

骨质疏松症治疗药物应用对眼部疾病影响的研究进展

刘海钰¹ 综述 李甦雁² 审校

¹徐州医科大学第二临床医学院眼视光医学系,徐州 221004;²徐州医科大学附属徐州市立医院眼科 徐州市眼病防治研究所 徐州市眼科学重点实验室,徐州 221100

通信作者:李甦雁,Email:lisuyan1226@126.com

【摘要】 骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少、骨组织微结构破坏致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病,目前主要依靠药物治疗。由于 OP 和一些眼部疾病的发生均与衰老导致的一系列病理机制有关,并且 OP 治疗药物也具有抗非感染性炎症、抗氧化、抗凋亡、影响性激素水平等作用,与一些眼科疾病的发生机制存在一定的关联,从而对眼部疾病的发生和进展产生影响。OP 治疗药物主要包括维生素 D 及其衍生物、雌激素、双膦酸盐、地舒单抗,这些药物的应用可能增加年龄相关性黄斑变性、干眼、眼部炎症的患病风险,也有可能对一些眼部疾病如干眼、白内障、青光眼、脉络膜新生血管等起到预防作用。故临床上使用 OP 治疗药物时,应定期观察相关眼病的变化。本文对 OP 治疗药物应用对眼部疾病的影响研究进行综述。

【关键词】 骨质疏松症; 雌激素; 维生素 D; 双膦酸盐; 年龄相关性黄斑变性

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20211052); 江苏省大学生创新创业训练计划(202210313031Z)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230127-00028

Research progress on the effect of osteoporosis treatment drugs on ocular diseases

Liu Haiyu¹, Li Suyan²

¹Department of Ophthalmology and Optometry, The Second Clinical Medical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ²Department of Ophthalmology, Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou Institute of Eye Disease Prevention and Treatment, Xuzhou Key Laboratory of Ophthalmology, Xuzhou 221100, China

Corresponding author: Li Suyan, Email: lisuyan1226@126.com

[Abstract] Osteoporosis (OP) is a systemic disease characterized by decreased bone mass, increased bone fragility due to damage to the microstructure of bone tissue, and susceptibility to fractures. At present, it mainly relies on pharmacologic treatment. Because the occurrence of OP and some eye diseases are associated with a series of age-related pathological mechanisms, and OP therapeutic drugs also have anti-non-infectious inflammation, antioxidant, anti-apoptosis, and sex hormone-regulating effects, there is a certain correlation with the pathogenesis of some ophthalmic diseases, and thus affect the onset and progression of eye diseases. The application of OP therapeutic drugs such as vitamin D and its derivatives, estrogen, bisphosphonates, and desuximab may increase the risk of age-related macular degeneration, dry eye, and ocular inflammation, and may also play a preventive role in some eye diseases such as dry eye, cataract, glaucoma, and choroidal neovascularization. Therefore, when OP therapeutic drugs are used clinically, the changes of related eye diseases should be regularly monitored. This article reviews the research on the effects of OP therapeutic drugs on eye diseases.

[Key words] Osteoporosis; Estrogen; Vitamin D; Bisphosphonate; Age-related macular degeneration

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20211052); Jiangsu Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (202210313031Z)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230127-00028

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨组织微结构破坏致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病^[1]。目前,OP 以药物治疗为主,其治疗药物主要包括维生素 D 及其衍生物、雌激素、双膦酸盐类药物、地舒单抗等。然

而,这些药物的使用可能促进或抑制一些眼部疾病的发生和发展,且长期全身应用后会对某些眼部疾病,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和干眼等的病理过程产生正向或负向影响。故在 OP 药物应用过程中,应定期进

行眼科检查,监测患者的眼部情况,及时调整药量或用药。本文对各 OP 治疗药物应用对眼部疾病的影响进行总结和阐述。

1 维生素 D 及其衍生物骨化三醇

1.1 维生素 D 与 AMD

维生素 D 是一种微量营养素,它在人体内被代谢成一种对人类健康至关重要的多功能类固醇激素^[2]。维生素 D 在矿物质和骨骼动态平衡中发挥重要作用,且近年来有研究表明,维生素 D3 可以抑制炎症和氧化应激、细胞凋亡和衰老^[3]。AMD 是一种进行性黄斑退行性疾病,其发病机制与视网膜色素上皮的氧化应激和炎症密切相关^[4-5]。

一项 meta 分析统计了各观察性研究(队列研究、病例对照研究、横断面研究)中 1 126 例 AMD 患者和 8 206 名非 AMD 患者之间血液中维生素 D 浓度的差异,结果显示 AMD 患者的血液中维生素 D 浓度平均低了 15%,且血液中维生素 D 浓度 < 50 nmol/L 是 AMD 患病的风险因素[比值比(odds ratio, OR) = 2.18;95% 置信区间(confidence interval, CI): 1.34 ~ 3.56]^[6]。此外,一项随机对照临床试验表明,每日补充维生素 D3 可以延缓 AMD 进展^[7]。

通过对人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 的大量研究发现,维生素 D 可能通过抗氧化及抗炎的作用减轻视网膜的损伤,从而抑制 AMD 的发生和发展。在 750 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 诱导的 ARPE-19 氧化损伤模型中加入 50 nmol/L 维生素 D,可增加维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)表达水平以及抗氧化基因如 CAT、SOD1、SOD2、GPX2 和 GPX3 的表达,减少炎症细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子 α 和血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)基因的表达,增加氧化还原敏感的转录因子 NRF 的表达^[8]。有研究通过 1 000 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 和 20 $\mu\text{g/ml}$ 脂多糖分别诱导 ARPE-19 的氧化应激模型和炎症模型,在诱导时间结束前 1 h 加入 1 nmol/L 维生素 D,结果表明维生素 D 能显著降低氧化应激状态下 8-羟色胺以及炎症条件下 IL-8、 γ 干扰素、单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 的表达,并恢复由氧化应激和炎症引起的细胞结构改变^[9-10]。

维生素 D 是 OP 治疗常用的补充剂,同时对 AMD 有预防作用。对于已经患有 AMD 的 OP 患者,使用维生素 D 治疗可能缓解其眼部症状。

1.2 骨化三醇与干眼

骨化三醇,即 1,25-二羟维生素 D3,是一种具有激素活性的合成维生素 D 类似物。它通过上调抗氧化剂和抗炎细胞因子的表达,保护组织免受毒素及微量营养素缺乏等引起的伤害。骨化三醇还能通过抗炎作用调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,并通过细胞信号调节线粒体抗氧化剂的表达^[10]。干眼是一种涉及泪液和眼表的多因素疾病,其病理机制复杂,可能与泪膜不稳定、泪液高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常有关,从而出现眼部干涩感、异物感、视力模糊、疼痛、畏光流泪等症状^[11-12]。炎症细胞因子、金属蛋白酶、趋化因子及其受体在干眼的发生和发展中起着重要作用,导致

免疫细胞如 Th1、自然杀伤细胞、Toll 样受体、T 细胞激活并引发相关炎症^[13-14]。骨化三醇可以通过降低部分炎症因子表达改善干眼的症状。

在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中,骨化三醇滴眼液(10^{-6} mol/L)处理可显著改善干眼症状,增加泪液量,延长泪膜破裂时间,并降低眼表荧光素染色评分和炎症评分。Lyu 等^[15]用骨化三醇滴眼液(10^{-6} mol/L)处理苯扎氯铵诱导的 Wistar 大鼠干眼模型,结果表明骨化三醇可通过促进自噬作用降低角膜上皮细胞的凋亡率。在高渗应激刺激的人类角膜上皮细胞(imortalized human corneal epithelial cells, iHCECs)中,加入骨化三醇(10^{-6} ~ 10^{-10} mol/L)共同培养显著抑制了 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 和 IL-1 β 的表达,逆转了高渗应激诱导的核内转录因子 $\kappa\text{B/p65}$ 分布的显著增加及 ROS 的升高,显著保护高渗应激状态下细胞活性^[16-17]。已有研究证明 GMSD 蛋白依赖的细胞焦亡在干眼发病机制中起重要作用^[18]。骨化三醇能通过 NLRP3-ASC-半胱天冬酶-1-GSDMD 途径,抑制高渗应激诱导的 iHCECs 细胞焦亡^[19]。

尽管骨化三醇可能通过多靶点治疗干眼,但目前还停留在实验研究阶段,仍需进一步的临床试验来证实其疗效。

2 雌激素

绝经期 OP 的主要原因是雌激素缺乏引起的骨质流失,因此性激素治疗(sex hormone treatment, SHT)被广泛应用于预防和治疗 OP^[20]。雌激素受体(estrogen receptor, ER)在眼表(睑板腺、泪腺、iHCECs、结膜上皮细胞)、小梁网和 Schlemm 管组织、晶状体、视网膜等部位均有表达^[21-25]。雌激素具有抗氧化、抗凋亡的作用^[26-28]。雌激素在眼表既具有促进炎症的作用,也有抗炎的作用,其对眼表的影响具有组织、性别和剂量的特异性^[29-32]。此外,雌激素对视神经有保护作用,可以延缓视神经衰老,还具有调节眼压的功能^[22-23]。

2.1 雌激素与干眼

目前,关于雌激素对干眼发生及进展的影响尚存在争议,一部分研究表明雌激素治疗可预防绝经后干眼。女性绝经后雌激素水平下降被视为是导致干眼的重要因素^[33]。国外一项临床试验中,绝经后妇女连续每日服用 1 mg 雌二醇和 2 mg 屈螺酮 6 个月后,眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)得分降低,眼压降低,泪液分泌量明显改善,泪膜破裂时间明显延长^[34]。其他研究结果也表明雌激素替代治疗可减轻绝经后妇女泪腺炎症,提高泪液溶菌酶和 IgA 水平^[35]。

然而,有研究表明雌激素治疗可能对眼表有负面影响,如泪液分泌量减少^[36]。且长期及大量使用雌激素可能增加干眼的风险。一项纳入 360 例绝经后妇女的横断面研究显示,使用不同剂量、不同时长 SHT 患者的眼部情况存在差异,其中 SHT 剂量少于 1 mg/d 患者的 OSDI 平均得分为 69.032 \pm 25.482,低于使用剂量超过 1 mg/d 患者的 74.082 \pm 23.568,且接受 12 个月 SHT 治疗患者的平均 OSDI 得分为 61.23 \pm 25.94,低于接受 36 个月治疗者,差异均有统计学意义($P < 0.001$),表明大剂量或长期使用 SHT 可能会增加患干眼的风险^[37]。

对于同时患有干眼的 OP 患者,雌激素治疗可以同时缓解干眼和 OP 的症状。但对于不患干眼的 OP 患者来说,长期且大量使用雌激素治疗则可能会增加患干眼的风险。因此,在雌激素补充治疗时,应密切关注 OP 患者的眼部情况并进行相关检查,必要时可调整用药。关于雌激素治疗的合适用量,仍需进一步的临床试验来确定。

2.2 雌激素与青光眼

青光眼是一种神经退行性疾病,表现为视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 进行性丧失、视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 变薄和视神经结构改变。原发性青光眼分为原发性开角型青光眼和原发性闭角型青光眼。高眼压是原发性开角型青光眼的主要危险因素^[38]。

多项关于青光眼的队列研究发现,血清 17 β -雌二醇 (17 β -Estradiol, E2) 水平的降低与原发开角型青光眼和原发性闭角型青光眼的发病和进展均有关^[39-40]。一项横断面研究发现,使用雌激素治疗的绝经后妇女眼压低于未使用者,差值为 1.41 mmHg (95% CI: 0.69~2.12)。Youngblood 等^[23]通过基因检测确定雌激素信号受体存在于小梁网及 Schlemm 管组织中,E2 通过结合这些受体调节眼压相关基因的表达。北德克萨斯大学健康科学中心的 Prokai-Tatrai 等^[27]通过手术抑制房水流出制作眼压持续升高的大鼠模型,观察 E2 滴眼液点眼对大鼠运动视觉刺激的视动反应的影响,发现 E2 滴眼液点眼显著保留了模型大鼠的视觉功能,并防止了视力和对比敏感度的下降;视网膜组织冷冻切片 TUNEL 染色结果显示,与空白对照组相比,E2 组大鼠 RGC 层的凋亡细胞数量减少约 50%,视网膜神经纤维层增厚,表明雌激素对 RGC 的生存有保护作用。另外,该研究机构的 Prokai 等^[24]通过蛋白组学研究还发现,经 E2 滴眼液点眼后,模型大鼠视网膜上的 331 个雌激素蛋白发生变化,其中 158 个蛋白上调,173 个蛋白下调,这些差异蛋白质与神经系统的发育和功能、组织发育、器官发育以及视觉系统的发育和功能相关,证明 E2 在视网膜上具有广泛的靶点。Means 等^[41]对大鼠视神经乳头星形胶质细胞进行研究,证明雌激素能够抑制 Caspase-3 的激活、Tau 的 Ser422 去磷酸化和 Tau 蛋白聚集的形成,从而保护视神经乳头星形胶质细胞免受氧化应激的影响。

目前,雌激素对青光眼的治疗仍停留在实验研究阶段,还没有足够的临床前和临床证据支持这些以雌激素为基础的青光眼治疗方法。

2.3 雌激素与白内障

白内障与衰老相关,氧化损伤是核性和皮质性白内障的主要病理机制,多种因素如吸烟和紫外线照射均可通过氧化损伤导致晶状体混浊^[42]。

以往的研究结果表明雌激素可能对白内障有预防作用^[28]。在一项回顾性队列研究中,纳入 264 名绝经 5 年以上的女性患者,136 例完成了至少 5 年的激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 作为治疗组,128 例绝经后未应用 HRT 的作为对照组,结果显示治疗组裸眼视力优于对照组,晶状体核密度和后囊下密度低于对照组^[25]。体外细胞实验结果

也显示,E2 能够降低氧化应激条件下人晶状体上皮细胞的 ROS 水平^[43]。

绝经后妇女 OP 患者一定程度上存在雌激素缺乏。因此,在 OP 治疗过程中应及时发现并酌情补充雌激素,同时需提醒患者密切注意眼部症状和体征的变化。

3 双膦酸盐

双膦酸盐 (bisphosphonate, BPS) 是国内外多个临床诊疗指南推荐的首选抗 OP 药物^[44]。目前临床上常用的 BPS 有口服的阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠以及静脉注射的唑来膦酸^[45-46]。BPS 引起葡萄膜炎或巩膜炎的效应表明双膦酸盐具有良好的眼组织通透性^[47]。在眼部,BPS 具有促炎和抗新生血管的作用^[48]。

3.1 BPS 与眼部炎症

近年来,有病例报告显示静脉注射唑来膦酸会导致眼部炎症,涉及单侧或双侧的葡萄膜炎、巩膜炎、弥漫性眼睫炎、急性睑缘炎、球后视神经病变以及单侧黄斑水肿等^[49-52]。一项纳入口服 BPS 患者的大型队列研究结果显示,与开始治疗时相比,口服阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐患者眼部炎症 (结膜炎、巩膜炎、角膜炎、葡萄膜炎) 的发生率分别增加了 44% (95% CI: 42%~46%)、45% (95% CI: 35%~57%);但总体而言,口服 BPS 后眼部炎症的发生率很低,且在调整基础疾病和年龄后,BPS 组与非 BPS 组的眼部炎症发生率无显著差异^[53]。体外细胞实验也表明,阿仑膦酸钠 (1 mmol/L) 可显著增加人视网膜色素上皮细胞炎症性细胞因子,IL-6 和 IL-8 的表达^[48]。

BPS 使用后出现眼部炎症的病例多为散发,且严重的眼部炎症为罕见不良事件,但鉴于 BPS 在 OP 治疗中应用广泛,患者及医生应当重视其在眼部的不良反应,及时发现并调整用药方案。

3.2 口服 BPS 对 AMD 的影响

根据病理特征可将晚期 AMD 分为新生血管性 (湿性) 与地理萎缩性 (干性)。湿性 AMD 的特点主要为黄斑下脉络膜血管的病理性改变,包括病理性脉络膜新生血管生成和脉络膜血管的退行性病变,其发病机制复杂,可能与炎症、氧化应激有关。干性 AMD 表现为视网膜光感受器、视网膜色素上皮和脉络膜毛细血管的丧失,进而导致严重的视力损害和暗点,其病理机制可归纳为氧化损伤、慢性炎症和脂褐素过度沉积^[4]。

目前对于 OP 患者口服 BPS 与 AMD 的发病率之间的关联仍存在争议。一项纳入 6 367 例 OP 患者和等量正常对照者的病例对照研究结果表明,BPS 使用时长分别为 1 年、2 年和 3 年者发生湿性 AMD 的 OR 值依次为 1.27 (95% CI: 1.14~1.41)、1.41 (95% CI: 1.25~1.59) 和 1.61 (95% CI: 1.40~1.86)^[54]。该研究中自身对照的病例系列分析也发现,持续接受 BPS 治疗的 193 例 AMD 患者 (平均年龄为 81.2 岁),服用 BPS 1 年诱发 AMD 的 RR 值为 1.22 (95% CI: 0.76~1.95),服用 BPS 5 年 AMD 发生的 RR 值为 1.87 (95% CI: 1.32~2.67),说明持续口服 BPS 可能增加患湿性 AMD 的风险^[54]。但另一项巢式病例对照研究发现,在 3 104 例服用 BPS 者和等量未服用 BPS 者

中,AMD 发生率分别为 1.8% 和 1.4%,说明口服 BPS 与 AMD 发生的风险增加并无明显关联[风险比(hazard ratio, HR) = 1.6, 95% CI: 0.95 ~ 2.72]; 但该研究中也发现高药物持有率(OR = 3.9, 95% CI: 2.3 ~ 6.6)和高日剂量(OR = 5.1, 95% CI: 3.1 ~ 8.3)的 BPS 使用者患 AMD 的风险更高^[55]。

BPS 导致 AMD 患病率升高的原因可能与其促炎作用有关。虽然不同文献对 OP 患者全身应用 BPS 是否增加患 AMD 的风险存在争议,关于口服 BPS 与 AMD 的关联性仍需要更多的研究加以验证,但所有文献都表明长期大剂量使用 BPS 将增加 AMD 的患病率。在临床中对于长期服用 BPS 的 OP 患者,应提醒其关注眼部状况,并定期进行眼科检查,及时治疗并调整处方。

3.3 BPS 与脉络膜新生血管

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是 AMD、病理性近视和弹性假黄瘤等脉络膜视网膜疾病的常见的严重的并发症,常威胁视力^[56]。

一项纳入继发于 AMD 和病理性近视的 CNV 患者的 40 只眼(24 例 AMD 病例中的 25 只眼和 12 例病理性近视病例中的 15 只眼)的队列研究中,患者持续每天口服 5 mg 阿仑膦酸钠 3 个月后,荧光血管造影术和眼底照片中确定的平均病变面积都明显缩小,AMD 组 1 个月后 OCT 测量的平均黄斑中心凹厚度与黄斑总体积显著降低^[57]。体外细胞实验中,Or 等^[48]发现各浓度阿仑膦酸盐干预均可下调 ARPE-19 细胞中碱性成纤维细胞生长因子的表达,在低浓度(0.1 mmol/L)阿仑膦酸盐作用下,细胞中 VEGF 表达有减少的趋势。另一项研究通过对雄性小鼠腹腔注射阿仑膦酸钠发现,阿仑膦酸盐减弱了脉络膜组织中 VEGF 和整合素- α V 的免疫反应性,并下调两者的基因表达,从而抑制了激光诱导的 CNV 形成^[47]。以上研究表明 BPS 对于 CNV 有抑制作用,未来应进一步研究口服 BPS 对 CNV 的治疗和预防作用。

BPS 的种类较多且对眼部的影响较为复杂,其对 AMD 发生和进展的影响尚不能明确,可能与 BPS 的种类、使用的剂量和时长都有关。从现有文献推断,短期使用 BPS 可以抑制 CNV 的形成从而降低 AMD 的发生率,而长期大量服用 BPS 可能因其促炎作用而诱发 AMD,仍需进一步的研究以确定 BPS 对 AMD 的影响。

4 地舒单抗

地舒单抗是目前国内最新的抗 OP 药物,是一种靶向核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的抑制剂,可有效减少骨吸收,增加骨密度^[58]。目前研究发现,RANKL 抑制剂在眼部能有效抑制视网膜病理血管的生成和血管渗漏。

4.1 RANKL 抑制剂可抑制缺血性视网膜病变的病理性血管生成和血管渗漏

血管渗漏和病理性新生血管是早产儿视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿等缺血性视网膜疾病的常见病变。这些病变通常与低氧诱导因子 1 α -血管内皮生长因

子信号通路有关^[59]。

在氧诱导视网膜病变小鼠模型中,与注射 IgG1 的小鼠相比,玻璃体内注射 RANKL 拮抗剂 RANK-Fc(100 ng)的视网膜新生血管束面积减少 54.8%,血管渗漏量减少 39.3%;此外,玻璃体内注射 RANK-Fc 改善了毛细血管丛的迂曲走行状态,并恢复周细胞覆盖的血管层次,提示 RANKL 抑制剂有望用于缺血性视网膜病变的治疗^[60]。

4.2 地舒单抗治疗 OP 与患眼部疾病的风险

一项纳入了 51 680 例使用地舒单抗和 67 471 例使用唑来膦酸的 OP 患者的大规模队列研究显示,与定期静脉注射唑来膦酸相比,使用地舒单抗的患者白内障患病率略低(HR = 0.91, 95% CI: 0.85 ~ 0.98),患葡萄膜炎的风险也更低(HR = 0.64, 95% CI: 0.38 ~ 1.08)^[61]。这些结果表明地舒单抗对眼部的安全性较高。

目前对地舒单抗的眼部影响研究较少,仍需进一步的临床研究确认其影响。

5 总结

维生素 D 对 AMD 具有预防作用,而其衍生物骨化三醇可能通过多靶点治疗干眼。雌激素对于干眼的影响尚不明确,可能与剂量和时长有关,需要患者和医生密切监控眼部症状和体征,及时调整药物用量。此外,雌激素对青光眼、白内障均具有预防作用。BPS 可引发眼部炎症,如葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、结膜炎等,但对 CNV 有抑制作用。其对 AMD 的影响尚不明确,仍需进一步的研究确定。地舒单抗可以治疗缺血性视网膜病变,且对眼部造成不良影响的概率低于 BPS。

以上 OP 治疗药物在临床上被广泛应用,应重视其对眼部的负面影响。患者应关注自己的眼部症状和体征变化,及时就诊并调整用药方案,以避免更加严重的后果发生。此外,OP 和 AMD、白内障等眼病均与年龄增长或性激素缺乏相关,应注意这些疾病之间的关联,及时发现并纠正体内性激素或维生素 D 的缺乏。同时,也应关注上述 OP 治疗药物在眼部疾病预防或治疗方面的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia[J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(2): 320-324. DOI: 10.1016/j.arr.2012.01.001.
- [2] Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging[J]. Biology (Basel), 2019, 8(2): 3 [2023-07-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31083546>. DOI: 10.3390/biology8020030.
- [3] Almeida Moreira Leal LK, Lima LA, Alexandre de Aquino PE, et al. Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: peripheral and central effects[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 879: 173099 [2023-07-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32360837>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173099.
- [4] van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities[J]. J Pathol, 2014, 232(2): 151-164. DOI: 10.1002/path.4266.
- [5] 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.
- [6] Annweiler C, Drouet M, Duval GT, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration; systematic review and meta-analysis [J]. *Maturitas*, 2016, 88 : 101–112. DOI: 10.1016/j.maturitas. 2016. 04. 002.
- [7] Christen WG, Cook NR, Manson JE, et al. Effect of vitamin D and ω -3 fatty acid supplementation on risk of age-related macular degeneration: an ancillary study of the VITAL randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138 (12) : 1280 – 1289. DOI: 10.1001/jamaophthol. 2020. 4409.
- [8] Tohari AM, Alhasani RH, Biswas L, et al. Vitamin D attenuates oxidative damage and inflammation in retinal pigment epithelial cells [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8 (9) : 341 [2023–07–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31450606>. DOI: 10.3390/antiox8090341.
- [9] Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, et al. Vitamin D protects against oxidative stress and inflammation in human retinal cells [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (9) [2023–07–12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32911690>. DOI: 10.3390/antiox9090838.
- [10] Hernandez M, Recalde S, González-Zamora J, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative synergistic effect of vitamin D and nutritional complex on retinal pigment epithelial and endothelial cell lines against age-related macular degeneration [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5) : 838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33922669>. DOI: 10.3390/nu13051423.
- [11] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5 (2) : 75–92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.
- [12] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3) : 276–283. DOI: 10.1016/j.jtos. 2017. 05. 008.
- [13] Clayton JA. Dry Eye [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (23) : 2212–2223. DOI: 10.1056/NEJMr1407936.
- [14] 万雨, 李学民. 免疫介导炎症在干眼发病机制中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (12) : 1202–1206. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364.
- Wan Y, Li XM. Role of immune-mediated inflammation in the pathogenesis of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (12) : 1202–1206. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364.
- [15] Lyu N, Zhang J, Dai Y, et al. Calcitriol inhibits apoptosis via activation of autophagy in hyperosmotic stress stimulated corneal epithelial cells in vivo and in vitro [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 200 : 108210 [2023–07–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896533>. DOI: 10.1016/j.exer. 2020. 108210.
- [16] Zhang J, Dai Y, Wu D, et al. Calcitriol, the active metabolite of vitamin D₃, inhibits dry eye related corneal inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27 (2) : 257–265. DOI: 10.1080/09273948. 2017. 1372486.
- [17] Dai Y, Zhang J, Xiang J, et al. Calcitriol inhibits ROS-NLRP3-IL-1 β signaling axis via activation of Nrf2-antioxidant signaling in hyperosmotic stress stimulated human corneal epithelial cells [J/OL]. *Redox Biol*, 2019, 21 : 101093 [2023–07–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30611121>. DOI: 10.1016/j.redox. 2018. 101093.
- [18] Chen H, Gan X, Li Y, et al. NLRP12- and NLRC4-mediated corneal epithelial pyroptosis is driven by GSDMD cleavage accompanied by IL-33 processing in dry eye [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18 (4) : 783–794. DOI: 10.1016/j.jtos. 2020. 07. 001.
- [19] Zhang J, Dai Y, Yang Y, et al. Calcitriol alleviates hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell damage via inhibiting the NLRP3-ASC-Caspase-1-GSDMD pyroptosis pathway in dry eye disease [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14 : 2955–2962. DOI: 10.2147/JIR.S310116.
- [20] Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis [J]. *Prz Menopauzalny*, 2014, 13 (4) : 213–220. DOI: 10.5114/pm. 2014. 44996.
- [21] Hat K, Planinić A, Ježek D, et al. Expression of androgen and estrogen receptors in the human lacrimal gland [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6) : 5609 [2023–07–22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36982683>. DOI: 10.3390/ijms24065609.
- [22] Douglass A, Dattilo M, Feola AJ. Evidence for menopause as a sex-specific risk factor for glaucoma [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (1) : 79–97. DOI: 10.1007/s10571-021-01179-z.
- [23] Youngblood HA, Parker E, Cai J, et al. Identification of estrogen signaling in a prioritization study of intraocular pressure-associated genes [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19) : 10288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34638643>. DOI: 10.3390/ijms221910288.
- [24] Prokai L, Zaman K, Nguyen V, et al. 17 β -estradiol delivered in eye drops: evidence of impact on protein networks and associated biological processes in the rat retina through quantitative proteomics [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2020, 12 (2) : 101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32012756>. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020101.
- [25] Jee D, Park SH, Hwang HS, et al. Effects of hormone replacement therapy on lens opacity, serum inflammatory cytokines, and antioxidant levels [J]. *Ann Med*, 2021, 53 (1) : 707–714. DOI: 10.1080/07853890. 2021. 1928275.
- [26] Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY. Are oxidative stress and inflammation mediators of bone loss due to estrogen deficiency? A review of current evidence [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20 (9) : 1478–1487. DOI: 10.2174/1871530320666200604160614.
- [27] Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V, et al. 17 β -estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an *in vivo* model of glaucoma [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10 (8) : 3253–3261. DOI: 10.1021/mp400313u.
- [28] Zetterberg M. Age-related eye disease and gender [J]. *Maturitas*, 2016, 83 : 19–26. DOI: 10.1016/j.maturitas. 2015. 10. 005.
- [29] Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (2) : 218–222. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308473.
- [30] Truong S, Cole N, Stapleton F, et al. Sex hormones and the dry eye [J]. *Clin Exp Optom*, 2014, 97 (4) : 324–336. DOI: 10.1111/cxo. 12147.
- [31] Truong TH, Lange CA. Deciphering steroid receptor crosstalk in hormone-driven cancers [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (12) : 3897–3907. DOI: 10.1210/en. 2018-00831.
- [32] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3) : 284–333. DOI: 10.1016/j.jtos. 2017. 04. 001.
- [33] 卞茹, 鲁建华, 张文芳. 绝经后干眼症妇女泪液与血清雌激索质量浓度的分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2009, 27 (11) : 1031–1034. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2009. 11. 020.
- Bian R, Lu JH, Zhang WF. The analysis of estradiol content in tear and serum of postmenopausal women [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2009, 27 (11) : 1031–1034. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-0160. 2009. 11. 020.
- [34] Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, et al. Effects of estradiol-drospirenone on ocular and nasal functions in postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2011, 14 (4) : 482–487. DOI: 10.3109/13697137. 2010. 539724.
- [35] Kuscuk NK, Toprak AB, Vatanser S, et al. Tear function changes of postmenopausal women in response to hormone replacement therapy [J]. *Maturitas*, 2003, 44 (1) : 63–68. DOI: 10.1016/s0378-5122(02)00316-x.
- [36] Uncu G, Avci R, Uncu Y, et al. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2006, 22 (9) : 501–505. DOI:



10. 1080/09513590600917919.
- [37] AlAwlaqi A, Hammadeh M. Examining the relationship between hormone therapy and dry-eye syndrome in postmenopausal women: a cross-sectional comparison study [J]. *Menopause*, 2016, 23 (5) : 550-555. DOI: 10. 1097/GME. 0000000000000570.
- [38] Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(6) : 702-719. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2012. 07. 001.
- [39] Qiu Y, Yu J, Tang L, et al. Association between sex hormones and visual field progression in women with primary open angle glaucoma: a cross-sectional and prospective cohort study[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13 : 756186 [2023-07-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35002675>. DOI: 10. 3389/fnagi. 2021. 756186.
- [40] Li S, Zhang H, Shao M, et al. Association between 17- β -estradiol and interleukin-8 and visual field progression in postmenopausal women with primary angle closure glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 217 : 55-67. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2020. 04. 033.
- [41] Means JC, Lopez AA, Koulen P. Estrogen protects optic nerve head astrocytes against oxidative stress by preventing caspase-3 activation, tau dephosphorylation at Ser (422) and the formation of tau protein aggregates[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41 (3) : 449-458. DOI: 10. 1007/s10571-020-00859-6.
- [42] Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts[J]. *Ophthalmic Res*, 2010, 44 (3) : 155-165. DOI: 10. 1159/000316481.
- [43] Celojovic D, Petersen A, Karlsson JO, et al. Effects of 17 β -estradiol on proliferation, cell viability and intracellular redox status in native human lens epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 1987-1996.
- [44] 谢青青. 双膦酸盐抗骨质疏松症研究进展[J]. *西部医学*, 2021, 33(2) : 308-312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 02. 030. Xie QQ. Research progress of bisphosphonates against osteoporosis[J]. *Med J West China*, 2021, 33 (2) : 308-312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 02. 030.
- [45] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. FIT Research Group [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (11) : 4118-4124. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 11. 6953.
- [46] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (18) : 1809-1822. DOI: 10. 1056/NEJMoa067312.
- [47] Nagai T, Imai H, Honda S, et al. Antiangiogenic effects of bisphosphonates on laser-induced choroidal neovascularization in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (12) : 5716-5721. DOI: 10. 1167/iovs. 07-1023.
- [48] Or C, Cui J, Matsubara J, et al. Pro-inflammatory and anti-angiogenic effects of bisphosphonates on human cultured retinal pigment epithelial cells[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (8) : 1074-1078. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2013-303355.
- [49] Freitas-Neto CA, de Oliveira Fagundes WB, Ribeiro M Jr, et al. Unilateral uveitis with vitreous haze following zoledronic acid therapy for osteoporosis[J]. *Semin Ophthalmol*, 2015, 30 (3) : 232-234. DOI: 10. 3109/08820538. 2013. 839806.
- [50] Tian Y, Wang R, Liu L, et al. Acute bilateral uveitis and right macular edema induced by a single infusion of zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis as a substitution for oral alendronate: a case report[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17 : 72 [2023-07-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867651>. DOI: 10. 1186/s12891-016-0926-x.
- [51] Umunakwe OC, Herren D, Kim SJ, et al. Diffuse ocular and orbital inflammation after zoledronate infusion-case report and review of the literature[J]. *Digit J Ophthalmol*, 2017, 23 (4) : 18-21. DOI: 10. 5693/djo. 02. 2017. 08. 002.
- [52] Osta LE, Osta BE. Acute blepharitis: an unusual complication of zoledronic acid[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20 (4) : 515-518. DOI: 10. 1111/1756-185X. 12743.
- [53] Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, et al. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (3) : 455-463. DOI: 10. 1002/jbmr. 1783.
- [54] Mammo Z, Guo M, Maberley D, et al. Oral bisphosphonates and risk of wet age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 168 : 62-67. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 04. 022.
- [55] Garriga C, Pazianas M, Hawley S, et al. Oral bisphosphonate use and age-related macular degeneration: retrospective cohort and nested case-control study[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1415 (1) : 34-46. DOI: 10. 1111/nyas. 13589.
- [56] Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (1) : 9-25. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2013. 08. 010.
- [57] Honda S, Nagai T, Kondo N, et al. Therapeutic effect of oral bisphosphonates on choroidal neovascularization in the human eye [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2010, 2010 [2023-07-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706646>. DOI: 10. 1155/2010/206837.
- [58] Wu J, Zhang Q, Yan G, et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis[J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13 (1) : 194 [2023-07-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071889>. DOI: 10. 1186/s13018-018-0865-3.
- [59] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (3) : 412-418. DOI: 10. 2337/dc16-2641.
- [60] Ock S, Park S, Lee J, et al. RANKL blockade suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in ischemic retinopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516 (2) : 350-356. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 06. 046.
- [61] Lee H, Jin Y, Roh M, et al. Risk of Cataract surgery and age-related macular degeneration after initiation of denosumab vs zoledronic acid for osteoporosis: a multi-database cohort study [J]. *Drugs Aging*, 2020, 37 (4) : 311-320. DOI: 10. 1007/s40266-020-00745-2.

(收稿日期:2023-09-17 修回日期:2024-04-02)

(本文编辑:张宇 骆世平)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底

