

引文格式:李亭亭,刘芳,王方. 年龄相关性黄斑变性 with 阿尔茨海默病的相关性[J]. 眼科新进展,2017,37(12):1189-1192. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0300

【文献综述】

年龄相关性黄斑变性 with 阿尔茨海默病的相关性[△]

李亭亭 刘芳 王方

作者简介:李亭亭,女,1991 年 4 月出生,山东人,在读硕士研究生。E-mail: ltt_sylvia@ 163. com; ORCID: 0000-0002-0628-5209

About LI Ting-Ting, Female, born in April, 1991. Postgraduate student. E-mail: ltt_sylvia@ 163. com; ORCID: 0000-0002-0628-5209

收稿日期:2017-04-05
修回日期:2017-07-03
本文编辑:董建军
[△]基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题基金项目(编号:201540046)
作者单位:200072 上海市,南京医科大学上海十院临床医学院眼科(李亭亭,刘芳);200072 上海市,同济大学附属第十人民医院眼科(刘芳,王方)
通讯作者:刘芳, E-mail: fangliu_2004 @ yahoo. com; ORCID: 0000-0003-2844-2225
Received date: Apr 5, 2017
Accepted date: Jul 3, 2017
Foundation item: Fund Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (No: 201540046)
From the Department of Ophthalmology, Clinical Medical College of Shanghai Tenth People's Hospital of Nanjing Medical University (LI Ting-Ting, LIU Fang), Shanghai 200072, China; Department of Ophthalmology, Shanghai Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University (LIU Fang, WANG Fang), Shanghai 200072, China
Responsible author: LIU Fang, E-mail: fangliu_2004 @ yahoo. com; ORCID: 0000-0003-2844-2225

Research progress on the relationship between age-related macular degeneration and Alzheimer's disease

LI Ting-Ting, LIU Fang, WANG Fang

【Key words】 age-related macular degeneration; Alzheimer's disease; β -amyloid; drusen; optical coherence tomography

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD), also known as age-related macular degeneration, is the leading cause of vision loss in the elderly worldwide, but its pathogenesis is not yet fully understood. Alzheimer's disease (AD), an age-related chronic neurodegenerative disease with progressive cognitive impairment as the main clinical manifestation, has been increasing year by year in the elderly. Studies have found that mild cognitive impairment occurs in patients with AMD, and the composition of drusen contains β -amyloid; however, patients with AD have not only cognitive dysfunction, but also ocular structure and function abnormalities, including visual field damage, changes in retinal structure, thinning of nerve fiber layer thickness, so it has been speculated that there may be close relationship between AMD and AD. Therefore, in this review, the association of examination, pathogenesis and incidence of AD and AMD will be discussed for providing a basis for disease diagnosis.

【中图分类号】 R774. 5

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 玻璃膜疣; 光学相干断层扫描

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD) 又称老年性黄斑变性, 是全球老年人视力丧失最主要的原因, 目前发病机制尚不完全清楚。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 是一种年龄相关的慢性神经退行性疾病, 以进行性认知功能障碍为主要临床表现, 在老年人中的发病率逐年升高。研究发现 AMD 患者会出现轻度认知功能障碍, 玻璃膜疣的成分含有 β -淀粉样蛋白; 而 AD 患者不仅存在认知功能障碍, 且眼部结构及功能也会出现异常, 包括视力视野损伤、视网膜结构改变, 神经纤维层厚度变薄等, 推测二者之间可能存在密切联系。本综述通过对 AMD 和 AD 在检查方法、发病机制及流行病学上的相关性进行论述, 探讨两种疾病的相关性, 目的是为疾病诊断提供依据。

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD) 又称老年性黄斑变性, 是全球老年人视力不可逆性丧失最主要的原因。在我国, 由于人口老龄化, AMD 发病率呈逐年上升趋势。AMD 是一种与年龄相关的慢性退行性眼底疾病, 临床上将 AMD 分为渗出型和萎缩型。渗出型 AMD 以脉络膜新生血管(chrodial neovascularization, CNV) 形成、视网膜色素上皮(retinal pigment pithelium, RPE) 脱离及黄斑区出血、水肿为特征; 而萎缩型 AMD 以黄斑区玻璃膜疣、色素紊乱及地图样萎缩为特征。AMD 对老年人最大的损伤是视力永久性丧失, 但早期 AMD 症状轻微, 不易被觉察, 所以早期常会被延误或漏诊。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT) 根据 RPE 与 Bruch's 膜之间玻璃膜疣的典型影像表现对 AMD 作出诊断并进行监控。目前 OCT 已不再局限于诊断眼部疾病, 也越来越多的应用于其他神经变性疾病

AMD 和 AD 都是年龄相关的进行性的神经退行性疾病,本综述探讨 AMD 和 AD 在检查方法、发病机制及流行病学等方面的相关性。

1 OCT 在 AMD 和 AD 诊断中的应用

目前 AMD 的诊断方法有 OCT、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FAG)、吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICG)。相比而言, FAG、ICG 两项检查具有侵入性,造影剂可能会产生副反应,且仅能提供二维图像,导致 FAG 和 IAG 在临床应用中存在明显的局限性。OCT 是一种非侵入性的影像检查技术,可以提供高分辨率的各层视网膜结构的横断面图像,如神经纤维层(retinal nerve fibre layer, RNFL)、黄斑等^[2]。对于视网膜的小血管病变和一些静态组织来说,结构 OCT 所能提供的信息很少。因此,结构 OCT 不能用于临床诊断血管的改变,如毛细血管减少,AMD 和糖尿病视网膜病变的新生血管生成等。

光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)在不需要造影剂的情况下,可以快速清晰的呈现视网膜和脉络膜血管的血流影像,以及新生血管网的大小、形态、结构及位置。它可以用来诊断渗出型 AMD、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、血管异常等疾病。OCTA 的三大优点是:非侵入性,无并发症和副反应,可提供清晰的三维图像。Shaimov 等^[3]证实了 OCTA 在区分隐匿型 AMD 和经典型 CNV 中的可靠性,在监测抗 VEGF 的治疗效果方面有 89.2% 的敏感性和 93.3% 的特异性。然而与 FAG、ICG 相比, OCTA 不能进行染色显示渗漏的血管。此外,运动伪影、图像叠加、视野限制(提供 6 mm × 6 mm 大小的图像)等也是不易避免的缺点;由于 OCTA 是一种运动检测技术,因此流速较慢的血管结构也不易被检测到^[4]。研究显示^[5],通过 OCTA 检测视盘周围的血管密度与测量 RNFL 厚度来鉴别青光眼和正常人的精确性相同,这启示我们,由于 AD 患者的 RNFL 厚度会出现变化,那么 OCTA 可应用到 AD 的早期诊断中,而且更加方便快捷。OCTA 的出现使得通过观察视网膜血管情况来反映大脑的微血管结构成为可能。

2 AMD 和 AD 发病的相关性

首先,AMD 和 AD 有共同的发病危险因素,包括年龄、吸烟、高胆固醇、高血压、动脉粥样硬化、肥胖以及不健康饮食等^[6]。其次,二者的病理生理机制均包括 β -淀粉样蛋白沉积、氧化应激、炎症反应与补体激活等。研究证实氧化应激在 AMD^[7] 和 AD^[8] 的发病机制中均发挥重要作用。中枢神经系统中大量激活的小胶质细胞和吞噬细胞参与了 AD 的发生发展过程,在 AMD 动物模型中已监测到小胶质细胞从内层视网膜迁移到视网膜下腔并大量聚集^[9],这表

明小胶质细胞参与了 AMD 的形成。此外,大量研究表明^[2,10-13] AD 患者不仅出现脑组织病变,眼部结构也会受累,尤其易累及 RNFL。OCT 检查发现 AD 患者视网膜结构的异常变化,可作为早期诊断 AD 的眼部生物学标记。

2.1 β -淀粉样蛋白在 AMD 和 AD 患者的病理性聚集 β -淀粉样蛋白是机体的正常代谢产物,由 β -淀粉样前体蛋白水解而来,正常情况下它的产生和清除处于动态平衡,当某些因素导致 APP 代谢异常时, β -淀粉样蛋白生成增多或降解减少就会造成大量沉积。Koronyo-Hamaoui 等^[14]研究正常老年人及不同程度 AD 患者的脑组织及视网膜发现, β -淀粉样蛋白不仅出现在 AD 患者的视网膜上,且视网膜中的含量与脑组织中的分布量具有同步性,均与疾病的严重程度呈正相关。更有趣的是,采用高光谱影像技术在 TgAPP/PS1 小鼠模型中检测发现, β -淀粉样蛋白在视网膜的沉积早于脑组织^[15],这表明 AD 患者 β -淀粉样蛋白的病理性聚集可首先出现在视网膜,这对早期筛查潜在 AD 患者有重要的意义。

β -淀粉样蛋白不仅出现在 AD 患者的大脑和视网膜中,还出现在 AMD 和青光眼等视神经变性疾病患者的视网膜中^[16]。所不同的是,在 AMD 中 β -淀粉样蛋白是玻璃膜疣的主要成分之一,在 AD 中 β -淀粉样蛋白主要形成脑组织中的老年斑^[17]。它对 AMD 患者的神经有毒性作用,可以导致突触功能失调,线粒体功能紊乱,神经胶质细胞激活以及血管异常^[16]。此时, β -淀粉样蛋白的生成和清除失去平衡并聚集沉积在视网膜和大脑组织,可能是促使 AMD 和 AD 发病的始发因素^[18]。AMD 和 AD 的不同点是:(1) β -淀粉样蛋白沉积的部位不同,前者主要沉积在视网膜 RPE 层下,形成玻璃膜疣;后者主要沉积在大脑海马区、脑皮质、视网膜神经节细胞层及血管周围,形成老年斑;(2) 受累的细胞不同,前者主要累及 RPE 细胞,后者累及海马区神经细胞。

目前,针对 AD 的 β -淀粉样蛋白免疫靶向治疗处于二期临床试验阶段,Hardy 等^[19]对不同种系的 AD 小鼠模型应用疫苗或 β -淀粉样蛋白抗体来减少脑内淀粉样斑的形成,提高认知能力。Masliah 等^[20]对注射 β -淀粉样蛋白疫苗 AN-1792 后的 AD 患者尸检发现,其大脑皮质中的 β -淀粉样蛋白含量极低。Ding 等^[21]对 AMD 小鼠模型注射 β -淀粉样蛋白抗体发现,与对照组相比,抗- β -淀粉样蛋白组大脑和视网膜中的 β -淀粉样蛋白均降低,而且视网膜功能被保留,视网膜电流图的损伤降低。此外,有研究^[22-23]对 AMD 患者进行每周皮下注射克帕松治疗,12 周后试验组玻璃膜疣的面积明显减小,结果说明 β -淀粉样蛋白靶向治疗也可尝试用于 AMD 的治疗。

2.2 AMD 和 AD 时的氧化应激与补体激活 氧化应激与免疫调节机制触发了 AMD 和 AD 的一系列病理表现,氧化应激与年龄呈正相关,在 AMD 玻璃

膜疣和 AD 老年斑中同时发现含有多种补体成分的 β -淀粉样蛋白,这表明两疾病具有类似的免疫调节机制。在 AD 患者中, β -淀粉样蛋白可以阻止 C3b 的失活,使得补体系统过度激活从而促进了 AD 神经变性的发展;在 AMD 患者中,补体激活参与了玻璃膜疣和 CNV 的形成,玻璃膜疣的成分含有许多补体蛋白、免疫复合物以及 C5、C5b9、C3 片段等^[24]。研究发现^[25]在老龄和光照因素下,超氧化物歧化酶 1 缺陷的小鼠会出现玻璃膜疣、玻璃膜增厚、CNV 等 AMD 典型病理表现。

2.3 AMD 和 AD 时的基因突变 两个疾病均是多基因多因素相关性疾病,两者之间是否有相同的致病基因位点也是研究热点。Kaarniranta 等^[6]研究表明 APOE ϵ 2、 ϵ 4 与二者均有关联,但 ϵ 2 等位基因降低 AD 的发病率,增加 AMD 的发病率;与之相反, ϵ 4 增加 AD 的患病风险,而降低 AMD 的患病风险;二者在流行病学方面存在一定的联系,但并无共同的致病危险。然而,补体系统基因(CFHT1277C)可能使患者倾向于罹患 AMD 和 AD 两种疾病^[26]。Logue 等^[27]发现 AMD 和 AD 都与 7 号染色体上的 PILRA、ZCWPW1 和 ABCA7 有关,但 ABCA7 基因上与 AMD 相关的 SNP rs3752228 和与 AD 相关的 SNP rs3752246 两个单核苷酸位点虽然位于同一基因,但作用方向却不同。Hua 等^[28]研究发现半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 基因 CST3 SNP (rs1064039)与 AD 密切相关,Butler 等^[29]则发现突变 CST3 是渗出型 AMD 的危险致病基因,二者致病基因位点相同。Hill 等^[30]通过检测大脑和视网膜中的促炎性微小 RNA 含量发现,与对照组相比,AMD 和 AD 患者体内的微小 RNA 均升高。

2.4 流行病学 AD 和 AMD 的发病风险也可能存在相关性。Frost 等^[31]发现与认知功能正常的对照组相比,AD 患者中发生早期 AMD 的发病率大大升高。Seden 等^[32]证明在 AMD 患者中,AD 的发病率也明显增高,差异有统计学意义。然而,Williams 等^[33]的研究表明在未校正前 AMD 的分级与 AD 有相关性,但将年龄、吸烟和 APOE ϵ 4 ϵ 4 或者 ϵ 3 ϵ 4 基因型等混杂因素纳入分析之后,两疾病发病的相关性并无统计学意义,表明两疾病的关联是均与年龄相关所致。这些结果表明 AMD 和 AD 之间的关系是极其复杂的,很多研究由于样本量的大小、选择偏倚、测量方法等导致研究结果可能存在缺陷,因此还需要更多的严谨合理的实验设计及大量的纵向研究来证实两疾病之间发病风险的关联性。

2.5 其他 AD 患者的典型临床表现是进行性的认知功能障碍,AMD 患者也会出现轻微的认知功能障碍^[34],尤其是存在地图状萎缩的患者。Zhou 等^[35]研究发现通过简易精神状态检查表和简易认知量表来评价 AMD 患者的认知功能,其评分均较低。

3 AD 患者的眼部变化

3.1 AD 患者视觉功能的改变 AD 患者典型的临床表现是认知能力的下降及意识障碍,主要与大脑病变有关,但陆续有研究显示眼睛也是 AD 病变累及的器官之一,早期阶段可出现眼部异常表现,如视力下降、视野丧失,对比敏感度下降、色觉异常、运动视觉减弱及眼球运动障碍等^[36]。此外,AD 患者还有瞳孔的异常,晶状体内 β -淀粉样蛋白的沉积,视网膜脉管系统的改变等^[37],然而,这些表现都不能特异性的诊断 AD。通过 OCT 这一非侵入性检查手段测量 AD 患者 RNFL 厚度,可能会成为诊断 AD 的特异性视觉系统生物学指标。

3.2 AD 患者视网膜结构在 OCT 上的改变 目前临床上主要根据临床表现和认知能力测试来对 AD 进行诊断^[38],检查手段主要有基因标记、头颅磁共振等,但这些检查具有侵入性,费用昂贵、耗时长。近年来,越来越多的研究^[2,10-12]通过 OCT 检查发现,AD 患者的 RNFL 厚度存在不同程度的变薄,且与 AD 的严重程度相关。Cunha 等^[2]采用频域 OCT 来评价 AD 患者视网膜神经元的丢失情况,通过对 24 例 AD 患者的 48 眼和对照组的 45 眼比较发现,RNFL 平均厚度及上、下象限的 RNFL 厚度较对照组明显变薄,表明上、下象限是最易受累的区域;除黄斑的下外环区外,AD 患者黄斑区,尤其内环区,全层厚度明显减小。这些证据表明 AD 患者不仅有视皮质区变性,前视觉通路也受到了影响。临床上确诊的 AD 患者大多认知能力已明显下降,此时进行疾病的治疗往往为时已晚,那么通过测量 RNFL 厚度来诊断临床前期 AD,及早进行干预治疗目前已逐渐得到学者们的认可。

4 总结与展望

AMD 和 AD 均是年龄相关性的神经系统退行性疾病,分别有各自的病理及临床特征,在发病机制和流行病学方面二者有明显的相关性,但仍需要大量的临床及实验研究来证实其相关程度。视网膜可以反映大脑病变,老化的病理表现在视网膜和脑组织是相似的^[18]。因此,这提示我们在临床上对 AMD 患者进行诊断时,要考虑到早期 AD 的可能性,尤其是有轻度认知功能障碍的患者。 β -淀粉样蛋白不仅沉积在 AD 患者的大脑和视网膜上,也沉积在 AMD 的视网膜上, β -淀粉样蛋白的病理性聚集触发了氧化应激、免疫炎症及补体激活等一系列发病机制,产生各种临床表现。因此,探究 β -淀粉样蛋白靶向治疗方法可能会为两种疾病的诊断和治疗开辟新的思路。OCT 这一非侵入性的检查手段在 AMD 的诊疗中已广泛应用,而大量研究^[2,10-12]也证实了 AD 患者视网膜 RNFL 变薄,使得 OCT 在 AD 的早期诊断及监测中的应用也越来越广。

参考文献

- [1] FAIVRE E, HOLSCHER C. Neuroprotective effects of D-Ala (2) GIP on Alzheimer's disease biomarkers in an APP/PS1 mouse model[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(2):20.
- [2] CUNHA LP, LOPES LC, COSTA-CUNHA LV, COSTA CF, PIRES LA, ALMEIDA AL, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153830.
- [3] SHAIMOV TB, PANOVA IE, SHAIMOV RB, SHAIMOVA VA, SHAIMOVA TA, FOMIN AV. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Vestn Oftalmol*, 2015, 131(5):4-12.
- [4] WYLEGALA A, TEPER S, DOBROWOLSKI D, WYLEGALA E. Optical coherence angiography: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(41):e4907.
- [5] YARMOHAMMADI A, ZANGWILL LM, DINIZ-FILHO A, SUH MH, MANALASTAS PI, FATEHEE N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(9):OCT451-459.
- [6] KAARNIRANTA K, SALMINEN A, HAAPASALO A, SOININEN H, HILTUNEN M. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(4):615-631.
- [7] HANDA JT, CANO M, WANG L, DATTA S, LIU T. Lipids, oxidized lipids, oxidation-specific epitopes, and age-related macular degeneration[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1862(4):430-440.
- [8] HUANG WJ, ZHANG X, CHEN WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5):519-522.
- [9] COMBADIÈRE C, FEUMI C, RAOUL W, KELLER N, RODERO M, PEZARD A, et al. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10):2920-2928.
- [10] COPPOLA G, DI RENZO A, ZICCARDI L, MARTELLI F, FADDA A, MANNI G, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134750.
- [11] ASCASO FJ, CRUZ N, MODREGO PJ, LOPEZ-ANTON R, SANTABARBARA J, PASCUAL LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study[J]. *J Neurol*, 2014, 261(8):1522-1530.
- [12] CHEUNG CY, ONG YT, HILAL S, IKRAM MK, LOW S, ONG YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1):45-56.
- [13] KNOLL B, SIMONETT J, VOLPE NJ, FARSIU S, WARD M, RADEMAKER A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amnesic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 4:85-93.
- [14] KORONYO-HAMAOUI M, KORONYO Y, LJUBIMOV AV, MILLER CA, KO MK, BLACK KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive *in vivo* optical imaging of retinal plaques in a mouse model[J]. *NeuroImage*, 2011, 54(Suppl 1):S204-217.
- [15] MORE SS, VINCE R. Hyperspectral imaging signatures detect amyloidopathy in Alzheimer's mouse retina well before onset of cognitive decline[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(2):306-315.
- [16] MASUZZO A, DINET V, CAVANAGH C, MASCARELLI F, KRANTIC S. Amyloidosis in retinal neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurol*, 2016, 7:127.
- [17] ZHAO Y, BHATTACHARJEE S, JONES BM, HILL JM, CLEMENT C, SAMBAMURTI K, et al. Beta-amyloid precursor protein (betaapp) processing in Alzheimer's disease (AD) and age-related macular degeneration (AMD)[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1):533-544.
- [18] OHNO-MATSUI K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(4):217-238.
- [19] HARDY J, SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580):353-356.
- [20] MASLIAH E, HANSEN L, ADAME A, CREWS L, BARD F, LEE C, et al. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2005, 64(1):129-131.
- [21] DING JD, LIN J, MACE BE, HERRMANN R, SULLIVAN P, BOWES RC. Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model[J]. *Vision Res*, 2008, 48(3):339-345.
- [22] LANDA G, BUTOVSKY O, SHOSHANI J, SCHWARTZ M, POLLACK A. Weekly vaccination with Copaxone (glatiramer acetate) as a potential therapy for dry age-related macular degeneration[J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(11):1011-1013.
- [23] LANDA G, ROSEN RB, PATEL A, LIMA VC, TAI KW, PEREZ VR, et al. Qualitative spectral OCT/SLO analysis of drusen change in dry age-related macular degeneration patients treated with Copaxone[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(1):77-82.
- [24] CERMAN E, ERASLAN M, CEKIC O. Age-related macular degeneration and Alzheimer disease[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(5):1004-1009.
- [25] IMAMURA Y, NODA S, HASHIZUME K, SHINODA K, YAMAGUCHI M, UCHIYAMA S, et al. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(30):11282-11287.
- [26] ZETTERBERG M, LANDGREN S, ANDERSSON ME, PALMER MS, GUSTAFSON DR, SKOOG I, et al. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with Alzheimer's disease[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147B(6):720-726.
- [27] LOGUE MW, SCHU M, VARDARAJAN BN, FARRELL J, LUNETTA KL, JUN G, et al. Search for age-related macular degeneration risk variants in Alzheimer disease genes and pathways[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(6):1510 e1517-1518.
- [28] HUA Y, ZHAO H, LU X, KONG Y, JIN H. Meta-analysis of the cystatin C (CST3) gene G73A polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2012, 122(8):431-438.
- [29] BUTLER JM, SHARIF U, ALI M, MCKIBBIN M, THOMPSON JP, GALE R, et al. A missense variant in CST3 exerts a recessive effect on susceptibility to age-related macular degeneration resembling its association with Alzheimer's disease[J]. *Hum Genet*, 2015, 134(7):705-715.
- [30] HILL JM, POGUE AI, LUKIW WJ. Pathogenic microRNAs common to brain and retinal degeneration: recent observations in Alzheimer's disease and age-related macular degeneration[J]. *Front Neurol*, 2015, 6:232.
- [31] FROST S, GUYMER R, AUNG KZ, MACAULAY SL, SOHRABI HR, BOURGEAT P, et al. Alzheimer's disease and the early signs of age-related macular degeneration[J]. *Curr Alzheimers Res*, 2016, 13(11):1259-1266.
- [32] SEDEN D, ALIME G, KADIR D, SERPIL D, LEVENT T, OZLEM T. Is Alzheimer disease related to age-related macular degeneration[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(5):1115-1121.
- [33] WILLIAMS MA, SILVESTRI V, CRAIG D, PASSMORE AP, SILVESTRI G. The prevalence of age-related macular degeneration in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(3):909-914.
- [34] WOO SJ, PARK KH, AHN J, CHOE JY, JEONG H, HAN JW, et al. Cognitive impairment in age-related macular degeneration and geographic atrophy[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(10):2094-2101.
- [35] ZHOU LX, SUN CL, WEI LJ, GU ZM, LV L, DANG Y. Lower cognitive function in patients with age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11:215-223.
- [36] KIRBY E, BANDELOW S, HOGERVORST E. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1):15-34.
- [37] JONES-ODEH E, HAMMOND CJ. How strong is the relationship between glaucoma, the retinal nerve fibre layer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis[J]. *Eye*, 2015, 29(10):1270-1284.
- [38] BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLER-GRAHAM K, ARIGHI HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(3):186-191.