

# 湿性年龄相关性黄斑变性危险因素的研究进展

王蒙, 梁凤鸣, 王莉, 黎红梅, 陈涛

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(No. 81373694)  
**作者单位:**(300193)中国天津市,天津中医药大学第一附属医院眼科  
**作者简介:**王蒙,女,本科,医学学士,研究方向:中西医结合治疗黄斑疾病。  
**通讯作者:**梁凤鸣,男,毕业于成都中医药大学,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗黄斑疾病. liangfm66@163.com  
**收稿日期:**2018-04-15 **修回日期:**2018-07-30

## Research progress on risk factors of wet age-related macular degeneration

**Meng Wang, Feng-Ming Liang, Li Wang, Hong-Mei Li, Tao Chen**

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No. 81373694)

Department of Ophthalmology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

**Correspondence to:** Feng-Ming Liang. Department of Ophthalmology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China. liangfm66@163.com  
Received:2018-04-15 Accepted:2018-07-30

## Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the major senile blinding eye diseases in the world. Among them, wet age-related macular degeneration (wARMD) causes severe visual impairment. In our country, age-related degenerative diseases pose a serious medical burden as the population tends to age. With the deep research of wARMD risk factors by domestic and foreign scholars, the prevention and control of wARMD has become an important research topic. Therefore, by studying the risk factors of wARMD and taking effective preventive measures, it is expected to reduce the incidence of wARMD and delay the development of the disease. This article reviews the research progress of wARMD risk factors.

• **KEYWORDS:** wet age-related macular degeneration; risk factors; research progress

**Citation:** Wang M, Liang FM, Wang L, et al. Research progress on risk factors of wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1604-1607

## 摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是全球主要的老年性致盲眼病之一,其中湿性年

龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)造成视功能损害较严重。在我国,由于人口趋于老龄化,与年龄相关的退行性疾病构成严重的医疗负担。随着国内外学者对wARMD危险因素的深入研究,wARMD的防控已成为重要研究课题。因此,通过对wARMD危险因素的研究,从而采取有效的预防措施,有望降低wARMD的发病率和延缓疾病发展。本文就wARMD相关危险因素的研究进展进行综述。

**关键词:**湿性年龄相关性黄斑变性;危险因素;研究进展  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.10

**引用:**王蒙,梁凤鸣,王莉,等. 湿性年龄相关性黄斑变性危险因素的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(9):1604-1607

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是西方国家最常见的失明眼病之一,晚期ARMD影响发达国家50岁以上人口的2.4%<sup>[1]</sup>;湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wARMD)是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)和相关的视网膜水肿引起的视网膜渗出、出血、瘢痕改变,从而造成严重视力损伤<sup>[2]</sup>。wARMD作为一种多因素共同影响的难治疾病,危险因素可能包括个人因素、生活方式、遗传因素、疾病因素和环境因素等。我们通过研究可能引起wARMD的发病因素,从而明确其危险因素,通过手段干预,达到降低wARMD发病率的目的。

## 1 个人因素

**1.1 年龄** 年龄是wARMD明确而独立的危险因素,随着年龄的增加,视网膜色素上皮的吞噬功能下降,脉络膜循环产生障碍、Bruch膜增厚、视网膜营养功能发生障碍,引起黄斑结构和功能的破坏、各种氧化损伤和修复的反应,造成wARMD的发病率与年龄增长呈正相关<sup>[3]</sup>。

**1.2 性别** Rudnicka等<sup>[4]</sup>关于性别和年龄与wARMD关系的系统性回顾研究报告得出,wARMD的患病率随着年龄呈指数增长,并没有因性别而异。而Sasaki等<sup>[5]</sup>研究指出,女性患早期wARMD的风险高于男性。

**1.3 种族** wARMD的发生与种族关系密切。Kawasaki等<sup>[6]</sup>关于种族与wARMD关系的研究表明,黑种人比白种人发生ARMD的风险较低,而发生wARMD的风险较高。Yang等<sup>[7]</sup>基于欧亚人群与wARMD关系的研究指出,亚洲人比欧洲人晚期wARMD的发病率较低,而早期wARMD发病率无明显差异。针对种族与wARMD发病率关系的问题,有待进一步研究。

## 2 生活方式

**2.1 吸烟** 吸烟作为wARMD唯一可以控制的危险因素<sup>[8]</sup>,是导致wARMD发生发展的最强影响因素。Myers

等<sup>[9]</sup>关于吸烟与 wARMD 关系的研究结果显示, wARMD 发病率与吸烟年份之间呈正相关, 并随吸烟量增加而升高, 同时指出停止吸烟可以降低 wARMD 发生率, 20a 以上未吸烟者的发病风险与非吸烟者相当; 被动吸烟暴露者比非吸烟者 wARMD 发病风险高。Woodell 等<sup>[10]</sup>有关研究表明, 吸烟和吸烟年数增加都会增加 wARMD 发展的风险, 吸烟对人体的有害作用不因戒烟而消减。吸烟作为 wARMD 的危险因素, 发病机制可能包括氧化应激损伤、过度消耗抗氧化剂、补体活化等, 而吸烟造成的血流速度减慢则促进了 wARMD 的发展<sup>[11]</sup>。在尚无有效手段控制 wARMD 发展的情况下, 戒烟是最经济有效的预防 wARMD 的手段。

**2.2 饮酒** Knudtson 等<sup>[12]</sup>关于 wARMD 的 15a 累计发生率的观察表明, 饮酒不会增加或减少 wARMD 的发病率, 并且不会影响 wARMD 的发病进展。Chong 等<sup>[13]</sup>关于饮酒与 wARMD 关系的系统性回顾分析认为, 大量饮酒(每天 >3 次)增加了早期 wARMD 的发病风险, 而与晚期 wARMD 发病风险无显著关系。饮酒与 wARMD 关系的研究结果尚存在差异, 要确定二者的关系还需要进一步研究。

**2.3 高糖饮食** 食物血糖生成指数(dietary glycemic index, GI)指与标准化食物(通常指葡萄糖)对比, 摄入被检测食物后引起血糖升高的速率。Kaushik 等<sup>[14]</sup>关于高糖饮食与 wARMD 关系的 10a 前瞻性队列研究结果显示, 高 GI 的饮食是早期 wARMD 的一个危险因素, 低 GI 的食物, 如燕麦片可能预防早期 wARMD。

**2.4 脂肪摄入** Seddon 等<sup>[15]</sup>关于脂肪摄入与 wARMD 关系的研究结果表明, 增加鱼类和膳食中  $\omega$ -3 脂肪酸摄入量可降低 wARMD 的发病风险。Cho 等<sup>[16]</sup>的一项持续 12a 的混合性前瞻性队列研究结果同样显示, 摄入总体脂肪量的增加会加快 wARMD 的发展, 同时提出摄入  $\omega$ -3 脂肪酸和鱼类可以减少 wARMD 的发生。由此可见, 总体脂肪和植物性脂肪的摄入会加快 wARMD 的进展, 鱼类的摄入对 wARMD 的发病是保护性因素。

### 3 遗传因素

wARMD 的发病有一定的家族遗传性已在世界范围内得到研究证实。Yamashita 等<sup>[17]</sup>关于血管性血友病因子(VWF)与 wARMD 之间关系的研究指出, 补体因子 H(p. Y402H 和 p. I62V)与 wARMD 之间的关系, p. I62V 而不是 p. Y402H, 与 wARMD 患病风险增加显著相关。Subhi 等<sup>[18]</sup>的一项前瞻性病例对照研究结果表明, wARMD 与促炎非典型单核细胞中血管生成相关趋化因子受体(CCR2+ 和 CX3CR1+)的表达增加有关。wARMD 基因研究中疾病进展(双变量生存结果)的首次全基因组关联研究(GWAS)为 wARMD 遗传学提供了新的见解, 确定了 4 个易感基因位点, 显示与 wARMD 进展显著相关的基因组: ARMS2-HTRA1 ( $P = 8.1 \times 10^{-43}$ ), CFH ( $P = 3.5 \times 10^{-37}$ ), C2-CFB-SKIV2L ( $P = 8.1 \times 10^{-10}$ ) 和 C3 ( $P = 1.2 \times 10^{-9}$ )。次要分析限于 34 个报道的风险变异, 揭示 LIPC 和 CTRB2-CTRB1 也与 wARMD 进展相关 ( $P < 0.0015$ )。因此, GWAS 研究扩大了 wARMD 发展和进展的遗传学, 并有助于早期识别高风险个体<sup>[19]</sup>。

### 4 疾病因素

**4.1 糖尿病** Choi 等<sup>[20]</sup>有关糖尿病和早期 wARMD 之间关系的研究结果显示, 在除外各项混杂因素影响后得出,

糖尿病患者更可能患早期 wARMD。Vassilev 等<sup>[21]</sup>研究同样表明, 糖尿病会增加 wARMD 的发病风险。糖尿病与 wARMD 的发病机制复杂, 要明确二者之间的关系需要更深入的研究。

**4.2 高脂血症** 高脂血症的产生与饮食结构和个体对脂肪的消耗能力有关。因此, 高脂饮食和高脂血症都可能影响 wARMD 的发生率。Munch 等<sup>[22]</sup>有关研究结果表明, 血三酰甘油升高可能使 wARMD 的发病率增高, 而高密度脂蛋白可能降低 wARMD 的发病率。针对高脂饮食和高脂血症与 wARMD 关系的研究尚不完善, 需进一步深入研究。

**4.3 高血压** 高血压对局部血液动力学的影响使其可能与 wARMD 的发生有关。既往有研究证实了高血压可能增加晚期 wARMD 的发病率<sup>[23]</sup>。Klein 等<sup>[24]</sup>有关血管扩张剂和抗高血压药物的使用与 wARMD 发病率关系的研究表明, 血管扩张剂和  $\beta$ -受体阻滞剂的使用会增加 wARMD 的发病危险。因此, 高血压或降压药物可能增加 wARMD 的发病率, 抑或是二者共同作用增加了 wARMD 的患病率, 尚需深入研究。

**4.4 肥胖** 体质量指数(body mass index, BMI)多用于衡量肥胖程度。有关肥胖与 wARMD 关系的研究结果显示, 与正常人群相比, 高 BMI 人群的 wARMD 发病风险较高<sup>[25-26]</sup>。Ersoy 等<sup>[27]</sup>在一项多变量研究中指出, 肥胖会增加晚期 wARMD 的发病风险。随着我国经济的发展, 人们生活水平不断提高, 肥胖和超重的比例有着明显提高, 促使肥胖和超重成为我国 wARMD 患病率增长的重要危险因素。

**4.5 哮喘病史** 2018 年 Lynch 等<sup>[28]</sup>研究 wARMD 的危险因素, 提示哮喘病史是早期和中期 wARMD 的危险因素。

### 5 环境因素

**5.1 日光暴露** Sui 等<sup>[29]</sup>关于 wARMD 的流行病学研究表明, 日光暴露较多的个体发生 wARMD 的风险显著增加。早期对光毒害作用的研究证明, 光损害使 RPE 基底膜增生、感光细胞外节损伤、RPE 细胞变性和功能减退, 进一步导致视网膜生理活动受损害, 造成光感受器细胞废物在黄斑区累积, 使黄斑区病变加重。因此, 由于光损害造成 RPE 损害, 引起眼底黄斑病变, 使光照暴露可能成为 wARMD 的一个危险因素。

**5.2 海拔** 观察表明高原低氧主要对视网膜血液循环产生影响, 引起的眼底改变主要为血管改变, 即动脉痉挛、静脉迂曲和视网膜出血等表现。ElMatri 等<sup>[30]</sup>有关海拔与 wARMD 关系的研究显示, wARMD 在高海拔地区发生率较高, 认为与日照时间延长、地面辐射量增加等有关。针对海拔对 wARMD 影响的调查研究相对较少, 需要我们进一步研究。

**5.3 受教育程度** wARMD 的发病率与受教育程度相关, 其发病率会随着受教育程度的降低而增加<sup>[31]</sup>。Jia 等<sup>[32]</sup>关于受教育水平与 wARMD 关系的研究结果表明, 较高的受教育水平可作为 wARMD 的保护因素。当然, 也有研究表明受教育程度与 wARMD 的发病率无关<sup>[33]</sup>。受教育程度的高低与自身经济水平、工作环境、饮食结构、对自己健康的关注程度等多种因素密切相关, 因此混杂因素较多, 尚需深入的研究。

### 6 其他原因

**6.1 甲状腺激素** Chaker 等<sup>[34]</sup>对 wARMD 患者的跟踪随

访结果显示,wARMD的发病率会随着游离甲状腺蛋白4值升高而提高,而与血清中促甲状腺激素没有关联。但是,甲状腺激素造成wARMD发病机制仍不明确,需要进行更多的研究工作。

**6.2 半乳糖凝集素** Yang等<sup>[35]</sup>关于半乳糖凝集素与wARMD关系的研究表明,半乳糖凝集素家族(Galectin)可以促进眼部新生血管形成,从而增加wARMD的发病风险。Kanda等<sup>[36]</sup>研究显示,半乳糖凝集素在细胞黏附、凋亡和炎症反应等生理和病理过程中都有参与,在新生血管的形成中也发挥着作用。因此,对半乳糖凝集素与wARMD关系的深入研究,能够拓宽我们的研究视野。

**6.3 药物史** Modjtahedi等<sup>[37]</sup>关于非甾体类抗炎药与wARMD关系的研究显示,非甾体抗炎药对ARMD发病率的总体影响很小;然而,较长期的非甾体抗炎药使用者wARMD的风险较低可能指示保护作用。Garriga等<sup>[38]</sup>关于口服二磷酸盐(BP)与wARMD关系的研究显示,口服BP与wARMD风险增加无明显关系。而Mammo等<sup>[39]</sup>研究结果表明,口服BP的持续使用者发生湿性ARMD的风险较高。Aldebert等<sup>[40]</sup>关于抗胆碱能药物(ACD)和晚期wARMD的一项多中心病例对照研究表明,使用3mo以上的ACD可能会提高晚期ARMD的风险。由于药物种类繁多,针对各种药物调节wARMD发病风险的可能机制值得进一步研究。

**6.4 维生素类缺乏** Ma等<sup>[41]</sup>关于膳食摄入叶黄素和玉米黄质与wARMD风险之间关系的研究表明,膳食叶黄素和玉米黄质与早期wARMD风险降低无显著相关性,而这些类胡萝卜素摄入量的增加可能对迟发性wARMD有保护作用。Weigert等<sup>[42]</sup>相关试验结果显示,减少叶黄素摄入量是wARMD发展的危险因素。此外,维生素C和E也因具有抗氧化作用,在wARMD的防治中受到重视。Itty等<sup>[43]</sup>关于维生素D与wARMD的研究结果提示,与干性ARMD患者和健康人群对比,wARMD患者体内25-羟基维生素D的水平较低。由于维生素类对人体作用机制不同,针对各种维生素与wARMD相关机制值得进一步研究。

**6.5 微量元素缺乏** 微量元素锌在人体发挥着抗氧化作用,在预防wARMD的发生发展中受到重视。Vishwanathan等<sup>[44]</sup>针对锌在治疗和预防wARMD的研究结果显示,锌治疗可能对预防晚期wARMD发挥作用。微量元素的研究尚不完善,仍需大量研究证实。

**6.6 白内障和人工晶状体** 近年来针对白内障和人工晶状体与wARMD发生发展关系的研究结果并不完全一致。Howard等<sup>[45]</sup>研究白内障手术与wARMD关系的结果表明,在白内障手术人群中存在晚期wARMD风险增加,但与白内障手术相关的绝对风险并不是很高,其中白内障手术引起的迟发性wARMD发生率大约为50%。其发病机制可能与人工晶状体滤过光谱有关,最终造成黄斑病变发展。Rosen<sup>[46]</sup>提出脉络膜厚度假说,白内障手术后脉络膜厚度的细微变化可能是导致wARMD发展的因素,并且这些效应可能根据眼睛的眼轴长度而不同。白内障术后导致wARMD的原因尚不明确,需要深入研究加以证实。

**6.7 虹膜色素** 根据虹膜中黑色素具有抵消光毒害的作用,而光毒害能引起视网膜氧化损伤,可推测虹膜色素可能降低wARMD的发病风险。但是,目前针对虹膜色素与wARMD关系的研究并没有得出相同的结果。Khan等<sup>[47]</sup>

关于wARMD与虹膜色素关系的研究表明,wARMD与虹膜颜色及颜色变化之间无明显的相关性。近年来,针对虹膜色素与wARMD发病率的研究较少,尚需大量研究进行论证。

## 7 小结

综上所述,wARMD是一种多因素影响的复杂眼底病变,与个人因素、生活方式、遗传因素和疾病因素等密切相关。其中疾病因素与药物史之间相互影响因素较多,在研究与wARMD关系时应注意加以区分。目前,针对海拔、甲状腺激素及半乳糖凝集素与wARMD关系的研究较少。而随着遗传因素的深入研究,扩大了wARMD发展和进展的遗传学,并为早期识别高风险个体提供了指导。临床上,基于微量元素和维生素缺乏对wARMD发生和发展的影响,有助于我们对患者进行健康指导。影响wARMD发生发展的危险因素纷繁复杂,在对已知可能危险因素进一步完善研究的同时,还需要进一步发现新的影响因素,从而为wARMD的防治工作提供新的方向。

## 参考文献

- 1 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738
- 2 Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548
- 3 张承芬,董方田,陈有信,等. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 2010:362
- 4 Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119(3):571-580
- 5 Sasaki M, Harada S, Kawasaki Y, et al. Gender-specific association of early age-related macular degeneration with systemic and genetic factors in a Japanese population. *Sci Rep* 2018;8(1):785
- 6 Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117(5):921-927
- 7 Yang K, Liang YB, Gao LQ, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2011;118(7):1395-1401
- 8 Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006;90(1):75-80
- 9 Myers CE, Klein BE, Gangnon R, et al. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(10):1949-1955
- 10 Woodell A, Rohrer B. A mechanistic review of cigarette smoke and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2014;801(38):301-307
- 11 Kunchithapautham K, Atkinson C, Rohrer B, et al. Smoke exposure causes endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in retinal pigment epithelium through oxidative stress and complement activation. *J Biol Chem* 2014;289(21):14534-14546
- 12 Knudtson MD, Klein R, Klein BE. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):1026-1029
- 13 Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145(4):707-715
- 14 Kaushik S, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):1104-1110

- 15 Seddon JM, Sperduto RD, et al. Study on age-related macular degeneration in American twins smoking, eating fish, ingesting omega-3 fatty acids and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006; (12):15-16
- 16 Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2):209-218
- 17 Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, et al. Intravitreal injection of aflibercept, an anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2018; 8(1):1491
- 18 Subhi Y, Krogh Nielsen M, Molbech CR, et al. Altered proportion of CCR2+ and CX3CR1+ circulating monocytes in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2018; Epub ahead of print
- 19 Yan Q, Ding Y, Liu Y, et al. Genome-wide Analysis of Disease Progression in Age-related Macular Degeneration. *Hum Mol Genet* 2018; 27(5):929-940
- 20 Choi JK, Lym YL, Moon JW, et al. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(2):196-199
- 21 Vassilev ZP, Ruigómez A, Soriano-Gabarro M, et al. Diabetes, cardiovascular morbidity, and risk of age-related macular degeneration in a primary care population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3):1585-1592
- 22 Munch IC, Linneberg A, Larsen M. Precursors of age-related macular degeneration: associations with physical activity, obesity, and serum lipids in the inter 99 eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(6):3932-3940
- 23 Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 2008; 115(6):1046-1052
- 24 Klein R, Myers CE, Klein BE. Vasodilators, blood pressure-lowering medications, and age-related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121(8):1604-1611
- 25 Ulas F, Balbaba M, Zmen S, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2013; 33(5):485-491
- 26 Aiello A, Anichini R, Brocco E, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(4):355-369
- 27 Ersoy L, Ristau T, Lechanteur YT, et al. Nutritional risk factors for age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014; 2014:413150
- 28 Lynch AM, Patnaik JL, Cathcart JN, et al. Colorado age-related macular degeneration registry: Design and Clinical Risk Factors of the Cohort. *Retina* 2018 [Epub ahead of print]
- 29 Sui GY, Liu GC, Liu GY, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4):389-394
- 30 ElMatri L, Bouraoui R, Chebil A, et al. Prevalence and risk factors of age-related macular degeneration (AMD) in a Tunisian hospital population. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2012; 319:35-41
- 31 Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of Advanced Age-related Macular Degeneration in the Age-related Eye Disease Study (AREDS) AREDS Report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112(4):533-539
- 32 Jia L, Shen X, Fan R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration in elderly Chinese population in Shenyang of China. *Biomed Environ Sci* 2011; 24(5):506-511
- 33 Xu L, Wang YX, Joans JB. Level of education associated with ophthalmic diseases. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(1):49-57
- 34 Chaker L, Buitendijk GH, Dehghan A, et al. Thyroid function and age-related macular degeneration: a prospective population-based cohort study the Rotterdam Study. *BMC Med* 2015; 13(1):94
- 35 Yang N, He T, Xing YQ. Galectin and ocular neovascularization. *New Advances in Ophthalmology* 2017; 37(1):83-86
- 36 Kanda A, Noda K, Saito W, et al. Aflibercept traps galectin-1, an angiogenic factor associated with diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2015; 5:17946
- 37 Modjtahedi BS, Fong DS, Jorgenson E, et al. The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2018; 188:111-122
- 38 Garriga C, Pazianas M, Hawley S, et al. Oral bisphosphonate use and age-related macular degeneration: retrospective cohort and nested case-control study. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1415(1):34-46
- 39 Mammo Z, Guo M, Maberley D, et al. Oral bisphosphonates and risk of wet age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016; 168:62-67
- 40 Aldebert G, Faillie JL, Dominique HB, et al. Association of anticholinergic drug use with risk for late age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(7):770-778
- 41 Ma L, Dou HL, Wu YQ, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012; 107(3):350-359
- 42 Weigert G, Kaya S, Pemp B, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(11):8174-8178
- 43 Itty S, Day S, Lyles KW, et al. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014; 34(9):1779-1786
- 44 Vishwanathan R, Chung M, Johnson EJ. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(6):3985-3998
- 45 Howard KP, Klein BE, Klein R. Examining absolute risk of AMD in relation to cataract surgery. *Ophthalmology* 2013; 120(7):1509-1510
- 46 Rosen ES. Age-related macular degeneration and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(2):173-174
- 47 Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, et al. Age-related macular degeneration and sun exposure, iris color, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(1):29-32