

Advances on Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration

Renping Wu Yixiao Lei Gang Chen Xiulan Zou Jingxia Chen Lianghong Peng*

General Hospital of Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou, Guangdong, 510010, China

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a common and one of the leading causes of blindness worldwide. The exact mechanism of age-related macular degeneration remains unclear, and its development is influenced by multiple factors. Current studies suggest that oxidative stress plays an important role in the development of age-related macular degeneration. In this article, we review the recent research progress of oxidative stress in age-related macular degeneration.

Keywords

age-related macular degeneration; oxidative stress; aging

氧化应激在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

吴任萍 雷亦笑 陈刚 邹秀兰 陈京霞 彭亮红*

中国人民解放军南部战区总医院, 中国·广东广州 510010

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是常见的全球致盲的主要原因之一。年龄相关性黄斑变性的确切机制仍不明确, 其发生发展受多种因素的影响。目前的研究表明氧化应激在年龄相关性黄斑变性的发生发展中起到重要作用。论文对近年来氧化应激在年龄相关性黄斑变性中的相关研究进展进行综述。

关键词

年龄相关性黄斑变性; 氧化应激; 衰老

1 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种与年龄有明显相关性的常见的多因素性致盲性视网膜疾病, 可导致中央视力的进行性不可逆性丧失^[1], 严重影响患者的阅读和出行等日常生活, 显著降低其生活质量。AMD 是发达国家超过 60 岁人群不可逆失明的主要原因^[2]。相关统计显示, AMD 已成为我国三大致盲性疾病之一^[3], 预计到 2040 年将影响全球约 2.88 亿人^[4]。随着人口老龄化进程加剧, AMD 给患者和社会的经济负担逐渐加重。在临床实践中, AMD 可分为多个阶段, 初期症状包括中型玻璃膜疣和视网膜色素改变, 进展至晚期则出现新生血管形成和

萎缩。按照病理表现, AMD 又可以分为干性和湿性 AMD, 90% AMD 是干性 AMD, 但湿性 AMD 对视力的损害远远超过干性型^[5]。

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是由于内源性或外源性刺激使机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度积累, 导致氧化-抗氧化稳态平衡失调, 从而引起组织细胞氧化损伤的反应^[6]。氧化应激与 AMD 的发病机制密切相关, 包括病理性血管生成、视网膜色素上皮 (RPE) 损伤以及黄斑区炎症反应等^[7,8]。

2 RPE 与 AMD

黄斑是位于眼底的一个约直径为 5.5mm 的圆形区域, 其中心凹由密集排列的视锥细胞构成, 负责保持精细的中心视力^[9]。AMD 累及黄斑区视网膜深层和周围血管的病理改变, 包括玻璃膜疣形成、Bruch 膜增厚、光感受器和 RPE 损伤以及脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成。RPE 层是大约由 500 万个六角形 RPE 组成的单层色素细胞, 位于视神经视网膜和脉络膜之间。RPE 可以调节营养物质、代谢产物的转运以及光感受器的感光强度, 维持视网膜中视色素的循环, 以确保光信号传导的连续

【基金项目】2021 年南部战区总医院科技计划项目 (项目编号: 2021NZA002)。

【作者简介】吴任萍 (1996-), 男, 本科, 医师, 从事角膜疾病的基础与临床研究。

【通讯作者】彭亮红 (1977-), 男, 中国江西赣县人, 博士, 副主任医师, 从事角膜病的基础与临床研究。

性,此外还负责吞噬脱落的光感受器外节,对维持视网膜尤其是黄斑区内环境的稳定至关重要^[10]。

研究表明 RPE 是 AMD 的主要病变部位, RPE 变性在 AMD 发生发展中起重要作用^[9]。在 AMD 早期, RPE 功能紊乱会导致光感受器外节未完全被消化降解,脂褐素 (lipofuscin) 积聚,积聚的脂褐素会促进自由基的生成,从而导致 RPE 发生氧化损伤,从而进一步抑制 RPE 的吞噬及降解功能^[11]。此外, OS 还会损伤 RPE 基因组 DNA 可激活 DNA 修复复合物,从而诱导 p53 的超乙酰化, p53 通过 p21 (Waf1/Cip1) 促使细胞衰老^[12]。当 RPE 细胞无法有效降解和清除代谢废物时,会破坏黄斑区外基质酶的稳态,导致代谢废物积聚,进而在 Bruch 膜上形成玻璃膜疣,并对周围的视网膜组织造成损害。此外,玻璃膜疣还会进一步损害 Bruch 膜结构,出现内胶原增厚和后弹性层断裂等情况。这种情况使得一些衰老的 RPE 细胞刺激了血管内皮生长因子 (VEGF) 的产生,并促进了脉络膜毛细血管通过 Bruch 膜进入 RPE 层。萎缩性改变的发生则是由于 RPE 层、Bruch 膜和脉络膜毛细血管的丧失^[13]。

3 OS 与 AMD

视网膜是体内氧耗量最高的组织之一,含有大量不饱和脂肪酸且具有极高的线粒体密度,存在光敏分子(视紫红质和脂褐素)以及长期接受光照,极易受到 OS 损伤^[14]。ROS 在生理条件下有助于视网膜的信号转导,但 ROS 和自由基异常增多则是诱发 OS 的中心环节。当轻度损伤、衰老中的氧化剂等各种 AMD 的危险因素出现时, RPE 光感受器细胞会异常活跃,导致过多的 ROS 积累,从而引起氧化应激,氧化应激会影响 RPE 的能量利用和吞噬功能,使脂褐素沉积,沉积的脂褐素让 RPE 细胞的结构和功能受到干扰,使蛋白质、脂质和 DNA 损伤,最终导致 RPE 退化、光感受器死亡以及 AMD 的进展^[15]。此外,衰老会引起氧化还原系统的效率显著下降,视网膜更容易发生氧化应激^[16]。

大量研究证实 OS 参与了 AMD 的发生与发展。在 AMD 患者的黄斑和血清中,可检测到各种显著升高的过氧化产物,如晚期糖基化终末产物、羧乙基吡咯、丙二醛、8-羟基-2-脱氧鸟苷和 4-羟基壬烯醛,这些表明系统性氧化应激与 AMD 密切相关^[17]。对 AMD 患者供体眼的研究则表明, AMD 患者视网膜中的氧化应激水平明显增加,其中的 RPE 细胞有较多 ROS 产生及线粒体功能紊乱,存在线粒体和核 DNA 的氧化损伤^[18,19]。研究表明 AMD 患者 Bruch 膜中的羧乙基吡咯 (CEP) 水平显著升高, CEP 是由二十二碳六烯酸 (DHA) 在 OS 状态下形成的脂质过氧化产物^[20]。光感受器外节富含大量 DHA,因此 BrM 中 CEP 含量的增加表明 AMD 患者的光感受器中氧化损伤程度增加^[21]。

4 抗氧化失调与 AMD

抗氧化剂是一类能够清除细胞内活性氧 (reactive

oxygen species, ROS) 分子、降解超氧化物和过氧化物的酶,在缓解氧化应激中发挥着关键作用。视网膜所必需的抗氧化剂包括维生素 A、维生素 C、维生素 E 和类胡萝卜素。维生素 E 可以清除脂质过氧化物自由基,从而保护视网膜避免 OS 损伤。类胡萝卜素尤其是玉米黄素存在于黄斑中心区域视网膜中,可吸收蓝色波长的光线,继而防止因光照导致的 OS 损伤。研究表明,增加饮食或血清中的抗氧化剂及锌的含量可以有效预防 AMD 的进展及防止高敏感人群发生 AMD 的风险^[22]。尽管一些研究发现抗氧化剂对早期 AMD 并没有保护作用,但抗氧化剂对晚期 AMD 的保护作用已被多数研究所证实^[23]。此外,在猴子进行的长期研究发现,食用维生素 A、E 以及 β -胡萝卜素缺乏的食物,可导致 RPE 中脂褐素沉积及光感受器变性^[24,25]。

除了抗氧化剂,自噬、Nrf2 及其相关抗氧化酶被发现对视网膜在生理及病理状态下的生存状态有益。自噬是一种细胞自清洁机制,具备抗氧化特性。在非 AMD 患者供体眼的视网膜和小鼠视网膜中均可见自噬功能随着年龄的增长而上调,而 AMD 患者供体眼的自噬功能则显著下降,提示自噬可能与 AMD 有关^[26]。作为转录因子, Nrf2 是细胞抗氧化机制相关调节因子之一,可调控抗氧化酶的生成以对抗 OS。在静息状态下, Nrf2 与细胞质基质中的 Keap1 结合,然后通过泛素化途径降解;在氧化应激状态下, Nrf2 与 Keap1 解离后不仅表达量上调而且向细胞核内转运,导致部分抗氧化基因和抗氧化酶上调表达^[27],这些抗氧化酶包括血红素氧合酶 1 (HO-1)、NAD(P)H-对苯二酚氧化还原酶 (NQO1)、谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)、超氧化物歧化酶 (SOD)、铁蛋白和谷胱甘肽还原酶。超氧化物歧化酶 (SOD) 是存在于所有氧代谢细胞中的一种酶家族,它是对抗超氧自由基 (O_2^-) 和其他活性氧物质的首要防线^[28]。氧自由基是一种极不稳定的高活性氧化剂,而 O_2^- 可以产生其他活性氧,比如 H_2O_2 和羟基自由基。在视网膜中,铜-锌超氧化物歧化酶 (SOD_1)、锰超氧化物歧化酶 (SOD_2) 和铁超氧化物歧化酶 (SOD_3) 分别存在于细胞质基质、线粒体基质和细胞外组织间隙^[28]。小鼠实验表明,对抗氧化机制予以破坏造成抗氧化失调,可诱导其视网膜变性。

5 OS 在 AMD 的研究模型

在既往基因敲除动物模型的研究中,如 Nrf2 敲除小鼠模型^[29]、PGC-1 α 敲除小鼠模型^[30]、SOD2 敲减小鼠模型^[31] 和 PPAR β 敲除小鼠模型^[32],这些动物模型均可诱发各种形式的 AMD,并且说明了。此外,吸烟暴露小鼠模型^[33]、光诱导小鼠模型^[34] 和羧乙基吡咯 (CEP) 免疫小鼠模型^[35] 都是研究 AMD 的常用模型。这些动物模型说明了抗氧化机制失调和氧化应激在 AMD 发生和发展过程中所扮演的重要角色。近年来,视网膜类器官的快速发展,也为研究 OS 在 AMD 的作用机制、药物筛选评估和 AMD 的移植治疗提供

了全新的模型^[36]。

6 结语

AMD 是多种因素引起的一种不可逆性的老年性致盲眼病,目前尚无有效治疗手段,目前的治疗手段只能延缓 AMD 的进展。OS 和抗氧化失调在 AMD 的病理过程中发挥重要作用,对 OS 和抗氧化失调在 AMD 的具体机制研究,有望为治疗 OS 所致视网膜损伤提供了新思路和新靶点,能大大减轻 AMD 对人类视力健康的威胁。

参考文献

- [1] ZEKAVAT S M, SEKIMITSU S, YE Y, et al. Photoreceptor Layer Thinning Is an Early Biomarker for Age-Related Macular Degeneration: Epidemiologic and Genetic Evidence from UK Biobank OCT Data[J]. *Ophthalmology*, 2022,129(6):694-707.
- [2] WONG W L, SU X, LI X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet Global health*,2014,2(2):e106-e116.
- [3] LI C, ZHU B, ZHANG J, et al. Epidemiology, health policy and public health implications of visual impairment and age-related eye diseases in mainland China [J]. *Frontiers in public health*, 2022,10:966006.
- [4] VUJOSEVIC S, ALOVISI C, CHAKRAVARTHY U. Epidemiology of geographic atrophy and its precursor features of intermediate age-related macular degeneration [J]. *Acta ophthalmologica*,2023,101(8):839-856.
- [5] SPAIDE R F, JAFFE G J, SARRAF D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group [J]. *Ophthalmology*,2020,127(5):616-636.
- [6] SIES H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine [J]. *Redox biology*, 2015,4:180-183.
- [7] RUAN Y, JIANG S, GERICKE A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels [J]. *International journal of molecular sciences*,2021,22(3).
- [8] KUSHWAH N, BORA K, MAURYA M, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*,2023,12(7).
- [9] DENG Y, QIAO L, DU M, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy [J]. *Genes & diseases*,2022,9(1):62-79.
- [10] BELLEZZA I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target [J]. *Frontiers in pharmacology*,2018,9:1280.
- [11] FANG Y, TAUBITZ T, TSCHULAKOW A V, et al. Removal of RPE lipofuscin results in rescue from retinal degeneration in a mouse model of advanced Stargardt disease: Role of reactive oxygen species [J]. *Free radical biology & medicine*,2022,182:132-149.
- [12] ZHU D, WU J, SPEE C, et al. BMP4 mediates oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell senescence and is overexpressed in age-related macular degeneration [J]. *The Journal of biological chemistry*,2009,284(14):9529-9539.
- [13] GUYMER R H, CAMPBELL T G. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet (London, England)*,2023,401(10386):1459-1472.
- [14] SPARROW J R, HICKS D, HAMEL C P. The retinal pigment epithelium in health and disease [J]. *Current molecular medicine*, 2010,10(9):802-823.
- [15] CHAN T C, WILKINSON BERKA J L, DELIYANTI D, et al. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases [J]. *Experimental eye research*,2020,201:108255.
- [16] LEE K S, LIN S, COPLAND D A, et al. Cellular senescence in the aging retina and developments of senotherapies for age-related macular degeneration [J]. *Journal of neuroinflammation*,2021,18(1):32.
- [17] ARMENTO A, HONISCH S, PANAGIOTAKOPOULOU V, et al. Loss of Complement Factor H impairs antioxidant capacity and energy metabolism of human RPE cells [J]. *Scientific reports*,2020,10(1):10320.
- [18] TERLUK M R, KAPPAHN R J, SOUKUP L M, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration [J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*,2015,35(18):7304-7311.
- [19] KAARNIRANTA K, UUSITALO H, BLASIAK J, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration [J]. *Progress in retinal and eye research*,2020,79:100858.
- [20] LU L, GU X, HONG L, et al. Synthesis and structural characterization of carboxyethylpyrrole-modified proteins: mediators of age-related macular degeneration [J]. *Bioorganic & medicinal chemistry*,2009,17(21):7548-7561.
- [21] SHEN J K, DONG A, HACKETT S F, et al. Oxidative damage in age-related macular degeneration [J]. *Histology and histopathology*, 2007,22(12):1301-1308.
- [22] CHEW E Y, CLEMONS T E, AGRÓN E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35 [J]. *Ophthalmology*,2013,120(8):1604-1614.
- [23] EVANS J R, LAWRENSEN J G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*,2023,9(9):Cd000254.
- [24] JEFFREY B G, NEURINGER M. Age-related decline in rod

- phototransduction sensitivity in rhesus monkeys fed an n-3 fatty acid-deficient diet [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*,2009,50(9):4360-4367.
- [25] MCGILL T J, RENNER L M, NEURINGER M. Elevated Fundus Autofluorescence in Monkeys Deficient in Lutein, Zeaxanthin, and Omega-3 Fatty Acids [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*,2016,57(3):1361-1369.
- [26] KAARNIRANTA K, BLASIAK J, LITON P, et al. Autophagy in age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2023,19(2):388-400.
- [27] LIU S, PI J, ZHANG Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway [J]. *Redox biology*, 2022,54:102389.
- [28] HENNING Y, BLIND U S, LARAFA S, et al. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction [J]. *Cell death & disease*,2022,13(7):662.
- [29] WANG K, ZHENG M, LESTER K L, et al. Light-induced Nrf2(-/-) mice as atrophic age-related macular degeneration model and treatment with nanoceria laden injectable hydrogel [J]. *Scientific reports*,2019,9(1):14573.
- [30] BLASIAK J, KOSKELA A, PAWLOWSKA E, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition and Senescence in the Retinal Pigment Epithelium of NFE2L2/PGC-1 α Double Knock-Out Mice [J]. *International journal of molecular sciences*,2021,22(4).
- [31] JUSTILIEN V, PANG J J, RENGANATHAN K, et al. SOD2 knockdown mouse model of early AMD [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*,2007,48(10):4407-4420.
- [32] CHOUDHARY M, DING J D, QI X, et al. PPAR β / δ selectively regulates phenotypic features of age-related macular degeneration [J]. *Aging*, 2016,8(9):1952-1978.
- [33] FUJIHARA M, NAGAI N, SUSSAN T E, et al. Chronic cigarette smoke causes oxidative damage and apoptosis to retinal pigmented epithelial cells in mice [J]. *PloS one*,2008,3(9):e3119.
- [34] WANG L, YU X, ZHANG D, et al. Long-term blue light exposure impairs mitochondrial dynamics in the retina in light-induced retinal degeneration in vivo and in vitro [J]. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*,2023,240:112654.
- [35] HOLLYFIELD J G, BONILHA V L, RAYBORN M E, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration [J]. *Nature medicine*,2008,14(2):194-198.
- [36] BHARTI K, DEN HOLLANDER A I, LAKKARAJU A, et al. Cell culture models to study retinal pigment epithelium-related pathogenesis in age-related macular degeneration [J]. *Experimental eye research*,2022,222:109170.