

引文格式:蔡梦霞,魏婷婷,朱凌鹏,姚勇.细胞衰老在干性年龄相关性黄斑变性中的作用研究进展[J].眼科新进展,2024,44(4):324-328. doi:10.13389/j.cnki.rao.2024.0063

【文献综述】

细胞衰老在干性年龄相关性黄斑变性中的作用研究进展[△]

蔡梦霞 魏婷婷 朱凌鹏 姚 勇

作者简介:蔡梦霞 (ORCID: 0009-0007-7090-7555),女,1997年12月出生,江苏常熟人,在读硕士研究生。E-mail:mxiaocai@163.com
通信作者:姚勇 (ORCID:0000-0002-5506-7101),男,1965年11月出生,安徽合肥人,博士,主任医师,博士研究生导师。研究方向:玻璃体视网膜疾病。E-mail:yongyao@njmu.edu.cn

收稿日期:2023-04-28
修回日期:2023-09-05
本文编辑:盛丽娜
△基金项目:国家自然科学基金(编号:82201220);2020年度“太湖人才计划”顶尖医学专家团队(编号:2020-THRCTD-1)
作者单位:214023 江苏省无锡市,南京医科大学附属无锡人民医院眼科,南京医科大学无锡医学中心(蔡梦霞,姚勇);214023 江苏省无锡市,南京医科大学附属无锡人民医院临床研究中心,南京医科大学无锡医学中心(魏婷婷,朱凌鹏)

【摘要】 干性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是一种视网膜黄斑区域的退行性疾病,各种视网膜和脉络膜组织的衰老变化是 AMD 致病的重要因素之一。细胞衰老是细胞在某些生理过程中或受到应激性损伤时引发的不可逆的细胞周期停滞状态,影响多种生理和病理过程。越来越多的研究表明,细胞衰老在 AMD 的发生发展中起重要作用。本文就细胞衰老的机制及其与干性 AMD 的关系进行综述,旨在为干性 AMD 治疗提供新思路。
【关键词】 年龄相关性黄斑变性;细胞衰老;视网膜色素上皮细胞;小胶质细胞;脉络膜血管内皮细胞;线粒体;溶酶体;炎症
【中图分类号】 R774.5

年龄相关性黄斑变性 (AMD) 常侵及视网膜黄斑区域,导致进行性中心视力丧失^[1]。其特征是中央视网膜进行性退化,优先累及黄斑区感光细胞、视网膜色素上皮 (RPE) 细胞、Bruch 膜或脉络膜微循环^[2]。临床上,AMD 分为干性(或称萎缩性、非渗出型)和湿性(或称新生血管性、渗出型)两种类型。干性 AMD 的患病率较湿性 AMD 高,而且干性 AMD 在晚期有可能向湿性 AMD 发展。玻璃体内注射抗 VEGF 药物在治疗湿性 AMD 方面效果显著,但对于干性 AMD 目前仍无有效的治疗手段^[3]。退行性疾病的发生与细胞衰老有关。细胞衰老是一种生理机制,当受到损伤或应激刺激时,增殖细胞经历不可逆的细胞周期停滞状态,并引起分泌表型,影响多种生理和病理过程^[4]。越来越多的研究表明,细胞衰老在干性 AMD 的疾病进展中起着重要作用。本文就近年来细胞衰老在干性 AMD 中的作用展开综述,为干性 AMD 的发病机制和治疗方案提供新思路。

感光细胞功能障碍、CC 萎缩、CNV 形成,最终促使 AMD 疾病进展^[7]。

1 AMD 的临床现状及发病机制

AMD 是全球老年人失明的主要原因之一。随着人口老龄化,预计到 2040 年,全球将有 2.88 亿人受到 AMD 的影响^[5]。AMD 有多种危险因素,包括年龄、性别、遗传、种族、体重指数、吸烟、饮酒、慢性光损伤、高血压和高脂血症等,其中年龄是 AMD 最主要的危险因素^[1]。AMD 的病理特征主要为黄斑部玻璃膜疣、RPE 萎缩、脉络膜新生血管 (CNV)、神经感觉性视网膜脱离和盘状瘢痕^[2]。AMD 分为早期、中期和晚期三个临床阶段。玻璃膜疣是干性 AMD 早期的临床特征,大多数患者中心性视力丧失发生在 AMD 的中晚期。干性 AMD 进展到晚期可分为两类:新生血管性 AMD 和地理性萎缩 (GA)。新生血管性 AMD 的特征是 CNV 穿过 Bruch 膜进入视网膜,导致 RPE 层或视网膜渗出、出血和脱离,引起严重的视力丧失。GA 的特征是黄斑中的 RPE 细胞、感光细胞和脉络膜毛细血管 (CC) 缓慢恶化,导致进行性视力丧失^[6]。干性 AMD 患者由于视网膜细胞衰老表现出代谢功能和自噬活性改变,加速玻璃膜疣沉积,诱发炎症反应,进一步导致 RPE 细胞和

2 细胞衰老的作用机制

目前,细胞衰老被定义为一种细胞在某些生理过程中或受到应激性损伤时引发的不可逆的细胞周期停滞状态,具有典型的大分子损伤、细胞周期停滞、衰老相关分泌表型 (SASP) 及代谢紊乱 4 大特征^[8]。细胞衰老的主要机制包括 DNA 损伤、端粒缩短、氧化应激和细胞周期阻滞;随着年龄的增长,衰老细胞在各种人体组织中积累,表达 SASP,引起年龄相关性疾病^[9]。
最广泛使用的细胞衰老标志物包括 β -半乳糖苷酶 (SA- β -gal) 活性增加,脂褐素积蓄,细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制因子 p16^{INK4a}、p21^{CIP1}、p53 和 pRB 表达增加,SASP 因子表达增加,端粒诱导的功能障碍灶、衰老相关异染色质灶和其他染色质修饰的积累等^[10]。
细胞衰老可由各种来源的 DNA 损伤、端粒过度缩短、遗传毒性因素、氧化应激、线粒体功能障碍、致癌基因激活等多种应激因素引起。这些因素激活

p53/p21^{CIP1}和p16^{INK4a}/RB这两条信号通路,调节细胞周期的G1期,导致不可逆的细胞周期阻滞。在p53/p21^{CIP1}通路中,p53在受到DNA损伤刺激后通过磷酸化(p-p53)被激活,上调p21^{CIP1}的瞬时表达,抑制细胞周期蛋白E-CDK2复合体;在p16^{INK4a}/RB通路中,当INK4a/ARF遗传位点激活时,p16^{INK4a}直接抑制细胞周期蛋白D-CDK4/6复合体。这两条通路均可使RB去磷酸化,抑制E2F(促进细胞周期从G1期过渡到S期的转录因子)活性,从而阻止细胞周期,最终导致细胞衰老^[11]。

细胞衰老的另一个关键特征是分泌SASP,包括生长因子、促炎细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶等。SASP介导了衰老细胞的许多病理生理效应,其既是衰老细胞的标志,也可以通过自分泌和旁分泌方式诱发低度炎症,驱动邻近细胞衰老,与年龄相关性疾病的病理发展有关^[12]。

因此,细胞衰老被认为是干性AMD发生发展的重要机制之一。

3 细胞衰老在AMD发病机制中的作用

各种视网膜和脉络膜组织细胞,包括RPE细胞、小胶质细胞、神经元和内皮细胞的衰老变化,与先天性细胞和适应性细胞的系统免疫衰老同步,已成为AMD发生和发展的重要因素^[7]。

3.1 RPE细胞衰老与干性AMD

RPE细胞是由排列在视网膜最外层的单层正多边形细胞形成,外侧与Bruch膜和脉络膜相连,内侧与感光细胞的外节相连,是视网膜的基本组成部分,在视觉功能中发挥重要的作用^[13]。RPE细胞主要负责将营养物质运输到感光细胞,并吞噬其脱落的外节,防止玻璃膜疣的形成,维持视觉周期和感光细胞健康。RPE细胞的其他功能包括维持血-视网膜屏障、吸收多余的光、处理类视黄醇以进行光转导、排出视网膜下液、视觉色素的运输和再生、调节邻近组织中的离子浓度等,这对维持视网膜稳态至关重要^[13]。

RPE细胞功能障碍与AMD的发病机制密切相关,由于DNA损伤、端粒缩短、氧化应激等导致的RPE细胞衰老是AMD发生发展的重要因素。

不同类型的内源性和外源性因素会导致DNA损伤,形成DNA双链和单链断裂^[14]。持续的DNA损伤激活了DNA损伤反应的信号级联反应,主要通过激活和募集ATM和ATR,磷酸化Chk1和Chk2,激活p53/p21^{CIP1}通路,诱导细胞衰老^[15]。氧化应激是AMD发病机制中公认的因素,香烟烟雾浓缩物、过氧化氢(H₂O₂)和光产生的氧化应激可导致活性氧(ROS)水平和DNA损伤明显增加,诱导RPE细胞过早衰老。N-乙酰半胱氨酸(NAC)作为一种ROS清除剂,可减少衰老标志物,保护RPE细胞免受香烟烟雾诱导的氧化损伤^[16]。岩藻黄质是一种类胡萝卜素,能够逆转RPE细胞受氧化应激诱导的过早衰

老,并减少碘酸钠诱导的AMD动物视网膜感光细胞的丢失^[17]。

端粒由位于染色体末端(TTAGGG)的nDNA重复序列和相关蛋白质组成,维持染色体稳定和细胞增殖。端粒随着细胞分裂而缩短,连续几轮的细胞复制和端粒缩短暴露了染色体末端,细胞将其感知为内源性DNA损伤,主要以双链断裂的形式激活DNA损伤反应途径,诱导细胞复制性衰老^[18]。此外,氧化应激也与端粒的加速缩短和功能障碍有关^[19]。而端粒酶可以在染色体末端增加端粒重复序列使端粒延长,抵消由于末端复制问题或氧化损伤而导致的端粒序列丢失,维持基因组稳定性,预防衰老^[20]。研究表明,体外培养的人RPE细胞系RPE-340显示出端粒缩短和衰老;但是用编码人端粒酶逆转录酶的载体转染可延长端粒,减少SA- β -gal表达,增加细胞寿命^[21]。随着年龄的增长,脂褐素在RPE细胞中积累。N-视黄醇-N-视黄醇胺(A2E,脂褐素的荧光团)的光敏化增加了端粒脱保护和缺失,诱导RPE细胞衰老,还可通过NF- κ B途径表达IL1B、IL13RA2和CXCR4等促炎因子来影响视网膜的微环境,促使视网膜变性。而端粒酶的过表达挽救了A2E介导的RPE细胞衰老,阻止AMD进展^[22]。Dow等^[23]报道了口服端粒酶激活剂-65能够激活端粒酶并改善早期AMD患者的黄斑功能。以上研究表明,端粒功能障碍在RPE细胞衰老中起重要作用,保护端粒是治疗AMD的有效策略。

3.2 小胶质细胞活化与干性AMD

小胶质细胞是中枢神经系统(包括视网膜)的常驻免疫细胞。在早期发育过程中,小胶质细胞迁移到视网膜,转化为高度分支的表型,并不断监测视网膜组织微环境,在维持视网膜和大脑的正常功能方面起着关键作用。任何可能危害神经元和威胁组织完整性的动态平衡紊乱均可激活小胶质细胞,释放细胞因子、趋化因子和生长因子,导致病理性改变^[24]。

健康的小胶质细胞主要呈分枝状,多分布在视网膜内层,具有快速运动和细胞迁移的动态行为,作为视网膜中的吞噬细胞,负责清除损伤部位的病原体、死细胞和蛋白质聚集体,是免疫监视和组织修复的关键。然而,随着年龄的增长,衰老的小胶质细胞体积变小、分支减少、运动速度减慢,并能够迁移到视网膜下腔,因此,其维持免疫监视和组织修复的能力下降,表型多样性和吞噬能力受损,导致蛋白质聚集体和髓鞘碎片逐渐积累,进一步诱发视网膜神经炎症和神经变性,促进AMD的发展^[24-25]。

AMD的病理生理特征与小胶质细胞相关炎症有关。CX3CL1-CX3CR1是小胶质细胞-神经元串扰的关键信号通路,CX3CL1在神经元中丰富表达,而小胶质细胞是视网膜中唯一表达CX3CR1的细胞^[26]。在AMD患者的视网膜中,CX3CR1突变诱导小胶质细胞向视网膜下腔的迁移,导致玻璃膜疣形成和感光细胞变性^[27]。 β 淀粉样蛋白(A β)是玻璃

膜疣的主要成分。有研究表明,小鼠玻璃体内注射 AB_{140} 通过上调 PFKFB3 (糖酵解的主要调节酶) 诱导小胶质细胞活化,增加 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 等炎性细胞因子的释放,从而导致 RPE 细胞功能紊乱和感光细胞凋亡^[28]。而敲除 PFKFB3 可以抑制 RPE 细胞功能紊乱,挽救视网膜的结构和功能。因此,调节 PFKFB3 介导的小胶质细胞糖酵解和活化是治疗 AMD 的一种有效策略^[29]。研究发现,在 AMD 慢性模型中使用米诺环素可通过减少小胶质细胞的增殖、减少细胞因子和一氧化氮合酶的产生来抑制小胶质细胞的活化,减少视网膜神经元丢失,改善视觉功能^[30]。因此,抑制衰老相关的小胶质细胞活化可缓解 AMD 的进展。

3.3 脉络膜血管内皮细胞丢失与干性 AMD

脉络膜是 RPE 下方的血管床,位于 Bruch 膜和巩膜之间。CC 是视网膜外层(RPE 和感光细胞)的主要血供,为高度代谢活跃的视网膜供氧,CC 内皮细胞的丢失是 AMD 发生的关键因素^[31]。

早期干性 AMD 患者的脉络膜血管中沉积着大量补体途径的膜攻击复合物,导致脉络膜内皮细胞丢失、CC 变性和 RPE 萎缩。研究发现,衰老恒河猴的脉络膜血管内皮细胞表现出由细胞骨架调节因子 Rac 和 Rho 活性上调介导的高水平 SA- β -gal 活性和异常的细胞骨架收缩力^[32]。细胞硬度受 Rho 调节,Rho 通过其下游靶标 ROCK (Rho 相关激酶) 调节基于肌动蛋白/肌球蛋白的细胞骨架张力和皮质肌动蛋白网络的形成。衰老导致脉络膜血管僵硬并增加了 CC 对膜攻击复合物诱导的内皮细胞死亡和血管功能障碍的敏感性^[32-33]。因此,脉络膜血管内皮细胞的衰老以及由此导致的血管功能障碍在 AMD 进展中发挥着重要作用。

3.4 线粒体功能障碍与干性 AMD

线粒体功能障碍与衰老细胞中氧化应激的增加有关。衰老细胞表现出线粒体质量控制、膜电位和线粒体形态的变化。沉默线粒体调节蛋白以及抑制线粒体功能的化学抑制剂均可能会引发衰老^[34]。

AMD 患者的 RPE 细胞显示线粒体功能障碍。氧化应激可以诱导 ARPE-19 细胞线粒体功能障碍,外源性线粒体移植可改善线粒体功能,延缓细胞衰老^[35]。Humanin 是一种线粒体编码的肽,通过磷酸化 STAT3 和抑制 caspase-3 的激活来保护 RPE 细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡,恢复线粒体功能,并直接防止衰老^[36]。青蒿素通过激活 p38 和 ERK1/2 通路,抑制 H_2O_2 诱导的视网膜神经元 RGC-5 细胞 ROS 的积聚,使线粒体膜电位升高,细胞凋亡减少。玻璃体内注射青蒿素可以逆转干性 AMD 大鼠视网膜的光暴露损伤^[37]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 是一种参与线粒体代谢的转录调节因子,与细胞衰老和许多与年龄相关的疾病相关,包括 AMD。高脂饲料喂养的 PGC-1 α 基因沉默小鼠在其 RPE 和视网膜形态和功能上呈出

AMD 样改变,包括玻璃膜疣沉积、Bruch 增厚、RPE 和感光细胞变性、线粒体活性降低、ROS 水平增加、自噬动力学/通量降低以及视网膜炎症反应增加^[38]。PGC-1 α 通过上调抗氧化酶和 DNA 损伤反应保护 RPE 细胞免受氧化应激影响,从而缓解 AMD 进展^[38]。以上研究表明,线粒体功能障碍在 RPE 细胞衰老中起着关键调控作用。

3.5 溶酶体自噬功能失调与干性 AMD

自噬是由自噬小体的双膜小泡隔离细胞成分(异常蛋白质、受损细胞器或病原体)并运送到溶酶体进行降解的一种生理过程。除蛋白质聚集体、受损细胞器和感染因子外,自噬还可以被营养饥饿、生长因子剥夺、缺氧、ROS 和 DNA 损伤等刺激激活^[39]。自噬受众多因素调控,包括自噬相关蛋白(ATG)、哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)、丝氨酸/苏氨酸激酶(ULK1)、FIP200、p62 (SQSTM1) 和微管相关蛋白轻链 3 (LC3)^[40]。自噬在衰老及衰老相关疾病中发挥着关键作用。自噬增强可以延缓衰老,延长寿命;而自噬功能失调则导致突变和错误折叠的蛋白质在细胞内积累,这是神经退行性疾病和其他衰老相关疾病出现和发展的基础^[41]。

细胞自噬能力降低与 AMD 的发病机制有关。暴露于氧化应激下的 RPE 细胞自噬失活,使聚集蛋白和受损细胞器的去除减少,导致视网膜下沉积物的形成和积累^[42]。mTOR 是自噬的重要负性调节因子,抑制了 ULK1-ATG13-RB1CC1/FIP200 复合体形成。研究表明,mTOR 抑制剂雷帕霉素逆转 H_2O_2 诱导的 ARPE-19 细胞自噬活性降低、ROS 和脂褐素样颗粒的积累^[43]。Yao 等^[44]敲除小鼠的 Rb1cc1 基因后发现,RPE 中显著的自噬缺陷,如 LC3-I 向 LC3-II 的转化减少,自噬靶向前体积聚,伴炎症和氧化损伤蛋白及视网膜下玻璃膜疣的沉积。在 RPE 细胞中,依赖 SQSTM1/p62 的 Keap1 选择性自噬激活 NFE2L2/Nrf2 抗氧化程序,从而抑制炎症并防止氧化应激^[45]。RPE 细胞衰老下调 Nrf2 的表达并削弱 Nrf2 和 p62 之间的相互作用,导致自噬功能失调,促使脂褐素和玻璃膜疣积累,加速细胞衰老并驱动活跃的炎症反应^[46]。芹菜素作为一种具有显著抗氧化活性的黄酮类化合物,以 Nrf2 依赖的方式上调 p62 和 LC3-II 的表达,减轻了干性 AMD 小鼠的视网膜氧化损伤^[47]。GATA4 是细胞衰老的关键调控因子。衰老抑制了 GATA4 通过 p62 介导的选择性自噬降解,因此,GATA4 可能是 AMD 发病机制中衰老与自噬相关的候选基因,抑制 GATA4 通路可能为治疗或干预 AMD 提供新途径^[48]。以上研究表明,增强溶酶体自噬功能可以延缓 AMD 进展。

3.6 慢性炎症与干性 AMD

衰老引发的 SASP 是细胞衰老中典型的慢性炎症反应的主要来源。SASP 介导衰老和年龄相关性疾病相关的低水平炎症过程^[12]。在复制性衰老或过早衰老诱导的人 RPE 细胞研究中发现,IL-6、IL-

8、IL-10、IL-12、IL-17、单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 、VEGF、MMP-9、干扰素- γ 、补体因子B、TGF- β 等炎症因子含量增加。同时发现多种炎性细胞因子在AMD患者血清或房水中局部升高,特别是IL-6、IL-8、IL-12、单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 和IL-17^[7]。

过度氧化应激和DNA损伤可以触发炎症小体活化,激活NF- κ B和IL-1 β 介导的炎症级联反应。在衰老细胞的染色质中,NF- κ B和C/EBP β 被激活和富集,诱导SASP的关键炎性因子(如IL-6或IL-8)的转录来调节SASP成分。进一步,IL-6和IL-8通过正反馈通路增强NF- κ B和C/EBP β 的活性并促进SASP信号转导^[49]。研究表明,衰老的内皮细胞分泌IL-1 β ,上调p21/p53的表达,增强SASP并促进细胞衰老。NOD样受体家族含吡咯结构域3(NLRP3)炎症小体通过产生ROS介导IL-1 β 分泌,促进细胞衰老^[50]。RPE细胞中NLRP3炎症小体在干性AMD的发病机制中起着重要作用,提示可以通过抑制促炎分子机制或改善炎症来延缓AMD。

cGAS/干扰素基因刺激因子(STING)通路与促炎因子分泌相关,其经典功能是促进I型干扰素和免疫因子的产生,与自身免疫性疾病、癌症和衰老的发生发展有关^[51]。激活的STING介导TBK1下游信号通路:干扰素调控因子3和NF- κ B,诱导I型干扰素和其他炎性细胞因子,促进SASP^[52]。有研究显示,干性AMD患者黄斑区视网膜中STING-RNA上调,cGAS和STING在启动子周围染色质可及性增加。氧化应激诱导的小鼠视网膜变性中检测到cGAS/STING激活,并伴有感光细胞中受损DNA的胞质渗漏。JQ1(BRD4抑制剂)在表观遗传学上抑制了STING转录,并促进了自噬依赖性的胞质DNA清除,可减少受损视网膜中的cGAS-STING激活、炎症和感光细胞退化^[53]。因此,cGAS/STING通路是衰老相关DNA损伤的传感器和早期AMD炎症的触发因素,抑制STING可能是抵抗AMD细胞衰老的潜在策略。

4 结束语

细胞衰老在干性AMD的病程发展中起着重要作用,因此,延缓细胞衰老在治疗干性AMD方面具有巨大潜力。进一步深入研究细胞衰老在干性AMD发病机制中的作用至关重要,可为临床治疗AMD提供新的理论依据。

参考文献

[1] MITCHELL P, LIEW G, GOPINATH B, WONG T Y. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10153): 1147-1159.
[2] RUAN Y, JIANG S, GERICHKE A. Age-related macular degeneration: role of oxidative stress and blood vessels [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1296.
[3] PARRAVANO M, COSTANZO E, SCONDOTTO G, TRIFIRÓ G, VIRGILI G. Anti-VEGF and other novel therapies for neovascular age-related macular degeneration: an update [J]. *BioDrugs*, 2021, 35(6): 673-692.
[4] GONZÁLEZ-GUALDA E, BAKER A G, FRUK L, MUÑOZ-ESPÍN

D. A guide to assessing cellular senescence invitro and invivo [J]. *FEBS J*, 2021, 288(1): 56-80.
[5] WONG W L, SU X, LI X, CHEUNG C M, KLEIN R, CHENG C Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-e116.
[6] STAHL A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(29/30): 513-520.
[7] LEE K S, LIN S, COPLAND D A, DICK A D, LIU J. Cellular senescence in the aging retina and developments of senotherapies for age-related macular degeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 32.
[8] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, BENNETT D C, BISCHOF O, BISHOP C, et al. Cellular senescence: defining a path forward [J]. *Cell*, 2019, 179(4): 813-827.
[9] HEKMATIMOGHADDAM S, DEHGHANI FIROOZABADI A, ZARE-KHORMIZI M R, POURRAJAB F. Sirt1 and Parp1 as epigenome safeguards and microRNAs as SASP-associated signals, in cellular senescence and aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 120-141.
[10] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, D' ADDA DI FAGAGNA F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75-95.
[11] KOWALD A, PASSOS J F, KIRKWOOD T B L. On the evolution of cellular senescence [J]. *Ageing Cell*, 2020, 19(12): e13270.
[12] WATANABE S, KAWAMOTO S, OHTANI N, HARA E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(4): 563-569.
[13] YANG S, ZHOU J, LI D. Functions and diseases of the retinal pigment epithelium [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 727870.
[14] VADDAVALI P L, SCHUMACHER B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 598-612.
[15] SHMULEVICH R, KRIZHANOVSKY V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(4): 324-334.
[16] MARAZITA M C, DUGOUR A, MARQUIONI-RAMELLA M D, FIGUEROA J M, SUBURO A M. Oxidative stress-induced premature senescence dysregulates VEGF and CFH expression in retinal pigment epithelial cells: implications for age-related macular degeneration [J]. *Redox Biol*, 2016, 7: 78-87.
[17] CHEN S J, LIN T B, PENG H Y, LIU H J, LEE A S, LIN C H, et al. Cytoprotective potential of fucoxanthin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration and retinal pigment epithelial cell senescence in vivo and in vitro [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(2): 114.
[18] VICTORELLI S, PASSOS J F. Telomeres and cell senescence-size matters not [J]. *EBioMedicine*, 2017, 21: 14-20.
[19] ERUSALIMSKY J D. Oxidative stress, telomeres and cellular senescence: what non-drug interventions might break the link? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 150: 87-95.
[20] PUNDER K D, HEIM C, WADHWA P D, ENTRINGER S. Stress and immunosenescence: the role of telomerase [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 87-100.
[21] ZHAO N, YIN G, LIU C, ZHANG W, SHEN Y, WANG D, et al. Critically short telomeres derepress retrotransposons to promote genome instability in embryonic stem cells [J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 45.
[22] WANG J, FENG Y, HAN P, WANG F, LUO X, LIANG J, et al. Photosensitization of A2E triggers telomere dysfunction and accelerates retinal pigment epithelium senescence [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 178.
[23] DOW C T, HARLEY C B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration: a pilot study [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 243-249.
[24] GUO L, CHOI S, BIKKANAVAR P, CORDEIRO M F. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 804782.
[25] FAN W, HUANG W, CHEN J, LI N, MAO L, HOU S. Retinal microglia: functions and diseases [J]. *Immunology*, 2022, 166(3): 268-286.
[26] MECCA C, GIAMBANCO I, DONATO R, ARCURI C. Microglia and aging: the role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-

- CX3CR1 axes[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 318.
- [27] RATHNASAMY G, FOULDS W S, LING E A, KAUR C. Retinal microglia; a key player in healthy and diseased retina[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173: 18-40.
- [28] WU J, GAO G, SHI F, XIE H, YANG Q, LIU D, *et al*. Activated microglia-induced neuroinflammatory cytokines lead to photoreceptor apoptosis in A β -injected mice[J]. *J Mol Med*, 2021, 99(5): 713-728.
- [29] WANG Y, HAN S, CHEN J, SUN J, SUN X. PFKFB3 knock-down attenuates amyloid β -induced microglial activation and retinal pigment epithelium disorders in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109691.
- [30] DU X, BYRNE E M, CHEN M, XU H. Minocycline inhibits microglial activation and improves visual function in a chronic model of age-related retinal degeneration[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3222.
- [31] CHIRCO K R, SOHN E H, STONE E M, TUCKER B A, MULLINS R F. Structural and molecular changes in the aging choroid; implications for age-related macular degeneration[J]. *Eye*, 2017, 31(1): 10-25.
- [32] CABRERA A P, STODDARD J, SANTIAGO TIerno I, MATISIOUDIS N, AGARWAL M, RENNER L, *et al*. Increased cell stiffness contributes to complement-mediated injury of choroidal endothelial cells in a monkey model of early age-related macular degeneration[J]. *J Pathol*, 2022, 257(3): 314-326.
- [33] CABRERA A P, BHASKARAN A, XU J, YANG X, SCOTT H A, MOHIDEEN U, *et al*. Senescence increases choroidal endothelial stiffness and susceptibility to complement injury; implications for choriocapillaris loss in AMD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 5910-5918.
- [34] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, VON ZGLINICKI T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e158447.
- [35] NOH S E, LEE S J, LEE T G, PARK K S, KIM J H. Inhibition of cellular senescence hallmarks by mitochondrial transplantation in senescence-induced ARPE-19 cells[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 121: 157-165.
- [36] SREKUMAR P G, ISHIKAWA K, SPEE C, MEHTA H H, WAN J, YEN K, *et al*. The mitochondrial-derived peptide humanin protects RPE cells from oxidative stress, senescence, and mitochondrial dysfunction[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3): 1238-1253.
- [37] YAN F, WANG H, GAO Y, XU J, ZHENG W. Artemisinin protects retinal neuronal cells against oxidative stress and restores rat retinal physiological function from light exposed damage[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(8): 1713-1723.
- [38] KAARNIRANTA K, KAJDANEK J, MORAWIEC J, PAWLOWSKA E, BLASIAK J. PGC-1 α protects RPE cells of the aging retina against oxidative stress-induced degeneration through the regulation of senescence and mitochondrial quality control. the significance for AMD pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2317.
- [39] RUBIO-TOMÁS T, SOTIRIOU A, TAVERNARAKIS N. The interplay between selective types of (macro)autophagy: mitophagy and xenophagy[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 374: 129-157.
- [40] GALLAGHER L E, WILLIAMSON L E, CHAN E Y. Advances in autophagy regulatory mechanisms[J]. *Cells*, 2016, 5(2): 24.
- [41] LUO L, QIN Z H. Autophagy, aging, and longevity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 509-525.
- [42] ZHANG Z Y, BAO X L, CONG Y Y, FAN B, LI G Y. Autophagy in age-related macular degeneration; a regulatory mechanism of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2896036.
- [43] MITTER S K, SONG C, QI X, MAO H, RAO H, AKIN D, *et al*. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD[J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1989-2005.
- [44] YAO J, JIA L, KHAN N, LIN C, MITTER S K, BOULTON M E, *et al*. Deletion of autophagy inducer RB1CC1 results in degeneration of the retinal pigment epithelium[J]. *Autophagy*, 2015, 11(6): 939-953.
- [45] LEE Y, KIM J, KIM M S, KWON Y, SHIN S, YI H, *et al*. Coordinate regulation of the senescent state by selective autophagy[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1512-1525.
- [46] WANG S, WANG X, CHENG Y, OUYANG W, SANG X, LIU J, *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.
- [47] ZHANG Y, YANG Y, YU H, LI M, HANG L, XU X. Apigenin protects mouse retina against oxidative damage by regulating the Nrf2 pathway and autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9420704.
- [48] XIONG H, HUA F, DONG Y, LIN Y, YING J, LIU J, *et al*. DNA damage response and GATA4 signaling in cellular senescence and aging-related pathology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 933015.
- [49] HERRANZ N, GIL J. Mechanisms and functions of cellular senescence[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1238-1246.
- [50] YIN Y, ZHOU Z, LIU W, CHANG Q, SUN G, DAI Y. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 22-34.
- [51] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521.
- [52] BIRCH J, GIL J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23/24): 1565-1576.
- [53] ZOU M, KE Q, NIE Q, QI R, ZHU X, LIU W, *et al*. Inhibition of cGAS-STING by JQ1 alleviates oxidative stress-induced retina inflammation and degeneration[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1816-1833.

Research progress on the role of cell aging in dry age-related macular degeneration

CAI Mengxia¹, WEI Tingting², ZHU Lingpeng², YAO Yong¹

1. Department of Ophthalmology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China
2. Center of Clinical Research, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Corresponding author: YAO Yong, E-mail: yongyao@njmu.edu.cn

[Abstract] Dry age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative disease affecting the macular region of the retina, and aging changes in retinal and choroidal tissues are an important factor in AMD pathogenesis. Cell aging is an irreversible state of cell cycle arrest triggered by certain physiological processes or stressful injury, affecting a variety of physiological and pathological processes. An increasing number of studies have shown that cell aging plays an essential role in the occurrence and development of AMD. This paper reviews the mechanisms of cell aging and its relationship with dry AMD, aiming to provide new ideas for the treatment of dry AMD.

[Key words] age-related macular degeneration; cell aging; retinal pigment epithelial cells; microglia; choroidal vascular endothelial cells; mitochondria; lysosome; inflammation