

干性年龄相关性黄斑变性现代医药与中医药研究新进展

邢露^{1*}, 贾礼伊^{2*}, 孙晓莹², 郭蒙², 靳洁², 王引弟², 黄领², 李奕衡³, 何钟竞³, 李蓉⁴, 曹慧玲^{1,2,3}

引用: 邢露, 贾礼伊, 孙晓莹, 等. 干性年龄相关性黄斑变性现代医药与中医药研究新进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):803-808

基金项目: 陕西省教育厅 2019 年度重点科学研究计划项目 (No. 19JS058); 国家自然科学基金项目 (No. U1932130); 陕西省科技厅 2021 年度自然科学基金青年基金项目 (No. 2021JQ-788); 西安医学院博士基金项目 (No. 2018DOC10)

作者单位: ¹(710021) 中国陕西省西安市, 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室 西安市心血管代谢疾病基础与转化重点实验室 西安医学院基础与转化医学研究所; ²(712046) 中国陕西省咸阳市, 陕西中医药大学药学院; ³(710069) 中国陕西省西安市, 西北大学生命科学学院; ⁴(710077) 中国陕西省西安市, 西安医学院第一附属医院眼科

*: 邢露与贾礼伊对本文贡献一致。

作者简介: 邢露, 女, 毕业于中南大学, 药理学博士, 讲师, 研究方向: 药物设计与分子药理学; 贾礼伊, 女, 陕西中医药大学在读硕士研究生, 研究方向: 分子药理学。

通讯作者: 李蓉, 女, 毕业于第四军医大学, 眼科学博士, 主任医师, 副教授, 研究方向: 视网膜疾病的基础与临床研究. rechelrong198222@163.com; 曹慧玲, 女, 毕业于西北工业大学, 结构生物学博士, 教授, 研究方向: 药物设计与分子药理学. hlcao2009@126.com

收稿日期: 2022-02-10 修回日期: 2022-03-29

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是中老年人不可逆性视力损害的一种主要原因, 严重影响个人生活质量并加重社会卫生经济负担。晚期 ARMD 在临床上有两种表现类型, 即干性 ARMD (dARMD) 和湿性 ARMD (nARMD)。nARMD 以抗血管内皮生长因子作为一线药物已取得显著疗效, 而 dARMD 尚无确切的治疗方法。本文就 dARMD 在临床试验中取得显著进展、可望上市的潜在药物、生物疗法和中医中药进行综述, 包括抗炎药 (强力霉素和 FHTR2163)、抗氧化药 (利舒尼布和依来米普瑞肽)、补体抑制剂 (APL-2 和滋目若)、视觉周期调节剂 (ALK-001)、神经保护剂 (溴莫尼定)、干细胞移植 (MA09-hRPE 和 BMMF)、基因疗法 (HMR59) 和中医中药 (藏红花、姜黄素、槲皮素和白藜芦醇) 等。这些药物临床试验疗效显著, 应用前景广阔, 为 ARMD 改善与治疗带来巨大希望。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 干性; 地图状萎缩; 玻璃膜疣; 新药; 补体抑制剂; 干细胞移植; 中药

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.21

Research advances of modern and traditional medicine on dry age-related macular degeneration

Lu Xing^{1*}, Li - Yi Jia^{2*}, Xiao - Ying Sun², Meng Guo², Jie Jin², Yin - Di Wang², Ling Huang², Yi - Heng Li³, Zhong - Jing He³, Rong Li⁴, Hui - Ling Cao^{1,2,3}

Foundation items: The Key Program of Shaanxi Provincial Education Department (No. 19JS058); National Natural Science Foundation of China (No. U1932130); Program of Shaanxi Provincial Science and Technology Department (No. 2021JQ-788); Talent Program of Xi'an Medical University (No. 2018DOC10)

¹Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease; Xi'an Key Laboratory of Basic and Translation of Cardiovascular Diabetic Disease; Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China;

²School of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ³School of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China; ⁴Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Co-first authors: Lu Xing and Li - Yi Jia

Correspondence to: Rong Li. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. rechelrong198222@163.com; Hui - Ling Cao. Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease; Xi'an Key Laboratory of Basic and Translation of Cardiovascular Diabetic Disease; Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; School of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; School of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China. hlcao2009@126.com

Received: 2022-02-10 Accepted: 2022-03-29

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the main causes of irreversible visual impairment in the middle-aged and elderly people, which severely impacts the patient's life quality and poses a substantial health economic burden on society. There are two types of late ARMD in clinic: wet ARMD and dry ARMD. Anti-vascular

endothelial growth factor drugs, as first-line clinical drugs for wet ARMD, achieved remarkable efficacy. For dry ARMD, however, effective therapies are in the air. This review focuses on the potential drugs, biological therapies and traditional Chinese medicines that made significant progresses in clinical trials for dry ARMD, including anti-inflammatory drugs (doxycycline and FHTR2163), anti-oxidants (risuteganib and elamipretide), complement inhibitors (APL-2 and zimura), visual cycle modulators (ALK-001), neuroprotective agents (brimonidine), stem cell transplantation (MA09-hRPE and BMMF), gene therapy (HMR59), and traditional Chinese medicine (saffron, curcumin, quercetin and resveratrol). The new drugs exhibited favorable clinical efficacy and broad application prospects, which would foster hope for improvement and treatment of ARMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; dry; geographic atrophy; drusen; new drugs; complement inhibitor; stem cell transplantation; traditional Chinese medicine

Citation: Xing L, Jia LY, Sun XY, et al. Research advances of modern and traditional medicine on dry age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(5): 803-808

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种累及 50 岁以上患者的黄斑结构和功能恶化的疾病, 其显著的病理特征为细胞外沉积物 (玻璃膜疣、基底膜/板状沉积), 可显现新生血管或萎缩^[1]。ARMD 已成为全球第三大致盲性眼病, 也是中国人不可逆视力丧失的主要原因。临床上 ARMD 通常分为早、中、晚三期, 晚期又分为新生血管性 (湿性, nARMD) 和干性 (dARMD) 两类, 最终分别演变为盘状瘢痕及地图状萎缩, 中心视力完全丧失, 但周边视野尚存。针对 nARMD, 临床上以抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物作为一线治疗药物已取得显著进展。但针对 ARMD 中期以至 dARMD 病变进展的控制仍无行之有效的干预疗法。随着研究的不断进展, 目前有不少药物在临床试验中表现出良好的治疗效果, 主要包括抗炎药物、抗氧化药物、补体抑制剂、视觉周期调节剂、神经保护剂、细胞替代疗法 (干细胞移植)、基因疗法和中医中药等^[2-3]。本文就上述药物最新的研究进展进行综述, 以为 dARMD 的药物研究与临床治疗提供参考。

1 ARMD 的流行病学和临床表现及发病机制

流行病学数据表明, ARMD 是中老年人不可逆视力丧失的主要原因之一, 占全世界盲症的 8.7%, 预计 2040 年 ARMD 患者将增至 2.88 亿^[4]。ARMD 早期不会影响视觉功能, 发展到中、晚期则严重损害视功能。在所有 ARMD 患者中, dARMD 约占 80%~85%, 临床特征为在视网膜色素

素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞和 Bruch 膜之间的细胞外沉积, 包括玻璃膜疣, 视力预后相对较好。随着疾病进展, 光感受器和 RPE 细胞功能受损, 中心视力进行性下降, dARMD 也可进展为 nARMD。nARMD 的主要特征为黄斑新生血管 (macular neovascularization, MNV), 表现为三种亚型^[1]; 这些新生血管容易出血、渗漏及纤维化, 并导致突然的视力丧失。虽然仅占晚期 ARMD 的 15%~20%, 但 90% 由 ARMD 引起的视力丧失是 nARMD 造成的^[5]。ARMD 是一种多因素疾病, 其发病机制涉及补体、脂质、血管生成、炎症和细胞外基质途径失调等, 遗传、环境与衰老过程亦在疾病发生发展中扮演重要角色^[6-8]。

2 dARMD 的治疗进展

随着人口老龄化程度的加剧, ARMD 的患病率显著上升, 但失明和严重视力障碍的比例有所下降, 主要归功于抗 VEGF 药物对 nARMD 的有效治疗, 包括雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等。这些生物制剂和小分子药物虽然有效, 但在玻璃体内注射后半衰期较短, 需多次注射, 加重了玻璃体出血、眼内炎风险, 并影响患者的依从性^[9-11]。此外, 仍有部分 nARMD 患者对抗 VEGF 药物不敏感^[12]。为了应对以上挑战, 许多新的药物和技术正在开发中, 分子治疗和基因治疗也给患者带来了新的希望^[13]。

虽然对于地图状萎缩尚无确切的治疗和预防方法, 但针对 dARMD 的一些潜在治疗方法正在研究中。年龄相关性眼病研究 (age-related eye disease study, AREDS) 的研究结果表明, 大剂量锌和抗氧化剂维生素补充剂可减缓 ARMD 从早期到晚期的疾病进展^[14], 故临床上对于仅累及单眼的 dARMD 病变, 建议给予抗氧化维生素和矿物质补充剂。然而, 对 AREDS 试验受试者的长期随访发现很大一部分高龄、有严重的玻璃膜疣或 RPE 异常的受试者仍会进展到晚期 ARMD^[15]。鉴于此, 近年来众多学者致力于寻找新的疗法, 多种不同类型的药物或方法已在临床试验中初步显现较好的治疗潜能, 为 dARMD 的治疗带来了新希望。

2.1 抗炎药物 炎症反应会加重视网膜病变, 炎症因子和炎症相关因子是 dARMD 潜在的治疗靶点, 治疗药物有强力霉素、FHTR2163 等, 主要应用于 ARMD 早期。

2.1.1 强力霉素 强力霉素具有抗炎活性^[16], 含有 40mg 强力霉素的胶囊 ORACEA[®] 在治疗 dARMD 的 II/III 期临床试验中, 招募患者 286 例, 经过 6mo 的观察后, 随机分入治疗组或安慰剂组, 分别口服 ORACEA[®] 或安慰剂胶囊, 每日 1 次, 持续 24mo, 观察治疗期间研究眼地图状萎缩区域的扩大率和最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 的变化, 该项临床试验已于 2020-11 完成, 但目前无结果公布^[17]。ORACEA[®] 药物临床试验的期望目标是与安慰剂相比 dARMD 的地图状萎缩面积减少 30%^[18]。

2.1.2 生物制剂 FHTR2163 玻璃膜疣和炎症产生是早期 ARMD 的标志, 高温需求 A 丝氨酸肽酶 1 (high-temperature requirement A serine peptidase 1, HTRA1) 可促进玻璃膜疣和炎症产生^[19-21]。FHTR2163 (又称 RG6147) 是针对 HTRA1 的抗原结合片段, 在食蟹猴玻璃体内注射后安全性和耐受性良好^[22], 在 dARMD 患者中剂量依赖性

抑制 DKK3 的裂解而产生抗 HTRA1 活性,其中大剂量 (20mg) 单次注射的抗 HTRA1 活性持续 8wk 以上^[23]。目前正在进行 II 期临床试验,预期招募 dARMD 患者 360 例,每 4wk 或每 8wk 通过玻璃体内注射 20mg FHTR2163,以地图状萎缩面积从基线到第 72wk 的平均变化作为主要考察指标,评估其疗效、安全性和耐受性,该项研究开展于 2019-06,预期 2023-12 结束^[24]。

2.2 抗氧化药物

2.2.1 生物制剂利舒尼布

利舒尼布 (Risuteganib, C₂₂H₃₉N₉O₁₁S, 分子量: 637.7g/mol) 是一种新型抗整合素肽,玻璃体内注射可减少活性氧损伤,在 dARMD 中显示出令人鼓舞的试验结果^[25]。利舒尼布在 II 期临床试验中评估了安全性和有效性,共入组中度 ARMD 患者 40 例,基线时按 1.7:1 的比例随机分入利舒尼布组或假治疗组,在第 16wk 利舒尼布组进行第 2 次治疗,假治疗组交叉接受单剂量 1.0mg 利舒尼布的治疗。结果表明,BCVA 增益 ≥ 8 个字母 (对于 BCVA 超过 20/100 的 dARMD 患者,有 >5 个字母的增益被认为具有真正的临床改变) 的患者比例在利舒尼布组第 28wk 时为 48%,显著高于假治疗组在第 12wk 时的 7%,达到主要研究终点,且该药物具有良好的安全性,无药物相关严重不良事件报道^[26]。

2.2.2 生物制剂依来米普瑞肽

依来米普瑞肽 (Elamipretide, C₃₂H₄₉N₉O₅, 分子量: 639.8g/mol) 是心磷脂过氧化物酶抑制剂,为线粒体靶向的小分子多肽,通过减少活性氧产生缓解 ARMD 进程。非中心凹地图状萎缩 (n=19) 和高危玻璃膜疣 (n=21) 患者的 I 期临床试验评估了依来米普瑞肽皮下注射的安全性和有效性。每日皮下注射依来米普瑞肽 40mg 24wk 后,与基线相比,高危玻璃膜疣患者 BCVA 提高了 3.6±6.4 个字母,低亮度视力 (low luminance visual acuity, LLVA) 提高了 5.6±7.8 个字母,非中心凹地图状萎缩患者 BCVA 提高了 4.6±5.1 个字母,LLVA 提高了 5.4±7.9 个字母。暗适应和生活质量在两组患者中均有所改善,非中心凹地图状萎缩患者的地图状萎缩区域与历史对照相比,增长减少了 50%,依来米普瑞肽是首次在临床试验中显示出改善 dARMD 视觉功能潜力的新药^[27-28]。目前开展了一项 II 期临床试验,拟招募受试者 180 例,研究依来米普瑞肽对非渗出性 ARMD 患者地图状萎缩的有效性^[29]。

2.3 补体抑制剂

补体系统在地图状萎缩的发病中发挥重要作用^[30-31]。理论上,补体抑制剂能减缓 dARMD 的进展,但在实际临床试验中,补体抑制剂的治疗效果不太乐观。POT-4 在 I/II 期临床试验中未达到治疗终点,在 I/II 期临床试验中有阳性结果的 Eculizumab 和 Lampalizumab 在 III 期临床试验中未达到治疗终点^[30]。目前正在进行临床试验且有阳性结果的有 APL-2 (Pegcetacoplan) 和 滋目若 (Zimura)。

2.3.1 生物制剂 APL-2

APL-2 是与聚乙二醇聚合物偶联的合成环状肽,可选择性抑制 C3 补体途径,其 II 期临床试验研究结果表明,从基线到治疗 12mo,对照组、每月接受 APL-2 治疗组和每 2mo 接受 APL-2 治疗组中地图状萎缩面积平方根的平均变化分别为 0.35、0.25、0.28mm,即每月接受 APL-2 治疗组和每 2mo 接受 APL-2 治疗组患

者地图状萎缩面积的平方根分别降低了 29% 和 20%^[32]。目前正在进行 III 期临床试验,计划招募受试者 600 例,每月或每 2mo 玻璃体内注射 15mg APL-2 或实施假手术至 24mo,随访至 30mo,考察基线到 12mo 时地图状萎缩面积变化,监测 30mo 内眼部和全身不良事件的发生率和严重程度,研究预期在 2023-01 结束^[33]。

2.3.2 生物制剂滋目若

2019 年 Iveric bio 宣布玻璃体内注射 C5 补体途径抑制剂滋目若在治疗 dARMD 的 II 期临床试验中达到预设的主要终点,与对照组 (每月进行 1 次假注射) 相比,治疗 12mo 后,4、2mg 滋目若组受试者地图状萎缩的平均增长速率分别降低 27.81% 和 27.38%,且滋目若耐受良好,无严重不良事件,亦未发生与滋目若相关的炎症与停药^[34]。目前正在进行 III 期临床试验^[35]。

2.4 视觉周期调节剂

ARMD 的一个突出病变特征是 RPE 内细胞碎片或脂褐素异常积累^[36]。RPE 终生吞噬大量光感受器外节膜盘,由蛋白酶体处理或再利用,此功能衰退引起细胞内脂褐素堆积。脂褐素是自体荧光物质的产物,部分由维生素 A 通过形成维生素 A 二聚体的异常反应形成,视循环副产物 N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺 (A2E) 是其成分,以浓度和时间依赖性方式诱导自噬,降低 RPE 细胞活力^[37-39]。视循环调节剂通过作用于视循环的关键部位,减少 A2E 的积累,防止视网膜细胞受损或死亡,进而减缓疾病进程。

ALK-001 是一种氘代维生素 A,通过减少维生素 A 二聚体的生成减轻 RPE 萎缩性变化,最终减缓或阻止 ARMD 和 Stargardt 病的临床进程^[40]。目前正在开展的一项 II/III 期多中心临床试验研究 ALK-001 在继发性 ARMD 地图状萎缩中的安全性、药代动力学、耐受性和功效^[41]。虽然该药物的临床疗效暂未有已公布的研究数据支撑,但作为唯一的 dARMD 口服药物,相比于其它眼内注射药物,具有更大的市场潜力。

2.5 神经保护剂

溴莫尼定是一种 α₂-肾上腺素能受体激动剂,在食蟹猴的进行性视网膜变性模型中发挥细胞和神经保护作用^[42]。在一项针对 dARMD 的 II 期临床试验中,通过可生物降解的药物传递系统将溴莫尼定植入玻璃体后,其 132、264μg 剂量组和假手术组在第 12mo 的平均地图状萎缩面积分别增长 1.78、1.59、2.19mm²。与假手术组相比,给药组的地图状萎缩面积增长变小,在第 3mo 时存在显著的组间差异,基线地图状萎缩病变面积 ≥ 6mm² 的患者在 12mo 时病变增长减少,结果支持 III 期临床试验的开展^[43]。

2.6 干细胞移植

随着年龄增长,RPE 功能逐渐衰退甚至丧失,最终无法维持光感受器细胞的存活和正常功能,进而引起视力丧失。近年来,随着多能干细胞体外诱导分化技术的成熟,干细胞移植成为了治疗 ARMD 最具潜力的方法。目前主要有人类胚胎干细胞、诱导多能干细胞和成体干细胞三种类型,诱导定向分化的干细胞可代替无功能的 RPE 与光感受器细胞,从病因上控制和治疗 ARMD。

2.6.1 MA09-hRPE

MA09-hRPE 是第一代人类胚胎干细胞-RPE 系,目前已完成了两项前瞻性 I/II 期临床试验,评估了 9 例 Stargardt 患者和 9 例 dARMD 患者视网膜下移植 MA09-hRPE 的安全性和耐受性。结果未发现与

移植组织相关的不良增殖、排斥或严重的眼部与全身安全问题,未发现不良事件与玻璃体视网膜手术和免疫抑制有关。移植 MA09-hRPE 3~12mo 后,dARMD 患者与视觉相关的生活质量指标提高了 16~25 分,Stargardt 病患者提高了 8~20 分^[44]。其中 1 例晚期 dARMD 患者 BCVA 从基线时 20/400 显著改善至 20/40,相当于患者的视力从重度或中度视力损害转变为轻度或无视力损害,表明 MA09-hRPE 具有广阔的应用前景^[45]。

2.6.2 骨髓单核细胞成分 骨髓单核细胞成分 (bone marrow mononuclear fraction, BMMF) 指含有 CD34⁺ 的骨髓单核细胞,由于来源于患者的骨髓中,可实现自体移植,大大降低了免疫排斥风险,还具有免疫调节、分泌营养因子等作用。抽取 10 例萎缩性 ARMD 患者骨髓并分离出自体单核细胞,将细胞悬液注射到视力较差眼 (BCVA ≤ 20/100, 为中度或重度视力损害) 的玻璃体腔中,平均 BCVA 由注射前的 LogMAR1.18 (20/320⁻¹) 显著改善至注射后 12mo 的 LogMAR1.0 (20/200) ($P < 0.05$), 平均灵敏度阈值也在治疗后 6、9、12mo 时显著改善,且在小面积萎缩的患者中效果更好。在 ARMD 患者中未发现脉络膜新生血管或肿瘤生长,表明玻璃体内注射 BMMF 的安全性较高,但仍需大样本量临床试验验证^[46]。

2.7 基因疗法 HMR59 是一种眼科基因治疗产品,注入玻璃体后可导致正常的视网膜细胞增加可溶性 CD59 (sCD59) 的表达,通过抑制膜攻击复合物形成保护视网膜细胞,而膜攻击复合物是补体介导的细胞裂解的最终步骤。使用基因疗法,视网膜细胞可能会永久性改变,从而在患者的一生中都产生 sCD59,故注射 1 次就可使该药对患者整个生命周期有效。针对患有晚期 dARMD 并伴有地图状萎缩患者的 I 期临床试验纳入了 17 例受试者,用于评估 26wk 内经历眼部和全身不良事件的人数,同时评估 dARMD 眼中地图状萎缩速度、面积变化和玻璃膜疣体积的变化,dARMD 转化为 nARMD 的发生率,防止在早期糖尿病视网膜病变治疗研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 视力表上丢失 15 个或更多字母,并在随后的 18mo 内评估单次眼内注射 HMR59 后眼内炎症、眼部变化和全身副作用,试验已于 2019-12 完成,目前尚未公布相关数据^[47]。

2.8 中医中药 中医中药治疗 dARMD 已有多项临床研究,包括中药复方、单味中药、中药单体等。研究报道杞黄颗粒、增视明目汤和新订驻景颗粒治疗前后或与对照组 (仅服用抗氧化维生素作为基础治疗) 相比,dARMD 的有效率 (以患者人数统计) 可显著提高^[48-50]。但各项研究纳入的患者数目较少,研究周期较短,研究机制不明确,尚需大样本量的试验进行深入研究。

藏红花具有抗炎、抗氧化和神经保护作用,可阻碍 ARMD 的进展^[51-53]。交叉口服藏红花和 AREDS 补充剂各 3mo 改善了轻度/中度 ARMD 患者的视觉功能^[54]。在一项 AREDS 和藏红花治疗的比较研究中,为期 29 ± 5mo 的随访结果表明,ARMD 患者经藏红花治疗后视觉功能保持稳定,而 AREDS 组的视觉功能恶化,提示藏红花多靶点、多效应优势有助于 ARMD 患者的视觉功能改善^[52],此研究对推动中医中药在 ARMD 中的应用具有重要作用。

姜黄素通过抑制凋亡、氧化应激和炎症反应保护 RPE^[55-56], 3 例 ARMD 受试者口服姜黄素 (1330mg, bid) 4mo 后玻璃膜疣体积均有所减少^[57], 扩大的 I 期临床试验预期招募 40 例受试者,接受姜黄素治疗 12mo^[58], 已入组的 20 例受试者在服用姜黄素 6mo 时,有 11 例受试者的平均玻璃膜疣体积显著减少,3 例受试者保持稳定,4 例受试者显著增加,其中 1 例受试者的 ARMD 分期从中期下降到早期,表明口服姜黄素对 ARMD 具有一定的改善作用^[59]。

槲皮素在细胞和动物水平对视网膜氧化损伤有很强的保护作用,主要涉及 Nrf2 信号通路的激活、抑制炎症与凋亡、上调抗氧化过氧化物酶、减少脂质过氧化物及 A2E 的形成^[60]。

白藜芦醇通过抗氧化、抗炎和抗血管生成作用在细胞水平发挥抗 ARMD 的作用^[61]。ARMD 患者长期口服含白藜芦醇的补充剂,可广泛改善眼部结构和视觉功能且未观察到副作用^[62]。目前已开展一项 II 期临床试验,通过检测 2a 内 ARMD 患者玻璃膜疣体积的变化、地图状萎缩生长率 and 是否进展至中度视力丧失等指标,评估白藜芦醇、槲皮素和姜黄素联合用药与单纯服用姜黄素治疗 ARMD 的安全性和有效性^[63]。

此外,补肾益气活血方、蛭螭提取物、葛根素、小檗碱等在细胞模型中的研究均表明,其在 ARMD 中具有潜在保护作用^[64-67]。尽管这些药物在 ARMD 中的应用还有待进一步研究,但传统中药中含有大量同时具有抗氧化和抗炎活性的活性组分,可为 ARMD 新药研发提供新思路。

3 总结与展望

尽管 AREDS 研究结果是治疗 dARMD 的参考依据,但推荐方法仅能缓解病情进展,目前已开展大量临床研究,以期获得首个 dARMD 治疗药物的批准。抗炎药强力霉素与 FHTR2163 及抗氧化药利舒尼布和依来米普瑞肽主要在 ARMD 早中期缓解炎症与活性氧造成的损伤,这也对 ARMD 早期的发现和诊断提出了更高的要求。靶向 C3 和 C5 补体途径的 APL-2 和滋目若,口服的视觉周期调节剂 ALK-001,植入玻璃体后缓释的神经保护剂溴莫尼定对有地图状萎缩的患者均表现出显著的临床疗效。含有 MA09-hRPE 和 BMMF 的干细胞移植及 HMR59 基因疗法在晚期 ARMD 患者中有广阔的应用前景,但仍需要大样本量与长期临床研究进行验证。各种中医中药药法的临床研究与多种药效组分的基础研究中,均展现出抗 ARMD 潜力,对早期和中期 ARMD 患者疗效显著且安全性高,其中白藜芦醇、槲皮素和姜黄素联合用药与单纯服用姜黄素已进入临床试验,但中药药效组分作用机制的阐明及生物利用度的提高也是需要深入研究的问题。由于 ARMD 的总体病程进展缓慢,并伴随衰老过程,各种药物及干预措施的有效性需要较长时间观察和参照,生物制剂或细胞替代疗法还存在伦理和安全方面的更多关注,这些对确定有效、安全的疗法都带来困难。但我们仍然相信随着致病机制与新药研究的不断深入,未来会有更多的新药上市,为 dARMD 患者带来福音。

参考文献

1 Spaide RF, Jaffe CJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for

reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020; 127(5): 616-636

2 Nebbioso M, Lambiase A, Cerini A, et al. Therapeutic approaches with intravitreal injections in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: current drugs and potential molecules. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7): E1693

3 Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, et al. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31(3): 215-221

4 Wong WL, Su XY, 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-e116

5 de Jong EK, Geerlings MJ, den Hollander AI. Genetics and Genomics of Eye Disease. Elsevier Inc 2020; 155-180

6 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392(10153): 1147-1159

7 Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of smoking, alcohol consumption, blood pressure, body mass index, and glycemic risk factors with age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(12): 1299-1306

8 Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(5): 789-805

9 Chandra S, Arpa C, Menon D, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2020; 34(10): 1888-1896

10 Angermann R, Rauchegger T, Nowosielski Y, et al. Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(10): 2119-2125

11 Brown D, Heier JS, Boyer DS, et al. Current best clinical practices-management of neovascular AMD. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1(5): 294-297

12 Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-VEGF-resistant retinal diseases: a review of the latest treatment options. *Cells* 2021; 10(5): 1049

13 Sarkar A, Junnuthula V, Dyawanapelly S. Ocular therapeutics and molecular delivery strategies for neovascular age-related macular degeneration (nAMD). *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 10594

14 Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10): 1417-1436

15 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(3): 272-277

16 Henehan M, Montuno M, de Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent; updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(11): 1800-1808

17 Yates P. Clinical study to evaluate treatment with ORACEA® for geographic atrophy (TOGA) (TOGA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782989>

18 Yates PA, Holbrook K, Reichel E, et al. Designing a clinical study to evaluate potential therapeutics for geographic atrophy secondary to non-exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(7): 2835

19 Liisborg C, Nielsen MK, Hasselbalch HC, et al. Patients with

myeloproliferative neoplasms and high levels of systemic inflammation develop age-related macular degeneration. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100526

20 Lu ZG, Lin V, May A, et al. HTRA1 synergizes with oxidized phospholipids in promoting inflammation and macrophage infiltration essential for ocular VEGF expression. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216808

21 He F, Li X, Cai S, et al. Polymorphism rs11200638 enhanced Htra1 responsiveness and expression are associated with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2021[Epub ahead of print]

22 Dere E, Crowell S, Maia M, et al. Nonclinical safety assessment of FHTR2163, an antigen-binding fragment against HTRA1 for the treatment of geographic atrophy. *Toxicol Pathol* 2021; 49(3): 610-620

23 Tom I, Pham VC, Katschke KJ Jr, et al. Development of a therapeutic anti-Htra1 antibody and the identification of DKK₃ as a pharmacodynamic biomarker in geographic atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(18): 9952-9963

24 Genentech I. A study assessing the safety, tolerability, and efficacy of FHTR2163 in participants with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (AMD) (GALLEGO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972709>

25 Shaw LT, Mackin A, Shah R, et al. Risuteganib—a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(6): 547-554

26 Allegro Ophthalmics L. Allegro ophthalmics announces positive topline vision results of phase 2 study evaluating risuteganib in patients with intermediate dry age-related macular degeneration. <https://www.allegroeye.com/allegro-ophthalmics-expands-its-anti-integrin-portfolio-with-new-front-of-the-eye-drug-candidate-alg-1007-for-the-treatment-of-dry-eye-disease-3-2-2/>

27 Inc. SB. An open-label, phase 1 clinical study to evaluate the safety and tolerability of subcutaneous elamipretide in subjects with intermediate age-related macular degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02848313>

28 Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Phase 1 clinical trial of elamipretide in dry age-related macular degeneration and noncentral geographic atrophy: ReCLAIM NCGA study. *Ophthalmol Sci* 2022; 2(1): 100086

29 Inc. SB. ReCLAIM-2 study to evaluate safety, efficacy & pharmacokinetics of elamipretide in subjects with AMD with non-central GA (ReCLAIM-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891875>

30 Wu JL, Sun XD. Complement system and age-related macular degeneration; drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 2413-2425

31 Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, et al. Complement system and age-related macular degeneration; implications of gene-environment interaction for preventive and personalized medicine. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7532507

32 Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration; a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 2020; 127(2): 186-195

33 Apellis Pharmaceuticals I. A study to compare the efficacy and safety of intravitreal APL-2 therapy with sham injections in patients with geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525613>

34 IVERIC bio I. IVERIC bio's Zimura®, a novel complement C5 inhibitor, met its primary endpoint and reached statistical significance in

a phase 2b randomized, controlled clinical trial in geographic atrophy secondary to dry age - related macular degeneration. <https://www.businesswire.com/news/home/20191028005259/en/>

35 IVERIC bio I. A phase 3 safety and efficacy study of intravitreal administration of zimura (complement C5 inhibitor). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435366>

36 Zhang K, Zhang LF, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(7): 541-559

37 Lin CH, Wu MR, Huang WJ, et al. Low-luminance blue light-enhanced phototoxicity in A2E-laden RPE cell cultures and rats. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7): E1799

38 Pan CD, Banerjee K, Lehmann GL, et al. Lipofuscin causes atypical necroptosis through lysosomal membrane permeabilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118(47): e2100122118

39 Zhang J, Bai Y, Huang L, et al. Protective effect of autophagy on human retinal pigment epithelial cells against lipofuscin fluorophore A2E: implications for age-related macular degeneration. *Cell Death Dis* 2015; 6(11): e1972

40 Zhang D, Robinson K, Washington I. C20D3-vitamin A prevents retinal pigment epithelium atrophic changes in a mouse model. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(14): 8

41 Alkeus Pharmaceuticals I. Phase 3 study of ALK-001 in geographic atrophy (SAGA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03845582>

42 Rajagopalan L, Ghosh C, Tamhane M, et al. A nonhuman primate model of blue light-induced progressive outer retina degeneration showing brimonidine drug delivery system-mediated cyto- and neuroprotection. *Exp Eye Res* 2021; 209: 108678

43 Kuppermann BD, Patel SS, Boyer DS, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of brimonidine drug delivery system (brimo dds) generation 1 in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2021; 41(1): 144-155

44 Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015; 385(9967): 509-516

45 Qiu TG. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration. *NPJ Regen Med* 2019; 4(11): 19

46 Cotrim CC, Toscano L, Messias A, et al. Intravitreal use of bone marrow mononuclear fraction containing CD34⁺ stem cells in patients with atrophic age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 931-938

47 Janssen Research & Development L. Treatment of advanced dry age related macular degeneration with AAVCAGsCD59. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03144999>

48 孟梁, 梁凤鸣, 王燕, 等. 杞黄颗粒对肝肾阴虚型年龄相关性黄斑变性视力及眼底情况的影响. *辽宁中医杂志* 2017; 44(2): 285-288

49 梁振华. 增视明目汤治疗干性年龄相关性黄斑变性(肝肾阴虚证)的临床疗效. *中西医结合心血管病电子杂志* 2020; 8(12): 158

50 王春燕, 李慧丽, 李小丹, 等. 新订驻景颗粒治疗干性年龄相关性黄斑变性. *中医学报* 2019; 35(5): 1085-1088

51 Heitmar R, Brown J, Kyrou I. Saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular diseases: a narrative review of the existing evidence from clinical studies. *Nutrients* 2019; 11(3): E649

52 di Marco S, Carnicelli V, Franceschini N, et al. Saffron: a multitask neuroprotective agent for retinal degenerative diseases. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(7): E224

53 Fernández-Albarral JA, de Hoz R, Ramírez AI, et al. Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regen Res* 2020; 15(8): 1408-1416

54 Broadhead GK, Grigg JR, McCluskey P, et al. Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(1): 31-40

55 Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. Role of curcumin in retinal diseases-A review. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2022 [Epub ahead of print]

56 Li Y, Li X, Zhou SB, et al. Curcumin alleviates LPS-induced retinal inflammation by inhibiting PI₃k/Akt signaling pathway. *Int Eye Res* 2020; 20(2): 203-210

57 Bielskus I, Dasso L, Pfahler NM, et al. Macular drusen size and location: The metrics of macular drusen response to curcumin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(9): 1213

58 Rajvi Mehta UoIaC. Effect of oral curcumin supplementation in dry age-related macular degeneration (AMD) Patients. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04590196>

59 Bielskus I, Kakouri A, Pfahler NM, et al. Curcumin acts to regress macular drusen volume in dry AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(7): 1036

60 Zhao LH, Wang HW, Du XL. The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: recent applications. *Biomed Pharmacother* 2021; 137: 111371

61 Abu - Amero KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and ophthalmic diseases. *Nutrients* 2016; 8(4): 200

62 Richer S, Patel S, Sockanathan S, et al. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients* 2014; 6(10): 4404-4420

63 Paul A Knepper MP, Zapparackas and Knepper LTD. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RQC for AMD. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05062486>

64 谢婧, 李敏, 徐新荣, 等. 补肾益气活血方对干性年龄相关性黄斑变性模型小鼠视网膜氧化损伤的保护作用. *南京中医药大学学报* 2018; 34(2): 162-167

65 谭涵宇, 李建超, 彭俊, 等. 蛭螭不同途径给药对干性年龄相关性黄斑变性模型 Caspase-3、FasL、TNF- α 、NF- κ B 表达的影响. *湖南中医药大学学报* 2018; 38(5): 499-503

66 李钟睿, 冯卓蕾, 孙云端, 等. 葛根素对过氧化氢诱导 ARPE-19 细胞活力损伤和凋亡的影响. *哈尔滨医科大学学报* 2014; 48(6): 476-478

67 彭汤明, 黎帅, 郑文华. 小檗碱通过激活 AMPK 激酶减轻人视网膜色素上皮细胞的过氧化氢氧化损伤. *中国药理学与毒理学杂志* 2018; 32(9): 695