

年龄相关性黄斑变性的发病机制及药物治疗进展

姚慧敏^{1,2*}

(1. 通化师范学院吉林省长白山药用植物研究重点实验室, 吉林 通化 134002;
2. 通化师范学院制药与食品科学学院, 吉林 通化 134002)

[摘要] 通过对年龄相关性黄斑变性的研究文献进行整理和分析, 归纳总结, 发现该疾病的发病机制与患者的年龄、吸烟、饮食、氧化应激、免疫炎症反应、心血管疾病等因素有关, 目前治疗方法有光动力学疗法、放射治疗、激光光凝、黄斑下手术、经瞳孔温热治疗、药物治疗等方法。药物治疗作为一种重要的治疗方法, 包括补充抗氧化剂、抑制新生血管生成的药物、中药治疗等。通过对近年来年龄相关性黄斑变性的发病机制和药物治疗方法进行综述, 结果表明中药在治疗年龄相关性黄斑变性中具有一定优势。

[关键词] 年龄相关性黄斑变性; 发病机制; 药物治疗

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0370-06

[doi] 10.11653/syfy2013100370

Recent Advance on Pathogenesis and Medication of Age-related Macular Degeneration

YAO Hui-min^{1,2*}

(1. *Tonghua Normal University Jilin Key Laboratory of Changbai Mountain Medicinal Plants Research Laboratory, Tonghua Normal University, Tonghua 134002, China;*
2. *Department of Pharmacy and Food Engineering, Tonghua Normal University, Tonghua 134002, China*)

[Abstract] To review recent developments in the etiology and new medication reports of age-related macular degeneration (AMD). The related paper of age-related macular degeneration were analyzed. Related literature revealed the pathogenesis of the disease and the patient's age, smoking, diet, oxidative stress, inflammation response, cardiovascular disease and other factors. Its method of treatment including photodynamic therapy, radiotherapy, laser photocoagulation, submacular operation, thermotherapy for treatment, drug treatment. Drug therapy as an important method, including antioxidant, inhibiting angiogenesis drugs, Chinese medicine treatment. Through reviewing recent developments in the etiology of AMD and new medication reports of AMD, the results showed that Chinese medicine has certain advantages in the treatment of AMD.

[Key words] age-related macular degeneration; pathogenesis; medication

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 又称老年性黄斑变性, 是引起全球老年人视力丧失最主要的原因之一^[1]。AMD 是由视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE)

细胞和视网膜退行性变引起的一种不可逆性视力下降或丧失的疾病。临床上主要分为萎缩型 (干性) 和新生血管型 (湿性或渗出型) 两种类型, 前者主要有玻璃膜疣、RPE 异常和地图样萎缩改变; 后者主要以脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)、RPE 脱离或盘状纤维化为病理特点^[2]。大约 10% ~ 20% 的 AMD 患者为脉络膜新生血管化, 即为新生血管型 AMD^[3]。尽管国内外对 AMD 的发病机制进行了大量的基础和临床研究, 但其发病机

[收稿日期] 201209289008)

[基金项目] 吉林省科技厅青年基金项目 (20100140)

[通讯作者] * 姚慧敏, 副教授, 博士, 从事药物新剂型及纳米给药系统的研究, Tel: 0435-3209577, E-mail: huiminyao@yahoo.cn

制仍不清楚,无理想的治疗方法。大多数学者认为 AMD 是一种多因素疾病,除了与年龄和遗传有很强的相关性外,也与吸烟、氧化应激、炎症、肥胖和心血管疾病等多因素有关^[4]。吴地尧等^[5]对 AMD 的治疗研究进展进行了综述,本文对近年来 AMD 的发病机制和药物治疗进行汇总分析,以期对该疾病机制的研究和临床治疗提供帮助。

1 发病机制的研究

AMD 是一个影响眼睛外部神经视网膜、RPE 细胞、Bruch's 膜和脉络膜的退行性疾病。该疾病的标志是分散的,主要表现为 Bruch's 膜增厚、RPE 色素沉着过度 and RPE 细胞损耗等。

1.1 年龄 AMD 是一种随年龄增长而发病率逐渐上升的黄斑疾病,年龄的增加导致 AMD 危害也增加,这可能与视网膜在日常生活中经受氧化性应激逐渐累积的损害有关。RPE 细胞是一种神经外胚层起源的神经细胞,为感光细胞提供代谢支持,老化的 RPE 细胞丧失了正常的生理功能,可能导致 AMD 视网膜中玻璃疣沉着物的形成。同时,年龄相关性线粒体 DNA 损伤在 AMD 发病机制中也可能起着作用^[6]。

1.2 吸烟 吸烟是 AMD 中最强的环境危险因素。流行病学研究表明^[7],吸烟与地图样萎缩和后期 AMD 发生率的增加有关,强烈影响 AMD 的发生和进展。随着年龄的增长和早期 AMD 的发生,RPE 遭受渐进性衰退,由正常立方形转化成不规则形状,进而变得扁平或萎缩,RPE 是吸烟诱导损伤的一个特异靶器官。Mitchell 等^[8]研究表明吸烟和 RPE 异常增加有关,年龄相关性眼疾病研究 (age-related eye disease study, AREDS)^[9]也发现吸烟与地图样萎缩有关。这种损伤可能和香烟的成分有关,香烟中含有活性氧、环氧化物、NO、NO₂、过氧亚硝酸和各种自由基等物质,这些化学氧化剂能够减少血液中的抗坏血酸和蛋白质巯基,引起 DNA、脂质和蛋白质的氧化,从而导致 AMD 的发生。

1.3 饮食 脂肪摄入和肥胖均与 AMD 危险的增加相关联。饮食对 AMD 的影响已被 AREDS 和抑制眼新生血管中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的随机空白临床试验研究所证实。AREDS 表明 AMD 患者补充锌抗氧化剂能够阻止或者延缓早期 AMD 向晚期 AMD 发展。最近澳大利亚进行的一个人群研究表明饮食中摄入高的叶黄素和玉米黄素能够降低 AMD 的突发,并且摄入高的 β -胡萝卜素也与降低 AMD 的危

险相关^[10]。

1.4 氧化应激 氧化应激是指活性氧引起的细胞损伤,是自由基、NO 和过氧化氢等物的总称。在正常情况下,自由基的产生和清除保持相对平衡,在某些病理情况下,体内自由基数量超过机体自身的清除能力,从而产生氧化应激,诱发自由基链式反应,产生大量脂质过氧化物,造成生物膜损伤,各种亚细胞结构破坏,酶活性降低或消失,引起细胞自溶,疾病发生。氧化应激参与引起 AMD 疾病的代谢失调^[4]。视网膜对氧的消耗量远高于其他组织,其光感受器细胞外节富含多聚不饱和脂肪酸,因此,长期暴露在光线的辐射之下,更易受到氧化刺激的破坏。

1.5 免疫炎症反应 近年研究发现,一些炎性介质的基因多态性改变使得人群中 AMD 的易感性明显增加。2005 年进行的研究发现^[11-13]补体因子 H (complement factor H, CFH) 的变异与 50% 以上 AMD 病例相关,从而首次揭示免疫炎症反应在 AMD 发病机制中的重要作用。免疫组化研究显示玻璃膜疣内含有 C 反应蛋白、多种补体成分、补体抑制物、免疫球蛋白轻链以及人类组织相容性抗原,并且在 RPE 细胞下腔检测到补体激活物,如 C1q、脂褐素、糖基化终产物等,而 C 反应蛋白又可增强其激活效应^[14],因此,RPE 可能是补体攻击的目标。RPE 下腔的一种或多种抗原诱导免疫反应,残留的细胞碎片成为一系列炎症介质的包裹靶位,随后其他因子或物质以此为起始核,逐渐发展为玻璃膜疣,并趋化及激活炎症细胞,分泌细胞因子,从而促进 AMD 的发展。

1.6 心血管疾病 流行病学调查发现 AMD 的发生与血脂异常、血液学流变学的关系极为密切,而动脉粥样硬化被视为 AMD 的危险因素,因其可导致脉络膜和视网膜循环紊乱^[15]。Tan 等^[16]研究结果显示 75 岁以下人群中,调整心血管疾病危险因素后,早期 AMD 组的心血管发病率比对照组高 2 倍;只调整年龄和性别后,AMD 组心血管发病率比对照组分别高 5 倍和 10 倍。

2 药物治疗的研究

近年来,对多种类型年龄相关性黄斑变性尤其是新生血管型 AMD 的治疗已经进行了大量的多中心的临床实验观察,涌现出光动力学疗法、放射治疗、激光光凝、黄斑下手术、经瞳孔温热治疗、药物治疗等方法,而药物治疗作为一种重要的方法,正越来越引起人们的关注。

2.1 补充抗氧化剂 对于早期的非渗出型 AMD,

没有合理有效的治疗办法。由于视网膜特殊的生理结构以及 RPE 细胞具有吞噬细胞的功能,使得 RPE 容易受到活性氧中间体的损伤。许多研究证明,增加特殊的抗氧化剂营养素的饮食摄入和血清中水平能降低 AMD 的发生。流行病学研究发现,摄入较高的抗氧化剂与降低 AMD 的风险之间存在关系。目前推荐的补充抗氧化剂包括维生素 C、锌、维生素 E、 β 胡萝卜素和叶黄素。另一类抗氧化剂也可能起着重要的保护作用,包括多酚类化合物、生物黄酮类^[1]。Ha 等^[17]发现接受与未接受锌补充剂组的患者相比,血中半胱氨酸(cyss)显著降低,但是时间依赖性氧化作用的 GHS 并不受锌补充剂的影响,表明 cyss 的水平增加和老化、氧化应激与年龄相关的疾病相关,通过补充锌剂可以明显的降低 cyss 的水平。Rein 等^[18]认为维生素治疗可使 AMD 患者视力较好眼的视力损害从 7.0% 下降至 5.6%。大量的临床和流行病学显示 ω -3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 的摄入量和 AMD 的发生有着紧密的相关, ω -3 PUFAs 摄入能明显改善老年人的视网膜功能,减缓神经功能衰退,并能够提高老年人视力。Sangiovanni J P 等^[19]通过对 1 837 个早期 AMD 患者 12 年的连续多中心临床观察研究,服用 ω -3 多饱和脂肪酸患者患有 AMD 中地图状萎缩和新生血管等并发症低于同年龄对照组大约为 30%,认为增加 ω -3 PUFAs 的食物摄入量可预防 AMD 患者视力下降。Parisi 等^[20]通过随机对照实验评价类胡萝卜素和抗氧化剂对早期 AMD 患者视网膜功能的短期影响,结果显示早期 AMD 患者中央部视网膜的选择性功能障碍通过补充类胡萝卜素和抗氧化剂可以得到明显改善。Tan 等^[21]认为食物中高叶黄素和玉米黄素摄取可以降低远期发生 AMD 的风险,这项研究证实了 AREDS 研究结果。

2.2 抑制新生血管生成的药物

2.2.1 VEGF 抑制剂

VEGF 在 AMD 患者的 RPE 和 CNV 中均有表达,许多研究表明 VEGF 抑制剂可抑制新生血管的形成。Sorafenib 是一种多激酶抑制剂,Kernt 等^[22]通过试验证明了 Sorafenib 对暴露于白光下的人视网膜细胞生长因子的过表达有抑制作用,从而抑制视网膜新生血管的形成。

Bevacizumab (Avastin)是一种基因工程单克隆抗体药物,是糖基化人化的抗原结合片段和 Fc 片段,主要通过抑制能够刺激新生血管形成的 VEGF 而发挥作用。Tatar 等^[23]通过追踪 48 例切除 CNV

的病人,其中 25 例病人进行 Bevacizumab 玻璃体内注射作为给药组,未作任何处理的 23 例病人作为对照组,发现给予 Bevacizumab 的病人比对照组有明显的抑制 VEGF 表达作用。杜颖华等^[24]通过对湿性型年龄相关性黄斑变性患者给予玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗,发现可以显著提高视力,减轻黄斑水肿。刘文杰等^[25]通过对湿性年龄相关性黄斑变性给予玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗,发现玻璃体腔注射 bevacizumab 能够安全有效地改善或稳定多数湿性 AMD 的病情。

Pegaptanib (macugen, EyeTech/Pfizer) 是第一种被批准上市的有高度亲和性和特异性寡核苷酸抗 VEGF 适体,可以特异地与细胞外 VEGF 的异构体结合,并抑制其活性,阻碍其与 VEGF 的受体结合,从而抑制新生血管生成,Weber 等^[26]通过 Pegaptanib 单一疗法,对新生血管型 AMD 病人进行玻璃体内注射,发现 Pegaptanib 能有效抑制新生血管生长。

Ranibizumab (Lucentis) 是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,能够结合并抑制 VEGF,阻止新生血管的形成,抑制 CNV 的发生,Atmani 等^[27]通过研究 Ranibizumab 对 AMD 患者血管瘤增生的影响,证明 Ranibizumab 能抑制 AMD 血管瘤的增生。

Small interfering RNA (siRNA) 是一段能够与 VEGF 基因 mRNA 直接结合的双链 RNA 分子,使 VEGF 基因表达受到抑制,Singerman^[28]通过研究第一个 siRNA Bevasiranib 表明其对血管型 AMD 具有良好的治疗作用,siRNA 通过诱导破坏 mRNA 至沉默基因表达而发挥作用。VEGF Trap 是一个经过修饰的水溶性 VEGF 受体类似物,其由 VEGF-R1 受体的 IgG 决定簇和 VEGF-R2 受体决定簇融合成的 IgG 的结晶片段,与 VEGF 结合的效果比其他抗 VEGF 的药物更好,在早期试验中已被证实具有较好的抗 VEGF 作用^[29]。受体酪氨酸激酶抑制剂包括 vatalanib, pazopanib, TG100801 和 AL39324 等,均在受体水平阻断 VEGF 的活性。

2.2.2 皮质类固醇药物

皮质类固醇药物治疗 AMD 继发的 CNV,是通过降解细胞间质而抑制新生血管生长的。Anecortave acetate 是一种血管他汀类肾上腺皮质激素,通过抑制组织蛋白酶来抑制内皮细胞的增生和移行,Russell 等^[30]通过采用 Anecortave acetate 单一疗法治疗,发现 15 mg 的 Anecortave acetate (阿奈可他醋酸盐)能显著维护视

觉和抑制 CNV 的生长。Emerson 等^[31]报道在 Anecortave acetate Risk Reduction Trial 中, Anecortave acetate 用于抑制 CNV 的形成, 来预防 AMD 患者眼睛由干性向新生血管型转变。Triamcinolone acetonide 是一种人工合成的长效类固醇药物, 通过抑制炎症或对血管内皮细胞的细胞外基质作用抑制新生血管的生成。Gillies 等^[32]研究显示, 4 mg Triamcinolone(曲安奈德)玻璃体腔内注射治疗, 结果表明 Triamcinolone 对 CNV 生长有抑制作用。张雁冰等^[33]研究表明, 渗出型年龄相关性黄斑变性继发黄斑水肿经过二次玻璃体腔注射曲安奈德后能够产生良好的疗效。

2.3 中药治疗 中医学将 AMD 归属于“视瞻昏渺”范畴, 与肾、脾、肝的功能失调有关。其病机为年老肾衰, 肾虚及脾, 脾肾两亏, 目窍失养; 肝气郁结, 郁久化热, 肝失疏泄所致, 根据 AMD 患者眼底局部情况进行辨证论治。唐由之等^[34]采用凉血化瘀方治疗, 结果发现可提高视力。邵愚^[35]对肝肾阴虚型和气血两虚型分别采用明目地黄汤和人参养荣汤加减治疗, 发现两组中药治疗组总有效率达 72.5%。金明等^[36]采用黄斑变性方药发现给药组能明显减少新生血管渗漏面积。王莉等^[37]补肾活血法进行复方枸杞明目方治疗, 发现治疗总有效率达 82.81%。魏伟等^[38]采用健脾化浊方研究了其对湿性老年黄斑变性(AMD)患者视力黄斑区视网膜厚度及脉络膜新生血管复合体厚度的影响, 发现治疗后可提高视力。臧乐红等^[39]以补肾祛瘀开窍为基本治法, 辨证加减进行治疗, 治疗后视力有显著性改善, 中心视野视敏度显著性提高。陈金卯等^[40-41]研究表明杞菊地黄汤对实验性视网膜变性有治疗作用。秦大军等^[42]研究表明参麦和丹红注射液对干性黄斑变性有明显的增视作用。王亚明等^[43]研究表明疏肝益精汤联合激光治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变, 能保护黄斑的视功能, 安全有效。魏光杰等^[44]研究表明真武汤加减联合西药能有效降低血浆内皮素水平, 对于微血管病变并发症的防治具有重要意义。白世森等^[45]给予黄斑复明汤中药治疗, 玻璃膜疣变化、Am-sler 表检查中心视野方面有明显好转。冯磊等^[46]采用活络散结汤治疗渗出性年龄相关性黄斑变性, 本观察结果表明在视力、视野、FFA、mfERG、OCT 及全身症状指标改善方面, 活络散结汤有较好作用。

3 展望

随着全球人口老龄化的到来, AMD 患者的发病

率将会不断上升, 进而会加重社会负担, 因此, AMD 已经成为老年人群中一个重要的公共卫生问题^[47]。虽然 AMD 的研究在最近几年有了较大进步, 但是对其发病机制的理解仍然不十分清楚。针对 AMD 的治疗, 目前出现多种 VEGF 抑制剂和皮质类固醇药物等老药新用的药物, 给 AMD 患者带来了新的希望。新药的出现虽然能抑制 VEGF 的生成, 但是同时也出现一些眼内压升高、前房炎症和眼内炎等并发症和长期使用易发生一些全身的副作用^[48]。目前临床实验中出现复方中药用于治疗糖尿病引起的视网膜病变, 取得了一些不错的效果^[49-53], 但是需要更多的前瞻性对照研究证实。中医通过发挥辨证论治的特色对 AMD 的研究和治疗作了有益探索并且取得了一定的成绩, 但目前文献中报道的中药治疗存在样本量小, 临床实验设计不规范等缺点, 所以关于应用中医理论对 AMD 进行治疗的研究还需要继续深入开展下去。综上所述, 对大多数 AMD 患者仍没有十分理想的治疗手段, 因此, 进一步探索 AMD 发病机制及开发 AMD 治疗药物仍是研究工作者关注的热点。

【参考文献】

- [1] Kook D, Wolf A H, Yu A L, et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE *in vitro*[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4):1712.
- [2] Tuo J, Ross R J, Herzlich A A, et al. A high omega-3 fatty acid diet reduces retinal lesions in a murine model of macular degeneration[J]. Am J Pathol, 2009, 175(2):799.
- [3] Wang Z Y, Zhao K K, Song Z M, et al. Erythropoietin as a novel therapeutic agent for atrophic age-related macular degeneration[J]. Med Hypotheses, 2009, 72(4):448.
- [4] Curcio C A, Johnson M, Huang J D, et al. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins[J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28(6):393.
- [5] 吴地尧, 李曼玲, 尹康深. 老年黄斑变性的治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9):78.
- [6] Ding X, Patel M, Chan C C. Molecular pathology of age-related macular degeneration[J]. Prog Retin Eye Res, 2009, 28(1):1.
- [7] Guymer R H, Chong E W. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration[J]. Med J Aust, 2006, 184(9):455.

- [8] Mitchell P, Wang J J, Smith W, et al. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: The blue mountains eye study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(10):1357.
- [9] AREDS. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss; AREDS report no. 8[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(10), 1417.
- [10] Tan J S, Wang J J, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the blue mountains eye study [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2) : 334.
- [11] Klein R J, Zeiss C, Chew E Y, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2005, 308(5720) : 385.
- [12] Haines J L, Hauser M A, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308(5720) : 419.
- [13] Edwards A O, Ritter R 3rd, Abel K J, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2005, 308(5720) :421.
- [14] Anderson D H, Mullins R F, Hageman G S, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the ageing eye[J]. *Ophthalmol*, 2002, 134(3) : 411.
- [15] Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 8(3):CD006927.
- [16] Tan J S, Wang J J, Liew G, et al. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(4) : 509.
- [17] Ha K N, Moriarty-Craige S E, Sternberg P, et al. Effects of long-term zinc supplementation on plasma thiol metabolites and redox status in patients with age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(2) :206.
- [18] Rein D B, Saaddine J B, Witenborn J S, et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy for age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(7) :1319.
- [19] Sangiovanni J P, Chew E Y, Aqron E, et al. Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the age related eye disease study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90:1601.
- [20] Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy Italian study multifocal electroretinogram modifications after 1 year [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2) :324.
- [21] Tan J S, Wang J J, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration, the blue mountains eye study [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2) :334.
- [22] Kernt M, Liegl R G, Rueping J, et al. Sorafenib protects human optic nerve head astrocytes from light-induced overexpression of vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and placenta growth factor[J]. *Growth Factors*, 2010, 24(7) :1193.
- [23] Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, et al. Implications of bevacizumab on vascular endothelial growth factor and endostatin in human choroidal neovascularisation[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(2) : 159.
- [24] 杜颖华, 叶存喜, 陈桂芬, 等. Bevacizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效观察 [J]. *Chinese General Practice*, 2010, 13(8C) :2741.
- [25] 刘文杰, 高磊, 东长霞, 等. 玻璃体内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性 [J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10(3) :540.
- [26] Weber P A, Wirostko B M, Xu X, et al. Newly diagnosed exudative age-related macular degeneration treated with pegaptanib sodium monotherapy in US community-based practices: medical chart review study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2010, 10(1) : 2.
- [27] Atmani K, Voigt M, Le Tien V, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 21(6) :117.
- [28] Singerman L. Combination therapy using the small interfering RNA bevasiranib [J]. *Retina*, 2009, 29(6) : S49.
- [29] Barakat M R, Kaiser P K. VEGF inhibitors for the treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(5) : 637.
- [30] Russell S R, Hudson H L, Jerdan J A. Anecortave acetate clinical study group. Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration--a review of clinical outcomes [J]. *Surv Ophthalmol*, 2007, 52(1) : S79.
- [31] Emerson M V, Lauer A K. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration[J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2(2) : 377.
- [32] Gillies M C, Simpson J M, Billson F A, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a

- randomized clinical trial[J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(3):336.
- [33] 张雁冰,成霄黎,董静. 玻璃体腔二次注射曲安奈德治疗渗出型年龄相关性黄斑变性[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(4):299.
- [34] 唐由之,周尚昆,冯俊,等. 中药治疗湿性晚期老年性黄斑变性临床疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2009,19(6):340.
- [35] 邵愚. 分型辨治萎缩性老年性黄斑变性 40 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2009,44(8):604.
- [36] 金明,张有花,邱亚楠. 黄斑变性方药治疗脉络膜新生血管的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009,29(6):540.
- [37] 王莉,梁凤鸣,谢晓燕,等. 补肾活血法治疗年龄相关性黄斑变性的临床前研究[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(3):337.
- [38] 魏伟,范海霞.“健脾化浊方”治疗湿性老年黄斑变性的临床研究[J]. 江苏中医药,2011,43(10):25.
- [39] 臧乐红,杨玉青. 补肾祛瘀开窍法治疗年龄相关性黄斑变性临床观察[J]. 山西中医,2011,27(11):21.
- [40] 陈金卯,杨锦南,林少春,等. 杞菊地黄汤改善实验性大鼠视网膜变性的作用观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(23):109.
- [41] 陈金卯,杨锦南,林少春,等. 杞菊地黄汤对视网膜变性大鼠半肌氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(11):146.
- [42] 秦大军,刘兆霞,祝素英,等. 参麦、丹红注射液对干性黄斑变性增视作用的临床研究[J]. 湖北中医杂志,2008,30(1):19.
- [43] 王亚明,顾维乐. 疏肝益精汤联合激光治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(14):278.
- [44] 魏光杰,高鹏. 真武汤加减治疗老年 2 型糖尿病视网膜病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):311.
- [45] 白世森,秦杏蕊,戎曙欣. 黄斑复明汤治疗老年黄斑变性的临床观察[J]. 四川中医,2008,26(2):101.
- [46] 冯磊,孟文明,孙现鹏. 活络散结汤治疗渗出性年龄相关性黄斑变性 26 例[J]. 中医研究,2011,24(10):33.
- [47] Ehrlich R, Kheradiya N S, Winston D M, et al. Age-related ocular vascular changes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009, 247(5):583.
- [48] Brouzas D, Koutsandrea C, Moschos M, et al. Massive choroidal hemorrhage after intravitreal administration of bevacizumab (Avastin) for AMD followed by controlateral sympathetic ophthalmia [J]. Clin Ophthalmol, 2009, 3: 457.
- [49] 宋建芳,王宏洁,司南,等. 黄连解毒汤的抗氧化作用及抑制乙酰胆碱酯酶活性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):61.
- [50] 姚青,韩静,黄黎明,等. 活血解毒方对糖尿病大鼠视网膜病变内皮素-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(20):169.
- [51] 杜红彦,李志英,王蓉. 疏肝活血明目汤治疗急性视神经乳头炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(1):220.
- [52] 邬伟魁,张海燕,宋伟,等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):292.
- [53] 徐寒松,孔德明,向慧. 通脉糖眼明胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变患者 VEGF 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):229.

[责任编辑 邹晓翠]