

# 视网膜静脉阻塞患者 血清同型半胱氨酸水平检测的临床意义\*

张 愉, 权青云, 孙 鹃, 张贵云

(武警陕西省总队医院干部病房, 西安 710054)

**摘要:**目的 讨论视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的变化,以研究血浆 Hcy 升高是否是 RVO 的危险因素,为治疗和预防该病提供客观依据。方法 采用病例对照研究,收集 65 例经过统一眼科检查标准确诊 RVO 且经过系统疾病排除标准筛选的患者作为病例组,其中视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)患者 46 例,视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患者 19 例;同期健康体检且既往无眼底血管性疾病病史者 65 例作为对照组,两组年龄、性别无差异。检测血浆 Hcy 含量后作统计学比较。结果 RVO 病例组血浆 Hcy 均值较对照组显著升高( $t=6.192, P<0.05$ )。病例组中 CRVO 及 BRVO 患者的血浆 Hcy 比较差异无统计学意义( $t=1.536, P>0.05$ )。结论 血浆 Hcy 为 RVO 的危险因素,降低 Hcy 的药物可以用于 RVO 的预防和治疗中。

**关键词:**视网膜静脉阻塞;同型半胱氨酸;危险因素

中图分类号:R774.1;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)01-118-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.030

## Clinical Observation of the Relationship between Retinal Vein Occlusion and Homocysteine

ZHANG Yu, QUAN Qing-yun, SUN Juan, ZHANG Gui-yun

(Wards for Officers, Shaanxi Armed Police Corps Hospital, Xi'an 710054, China)

**Abstract:** Objective The discussion of plasma homocysteine in retinal vein occlusion (homocysteine, Hcy) level changes, to study whether elevated plasma Hcy is a risk factor for RVO, and provide objective basis for the prevention and treatment of the disease. Methods A case-control study of 65 cases were collected after unified ophthalmic examination standard diagnosis of RVO and after disease screening criteria of patients as case group [central retinal vein occlusion (CRVO) in 46 patients, branch retinal vein occlusion (BRVO) in 19 healthy people], and no previous history of retinal vascular diseases, 65 cases as the control group, the two groups showed no significant difference in age and sex. The content of plasma Hcy after statistical comparison detection. Results The mean plasma Hcy in the RVO case group was significantly higher than that in the control group ( $t=6.192, P<0.05$ ). There was no significant difference in plasma Hcy index between CRVO and BRVO patients in the case group ( $t=1.536, P>0.05$ ). Conclusion Plasma Hcy is a risk factor for RVO, and a drug that reduces Hcy can be used in the prevention and treatment of RVO.

**Keywords:** retinal vein occlusion; homocysteine; risk factors

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)首先由 Von michele 于 1978 年命名,表现为阻塞的静脉迂曲扩张,沿受累静脉分布区域的视网膜火焰状出血、水肿、渗出,累及黄斑可严重影响视力<sup>[1]</sup>。RVO 临床上分为以下 2 型:①视网膜中央静脉阻塞(CRVO),视网膜中的 4 个象限均有出血;②视网膜分支静脉阻塞(BRVO),一般出血仅存在于视网膜静脉阻塞的区域。是常见的视网膜血管疾病之一,其发病率仅次于糖尿病视网膜病变居第二位<sup>[2]</sup>。据统计,美国 RVO 10a 累积发病率约为 1.6%,每年新增约 15 万人<sup>[2]</sup>。而中国此病

的 10 年发病率更高达 1.9%<sup>[3]</sup>。全世界估计有 1.6 亿人至少一眼患 RVO。由上述统计学数据可见,RVO 是一种严重威胁人类视力,对人们的生活质量有重大负面影响的疾病。近年来国内外许多研究表明,RVO 的致病危险因素很多,也较为复杂,多种全身性疾病、眼局部因素、年龄、生活习惯、全身性用药等都与 RVO 的发病相关,而此类全身性疾病又与血管壁、血液成分及血流动力学改变有关<sup>[4]</sup>。本研究采用病例对照的方法对 RVO 患者血浆 Hcy 水平及相关因素进行初步研究,使得我们对血浆 Hcy 是否为 RVO 的危险因素有了更为

\* 作者简介:张 愉(1977-),女,学士,主治医师,眼科学和老年病学,E-mail:1583094500@qq.com。

深入的了解。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究病例选取均取得患者知情同意,并签署知情同意书,遵循赫尔辛基宣言。自2012年1月~2017年1月,在武警陕西总队医院眼科门诊及住院部共收集确诊RVO患者65例,其中男性40例,女性25例,26~78岁,平均年龄 $52.2 \pm 3.6$ 岁;其中CRVO患者46人,BRVO患者19人。纳入患病组统一眼科检查标准:①裂隙灯检查排除眼前节疾病;②检测裸眼视力(UCVA)及矫正视力(BCVA);③散瞳眼底照相;④荧光素钠眼底造影(FFA);⑤黄斑区光学相干断层扫描(OCT)检测视网膜厚度;⑥眼压及视野检查;⑦排除眼外伤者。患病组的排除标准:①治疗中途退出或不配合治疗者;②年龄 $\geq 80$ 岁者;③严重急性感染者或恶性肿瘤患者;④排除糖尿病、严重心脑血管疾病、血液病、肝肾功能严重损害及精神病患者。对照组选择同期在我院体检中心行健康查体者,年龄、性别与病例组相仿,非RVO且既往无眼底血管性疾病病史者65例。两组临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器及标准 测定仪器为罗氏cobas6000生化分析仪。判定标准:血浆同型半胱氨酸正常值范围: $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$ 。

1.3 方法 由医护人员告知RVO及对照组人员于采血前1天禁食奶酪、肉类等高蛋氨酸食物及叶酸、维生素B12等药物及其他对血浆同型半胱氨酸有影响的食物及药物,至少经过8h的整夜禁食水,在晨起空腹安静状态下抽取空腹静脉血5ml,肝素抗凝反复混匀,立即室温下3000 r/min离心10 min,分离血浆,1 h内测定Hcy。

1.4 统计学分析 采用SPSS18.0统计软件进行分析,组间差异采用 $t$ 检验,计量资料的数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RVO病例组与对照组血浆Hcy水平比较

RVO病例组的平均血浆Hcy水平( $10.21 \pm 4.96 \mu\text{mol/L}$ )较对照组( $21.06 \pm 11.97 \mu\text{mol/L}$ )明显升高( $t = 6.192, P < 0.001$ ),差异有统计学意义。

2.2 病例组的CRVO与BRVO血浆Hcy水平比较 病例组的CRVO与BRVO血浆Hcy水平比较( $21.01 \pm 11.87 \mu\text{mol/L}$  vs  $22.12 \pm 13.16 \mu\text{mol/L}$ ),差异无统计学意义( $t = 1.536, P > 0.05$ )。

3 讨论 随着代谢类疾病患者在临床上的不断增多,各科室逐步提高了对高同型半胱氨酸血症的重视度。同型半胱氨酸又称高半胱氨酸,是含硫氨基

酸的一种,是蛋氨酸循环的重要中间产物,由蛋氨酸转化而来。在ATP的参与下,蛋氨酸先合成甲基活化的S-腺苷蛋氨酸,后者在甲基转移酶的作用下将甲基转移给另一物质使其甲基化,而自身变为S-腺苷同型半胱氨酸,再在水解酶作用下脱去腺苷,变为Hcy。Hcy可在维生素B12和叶酸的辅助作用下再甲基化重新合成甲硫氨酸,甲硫氨酸合成酶会在这个过程中起到催化作用,而且必须有N5,N10-甲基四氢叶酸作为供体,所以血中Hcy水平的升高可能与叶酸及维生素B12缺乏有关<sup>[5,7]</sup>。

RVO病因非常复杂,发病机制尚不十分明确,但其与动脉粥样硬化等疾病的危险因素有着相似之处。近年来研究表明Hcy为动脉粥样硬化、深静脉血栓性疾病、脑血管疾病的独立危险因素<sup>[8,9]</sup>。而Hcy通过加剧动脉粥样硬化形成进而使得血栓形成。由此可见,高Hcy与RVO可能有着因果关系。自1969年起,McCully<sup>[10,11]</sup>对Hcy与动脉粥样硬化的关系进行了深入研究,他发现给小鼠长期喂食高Hcy饮食后小鼠全身动脉粥样硬化。所以McCully认为Hcy是动脉粥样硬化的危险因素。而张鹏等<sup>[12]</sup>的研究发现,RVO患者血中的Hcy水平明显提高,在一定程度上证实了Hcy通过加剧动脉粥样硬化进而影响视网膜静脉血流,使得视网膜中央静脉内血栓形成。Chua等<sup>[13]</sup>的基础人口调查显示:Hcy每增高1 mmol/L,RVO的患病率增加7%。Weger等<sup>[14]</sup>研究发现血清叶酸平均浓度中每降低1  $\mu\text{g/L}$ ,RVO的发病率就会增加0.63%。本研究观察到RVO病例组血Hcy含量检测与对照组比较差异有显著性,表明血Hcy的增高在RVO的发病中起到了重要作用。虽然我们为回顾性研究,样本量较少;且本病虽与全身因素及眼局部因素有关,但在观察对象、地域、种族、饮食习惯等方面差异很大,还存在一些局限性。但是本研究采用与病例组性别、年龄无差异,相同地域、人种、饮食文化、生活习惯的健康查体者作为对照,并采用相同检测步骤、仪器方法,具可比性,说明我国西北地区患者中高Hcy血症也与RVO发病相关。

目前我国经济飞速发展,人民生活水平的提高使得饮食结构也发生了重大改变,所以Hcy代谢异常引发高Hcy血症的患者持续增多,这就使得RVO的发病率逐年升高,而截至目前为止,治疗RVO尚无理想的方法,可以说是难度大、疗效欠佳、预后极差,致盲率为16.9%<sup>[15]</sup>。而且有研究表明近年来中青年RVO的发病率呈明显增加趋势,而对于年轻的RVO患者,此病可能只是其危

及生命的系统性疾病的早期表现<sup>[16]</sup>。眼科眼内注射药物及激光等治疗可以促进水肿、出血的吸收,但不能阻止患者视力的损失、严重并发症的发生。可是伴随着临床检验技术及分子生物学的飞速发展,RVO的预防和治疗将会有突破性进展。依照本研究结果我们可以发现:既然血浆Hcy含量增高是RVO发生的一项危险因素,那么通过对血中Hcy水平的调控就可以作为预防和治疗RVO的常规措施。对患者及未发病人群进行健康教育,强调日常科学饮食,增加新鲜水果及蔬菜的摄入,减少乳酪、肉类等高蛋氨酸食物的摄入,并且补充维生素B12、叶酸,以降低血浆Hcy高水平,达到预防动脉粥样硬化,减轻血栓加重趋势的目的。有文献表明,维生素B6、维生素B12及叶酸浓度与血Hcy水平负相关<sup>[17]</sup>,B族维生素、叶酸及甲钴胺可以降低患者的血Hcy水平。因此,使用此类降Hcy的药物可降低发病风险、改善预后视力,并且在理论上可能降低对侧眼再发生RVO的机率。

综上所述,血浆Hcy作为RVO的危险因素之一,在诊疗过程中,应使用检验技术尽早发现,尽快干预,有助于预防RVO的进展,也对于治疗和预后评估有重要指导意义。

#### 参考文献:

- [1] 魏洁,孙时英,牛建军. 视网膜中央静脉阻塞病因的研究进展[J]. 临床眼科杂志,2010;18(6):569-572.  
Wei J, Sun SY, Niu JJ. Progress of researches on causation of central retinal vein occlusion[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2010, 18(6): 569-572.
- [2] Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the blue mountains eye study[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(5): 726-732.
- [3] Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10 year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Benjing eye study[J]. Ophthalmology, 2013, 120(4): 803-808.
- [4] 李美玉. 现代眼科诊疗手册[M]. 北京:北京医科大学出版社,2001:279.  
Li MY. Modern Eye Clinic Manual[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2001: 279.
- [5] Genser D, Prachar H, Hauer R, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with coronary heart disease[J]. Ann Nutr Metab, 2006, 50(5): 413-419.
- [6] 高伟,王雨生. 同型半胱氨酸与视网膜静脉阻塞[J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(1): 142-144.  
Gao W, Wang YS. Homocysteine and retinal vein occlusion[J]. International Journal of Ophthalmology, 2005, 5(1): 142-144.
- [7] Gao W, Wang YS, Zhang P, et al. Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion; a case-control study in a Chinese population[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244(10): 1246-1249.
- [8] Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis[J]. Blood, 2003, 102(4): 1363-1366.
- [9] 王拥军,刘力生,饶克勤,等. 我国脑卒中预防策略思考:同时控制高血压和高同型半胱氨酸水平[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(47): 3316-3318.  
Wang YJ, Liu LS, Rao KQ, et al. Strategy for stroke prevention: controlling both hypertension and high homocysteine[J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(47): 3316-3318.
- [10] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. Am J Pathol, 1969, 56(1): 111-128.
- [11] McCully KS. Homocysteinemia and arteriosclerosis[J]. Am Heart J, 1972, 83(4): 571-573.
- [12] 张鹏,王海燕,张自峰,等. 血栓危险因素与视网膜中央静脉阻塞的相关性[J]. 眼科, 2013, 22(6): 393-396.  
Zhang P, Wang HY, Zhang ZF, et al. Clinical observation on the association between risk factors related to thrombus and central retinal vein occlusion[J]. Ophthalmology, 2013, 22(6): 393-396.
- [13] Chua B, Kifley A, Wong TY, et al. Homocysteine and retinal vein occlusion: a population-based study[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(1): 181-182.
- [14] Weger M, Stanger O, Deutschman H, et al. Hyperhomocyst(e)-inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion[J]. Ophthalmology, 2002, 109(6): 1105-1109.
- [15] 张惠蓉,夏英杰. 视网膜静脉阻塞患者视力预后相关因素分析[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(2): 98-102.  
Zhang HR, Xia YJ. Analysis of visual prognosis and correlative factors in retinal vein occlusion[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2002, 38(2): 98-102.
- [16] 覃静. 视网膜血管异常与缺血性脑血管疾病相关性的流行病学调查[J]. 北京医学, 2008, 30(9): 516-518.  
Qin J. Epidemiologic survey of the relation between retinal vessel abnormality and ischemic cerebrovascular disease[J]. Beijing Medical Journal, 2008, 30(9): 516-518.
- [17] Franken DC, Boers GH, Blom HJ, et al. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients[J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(3): 465-470.