

## 慢性炎症在湿性年龄相关性黄斑变性中的研究进展

许松瑜<sup>1</sup> 卓巧<sup>2</sup> 孙野<sup>2</sup> 章淑杰<sup>2</sup> 赵晨<sup>2</sup>

<sup>1</sup>上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; <sup>2</sup>复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科学研究所, 上海 200031

通信作者: 赵晨, Email: dr\_zhaochen@fudan.edu.cn

**【摘要】** 年龄相关性黄斑变性(AMD)是发达国家老年人群不可逆性视力丧失的主要病因,其中湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)以脉络膜新生血管形成和急性视力下降为临床特征。近年来,其病理机制研究已从以往以血管生成为中心的理论框架逐渐转向慢性炎症与血管生成相互作用的复杂网络模型。wAMD的炎症调控网络涉及补体系统异常活化、NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡,以及小胶质细胞功能极化失衡等多个层面。上述炎症信号通路及血管内皮生长因子信号通路之间存在广泛交叉对话,共同促进血管渗漏加剧及光感受器细胞损伤。新兴生物标志物如CXCL10/IP-10和CCL2/MCP-1的检测,以及靶向补体系统、CRISPR基因编辑等干预策略的应用,有望提升wAMD的诊断精确性与治疗针对性。在多组学技术推动个性化医疗发展的背景下,抗VEGF治疗联合免疫调节与代谢干预策略正逐渐成为克服wAMD治疗耐药性的新方向。本文系统综述wAMD中慢性炎症的多层次调控机制及其临床转化前景,以期为该病的精准治疗提供理论依据。

**【关键词】** 湿性年龄相关性黄斑变性; 慢性炎症; 脉络膜新生血管

**基金项目:** 国家自然科学基金(82530031, 82020108006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250918-00306

### Research progress on chronic inflammation in wet age-related macular degeneration

Xu Songyu<sup>1</sup>, Zhuo Qiao<sup>2</sup>, Sun Ye<sup>2</sup>, Zhang Shujie<sup>2</sup>, Zhao Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; <sup>2</sup>Eye Institute and Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Zhao Chen, Email: dr\_zhaochen@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Age-related macular degeneration (AMD) is a major cause of irreversible vision loss among elderly populations in developed countries. Wet AMD (wAMD), characterized by choroidal neovascularization and acute vision decline, has increasingly been understood through a pathological framework that emphasizes the interplay between chronic inflammation and angiogenesis, moving beyond earlier theories focused solely on vascular dysregulation. The inflammatory regulatory network in wAMD involves multiple pathways, including aberrant activation of the complement system, NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis, and dysfunctional microglial polarization. These inflammatory signaling pathways extensively crosstalk with the VEGF pathway, collectively exacerbating vascular leakage and photoreceptor cell damage. Emerging biomarkers, such as CXCL10/IP-10 and CCL2/MCP-1, along with novel therapeutic strategies like complement inhibition and CRISPR-based gene editing, hold promise for improving diagnostic accuracy and treatment precision in wAMD. In the era of multi-omics technologies and personalized medicine, combined anti-VEGF therapy with immunomodulatory and metabolic interventions is becoming a promising direction to overcome treatment resistance in wAMD. This review systematically summarizes the multi-level regulatory mechanisms of chronic inflammation in wAMD and discusses its clinical translation prospects, aiming to provide a theoretical foundation for precision medicine in wAMD management.

**【Key words】** Wet age-related macular degeneration; Chronic inflammation; Choroidal neovascularization

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82530031, 82020108006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250918-00306

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种随年龄增长发病率逐渐增加的慢性眼病,AMD的研究主要集中于脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,

CNV),但CNV相关内皮功能障碍的机制尚未完全明确。AMD主要病理表现为视网膜中心负责精细视力的黄斑区受损,该区域受损导致患者中心视力模糊、视物变形甚至视力丧失,周边

视力通常可保留。AMD 分为萎缩性/干性 AMD 和渗出性/湿性 AMD (wet age-related macular degeneration, wAMD) 2 种类型; 其中干性 AMD 占全部病例的 80%~90%, 其病理表现以黄斑区视网膜细胞逐渐萎缩并形成玻璃膜疣黄色沉积物为特征, 病情进展相对缓慢, 病情严重时发展为地图状萎缩, 且伴随视力的显著下降。湿性 AMD 仅占 AMD 病例的 10%~15%, 却是导致 90% 以上严重视力丧失的主要原因<sup>[1-3]</sup>。相关研究显示, 全球 wAMD 患者已超过 2 000 万, 随着全球人口老龄化加剧以及社会的发展, 预计到 2050 年患病人数将增至 5 000 万左右, 这会导致医疗成本和间接社会负担显著增加<sup>[4-5]</sup>。流行病学研究表明, wAMD 的高风险人群主要为年龄高于 60 岁、高加索人种、有吸烟史者以及携带 *CFH*、*ARMS2* 等遗传易感性基因的个体<sup>[6-8]</sup>。wAMD 的核心病理特征为 CNV 异常增生, 以及视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 与 Bruch 膜的破坏, 进而导致视网膜新生血管出血、渗出和瘢痕形成, 最终使中心视力丧失。临床上常使用血管内皮生成因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抗体进行治疗, 然而, 约 30% 的患者存在 VEGF 治疗抵抗或不敏感现象, 传统的新生血管生成主导理论无法完全解释 wAMD 的临床异质性, 提示 wAMD 可能涉及非血管源性机制的协同作用<sup>[9-10]</sup>。

研究表明, 慢性炎症可能是 wAMD 的隐性驱动因素, 推动 wAMD 病理机制研究向炎症-血管生成双重驱动模型转变。遗传学研究表明, *CFH*、*C3* 等补体通路基因的变异会显著增加 wAMD 的发生风险, 补体旁路过度激活可导致膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 的沉积, 进而直接损伤 RPE 细胞, 使其释放促 VEGF 和血小板衍生生长因子, 进而导致 CNV 生成<sup>[11-12]</sup>。与此同时, 炎症反应可导致视网膜内的小胶质细胞被异常激活进而分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子, 形成局部炎症风暴破坏血-视网膜屏障, 同时招募外周免疫细胞浸润进一步加重视网膜细胞损伤<sup>[13]</sup>。另一方面, 氧化应激反应会导致线粒体 DNA 释放以及 NLRP3 炎症小体激活, 形成炎症与代谢恶性循环, 加速光感受器细胞凋亡。这些研究发现表明, 慢性炎症不仅能独立驱动早期病变的发生, 而且还能与血管生成信号相互作用, 共同形成 wAMD 复杂的病理表现与机制<sup>[14-15]</sup>。本文旨在系统阐述 wAMD 相关的炎症机制研究进展, 并探索慢性炎症在临床 AMD 治疗中的转化价值。

## 1 慢性炎症驱动 wAMD 的分子机制

慢性炎症是指长期持续性的低强度炎症反应, 通常由未彻底消退的急性炎症、持续性感感染、长期接触刺激物或自身免疫异常引起。wAMD 的病理机制涉及慢性炎症激活与异常血管生成的双重调控网络, 其分子机制网络由先天免疫激活、适应性免疫应答及巨噬细胞极化失衡等因素构成。目前针对 wAMD 的研究不仅系统阐述补体级联反应、细胞因子网络及氧化应激通路的交互作用, 单细胞测序和空间转录组技术也揭示了新型分子靶标以及跨器官免疫调控网络的病理作用。这些突破性发现可为未来开发多靶点联合治疗策略、构建个体化精

准诊疗体系提供重要理论依据和临床转化指导。

### 1.1 补体系统的过度激活与 wAMD 的关系

补体系统主要负责清除病原体 and 损伤细胞, 参与调节人体的免疫炎症反应, 在机体免疫防御机制中扮演重要角色。补体系统过度激活会导致 MAC 沉积, MAC 是人体补体系统中一种重要的先天免疫防御系统, 主要作用于靶细胞的细胞膜结构, 导致靶细胞裂解和凋亡。在 RPE 细胞中, MAC 大量沉积不仅直接破坏 RPE 细胞, 还能通过促进局部炎症反应, 加剧 VEGF 和 IL-6 等促炎因子的分泌, 这一系列病理变化会促进新生血管形成。MAC 沉积在 RPE 细胞表面, 影响 RPE 细胞正常功能, 引发 RPE 细胞裂解和凋亡, 进而推动 wAMD 的发生和进展。补体旁路途径的过度激活被认为是 wAMD 发生的主要驱动因素之一<sup>[16-17]</sup>。补体系统异常激活后会导致 RPE 细胞凋亡率显著增加, 导致 wAMD 的发生 (图 1)<sup>[18]</sup>。补体因子 H (complement factor H, CFH) 可通过抑制补体旁路途径的激活维持免疫稳态, 因此 CFH 是研究补体系统调控网络的核心分子。Armento 等<sup>[9]</sup>研究发现, *CFH* 基因 Y402H 突变与 wAMD 易感性存在密切联系, *CFH* 功能缺陷或表达异常会导致补体旁路途径过度激活, 进而生成大量 MAC。在 wAMD 的病理过程中补体成分 5a (complement component 5a, C5a) 发挥重要作用, C5a 是补体激活过程中产生的一个关键产物, 它能通过与补体成分 5a 受体 1 (complement component 5a receptor 1, C5aR1) 结合激活多种免疫细胞。Thomsen 等<sup>[19]</sup>与 Du 等<sup>[20]</sup>的研究显示, C5a 通过激活巨噬细胞, 促进其分泌促炎因子如 VEGF, 从而推动 CNV 发生。动物模型研究表明, C5aR1 特异性敲除能够显著减少 CNV 面积, 侧面证实 C5a 在 wAMD 中起关键作用<sup>[19-20]</sup>。

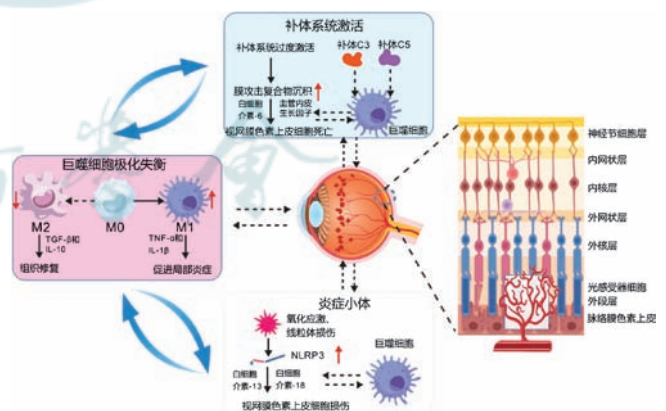


图 1 湿性年龄相关性黄斑变性免疫机制示意图 [由生物医学通用绘图平台 (<https://BioGDP.com>) 绘制] TGF: 转化生长因子; IL: 白细胞介素; TNF: 肿瘤坏死因子; NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; VEGF: 血管内皮生长因子; RPE: 视网膜色素上皮

### 1.2 炎症小体在 wAMD 中的作用

炎症小体是细胞内的一种多蛋白复合物, 属于先天免疫系统的一部分, 当机体受到感染或发生损伤时会被激活, 主要负责炎症反应的启动。研究发现, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3,

NLRP3) 炎症小体在 wAMD 的慢性炎症反应中发挥着重要作用, NLRP3 炎症小体研究广泛, 其异常激活与氧化低密度脂蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积、线粒体损伤、氧化应激等病理过程密切相关<sup>[21]</sup>。研究表明, 在 wAMD 患者的 RPE 细胞中, NLRP3 的表达量显著上调, 并且 NLRP3 表达量与患者病变严重程度关系密切。NLRP3 炎症小体过度组装和异常激活会促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌, 通过局部炎症反应及诱导细胞因子和趋化因子的分泌, 进一步促进巨噬细胞浸润, 加重视网膜的炎症反应 (图 1)<sup>[22]</sup>。氧化应激炎症反应引起线粒体 DNA 释放, 通过类 Toll 受体 9 激活 RPE 细胞核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 进一步加剧局部炎症反应, 这一过程既会加重 RPE 细胞的损伤, 也会促进 CNV 的形成。NLRP3 的过度激活与生成在 wAMD 的视网膜病理损伤中起着重要作用<sup>[23]</sup>。研究表明, 抑制 NLRP3 炎症小体生成能够显著降低 RPE 细胞损伤和视网膜的炎症反应, 进而减缓 CNV 的进程, 这一发现为 wAMD 的治疗提供了新的潜在治疗靶点<sup>[24]</sup>。

### 1.3 巨噬细胞极化失衡与 wAMD 的关系

巨噬细胞极化失衡是慢性炎症性疾病的核心发病机制与典型病理表现之一。巨噬细胞极化失衡表现为巨噬细胞在特定微环境刺激下, M1 型促炎巨噬细胞与 M2 型抗炎修复巨噬细胞比例失调, 导致炎症反应失控和组织稳态破坏。巨噬细胞在 wAMD 的免疫反应中扮演着重要角色, M1 型巨噬细胞通过分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等促炎因子, 大量招募并激活其他免疫细胞, 并产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮合酶等介质, 促进脉络膜局部炎症反应。而 M2 型巨噬细胞则通过分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  等抗炎因子参与组织修复, 发挥抑制炎症、清除凋亡细胞、促进组织修复和血管重塑的作用 (图 1)<sup>[25-26]</sup>。在 wAMD 患者中, M1 型巨噬细胞比例明显升高, M1/M2 型巨噬细胞比例失衡会加剧炎症反应的严重性与持续性, 而长期的炎症反应会促进 CNV 的发生和发展<sup>[27-28]</sup>。研究表明, AMD 患者组织中的 M1 型巨噬细胞比例显著高于健康个体, 而 M2 型巨噬细胞比例则降低, 这种巨噬细胞极化失衡现象与 CNV 的活动性呈正相关<sup>[29]</sup>, 大量 M1 型巨噬细胞浸润于 CNV 病灶中, 不仅加重局部炎症反应, 还可能破坏 Bruch 膜并促进异常血管生长。此外, wAMD 患者巨噬细胞的吞噬功能与健康个体相比存在异常, 巨噬细胞对脂褐素的吞噬功能受损, 导致 RPE 细胞脂质积累和过氧化反应加剧, 进一步促进视网膜损伤<sup>[30]</sup>。

## 2 炎症相关标志物与精准诊疗

炎症相关标志物在 wAMD 精准诊疗系统中兼具病理机制解析与个体化治疗指导的双重价值。早期识别高炎症负荷 wAMD 患者有助于临床诊断与治疗流程, 通过动态监测并量化视网膜局部微环境的炎症相关生物标志物, 检测全身循环系统的炎症反应活性, 可为 wAMD 患者诊疗提供关键依据。通过新兴液体活检技术构建实时监测体系, 可精准捕捉疾病进程过程中的炎症波动特征, 为临床医师动态调整给药方案提供理论支撑, 进而有效规避过度医疗风险。精准诊疗模式的核心在于能

突破传统治疗方案的局限, 通过解析眼内炎症网络信号, 精准捕捉慢性炎症进展情况, 推动 wAMD 诊疗从经验性抗血管生成干预向精准调控炎症的方向转变。该诊疗策略不仅能改善耐药患者的预后, 更可通过精准化匹配治疗方案显著降低社会医疗资源消耗, 充分体现精准医学在眼科领域的重要应用价值。

### 2.1 wAMD 中的炎症微环境

慢性低度炎症、补体系统异常激活、免疫细胞浸润、细胞因子风暴及氧化应激共同构成复杂的炎症微环境, wAMD 中的炎症微环境是驱动疾病进展的核心病理基础, 最终导致 CNV 形成和视网膜光感受器损伤。CNV 形成过程中细胞因子、趋化因子及补体蛋白等炎症介质起着重要作用, VEGF、IL-6 和 IL-8 等促血管生成细胞因子能促进血管内皮细胞增殖、迁移和通透并促进 CNV 形成<sup>[31]</sup>。Engelbrecht 等<sup>[32]</sup> 研究表明, 玻璃体液中 IL-17A 水平升高与视网膜下纤维化严重程度呈正相关, 进一步证明慢性炎症与病理性组织重塑之间的关系。慢性炎症的另一个显著特征是补体系统异常激活, 在 wAMD 患者血清中, C3a、C5a 及终末补体复合物 sC5b-9 检测水平升高, 补体异常激活加剧了微环境炎症反应, 并且可能是抗 VEGF 治疗耐药性的原因<sup>[33]</sup>。Lynch 等<sup>[34]</sup> 研究显示, C5 高表达的患者对抗 VEGF 治疗的反应率较低, 提示补体失调可能限制当前治疗的效果。趋化因子 CXCL10/IP-10 和 CCL2/MCP-1 可介导单核细胞向视网膜下空间趋化, 这些细胞在 CNV 发生和维持中起着重要作用。趋化因子水平的变化可能作为 CNV 复发的早期生物标志物, 提供疾病活动性和治疗反应的实时监测依据<sup>[34-35]</sup>。

### 2.2 代谢失调与氧化应激

机体代谢失调可能导致血管内皮功能障碍, 氧化应激反应会损伤 RPE 细胞和脉络膜血管, 而代谢失调可能加剧视网膜氧化应激, 后者进一步破坏细胞功能并引发炎症反应, 代谢失调与氧化应激相互作用显著促进 wAMD 病理过程发展。wAMD 的一个关键特征是线粒体功能障碍, 导致 ROS 积聚且损伤 RPE 细胞。wAMD 患者血浆中氧化应激标志物 8-羟基-2'-脱氧鸟苷和丙二醛水平升高, 这些指标能反映患者线粒体 DNA 损伤和氧化损伤程度, 且可作为评估疾病进展和治疗反应的参考指标<sup>[36-37]</sup>。代谢中间产物琥珀酸积累会驱动 wAMD 中的代谢重编程, 琥珀酸能通过激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ , 诱导促炎性细胞因子 (如 IL-1 $\beta$ ) 分泌, 这一代谢转变能促进血管渗漏并加剧 CNV 形成<sup>[38]</sup>。ApoE  $\epsilon$ 4 等位基因异常与 wAMD 患者纤维化的风险增加相关, 载脂蛋白 E 代谢失调在炎症激活中发挥重要作用, 这提示脂质代谢紊乱可能通过增强氧化应激反应和加剧纤维化促进 wAMD 的发展<sup>[39]</sup>。

### 2.3 液体活检与多组学监测炎症

随着诊断技术的进步, 新兴多重检测及外泌体微小 RNA (microRNA, miRNA) 测序液体活检平台能够动态地监测 wAMD 中的炎症反应变化。这些新兴技术通过检测 wAMD 患者前房水、玻璃体液等眼部液体中的炎症标志物, 为临床诊疗提供支持。液体活检与多组学监测技术在眼科疾病诊疗具有潜在应用前景, 这些技术有助于早期识别活动性 CNV 病变, 预测 wAMD 患者抗 VEGF 治疗的耐药性 (表 1)<sup>[40-42]</sup>。Chen 等<sup>[43]</sup> 对

**表 1 新兴多重检测和外泌体 miRNA 测序液体活检平台对 wAMD 患者炎症指标的动态监测**

技术平台	关键生物标志物	临床应用价值
高通量多重液相芯片	VEGF-A、IL-6、ANG-2	鉴别活动性 CNV (灵敏度为 92%、特异度为 88%)
外泌体 miRNA 测序	miR-146α (负调控 NF-κB)、miR-155	预测抗 VEGF 耐药 (风险评分)
补体裂解片段分析	C3dg、Bb (旁路途径激活标志)	指导补体抑制剂适用人群筛选
空间代谢组成像	琥珀酸/α-酮戊二酸比值	识别代谢炎症亚型 (区分 HIF-1α 驱动型与非驱动型)

注:miRNA:微小 RNA;wAMD:湿性年龄相关性黄斑变性;VEGF:血管内皮生长因子;IL:白细胞介素;ANG:血管生成素;CNV:脉络膜新生血管;NF-κB:核因子 κB;HIF:缺氧诱导因子

前房水进行多重检测发现,VEGF-A、IL-6 等细胞因子谱能够区分活动性 CNV 和静止性 CNV,有助于精准检测活动性 CNV。外泌体的 miRNA 测序显示 miR-146a 和 miR-155 与抗 VEGF 治疗的耐药性相关,能为个性化治疗提供参考,测定 C3dg 和 Bb 片段补体活性能反映 wAMD 患者的补体激活状态,并为临床上应用补体抑制剂治疗 wAMD 提供指导<sup>[44-45]</sup>。液体活检技术的应用有助于实时动态监测 wAMD 活动性和提高早期筛查效能,适用于 wAMD 的全程管理,多组学检测则从多维度分析 wAMD 的炎症进展和发生机制。

**2.4 精准医学的转化应用**

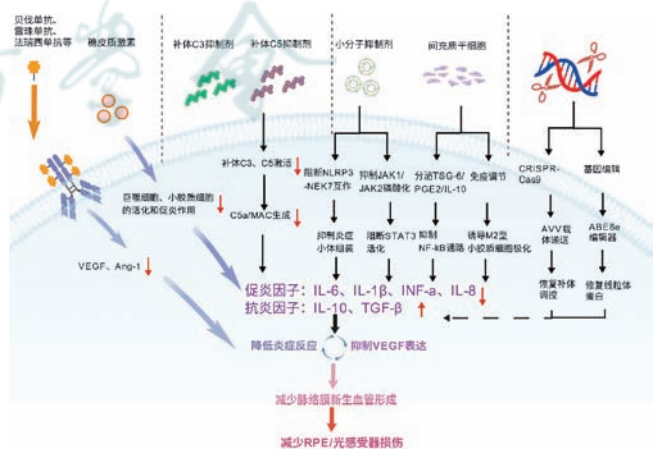
精准医疗是一种以个体化医疗为基础,通过整合生物信息学和基因组学等技术,根据不同患者的基因特征和生活方式等差异,为患者提供定制化疾病预防和诊疗方案的新型医疗模式,突破了传统医疗的经验性治疗模式。将炎症生物标志物引入临床实践,有望彻底改变 wAMD 的传统管理方式,实现疾病诊疗和健康管理全流程精准化,可针对每个患者的特定炎症谱开发个性化治疗方案。补体激活水平较高的患者,可能更适合使用抗 VEGF 和补体抑制剂的联合疗法,Wang 等<sup>[46]</sup>和 Sitnikska 等<sup>[47]</sup>的研究已证实,该联合治疗较单独使用抗 VEGF 疗法更能改善患者视觉效果。对于存在持续炎症活动的 wAMD 患者,外泌体 IL-12p70 水平的持续升高可能提示 M1 型巨噬细胞极化,其治疗可以进行对应性动态调整,使用类 Toll 受体 4 拮抗剂能降低炎症反应<sup>[48-49]</sup>。通过检测 wAMD 患者的基因组学和蛋白质组学数据,分析其 CFH 和与年龄相关的黄斑病易感性 2 (age-related maculopathy susceptibility 2, ARMS2) 基因中的风险单倍型以及 VEGFA 的表达水平,可以精确预测患者 CNV 进展风险,并提高疾病检测准确率<sup>[50]</sup>。精准医学通过检测 wAMD 患者的慢性炎症反应,结合患者的基因特征和病理标志物等制定个体化治疗方案,不仅能减少无效治疗,还能降低不良反应风险,节约医疗资源。

**3 靶向慢性炎症的治疗进展**

传统的广谱抗炎治疗方案对 wAMD 的治疗效果并不理想,目前 wAMD 治疗策略正向精准靶向方向发生转变。传统药物中,抗 VEGF 疗法虽可间接缓解炎症相关水肿,但无法调控补体、炎症小体等核心通路,糖皮质激素虽能减轻部分患者眼内炎症反应,但会出现眼压升高等不良反应及视力无改善。小分子疗法中的 NLRP3 抑制剂和 JAK/STAT 通路抑制剂,通过阻断

特定炎症节点实现精准炎症抑制,这说明新一代补体抑制剂拥有巨大的治疗和应用潜力。具有变革性的是基因编辑技术,CRISPR-Cas9 通过修复 CFH/ARMS2 风险等位基因可减少 C3b 沉积,进而改善 wAMD,而表观遗传调节剂通过乙酰化组蛋白抑制 NF-κB/STAT3CNV 来减小 CNV 面积。这些突破性进展标志着 wAMD 治疗方法向多靶点干预和遗传缺陷根治升级,为突破耐药瓶颈和开发新的治疗方案提供了全新思路。

传统的眼底新生血管性疾病临床治疗以抗 VEGF 药物为主,其抑制异常新生血管生成和增强血管稳定性,同时辅以糖皮质激素类药物减轻炎症反应;补体抑制剂通过阻断补体级联反应中的 C5 和 C3 等关键蛋白,抑制补体系统过度激活从而减少脉络膜组织的炎症和损伤;小分子抑制剂通过干预 JAK/STAT 通路等炎症信号转导途径来减轻眼内的炎症反应,新型分子抑制剂药物种类繁多,均通过特异性结合靶蛋白的关键活性位点,阻断其功能进而抑制 CNV 进展;间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 可通过分泌多种生长因子和细胞因子调节视网膜炎症反应,抑制新生血管生成并促进视网膜修复;基因编辑疗法能精准定位致病基因位置,对致病基因结构进行定向改造,能为 wAMD 的彻底治愈提供希望,也是未来具有潜力且热门的研究方向 (图 2)。



**图 2 目前用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑水肿的治疗方案** [由生物医学通用绘图平台 (https://BioGDP.com) 绘制] VEGF: 血管内皮生长因子;ANG:血管生成素;MAC:膜攻击复合物;NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3;IL:白细胞介素;INF:干扰素;TGF:转化生长因子;TSG-6:肿瘤坏死因子诱导基因 6 蛋白;PGE-2:前列腺素 E2;NF-κB:核因子 κB;CRISPR-Cas9:成簇规则间隔短回文重复序列相关蛋白;AVV:腺相关病毒;RPE:视网膜色素上皮

### 3.1 传统抗炎药物评估

经典的抗 VEGF 药物包括单克隆抗体贝伐珠单抗、雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普等,法瑞西单抗是新型双特异性抗体<sup>[51]</sup>。其中,雷珠单抗和阿柏西普是主流治疗药物,这类抗 VEGF 药物的核心机制是抑制异常血管生成,其间接疗效部分主要通过减轻 VEGF 介导的炎症损伤实现。康柏西普为融合蛋白,由 VEGF 结合域与人类 IgG Fc 片段组合而成,通过结合并中和 VEGF、VEGF-B 及其 PIGF,发挥抑制血管生成的作用<sup>[52]</sup>。法瑞西单抗通过同时靶向 VEGFA 和血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2),可显著延长抗 VEGF 治疗注射间隔至 3~4 个月。此外,法瑞西单抗也可能具有调节炎症微环境的作用。Ang-2 作为 Tie2 受体拮抗剂,会导致血管不稳定和炎症反应,法瑞西单抗通过抑制 Ang-2 活性水平,发挥稳定血管、减少炎症因子渗出和白细胞黏附等作用,从而减轻炎症反应<sup>[53-54]</sup>。此外,对于使用传统抗 VEGF 药物(如阿柏西普、雷珠单抗或康柏西普)治疗无效或视力改善不明显的患者,Ozurdex<sup>®</sup> 可以提供一替代或补充的治疗选择,凭借其广谱抗炎作用,能减轻部分 wAMD 患者的炎症反应。Ozurdex<sup>®</sup> 还可用于治疗其他类型的眼部炎症,如视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎等。糖皮质激素广谱治疗存在一定的局限性,如糖皮质激素的非特异性免疫抑制作用无法精准调控补体激活、小胶质细胞极化等关键炎症通路,还可能增加眼内感染发生风险(图 2)<sup>[55]</sup>。非甾体抗炎药的临床应用价值目前仍存在争议,NOVA 试验结果表明,非甾体抗炎药联合抗 VEGF 治疗未取得显著增效,提示其可能仅适用于 IL-1 $\beta$  高表达等特定的炎症亚群<sup>[56]</sup>。未来的研究热点主要集中在开发特异性靶向补体激活、小胶质细胞炎症通路的新疗法 2 个方面,并探索创新的 T 细胞外泌体递送系统,以期在高效抗血管生成的基础上,获得更安全、精准地调控眼底炎症微环境的治疗策略<sup>[57]</sup>。

### 3.2 补体通路抑制剂的应用

补体抑制剂是一类通过调控补体系统活性治疗疾病的新药,主要用于补体系统过度激活导致的免疫性疾病,其作用机制为通过阻断补体级联反应中的 C5、C3 等关键蛋白,进而抑制炎症和组织损伤。近年来,补体系统在 wAMD 发病机制中的研究取得巨大进展,研究显示补体激活在 CNV 形成中起关键作用,补体系统的过度激活被认为是 wAMD 的重要致病因素,会导致眼内炎症反应加重和脉络膜新生血管进展。靶向抑制补体系统的精准治疗为 wAMD 提供了新方向(图 2)。C3 抑制剂 Pegcetacoplan 是一种聚乙二醇化环肽抑制剂,通过阻断 C3 裂解来抑制所有补体下游通路。研究显示,玻璃体内注射 C3 抑制剂 Pegcetacoplan 可减少地图样萎缩面积的增长,同时减少 CNV 渗漏体积。补体系统抑制剂与抗 VEGF 治疗 wAMD 的作用机制不同,提示补体抑制剂联合抗 VEGF 药物治疗可能有助于平衡疗效与安全性<sup>[58]</sup>。C5 适配体抑制剂 Avacincaptad 是一种 RNA 药物,其治疗机制为通过结合 C5 来阻断 C5a 和 MAC 的生成。在 GALE 试验中,C5 抑制剂治疗患者 CNV 活动度评分中的渗漏面积和视网膜下积液较基线下降约 45%,且未报告 CNV 新发病例。值得注意的是,CFH Y402H 纯合突变患

者对 Avacincaptad 敏感率高于普通患者,这提示检测患者基因分型在疗效预测中的重要作用<sup>[59-60]</sup>。补体抑制剂治疗 wAMD 的研究仍处于探索阶段,如何平衡补体抑制剂的疗效与潜在的免疫抑制、感染风险等不良反应仍需深入探讨。

### 3.3 小分子抑制剂与细胞疗法

分子抑制剂是一类分子量较小的化合物,其可通过特异性结合靶蛋白的关键活性位点,阻断其功能进而干预疾病相关通路。小分子抑制剂在 wAMD 治疗中的潜力主要通过干预炎症信号转导途径来减轻眼内的炎症反应而实现,许多研究者聚焦于通过调控炎症小体和 JAK/STAT 通路等来抑制 wAMD 的病理过程。在激光诱导 CNV 小鼠模型中,玻璃体内注射小分子抑制剂 MCC950 可显著抑制 CNV 进展,减小 CNV 面积。IL-1 $\beta$  和 IL-18 在 wAMD 中是炎症反应的重要调节因子,MCC950 能够抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌。MCC950 的机制主要是通过阻断 NLRP3 与 NEK7 的相互作用,进而抑制炎症小体组装,减轻过度的炎症反应(图 2)。研究表明,MCC950 不仅能够抑制新生血管形成,还具有减轻炎症的作用。目前,MCC950 已进入临床试验阶段,初步的安全性数据表明该药物耐受性良好,为其进一步的临床应用奠定了基础<sup>[61]</sup>。另一有潜力的小分子抑制剂是 JAK/STAT 通路抑制剂巴瑞替尼,其是一种口服 JAK1/2 抑制剂,主要通过抑制 IL-6 和  $\gamma$  干扰素等细胞因子的信号传递减轻视网膜的炎症反应。VEGF 在 wAMD 的病理过程中起着促进新生血管生成的作用,减少 VEGF 表达可能有助于减轻 CNV 进展。研究表明,中文通用名能够显著降低 VEGF 的表达进而抑制 CNV 进展。尽管中文通用名在动物实验中表现出良好疗效,但其玻璃体内制剂 IONIS-JAK1Rx 仍处于优化阶段,角膜毒性问题仍未得到有效解决<sup>[62-63]</sup>。因此,在推进这类小分子抑制剂药物临床应用之前,其安全性仍需研究与改进。

细胞免疫疗法是通过激活或改造人体免疫细胞功能以治疗疾病的新药,其作为 wAMD 的新兴治疗手段,近年来得到广泛关注。其中 MSCs 作为研究热点的细胞疗法之一,其在 wAMD 中的治疗潜力获得青睐。MSCs 能够通过旁分泌作用调节局部免疫环境,发挥抗炎、神经营养等多重功能。在 wAMD 背景下,MSCs 能够通过分泌多种生长因子和细胞因子,调节视网膜炎症反应,抑制新生血管生成,并促进视网膜修复。MSCs 能通过分泌转化生长因子  $\beta$ -诱导蛋白 6,抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活从而减少促炎性细胞因子释放,进而减轻局部炎症反应。此外,MSCs 还能促进小胶质细胞向抗炎的 M2 型极化挽救巨噬细胞极化失衡,M2 型小胶质细胞具有抗炎和组织修复的功能,这对 wAMD 的治疗至关重要。Ding 等<sup>[64]</sup> 的研究表明,玻璃体内注射人脐带 MSCs 能够显著减少 CNV 面积,且单次注射后疗效仍持续存在。MSCs 治疗 wAMD 的优势在于其多靶点调控机制,通过抗炎作用减轻视网膜炎症反应,还可通过促进神经修复和血管稳定性为视网膜提供保护(图 2)。但细胞治疗仍面临一些挑战,尤其是细胞存活率低及潜在的致瘤风险,细胞存活率低可能导致疗效不持久,而致瘤风险则是任何细胞治疗方案中均需解决的重大问题<sup>[65]</sup>。因此,未来细胞免疫疗法的研

究将集中于如何提高 MSCs 存活率、优化细胞治疗效果并评估其生物安全性。

### 3.4 基因编辑与表观遗传干预

基因编辑疗法基于基因编辑技术,通过精准定位致病基因位置对致病基因结构进行定向改造,为遗传易感性疾病的根治提供了可能。Yin 等<sup>[66]</sup>利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,通过腺相关病毒载体递送系统,可特异性沉默 RPE 细胞中的 *CFH* 风险等位基因 Y402H,恢复其对补体旁路的调控能力。体外模型显示,当基因编辑效率达到 80% 时 C3b 沉积减少约 70%。临床前试验表明,新型 ABE8e 腺嘌呤碱基编辑器可以精准修复 *ARMS2* 基因的 rs10490924 位点,恢复线粒体蛋白 LOC387715 的功能,氧化应激标志物水平较对照组明显下降(图 2)。在表观遗传学方面,组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他通过增加组蛋白 H3K9 乙酰化水平抑制 NF- $\kappa$ B 与 STAT3 转录因子的活性,玻璃体内注射伏立诺他纳米微粒能够有效减少小鼠 CNV 形成且无明显视网膜毒性<sup>[67-69]</sup>。此外,DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨通过恢复补体基因 *C3* 和 *CFB* 的甲基化水平,延缓 CNV 进展,其与抗 VEGF 联合治疗的疗效正在进行临床试验评估<sup>[70]</sup>。这些研究能为治疗补体系统异常及遗传性黄斑变性相关眼病提供新的治疗策略。

### 4 小结

本文通过整合 wAMD 机制研究进展以及介绍具有临床转化潜力的治疗方案,探究慢性炎症与 wAMD 之间的双向关联。免疫功能障碍和炎症通路的改变贯穿 wAMD 的整个病程,慢性炎症通过多种分子机制和环境诱因,推动 wAMD 的发生,而脉络膜血管新生过程反过来又会加剧慢性炎症及其他病理表现,形成一个正反馈循环。由于慢性炎症驱动因素具有高度互联性且能加速 wAMD 进程,慢性炎症或将成为攻克 wAMD 治疗难题的理想靶点,具有极高的转化潜力。

wAMD 的病理机制需要从传统的血管生成主导模型逐步转变为慢性炎症-血管生成相互作用网络。慢性炎症通过 VEGF 信号通路、补体系统、NLRP3 炎症小体及小胶质细胞极化等多种途径,推动疾病进程,形成恶性循环,加剧 wAMD 发展。尽管抗 VEGF 治疗通过抗脉络膜血管新生可在短期内有效改善患者视力预后,但约 30% 的患者存在耐药性或长期疗效衰退,这凸显了单一靶点的抗 VEGF 治疗策略的局限性。为突破这一困境,必须深入剖析 wAMD 炎症调控网络机制,进而开发更精准、综合的治疗策略,wAMD 的治疗应该逐渐从单纯的抗血管生成理论转向针对性调控炎症与血管调控网络。新兴液体活检技术能早期识别 wAMD 患者的炎症标志物,实时监测疾病进展情况,为临床医师针对 wAMD 患者不同的治疗靶点定制个性化治疗方案提供依据。通过多靶点协同干预治疗,不仅有望克服现有治疗中的耐药性问题,更能为患者提供更有有效的治疗方案。wAMD 的致病机制复杂,单一的抗 VEGF 靶点治疗已无法满足未来 wAMD 治疗的探索需求,这一治疗策略转变不仅能重塑对 wAMD 的理解,也为其他慢性炎症性疾病的治疗策略提供了借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Sheth JU, Stewart MW, Narayanan R, et al. Macular neovascularization[J]. *Surv Ophthalmol*, 2025, 70(4): 653-675. DOI: 10.1016/j.survophthal.2024.08.003.
- [2] Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, et al. Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1170. DOI: 10.3390/ijms22031170.
- [3] Song D, Liu P, Shang K, et al. Application and mechanism of anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 943915. DOI: 10.3389/fbioe.2022.943915.
- [4] Heloterä H, Kaarmiranta K. A linkage between angiogenesis and inflammation in neovascular age-related macular degeneration [J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3453. DOI: 10.3390/cells11213453.
- [5] Arjunan P, Swaminathan R, Yuan J, et al. Exacerbation of AMD phenotype in lasered CNV murine model by dysbiotic oral pathogens [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2): 309. DOI: 10.3390/antiox10020309.
- [6] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2023, 401(10386): 1459-1472. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02609-5.
- [7] Fleckenstein M, Keenan T, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 31. DOI: 10.1038/s41572-021-00265-2.
- [8] Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352. DOI: 10.1038/s41392-023-01570-w.
- [9] Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(10): 4487-4505. DOI: 10.1007/s00018-021-03796-9.
- [10] Sharma D, Lau E, Qin Y, et al. VEGF inhibition increases expression of HIF-regulated angiogenic genes by the RPE limiting the response of wet AMD eyes to aflibercept[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(46): e2322759121 [2025-09-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39499641/>. DOI: 10.1073/pnas.2322759121.
- [11] Voigt AP, Mullin NK, Mulfaul K, et al. Choroidal endothelial and macrophage gene expression in atrophic and neovascular macular degeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(14): 2406-2423. DOI: 10.1093/hmg/ddac043.
- [12] Harju N. Regulation of oxidative stress and inflammatory responses in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100 Suppl 273: 3-59. DOI: 10.1111/aos.15275.
- [13] Tarallo V, Magliacane Trotta S, Panico S, et al. PIGF and VEGF-A/PIGF heterodimer are crucial for recruitment and activation of immune cells during choroid neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(8): 12. DOI: 10.1167/iovs.65.8.12.
- [14] Mantel I, Borgo A, Guidotti J, et al. Molecular biomarkers of neovascular age-related macular degeneration with incomplete response to anti-vascular endothelial growth factor treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594087. DOI: 10.3389/fphar.2020.594087.
- [15] Li X, Wang J, Wang L, et al. Lipid metabolism dysfunction induced by age-dependent DNA methylation accelerates aging [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 162. DOI: 10.1038/s41392-022-00964-6.
- [16] Liisborg C, Skov V, Kjær L, et al. Patients with MPNs and retinal drusen show signs of complement system dysregulation and a high degree of chronic low-grade inflammation[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 43: 101248. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101248.
- [17] Park YG, Park YS, Kim IB. Complement system and potential therapeutics in age-related macular degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6851. DOI: 10.3390/ijms22136851.
- [18] Hector M, Behnke V, Dabrowska-Schlepp P, et al. Moss-derived

- human complement factor H modulates retinal immune response and attenuates retinal degeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1):104. DOI: 10.1186/s12974-025-03418-2.
- [19] Thomsen AK, Steffensen MA, Villarruel Hinnerskov JM, et al. Complement proteins and complement regulatory proteins are associated with age-related macular degeneration stage and treatment response[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):284. DOI: 10.1186/s12974-024-03273-7.
- [20] Du Y, Feng L, Tang J, et al. C5a-induced autophagy dysfunction promotes choroidal neovascularization through the ROS-inflammatory pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(9):44. DOI: 10.1167/iovs.66.9.44.
- [21] Makin RD, Apicella I, Dholkawala R, et al. Inflammasome activation aggravates choroidal neovascularization [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27(4):919-929. DOI: 10.1007/s10456-024-09949-1.
- [22] Zhu M, Wang Y, Zhu L, et al. Crosstalk between RPE cells and choroidal endothelial cells via the ANXA1/FPR2/SHP2/NLRP3 inflammasome/pyroptosis axis promotes choroidal neovascularization [J]. *Inflammation*, 2022, 45(1):414-427. DOI: 10.1007/s10753-021-01555-3.
- [23] Paguaga ME, Penn JS, Uddin MI. A novel optical imaging probe for targeted visualization of NLRP3 inflammasomes in a mouse model of age-related macular degeneration [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:1047791. DOI: 10.3389/fmed.2022.1047791.
- [24] Sun HJ, Jin XM, Xu J, et al. Baicalin alleviates age-related macular degeneration via miR-223/NLRP3-regulated pyroptosis [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(1-2):28-38. DOI: 10.1159/000502614.
- [25] Shen T, Lin R, Hu C, et al. Succinate-induced macrophage polarization and RBP4 secretion promote vascular sprouting in ocular neovascularization[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):308. DOI: 10.1186/s12974-023-02998-1.
- [26] de Jong S, Gagliardi G, Garanto A, et al. Implications of genetic variation in the complement system in age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84:100952. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100952.
- [27] Xu Y, Cui K, Li J, et al. Melatonin attenuates choroidal neovascularization by regulating macrophage/microglia polarization via inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway [J/OL]. *J Pineal Res*, 2020, 69(1):e12660 [2025-09-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323368/>. DOI: 10.1111/jpi.12660.
- [28] Yang Y, Liu F, Tang M, et al. Macrophage polarization in experimental and clinical choroidal neovascularization [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30933. DOI: 10.1038/srep30933.
- [29] Li J, Yu S, Lu X, et al. The phase changes of M1/M2 phenotype of microglia/macrophage following oxygen-induced retinopathy in mice [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2):183-192. DOI: 10.1007/s00011-020-01427-w.
- [30] Zhou Y, Zeng J, Tu Y, et al. CSF1/CSF1R-mediated crosstalk between choroidal vascular endothelial cells and macrophages promotes choroidal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(3):37. DOI: 10.1167/iovs.62.3.37.
- [31] Connolly E, El-Farouki G, Brennan K, et al. Poor response to bevacizumab correlates with higher IL-6 and IL-8 aqueous cytokines in AMD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(11):37. DOI: 10.1167/iovs.65.11.37.
- [32] Engelbrecht C, Sardinha LR, Rizzo LV. Cytokine and chemokine concentration in the tear of patients with age-related cataract[J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(9):1101-1106. DOI: 10.1080/02713683.2020.1715445.
- [33] Chang YH, Hsing CH, Chiu CJ, et al. Protective role of IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells in a laser-induced choroidal neovascularization mouse model[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):279. DOI: 10.1186/s12974-023-02952-1.
- [34] Lynch AM, Grove NC, Wagner BD, et al. Dynamic risk of systemic complement activation with time to progression to advanced age-related macular degeneration [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2026, 143(8):634-642. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2025.1608.
- [35] Lynch AM, Palestine AG, Wagner BD, et al. Complement factors and reticular pseudodrusen in intermediate age-related macular degeneration staged by multimodal imaging[J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2020, 5(1):e000361 [2025-09-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509962/>. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000361.
- [36] Kaarniranta K, Uusitalo H, Blasiak J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 79:100858. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100858.
- [37] Ma Z, Liu J, Li J, et al. Klotho levels are decreased and associated with enhanced oxidative stress and inflammation in the aqueous humor in patients with exudative age-related macular degeneration[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(3):630-637. DOI: 10.1080/09273948.2020.1828488.
- [38] Zhang Y, Huang J, Liang Y, et al. Clearance of lipid droplets by chimeric autophagy-tethering compound ameliorates the age-related macular degeneration phenotype in mice lacking APOE[J]. *Autophagy*, 2023, 19(10):2668-2681. DOI: 10.1080/15548627.2023.2220540.
- [39] Vessey KA, Jobling AI, Tran MX, et al. Treatments targeting autophagy ameliorate the age-related macular degeneration phenotype in mice lacking APOE (apolipoprotein E) [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10):2368-2384. DOI: 10.1080/15548627.2022.2034131.
- [40] Hyttinen J, Blasiak J, Felszeghy S, et al. MicroRNAs in the regulation of autophagy and their possible use in age-related macular degeneration therapy[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67:101260. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101260.
- [41] Liu CH, Huang S, Britton WR, et al. MicroRNAs in vascular eye diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):649. DOI: 10.3390/ijms21020649.
- [42] Brandli A, Vessey KA, Fletcher EL. The contribution of pattern recognition receptor signalling in the development of age related macular degeneration: the role of toll-like-receptors and the NLRP3-inflammasome[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):64. DOI: 10.1186/s12974-024-03055-1.
- [43] Chen Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Metabolomic characteristics of aqueous humor in wet age-related macular degeneration and the impact of anti-VEGF treatment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(2):37. DOI: 10.1167/iovs.66.2.37.
- [44] Woolf Y, Cioanca AV, Wills E, et al. Short exposure to photo-oxidative damage triggers molecular signals indicative of early retinal degeneration [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1088654. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1088654.
- [45] Parsons NB, Annamalai B, Rohrer B. Regulatable complement inhibition of the alternative pathway mitigates wet age-related macular degeneration pathology in a mouse model[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2023, 12(7):17. DOI: 10.1167/tvst.12.7.17.
- [46] Wang L, Wang C, Li L, et al. Analysis of the molecular mechanism of Xueshuantong in the treatment of wet age-related macular degeneration (AMD) using GEO datasets, network pharmacology, and molecular docking[J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(6):5004-5021. DOI: 10.1007/s10528-023-10654-9.
- [47] Sitniska V, Enders P, Cursiefen C, et al. Association of imaging biomarkers and local activation of complement in aqueous humor of patients with early forms of age-related macular degeneration [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(3):623-632. DOI: 10.1007/s00417-020-04910-6.
- [48] Zeng J, Wang Y, Zhu M, et al. Neutrophil extracellular traps boost laser-induced mouse choroidal neovascularization through the activation of the choroidal endothelial cell TLR4/HIF-1 $\alpha$  pathway[J]. *FEBS J*, 2023, 290(22):5395-5410. DOI: 10.1111/febs.16928.
- [49] Wu KY, Dhaliwal JK, Sasitharan A, et al. Cell therapy for retinal degenerative diseases: progress and prospects [J]. *Pharmaceutics*,



- 2024, 16(10):1299. DOI: 10.3390/pharmaceutics16101299.
- [50] Krytkowska E, Ulanczyk Z, Grabowicz A, et al. Retinal vessel functionality is linked with ARMS2 A69S and CFH Y402H polymorphisms and choroidal status in AMD patients [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(4):30. DOI: 10.1167/iovs.62.4.30.
- [51] ElSheikh RH, Chauhan MZ, Sallam AB. Current and novel therapeutic approaches for treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. Biomolecules, 2022, 12(11):629. DOI: 10.3390/biom12111629.
- [52] Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies [J]. J Clin Med, 2020, 9(5):22. DOI: 10.3390/jcm9051522.
- [53] Schloesser L, Klose SM, Mauschitz MM, et al. The role of immune modulators in age-related macular degeneration [J]. Surv Ophthalmol, 2024, 69(6):851-869. DOI: 10.1016/j.survophthal.2024.07.009.
- [54] Giancipoli E, Guglielmi A, Bux AV, et al. Real-world outcomes of a loading phase with intravitreal faricimab in neovascular age-related macular degeneration (n-AMD) and diabetic macular edema (DME) [J]. Ophthalmol Ther, 2024, 13(8):2163-2184. DOI: 10.1007/s40123-024-00980-5.
- [55] Narayanan R, Kuppermann BD. Corticosteroids and anti-complement therapy in retinal diseases [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 242:309-320. DOI: 10.1007/164\_2016\_22.
- [56] Zhang PW, Wan ZH, Li W, et al. Ibuprofen reduces inflammation, necroptosis and protects photoreceptors from light-induced retinal degeneration [J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1):20. DOI: 10.1186/s12974-024-03329-8.
- [57] Tian Y, Zhang F, Qiu Y, et al. Reduction of choroidal neovascularization via cleavable VEGF antibodies conjugated to exosomes derived from regulatory T cells [J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(9):968-982. DOI: 10.1038/s41551-021-00764-3.
- [58] 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 [J]. Ophthalmology, 2020, 127(2):186-195. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.07.011.
- [59] 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 [J]. Ophthalmology, 2021, 128(4):576-586. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
- [60] 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 [J]. Eye (Lond), 2023, 37(17):3551-3557. DOI: 10.1038/s41433-023-02497-w.
- [61] Huang P, Liu W, Chen J, et al. TRIM31 inhibits NLRP3 inflammasome and pyroptosis of retinal pigment epithelial cells through ubiquitination of NLRP3 [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(11):2213-2219. DOI: 10.1002/cbin.11429.
- [62] Ambati M, Apicella I, Wang SB, et al. Identification of fluoxetine as a direct NLRP3 inhibitor to treat atrophic macular degeneration [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(41):e2102975118[2025-09-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620711/>. DOI: 10.1073/pnas.2102975118.
- [63] Suda Y, Ikuta K, Hayashi S, et al. Comparison of anti-inflammatory and anti-angiogenic effects of JAK inhibitors in IL-6 and TNF $\alpha$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes derived from patients with RA [J]. Sci Rep, 2025, 15(1):9736. DOI: 10.1038/s41598-025-94894-2.
- [64] Ding S, Kumar S, Mok PL. Cellular reparative mechanisms of mesenchymal stem cells for retinal diseases [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8):1406. DOI: 10.3390/ijms18081406.
- [65] Zhu X, Chen Z, Wang L, et al. Direct conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells into retinal pigment epithelial cells for treatment of retinal degeneration [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(9):785. DOI: 10.1038/s41419-022-05199-5.
- [66] Yin J, Fang K, Gao Y, et al. Safeguarding genome integrity during gene-editing therapy in a mouse model of age-related macular degeneration [J]. Nat Commun, 2022, 13(1):7867. DOI: 10.1038/s41467-022-35640-4.
- [67] Kurzawa-Akanbi M, Tzoumas N, Corral-Serrano JC, et al. Pluripotent stem cell-derived models of retinal disease: elucidating pathogenesis, evaluating novel treatments, and estimating toxicity [J]. Prog Retin Eye Res, 2024, 100:101248. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2024.101248.
- [68] Pan Y, Fu Y, Baird PN, et al. Exploring the contribution of ARMS2 and HTRA1 genetic risk factors in age-related macular degeneration [J]. Prog Retin Eye Res, 2023, 97:101159. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101159.
- [69] Qiu B, Tan A, Tan YZ, et al. Largazole inhibits ocular angiogenesis by modulating the expression of VEGFR2 and p21 [J]. Mar Drugs, 2021, 19(8):471. DOI: 10.3390/md19080471.
- [70] Wu X, Yang X, Dai X, et al. 5-Aza-2'-deoxycytidine ameliorates choroidal neovascularization by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(2):23. DOI: 10.1167/iovs.65.2.23.

(收稿日期:2025-10-18 修回日期:2026-05-21)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊投稿方式

投稿请登录 <http://zhshykzz.yiigle.com>, 然后点击“期刊在线投/审稿”依据提示进行投稿;或登录中华医学会杂志社学术期出版服务平台 (<http://medpress.yiigle.com>), 点击“立即注册”, 根据页面上的指示进行注册, 已经注册的作者请点击“新建投稿”进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备日后稿件修改补充所用。投稿后请点击“申请成为作者”, 下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签名, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)