

# 老年性黄斑变性危险因素研究进展

王菲,郝晓琳,张仲臣

基金项目:航天科工集团公司 2013 年医疗卫生科研项目(No. 2013-JKBZ-004)

作者单位:(100049)中国北京市,航天中心医院眼科

作者简介:王菲,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、白内障。

通讯作者:张仲臣,毕业于河北医科大学,硕士研究生导师,教授,主任医师,主任,研究方向:白内障、青光眼、眼外伤、眼底病。  
zyc0710337@sohu.com

收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-09-25

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.20

引用:王菲,郝晓琳,张仲臣.老年性黄斑变性危险因素研究进展.国际眼科杂志 2014;14(11):1991-1994

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD),又称为老年性黄斑变性(senile macular degeneration, SMD),亦称之为增龄性黄斑变性,患者多为 50 岁以上,双眼先后发病或同时发病,并且进行性损害视力。ARMD 在全世界范围都是导致失明的主要原因,随着许多国家人口老龄化现象的出现,超过 20% 老年人都出现了这一问题<sup>[1]</sup>。其病因及发病机制尚未明确,一般认为,ARMD 是环境因素和遗传因素等多因素共同作用的复杂疾病,我们就近年来国内外学者对其相关危险因素的研究成果作一综述,旨在预防或减缓其发病,防止视力的丧失。

## 1 个体因素

**1.1 年龄** 年龄是已知的最主要的危险因素,Tomany 等<sup>[2]</sup>研究发现 ARMD 患病率的升高与年龄增长有直接的相关性;被诊断为 ARMD 的患者中,年龄在 66~74 岁所占比重为 10%,75~85 岁比重为 30%。随着年龄的增长,RPE 功能障碍,RPE 细胞内物质积聚,细胞外基质异常地积聚于基底膜,在 RPE 与 Bruch 膜之间许多嗜伊红物质集聚形成玻璃膜疣。玻璃膜疣处的色素上皮、Bruch 膜及视细胞发生不同程度的变性、增生或萎缩。Bruch 膜对营养物的通透能力改变,从而使 RPE 对代谢障碍做出反应,导致 RPE、Bruch 膜和脉络膜毛细血管的萎缩,缓慢发展为萎缩型 SMD;亦可以引起 Bruch 膜内胶原增厚,以及后弹力层断裂,致使脉络膜毛细血管通过 Bruch 膜的裂隙进入色素上皮层或神经上皮下,形成 CNV。由于新生血管的结构特点决定必然发生渗漏和出血,形成渗出型 SMD。继而结缔组织增生,晚期形成瘢痕组织,正常的视网膜和脉络膜组织被破坏<sup>[3]</sup>。

**1.2 性别** 性别差异是否对 ARMD 患病率构成影响尚无定论。Cheng 等<sup>[4]</sup>研究发现居住在新加坡的华裔和非华裔人口中 ARMD 的发病均无性别差异。但是 Njiric 等<sup>[5]</sup>对来自克罗地亚的 6617 例患者的回顾性研究结果显示女性发病率略高于男性。Erke 等<sup>[6]</sup>的研究则进一步提出 ARMD 患病率的性别差异可能与雌激素和哺乳期有关,他们通过对年龄在 65~87 岁的 1512 名挪威妇女进行调查,发现控制相关混杂因素后,哺乳持续时间越长,母亲患 ARMD 的概率越低。

**1.3 种族** 大多数研究表明 ARMD 在白色人种中的患病率比黑色人种更高。Klein<sup>[7]</sup>研究发现非拉美裔白人比非

## Research advance on risk factors of age-related macular degeneration

Fei Wang, Xiao-Lin Hao, Zhong-Chen Zhang

Foundation item: Aerospace Science and Industry Corporation 2013 Medical and Health Research Project (No. 2013-JKBZ-004)

Department of Ophthalmology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Correspondence to: Zhong-Chen Zhang, Department of Ophthalmology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China. zyc0710337@sohu.com

Received: 2014-06-17 Accepted: 2014-09-25

## Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD), the most common cause of irreversible blindness over 50 years in developed countries, is a degenerative disease occurs with age. The prevalence rate in our country is also increasing by year and the pathogenesis is still undiscovered. In this review, we focus on the associated risk factors reported in recent years, aim to further understand the pathogenesis of AMD.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; risk factors

Citation: Wang F, Hao XL, Zhang ZC. Research advance on risk factors of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):1991-1994

## 摘要

年龄相关性黄斑变性(ARMD)是随着年龄增长出现的一种退行性疾病。在西方国家是 50 岁以上人群不可逆失明的最常见原因,在我国其患病率也在逐年增加。但是,到目前为止仍未明确其发病机制,也无有效治疗措施。本文就近年来国内外学者对其相关危险因素研究进展做一综述,旨在进一步了解 ARMD 从而预防或减缓其发病,避免失明。

关键词:年龄相关性黄斑变性;危险因素

拉美裔黑人和拉美裔有更高的患病率。此外, Gemmy Cheung 等<sup>[8]</sup>通过对 3337 名新加坡居民和 3422 名印度居民进行对比研究,发现排除心血管危险因素和人口特征的影响,生活在城市的新加坡居民和生活在中部农村的印度居民患病率并无显著差异。Yasuda 等<sup>[9]</sup>则通过研究发现日本人群中晚期 ARMD 的 9a 间的发病率较低于西方白种人而高于黑种人。

**1.4 文化水平** Cackett 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示低教育水平与亚洲人群早期 ARMD 患病率有较高相关性。Clemons 等<sup>[11]</sup>发现接受教育程度低与萎缩型 ARMD 发病率相关,虽然其中的关联机制尚不清楚,不过一些研究者推断文化水平较低的人群更可能失业或从事收入较低的工作,导致较低的社会经济地位。受教育程度较低可能会缺乏对理解有关健康方面文献重要性的意识及造成相关知识的阅读能力产生局限性。此外,我们进一步推测收入低可能导致黄斑相关营养物质不能充分补充,且收入较低的职业多为户外工作因此导致过多暴露于阳光下引起黄斑损伤。此外尚有部分研究并未发现文化水平与 ARMD 相关。

## 2 全身因素

**2.1 高血压** Chakravarthy 等<sup>[12]</sup>通过病例对照研究发现高血压的存在和晚期 ARMD 之间有显著的关联(OR 1.48, 95% CI 1.22 ~ 1.78)。Hyman 等<sup>[13]</sup>研究表明新生血管性 ARMD 与中度至重度高血压,尤其是与接受降压治疗的患者有关。他们也支持新生血管性和非新生血管性 ARMD 可具有不同的发病机制及新生血管性 ARMD 和高血压病可能有相似的潜在的发病机制过程的假设。理论上讲高血压可直接影响脉络膜血管的血液供应,但其相关性机制还需进一步研究。

**2.2 胆固醇水平** Dasari 等<sup>[14]</sup>通过对家兔进行实验的研究数据表明高胆固醇和其累积的代谢产物都为 ARMD 的潜在危险因素。在 McGwin 等<sup>[15]</sup>设计的病例对照研究结果显示降胆固醇药物可降低 ARMD 患病的风险。但 Kaiserman 等<sup>[16]</sup>持相反观点,认为他汀类药物并不能减少湿性 ARMD 患病。VanderBeek 等<sup>[17]</sup>的研究显示伴随着升高的血脂水平,超过 1a 的他汀类药物的使用与渗出性 ARMD 的危险增加相关,血脂状况影响他汀类药物和 ARMD 患病风险之间的关系。但作者同样指出由于研究设计的局限性,这些观察结果还需要进一步的研究证明。

**2.3 动脉硬化** 从近几年来国内外研究来看,越来越多的证据表明动脉粥样硬化和 ARMD 有相似的致病机制,许多发表的数据显示,黄斑区的玻璃疣和动脉粥样硬化的斑块有相似的成分, Machalinska<sup>[18]</sup>推测血管动脉粥样硬化和 ARMD 可能代表同一种由于氧化应激和局部缺血引起的病理组织的破坏的疾病的不同表现形式,并证实了它们之间强大的相关性。但在 Fernandez 等<sup>[19]</sup>的研究中显示在无心血管疾病病史者中,ARMD 并不与冠心病或心血管疾病的风险增加有关。

**2.4 糖尿病** Choi 等<sup>[20]</sup>研究表明在韩国超过 50 岁的人群中糖尿病和早期 ARMD 相关。Li 等<sup>[21]</sup>指出糖尿病通过改变血流动力学,增加氧化应激,积累了晚期糖化终产物等影响 ARMD 发病率及进展。Topouzis 等<sup>[22]</sup>将晚期 ARMD 细分为新生血管性 ARMD 和地图状萎缩,发现糖尿病与

新生血管性 ARMD 正相关但与地图状萎缩无相关性。

**2.5 慢性肾病** Klein 等<sup>[23]</sup>研究发现血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平和慢性肾脏疾病与 AMD 的发病率相关。Nitsch 等<sup>[24]</sup>进一步指出 ARMD 和肾功能障碍都与心血管危险因素与补体途径的改变相关,在男性中尿蛋白可能是 ARMD 的一个危险因素,但作者同样指出这可能是由于在两性中的测量误差造成的。Choi 等<sup>[25]</sup>研究结果表明在韩国 50 岁以上的人群中慢性肾病与周边视网膜小疣和早期 ARMD 相关。不过有关研究目前尚不多,两者是否具有相关性有待进一步探讨。

**2.6 体重指数** 一些研究表明肥胖可能为影响 ARMD 进展的危险因素但与 ARMD 的存在无明显关系, Moeini 等<sup>[26]</sup>通过多因素分析,进一步证实 ARMD 的存在与 BMI 无显著关系。Adams 等<sup>[27]</sup>的研究表明腹部肥胖为男性 ARMD 的危险因素,但与女性无显著相关性,此外研究数据表明环境暴露和 ARMD 危险因素有复杂的相互作用。

## 3 眼部因素

**3.1 白内障及白内障术后** 查阅近几年的文献多支持白内障及白内障手术并不影响 ARMD 发展。Dong 等<sup>[28]</sup>前瞻性纳入准备做白内障手术的非新生血管性 ARMD 患者,观察到术后 1wk ~ 1a 的新生血管性 ARMD 进展的低发病率并不支持白内障手术增加 ARMD 进展的风险这一假设。但 Klein 等<sup>[29]</sup>的研究数据则表明白内障手术与晚期 ARMD 的发病相关(OR: 1.93, 95% CI: 1.28 ~ 2.90)。目前就白内障及白内障手术和 ARMD 争议,仍需进一步相关研究。

**3.2 屈光状态** Pan 等<sup>[30]</sup>指出屈光不正与 ARMD 相关,提出 ARMD 的临床风险可能随屈光状态改变,但未能提供充分的论据证明此观点。Li 等<sup>[31]</sup>研究发现屈光不正与早期 ARMD 有关而与晚期 ARMD 无关,但同样也指出还需要更大规模的纵向研究,以进一步调查这种关联。Lavanya 等<sup>[32]</sup>的研究结果表明在亚洲远视性和眼轴较短与早期 ARMD 有关。Cheung 等<sup>[33]</sup>指出近视可降低中国男性 ARMD 患病风险。

**3.3 虹膜颜色** 一些研究认为虹膜颜色与 ARMD 发病无相关性<sup>[34,35]</sup>。另一些研究则认为虹膜颜色与 ARMD 发病相关<sup>[36,37]</sup>。Caljkusic-Mance 等指出浅虹膜可增加 ARMD 患病率<sup>[38]</sup>。有观点认为深色虹膜能阻挡光诱导的对视网膜的氧化损伤,进一步能起到抗新生血管形成的作用。但目前并无充足证据证明这一观点的成立。

## 4 环境因素

**4.1 吸烟** 吸烟是 ARMD 的发生和发展的最重要的可改变的危险因素<sup>[39]</sup>。吸烟可使 ARMD 患病率提高 2 ~ 4 倍<sup>[40]</sup>。被动吸烟也可以增加 ARMD 的患病风险。香烟烟雾促进脉络膜新生血管形成和进展为新生血管性 ARMD,通过直接氧化,耗损抗氧化剂的保护,免疫系统的激活和动脉粥样硬化血管的变化介导。因此,戒烟作为预防 ARMD 发病的积极有效措施应当大力宣传推广。

**4.2 饮酒** Klein 等<sup>[41]</sup>的研究表明大量饮酒史与早期 ARMD 无关。而在 Coleman 等<sup>[42]</sup>对老年女性的一项研究中的研究中显示乙醇摄入与早期 ARMD 显著相关。Adams 等<sup>[43]</sup>设计的队列研究则显示每日饮酒超过 20g 比

那些报告称在基线无乙醇摄入参与者相比,每天饮酒超过20g使早期 ARMD 的几率增加约 20% (OR = 1.21, 95% CI:1.06, 1.38, P=0.004),每天饮酒超过 20g 的参与者的晚期 ARMD 的比值比为 1.44 (95% CI:0.85, 2.45, P=0.17)。这些结果表明,饮酒和增加 ARMD 的风险之间有适度的关联。到目前为止尚不能得出统一结论,仍需进一步评估饮酒对 ARMD 的影响。

**4.3 日光暴露** 日光暴露是否为 ARMD 的危险因素仍存在争议。大多数文献表明过多的日光暴露使 ARMD 患病危险显著提高<sup>[44]</sup>。虽然已知短波长的辐射和蓝光显著诱导对视网膜色素上皮细胞的氧化应激,但紫外线和 ARMD 的关系仍不能得到合理解释。不过有观点提出可以佩戴特别设计的太阳镜或隐形眼镜保护眼睛从而减少 ARMD 的患病风险。

**4.4 饮食习惯** Chiu 等<sup>[45]</sup>比较了东西方人的饮食模式,发现东方模式的特点是更多的摄取蔬菜,豆类,水果,全谷类,番茄,海产品。西方模式的特点是高摄入的红肉,加工肉类,高脂肪的奶制品,炸薯条,精制谷物和鸡蛋。他们的研究数据结果显示整体的饮食与 ARMD 患病几率显著相关。有人提出,抗氧化剂可以通过用光吸收过程中产生的自由基反应,防止视网膜细胞损伤,抗氧化维生素和矿物质高膳食水平可减缓进展的 ARMD。Sin 等<sup>[46]</sup>研究结果表明  $\omega$ -3 脂肪酸,叶黄素和玉米黄质高膳食摄入量可降低 ARMD 的患病率和发病率。维他命 C, E,  $\beta$ -胡萝卜素和锌与铜可使一眼已患中、晚期 ARMD 的患者对侧眼进展为晚期 ARMD 的风险降低。但是,Evans 等<sup>[47]</sup>通过数据收集和分析发现有越来越多的证据表明,服用维生素 E 和  $\beta$ -胡萝卜素补充剂不能预防或延缓 ARMD 的发作。此外还有一些观点认为维生素补充剂可能对人体有害,因此还需进一步开展随机对照实验对抗氧化剂的作用进行评价。

## 5 结语

从上文可知,由于疾病本身的复杂性和研究条件的局限性,许多危险因素仍不能确定,但是,由于辨识其危险因素对预防和减缓 ARMD 的发生和发展具有十分积极的作用,且有助于了解其发病机制及研发有效治疗措施,所以明确 ARMD 危险因素在今后仍是一项艰巨但极具意义的工作,我们也相信随着相关技术的提高和理论不断完善,在未来一定会有新的突破。

## 参考文献

- 1 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738
- 2 Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111(7):1280-1287
- 3 葛坚. 眼科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2013:314
- 4 Cheng CL, Saw SM, Pang CE, et al. Age-related macular degeneration in Singapore. *Singapore Med J* 2009;50(2):126-131
- 5 Njiric S, Misljenovic T, Mikulicic M, et al. Incidence of age related macular degeneration in correlation with age, sex and occupation. *Coll Antropol* 2007;31(1):107-110
- 6 Erke MG, Bertelsen G, Peto T, et al. Lactation, female hormones and age-related macular degeneration: the Tromso Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1036-1039

- 7 Klein R. Race/ethnicity and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152(2):153-154
- 8 Gemmy Cheung CM, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in Indians: a comparative study in Singapore and India. *Am J Ophthalmol* 2013;155(4):764-773
- 9 Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2135-2140
- 10 Cackett P, Tay WT, Aung T, et al. Education, socio-economic status and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1312-1315
- 11 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). *Ophthalmology* 2005;112(4):533-539
- 12 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
- 13 Hyman L, Schachat AP, He Q, et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):351-358
- 14 Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, et al. Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. *BMC Ophthalmol* 2011;11:22
- 15 McGwin G Jr, Xie A, Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(3):488-494
- 16 Kaiserman N, Vinker S, Kaiserman I. Statins do not decrease the risk for wet age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2009;34(4):304-310
- 17 VanderBeek BL, Zacks DN, Talwar N, et al. Role of statins in the development and progression of age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33(2):414-422
- 18 Machalinska A. Age-related macular degeneration as a local manifestation of atherosclerosis—a novel insight into pathogenesis. *Klin Oczna* 2013;115(1):74-78
- 19 Fernandez AB, Wong TY, Klein R, et al. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2012;119(4):765-770
- 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 Li X, Wang YS. Effects of diabetes mellitus on the occurrence of age-related macular degeneration. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2011;47(3):273-275
- 22 Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C, et al. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1037-1041
- 23 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
- 24 Nitsch D, Evans J, Roderick PJ, et al. Associations between chronic kidney disease and age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16(3):181-186
- 25 Choi J, Moon JW, Shin HJ. Chronic kidney disease, early age-related macular degeneration, and peripheral retinal drusen. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18(6):259-263
- 26 Moeini HA, Masoudpour H, Ghanbari H. A study of the relation

- between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):964-966
- 27 Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, et al. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2011; 173(11):1246-1255
- 28 Dong LM, Stark WJ, Jefferys JL, et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2009;127(11):1412-1419
- 29 Klein BE, Howard KP, Lee KE, et al. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration; the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119(8):1628-1633
- 30 Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, et al. Refractive errors and age-related macular degeneration; a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2013;120(10):2058-2065
- 31 Li Y, Wang J, Zhong X, et al. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(3):e90897
- 32 Lavanya R, Kawasaki R, Tay WT, et al. Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age-related macular degeneration; the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6247-6252
- 33 Cheung CM, Tai ES, Kawasaki R, et al. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian cohort. *Arch Ophthalmol* 2012;130(4):480-486
- 34 Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006;90(1):29-32
- 35 Kolar P. Epidemiology of the age-related macular degeneration. *Cesk Slov Oftalmol* 2010;66(3):127-130
- 36 Bialek - Szymanska A, Misiuk - Hojlo M, Witkowska K. Risk factors evaluation in age-related macular degeneration. *Klin Oczna* 2007;109(4-6):127-130
- 37 Caljkusic - Mance T, Kovacevic D, Novak - Stroligo M, et al. Distribution of age-related macular degeneration in Primorsko-Goranska County. *Coll Antropol* 2010;34(2):109-111
- 38 Nano ME, Lansingh VC, Pighin MS, et al. Risk factors of age-related macular degeneration in Argentina. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76(2):80-84
- 39 Velilla S, Garcia-Medina JJ, Garcia-Layana A, et al. Smoking and age-related macular degeneration; review and update. *J Ophthalmol* 2013;2013:895147
- 40 Ni Dhubbghaill SS, Cahill MT, Campbell M, et al. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2010;664:437-446
- 41 Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):750-758
- 42 Coleman AL, Seitzman RL, Cummings SR, et al. The association of smoking and alcohol use with age-related macular degeneration in the oldest old; the Study of Osteoporotic Fractures. *Am J Ophthalmol*;2010;149(1):160-169
- 43 Adams MK, Chong EW, Williamson E, et al. Alcohol and age-related macular degeneration; the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2012;176(4):289-298
- 44 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
- 45 Chiu CJ, Chang ML, Zhang FF, et al. The relationship of major american dietary patterns to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):118-127
- 46 Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):6-11
- 47 Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000253