

· 综 述 ·

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

程心璇 综述 刘祖国 廖怿 审校

厦门大学医学院 厦门大学眼科研究所 福建省眼科与视觉科学重点实验室 福建省眼再生医学工程研究中心, 厦门 361000

程心璇现在南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008

通信作者: 廖怿, Email: liaoyilori@xmu.edu.cn

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种常见的致盲眼病,目前依然缺乏有效的治疗手段。作为一种受到遗传、代谢及营养等多因素影响的疾病,慢性炎症反应是促进 AMD 发生和发展的关键因素。近年来,补体异常在 AMD 发生和发展中的作用受到广泛关注。其中,以 CFH 为代表的补体相关 AMD 风险基因已得到大量遗传学研究证实。采用体内和体外研究模型发现,眼内局部以及全身性的补体异常活化与 Bruch 膜的改变、玻璃膜疣的形成、视网膜慢性炎症以及脉络膜新生血管等 AMD 相关病理改变密切相关。补体因子通过激活的补体级联反应损伤视网膜细胞,导致 AMD 病理改变的发生。因此,补体系统已成为开发针对干性和湿性 AMD 新疗法的重要靶点。基于此,本综述概括总结了 AMD 的病理特征、补体相关的 AMD 风险基因,以及补体异常活化在推动 AMD 病程发展中的重要作用,以期为 AMD 治疗寻找新靶点。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 补体; 玻璃膜疣; 脉络膜新生血管

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFA0111200、2018YFA0107304、2018YFA0107301); 国家自然科学基金项目(81700864); 福建省自然科学基金面上项目(2016J01412); 福建省中青年教师教育科研项目(JAT160011)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461

Role of complement dysregulation in age-related macular degeneration

Cheng Xinxuan, Liu Zuguo, Liao Yi

Eye Institute of Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, School of Medicine, Xiamen University, Fujian Engineering and Research Center of Eye Regenerative Medicine, Xiamen 361000, China

Cheng Xinxuan is working at Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Liao Yi, Email: liaoyilori@xmu.edu.cn

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) is a common cause of blindness, which is still short of effective therapies. As a complex disease affected by genetical, metabolic and nutritional factors, a key factor to promote the occurrence and development of AMD is chronic inflammation. In recent years, the etiological role of abnormal complement activation in AMD has attracted lots of attention. Genetic analysis has identified a number of complement-related genes, especially CFH, affecting the susceptibility of AMD. Moreover, *in vitro* and *in vivo* studies have found that abnormal ocular and systemic complement activations are closely related to the pathological alterations of AMD, including Bruch membrane changes, drusen formation, chronic retinal inflammation and choroidal neovascularization. The dysregulation of complement activation cascades causes the damage of retinal cells, which eventually leads to the pathological changes of AMD. Accordingly, complement system has become a target for new anti-AMD therapy development. This review summarized the pathological characteristics of AMD, complement-related risk genes for AMD, and the role of abnormal complement activation in promoting the progression of AMD, so as to find new targets for AMD treatment.

【Key words】 Age-related macular degeneration; Complement; Drusen; Choroidal neovascularization

Fund program: National Key R & D Program (2019YFA0111200, 2018YFA0107304, 2018YFA0107301); National Natural Science Foundation of China (81700864); Natural Science Foundation of Fujian Province Grants (2016J01412); Research Grant for Young and Mid-aged Teachers of Fujian Province (JAT160011)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461



年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是造成老年人不可逆视力损伤的重要原因, 2040 年全球 AMD 患者预计将增至 2.88 亿^[1]。AMD 的临床分型可以分为早期非渗出性 (干性) AMD、晚期非渗出性 (萎缩性) AMD 和渗出性或新生血管性 (湿性) AMD^[2]。干性 AMD 患者视力退化不明显, 表现为玻璃膜疣 (drusen) 和/或黄斑处的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 改变^[2]。其中, drusen 是含有多种脂类和蛋白质的细胞外沉积物, 可能导致 RPE 功能受损及 RPE 与脉络膜之间物质代谢转运障碍^[3-5]。干性 AMD 进展至晚期出现萎缩性 AMD, 表现为视力盲点和区域性 RPE 和下方感光细胞的缺失死亡, 又称为地图样萎缩 (geographic atrophy, GA)^[2]。少数干性 AMD 患者在晚期转变为湿性 AMD, 表现为脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)^[2]。作为一种受到遗传、代谢及营养等多因素影响的疾病, 慢性炎症反应是促进 AMD 发生和发展的关键因素^[6]。近年来, 大量研究表明补体参与 AMD 的病理过程, 补体过度激活导致的免疫损伤加速 AMD 进程。因此, 充分认识 AMD 病程中补体的致病机制, 并进一步开发有针对性的补体药物, 对 AMD 的治疗具有积极的意义。

1 眼部补体系统及生理功能

补体系统是体液免疫系统的组成部分, 参与机体炎症反应、细胞调理和细胞溶解。补体系统由经典途径、替代途径和凝集素途径三大途径激活, 通过形成 C3、C5 转化酶而启动一系列丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应, 最终生成攻膜复合物 (membrane attack complex, MAC) 裂解细胞。补体系统的激活受补体调节蛋白 (complement regulatory protein, CRP) 严格调控。CRP 包括膜结合 CRP 和溶解性 CRP。膜结合 CRP 主要包括膜辅蛋白、衰变加速因子、补体受体 1 和膜反应性溶解抑制因子。溶解性 CRP 主要包括 CFH、CFB、CFI、C1 抑制因子和 C4 结合蛋白。在视网膜中, 已有的研究发现这些补体成分主要来源于视网膜小胶质细胞和 RPE 细胞^[7]。

补体在眼部免疫赦免中起到关键作用。生理条件下, 眼部 C3 自发水解使补体始终处于低水平的持续活化状态。低水平的补体激活对于维持眼部的免疫耐受和抑制迟发性超敏反应起到重要作用。同时, 恒定的低水平补体活性对于免疫监视是必需的, 可用于预防病原微生物的入侵以及感染^[8]。另一方面, 眼通过表达大量补体调节蛋白避免补体过度活化造成眼部损害^[8]。也有研究表明, 作为炎症反应的一部分而产生的补体激活产物可通过促进吞噬和清除细胞碎片而产生有益作用^[9]。但不可否认, 补体异常造成视网膜损害, 视网膜相关补体激活与抑制之间的平衡与 AMD 的发病机理密切相关^[10]。

2 补体相关的 AMD 风险基因

遗传学研究已经证实了大量与 AMD 相关的补体基因遗传变异。在 AMD 遗传研究中最早发现 CFH (Tyr402His) 遗传变异与 AMD 高度相关^[11-13]。CFH 是一种广泛存在于血清中的替代途径调节蛋白, 通过与 CFB 竞争结合 C3b 从而抑制 C3 转化酶的形成, 抑制 C3 的激活。更进一步的研究揭示了 CFH 变体

在 AMD 中的作用。CFH 的 Tyr402His 突变存在于蛋白的第 7 个短同源重复序列内。Calippe 等^[14]的研究显示, 该突变减缓视网膜内单核吞噬细胞 (如小胶质细胞等) 的清除速率, 从而加速 AMD 的进程^[14]。Rickman 研究小组提出, 该单核苷酸多态性改变了 CFH 与硫酸乙酰肝素蛋白多糖的结合, 导致 Bruch 膜中脂蛋白及 drusen 累积^[15]。Chirco 等^[16]研究发现, Y402H 多态性与 RPE/脉络膜中的 MAC 显著增加相关, 但并不影响循环中的 MAC 水平^[16]。此外, 大规模的遗传学分析也鉴定发现了其他与 AMD 相关的 CFH 多态性^[17]。

补体相关的 C2、C3、C9、CFI、CFB、VTN、CFHR1-CFHR3 等基因遗传变异也被发现与 AMD 的发生相关^[18-23]。Fritsche 等^[22]确定了与 AMD 相关的遗传突变分布在 34 个位点, 涉及 52 个独立相关的常见和罕见变异体, 52 个变异体中常见的有 45 个, 其余为罕见变异, 包括 CFH : Arg1210Cys、CFI : Gly119Arg、C9 : Pro167Ser 和 C3 : Lys155Gln 以及 CFH : rs148553336、rs191281603 和 rs35292876。对既往的大规模遗传学研究总结也发现, 补体基因 CFH、C2/CFB、C3 和 CFI 附近的常见遗传变异, 即在群体中具有 >5% 的次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 可以解释约 57% 的疾病风险, 充分提示补体在 AMD 发生和发展中的关键作用^[24]。有假设认为, 低频和罕见的遗传变异 (MAF 分别 <1%~5% 和 <1%) 可能可以解释剩余的遗传部分, 但也提示除补体外的其他机制在 AMD 中的作用^[24]。CFI 可将 C3b 和 C4b 转变为其无活性形式以减少 C3 和 C5 转化酶的形成, CFI 的罕见变体降低血清 CFI 水平, 从而降低其对 C3b 的降解能力, 使其抑制补体激活的能力减弱。C9 参与 MAC 形成, 具有 C9 Pro167Ser 变体的个体与非携带者相比血清 C9 浓度升高, 补体激活增强^[25]。因此, 这些罕见遗传变异使患 AMD 的风险增加数倍。

3 补体异常在 AMD 中的作用

3.1 补体异常与 Bruch 膜改变

Bruch 膜由位于 RPE 和脉络膜毛细血管床之间 5 层有序的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成, 包括 RPE 基底层、内胶原层、弹性蛋白层、外胶原层和脉络膜毛细血管基底层^[4]。ECM 成分紊乱导致 Bruch 膜不断增厚, 随着胶原无序累积和弹力蛋白的减少, Bruch 膜的物质运输能力也不断降低^[4]。在 AMD 发展过程中, RPE 与 Bruch 膜之间的 ECM 基底层沉积早于 drusen 出现, 进而影响 Bruch 膜^[26]。Fernandez-Godino 等^[27]研究表明, 异常的 ECM 及 AMD 患者的 Bruch 膜结合活化的补体因子 C3, 从而长期激活补体替代途径。同时, Bruch 膜的改变会导致 RPE 功能受损并促进 AMD 的发展^[26]。Bruch 膜对补体蛋白的渗透性具有明显的选择性, 其中仅有 FHL-1、CFD 和 C5a 可以自由扩散, 在 Bruch 膜任一侧或在源自循环的脉络膜侧局部合成的补体蛋白主要保留在其生成的一侧^[28]。因此, 对补体靶向治疗剂的设计需要考虑适当的递送水平以及 Bruch 膜的递送侧^[28]。

3.2 补体异常与 drusen

随年龄增长, drusen 积聚在 RPE 与 Bruch 膜之间。Drusen

是公认的 AMD 标志性病变,黄斑 drusen 是 AMD 进展为晚期疾病的主要风险因素^[15]。drusen 会破坏 Bruch 膜中营养物质和细胞废物的运输流动,最终导致细胞死亡,这种细胞死亡是 AMD 进展为晚期形式 GA 的原因^[28]。drusen 含有多种脂类、多糖、黏多糖和蛋白质,已有大量研究证实 drusen 中含有补体激活剂、抑制剂、激活的特异性补体片段和补体活化产物。蛋白质组学分析显示,drusen 累积多种补体成分,包括 CFH、CFB、C3、C5、C6、C7、C8、C9 和 MAC 等^[29]。

最新的遗传学家系研究表明,补体在 drusen 形成中具有重要作用。CFH 的变体因子 H-1 (FH-like protein 1, FHL-1) 保留了与 FH 相同的补体替代途径调节功能。在 FH 罕见的有害突变中,导致 FH 和 FHL-1 单倍剂量不足的突变是导致早发性黄斑 drusen (early-onset macular drusen, EOMD) 的重要病因^[30]。Landowski 等^[31]采用转基因动物模型在 *Cfh*^{-/-} 小鼠中表达人源性 CFH Y402 和与 AMD 风险相关的 CFH H402,发现 CFH 变体在 AMD 中的作用可能并不限于补体激活,而主要在维持外视网膜脂质稳态中发挥重要功能。在喂食高脂高胆固醇的老年小鼠模型中,Y402H 多态性影响 RPE 衍生的脂蛋白,这些脂蛋白在 Bruch 膜中积累氧化,形成更多的 RPE 基底层沉积,这可能是致病性 drusen 和 AMD 形成的原因。

3.3 补体异常与视网膜炎症

炎症在 AMD 发生和发展中起到重要作用。作为机体天然免疫的重要组分,补体失调与 AMD 中的慢性炎症关系密切。补体成分作为可溶性模式识别分子激活复杂的细胞内信号转导途径从而产生促炎性介质^[32]。研究显示,C3a 和 C5a 等补体成分在视网膜中诱发炎症因子的释放^[7]。Asgari 等^[33]研究表明,C3a 可以通过刺激 ATP 释放和激活 NLRP3 炎性小体来促进人单核细胞中的炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的分泌。另一过敏毒素 C5a 也可以作为启动信号激活 RPE 细胞炎性小体以促进 IL-1 β 分泌^[34]。Brandstetter 等^[35]研究指出,C5a 可以启动 RPE 细胞中的炎性小体,使细胞死亡方式从凋亡转变为焦亡,增加了光氧化介导细胞死亡的易感性。过度激活导致免疫细胞趋化聚集和炎症因子释放,这些炎症因子导致眼内炎症反应和免疫损伤,最终导致视网膜/RPE 细胞的损伤^[32]。此外,Kunchithapautham 等^[36]以 ARPE-19 细胞为模型,采用 H₂O₂ 和正常人血清联合处理的方式发现亚溶解型 C5bMAC 通过 Src 和 Ras-Erk 信号通路促进促炎血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的释放。由此可见,补体各组分在诱发干性和湿性 AMD 的炎症反应中均扮演重要角色。

3.4 补体异常与脉络膜新生血管

湿性 AMD 以脉络膜新生血管为主要表现形式,补体在新生血管形成中也起到重要作用。最初的研究表明,drusen 中的过敏毒素 C3a 和 C5a 可以促进 CNV 形成。也有研究发现,C3a 会增加 VEGF 的表达并降低色素上皮衍生因子 (pigment epithelium derived factor, PEDF) 的表达,说明抑制 C3 活化及 C3a 的形成可以作为临床治疗 CNV 的潜在疗法^[37]。C5a 将产生炎症因子 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞募集到视网膜,其所产生和释放

的 IL-17 可能导致 VEGF 增加,从而促进 CNV 形成^[38]。靶向抑制 C5a 在激光诱导的小鼠 CNV 模型中减少了血管渗漏和新生血管面积,进一步表明靶向 C5a 的治疗作用^[39]。此外,MAC 形成在激光诱导的 CNV 中有着直接作用^[40]。MAC 通过直接上调 VEGF 或通过趋化因子 CCL2 间接刺激 VEGF 产生来促进 CNV 形成^[41]。在激光诱导 CNV 形成的小鼠模型中,MAC 与 CCL2 和 VEGF 产生之间有重要的相互作用^[41]。膜调节蛋白 CD59 是抑制 MAC 形成的关键 CRP。在激光损伤后,CD59^{-/-} 小鼠损伤部位出现的 CNV 和补体沉积增多^[42]。采用可溶性的 CR2-CD59 抑制 MAC,可以有效减少 CNV,进一步支持补体激活可能是减少 CNV 的有效手段^[42]。因此,抑制 C3、C5 和 MAC 等都可以抑制 CNV 的形成。近期研究发现,抗 VEGF 疗效欠佳与 CFHp. Tyr402His 变体之间存在关联,因此,补体基因中的基因型也与抗 VEGF 治疗相关,抑制补体和抗 VEGF 的双重治疗可能更适用于一些新生血管性 AMD 患者^[43]。

尽管多种补体激活途径都参与 CNV 的发展,但替代途径尤为重要。CNV 的形成分为损伤/血管生成和修复/纤维化 2 个阶段^[44]。Parsons 等^[44]研究表明采用替代途径抑制剂 CR2-FH 可以加速激光诱导的 CNV 小鼠模型的修复过程,与之相比过敏毒素受体的抑制剂对于 CNV 的修复并无作用。另一研究采用腺病毒包装递送补体抑制剂 CR2-FH,结果也表明其可以在眼中有效抑制替代途径的补体活化,进而抑制补体依赖性的 CNV 进展^[45]。

3.5 补体异常的全身性表现

除了 RPE、神经视网膜和视网膜小胶质细胞合成补体蛋白以外,人体内主要的补体合成器官为肝脏。因此,不能排除全身补体异常活化导致 AMD 患者视网膜中补体成分沉积的可能性^[46]。早期研究发现,AMD 患者血浆中失活形式的 C3a-desArg 水平显著升高。此后,也有研究发现湿性 AMD 患者血浆内的 C3a-desArg 水平升高。同时,Lechner 等^[47]研究也发现在湿性 AMD 患者血浆中 C3a、C4a 和 C5a 的水平升高,高水平的全身性补体激活可能增加湿性 AMD 患者出现视网膜下纤维化的风险^[47]。Lin 等^[48]比较了早期至中期非渗出性 AMD 或 GA 患者与无 AMD 对照受试者体内补体蛋白水平的研究,表明非渗出性 AMD 患者和 GA 患者全身补体激活增加,全身补体抑制降低。此外,也有研究报道 AMD 患者血浆中 C3、CFB、CFD、CFH 和 MAC 等的含量出现改变^[46]。但是,对于 AMD 患者血浆中补体成分含量的改变是眼局部补体异常的原因还是结果目前依然存在争议。

对于 AMD 患者视网膜中异常活化补体成分来源的探讨也为靶向补体的 AMD 新疗法的开发提出了新问题:靶向补体的药物在全身性给药和眼内局部给药之间如何选择? Bora 等^[49]采用腹腔内注射和玻璃体腔注射可溶性的重组小鼠 CD59a-IgG2a 蛋白治疗脉络膜新生血管,结果显示腹腔内注射抑制新生血管的有效率略高于玻璃体腔注射,但二者比较差异无统计学意义;且腹腔内注射药物剂量更高,加大了引起全身不良反应的可能性^[49]。与之相似,Liu 等^[41]采用腹腔内注射和视网膜下腔注射抗 C6 抗体治疗激光诱导的小鼠 CNV,发现与

对照相比,腹腔内注射 C6 抗体的抑制率为 77%,视网膜下腔注射的抑制率为 73%,但 2 种给药方式差异无统计学意义。因此,已有的研究也无法从给药方式为 AMD 视网膜内异常沉积补体成分的来源提供确切依据。

本文从多角度讨论了补体异常在 AMD 中扮演的角色,补体相关因子及复合物在 AMD 进展中的作用见表 1。大量基础和临床研究发现补体异常活化是 AMD 发病机制中的重要环节。针对 AMD 中特定补体成分的药物开发也逐渐增多,如针对 C3 的坎普他汀和针对 C5 的依库珠单抗等^[50-51],这些药物不仅应用于 CNV 治疗,在干性 AMD 中也有着针对性的治疗作用^[28]。值得注意的是,在临床试验评估中这些补体相关药物的临床治疗效果非常有限。其中,兰帕利珠单抗,一种抗 CFD 的

抗体类药物,在 2 期临床试验治疗萎缩性 AMD 中取得了良好的疗效,但是在最近 Genentech 公布的一项 3 期临床试验结果中未能观察到治疗效果^[52],这可能是由于药代动力学和药物输送的影响以及罕见变体的作用^[53]。此外,Tran 等^[54]采用基因编辑 CRISPR-Cas9 系统对 AMD 进展敏感的补体风险因子 CFH 变体进行碱基编辑,在细胞水平证实了基因编辑尽管目前效率较低,但可以实现定点碱基替换,且未检测到脱靶效应,提示基因编辑系统运用于 AMD 基因治疗具有潜在的可行性。因此,进一步研究 AMD 中补体异常活化的致病作用机制,进而开发补体相关的 AMD 治疗药物,是获得更加安全、有效的 AMD 临床治疗方法的途径之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 补体相关因子及复合物在 AMD 进展中的作用

补体因子 与复合物	作用
C3	参与补体活化级联反应:参与丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应形成 MAC,进而损伤细胞及周围细胞 形成 drusen:是 drusen 的重要成分,参与其形成 ^[29]
C3a	诱发炎症反应:C3a 可以通过刺激 ATP 释放和激活 NLRP3 炎性小体来促进人单核细胞中的炎症因子 IL-1 β 的分泌 ^[33] ,进而导致眼内炎症和免疫损伤 促进 CNV:C3a 增加 VEGF 的表达并降低 PEDF 的表达 ^[37]
C5	参与补体活化级联反应:参与丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应形成 MAC,进而损伤细胞及周围细胞 形成 drusen:是 drusen 的重要成分,参与其形成 ^[29]
C5a	诱发炎症反应:C5a 作为启动信号激活 RPE 细胞炎性小体并促进 IL-1 β 分泌 ^[34] ;C5a 启动 RPE 细胞中的炎性小体,使细胞死亡方式从凋亡转变为焦亡,增加光氧化介导细胞死亡的易感性 ^[35] ,释放炎症因子导致眼内炎症和免疫损伤 促进 CNV:C5a 将产生炎症因子 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞募集到视网膜,释放的 IL-17 导致 VEGF 增加,从而促进 CNV 形成 ^[38]
MAC	损伤细胞:直接裂解细胞并对周围细胞造成损伤 形成 drusen:drusen 的重要成分,参与其形成 ^[29] 促进 CNV:Sublytic MAC 促进 VEGF 从 RPE 的释放 ^[36] ;在激光诱导的小鼠 CNV 模型中促进 VEGF 的释放和 CNV 形成 ^[40] ;MAC 通过直接上调 VEGF 或通过趋化因子 CCL2 间接刺激 VEGF 产生来促进 CNV 形成 ^[41]
CFB	参与补体活化级联反应:参与补体替代途径的活化,形成 MAC,进而损伤细胞及周围细胞 形成 drusen:是 drusen 的重要成分,参与其形成 ^[29]
CFH	突变引起补体激活:Y402H 多态性与 RPE/脉络膜中的 MAC 显著增加相关 ^[16] 形成 drusen:是 drusen 的重要成分,参与其形成 ^[29] ;CFH 的遗传变异与 AMD 进展密切相关,CFH 遗传多态性影响其与硫酸乙酰肝素蛋白多糖的结合,导致 Bruch 膜中脂蛋白及 drusen 累积 ^[15]

注:AMD:年龄相关性黄斑变性;drusen:玻璃疣;MAC:攻膜复合物;IL:白细胞介素;VEGF:血管内皮生长因子;PEDF:色素上皮衍生因子;CNV:脉络膜新生血管;RPE:视网膜色素上皮

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[J/OL]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2): e106-116[2022-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104651/>. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [2] Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 45: 1-29. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.005.
- [3] Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, et al. Differentiating drusen; drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes[J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 53: 70-106. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.008.
- [4] Nita M, Strzałka-Mrozik B, Grzybowski A, et al. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1003-1016. DOI: 10.12659/MSM.889887.
- [5] Crabb JW. The proteomics of drusen[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(7): a017194[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066642/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a017194.
- [6] Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2013, 120(4): 844-851. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036.
- [7] Luo C, Chen M, Xu H. Complement gene expression and regulation in mouse retina and retinal pigment epithelium/choroid[J]. Mol Vis, 2011, 17: 1588-1597.
- [8] Perez VL, Caspi RR. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease[J]. Trends Immunol, 2015, 36(6): 354-363. DOI: 10.1016/j.it.2015.04.003.
- [9] Ding JD, Kelly U, Groelle M, et al. The role of complement dysregulation in AMD mouse models[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 13-219. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8_28.
- [10] Tan LX, Toops KA, Lakkaraju A. Protective responses to sublytic complement in the retinal pigment epithelium[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(31): 8789-8794. DOI: 10.1073/pnas.1523061113.
- [11] Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration[J]. Science, 2005, 308(5720): 421-424. DOI: 10.1126/science.1110189.
- [12] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J]. Science, 2005, 308(5720): 385-389. DOI: 10.1126/science.1109557.
- [13] Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration[J]. Proc Natl Acad Sci



- U S A, 2005, 102 (20) : 7227 - 7232. DOI: 10. 1073/pnas. 0501536102.
- [14] Calippe B, Augustin S, Beguier F, et al. Complement factor H inhibits CD47-mediated resolution of inflammation [J]. *Immunity*, 2017, 46 (2) : 261-272. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2017. 01. 006.
- [15] Toomey CB, Johnson LV, Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: bridging genetic associations and pathobiology [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62 : 38-57. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2017. 09. 001.
- [16] Chirco KR, Flamme-Wiese MJ, Wiley JS, et al. Evaluation of serum and ocular levels of membrane attack complex and C-reactive protein in CFH-genotyped human donors [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32 (11) : 1740-1742. DOI: 10. 1038/s41433-018-0170-8.
- [17] Triebwasser MP, Roberson ED, Yu Y, et al. Rare variants in the functional domains of complement factor H are associated with age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (11) : 6873-6878. DOI: 10. 1167/iov. 15-17432.
- [18] Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2006, 38 (4) : 458-462. DOI: 10. 1038/ng1750.
- [19] Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2007, 39 (10) : 1200-1201. DOI: 10. 1038/ng2131.
- [20] Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (11) : 1366-1370. DOI: 10. 1038/ng. 2741.
- [21] Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD [J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17 (1) : 100-104. DOI: 10. 1038/ejhg. 2008. 140.
- [22] Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants [J]. *Nat Genet*, 2016, 48 (2) : 134-143. DOI: 10. 1038/ng. 3448.
- [23] Hughes AE, Orr N, Esfandiari H, et al. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration [J]. *Nat Genet*, 2006, 38 (10) : 1173-1177. DOI: 10. 1038/ng1890.
- [24] Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, et al. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2014, 15 : 151-171. DOI: 10. 1146/annurev-genom-090413-025610.
- [25] Geerlings MJ, Kremlitzka M, Bakker B, et al. The functional effect of rare variants in complement genes on C3b degradation in patients with age-related macular degeneration [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135 (1) : 39-46. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2016. 4604.
- [26] Fernandez-Godino R, Pierce EA, Garland DL. Extracellular matrix alterations and deposit formation in AMD [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854 : 53-58. DOI: 10. 1007/978-3-319-17121-0_8.
- [27] Fernandez-Godino R, Bujakowska KM, Pierce EA. Changes in extracellular matrix cause RPE cells to make basal deposits and activate the alternative complement pathway [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27 (1) : 147-159. DOI: 10. 1093/hmg/ddx392.
- [28] Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot [J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40 (1) : 65-74. DOI: 10. 1007/s00281-017-0649-6.
- [29] Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (23) : 14682-14687 [2022-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391305/>. DOI: 10. 1073/pnas. 222551899.
- [30] Taylor RL, Poulter JA, Downes SM, et al. Loss-of-function mutations in the CFH gene affecting alternatively encoded factor H-like 1 protein cause dominant early-onset macular drusen [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (10) : 1410-1421. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 03. 013.
- [31] Landowski M, Kelly U, Klingeborn M, et al. Human complement factor H Y402H polymorphism causes an age-related macular degeneration phenotype and lipoprotein dysregulation in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (9) : 3703-3711. DOI: 10. 1073/pnas. 1814014116.
- [32] Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (9) : 1765-1786. DOI: 10. 1007/s00018-016-2147-8.
- [33] Asgari E, Le Friec G, Yamamoto H, et al. C3a modulates IL-1 β secretion in human monocytes by regulating ATP efflux and subsequent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Blood*, 2013, 122 (20) : 3473-3481. DOI: 10. 1182/blood-2013-05-502229.
- [34] Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage [J/OL]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (52) : 31189-31198 [2021-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26565031/>. DOI: 10. 1074/jbc. M115. 671180.
- [35] Brandstetter C, Patt J, Holz FG, et al. Inflammasome priming increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2016, 161 : 177-183. DOI: 10. 1016/j. jphotobiol. 2016. 05. 018.
- [36] Kunchithapatham K, Rohrer B. Sublytic membrane-attack-complex (MAC) activation alters regulated rather than constitutive vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion in retinal pigment epithelium monolayers [J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (27) : 23717-23724 [2021-01-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566137/>. DOI: 10. 1074/jbc. M110. 214593.
- [37] Long Q, Cao X, Bian A, et al. C3a increases VEGF and decreases PEDF mRNA levels in human retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016 : 6958752 [2022-01-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055919/>. DOI: 10. 1155/2016/6958752.
- [38] Coughlin B, Schnabolk G, Joseph K, et al. Connecting the innate and adaptive immune responses in mouse choroidal neovascularization via the anaphylatoxin C5a and $\gamma\delta$ T-cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 23794 [2022-01-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814842/>. DOI: 10. 1038/srep23794.
- [39] Brockmann C, Brockmann T, Dege S, et al. Intravitreal inhibition of complement C5a reduces choroidal neovascularization in mice [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (10) : 1695-1704. DOI: 10. 1007/s00417-015-3041-z.
- [40] Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, et al. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (1) : 491-497. DOI: 10. 4049/jimmunol. 174. 1. 491.
- [41] Liu J, Jha P, Lyzogubov VV, et al. Relationship between complement membrane attack complex, chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) and vascular endothelial growth factor in mouse model of laser-induced choroidal neovascularization [J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (23) : 20991-21001 [2022-01-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515678/>. DOI: 10. 1074/jbc. M111. 226266.
- [42] Schnabolk G, Beon MK, Tomlinson S, et al. New insights on complement inhibitor CD59 in mouse laser-induced choroidal neovascularization: mislocalization after injury and targeted delivery for protein replacement [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33 (5) : 400-411. DOI: 10. 1089/jop. 2016. 0101.
- [43] de Jong S, Tang J, Clark SJ. Age-related macular degeneration: a disease of extracellular complement amplification [J/OL]. *Immunol Rev*, 2022 [2022-11-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36223117/> [published online ahead of print].
- [44] Parsons N, Annamalai B, Obert E, et al. Inhibition of the alternative complement pathway accelerates repair processes in the murine model of



- choroidal neovascularization[J]. Mol Immunol, 2019, 108 : 8–12. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2019. 02. 001.
- [45] Schnabolk G, Parsons N, Obert E, et al. Delivery of CR2-fH using AAV vector therapy as treatment strategy in the mouse model of choroidal neovascularization[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018, 9 : 1–11. DOI: 10. 1016/j. omtm. 2017. 11. 003.
- [46] Warwick A, Khandhadia S, Ennis S, et al. Age-related macular degeneration: a disease of systemic or local complement dysregulation? [J]. J Clin Med, 2014, 3 (4) : 1234–1257. DOI: 10. 3390/jcm3041234.
- [47] Lechner J, Chen M, Hogg RE, et al. Higher plasma levels of complement C3a, C4a and C5a increase the risk of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: complement activation in AMD [J/OL]. Immun Ageing, 2016, 13 : 4 [2022–01–25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754842/>. DOI: 10. 1186/s12979-016-0060-5.
- [48] Lin JB, Serghiou S, Miller JW, et al. Systemic complement activation profiles in nonexudative age-related macular degeneration: a systematic review [J/OL]. Ophthalmol Sci, 2022, 2 (2) : 100118 [2022–11–03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35614900/>. DOI: 10. 1016/j.xops. 2022. 100118.
- [49] Bora NS, Kaliappan S, Jha P, et al. CD59, a complement regulatory protein, controls choroidal neovascularization in a mouse model of wet-type age-related macular degeneration [J]. J Immunol, 2007, 178 (3) : 1783–1790. DOI: 10. 4049/jimmunol. 178. 3. 1783.
- [50] Mastellos DC, Yancopoulos D, Kokkinos P, et al. Compstatin: a C3-targeted complement inhibitor reaching its prime for bedside intervention [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45 (4) : 423–440. DOI: 10. 1111/eci. 12419.
- [51] 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 [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (3) : 693–701. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 09. 044.
- [52] Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials [J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136 (6) : 666–677. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2018. 1544.
- [53] Wu J, Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13 : 2413–2425. DOI: 10. 2147/DDDT. S206355.
- [54] Tran M, Khalid M, Pébay A, et al. Screening of CRISPR/Cas base editors to target the AMD high-risk Y402H complement factor H variant [J]. Mol Vis, 2019, 25 : 174–182.

(收稿日期:2022-01-30 修回日期:2022-11-04)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为 2 条时本刊采用 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的形式,而不用 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“ $75.4 \text{ ng/L} \pm 18.2 \text{ ng/L}$ ”可以表示为“(75.4 $\pm$ 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A 。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH_2O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

(本刊编辑部)

