

衰老与年龄相关性黄斑变性

雷艺 综述 颜华 审校

天津医科大学总医院眼科 天津医科大学, 天津 300052

通信作者: 颜华, Email: zyyyanhua@tmu.edu.cn

【摘要】 随着人口老龄化,与衰老相关的眼病发病率也逐渐升高,尤其是年龄相关性黄斑变性。近年来在年龄相关性黄斑变性(AMD)的治疗方面取得了一定的进展,但其仍然是老年人视力障碍和盲的主要原因之一。目前,大量研究认为 AMD 主要由衰老和炎症两方面因素共同作用造成的。尽管更多的研究聚焦于炎症对 AMD 的作用,衰老作为其重要相关因素,也同样值得我们深入探究。本文就衰老造成的物质堆积、吞噬功能异常、线粒体功能异常和氧化应激损伤等与 AMD 的发生和发展的密切关系进行综述,以期提高临床医生对 AMD 的认知。

【关键词】 衰老; 年龄相关性黄斑变性; Bruch 膜; 氧化应激

基金项目: 国家自然科学基金 (81830026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200602-00392

Aging and age-related macular degeneration

Lei Yi, Yan Hua

Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: zyyyanhua@tmu.edu.cn

【Abstract】 With the aging of the population in modern society, the incidence of age-related diseases increases gradually, especially the age-related macular degeneration (AMD). Despite advances in treatment in recent years, AMD remains one of the leading causes of blindness and visual impairment in the elderly. At present, people tend to think that AMD is caused by the combination of aging and inflammation, which also contribute to the occurrence and development of many other age-related diseases. Although more studies have focused on the role of inflammation in AMD, aging, as an important correlate, is also deserves in-depth investigation. This article reviewed the close relationship between substance accumulation, abnormal phagocytosis, abnormal mitochondrial function and oxidative stress damage caused by aging and the occurrence and development of AMD, with a view to improving clinicians' knowledge of AMD.

【Key words】 Aging; Age-related macular degeneration; Bruch membrane; Oxidative stress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81830026)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200602-00392

衰老是与人类慢性疾病相关的重要的危险因素,其本质是遗传损伤和不同暴露累积产生的应激,包括营养信号传导、蛋白质稳态、线粒体质量控制的异常和 DNA 损伤反应等,当细胞保护途径受损引发的细胞功能障碍导致组织损伤时,年龄相关性疾病就会发生^[1-2]。年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种慢性多基因疾病,其发病由遗传、环境和生活方式等多种因素决定,慢性炎症、脂质沉积、氧化应激和细胞外基质的维持受损与 AMD 的发病密切相关。随着人口老龄化和寿命的延长,AMD 成为一个日益重要的公共卫生问题^[2-3]。有研究证明,年龄是与 AMD 发病率强相关的危险因素,几乎所有的晚期 AMD 发生在 60 岁以上的患者

中,随着年龄每增加 10 岁,AMD 的发病率增加 4 倍^[3-4]。在欧洲的大型人群研究中发现,55~59 岁的人群中早期 AMD 的患病率约为 2.1%~5.0%,而在 85 岁以上人群中为 17.6%;而对于晚期 AMD,上述数据分别为 0.1%和 9.8%,AMD 的患病率随年龄增长呈明显上升趋势^[5-6]。另外,蓝山眼科研究也显示,在为期 15 年的 AMD 发病率研究中,AMD 发病率的上升与年龄增长密切相关^[3,7]。由此可见,衰老在 AMD 的发生和发展中起到了重要的推动作用。本文就目前衰老与 AMD 相关作用机制进行综述。

1 衰老相关的 Bruch 膜异常物质积累与 AMD 的发生和发展

Bruch 膜的重要功能之一是支持营养物质和代谢废物在眼

局部循环中的双向扩散作用,Bruch 膜也可以作为屏障限制视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层和脉络膜毛细血管层之间的细胞迁移。随着年龄的增长,代谢废物不断堆积,Bruch 膜的基底层逐渐增厚并出现功能障碍,造成眼部营养物质的摄取障碍和局部堆积物质的清除异常。此外,随着年龄的增长,Bruch 膜还会发生钙化和碎片化^[8-10]。drusen 是一种含脂质、无机盐和蛋白质的细胞外沉积物,在 RPE 和 Bruch 膜之间积累,是 AMD 的典型特征。光学相干断层扫描影像上 drusen 的不均匀内部反射率可以用于反映 AMD 从进展期到晚期的变化。研究发现,存在 drusen 的 AMD 患者在 1 年内发展为晚期 AMD 的风险增加^[11]。

1.1 脂质的积累与 AMD 的关系

在 Bruch 膜堆积的物质中,脂质的积累被认为在 AMD 疾病的发展中起着重要作用。在 55 项测量 AMD 患者高密度脂蛋白水平的研究中,34 项研究表明高密度脂蛋白水平与 AMD 的发生和发展无明显关联,16 项研究显示 AMD 患者的高密度脂蛋白水平高于正常对照组,5 项研究显示 AMD 患者的高密度脂蛋白水平低于正常对照组,而最近的孟德尔随机化研究进行了与脂质组分相关的基因检测,支持了高密度脂蛋白升高与 AMD 风险增加相关的假设,认为高密度脂蛋白颗粒的组成和活性可能与 AMD 有关^[12]。除了从体循环吸收脂质外,光感受器和 RPE 也会在局部产生脂质,而脂质的清除是通过 RPE 分泌的“类脂质颗粒”透过 Bruch 膜进入循环,减少其在局部的堆积;随着年龄的增长,Bruch 膜透过“类脂质颗粒”进入循环进而清除脂质的能力下降,造成了“类脂质颗粒”在 Bruch 膜的堆积,即神经视网膜内脂质的积累,这是早期与年龄相关的眼部环境变化的一个标志,为 drusen 的形成提供了基础及重要组成成分。年龄相关性 Bruch 膜清除脂质能力下降的原因尚不清楚,有人提出,Bruch 膜通透性降低是由于血浆来源的脂质(胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯和脂肪酸)和蛋白质(载脂蛋白)在内层胶原层的沉积导致的,进而产生了年龄相关的 Bruch 膜水传导性下降^[13],然后后续研究发现 Bruch 膜沉积物严重程度与血浆脂质浓度之间几乎没有相关性^[14],年龄相关性 Bruch 膜清除脂质能力下降的原因尚待研究。

1.2 蛋白的积累与 AMD 的关系

有研究证明,AMD 与阿尔兹海默症具有类似发病机制的基础^[15],drusen 的最新特征表明,蛋白质成分与淀粉样蛋白沉积物类似,drusen 蛋白质成分的形成可能与淀粉样蛋白沉积有关。在这一过程中,可溶性蛋白质单体转化为预纤维低聚物导致了蛋白质错误折叠的逐步发生,并进展至形成具有细胞毒性的不溶性淀粉样纤维^[16]。

1.3 糖基化终产物与 AMD 的关系

晚期糖基化终产物是与糖分子共价结合的蛋白质或脂类。与细胞内质网和高尔基体发生的生理性糖基化不同,晚期糖基化终产物优先积累在细胞外基质,如 Bruch 膜,导致 Bruch 膜逐渐增厚,降低其清除物质的能力^[17]。

2 衰老相关的吞噬功能异常与 AMD 的发生和发展

吞噬作用是维持组织内稳态和免疫平衡的关键,衰老相关

的吞噬作用异常加重了组织变性及慢性无菌性炎症。已知有多种细胞在眼内执行相关的吞噬作用,包括 RPE 细胞,小胶质细胞及巨噬细胞等^[18]。

2.1 RPE 细胞吞噬功能异常与 AMD 的关系

RPE 细胞是人体内最活跃的吞噬细胞之一,每年吞噬约自身体积 75 倍的物质,对维持视网膜稳态和光感受器功能至关重要。光感受器-RPE-Bruch 膜-脉络膜毛细血管层复合体被认为是 AMD 发生和发展中最重要的结构,而 RPE 在其中有 3 个主要功能:降解光感受器外层、形成视网膜-血屏障、为光感受器提供营养。随着年龄的增长,RPE 细胞的吞噬能力逐渐下降。老年大鼠的 RPE 吞噬能力降低了约 80%;老年动物的 RPE 中出现铁沉积,可显著降低其吞噬活性^[19]。drusen 可能是由于 RPE 细胞的吞噬能力下降,导致未能吞噬的物质经年积累于 RPE 下区域形成的^[20]。

2.2 巨噬细胞吞噬功能异常与 AMD 的关系

除了 RPE 外,巨噬细胞的吞噬作用对 AMD 的发病也很重要。在 AMD 患者的视网膜中,drusen 周围常常出现浸润的巨噬细胞,这可能是由于 drusen 发出趋化信号,招募巨噬细胞清除堆积物质所导致的^[18]。研究发现,巨噬细胞趋化性的缺陷,包括趋化因子 Ccl2 或受体(如 Cer2 或 CX3CR1)在小鼠中的缺失,导致了 AMD 相关症状的产生^[21]。尽管巨噬细胞经常自我更新,但随着年龄增长,小鼠的巨噬细胞仍显示出许多衰老迹象,如氧化呼吸受损等,会导致自我更新异常,无法发挥相应的吞噬功能,并且在巨噬细胞衰老过程中,与 AMD 发病密切相关的脂质稳态也受到显著干扰^[22]。另外,在巨噬细胞中靶向抑制白细胞介素-10 受体介导的信号通路或者抑制 STAT3 的激活可以逆转其衰老表型,如果将 STAT3 缺陷的巨噬细胞植入到老年小鼠的眼中,可以显著降低脉络膜新生血管的数量^[23]。

2.3 小胶质细胞吞噬功能异常与 AMD 的关系

在健康的视网膜中,小胶质细胞是一群具有自我更新能力的先天免疫细胞,它们不断地监测自身所处的微环境。有研究表明,衰老的啮齿动物和人类视网膜的小胶质细胞会转变为营养不良状态,失去神经保护功能,衰老的小胶质细胞功能障碍可引发慢性低级别炎症环境,促进 AMD 的发生和进展^[24]。还有研究发现,与幼鼠(3~4 月龄)的视网膜相比,老年鼠(18~24 月龄)的视网膜中小胶质细胞的密度、形态及结构运动均发生了改变,其密度明显升高,平均树突状分叉更小且更少、长度更短,结构运动明显减慢,并且小胶质细胞对损伤的反应速度和程度随着年龄的增长而降低^[25]。

衰老相关的吞噬功能降低不仅能使物质堆积破坏视网膜稳态,还可能影响视网膜多种细胞的生存,导致 RPE 细胞凋亡、光感受器变性进而发生 AMD^[18]。

3 衰老相关的线粒体功能改变与 AMD 的发生和发展

近十年来,线粒体损伤和功能障碍逐渐被人们认识,越来越多的研究支持线粒体损伤和功能障碍在衰老和慢性退行性疾病中的作用。已有一些研究证明在 AMD 中出现了线粒体功能障碍,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,线粒体



DNA 损伤,以及蛋白质聚集和炎症增加等病理变化,并且功能正常的线粒体可以防止 RPE 细胞损伤并抑制 AMD 的炎症反应^[26]。

3.1 线粒体 DNA 损伤与 AMD 的关系

目前已有研究证明在老年啮齿动物的视网膜和脉络膜中,线粒体的数量及体积均下降,线粒体的 DNA 损伤增加,DNA 修复酶减少。这些线粒体变化的潜在后果包括 ROS 的增加和细胞代谢活动的减弱,从而降低细胞的最佳生物能^[27-28]。有研究证明,线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的单倍型与 AMD 的患病率有关,并且 AMD 患者的视网膜中存在大量的 mtDNA 缺失和重排^[27]。Lin 等^[28]的研究表明,随着年龄的增长,mtDNA 损伤增加,黄斑区 RPE 细胞的 mtDNA 损伤多于周围区 RPE 细胞且修复能力更低,mtDNA 的损伤程度与 AMD 分级呈正相关,其修复能力与 AMD 分级呈负相关。Karunadharm 等^[29]报道,随着年龄的增长,只在线粒体基因组的共同缺失区域观察到 mtDNA 损伤;而 AMD 患者线粒体基因组的所有区域均出现 mtDNA 损伤,并且 mtDNA 积累的损伤比细胞核基因多,其损伤约是核基因的 8 倍,表明在 AMD 进展中 mtDNA 优先受损,提示了 mtDNA 损伤增加引起的线粒体功能障碍与 AMD 的发生和发展之间存在潜在联系。

3.2 线粒体自噬功能改变与 AMD 的关系

线粒体的自噬功能在衰老的过程中起到了不可或缺的作用,线粒体自噬是线粒体特有的一种自噬,是线粒体质量控制的重要组成部分,维持了细胞内环境的稳定^[28,30]。有研究证明,线粒体自噬的损伤参与了 AMD 的发生和发展,而促进线粒体质量和活性的恢复可以运用于抗衰老治疗;深入了解细胞线粒体自噬清除机制,并且将其作为对抗老年性退行性疾病(如 AMD)的有效工具,具有一定的潜力^[30]。

4 衰老相关的氧化应激损伤与 AMD 的发生和发展

氧化应激是 ROS 生成过多和抗氧化防御机制不足所导致的失衡,这种现象随年龄增长而增加,影响组织的正常功能,许多年龄相关的慢性疾病也与氧化应激直接相关^[31]。在过去的十年中,已经发现了近 40 种与 AMD 风险相关的基因变异,其中包括编码氧化应激相关蛋白的基因,这进一步证实了氧化应激在 AMD 发病过程中的作用^[32]。

4.1 氧化应激损伤对 RPE 细胞的影响

由于 RPE 具有较高的代谢需求,因此细胞富含线粒体以提供足够的能量,可产生大量用于信号转导的 ROS。为了满足新陈代谢的需要,黄斑区域具有体内最高的血液流量,使 RPE 暴露在 70~90 mmHg 的高氧分压下,与年轻细胞相比衰老细胞的线粒体可产生更多的 ROS。随着年龄的增长和环境压力的累积,如生活方式因素:吸烟和高脂肪饮食摄入等,可能导致生理性的氧化应激逐渐变为病理性的氧化应激损伤,在大量病理性的 ROS 的冲击下,RPE 出现功能失调并死亡,这种改变在 AMD 的病理生物学进展中起着重要的作用^[1]。

4.2 RPE 细胞自噬对氧化应激损伤的影响

RPE 自噬在保护自身免受氧化应激和脂褐素积累损伤方

面具有重要作用,但有研究发现,在 AMD 的临床样本和 AMD 动物模型的视网膜组织中自噬蛋白、自噬小体的表达显著降低,自噬功能的减弱可能会加重 RPE 的氧化应激损伤,从而导致 AMD 的发生和发展^[33]。另外,氮氧化物已被发现与 ROS 扩增相关,两者的相互作用加速了衰老和 AMD 的发生,升高视网膜中氮氧化物活性可以促进血管生成,增加白细胞黏附和血管渗漏,并进一步导致年龄相关代谢产物的积累^[34-35]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是一种存在于所有活细胞中的辅酶,它既是还原-氧化反应催化酶的关键辅酶,将电子从一个反应传递到另一个反应。随着衰老过程的进行,细胞内 NAD⁺浓度发生变化,调节 NAD⁺的使用或促进 NAD⁺的产生可以增强健康和延长寿命^[36]。Jadeja 等^[37]研究了 NAD⁺生物合成基因的年龄依赖性表达和 NAD⁺在小鼠 RPE 中的水平,观察到 NAD⁺的表达下降与年龄相关,用烟酰胺单核苷酸对 RPE 细胞进行体外处理,可以使 NAD⁺得以保留,防止 RPE 衰老的发生。

4.3 其他

有研究认为细胞衰老是一种肿瘤抑制机制,以应对细胞内外压力使细胞进入细胞周期阻滞的状态,从而防止潜在的恶性转化,这些衰老细胞有时被特定的蛋白表达和分泌所标记,被称为衰老相关的分泌表型^[38-39]。视网膜上皮细胞中的衰老相关的分泌表型加重了病理性血管生成,从而加剧了视网膜组织的缺血损伤,进而促使缺血的视网膜细胞发生衰老并分泌炎症细胞因子,从而促进 AMD 的发生和发展^[38]。

此外,在衰老过程中,蛋白质内稳态受到损害,蛋白质内稳态的丢失是老年相关疾病的发病机制之一。当蛋白质内稳态被破坏时,细胞通过 2 个蛋白水解系统进行蛋白质降解,即泛素-蛋白酶体系统和自噬系统,现已发现这 2 个蛋白水解系统的功能障碍与 AMD 的发病有关^[30,33,40-42]。其中泛素-蛋白酶体系统抑制发生在一系列与年龄相关的疾病中,导致电子传递链受损,线粒体功能障碍和细胞 ROS 增加等^[43]。自噬在响应细胞能量压力应激、错误折叠蛋白和蛋白质聚集物的清除、细胞生长、抗衰老和先天免疫反应等方面发挥着生理作用。自噬功能障碍被认为在炎症疾病以及一系列与衰老相关的疾病中起着关键作用。

虽然已经确定了 AMD 的多种危险因素,但年龄本身仍然是最重要的危险因素之一,因此了解潜在的衰老机制和 AMD 病理生理之间的联系是当务之急。研究如何延缓衰老或如何在自然衰老过程中阻断 AMD 发病机制中的关键环节至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD [J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 60: 201-218. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.03.002.
- [2] Luu J, Palczewski K. Human aging and disease: lessons from age-related macular degeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(12): 2866-2872. DOI: 10.1073/pnas.1721033115.
- [3] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration [J]. Lancet, 2023, 401(10386): 1459-1472. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02609-5.

- [4] Fleckenstein M, Keenan T, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1) : 31 [2023-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33958600>. DOI: 10.1038/s41572-021-00265-2.
- [5] Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12) : 2482-2489. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.002.
- [6] Colijn JM, Buitendijk G, Prokofyeva E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(12) : 1753-1763. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035.
- [7] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2018, 392(10153) : 1147-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- [8] Curcio CA, Millican CL, Bailey T, et al. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(1) : 265-274.
- [9] Tan A, Pilgrim MG, Fearn S, et al. Calcified nodules in retinal drusen are associated with disease progression in age-related macular degeneration [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(466) : eaat4544 [2023-03-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30404862>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat4544.
- [10] Blasiak J, Sobczuk P, Pawlowska E, et al. Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration [J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81 : 101735 [2023-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36113764>. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101735.
- [11] Kersten E, Paun CC, Schellevis RL, et al. Systemic and ocular fluid compounds as potential biomarkers in age-related macular degeneration [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(1) : 9-39. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.05.003.
- [12] Burgess S, Davey Smith G. Mendelian randomization implicates high-density lipoprotein cholesterol-associated mechanisms in etiology of age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(8) : 1165-1174. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.042.
- [13] Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36(7) : 1290-1297.
- [14] Espinosa-Heidmann DG, Sall J, Hernandez EP, et al. Basal laminar deposit formation in APO B100 transgenic mice: complex interactions between dietary fat, blue light, and vitamin E [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(1) : 260-266. DOI: 10.1167/iavs.03-0910.
- [15] Do KV, Kautzmann MI, Jun B, et al. Elovanooids counteract oligomeric β -amyloid-induced gene expression and protect photoreceptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(48) : 24317-24325. DOI: 10.1073/pnas.1912959116.
- [16] Luibl V, Isas JM, Kaye R, et al. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2) : 378-385. DOI: 10.1172/JCI25843.
- [17] Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, et al. Structural and molecular changes in the aging choroid; implications for age-related macular degeneration [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(1) : 10-25. DOI: 10.1038/eye.2016.216.
- [18] Li W. Phagocyte dysfunction, tissue aging and degeneration [J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(4) : 1005-1012. DOI: 10.1016/j.arr.2013.05.006.
- [19] Chen H, Lukas TJ, Du N, et al. Dysfunction of the retinal pigment epithelium with age: increased iron decreases phagocytosis and lysosomal activity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4) : 1895-1902. DOI: 10.1167/iavs.08-2850.
- [20] Ban N, Lee TJ, Sene A, et al. Impaired monocyte cholesterol clearance initiates age-related retinal degeneration and vision loss [J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(17) : e120824 [2023-03-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185655>. DOI: 10.1172/jci.insight.120824.
- [21] 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.
- [22] Lin JB, Sene A, Santeford A, et al. Oxysterol signatures distinguish age-related macular degeneration from physiologic aging [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32 : 9-20. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.05.035.
- [23] Nakamura R, Sene A, Santeford A, et al. IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 7847 [2023-03-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260587>. DOI: 10.1038/ncomms8847.
- [24] Karlstetter M, Langmann T. Microglia in the aging retina [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 801 : 207-212. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8_27.
- [25] Ma W, Wong WT. Aging changes in retinal microglia and their relevance to age-related retinal disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854 : 73-78. DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0_11.
- [26] Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79 : 100858 [2023-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298788>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100858.
- [27] Udar N, Atilano SR, Memarzadeh M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups associated with age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6) : 2966-2974. DOI: 10.1167/iavs.08-2646.
- [28] Lin H, Xu H, Liang FQ, et al. Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6) : 3521-3529. DOI: 10.1167/iavs.10-6163.
- [29] Karunadharm PP, Nordgaard CL, Olsen TW, et al. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11) : 5470-5479. DOI: 10.1167/iavs.10-5429.
- [30] Hyttinen J, Viiri J, Kaarniranta K, et al. Mitochondrial quality control in AMD: does mitophagy play a pivotal role? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(16) : 2991-3008. DOI: 10.1007/s00018-018-2843-7.
- [31] Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, et al. Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies 2016 [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017 : 4310469 [2023-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246551>. DOI: 10.1155/2017/4310469.
- [32] Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, et al. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 : 768026 [2023-03-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707498>. DOI: 10.1155/2014/768026.
- [33] Mitter SK, Song C, Qi X, et al. Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11) : 1989-2005. DOI: 10.4161/autophagy.26184.
- [34] Desouki MM, Kulawiec M, Bansal S, et al. Cross talk between mitochondria and superoxide generating NADPH oxidase in breast and ovarian tumors [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(12) : 1367-1373. DOI: 10.4161/cbt.4.12.2233.
- [35] Thallas-Bonke V, Thorpe SR, Coughlan MT, et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C- α -dependent pathway [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2) : 460-469. DOI: 10.2337/db07-1119.
- [36] Verdin E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration [J]. *Science*, 2015, 350(6265) : 1208-1213. DOI: 10.1126/science.aac4854.
- [37] Jadeja RN, Powell FL, Jones MA, et al. Loss of NAMPT in aging retinal pigment epithelium reduces NAD⁺ availability and promotes cellular senescence [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6) : 1306-1323. DOI: 10.18632/aging.101469.
- [38] Lazzarini R, Nicolai M, Pirani V, et al. Effects of senescent secretory phenotype acquisition on human retinal pigment epithelial stem cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(11) : 3173-3184. DOI: 10.18632/aging.101624.
- [39] Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(5) : 789-805. DOI: 10.1007/s00018-019-03420-x.
- [40] Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51 : 69-89. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.09.002.
- [41] Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1) : e2537 [2023-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055007>. DOI: 10.1038/cddis.2016.453.
- [42] Sun Y, Zheng Y, Wang C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7) : 753 [2023-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988039>. DOI: 10.1038/s41419-018-0794-4.
- [43] Blasiak J, Pawlowska E, Szczepanska J, et al. Interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system and its role in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1) : 210 [2023-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626110>. DOI: 10.3390/ijms20010210.

(收稿日期:2023-05-27 修回日期:2023-12-13)

(本文编辑:张宇 骆世平)

