

干性年龄相关性黄斑变性药物治疗研究进展

周杰^{1,2}, 陈倩茵², 张静琳^{1,2}

引用:周杰,陈倩茵,张静琳. 干性年龄相关性黄斑变性药物治疗研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(11):1835-1839

基金项目:广州市科技计划项目(No.202201020075);广东省医学科学技术研究基金项目(No.B2023251)

作者单位:¹(410000)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学院;²(510000)中国广东省广州市,广州爱尔眼科医院

作者简介:周杰,毕业于中南大学爱尔眼科学院,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:张静琳,毕业于中山大学,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:眼底病. zhjinglin@126.com

收稿日期:2023-04-13 修回日期:2023-09-20

摘要

年龄相关性黄斑变性(ARMD)是全球范围内引起不可逆性视觉损伤的主要原因之一,且随着人口老龄化的加剧,患者数量逐渐增多,其中约90%为干性ARMD。干性ARMD缺乏有效的治疗措施,近年来成为了研究热点,其中药物治疗是主要的治疗方式之一。目前针对氧化损伤、炎症、血流障碍等ARMD致病因素,广泛开展了针对性的药物治疗,部分药物已被证实可减缓ARMD进展。本文总结了干性ARMD的药物治疗手段,包括抗氧化药物、补体类生物制剂、非甾体抗炎药和免疫抑制剂、血管扩张剂、神经保护药物及中药,对其作用机制及近年开展的临床研究进行综述,以期对干性ARMD的治疗与新药物的研发提供参考。

关键词:干性年龄相关性黄斑变性;地图样萎缩;补体治疗;抗氧化治疗;药物治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.13

Research progress of medication treatment of dry age-related macular degeneration

Jie Zhou^{1,2}, Qian-Yin Chen², Jing-Lin Zhang^{1,2}

Foundation items: Science and Technology Program of Guangzhou (No. 202201020075); Medical Scientific Research Foundation of Guangdong (No. B2023251)

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China; ²Guangzhou Aier Eye Hospital, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jing - Lin Zhang. Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China; Guangzhou Aier Eye Hospital, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. zhjinglin@126.com

Received:2023-04-13 Accepted:2023-09-20

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the leading causes of irreversible visual impairment worldwide, and the number of patients is increasing with the aging of the population, with dry ARMD accounting for about 90% of cases. Effective treatments for dry ARMD are currently lacking, making it a prominent area of research. Pharmacotherapy, targeting pathogenic factors such as oxidative damage, inflammation, and vascular issues contributing to ARMD, is one of the main treatments and some drugs have been shown to slow the progression of ARMD. This article reviews drug treatments for dry ARMD, including antioxidant drugs, complement biological agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressants, vasodilators, neurotrophic drugs, as well as traditional Chinese medicine. It summarizes their mechanisms and recent clinical research to contribute valuable insights for the treatment of dry ARMD and the development of novel therapeutic agents.

• **KEYWORDS:** dry age-related macular degeneration; geographic atrophy; complement therapy; antioxidant therapy; drug therapy

Citation: Zhou J, Chen QY, Zhang JL. Research progress of medication treatment of dry age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1835-1839

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种黄斑视网膜的退行性疾病,好发于50岁以上的老年人群,是导致全球范围内不可逆性视力丧失的主要原因之一^[1-3]。我国现有ARMD患者已经超过4000万,70岁以上老年人群中患病率约20.2%^[4-5]。随着人口老龄化加剧,ARMD的患病率呈现逐年增加的趋势。近30a来,我国因ARMD导致的失明和视力丧失以及ARMD患者的伤残调整寿命年几乎翻了1倍,给患者和社会造成了沉重的负担^[6]。

ARMD有多种分类方法。按照自然发展,ARMD可以分为早期和晚期,早期ARMD的特点是后极部出现玻璃膜疣和色素改变;随着疾病进展,部分患者发展成地图样萎缩(geographic atrophy, GA)或脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)则称为晚期^[1]。根据疾病特点,ARMD又可分为干性(非渗出型)和湿性(渗出型),干性ARMD(dry age-related macular degeneration, dARMD)以视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)功能障碍、感光细胞丧失和视网膜变性为特征,患者视力缓慢减退;湿性ARMD(wet age-related macular degeneration, wARMD)后极部出现脉络膜新生血管伴视网膜内或视网膜下渗漏、

出血和 RPE 脱离,患者视力明显下降,往往预后不佳。所有 ARMD 早期均表现为 dARMD,约 10%~15% 的患者继续发展为 wARMD^[7]。ARMD 的发病机制复杂,由遗传、衰老、环境、生活方式等多种因素共同驱动。随着对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 wARMD 发病机制中的作用的认知以及抗 VEGF 药物的引入,极大地改变了 wARMD 的预后。然而,dARMD 仍缺乏有效的治疗方式。dARMD 患者基数大,如能及时干预治疗,避免往晚期进展,对于患者及社会均有重要意义。近年来也在广泛开展治疗 dARMD 的研究,目前 dARMD 的治疗方向主要包括药物治疗、激光治疗、手术治疗、干细胞和基因疗法^[8]。其中,药物治疗作为研究的热点之一,部分药物已被证实可以减缓疾病进展。本文旨在综述目前 dARMD 的药物治疗机制及最新进展。

1 治疗 dARMD 的药物及机制

1.1 抗氧化药物及营养补充剂

各种来源的氧化损伤如老化、吸烟、紫外线照射、脂质积累等均会导致 RPE 功能障碍,引起活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)积累,造成光感受器细胞、线粒体、溶酶体等结构损伤,而线粒体是产生 ROS 的主要结构,线粒体损伤可加剧 ROS 产生,造成恶性循环^[9]。这种氧化应激反应可引起细胞自噬功能下降、炎症及基因突变,促使 ARMD 的发生与进展^[10]。抗氧化药物通过抑制 ROS 的产生和积累减轻细胞和组织损伤,是一种潜在的 ARMD 治疗干预措施。

关于抗氧化营养剂预防 ARMD 的研究已经开展多年,经典的大型研究主要是美国国家眼科研究所(National Eye Institute, NEI)开展的年龄相关性眼病研究小组(Age-Related Eye Disease Study, AREDS)系列试验。早期的 AREDS 研究对 11 个中心、不同膳食的轻中度 ARMD 患者 3640 例平均随访 6.3a,证实 AREDS 配方(维生素 E、维生素 C、β-胡萝卜素、铜、锌)能降低中度 ARMD 患者进展为晚期的风险^[11]。由于 β-胡萝卜素能增加罹患肺癌的风险,AREDS2 研究对 4203 例高危 ARMD 患者(双眼大玻璃膜疣或一眼为晚期 ARMD 另一眼为大玻璃膜疣的患者)随访 5a,发现使用叶黄素和玉米黄质代替 β-胡萝卜素不会降低疗效,甚至能更好地延缓 ARMD 进展^[12-13]。在之后的 10a NEI 又对 3882 例中度 ARMD 患者进行了远期随访,证实叶黄素和玉米黄质可减缓 ARMD 进展^[14]。然而,AREDS 系列研究耗时近 20a,期间人们眼健康意识明显提高、抗 VEGF 药物等具有卓越成效的多种治疗手段发展迅速,很难表明这些营养剂的确切作用。此外,近年来还有多种食物来源的抗氧化剂表现出良好的效果,有证据表明来源于植物根茎的姜黄素可通过调节 p44/42(ERK)和下游分子 Bax 和 Bcl-2 发挥抗氧化作用^[15],来源于褐藻类的岩藻多糖可下调缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)/VEGF 和 PI3K/Akt 信号传导^[16]。虽然体外研究表明姜黄素和岩藻多糖可调节氧化应激和细胞凋亡,但需进一步研究评估其对早期 ARMD 的治疗效果。尽管如此,膳食补充剂成本低、效益高,患者依从性好,值得更多研究证实其对于早期 ARMD 的有效性。

另有部分抗氧化药物表现出较为肯定的效果。Mettu 等^[17]对 wARMD 患者皮下注射线粒体保护剂 Elamipretide,结果显示最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)显著改善,目前正在进行 2b 期临床试验进一步评估其疗效。此外,纳米氧化铈在动物实验中已被证

实可减少光照引起的脂褐质沉积,对于未来 dARMD 抗氧化治疗有很大潜力^[18]。dARMD 的进展有多种病理机制参与,可能需要多个治疗靶点。现已明确线粒体功能障碍在氧化应激中的作用,并且可促进 ROS 产生,针对线粒体的抗氧化靶向治疗或有益于早期 ARMD 的治疗。

1.2 新型生物制剂

目前的生物制剂主要为针对补体系统的靶向药物。补体系统失调是 ARMD 发病的重要驱动因素。补体系统是一个由 30 多种蛋白质组成的蛋白质级联系统,这些蛋白质广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面。补体的主要作用是识别和调节病原体、清除死亡细胞和碎片^[19]。补体系统的蛋白质可通过由 3 种激活途径即经典途径、凝集素途径和旁路途径中的任何一种途径触发蛋白水解级联反应,迅速转化为活性形式,通过形成 C3、C5 转化酶而启动一系列级联反应,最终生成攻膜复合体(membrane attack complex, MAC)溶解靶细胞,介导炎症的发展(图 1)。补体系统的过度激活可引起视网膜和脉络膜的一系列改变,如 Bruch 膜增厚和功能障碍、促进玻璃膜疣形成、诱发视网膜炎及脉络膜新生血管等,从而加速 ARMD 进程^[20]。

得益于对补体系统认识的不断深入,近年来,针对补体治疗 dARMD 的药物开发也得到了蓬勃发展。补体药物的发展是一个前赴后继不断更新的过程,Lampalizumab 和 Eculizumab 分别为针对旁路途径的补体因子 D 和共同通路的 C5 抑制剂。遗憾的是,这两种药物均未能通过 III 期临床试验,因与安慰剂组对照并不能降低 dARMD 的发展速度^[21-22]。作为另一种新型 C5 抑制剂,avacincaptad pegol(Zimura)眼内注射与假性注射组相比,2mg 组和 4mg 组 12mo 的平均 GA 增长率分别降低 27.4%和 27.8%,并在 18mo 后保持 GA 发展持续减慢,总体耐受性良好,目前正在进行关键的 3 期 GATHER2 试验评估 Zimura 的有效性和安全性^[23-24]。此外,C3 类药物的研究也在积极开展。Pegcetacoplan 是一种聚乙二醇化 C3 移植环肽,可特异性地与 C3 和 C3b 结合。Filly II 期试验中,与假注射组相比,6mo 后每月和隔月接受 Pegcetacoplan 治疗的患者 GA 增长率分别降低 45%和 33%^[25]。此外,OCT 检查结果也提示 Pegcetacoplan 注射可以减缓 RPE 萎缩和椭圆体带缺失,表明 Pegcetacoplan 可延缓 GA 的发生与发展^[26-27]。第 III 期 DERBY 和 OAKS 联合研究进一步确定了 Pegcetacoplan 的疗效和安全性,这两项试验纳入 dARMD 患者 1258 例,主要终点是 12mo 时眼底自发荧光法测量的 GA 总面积的变化,其中,OAKS 研究达到了主要终点,与假性注射组相比,每月注射组与隔月注射组 GA 增长分别减少 22%和 16%,而 DERBY 研究未达到主要终点,两项研究结果不一致可能是由于患者间存在某种差异,目前正在对数据进行校正,重新调查后的数据还有待公示^[28]。尽管如此,由于 Filly 和 DERBY 研究的良好结果,Pegcetacoplan(Syfovre)已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗由 ARMD 引起的 GA。自此,Syfovre 成为全球首款用于治疗 dARMD 的药物,也标志着补体药物治疗从罕见病迈向了常见病。

1.3 血管扩张剂

局部血流动力学异常也可能在 dARMD 的发病与进展中起重要作用。赵芹等^[29]发现早期 ARMD 患者黄斑区浅层、深层视网膜及脉络膜毛细血管层血流密度较正常人均降低。另一项研究发现,中度 ARMD(玻璃膜疣 ≥ 125μm 或 63μm ≤ 玻璃膜疣 < 125μm 合并色素异

点。因此,直接或间接保护视网膜神经元可防止或减轻视网膜变性的发展。目前已发现多种复杂的神经保护途径,包括抑制神经退行性细胞凋亡、坏死和铁死亡^[41]。眼科中正在研究的神经保护药物根据其作用机制可分为神经营养因子、降眼压药物、抗凋亡药物^[42]。神经营养因子如胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)与脑源性神经营养因子(BDNF)在小鼠模型中表现出促进神经节细胞存活和RPE细胞迁移的功能^[43],但目前主要应用于糖尿病视网膜病变与青光眼^[44]。表皮生长因子(EGF)可结合RPE细胞表面的EGF受体激活酪氨酸激酶(TyK)受体,刺激RPE细胞生长和迁移。研究发现,玻璃体腔注射EGF可提高GA患者BCVA,但是可能与未遮蔽患者与检查者等原因有关,需要进一步研究证实其有效性^[45]。另一项多中心双盲随机对照试验表明与假手术组相比,眼内植入NT-501植入物(可持续释放睫状神经生长因子)可改善GA患者BCVA和增加视网膜厚度,且这种效果与剂量相关^[46]。此外,部分降眼压药物还具有神经保护作用。溴莫尼定是一种 α_2 肾上腺素能激动剂,可通过减少细胞内cAMP生成而发挥神经保护活性^[47]。一项随机、多中心、双盲、为期24mo的研究发现,治疗3mo后溴莫尼定可减少GA病变面积的增长^[48]。然而,由于未达到主要治疗终点,后续研究^[49]已被终止。神经保护药物治疗dARMD的效果有待更多研究证实。

1.6 中药治疗 中医治疗既往由于缺乏严格的科学证据限制了其发展,现代中医与现代科学技术融合,加强了对药物作用机制及生物活性成分的理解,正在逐渐走向国际。Cao等^[50]使用10种中医治疗ARMD频率最高的中药材,包括茯苓皮、丹参、白术、当归、枸杞子、红景天、川芎、甘草、女贞子、地黄制成“抗ARMD汤”并对其成分进行分析,发现4种潜在活性成分(槲皮素、木犀草素、柚皮苷和淫羊藿素)与核心蛋白IL-6、肿瘤坏死因子、VEGFA和MAPK3具有良好的亲和力。槲皮素、木犀草素和柚皮苷对人RPE氧化应激和炎症具有良好的抑制作用。此外,我国邓裕华博士团队第一次提出眼内存在微生物群落,并通过进一步研究发现ARMD的发病机制与眼内微生物密切相关^[51],推动了基于抗菌作用机制的ARMD药物中药复方颗粒QA108的II期试验,这是中国科学和医学自主创新走向国际舞台的标志性尝试。

2 小结

目前我国ARMD患者基数大,由于早期无明显症状往往未重视并及时干预,当进展至晚期形成GA甚至发展为wARMD时,严重影响患者视力且预后较差。因此,应加大对早期ARMD患者的诊治与随访,尽量延缓疾病进展。然而,dARMD发病机制复杂,药物研发难度大、周期长,许多药物如ACU4429为代表的视觉周期调节剂、抗 β 淀粉样蛋白类药物等研究均以失败告终。尽管如此,由于dARMD带来的巨大且日益严重的疾病负担,医疗资源不平衡的矛盾日渐突出,药物的研发也在快速发展。抗氧化药物及膳食制剂、补体类生物制剂是近年研究的热点,部分药物已获得批准,正在等待时间的考验。此外,我国自主研发的药物完成临床研究后也有望进入国际市场。随着对年龄相关性眼病的重视和对眼科资源需求的扩大,国家鼓励药物创新及药物改革等政策均会继续推动眼科创新药物的研发和审评审批。相信在不远的将来,dARMD的药物治疗将会逐渐走向成熟。

参考文献

- 1 Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology* 2017;124(12):1753-1763
- 2 Rein DB, Wittenborn JS, Burke-Conte Z, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US in 2019. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(12):1202-1208
- 3 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
- 4 Yang K, Liang YB, Gao LQ, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2011;118(7):1395-1401
- 5 Ye HH, Zhang Q, Liu XH, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly urban Chinese population in China: the Jiangning Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6374-6380
- 6 Zhang YC, Chen AM, Zou MJ, et al. Disease burden of age-related macular degeneration in China from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study. *J Glob Health* 2021;11:08009
- 7 Schultz NM, Bhardwaj S, Barclay C, et al. Global burden of dry age-related macular degeneration: a targeted literature review. *Clin Ther* 2021;43(10):1792-1818
- 8 Eisenstein M. The quest to treat dry age-related macular degeneration. *Nature* 2021;600(7887):S1
- 9 Kaarniranta K, Pawlowska E, Szczepanska J, et al. Role of mitochondrial DNA damage in ROS-mediated pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2374
- 10 Jabbehari S, Handa JT. Oxidative stress as a therapeutic target for the prevention and treatment of early age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2021;66(3):423-440
- 11 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
- 12 Age-Related Eye Disease Study Research Group. Lutein + Zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-2015
- 13 Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):142-149
- 14 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(7):692-698
- 15 Muangnoi C, Sharif U, Ratnatilaka Na Bhuket P, et al. Protective effects of curcumin ester prodrug, curcumin diethyl disuccinate against H₂O₂-induced oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells: potential therapeutic avenues for age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3367
- 16 Dörschmann P, Klettner A. Fucoidans as potential therapeutics for age-related macular degeneration - current evidence from *in vitro* research. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9272
- 17 Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Phase I clinical trial of elamipretide in dry age-related macular degeneration and noncentral geographic atrophy: reclaim NCGA study. *Ophthalmol Sci* 2022;2(1):100086
- 18 Tisi A, Passacantando M, Lozzi L, et al. Cerium oxide nanoparticles

reduce the accumulation of autofluorescent deposits in light - induced retinal degeneration; insights for age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2020;199:108169

19 Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, *et al.* Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol* 2017;18(12):1288-1298

20 程心璇, 刘祖国, 廖烽. 补体异常活化促进年龄相关性黄斑变性发生的作用和机制. *中华实验眼科杂志* 2022;40(12):1186-1191

21 Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, *et al.* Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration; the COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014;121(3):693-701

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

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 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 (Lond)* 2023 [Epub ahead of print]

25 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

26 Nittala MG, Metlapally R, Ip M, *et al.* Association of pegcetacoplan with progression of incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration; a post hoc analysis of the FILLY randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(3):243-249

27 Mai JL, Riedl S, Reiter GS, *et al.* Comparison of fundus autofluorescence versus optical coherence tomography-based evaluation of the therapeutic response to pegcetacoplan in geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2022;244:175-182

28 Kim BJ, Liu TY, Mastellos DC, *et al.* Emerging opportunities for C3 inhibition in the eye. *Semin Immunol* 2022;59:101633

29 赵芹, 代艳. OCTA 观察早期 ARMD 患者黄斑区血流密度及形态结构的变化. *国际眼科杂志* 2020;20(12):2170-2174

30 Flores R, Carneiro Â, Neri G, *et al.* Choroidal vascular impairment in intermediate age-related macular degeneration. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(5):1290

31 Rosenfeld PJ, Trivizki O, Gregori G, *et al.* An update on the hemodynamic model of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2022;235:291-299

32 Augustin AJ, Diehm C, Grieger F, *et al.* Alprostadil infusion in patients with dry age related macular degeneration; a randomized controlled clinical trial. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(7):803-812

33 Coleman DJ, Lee W, Chang S, *et al.* Treatment of macular degeneration with sildenafil; results of a two-year trial. *Ophthalmologica* 2018;240(1):45-54

34 da Cruz NFS, Polizelli MU, Cezar LM, *et al.* Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on choroid and ocular vasculature; a

literature review. *Int J Retina Vitreous* 2020;6:38

35 Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, *et al.* Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm* 2012;2012:546786

36 Xu XQ, Ritz B, Coleman AL, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of age-related macular degeneration in the California teachers study. *Drugs Aging* 2021;38(9):817-828

37 Modjtahedi BS, Fong DS, Jorgenson E, *et al.* The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2018;188:111-122

38 Yan RJ, Zhao J, Zhang XN, *et al.* Association between aspirin usage and age-related macular degeneration; an updated systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:824745

39 Niu ZY, Shi YP, Li JD, *et al.* Protective effect of rapamycin in models of retinal degeneration. *Exp Eye Res* 2021;210:108700

40 Sandhu HS, Lambert J, Xu Y, *et al.* Systemic immunosuppression and risk of age-related macular degeneration. *PLoS One* 2018;13(9):e0203492

41 Scholl HPN, Boyer D, Giani A, *et al.* The use of neuroprotective agents in treating geographic atrophy. *Ophthalmic Res* 2021;64(6):888-902

42 Afarid M, Sanie-Jahromi F. Potential neuroprotective biomolecules in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2021;41(3):1103-1109

43 Arranz-Romera A, Hernandez M, Checa-Casalengua P, *et al.* A safe GDNF and GDNF/BDNF controlled delivery system improves migration in human retinal pigment epithelial cells and survival in retinal ganglion cells; potential usefulness in degenerative retinal pathologies. *Pharmaceuticals* 2021;14(1):50

44 朱安民, 谭薇, 伍姜霓. 脑源性神经营养因子在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(2):225-229

45 Bikbov MM, Khalimov TA, Panda-Jonas S, *et al.* Intravitreal application of epidermal growth factor in non-exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2022;106(12):1762-1766

46 Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, *et al.* Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(15):6241-6245

47 Dong CJ, Guo YX, Agey P, *et al.* Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4515-4522

48 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

49 Freeman WR, Bandello F, Souied E, *et al.* Randomized phase II b study of brimonidine drug delivery system generation 2 for geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2023;7(7):573-585

50 Cao YQ, Li XY, Tchiveleket GM, *et al.* Bioinformatical and biochemical analyses on the protective role of traditional Chinese medicine against age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2022;47(10):1450-1462

51 Deng YH, Ge XF, Li Y, *et al.* Identification of an intraocular microbiota. *Cell Discov* 2021;7:13