

# 年龄相关性黄斑变性的可修正性危险因素

韩萍 郭凯

**【摘要】** 年龄相关性黄斑变性是西方国家不可逆性失盲的首要原因,在我国其发病率也有逐年增高的趋势。然而,目前尚无有效的治疗措施,确定其可修正性危险因素可阻止或减缓疾病进展从而防止视力丧失。进一步研究其发病机制,才可能改变目前的治疗方式。

**【关键词】** 年龄相关性黄斑变性; 危险因素

年龄相关性黄斑变性(Age-related Macular Degeneration, AMD)是一种进展性、迟发性、退行性疾病,影响中心视力。AMD是目前西方发达国家 50 岁以上人群低视力和盲目的首要原因<sup>[1]</sup>,在我国,其发病率也有逐年增高的趋势。一般认为,AMD 是一种复杂的遗传性疾病并与环境危险因素有关,但迄今为止,AMD 的发病机理仍不明确。

研究报道 AMD 的发病率随年龄增长呈指数样增加<sup>[1]</sup>。一项最近发表的关于 AMD 的流行病学调查证实了 AMD 患者数量的急剧增加,并预测澳大利亚 AMD 人群将会在今后 20 年里翻一翻。然而目前 AMD 的治疗还很有限,尚无理想的治疗措施,一些新的治疗方式,诸如:光动力(学)疗法和血管内皮生长因子抑制剂等,只能适用于一些病例,并且很少能恢复已经丧失的视力。

AMD 的征兆可以通过黄斑部的眼底检查发现。早期 AMD 通常不会导致视力丧失,但研究表明对那些早期有明显症状的患者,进展为严重影响视力并发症的年进展率约为 5%。后期 AMD 患者的视力丧失通常表现为血管神经性疾病,伴新生血管的增长、渗漏于中央(部)视网膜下面(湿性 AMD),或是视网膜黄斑区地图样萎缩(干性 AMD)。

更好的了解 AMD 可修正性危险因素将使我们确定并改变高危行为,实现疾病战略上的早期预防。迄今为止,被证明了的危险因素包括有年龄、家族史和吸烟,吸烟是可修正的危险因素之一。

## 一、心血管危险因素与 AMD

### 1. 吸烟:一研究小组用实验性脉络膜新生血管

病变动物模型(可模拟湿性 AMD 后期)证明尼古丁可以增加病变的范围和程度,从而提示了吸烟可以加快、加剧病情的发展。另一项有 715 名参与者的对照研究显示了吸烟的程度与脉络膜新生血管有直接关系,提出被动吸烟与 AMD 之间存在关系,和减少吸烟可以降低 AMD 的患病率,同时提示吸烟在发病过程中的作用并不局限于加重脉络膜血管的新生阶段,而可能在更早阶段,如通过影响细胞的功能发挥作用<sup>[2]</sup>。观察研究还显示,AMD 有着许多交错重叠的危险因素,存在于年龄<sup>[1]</sup>与吸烟之间<sup>[1,3]</sup>。剂量效应的关系也被证明存在于吸烟与 AMD 患者中<sup>[4]</sup>。一项近期的回顾性分析研究也显示了吸烟是 AMD 最重要并是唯一公认的可修正性危险因子<sup>[5,6]</sup>。

2. 高血压:一项 1828 名受试者参加的研究发现系统性高血压的长期存在伴随着早期 AMD 的高发生率<sup>[7]</sup>。另一项有代表性的研究发现 AMD 与收缩期血压的增高有关<sup>[8]</sup>,也有少数研究显示 AMD 与舒张期血压有关<sup>[9]</sup>。年龄相关性眼病研究小组通过大量的病例对照研究发现了舒张期血压、高血压病史和抗高血压治疗与湿性 AMD 之间存在正象关联<sup>[10]</sup>。然而,一项近期的超过 4000 例的观察研究却提出 AMD 和高血压之间的并无直接关联<sup>[11,12]</sup>。

3. 体重指数:有些观察研究还显示了 AMD 与体重指数有关。研究几乎全部发现了早期 AMD 与体重指数的正象关联<sup>[12-14]</sup>。女性腰部与臀部的比例也被显示与早期 AMD 的发展存在关联性<sup>[14]</sup>。

4. 动脉粥样硬化:关于 AMD 与动脉粥样硬化之间的关联,资料是不一致的。一些研究证实了二者的正相关<sup>[15,16]</sup>,另外的研究发现 AMD 与颈部的动脉粥样硬化斑块有关<sup>[16]</sup>。而有研究显示二者之间没有关联<sup>[11,12,17]</sup>。视网膜小动脉的结构改变可能促成 AMD 或与 AMD 有着共同的病理学改变<sup>[18]</sup>。

5. 胆固醇水平: 基于家庭胆固醇抑制性药物的使用可能会产生益处的原理学说, AMD 与胆固醇抑制性药物的临床研究已经开展, 但却有着不同的结果。然而这些横断面或群组研究很大程度上取决于患者对其所使用药物的回忆, 并且没有随机的对照试验 (RCTS) 数据公布。因此, 仍然不确定胆固醇水平是否会对 AMD 起到保护作用<sup>[19, 20]</sup>。

## 二、饮食危险因素与 AMD

1. 脂肪的摄入: 脂肪酸可能在 AMD 中起作用的迹象已经从不同的途径有所显示: 心血管疾病与 AMD 的关联, 胆固醇路径因子、载脂蛋白 E 与 AMD 的关联; 还有 Bruch 膜类脂(化合物)——将光感受器与血液供应分离的半透(性)膜与年龄呈指数增加的事实<sup>[21, 22]</sup>。在视觉周期中链脂肪酸、二十二碳六烯酸 (DHA), 在外节(眼锥体)高度密集并不断的脱落和代谢, DHA 的缺失可引起视网膜功能的损害从而导致 AMD<sup>[23]</sup>。但脂肪酸和 AMD 的相关性仍有待进一步研究。

近来, 已经有很多公开的报道显示了植物性脂肪或人造黄油与 AMD 的关联。对从 1966 年到 2005 年 10 月份 PUBMED 和 MEDLINE 的回顾观察研究评估了脂肪的摄入与 AMD 的关联, 也有着不同的结果。

一个完成于 2001 年, 关于饮食脂肪的研究, 回顾了 339 例病例对照组和 504 例对照组, 提出了高植物性脂肪的摄入是晚期 AMD 的高发诱因, 鱼类的摄入是低诱因<sup>[24]</sup>。2003 年, 同一个实验小组对 261 位早期 AMD 患者做了前瞻性队列研究。在平均随访 4.6 年之后, 他们发现总体脂肪和植物性脂肪的摄入与 AMD 的高危进展有关<sup>[25]</sup>。另外的一项 12 年对 72489 参与者的混合性前瞻性队列研究也显示了 AMD 的高发与总体脂肪的摄入有关, 并且每周食入鱼类可以降低 AMD 的发生率。然而, 调查者并未发现动物性脂肪或植物性脂肪与 AMD 之间具有统计学意义<sup>[26]</sup>。

然而, 另一项美国的研究, 对 10 年间 2429 名参与者的回顾性队列分析发现, AMD 的患病率与饱和脂肪的摄入有关。尽管对于植物性脂肪的摄入组研究还未开展, 但他们发现了大量的摄入黄油是 AMD 的高发诱因<sup>[27]</sup>。

基于有限的的数据, 建议人们避免食用植物油, 特别是人造黄油, 并鼓励人们使用黄油、奶油替代。饱和脂肪是主要导致高胆固醇的饮食, 限制饱和脂肪的摄入可以很大程度上促进健康。现阶段的关于

确定脂肪与 AMD 关联的结论并不能作出, 研究还需进行下去。

2. 抗氧化剂: 抗氧化剂胡萝卜素类、叶黄素和玉米黄素, 高度集中于黄斑区, 并被证明在 AMD 的发展中起到很重要的保护作用<sup>[28]</sup>。尽管这种黄斑色素确切的保护机制仍不确定, 猜测其可能减轻由蓝光吸收所引起的光氧化作用, 并由于其抗氧化剂作用, 保护光化学作用的副反应<sup>[29]</sup>。除外叶黄素和玉米黄素, 其他抗氧化剂包括有维生素 C、E、 $\beta$ -胡萝卜素和微量元素锌。查询 1966 年到 2005 年 10 月 PubMed 和 MEDLINE 显示了 23 项观察研究和 9 项控制性实验评估了抗氧化剂饮食摄入(包括个体或是联合)和 AMD 的关联, 但结果不一。

在 9 项对照试验中, 3 项表明不同胡萝卜素类联合的补充给药法和其他抗氧化剂的使用有确切的保护作用。由年龄相关性眼病研究 (AREDS) 组织的关于抗氧化剂和微量锌使用与 AMD 进展的实验调查, 随访了 3640 参与者平均 6.3 年, 在 2577 名高危 AMD 实验者 (AREDS 分类 3 或 4) 中, 实验组显示与安慰剂组相比 AMD 发病率降低了 17%—25%, 最大降低来自于联合服用抗氧化剂和锌的实验组。

还有研究证实了早期 AMD 患者视网膜含铁量的增多和脉络膜小疣是由于铁超负荷引起, 从而提出了铁的摄入与 AMD 相关<sup>[30]</sup>。

在其他 6 项试验中, 并未显示锌、维生素 E 和其他多种维生素摄入与 AMD 之间存在关联, 有两个比较好的实验: (1) VECAT (维生素 E, 白内障和年龄相关性黄斑病), 1193 名受试者随机服用 500IU 维生素 E 或安慰剂, 对于早期 AMD 并未显示益处<sup>[31]</sup>。(2) ATBC (维生素 E 和  $\beta$ -胡萝卜素) 研究, 29000 名男性随机分配服用维生素 E50MG/DAY;  $\beta$ -胡萝卜素 20MG/DAY; 或同时服用维生素 E50MG/DAY 和  $\beta$ -胡萝卜素 20MG/DAY; 或是安慰剂。随机抽取 941 名最初经过眼科检查的参与者, 6 年的补充给药法并未显示其有益的作用<sup>[32]</sup>。抗氧化剂的保护机制仍然是一种假设, 并且大剂量使用的副反应研究仍不确定。

## 三、结论

辨识可修正性高危诱因对于 AMD 来说有巨大的意义并可阻止这种破坏性疾病引发的视力丧失。这仍需我们更进一步的了解导致这种疾病的发病机制, 才可能改变目前的治疗措施。

然而, 到目前为止关于可修正性高危诱因了解只

有非常少的信息是确认和一致的, 就是吸烟。因此, 所有有 AMD 体征的患者应该戒掉吸烟, 并提倡合理的低脂饮食和富含叶黄素、玉米黄素和抗氧化剂的蔬菜饮食。除此之外, 应该倡导正确的生活方式。

### 参 考 文 献

- 1 McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1455-1462
- 2 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 Jan;90(1):75-80
- 3 Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767-1779
- 4 Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et al. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1193-1196
- 5 Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005; 19: 935-944
- 6 Grzybowski A. The development of research on the effect of tobacco consumption on the visual organ over the last 200 years. *Przeegl Lek*. 2005;62(10):1167-70
- 7 Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 216-219
- 8 Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 700-710
- 9 Vidaurri JS, Pe'er J, Halfon ST, et al. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. *Ophthalmologica* 1984; 188: 243-247
- 10 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: 351-358
- 11 Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993; 100: 406-414
- 12 Smith W, Mitchell P, Leeder SR, et al. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583-587
- 13 Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, et al. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1259-1265
- 14 Klein BE, Klein R, Lee KE, et al. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 2001; 8: 251-262
- 15 Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 996-1002
- 16 Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 404-409
- 17 Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-747
- 18 J J Wang, P Mitchell, E Rojchchina, et al. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *British Journal of Ophthalmology* 2004;88:104-109
- 19 Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1151-1155
- 20 McCarty CA, Mukesh BN, Guymer RH, et al. Cholesterol-lowering medications reduce the risk of age-related maculopathy progression [letter]. *Med J Aust* 2001; 175: 340
- 21 Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, et al. Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 1993; 100: 47-51
- 22 Ruberti JW, Curcio CA, Millican CL, et al. Quick-freeze/deep-etch visualization of age-related lipid accumulation in Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1753-1759
- 23 Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, et al. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 66-72
- 24 Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199
- 25 Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1728-1737
- 26 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 Feb;73(2):209-18
- 27 Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 743-748
- 28 Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003; 2: 20
- 29 Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004; 150: 57-83
- 30 Chowers I, Wong R, Dentchev T, et al. The iron carrier transferrin is upregulated in retinas from patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 May;47(5):2135-40
- 31 Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, et al. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 11
- 32 Teikari JM, Laatikainen L, Virtamo J, et al. Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 224-229

(收稿时间: 2006-07)