

· 维生素与矿物质专栏 ·

维生素矿物质补充剂在年龄相关性黄斑变性防治中的临床应用：专家共识

中华医学会

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 又称老年性黄斑变性, 是 50 岁以上人群中常见的致盲性眼病, 尤其是在发达国家和地区。随着社会人口的增加和老龄化的加剧, 其患病率增高。

AMD 为视网膜黄斑部病变。分为干性和湿性两型: (1) 干性 AMD: 也称萎缩性或非新生血管性 AMD, 主要有玻璃膜疣和视网膜色素上皮细胞 (RPE) 异常改变。干性 AMD 发生率高, 通常进展缓慢, 但是有可能发展为更为严重的类型, 即湿性 AMD。(2) 湿性 AMD: 也称渗出性或新生血管性 AMD, 是由玻璃膜疣等引起的脉络膜 Bruch 膜损害, 能诱发脉络膜新生血管, 引起出血和渗出等改变。与干性 AMD 相比, 湿性 AMD 进展更为迅速, 导致更为严重的中心视力丧失。但是如果早期预防或及时诊治, 能够减少或延缓视力丧失。

AMD 的病因和诱发因素: AMD 与黄斑部长期慢性光损害、遗传、代谢、维生素和矿物质缺乏等因素有关。近期有研究表明, AMD 患病率的增加与血清同型半胱氨酸水平升高有关。2008 年 O'Connell 等的研究表明: 年龄相关性黄斑病变 (age-related maculopathy, ARM) 的发生危险与饮食中关键营养素, 如叶黄素、玉米黄素、维生素 E、锌等抗氧化营养素的缺乏有关。吸烟者由于常有维生素 C 缺乏和自由基生成增多的情况, 其患 ARM 的危险高于一般人群。新近的证据表明, 吸烟指数大于 10 包年 (“包年” 是一个人每日的吸烟包数, 乘以吸烟的年数所得的值) 的吸烟史是新生血管性 AMD 的独立危险因素。

1 维生素和矿物质与 AMD 相关的流行病学证据

1.1 AMD 的流行病学

AMD 的患病率随调查人群年龄结构不同而有所差异, 且随着人口老龄化有所增长。美国现有 AMD 患者超过 800 万人。预计到 2020 年 AMD 的发病率将增加 50% 以上^[4]。我国各地的流行病学调查均显示, 随着年龄增加, AMD 的患病率也显著增加, 且男、女之间无显著差异。1986 年对广东、新疆和西藏 50~98 岁人群的调查发现 AMD 患病率为 10.59%, 其中西藏患病率最高, 达 15.59%, 其次为新疆 11.32%, 广东最低, 为 6.41%。1986 年 12 月至 1987 年 3 月间湖南全省范围内的流行病学调查研究显示: (1) 自然人群中 AMD 的总患病率为 1.46%, 男、女患病率分别为 1.65% 和 1.27%, 两者间差异无显著性 ($P > 0.05$)。 (2) 50 岁以上人群中 AMD 的患病率为 9.12%, 其中湿性和干性 AMD 分别占 1.19% 和 7.92%。随着年龄的增加, AMD 患病率明显增加 ($P < 0.05$), 70 岁以上人群中 AMD 患病率增至 17.62%。1989 年王竞等对杭州市和嘉兴地区 50 岁以上人群 AMD 的流行病学调查显示: (1) 50 岁以上人群中 AMD 总患病率为 7.40%。 (2) 随着年龄增加, AMD 患病率逐渐增高, 50~59 岁、60~69 岁和 70~79 岁组的患病率分别为 3.39%、6.25% 和 13.50%。差异有非常显著的统计学意义 ($P = 0.0003$)。 (3) 农民等户外工作人群的患病率高于干部、知识分子等其他职业人员, 提示 AMD 可能与光损伤有关。1997 年在世界卫生组织和美国国家眼科研究所的支持下, 中山医科大学中山眼科中心在广东省斗门县对 50 岁以上的自然人群进行了大规模的流行病学调查, 结果: (1) AMD 患病率至少为 8.40%, 相比 1991 年的患病率 5.73% 增加明显; (2) AMD 的患病率随年龄增加而呈显著增长趋势, 从 50~59 岁组的 2.9% 增

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2013.04.013

原文出自“《维生素矿物质补充剂在疾病防治中的临床应用：专家共识》, 人民卫生出版社, 2009: 191-201”

至 70 岁以上组的 14.9%，差异具有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)，但男女间患病率的差异无统计学意义。2002 年 9 月至 2003 年 6 月邹海东等人对上海市静安区曹家渡街道 AMD 的患病率调查显示：(1) 50 岁以上人群中 AMD 总患病率为 15.5%，与 1999 年加拿大华裔人群调查结果 (14.6%) 接近，其中干性和湿性 AMD 的患病率之比约为 8:1；(2) 在 50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁、80 岁以上各年龄组中，AMD 的患病率分别为 5.7%、13.5%、20.2% 和 23.5%，差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。随着中国人口的增加和老龄化的加剧，AMD 的发生情况必然更加严重。

AMD 与致盲：在西方发达国家，AMD 是老年人致盲的首要原因。但在中国这一数据还很匮乏，根据 1999 至 2000 年对西藏致盲原因的研究显示，黄斑变性是第二大致盲原因，占 12.7%。而 2002 至 2003 年对上海地区的调查中，AMD 占盲眼的比例达 5.1%，占低视力眼的 31.1%。湿性 AMD 眼的视力明显低于干性 AMD 眼，盲眼比例高达 23.3%，低视力眼高达 40.0%。已有报道，60 岁以上人群致盲的首要原因是以 AMD 为主的视网膜退行性病变，并有增高趋势。

1.2 维生素和矿物质在 AMD 发生、发展中的作用

长期光照诱发的自由基形成和视网膜的氧化产物是发生 AMD 的关键因素。一些营养素，尤其是具有抗氧化特性的维生素和矿物质，如类胡萝卜素、维生素 C、维生素 E、锌等，可以通过清除自由基和抑制视网膜氧化产物的产生而延缓 AMD 的发展，对视网膜具有保护作用。

研究显示：(1) AMD 患者血清锌水平显著降低，且晚期 AMD 患者血清中维生素 C、维生素 E、总类胡萝卜素和 β -玉米黄素水平明显低于早期 AMD 患者。(2) AMD 患者黄斑部类胡萝卜素（叶黄素、玉米黄素）水平明显下降，且在晚期黄斑病变患者中类胡萝卜素水平的下降更为明显。(3) 血清维生素 D 水平与早期 AMD 的患病率呈负相关。(4) 血清同型半胱氨酸水平升高和维生素 B₁₂ 水平降低均显著增加 AMD 的发生危险，而血清同型半胱氨酸水平升高与体内血清叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平降低有关。(5) 通过膳食或补充剂补充玉米黄素、叶黄素、维生素 E、维生素 C、维生素 D、锌、铁等可以明显减少发生 AMD

的危险。

这些维生素矿物质在 AMD 发生、发展中的可能作用机制如下：

维生素 A：减少脂褐质堆积及其光催化反应。

类胡萝卜素（叶黄素、玉米黄素等）：抗氧化，清除由于光敏作用产生的单线态氧；吸收蓝光，保护视网膜色素上皮层免受短波段光损害。

维生素 B₁₂：作为同型半胱氨酸代谢的辅酶，可以降低血清同型半胱氨酸水平引起的氧化应激、凝固性过高和内皮损伤，而这一机制也可能导致 AMD 的发展。

维生素 C：抗氧化，抵抗自由基的损害，保护视网膜和黄斑。

维生素 D：可降低 T 辅助细胞 (TH)、细胞毒性 T 细胞 (Tc) 和自然杀伤细胞增殖，增加抑制性 T 细胞 (Ts) 活性。而且，维生素 D 可减少 IL-2、IL-6、IL-12 等促炎症因子的产生和减少 C 反应蛋白，从而通过抗炎作用减少 AMD 的患病危险。

维生素 E：抗氧化，清除自由基，保护视网膜和视网膜上皮层免受氧化损伤。

锌：在眼组织内，多种金属酶的结构成分或激活剂中含有锌。锌能增加超氧化物歧化酶的活性。

2 维生素和矿物质在 AMD 防治中的作用

2.1 多种维生素和矿物质与 AMD 发生和发展关系的临床研究

长期光暴露引起的氧化反应增加、自由基产生增多，从而导致脂质过氧化、蛋白质分子键氧化以及 DNA 链断裂与 AMD 的关联越来越受到关注。维生素 C、E 等抗氧化剂在视网膜浓集，叶黄素、玉米黄素通过视网膜浓集于黄斑部中心区，谷胱甘肽合成酶和谷胱甘肽还原酶在视网膜色素上皮层细胞内的浓度较高，均表明视网膜及黄斑部具有较强的处理氧化应激能力。但是，这一保护系统会随着年龄增大而退化。动物试验和临床研究一致认为，氧化损害作为诱发因素与 AMD 形成密切关联，因此补充具有抗氧化作用、能够清除视网膜自由基的营养素可能具有预防 AMD 发生和发展的作用。

2.1.1 维生素

多项研究表明，维生素 A、类胡萝卜素的摄入量与 AMD 的发生率呈反比。

近期研究表明, AMD 与炎症作用有关。而维生素 D 可以减少促炎症因子和 C 反应蛋白的产生, 血清维生素 D 水平与早期 AMD 的患病率呈反比。

研究发现, 血清维生素 B₁₂ 低下 (<125 pmol/L) 与 AMD 患病危险增加有关。在同型半胱氨酸水平 ≤15 μmol/L 的患者, 如果血清维生素 B₁₂ 水平低下, 那么 AMD 的患病危险可增加近 4 倍。

多项动物研究显示, 饮食中限制抗氧化维生素, 如维生素 A、C、E 的摄入, 可以导致类似光照过度或其他氧化应激后的 AMD 样改变, 加速氧化损伤性视网膜损害。日常饮食中补充维生素 C 和 β-胡萝卜素等抗氧化剂可以减少视网膜的氧化反应, 从而降低 AMD 的发生和发展。

2.1.2 矿物质

锌在眼组织, 特别在视网膜和脉络膜中含量较高。锌缺乏可使视网膜的抗氧化系统, 如超氧化物歧化酶的活性降低, 造成视网膜的过氧化损害。口服锌剂可以明显改善 AMD 患者的视力。王浩等研究显示, 联合口服锌剂和抗氧化剂可抑制中、晚期 AMD 进展, 有效率达 88.2%。

2.1.3 多种维生素和矿物质之间还存在协同作用

维生素 C 可以促使维生素 E 生成并阻止其被氧化, 并增强其氧化应激作用。硒与维生素 E 具有协同的抗氧化作用, 从而能更有效地清除自由基。

2.2 多种维生素和矿物质防治 AMD 的临床证据

理论上, 每日摄入适量多种营养素补充剂能延缓和防止 AMD 发生和发展。这种看法在临床研究中不断地得到证实。众多中外经典的研究也得出一致结论, 服用多种维生素可以降低 AMD 发生的危险性。

在一项多中心双盲对照研究中, 入选 3640 名年龄为 55~80 岁老年人为研究对象。这些人至少有 1 只眼存在不同程度玻璃体疣、黄斑地图状萎缩或色素异常, 或单眼发生 AMD。将他们随机分为每天口服补充抗氧化剂组 (维生素 C 500 mg、维生素 E 400 IU、β-胡萝卜素 15 mg); 补充锌 (80 mg) 和铜 (2 mg) 组; 补充抗氧化剂 + 锌组和安慰机组, 平均随访 6.3 年。结果: 与安慰剂组相比, 同时补充高剂量的抗氧化剂和锌可以显著降低 AMD 的患病危险, 其比值比 (OR) 为 0.72 (95% CI, 0.52~0.98), 而且没有发生显著不良反应。后续的研究

还显示, 与安慰剂相比, 每天口服补充抗氧化剂可以使中度黄斑变性患者发展到重度黄斑变性的危险下降 25%, 同时使中度视力下降 (视力 ≥15 个字母) 的危险下降 19%。

一项在荷兰鹿特丹进行的前瞻性研究中, 观察随访 4170 名 55 岁以上老年人长期规律地服用 β-胡萝卜素、维生素 C、维生素 E、锌等抗氧化剂降低 AMD 患病危险的影响, 平均随访 8 年。结果发现, 饮食中补充多种维生素矿物质与 AMD 的患病率呈负相关。联合补充 β-胡萝卜素、维生素 C、维生素 E、锌等抗氧化营养素可使 AMD 的患病率降低 35%, 其风险比 (HR) 为 0.65 (95% CI, 0.46~0.92)。

2008 年 Tan 等发表的蓝山眼科研究结果评价了补充抗氧化营养素与发生 AMD 的长期危险的关系。研究对象是 49~97 岁的 2454 名在澳大利亚悉尼西部的蓝山 (Blue Mountains) 地区的普通城市居民, 随访 5~10 年。结果显示, 补充 β-胡萝卜素、维生素 A、维生素 E、铁、锌等多种维生素矿物质均可显著降低 AMD 的发生危险 ($P < 0.05$)。

来自 Cochrane 协作组的荟萃分析显示, 补充抗氧化营养素 (β-胡萝卜素、维生素 C、维生素 E) 和锌对延缓 AMD 的进展有益, 其 OR 为 0.68 (95% CI, 0.49~0.93), 而且补充维生素矿物质制剂的人群减少视力降低可以达到 15 个字母以上, 其 OR 为 0.77 (95% CI, 0.58~1.03)。2008 年 Evans 的系统性综述和荟萃分析进一步证实了这一结论。他对 3 个大样本随机对照研究的 23 099 名补充维生素和矿物质的人群进行了分析, 结果显示补充抗氧化营养素 (β-胡萝卜素、维生素 C、维生素 E) 和锌能够有效延缓 AMD 的发展, 其 OR 为 0.68 (95% CI, 0.53~0.87); 并延缓患者视力降低, 其 OR 为 0.77 (95% CI, 0.62~0.96)。

2008 年 Parisi 等对意大利人群的一项随机对照研究显示, 非进展型 AMD 患者可通过补充类胡萝卜素和抗氧化营养素补充剂改善黄斑区视网膜的选择性损伤。15 名非进展型 AMD 患者每天补充维生素 C 180 mg、维生素 E 30 mg、锌 22.5 mg、铜 1 mg、叶黄素 10 mg、玉米黄质 1 mg、虾青素 4 mg, 另有 12 名非进展型 AMD 作为对照组。6~12 个月后, 补充组人群中黄斑部 0°~5° 视网膜原本显著降低的多焦视网膜电图 P1、N1 波振幅值显

著增加 ($P < 0.01$)。

2007 年 Rein 等采用现代计算机技术, 设计了随机的计算机智能体模型, 模拟美国人群自 50 岁到 100 岁或死亡期间 AMD 的自然病程和类型, 从而对维生素治疗应用于所有 AMD 的潜在人群进行了经济学评估。其结果认为与未使用维生素治疗的人群相比, 使用维生素治疗可以: (1) AMD 患者视力损伤和致盲的发生率从 21.4% 下降到 17.4%; (2) AMD 患者中视力较好眼从不发生视力损伤的危险从 7.0% 下降 5.6%; (3) 每个 AMD 患者的质量调整生命年增加 0.011, 且维生素矿物质治疗的成本-效益比是 21 387 美元/质量调整生命年。

3 专家共识

- 3.1 AMD 患者往往存在某些维生素矿物质的缺乏。
- 3.2 抗氧化维生素、维生素 D、B₁₂ 和锌等微量元素缺乏可能会引起 AMD 的发生和发展。
- 3.3 抗氧化维生素和锌等微量元素的补充, 对预防或降低 AMD 的发生发展有益。
- 3.4 推荐 50 岁以上的人每天服用一片多种维生素矿物质制剂。

(收稿日期: 2013-05-22)

维生素矿物质补充剂在年龄相关性黄斑变性防治中的临床应用:专家共识

作者: [中华医学会](#)
作者单位:
刊名: [中华临床营养杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Clinical Nutrition](#)
年, 卷(期): 2013, 21(4)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgleyzz201304013.aspx