

# 年龄相关性黄斑变性发病危险因素研究进展

杨 桢, 杨小丽

作者单位: (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科

作者简介: 杨桢, 女, 硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杨小丽, 女, 毕业于复旦大学, 博士, 副教授, 副主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、低视力康复相关研究。  
yangxiaolioculist@163.com

收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-05-14

**关键词:** 年龄相关性黄斑变性; 危险因素; 流行病学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.18

**引用:** 杨桢, 杨小丽. 年龄相关性黄斑变性发病危险因素研究进展. 国际眼科杂志 2014; 14(6): 1054-1057

## Progress in the study of risk factors of age-related macular degeneration

Zhen Yang, Xiao-Li Yang

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Xiao-Li Yang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. yangxiaolioculist@163.com

Received: 2014-03-19 Accepted: 2014-05-14

### Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is one of a leading worldwide cause of blindness. AMD is a multifactorial disease, and major risk factors include increasing age, current smoking, previous cataract surgery, environmental factors, nutritional factors, genetic markers through genetic regulate complement, lipid, angiogenesis and extracellular matrix. In addition to treatment, epidemiology, risk factors and genetics research of AMD have been significantly progressed. This article will review risk factors of AMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; risk factors; epidemiology

**Citation:** Yang Z, Yang XL. Progress in the study of risk factors of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(6): 1054-1057

### 摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种主要的全球性致盲眼病之一。AMD 是一种多因素的疾病, 主要的危险因素包括年龄, 吸烟, 白内障手术史, 环境因素, 营养因素, 遗传标志, 包括基因调节补体, 脂质, 血管生成和细胞外基质的途径。除了治疗外, AMD 的流行病学, 危险因素和遗传学研究已有重大进展。本文将 AMD 发病的危险因素作简要综述。

### 0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是西方国家 50 岁以上人群首要致盲眼病<sup>[1]</sup>, 随着人口老龄化, 我国 AMD 患病率亦呈逐渐增多的趋势<sup>[2]</sup>。AMD 是一种多因素疾病, 可由遗传因素引起, 也可受非遗传/环境因素影响, 如吸烟和饮食等。研究 AMD 发病的危险因素, 减少可改变的危险因素, 对于预防 AMD 的发病和延缓其进展具有重要意义, 因此本文就 AMD 发病危险因素研究进展进行综述。

### 1 社会人口学因素

**1.1 年龄** 目前研究一致认为, 年龄是 AMD 最主要的独立危险因素, AMD 的发生、进展随年龄增加呈明显上升趋势<sup>[3]</sup>。

**1.2 性别** 调查发现, AMD 的发病有明显的性别差异, 蓝山眼科研究提出女性新生血管性 AMD 患病率为男性的 2 倍<sup>[4]</sup>, 亚洲多数研究报告 AMD 患病率男性高于女性, 但约 50% 男性患者是当前吸烟者<sup>[5, 6]</sup>, 我国的研究也证实中国男性 AMD 发病率较女性高是由于吸烟导致的<sup>[2]</sup>。性别是否为 AMD 的危险因素, 目前报道尚不一致, 女性平均寿命较男性长, 患病率可能较高, 雌激素水平也可能与女性 AMD 发病率相关, 但吸烟男性新生血管性 AMD 患病率明显高于女性, 并且各项研究男女构成比的不同也会影响男女患病率, 其相关性还需进一步研究证实。

**1.3 种族** 有研究指出, 白人晚期 ADM 的患病率是黑人的 9~10 倍, 然而, 一个亚洲的荟萃分析结果显示亚洲人晚期 AMD 患病率同白人大致相同<sup>[7, 8]</sup>。Yang 等<sup>[2]</sup>在农村进行 AMD 流行病学调查得出我国 50 岁以上人群早期 AMD 患病率与澳大利亚白人相似, 晚期 AMD 患病率低于白人。有新的证据指出亚洲人群患新生血管性 AMD 中 50% 有息肉状脉络膜血管, 白种人却仅有 8%~13%, 这可能提示不同种族之间新生血管性 AMD 发病机制可能不同<sup>[9]</sup>。

**1.4 受教育程度** 洛杉矶眼科研究小组提出, 受教育程度较高的人群 AMD 发病率较低, 但未发现两者的具体关系<sup>[10]</sup>, 但另外一组研究又表明教育水平与 AMD 发生无关<sup>[11]</sup>, 目前多数研究未发现其明确相关性。

**1.5 家族史** 家庭史被认为是 AMD 的危险因素<sup>[3]</sup>, 调查发现大约 1/4 的 AMD 是由遗传因素决定的, AMD 患者一

级亲属的患病风险较正常对照组大大增加<sup>[12]</sup>, Shahid 等<sup>[13]</sup>也证实了此相关性。

## 2 环境因素

**2.1 吸烟** 大量流行病学资料均证明,吸烟是 AMD 强而稳定的危险因素,吸烟可以促进 AMD 的发生<sup>[3,14]</sup>,吸烟引起氧化损伤、激活免疫系统、促进血管内皮改变,使吸烟者患 AMD 的风险至少是从不吸烟者的两倍。

**2.2 饮酒** 有前瞻性研究提出适量饮酒与 AMD 发生无相关性,但大量饮酒的 AMD 患者更易发展为晚期 AMD, Nidhi 等<sup>[15]</sup>调查南印度医院 3 549 例患者,指出酗酒与 AMD 有显著关系 ( $OR 4.85; 95\% CI 2.45 \sim 12.22$ )。可以证实的是过量饮酒会增加患糖尿病及心血管疾病的风险<sup>[16]</sup>,这些都可能是 AMD 发生的危险因素。

**2.3 饮食习惯** 摄入维生素 A, C, E, 锌及叶黄素、 $\omega-3$  脂肪酸少的人群 AMD 发病率较高<sup>[7]</sup>,而摄入饱和脂肪酸摄入量与其发病率呈正相关,合理的叶黄素/玉米黄质、 $\beta$ -胡萝卜素的摄入可减少晚期 AMD 风险<sup>[15]</sup>。由此可见,改变不良饮食习惯可减少或预防 AMD。

**2.4 阳光暴露** 目前一致认为视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞损害是 AMD 进展的关键原因, RPE 的重要作用在于它辅助供应视网膜氧气、清除视网膜代谢废物,因此, RPE 细胞损害将导致光感受器细胞凋亡及脂褐素蓄积在黄斑。在过去的几十年,大量体内外研究紫外线和可见光尤其是蓝光对 RPE 细胞的损伤,紫外线 A 或 B 照射 RPE 细胞均会引起其活性降低,蓝光降低其近 40% 的活性<sup>[17, 18]</sup>。一个荟萃分析研究阳光暴露与 AMD 之间的关系也证实阳光暴露确实是 AMD 的一个危险因素<sup>[19]</sup>。

## 3 眼部因素

**3.1 玻璃膜疣** 有研究指出,大的软性玻璃膜疣是进展为晚期 AMD 的重要危险因素<sup>[20]</sup>。

**3.2 远视** 有研究表明远视与 AMD 的发生呈正相关<sup>[8]</sup>。Cho 等<sup>[14]</sup>指出远视与所有类型的 AMD 均有相关性, Ikram 等<sup>[21]</sup>也指出远视每增加一个屈光度, AMD 发病率增加 1.09 倍,但其之间关联需进一步论证。

**3.3 虹膜色素** 虹膜颜色较深如棕色虹膜是保护性的因素<sup>[3]</sup>, Khan 等<sup>[22]</sup>也提出,由于黑色素可清除自由基、抑制血管生成,高水平的黑色素能抵消光诱导性视网膜氧化损伤而成为保护性因素。

**3.4 白内障手术史** 尽管有大量文献研究白内障手术与 AMD 的关系,它们之间的关系也没有完全阐明。一项荟萃分析提出白内障手术史是晚期 AMD 的很强危险因素<sup>[3]</sup>,但这种相关性并未在随机临床试验提示<sup>[23]</sup>。Howard 等<sup>[24]</sup>认为白内障术后大约 50% 的晚期 AMD 的发病率归因于之前的白内障手术。Klein 等<sup>[25]</sup>研究了 20a 间白内障及白内障手术与早期和晚期 AMD 关联后指出,在控制了年龄和性别,白内障和白内障手术与早期 AMD 发展没有相关性,进一步控制高危基因的等位基因 (CFH 和 ARMS2) 和其他可能的危险因素对比值比影响不大,但白内障手术使晚期 AMD 的发病率增加 ( $OR 1.93; 95\% CI 1.28, 2.90$ )。Wang 等<sup>[26]</sup>评估了 1851 例单眼行白内障手

术、对侧眼保留晶状体的患者 AMD 发病的风险,其中 1244 例 (70.7%) 术后随访 36mo,发现尽管有 60% 术视网膜色素变化,但是没有发现 AMD 进展的风险增加,北京眼科研究中心专家也认为白内障或白内障手术与早期、晚期 AMD 均无相关性<sup>[27]</sup>。有学者提出可能是短波长光照黄斑使人工晶状体眼更容易导致黄斑变性进展,但是短波辐射阻滞剂在几乎所有的人工晶状体普遍存在,结论似乎被否定了。Ohsugi 等提出新的假说,脉络膜厚度可能与 AMD 有因果关系,白内障术后脉络膜厚度的变化后一系列的反应会影响 AMD 发病<sup>[28]</sup>。脉络膜涉及多种眼部疾病发病机制,白内障手术可通过手术相关的炎症反应介导,术后眼的生化环境改变 (自由基或生长因子的增加),术中或术后光通透性增加导致 AMD 发病<sup>[29, 30]</sup>,但需要进一步研究确定白内障手术对脉络膜厚的影响以及其与 AMD 的具体关联,因此,对视网膜下环境的进一步研究是了解白内障手术与 AMD 发病关联的关键难题。

## 4 全身因素

**4.1 高血压** 高血压作为 AMD 的危险因素之一有一定的共识, Hogg 等<sup>[31]</sup>通过病例对照研究发现高血压和晚期 AMD 之间有显著相关性, Erke 等<sup>[32]</sup>也证实收缩压升高与女性晚期 AMD 有相关性。同时, AMD 患者患心血管疾病和中风的风险同样增加。

**4.2 糖尿病** 近年来有学者认为糖尿病是 AMD 发生及发展的又一重要危险因素<sup>[15, 33-35]</sup>,但这种观点尚存在争议<sup>[36]</sup>。Choi 等<sup>[35]</sup>纳入 3 008 例 50 ~ 87 岁的受试者,探讨糖尿病和早期 AMD 之间的关系,在调整了年龄,性别,当前吸烟情况,肥胖和高血压后,发现糖尿病和早期 AMD 之间有显著相关性,相较于未患糖尿病的受试者,糖尿病患者更易患早期 AMD ( $OR 1.87; 95\% CI 1.07 \sim 3.28$ ),但其相关的生物学过程仍有待确定。Tomany 等<sup>[36]</sup>认为糖尿病与地图状萎缩相关,但与渗出性 AMD 和早期 AMD 均不相关。糖尿病与 AMD 的关系尚有待进一步研究证明。

**4.3 肥胖** Ulas 等<sup>[37]</sup>提出体重指数 (body mass index, BMI) 高的人群渗出性 AMD 患病率高于普通人群, Seddon 等<sup>[38]</sup>也证实 BMI 较高增加晚期 AMD 发病风险。

**4.4 高脂血症** Munch 等<sup>[39]</sup>指出血清高密度脂蛋白降低、甘油三酯升高是 AMD 发病的危险因素, Ulas 等<sup>[37]</sup>也提出血清总胆固醇和低密度脂蛋白在新生血管性 AMD 患者与正常对照组相比显著增加 ( $P = 0.005$  和  $< 0.001$ ),但 Kabasawa 等<sup>[40]</sup>认为血清脂肪酸高低与其无相关性。

**4.5 哮喘** 国外一项荟萃分析结果显示哮喘与 AMD 无相关性,在进行 Egger 检验后证实不存在结果偏倚<sup>[3]</sup>,我国研究者采用动物实验证实哮喘可能通过影响视网膜色素上皮 (RPE) 或脉络膜 C3 和血管内皮生长因子表达水平升高而促进脉络膜新生血管进展,因而指出哮喘可能是新生血管性 AMD 危险因素之一<sup>[41]</sup>。

**4.6 药物史** 阿司匹林是经常用于风湿疼痛管理和心血管疾病,从一些最近的流行病学研究结果表明,经常服用阿司匹林也可能使某种形式的 AMD 的发病风险增加。一项荟萃分析<sup>[42]</sup>指出服用阿司匹林与早期 AMD 相关 ( $OR 1.43; 95\% CI 1.09 \sim 1.88$ ),其与早期 AMD 在统计学

上有显著的意义,但需要进一步调查,另外一项荟萃分析<sup>[43]</sup>包括随机对照试验和观察性研究指出阿司匹林的使用与AMD无关,但它增加了AMD的新生血管性AMD的风险。

## 5 遗传学因素

数年来,一直存在有力证据表明遗传因素与AMD发展有密切关系。基因影响AMD多种生物学途径,预测AMD发病和进展,但是遗传易感性也可以被环境因素改变<sup>[44]</sup>。自2005年以来,已证明数个基因位点都与AMD有关,包括位于10q26基因簇上的CFH的两个主要基因位点1q32和ARMS2/HTRA1,Chen等<sup>[45]</sup>基于白种人的大样本研究证明CFH基因与地图状萎缩的相关性比新生血管性AMD相关性强。补体途径其他基因包括RMED基因位的C2,CFB,C3和CFI<sup>[5]</sup>。大量基因组关联研究表明高密度脂蛋白胆固醇途径基因包括LIPC和CETP,可能ABCA1和LPL与AMD有关联<sup>[46,47]</sup>,LDL通路中的APOE基因也可能与AMD相关<sup>[48]</sup>,APOE4等位基因作为AMD保护因素而APOE2则增加AMD发病风险<sup>[49]</sup>,但是目前研究尚不能证明APOE基因与AMD在中国人中的相关性<sup>[50]</sup>。胶原基质途径基因COL10A1和COL8A1和外基质途径基因TIMP3以及血管生成通路(VEGFA)基因也与AMD有相关性<sup>[47,51]</sup>,VEGF基因编码的VEGF蛋白主要参与新生血管的形成,因此目前研究抗VEGF治疗新生血管性AMD取得巨大进展。

导致AMD发生的危险因素纷繁复杂,因此,研究AMD发病的危险因素,着眼于干预可改变的危险因素如吸烟、不健康的饮食及生活习惯等,对于预防AMD的发病和延缓其进展具有重要意义,同时不断的发现AMD的危险因素也为进一步了解AMD的发病机制提供线索及依据。

## 参考文献

- 1 Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2012;47(4):171-188
- 2 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
- 3 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
- 4 Mitchell P, Wang JJ, Foran S, et al. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109(6):1092-1097
- 5 Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009;17(1):100-104
- 6 Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):253-262
- 7 Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379(9827):1728-1738
- 8 Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117(5):921-927
- 9 Laude A, Cackett PD, Vithana EN, et al. Polypoidal choroidal

- vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res* 2010;29(1):19-29
- 10 Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111(7):1288-1297
- 11 Fraser-Bell S, Donofrio J, Wu J, et al. Sociodemographic factors and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):30-38
- 12 李文娟, 彭清华. 年龄相关性黄斑变性的病因学研究进展. *国际眼科杂志* 2011;11(9):1558-1560
- 13 Shahid H, Khan JC, Cipriani V, et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2012;96(3):427-431
- 14 Cho BJ, Heo JW, Kim TW, et al. Prevalence and risk factors of age-related macular degeneration in Korea: the Korea national health and nutrition examination survey 2010-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):1101-1108
- 15 Nidhi B, Mamatha BS, Padmaprabhu CA, et al. Dietary and lifestyle risk factors associated with age-related macular degeneration: a hospital based study. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):722-727
- 16 Wadland WC, Ferenchick GS. Medical comorbidity in addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(4):675-687
- 17 Youn HY, McCanna DJ, Sivak JG, et al. *In vitro* ultraviolet-induced damage in human corneal, lens, and retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2011;17:237-246
- 18 Hui S, Yi L, Fengling QL. Effects of light exposure and use of intraocular lens on retinal pigment epithelial cells *in vitro*. *Photochem Photobiol* 2009;85(4):966-969
- 19 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
- 20 Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet* 2013;84(2):160-166
- 21 Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, et al. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):3778-3782
- 22 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
- 23 Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 2009;116(2):297-303
- 24 Howard KP, Klein BE, Klein R. Examining absolute risk of AMD in relation to cataract surgery. *Ophthalmology* 2013;120(7):1509-1510
- 25 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
- 26 Wang JJ, Fong CS, Rochtchina E, et al. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons. *Ophthalmology* 2012;119(11):2298-2303
- 27 Xu L, You QS, Cui T, et al. Association between asymmetry in cataract and asymmetry in age-related macular degeneration. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(7):981-985
- 28 Rosen ES. Age-related macular degeneration and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(2):173-174

- 29 Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, *et al.* Intravitreal dexamethasone implant for macular edema following uncomplicated phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(3):387-391
- 30 Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, *et al.* Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2020-2025
- 31 Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, *et al.* Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115(6):1046-1052
- 32 Erke MG, Bertelsen G, Peto T, *et al.* Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø Study. *Acta Ophthalmol* 2014: [Epub ahead of print]
- 33 Frank RN. Diabetes, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration: an unexpected relationship. *Retina* 2013;33(5):899-900
- 34 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
- 35 Choi JK, Lym YL, Moon JW, *et al.* Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011;129(2):196-199
- 36 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
- 37 Ulas F, Balbaba M, Ozmen S, *et al.* Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2013;33(5):485-489
- 38 Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2010; 16: 2412-2424
- 39 Munch IC, Linneberg A, Larsen M. Precursors of age-related macular degeneration: associations with physical activity, obesity, and serum lipids in the inter99 eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):3932-3940
- 40 Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, *et al.* Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011;118(6):1082-1088
- 41 Sun Y, Yu W, Huang L, *et al.* Is asthma related to choroidal neovascularization? *PLoS One* 2012;7(5):e35415
- 42 Kahawita SK, Casson RJ. Aspirin use and early age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014;49(1):35-39
- 43 Ye J, Xu Y, He J, *et al.* Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2687-2696
- 44 Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011;118(11):2203-2211
- 45 Chen Y, Zeng J, Zhao C, *et al.* Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):344-351
- 46 Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117(10):1989-1995
- 47 Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, *et al.* Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(16):7395-7400
- 48 McKay GJ, Patterson CC, Chakravarthy U, *et al.* Evidence of association of APOE with age-related macular degeneration: a pooled analysis of 15 studies. *Hum Mutat* 2011; 32(12): 1407-1416
- 49 Fritsche LG, Freitag-Wolf S, Bettecken T, *et al.* Age-related macular degeneration and functional promoter and coding variants of the apolipoprotein E gene. *Hum Mutat* 2009;30(7):1048-1053
- 50 刘小虎,莫亚,唐春艳,等.载脂蛋白E基因与年龄相关性黄斑变性的研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(1):62-64
- 51 Yu Y, Bhangale TR, Fagerness J, *et al.* Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2011; 20(18):3699-3709