

## 干性年龄相关性黄斑变性动物模型研究进展

王静 综述 孙晓东 审校

**【摘要】** 年龄相关性黄斑变性(AMD)是 55 岁以上人群主要的致盲眼病之一。随着中国老龄化问题的日益严重,其患病率逐年升高,其治疗也成为研究的热点,其中干性 AMD 的发病机制尚不明确,故缺乏有效的治疗措施。以往已有大量的基础研究关注干性 AMD 发病的分子机制,然而,缺乏合适的动物模型成为研究过程中的一大困扰。目前,研究已发现多种干性 AMD 动物模型,为相关研究工作提供了重要工具,但是不同的动物模型有其优缺点,病变发生的过程也不尽相同,在研究中选择合适的模型对相关研究至关重要。就近年来国内外研究中建立的各种干性 AMD 动物模型的特点进行综述。

**【关键词】** 老化; 干性黄斑变性; 动物模型; 基因突变小鼠; 基因工程小鼠

**Current research in animal models of dry age-related macular degeneration** Wang Jing, Sun Xiaodong.

Department of Ophthalmology, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of the irreversible vision loss in population over 55 years of age. With the increasingly serious problem of aging, the prevalence of AMD is rising year by year. However, as the pathogenesis of dry AMD is largely unknown, the effective therapy still is lack. Given that there was a lack of proper animal models, it brought about obstacles to researches about molecular mechanism underlying dry AMD. Nowadays, lots of murine models of dry AMD have been established and developed, which provide suitable tools for relevant researches. But, different dry AMD models show varied pathogenesis features, and a reasonable choice of models is very important for different studies. The characteristics of different dry models were reviewed in this article.

**【Key words】** Aging; Macular degeneration/dry; Animal model; Mice, mutant strains; Genetically engineered mice

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是发达地区 55 岁以上人群主要的致盲眼病之一。2002 年 WHO 报告显示全球约 8.7% 的失明患者由 AMD 导致,仅次于白内障和青光眼<sup>[1]</sup>。2002 年上海交通大学附属第一人民医院对上海市静安区曹家渡街道居民进行调查显示,55 岁以上人群中 AMD 的发病率为 15.5%,其中干性 AMD 占 88.1%<sup>[2]</sup>。随着中国社会进入老龄化,AMD 患病率也逐年增加。目前约有 1 500 万 AMD 患者,AMD 已经成为中国老年人群中低视力和不可逆盲的主要原因。然而,其患病机制尚不完全明确,尤其对于干性 AMD 还没有突破性进展,故除了营养性辅助治疗外<sup>[3]</sup>,干性 AMD 尚缺乏有效的治疗措施。因此,更多研究者将目光投向干性 AMD。本文就干性 AMD 动物模型的研究进行综述。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.016

基金项目:国家 973 计划项目(2011CB707506);国家自然科学基金项目(81271030);上海市优秀学术带头人计划项目(12XD1404100);上海市重点基础研究项目(11JC1410601)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

目前根据 AMD 发病机制已模拟出多种品系的动物模型,应用最多的为小鼠模型。研究表明,小鼠 AMD 模型病理变化与人相似,包括脂褐素聚积、drusen 形成、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及视细胞萎缩以及脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成。许多模型显示了 AMD 的一个或者多个特征,但是少数动物模型显示出晚期干性 AMD 向湿性 AMD 转变的表现。在 *abcr*<sup>-/-</sup>、极长链脂肪酸延长因子 4 (elongation of very long chain fatty acids-4, ELOVL4)-mutant、*Efemp1*<sup>R345W/R345W</sup>、*Ccr2*<sup>-/-</sup>、*Sod1*<sup>-/-</sup>、*Nepriylsin*<sup>-/-</sup> 小鼠模型中有脂褐素及 N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(N-retinyledin-N-retinylethanolamin, A2E)的增加。在 *Timp3*<sup>S156C/S156C</sup>、*mcd/mcd*、*ApoE4* TR、*APOB100*、*APO\*E3-Leiden*、单核细胞趋化蛋白 1-/- (monocyte chemoattractant protein-1, MCP1-/-, 或 *Ccl2*<sup>-/-</sup>)、C-C 趋化因子受体 2-/- (motif chemokine receptor 2, *Ccr2*<sup>-/-</sup>)、*Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup>、*Efemp1*<sup>R345W/R345W</sup>、*Sod2*<sup>-/-</sup>、*Nepriylsin*<sup>-/-</sup>、*mcd/mcd* 及 *SAMP8* 小鼠中观察到基底膜沉积物。在 *abcr*<sup>-/-</sup>、*ELOVL4*-mutant、*cfh*<sup>-/-</sup>、*Ccl2*<sup>-/-</sup>、*Ccr2*<sup>-/-</sup>、*Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup>、*mcd/mcd*、*Cp*<sup>-/-</sup>/*Heph*<sup>-/-</sup>、*ApoE4* TR、*arrd2/arrd2*、*Mfrp*<sup>rd6</sup>、*Nr2e3*<sup>rd7</sup>

和 *cpfl3* 小鼠中可以观察到视锥细胞、视杆细胞减少且排列紊乱。*Ccr2*<sup>-/-</sup>、*Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup>、*ApoE*(-)/*APO*<sup>\*</sup> *E3-Leiden* 小鼠模型中观察到干性和湿性 AMD 的特征为 RPE 变性、视细胞减少及 CNV 形成。Drusen 是 AMD 的危险因素, drusen 的重要特点是 BlinD 的形成, 然而, 在 小鼠模型中极少出现, 如在 *Nephrilysin*<sup>-/-</sup> 和 *mcd/mcd* 小鼠中均未发现。目前干性 AMD 动物模型虽然可以较好地模拟疾病的病理过程, 但仍然与人 AMD 病理变化存在差异。根据其制作原理, 一般将干性 AMD 动物模型分为三类: 基因工程动物模型、CEP 免疫动物模型、自然发生动物模型<sup>[4]</sup>, 现分别进行阐述。

## 1 基因工程小鼠

### 1.1 与 AMD 致病基因相关的基因工程小鼠

#### 1.1.1 免疫相关基因

**1.1.1.1 *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠模型** 补体因子 H (complement factor H, CFH) 是补体替代激活途径的重要负调节因子, 其功能障碍可以引起过度的炎症反应和组织损伤, 导致 AMD<sup>[5]</sup>。近年已证实 CFH 的基因多态性与 AMD 有关, 基因敲除小鼠进一步确定了 CFH 与 AMD 发病相关, *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠 2 岁时显示视觉功能减弱<sup>[6]</sup>, 这种小鼠表现出视网膜 C3 的聚积及 C3 激活的紊乱, 从而引起视网膜神经损伤<sup>[6]</sup>。电子显微镜显示, *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠 Bruch 膜变薄, 与年龄匹配的野生型小鼠相比, *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠 RPE 下电子致密物的数量减少<sup>[6]</sup>。其次, *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠视细胞外节与 RPE 细胞连接紊乱, 黑素体、脂褐素颗粒及黑素体-脂褐素小体在 RPE 内呈弥散分布<sup>[6]</sup>。CFH 与 AMD 的发病有重要的关系, 但是 *cfh*<sup>-/-</sup> 小鼠没有表现出其他 AMD 的特征。

**1.1.1.2 *Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠模型和 *Ccr2*<sup>-/-</sup> 小鼠模型** *Ccl2* 是最早发现的 C-C 类趋化因子家族的成员之一, 其与 *Ccr2* 结合, 对于单核细胞有重要的趋化作用。研究发现, *Ccl2*<sup>-/-</sup> 和 *Ccr2*<sup>-/-</sup> 小鼠都表现出 AMD 特征<sup>[7]</sup>。*Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠 9 月龄后出现视网膜下沉积物, 其数量随着鼠龄的增加而增加, 并出现 Bruch 膜增厚, 10~12 月龄时出现胶原层和弹力层的破裂; 9 月龄时 RPE 细胞即出现水肿、空泡化及电子致密物的沉积, 16 月龄光感受器细胞出现固缩。随着 *Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠的衰老, 脂褐素颗粒及 A2E 含量增加, 出现进展型 AMD 的特征, 包括地图样萎缩、持续性外层视网膜变性及 CNV。在该模型中, IgG、C5、玻璃体结合蛋白、CD46、血清淀粉样蛋白 P 及糖基化终末产物出现, 且其分布与人 AMD 相似<sup>[7]</sup>。*Ccr2*<sup>-/-</sup> 小鼠的病理表现与 *Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠非常相似, 即出现 drusen 沉积物、Bruch 膜显著增厚、脂褐素颗粒聚集和 RPE 空泡化, 并且表现出晚期 AMD 特征, 补体的沉积和激活模式也与 *Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠相似<sup>[7]</sup>。部分 *Ccr2*<sup>-/-</sup> 小鼠与 *Ccl2*<sup>-/-</sup> 小鼠的早期干性或晚期 AMD 转变为湿性 AMD, 强调了单核细胞趋化在 AMD 发病过程中的重要作用。

**1.1.1.3 *Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠模型** 视网膜小胶质细胞表达 CX3C 细胞因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1), 其属于 G 蛋白偶联受体超家族成员。CX3CR1 纯合子 M280 及 V246 I 等位基因突变导致小胶质细胞的迁移减弱, 与 AMD 相关<sup>[8]</sup>。*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠进一步证明了上述观点。电子显微镜观察显示,

12 月龄时 *Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠视网膜下出现脂质沉积, 18 月龄时小胶质细胞充盈在视网膜下, 检眼镜下观察到 drusen 沉积。另外, *Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠外层视网膜主要是外核层变薄, 进一步在 4 个月内发展为明显的光感受器变性。与野生型小鼠相比, 受到激光损伤之后, *Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠出现明显的 CNV<sup>[8]</sup>。这表明在 AMD 病理过程中小胶质细胞发挥重要作用。

**1.1.1.4 *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠** *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠有较高的外显率, 早期即可表现出干性 AMD 的病理特征<sup>[9]</sup>, 其 4~6 周龄时即可在检眼镜下观察到 drusen 沉积, 2~6 个月时这些物质在视网膜下腔内表现为大片融合黄色沉积物, 且出现 Bruch 膜增厚和结构紊乱。RPE 的变化包括色素减退、失色素、空泡化、黑素体的丢失和脂褐素的增加, A2E 水平增高及 RPE 变性。在 *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠中观察到外层视网膜结构紊乱, 光感受器细胞萎缩, 光感受器终末及突触明显较少, 约 15% 的小鼠可以自发出现 CNV<sup>[9]</sup>。大多数 *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠免疫系统异常, 表现为 C3、CD46 增加。*Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠中 C3d 在 Bruch 膜、drusen 样沉积物、RPE 细胞、光感受器细胞、脉络膜毛细血管中增加, 此现象与 AMD 患者的病理改变相似<sup>[10]</sup>。与野生型小鼠相比, *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠分子伴侣蛋白 Erp29 表达降低<sup>[9]</sup>、巨噬细胞浸润、小胶质细胞聚集和抗视网膜抗体水平增加<sup>[10]</sup>。总之, *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠较好地模拟了 AMD 特征, 即 drusen 沉积、RPE 细胞及 Bruch 膜变性、光感受器萎缩、CNV 及免疫激活<sup>[10]</sup>。因此, *Ccl2*<sup>-/-</sup>/*Cx3cr1*<sup>-/-</sup> 小鼠是少数外显率高、AMD 发生较早且容易进行实验的小鼠模型。

#### 1.1.2 氧化应激相关基因

**1.1.2.1 *Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠模型** 超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase-1, SOD1) 是抗氧化损伤的主要成员之一, 是潜在的 AMD 致病基因。*Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠可较早表现出年龄相关性疾病的病理改变, 如 drusen 沉积、Bruch 膜增厚和 CNV<sup>[11]</sup>。部分 7 月龄的 *Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠检眼镜下即可观察到眼底 drusen 沉积, 且随着鼠龄的增加而增多, 10 月龄时, 86% 的小鼠可观察到 drusen。随着光暴露时间的增加, *Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠 drusen 量随之增加<sup>[11]</sup>。免疫组织化学检测显示 drusen 为玻璃体结合蛋白、补体成分、基质金属蛋白酶组织抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinases-3, TIMP3)、CD46 染色阳性, IgS 激活<sup>[11]</sup>。12 月龄时, *Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠 RPE 出现空泡化及变性改变, 电子显微镜下显示 RPE 连接完整性破坏, Bruch 膜显著增厚, 与鼠龄相匹配的野生型小鼠相比, Bruch 膜厚度增加约 6 倍。研究显示, *Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠中 DNA 氧化损伤增加。另外, 17% 小鼠显示出光感受器细胞减少, 约 10% 10 月龄以上的小鼠显示出 CNV 的形成<sup>[11]</sup>。*Sod1*<sup>-/-</sup> 小鼠模型可作为干性 AMD 研究较好的选择。

**1.1.2.2 *Sod2*<sup>-/-</sup> 小鼠模型** 为进一步证明 *Sod2* 在 AMD 中的作用, 可于视网膜下注射腺相关病毒-核酶介导的 *Sod2* mRNA 以敲除 *SOD2* 基因<sup>[12]</sup>。此模型可观察到 RPE 细胞中 A2E 的聚集和脂褐素颗粒的沉积<sup>[12]</sup>。注射后 1 个月, RPE 细胞中的色素减少, 但视网膜结构正常。注射后 2~4 个月, RPE 细胞出现空泡化并萎缩, 光感受器结构紊乱, 外核层变薄<sup>[12]</sup>。注射后 4 个月, 小鼠 Bruch 膜增厚约 40%。同时, BlamD 在 RPE 细胞基

底部的内褶处及基底膜等区域出现,视网膜电图 a 波和 b 波振幅分别减少 33% 和 41%。注射后 4.5 个月,A2E 水平较对照组明显升高<sup>[12]</sup>。总之,Sod2<sup>-/-</sup>小鼠模拟了干性 AMD 的病理特征,有力地证明了氧化应激在 AMD 病理过程中的作用。

**1.1.3 代谢通路相关基因** 光感受器细胞功能依赖于脉络膜血管循环和 RPE 细胞的营养支持及代谢产物的有效清除,这一过程的减弱与晚期 AMD 的发生有关。胆固醇代谢紊乱使 Bruch 膜的水力传导率降低,脂质转运减弱,导致毒性代谢产物,如 7-酮胆固醇聚积,最终出现 AMD 的病理变化<sup>[13]</sup>。Mcd/mcd 基因工程小鼠外层光感受器细胞出现由组织蛋白酶 D 介导的溶酶体功能减低,组织蛋白酶 D 的激活引起 RPE 细胞代谢紊乱,导致类似 AMD 的病理改变<sup>[14]</sup>。Neprilysin<sup>-/-</sup>小鼠表现出淀粉样物  $\beta$  增加,引起视网膜类似 AMD 的病理改变<sup>[15]</sup>。此外,Cp<sup>-/-</sup>Heph<sup>-/-</sup>小鼠体内铁代谢紊乱可以导致铁超载,导致视网膜变性及其 RPE 细胞内涵体的聚积<sup>[16]</sup>。ApoE 和 ApoB-100 基因工程小鼠表现出血清胆固醇增加,这些小鼠也可表现出类似 AMD 的病理改变<sup>[17-18]</sup>。

## 1.2 与干性 AMD 病理表现相似的基因工程动物模型

**1.2.1 abcr<sup>-/-</sup>小鼠模型** ATP 结合盒转运子基因(ATP-binding cassette transporter, ABCR)编码 Rim 蛋白,该基因突变可导致 Stargardt 病<sup>[19]</sup>。ABCR 基因杂合子突变与 AMD 有关,目前观察到 abcr<sup>+/-</sup>小鼠视网膜暗适应时间延迟以及与 AMD 和 Stargardt 病临床表现有相似的特征<sup>[20]</sup>。与 abcr<sup>+/-</sup>小鼠相比,abcr<sup>-/-</sup>小鼠 RPE 增厚及结构紊乱更明显<sup>[20]</sup>。与野生型鼠相比,abcr<sup>-/-</sup>小鼠视网膜脂褐素的数量增加,且增加的速度远比年龄相关的脂褐素增加的速度快<sup>[21]</sup>,但未见明显的 RPE 变性<sup>[21]</sup>。另外,abcr<sup>-/-</sup>小鼠 Bruch 膜增厚,却没有发现 drusen 的沉积<sup>[21]</sup>。

**1.2.2 ELOVL4 基因突变小鼠模型** Stargardt 样黄斑营养不良是常染色体显性遗传性疾病,表现为进行性中心视力及色觉丢失,研究证明其与 ELOVL4 基因突变有关<sup>[22]</sup>。ELOVL4 在视锥细胞及视杆细胞内质网中表达较多,其突变蛋白导致细胞间运输紊乱及高尔基复合体中突变 ELOVL4 的聚积<sup>[23]</sup>。人 ELOVL4 基因突变的基因工程小鼠(TG E\_mut<sup>+/-</sup>) 在 2 月龄时表现为 RPE 细胞的空泡样变性和细胞内未消化的膜盘及残余体的沉积,分别在 4 月龄和 7 月龄表现出明显的 A2E 水平的增加和脂褐素沉积<sup>[24-25]</sup>。ELOVL4,5-bp 碱基缺失小鼠模型显示进行性视细胞变性,其中视锥细胞变性更严重<sup>[26]</sup>。

**1.2.3 Efemp1<sup>R345W/R345W</sup>小鼠模型** 含表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)结构域的 Fibulin 样细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白 1 (EGF-containing fibrillin-like ECM protein1, EFEMP1) 基因编码蛋白与其他 ECM 蛋白相互作用共同促进 drusen 的形成<sup>[27]</sup>,其 R345W 突变是首先被发现与 Doyme 蜂窝状视网膜萎缩(Doyme honeycomb retinal dystrophy, DHRD) 相关的基因<sup>[27]</sup>。Efemp1<sup>+/-R345W</sup>小鼠表现出干性 AMD 的病理特征,6 月龄时即可显示 RPE 细胞的空泡化,12 月龄时,RPE 基底膜正常内褶结构消失,RPE 细胞及 Bruch 膜中 C3 激活<sup>[28]</sup>。Efemp1<sup>R345W/R345W</sup>小鼠显示 Bruch 结构异常,在 2 月龄时即发现胶原沉积,12 月龄时 Bruch 膜有明显电子致密物的沉积<sup>[28]</sup>。

另外,基底膜沉积物中检测到 Timp3 及突变的纤连蛋白 3。但是,Efemp1<sup>R345W/R345W</sup>小鼠神经视网膜层在 6~18 周龄时是正常的<sup>[28]</sup>。

**1.2.4 Timp3<sup>S156C/S156C</sup>小鼠模型** Sorsby 眼底营养不良(Sorsby fundus dystrophy, SFD) 是少见的常染色体显性遗传性疾病,其病理表现与 AMD 相似。研究发现 SFD 患者在 Timp3 位点存在点突变,TIMPs 是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 抑制蛋白家族成员之一,具有重塑 ECM 的作用<sup>[29]</sup>。因此,Timp3 是 AMD 动物模型的靶基因。Timp3<sup>+/-S156C</sup>和 Timp3<sup>S156C/S156C</sup>小鼠在 Bruch 膜厚度及结构改变方面没有明显差异,30 月龄时 Timp3<sup>S156C/S156C</sup>小鼠 Bruch 膜增厚,衰老小鼠 RPE 细胞基底膜断裂,栅栏样微绒毛消失,RPE 细胞突起不再面向视细胞的外节<sup>[30]</sup>。Timp3<sup>+/-S156C</sup>小鼠 RPE 细胞顶部突起紊乱,微绒毛厚度减少。然而,Timp3<sup>+/-S156C</sup>和 Timp3<sup>S156C/S156C</sup>小鼠在 8~30 月龄时神经视网膜层并无异常。

## 2 CEP 免疫小鼠模型

大量证据显示 AMD 是免疫介导的疾病<sup>[31]</sup>。Anderson 等<sup>[32]</sup>提出,外层视网膜信号传导可能启动免疫应答,参与到 AMD 的病理过程中,且 CEP 可作为潜在的信号分子。CEP 作为半抗原在 AMD 中发挥重要作用。清蛋白是可被 CEP 修饰的主要蛋白,因此,CEP 修饰的鼠清蛋白使外层视网膜产生强烈的免疫反应<sup>[33]</sup>。视网膜病变的严重程度与 CEP 抗体的滴度直接相关,CEP 免疫小鼠 RPE 细胞出现空泡变性、核固缩或溶解,并且水肿的光感受器细胞下 RPE 细胞数量减少。检眼镜检查可见视网膜片状改变<sup>[33]</sup>,CEP 免疫小鼠视网膜全层均可见到明显的 BlamD,Bruch 膜明显增厚<sup>[33]</sup>。另外,免疫小鼠在 Bruch 膜中检测到 C3d,其在激光照射下引起 Bruch 膜断裂,且可见到新生血管的生成明显加快<sup>[34]</sup>。

## 3 自发性视网膜变性小鼠

在培育的实验小鼠中,一些自然突变品系,表现出视网膜变性的病理特征<sup>[35]</sup>,其中包括 Mdm1、Mfrp、Nr2e3 及 Gnat2 基因突变小鼠和衰老加速小鼠(senescence-accelerated mouse, SAM),这些小鼠不同程度地表现出 Bruch 膜增厚、基底膜沉积物和 CNV 等特点。第一个在近交系小鼠中发现的视网膜变性小鼠是 Rds<sup>Rd2</sup>,其 Rds 外显子中插入了外源 DNA<sup>[36]</sup>。目前可利用自然发生动物模型来研究色素性视网膜炎的发病机制,探讨 AMD 光感受器变性的分子机制<sup>[35]</sup>。此外,SAM 家族鼠,可自然发生早衰及衰老相关性疾病,因此这种模型也广泛应用到视网膜年龄相关性病变的研究中。

目前已建立了多种小鼠干性 AMD 动物模型,并且成功应用到新的治疗措施的安全性及有效性评价研究中。动物模型的建立已使干性 AMD 基础研究取得了重大进展,也促进了许多新的临床试验的开展,但是,我们必须认识到,人类与小鼠生理及病理变化有一定差别。在未来的研究中,希望有更多、更经济和更接近于人类干性 AMD 自然病程的动物模型问世,以便进一步开展更多、更有效的相关研究以探索更加行之有效的

治疗措施,解决干性 AMD 的治疗难题。

### 参考文献

- [1] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002 [J]. Bull World Health Organ, 2004, 82 (11): 844-851.
- [2] 邹海东,张哲,许迅,等.上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查[J].中华眼科杂志,2005,41:15-19. doi:10.3760/j.issn:0412-4081.2005.01.005.
- [3] 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 [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119 (10): 1417-1436.
- [4] Ramkumar HL, Zhang J, Chan CC. Retinal ultrastructure of murine models of dry age-related macular degeneration (AMD) [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29 (3): 169-190. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.02.002.
- [5] Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, et al. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (46): 17456-17461. doi:10.1073/pnas.0606234103.
- [6] Coffey PJ, Gias C, McDermott CJ, et al. Complement factor H deficiency in aged mice causes retinal abnormalities and visual dysfunction [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104 (42): 16651-16656. doi:10.1073/pnas.0705079104.
- [7] Ambati J, Anand A, Fernandez S, et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl2- or Ccr2-deficient mice [J]. Nat Med, 2003, 9 (11): 1390-1397. doi:10.1038/nm950.
- [8] Combadière C, Feumi C, Raoul W, et al. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (10): 2920-2928. doi:10.1172/JCI31692.
- [9] Tuo J, Bojanowski CM, Zhou M, et al. Murine ccl2/cx3cr1 deficiency results in retinal lesions mimicking human age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48 (8): 3827-3836. doi:10.1167/iovs.07-0051.
- [10] Ross RJ, Zhou M, Shen D, et al. Immunological protein expression profile in Ccl2/Cx3cr1 deficient mice with lesions similar to age-related macular degeneration [J]. Exp Eye Res, 2008, 86 (4): 675-683. doi:10.1016/j.exer.2008.01.014.
- [11] Imamura Y, Noda S, Hashizume K, et al. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (30): 11282-11287. doi:10.1073/pnas.0602131103.
- [12] Justilien V, Pang JJ, Renganathan K, et al. SOD2 knockdown mouse model of early AMD [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48 (10): 4407-4420. doi:10.1167/iovs.07-0432.
- [13] Javitt NB, Javitt JC. The retinal oxysterol pathway: a unifying hypothesis for the cause of age-related macular degeneration [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2009, 20 (3): 151-157. doi:10.1097/ICU.0b013e32832af468.
- [14] Zhang D, Lai MC, Constable IJ, et al. A model for a blinding eye disease of the aged [J]. Biogerontology, 2002, 3 (1-2): 61-66.
- [15] Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ichinose S, et al. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. J Clin Invest, 2005, 115 (10): 2793-2800. doi:10.1172/JCI24635.
- [16] He X, Hahn P, Jacovelli J, et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration [J]. Prog Retin Eye Res, 2007, 26 (6): 649-673. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.07.004.
- [17] Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Alexandridou A, et al. The role of aging, high fat diet and blue light exposure in an experimental mouse model for basal laminar deposit formation [J]. Exp Eye Res, 2002, 75 (5): 543-553. doi:10.1006/exer.2002.2047. doi:10.1086/301901.
- [18] Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration [J]. Am J Hum Genet, 1998, 63 (1): 200-206. doi:10.1038/ng0397-236.
- [19] Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy [J]. Nat Genet, 1997, 15 (3): 236-246. doi:10.1038/ng0397-236.
- [20] Mata NL, Tzekov RT, Liu X, et al. Delayed dark-adaptation and lipofuscin accumulation in abcr<sup>+/-</sup> mice: implications for involvement of ABCR in age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42 (8): 1685-1690.
- [21] Weng J, Mata NL, Azarian SM, et al. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice [J]. Cell, 1999, 98 (1): 13-23. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80602-9.
- [22] Stone EM, Nichols BE, Kimura AE, et al. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q [J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112 (6): 765-772. doi:10.1001/archoph.1994.01090180063036.
- [23] Vasireddy V, Vijayarathay C, Huang J, et al. Stargardt-like macular dystrophy protein ELOVL4 exerts a dominant negative effect by recruiting wild-type protein into aggresomes [J]. Mol Vis, 2005, 11: 665-676.
- [24] Vasireddy V, Jablonski MM, Khan NW, et al. Elov4 5-bp deletion knock-in mouse model for Stargardt-like macular degeneration demonstrates accumulation of ELOVL4 and lipofuscin [J]. Exp Eye Res, 2009, 89 (6): 905-912. doi:10.1016/j.exer.2009.07.021.
- [25] Karan G, Lillo C, Yang Z, et al. Lipofuscin accumulation, abnormal electrophysiology, and photoreceptor degeneration in mutant ELOVL4 transgenic mice: a model for macular degeneration [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (11): 4164-4169. doi:10.1073/pnas.0407698102.
- [26] Vasireddy V, Jablonski MM, Mandal MN, et al. Elov4 5-bp-deletion knock-in mice develop progressive photoreceptor degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (10): 4558-4568. doi:10.1167/iovs.06-0353.
- [27] Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy [J]. Nat Genet, 1999, 22 (2): 199-202. doi:10.1038/9722.
- [28] Fu L, Garland D, Yang Z, et al. The R345W mutation in EFEMP1 is pathogenic and causes AMD-like deposits in mice [J]. Hum Mol Genet, 2007, 16 (20): 2411-2422. doi:10.1093/hmg/ddm198.
- [29] Weber BH, Vogt G, Pruett RC, et al. Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy [J]. Nat Genet, 1994, 8 (4): 352-356. doi:10.1038/ng1294-352.
- [30] Weber BH, Lin B, White K, et al. A mouse model for Sorsby fundus dystrophy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (8): 2732-2740.
- [31] Patel M, Chan CC. Immunopathological aspects of age-related macular degeneration [J]. Semin Immunopathol, 2008, 30 (2): 97-110. doi:10.1007/s00281-008-0112-9.
- [32] Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? [J]. Ophthalmic Epidemiol, 1999, 6 (2): 125-143.
- [33] Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration [J]. Nat Med, 2008, 14 (2): 194-198. doi:10.1038/nm1709.
- [34] Ebrahem Q, Renganathan K, Sears J, et al. Carboxyethylpyrrole oxidative protein modifications stimulate neovascularization: Implications for age-related macular degeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (36): 13480-13484. doi:10.1073/pnas.0601552103.
- [35] Chang B, Hawes NL, Hurd RE, et al. Retinal degeneration mutants in the mouse [J]. Vision Res, 2002, 42 (4): 517-525.
- [36] van Nie R, Iványi D, Démant P. A new H-2-linked mutation, rds, causing retinal degeneration in the mouse [J]. Tissue Antigens, 1978, 12 (4): 106-108.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)