

高海拔地区 ARMD 相关危险因素分析及诺莫图预测模型的建立

关瑞娟¹, 李凌¹, 晏鑫², 汪亚萍¹

引用:关瑞娟,李凌,晏鑫,等. 高海拔地区 ARMD 相关危险因素分析及诺莫图预测模型的建立. 国际眼科杂志 2020;20(12):2139-2145

基金项目:青海省科技计划项目(No.2017-ZJ-756);2016年青海省卫生健康委指导性科研课题

作者单位:¹(810000)中国青海省西宁市,青海省人民医院眼科;²(810016)中国青海省西宁市,青海大学医学院

作者简介:关瑞娟,女,苏州大学在读博士研究生,副主任医师,研究方向:眼底病、白内障、角膜病。

通讯作者:李凌,女,博士研究生导师,主任医师,教授,研究方向:眼底病、白内障、角膜病、青光眼。liling6361@126.com

收稿日期:2020-05-08 修回日期:2020-11-11

摘要

目的:分析高海拔地区年龄相关性黄斑变性(ARMD)的相关危险因素并建立诺莫图预测模型。

方法:采用整群随机抽样的方法,从西宁市部分社区选择研究对象,平均海拔2100m,调查对象均为≥40岁人群,调查方式为现场调查。使用单因素及多因素分析确定ARMD的相关危险因素,运用R软件绘制诺莫图。

结果:本次调查实际受检人数为2595人。高海拔地区居住时长、每天手机使用时长、白内障、高龄、吸烟、饮酒及高血压是ARMD的相关危险因素。其中高龄是ARMD最危险因素($OR:53.078, 95\% CI:28.405\sim77.183, P<0.01$),其次是每天长时间使用手机($OR:9.142, 95\% CI:1.906\sim43.846, P<0.01$)。决策曲线(DCA)表明,当应用诺莫评分体系时,预测发生ARMD的几率和实际发生ARMD的几率完全吻合。

结论:高海拔地区居住时长、每天手机使用时长、高龄、白内障、吸烟、饮酒及高血压是ARMD的相关危险因素,尤其要注意高龄并且长期居住在高海拔地区的人群。诺莫评分体系预测模型可对ARMD进行准确预测,为高海拔地区临床医师早期干预ARMD提供理论依据。

关键词:高海拔地区;年龄相关性黄斑变性;患病率;危险因素;诺莫评分

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.25

Analysis of ARMD related risk factors and establishment of Nomoto prediction model in high altitude area

Rui-Juan Guan¹, Ling Li¹, Xin Yan², Ya-Ping Wang¹

Foundation items: Science and Technology Project of Qinghai Province(No.2017-ZJ-756); Guiding Scientific Research Project of Qinghai Provincial Health Commission

¹Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's

Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China; ²Medical College of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ling Li. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. liling6361@126.com

Received:2020-05-08 Accepted:2020-11-11

Abstract

• **AIM:** To determine the risk factors of age-related macular degeneration (ARMD) in high altitude areas and establish Nomoto prediction model.

• **METHODS:** Using the method of cluster random sampling, the subjects were selected from some communities in Xining City, with an average altitude of 2100m. The subjects were ≥40 years old, and the investigation method was field investigation. Single factor and multi factor analysis were used to determine the risk factors of ARMD, and R software was used to draw Nomoto.

• **RESULTS:** The actual number of subjects in this survey is 2595. Age, cataract, living time at high altitude, smoking, drinking, high blood pressure and mobile phone use are risk factors of ARMD. Old age was the most risk factor for ARMD ($OR:53.078, 95\% CI:28.405\sim77.183, P<0.001$), followed by long-term use of mobile phones ($OR:9.142, 95\% CI:1.906\sim43.846, P<0.001$). The DCA decision curve showed that when the Nomo score existed, the probability of predicting ARMD was almost the same as that of actual ARMD.

• **CONCLUSION:** The risk factors of ARMD are old age, high altitude living time, cataract, smoking, drinking, high blood pressure and mobile phone using time, especially the old people who live in high altitude for a long time. Nomo scoring system can accurately predict ARMD and provide theoretical basis for clinicians to intervene ARMD in high altitude areas.

• **KEYWORDS:** high altitude area; age-related macular degeneration; prevalence; risk factor; Nomo score

Citation: Guan RJ, Li L, Yan X, et al. Analysis of ARMD related risk factors and establishment of Nomoto prediction model in high altitude area. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(12):2139-2145

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种严重的、不可逆的、损害视力的眼部疾病^[1]。随着人口老龄化,ARMD已成为一个全球性的问题。研究表明^[2-3],美国至少有180万人患有

ARMD,到2020年,这一数字预计将增加到近300万人。到2040年^[4],全球患ARMD人数预计将增加到2.88亿。此外^[5-6],ARMD在中国的患病率亦呈逐年上升的趋势。目前,在我国不同地区,ARMD患病率为3.28%~15.50%^[5,7-11]。青海省地处青藏高原,独特的地理环境可能造成了ARMD的患病率和危险因素不同于平原地区。经文献检索,目前少有高海拔地区关于ARMD患病率、危险因素及预后的研究。因此,我们对高海拔地区(2100m地区)ARMD的危险因素进行研究,并建立诺莫图预测模型。

1 对象和方法

1.1 对象 采取多阶段整群随机抽样的方法,随机抽取西宁市部分社区(海拔2100m),包括东关社区、曹家寨社区、林家崖社区、大园山社区、乐家湾社区、中庄社区。本研究严格按照整群随机抽样的方法进行准备,确保当地居民理解并配合以及每日参与调查的人数并签署知情同意书。本研究获得青海省人民医院伦理委员会批准,并严格遵守《赫尔辛基宣言》原则。

1.2 方法

1.2.1 研究设计及抽样方法 本研究应用横断面研究样本量计算公式进行样本量的估算: $\mu^2 P(1-P)/\delta^2$,取P为3.68%, μ 为1.96(可信度95%), δ 为0.02(允许误差2%),求得n=340。设抽样作用系数为4,所需样本人数1360。由所在社区负责人逐一告知具体调查地点、时间;采用现场调查的方式,完成眼部检查及个人信息登记。调查小组由2名眼科副主任医师,2名验光师,2名眼科护士组成。调查地点集中于社区卫生院。两位眼科护士对每位参与者进行问卷调查,收集个人基本信息和相关病史的详细资料。由验光师对参与者进行视力检查,副主任医师对每位参与者进行眼部检查。最后,核实调查问卷和检查结果记录单。

使用直接检眼镜在小瞳孔下进行眼底检查。怀疑黄斑变性的受检者应用手持式眼底照相机进行图像采集及光学相干断层扫描的检查,最后明确诊断。在调查的过程中对所有人进行一个关于ARMD的健康教育。

1.2.2 诊断标准 依据“2019年美国眼科学会临床指南:年龄相关性黄斑变性(Preferred Practice Pattern Guideline. Age-related macular degeneration)”^[12]，“中国年龄相关性黄斑变性临床诊断治疗路径”^[13]。

1.2.3 纳入标准 (1)年龄 ≥ 40 岁,性别不限;(2)民族包括汉族、藏族;(3)生活在海拔2100m地区的久居居民(10a以上);(4)未合并慢性肾功能衰竭、急性心肌梗死、心力衰竭等严重全身并发症的患者。

1.2.4 排除标准 排除卵黄样黄斑变性晚期、高度近视眼底病变、Stargardt病、视网膜血管阻塞性疾病、脉络膜视网膜炎、糖尿病视网膜病变和青光眼等其他眼部疾病。

统计学分析:使用graphpad prism(图形棱镜)绘制受检者工作特征(ROC)曲线,对高海拔地区居住时长进行评估,根据ROC曲线确定临界值。使用SPSS 24.0软件进行统计学分析,采用卡方检验进行单因素分析,多因素Logistic回归分析进一步筛选影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。更进一步,我们使用graphpad prism(图形棱镜)绘制ARMD的独立危险因素的森林图。最后,使用R3.5.2对ARMD的独立危险因素(independent risk factors)建立列线图评分体系,即根据各个因素对ARMD的影响权重合理赋分,并给出ARMD的得分临界

表1 一般资料描述

类型		人数	百分比(%)
白内障	否	1515	58.38
	是	1080	41.62
高血压	否	2178	83.93
	是	417	16.07
糖尿病	否	2428	93.56
	是	167	6.44
高血脂	否	2426	93.49
	是	169	6.51
翼状胬肉	否	2490	95.95
	是	105	4.05
年龄(岁)	40~49	930	35.84
	50~59	492	18.96
	60~69	845	32.56
	70~79	234	9.02
	80~90	94	3.62
居住时长(a)	<66	1303	50.21
	≥ 66	1292	49.79
民族	汉族	1586	61.12
	藏族	1009	38.88
性别	男	1210	46.63
	女	1385	53.37
每天使用手机时间(h)	<2	155	5.97
	2~<4	448	17.26
	≥ 4	1992	76.76
吸烟	否	2262	87.17
	是	333	12.83
饮酒	否	2237	86.20
	是	358	13.79
饮食习惯	肉食	133	5.13
	素食	556	21.43
	混搭	1906	73.45

值。同时,基于诺莫图中相关危险因素,使用R软件绘制DCA决策曲线及临床影响曲线。

2 结果

2.1 调查人数及患病率 本次调查实际受检人数为2595人,ARMD患病人数为243人,患病率为9.36%。

2.2 一般资料 本次调查受检对象的一般资料情况见表1。

2.3 高海拔地区居住时长对ARMD的影响因素分析 本研究选择ROC曲线对居住时长进行分析见图1。由图1得知:在高海拔地区(海拔2100m)居住时长 $\geq 66a$,则可预测有发生ARMD的可能。居住时长预测ARMD患病率的准确度62.7%,具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 居住环境、生活习惯及全身疾病对ARMD的影响因素分析 本研究采用 χ^2 检验进行单因素分析,初步确定与ARMD有关的因素。对单因素分析中显著的因素进行Logistic回归分析,最终得出显著的因素,为ARMD的独立危险因素。

2.4.1 ARMD的单因素分析 单因素分析结果显示:高海拔地区居住时长、年龄、吸烟、饮酒、白内障、高血压、糖尿病、翼状胬肉、每天手机使用时长不同的居民ARMD患病

表 2 非 ARMD 与 ARMD 各指标的差异

因素		非 ARMD(例)	ARMD(例)	ARMD 发生率(%)	χ^2	P
年龄(岁) ^[14]	40~49	907	23	2.47	445.364	<0.001
	50~59	463	29	5.89		
	60~69	779	66	7.81		
	70~79	164	70	29.91		
	80~90	39	55	58.51		
居住时长(a)	<66	1252	51	3.91	91.593	<0.001
	≥66	1100	192	14.86		
民族	汉	1430	156	9.84	1.070	0.301
	藏	922	87	8.62		
性别	男	1091	119	9.83	0.591	0.442
	女	1261	124	8.95		
吸烟	否	2071	191	8.44	17.591	<0.001
	是	281	52	15.62		
饮酒	否	2055	182	8.14	28.823	<0.001
	是	297	61	17.04		
	肉食	117	16	12.03		
饮食习惯	素食	504	52	9.35	1.189	0.552
	混搭	1731	175	9.18		
	否	1444	71	4.69		
白内障	是	908	172	15.93	93.847	<0.001
	否	2011	167	7.67		
高血压	是	341	76	18.23	45.966	<0.001
	否	2208	220	9.06		
糖尿病	是	144	23	13.77	4.087	0.043
	否	2200	226	9.32		
高血脂	是	152	17	10.06	0.103	0.748
	否	2263	227	9.12		
翼状胬肉	是	89	16	15.24	4.449	0.035
	<2	153	2	1.29		
每天使用手机时间(h)	2~<4	421	27	6.03	22.246	<0.001
	≥4	1778	214	10.74		

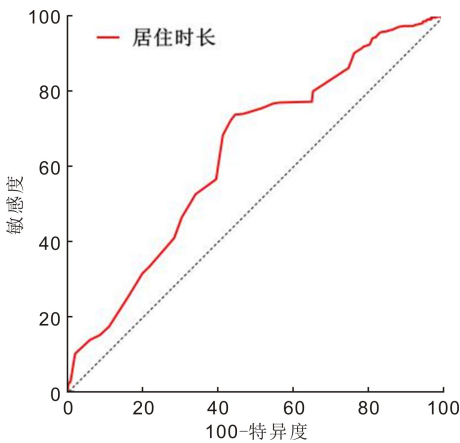


图 1 ROC 曲线分析。

率存在显著差异($P<0.05$),其余各个指标的 ARMD 患病率差异不显著($P>0.05$),见表 2。

2.4.2 ARMD 的相关危险因素分析 通过 Logistic 回归分析我们得知:高海拔地区居住时长、年龄、白内障、吸烟、饮酒、高血压及每天手机使用时长是 ARMD 的相关危险因素。其中高龄是 ARMD 最危险因素($OR:53.078, 95\%$

$CI:28.405 \sim 77.183, P<0.01$),其次是长时间使用手机($OR:9.142, 95\% CI:1.906 \sim 43.846, P<0.01$),见表 3。

2.5 ARMD 预测模型的建立 根据上述 ARMD 的相关危险因素,选择列线图(Nomogram)分析法建立发生的预后评分体系。

2.5.1 森林图的建立 依据上述指标,建立森林图见图 2。由森林图可以看出,高龄是 ARMD 的最危险因素。

2.5.2 诺莫评分体系的建立 依据 ARMD 的相关危险因素,建立诺莫评分体系-列线图见图 3。

2.5.3 列线图对应的评分体系 列线图对应的评分体系见表 4。

2.5.4 诺莫评分与 ARMD 发生率的对应情况 由表 5 得知:以 50%为割点,即患者的评分大于 194 分,意味着患者会出现 ARMD,该评分体系的预测准确率 $cindex = 86.65\%, CI:78.51\% \sim 89.96\%$ 。

2.5.5 诺莫评分体系 预测 ARMD 患病率的准确性为了验证以上该评分体系的准确率,绘制了校准图、决策曲线(DCA)、临床影响曲线。由校准图得知:ARMD 患病率的预测结果和对角线基本贴合在一起,表示预测结果准确(图 4)。由 DCA 得知:当使用诺莫预测评分体系时,预测

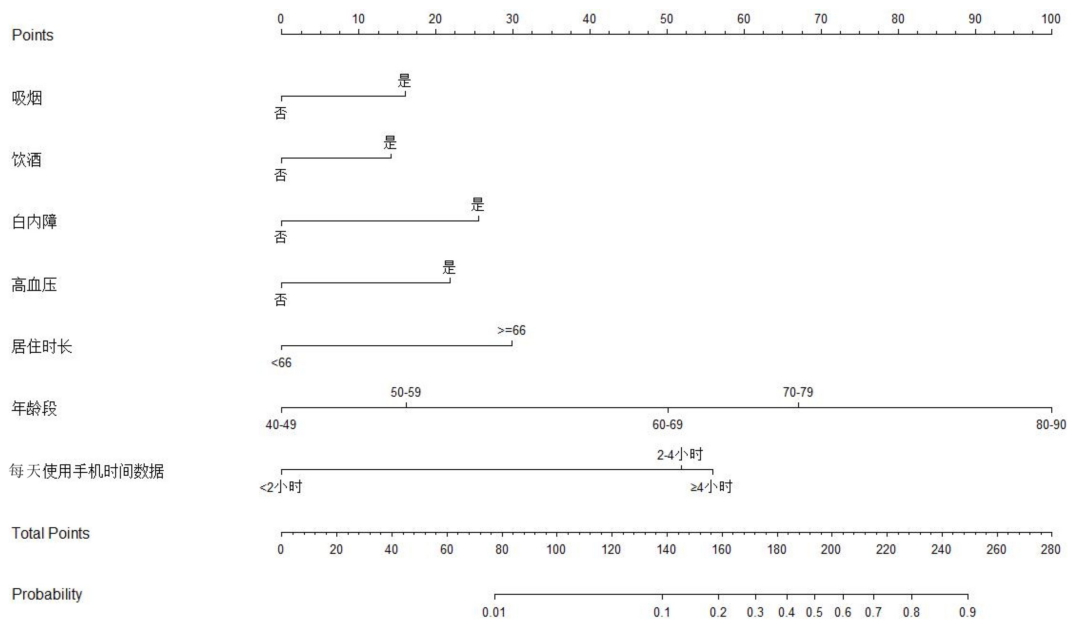


图2 森林图。

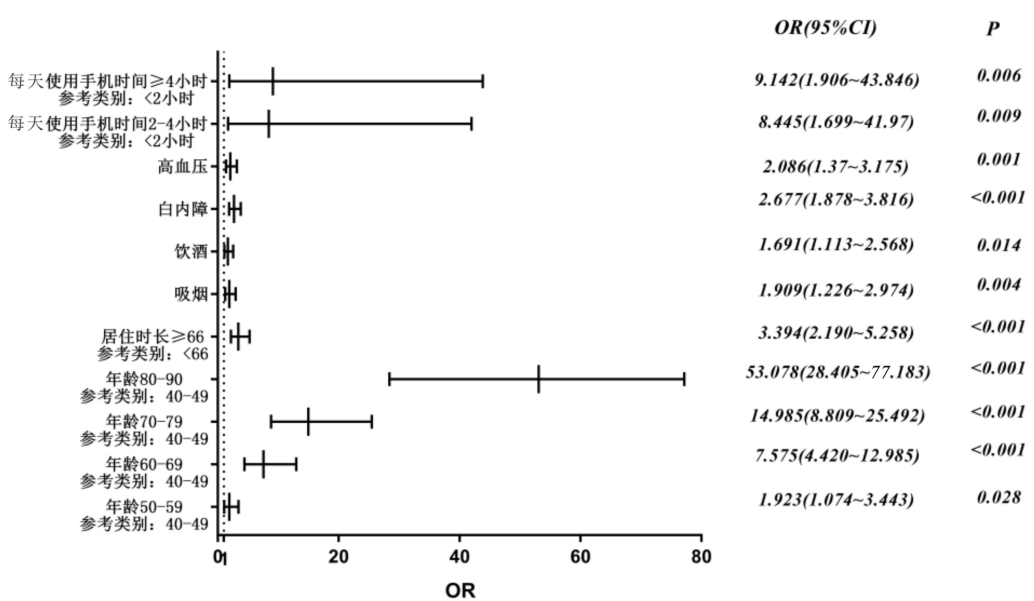


图3 诺莫评分体系-列线图。

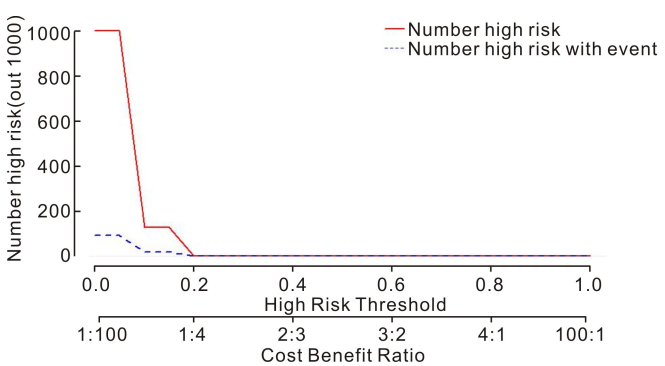


图4 校准图。

ARMD 患病率的准确性高于任意单一指标进行预测 (图5)。由临床影响曲线得知:本预测模型的阈概率为20%,当阈概率>20%时,预测 ARMD 患病的人数与实际患病的人数完全吻合 (图6)。

3 讨论

本研究首次对高海拔地区青海省西宁市(平均海拔

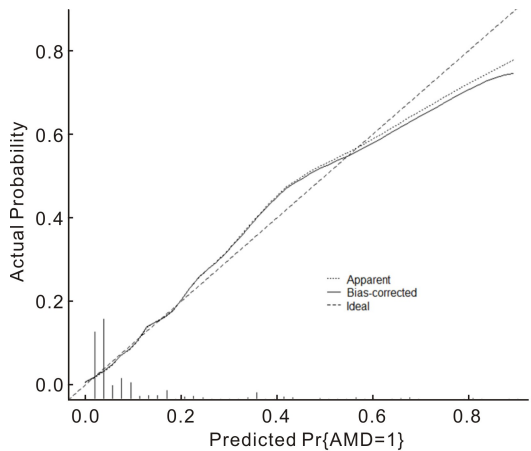


图5 决策曲线(DCA)。
 B=1000 repetitions, boot Mean absolute error=0.008 n=2595

2 100m) ARMD 的患病率及对高海拔地区居住时长、每天手机使用时长、年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高血脂、白内障、翼状胬肉等相关因素与 ARMD 的关系进行

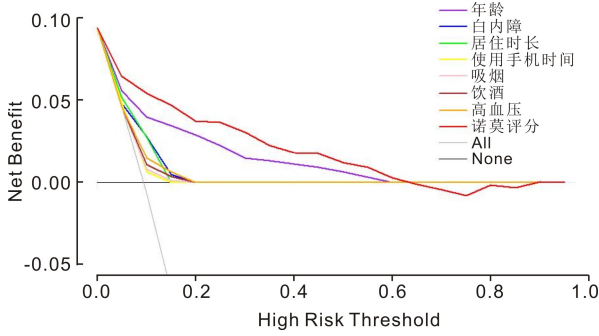


图6 临床影响曲线。

表3 ARMD 的 Logistic 回归分析

因素	B	P	OR	OR 95%CI	
				下限	上限
年龄(岁) ^[15]	50~59	0.654	0.028	1.923	1.074 3.443
	60~69	2.025	<0.01	7.575	4.42 12.985
	70~79	2.707	<0.01	14.985	8.809 25.492
	80~90	3.972	<0.01	53.078	28.405 77.183
	40~49	0		1	
居住时长(a)	≥66	1.222	<0.01	3.394	2.19 5.258
	<66	0		1	
吸烟	是	0.647	0.004	1.909	1.226 2.974
	否	0		1	
饮酒	是	0.525	0.014	1.691	1.113 2.568
	否	0		1	
白内障	有	0.985	<0.01	2.677	1.878 3.816
	无	0		1	
高血压	有	0.735	0.001	2.086	1.37 3.175
	无	0		1	
糖尿病	有	0.332	0.273	1.393	0.769 2.523
	无	0		1	
翼状胬肉	是	0.346	0.356	1.413	0.678 2.945
	否	0		1	
每天使用手机时间(h)	2~4	2.134	0.009	8.445	1.699 41.97
	≥4	2.213	0.006	9.142	1.906 43.846
常量	<2	0		1	
		-7.778	<0.01	0.000	

分析。得出结果如下:ARMD 总体患病率 9.36%,其中,藏族患病率 8.62%略低于汉族患病率 9.84%,但差异无统计学意义。

本研究发现,高海拔地区居住时间越长患 ARMD 的几率就越大(OR:3.394,95% CI:2.19~5.258, $P<0.01$),这可能是因为紫外线会损害视网膜^[15],而青海省地处高海拔地区,空气稀薄,日照时间长,地面紫外线强度高,传到视网膜的光线增多,光损害作用增强,继而引发 ARMD,这与其他学者^[16-17]的研究结果相似。长时间使用手机是 ARMD 的危险因素(OR:9.142,95% CI:1.906~43.846, $P<0.01$),每天手机使用时长≥4h 的受检者患病率为 10.74%;每天手机使用时长 2~<4h 的受检者患病率为 6.03%;每天手机使用时长<2h 的受检者患病率为 1.29%。说明每天使用手机时长越长,ARMD 的患病率越高,这可能是因为灯光会诱发视网膜的退变^[18],从而诱使 ARMD

表4 列线图对应的评分体系

因素	是否	得分(分)
吸烟	否	0
	是	16
年龄(岁)	40~49	0
	50~59	16
	60~69	50
	70~79	67
	80~90	100
饮酒	否	0
	是	14
白内障	否	0
	是	25
每天使用手机时间(h)	<2	0
	≥4	56
	2~<4	52
高血压	否	0
	是	22
居住时长(a)	<66	0
	≥66	30

表5 总分与 ARMD 发生率的对应情况

诺莫评分(分)	ARMD 概率(%)
78	1.00
138	10.00
150	15.00
159	20.00
166	25.00
172	30.00
178	35.00
184	40.00
189	45.00
194	50.00
199	55.00
204	60.00
209	65.00
215	70.00
222	75.00
229	80.00
238	85.00
249	90.00
268	95.00

的发生。其次:高龄是 ARMD 的危险因素(OR:53.078,95% CI:28.405~77.183, $P<0.01$),年龄越大患 ARMD 的几率就越大^[7,19-20],随着年龄增加,视网膜色素上皮细胞功能会逐渐衰退,导致脂褐质大量的堆积无法被清除,长时间堆积在视网膜色素上皮与玻璃膜之间,形成玻璃膜疣,导致黄斑萎缩及后极部视网膜萎缩。患有白内障的受检者患 ARMD 的几率也增大(OR:2.677,95% CI:1.878~3.816, $P<0.01$),患病率为 15.93%,这可能是因为白内障的发生本身与日光照射时间长,进入眼内的紫外线强度高有一定的相关性^[21],其他学者也指出^[22-24]白内障的发展对 ARMD 有一定的影响。此外,本研究发现:高血压、吸烟、

饮酒均能够显著影响 ARMD。吸烟的受检者 ARMD 患病率是不吸烟的 1.909 倍 ($OR: 1.909, 95\% CI: 1.226 \sim 2.974, P < 0.01$), 这可能是因为吸烟通过降低血清抗氧化剂水平, 改变脉络膜血流量, 减少视网膜黄斑色素来增加患 ARMD 的风险^[25-27]; 饮酒的受检者 ARMD 的患病率是不饮酒的 1.691 倍 ($OR: 1.691, 95\% CI: 1.113 \sim 2.568, P < 0.05$), 这或许与酒精是神经毒素有关, 酒精能增加氧化应激^[28-29], 还能促进脉络膜新生血管形成^[30], 从而引起视网膜损伤。合并高血压的受检者 ARMD 的患病率是无高血压的 2.086 倍 ($OR: 2.086, 95\% CI: 1.37 \sim 3.175, P < 0.01$), 这可能是因为高血压会损害脉络膜循环, 而脉络膜循环又与 ARMD 的发生有关^[31]。此外, 本研究还发现糖尿病、翼状胬肉对 ARMD 的患病率没有影响, 这与其他学者研究结果一致^[32-34], 我们尚不了解能够解释差异的生物学机制, 但我们认为对潜在机制的研究将是未来研究的重要方向。

本研究首次应用诺莫评分体系, 对是否会患 ARMD 进行预测分析, 得出当应用诺莫评分进行预测时, 预测 ARMD 患病率的准确性高于任意单一指标进行预测, 本预测模型的阈概率为 20%, 当阈概率 > 20% 时, 预测 ARMD 患病的人数与实际患病的人数完全吻合。

在调查过程中, 我们对所有的人进行 ARMD 的健康教育, 为防盲致盲工作奠定了基础。本研究存在一定的局限性, 未能对海拔高度进行定量分析, 也未能与平原地区进行比较。希望在未来可以进行更详细、更广范围、不同地域的进一步研究。

高海拔地区居住时长、每天长时间使用手机、高龄、白内障、吸烟、饮酒及高血压是 ARMD 的危险因素, 尤其要注意高龄并且长期居住在高海拔地区的人群。诺莫图预测模型可对 ARMD 进行准确预测, 为临床医师对 ARMD 早期干预提供了理论依据。

参考文献

- 1 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159
- 2 Roizenblatt M, Naranjit N, Maia M, et al. The Question of a Role for Statins in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3688
- 3 Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572
- 4 Vincent GK, Velkoff VA. The next four decades, the older population in the United States; 2010 to 2050. *Silver Book Reference* 2010;25-1138
- 5 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
- 6 WHO, Tufts University School of Nutrition and Policy. Keep Fit for Life: Meeting the Nutritional Needs of Older Persons. WHO; Geneva, Switzerland 2002
- 7 Huang EJ, Wu SH, Lai CH, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in the elderly Chinese population in south-western Taiwan; the Puzih eye study. *Eye* 2014;28(6):705-714
- 8 Ye H, Zhang Q, Liu X, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly urban Chinese population in China; the Jiangning eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6374-6380
- 9 黄晓波, 邹海东, 王宁, 等. 上海市北新泾街道老年人年龄相关性

- 黄斑变性的患病率调查. *上海交通大学学报(医学版)* 2012;32(2):155-159
- 10 Zhao X, Tian BQ, Hao YH, et al. Prevalence of age-related macular degeneration among people over 50 years old in West Chang'an Street community, Beijing. *Int J Ophthalmol* 2011;11(8):1364-1368
- 11 邹海东, 张晔, 许迅, 等. 上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查. *中华眼科杂志* 2005;41(1):19-23
- 12 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology* 2019;127(1):1-65
- 13 Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844-851
- 14 Ye HH, Zhang Q, Liu XH, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Urban Chinese Population in China: The Jiangning Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6374-6380
- 15 Chen JL, Hung CT, Keller JJ, et al. Proteomic analysis of retinal pigment epithelium cells after exposure to UVA radiation. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):168
- 16 Raman R, Pal SS, Ganesan S, et al. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular degeneration study. *Eye (Lond)* 2016;30(5):688-697
- 17 Foo VHX, Yanagi Y, Nguyen QD, et al. Six-Year Incidence and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in Singaporean Indians; The Singapore Indian Eye Study. *Sci Rep* 2018;8(1):8869
- 18 Terao R, Honjo M, Ueta T, et al. Light Stress-Induced Increase of Sphingosine 1-Phosphate in Photoreceptors and Its Relevance to Retinal Degeneration. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3670
- 19 Cheung CM, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays. *Ophthalmology* 2014;121(8):1598-1603
- 20 Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40(2):140-170
- 21 Vashist P, Tandon R, Murthy GVS, et al. Association of cataract and sun exposure in geographically diverse populations of India; The CASE study. First Report of the ICMR-EYE SEE Study Group. *PLoS One* 2020;15(1):0227868
- 22 Klein R, Klein BE, Wong TY, et al. The association of cataract and cataract surgery with the long term incidence of age-related maculopathy; the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1551-1558
- 23 Varma R, Choudhury F, Chen S, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Chinese American Adults; The Chinese American Eye Study. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(5):571-577
- 24 Ho L, Boekhoorn SS, Liana, et al. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder; The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4795-4800
- 25 Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002;180:121-137
- 26 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

27 Myers CE, Klein BE, Gangnon R, *et al.* Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration; the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(10):1949-1955
28 Cederbaum AI. Role of lipid peroxidation and oxidative stress in alcohol toxicity. *Free Radic Biol Med* 1989;7(5):537-539
29 Katz ML, Parker KR, Handelman GJ, *et al.* Effects of antioxidant nutrient deficiency on the retina and retinal pigment epithelium of albino rats;a light and electron microscopic study. *Exp Eye Res* 1982;34(3):339-369
30 Bora PS, Kaliappan S, Xu Q, *et al.* Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. *FEBS J* 2006;273(7):1403-1414

31 Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (ARMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016;3:34
32 Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, *et al.* Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:536-537
33 Brown EE, Ball JD, Chen Z, *et al.* The Common Antidiabetic Drug Metformin Reduces Odds of Developing Age - Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(5):1470-1477
34 Chen YY, Shen YC, Lai YJ, *et al.* Association between Metformin and a Lower Risk of Age-Related Macular Degeneration in Patients with Type 2 Diabetes. *J Ophthalmol* 2019;2019:1649156

国际眼科杂志中文版(IES) 近 5 年影响因子趋势图

