

· 专家述评 ·

补体系统异常激活在新生血管性 AMD 中的病理机制及临床转化价值

王俊文 马蕴熙 孙旭芳

华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科 耳鼻咽喉及眼科疾病湖北省重点实验室, 武汉 430030

通信作者: 孙旭芳, Email: sunxufang2016@163.com

【摘要】 新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)是老年人群中视力丧失和不可逆盲的主要原因之一,其核心病理特征为脉络膜新生血管(CNV)形成、渗出、出血及瘢痕化。近年来,尽管抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗显著改善了nAMD患者的短期视力预后,但临床实践中仍存在约30%的病例出现治疗应答不足、频繁复发、远期继发地图样萎缩和纤维化等问题,提示除VEGF通路外,尚存在其他关键致病机制亟待深入阐明。多组学与转化医学研究表明,补体系统异常激活贯穿nAMD发生和发展的多个环节。补体级联反应不仅直接介导视网膜色素上皮细胞损伤、Bruch膜稳态破坏和炎症细胞募集,还可通过调控免疫微环境、促进VEGF释放及纤维化重塑,加速CNV形成与病程进展。目前,以C3、C5、CFB、CFD等为代表的补体靶点已成为AMD治疗研究的热点,多种补体抑制剂在临床试验中展现出一定潜力,并推动“补体抑制+抗VEGF”双靶点或多靶点协同干预方案的发展。本文系统整合遗传学、组织病理学、多模态影像及生物标志物的最新进展,深入剖析补体系统在nAMD中的致病机制与治疗抵抗和代偿性病理反应的关联,并追踪多靶点联合策略的临床转化现状,以期为推动nAMD向多机制协同调控的精准个性化诊疗模式转型提供前沿的转化医学视角及实践参考。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性;脉络膜新生血管;补体系统;临床转化

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFC2510803);国家自然科学基金(82471103);中国博士后科学基金(2026M792198)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260429-00196

Pathological mechanisms and clinical translational value of complement dysregulation in neovascular age-related macular degeneration

Wang Junwen, Ma Yunxi, Sun Xufang

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Otolaryngologic and Ophthalmic Disease (HUST), Wuhan 430030, China

Corresponding author: Sun Xufang, Email: sunxufang2016@163.com

【Abstract】 Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the leading causes of central vision loss and irreversible blindness in the elderly population. Its core pathological features include choroidal neovascularization, exudation, hemorrhage, and scarring. In recent years, although anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy has significantly improved short-term visual outcomes in nAMD patients, approximately 30% of patients still experience suboptimal response, frequent recurrence, and long-term progression to geographic atrophy and subretinal fibrosis in clinical practice. These limitations suggest that, in addition to the VEGF pathway, other critical pathogenic mechanisms remain to be elucidated. Multi-omics and translational medicine studies have demonstrated that aberrant activation of the complement system plays a pivotal role throughout the initiation and progression of nAMD. Complement cascade activation not only directly mediates retinal pigment epithelial cell injury, disruption of Bruch membrane homeostasis, and recruitment of inflammatory cells, but also accelerates CNV formation and disease progression by modulating the immune microenvironment, promoting VEGF release, and driving fibrotic remodeling. Currently, complement targets such as C3, C5, CFB, and CFD have become major hotspots in AMD therapeutic research. Various complement inhibitors have shown promising potential in clinical



trials, driving the development of dual-target or multi-target synergistic strategies, particularly "complement inhibition combined with anti-VEGF" therapy. This article systematically integrates the latest advances in genetics, histopathology, multimodal imaging, and biomarkers to deeply analyze the pathogenic mechanisms of the complement system in nAMD and its association with treatment resistance and compensatory responses. It also tracks the clinical translation of multi-target combination strategies, with the aim of providing a forward-looking translational medicine perspective for advancing nAMD management from single anti-angiogenic therapy toward multi-mechanism synergistic and precision individualized treatment.

[Key words] Age-related macular degeneration; Choroidal neovascularization; Complement; Clinical translation

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2024YFC2510803); National Natural Science Foundation of China (82471103); China Postdoctoral Science Foundation (2026M792198)

DOI: 10.3760/ema.j.cn115989-20260429-00196

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种慢性、进行性的黄斑区退行性眼病,2020年我国40岁及以上人群中AMD的总患病率已达4.7%^[1]。根据年龄相关性眼病研究小组的分类标准,AMD的自然病程可分为无AMD期、早期、中期和进展期,其中进展期又分为地图样萎缩(geographic atrophy, GA)和新生血管性AMD(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)^[2]。虽然nAMD仅占AMD总病例的10%左右,但其导致的法定盲占有AMD致盲病例的90%^[3]。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗是nAMD的一线疗法。然而,长期临床实践表明,仍有约30%的患者对该疗法应答不良,且长期治疗中仍存在渗出复发、黄斑纤维化及萎缩等问题^[4-9]。上述治疗困境表明,单一阻断VEGF通路已难以全面调控nAMD复杂的病理微环境,亟需向更深层次的底层机制及多靶点协同干预方向拓展。

近年来,补体相关的免疫通路展现出重要的研究价值与应用前景。国内外已有研究证实补体系统与GA的相关性。本文系统整合遗传学、组织病理学、真实世界及多模态影像生物标志物的最新进展,多维度解析补体途径在nAMD发生和发展中的关键病理机制,重点阐释补体激活与临床抗VEGF治疗抵抗、远期黄斑萎缩及纤维化瘢痕形成的代偿性关联,以期推动nAMD治疗模式从传统的单血管生成抑制向多机制协同干预方向转型。

1 补体系统异常激活在nAMD发生和发展中的作用

1.1 遗传学证据

2005年,多个独立研究团队在*Science*连续发表论文,通过全基因组关联研究结合候选基因分析,证实定位于1号染色体的补体因子H(complement factor H, CFH)基因rs1061170位点的单核苷酸多态性(Y402H)

是导致AMD的主要遗传风险因子^[10-12]。这一发现被视为AMD基础与转化研究领域的重要里程碑。

CFH是补体旁路途径(alternative pathway, AP)中重要的可溶性负性调控因子,其核心生理功能是维持补体系统的自稳态,保护宿主细胞免受异常免疫激活介导的炎症损伤^[13]。CFH基因Y402H变异定位于CFH蛋白的SCR7结构域,该变异削弱了CFH与C-反应蛋白及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞外基质的结合能力,致使脉络膜毛细血管至Bruch膜区域的补体系统处于失控的过度激活状态,从而诱发眼后节慢性炎症,最终导致RPE损伤和drusen形成^[14-15]。随后,*Nature Genetics*发表的系列研究进一步将AMD高风险位点扩展至另一重要补体抑制因子——补体因子(complement factor, CF)I,进一步确立了抑制性CF基因变异导致的补体激活失控在AMD发生和发展中的作用^[16]。

除上述补体抑制性因子外,全基因组测序等遗传学研究进一步证实,多种可直接驱动补体级联反应的CF,如CFB、CFD、C3和C5等亦参与AMD致病进程。在生理状态下,补体AP途径维持着低水平的自发水解,水解产生的C3与CFB结合,继而被CFD特异性裂解为游离的Ba片段和具有催化活性的Bb片段;其中Bb片段与C3b结合形成C3转化酶,该酶能够迅速裂解大量C3,从而形成具有正反馈效应的“放大环路”^[17-19]。当CFH或CFI等抑制性因子发生变异时,视网膜局部聚集的C3b与C3转化酶结合,形成C5转化酶,该酶能特异性将C5裂解为具有促炎作用的过敏毒素C5a和具有膜结合活性的C5b片段;游离的C5b依次招募C6、C7、C8和多个C9,最终在RPE细胞及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)上组装成贯穿细胞膜的膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC);MAC的大量沉积直接加速了AMD的病理组织破坏进程^[19-20]。

2005年,Zarepari等^[21]对AMD队列进行*CFH*基因的rs1061170(Y402H)验证,该研究队列中包含大量以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)为特征的nAMD人群;该研究首次明确指出,*CFH*基因的Y402H变异与nAMD存在强关联。该发现打破了当时学界普遍认为的CNV主要由缺血缺氧微环境所驱动的传统观点。此后,大规模基因分型研究进一步证实,除*CFH*外,*CFB*和*C3*基因的多态性变异同样在nAMD的病理过程中发挥强烈的驱动作用^[18]。2016年,国际AMD基因组学联盟发表一项大规模全基因组关联研究,该研究结果不仅进一步支持*CFH*、*CFI*和*C3*等CF与nAMD的强关联,而且还揭示了*CFI*和*C3*基因变异在人群中的携带频率极低;但携带者罹患nAMD的风险显著升高,同时表现出更早的发病年龄、更快的CNV进展以及双眼极易在短时间内发生出血和渗出^[22]。上述遗传学发现充分提示了补体AP途径的免疫失控在nAMD发生和发展中发挥着核心驱动作用,表明CNV的发生绝非孤立的血管缺血缺氧事件,而是由*CFH*、*CFI*的抑制功能丧失与*C3*等正反馈因子的变异共同介导。这些遗传变异构成了视网膜局部慢性免疫级联反应的核心遗传学基础,直接决定了nAMD的恶性表型和易感性(图1)。

1.2 组织病理学证据

组织病理学研究从形态学和超微结构视角,为揭示补体异常激活与nAMD发病机制的关联提供了关键证据。在nAMD的组织病理学特征中,基底线状沉积物(basal linear deposits,BLiND)和软性drusen被认为是诱发CNV的高危形态学表型。早在2000年,Mullins等^[23]通过免疫组织化学方法证实,drusen中富含大量的炎症相关蛋白和补体系统的终产物MAC,这为确立补体系统参与AMD发病提供了最直接的形态学证据。此后,Bora等^[24]在激光诱导的CNV小鼠活体模型中发现,激光损伤处和新生血管丛中存在显著的C3和MAC沉积,而且MAC的异常沉积发生在炎症因子和VEGF上调之前,提示局部的补体激活可能是驱动VEGF高表达的始动因素。在细胞生物学层面,Joseph等^[25]利用体外细胞模型进一步证实,氧化应激环境会显著削弱RPE细胞表面的补体抑制能

力,导致MAC沉积;MAC的异常沉积会破坏RPE间的紧密连接,为后续血-视网膜屏障功能障碍、CNV形成和微血管渗漏提供了病理基础。2018年,Curcio^[26]通过高分辨率免疫电子显微镜技术详细地展示了RPE-Bruch膜界面的超微病理改变,明确指出MAC大量沉积在RPE基底面和Bruch膜内侧;MAC级联裂解所产生的强效过敏毒素C5a可募集外周巨噬细胞浸润病变区域,并协同诱导受损的RPE细胞异常高表达VEGF,为CNV的形成创造了适宜的微环境。组织病理学证据证实了补体异常激活对组织的破坏性,MAC在RPE-Bruch膜界面的早期沉积早于VEGF的高表达,这一解剖学事实确立了补体系统作为病理始动因子的地位。补体攻击导致的物理屏障破坏与代谢屏障崩溃,同样是诱发新生血管向视网膜内突破的先决条件(图1)。

1.3 临床真实世界证据

在临床实践中,约有30%的nAMD患者在接受初始3针规范抗VEGF治疗负荷后,仍表现为应答不良^[4]。2024年一项真实世界研究显示,携带*CFH*基因rs1061170 CC高危基因型的nAMD患者,不仅对抗VEGF治疗表现出显著的抵抗,其视网膜下液(subretinal fluid,SRF)或视网膜内液(intraretinal fluid,IRF)吸收也极为迟缓,且远期进展为视网膜下纤维化的风险大幅增加^[4]。从机制层面分析,这种临床上的“抗药性”可能与局部补体级联反应的异常激活密切相关。当补体AP途径失控时,微环境中过敏毒素(C3a和C5a)大量生成并形成了极强的趋化梯度,招募外周巨噬细胞浸润,并诱导其释放白细胞介素

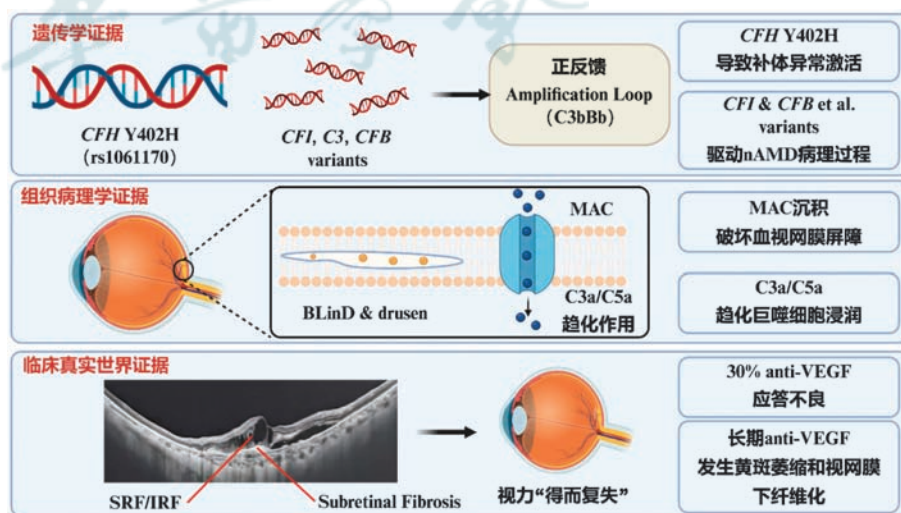


图1 补体异常激活在nAMD发生和发展中的作用 CFH:补体因子H;BLiND:基底线状沉积物;MAC:膜攻击复合物;SRF:视网膜下液;IRF:视网膜内液;VEGF:血管内皮生长因子;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性



(interleukin, IL)-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子^[27]。这些高浓度的炎症因子以“非 VEGF 依赖”的方式直接损害血-视网膜屏障上的 ZO-1、Claudin-5 和 Occludin 等紧密连接蛋白,破坏屏障功能^[28]。因此,对于由高强度补体炎症微环境介导血管渗漏的 nAMD 患者,单一靶向 VEGF 通路显然无法阻断这种免疫介导的屏障破坏,最终在临床上表现为顽固性渗出。

除了应答不良外,长期抗 VEGF 治疗相关的视网膜下纤维化和黄斑萎缩,已成为 nAMD 临床管理中亟待解决的关键挑战。CATT 研究 5 年长期随访结果也显示,在持续接受抗 VEGF 干预的 nAMD 患者中,高达 59% 的患者继发了 GA,45% 的患者在黄斑中心凹区域形成了不可逆的纤维化瘢痕^[5]。这一现象让研究者逐渐认识到,强效抗 VEGF 治疗诱导的积液快速完全消退并非绝对的远期临床获益。基础生理浓度的 VEGF 对于维持 RPE 细胞的功能完整性以及脉络膜毛细血管的代谢稳态具有不可或缺的营养支持作用。传统的单靶点抗 VEGF 治疗虽能有效消退新生血管,但无法改善补体系统异常活化状态,残留的过敏毒素 (C3a/C5a) 以及 MAC 沉积使得 RPE 逐渐走向凋亡或发生上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),最终导致黄斑萎缩以及纤维化形成^[5,29]。真实世界中顽固性渗出与远期视力“得而复失”的临床困境,暴露了单一阻断 VEGF 路径的局限性,这提示我们必须将治疗模式由单靶点转向多通路联合干预 (图 1)。

2 补体异常激活促进 nAMD 的机制

补体系统的异常激活可通过多条平行且交错的信号通路,影响 nAMD 的局部病理微环境,其核心机制主要涵盖以下 4 个维度 (图 2)。

2.1 C3a/C5a 诱导 VEGF 表达和免疫细胞病理性极化

在 nAMD 的病理微环境中,补体 AP 途径异常活化产生高浓度的过敏毒素 C3a 和 C5a。Nozaki 等^[30]利用激光诱导的小鼠 CNV 模型发现,C3a 和 C5a 与其特异性受体 (C3aR 和 C5aR) 结合后,能够直接诱导 RPE 分泌 VEGF;进一步通过基因敲除 C3aR^{-/-}和 C5aR^{-/-}小鼠

验证发现,这些受体缺失小鼠的 CNV 面积显著减少,同时眼内的 VEGF 表达显著降低。该研究首次证实 CF 同样发挥着眼底促血管生成因子的作用。此外,C3a 和 C5a 表现出极强的炎症趋化特性,能够趋化大量来自外周血的趋化因子受体 2 阳性单核细胞;这些单核细胞穿透脉络膜毛细血管膜,浸润在 Bruch 膜和视网膜下间隙,并在局部微环境的刺激下分化为组织浸润性巨噬细胞,最终在病灶区形成致密的炎症细胞浸润带^[30-32]。生理状态下,巨噬细胞主要通过吞噬清除代谢废物维持组织稳态,而在过敏毒素持续高强度配体结合刺激下,巨噬细胞内核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 与促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等炎症信号通路发生持续性磷酸化激活,导致巨噬细胞向促血管生成的 M2 样表型发生病理极化,极化后的巨噬细胞丧失常规的碎片清理功能,转而大量合成并分泌 VEGF-A、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和基质金属蛋白酶,最终驱动 CNV 形成^[27,33-34]。在 nAMD 病灶中,极化的巨噬细胞还可过量释放 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α ^[27]。值得注意的是,IL-6 和 TNF- α 等炎症介质能够绕开 VEGF 受体通路,直接破坏血管内皮细胞间的紧密连接蛋白,使得微血管通透性增加,最终导致 SRF 和 IRF 的形成与持续存在^[27-28,35]。

2.2 MAC 介导的 RPE 损伤

由于 RPE 表面高表达 CD59、CD46 和 CD55 等膜结

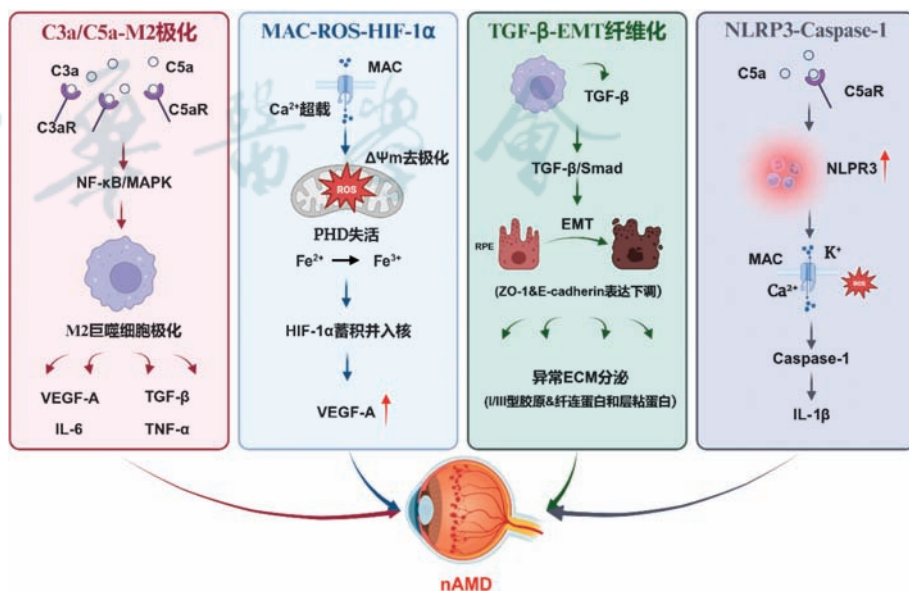


图 2 补体异常激活促进 nAMD 的机制 NF:核因子;MAPK:促分裂素原活化蛋白激酶;VEGF:血管内皮生长因子;MAC:膜攻击复合物;ROS:活性氧;HIF:缺氧诱导因子;PHD:脯氨酸羟化酶;TGF:转化生长因子;RPE:视网膜色素上皮;EMT:上皮-间质转化;ZO:紧密连接蛋白;ECM:细胞外基质;NLRP3:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3;Caspase:天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶;IL:白细胞介素;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性

合型补体调节蛋白,因此MAC的沉积不会直接导致细胞裂解,而是引发慢性损伤,导致靶细胞膜穿孔以及细胞外高浓度的钙离子异常内流^[36-38];为了缓解细胞内钙离子激增,RPE细胞的线粒体被迫大量摄取这些钙离子,发生“钙超载”,导致线粒体跨膜电位去极化、氧化磷酸化失控,并大量产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[19]。这种补体诱导的线粒体应激,使RPE失去了正常的增殖与吞噬功能,转而异常分泌炎症介质和VEGF,促使CNV的发生和发展^[37]。此外,MAC诱导的RPE细胞内“钙超载”和ROS堆积,严重损伤了溶酶体功能和自噬通量,导致大量的代谢废物如受损的线粒体、无法降解的脂褐质以及光感受器外节盘膜等在细胞内大量堆积,超出RPE本身的清除能力,只能通过外泌体或直接胞吐的方式将这些富含免疫原性和炎症趋化因子的代谢废物排向Bruch膜,进一步加重C3a/C5a介导的外周巨噬细胞浸润及其向M2样促血管生成表型的极化^[39]。

MAC介导的代谢和氧化还原失衡还可干扰RPE细胞的应激适应程序,使细胞处于持续的代谢应激状态,并影响其吞噬、视黄醇代谢及屏障维持等关键生理功能。随着损伤持续加重,RPE细胞可进一步出现凋亡或其他形式的细胞死亡,导致RPE屏障功能受损和视网膜外屏障完整性下降,从而为nAMD病理微环境的持续恶化奠定基础。

2.3 Bruch膜破坏与ECM重塑

在nAMD病理进程中,Bruch膜是连接RPE与脉络膜毛细血管的重要ECM屏障,其完整性对于维持RPE营养交换、代谢废物清除及限制CNV向视网膜下腔侵入至关重要。随着年龄增长及AMD病理刺激持续存在,Bruch膜逐渐发生增厚、脂质及蛋白质沉积、胶原纤维交联和弹性纤维退变,并伴随ECM合成与降解失衡,导致其通透性、力学性质及屏障功能异常^[40-41]。在Bruch膜持续性损伤和ECM重塑的基础上,RPE与基底膜之间的黏附及细胞外微环境进一步发生改变,促进局部炎症细胞、内皮细胞及间质样细胞聚集,并形成异常的ECM沉积环境。与此同时,TGF- β 等促纤维化信号可驱动RPE及其他来源的细胞向间质/肌成纤维细胞表型转化,促进纤连蛋白、I型胶原、III型胶原等ECM成分持续沉积;过量ECM又可通过整合素及相关机械转导信号反过来促进RPE表型改变和纤维化反应,形成“Bruch膜损伤-ECM重塑-细胞表型改变-异常基质沉积”的正反馈过程^[42-43]。最终,CNV、炎症细胞及异常ECM共同构成纤维血管性病损,并可进一步导致出血、渗出及瘢痕化,形成不可

逆的视网膜下纤维化,成为nAMD晚期视功能丧失的重要病理基础。

2.4 与VEGF/HIF/NLRP3通路的交互作用

在nAMD的病理过程中,补体系统异常激活并非独立致病途径,而是与其他多条经典的致病通路相互交错。生理状态下,RPE内的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)扮演“氧传感器”的角色,PHD利用分子氧将缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)羟基化,使其通过泛素-蛋白酶体途径被迅速降解;然而,在nAMD病理环境中,补体介导的代谢应激产生大量的ROS,使得PHD酶催化活性中心的Fe²⁺转变为Fe³⁺,导致PHD酶活性丧失^[44-45]。当PHD丧失活性后,RPE丧失了氧感知和降解HIF-1 α 的能力,导致HIF-1 α 在细胞内大量蓄积并进入细胞核,最终使得核内HIF-1 α 强效结合VEGF-A基因启动子区的缺氧反应元件,通过级联放大效应增强VEGF-A的基因转录,诱导CNV的无序生长^[46-47]。此外,补体异常激活还能与NLRP3炎症小体发生相互作用。NLRP3炎症小体的组装首先需要大量的基础蛋白合成,过敏毒素C5a特异性结合RPE和巨噬细胞表面的C5aR,激活细胞内NF- κ B转录通路,快速上调NLRP3蛋白表达,同时上调IL前体(pro-IL-1 β 和pro-IL-18)基因表达,为炎症小体的组装创造条件^[48]。此后,MAC沉积与ROS堆积,可导致细胞内K⁺外流和Ca²⁺异常内流,同时导致溶酶体膜破裂并释放组织蛋白酶B;离子流失与酶的释放共同构成了强效的触发信号,诱导NLRP3发生寡聚化组装^[49-50]。NLRP3炎症小体的成功组装直接募集并激活了效应蛋白酶Caspase-1。活化的Caspase-1不仅将无活性的IL前体切割为成熟的IL-1 β 和IL-18并向胞外大量释放,更诱发了极具破坏性的细胞焦亡进程。此外,细胞焦亡过程中大量释放至视网膜下腔的游离IL-1 β ,能够完全绕过经典的VEGF通路,直接靶向攻击并降解脉络膜微血管内皮细胞间的紧密连接蛋白,加剧血管渗出与血-视网膜屏障破坏^[51-52]。

3 潜在临床价值与转化前景

3.1 生物标志物价值

3.1.1 遗传易感因素:CFH Y402H等高危基因型 CFH基因的Y402H多态性是AMD明确的遗传风险因素之一,这一变异极大地削弱了CFH蛋白与Bruch膜上的多聚阴离子和C反应蛋白的结合能力,导致RPE表面对AP的负性调控功能受损^[53]。因此,携带CFH Y402H双等位基因高风险的nAMD患者,其局部微环

境中有相对更高的补体相关炎症负载,这些患者不仅发病年龄更早、双眼受累概率更高,而且因CD47轴等免疫调节机制受损,巨噬细胞更容易发生M2样促血管生成极化并阻碍炎症的消退^[54]。真实世界大规模临床队列研究通过检测患者外周血中的补体活化产物(如C3d/C3比例),进一步证实了携带CFH Y402H高风险基因型的AMD患者,其体内确实存在更高的补体相关炎症负载^[55]。因此,该基因型特征可作为早期高危人群筛查及预后评估的重要分子指标。

3.1.2 影像学标志物 (1)视网膜内高反射点 随着高分辨率频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)的临床广泛应用,视网膜内高反射点(hyperreflective foci, HRF)已成为评估眼底疾病重要的无创生物标志物之一。在SD-OCT图像中,HRF表现为散在、点状、无声影的高反射信号,其曾被认为是单纯的脂质渗出(硬性渗出前体);但随着研究的不断深入,研究者逐渐认识到HRF本质是吞噬脂质的巨噬细胞、活化的小胶质细胞以及发生游走变性的RPE细胞。在nAMD中,局部异常高表达的补体过敏毒素C3a/C5a作为趋化因子,驱动外周单核-巨噬细胞和局部活化的小胶质细胞向RPE病灶区募集,这些细胞吞噬脂质和细胞碎片后,折射率发生改变,从而在SD-OCT上表现为HRF^[56]。同时,在MAC和局部炎症因子的刺激下,部分RPE细胞丧失上皮极性,发生致病性的EMT,这些脱落的富含色素的RPE细胞向视网膜内层迁移,构成了HRF另一大来源^[57]。临床真实世界研究进一步揭示了HRF的预后指导价值。研究发现,基线时外层视网膜及视网膜下腔伴有大量HRF的nAMD患者,在接受单一抗VEGF治疗后黄斑区SRF消退速度慢、治疗间隔难以有效延长,并且在停止治疗后更容易复发^[58]。上述结果提示,HRF的数量与空间分布不仅可作为活体示踪nAMD抗VEGF治疗后局部炎症的活跃状态,更是评估预后的关键指标;基线HRF的大量存在,往往预示着该患者面临更高的治疗抵抗风险及难治性复发风险。(2)视网膜下高反射物质 视网膜下高反射物质(subretinal hyperreflective material, SHRM)是nAMD影像学上的另一个重要生物标志物,在解剖学上,它位于RPE与光感受器外节之间,其组织学本质是由纤维蛋白、血浆渗出液、致密的炎症细胞团和早期突破Bruch膜的CNV网络所构成的复合体^[59]。nAMD早期,MAC和C5a共同破坏血-视网膜屏障,诱发血管炎性渗漏,在视网膜下腔形成富含纤维蛋白的“软性SHRM”,此后在C3a和C5a的趋化作用下,大量外周巨

噬细胞和变性游离的RPE填充其中,最后,在长期的C5a刺激与巨噬细胞相互作用下,微环境中的TGF- β 浓度达到峰值,诱导局部RPE与巨噬细胞发生不可逆的EMT和肌成纤维细胞转化,并向SHRM中大量分泌并沉积致密的胶原蛋白等ECM,将原本疏松的炎性血管复合体彻底转化为极具破坏性的致密纤维化瘢痕^[20,59-60]。临床数据表明,在接受规范抗VEGF治疗2年的nAMD患者中,新发视网膜下瘢痕绝大多数均源自早期未能有效吸收消退的SHRM^[59]。持续存在的SHRM及其在OCT上呈现的病灶厚度,与患者远期中心视力的不可逆丧失呈强负相关^[61]。以上研究结果提示,若单一抗血管生成治疗无法及时阻断由补体介导的SHRM机化进程,患者的视功能预后最终将面临严重威胁。

3.1.3 血清与房水分子标志物 虽然AMD主要表现为局部眼底病变,但nAMD局部微环境的补体异常激活常伴随眼内液和外周血中补体生物标志物的特征性改变。房水检测显示,nAMD患者房水中AP激活产物(如C3a和Ba)的浓度显著高于年龄匹配的健康对照^[62]。此外,房水补体片段水平与drusen体积呈正相关^[63]。血浆研究同样显示,nAMD患者C3a、C4a和C5a水平显著升高,而在视网膜血管瘤样增生和息肉状脉络膜血管病变患者中未观察到类似变化,提示nAMD存在相对特异性的系统性补体激活^[64]。房水与外周血补体分子标志物的检测,为nAMD从单纯影像学评估向体液分子检测延伸提供了重要桥梁,在疾病预后评估和治疗反应预测中具有较好的临床应用价值。

基于上述发现,将OCT影像生物标志物(HRF与SHRM)、遗传学指标(CFH Y402H)与体液分子标志物相结合,可为当前nAMD的精准医疗提供全新的预后分层模型。当临床面对携带CFH高危基因型、OCT显示大量HRF浸润及厚重SHRM沉积,且房水或血浆补体激活产物(C3a、Ba)水平升高的患者时,即可预判其血管渗出与新生血管形成并非单纯由VEGF驱动,而是同时合并有高强度补体异常活化介导的免疫炎症反应。这种表型,极易发生“抗VEGF抵抗”及远期致盲性纤维化。这一多模态生物标志物整合策略不仅深刻揭示了当前单一抗VEGF治疗的局限性,也为未来“抗VEGF+补体抑制”联合疗法的靶向人群筛选提供了重要的理论支撑和临床决策依据。

3.2 补体途径治疗靶点价值与代表性药物临床进展

3.2.1 C3靶点 C3位于补体网络的中心枢纽,上游整合经典、凝集素及旁路3条激活途径,下游驱动C3a/C5a炎症信号的释放及MAC的形成。在当前靶向C3



的 AMD 临床药物研发中, Pegcetacoplan (APL-2, 商品名 Syfovre) 是全球首个获批用于治疗 AMD 继发 GA 的靶向补体 C3 的 First-in-class 多肽类抑制剂^[65-66]。基于 II 期 FILLY 研究 (NCT02503332)、III 期 OAKS 研究 (NCT03525600) 与 DERBY 研究 (NCT03525613) 等一系列设计严谨的大型多中心临床试验, Pegcetacoplan 可通过广谱抑制 C3 裂解, 显著且持续地延缓 GA 病灶的解剖学进展。这一里程碑式的临床获益, 进一步在活体层面确立了补体异常活化与 AMD 发生的因果关系, 也为 nAMD 中联合抗 VEGF、抗炎及个体化治疗提供了新方向。

3.2.2 C5 靶点 C5 位于补体级联反应末端, 是连接炎症放大与组织损伤的关键节点。C5 活化后可裂解为 2 个功能片段: C5a 可介导趋化和促炎反应, C5b 则启动 MAC 组装。相较于 C3 抑制, C5 抑制在保留部分上游补体生理功能的同时, 可更精准阻断终末效应通路。在 AMD 领域的 C5 靶向治疗探索中, 早期有 Eculizumab (NCT00935883) 和 Tesidolumab (LFG316, NCT01527500) 等单克隆抗体探索, 但未实现突破性转化。目前最具突破性且实现临床转化的核心代表药物为 Avacincaptad pegol (Zimura, 商品名: Izervay)。该药物为特异性结合并抑制 C5 裂解的 RNA 适配体, 是全球首个在 2 项独立的大型关键性临床试验 (GATHER1, NCT02686658; GATHER2, NCT04435366) 中均成功达到主要终点, 并最终获批用于治疗 GA 的 C5 抑制剂。这一里程碑式的临床进展, 不仅在活体层面证实了终末补体通路在 RPE 退变和 GA 病灶不可逆扩展中的核心驱动作用, 更确立了 C5 作为 AMD 干预靶点的临床可行性^[67-68]。未来, C5 抑制策略有望进一步拓展至 nAMD 中的抗炎、抗纤维化及联合抗 VEGF 治疗。

3.2.3 CFB/CFD 靶点 CFB 和 CFD 是 AP 的核心组件, 其中 CFD 是限速酶, 特异性切割并激活 CFB, 进而介导 C3 转化酶的组装。该过程通过正反馈“放大环路”效应不断激活补体系统, 产生 C3a 和 C5a 等过敏毒素及 MAC, 协同促进慢性炎症反应、RPE 损伤、Bruch 膜改变及 CNV 形成。通过抑制 CFB/CFD 不仅有望减轻炎症微环境、减少组织损伤, 还可能通过减少巨噬细胞浸润和下调 VEGF 异常表达, 间接抑制新生血管生成。尽管目前尚无 CFB 抑制剂 (如 IONIS-FB-LRx、Iptacopan) 和 CFD 抑制剂 (如 Danicopan、Lampalizumab) 针对 nAMD 的注册临床研究, 但其在 GA 和其他补体介导疾病 (如阵发性睡眠性血红蛋白尿和 IgA 肾病) 的多项临床研究中已获得可行性验

证^[69-72]。既往针对 AMD 相关的大型临床研究中, CFD 眼内注射药物 Lampalizumab (NCT01229215、NCT02247479、NCT02247531) 和口服药物 Danicopan (NCT05019521) 未取得突破性疗效, 提示单药补体抑制策略可能受患者异质性、疾病阶段及临床终点设置等因素的限制。未来通过生物标志物筛选优势人群, CFB/CFD 抑制剂有望成为难治性或复发性 nAMD 的重要补充治疗策略。

3.2.4 其他补体途径靶点 除 C3、C5 及 AP 相关因子外, AMD 补体治疗正在拓展至经典途径启动分子 (C1q)、内源性调节蛋白 (CFH/CFI)、终末效应复合物 (MAC) 及基因治疗等多重策略^[73]。以 ANX007 (靶向 C1q 的抗体片段, NCT04656561、NCT06510816) 为代表的研究揭示, 精准阻断补体经典途径不仅可延缓解剖学层面的结构损伤, 更表现出潜在的光感受器神经保护价值, 从而更有效地保留患者的视觉功能^[74]; 同时, 外源性重组 CFH 蛋白 GEM103 (NCT04246866) 与表达 CFI 的腺相关病毒基因疗法 GT005 (NCT03846193、NCT04566445、NCT04437368), 构建了基于“遗传缺陷纠正与功能替代”的精准医学治疗新路径^[75-76]。而表达可溶性 CD59 的基因疗法 HMR59 (NCT03144999、NCT05811351) 则构建了在不干扰上游基础免疫防御前提下选择性阻断终末靶细胞破坏途径 (MAC) 的基因干预新方向^[77]。总体而言, 这些研究推动 AMD 治疗从“单点抑制”迈向“分层治疗、长效治疗和联合治疗”, 也为 nAMD 中的抗炎、抗纤维化及联合抗 VEGF 治疗提供了重要启示。

3.3 联合治疗

3.3.1 补体抑制剂联合抗 VEGF 治疗 nAMD 的治疗探索已从单一 VEGF 抑制转向多通路协同阻断, 成为当前领域的研究热点和趋势。近年研究揭示一个有趣的现象: 单纯使用补体抑制药物 (如 Pegcetacoplan 和 Avacincaptad pegol) 治疗 GA 时, 虽能有效控制局部炎症和抑制萎缩进展, 但患者继发 CNV 的风险大幅上升^[65,68]; 而在利用抗 VEGF 治疗 nAMD 时, 虽能有效控制 CNV 增长, 但会增加视网膜下纤维化和 GA 的风险^[78]。这表明, VEGF 介导的血管生成与补体驱动的炎症损伤, 是维持眼底病理动态平衡的关键, 单方面干预必然导致另一方的病理性代偿失控。因此, “补体抑制+抗 VEGF”双靶点策略或多靶点联合策略, 被认为是调控 nAMD 局部微环境较具转化潜力的方向之一。目前公开进入临床阶段的代表性双靶点药物是由信达生物制药集团自主研发的 IBI302 (efdamrofusp alfa), 该药物是一种 First-in-class 重组全人源双靶点融

合蛋白,其结构由 VEGF 受体结合域和人补体受体 1 (CR1) 结构域构成,可同时中和游离的 VEGF 并特异性结合补体片段 C3b/C4b,从而在直接抑制血管新生与阻断补体级联放大反应之间发挥协同调控作用^[79]。IBI302 的 I 期(NCT03814291、NCT04370379)与 II 期(NCT04820452、NCT05403749)临床研究结果表明,该双靶点融合蛋白在 nAMD 中具有良好的安全性和耐受性,取得了与标准对照药物阿柏西普相当的最佳矫正视力改善和解剖学疗效;同时,初步数据展示了该药物在延长给药间隔、降低远期黄斑萎缩及纤维化瘢痕发生风险方面的潜在优势^[79-81]。目前,IBI302 已进入多中心、随机、双盲、活性对照的 III 期临床试验(NCT05972473),标志着“补体抑制+抗 VEGF”双靶点策略正式迈入关键注册验证阶段,最终结果值得期待。

3.3.2 补体抑制剂联合其他靶点治疗 除“补体抑制+抗 VEGF”双靶点联合外,其他联合方案也在积极探索中。在 nAMD 的早期病理进程中,RPE-Bruch 膜界面的补体系统异常活化,与局部的高强度氧化应激负载及慢性炎症相互作用,共同构成了“氧化应激-补体异常活化-免疫炎症”的病理恶性循环。基于这一机制,学术界提出了“补体抑制+抗炎/抗氧化”的双靶点联合治疗方案,旨在从源头切断这一免疫与代谢的级联损伤环路。该方案可进一步阻断 C3a/C5a 驱动的下流炎症反应,尤其适用于伴有显著炎症浸润或纤维化倾向的难治性患者,但目前大型随机对照试验数据仍较有限。对于已进展至 CNV 阶段并伴有抗 VEGF 抵抗的难治性 nAMD 患者,由高强度补体炎症微环境主导的“非 VEGF 依赖性”血管渗漏,单一靶向血管生成轴的疗法难以达到理想的治疗效果。因此,提出了涵盖“补体抑制+抗炎/抗氧化+抗 VEGF”的三靶点联合方案。这一策略旨在全面调控 nAMD 复杂的病理微环境,有望进一步减少治疗负担、控制纤维化和萎缩进展,但该方案整体仍处于早期探索阶段,其疗效优势、安全性及最佳给药方案仍需进一步验证。

3.4 精准医疗与个性化治疗

随着多组学技术的革新和生物标志物研究的深入,nAMD 治疗正在加速进入精准医疗与个性化干预新时代。未来临床实践可建立多维度分层模型,将遗传学分型(CFH Y402H、CFI、C3 等高危变异)、动态体液标志物监测(房水和/或血浆中 C3a、C5a、Ba 等水平)、影像学表型(HRF 数量、SHRM 厚度及分布)以及临床应答表型(抗 VEGF 初始应答情况)进行综合评估,实现患者风险分层与治疗路径优化。

对于补体激活主导的高风险患者(如携带 CFH 高

危基因型且伴有房水 C3a/Ba 显著升高、OCT 显示大量 HRF 和厚重 SHRM 者),可优先启动抗 VEGF 联合补体抑制剂的双靶点或多靶点治疗方案,并根据治疗过程中补体标志物的动态变化,及时调整给药间隔或切换治疗方案;对于补体激活程度低、炎症负荷轻的患者,则可采用标准抗 VEGF 单药治疗或延长随访问隔,从而有效减少不必要的治疗,减轻患者治疗负担、降低长期病程中视网膜萎缩和纤维化风险。该治疗策略有望将 nAMD 的总体疗效提升至新高度,推动 nAMD 管理模式从“经验治疗”向“机制导向的个体化干预”转变。

综上所述,补体系统异常激活已被证实是 nAMD 发生和发展中重要的病理基础,它不仅通过 AP 途径的失控促发早期慢性炎症与 RPE 慢性损伤,还通过 C3a/C5a 和 MAC 介导的复杂网络,促进免疫细胞病理极性化、重塑 RPE 转录程序并上调 VEGF 表达,从而破坏 RPE-Bruch 膜-脉络膜稳态、诱导 CNV 形成,并参与纤维化瘢痕及视功能损伤。随着遗传学、病理学及临床研究的不断深入,补体系统已从传统的伴随性炎症现象逐步上升为可干预的核心治疗通路。尽管现有抗 VEGF 治疗显著改善了 nAMD 的短期预后,但仍面临应答不足、频繁复发、治疗负担重及长期黄斑萎缩纤维化等挑战,这为补体靶向治疗提供了明确的临床需求。未来的 nAMD 疾病管理,应当逐步从单一靶点的血管生成抑制,迈向基于多模态影像、基因型预后分层和生物标志物监测的精准医疗时代。Pegcetacoplan 和 Avacincaptad pegol 在 GA 领域的成功转化,为补体抑制剂在眼科的应用奠定了坚实基础;而以 IBI302 为代表的“抗 VEGF+补体抑制”双靶点分子的前瞻性探索,则代表了多机制协同干预的又一突破。随着后续 III 期关键临床试验结果的披露,多靶点协同调控策略有望在有效控制渗出的同时,兼顾长期黄斑视网膜的功能与结构保护,为难治性及长病程 nAMD 患者的综合管理带来实质性的临床获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu J, Shan S, Zhou J, et al. National, regional, and provincial prevalence of age-related macular degeneration in China in 2020: an updated systematic review and modelling study[J]. J Glob Health, 2026, 16: 04062. DOI: 10.7189/jogh.16.04062.
- [2] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®[J]. Ophthalmology, 2020, 127(1): P1-P65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
- [3] Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy[J]. Arch Ophthalmol, 1984, 102(11): 1640-1642. DOI: 10.1001/archophth.1984.01040031330019.
- [4] Sorenson CM, Gurel Z, Song YS, et al. Thrombospondin-1, BIM and



- CFH polymorphisms and response to anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration patients[J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0297135[2026-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38408093/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0297135.
- [5] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(8): 1751–1761. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.045.
- [6] Mantel I, Dirani A, Zola M, et al. Macular atrophy incidence in anti-vascular endothelial growth factor-treated neovascular age-related macular degeneration: risk factor evaluation for individualized treatment need of ranibizumab or aflibercept according to an observe-and-plan regimen[J]. *Retina*, 2019, 39(5): 906–917. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002054.
- [7] Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, et al. Macular atrophy in the HARBOR Study for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(6): 878–886. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.026.
- [8] Stewart C, Bhangu JS, Swarnkar PK, et al. Real-world outcomes of switching to faricimab in treatment-experienced and resistant neovascular age-related macular degeneration: a single-centre retrospective study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2026, 20: 591029. DOI: 10.2147/OPTH.S591029.
- [9] Jia H, Lu B, Yuan Y, et al. A randomized, controlled trial of treat-and-extend vs. pro re nata regimen for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 852519. DOI: 10.3389/fmed.2022.852519.
- [10] Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 419–421. DOI: 10.1126/science.1110359.
- [11] Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 421–424. DOI: 10.1126/science.1110189.
- [12] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720): 385–389. DOI: 10.1126/science.1109557.
- [13] Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(10): 729–740. DOI: 10.1038/nri2620.
- [14] Laine M, Jarva H, Seitonen S, et al. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein[J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3831–3836. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3831.
- [15] 程心璇, 刘祖国, 廖峰. 补体异常活化促进年龄相关性黄斑变性发生的作用和机制[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(12): 1186–1191. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461.
- Cheng XX, Liu ZG, Liao Y. Role of complement dysregulation in age-related macular degeneration[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(12): 1186–1191. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00461.
- [16] Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11): 1366–1370. DOI: 10.1038/ng.2741.
- [17] Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(4): 458–462. DOI: 10.1038/ng1750.
- [18] Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 553–561. DOI: 10.1056/NEJMoa072618.
- [19] 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.
- [20] Llorián-Salvador M, Byrne EM, Szczepan M, et al. Complement activation contributes to subretinal fibrosis through the induction of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in retinal pigment epithelial cells[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 182. DOI: 10.1186/s12974-022-02546-3.
- [21] Zarepari S, Branham KE, Li M, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(1): 149–153. DOI: 10.1086/431426.
- [22] Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 134–143. DOI: 10.1038/ng.3448.
- [23] Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease[J]. *FASEB J*, 2000, 14(7): 835–846.
- [24] Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, et al. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization[J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 491–497. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.491.
- [25] Joseph K, Kulik L, Coughlin B, et al. Oxidative stress sensitizes retinal pigmented epithelial (RPE) cells to complement-mediated injury in a natural antibody-, lectin pathway-, and phospholipid epitope-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18): 12753–12765. DOI: 10.1074/jbc.M112.421891.
- [26] Curcio CA. Soft drusen in age-related macular degeneration: biology and targeting via the oil spill strategies[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(4): AMD160–AMD181. DOI: 10.1167/iovs.18-24882.
- [27] Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(9): 1765–1786. DOI: 10.1007/s00018-016-2147-8.
- [28] Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 34: 19–48. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.001.
- [29] Zhang J, Sheng X, Ding Q, et al. Subretinal fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(2): 378–393. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01642.
- [30] Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7): 2328–2333. DOI: 10.1073/pnas.0408835103.
- [31] Krause TA, Alex AF, Engel DR, et al. VEGF-production by CCR2-dependent macrophages contributes to laser-induced choroidal neovascularization[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94313[2026-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714223/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0094313.
- [32] Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 45: 30–57. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004.
- [33] Zandi S, Nakao S, Chun KH, et al. ROCK-isoform-specific polarization of macrophages associated with age-related macular degeneration[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7): 1173–1186. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.01.050.
- [34] Xu N, Bo Q, Shao R, et al. Chitinase-3-like-1 promotes M2 macrophage differentiation and induces choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(14): 4596–4605. DOI: 10.1167/iovs.19-27493.
- [35] Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, et al. TNF- α signals through PKC ζ /NF- κ B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2872–2882. DOI: 10.2337/db09-1606.
- [36] Tegla CA, Cudrici C, Patel S, et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes[J]. *Immunol Res*, 2011, 51(1): 45–60. DOI: 10.1007/s12026-011-8239-5.
- [37] Lueck K, Wasmuth S, Williams J, et al. Sub-lytic C5b-9 induces functional changes in retinal pigment epithelial cells consistent with age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25(8): 1074–1082.



- DOI: 10.1038/eye.2011.109.
- [38] Kunchithapautham K, Rohrer B. Sublytic membrane-attack-complex (MAC) activation alters regulated rather than constitutive vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion in retinal pigment epithelium monolayers[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(27): 23717–23724. DOI: 10.1074/jbc.M110.214593.
- [39] Tan LX, Toops KA, Lakkaraju A. Protective responses to sublytic complement in the retinal pigment epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(31): 8789–8794. DOI: 10.1073/pnas.1523061113.
- [40] Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(1): 1–18. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.08.003.
- [41] Murali A, Krishnakumar S, Subramanian A, et al. Bruch's membrane pathology: a mechanistic perspective[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(6): 1195–1206. DOI: 10.1177/1120672120919337.
- [42] Higashijima F, Hasegawa M, Yoshimoto T, et al. Molecular mechanisms of TGF β -mediated EMT of retinal pigment epithelium in subretinal fibrosis of age-related macular degeneration[J]. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2022, 2: 1060087. DOI: 10.3389/fopht.2022.1060087.
- [43] Liu D, Zhang C, Zhang J, et al. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation of retinal pigment epithelium[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106250. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106250.
- [44] Hewitson KS, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase: purification and assays of PHD2[J]. *Methods Enzymol*, 2007, 435: 25–42. DOI: 10.1016/S0076-6879(07)35002-7.
- [45] Maugeri G, D'Amico AG, Saccone S, et al. PACAP and VIP inhibit HIF-1 α -mediated VEGF expression in a model of diabetic macular edema[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1209–1215. DOI: 10.1002/jcp.25616.
- [46] Babapoor-Farrokhran S, Qin Y, Flores-Bellver M, et al. Pathologic vs. protective roles of hypoxia-inducible factor 1 in RPE and photoreceptors in wet vs. dry age-related macular degeneration[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(50): e2302845120[2026-04-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38055741/>. DOI: 10.1073/pnas.2302845120.
- [47] Mammadzada P, Corredoira PM, André H. The role of hypoxia-inducible factors in neovascular age-related macular degeneration: a gene therapy perspective[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(5): 819–833. DOI: 10.1007/s00018-019-03422-9.
- [48] Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(52): 31189–31198. DOI: 10.1074/jbc.M115.671180.
- [49] Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 110–120. DOI: 10.1167/iovs.12-10655.
- [50] Arbore G, West EE, Spolski R, et al. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4⁺ T cells[J]. *Science*, 2016, 352(6292): aad1210. DOI: 10.1126/science.aad1210.
- [51] Zhao M, Li S, Matsubara JA. Targeting pyroptotic cell death pathways in retinal disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 802063. DOI: 10.3389/fmed.2021.802063.
- [52] Fahey E, Doyle SL. IL-1 family cytokine regulation of vascular permeability and angiogenesis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1426. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01426.
- [53] Prosser BE, Johnson S, Roversi P, et al. Structural basis for complement factor H linked age-related macular degeneration[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2277–2283. DOI: 10.1084/jem.20071069.
- [54] Calippe B, Augustin S, Beguier F, et al. Complement factor H inhibits CD47-mediated resolution of inflammation[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 261–272. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.01.006.
- [55] Smailhodzic D, Klaver CC, Klevering BJ, et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(2): 339–346. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.056.
- [56] Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S, Dolz-Marco R, et al. Significance of hyperreflective foci as an optical coherence tomography biomarker in retinal diseases: characterization and clinical implications[J]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021: 6096017. DOI: 10.1155/2021/6096017.
- [57] Cao D, Leong B, Messinger JD, et al. Hyperreflective foci, optical coherence tomography progression indicators in age-related macular degeneration, include transdifferentiated retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(10): 34. DOI: 10.1167/iovs.62.10.34.
- [58] Wu J, Zhang C, Yang Q, et al. Imaging hyperreflective foci as an inflammatory biomarker after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration patients with optical coherence tomography angiography[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6648191. DOI: 10.1155/2021/6648191.
- [59] Feo A, Stradiotto E, Sacconi R, et al. Subretinal hyperreflective material in retinal and chorioretinal disorders: a comprehensive review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(3): 362–377. DOI: 10.1016/j.survophthal.2023.10.013.
- [60] Little K, Llorián-Salvador M, Tang M, et al. Macrophage to myofibroblast transition contributes to subretinal fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 355. DOI: 10.1186/s12974-020-02033-7.
- [61] Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1846–1853. e5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.042.
- [62] Schick T, Steinhauer M, Aslanidis A, et al. Local complement activation in aqueous humor in patients with age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(5): 810–813. DOI: 10.1038/eye.2016.328.
- [63] Sitnilska 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.
- [64] Lechner J, Chen M, Hogg RE, et al. Higher plasma levels of complement C3a, C4a and C5a increase the risk of subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: Complement activation in AMD[J]. *Immun Ageing*, 2016, 13: 4. DOI: 10.1186/s12979-016-0060-5.
- [65] Heier JS, Lad EM, Holz FG, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1434–1448. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01520-9.
- [66] Wyckoff CC, Rosenfeld PJ, Waheed NK, et al. Characterizing new-onset exudation in the randomized phase 2 FILLY trial of complement inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(9): 1325–1336. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.02.025.
- [67] 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.
- [68] Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, et al. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1449–1458. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01583-0.
- [69] Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(6): 666–677. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1544.
- [70] Kulasekararaj A, Browett P, Risitano AM, et al. Efficacy and safety of



- vemircopan as monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood Adv, 2026, 10(3): 540-554. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025017731.
- [71]Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 2024, 390(11): 994-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa2308695.
- [72]Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors[J/OL]. Lancet Haematol, 2025, 12(6): e414-e430[2026-04-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40447351/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(25)00081-X.
- [73]Wilke GA, Apte RS. Complement regulation in the eye: implications for age-related macular degeneration[J/OL]. J Clin Invest, 2024, 134(9): e178296[2026-04-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38690727/>. DOI: 10.1172/JCI178296.
- [74]Tzoumas N, Riding G, Williams MA, et al. Complement inhibitors for age-related macular degeneration[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 6: CD009300. DOI: 10.1002/14651858.CD009300.pub3.
- [75]Khanani AM, Maturi RK, Bagheri N, et al. A phase I, single ascending dose study of GEM103 (recombinant human complement factor H) in patients with geographic atrophy[J]. Ophthalmol Sci, 2022, 2(2): 100154. DOI: 10.1016/j.xops.2022.100154.
- [76]Dreismann AK, McClements ME, Barnard AR, et al. Functional expression of complement factor I following AAV-mediated gene delivery in the retina of mice and human cells[J]. Gene Ther, 2021, 28(5): 265-276. DOI: 10.1038/s41434-021-00239-9.
- [77]Dreismann AK, Hallam TM, Tam LC, et al. Gene targeting as a therapeutic avenue in diseases mediated by the complement alternative pathway[J]. Immunol Rev, 2023, 313(1): 402-419. DOI: 10.1111/imr.13149.
- [78]Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. Ophthalmology, 2014, 121(1): 150-161. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.015.
- [79]Yang S, Li T, Jia H, et al. Targeting C3b/C4b and VEGF with a bispecific fusion protein optimized for neovascular age-related macular degeneration therapy[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(647): eabj2177. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj2177.
- [80]Jia H, Li T, Sun J, et al. A novel bispecific fusion protein targeting C3b/C4b and VEGF in patients with nAMD: a randomized, open-label, phase 1b study[J]. Am J Ophthalmol, 2023, 248: 8-15. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.11.016.
- [81]Sun J, Song Y, Gong Y, et al. Efficacy and safety of efdamrofusp alfa versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized, double-masked, active-controlled, noninferiority, phase ii trial[J]. Ophthalmol Retina, 2025, 9(2): 156-165. DOI: 10.1016/j.oret.2024.08.014.

(收稿日期:2026-04-29 修回日期:2026-08-20)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)
- ANOVA:方差分析(analysis of variance)
- BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)
- DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)
- EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)
- EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)
- ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG:视网膜电图(electroretinogram)
- FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)
- FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)
- GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)
- IL:白细胞介素(interleukin)
- IOL:人工晶状体(intraocular lens)
- IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)
- ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)
- LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
- miRNA:微小RNA(microRNA)
- MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
- mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)
- MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF:核转录因子(nuclear factor)
- OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)
- OR:优势比(odds ratio)
- PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)
- PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)
- RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)
- POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)
- RB:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)
- RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)
- RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)
- RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)
- S I t:基础泪液分泌试验(Schirmer I test)
- shRNA:短发夹RNA(short hairpin RNA)
- siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)
- TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
- TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
- UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
- VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
- VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)

