

年龄相关性黄斑变性与氧化应激相关性研究进展

陈海霞, 张璐

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81200722); 2014 哈尔滨市应用技术与开发项目计划任务 (杰出青年人才) (No. 2014RFYXJ008)

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 陈海霞, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、青光眼及各种遗传性眼病发病机制。

通讯作者: 张璐, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障、青光眼、各种遗传性眼病的发病机制。13796089809@163.com

收稿日期: 2016-11-12 修回日期: 2017-02-28

Research advance in the correlation between age related macular degeneration and oxidative stress

Hai-Xia Chen, Lu Zhang

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81200722); Harbin Science and Technology Bureau Foundation for Distinguished Young Scholars (No. 2014RFYXJ008)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Lu Zhang. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. 13796089809@163.com

Received: 2016-11-12 Accepted: 2017-02-28

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is the leading cause of vision loss among elderly in the developed world. ARMD is a multi-factor disease, which is affected by genetic, environment, diet, inflammation, oxidative stress and other factors. Among these factors, oxidative stress accounts for an important role in the occurrence and development of ARMD, as evidenced by the significant correlation between oxidative stress and the onset of ARMD in substantial literature. This article summarized the research advance in the pathologic features of ARMD, the relationship between oxidative stress and the retina, and oxidative stress during the progression of ARMD.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; oxidative stress; retina

Citation: Chen HX, Zhang L. Research advance in the correlation between age related macular degeneration and oxidative stress. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):652-654

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是发达国家老年人致盲的首要疾病。ARMD 是一种多因素疾病, 其发病受遗传、环境、饮食、炎症反应及氧化应激等多种因素的影响, 其中氧化应激在 ARMD 的发生、发展中起重要作用。近年研究发现氧化应激与 ARMD 的发病明显相关。这篇综述概括总结了 ARMD 的病理学特点、氧化应激与视网膜的关系以及氧化应激在 ARMD 形成过程中的研究进展。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 氧化应激; 视网膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.15

引用: 陈海霞, 张璐. 年龄相关性黄斑变性与氧化应激相关性研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(4):652-654

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是黄斑区的退行性病变, 通常双眼先后发病, 主要表现为视物变形、中心暗点以及对对比度下降等。ARMD 是发达国家中老年人视力不可逆下降的主要原因。在美国 3 亿人口中, 约 175 万的 40 岁以上人口患有 ARMD, 预计在 2020 年 ARMD 患者将增加 50% 患者, 其中约大于 54% 的 ARMD 患者可出现视力不同程度的损害, 接近 23% 患者视力完全丧失^[1]。在亚洲发展中国家中, 40 岁以上人群 ARMD 的患病率约为 7%^[2]。ARMD 是一个复杂的多因素疾病, 其特征是视网膜光感受器和视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 变性及脉络膜新生血管的形成。ARMD 可以分为两型: 干性 (非新生血管型或萎缩性) 占 ARMD 患者的 80% ~ 90%, 湿性 (新生血管性或渗出性) 占 ARMD 患者 10% ~ 15%。虽然湿性 ARMD 占患者总比例较少, 但约 90% 的 ARMD 相关的视力丧失均与湿性 ARMD 有关^[2]。ARMD 除了对患者的生活造成破坏性影响, 也给患者家属和社会造成巨大的经济负担。目前为止还没有治愈 ARMD 的方法, 但当前的治疗方法可在一定程度上延缓疾病的进展, 避免严重的视力丧失。目前的治疗方法包括抗血管内皮生长因子治疗、激光手术、光动力疗法及维生素和营养补充剂^[3]。ARMD 的病因可分为遗传因素和非遗传因素。遗传因素方面, 已经有研究证实补体系统、炎症通路及氧化应激与 ARMD 的发病相关。非遗传因素中, 年龄、吸烟、高血压和饮食均可明显增加 ARMD 的发病风险。本文总结了氧化应激在 ARMD 形成过程中的研究进展, 为 ARMD 的研究提供一定的参考依据。

1 ARMD 的病理学特点

ARMD 主要损害视网膜的黄斑区, 疾病早期的病理学特点是蛋白质、脂质和炎症介质等细胞外沉积物在视网膜形成玻璃膜疣^[4]。ARMD 分为两型: 干性 ARMD 和湿性 ARMD。干性 ARMD 的特点是 RPE 细胞的衰老和地图样缺

失,而湿性 ARMD 的特点是 RPE 和脉络膜血管的异常生长。干性 ARMD 是一种慢性疾病,通常会导致不同程度的视觉障碍,而湿性 ARMD 如果不及时治疗则可能迅速进展为失明。

ARMD 是一个复杂的多因素疾病,非遗传因素主要与年龄相关。遗传因素中有证据表明,炎症通路在干性和湿性 ARMD 中均起着重要的作用^[5]。此外,补体通路相关基因(CFH, CFI, C2/CFB, C3)、脂蛋白相关基因(APOE, CETP, LIPC)、血管生成相关基因(VEGFA, TGFBR1)、细胞外基质相关基因(TIMP3, COL8A1/FILIP1L, COL10A1)、细胞凋亡相关基因(IER3/DDR1, TNFRSF10A)以及葡萄糖和乳酸运输相关基因(slc16a8, b3gal1l)等均与 ARMD 发生相关^[6]。许多研究证明在老化的视网膜中,氧化应激和活性氧在疾病的病理学中发挥了重要作用^[7]。视网膜对氧化应激高度敏感,因为视网膜具有氧消耗量大、代谢活性高并且直接暴露于光等特点。过量的活性氧可以损害视网膜脂质、蛋白质和核酸,随后导致视网膜细胞死亡。研究发现在 ARMD 患者的视网膜中氧化损伤增加,玻璃膜疣中的氧化蛋白含量也增加^[8]。

干性 ARMD 和湿性 ARMD 的病理学特点不同。干性 ARMD 病理学特点为脂质的沉积导致的 RPE 缺失,湿性 ARMD 的病理学特点是视网膜血管的异常生长。由于干性 ARMD 和湿性 ARMD 的病理学特点不同,因此二者在临床表现上也不尽相同。干性 ARMD 主要表现为视网膜的地图样萎缩和玻璃膜疣沉积,而湿性 ARMD 临床上主要表现为视网膜新生血管的形成,可能同时合并视网膜出血。

2 视网膜与氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。

ROS 包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等。正常机体在新陈代谢过程中也会产生活性氧,这些活性氧大多数通过线粒体的电子传递链产生,并通过自身机制清除,使体内的活性氧水平处于动态平衡。

视网膜是一种感光组织,因此与其他组织相比视网膜更容易受光损伤。此外,视网膜含有比身体其他组织更高浓度的多不饱和脂肪酸^[9]。光感受器细胞外节的脂质可以被光子活化产生的自由基氧化,而这个过程中产生的内源性氧可以诱导视网膜产生活性氧相关损伤^[10]。每天人类的视网膜平均可吸收约 $10^{12} \sim 10^{15}$ 个光子,而当阳光照射或在眼科检查视网膜时,视网膜吸收的光量会大大增加^[11]。在可见光下如此高的暴露强度会对视网膜造成不可弥补的损害。2013 年 Roehlecke 等^[12]证实在光感受器细胞外节受蓝光照射后会直接产生氧自由基。

在所有的视网膜细胞的细胞器中,线粒体在氧化呼吸链中起传递电子的作用,因此其对氧自由基特别得敏感。此外,在蓝光照射后,氧化呼吸链中更多的电子偏离线粒体,导致细胞进一步的损伤。事实上,抑制视网膜色素上皮细胞(RPE)线粒体的电子运输链或增加线粒体特异性抗氧化剂均可阻止活性氧的形成和细胞死亡^[13]。

抗氧化酶系统在氧化应激过程中起重要作用,氧化应激状态下这些酶活性下降或者上升都是此过程的重要因素。抗氧化酶主要包括超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽硫转移酶(Glutathione S-Transferase, GST)及谷胱甘肽(Glutathion, GSH)。

由于眼是一个感光器官,因此其与光的联系密不可分。但是在正常人眼中氧自由基的产生和消除处于一个动态平衡,因此在正常情况下角膜、晶状体和视网膜等眼部结构在眼内存在活性氧的条件下不会受到损害。但是,随着年龄的增加或在其他异常情况下时,人眼中的氧自由基的动态平衡被打破,眼部结构就会受到活性氧的损伤。

3 ARMD 与氧化应激

每天视网膜光感受器的外节不断脱落,相邻的 RPE 细胞通过吞噬作用有效地回收消化这些光感受器外节细胞脱落的片段^[14]。光感受器外节的更新是感光细胞功能生存的关键,实验研究表明,缺乏视网膜色素上皮细胞吞噬外节细胞脱落片段功能的大鼠光感受器发生了变性^[15]。在 RPE 中光感受器外节细胞脱落片段的消化延迟可以直接导致未消化片段(如脂褐素)的积累,从而损伤 RPE 和视网膜,促进 ARMD 的发生和发展^[16]。

ARMD 主要与年龄有关,随着年龄的增长,ROS 的产生和消除失衡导致氧自由基的累积从而损伤 RPE。人们发现脂褐素是 ARMD 中细胞基质和细胞外 ROS 的主要来源^[17]。如上所述,脂褐素和脂质过氧化物以及潜在的有毒物质的积累可能会显著影响 RPE 生理。这种积累大大降低了人体 RPE 的吞噬能力、溶酶体酶的活性及抗氧化应激能力。ARMD 的早期临床表现是玻璃膜疣形成,玻璃膜疣是富含脂质的 RPE 沉积物,RPE 沉积物含有终端补体成分和淀粉样蛋白等多种蛋白质^[18]。ARMD 患者视网膜分析显示,脂质沉积在 Bruch 膜以及视网膜色素上皮细胞导致细胞凋亡。干性 ARMD 进展期的地图样萎缩是由于 RPE、脉络膜和视网膜光感受器的分解,常伴有大的玻璃膜疣存在^[19]。光感受器外节氧化脂肪酸的功能失调导致 RPE 细胞代谢障碍。线粒体代谢副产物自由基(free radical, FR)也可造成 RPE 的年龄相关性损伤^[20]。此外,线粒体电子传递链通过氧化呼吸复合物 I 和 III 的单电子泄露也可产生氧自由基,在线粒体基质中黄素依赖性酶活性也对活性氧的产生有很大作用^[21]。

低血糖和缺氧会导致视网膜灌注不良,继而通过复杂的信号机制促进自噬发生,导致活性氧含量的增加^[22]。在氧化应激时,为了去除氧化受损的细胞器如线粒体,自噬反应也会明显增加。大量证据表明自噬的损害与包含 ARMD 在内的年龄相关的神经退行性疾病相关,这表明自噬的发生是为了保持 RPE 的动态平衡^[23]。然而,缺氧导致的损伤性自噬和 RPE 中的溶酶体降解导致受损细胞器、毒性蛋白(包括脂褐素)的积累均会导致细胞外玻璃膜疣出现。所有这些机制均会导致 RPE 功能障碍或 RPE 细胞的死亡,从而导致 ARMD 的发生^[24]。研究发现视网膜的抗氧化物质(例如叶黄素和玉米黄质)可以降低 ARMD 的发生^[25]。

综上所述,氧化应激参与了 ARMD 中玻璃膜疣形成及 RPE 萎缩,这表明氧化应激与干性 ARMD 相关性更大。虽然干性 ARMD 患者视力不会急剧下降,但其患者群比例大、社会影响率高,因此基于 ARMD 与氧化应激的关系,人们可以在疾病早期通过使用抗氧化剂降低视网膜中氧化应激水平,从而减少视网膜中活性氧、受损细胞器及毒性蛋白的积累,达到保护 ARMD 患者视力的目的。

4 ARMD 的治疗方法

目前为止人们还没有发现治愈 ARMD 的方法,但一些治疗手段可以通过延缓疾病的进展来防止严重的视力

丧失。目前 VEGF 拮抗剂如雷珠单抗、贝伐单抗和康柏西普均在临床中用于治疗湿性 ARMD^[26]。虽然 VEGF 拮抗剂是目前湿性 ARMD 的标准治疗方法,但是由于这些药物的成本较高,而且有复发的可能性,需要频繁注射,可能会导致眼内感染,因此 VEGF 拮抗剂的使用具有一定的局限性。湿性 ARMD 的其他治疗包括光动力治疗、激光光凝及手术治疗,但这些治疗方法因其费用昂贵且效果有限在临床中也使用较少^[27]。与湿性 ARMD 相比,干性 ARMD 目前还没有较为标准的治疗方法,很多治疗方法均处于临床试验阶段。这些临床试验研究有多种方式,包括通过药物减少氧化应激和炎症的反应、靶向补体途径给药及神经保护治疗等^[28]。2016 年 Shang 等^[29]发现一些氨基酸运载体如溶质载体家族 36 成员 4 (solute carrier family 36 member 4, SLC36A4) 可以调控 RPE 细胞中溶酶体内的氨基酸含量,且这些氨基酸运载体受空泡型 H⁺-ATP 酶的调控。在干性 ARMD 中各种引起空泡型 H⁺-ATP 酶失衡的因素都会通过影响氨基酸运载体的功能从而导致 RPE 细胞内氨基酸的堆积。因此对于干性 ARMD 患者,人们可以通过调控空泡型 H⁺-ATP 酶从而有效地治疗或延缓疾病的进展。干性 ARMD 的辅助治疗方法也包括生活方式的改变,如戒烟、健康饮食、补充锌和抗氧化维生素(维生素 C、维生素 E 和 β-胡萝卜素)等。

5 小结

ARMD 是一种多因素疾病。研究证明 ARMD 的发生与遗传因素和非遗传因素相关,遗传因素中氧化应激与 ARMD 相关性较大。由于高能需求及光暴露,视网膜特别容易受到氧化应激的影响。当机体活性氧平衡失衡时会发生一系列反应导致视网膜中有害物质的聚集,进而出现视力损害。由于我们目前对 ARMD 的发病机制仍不十分清楚,因此许多治疗方法仍然处于试验阶段,ARMD 患者受益较少。但是我们相信随着人们对氧化应激与 ARMD 发病机制联系研究的深入,对于 ARMD 的治疗也会越来越标准。我们期望关于氧化应激与 ARMD 相关性的研究可以引导我们更精确地为 ARMD 进行分型分期,从而指导我们对不同分型的 ARMD 进行个体化的靶向治疗,进而保护患者的视力、延缓疾病进展,减轻患者家属及社会的经济负担。

参考文献

- 1 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-116
- 2 Mehta S. Age-related macular degeneration. *Prim Care* 2015;42(3):377-391
- 3 Taskintuna I, Elsayed ME, Schatz P. Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration. *Middle East Afr Ophthalmol* 2016;23(1):13-26
- 4 Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14(7):835-846
- 5 Cascella R, Ragazzo M, Straffella C, et al. Age-related macular degenerations: insights into inflammatory genes. *J Ophthalmol* 2014;2014:582842
- 6 Black JR, Clark SJ. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genet Med* 2016;18(4):283-289
- 7 Yildirim Z, Ucun NI, Yildirim F. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(5):743-746

- 8 Decanini A, Nordgaard CL, Feng X, et al. Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):607-615
- 9 Bazan NG. Survival signaling in retinal pigment epithelial cells in response to oxidative stress: significance in retinal degenerations. *Adv Exp Med Biol* 2006;572:531-540
- 10 King A, Gottlieb E, Brooks DG, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate blue light-induced death of retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol* 2004;79(5):470-475
- 11 Hunter JJ, Morgan JJ, Merigan WH, et al. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(1):28-42
- 12 Roehlecke C, Schumann U, Ader M, et al. Stress reaction in outer segments of photoreceptors after blue light irradiation. *PLoS One* 2013;8(9):e71570
- 13 King A, Gottlieb E, Brooks DG, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate blue light-induced death of retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol* 2004;79(5):470-475
- 14 Young RW, Bok D. Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. *J Cell Biol* 1969;42(2):392-403
- 15 Mullen RJ, LaVail MM. Inherited retinal dystrophy: primary defect in pigment epithelium determined with experimental rat chimeras. *Science* 1976;192(4241):799-801
- 16 Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005;80(5):595-606
- 17 Shen JK, Dong A, Hackett SF, et al. Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007;22(12):1301-1308
- 18 Wang L, Clark ME, Crossman DK, et al. Abundant lipid and protein components of drusen. *PLoS One* 2010;5(4):e10329
- 19 Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, et al. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014;121(5):1079-1091
- 20 Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):399-417
- 21 Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol* 2010;45(7-8):466-472
- 22 Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, et al. Metabolic control of autophagy. *Cell* 2014;159(6):1263-1276
- 23 Maria LF, Germán OL. Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxidative Medicine Cellular Longevity* 2016;2016:1-18
- 24 Mitter SK, Rao HV, Qi X, et al. Autophagy in the retina: a potential role in age-related macular degeneration in Retinal Degenerative Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2012;723:83-90
- 25 Wu J, Seregard S, Alverge PV. Photochemical damage of the retina. *Surv Ophthalmol* 2006;51(5):461-481
- 26 Haller JA. Current anti-vascular endothelial growth factor dosing regimens: benefits and burden. *Ophthalmology* 2013;120(5 Suppl):S3-7
- 27 Holz FG, Schmitz-Valckenbergs S, Fleckenstein M. Recent development in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2014;124(4):1430-1438
- 28 Frank G, Steffen S, Monika F. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2014;124(4):1430-1438
- 29 Shang P, Valapala M, Grebe R, et al. The amino acid transporter SLC36A4 regulates the amino acid pool in retinal pigmented epithelial cells and mediates the mechanistic target of rapamycin, complex 1 signaling. *Aging Cell* 2017 [Epub ahead of print]