

年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状

李娜, 孙先勇

【摘要】 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是老年人的首要致盲疾病。50 岁以上人群中, 随着年龄增长发病率增加。随着我国老龄化社会的到来, 发病人数逐年增加。尽管最近几年研究人员对 AMD 的发病机制、治疗方法做了大量基础研究及临床研究, 但由于该疾病本身的复杂性, 其发病机制仍存在争议, 同时也无理想的治疗方式。本文就近几年 AMD 的发病机制及治疗方法进行综述, 指出 AMD 的发生和发展是一个极其复杂的过程, 大量的调节因子及细胞因子参与其中, 对于 AMD 的发病机制及治疗方法仍需大量研究加以证实。

【关键词】 黄斑变性; 发病机制; 治疗

【中图分类号】 R 774.5 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.06.021

李娜, 孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (6): 724 - 728, 732. [www.chinagp.net]

Li N, Sun XY. Pathogenesis of age-related macular degeneration and the research status of its treatment [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (6): 724 - 728, 732.

Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration and the Research Status of Its Treatment Li Na, SUN Xian - yong. Weifang Medical University, Weifang 261053, China

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) is the primary cause of the blindness of the elderly. Among the population aged more than 50 years old, the prevalence of AMD increases with age growing. With the advent of aging society, the number of people with AMD is increasing year by year. Although in recent years the researchers have done a lot of basic and clinical research on the pathogenesis and treatment method of AMD, its pathogenesis remains controversial and there are no ideal treatment methods. This paper made a review about the pathogenesis and treatment methods of AMD in recent years and pointed out that the occurrence and development of AMD are very complex and many regulatory factors and cells are involved. However, more research should be conducted to confirm the pathogenesis and treatment methods.

【Key words】 Macular degeneration; Pathogenesis; Therapy

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种使中心视力进行性、不可逆性丧失的疾病, 严重威胁着老年人的视力, 我国有 500 多万患者, 随着我国经济、医疗卫生水平的提高及人均寿命的增加, AMD 患病率也随之上升^[1]。根据眼底表现, AMD 分为渗出型 AMD 和萎缩型 AMD。渗出型 AMD 约占 AMD 的 10%, 但对视力的损害远大于萎缩型 AMD^[2]。萎缩型 AMD 以黄斑区地图样萎缩为特征。渗出型 AMD 以黄斑区脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 脱离及黄斑区出血、水肿为特征。目前治疗方法多是针对渗出型 AMD, 尚无针对萎缩型 AMD 的治疗药物, 但晚期萎缩型 AMD 可发展为渗出型 AMD 或与渗

出型 AMD 共存^[3]。目前对于渗出型 AMD 发病机制及治疗方法的研究成为热点。本文就近几年 AMD 的发病机制及治疗方法进行综述, 以期对临床治疗 AMD 及基础研究有所帮助。

1 发病机制

AMD 的致病危险因素主要有年龄、种族、吸烟、饮酒、日光暴露、内眼手术及遗传因素等, 多数学者认为, 环境因素与遗传因素共同作用导致了 AMD 的发生^[4]。AMD 的发病机制复杂, 且争议较多, 现主要介绍以下几种发病机制。

1.1 RPE 的衰老及代谢改变 老年人全身功能下降的同时, RPE 也发生着变化。Del Priore 等^[5]发现, 随着年龄的增加, 黄斑区 RPE 细胞的凋亡也随之增加, RPE 细胞内溶酶体系统的活性与年龄呈正相关, 年龄的增长启动了溶酶体系统, 进而导致了 RPE 细胞的损伤。人眼内 RPE 细胞能够为视网膜光感受器细胞提供代谢支持。视网膜光感受器细胞外节周期性更新, 脱落的物质被 RPE 细胞吞噬、清除, RPE 细胞的凋亡及损伤使其“清洁”能力下降, 代谢产物堆积于 Bruch 膜的内层, 形成玻璃膜疣, 损害临近视网膜组织, 并导致视网膜组织萎缩, 形成恶性循环, 最终使 Bruch 膜钙化、破裂, 进而形成

作者单位: 261053 山东省潍坊市, 潍坊医学院研究生院 (李娜); 潍坊眼科医院 (孙先勇)

通信作者: 孙先勇, 261000 山东省潍坊市, 潍坊眼科医院;

E-mail: xianyongs1968@aliyun.com

CNV^[6]。RPE 细胞的衰老也打破了其外基质中酶的平衡,使黄斑区局部的 RPE 细胞外基质在 Bruch 膜上集聚,致使 Bruch 膜增厚,视网膜的血液供应减少,刺激吞噬细胞产生血管生成因子,致使 CNV 的形成,对视力产生严重的危害。

1.2 光损伤和氧化损伤 人在视物时黄斑始终处于光照之下,所以有学者提出光损伤机制^[7]。研究表明,光线的长期照射会使眼内的自由基浓度升高,原有的生理平衡被打破,光感受器外段最先受到自由基的攻击^[7]。光损伤和氧化损伤使视网膜细胞受损、凋亡,进而导致 AMD 的发生和发展。王希莹等^[8]应用过氧化氢诱导急性视网膜色素上皮 (ARPE) 细胞表达线粒体铁蛋白 (FtMt),然后应用流式细胞仪和 MTT 法检测氧化应激引起的 FtMt 过表达及 FtMt 表达抑制的 ARPE 细胞系,观察两细胞系的损伤和凋亡情况,结果发现,高表达的 FtMt 对细胞应对氧化应激具有保护作用。Stenirri 等^[9]研究发现,一些 AMD 患者中存在突变的 FtMt,突变的 FtMt 构象改变,削弱了原有的抗氧化应激能力,从而使细胞受到氧化损伤。丙二醛水平是氧化应激水平的标志。Yildirim 等^[10]对 30 例 AMD 患者及 60 例健康人血浆中丙二醛水平进行检测发现,AMD 患者血浆中丙二醛水平明显高于健康人。正常人的黄斑区含有丰富的叶黄素,叶黄素具有滤过有害光线、降低氧化损伤的作用。这提示 AMD 的发生与黄斑区叶黄素的降低有关。Gale 等^[11]研究发现,AMD 患者黄斑区色素减少。有报道显示,高剂量摄入叶黄素有助于延缓萎缩型 AMD 患者视力的丧失,从反面证明 AMD 的发展与叶黄素减少相关^[10]。

1.3 免疫炎症因素 近几年研究显示,眼底炎症导致玻璃膜疣的产生及 AMD 的发生和发展^[11]。对玻璃膜疣的免疫组化研究显示,其成分主要包括 RPE 细胞、参与补体途径的因子、急性期分子、主要组织相容性 II 型抗原复合体等^[12]。动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、2 型增生性肾小球肾炎中一些病理组分与玻璃膜疣相同,提示这些疾病与 AMD 发病机制可能类似。有学者认为,AMD 可能是一种慢性持续性炎症性疾病,由于局部细胞组织损伤导致视网膜内、外屏障受损及炎症因子释放^[13]。Hageman 等^[12]在电镜下观察玻璃膜疣发现,大多数玻璃膜疣中心可见树突细胞。章玮等^[14]采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定 55 例渗出型 AMD 患者及 33 例年龄相关性白内障患者静脉血中单核细胞趋化蛋白 1、转化生长因子 $\beta 1$ 、白介素 6 水平发现,渗出型 AMD 患者静脉血中转化生长因子 $\beta 1$ 、白介素 6 水平明显高于年龄相关性白内障患者。有研究显示,巨噬细胞大量存在于 AMD 患者的脉络及离体的 CNV 组织中^[15]。Espinosa - Heidmann 等^[15]研究发现,激光诱导巨噬细胞减少的小鼠产生 CNV 时,由于巨噬细胞减少,导致血管内皮生长因子 (VEGF) 表达减少,进而导致 CNV 生成减少。

1.4 遗传及基因突变 Seddon 等^[16]对 840 例老年男性双胞胎进行研究,证实遗传与 AMD 的发生相关。Sorsby 黄斑营养不良 (sorsbyfundus dystrophy, SDF) 临床早期表现为黄斑区的 Bruch 膜增厚并有脂质样物质沉积,晚期黄斑区出现瘢痕、新生血管及黄斑区出血,与 AMD 具有诸多相似之处,已成为研究 AMD 机制的重要模型。早在 1994 年,Weber 等^[17]在对一个加拿大 SDF 家系进行研究时发现,导致 AMD 的基因位于染

色体 22q 13.1 上,此区基因异常会导致细胞外基质的稳定被打破,导致视网膜组织受损,促进 CNV 的生成。研究证明,补体系统中多种补体因子与 AMD 的发生相关,包括补体 3 (C₃)、补体因子 H (CFH) 及补体因子 I (CFI)^[18]。吴佩蓓等^[18]抽取 119 例渗出型 AMD 患者、120 例早期 AMD 患者及 140 例健康对照者的静脉血提取 DNA,应用聚合酶链式反应 (PCR) 结合限制性内切酶酶切分析法及 DNA 序列测定法检测 CFI 基因。结果显示,CFI 与 AMD 的发生相关,渗出型 AMD 中 CFI 变异型等位基因少于对照组。由此可见,CFI 变异型等位基因为一种保护性因素。AMD 被众多研究证实与基因突变有关,但 AMD 的发生也可能与抑制基因及调控基因失衡相关^[19]。AMD 的致病基因尚不明确,仍需进一步行相关研究加以验证。

1.5 血流动力学改变 AMD 患者,尤其是渗出型 AMD 患者患眼黄斑区脉络膜血流量减少,血流灌注降低。RPE 细胞因灌注不足,细胞缺氧、损伤,进而导致 CNV 的生成和血管渗漏。老年人由于血脂沉积、动脉硬化等原因,常导致血管壁增厚、血管腔狭窄及血管壁顺应性降低,进而导致血流动力学的改变,影响眼底血流灌注。李惠荣等^[20]采用多普勒超声检测 47 例 AMD 患者患眼眼动脉、视网膜中央动脉和睫状后动脉的血流动力学变化发现,眼部动脉收缩期峰值血流速度 (PSV) 明显减小,渗出型 AMD 患者减小更明显。随着病情的加重,眼部动脉阻力指数 (RI) 也明显上升。脉络膜的异常灌注可导致 Bruch 膜钙化、损伤,加速脂质的沉积,进一步损害 RPE 细胞的功能,最终诱发 AMD^[21]。香烟烟雾中含有大量对血管有害的物质,是诱发 AMD 的重要危险因素,同时吸烟能促使萎缩型 AMD 转化为渗出型 AMD。梅丽霞等^[22]应用血管回声跟踪技术 (ET) 对 50 例主动吸烟者、44 例被动吸烟者及 44 例正常对照者进行颈动脉血流动力学分析,结果显示,主动吸烟者和被动吸烟者颈动脉压力-应变弹性系数、僵硬度高于正常对照者,而主动吸烟者和被动吸烟者颈动脉顺应性显著低于正常对照者。

2 治疗方法

目前对于 AMD 尚无特效治疗方法,尤其对于萎缩型 AMD,大多数治疗是针对渗出型 AMD 伴发的 CNV。常见的治疗方法有药物治疗、激光治疗、放射疗法及手术治疗。临床治疗 AMD 时一般将多种治疗方法综合应用。

2.1 药物治疗

2.1.1 抗-VEGF 药物 研究表明,AMD 患者房水中 VEGF 水平明显高于正常人,VEGF 是促进 CNV 生成的重要因子,抑制 VEGF 可以有效抑制 CNV 的生成并减少血管渗漏^[23]。抗-VEGF 药物是目前治疗渗出型 AMD 的主要方法,目前抗-VEGF 药物主要包括以下几种:

2.1.1.1 贝伐单抗 (Avastin) 贝伐单抗为重组人 VEGF 单克隆抗体,于 2004 年 2 月获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准,是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物。因其结构与雷珠单抗相似,被一些临床医生应用到眼科新生血管类疾病,显示出良好的安全性和疗效。洪浩等^[24]对 22 例 (22 只眼) 渗出型 AMD 患者玻璃体腔注射贝伐单抗,随访

6个月,结果显示,玻璃体腔注射贝伐单抗治疗渗出型AMD安全有效,显著减轻了黄斑水肿并提高了视力。

2.1.1.2 雷珠单抗 (Lucentis) 雷珠单抗为第二代重组人VEGF单克隆抗体,能够特异性结合VEGF-A,比贝伐单抗具有更高的亲和力。作为抗-VEGF药物之一,临床研究显示,雷珠单抗能够有效减少新生血管渗漏,减轻黄斑水肿,提高和维持现有视力^[25]。储三军等^[26]分析了接受玻璃体腔注射雷珠单抗治疗且最佳矫正视力<0.05的46例(47只眼)渗出型AMD患者的临床资料,发现治疗后61.7%(29/47)的患者视力提高,31.9%(15/47)的患者视力稳定,且与治疗前相比黄斑中心视网膜厚度明显下降。

2.1.1.3 阿柏西普 (Aflibercept) 阿柏西普于2011年上市,是一种重组VEGF受体融合蛋白,由VEGF-R1的Domain 2和VEGF-R2的Domain 3以及IgG1的Fc段组成,能特异性结合VEGF-A、VEGF-B及血小板源性生长因子(PDGF)。有研究表明,对于其他抗-VEGF药物治疗效果较差的渗出型AMD患者接受阿柏西普治疗后,能在短期内提高视力,减轻黄斑水肿^[27]。Heier等^[28]对2419例受试者进行玻璃体腔注射雷珠单抗和阿柏西普治疗,对比两者疗效及安全性,结果显示,阿柏西普与雷珠单抗具有相似的疗效和安全性。

2.1.1.4 康柏西普 (Conbercept) 康柏西普是我国第一个自主研发的抗-VEGF药物,是一种新型受体融合蛋白,于2013年获得国家食品药品监督管理总局批准用于治疗渗出型AMD。康柏西普能特异性结合VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C及人类胎盘因子(PlGF)。Zhang等^[29]应用Biacore和ELISA法检测对比康柏西普和贝伐单抗对VEGF-A和PlGF的亲和力,发现康柏西普对VEGF-A的亲和力高于贝伐单抗,贝伐单抗对PlGF不具有亲和力,提示康柏西普治疗渗出型AMD具有较好的疗效和安全性。余岚等^[30]对20例渗出型AMD患者进行玻璃体腔注射康柏西普治疗,1次/月,连续注射3针,随访6个月后,患者视力显著提高,黄斑中心凹厚度降低,未见严重不良反应。

2.1.1.5 哌加他尼 (Pegaptanib) 哌加他尼是第一种被应用于眼科的抗-VEGF药物,是一种由28个碱基构成的RNA适配子,能特异性结合VEGF-A165。Gragoudas等^[31]研究发现,哌加他尼能稳定渗出型AMD患者的视力,但是不能提高其视力。

2.1.2 皮质类固醇药物 皮质类固醇药物具有很强的抗感染作用,可以降低血管通透性,减少炎性渗出及水肿,减轻白细胞浸润,抑制新生血管生成。常用的皮质类固醇药物主要有地塞米松和曲安奈德,由于曲安奈德 $t_{1/2}$ 较长,有研究显示,玻璃体腔注射1次,3年后仍可以在房水中检测到药物残留,玻璃体腔注射曲安奈德常见的不良反应为眼压升高、视网膜毒性反应、感染等,其中最令人担忧的为眼压升高。刘少章等^[32]对22例(22眼)黄斑水肿患者球后注射曲安奈德40mg,用药后随访3个月,结果显示,黄斑中心凹厚度降低,视力提高,未见明显不良反应。Danis等^[33]观察了27例接受玻璃体腔注射曲安奈德的渗出型AMD患者,随访6个月后,眼底及视力均有明显的改善,但其中25%的患者出现眼压升高,经

过局部点眼治疗后均得到控制。

2.1.3 其他口服药物 口服药物主要目的在于改善眼底血液循环,减轻炎性反应,抗氧化等。童念庭等^[34]对42例早期AMD患者进行每日口服叶黄素15mg治疗,并将42只患眼与正常对侧眼进行对照,结果显示,早期AMD患者黄斑区色素密度降低,补充叶黄素对AMD患者黄斑区色素密度的提高有一定的作用,但其效果与病情严重程度呈负相关。

2.2 激光治疗

2.2.1 视网膜激光光凝治疗 视网膜激光光凝治疗是RPE及脉络膜吸收激光能量,进而转化为热量传导至临近组织,从而达到使新生血管封闭、减少管壁渗漏及减轻水肿的作用。但是由于视网膜激光光凝治疗后短期内炎性反应加重,多种炎性因子反应活跃,反而促进了CNV的形成。有研究显示,对于黄斑中心凹下的CNV行视网膜激光光凝治疗后,无视力急性下降,黄斑区渗出及出血均吸收,之后的随访中无CNV复发^[35]。可见视网膜激光光凝治疗对AMD有一定疗效,但是由于其可导致视力下降、CNV复发率高等缺点,对于视网膜激光光凝治疗还需进行进一步探究。

2.2.2 光动力疗法 (PDT) PDT目前主要应用于黄斑区CNV的治疗。通过静脉注射光敏药物维替泊芬,该药物与新生血管有较高的亲和力,待药物聚集于CNV处时,用特定低强度激光照射该处以激活维替泊芬,使新生血管凝固坏死。陈有信等^[36]采用多中心、开放、非对照Ⅲ期临床试验对入选的31例AMD合并黄斑中心凹下典型CNV患者静脉注入维替泊芬行PDT治疗,随访观察24周,结果表明,以维替泊芬为光敏剂的PDT对AMD伴发的CNV疗效肯定且安全性较好。

2.2.3 经瞳孔温热疗法 (TTT) TTT为应用810nm波长的半导体激光照射病变区域,使局部温度升高,以达到闭锁CNV的目的。该方法最早用于治疗脉络膜黑色素瘤。TTT具有穿透力强且引起的温度升高远低于视网膜激光光凝治疗,对视网膜的医源性损害较小,减少了视力下降的可能性。徐海峰等^[37]对28例(34眼)渗出型AMD继发CNV患者行TTT治疗,随访3~20个月,结果显示,TTT可使大部分患者视力提高或稳定,是一种很具有潜力的治疗方法。张承芬等^[38]对47例(51眼)AMD伴发CNV患者进行TTT治疗,随访发现,治疗3个月后隐匿性CNV闭合率为42.86%,经典型CNV闭合率为22.22%,治疗6个月后,隐匿性CNV闭合率达到73.81%,经典型CNV闭合率达到66.67%,结果显示,TTT治疗AMD伴发的CNV疗效显著,但在随访中复发率较高,再次治疗仍有效果。

2.3 放射治疗 放射治疗是通过射线的照射,阻断细胞的有丝分裂,抑制细胞的增殖,从而达到抑制新生血管生成的作用。国外临床研究资料显示,放射治疗能使AMD患者进展为重度视力下降的概率减半,但该治疗方法在维持或提高视力方面的作用十分有限。应用 Sr^{90} 放射敷贴治疗AMD伴发CNV患者,短期内可以延缓视力下降,随访12个月与对照组并无差异^[39]。放射治疗尚处于临床探索阶段,其疗效及安全性还需要大量的临床研究去证实。

2.4 手术治疗

2.4.1 玻璃体视网膜手术 玻璃体体积血并不是 AMD 常见的并发症,但 AMD 患者并发玻璃体体积血一般发病急骤,视力急剧下降,出血浓厚,且吸收较慢。玻璃体视网膜手术可以迅速清除积血及视网膜下新生血管膜,由于黄斑区病变,对于中心视力提高有限,周边视力明显提高,改善患者视觉质量。但术后并发症较多,常见的有出血、视网膜脱离等。单纯的玻璃体手术及黄斑注气法对于 AMD 也有一定疗效,且安全性更好。因此,对于适应证要慎重选择。徐军等^[40]对北京同仁医院接受手术治疗的 2 857 例玻璃体体积血患者的临床资料进行回顾性分析,选择其中 52 例(52 只眼)由渗出型 AMD 导致的玻璃体体积血患者入组,随访中发现视力提高者占 71.9%,发生医源性视网膜脱离者占 11.5%。

2.4.2 黄斑转位术 黄斑的正常功能依赖于其下方的 RPE、Bruch 膜及脉络膜毛细血管复合体的完整性。各种原因导致复合体完整性的破坏均会对视力造成损害。黄斑转位术是在黄斑区神经上皮产生不可逆损害之前,通过手术将黄斑区视网膜组织转移到非病变区域,由于 CNV 一般局限于黄斑区,因此只需较小的移动即可避开 CNV。手术方式有视网膜切开黄斑转位术、巩膜缩短黄斑转位术及非切开非缩短黄斑转位术。常见的并发症有双眼复视、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、视野改变等。研究显示,不同手术者手术效果不完全相同,但缺乏大样本的研究加以验证^[41]。

2.4.3 RPE 移植术 RPE 可以传递营养、清除代谢废物,当其功能受损后,感光细胞便受到威胁。RPE 移植术包括自体 RPE 细胞移植、自体带 Bruch 膜 RPE 移植及自体带全层脉络膜的 RPE 移植等。自体 RPE 细胞移植现在多在动物实验阶段,取材可为自身健康的 RPE 细胞,也可取自虹膜色素上皮,将细胞悬液注入病变区域,但其疗效及安全性尚需进一步研究。自体带 Bruch 膜 RPE 移植及自体带全层脉络膜的 RPE 移植是在手术切除视网膜下 CNV 后将 RPE 移植到病变区域。李静等^[42]对 30 例渗出型 AMD 患者行 CNV 切除联合自体带 Bruch 膜 RPE 移植术,术后随访 6 个月,83.33% (25/30) 患者视力提高,10.00% (3/30) 患者视力下降,未见 CNV 复发。

2.5 中医治疗 中医认为,AMD 的发生与肝脏、脾脏、肾脏功能失调相关,根据 AMD 的症状将其命名为“视瞻昏渺”“视瞻有色”“视直如曲”“视物变形”“视大为小”等^[43]。杨灵萍等^[44]对 30 例萎缩型 AMD 患者给予利水渗湿、滋补肝肾、软坚散结中药治疗,发现治疗后图形视觉诱发电位(P-VEP)振幅改变较治疗前有差异。现有的临床研究显示,中医对于治疗 AMD 效果肯定,但是缺乏严密设计、观察的临床研究,关于中医治疗 AMD 的作用机制也有待进一步研究^[45]。

3 展望

AMD 的发生和发展是一个极其复杂的过程,大量的调节因子及细胞因子参与其中。现有的治疗多是针对 AMD 伴发的 CNV,抑制 CNV 的生长,而对于 CNV 产生的机制尚不明确,缺乏彻底阻断 CNV 生长的治疗方法。对于萎缩型 AMD 的有效治疗方法更是少之又少。未来对于 AMD 的发病机制及治疗方

法仍需大量研究,相信随着科学技术的发展,不久的将来根治 AMD 会成为可能。

作者贡献:李娜进行资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;孙先勇进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Ambati J. Age - related macular degeneration and other double helix [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (5): 2165 - 2169.
- [2] Zhang CF, Li ZQ, Du H, et al. Natural course and prognosis of visual acuity in patients of age - related macular degeneration with occult choroidal neovascularization [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2003, 39 (7): 415 - 418. (in Chinese)
张承芬,李志清,杜虹,等.年龄相关性黄斑变性合并脉络膜新生血管患者的自然病程和视力预后 [J]. 中华眼科杂志, 2003, 39 (7): 415 - 418.
- [3] Wang CM, Feng YL, Li J, et al. Progress in drug treatment development for age - related macular degeneration [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2015, 35 (6): 597 - 600. (in Chinese)
王春明,冯宇梁,李佳,等.年龄相关性黄斑变性治疗药物研究进展及未来研发方向 [J]. 眼科新进展, 2015, 35 (6): 597 - 600.
- [4] Hawkins BS, Bird A, Klein R, et al. Epidemiology of age - related macular degeneration [J]. Mol Vis, 1999, 11 (5): 26.
- [5] Del Priore LV, Kuo YH, Tezel TH. Age - related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (10): 3312 - 3318.
- [6] Ciulla TA. Evolving pathophysiological paradigms for age - related macular degeneration [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85 (5): 510 - 512.
- [7] Bindewald A, Schmitz - Valckenberg S, Jorzik JJ, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age - related macular degeneration [J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89 (7): 874 - 878.
- [8] Wang XY, Yang HK, Ge HY, et al. Expression of FtMt in AMD and the protective role of FtMt against oxidative stress [J]. Journal of Harbin Medical University, 2014, 48 (2): 101 - 105. (in Chinese)
王希莹,杨宏宽,葛红岩,等.线粒体铁蛋白在年龄相关性黄斑变性视网膜的表达及抗氧化应激作用的研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48 (2): 101 - 105.
- [9] Stenirri S, Santambrogio P, Setaccioli M, et al. Study of FTMT and ABCA4 genes in a patient affected by age - related macular degeneration: identification and analysis of new mutations [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50 (6): 1021 - 1029.
- [10] Yildirim O, Ates NA, Tamer L, et al. Changes in antioxidant enzyme activity and malondialdehyde level in patients with age - related macular degeneration [J]. Ophthalmologica, 2004, 218 (3): 202 - 206.
- [11] Gale CR, Hall NF, Phillips DI, et al. Lutein and zeaxanthin status and risk of age - related macular degeneration [J]. Invest

- Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44 (6): 2461-2465.
- [12] Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration [J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20 (6): 705-732.
- [13] Nussenblatt RB, Ferris F 3rd. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144 (4): 618-626.
- [14] Zhang W, Xiao Y, Gao XW, et al. A study of the association about serum TGF- β 1 and IL-6 in wet age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2014, 32 (4): 428-431. (in Chinese)
章玮, 肖云, 高晓唯, 等. 血清 TGF- β 1 和 IL-6 与湿性年龄相关性黄斑变性相关研究 [J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32 (4): 428-431.
- [15] Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Hernandez EP, et al. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44 (8): 3586-3592.
- [16] Seddon JM, Cote J, Page WF, et al. The US Twin study of age-related macular degeneration [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123 (3): 321-327.
- [17] Weber BH, Vogt G, Wolz W, et al. Sorshy's fundus dystrophy is genetically linked to chromosome 22q13-qter [J]. Nat Genet, 1994, 7 (2): 158-161.
- [18] Wu PB, Gu H, Yang XF, et al. Association of single nucleotide polymorphism in complement factor I gene with age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2013, 49 (4): 350-356. (in Chinese)
吴佩蓓, 顾虹, 杨秀芬, 等. 年龄相关性黄斑变性补体因子 I 基因单核苷酸多态性的相关性研究 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49 (4): 350-356.
- [19] 李文博, 陈松. 老年性黄斑变性发病机制的研究进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2006, 22 (4): 283-285.
- [20] 李惠荣, 李惠玲, 吴秀荣, 等. 彩色多普勒超声对年龄相关性黄斑变性患者眼血流动力学的评价 [J]. 山东医药, 2009, 49 (41): 84-85.
- [21] Friedman E. Update of the vascular model of AMD [J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88 (2): 161-163.
- [22] Mei LX, Zhang XL, Bai L, et al. E-tracking technology in evaluating carotid artery elasticity function in passive smokers [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2009, 25 (5): 813-815. (in Chinese)
梅丽霞, 张学兰, 白莉, 等. 血管壁回声跟踪技术评价被动吸烟者的颈动脉弹性功能 [J]. 中国医学影像技术, 2009, 25 (5): 813-815.
- [23] 赵梦瑶. 年龄相关性黄斑变性患者玻璃体内注射贝伐单抗后房水中血管内皮生长因子和贝伐单抗浓度变化 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [24] Hong H, Liu QH. Clinical observation of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin) for exudative age-related macular degeneration [J]. International Journal of Ophthalmology, 2010, 10 (11): 2176-2178. (in Chinese)
洪浩, 刘庆淮. 玻璃体腔注射 Bevacizumab (Avastin) 治疗湿性 ARMD 临床观察 [J]. 国际眼科杂志, 2010, 10 (11): 2176-2178.
- [25] Han F. A safety evaluation of ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2011, 29 (11): 1036-1041. (in Chinese)
韩菲. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的安全性分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29 (11): 1036-1041.
- [26] Chu SJ, Wang HH, Wang M, et al. The efficacy of ranibizumab on patients with exudative age-related macular degeneration and severe visual impairment [J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2015, 23 (1): 24-27. (in Chinese)
储三军, 王怀华, 王敏, 等. 雷珠单抗治疗重度视力损害渗出型年龄相关性黄斑变性患者的疗效观察 [J]. 临床眼科杂志, 2015, 23 (1): 24-27.
- [27] Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab; 6-month interim analysis [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98 (Suppl 1): i22-27.
- [28] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (12): 2537-2548.
- [29] Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. Recombinant anti-vascular endothelial growth factor fusion protein efficiently suppresses choroidal neovascularization in monkeys [J]. Mol Vis, 2008, 10 (14): 37-49.
- [30] Yu L, Chen CZ, Yi ZHZ, et al. Clinical observation of intravitreal injection of Conbercept treating exudative age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2015, 31 (3): 256-259. (in Chinese)
余岚, 陈长征, 易佐慧子, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型老年性黄斑变性的疗效观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31 (3): 256-259.
- [31] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (27): 2805-2816.
- [32] Liu SZ, Zhang YM. Clinical observation of trans-skin retrobulbar with triamcinolone acetonide injection for treatment of macular edema [J]. International Journal of Ophthalmology, 2008, 8 (11): 2256-2259. (in Chinese)
刘少章, 张咏梅. 经皮肤球后注射曲安奈德治疗黄斑水肿的初步临床观察 [J]. 国际眼科杂志, 2008, 8 (11): 2256-2259.
- [33] Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration [J]. Retina, 2000, 20 (3): 244-250.

- 炎的临床观察 [J]. 华西医学, 2012, 27 (12): 1809-1812.
- [16] Li WQ. "Buyang Huanwu Decoction" for 30 cases of senile lumbar osteoarthritis [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2003, 37 (9): 31-32. (in Chinese)
李文强. 补阳还五汤治疗老年性腰椎骨关节病 30 例 [J]. 上海中医药杂志, 2003, 37 (9): 31-32.
- [17] 黄承军, 王力平, 娄宇明, 等. 推拿治疗腰椎小关节综合征 196 例 [J]. 广西中医药, 2007, 30 (1): 34-37.
- [18] Fan T, Huang GZ, Li YK, et al. The clinical comparison of the effect of extracorporeal shock wave treatment by X-ray orientation vs pain-point orientation on syndrome of lumbar ramus posterior nervorum spinalium [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2011, 26 (5): 429-432. (in Chinese)
樊涛, 黄国志, 李义凯, 等. X 线定位与痛点定位体外冲击波治疗腰脊神经后支综合征的临床观察 [J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26 (5): 429-432.
- [19] Zhong HX, Chen HL, Que RC. Treating 126 lumbar facet joint osteoarthritis patients by the blade needle therapy [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2015, 7 (19): 45-46. (in Chinese)
钟和祥, 陈红路, 阙裕彩. 刃针治疗腰椎小关节骨性关节炎 126 例 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (19): 45-46.
- [20] Mao P, Sui JH, Fan BF, et al. X-ray film-guided branch of medial posterior lumbar ramus block in the treatment of lumbar facet syndrome block [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2010, 16 (3): 135-138. (in Chinese)
毛鹏, 隋静湖, 樊碧发, 等. X 线片引导腰脊神经后内侧支阻滞治疗腰椎小关节综合征 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16 (3): 135-138.
- [21] Wang P, Liu YQ, Song Q, et al. The clinical study of cryotherapy to block ramus posterior nervi spinalis for low back pain [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2005, 11 (2): 68-70. (in Chinese)
王平, 刘延青, 宋琪, 等. 冷冻治疗腰脊神经后支源性下腰痛的对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11 (2): 68-70.
- [22] Liao X, Xiong DL, Jiang J, et al. Percutaneous radiofrequency neurotomy for degenerative lumbar facet-related lumbago: a randomized controlled study [J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2013, 19 (7): 406-410. (in Chinese)
廖翔, 熊东林, 蒋劲, 等. 对退行性腰椎关节源性腰痛行神经后支标准射频手术治疗的随机对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19 (7): 406-410.
(收稿日期: 2015-08-29; 修回日期: 2015-12-26)
(本文编辑: 李婷婷)
-
- (上接第 728 页)
- [34] Tong NT, Zhang W, Gong YY, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optic density in patients with early age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2012, 28 (4): 372-375. (in Chinese)
童念庭, 张薇, 宫媛媛, 等. 补充叶黄素对早期老年性黄斑变性患者黄斑色素密度的影响 [J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28 (4): 372-375.
- [35] Zhang CF, Jia Y, Li ZQ, et al. Krypton laser photocoagulation at low power setting for age-related macular degeneration complicated with subfoveal choroidal neovascularization [J]. Chin J Ophthalmology, 2004, 40 (12): 808-811.
- [36] Chen YX, Ge J, Yan M, et al. Clinical trial of verteporfin photodynamic therapy in Chinese age-related macular degeneration with subfoveal predominant choroidal neovascularization patients [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2007, 43 (3): 198-205. (in Chinese)
陈有信, 葛坚, 严密, 等. 中国维替泊芬光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性中心凹下脉络膜新生血管的多中心临床研究 [J]. 中华眼科杂志, 2007, 43 (3): 198-205.
- [37] Xu HF, Dong XG, Wang W. Observation on the effect of transpupillary thermotherapy in the treatment of age-related macular degeneration [J]. Recent Advances In Ophthalmology, 2003, 23 (4): 266-268. (in Chinese)
徐海峰, 董晓光, 王伟. 经瞳孔温热疗法治疗老年性黄斑变性的疗效观察 [J]. 眼科新进展, 2003, 23 (4): 266-268.
- [38] Zhang CF, Li ZQ, Dong FT, et al. Transpupillary thermal therapy for age-related macular degeneration accompanied with subfoveal choroidal neovascularization [J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2004, 20 (5): 280-284. (in Chinese)
张承芬, 李志清, 董方田, 等. 经瞳孔温热疗法治疗老年性黄斑变性合并中心凹下脉络膜新生血管 [J]. 中华眼底病杂志, 2004, 20 (5): 280-284.
- [39] Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, et al. Strontium p aque-brachytherapy for exudative age-related macular degeneration: three-year results of a randomized study [J]. Ophthalmology, 2005, 112 (4): 567-573.
- [40] 徐军, 樊文英, 马凯, 等. 玻璃体手术治疗老年性黄斑变性玻璃体积血 [J]. 中华眼底病杂志, 2008, 24 (1): 61-62.
- [41] 于焱, 张国明, 高汝龙. 黄斑转位术 [J]. 中华眼底病杂志, 2001, 17 (4): 324-326.
- [42] 李静, 马志中, 胡运韬, 等. 自体带 Bruch 膜视网膜色素上皮复合体移植治疗渗出性老年黄斑变性近期疗效观察 [J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 28 (6): 571-574.
- [43] 李学晶, 唐由之. 年龄相关性黄斑变性的中医认识 [J]. 中国中医眼科杂志, 2008, 18 (4): 240-242.
- [44] 杨灵萍, 卢奕峰, 李秀娟, 等. 中医治疗 AMD 萎缩型诱发电位变化 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17 (1): 23-24.
- [45] Wang W, Li SL. Progress in the medication treatments of age-related macular degeneration [J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2014, 21 (3): 279-282. (in Chinese)
王伟, 李寿玲. 年龄相关性黄斑变性的药物治疗进展 [J]. 临床眼科杂志, 2014, 21 (3): 279-282.
(收稿日期: 2015-08-29; 修回日期: 2015-12-26)
(本文编辑: 李婷婷)