

维生素 D 与近视关联的研究进展

曾寒君¹, 许韶君^{1,2}, 陶芳标^{1,2}

1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 合肥 230032; 2. 人口健康与优生安徽省重点实验室

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 778.1+1

【文章编号】 1000-9817(2018)06-0952-04

【关键词】 维生素 D; 近视; 流行病学研究

近视是重要的全球性公共卫生问题, 特别是在中国、新加坡等东亚国家。预计到 2050 年近视患病率会显著增加, 影响全球近 50 亿人的健康^[1]。在 20 世纪以前, 人们普遍认为教室里的高水平光照能够预防近视, 教育部门通过扩大教室窗户来预防儿童近视, 这种做法一直持续到 20 世纪 60 年代, 这一时期近视被认为是一种由遗传条件导致的疾病, 随后几年近视不再是重点研究领域^[2-3]。最近的研究结果恢复了 19 世纪 90 年代的理论, 即有更高户外活动量的学生近视水平较低^[4-8]。但其作用机制尚不明确。“光—多巴胺假说”认为, 明亮的可见光会增加视网膜多巴胺释放, 从而抑制视网膜轴向延长, 这一假说在动物实验中已有实质性的支持^[9-10]。“光源波谱假说”认为, 户外活动对近视的保护作用是由于光源波谱组成差异而非光照度的差异, 室内光源大多是长波长光, 而户外接触的阳光主要是短波长光(蓝光), 当眼睛暴露在光度、对比度缓慢变化的环境中, 短波长光可阻止近视发展^[11-12]。“维生素 D 假说”认为, 户外活动导致血液中维生素 D 水平的差异, 从而对近视产生影响^[13-16]。本文主要对血清维生素 D 水平与近视风险的文献报道进行综述。

1 血清维生素 D 水平与近视关联的流行病学研究

“维生素 D 假说”之所以被提出是因为维生素 D 可能与户外活动时间减少和近视风险增加有关。20 世纪三四十年代, 有研究者调查了维生素 D 与近视的关联, 并首次提出维生素 D 可能与近视的发展存在关联的假设^[17]。但横断面研究观察到的维生素 D 水平

与近视的关联也有可能是建立在户外活动时间之上的, 而户外活动时间越长则更容易暴露在阳光下, 继而血液中的维生素 D 含量也更高。所以维生素 D 可能是户外活动时间与近视关联的一个混杂因素, 因此维生素 D 是直接作用于近视发展还是仅作为户外活动时间的生物标志物迫切需要验证说明。Mutti^[18] 在一项小型调查研究中首次提出血清维生素 D 水平与患近视风险的直接关联, 在调整年龄和膳食摄入量后, 近视组的血清维生素 D 浓度比非近视组平均低 3.4 ng/mL, 差异有统计学意义, 而户外活动时间与近视在小样本中并无相关性。这项研究为维生素 D 和近视之间可能存在直接关联提供了初步证据, 但由于样本量小, 尚不能确定结论。

之后大型研究分析了血清维生素 D 水平与近视的关联。由于近视和维生素 D 缺乏均为亚洲人常见的健康问题, 因此在亚洲人群中研究二者之间的关系十分重要。韩国国家健康和营养调查对 2 038 名 13~18 岁韩国青少年血清 25(OH)D 浓度和近视情况的调查结果显示, 调整年龄后, 近视组屈光度与血清 25(OH)D 相关, 在调整居住地、父母收入、总能量摄入、膳食钙摄入量、牛奶消费和吸烟经历后, 近视组屈光度与血清 25(OH)D 浓度仍相关^[19], 为维生素 D 可能是控制近视的一个潜在治疗方案提供了重要证据。但该研究还存在一些局限性: 首先, 非散瞳验光测得的视力可能存在误差, 导致风险因素分析不准确; 其次, 没有考虑户外活动时间和阳光暴露的影响, 户外活动时间和阳光暴露已被证实影响近视发展和 25(OH)D 水平的变化。另一项韩国国家健康和营养调查结果也表明, 血清 25(OH)D 浓度与近视存在关联^[20]。

除亚洲之外, 维生素 D 与近视的关联性在西方人群中也有研究。在西澳大利亚 Raine 队列研究中, Yazar 等^[21] 调查结果显示, 946(221 名近视者, 725 名非近视者) 名参与者中, 近视组血清 25(OH)D 浓度为 67.6 nmol/L, 非近视组为 72.5 nmol/L, 差异具有统计学意义; 在单因素分析中, 低血清 25(OH)D 浓度与近视高风险有关联, 调整年龄、性别、种族、父母近视、教育状况和太阳光暴露的生物标志物评分等混杂因素

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81402700)。

【作者简介】 曾寒君(1992-), 女, 安徽合肥人, 在读硕士, 主要研究方向为青少年发育与行为。

【通讯作者】 许韶君, E-mail: xushaojun@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.06.047

后,该关联仍有统计学意义,故认为近视者血清 25(OH)D 浓度明显低于非近视者。与上述亚洲研究中的发现一致。

为探讨户外活动时间对近视的保护作用是否由维生素 D 水平介导,Guggenheim 等^[22]分析了参加英国 Avon 亲子队列研究的 7~15 岁儿童的研究数据,结果发现,户外活动时间与 25(OH)D 水平增加和近视发生率减少有关。然而,在模型中加入血清 25(OH)D 水平后,户外活动时间对近视的保护作用不会减弱,25(OH)D 浓度自然对数的单位变化与近视不相关($HR=0.83,95\%CI=0.66\sim 0.11,P=0.11$)。该研究表明,维生素 D 并不是户外活动对 15 126 名 20 岁研究对象的血清 25(OH)D 浓度和近视情况,调查时间影响近视发展的中介因素。但该研究还存在一些局限性,如户外活动时间的测量使用的是单一的问卷调查,并且没有散瞳后验光,在解释结果时应考虑这些因素的影响。

以往的研究大多数聚焦于血清 25(OH)D 水平与近视的关联,很少将眼轴长度(AL)纳入研究,AL 是代表前房深度、晶状体厚度和玻璃体腔深度的综合指标^[23]。AL 的研究不仅能探究眼球变长的原因,还能为近视的病因研究提供证据。为探讨血清 25(OH)D 水平与眼轴长度和近视的关联,最近一项^[24]对 2 666 名参与 Generation R 队列研究的 6 岁儿童的调查数据分析发现,在调整协变量后,25(OH)D 水平与 AL 以及近视风险相关($OR=0.65,95\%CI=0.46\sim 0.92$),该关联在欧洲和非欧洲儿童之间无差异(β 值分别为 $-0.039,-0.037$)。户外活动时间和血清 25(OH)D 水平均是 AL 的危险因素,但当血清 25(OH)D 水平的影响被控制后,户外活动时间不再是近视的危险因素($OR=0.81,95\%CI=0.61\sim 1.07$)。表明血清 25(OH)D 水平对近视出现了独立于户外活动之外的影响,提示 25(OH)D 可能在近视发展中起更直接的作用。

上述研究分析了血清 25(OH)D 水平与近视的关联,但由于 25(OH)D 的检测方法不同,很难对各项研究的结果进行比较。此外,对户外暴露测量的不精确也可能影响分析结果,尤其是当样本量较小或关联性很弱时。因此,关于维生素 D 与近视的关联尚难以得出确切结论。

2 维生素 D 受体(VDR)基因多态性与近视的关联

近视是一种多因素疾病,了解维生素 D 代谢通路相关基因多态性与近视的关联,可以进一步了解维生素 D 在近视形成中的作用。Annamaneni 等^[25]在一项病例对照研究中使用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(PCR-RELP)技术检测了 206 个高度近视

者,98 个低度近视者和 250 个对照样本的 VDR 基因 Fok1 的多态性,结果显示,高度近视组 ff 纯合子频率(8.3%)与对照组(14.0%)相比降低;相应的高度近视组 FF 纯合子频率升高(高度近视组 68.9%,对照组 62.8%),f 等位基因携带频率(Ff 和 ff)增加只在高度近视早期、低度近视后期以及父母遗传的低度近视的情况下出现,提示 VDR 基因可能没有在近视发展中起直接作用,但可能通过在钙稳态和调节睫状肌功能中的作用间接影响近视的发生发展。而在另一项病例对照研究中^[26],Mutti 等发现,VDR 的一个单核苷酸多态性(rs2853559)与近视相关($P=0.003$),而在轻度近视组($-4.0\text{ D}<SE<-0.75\text{ D}$),VDR 的 3 个单核苷酸多态性(rs2239182,rs3819545,rs2853559)与近视程度相关(P 值均 <0.01),因此认为 VDR 多态性可能影响中低度近视。

3 维生素 D 影响近视发展可能的生物学机制

目前关于维生素 D 如何影响近视的生物学机制尚不清楚。已知维生素 D 作为细胞分化的调节因子具有很强的抗癌和抗增殖作用^[27],因此可能对巩膜重塑具有抗增殖作用,而巩膜重塑直接影响近视的发展。也有学者认为,血清维生素 D 水平可能是通过维甲酸从而对巩膜病理性生长产生影响的。近视的发展已知是视网膜—巩膜(retinoscleral)信号通路以及眼压发挥作用的^[28]。在已知的局部调节因子中,维甲酸是作为 retinoscleral 信号通路的双向调节因子调节眼的发育^[29-31]。在该过程中,维甲酸通过和 VDR 形成异源二聚体从而参与信号传导和细胞周期的调控,而维生素 D 负责启动 VDR/维甲酸形成异源二聚体^[32]。VDR 和高度近视关联性的蛋白组学和遗传学的研究结果可能支持该假说^[33-34]。

最近一项研究发现,近视儿童的睫状肌比非近视儿童要厚,故认为肥厚的睫状肌可能会对眼的结构和功能产生影响^[35]。而纵向流行病学研究结果显示,维生素 D 与一种由于平滑肌增生肥厚而导致的膀胱过度活动症的风险降低有关^[36]。提示维生素 D 对增生肥厚的平滑肌具有调节作用,因此,维生素 D 可能是通过调节增生肥厚的睫状肌从而对近视产生影响。此外,Dallosso 等^[37]提出,维生素 D 缺乏继发缺钙可能会导致早产儿近视。

4 对近视预防控制的启示

本文在总结大量相关研究的基础上发现,近视者较非近视者有较低的血清维生素 D 水平,低血清 25(OH)D 浓度可能与近视患病率相关,表明维生素 D 可能是控制近视发展的一个潜在治疗方案。然而,目

前阶段所有近视与维生素 D 关联的证据都是观察性的,不能确定维生素 D 是独立作用于近视发展还是仅作为户外活动时间影响近视发展的中介因素。考虑到证据相对薄弱,作用机制尚不清楚,尚不能确定关于“维生素 D 假说”的因果关联。此外,户外活动时间对近视的保护作用已经在几个以学校为基础的随机对照试验中得到证实^[38-42],但关于维生素 D 与近视风险的研究还未取得突破性进展。为确定维生素 D 是否影响近视的发生发展,未来的近视预防控制工作中还应积极开展维生素 D 补充的随机对照试验。若维生素 D 补充能够有效降低近视患病率,将为基于膳食摄入的近视干预提供依据。与增加户外活动时间等改变生活方式的干预措施相比,在日常饮食中添加维生素 D 更加简单可行。此外,还应开展功能性研究、维生素 D 受体基因多态性的研究以及低血清 25(OH)D 浓度对巩膜生长影响机制的干预研究,探究维生素 D 如何在近视发展中发挥作用。

5 参考文献

- [1] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5):1036-1042.
- [2] POLLING J R, VERHOEVENERJ V J, TIDEMAN J W. Duke-Elder's views on prognosis, prophylaxis, and treatment of myopia; way ahead of his time[J]. *Strabismus*, 2016, 24(1):40-43.
- [3] RICHARD H. Myopia and daylight in schools; a neglected aspect of public health? [J]. *Persp Pub Health*, 2016, 136(1):150-155.
- [4] ROSE K A, MORGAN I G, IP J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(8):1279-1285.
- [5] 金菊香, 伍晓艳, 万宇辉, 等. 户外活动对中小学生学习力的保护效果评价[J]. *中国学校卫生*, 2014, 35(12):1776-1779.
- [6] 翟露露, 伍晓艳, 许韶君, 等. 接触阳光与儿童近视关联的研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(11):1555-1560.
- [7] GUGGENHEIM J A, NORTHSTONE K, MCMAHON G, et al. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood; a prospective cohort study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(6):2856-2865.
- [8] READ S A, COLLINS M J, VINCENT S J. Light exposure and physical activity in myopia and emmetropic children[J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(3):330-341.
- [9] COHEN Y, PELEG E, BELKIN M, et al. Ambient illuminance, retinal dopamine release and refractive development in chicks[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 103(4):33-40.
- [10] ASHBY R, OHLENDORF A, SCHAEFFEL F. The effect of ambient illuminance on the development of derivation myopia in chicks[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11):5348-5354.
- [11] MEHDIZADEH M, NOWROOZADEH M H. Outdoor activity and myopia[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6):1229-1230.
- [12] RUCKER F, BRITTON S, SPATCHER M, et al. Blue light protects against temporal frequency sensitive refractive changes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(10):6121-6131.
- [13] FRENCH A N, ASHBY R S, MORGAN I G. Time outdoors and the prevention of myopia[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114(9):58-68.
- [14] MORGAN I G. ALSPAC study does not support a role for vitamin D in the prevention of myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12):8559.
- [15] RAMANURTHY D, LIN CHUA S Y. A review of environmental risk factors for myopia during early life, childhood and adolescence [J]. *Clin Exp Optom*, 2015, 98(6):497-506.
- [16] SHERWIN J C, REACHER M H, KEOGH R H, et al. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(10):2141-2151.
- [17] LAVAL J. Vitamin D and myopia [J]. *Arch Ophthalmol*, 1938, 19(4):612.
- [18] MUTTI D O. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia [J]. *Optom Vis Sci*, 2011, 88(3):377-382.
- [19] CHOI J A, HAN K, PARK Y M. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4):2041-2047.
- [20] KWON J W, CHOI J A, LA T Y. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with myopia in the Korea national health and nutrition examination survey [J]. *Medicine*, 2016, 95(46):e5012.
- [21] YAZAR S, HEWITT A W, BLACK L J, et al. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(7):4552-4559.
- [22] GUGGENHEIM J A, WILLIAMS C, NORTHSTONE K, et al. Dose vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12):8550-8558.
- [23] MENG W, BUTTERWORTH J, MALECAZE F, et al. Axial length: an underestimated endophenotype of myopia [J]. *Med Hypoth*, 2010, 74(2):252-253.
- [24] TIDEMAN J W, POLLING J R, VOORTMAN T, et al. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children [J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(5):491-499.
- [25] ANNAMANENI S, BINDU C H, REDDY K P. Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia [J]. *Oman J Ophthalmol*, 2011, 4(2):57-62.
- [26] MUTTI D O, COOPER M E, DRAGAN E, et al. Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D-binding protein) polymorphisms in myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):3818-3824.
- [27] LIN R, WHITE J H. The pleiotropic actions of vitamin D [J]. *Bio Essays*, 2004, 26(1):21-28.
- [28] MCBRIEN N A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(3):307-338.
- [29] KIM R Y, STERN W H. Retinoids and butyrate modulate fibroblast growth and contraction of collagen matrices [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990, 31(6):1183-1186.
- [30] SEKO Y, SHIMOKAWA H. In vivo and in vitro association of retinoic acid with form-deprivation myopia in the chick [J]. *Exp Eye Res*, 1996, 63(4):443-452.
- [31] MCFADDEN S A, HOWLETT M H. Vision res [J]. *Vis Res*, 2004, 44(7):643-653.

- [32] TAVERA-MENDOZA L, WANG T T, LALLEMANT B, et al. Convergence of vitamin D and retinoic acid signalling at a common hormone response element[J]. *Embo Rep*, 2006, 7(2):180-185.
- [33] KORBMACHER C, HELBIG H, HALLER H, et al. Endothelin depolarizes membrane voltage and increases intracellular calcium concentration in human ciliary muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 164(3):1031-1039.
- [34] DUAN X, LU Q, XUE P, et al. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with myopia[J]. *Mol Vis*, 2008, 14(45):370-377.
- [35] BAILEY M D, SINNOTT L T. Ciliary body thickness and refractive error in children[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(10):4353-4360.
- [36] CARROLL W F, FABRES J, NAGY T R, et al. Results of extremely-low-birth-weight infants randomized to receive extra enteral calcium supply[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(3):339-345.
- [37] DALLOSSO H M, MCGROTHER C W, MATTHEWS R J, et al. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: a longitudinal study in women[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2004, 23(3):204-210.
- [38] HE M, XIANG F, ZENG Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in china: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(11):1142-1148.
- [39] WU P C, TSAI C L, WU H L, et al. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5):1080-1085.
- [40] DIRANI M, TONG L, GAZZARD G, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(8):997-1000.
- [41] 郭寅, 刘丽娟, 徐亮, 等. 北京市城乡 681 名小学生户外活动时间及与近视的关系[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(3):191-194.

收稿日期:2018-01-16;修回日期:2018-02-09

· 疾病控制 ·

上海金山区中小學生 2011—2015 學年因病缺課監測分析

张玲玲, 宣国, 俞丹丹

上海市金山区疾病预防控制中心, 201599

【摘要】 目的 分析 2011—2015 学年金山区中小學生因病缺課的流行特征和原因, 为降低學生因病缺課率, 制定干預措施提供依据。方法 收集 2011—2015 学年金山区中小學生因病缺課系統監測数据, 描述中小學生因病缺課流行特征, 并比较不同性别、不同學段學生因病缺課情况。结果 2011—2015 学年金山区中小學生总因病缺課率为 0.28%, 缺課的首位原因为发热, 占全部缺課病例的 42.95%; 其次为呼吸系統症状/疾病 (22.24%)、消化系統症状/疾病 (10.60%) 以及傳染病 (6.45%); 缺課病例集中于 11—12 月及 3—5 月, 各种病因所致缺課分布高峰的时间不同; 各學年男生缺課率均高于女生 (P 值均 < 0.01); 不同學段之间, 小学缺課率最高, 高中最低, 各學年不同學段缺課率差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.01); 傳染病和伤害所致的平均缺課天数最多 (6.7, 5.2 d)。结论 小學生及男生是缺課的重点关注人群。应根据中小學生缺課的主要病因及其时间分布特点提前采取措施, 降低學生缺課率。

【关键词】 學生; 缺勤; 疾病; 流行病學研究; 信息系統

【中圖分類号】 G 637.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2018)06-0955-03

學生因病缺課是反映青少年健康的重要指标之一。学校作为一个人群高度密集的场所, 是聚集性事件的高发区^[1]。为了解金山区中小學生的健康状况, 分析造成學生缺課的各种疾病分布特点与规律, 以便采取有效措施提高學生健康水平, 笔者收集 2011—2015 学年全区學生因病缺課監測信息, 现将分析结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 監測范围为 2011—2015 学年金山区中小

学校及中职业院校所有在校學生, 包括小学 28 所、初级中学 22 所、高级中学 9 所、中职业院校 3 所。按照《上海市因病缺課缺勤監測方案》^[1] 规定, 因病缺課監測对象为因疾病、伤害或不适症状而缺課的學生, 不包括办理休學手续的學生。

1.2 方法 以學年为周期, 学校保健教师或班主任每天通过晨检、全日健康观察、信息确认等方式, 收集从前一天中午 12:00 以后到当日 12:00 以前的缺課學生病例, 询问缺課原因, 将符合監測对象要求的病例记录在《上海市学校因病缺課缺勤登记本》上, 于每日 15:00 前登陆网络, 将当日 12:00 之前的因病缺課學生信息核实并上报至《因病缺課缺勤网络直报系統》。具体監測内容包括疾病症状 (发热、咳嗽、流涕、咽痛、腹痛、恶心、呕吐、皮疹、其他)、疾病 (呼吸系統疾病、

【作者简介】 张玲玲 (1985—), 女, 安徽滁州人, 硕士, 主管医师, 主要从事学校卫生工作。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.06.048