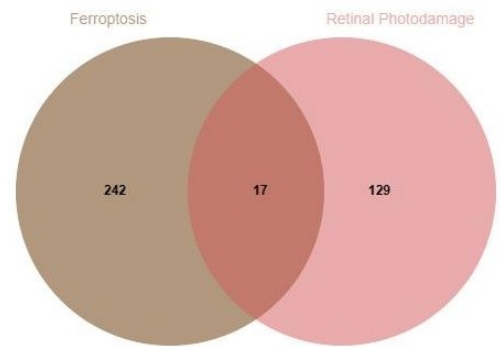


图 5 铁死亡与视网膜光损伤潜在基因靶点交集 Venn 图

2.6 GO 基因功能与 KEGG 通路富集分析结果 运用 DAVID 数据库对 17 个靶点 KEGG 富集分析后获得 80 条通路,主要涉及脂质与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、内分泌耐药(endocrine resistance)等。使用自制 R 包对前 20 位通路绘制气泡图,见图 6。GO 富集分析后得到相关条目 170 条,生物学过程主要涉及凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、活性氧代谢过程的正向调控(positive regulation of reactive oxygen species metabolic process)等。细胞定位主要包括复杂大分子(macromolecular complex)、细胞核(nucleus)等。分子功能主要涉及蛋白质结合(protein binding)、酶结合



暂未得到深入研究。同时,脂质与动脉粥样硬化被认为是以视网膜光损伤为高危因素的 AMD 的表现之一<sup>[25]</sup>。而铁依赖的脂质过氧化显著影响动脉粥样斑块的稳定性,其代谢产物 MDA 修饰的低密度脂蛋白又可引发相关免疫过程,影响动脉粥样硬化的发展<sup>[26]</sup>。ZENG S X 等<sup>[27]</sup>发现,将维持视网膜光感受器健康的 Müller 细胞中的 MAPK 信号通路抑制后,可以显著缓解 Müller 细胞胶质增生与视网膜光感受器变性。

综上所述,蓝光可导致小鼠视网膜发生光损伤,使其出现组织形态改变,细胞损伤和凋亡,并且其损伤程度随着蓝光照射的时长和强度的增加而增加。在视网膜光损伤小鼠血清中 MDA 含量显著上升,提示铁死亡可能在视网膜光损伤中起到重要作用。生物信息学分析显示铁死亡在视网膜光损伤中的作用方式是多基因、多靶点、多通路的,且很可能与 AMD、RP 等视网膜疾病的发生密切相关。

#### 参考文献:

[1] NOELL W K, WALKER V S, KANG B S, et al. Retinal damage by light in rats[J]. *Invest Ophthalmol*, 1966, 5(5):450-473.

[2] WEILAND A, WANG Y M, WU W H, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7):4880-4893.

[3] 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]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):287.

[4] XU Y, LI D, SU G, et al. The effect of A2E on lysosome membrane permeability during blue light-induced human RPEs apoptosis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):241.

[5] MIHAI D M, WASHINGTON I. Vitamin A dimers trigger the protracted death of retinal pigment epithelium cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7):e1348.

[6] ZHAO J L, LIAO Y, CHEN J M, et al. Aberrant buildup of all-trans-retinal dimer, a nonpyridinium bisretinoid lipofuscin fluorophore, contributes to the degeneration of the retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2):1063-1075.

[7] 李瑞萍, 孙仪征, 范文娟, 等. 小鼠视网膜剥离及铺片改良应用于电生理学的研究[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2016, 35(3):189-191.

[8] ZHOU N, BAO J K. FerrDb: a manually curated resource for regulators and markers of ferroptosis and ferroptosis-disease associations [J]. *Database (Oxford)*, 2020: baaa021.

[9] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome se-

quence analyses[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.

[10] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1):W216-221.

[11] O'HAGAN J B, KHAZOVA M, PRICE L L. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard[J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(2):230-233.

[12] ALAIMO A, LIÑARES G G, BUJJAMER J M, 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.

[13] 谢伯林, 严密, 张军军, 等. 绿色荧光灯对大鼠视网膜光化学损伤的动态观察[J]. *中华眼底病杂志*, 1998(2):101-103.

[14] 罗向艳, 罗萍, 颜家朝, 等. 视网膜色素上皮细胞光损伤模型的建立与评估[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(6):599-601.

[15] 袁晴, 李娟, 刘康成, 等. 蓝光对老年小鼠角膜上皮组织和泪膜功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(11):2713-2717.

[16] WEST K E, JABLONSKI M R, Warfield B, et al. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2011, 110(3):619-626.

[17] WAHL S, ENGELHARDT M, SCHAUPP P, et al. The inner clock-blue light sets the human rhythm[J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(12):e201900102.

[18] MORSCHHAUSER F, FEUGIER P, FLINN I W, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(5):600-609.

[19] TAO J X, ZHOU W C, ZHU X G. Mitochondria as potential targets and initiators of the blue light hazard to the retina [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6435364.

[20] HAM W T JR, RUFFOLO J J JR, MUELLER H A, et al. Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short-wave-length light [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978, 17(10):1029-1035.

[21] 严宇清, 李凯军, 何剑峰. 糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡与视网膜组织中钙镁离子的关系[J]. *右江民族医学院学报*, 2008, 30(2):181-183.

[22] ZHAO T T, GUO X J, SUN Y. Iron accumulation and lipid peroxidation in the aging retina: implication of ferroptosis in age-related macular degeneration[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2):529-551.

(下转第 601 页)

- 12(2):274.
- [6] WANG W Q, LOKMAN N A, NOYE T M, et al. ABCA1 is associated with the development of acquired chemotherapy resistance and predicts poor ovarian cancer outcome [J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4(2):485-502.
- [7] WU K, ZOU L W, LEI X Y, et al. Roles of ABCA1 in cancer [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(4):349.
- [8] LEE B H, TAYLOR M G, ROBINET P, et al. Dysregulation of cholesterol homeostasis in human prostate cancer through loss of ABCA1 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3):1211-1218.
- [9] HU F F, LIU C J, LIU L L, et al. Expression profile of immune checkpoint genes and their roles in predicting immunotherapy response [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3): bbaa176.
- [10] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7):783-791.
- [11] ZHOU J C, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Colorectal cancer burden and trends: comparison between China and major burden countries in the world [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(1):1-10.
- [12] JAHANAFROOZ Z, MOSAFER J, AKBARI M, et al. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4153-4166.
- [13] ZENG H, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [14] MACK J T, BELJANSKI V, TEW K D, et al. The ATP-binding cassette transporter ABCA2 as a mediator of intracellular trafficking [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(9):587-592.
- [15] AGUIRRE-PORTOLÉS C, FELIU J, REGLERO G, et al. ABCA1 overexpression worsens colorectal cancer prognosis by facilitating tumour growth and caveolin-1-dependent invasiveness, and these effects can be ameliorated using the BET inhibitor apabetalone [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(10):1735-1752.
- [16] OVERBECK T R, ARNEMANN J, WALDMANN-BEU SHAUSEN R, et al. ABCA3 phenotype in non-small cell lung cancer indicates poor outcome [J]. *Oncology*, 2017, 93(4):270-278.
- [17] SCHIMANSKI S, WILD P J, TREECK O, et al. Expression of the lipid transporters ABCA3 and ABCA1 is diminished in human breast cancer tissue [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(2):102-109.
- [18] SKOKOS D, WAITE J C, HABER L, et al. A class of costimulatory CD28-bispecific antibodies that enhance the antitumor activity of CD3-bispecific antibodies [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(525):eaaw7888.
- [19] CUI Y F, LIANG S H, ZHANG S G, et al. ABCA8 is regulated by miR-374b-5p and inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the ERK/ZEB1 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):90.
- [20] ANNILO T, CHEN Z Q, SHULENIN S, et al. Evolutionary analysis of a cluster of ATP-binding cassette (ABC) genes [J]. *Mamm Genome*, 2003, 14(1):7-20.
- 收稿日期:2023-03-09;修回日期:2023-03-28
- (上接第 582 页)
- [23] YUMNAMCHA T, DEVI T S, SINGH L P. Auranofin mediates mitochondrial dysregulation and inflammatory cell death in human retinal pigment epithelial cells: implications of retinal neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1065.
- [24] JIANG Y F, CHEN L, CHAO Z J, et al. Ferroptosis related genes in ischemic and idiopathic cardiomyopathy: screening for potential pharmacological targets [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:817819.
- [25] TANIGUCHI H, SHIBA T, MAENO T, et al. Evaluation of carotid atherosclerosis, peripheral arterial disease, and chronic kidney disease in patients with exudative age-related macular degeneration without coronary artery disease or stroke [J]. *Ophthalmologica*, 2015, 233(3-4):128-33.
- [26] MARTOS-FOLGADO I, DEL MONTE-MONGE A, LO RENZO C, et al. MDA-LDL vaccination induces atheroprotective germinal-center-derived antibody responses [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(2):111468.
- [27] ZENG S X, ZHANG T, CHEN Y Y, et al. Inhibiting the activation of MAPK (ERK1/2) in stressed Müller cells prevents photoreceptor degeneration [J]. *Theranostics*, 2022, 12(15):6705-6722.
- 收稿日期:2023-03-01;修回日期:2023-03-24