

年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展

武明星, 郑政, 周希媛

基金项目: 国家自然科学基金资助(No. 81170858)

作者单位: (400010) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 武明星, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 周希媛, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. zhouxiyuan2002@aliyun.com

收稿日期: 2014-10-17 修回日期: 2015-01-12

New research progress on the epidemiology of age - related macular degeneration

Ming-Xing Wu, Zheng Zheng, Xi-Yuan Zhou

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81170858)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Xi-Yuan Zhou. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. zhouxiyuan2002@aliyun.com

Received: 2014-10-17 Accepted: 2015-01-12

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is a kind of age-related blinding degenerative fundus lesions, totally about 30 million patients suffering from AMD all over the world, with about 500 000 people blind for it yearly. As the development of economy and the aging of the population intensified, incidence of AMD indicates a trend of rising year by year, being the third major cause of blindness in our country. At present, the pathogenesis of AMD is not fully clear, as reported it may be related to oxidative stress, inflammatory immune response, VEGF and genetic manipulation. Clinical treatments mainly include photodynamic therapy, drug therapy, radiation therapy, laser photocoagulatory operation, the pupil warm treatments, Chinese medicine and intravitreal injection VEGF antagonists such as Ranibizumab, Conbercept and so on. In this issue, we mainly expound on the progress in the epidemiological studies of AMD, especially elaborate the progress made on genetic manipulation in recent years.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; epidemiology; genetic manipulation

Citation: Wu MX, Zheng Z, Zhou XY. New research progress on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(2):223-227

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种与年龄相关的致盲性退行性眼底病变, 全球约有 3000 万老年黄斑变性患者, 每年约有 50 万人因此致盲。随着我国经济发展及人口老龄化的加剧, AMD 在我国发病率呈逐年上升的趋势, 现已跃居我国第三大致盲原因。目前, AMD 的发病机制尚不完全明确, 可能与氧化应激, 炎症免疫反应, VEGF 形成及遗传调控密切相关。临床上主要有光动力疗法、药物治疗、放射治疗、激光光凝、黄斑下手术、经瞳孔温热治疗、中医药治疗以及玻璃体腔注射 VEGF 拮抗剂如雷珠单抗、康柏西普等方法。本文主要就 AMD 有关的流行病学因素做一系统阐述, 并重点就遗传调控方面取得的进展进行综述。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 流行病学; 遗传调控

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.10

引用: 武明星, 郑政, 周希媛. 年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(2):223-227

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是中央区视网膜慢性进展性疾病, 临床上主要分为萎缩型与渗出型两大类; 萎缩型 AMD 常表现为双眼视力进行性下降, 可见黄斑区色素紊乱, 脉络膜毛细血管萎缩和玻璃膜疣的形成。渗出型多为一眼先发病, 主要特点是有脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的形成, 以及所引起的渗出、出血、机化、瘢痕等一系列病理改变。近年来, 关于 AMD 病因及治疗方面的研究取得了较大进展, 但在世界范围内的发病率仍呈上升趋势, 故进一步探究其流行病学危险因素对其预防和诊治都显得格外重要。

1 个体因素

据报道, 年龄是 AMD 最主要的危险因素, 高龄 AMD 患者死亡率增加^[1]。既往大多数观点认为性别与 AMD 关系不大。2012 年 Rudnicka 等^[2]针对性别与 AMD 所做的 Meta 分析表明渗出性 AMD 在女性中的发病率要高于男性, 尽管女性人均寿命更长, 也更注重健康保健。AMD 的发生具有种族差异, 过去认为白种人总是比黑种人高发, 而黑种人进展为渗出性 AMD 的危险性远高于白种人。近年来也有调查得出亚洲人 AMD 患病率同白人大致相同^[3,4]。

2 全身因素

2.1 眼部因素 研究发现棕色虹膜者比蓝色虹膜者发生 AMD 的危险性降低, 虹膜颜色较深是 AMD 的保护性因素^[5]。既往有学者指出晶状体混浊与 AMD 相关, 白内障患者早期 AMD 危险性增加, 接受白内障手术者晚期 AMD 进展的危险性增加。Ohsugi 等认为脉络膜厚度可能与

AMD 有因果关系,白内障术后脉络膜厚度的改变会影响 AMD 病情进展^[6]。除此以外,巩膜硬度增加、有翼状胬肉病史或手术史者以及远视者^[7]发生 AMD 的危险性也都呈增加趋势。

2.2 心脑血管疾病 研究发现心脑血管疾病是 AMD 的危险因素,血压升高、动脉硬化症和颈动脉壁增厚均可增加 AMD 的危险性。近年所做的回顾性研究也表明有心血管疾病及中风病史者往往预示着 AMD 的高发病风险^[8,9]。病因学显示淀粉样物质沉积在阿尔兹海默病与 AMD 的发生中均发挥重要作用。此外,该两者均属于退行性病变,且具有类似的基因多态性、组织学改变以及病理过程^[10]。近几年,由阿尔兹海默病所致的认知障碍被证实与 AMD 相关^[11,12],其具体机制尚不完全明确。

2.3 慢性肾疾病 慢性肾疾病 (chronic kidney disease, CKD) 与 AMD 的发生均与免疫系统功能紊乱有关,且两者存在共同的补体途径 CFH、基因多态性位点及病理过程^[13-15],由此推测 CKD 可能与 AMD 存在相关性。最新调查分析指出:血清胱抑素 C 与早期 AMD 和渗出型 AMD 相关,但与地图样萎缩及进展期 AMD 无关,高水平的血清胱抑素 C 将导致早期 AMD 的高风险^[14,16]。

2.4 糖尿病 既往多认为糖尿病仅与地图状萎缩及早期 AMD 相关^[17],其相应的生物学过程仍有待确定。而最新的一项 Meta 分析则表明:糖尿病作为 AMD 的高危因素,对晚期 AMD 的影响大于早期,但所纳入的研究也只是对年龄、性别做了调整,尚不能排除其他因素的影响^[18]。可见,糖尿病与 AMD 的关系尚有待进一步研究证明。

2.5 其他全身因素 尽管国外的荟萃分析结果显示哮喘与 AMD 无相关性^[5],我国研究者通过动物实验证实哮喘可通过影响 RPE、补体 C3 和 VEGF 表达水平升高而促进 CNV 进展,由此指出哮喘可能是新生血管性 AMD 危险因素之一^[19]。调查发现,绝经较早的女性发生 AMD 的风险增高,这可能与雌激素具有抗氧化、抗炎症的功能,并且参与调解与 AMD 发病有关的信号通路有关^[20]。Seddon 等^[21]认为高 BMI (正常 BMI 为 18.5 ~ 25, WHO 标准)可增加严重 AMD 的发病风险,2014 年的两项研究均显示肥胖 (BMI ≥ 30) 会导致晚期 AMD 发病率增加,为晚期 AMD 风险增高的独立危险因素^[22,23]。除此以外,血清 CRP 水平作为 AMD 的独立危险因素,CRP 水平较高者发生严重 AMD 的危险性增加^[24]。近期 Kim 等^[25]在对韩国 AMD 人群进行血样调查时首次发现血液中高水平的铜会增加 AMD 进展的风险。Uehara 等^[26]对北爱尔兰 AMD 人群的血样分析表明新生血管性 AMD 血清中可溶性 VEGF 受体 Flt-1 (sFlt-1) 与早期 AMD 和非 AMD 人群相比含量减少,对于年龄大于 73 岁的患者,sFlt < 80pg/mL 提示新生血管性 AMD 的高危险性,该结果预示着 sFlt 可能作为新生血管性 AMD 的生物学标记参与 AMD 的发生发展。

3 社会环境因素

3.1 吸烟、饮酒 流行病学研究显示吸烟可使患 AMD 的风险增高,且吸烟年数越多,发生 AMD 的危险性越大^[27]。有研究提出适量饮酒与 AMD 不存在相关性,但大量饮酒会加快发展为晚期 AMD 的进程,Nidhi 等^[28]对印度 AMD 人群的调查也显示酗酒与 AMD 显著相关。吸烟和饮酒作为可主观改变的外界因素,对高危人群实施戒烟、戒酒教育及干预有助于降低 AMD 的发病率。

3.2 营养状况 抗氧化营养素如维生素 C、维生素 E、锌氧

化物等一直被认为可预防 AMD 的发生。维生素 D 因其抗氧化性既往也被证实对女性 AMD 患者具有保护作用,而最近一项对韩国特定 AMD 人群所做的研究却显示维生素 D 水平与早期 AMD 不相关,且不存在性别差异,高水平的维生素 D 可降低男性而不是女性晚期 AMD 的发病风险^[29]。此外,高水平叶黄素/玉米黄素的饮食能降低 AMD 的发病风险,增加摄入量对晚期 AMD 也有一定保护作用^[30]。脂肪摄入较多者一般 BMI、血脂较高,心血管疾病发病较多,这些因素都可能增加 AMD 的发病风险。但不同类型的脂质对 AMD 的作用有所不同,摄入单不饱和脂肪酸高的女性人群 AMD 患病率较低,而摄入总脂肪及饱和脂肪酸较多者,其 AMD 患病率增高^[31]。如高 ω-3 不饱和脂肪酸 (DHA、EPA) 摄入可降低 AMD 的发病风险,在增加 DHA 和 EPA 摄入的同时保持较低的血糖指数还可减缓 AMD 的发展^[32]。最近研究表明 DHA 和 EPA 主要与新生血管性 AMD 相关,作为 AMD 发生高风险的客观生物学标志物,预示着有望通过饮食干预有效预防 AMD 的发生^[33],这对 AMD 的一级预防有着重要指导意义。

3.3 药物史 基于心脑血管疾病和血脂异常与 AMD 存在的潜在关系,不难推测心脑血管疾病常用药物阿司匹林和他汀类降血脂药物可能对 AMD 起着保护性作用。然而,最近的研究结果表明,经常服用阿司匹林反而会增加 AMD 的发病风险^[34-36],其与早期 AMD 的相关性尚有争议,但它增加了新生血管性 AMD 出血的发生风险^[37,38]。与此同时,目前也尚没有研究证实他汀类药物对 AMD 的保护效应。

3.4 光照和教育程度 研究发现长期暴露于光照下的人群,其 AMD 的发生率明显高于当地普通居民,光照暴露与 AMD 的发生呈正相关^[39]。另有文献指出 AMD 发病率与教育程度有关,教育程度越低,发生 AMD 的风险越高^[40]。由此可见,或许是因为教育程度较高者受日光照时间较少,光氧化损伤较轻,抗氧化剂和新鲜蔬菜摄入较多,吸烟者比例较低,因此 AMD 患病率较低。

4 AMD 的遗传调控

4.1 AMD 的相关基因及位点 既往已明确证实 AMD 的发病有一定的家族遗传性。随着人类遗传学研究技术的发展,年龄相关性黄斑病变的一些相关遗传位点已经被发现,最具意义的包括 CFH, ARMS2, HTRA1 等^[41],有报道称,这三个基因共同起作用占白种人 AMD 遗传危险因素的 40% ~ 60%^[42]。CFH 及相关基因位于染色体 1q31,最主要的多态性位点 Y420H (rs1061170) 位于第 9 号外显子,研究表明:代表 CFH 基因编码的氨基酸改变 (酪氨酸被组氨酸所替代) 的位点 Y420H 可使患 AMD 风险提高 2 ~ 7 倍,并可促进玻璃膜疣及脉络膜新生血管的发生^[43]。目前,CFH 另一多态位点 Val62Ile 也备受关注,最新研究更加倾向于其与亚洲人群 AMD 的发生密切相关^[44,45]。独立于补体系统的 ARMS2 与 HTRA1 基因均位于染色体 10q26,与 AMD 相关的多态性均呈明显连锁不平衡。既往研究表明 ARMS2 的多态性位点 A69S (rs10490924) 主要影响 AMD 的发生、发展,但对不同地域人种其相关性影响程度存在较大差异^[46-50]。同时,位于 HTRA1 基因启动子区域的多态性位点 rs11200638 与 AMD 的相关性也得到明确证实,研究表明 HTRA1 蛋白的过高表达会影响 Bruch 膜的完整,增加脉络膜新生血管长入的风险,从而导致渗出性 AMD 的发生^[51]。

此外,近几年来研究者们对其他补体通路中 AMD 相关易感基因如 C2, C3 及 CFB 等也进行了大量试验探讨。2011 年 Thakkinstian 等^[52]对白种 AMD 人群进行了补体 C3(rs2230199 和 rs1047286) Meta 分析,结果表明白种人携带该等位基因的发病率是非携带者的近 1.8 倍,因其基因多态性变异导致的 AMD 占有白种 AMD 人群的 5% ~ 10%。紧接着,他们又对 C2(rs9332739, rs5471540)及 CFB(rs4151667, rs641153)进行荟萃分析,进一步发现此两种基因的等位效应可显著减低白种人 AMD 的发生风险(可降低 2% ~ 6%),该结果为 C2 及 CFB 对 AMD 的保护效应提供了有力的证据^[53]。而近 3a 来,研究者们对韩国、希腊及墨西哥 AMD 人群展开的 C2, C3, CFB 相关基因多态性分析所取得的结果却存在较大差异^[54-57]。可见,上述基因多态性表达与 AMD 的相关性及相关程度存在地域及人种差异,具体作用机制也有待进一步探究。

除补体系统以外,与脂质特性有关的基因群也越来越引起人们的重视。2014 年一项跨种族地区的 PAGE 研究表明:与脂质特性相关的多基因位点 LPL(rs328), TRIB1(rs6987702), CETP(rs1800775)和 KCTD10/MVK(rs2338104)被证实与非洲、墨西哥美国人群 AMD 的发病显著相关^[58]。另一针对欧洲及亚洲(新加坡)人群所做的 GWAS Meta 分析也表明与脂质相关,并证实与阿尔茨海默病密切相关的基因多态性位点 TOMM40(rs2075650)与 AMD 的发生有关^[59],然而近期 Kan 等^[60],Guo 等^[61]针对中国 AMD 人群所做的基因测序均表明该位点与进展期 AMD 的发生没有关联。

与此同时,Li 等通过研究发现 FBLN5 基因在 RPE 细胞的过度表达可通过阻止细胞增值分化和下调 VEGF, CXCR4 和 TGFB1 的表达,从而阻断 CNV 的生成,这预示着 FBLN5 可能成为新生血管性 AMD 治疗的一个新靶点^[62]。Liang 等^[63]在对中国 AMD 人群的基因检测中发现炎症相关基因 FPR1 与香港地区人群渗出性 AMD 的发生密切相关,并且指出 FPR1(rs78488639)可与 CFH(rs800292),HTRA1(rs11200638)及吸烟相互作用增加渗出性 AMD 的发生风险。我们认为从基因多态性角度探讨 AMD 发生机制是近年来眼底病研究者的热点及重难点,随着科研的进步,有望从 DNA 水平攻克该疾病,从根本上解决 AMD 的治疗难题。

4.2 表观遗传学调控与 MicroRNA AMD 作为一种复杂眼底病变,是多种易感基因及环境因素共同作用的结果^[64]。表观遗传学主要通过 DNA 甲基化,组蛋白共价修饰,染色质重塑,基因沉默和 RNA 编辑(如 microRNA)等实现个体对突变基因的易感性调控。Suuronen 等^[65]研究表明通过 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化修饰调控 Clusterin/apo J(一种多功能分子伴侣同时也是 AMD 脂质沉积物的组成部分,其 CpG 岛富含甲基化区域)的表达可改善玻璃膜上脂质沉积,进而减缓 AMD 的病变进展。Hunter 等^[66]研究发现谷胱甘肽-S-转移酶(GSTM1 和 GSTM5)的甲基化改变可能增加了黄斑部对氧化应激的易感性。

据报道,miRNA 调节着人类三分之一的基因。Shen 等^[67]首先指出 miRNA 的异常表达与眼部疾病发生、发展及预后也可能存在着密切的联系。2010 年 Lanford 等^[68]发表在 Science 上的研究表明 miRNA 因参与氧化应激、免疫炎症和新生血管生成等病理过程而成为多种疾病治疗

研究的焦点。而以上病理过程恰与 AMD 的发生密切相关,由此可猜测 miRNA 与 AMD 的发生机制有关。近期,科研工作者就此做了深入研究,Lin 等^[69]证明 miR-23a 在 AMD 患者的 RPE 细胞中表达下调,且在氧化应激诱导的 RPE 细胞凋亡的过程中具有保护作用,该保护作用主要通过 miR-23a 在高 H₂O₂ 刺激下表达上调从而抑制 H₂O₂ 介导的 RPE 细胞凋亡来实现的。Murad 等^[70]的最新研究表明 miR-184 同样在 AMD 患者的 RPE 中表达下调,miR-184 负责调控的靶基因 EZR 是一种细胞骨架交联剂,在吞噬泡的形成过程中与溶酶体相关蛋白 LAMP-1 相关,研究发现 miR-184 的表达下调与 LAMP-1 的低水平相一致,由此可知 miR-184 是通过 RPE 细胞功能的调控障碍在 AMD 的发生机制中发挥作用。此外,Wang 等^[71]的研究证明 miR-126 可以通过促进 MAPK 和 PI3K 信号通路而使新生血管的生成增加,抑制 miR-126 表达使新生小鼠视网膜血管的生成也受到抑制^[72],但该 miRNA 与 AMD 的直接关系还有待进一步证实。我们认为对 AMD 相关 miRNA 的探究对寻找新的治疗靶点具有重要指导作用,既往已有报道表明在鼠视网膜/脉络膜模型中 miRNA(如 miR-23 和 miR-27)可抑制光诱导的 CNV 形成,但其在 AMD 中的具体作用机制及治疗效应还需大量实验探求及证实。

综上所述,AMD 是一种多因素共同作用的复杂眼底病变,除与年龄、种族、遗传、全身情况等个体因素密切相关外,还与社会、环境因素等有关。本文主要就 AMD 的流行病学进展进行综述,特别是对近几年来在遗传调控方面取得的成果进行总结,为深入了解 AMD 发病机制提供了新思路,同时也为进一步制定有效的预防及治疗方案、降低该病的发生率提供了有效的线索,具有重要的临床指导意义。

参考文献

- 1 Fisher DE, Jonasson F, Eiriksdottir G, et al. Age-Related Macular Degeneration and Mortality in Community-Dwelling Elders: The Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology* 2014 Sep 25. pii: S0161-6420(14)00727-1
- 2 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
- 3 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
- 4 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
- 5 Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31
- 6 Rosen ES. Age-related macular degeneration and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(2):173-174
- 7 Cho BJ, Heo JW, Kim TW, et al. Prevalence and risk factors of age-related macular degeneration in Korea: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):1101-1108
- 8 Erke MG, Bertelsen G, Peto T, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119(9):1737-1743
- 9 Choudhury F, Varma R, McKean-Cowdin R, et al. Risk factors for

four-year incidence and progression of age-related macular degeneration; the Los Angeles Latino Eye study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(3):385-395

10 Sivak JM. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):871-880

11 Ohno - Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(4):217-238

12 Woo SJ, Park KH, Ahn J, et al. Cognitive impairment in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Ophthalmology* 2012;119(10):2094-2101

13 Weiner DE, Tighiouart H, Reynolds R, et al. Kidney function, albuminuria and age-related macular degeneration in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3159-3165

14 Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration; the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):193-199

15 Wong CW, Wong TY, Cheng CY, et al. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int* 2014;85(6):1290-1302

16 Chong EW, Guymer RH, Klein R, et al. Is renal function associated with early age-related macular degeneration? *Optom Vis Sci* 2014;91(8):860-864

17 Choi JK, Lym YL, Moon JW, et al. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011;129(2):196-199

18 Chen X, Rong SS, Xu Q, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2014;9(9):e108196

19 Sun Y, Yu W, Huang L, et al. Is asthma related to choroidal neovascularization? *PLoS one* 2012;7(5):e35415

20 Kaamiranta K, Machalińska A, Veréb Z, et al. Estrogen Signalling in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Current Eye Res* 2014;9:1-8

21 Seddon JM, Cote J, Davis N, et al. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch ophthalmol* 2003;121(6):785-792

22 Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. *Retina* 2014 Sep 9

23 Ersoy L, Ristau T, Lechanteur YT, et al. Nutritional risk factors for age-related macular degeneration. *BioMed Res Int* 2014;2014:413150

24 Seddon JM, Gensler G, Milton RC, et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291(6):704-710

25 Kim EC, Cho E, Jee D. Association between blood cadmium level and age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5702-5710

26 Uehara H, Mamalis C, McFadden M, et al. The reduction of serum soluble Flt-1 in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology* 2015;159(1):92-100

27 Jonas JB, Xu L. Smoking and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):826-827

28 Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, et al. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):722-727

29 Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a

representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4823-4831

30 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

31 Parekh N, Volland RP, Moeller SM, et al. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the carotenoids in age-related eye disease study (carelds): an ancillary study of the women's health initiative. *Arch Ophthalmol* 2009;127(11):1483-1493

32 Chiu CJ, Klein R, Milton RC, et al. Does eating particular diets alter the risk of age-related macular degeneration in users of the age-related eye disease study supplements. *Br J Ophthalmol* 2009;93(9):1241-1246

33 Merle BM, Benlian P, Puche N, et al. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):2010-2019

34 Christen WG, Glynn RJ, Sesso HD, et al. Vitamins E and C and medical record-confirmed age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology* 2012;119(8):1642-1649

35 de Jong PT, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder: the European Eye study. *Ophthalmology* 2012;119(1):112-118

36 Klein BE, Howard KP, Gangnon RE, et al. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA* 2012;308(23):2469-2478

37 Kahawita SK, Casson RJ. Aspirin use and early age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014;49(1):35-39

38 Ye J, Xu YF, He JJ, et al. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2687-2696

39 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

40 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

41 Katta S, Kaur I, Chakrabarti S, et al. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet* 2009;88(4):425-449

42 Chen Y, Zeng J, Zhao C, et al. Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):344-351

43 Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):385-389

44 Yuan D, Yang Q, Liu X, et al. Complement factor H Val62Ile variant and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Mol Vis* 2013;19:374-383

45 Wang X, Geng P, Zhang Y, et al. Association between complement factor H Val62Ile polymorphism and age-related macular degeneration susceptibility: a meta-analysis. *Gene* 2014;538(2):306-312

46 Pan JR, Yu QL, Zhang S, et al. Advance in etiology of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):905-908

47 Tong Y, Liao J, Zhang Y, et al. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis* 2010;16:1958-1981

48 Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, et al. Association analysis of CFH and ARMS2 gene polymorphisms in a Brazilian cohort

- with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2013;50(2):117-122
- 49 Chakravarthy U, McKay GJ, de Jong PT, *et al*. ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the European Eye Study. *Ophthalmology* 2013;120(2):342-348
- 50 Nazari Khanamiri H, Ghasemi Falavarjani K, Sanati MH, *et al*. Complement Factor H Y402H and LOC387715 A69S Polymorphisms in Association with Age-Related Macular Degeneration in Iran. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(2):181-187
- 51 Stanton CM, Chalmers KJ, Wright AF, *et al*. The chromosome 10q26 susceptibility locus in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2012;723:365-370
- 52 Thakkinstian A, McKay GJ, McEvoy M, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular degeneration; a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173(12):1365-1379
- 53 Thakkinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, *et al*. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration; a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012;176(5):361-372
- 54 Kim SJ, Lee SJ, Kim NR, *et al*. Association of polymorphisms in C2, CFB and C3 with exudative age-related macular degeneration in a Korean population. *Exp Eye Res* 2012;96(1):42-47
- 55 Havvas I, Marioli DI, Deli A, *et al*. Complement C3, C2, and factor B gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Greek cohort study. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(5):751-760
- 56 Buentello-Volante B, Rodriguez-Ruiz G, Miranda-Duarte A, *et al*. Susceptibility to advanced age-related macular degeneration and alleles of complement factor H, complement factor B, complement component 2, complement component 3, and age-related maculopathy susceptibility 2 genes in a Mexican population. *Mol Vis* 2012;18:2518-2525
- 57 Contreras AV, Zenteno JC, Fernández-López JC, *et al*. CFH haplotypes and ARMS2, C2, C3, and CFB alleles show association with susceptibility to age-related macular degeneration in Mexicans. *Mol Vis* 2014;20:105-116
- 58 Restrepo NA, Spencer KL, Goodloe R, *et al*. Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6839-6850
- 59 Holliday EG, Smith AV, Cornes BK, *et al*. Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration; a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS one* 2013;8(1):e53830
- 60 Kan M, Weng X, Wang T, *et al*. No evidence of association between variant rs2075650 in lipid metabolism-related locus APOE/TOMM40 and advanced age-related macular degeneration in Han Chinese population. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014;Epub ahead of print
- 61 Guo J, Li H, Zhang C, *et al*. TOMM40 rs2075650 polymorphism shows no association with neovascular age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population. *Mol Vis* 2013;19:2050-2057
- 62 Brantley MA Jr, Osborn MP, Sanders BJ, *et al*. Plasma biomarkers of oxidative stress and genetic variants in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012;153(3):460-467
- 63 Liang XY, Chen LJ, Ng TK, *et al*. FPR1 interacts with CFH, HTRA1 and smoking in exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2014;28(12):1502-1510
- 64 Blasiak J, Salminen A, Kaamiranta K, *et al*. Potential of epigenetic mechanisms in AMD pathology. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013;5:412-425
- 65 Suuronen T, Nuutinen T, Ryhänen T, *et al*. Epigenetic regulation of clusterin/apolipoprotein J expression in retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357(2):397-401
- 66 Hunter A, Spechler PA, Cwanger A, *et al*. DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2089-2105
- 67 Shen J, Yang X, Xie B, *et al*. MicroRNAs regulate ocular neovascularization. *Mol Ther* 2008;16(7):1208-1216
- 68 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, *et al*. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010;327(5962):198-201
- 69 Lin H, Qian J, Castillo AC, *et al*. Effect of miR-23 on oxidant-induced injury in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6308-6314
- 70 Murad N, Kokkinaki M, Gunawardena N, *et al*. miR-184 regulates ezrin, LAMP-1 expression, affects phagocytosis in human retinal pigment epithelium and is downregulated in age-related macular degeneration. *FEBS J* 2014;281(23):5251-5264
- 71 Wang S, Aurora AB, Johnson BA, *et al*. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell* 2008;15(2):261-271
- 72 Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, *et al*. Attribution of vascular phenotypes of the murine *Egfl7* locus to the microRNA miR-126. *Development* 2008;135(24):3989-3993