

# 年龄相关性黄斑变性所致地图样萎缩的研究进展

王博昭, 张鹏

引用: 王博昭, 张鹏. 年龄相关性黄斑变性所致地图样萎缩的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 899-901.

作者单位: (710018) 中国陕西省西安市第三医院 西北大学附属医院

作者简介: 王博昭, 毕业于山东大学第一临床学院, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张鹏, 毕业于第四军医大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. zhangpengfmmu@163.com

收稿日期: 2023-10-09 修回日期: 2024-04-23

## 摘要

地图样萎缩是年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 的一种中期及进展期表现。由于地图样萎缩发病机制复杂, 目前尚无强有效的治疗方法, 患者最终将丧失中心视力。研究显示, 补体系统的过度激活与地图样萎缩的发生及进展密切相关。文章就地图样萎缩的临床表现、发病机制、补体系统在发病进程中的作用及治疗进展等进行综述。

**关键词:** 年龄相关性黄斑变性; 地图样萎缩; 补体系统; 治疗; 进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.11

## Research advance in geographic atrophy due to age-related macular degeneration

Wang Bozhao, Zhang Peng

Xi'an No.3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Zhang Peng. Xi'an No. 3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China. zhangpengfmmu@163.com

Received: 2023-10-09 Accepted: 2024-04-23

## Abstract

• Geographic atrophy (GA) is an intermediate and advanced stage of age-related macular degeneration (ARMD). Due to the complex pathogenesis of GA, there are no effective treatments at present, and eventually patients will lose central vision. Studies have shown that excessive activation of the complement system is closely related to the occurrence and progression of GA. This review will offer a summary of the clinical features, pathogenesis, the role of complement system in the pathology and the treatment progress of GA.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; geographic atrophy; complement system; treatment; progress

**Citation:** Wang BZ, Zhang P. Research advance in geographic atrophy due to age-related macular degeneration. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 899-901.

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是导致老年人群视力障碍的主要原因之一。年龄相关性眼病研究 (Age-related Eye Disease Study, AREDS) 小组将 ARMD 分为无 ARMD 期、早期、中期及进展期, 其中无 ARMD 期和早期 ARMD 主要表现为玻璃膜疣的数量及大小的差异, 而中期 ARMD 即可出现未累及中心凹的地图样萎缩 (geographic atrophy, GA)<sup>[1]</sup>。GA 是一种进行性、不可逆性的干性 ARMD, 表现为视网膜感光感受器细胞、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelia, RPE) 及脉络膜毛细血管的萎缩与丢失, 由于萎缩区域形似地图, 故名 GA<sup>[1-3]</sup>。进展期 ARMD 则包括了萎缩范围累及中心凹的 GA 及新生血管性 ARMD。新生血管性 ARMD 表现为黄斑区大量出血及渗漏, 往往会导致短期视力骤降, 而 GA 表现为外层视网膜进行性萎缩, 患眼视力呈渐进性下降, 直至中心视力不可逆性丧失<sup>[4-6]</sup>。

GA 的患病率在不同年龄段之间存在较大差异, 其中 50-59 岁人群中 GA 患病率为 0.34/1000, 而 70 岁以上人群中 GA 患病率则高达 2.90/1000<sup>[7]</sup>。美国一项流行病学研究显示, GA 在 ≥50、≥65、≥80 岁人群中的患病率分别为 1.9%、4.3%、10.9%<sup>[8]</sup>。在以英国为代表的欧洲地区, GA 在 ≥50、≥65、≥80 岁人群中的患病率分别为 1.3%、2.6%、6.7%<sup>[9]</sup>。由此可见, 年龄是 GA 的首要危险因素, 由于人口老龄化趋势加剧, GA 的发病率仍将持续上升, 因此正确认识 GA 及探究有效的治疗手段, 对提高未来老年人群的视觉质量具有重要意义。

## 1 临床表现

GA 可导致患眼中心视力下降或/和视野出现中心暗点, 患者可因此逐渐失去阅读、驾驶等生活技能。GA 的临床体征包括黄斑区地图样萎缩灶内感光感受器、RPE 和脉络膜毛细血管层丢失<sup>[4-6]</sup>。通常情况下, GA 病程较为缓慢。在发病早期, 这些萎缩性病变更多位于中心凹外, 这使得患眼的中心视力可在较长时间内得以保留, 但随着病程的延长, 萎缩性病变更面积扩大, 中心凹在病程后期也最终被累及, 从而导致中心视力完全丧失<sup>[4-6]</sup>, 最终将严重影响患者的生活质量。研究显示, 从 GA 初发到进展为“法定盲”的中位时间约为 6.2 a, 而 GA 从未累及中心凹到中心凹下受累的中位时间为 1.4-2.5 a<sup>[10]</sup>, 因此, 早期抑制 GA 的进展将会有效提高患者的视力预后。

## 2 发病机制

随着年龄的增长, RPE 可因内源性和外源性氧化应激而逐渐受损, 导致 RPE 和 Bruch 膜之间形成脂质沉积, 如玻璃膜疣等, 这类沉积物及其成分如细胞碎片、脂质和脂蛋白可通过多种途径引发慢性炎症过程, 导致感光

受器、RPE 和脉络膜毛细血管细胞凋亡或死亡、组织萎缩<sup>[10]</sup>。研究表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 参与 ARMD 的发生, RPE 的氧化应激可引起 NLRP3 炎症小体及其下游产物如 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等细胞因子的表达升高,从而诱导干性 ARMD 的发生<sup>[11-12]</sup>。此外,在持续的氧化应激条件下, RPE 的自噬能力将会降低,无法正常清除氧化损伤的线粒体,线粒体功能障碍则会促使脂质及糖原颗粒的积累,导致 RPE 无法维持稳态,同时未完全破坏的线粒体由溶酶体或自噬体中释放,又会引起 NLRP3 炎症小体的激活,最终促使 ARMD 的形成<sup>[13-14]</sup>。

在诸多相关因素中,补体系统的过度激活与 GA 的发生及进展关系密切,尤其是与光感受器、RPE 和脉络膜毛细血管进行性受损及萎缩有关。补体系统是一类可以介导体内细胞和体液免疫反应的特异性活化蛋白,在宿主免疫防御、炎症、组织再生等生理过程中发挥重要作用。然而,补体系统过度激活或调节机制异常可导致剧烈炎症反应及组织损伤。组织病理学研究显示,在玻璃膜疣中可检测到 C3 和 C5 片段,提示补体系统参与玻璃膜疣的形成<sup>[10]</sup>。研究证实,在 GA 病变区域及其外围均存在补体系统过度激活,而补体激活的三种途径(经典途径、凝集素途径和替代途径)均与补体因子 C3 有关<sup>[10,15]</sup>。C3 转化酶使 C3 裂解为 C3a 和 C3b,是补体活化级联反应中的关键步骤。C3b 可与 C4b2a 中的 C4b 结合,形成 C5 转化酶 C4b2a3b, C5 在 C4b2a3b 的作用下裂解为 C5a 和 C5b, C5b 与细胞膜和 C6、C7 结合,形成 C5b67 复合物,继而与 C8、C9 分子联结成 C5b6789 复合体,即为膜攻击复合体(membrane attack complex, MAC),在 MAC 的作用下,细胞可因局部炎症反应、过度吞噬作用和细胞膜受损而死亡<sup>[15]</sup>。在补体系统中,补体因子 C3 在驱动补体过度激活和 GA 进展的过程中发挥核心作用。针对 ARMD 患者进行的全基因组关联研究显示,血清 C3 水平提高是 ARMD 的危险因素, C3 发生遗传变异可导致 ARMD 的发生<sup>[16-17]</sup>。此外,补体激活可导致 C5 被裂解成为 C5a 和 C5b,其中 C5a 是重要的炎症激动剂,不仅能募集粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞,还可刺激 RPE 细胞产生血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,而 C5b 主要参与 MAC 的形成及后续细胞溶解效应<sup>[10]</sup>。MAC 可在 Bruch 膜及脉络膜毛细血管中沉积,促使细胞因细胞膜受损而死亡,继而出现 RPE、Bruch 膜及脉络膜毛细血管层萎缩<sup>[10]</sup>。

### 3 诊断方法

GA 的诊断须基于多模式影像检查结果,其诊断标准包括病灶边界清晰,其间光感受器、RPE 及脉络膜毛细血管层缺失<sup>[4]</sup>。目前,常用于 GA 诊断及随访的多模式影像学检查包括彩色眼底照相(color fundus photography, CFP)、眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)。CFP 是诊断 GA 的经典手段,可见病变区域因 RPE 及脉络膜毛细血管层萎缩而使脉络膜中、大血管清晰可见<sup>[4]</sup>。FAF 检查时,由于含有内源性荧光基团(如脂褐素)的 RPE 细胞丢失,在短波长激发光的照射下, GA 区域的自发荧光可明显减弱。FAF 检查快且无创,由于 RPE 缺失导致的低荧光区与周围正常的高荧光区对比鲜明,因此, FAF 是评估 GA 病变范围和了解病灶变化趋势的主要检查方式<sup>[18]</sup>。此外,根据 OCT 检查所示眼底横断面及 en-face 图像,可

明确视网膜及脉络膜缺失的组织层次及病灶范围。由于 OCT 检查同样无创且过程快捷,因此, OCT 是诊断 GA 及对 GA 进行随访观察的首选检查项目<sup>[18]</sup>。

### 4 治疗进展

促使 RPE 再生是治疗 ARMD 的主要策略。由于胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)具有多向分化的能力,可定向分化为类 RPE、类光感受器细胞等目标细胞,目前已有众多与干细胞相关的研究。然而,干细胞的应用仍存在成本高、移植后分化效率低、移植后可能出现免疫排斥反应、并发症较多等多种问题,目前,利用干细胞治疗 ARMD 等其他视网膜膜疾病仍存在诸多困难<sup>[19-21]</sup>。

鉴于补体级联在 ARMD 发病进程中的重要作用,补体抑制目前已被确定可作为 GA 的治疗方法。补体因子 C3 及 C5 与 GA 的发生及进展密切相关,因此,针对 C3 或 C5 的分子靶向抑制是目前用以治疗 GA 的主要措施<sup>[18,22-25]</sup>。C3 转化酶抑制剂 Pegcetacoplan (Apellis 公司)于 2023-02 由美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 GA<sup>[26]</sup>,这是全球首个获批用于治疗 GA 的临床用药。Pegcetacoplan 是一种由 13 个氨基酸组成的环肽,可抑制 C3 转化酶的形成,从而从源头上调节补体级联反应的过度激活及下游效应物的产生<sup>[18,26]</sup>。Pegcetacoplan 的获批系基于为期 24 mo、随机、双盲、多中心、安慰剂对照的 III 期临床试验 DERBY 和 OAKS 的研究结果<sup>[18]</sup>。在 OAKS 研究中,与接受安慰剂注射的对照组相比, Pegcetacoplan 每月注射和每隔 1 mo 注射组的 GA 进展率分别减少了 21% 和 16%,而在 DERBY 研究中, Pegcetacoplan 每月和每隔 1 mo 注射组的 GA 进展率则分别较对照组减少了 12% 和 11%<sup>[18]</sup>。此外, C5 抑制剂 Avacincaptad Pegol (Astellas 公司)也于 2023-08 被美国 FDA 批准用于 ARMD 引起的 GA 的临床治疗<sup>[27]</sup>。该药物为 C5 的聚乙二醇化 RNA 适配体,可抑制 C5 剪切为 C5a 和 C5b<sup>[23]</sup>。GATHER1 和 GATHER2 是用以评估每月 2 mg Avacincaptad Pegol 玻璃体腔注射对 GA 患者的安全性和有效性的两项 III 期临床试验。结果表明,与使用安慰剂的对照组相比,使用 Avacincaptad Pegol 的患者在第 6 mo 时 GA 进展已趋缓,而至研究终点(12 mo)时, GA 的进展率已被降至 35%<sup>[22-23]</sup>。

由于 GA 导致的视力丧失具有不可逆性,因此,针对 GA 的治疗目标仅是减缓病变进展速度。目前,正在研发中的其他 GA 治疗措施也是以减缓病变进展和使视网膜组织得以长期保留为目标,且仍系针对补体激活途径不同作用点的有效抑制进行研究,如补体因子 D 抑制剂 Lampalizumab<sup>[28-30]</sup>。然而,补体抑制剂的应用同样存在着诸多问题。尽管补体抑制剂在解剖学上确实减缓了萎缩面积的扩大,但受试者的视力却没有得到改善,这可能会降低老年患者的治疗积极性<sup>[24]</sup>。同时,长期玻璃体腔注射 Pegcetacoplan 或 Avacincaptad Pegol 可能会导致渗出性 ARMD(exudative ARMD, eARMD) 的发生(发生率超过 9%),造成短期内视力丧失<sup>[18]</sup>。此外,该项治疗的费用仍然较高,将会给我国患者带来巨大的经济负担<sup>[18]</sup>。

除补体治疗外, ARMD 的基因治疗同样具有前景。目前爱尔兰的研究团队针对 RPE 的线粒体功能障碍已开发出了新的基因疗法。研究证实,通过腺相关病毒(adenovirus-associated virus, AAV)递送 ophNdi1 基因可以有效提高干

性 ARMD 模型小鼠 RPE 及光感受器细胞的线粒体功能<sup>[31]</sup>。此外,单细胞转录组测序(scRNA-seq)已广泛应用于 ARMD 发病机制的研究,可为未来的基因治疗及靶向治疗提供多种思路<sup>[32]</sup>。

## 5 总结与展望

本文讨论了 GA 的临床表现、发病机制、诊断及治疗进展。GA 是干性 ARMD 的一种中晚期类型,其特征是光感受器、RPE 及脉络膜毛细血管层进行性萎缩,可导致患眼中心视力进行性丧失。CFP、FAF 及 OCT 联合的多模式影像学检查是目前诊断 GA 的常用方法。研究表明,补体系统过度激活与 GA 的发生及进展密切相关,在补体级联反应过程中,补体因子 C3 和 C5 在驱动补体系统过度激活和促使 GA 进展的下游事件中起关键作用,因此目前的研究主要从如何抑制补体因子 C3 或 C5 而开展。如今,美国 FDA 已批准 C3 抑制剂 Pegcetacoplan 及 C5 抑制剂 Avacincaptad Pegol 用于 ARMD 引起的 GA 的治疗,使得 GA 与新生血管性 ARMD 一样可以通过玻璃体腔药物注射术得到治疗。然而,目前仍缺乏可以有效控制 GA 的发生、长久抑制 GA 的进展以及促进中心视力恢复的创新性治疗技术,期待未来可以进一步研究 GA 的发病机制,不断改善 GA 的治疗方法。

### 参考文献

[1] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern<sup>®</sup>. *Ophthalmology*, 2020, 127(1):P1-P65.

[2] Deng YH, Qiao LF, Du MY, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*, 2022,9(1):62-79.

[3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年). *中华眼科杂志*, 2023,59(5):347-366.

[4] Clevenger L, Rachietskaya A. Identifying geographic atrophy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2023,34(3):195-202.

[5] Rajeswaren V, Wagner BD, Patnaik JL, et al. Interleukin-4 plasma levels stratified by sex in intermediate age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Transl Vis Sci Technol*, 2023,12(8):1.

[6] Abdin AD, Devenijn M, Fulga R, et al. Prevalence of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration (AMD) in daily practice. *J Clin Med*, 2023,12(14):4862.

[7] Rim TH, Kawasaki R, Tham YC, et al. Prevalence and pattern of geographic atrophy in Asia; the Asian eye epidemiology consortium. *Ophthalmology*, 2020,127(10):1371-1381.

[8] Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites; systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2015,160(1):85-93.e3.

[9] Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*, 2012,96(5):752-756.

[10] Bakri SJ, Bektas M, Sharp D, et al. Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023,29(5-a Suppl):S2-S11.

[11] Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat Med*, 2018,24(1):50-61.

[12] 陈露, 谢平, 胡子仲. NLRP3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的作用. *中华实验眼科杂志*, 2022,40(1):73-77.

[13] 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.

[14] Kaamiranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of

mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2020,79:100858.

[15] Desai D, Dugel PU. Complement cascade inhibition in geographic atrophy: a review. *Eye*, 2022,36:294-302.

[16] Ristau T, Paun C, Ersoy L, et al. Impact of the common genetic associations of age-related macular degeneration upon systemic complement component C3d levels. *PLoS One*, 2014,9(3):e93459.

[17] Lorés-Motta L, Paun CC, Corominas J, et al. Genome-wide association study reveals variants in CFH and CFHR4 associated with systemic complement activation; implications in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018,125(7):1064-1074.

[18] Biarnés M, Garrell-Salat X, Gómez-Benlloch A, et al. Methodological appraisal of phase 3 clinical trials in geographic atrophy. *Biomedicine*, 2023,11(6):1548.

[19] 于晨雨, 梁荣斌, 邵毅. 骨髓与脂肪间充质干细胞治疗眼病的研究进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(1):62-65.

[20] Sharma A, Jaganathan BG. Stem cell therapy for retinal degeneration; the evidence to date. *Biologics*, 2021,15:299-306.

[21] Jin ZB, Gao ML, Deng WL, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res*, 2019,69:38-56.

[22] Patel SS, Lally DR, Hsu J, et al. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. *Eye*, 2023, 37(17):3551-3557.

[23] Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration; a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology*, 2021, 128(4):576-586.

[24] Liao DS, Metlapally R, Joshi P. Pegcetacoplan treatment for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a plain language summary of the FILLY study. *Immunotherapy*, 2022,14(13):995-1006.

[25] Spaide RF, Vavvas DG. Complement inhibition for geographic atrophy: review of salient functional outcomes and perspective. *Retina*, 2023,43(7):1064-1069.

[26] Apellis Pharmaceuticals, Inc. FDA Approves SYFOVRE<sup>™</sup> (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/02/17/2610967/0/en/FDA-Approves-SYFOVRE-pegcetacoplan-injection-as-the-First-and-Only-Treatment-for-Geographic-Atrophy-GA-a-Leading-Cause-of-Blindness.html>

[27] Iveric Bio Receives U. S. FDA Approval for IZERVAY<sup>™</sup> (avacincaptad pegol intravitreal solution), a New Treatment for Geographic Atrophy. <https://www.prnewswire.com/news-releases/iveric-bio-receives-us-fda-approval-for-izervay-avacincaptad-pegol-intravitreal-solution-a-new-treatment-for-geographic-atrophy-301894042.html>

[28] Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lamalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration; chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*, 2018,136(6):666-677.

[29] Enoch J, Ghulakhszian A, Sekhon M, et al. Towards a therapy for geographic atrophy: a patient's experience. *Patient Prefer Adherence*, 2023,17:299-310.

[30] Tzoumas N, Riding G, Williams MA, et al. Complement inhibitors for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,6(6):CD009300.

[31] Millington-Ward S, Chadderton N, Finnegan LK, et al. RPE-directed gene therapy improves mitochondrial function in murine dry AMD models. *Int J Mol Sci*, 2023,24(4):3847.

[32] 安宁, 张福燕, 秦波. 单细胞转录组测序在年龄相关性黄斑变性研究中的应用. *国际眼科杂志*, 2022,22(6):964-968.