

颈动脉粥样硬化及同型半胱氨酸与前部缺血性视神经病变的相关性

郭继援, 史芳荣, 杜献芳

作者单位: (455000) 中国河南省安阳市眼科医院
作者简介: 郭继援, 本科, 副主任医师, 主任, 研究方向: 眼视光学、综合眼科。
通讯作者: 郭继援, guojiyuandocor@163.com
收稿日期: 2015-03-30 修回日期: 2015-06-15

Clinical observation on the association among carotid atherosclerosis, homocysteine and anterior ischemic optic neuropathy

Ji-Yuan Guo, Fang-Rong Shi, Xian-Fang Du

Anyang Eye Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China
Correspondence to: Ji-Yuan Guo, Anyang Eye Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China. guojiyuandocor@163.com
Received: 2015-03-30 Accepted: 2015-06-15

Abstract

• AIM: To investigate the relationship among carotid atherosclerosis, homocysteine (Hcys) and anterior ischemic optic neuropathy (AION).

• METHODS: Sixty-five AION patients enrolled in AION group and 70 non-AION controls enrolled in control group. All the participants in 2 groups were examined by carotid artery color doppler flow imaging to evaluate the incidence of carotid atherosclerosis. Plasma levels of Hcys, vitamin B12 and folate were measured by automatic biochemical analyzer. The incidence of carotid atherosclerosis, plasma levels of Hcys, vitamin B12 and folate were compared statistically between AION and control group.

• RESULTS: Fifty-six AION patients (86%) exhibited carotid atherosclerosis, which was found in 43 control subjects (61%). Fifty-nine AION patients (91%) exhibited increased plasma levels of Hcys compared with that in 38 control subjects (54%). Lowered vitamin B12 was found in 37 patients with AION (57%) and in 43 control subjects (61%). Lowered folate was found in 54 AION patients (83%) and in 32 control subjects (46%). The incidence of atherosclerosis in carotid artery ($P=0.001$), mean Hcys level ($P=0.0005$) and lowered folate ($P=0.0006$) were different statistically between AION group and control group. Mean vitamin B12 level was indifferent between AION group and control group ($P=0.0722$). Logistic regression analysis showed that carotid atherosclerosis was an a risk factor for AION ($OR=1.312$, 95% $CI: 0.927 \sim 1.772$), whereas elevated Hcys level ($OR=$

2.378, 95% $CI: 1.479 \sim 3.821$) was also shown to be significant risk factor for AION.

• CONCLUSION: Carotid atherosclerosis and elevated Hcys were related with AION. Reducing above-mentioned risk factors related to thrombus may be crucial to the prevention and cure of AION.

• KEYWORDS: ischemic optic neuropathy; atherosclerosis; homocysteine

Citation: Guo JY, Shi FR, Du XF. Clinical observation on the association among carotid atherosclerosis, homocysteine and anterior ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15 (7): 1266-1268

摘要

目的: 探讨动脉粥样硬化及同型半胱氨酸与前部缺血性视神经病变(AION)的关系。

方法: AION患者65例组成AION组, 70例非AION患者组成对照组。行颈动脉多普勒超声检查明确AION组及对照组颈动脉粥样硬化发生状况, 利用全自动免疫分析仪检测血浆同型半胱氨酸(Hcys)、维生素B12及叶酸水平。对比分析两组颈动脉粥样硬化发生率、血浆Hcys、维生素B12及叶酸水平。

结果: AION组有56例(86%)颈动脉粥样硬化, 而对照组为43例(61%)。AION组有59例(91%)血浆Hcys水平升高, 对照组为38例(54%)。AION组有37例(57%)血浆维生素B12水平下降, 对照组为43例(61%)。AION组有54例(83%)血浆叶酸水平降低, 对照组为32例(46%)。AION组及对照组的颈动脉粥样硬化发生率($P=0.001$)、血浆Hcys水平($P=0.0005$)及叶酸水平($P=0.0006$)差异显著, 维生素B12水平无差异($P=0.0722$)。Logistic回归分析显示颈动脉粥样硬化($OR=1.312$, 95% $CI: 0.927 \sim 1.772$)及血中高Hcys水平($OR=2.378$, 95% $CI: 1.479 \sim 3.821$)是AION的危险因素。

结论: 颈动脉粥样硬化、血中高水平的Hcys与AION的发生密切相关, 控制这些与血栓有关的危险因素可能有助于AION的防治。

关键词: 缺血性视神经病变; 动脉粥样硬化; 半胱氨酸

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.44

引用: 郭继援, 史芳荣, 杜献芳. 颈动脉粥样硬化及同型半胱氨酸与前部缺血性视神经病变的相关性. 国际眼科杂志 2015; 15 (7): 1266-1268

0 引言

前部缺血性视神经病变(anterior ischemic optic neuropathy, AION)是以无痛性视力骤降、视盘水肿及视野

表 1 AION 组与对照组血浆 Hcys、维生素 B12 及叶酸水平比较

参数	AION 组	对照组	t	P
Hcys($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	22.12 \pm 10.45	13.27 \pm 12.08	1.905	0.0005
高 Hcys(例, %)	59(91)	38(54)		
维生素 B12($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	309.57 \pm 156.19	278.18 \pm 165.26	1.032	0.0722
维生素 B12 缺乏(例, %)	37(57)	43(61)		
叶酸($\bar{x}\pm s$, nmol/L)	22.23 \pm 17.25	26.98 \pm 15.49	-1.686	0.0006
叶酸缺乏(例, %)	54(83)	32(46)		

表 2 AION 多因素条件 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald	P	OR	OR(95% CI)
颈动脉粥样硬化	1.254	0.604	7.633	0.0009	1.312	0.927 ~ 1.772
Hcys	1.425	0.563	5.217	0.0089	2.378	1.479 ~ 3.821
叶酸	0.424	0.658	13.433	0.041	0.521	0.298 ~ 0.945

缺损为特征的一种常见视神经疾病,多见于 50 岁以上人群。组织病理学研究表明,视盘筛板前区及筛板区依靠睫状后动脉的小分支供养,如果其中的 1 支或数支发生循环障碍,则其相应供养区域的视神经纤维可因供血不足而梗死,即发生 AION^[1]。目前已知 AION 与多种全身因素有关^[2,3],如糖尿病、高血压病、夜间低血压、高脂血症、吸烟等,而这些危险因素均与动脉粥样硬化的发生、发展有关^[4]。本研究旨在进一步明确动脉粥样硬化及其危险因素——同型半胱氨酸(homocysteine, Hcys)与 AION 的关系,为临床 AION 的防治提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2012-01/2015-01 在我院就诊的 AION 患者 65 例,其中 AION 单眼发病者 58 例(89%),双眼发病者 7 例 14 眼,占 11%。就诊时患者年龄为 45 ~ 78(平均 53.17 \pm 4.24)岁。其中男 43 例 48 眼,女 22 例 24 眼。这些患者均接受了常规视力、眼压、瞳孔对光反射、裂隙灯显微镜、直接及间接眼底镜和眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查。AION 的诊断标准^[2]:急性无痛性视力下降;有与生理盲点相连的特征性视野缺损;单眼相对性传入瞳孔障碍;视盘水肿,其边缘可有浅层出血;FFA 显示早期视盘区域性充盈缺损或延迟,晚期视盘渗漏呈高荧光;排除其他眼部疾病或视神经疾病。随机选择 2012-01/2015-01 在我院就诊的 70 例非 AION 患者作为对照组纳入本研究,其中男 44 例,女 26 例,平均年龄 54.98 \pm 3.76 岁。这些非 AION 者所患疾病包括视神经炎、高度近视、年龄相关性黄斑变性、白内障等。纳入对照组的研究对象均被排除患有糖尿病、贫血、白血病、肝肾疾病等,在纳入本研究前 1mo 均未服用阿司匹林等抗凝药物、他汀类降脂药物、维生素 B12 及叶酸。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉多普勒超声检查 采用彩色多普勒超声诊断仪,设定线阵式探头频率为 8 ~ 12MHz,由专人操作。受检者在静息状态时取仰卧位,颈后垫枕,头后仰,暴露颈部,头偏向对侧,对 AION 组患者的患眼侧及对照组患者的右侧颈内动脉颅外段作纵横切面扫描。测量动脉内中膜厚度时作纵向扫查取颈内动脉起始部 10mm 范围内后壁的内-中膜进行测量,观察内中膜的形态、结构及回声强度:有无粗糙、回声增强,有无斑块及斑块性质。测量动脉内径时取颈内动脉起始部 10mm 范围内测量颈内动脉

管壁最大内径。以内-中膜厚度 \geq 1.0mm 定义为增厚,以局部内-中膜厚度 \geq 1.5mm 定义为斑块。

1.2.2 血浆 Hcys 和维生素 B12 及叶酸水平检测 所有患者的血样本均在晨起空腹状态下抽取,采用 EDTA-K2 抗凝真空采血管取血后反复混匀 8 次,立即于室温下以 3000r/min 离心 10min 获得血浆,采用检测试剂盒于血浆分离后 1h 内测定 Hcys、维生素 B12 及叶酸浓度。血浆 Hcys 正常值为 5 ~ 16 $\mu\text{mol/L}$,血浆叶酸正常值为 5.7 ~ 45.4 nmol/L (2.5 ~ 20 ng/mL),血浆维生素 B12 正常值为 150 ~ 666 pmol/L (200 ~ 900 pg/mL)。

统计学分析:将所有数据输入计算机,采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,均数间行 *t* 检验,计数资料行 χ^2 检验,将 AION 发病作为因变量,选择所调查的因素,包括颈动脉粥样硬化、血浆 Hcys、维生素 B12 及叶酸水平作为自变量,行 Logistic 回归分析 AION 发病的危险因素,计算 OR 值及其 95% CI。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉粥样硬化发生率 颈动脉多普勒超声检查发现 65 例 AION 患者中有 56 例(86%)有患眼同侧颈动脉粥样硬化发生,如颈动脉斑块形成或颈动脉内-中膜增厚。而 70 例被纳入的对照组的研究对象中有 43 例(61%)被检查出右侧颈动脉粥样硬化。与对照组比较, AION 患者中颈动脉粥样硬化的发生率明显增加($\chi^2 = 10.54, P = 0.001$)。

2.2 血浆 Hcys、维生素 B12 及叶酸水平 对 AION 组和对照组血浆平均 Hcys、维生素 B12 及叶酸水平进行统计学分析显示, AION 患者血浆平均 Hcys 水平(22.12 \pm 10.45 $\mu\text{mol/L}$)明显高于对照组(13.27 \pm 12.08 $\mu\text{mol/L}$)(*P*=0.0005)。AION 患者血浆平均维生素 B12 水平(309.57 \pm 156.19 pmol/L)与对照组(278.18 \pm 165.26 pmol/L)平均维生素 B12 水平无统计学差异(*P*=0.0722)。AION 患者血浆平均叶酸水平(22.23 \pm 17.25 nmol/L)显著低于对照组(26.98 \pm 15.49 nmol/L)(*P*=0.0006,表 1)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以单因素分析(*t* 检验、 χ^2 检验)发现的关联因素为基础,将 *P* 值小于 0.05 的变量(颈动脉粥样硬化、Hcys 及叶酸)引入条件 Logistic 回归分析方程,进行多因素 Logistic 回归分析显示:颈动脉粥样硬化、高 Hcys 水平为 AION 发病的独立危险因素(表 2)。

3 讨论

AION起病急骤,目前针对AION尚无有效的治疗办法^[1]。患者1眼发生AION后,其对侧眼也有发生AION的可能。Hayreh等^[2]的研究表明,在AION患者中,双眼发生AION的患者比率高达42.13%。而本研究中纳入的AION双眼发病者占11%。如何有效预防AION的发生一直是眼科界研究的热点^[5]。

本组研究证实,AION患者颈动脉粥样硬化发生率较对照组明显增加。虽然供养视盘的睫状后短动脉源于眼动脉,但患者颈动脉粥样硬化特征在一定程度上可反映患者睫状后短动脉管壁病变的严重程度。动脉粥样硬化可导致睫状后短动脉分支管壁狭窄、血流阻力增大,当患者同时伴有夜间低血压、糖尿病、缺血性心脏病等系统性疾病时,极易导致这些分支小动脉血流减少或无灌注而发生AION^[6,7]。

研究表明,Hcys是动脉粥样硬化发生、发展的独立危险因素,控制血中Hcys水平有利于防治动脉粥样硬化^[8,9]。McCully^[9]认为Hcys可作为动脉粥样硬化严重程度的标志物。Hcys水平升高引起动脉粥样硬化的作用机制包括:(1)内皮毒性作用:Hcys可通过自身氧化作用产生羟自由基、过氧化氢等氧自由基,使清除氧自由基的酶活性降低,继而引起内皮细胞损伤;(2)刺激平滑肌细胞增生:Hcys可与fos、ras等基因及促有丝分裂原、促丝裂素激酶等相互作用,诱导血管平滑肌细胞增殖;(3)致血栓作用:Hcys促进血栓调节因子的表达,促使血小板在内皮受损部位黏附和聚集;(4)促进斑块钙化:在动脉内皮损伤的基础上,Hcys可促进低密度脂蛋白沉积于动脉壁,诱导泡沫细胞增加,使粥样斑块钙化程度增加^[10-12]。在本组研究中,我们发现AION患者血中Hcys水平明显升高,这在一定程度上证实了Hcys与动脉粥样硬化及AION发生的相关性。

Hcys是甲硫氨酸的中间代谢产物,在体内由甲硫氨酸转甲基后生成。在叶酸和维生素B12的辅助作用下Hcys进行再甲基化重新合成甲硫氨酸,此过程需甲硫氨酸合成酶的催化,且必须有N5,N10-甲基四氢叶酸作为甲基的供体。因此,叶酸和维生素B12的缺乏必然导致血中Hcys水平的升高^[13]。在本研究中,我们观察到AION患者血浆中叶酸水平降低,也在一定程度上证实了低叶酸水平与AION的发生有关。

基于本研究结果我们认为,既然颈动脉粥样硬化及血中高Hcys水平与AION密切相关,而Hcys作为动脉粥样

硬化发生过程中的独立危险因素,降低血中Hcys水平应是AION的常规预防及治疗措施中的关键环节。对于中老年人或是一眼已经发生AION者,为预防AION的发生,应密切监测其血中Hcys、维生素B12及叶酸水平。对于高Hcys患者,可通过增加叶酸及维生素B12的摄入,以对抗血中高Hcys水平,以减缓动脉粥样硬化的发展,降低AION发生的风险。

参考文献

- 1 杨铮,周瑞雅,陈彬川,等.前部缺血性视神经病变的临床分析.国际眼科杂志2012;12(4):776-777
- 2 Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(1):34-62
- 3 Hayreh SS. Management of ischemic optic neuropathies. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(2):123-136
- 4 Rosvall M, Persson M, Östling G, et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: The Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 2015;239(2):615-621
- 5 Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye(Lond)* 2015;29(1):65-79
- 6 Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. *J Clin Sleep Med* 2013;9(6):613-618
- 7 Brandt S, Moß A, Koenig W, et al. Intrafamilial associations of cardiometabolic risk factors - Results of the Ulm Birth Cohort Study. *Atherosclerosis* 2015;240(1):174-183
- 8 Ni M, Zhang XH, Jiang SL, et al. Homocysteinemia as an independent risk factor in the Chinese population at a high risk of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100(3):455-458
- 9 McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(2):211-219
- 10 Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-994
- 11 Mierzecki A, Kłoda K, Bukowska H, et al. Association between low-dose folic acid supplementation and blood lipids concentrations in male and female subjects with atherosclerosis risk factors. *Med Sci Monit* 2013;19:733-739
- 12 Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, et al. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders - focus on cognition. *Front Behav Neurosci* 2014;8:343
- 13 Kazory A, Klein A, Chalopin JM, et al. Obesity and atherosclerotic events in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):188-194