

# 中国人群年龄相关性黄斑变性危险因素 Meta 分析

张 浩,高 静,柏丁兮,刘锐芮,钟懿珠,梁 芸

引用:张浩,高静,柏丁兮,等. 中国人群年龄相关性黄斑变性危险因素 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021;21(6):1033-1039

基金项目:成都市科技局科技惠民项目(No.2015-HM01-00469-SF)

作者单位:(611137) 中国四川省成都市,成都中医药大学护理学院

作者简介:张浩,在读硕士研究生,研究方向:循证护理、老年护理。

通讯作者:高静,毕业于四川大学,硕士,博士研究生导师,教授,院长,研究方向:循证护理、中医护理、老年护理. 729012934@qq.com

收稿日期:2020-06-28 修回日期:2021-05-08

## 摘要

**目的:**系统评价中国人群年龄相关性黄斑变性(ARMD)的危险因素。

**方法:**计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、CBM、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集有关中国人群 ARMD 危险因素的研究,检索时间均从建库至 2019-12。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料,并按照纳入排除标准对文献进行质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

**结果:**共纳入 27 个研究,共计 204 767 例研究对象,涉及 10 个危险因素。Meta 分析结果显示:吸烟 [OR = 2.30, 95% CI (1.95, 2.71),  $P < 0.0001$ ]、高血压 [OR = 1.55, 95% CI (1.23, 1.95),  $P = 0.0002$ ]、HTRA1 rs11200638 基因 [OR = 4.35, 95% CI (2.35, 7.48),  $P < 0.0001$ ]、CFH Y402H 基因 [OR = 3.28, 95% CI (2.51, 4.28),  $P < 0.00001$ ]、LOC387715 rs10490924 基因 [OR = 7.09, 95% CI (3.48, 14.44),  $P < 0.00001$ ] 是中国人群 ARMD 的危险因素。描述性分析结果显示:糖尿病性视网膜病变(DR)、白内障手术、二氧化氮(NO<sub>2</sub>)、一氧化碳(CO)、乙型肝炎病毒感染(HBV)与中国人群 ARMD 有关。

**结论:**吸烟、高血压、HTRA1 rs11200638 基因、CFH Y402H 基因、LOC387715 rs10490924 基因、DR、白内障手术、NO<sub>2</sub>、CO、HBV 感染是中国人群 ARMD 的危险因素。

**关键词:**年龄相关性黄斑变性;危险因素;Meta 分析;系统评价

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.20

## Meta - analysis of risk factors for age - related macular degeneration in China

Hao Zhang, Jing Gao, Ding-Xi Bo, Rui-Rui Liu, Yi-Zhu Zhong, Yun Liang

Foundation item: Chengdu Science and Technology Bureau Science

and Technology Project(No.2015-HM01-00469-SF)

School of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Jing Gao. School of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan Province, China. 729012934@qq.com

Received:2020-06-28 Accepted:2021-05-08

## Abstract

• **AIM:** To systematically review the risk factors of age-related macular degeneration(ARMD) in China.

• **METHODS:** PubMed, EMbase, Web of Science, The Cochrane Library, CBM, CNKI, Wan Fang Data VIP databases were electronically searched to collect case-control studies, cohort studies and cross-sectional studies on the risk factors of ARMD in China from inception to December, 2019. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed risk of bias of included studies, then, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software.

• **RESULTS:** A total of 27 studies involving 204767 objects and 10 risk factors were included. The results of Meta-analysis showed that smoking [OR = 2.30, 95% CI (1.95, 2.71),  $P < 0.0001$ ], hypertension [OR = 1.55, 95% CI (1.23, 1.95),  $P = 0.0002$ ], HTRA1 rs11200638 [OR = 4.35, 95% CI (2.35, 7.48),  $P < 0.0001$ ], CFH Y402H [OR = 3.28, 95% CI (2.51, 4.28),  $P < 0.00001$ ], LOC387715 rs10490924 [OR = 7.09, 95% CI (3.48, 14.44),  $P < 0.00001$ ]. Descriptive analysis results showed that DR, Cataract surgery, NO<sub>2</sub>, CO and HBV infection were risk factors of ARMD in China.

• **CONCLUSION:** Current evidence shows that smoking, hypertension, HTRA1 rs11200638, CFH Y402H, LOC387715 rs10490924, DR, cataract surgery, NO<sub>2</sub>, CO and HBV infection are the risk factors of ARMD in China.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; risk factor; Meta-analysis; systematic review

**Citation:** Zhang H, Gao J, Bo DX, et al. Meta-analysis of risk factors for age-related macular degeneration in China. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(6):1033-1039

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种与年龄相关的眼底黄斑区的变性类疾病,患者常表现为双眼先后或者同时发病,视力呈进行性、不可逆性损害,是导致 50 岁以上老年人失明及中心性盲的重要原因之一。随着我国医疗卫生水平的不断发展和老年人口的增加,我国 ARMD 患病率也呈逐渐

增高的趋势<sup>[1]</sup>, ARMD 患者已超过 4000 万<sup>[2]</sup>, 现已跃居为我国老年人第三大致盲原因<sup>[3]</sup>。ARMD 导致的视功能损害不仅严重影响老年人的生活质量<sup>[4]</sup>, 而且至今尚无有效的预防和干预措施, 给患者及其家庭带来沉重的心理困扰和经济负担<sup>[5]</sup>。为了探讨有效的预防和干预措施, 减少 ARMD 的发生, 许多研究者对 ARMD 的危险因素展开了研究; 但由于受研究对象、样本类型、地域及研究类型等因素的影响, 得出的结果不尽相同。现有研究表明, 除年龄是其公认的独立危险因素外<sup>[6]</sup>, 不同研究者对 ARMD 其他危险因素还有较大的争议<sup>[7-8]</sup>。因此, 本文通过检索国内外公开发表的关于我国人群 ARMD 危险因素的相关文献进行 Meta 分析, 探讨影响我国人群 ARMD 的有关因素, 为今后 ARMD 的防治工作提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料 纳入标准:

(1) 研究类型: 队列研究、病例-对照研究。(2) 研究对象: 经中华医学会眼科学会眼底病学组制定的《老年性黄斑变性临床诊断标准》<sup>[9]</sup> 或国际年龄相关性黄斑病变分级系统<sup>[10]</sup> 证实的年龄相关性黄斑变性患者。(3) 暴露因素: ARMD 的危险因素。(4) 结局指标: 各种可能相关的危险因素所导致的 ARMD。排除标准: (1) 会议文献; (2) 数据不完整的文献; (3) 重复发表文献; (4) 非中、英文文献。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、CBM、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关中国人群 ARMD 危险因素的研究, 检索时间均从建库至 2019-12。检索策略采取主题词和自由词相结合。英文关键词包括: Retinal Degeneration、Macular Degeneration、Age Related Maculopath、Retinal Degeneration risk factors、related factors、influence factor、predictors、factors、China、Chinese、Mainland China 等; 中文关键词包括: 视网膜变性、黄斑变性、黄斑水肿、湿性黄斑变性、年龄相关性黄斑变性、危险因素、影响因素、预测因素、原因、相关性等。

#### 1.2.2 文献筛选与资料提取

文献的筛选与数据提取由 2 名研究者独立进行并交叉核对, 如遇分歧, 则通过 2 名研究者讨论或由第三方仲裁解决。文献筛选时首先按照纳入排除标准阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容包括: (1) 纳入文献的基本信息, 包括论文题目、第一作者、研究地区、样本量等; (2) 纳入研究的基本信息, 包括研究人群年龄、性别、诊断标准、随访时间等; (3) 质量评价的关键要素; (4) 所关注的危险因素和结果测量的数据。

#### 1.2.3 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立按照纽卡斯尔-渥太华量表 (New Castle-Ottawa scale, NOS) 的 8 个条目进行纳入研究的质量评价。在文献质量评价过程中如有意见不一致, 则由 2 名研究者协商或第三方仲裁解决。NOS 量表由 3 个维度 8 个条目组成, 满分为 9 分。其包括研究对象选择 4 个条目 (4 分)、组间的可比性 1 个条目 (2 分)、结果/暴露因素测量 3 个条目 (3 分), 将评分 <4 分定义为低质量研究, 4~6 分定义为中等质量研究, ≥7 分则为高质量研究。得分越高表示偏倚风险越低<sup>[11]</sup>。

统计学分析: Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件。统计

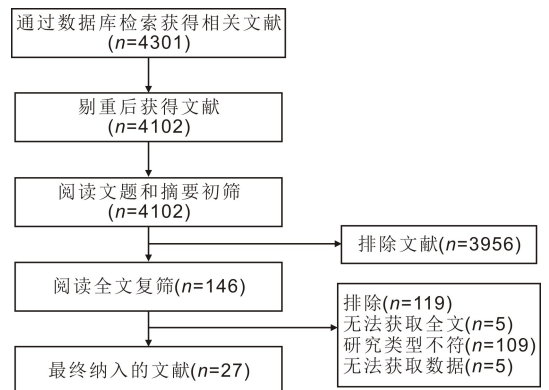


图 1 文献筛选流程及结果。

结果采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。Meta 分析采用倒方差法对 OR 进行合并。纳入文献的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析 (检验水准为  $\alpha=0.1$ ), 并根据  $I^2$  值评价异质性大小, 当  $P>0.10$  且  $I^2\leq 50\%$ , 表明各研究结果的异质性不具有统计学意义, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 当  $P\leq 0.10$ ,  $I^2>50\%$ , 表明研究结果具有异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。若数据不能进行效应量合并, 则采用描述性分析解释结果。当单个危险因素分析纳入文献数  $\geq 10$  篇, 采用 RevMan5.3 软件漏斗图并结合 Begg 检验的定量分析结果, 评价纳入文献的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

计算机检索共获得相关文献 4 301 篇, 通过初筛排除、阅读全文后最终纳入 27 个研究, 其中 23 个病例对照研究<sup>[12-34]</sup> 进行 Meta 分析, 4 个队列研究<sup>[35-38]</sup> 进行描述性分析, 共计 204 767 例研究对象; 文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入文献的一般特征与偏倚风险评价结果

纳入文献的一般特征及偏倚风险评价结果见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 吸烟

共纳入 10 项研究<sup>[13, 16-19, 22, 25, 28, 31, 33]</sup>。各研究结果的异质性不具有统计学意义 ( $P=0.29$ ,  $I^2=17\%$ ), 故选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 吸烟是 ARMD 的危险因素 [ $OR=2.30$ , 95%  $CI(1.95, 2.71)$ ,  $P<0.0001$ ] (图 2)。

#### 2.3.2 高血压

共纳入 6 项研究<sup>[13, 16, 21-23, 25]</sup>。各研究结果具有异质性 ( $P=0.0006$ ,  $I^2=77\%$ ), 则用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 高血压是 ARMD 的危险因素 [ $OR=1.55$ , 95%  $CI(1.23, 1.95)$ ,  $P=0.0002$ ] (见图 3)。采用逐个剔除文献的方法进行敏感性分析, 但前后 Meta 分析结果无显著差异, 表明合并结果稳定 (表 2)。

#### 2.3.3 HTRA1 rs11200638

共纳入 4 个病例对照研究<sup>[24, 28-29, 32]</sup>。各研究结果具有异质性 ( $P=0.04$ ,  $I^2=64\%$ ), 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: HTRA1 rs11200638 是 ARMD 的危险因素 [ $OR=4.35$ , 95%  $CI(2.53, 7.48)$ ,  $P<0.0001$ ] (见图 4)。采用逐个剔除文献的方法进行敏感性分析, 当剔除 Zhuang 等<sup>[32]</sup> 的研究时异质性明显降低 ( $P=0.49$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: [ $OR=5.73$ , 95%  $CI(3.65, 9.00)$ ,  $P=0.0001$ ]。表明 Zhuang 等<sup>[32]</sup> 的研究是异质性的主要来源, 但前后 Meta 分析结果无显著差异, 表明合并结果稳定 (表 3)。

表 1 纳入文献的基本特征及偏倚风险评价结果

纳入研究	研究类型	样本量(T/C)	对照来源	NOS 评分(分)	危险因素
冯俊英 2007 <sup>[12]</sup>	非匹配病例对照研究	39/51	医院	6	④
蒋毅萍 2007 <sup>[13]</sup>	非匹配病例对照研究	85/100	医院	7	①、②
张颖 2008 <sup>[14]</sup>	1:3 病例对照研究	40/130	医院	7	⑤
蒋华 2009 <sup>[15]</sup>	非匹配病例对照研究	159/140	医院	7	⑤
徐志华 2009 <sup>[16]</sup>	1:1 病例对照研究	200/200	医院	6	①、②
李晓 2010 <sup>[17]</sup>	非匹配病例对照研究	84/78	医院	7	①
潘星月 2010 <sup>[18]</sup>	非匹配病例对照研究	93/100	医院	7	①
田君 2012 <sup>[19]</sup>	非匹配病例对照研究	545/480	医院	7	①
吴琳 2012 <sup>[20]</sup>	非匹配病例对照研究	140/216	医院	6	⑤
于亚波 2016 <sup>[21]</sup>	非匹配病例对照研究	214/314	医院	7	②
刘璟 2019 <sup>[22]</sup>	非匹配病例对照研究	105/110	医院	7	①、②
曹荻 2008 <sup>[23]</sup>	非匹配病例对照研究	186/150	医院	7	②、④
李武靓 2015 <sup>[24]</sup>	非匹配病例对照研究	150/145	医院	8	③
李佳琦 2015 <sup>[25]</sup>	非匹配病例对照研究	100/147	医院	5	①、②
Lau2006 <sup>[26]</sup>	非匹配病例对照研究	163/232	医院	7	④
Lin2008 <sup>[27]</sup>	非匹配病例对照研究	133/180	医院	7	④
Chu2008 <sup>[28]</sup>	非匹配病例对照研究	144/126	医院	7	①、③、④
Xu2008 <sup>[29]</sup>	非匹配病例对照研究	121/132	医院	8	③、⑤
Dong2011 <sup>[30]</sup>	非匹配病例对照研究	136/140	医院	7	④
Jia2011 <sup>[31]</sup>	非匹配病例对照研究	93/108	医院	6	①
Zhuang2014 <sup>[32]</sup>	非匹配病例对照研究	150/145	医院	7	③
Chen2018 <sup>[33]</sup>	非匹配病例对照研究	281/359	医院	6	①
Gao2010 <sup>[34]</sup>	非匹配病例对照研究	208/140	普通人群	5	④
He2018 <sup>[35]</sup>	队列研究	54616	普通人群	6	⑥
Ho2018 <sup>[36]</sup>	队列研究	3465/10395	普通人群	7	⑦
Chang2019 <sup>[37]</sup>	队列研究	39819	普通人群	7	⑧、⑨
Wu2019 <sup>[38]</sup>	队列研究	17796/71184	普通人群	7	⑩

注:T;病例组;C;对照组;①:吸烟;②:高血压;③:HTRA1 rs11200638;④:CFH Y402H;⑤:LOC387715 rs10490924;⑥:DR;⑦:白内障手术;⑧:NO<sub>2</sub>;⑨:CO;⑩:HBV 感染。

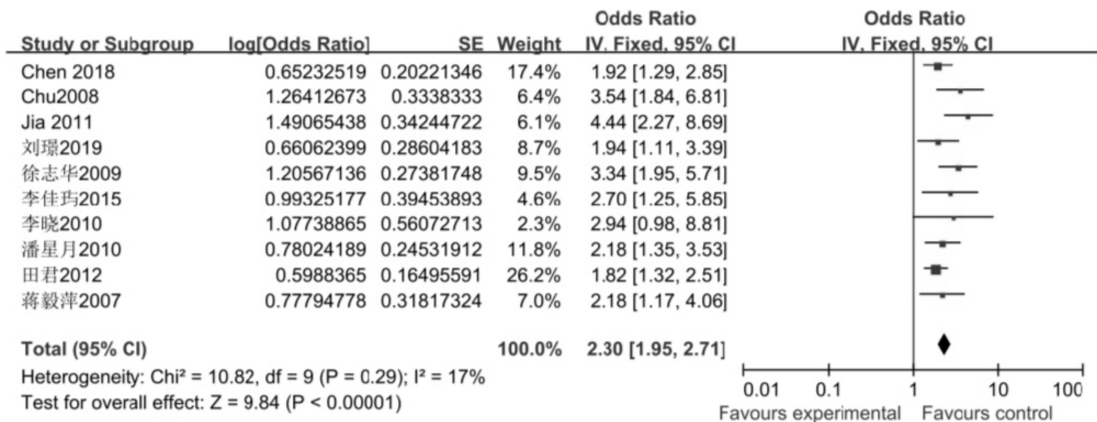


图 2 吸烟对 ARMD 影响的 Meta 分析。

2.3.4 CFH Y402H 共纳入 7 项研究<sup>[12,23,26-28,30,34]</sup>。各研究结果的异质性不具有统计学意义( $P=0.66, I^2=0\%$ ),故选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:CFH Y402H 是 ARMD 的危险因素[OR = 3.28, 95% CI (2.51, 4.28),  $P<0.00001$ ],见图 5。

2.3.5 LOC387715 rs10490924 共纳入 4 项研究<sup>[14-15,20,29]</sup>。各研究结果具有异质性( $P=0.03, I^2=66\%$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示:

LOC387715 rs10490924 是 ARMD 的危险因素[OR = 7.09, 95% CI (3.48, 14.44),  $P<0.00001$ ],见图 6。采用逐个剔除文献的方法进行敏感性分析,当剔除吴琳等<sup>[20]</sup>的研究时异质性明显降低( $P=0.16, I^2=46\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示:[OR = 8.67, 95% CI (5.27, 14.27),  $P<0.00001$ ]。表明吴琳等<sup>[20]</sup>的研究是异质性的主要来源,但前后 Meta 分析结果无显著差异,表明合并结果稳定(表 4)。

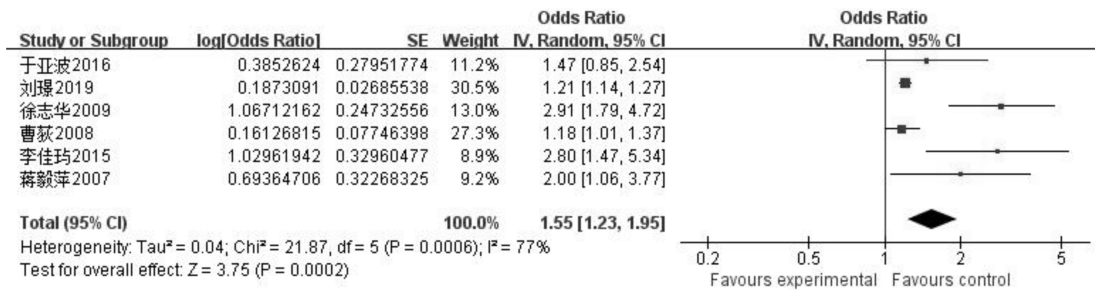


图3 高血压对 ARMD 影响的 Meta 分析。

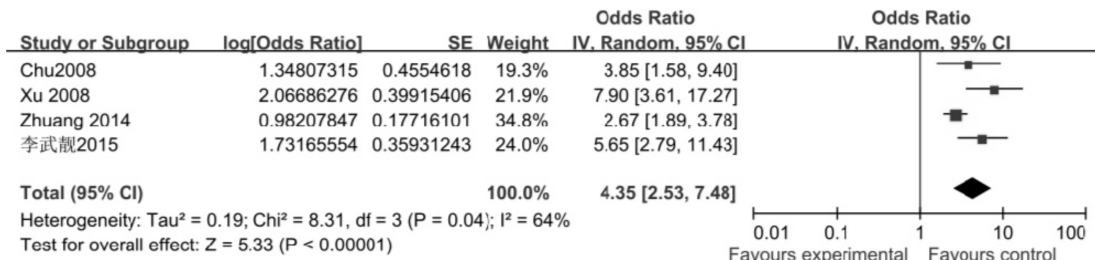


图4 HTRA1 rs11200638 对 ARMD 影响的 Meta 分析。

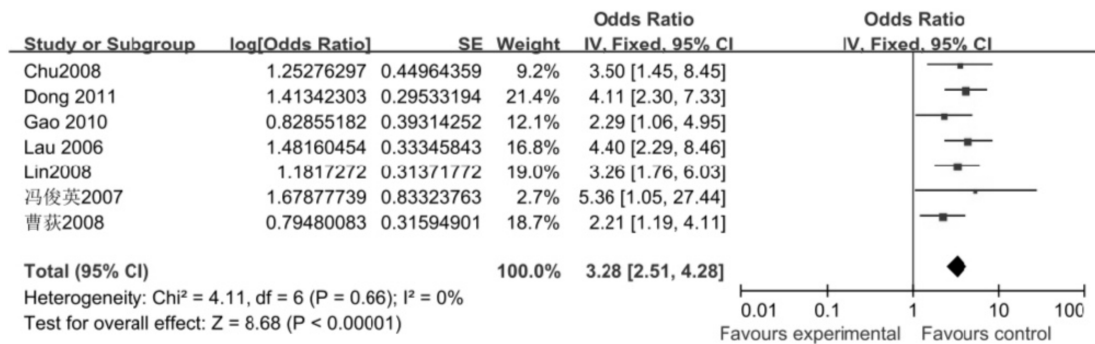


图5 CFH Y402H 对 ARMD 影响的 Meta 分析。

表2 高血压指标的敏感性分析

纳入文献	异质性检验结果		Meta 分析结果	
	I <sup>2</sup> (%)	P	OR(95%CI)	P
原始 Meta 研究	77	0.0006	1.55(1.23, 1.95)	0.0002
(删除)于亚波 2016 <sup>[21]</sup>	81	0.0003	1.58(1.23, 2.03)	0.0004
(删除)刘璟 2019 <sup>[22]</sup>	79	0.0007	1.88(1.21, 2.91)	0.005
(删除)徐志华 2009 <sup>[16]</sup>	58	0.05	1.32(1.11, 1.56)	0.001
(删除)曹荻 2008 <sup>[23]</sup>	81	0.0002	1.88(1.21, 2.92)	0.005
(删除)李佳琦 2015 <sup>[25]</sup>	74	0.004	1.43(1.15, 1.77)	0.001
(删除)蒋毅萍 2007 <sup>[13]</sup>	80	0.0006	1.51(1.19, 1.91)	0.0007

表3 HTRA1 rs11200638 指标的敏感性分析

纳入文献	异质性检验结果		Meta 分析结果	
	I <sup>2</sup> (%)	P	OR(95%CI)	P
原始 Meta 研究	64	0.04	4.35(2.53, 7.48)	<0.0001
(删除)Chu2008 <sup>[28]</sup>	76	0.02	4.60(2.27, 9.32)	0.0001
(删除)Xu2008 <sup>[29]</sup>	64	0.04	4.35(2.53, 7.48)	0.0001
(删除)Zhuang2014 <sup>[32]</sup>	0	0.49	5.73(3.65, 9.00)	0.0001
(删除)李武靓 2015 <sup>[24]</sup>	68	0.04	4.06(2.06, 8.00)	0.0001

2.4 描述性分析结果 纳入4个队列研究<sup>[35-38]</sup>,均为英文文献,共涉及5个危险因素。因无法合并数据,故进行描述性分析。He等<sup>[35]</sup>研究表明糖尿病性视网膜病变与发生湿性 ARMD[HR=3.42,99%CI(1.48,7.90),P<0.001]和干性 ARMD[HR=3.89,99%CI(1.35,11.23),P=0.001]的

风险独立相关;Ho等<sup>[36]</sup>研究表明在5a随访期内白内障手术与 ARMD 发病存在流行病学证据[HR=2.68,95%CI(1.55,4.66),P<0.001];Change等<sup>[37]</sup>研究表明长期暴露于NO<sub>2</sub>或CO的环境中会显著增加 ARMD 的发生风险,其结果分别为[HR=1.91,95%CI(1.64,2.23),P<0.001],

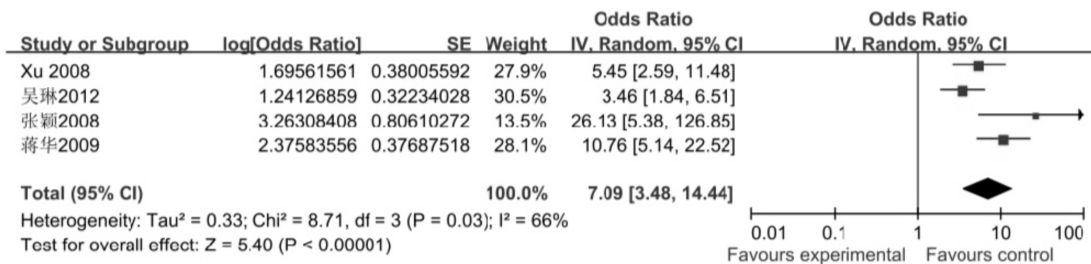


图6 LOC387715 rs10490924 对 ARMD 影响的 Meta 分析。

表4 LOC387715 rs10490924 指标的敏感性分析

纳入文献	异质性检验结果		Meta 分析结果	
	I <sup>2</sup> (%)	P	OR(95%CI)	P
原始 Meta 研究	66	0.03	7.09(3.48,14.44)	<0.00001
(删除) Xu2008 <sup>[29]</sup>	77	0.01	8.41(2.90,24.39)	0.0001
(删除) 吴琳 2012 <sup>[20]</sup>	46	0.16	8.67(5.27,14.27)	<0.00001
(删除) 张颖 2008 <sup>[14]</sup>	62	0.07	5.76(2.98,11.11)	0.00001
(删除) 蒋华 2009 <sup>[15]</sup>	64	0.06	6.07(2.58,14.30)	0.00001

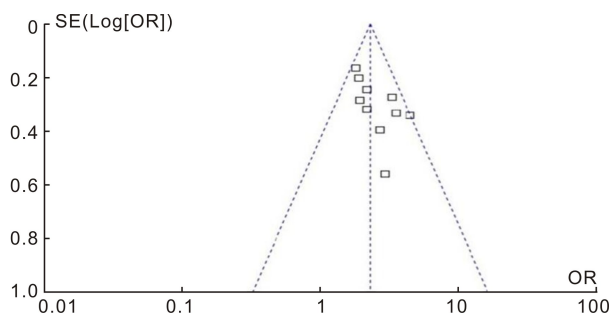


图7 吸烟指标的 Meta 分析漏斗图。

[HR = 1.84, 95% CI (1.5, 2.15), P < 0.001]; Wu 等<sup>[38]</sup> 研究表明慢性 HBV 感染的患者患任何类型的 ARMD 的风险是未感染者的 2 倍, 并且 HBV 感染使 ARMD 病程缩短了 0.9a [HR = 1.41, 95% CI (1.23, 1.63), P < 0.001]。

**2.5 发表偏倚评价** 本研究通过采用 Revman5.3 软件绘制漏斗图(图7), 并结合 Begg 检验对纳入文献 ≥ 10 篇的单个危险因素进行发表偏倚评价。结果显示, 吸烟: Z = 1.77, P = 0.076, 说明发表偏倚较小。

### 3 讨论

**3.1 纳入研究的方法学质量分析** 最终纳入的 23 个病例-对照研究中, 21 项的研究质量评价得分 ≥ 6 分, 仅有 2 项得分为 5 分, 表明文献总体质量在中等及以上。其中 19 项<sup>[12-19, 21-25, 27-31, 33]</sup> 研究保证了病例组与对照组年龄的基线水平无统计学差异; 1 项研究<sup>[19]</sup> 的病例组与对照组样本量均 > 450 例, 且来源于全国 12 个大城市的 16 家三甲医院眼科; 1 项研究<sup>[13]</sup> 未明确阐述样本来源所属地域。纳入的 4 项<sup>[35-38]</sup> 队列研究中, 研究质量评价得分均 ≥ 6 分, 表明文献总体质量在中等及以上, 所有研究均明确了研究对象的来源和资料收集时间, 说明了随访时间; 但 4 项队列研究均来自于台湾省, 可能存在地域的选择偏倚。

**3.2 危险因素** 本研究中吸烟是 ARMD 的危险因素, 与晓琴等<sup>[39]</sup>、戚沅等<sup>[40]</sup> 研究结果一致。主要是香烟中含有大量潜在的氧化剂, 如焦油、NO、CO 等能引起组织氧化损伤, 即通过氧化应激反应刺激黄斑区, 从而增加 ARMD 的发生风险; 长期吸烟还能激活 α-肾上腺素能受体, 使眼部

血管收缩, 导致脉络膜血流减少, 进而影响视网膜色素上皮细胞碎片清除, 最终导致其在 Bruch 膜上沉积, 也会引起 ARMD 的发生。吸烟作为最重要的可修正因素, 在日常生活中医务工作人员应积极讲解吸烟所带来的危害, 倡导吸烟人群戒烟。本研究中高血压病是 ARMD 的危险因素, 与佟甜等<sup>[41]</sup> 的研究结果一致。这可能与患者长期血压升高使动脉管壁增厚、动脉硬化, 导致眼部组织血流减少, 视网膜缺血缺氧从而损伤视网膜色素上皮层, 促使 ARMD 发病及加重<sup>[42]</sup>。因此, 医务工作人员及家属要重点评估高血压患者的血压控制情况, 及时做好药物服用情况及血压的监测。研究表明, ARMD 的发生是由环境和遗传因素共同作用的结果, 遗传与 ARMD 的发生和发展有密切的关联<sup>[43]</sup>。本研究发现 HTRA1 rs11200638 基因是 ARMD 的又一危险因素, 这与李武靓等<sup>[24]</sup> 研究结果一致, 可能是 HTRA1 编码一种热休克丝氨酸蛋白酶, 在人体的视网膜中进行表达, 主要调节细胞外基质蛋白多糖的变性, 利于多种变异的蛋白酶进入眼部组织; 但其蛋白变异可能会破坏 Burch 膜的完整性, 更利于脉络膜毛细血管透过细胞外基质侵入视网膜, 从而导致 ARMD 的发生<sup>[44]</sup>。本研究发现, CFH Y402H 基因是其危险因素, 与既往研究结果一致<sup>[30, 34]</sup>。这可能与 Y402H 基因是补体因子 H 基因中最常见的危险变异体, 其变异可能会改变视网膜色素上皮及脉络膜层 CFH 与 C 反应蛋白的亲合力, 降低了自身对补体活化的抑制能力, 造成对与补体相关的脉络膜血管、Burch 膜的损害, 从而导致 ARMD 发生<sup>[45]</sup>。LOC387715 基因也是我国人群 ARMD 的危险因素, 这与吴琳<sup>[20]</sup>、Xu 等<sup>[29]</sup> 研究结果一致。该基因型是位于人类染色体 10q26.13 上的一个假定基因, 其 SNPrs10490924 基因是一个有关联性的遗传标记, 会导致伴有邻近区域的 ARMD 发生致病变异<sup>[46]</sup>。其功能变异会产生一种线粒体蛋白, 导致相关的线粒体能量代谢和动态平衡被破坏, 产生反应性氧化物, 使细胞产物堆积, 进而损害眼部组织功能<sup>[15]</sup>, 从而增加 ARMD 的发生风险。

DR 与 ARMD 的发生风险独立相关, 这与 Hahn 等<sup>[47]</sup> 研究一致。DR 是糖尿病患者最常见的眼部并发症, 研究表明这两种疾病具有相似的致病特征, 这可能与血糖水平

升高和糖耐量降低导致黄斑区视网膜色素上皮异常和玻璃膜疣面积增加有关<sup>[35]</sup>。因此,在日常生活中医务工作人员及家属要重点监测患者的血糖变化和服药情况,减缓糖尿病并发症的发生。本研究结果显示,白内障手术史会增加晚期 ARMD 的发生风险<sup>[6]</sup>,但这与国外有关研究尚不能一致,这一结论并未有大样本的随机对照试验进行验证<sup>[48]</sup>。这可能是由于术后相关炎症的介导,当眼部血水屏障受损伤发生炎症反应时,会增加与炎症和水肿相关的血管通透性导致 ARMD 的发生<sup>[49]</sup>,老年人群要定时进行眼部检查,及时发现白内障等眼部疾病,避免眼部疾病的发生发展对视力造成损害。大量的研究表明,长期与空气污染接触会导致呼吸系统、心血管系统等多种疾病的发生<sup>[50-51]</sup>。本研究发现长期暴露于 NO<sub>2</sub> 会使 ARMD 的发生风险显著增加近 2 倍,暴露于 CO 也会使 ARMD 的发生风险增加 84%。这可能与 NO<sub>2</sub> 是活性氮的一种成分,活性氮、活性氧与 CO 一起作用形成氧化应激反应和慢性炎症损害视网膜黄斑区,从而影响 ARMD 的发生有关<sup>[37]</sup>。因此,我们应该加强环境保护,减少空气污染,出行时配戴眼镜保护眼睛。据国外研究显示<sup>[52-53]</sup>,HBV 感染已被确定为 ARMD 的危险因素。本研究通过在中国人群中随访观察发现 HBV 感染的患者发生 ARMD 的风险是未感染者的 2 倍。这可能与 HBV 感染在人体中具有长期性,会导致视网膜色素上皮细胞损伤;另一方面病毒性肝炎也可能导致肝功能障碍,并可能降低补体成分 C3, C4 和 CFH 的水平,最终导致替代性补体途径激活和玻璃疣形成<sup>[38]</sup>。因此,普通人群要积极到社区卫生保健部门进行乙肝疫苗注射,在日常生活中要形成良好的生活习惯保护肝脏。

**3.3 研究的局限性** (1) 个别危险因素纳入文献数量较少,可能会对结果存在一定影响;(2) 随访时间 5~14a,队列研究结果观测的时间截点不一致;(3) 由于受纳入研究地区的影响,全国区域可能存在地区的选择性偏倚。

综上所述,当前证据显示,吸烟、高血压、HTRA1 rs11200638 基因、CFH Y402H 基因、LOC387715 rs10490924 基因、DR、白内障手术、NO<sub>2</sub>、CO、HBV 感染是年龄相关性黄斑变性的危险因素。因此,今后还需开展多中心、大样本的流行病学研究去进一步明确我国人群年龄相关性黄斑变性的危险因素。

#### 参考文献

- 1 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
- 2 孙子雯, 汤垚, 陈晨, 等. 年龄相关性黄斑变性的发病机制与抗氧化治疗. *国际眼科杂志* 2020;20(3):468-471
- 3 Meng XD, Zhou W, Sun ZY, *et al.* Prevalence and causes of bilateral visual impairment in rural areas of Tianjin, China - The Tianjin Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2021;99(2):e136-e143
- 4 Arslan S, Soyul M, Varinli I. Comparison of life quality scores of ranibizumab-treated patients with age-related macular degeneration. *Cukurova Med J* 2016;41(1):61-68
- 5 Saxena N, George PP, Hoon HB, *et al.* Burden of wet age-related macular degeneration and its economic implications in Singapore in the year 2030. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(4):232-237
- 6 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
- 7 杨楨, 李林芮, 许立帅, 等. 南充市顺庆区中老年年龄相关性黄斑

- 变性患病率及相关因素分析. *国际眼科杂志* 2018;18(11):1943-1950
- 8 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
- 9 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径. *中华眼底病杂志* 2013;29(4):343-355
- 10 Seddon JM, Reynolds R, Maller J, *et al.* Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(5):2044-2053
- 11 Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, *et al.* The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in Meta-analysis. *Appl Eng Agric* 2014;18(6):727-734
- 12 冯俊英. 年龄相关性黄斑变性与 CFH 基因突变相关性的研究. 大连医科大学 2007
- 13 蒋毅萍. 年龄相关性黄斑变性危险因素病例对照研究. 大连医科大学 2007
- 14 张颖. LOC387715 及 CFH(Y402H)多态性与年龄相关性黄斑变性关系的研究. 山东大学 2008
- 15 蒋华. CFH、LOC387715/ARMS2 及 HTRA1 基因多态性与年龄相关性黄斑变性关系的研究. 山东大学 2009
- 16 徐志华. 年龄相关性黄斑变性的相关因素分析. 吉林大学 2009
- 17 李晓. 湿性年龄相关性黄斑变性的流行病学调查及其玻璃体注射贝伐单抗的治疗研究. 第四军医大学 2010
- 18 潘星月. 沈阳市年龄相关性黄斑变性影响因素病例对照研究. 中国医科大学 2010
- 19 田君, 方凯, 秦雪英, 等. 年龄相关性黄斑变性危险因素病例对照研究. *北京大学学报(医学版)* 2012;44(4):588-593
- 20 吴琳. 年龄相关性黄斑变性与基因单核苷酸多态性的相关性研究. 华中科技大学 2012
- 21 于亚波, 丛占杰. 老年黄斑变性与心血管病危险因素的关系. *中国老年学杂志* 2016;36(19):4865-4867
- 22 刘璟, 刘战强, 蒋方卫, 等. 高海拔地区老年性黄斑变性的危险因素及特点. *中国现代药物应用* 2019;13(4):19-20
- 23 曹荻. 补体 H 因子 Y402H 基因多态与 ARMD 的相关性研究. 昆明医学院 2008
- 24 李武靓, 庄文娟, 李慧平, 等. 中国宁夏地区年龄相关性黄斑变性患者的补体基因和 ARMS2/HTRA1 基因多态性分析. *中华实验眼科杂志* 2015;33(2):149-154
- 25 李佳琦, 李慧萍, 盛迅伦, 等. 血脂代谢与年龄相关性黄斑变性的关联研究. *宁夏医学杂志* 2015;37(5):385-388
- 26 Lau LI, Chen SJ, Cheng CY, *et al.* Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3242-3246
- 27 Lin JM, Tsai YY, Wan L, *et al.* Complement factor H variant increases the risk for early age-related macular degeneration. *Retina* 2008;28(10):1416-1420
- 28 Chu J, Zhou CC, Lu N, *et al.* Genetic variants in three genes and smoking show strong associations with susceptibility to exudative age-related macular degeneration in a Chinese population. *Chin Med J* 2008;121(24):2525-2533
- 29 Xu Y, Guan N, Xu J, *et al.* Association of CFH, LOC387715, and HTRA1 polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a northern Chinese population. *Mol Vis* 2008;14:1373-1381
- 30 Dong L, Qu Y, Jiang H, *et al.* Correlation of complement factor H gene polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a Chinese cohort. *Neurosci Lett* 2011;488(3):283-287

- 31 Jia LH, Shen XL, 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
- 32 Zhuang WJ, Li HP, Liu YN, *et al.* Association of specific genetic polymorphisms with age-related macular degeneration in a northern Chinese population. *Ophthalmic Genet* 2014;35(3):156-161
- 33 Chen XL, Hu QR, Bai YJ, *et al.* A comparison of risk factors for age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol* 2018;256(8):1449-1457
- 34 Gao Y, Li YB, Xu L, *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related maculopathy in the Chinese population: the Beijing Eye Study. *Retina* 2010;30(3):443-446
- 35 He MS, Chang FL, Lin HZ, *et al.* The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan. *Diabetes Care* 2018;41(10):2202-2211
- 36 Ho JD, Xirasagar S, Kao LT, *et al.* Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):e213-e217
- 37 Chang KH, Hsu PY, Lin CJ, *et al.* Traffic-related air pollutants increase the risk for age-related macular degeneration. *J Investig Med* 2019;67(7):1076-1081
- 38 Wu CM, Su FH, Wang WC, *et al.* Association of chronic hepatitis B virus infection with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):E713-E718
- 39 晓琴, 鲁占军, 张天资, 等. 年龄相关性黄斑变性危险因素研究进展. *中国老年学杂志* 2019;39(19):4863-4866
- 40 戚沅, 陈长征. 影响渗出型老年性黄斑变性患者玻璃体腔注射雷珠单抗治疗反应的临床特征与基因因素. *中华眼底病杂志* 2015;31(1):95-97
- 41 佟甜, 姜艳华. 老年性黄斑变性发病率及危险因素分析. *国际医药卫生导报* 2019;25(1):14-16
- 42 Woo SJ, Ahn J, Morrison MA, *et al.* Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One* 2015;10(7):e0132771
- 43 张依, 王文俊, 杨安怀. 基因治疗湿性年龄相关性黄斑变性的研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):481-484
- 44 许晶晶. 年龄相关性黄斑变性遗传学研究进展. *中华实验眼科杂志* 2020;38(8):715-720
- 45 Clark SJ, Bishop PN, Day AJ. Complement factor H and age-related macular degeneration: the role of glycosaminoglycan recognition in disease pathology. *Biochem Soc Trans* 2010;38(5):1342-1348
- 46 Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, *et al.* ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):79-88
- 47 Hahn P, Acquah K, Cousins SW, *et al.* Ten-year incidence of age-related macular degeneration according to diabetic retinopathy classification among medicare beneficiaries. *Retina* 2013;33(5):911-919
- 48 李文鹏, 张锦鹏, 严宏. 白内障手术对年龄相关性黄斑变性的影响. *眼科新进展* 2017;37(6):594-597
- 49 Sharma A, Sheth J. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema following uncomplicated phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(3):e5
- 50 Rastogi N, Smith RT. Association of age-related macular degeneration and reticular macular disease with cardiovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2016;61(4):422-433
- 51 Cheung CM, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med* 2014;276(2):140-153
- 52 La TY, Cho E, Kim EC, *et al.* Prevalence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Curr Eye Res* 2014;39(12):1232-1239
- 53 Roh MI, Kim JH, Byeon SH, *et al.* Estimated Prevalence and Risk Factor for Age-related Maculopathy. *Yonsei Med J* 2008;49(6):931-941