

维生素 D 缺乏与年龄相关性黄斑变性发生的相关性研究

朱跃弟¹, 姚 琨¹, 樊晓娟²

引用: 朱跃弟, 姚琨, 樊晓娟. 维生素 D 缺乏与年龄相关性黄斑变性发生的相关性研究. 国际眼科杂志 2019; 19(10): 1779-1782

作者单位: ¹(044000) 中国山西省运城市, 运城护理职业学院医学技术系; ²(044000) 中国山西省运城市第一医院眼科

作者简介: 朱跃弟, 男, 本科, 讲师, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 朱跃弟, hourly006@yeah.net

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-09-03

摘要

目的: 探讨维生素 D (Vit-D) 缺乏与年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 发生的相关性。

方法: 选取 2018-02/2019-02 至运城市第一医院眼科门诊就诊及健康体检的 423 例 45 岁以上中老年人作为研究对象, 采用横断面调查研究方法, 收集研究对象年龄、性别、ARMD 家族史等一般临床资料, 同时测定包括 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 等在内的生化指标, 考察血清 25(OH)D 水平与各临床资料与生化指标的相关性。根据 ARMD 患病情况, 分为 ARMD 组 (231 例) 和非 ARMD 组 (192 例), 考察 Vit-D 缺乏和 ARMD 发生的相关性。

结果: 血清 25(OH)D 水平与男性、户外光暴露时长呈显著正相关 ($r=0.439, 0.664$, 均 $P<0.01$), 与年龄、吸烟和饮酒则呈显著负相关 ($P<0.05$)。二分类 Logistic 回归分析表明, Vit-D 缺乏是 ARMD 发生的危险因素 ($OR=1.980, 95\%CI: 1.829\sim 2.201, P<0.01$), 其他与 ARMD 发生有关的因素包括: 年龄、性别、ARMD 家族史、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、户外光暴露时长 $>5h/d$, 且均为 ARMD 发生的危险因素 ($P<0.05$)。

结论: 营养失衡方面的 Vit-D 缺乏可能与 ARMD 发生相关, 适当太阳光照射或膳食补充 Vit-D 可能有助于预防或改善 ARMD 的发生发展。

关键词: 维生素 D; 25-羟基维生素 D; 年龄相关性黄斑变性; 相关性; 户外光暴露时长

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.34

Association between vitamin D deficiency and age-related macular degeneration

Yue-Di Zhu¹, Kun Yao¹, Xiao-Juan Fan²

¹Department of Medical Technology, Yuncheng Vocational Nursing College, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yuncheng First Hospital, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yue - Di Zhu. Department of Medical Technology, Yuncheng Vocational Nursing College, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China. hourly006@yeah.net

Received: 2019-04-09 Accepted: 2019-09-03

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation between vitamin D (Vit-D) deficiency and age-related macular degeneration (ARMD).

• **METHODS:** A total of 423 cases of middle-aged and aged outpatients (age >45 years) who participated in the physical examination in ophthalmology clinic of Yuncheng First Hospital during February 2018 to February 2019 were included in the cross-sectional study. The clinical information (including sex, age, family history of ARMD, etc.) and biochemical indices (including 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], etc.) were collected. The correlations between serum 25(OH)D level and clinical information, as well as biochemical indices, were analyzed. The outpatients were divided into ARMD group (231 cases) and non-ARMD group (192 cases) according to the ARMD situation in the study. The correlation between Vit-D deficiency and ARMD was analyzed.

• **RESULTS:** Serum 25(OH)D level was positively correlated with the male, duration of outdoor light exposure ($P<0.05$), and negatively correlated with age, smoking and drinking ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that Vit-D deficiency was a risk factor associated with ARMD ($OR=1.980, 95\%CI: 1.829\sim 2.201, P<0.01$). Other associated factors included age, sex, hypertension, diabetes, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and duration of outdoor light exposure $>5h/d$, which were also risk factors associated with ARMD.

• **CONCLUSION:** Nutritional imbalance due to Vit-D deficiency might be associated with the occurrence of ARMD. Appropriate sun exposure or vit-D supplements could contribute to preventing the development of ARMD.

• **KEYWORDS:** vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; age-related macular degeneration; correlation; duration of outdoor light exposure

Citation: Zhu YD, Yao K, Fan XJ. Association between vitamin D deficiency and age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(10): 1779-1782

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 在中老年人群呈高发状态且具有明显年龄相关性^[1], 随着我国老年化进程的加快, ARMD 在未来可能成为我国老年人致盲的重要疾病。相关研究表明, 年龄 >60 岁、性别、生活方式 (如吸烟、饮酒及饮食习惯)、家族史等是 ARMD 发生的危险因素^[2-3]。维生素 D (Vitamin D, Vit-D) 是由人体内 7-脱氢胆固醇在特定紫外

表1 两组临床资料比较

项目	ARMD组(231例)	非ARMD组(192例)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.72±8.49	52.14±5.03	18.063	<0.001
男(例,%)	83(35.9)	106(55.2)	15.765	<0.001
ARMD家族史(例,%)	19(8.2)	6(3.1)	4.904	0.027
高血压(例,%)	118(51.1)	54(28.1)	22.903	<0.001
糖尿病(例,%)	42(18.2)	19(9.9)	5.833	0.016
吸烟(例,%)	97(42.0)	56(29.2)	7.469	0.006
饮酒(例,%)	150(64.9)	102(53.1)	6.072	0.014
户外光暴露时长>5h/d(例,%)	74(32.0)	36(18.8)	9.616	0.002
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.62±4.39	25.11±3.72	1.274	0.203
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.91±0.83	5.75±0.80	2.006	0.045
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.68±0.17	1.62±0.15	3.810	<0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.76±1.23	3.19±1.08	5.013	<0.001
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.18±0.27	1.42±0.30	8.653	<0.001
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.04±1.61	5.32±1.37	4.896	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	7.53±3.86	7.39±3.74	0.377	0.707
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	6.67±1.79	5.94±1.55	4.435	<0.001
Vit-D缺乏(例,%)	166(71.9)	111(57.8)	9.156	0.002

波长下合成的参与体内钙磷代谢平衡调节的一种脂溶性维生素,其首先在肝脏25-羟化酶作用下生成25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D],再在肾脏1- α 羟化酶作用下生成活性形式的1,25-二羟维生素D,因25(OH)D与血清Vit-D结合蛋白呈高亲和力,是体内Vit-D的主要存储形式,是反映其体内水平高低较好的血清学指标^[4]。有关25(OH)D水平或状态和ARMD发生相关性的研究国外已有报道,但结果尚有争议^[5-6],目前尚未有中国人群25(OH)D状态与ARMD发生相关性的研究报道,本文就Vit-D缺乏是否与ARMD发生有相关性进行探讨,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2018-02/2019-02至运城市第一医院眼科门诊就诊及健康体检的45岁以上中老年人作为研究对象,其中男189例,女234例,年龄46~77(平均60.72±9.35)岁。采用横断面调查研究方法,收集研究对象的年龄、性别等一般人口学特征以及ARMD家族史、是否高血压、是否糖尿病、是否吸烟、是否饮酒、户外光暴露时长等一般临床资料;体格检查指标包括体质量指数(body mass index, BMI);实验室检查指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)及25(OH)D等。根据研究对象是否确诊为ARMD,分为ARMD组(231例)与非ARMD组(192例)。纳入标准:(1)年龄大于45岁;(2)临床研究资料完整。排除标准:(1)患有ARMD以外其他眼部疾病;(2)有眼部外伤史或手术史;(3)肝肾功能不全;(4)患有各种良恶性肿瘤、感染等严重全身性疾病。本研究通过医院伦理委员会审核,且患者均知情同意并签订了患者知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ARMD的诊断

所有研究对象均由眼科医生对眼

部常规行视力、眼压、裂隙灯及眼底彩照等相关检查,如发现视网膜出血、黄斑玻璃膜疣等情况则进一步行光学相干断层扫描和眼底荧光血管造影等检查来确诊ARMD。

1.2.2 生化指标的测定

采集所有研究对象的清晨空腹肘静脉血2份,一份用于TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、CRP及HbA1c等生化指标测定,其中TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG和CRP测定采用日立7600型全自动生化分析仪(日本日立公司),HbA1c采用Bio-Rad D10全自动HbA1c检测仪(美国伯乐公司);另一份用于血清25(OH)D测定,采用Cobas 6000 e601型电化学发光仪(瑞士罗氏公司)测定,由德国罗氏诊断有限公司提供配套试剂盒,参照目前国际推荐标准^[7],以25(OH)D<20ng/mL表示Vit-D缺乏。

统计学分析:应用统计学软件SPSS19.0进行分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。血清25(OH)D水平与连续变量资料(如年龄等)的相关性采用Pearson分析,与分类变量资料(如男性等)的相关性采用Spearman分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。采用二分类Logistic回归分析与ARMD发生的相关因素,以比值比(OR)和相对应的95%可信区间(CI)评估关联程度,评价Vit-D缺乏与ARMD发生的相关性。

2 结果

2.1 研究对象

临床资料比较对ARMD发生有关因素的单因素分析结果表明,ARMD组与非ARMD组的BMI和CRP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而ARMD组的年龄、ARMD家族史比例、高血压比例、糖尿病比例、吸烟比例、饮酒比例、户外光暴露时长>5h/d比例、TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c和Vit-D缺乏比例均显著高于非ARMD组,差异均有统计学意义($P<0.05$),ARMD组的男性比例、HDL-C则低于非ARMD组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表1。

2.2 血清25(OH)D水平与临床资料、生化指标的相关性

所有研究对象的血清25(OH)D水平平均值为18.31±

表2 研究对象血清 25(OH)D 水平与临床资料、生化指标的相关性分析

项目	r	P
年龄	-0.597	<0.001
男性	0.439	0.003
户外光暴露时长	0.664	<0.001
吸烟	-0.408	0.012
饮酒	-0.565	<0.001

表3 ARMD 发生有关因素的二项 Logistic 回归分析结果

项目	B	S.E	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.031	0.014	4.755	0.009	1.031	1.023~1.102
性别	0.213	0.105	4.134	0.014	1.238	1.179~1.263
ARMD 家族史	0.777	0.264	8.653	<0.001	2.174	1.964~2.381
高血压	0.860	0.297	8.383	<0.001	2.363	2.204~2.743
糖尿病	0.947	0.331	8.192	<0.001	2.579	2.388~2.782
LDL-C	0.339	0.144	5.553	0.006	1.404	1.250~1.667
户外光暴露时长>5h/d	0.648	0.263	6.074	0.003	1.912	1.743~2.154
Vit-D 缺乏	0.683	0.276	6.126	0.002	1.980	1.829~2.201

7.58ng/mL,所有研究对象的血清 25(OH)D 水平与临床资料、生化指标的相关性分析结果显示,血清 25(OH)D 水平与男性、户外光暴露时长呈显著正相关性($P<0.01$),与年龄、吸烟和饮酒则呈显著负相关性($P<0.05$),与其他临床资料均无相关性($P>0.05$),见表2。

2.3 Vit-D 缺乏与 ARMD 发生的相关性 依据表1得到的 ARMD 发生的有关因素的单因素分析结果,将研究对象是否发生 ARMD 作为因变量,将年龄、性别(男性=0,女性=1)、是否有 ARMD 家族史(否=0,是=1)、是否高血压(否=0,是=1)、是否糖尿病(否=0,是=1)、是否吸烟(否=0,是=1)、是否饮酒(否=0,是=1)、户外光暴露时长是否>5h/d(否=0,是=1)、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、HbA1c 以及是否 Vit-D 缺乏(否=0,是=1)作为自变量,采用向后 LR 法将自变量纳入二分类 Logistic 回归模型进行统计分析,结果提示 Vit-D 缺乏是 ARMD 发生的危险因素($OR = 1.980, 95\% CI: 1.829 \sim 2.201, P < 0.01$),其他与 ARMD 发生有关的因素包括:年龄、性别、ARMD 家族史、高血压、糖尿病、LDL-C、户外光暴露时长>5h/d,且均为 ARMD 发生的危险因素($P<0.05$),见表3。

3 讨论

ARMD 是在无明显诱发因素下发生于黄斑区的慢性和进行性的衰老性改变,可使中心视力发生不可逆性丧失,严重威胁着中老年人群视力,其发病机制复杂且争议较多,目前认为的几种机制包括^[8]:视网膜色素上皮的衰老和代谢改变、光损伤和氧化损伤、免疫炎症因素、遗传和基因突变以及血流动力学改变等。而营养失衡方面的 Vit-D 缺乏在 ARMD 发病机制中的作用日益受到重视,其具备的抗炎、抗氧化应激以及抑制新生血管生成的特征使其与 ARMD 病理机制间存在合理的生物学联系^[9]。但作为反映 Vit-D 水平高低的血清学指标 25(OH)D 水平与 ARMD 发生的相关性,目前国外研究结果尚存在争议。Maturitas 等进行的一项系统回顾和 Meta 分析结果表明,高水平的 25(OH)D 能预防 ARMD,25(OH)D<50nmol/L 与晚期 ARMD 发生有关,但当考虑所有类型 ARMD 时,该

关系则不再成立^[10]。Kim 等^[5]的一项病例对照试验结果表明,Vit-D 缺乏可能增加韩国人群早期和晚期 ARMD 发生风险,且与该人群的视网膜下纤维增生有关。然而,Wu 等^[11]的一项 Meta 分析则表明 ARMD 发病风险与 25(OH)D 浓度无相关性。因此,探讨中国中老年人人群中 Vit-D 缺乏是否为 ARMD 发生的有关因素,对于预防 ARMD 发生,改善疾病发展具有重要临床意义。

本研究结果提示,Vit-D 缺乏是 ARMD 发生的危险因素,该结果与 Kim 等^[5]的类似,而与其他人研究结果有所不同,可能与研究样本的人群差异、考察的自变量为 Vit-D 缺乏而非血清 25(OH)D 水平等研究设计不同有关。Layana 等^[12]认为,Vit-D 预防早期和中期 ARMD 发生发展主要与通过抑制氧化应激、抑制细胞外淀粉样沉淀物和抑制巨噬细胞激活有关,而降低新生血管性 ARMD 发生风险和进展则通过抑制血管新生或免疫细胞激活有关,血液循环中 25(OH)D 水平低下可能为 Vit-D 发挥保护作用的限速步骤。本研究相关性分析结果显示,血清 25(OH)D 水平与男性呈显著正相关,与年龄呈显著负相关,而年龄、性别(女/男)以及 Vit-D 缺乏为 ARMD 发生的危险因素,提示体循环中 25(OH)D 水平在 Vit-D 发挥保护作用中的重要作用。需要指出的是,充足的光暴露时间可使皮肤中的 7-脱氢胆固醇最终转化为 Vit-D 进入血液循环,但户外光暴露时长>5h/d 却是 ARMD 发生的危险因素。

血清 25(OH)D 水平还与年龄、吸烟和饮酒呈显著负相关性,可能是因为中老年人脏器功能退化而致消化吸收能力下降,通过饮食摄入的 Vit-D 无法充分吸收利用,此外,吸烟、饮酒等也可能导致氧化应激加速抗氧化剂如 25(OH)D 等消耗^[13-14],老年人群还可能体力下降,户外活动减少,导致户外日照时间不足,因此,中老年人群的 Vit-D 水平普遍低下,高饮食摄入包括 Vit-D 在内的膳食营养,对于降低该人群 ARMD 发生风险可能具有重要意义^[15]。

综上所述,营养失衡方面的 Vit-D 缺乏可能与中老年

人 ARMD 发生有关,适当的阳光照射可保证 Vit-D 的合成,但户外光暴露时长>5h/d 又是 ARMD 发生的危险因素,适当太阳光照射或膳食补充 Vit-D 可能有助于预防或改善 ARMD 的发生发展。

参考文献

- 1 麦洁英, 廖敏华, 刘婷婷. 老年性黄斑变性的患病状况研究. 检验医学与临床 2017;14(4):570-572
- 2 Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging* 2017;12:1313-1330
- 3 王皓, 刘苏. 年龄相关性黄斑变性相关危险因素的研究进展. 中华眼科医学杂志(电子版)2018;8(2):92-96
- 4 Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, et al. Assessment of vitamin D status—a changing landscape. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):3-26
- 5 Kim KL, Park SP. Association between serum vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in Koreans: clinical case-control pilot study. *Medicine(Baltimore)* 2018;97(33):e11908
- 6 Hashemi R, Bandarian M, Abedi-Taleb E, et al. The association between blood vitamins D and E with age-related macular degeneration: a pilot study. *Interv Med Appl Sci* 2018;10(3):127-132
- 7 Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: analysis and clinical application. *Clin Chim Acta* 2014;433(7):200-205

- 8 李娜, 孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. 中国全科医学 2016;19(6):724-732
- 9 张博, 白洁, 董丽, 等. 维生素 D 缺乏和 DNA 甲基化在年龄相关性黄斑变性中的研究现状. 国际眼科杂志 2016;16(12):2225-2228
- 10 Annweiler C, Drouet M, Duval GT, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;88:101-112
- 11 Wu W, Weng Y, Guo X, et al. The association between serum vitamin D levels and age-related macular degeneration: a systematic meta-analytic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):2168-2177
- 12 Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G, et al. Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients* 2017;9(10):pii:E1120
- 13 吴芬, 边平达, 应奇峰. 老年男性晒太阳与其血清 25-羟基维生素 D 的相关性. 浙江临床医学 2016;18(11):2004-2005
- 14 Larose TL, Chen Y, Camargo CA Jr, et al. Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(2):165-170
- 15 Aoki A, Inoue M, Nguyen E, et al. Dietary n-3 fatty acid, α -tocopherol, zinc, vitaminD, vitaminC, and β -carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016;6:20723