

α -倒捻子素对小鼠视网膜光损伤的保护作用

方 圆, 苏 途, 谢 平, 袁松涛, 范 雯, 许译丹, 胡仔仲, 刘庆淮

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (No. 2013CB967500, 2011CB510200); 国家自然科学基金项目面上项目 (No. 81170855); 江苏省临床医学科技专项——重点病种的规范化诊疗研究 (No. BL2014089); 江苏省“六大人才高峰”资助项目 (No. 2013-wsw-015)

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 方圆, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜、玻璃体疾病。

通讯作者: 刘庆淮, 主任医师, 主任, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 视网膜、玻璃体疾病. liuqh@njmu.edu.cn

收稿日期: 2015-03-13 修回日期: 2015-06-12

Protective effect of α -mangostin on retinal light damage in mice

Yuan Fang, Tu Su, Ping Xie, Song-Tao Yuan, Wen Fan, Yi-Dan Xu, Zi-Zhong Hu, Qing-Huai Liu

Foundation items: National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2013CB967500 and No. 2011CB510200); General Project of the National Natural Science Fund (No. 81170855); Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science (No. BL2014089); “Six Talent Peaks Project” in Jiangsu Province (No. 2013-wsw-015)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qing-Huai Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. liuqh@njmu.edu.cn

Received: 2015-03-13 Accepted: 2015-06-12

Abstract

• **AIM:** To discuss the protective effect of α -mangostin on retinal light damage in mice.

• **METHODS:** Totally 30 Balb/c mice, aged 6 ~ 8wk, were randomly divided into the control group, light-exposure group and α -mangostin group. Every group contained 10 mice. Mice of α -mangostin group were treated with alpha-mangostin at the dose of 30mg/(kg · d) body weight by intragastric administration daily for 7d, and then exposed to white light at the 5th d. The light-exposure group and α -mangostin group were exposed to 5000±200lx white light-emitting diodes (LEDs) for continuously 1h to establish the mice model of retinal light damage. Flash-electroretinogram was recorded 72h after light exposure. The changes in retinal morphology of mice were observed by light microscopy. Retinas were extracted to detect the malondialdehyde (MDA) content change of the retinal homogenate.

• **RESULTS:** Flash-electroretinogram (F-ERG) showed that retinal dysfunction was less severe in α -mangostin group than in light-exposure group ($P < 0.05$). Light microscopy test showed that retina structural damage was less severe in α -mangostin group than in light-exposure group ($P < 0.05$). The level of MDA in retinal tissue of α -mangostin group was significantly lower when compared with light-exposure group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** α -mangostin inhibits lipid peroxidation induced by light damage and protect retina against light damage.

• **KEYWORDS:** retinal light damage; α -mangostin; oxidative stress; electroretinogram; outer nuclear layer; malondialdehyde

Citation: Fang Y, Su T, Xie P, et al. Protective effect of α -mangostin on retinal light damage in mice. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(7):1143-1147

摘要

目的: 探讨 α -倒捻子素对小鼠视网膜光损伤的保护作用。

方法: 取健康 6 ~ 8wk Balb/c 小鼠 30 只, 随机分成正常对照组、光照组、 α -倒捻子素组, 每组 10 只。 α -倒捻子素组小鼠每天接受 α -倒捻子素 30mg/(kg · d) 灌胃 7d, 于灌胃给药第 5d 进行光损伤造模。对光照组和 α -倒捻子素组小鼠采用 5000±200lx 白色 LED 光连续照射 1h。模型完成后 72h 记录各组小鼠闪光视网膜电图; 应用光镜观察各组小鼠视网膜形态学变化; 剥离视网膜, 检测各组小鼠视网膜组织匀浆中丙二醛 (MDA) 含量。

结果: 闪光视网膜电图 (F-ERG) 显示 α -倒捻子素组视网膜功能损伤较光照组明显减轻 ($P < 0.05$)。光镜下, α -倒捻子素组视网膜结构损伤相较于光照组明显减轻 ($P < 0.05$)。相对于光照组, α -倒捻子素组视网膜组织 MDA 含量明显减少 ($P < 0.05$)。

结论: α -倒捻子素抑制光损伤引起的视网膜脂质过氧化, 对小鼠视网膜光损伤起到保护作用。

关键词: 视网膜光损伤; α -倒捻子素; 氧化应激; 视网膜电图; 外核层; 丙二醛

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.06

引用: 方圆, 苏途, 谢平, 等. α -倒捻子素对小鼠视网膜光损伤的保护作用. *国际眼科杂志* 2015;15(7):1143-1147

0 引言

光暴露所产生的光化学性损害导致视网膜的组织学改变与年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 中的萎缩性改变相似^[1,2]。许多实验表明光损伤的积累对 AMD 的发生发展具有重要作用^[3], 对视网膜进行连续照射能够引起光感受器细胞损伤^[4]。

表1 不同刺激强度正常对照组、光照组和 α -倒捻子素组小鼠暗适应视网膜电图a波振幅与b波振幅的比较 ($n=10, \bar{x}\pm s, \mu V$)

刺激强度 (cds/m ²)		正常对照组	光照组	α -倒捻子素组	F	P
0.0095	a波	18.92±6.123	6.62±5.2 ^b	12.38±5.00	3.93	0.026
	b波	113.43±3.45	61.83±8.87 ^b	91.62±9.09 ^c	5.303	0.008
0.095	a波	29.12±3.45	17.65±4.32 ^a	25.92±2.32	2.60	0.083
	b波	130.09±5.67	72.08±6.89 ^b	107.32±11.12 ^c	5.011	0.010
0.95	a波	85.89±5.78	38.44±9.78 ^b	66.67±6.90 ^d	14.88	0.000
	b波	204.00±13.12	98.02±10.21 ^b	155.37±16.78 ^c	10.78	0.000
3.00	a波	96.79±9.98	47.54±7.30 ^b	75.62±8.99 ^d	14.70	0.000
	b波	234.00±14.21	118.55±14.90 ^b	199.17±19.90 ^c	12.39	0.000
9.49	a波	103.54±16.12	55.06±8.90 ^b	89.65±13.22 ^d	16.29	0.000
	b波	250.45±17.20	130.05±13.11 ^b	212.25±18.28 ^d	12.65	0.000

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常对照组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 光照组。

视网膜光损伤引起血红素氧合酶1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达增高表明氧化应激参与视网膜光损伤作用。光照刺激视网膜, 促进脂褐质光氧化产生光化产物 A2E, 引起 DNA 发生氧化反应致使细胞凋亡^[5,6]。越来越多的证据表明^[7-9], 运用抗氧化药物, 抑制氧化应激反应和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 能够防止视网膜光化学损伤并减缓 AMD 的发展。 α -倒捻子素 (1,3,6-三羟基-7-甲氧基-2,8-双(3-甲基-2-丁烯基)-9H-氧杂蒽-9-酮) 是从藤黄科藤黄属植物山竹子 (Garcinia mangostana L.) 果壳中分离出的具有生物活性的主要化合物。现代药理研究表明 α -倒捻子素具有抗菌^[10]、抗氧化、抗炎^[11]、抗癌^[12]等多种生理活性。有实验表明^[13], α -倒捻子素能够有效清除氧自由基如单线态氧, 超氧化物阴离子, 过氧亚硝基阴离子, 对神经元细胞起到保护作用。目前, α -倒捻子素的抗氧化作用已经被广泛研究。本实验主要研究该抗氧化药物 α -倒捻子素能否在光损伤作用下有效保护小鼠视网膜。

1 材料和方法

1.1 材料 实验采用清洁健康 Balb/c 小鼠 (南京医科大学实验动物中心提供), 体质量 $20\pm 3g$, 6~8 周龄, 雄性, 共 30 只。实验前均行眼前节检查, 排除眼部疾病后, 小鼠随机分成正常对照组 10 只, 光照组 10 只, α -倒捻子素组 10 只。动物房内通风良好, 自然昼夜光线照明。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备 采用自制光损伤实验装置 (专利号: ZL201320850219.1), 运用 LED 白光光源对小鼠进行强光照射。用 ZDS-10 型数字式照度计测定小鼠活动水平多点照度, 平均为 $5000\pm 200lx$ 。光照箱内的平均温度为 $22^{\circ}C\sim 25^{\circ}C$, 小鼠在光照箱内可以自由活动, 以及自由饮水和取食。所有实验用动物 (包括正常对照组) 均在 12h 明 ($30\sim 50lx$) 及 12h 暗的循环光环境适应 7d。 α -倒捻子素组小鼠每天接受 α -倒捻子素 ($30mg/kg$ 体质量) 灌胃, 于灌胃给药第 5d 进行光损伤造模, 造模后继续灌胃给药 2d, 共给药 7d。光照组、 α -倒捻子素组小鼠光照前暗适应 24h, 用复方托吡卡胺滴眼液散瞳 30min 后, 待实验小鼠瞳孔散大后放入光照箱中, 连续光照 1h, 光照强度为 $5000\pm 200lux$, 光照完毕各组继续暗适应 24h 后送回正常环境中饲养。

1.2.2 闪光视网膜电图记录 光照后 72h 对实验小鼠进行闪光视网膜电图 (Flash-electroretinogram, F-ERG) 记

录。三组小鼠暗适应 2h 后, 氯胺酮 ($60mg/kg$) / 甲苯噻嗪 ($10mg/kg$) 腹腔注射麻醉, 用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳。小鼠固定后, 角膜表面滴加透明质酸钠, 环形银-氯化银电极安放于角膜表面作为记录电极, 参考电极及接地电极分别安放于颊部及尾部。以上过程全部在暗室红光下进行。使用 Ganzfield 全视野刺激器, 暗适应视网膜电图 (scotopic ERG, Scot-ERG) 刺激光强为 0.0095, 0.095, 0.95, 3.00, 9.49cds/m², 记录双眼不同光强暗适应视网膜电图 a 波、b 波振幅。其中视网膜电图的 a 波起源于感光细胞的内段, 其振幅的变化主要反映视网膜感光细胞层的功能变化; b 波起源于视网膜内层, 其振幅的变化主要反映视网膜内核层的功能变化即视网膜双极细胞和 Müller 细胞的电活动。

1.2.3 石蜡切片制作及 HE 染色 ERG 记录后即摘取各组小鼠眼球, 每组 5 只。每眼于角膜 12:00 角巩膜缘处缝线定位标记, 甲醛固定, 逐级酒精脱水、石蜡包埋, 按照平行于 12:00 位标记处、视神经及 6:00 位组成的平面切片, 切片厚度 $5\mu m$, 选取经过视神经截面的切片进行 HE 染色。每只眼随机选 6 张切片进行形态学观察。同时每张切片从视神经向两侧每隔 $240\mu m$ 测量视网膜外核层厚度, 6 张切片的测量平均值作为 1 个样本。

1.2.4 丙二醛含量测定 各组小鼠取眼球, 每组 5 只, 剥离视网膜。根据上海杰美组织脂质过氧化物丙二醛 (MDA) 活性 TBARS 比色法定量检测试剂盒 (GMS50017.2) 说明书检测小鼠视网膜组织中 MDA 含量, 单位以 nmol/mg 表示。

统计学分析: 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。各组数据均先进行正态性检验和方差齐性检验, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠暗适应视网膜电图比较 光照组光照后 72h 小鼠暗适应视网膜电图与正常对照组相比中 a 波、b 波振幅显著下降。以刺激强度为 $9.49cds/m^2$ 为例, 光照组 a 波振幅较正常组下降 46.6%; b 波振幅下降 48.0%, 与正常对照组相比差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。 α -倒捻子素组光照后 72h, 暗适应视网膜电图 a 波、b 波振幅较光照组小鼠增高; 以刺激强度为 $9.49cds/m^2$ 为例, a 波振幅较光照组增高 61.8%, b 波振幅增高 63.1%, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。 α -倒捻子素组和正常组相比 a 波振幅下降 13.6%, b 波振幅下降 15.2%, 两组差异不具有统计学意义 ($P>0.05$, 图 1, 表 1)。

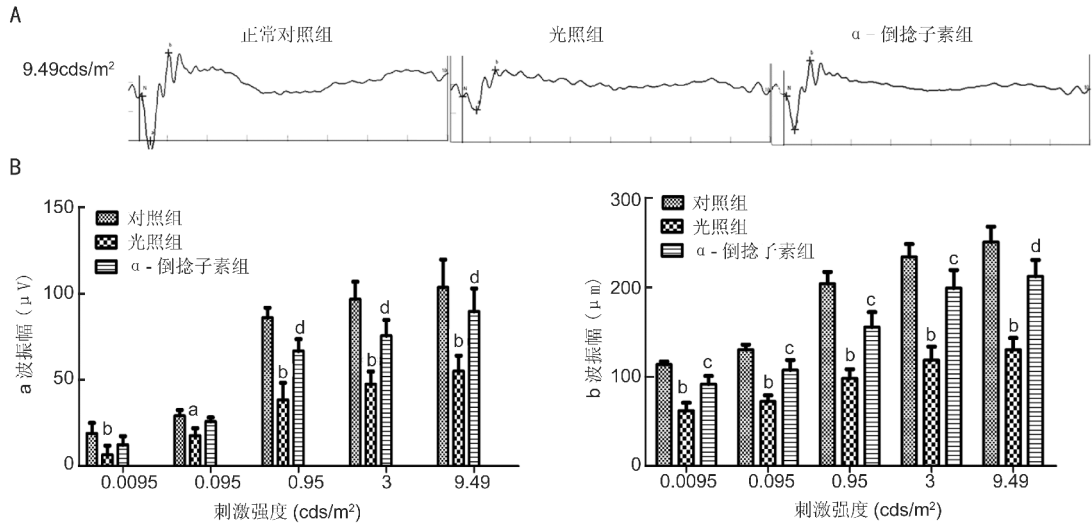


图1 A:各组暗适应视网膜电图(刺激强度:9.49cds/m²);B:比较各组暗适应视网膜电图a波振幅与b波振幅 ^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常对照组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 光照组。

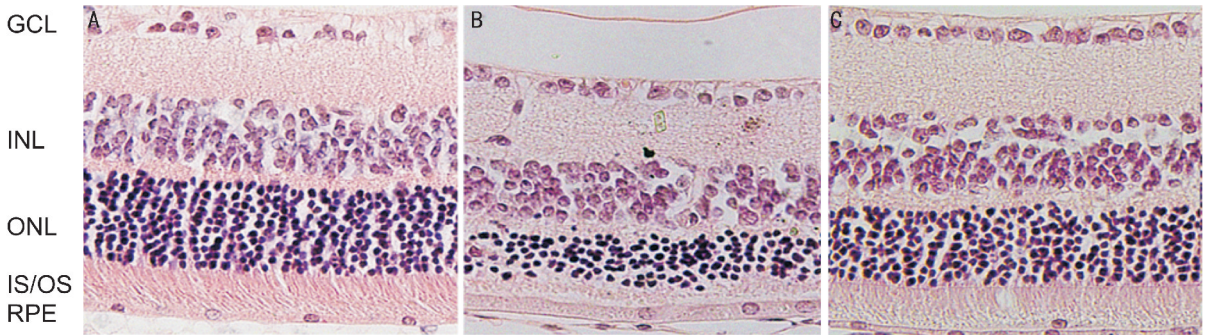


图2 光镜下视网膜组织学观察(×100) A:对照组;B:光照组;C:α-倒捻子素组。

表2 各组小鼠视网膜外核层厚度的比较

位置	距视神经(μm)	n	正常对照组	光照组	α-倒捻子素组	F	P
视神经上方	240	10	30.13±2.17	16.91±1.28 ^b	22.52±1.37 ^{b,d}	64.41	0.000
	480	10	28.51±0.81	16.29±1.09 ^b	21.91±0.62 ^{b,d}	201.90	0.000
	720	10	30.60±1.90	14.55±0.80 ^b	23.37±0.44 ^{b,d}	174.02	0.000
	960	10	28.13±3.00	14.39±1.48 ^b	23.01±0.90 ^{b,d}	48.49	0.000
	1200	10	25.04±1.35	15.92±0.27 ^b	21.73±1.32 ^{b,d}	70.31	0.000
视神经下方	240	10	25.93±2.50	15.24±1.17 ^b	22.78±1.09 ^{a,d}	88.43	0.000
	480	10	29.33±0.56	16.39±1.61 ^b	25.16±1.73 ^{b,d}	41.15	0.000
	720	10	28.46±0.59	18.16±1.23 ^b	25.11±1.21 ^{b,d}	99.38	0.000
	960	10	29.98±0.96	17.94±0.93 ^b	25.76±1.21 ^{b,d}	193.97	0.000
	1200	10	26.60±0.99	17.52±1.34 ^b	20.84±2.02 ^{b,c}	36.97	0.000

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常对照组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 光照组。

2.2 视网膜组织结构变化及外核层厚度测量 正常组小鼠视网膜形态正常,各层结构完整,分界清晰,光感受器细胞内外节完整且排列整齐规则,内外核层细胞形态规整,排列紧密且染色均匀(图2A)。以距视神经240μm处外核层(outer nuclear layer, ONL)厚度为例,其视神经上方ONL厚度为30.13±2.17μm,下方ONL厚度为25.93±2.50μm。光照组小鼠光照后72h视网膜光感受器细胞内外节结构明显紊乱,内外节水肿,出现空泡变性,组织崩解断裂。外核层细胞核明显减少,排列疏松紊乱,细胞间水肿明显增多(图2B)。同一位置,光照组视网膜上方ONL厚度为16.91±1.28μm,下方ONL厚度为15.24±1.17μm,

与正常组相比分别减少43.8%,41.2%,差异均具有统计学意义(P<0.05)。α-倒捻子素组小鼠光照后72h视网膜内外节排列轻度紊乱,少量空泡样变,内外核层界线稍模糊,外核层细胞较正常组稍稀疏,但大部分仍保存(图2C)。同一位置,视网膜上方ONL厚度为22.5±1.37μm,下方ONL厚度为22.78±1.09μm,与光照组相比增加33.0%,49.5%,差别均具有统计学意义(P<0.05);同正常组相比,视网膜上方ONL厚度下降25.3%,下方ONL厚度下降12.1%,差异均具有统计学意义(P<0.05,图3,表2)。

2.3 MDA含量变化 MDA为细胞氧化损伤的标志物。光照组小鼠视网膜MDA含量较正常对照组相比增高了

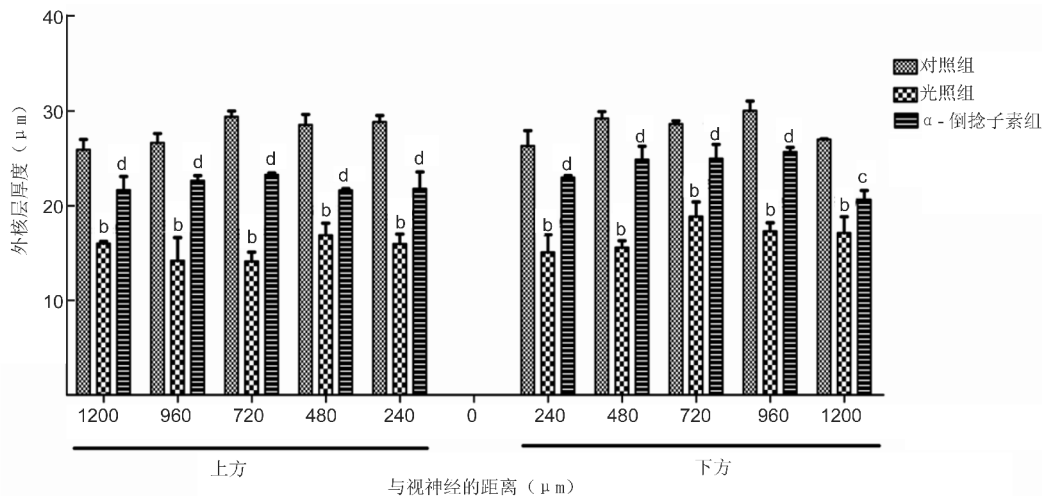


图3 比较各组视网膜外核层厚度 ^b $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 光照组。

组别	n	MDA含量	P_1 (vs 正常组)	P_2 (vs 光照组)
正常对照组	5	1.50 ± 0.13	-	0.000
光照组	5	4.75 ± 0.25	0.000	-
α-倒捻子素组	5	2.25 ± 0.20	0.000	0.000
F		358.82		
P		0.000		

2.1倍,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明强光照后视网膜组织中脂质过氧化产物明显增加,光照后感光细胞及其他视网膜细胞发生严重氧化损伤。而α-倒捻子素组视网膜MDA含量较光照组明显减少约0.5倍,差别具有统计学意义($P < 0.05$);较正常组升高0.5倍,且差别具有统计学意义($P < 0.05$,表3),结果表示α-倒捻子素给药后视网膜组织中脂质过氧化产物较光照组明显减少,说明感光细胞及其他视网膜细胞氧化损伤较光照组减轻。

3 讨论

光辐射包括紫外线光(100~400nm),可见光(400~750nm)和红外线辐射(750~10 000nm)。人眼具有特殊的滤过功能,大部分波长低于295nm的紫外线辐射射入眼时会被角膜吸收,而UVB(ultraviolet radiation b,中波红斑效应紫外线)(280~315nm)和UVA(ultraviolet radiation a,长波黑斑效应紫外线)(315~400nm)则会被晶状体吸收。但是,仍然有一部分波长低于400nm的光辐射能够到达视网膜^[14]。除了紫外线光辐射,可见光几乎全部透过眼的屈光介质到达视网膜。越来越多的实验表明,可见光照射能够引起视网膜功能下降,结构改变^[15]。流行病学研究也已表明过多的光照能够增加AMD的患病风险^[16]。

视网膜具有特殊的结构和生理特征:(1)视网膜上皮细胞代谢活跃,光感受器内段有丰富的线粒体,具有较高氧张力;(2)其光感受器外节膜盘富含多不饱和脂肪酸;(3)大量视紫红质位于感光细胞层,能够吸收光子,视网膜持续暴露于光照刺激下,导致其极易遭受光化学损伤。光照射入眼,光能被视网膜吸收,与氧分子在视网膜外层结合促发光动力反应,产生大量ROS。已有实验证明^[17],ROS主要来源于线粒体,而过多的ROS能够损伤线粒体,引起线粒体DNA(mitochondria DNA, mtDNA)点突变和基

因缺失,线粒体损害引起关键酶如caspase和cys-c释放,引起细胞凋亡。mtDNA易受氧化应激攻击,在ROS存在条件下又会对核DNA产生损伤^[18]。蛋白质作为细胞的主要组成成分也易受到氧化应激攻击,丧失功能,诱导细胞凋亡^[19]。由于视网膜富含以二十二碳六烯酸为主的不饱和脂肪酸,在ROS的作用下,极易发生脂质过氧化反应^[20]。该过程破坏细胞膜的完整性,流动性,严重影响细胞功能^[21]。脂质过氧化过程中产生大量的活性醛,包括丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯酸(4-HNE)、丙烯酸、丁烯酸、甲基乙二醛等。这些脂质过氧化产物能够影响DNA功能,影响DNA的合成、裂解及转录^[22]。MDA还可损伤生物膜结构,使视网膜的脂类受到不可逆损伤。过量的MDA也成为引起视网膜光照后损伤的因素之一。维生素C作为主要的抗氧化物质以及氧自由基清除剂对视网膜光损伤具有一定的保护作用^[23],抗氧化剂二甲基硫脲(DMTU),作为羟基自由基的清除剂,能够保护感光细胞^[24],这些结果均表明抗氧化治疗可以降低光照对视网膜的损伤作用。

在本实验中,我们观察到白光照射小鼠1h,其F-ERG中a波,b波振幅明显下降,反映出光感受器细胞及视网膜内层功能明显受损。而α-倒捻子素组F-ERG中a波与b波振幅较光照组均明显增高,表示α-倒捻子素能够显著减轻光照引起的视网膜各层功能损伤。光镜下发现,光照后小鼠感光细胞内外节排列紊乱,外核层细胞严重丢失,厚度较正常对照组小鼠明显变薄,这与其他相关实验的研究结果相一致^[25,26]。而α-倒捻子素组小鼠视网膜各层结构损伤程度相较于光照组减轻,说明α-倒捻子素抑制感光细胞凋亡,有效改善光照引起的视网膜功能与结构损伤。在光镜下,未观察到光照组小鼠视网膜内核层结构改变,而F-ERG结果则表示光照后小鼠视网膜内核层功

能受损,两者不一致的原因可能是,光照主要损伤光感受器细胞,而对视网膜内层损伤较小,仅引起其功能损伤,不至于引起内层结构改变。MDA 作为脂质过氧化产物,也是判断脂质过氧化的重要标志物,能够明确标记细胞的氧化损伤。光照组小鼠视网膜组织 MDA 含量明显增高,表示氧化应激参与视网膜光损伤。光照致视网膜发生氧化损伤,引起大量脂质过氧化产物生成。根据其他实验研究^[27,28],光照引起的视网膜损伤最初为脂质过氧化,脂质过氧化产物损伤光感受器细胞及其他视网膜细胞,引起细胞凋亡。本实验发现, α -倒捻子素明显降低了视网膜组织中的 MDA 含量,表示 α -倒捻子素能够抑制光损伤过程中产生的脂质过氧化产物,阻止其对视网膜的进一步损伤。 α -倒捻子素作为 ROS 清除剂在较低浓度范围对各组织器官具有保护作用,结合以往的研究可知^[29,30], α -倒捻子素对感光细胞的保护作用是由于其 ROS 清除作用,抑制氧化应激反应,减少组织内脂质过氧化物的产生。

综上所述,用 5000lx LED 白光照射 Balb/c 小鼠 1h,引起小鼠视网膜功能及结构损伤,以及视网膜组织中 MDA 等脂质过氧化产物增多。氧化应激在光损伤发生发展中具有关键作用,而 α -倒捻子素可以清除自由基,抑制脂质过氧化反应保护感光细胞,明显改善由光照引起的视网膜各层细胞功能和结构的损伤。而 α -倒捻子素抑制由光照引起的感光细胞损伤的具体机制还需要进一步的研究,从而为临床应用 α -倒捻子素提供实验基础。

参考文献

- 1 Tso MO. Retinal photic injury in normal and scorbutic monkeys. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1987;85:498-556
- 2 Lawwill T. Three major pathologic processes caused by light in the primate retina: a search for mechanisms. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80:517-579
- 3 Narimatsu T, Ozawa Y, Miyake S, et al. Biological effects of blocking blue and other visible light on the mouse retina. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(6):555-563
- 4 Wiegand RD, Giusto NM, Rapp LM, et al. Evidence for rod outer segment lipid peroxidation following constant illumination of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(10):1433-1435
- 5 Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1981-1989
- 6 Sparrow JR, Zhou J, Ben-Shabat S, et al. Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1222-1227
- 7 Wang S, Wang B, Feng Y, et al. 17beta-estradiol ameliorates light-induced retinal damage in Sprague-Dawley rats by reducing oxidative stress. *J Mol Neurosci* 2015;55(1):141-151
- 8 Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, et al. Curcumin protects retinal cells from light- and oxidant stress-induced cell death. *Free Radic Biol Med* 2009;46(5):672-679
- 9 Kim JH, Kim JH, Jun HO, et al. Protective effect of clusterin from oxidative stress-induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):561-566
- 10 Sakagami Y, Iinuma M, Piyasena KG, et al. Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant Enterococci (VRE) and synergism with antibiotics. *Phytomedicine* 2005;12(3):203-208

- 11 Nguemfo EL, Dimo T, Dongmo AB, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of some isolated constituents from the stem bark of *Allanblackia monticola* Staner L. C. (Guttiferae). *Inflammopharmacology* 2009;17(1):37-41
- 12 Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, et al. Anti-cancer effects of xanthones from pericarps of mangosteen. *Int J Mol Sci* 2008;9(3):355-370
- 13 Pedraza-Chaverri J, Reyes-Fermin LM, Nolasco-Amaya EG, et al. ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of alpha-mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons. *Exp Toxicol Pathol* 2009;61(5):491-501
- 14 Norren DV, Vos JJ. Spectral transmission of the human ocular media. *Vision Res* 1974;14(11):1237-1244
- 15 Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, et al. Topography of retinal damage in light-exposed albino rats. *Exp Eye Res* 2008;87(3):292-295
- 16 Sui GY, Liu GC, Liu CY, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2013;97(4):389-394
- 17 Jarrett SG, Lin H, Godley BF, et al. Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6):596-607
- 18 Rubio MA, Davalos AR, Campisi J. Telomere length mediates the effects of telomerase on the cellular response to genotoxic stress. *Exp Cell Res* 2004;298(1):17-27
- 19 Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res* 2006;40(12):1250-1258
- 20 Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011;3:52-60
- 21 Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11(1):81-128
- 22 Voulgaridou GP, Anestopoulos I, Franco R, et al. DNA damage induced by endogenous aldehydes: current state of knowledge. *Mutat Res* 2011;711(1-2):13-27
- 23 Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, et al. The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(11):1580-1588
- 24 Vaughan DK, Peachey NS, Richards MJ, et al. Light-induced exacerbation of retinal degeneration in a rat model of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Exp Eye Res* 2006;82(3):496-504
- 25 Otsuka T, Shimazawa M, Nakanishi T, et al. Protective effects of a dietary carotenoid, astaxanthin, against light-induced retinal damage. *J Pharmacol Sci* 2013;123(3):209-218
- 26 Ojino K, Shimazawa M, Ohno Y, et al. Protective effect of SUN N8075, a free radical scavenger, against excessive light-induced retinal damage in mice. *Biol Pharm Bull* 2014;37(3):424-430
- 27 Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Protective effects of soft acrylic yellow filter against blue light-induced retinal damage in rats. *Exp Eye Res* 2006;83(6):1493-1504
- 28 Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):113-134
- 29 Devi Sampath P, Vijayaraghavan K. Cardioprotective effect of alpha-mangostin, a xanthone derivative from mangosteen on tissue defense system against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2007;21(6):336-339
- 30 Martinez A, Galano A, Vargas R. Free radical scavenger properties of alpha-mangostin: thermodynamics and kinetics of HAT and RAF mechanisms. *J Phys Chem B* 2011;115(43):12591-12598