

蓝光诱导视网膜色素上皮细胞铁死亡的机制研究

徐翌华, 徐丽, 蒋晶晶, 朱鸿

引用: 徐翌华, 徐丽, 蒋晶晶, 等. 蓝光诱导视网膜色素上皮细胞铁死亡的机制研究. 国际眼科杂志 2023;23(4):546-550

作者单位: (200080) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科 国家眼部疾病临床医学研究中心 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

作者简介: 徐翌华, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、视网膜光损伤。

通讯作者: 朱鸿, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 光学、光医学与视网膜和角膜病的交叉学科研究、新技术开发和医学应用. zhuhongchina@126.com

收稿日期: 2022-07-22 修回日期: 2023-03-20

摘要

目的: 探讨蓝光诱导人视网膜色素上皮 (ARPE) 细胞铁死亡的发生及可能机制。

方法: 体外培养的 ARPE-19 细胞接受 405nm 蓝光 50mW/cm² 辐照度照射不同时间, 分为对照组、16.3J/cm² 组、32.6J/cm² 组和 65.2J/cm² 组; 将 65.2J/cm² 组定为高能量蓝光照射组, 进一步分为对照组、高能量蓝光照射组和高能量蓝光照射 + 铁死亡抑制剂组, CCK-8 检测细胞活力, 试剂盒检测细胞内谷胱甘肽 (GSH) 含量、二价铁离子浓度及丙二醛 (MDA) 含量, Western blot 法检测细胞内 GPX4 和 xCT 蛋白相对表达量。

结果: 蓝光照射导致 ARPE-19 细胞活力下降呈剂量依赖性, 高能量蓝光照射导致细胞内 GSH 含量下降, 二价铁离子浓度和 MDA 含量上升 (均 $P < 0.05$); 加入铁死亡抑制剂可部分恢复蓝光照射组细胞活力和 GSH 含量, 减少 MDA 含量, 降低二价铁离子浓度 (均 $P < 0.05$); 蓝光照射组 GPX4 和 xCT 蛋白相对表达量显著下降, 加入铁死亡抑制剂后蛋白表达量不同程度恢复 ($P < 0.05$)。

结论: 蓝光照射可能通过影响 xCT 和 GPX4 相关抗氧化途径诱导 RPE 细胞铁死亡发生。

关键词: 蓝光; 视网膜色素上皮细胞; 铁死亡; GPX4; xCT

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.03

Mechanism of blue light - induced ferroptosis in retinal pigment epithelium cells

Yi-Hua Xu, Li Xu, Jing-Jing Jiang, Hong Zhu

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Hong Zhu. Department of Ophthalmology,

Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai 200080, China. zhuhongchina@126.com

Received: 2022-07-22 Accepted: 2023-03-20

Abstract

• AIM: To investigate the occurrence and possible mechanism of blue light - induced ferroptosis in retinal pigment epithelial cells.

• METHODS: ARPE - 19 cells cultured *in vitro* were irradiated by 405 nm blue light at 50 mW/cm² irradiance with different duration and were divided into control, 16.3J/cm², 32.6J/cm², and 65.2J/cm² groups; the 65.2J/cm² group was defined as the high-level blue light irradiation group and cells were further divided into control, high-level blue light irradiation group and high-level blue light irradiation + ferroptosis inhibitor group. CCK-8 assay was used to detect cell viability, commercial kits were used to detect intracellular glutathione (GSH), ferrous iron and malondialdehyde (MDA) concentration, and Western blot was used to detect the relative expression of glutathione peroxidase 4 (GPX4) and xCT proteins in cells.

• RESULTS: The decrease of ARPE - 19 cell viability caused by blue light irradiation was dose-dependent, and the reduction of intracellular GSH concentration, the increase of ferrous iron concentration and MDA concentration were all caused by high - level blue light irradiation (all $P < 0.05$); the ferroptosis inhibitor partially restored cell viability and recovered intracellular GSH, reduced concentrations of MDA and ferrous iron in the blue light irradiation group (all $P < 0.05$). The relative expressions of GPX4 and xCT proteins were significantly decreased in the blue light irradiation group, and such change was alleviated by the ferroptosis inhibitor ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: Blue light irradiation may induce ferroptosis in RPE cells by targeting the xCT and GPX4-associated antioxidant pathways.

• KEYWORDS: blue light; retinal pigment epithelium cells; ferroptosis; glutathione peroxidase 4; xCT

Citation: Xu YH, Xu L, Jiang JJ, et al. Mechanism of blue light-induced ferroptosis in retinal pigment epithelium cells. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):546-550

0 引言

视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞是视网膜重要的支持细胞^[1], RPE 细胞损伤被认为是

年龄相关性黄斑变性等多种视网膜疾病的重要病理改变^[2-3]。环境中光暴露过强会对视网膜造成损伤,波长越短损害越重^[4],尤其是较短波长的蓝光被认为是造成 RPE 细胞损伤的重要因素之一^[5]。因此针对蓝光防护及损害治疗相关的研究也日趋增多^[6-7]。过量蓝光暴露可导致 RPE 细胞发生凋亡、坏死、细胞焦亡等多种程序性细胞死亡^[8-10]。有研究提示过强光暴露还可以导致 RPE 细胞铁死亡^[11],但是蓝光是否能导致 RPE 细胞铁死亡及其相关机制尚未有研究报道。因此,本研究将建立蓝光诱导 RPE 细胞损伤模型并探讨铁死亡的发生及可能机制,为进一步理解蓝光导致的 RPE 程序性细胞死亡机制并寻找潜在的治疗靶点提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞培养 将人视网膜色素上皮细胞系 (ARPE-19 细胞,中乔新舟公司,中国)置于含体积分数 10%胎牛血清 (Gibco 公司,美国)和 1%青-链霉素 (翌圣公司,中国)的 DMEM/F12 培养基 (Gibco 公司,美国)中,于 37℃、5% CO₂恒温培养箱中进行培养;0.25% 含 EDTA 胰蛋白酶 (Gibco 公司,美国)消化传代细胞,取对数生长期细胞进行后续实验。

1.1.2 实验试剂 CCK-8 检测试剂盒 (CX001M) 购于上海雅酶生物公司;总谷胱甘肽检测试剂盒 (S0052) 购于上海碧云天生物技术公司;脂质氧化 (MDA) 检测试剂盒 (RK05818) 购于武汉爱博泰克公司;二价铁离子检测探针 FerroOrange (F374) 购于日本同仁化学 Dojindo 公司;GPX4 antibody (A11243)、SLC7A11/xCT antibody (A2413)、 β -actin antibody (AC026) 购于武汉爱博泰克公司;Ferrostatin-1 (Fer-1, S7243) 购于美国 Selleck 公司;Varioskan Flash 多功能酶标仪 (美国 Thermo Scientific 公司)。

1.1.3 蓝光仪器 LED 蓝光光源 (M405L4, 波长 405 ± 12.5nm)、LED 驱动器 (LEDD1B)、光功率能量计和探头 (PM100D, S142C) 购于美国 Thorlabs 公司。

1.2 方法

1.2.1 蓝光损伤模型建立 将 10 代以内 ARPE-19 细胞接种于 3.5cm 培养皿、6 孔板或 96 孔板中,待细胞生长密度达到 70%~80%接受蓝光照射。将 LED 光源固定于细胞上方 3cm 处,在光功率能量计检测下调整细胞水平面所受到的辐照度为 50mW/cm²,通过持续照射不同时间使细胞接受不同能量密度蓝光照射,通过检测细胞活力指标评价蓝光导致的细胞损伤程度。

1.2.2 实验分组 根据照射时间换算成不同的能量密度 (单位:J/cm²) 将 ARPE-19 细胞分为 4 组:对照组 (不接受蓝光照射)、16.3J/cm²组、32.6J/cm²组和 65.2J/cm²组。将 65.2J/cm²蓝光照射定义为高能量蓝光照射组 (High BL),进一步将 ARPE-19 细胞分为 3 组:对照组、High BL 组、High BL+铁死亡抑制剂组。铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (Fer-1, 0.5 μ mol/L) 于光照前 4h 加入待处理细胞中。各组光照结束即刻收集样本进行检测。

1.2.3 CCK-8 检测细胞活力变化情况 将 ARPE-19 细胞制备成悬液 (5 \times 10⁴个/毫升),每孔 100 μ L 加入黑色 96 孔板 (康宁公司,美国)中置于培养箱中培养。待细胞贴壁后换液并继续培养 12h 按不同分组进行光照处理后每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,避光孵育 4h 后使用酶标仪测定 OD 值。

1.2.4 铁死亡指标检测 谷胱甘肽 (GSH) 含量、脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 含量及细胞二价铁离子含量检测按照各检测试剂盒或探针说明书步骤进行操作,使用酶标仪检测 OD 值,用多功能酶标仪检测铁离子探针荧光强度,计算各孔结果。

1.2.5 铁死亡相关蛋白检测 通过 Western Blot 法检测谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 和 xCT 蛋白表达情况。各组处理结束后使用 RIPA 裂解液裂解细胞,BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,100℃煮沸 10min,用 Loading 缓冲液补齐各孔至等质量蛋白等体积进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,将蛋白转印至 0.22 μ m PVDF 膜上,5% BSA 室温封闭 1h,4℃孵育一抗 GPX4、xCT (1:1000 稀释) 和内参蛋白 β -actin (1:10000 稀释) 过夜,充分漂洗后室温孵育二抗 1h,漂洗后使用化学发光法显影条带,在 Image J 软件中统计各条带相对光密度。

统计学分析:使用 GraPad Prism v8.3.0 进行统计学分析及作图。两组间采用独立样本 *t* 检验进行统计分析,三组及以上采用单因素方差分析进行统计学检验;进一步两两比较,对不同能量密度蓝光照射导致细胞活力下降结果采用 Dunnett-*t* 检验,其余实验结果采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同能量密度蓝光照射导致细胞损伤情况 蓝光照射后 ARPE-19 细胞活力下降 (图 1A)。蓝光照射组细胞活力下降呈剂量依赖反应型,16.3J/cm²、32.6J/cm² 和 65.2J/cm² 组与对照组相比细胞活力分别下降 33.27%、59.07%、66.91%;此外,与对照组相比,各蓝光照射组细胞内 GSH 含量均明显下降,差异均有统计学意义 (*P*<0.01),见图 1B。

2.2 蓝光照射导致细胞铁死亡相关指标变化情况 选取损伤最严重的 65.2J/cm² 蓝光照射组作为高能量蓝光照射组 (High BL),相比对照组细胞内铁离子浓度上升 (*P*<0.001,图 2A);同时 MDA 含量增高 (*P*<0.05,图 2B),表明细胞内脂质氧化水平上升。

2.3 铁死亡抑制剂减轻蓝光诱导的细胞损伤 与单纯蓝光照射组相比,蓝光照射+Fer-1 组细胞活力较高 (图 3A),细胞内 GSH 含量升高 (图 3B),差异均具有统计学意义 (*P*<0.01),表明加入 Fer-1 后细胞损伤情况得到改善。

2.4 铁死亡抑制剂对蓝光照射后细胞铁死亡指标的影响 高能量蓝光照射组与对照组相比,细胞内铁离子浓度升高 (图 4A),差异有统计学意义 (*P*<0.001);加入 Fer-1 后光照组铁离子浓度相比单纯光照组有下降趋势 (*P*<0.05),但较对照组仍显著升高 (*P*<0.001)。与单纯蓝光照射组相比,加入 Fer-1 后蓝光照射组 MDA 明显下降且接近对照组水平 (图 4B),差异有统计学意义 (*P*<0.001),表明加入铁死亡抑制剂减轻蓝光照射后细胞内脂质氧化水平。提示预先加入铁死亡抑制剂可以抑制高能量蓝光照射诱导的铁死亡过程,相关指标趋于恢复至对照组水平。

2.5 蓝光照射诱导铁死亡相关蛋白表达改变 蓝光照射组相比对照组 xCT 和 GPX4 蛋白相对表达量均明显降低,差异均有统计学意义 (*P*<0.05);加入 Fer-1 后 xCT 和 GPX4 蛋白表达水平较单纯蓝光照射组升高,表明铁死亡抑制剂可减轻蓝光诱导的细胞 xCT 和 GPX4 蛋白表达水平降低,见图 5。

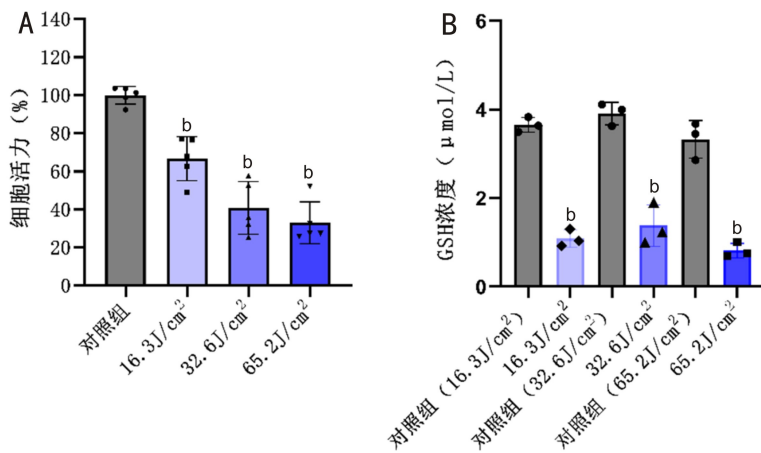


图1 不同能量密度蓝光照射导致细胞损伤情况 A:不同能量密度蓝光照射后细胞活力下降情况; B:不同能量密度蓝光照射后细胞内GSH含量情况。^b*P*<0.01 vs 对照组。

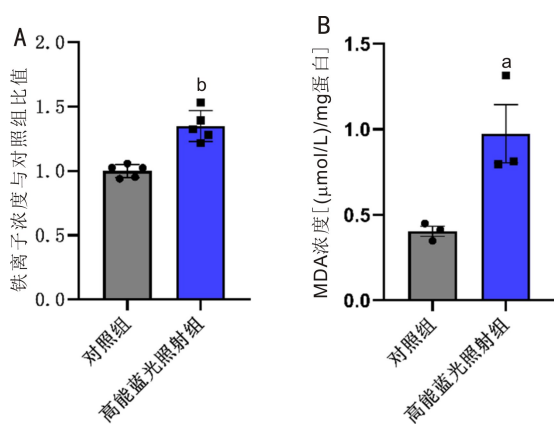


图2 蓝光照射导致细胞铁死亡相关指标变化情况 A:高能量蓝光照射后细胞内铁离子浓度变化情况,^b*P*<0.01 vs 对照组; B:高能量蓝光照射后细胞内MDA含量变化情况,^a*P*<0.05 vs 对照组。

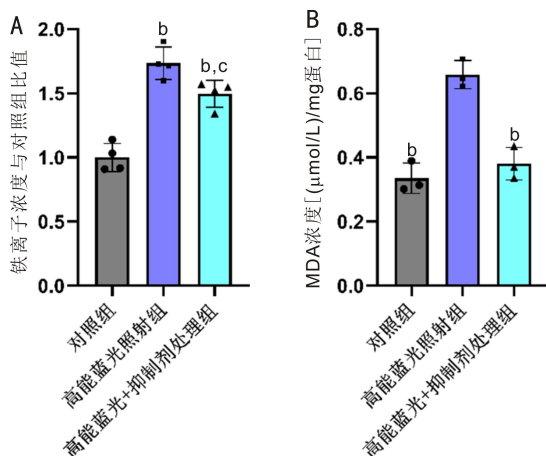


图4 铁死亡抑制剂对蓝光照射后细胞铁死亡指标的影响 A:各组细胞内铁离子浓度变化情况,^b*P*<0.01 vs 对照组,^c*P*<0.05 vs 高能蓝光照射组; B:各组细胞内MDA含量变化情况,^b*P*<0.01 vs 高能蓝光照射组。

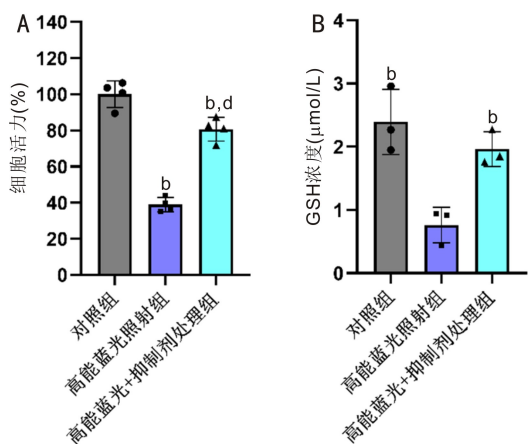


图3 铁死亡抑制剂减轻蓝光诱导的细胞损伤 A:CCK-8法检测各组细胞活力,^b*P*<0.01 vs 对照组,^d*P*<0.01 vs 高能蓝光照射组; B:各组细胞内GSH含量,^b*P*<0.01 vs 高能蓝光照射组。

3 讨论

体内外研究均已证实蓝光照射对RPE细胞的损伤作用。短时或长时间累积的过量蓝光暴露可导致RPE内线粒体形态及功能受损,细胞内活性氧累积,进一步导致细胞死亡从而损害整体RPE层的吞噬、屏障等功能^[12-13]。深入研究蓝光导致RPE细胞死亡的机制对于进一步理解其对RPE细胞的损害作用,以及如何减轻或避免视网膜

光损伤具有重要的指导价值。多种程序性细胞死亡方式参与蓝光暴露导致RPE细胞死亡过程^[14-15]。已有研究发现在400~470nm的蓝光照射下,较短波长蓝光相比较较长波长蓝光更能抑制RPE细胞增殖并促进炎症因子分泌^[4]。这种短波长蓝光加重RPE细胞损伤的现象与本研究相类似,我们在此基础上通过405nm蓝光照射RPE细胞不同时间观察到细胞活力下降程度随能量上升明显加重,成功建立剂量依赖性蓝光诱导RPE细胞损伤模型,并进一步探讨蓝光诱导细胞死亡的可能机制。

光暴露诱导RPE细胞死亡机制中,细胞凋亡途径受到广泛研究^[16-17]。然而,近年有研究发现小鼠接受过量白光暴露后RPE层发生铁死亡^[11],铁离子螯合剂能够抑制白光诱导的RPE细胞内脂褐素的氧化和降解从而减轻细胞死亡^[18]。我们的研究在细胞层面聚焦于蓝光过量暴露引起RPE细胞损伤中发生铁死亡的可能机制,丰富了对于蓝光诱导RPE细胞铁死亡的认识。

铁死亡被认为是一种铁依赖的脂质过氧化致死性累积诱导的程序性细胞死亡方式,其典型生化特征包括细胞内GSH水平降低、亚铁离子积累和脂质过氧化发生^[19-21]。本研究发现在高能蓝光暴露下RPE细胞内GSH、二价铁离子和MDA含量变化符合铁死亡特征,蓝光暴露后细胞内抗氧化能力显著下降导致脂质氧化物累积,铁离子浓

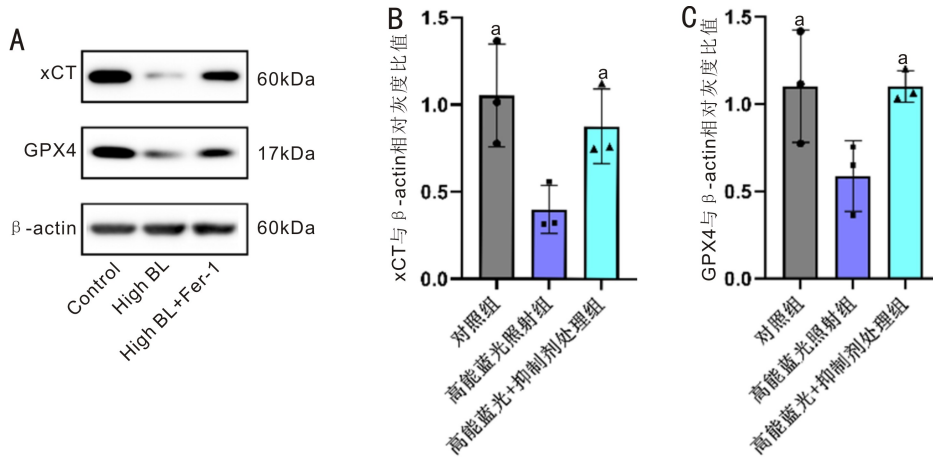


图5 蓝光照射诱导铁死亡相关蛋白 GPX4 和 xCT 表达改变 A: 电泳图; B: xCT 蛋白相对表达量; C: GPX4 蛋白相对表达量。^a $P < 0.05$ vs 高能蓝光照射组。

度升高也可能通过芬顿反应驱使细胞内氧化应激平衡被破坏。研究表明药物诱导的 RPE 细胞氧化应激模型中铁死亡过程参与调控了细胞损伤^[22-23], 与本文的研究结果存在一致性。为进一步验证铁死亡在蓝光诱导 RPE 细胞损伤模型中发挥的作用, 本研究在模型中加入铁死亡抑制剂后发现细胞活力明显恢复, 铁累积导致下游细胞抗氧化能力受损得到改善, 一定程度清除细胞内脂质氧化物, 细胞内铁离子浓度降低。已有研究发现在光损伤小鼠视网膜及光感受器细胞模型中使用铁死亡抑制剂可抑制铁死亡从而起到保护作用^[24], 包括降低细胞内脂质氧化产物、抑制 TNF- α 等炎症因子分泌等机制, 与本文的研究结果部分相符。细胞内铁死亡存在抗氧化代谢、铁代谢等多条调控途径。有研究提示铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可以在过氧化氢药物诱导的 RPE 细胞铁死亡过程中显著减轻脂质过氧化和铁过载^[19], 而在本研究中该抑制剂预处理并未明显改变蓝光诱导的细胞内铁离子浓度上升趋势, 我们推测蓝光可能主要通过靶向细胞内抗氧化途径促进铁死亡的发生。

GPX4 及胱氨酸/谷氨酸转运体轻链蛋白 xCT 是细胞铁死亡抗氧化调控途径的关键蛋白^[25-26]。xCT 协同 GPX4 介导 GSH 在细胞内的转运及代谢, 通过消除磷脂内脂质氧化物稳定细胞膜进而抵抗铁死亡。现有研究发现视神经夹伤大鼠模型中受损的视神经节细胞内 xCT 和 GPX4 蛋白表达下降, 铁死亡抑制剂处理能恢复 xCT 和 GPX4 蛋白的表达水平^[27], 提示上述抗氧化系统在铁死亡参与的视网膜神经细胞损伤中发挥重要作用。本研究发现高能量蓝光照射可引起 RPE 细胞内 GPX4 和 xCT 蛋白表达显著下降。与单纯蓝光照射组相比, Fer-1 预处理可以不同程度回升 GPX4 和 xCT 蛋白表达水平。以上实验结果提示蓝光照射可能通过 xCT 和 GPX4 相关的抗氧化途径调控 RPE 细胞内铁死亡过程。国内学者研究发现过量光暴露可导致 661W 细胞内 SLC7A11(xCT) 和 GPX4 蛋白表达水平下降^[24], 本研究在 RPE 细胞中发现了类似的损伤途径。视网膜光损伤以光化学损伤为主。感光细胞处在高氧代谢状态中, 感光细胞外节膜盘和色素上皮细胞内吞噬的膜盘中富含不饱和脂肪酸, 易发生过氧化反应。当光照累积到一定程度, 打破氧化还原平衡状态, 则会引起细胞损伤和视网膜变性。

蓝光可能通过多种上游机制调控 xCT 和 GPX4 相关途径诱导 RPE 细胞铁死亡发生, 具体的作用机制尚不明确。过量蓝光照射已被证实可以诱导 RPE 细胞氧化应激导致细胞自噬失调及凋亡^[14,28]。研究发现蓝光暴露诱导的 RPE 细胞损伤模型中存在抗氧化通路转录因子 NRF2 表达水平降低^[29], 推测蓝光可能通过抑制 NRF2 损害细胞抗氧化能力。此外, PGC-1 α 、HO-1 等氧化还原相关分子也参与调控蓝光介导的 RPE 细胞氧化应激^[30], 有研究发现抑制 HO-1 可通过上调 xCT 促进细胞抗氧化, 进而抑制细胞铁死亡^[31]。上述研究结果提示蓝光靶向 xCT 和 GPX4 相关抗氧化通路中可能存在复杂的上游调控机制。

另一方面, 不同细胞器在蓝光诱导 RPE 细胞铁死亡过程中的反应也可能不同。有研究表明线粒体内 GPX4 高表达可促进肿瘤细胞对铁死亡的抗性^[32], 实验性视神经病变模型中也发现视神经细胞 GPX4 表达下降主要发生在线粒体^[27]; 上述实验结果提示蓝光诱导的 RPE 铁死亡中线粒体可能是 xCT 和 GPX4 受到调控的主要亚细胞场所。此外, 研究证实蓝光也可造成 RPE 细胞内质网应激及溶酶体功能受损^[10,33], 内质网和溶酶体等细胞器是否参与蓝光诱导的 RPE 铁死亡尚不明确。本研究并未涉及 xCT 和 GPX4 相关抗氧化通路具体的上游调控机制, 同时对于通路蛋白具体亚细胞定位也不明确, 将在后续进一步研究中进行完善。

综上所述, 本研究结果表明蓝光可诱导 RPE 细胞铁死亡发生, 过量蓝光暴露导致 RPE 细胞抗氧化能力下降, 表现在 GPX4 和 xCT 蛋白表达受到抑制, GSH 含量显著下降, 在细胞内铁离子浓度上升的同时脂质氧化物过量累积, 最终导致细胞铁死亡发生, 细胞活力明显受损。本研究提示铁死亡可能是蓝光诱导 RPE 细胞发生程序性死亡中值得重视的机制之一, 进一步深入探索具体分子信号通路可为明确相关保护性靶点提供指导。

参考文献

- 1 Lakkaraju A, UmaPathy A, Tan LX, et al. The cell biology of the retinal Pigment ePithelium. *Prog Retin Eye Res* 2020;78:100846
- 2 Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autoPhagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration. *Cell Death Dis* 2017;8(1):e2537
- 3 Yang S, Zhou J, Li DW. Functions and diseases of the retinal Pigment

ePithelium. *Front Pharmacol* 2021;12:727870

4 鞠雅晗, 汤志敏, 王宇瑶, 等. 不同波长的蓝光对人视网膜色素上皮细胞的影响. *国际眼科杂志* 2020;20(8):1315-1319

5 O'Hagan JB, Khazova M, Price LLA. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye (Lond)* 2016;30(2):230-233

6 Feng JH, Dong XW, Yu HL, et al. Cynaroside Protects the blue light-induced retinal degeneration through alleviating aPoPtoSis and inducing autoPhagy *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine* 2021;88:153604

7 王珊珊, 李泳宁, 张月芬, 等. 维生素 E 对大剂量蓝光诱导损伤视网膜色素上皮细胞的影响. *国际眼科杂志* 2022;22(2):189-193

8 Song WL, Zhu RL, Gao WN, et al. Blue light induces RPE cell necroPtoSis, which can be inhibited by minocycline. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:831463

9 Brandstetter C, Patt J, Holz FG, et al. Inflammasome Priming increases retinal Pigment ePithelial cell suscepTibility to liPofuscIn Phototoxicity by changing the cell death mechanism from aPoPtoSis to PyroPtoSis. *J Photochem Photobiol B* 2016;161:177-183

10 Peng WT, Wu YL, Peng ZZ, et al. Cyanidin-3-glucoside imProves the barrier function of retinal Pigment ePithelium cells by attenuating endoPlasmic reticulum stress-induced aPoPtoSis. *Food Res Int* 2022;157:111313

11 Sun Y, Zheng YF, Liu YZ. FerroPtoSis involves in excessive light induced damage of retinal Pigment ePithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2482

12 Marie M, Bigot K, Angebault C, et al. Light action sPectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal Pigment ePithelium cells. *Cell Death Dis* 2018;9(3):287

13 Moon J, Yun J, Yoon YD, et al. Blue light effect on retinal Pigment ePithelial cells by display devices. *Integr Biol (Camb)* 2017;9(5):436-443

14 Cheng KC, Hsu YT, Liu WT, et al. The role of oxidative stress and autoPhagy in blue-light-induced damage to the retinal Pigment ePithelium in zebrafish *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1338

15 Lu B, Zhang PF, Zhou MW, et al. Involvement of XBP1s in blue light-induced A2E-containing retinal Pigment ePithelium cell death. *Ophthalmic Res* 2017;57(4):252-262

16 庄海容, 吴子东, 陈雪红, 等. CERKL 通过激活 SIRT1/E2F1 轴减轻蓝光导致的人视网膜色素上皮细胞氧化应激损伤. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1245-1251

17 Kim J, Jin HL, Jang DS, et al. Quercetin-3-O- α -L-arabinoPyranoside Protects against retinal cell death via blue light-induced damage in human RPE cells and Balb-c mice. *Food Funct* 2018;9(4):2171-2183

18 Ueda K, Kim HJ, Zhao J, et al. Iron Promotes oxidative cell death caused by bisretinoids of retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115

(19):4963-4968

19 Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroPtoSis cell death in retinal Pigment ePithelial cells. *Exp Eye Res* 2019;181:316-324

20 Tang DL, Chen X, Kang R, et al. FerroPtoSis: molecular mechanisms and health imPlications. *Cell Res* 2021;31(2):107-125

21 Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. FerroPtoSis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017;171(2):273-285

22 Liu BH, Wang WY, Shah A, et al. Sodium iodate induces ferroPtoSis in human retinal Pigment ePithelium ARPE-19 cells. *Cell Death Dis* 2021;12(3):230

23 Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin SF, et al. 5-lipoxygenase inhibition Protects retinal Pigment ePithelium from sodium iodate-induced ferroPtoSis and Prevents retinal degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:1792894

24 Tang WY, Guo JL, Liu W, et al. Ferrostatin-1 attenuates ferroPtoSis and Protects the retina against light-induced retinal degeneration. *Biochem Bio Phys Res Commun* 2021;548:27-34

25 Yang W, SriRamaratnam R, Welsch M, et al. Regulation of ferroPtoSis cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014;156(1-2):317-331

26 Zhang YL, Swanda RV, Nie LT, et al. mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 Protein synthesis and ferroPtoSis regulation. *Nat Commun* 2021;12(1):1589

27 Guo M, Zhu YF, Shi Y, et al. Inhibition of ferroPtoSis Promotes retina ganglion cell survival in experimental optic neuropathies. *Redox Biol* 2022;58:102541

28 Hu LP, Xu GX. Potential Protective role of TRPM7 and involvement of PKC/ERK Pathway in blue light-induced aPoPtoSis in retinal Pigment ePithelium cells *in vitro*. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2021;10(6):572-578

29 Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, et al. Nuclear factor (erythroid-derived)-related factor 2-associated retinal Pigment ePithelial cell Protection under blue light-induced oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8694641

30 Yang PM, Cheng KC, Huang JY, et al. Sulforaphane inhibits blue light-induced inflammation and aPoPtoSis by upregulating the SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 Pathway and autoPhagy in retinal Pigment ePithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021;421:115545

31 Tang ZM, Ju YH, Dai XC, et al. HO-1-mediated ferroPtoSis as a target for Protection against retinal Pigment ePithelium degeneration. *Redox Biol* 2021;43:101971

32 Oh SJ, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondrial event as an ultimate step in ferroPtoSis. *Cell Death Discov* 2022;8(1):414

33 Luo MM, Chen L, Wang S, et al. The effect of A2E on the uptake and release of calcium in the lysosomes and mitochondria of human RPE cells exposed to blue light. *J Ophthalmol* 2021;2021:5586659