

# 同型半胱氨酸与2型糖尿病合并前部缺血性视神经病变的相关性

付世新, 栗金河, 郭哲

引用:付世新,栗金河,郭哲. 同型半胱氨酸与2型糖尿病合并前部缺血性视神经病变的相关性. 国际眼科杂志 2019;19(10):1746-1748

作者单位:(054001)中国河北省邢台市,河北省眼科医院  
作者简介:付世新,毕业于河北医科大学,学士,主任医师,科主任,研究方向:糖尿病及其并发症。  
通讯作者:付世新. xtfushixin@163.com  
收稿日期:2019-05-22 修回日期:2019-09-09

## 摘要

**目的:**探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与2型糖尿病合并前部缺血性视神经病变(AION)的关系。

**方法:**选取2016-01/2019-04于河北省眼科医院就诊的2型糖尿病患者100例,依据是否并发AION分为未合并AION组(A组,53例)和合并AION组(B组,47例),另选取同期健康体检者38例为对照组(C组)。检测受检者血Hcy、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)、糖化血红蛋白(HbA1c)等生化指标和血压、最佳矫正视力(BCVA)情况,分析2型糖尿病合并AION患者血Hcy水平与上述临床指标的相关性。

**结果:**B组受检者血Hcy水平( $13.87 \pm 5.02 \mu\text{mol/L}$ )显著高于A组( $11.83 \pm 3.49 \mu\text{mol/L}$ )和C组( $11.06 \pm 3.62 \mu\text{mol/L}$ )(均 $P < 0.05$ ),且B组受检者HHcy发生率(36.2%)明显高于A组(11.3%)和C组(10.5%)。校正年龄、TG、LDL-C、Cr、糖尿病病程、收缩压和舒张压后,2型糖尿病合并AION患者血Hcy水平与HbA1c水平呈正相关( $r = 0.517, P = 0.001$ ),与BCVA呈负相关( $r = -0.353, P = 0.026$ )。

**结论:**血清Hcy可能参与了2型糖尿病患者AION的发病过程,其可作为防治2型糖尿病合并AION的潜在靶点。

**关键词:**2型糖尿病;前部缺血性视神经病变;同型半胱氨酸;糖化血红蛋白;最佳矫正视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.25

## Correlation between homocysteine and anterior ischemic optic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Shi-Xin Fu, Jin-He Li, Zhe Guo

Department of Internal Medicine, Hebei Eye Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Shi-Xin Fu. Department of Internal Medicine, Hebei Eye Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China. xtfushixin@163.com

Received:2019-05-22 Accepted:2019-09-09

## Abstract

• **AIM:** To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy) and anterior ischemic optic neuropathy (AION) in patients with type 2 diabetes mellitus.

• **METHODS:** One hundred patients with type 2 diabetes mellitus who treated in Hebei Eye Hospital from January 2016 to April 2019 were divided into two groups: group A ( $n = 53$ ) without AION, group B ( $n = 47$ ) with AION. Thirty-eight healthy volunteers were used as control group (group C). The serum levels of Hcy, triglyceride cholesterol (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), creatinine (Cr), glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood pressure, best corrected visual acuity were detected. To analyze the correlation between serum Hcy level and the clinical indicators in AION in patients with type 2 diabetes mellitus.

• **RESULTS:** The level of Hcy in group B was significantly higher than that in group A and group C [ $(13.87 \pm 5.02) \mu\text{mol/L}$  ratio ( $11.83 \pm 3.49$ )  $\mu\text{mol/L}$ , and ( $11.06 \pm 3.62$ )  $\mu\text{mol/L}$ , all  $P < 0.05$ ]. The group B HHcy incidence (36.2%) was significantly higher than that in group A (11.3%) and group C (10.5%). The level of Hcy was positively correlated with HbA1c ( $r = 0.517, P = 0.001$ ) and negatively correlated with BCVA ( $r = -0.353, P = 0.026$ ) after adjustment for age, TG, LDL-C, Cr, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and course of diabetes mellitus.

• **CONCLUSION:** The level of Hcy in serum may be involved in the pathogenesis of AION in type 2 diabetic patients. Hcy may be a potential target for preventing and treating AION in type 2 diabetic patients.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; anterior ischemic optic neuropathy; homocysteine; glycosylated hemoglobin; best corrected visual acuity

**Citation:** Fu SX, Li JH, Guo Z. Correlation between homocysteine and anterior ischemic optic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(10):1746-1748

## 0 引言

前部缺血性视神经病变(AION)是一种视神经缺血性疾病<sup>[1]</sup>,是老年患者群体中引起视神经相关失明的常见原因,糖尿病、高血压、高胆固醇血症以及视乳头的结构异常是其常见的发病危险因素。目前,临床上仍缺乏有效的手段治疗AION<sup>[2]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)是糖尿病缺血性血

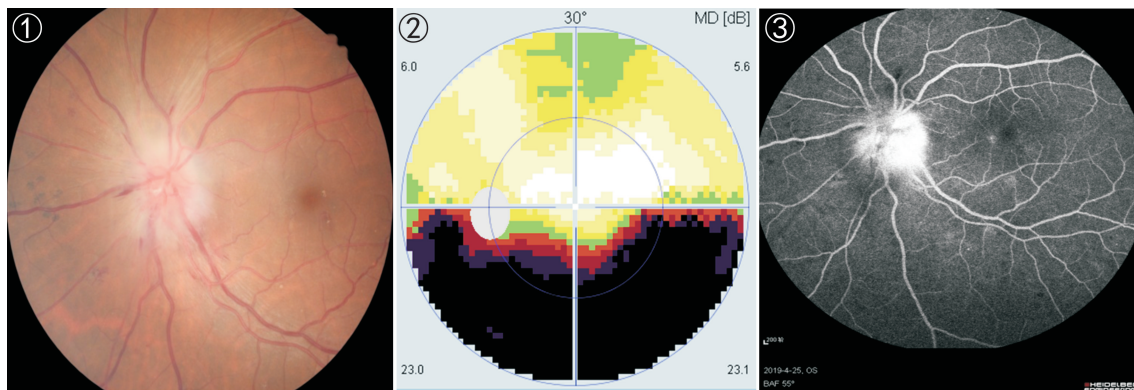


图1 B组某患者(男,43岁,左眼突然下方黑影遮挡14d,糖尿病病程1a)左眼彩色眼底照相可见视盘水肿。

图2 图1同患者左眼视野检查可见与生理盲点相连的下方弓形视野缺损。

图3 图1同患者左眼荧光素眼底造影检查可见左眼视盘强荧光。

管疾病的独立危险因素<sup>[3]</sup>。研究表明,血液 Hcy 水平升高是动脉粥样硬化的独立危险因素,与冠状动脉疾病密切相关<sup>[4]</sup>。另有研究表明,2型糖尿病患者易患 AION<sup>[5]</sup>,但 Hcy 是否起重要作用,目前尚少见报道。为此,本研究测定2型糖尿病患者血 Hcy 水平,探讨 Hcy 与2型糖尿病合并 AION 之间的相关性,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取 2016-01/2019-04 于河北省眼科医院就诊的2型糖尿病患者100例为研究对象,依据是否合并 AION 分为未合并 AION 组(A组)和合并 AION 组(B组)。A组患者53例,其中男26例,女27例;年龄  $58.81 \pm 12.52$  岁;合并糖尿病视网膜病变者16例32眼。B组患者47例,其中男25例,女22例;年龄  $58.49 \pm 9.57$  岁;单眼患病44例,双眼患病3例;合并糖尿病视网膜病变者19例38眼。纳入标准:(1)2型糖尿病的诊断均符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[6]</sup> 的相关标准。(2)AION 的诊断均符合《眼科诊疗常规(第2版)》<sup>[7]</sup> 的相关标准,即突发无痛性视力减退;视盘局限性或弥漫性水肿(图1),常有盘周线状出血;视野检查示与生理盲点相连的绕过中心注视点的大片视野缺损,多位于下方(图2);荧光素眼底血管造影表现视神经乳头缺血区呈局限性弱荧光,或者缺血区表层毛细血管代偿性扩张渗漏导致强荧光,晚期表现为视神经乳头广泛高荧光(图3);排除其它视神经病变。(3)临床资料完整。排除标准:(1)患有严重肝肾疾病、心脑血管疾病、炎症病灶、颅内脱髓鞘病变、遗传性疾病、颅内占位、重度白内障、青光眼、玻璃体积血和视网膜脱离者等严重全身及眼部疾病者。(2)1型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病患者。(3)近期服用过影响血 Hcy 水平的药物(如叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、多巴胺等)者。选取同期健康体检者38例为对照组(C组),其中男21例,女17例,年龄  $58.00 \pm 8.41$  岁。三组受检者的年龄和性别差异均无统计学意义( $F = 0.013, P > 0.05; \chi^2 = 0.371, P > 0.05$ ),A组和B组患者糖尿病视网膜病变情况比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.147, P = 0.284$ )。本研究通过我院伦理委员会审核通过,所有受检者均知情同意并签订《知情同意书》。

### 1.2 方法

所有受检者均抽取清晨空腹静脉血3mL,放置于预冷的 EDTA 抗凝管中。分离血浆后,储存于-70℃冰箱备用。采用全自动生化分析仪(AU680)的循环酶法检测 Hcy 水平,酶法检测甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆

固醇(LDL-C)水平,氧化酶法测定肌酐(Cr)水平;高效液相色谱分析法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。Hcy 正常值为4~15.4 $\mu\text{mol/L}$ ,当 Hcy > 15.4 $\mu\text{mol/L}$  时诊断为高同型半胱氨酸血症(HHcy)。此外,所有受检者均进行血压和最佳矫正视力(BCVA)检查,2型糖尿病患者均经裂隙灯显微镜检查眼前节,散瞳后行直接及间接眼底镜检查眼底,非接触眼压计测量眼压,Goldmann 视野计检查视野,彩色眼底照相和眼底造影详查眼底病变。

统计学分析:应用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,三组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例(%)表示,三组间率的比较采用卡方检验,进一步两两比较采用连续校正卡方检验(检验水准为  $\alpha = 0.0167$ )。血清 Hcy 水平与各项临床指标的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组受检者临床指标比较

三组受检者 TG、LDL-C、Cr 水平和血压差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 BCVA、HbA1c、血 Hcy 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 B 组受检者血 Hcy 水平较 A 组( $P = 0.014$ )和 C 组( $P = 0.002$ )显著升高,但 A 组受检者与 C 组血 Hcy 水平差异无统计学意义( $P = 0.377$ ),见表1。三组受检者 HHcy 发生率分别为 11.3%(6/53)、36.2%(17/47)和 10.5%(4/38),差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.497, P = 0.002$ ),B 组受检者 HHcy 发生率明显高于 A 组和 C 组( $\chi^2 = 8.685, 7.428, P = 0.003, 0.006$ ),但 A 组和 C 组受检者 HHcy 发生率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.14, P = 0.905$ )。

### 2.2 2型糖尿病合并 AION 患者血 Hcy 水平与临床指标的相关性

2型糖尿病合并 AION 患者血清 Hcy 水平与 HbA1c 呈正相关( $r = 0.525, P < 0.01$ ),与 BCVA 呈负相关( $r = -0.407, P = 0.004$ ),而与 Cr、LDL-C、TG、收缩压、舒张压、糖尿病病程、年龄无显著相关性( $r = 0.097, -0.183, 0.019, 0.274, 0.238, 0.183, 0.074$ ,均  $P > 0.05$ )。校正年龄、TG、LDL-C、Cr、糖尿病病程、收缩压和舒张压后,血清 Hcy 水平与 HbA1c 水平呈正相关( $r = 0.517, P = 0.001$ ),与 BCVA 呈负相关( $r = -0.353, P = 0.026$ )。

## 3 讨论

AION 是由于供应视乳头筛板前区和筛板区的睫状后动脉供血不足引起的缺血性疾病,主要病理改变为视力突然减退、视野缺损、视盘水肿等<sup>[8-9]</sup>。研究表明,AION 的

表1 三组受检者临床指标比较

指标	A组(n=53)	B组(n=47)	C组(n=38)	F/t	P
糖尿病病程(a)	7.42±7.00	5.40±5.81	-	1.564	0.121
BCVA(LogMAR)	0.20±0.28	0.63±0.60	0.08±0.08	48.47	<0.01
HbA1c(%)	9.18±2.13	8.05±1.67	5.65±0.66	49.47	<0.01
TG(mmol/L)	1.80±0.96	1.83±1.29	1.81±0.86	0.060	0.994
LDL-C(mmol/L)	2.97±0.96	2.89±0.86	3.12±0.88	0.678	0.509
Cr(μmol/L)	68.45±12.85	66.06±12.44	71.55±11.80	2.048	0.133
Hcy(μmol/L)	11.83±3.49	13.87±5.02	11.06±3.62	5.150	0.005
收缩压(mmHg)	136.79±19.46	141.87±21.07	134.37±15.32	1.771	0.174
舒张压(mmHg)	77.79±15.76	80.02±10.87	84.13±9.57	2.778	0.066

注:A组:2型糖尿病未合并AION;B组:2型糖尿病合并AION;C组:健康体检者。

发病与糖尿病、高血压、动脉硬化、高血脂及血液流变学变化等多种危险因素有关<sup>[5]</sup>,而糖尿病导致的糖代谢紊乱会使患者血管结构发生改变,局部血流动力学异常,神经组织细胞供氧不足,继而出现组织器官功能障碍,累及眼部时,会使患者的视力出现一定损伤<sup>[10-11]</sup>。AION易发于糖尿病患者,但与糖尿病视网膜病变并不一定存在必然联系<sup>[11]</sup>,本研究收集的A、B两组病例合并糖尿病视网膜病变情况并无显著差异。因此,筛选糖尿病致缺血性血管疾病的危险因素,对研究糖尿病合并AION发生发展的机制,降低AION的发病率,缓解或治愈其对视功能的损害具有重要的临床意义。

研究表明,Hcy的水平升高与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关<sup>[12]</sup>。糖尿病作为动脉粥样硬化发病的危险因素之一,Hcy与其发生发展或糖尿病相关并发症的关系近年来成为了研究热点<sup>[13]</sup>。大量研究表明,高水平的Hcy是2型糖尿病缺血性疾病的独立危险因素<sup>[3]</sup>。血清Hcy水平升高引起AION的可能机制有:(1)Hcy促进低密度脂蛋白的氧化,而视盘视神经纤维富含脂质,更易发生氧化;(2)Hcy能促使低密度脂蛋白沉积于动脉壁,使局部的泡沫样巨噬细胞增多,从而促进相邻睫状后动脉的粥样硬化过程,发生血管腔的狭窄或阻塞,进而引起其供应的视乳头筛板前区和筛板区的缺血<sup>[14-15]</sup>。本研究的结果表明,B组受检者血Hcy水平明显高于A组和C组,且B组HHcy发生率亦明显高于A组和C组,提示2型糖尿病患者AION的发生与Hcy水平升高有关,这与Niro等<sup>[16]</sup>报道的HHcy会增加眼部血管损伤风险的报道基本相符。

此外,本研究发现,对年龄、TG、LDL-C、Cr、病程、收缩压和舒张压进行校正后发现,2型糖尿病合并AION患者血Hcy水平仍与HbA1c呈正相关,提示2型糖尿病合并AION患者血糖控制水平会影响血Hcy水平,随着HbA1c水平增高,血Hcy水平大幅度增高,这与李妍慧<sup>[17]</sup>研究结果一致。2型糖尿病随着高血糖时间延长,可能产生胰岛素抵抗、高胰岛素血症等,从而使胱硫醚β合成酶活性下降,亚甲基四氢叶酸还原酶活性代偿性升高,造成Hcy代谢障碍和HHcy的发生<sup>[18]</sup>。本研究显示,2型糖尿病合并AION患者血Hcy水平与视力呈负相关,提示随着其Hcy水平升高,视力损伤逐渐加重,这与赵博等<sup>[15]</sup>研究结果一致。

综上所述,血Hcy水平与2型糖尿病合并AION的发生发展密切相关,积极控制血糖、干预Hcy水平,对预防或延缓视神经缺血损害的发生具有重要意义。

#### 参考文献

- 崔迎欣. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变发病的相关因素研究. 国际眼科杂志 2016; 16(1): 51-54
- Min JY, Lv Y, Mao L, et al. A rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (AION) based on laser photoactivation of verteporfin. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 304
- 洪雁, 吴原. 同型半胱氨酸与糖尿病合并缺血性血管疾病的研究进展. 医学综述 2013; 19(9): 1644-1646
- Cohen E, Margalit I, Shochat T, et al. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29(1): 9-14
- Berry S, Lin WV, Sadaka A, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain* 2017; 9: 23-28
- 贾伟平, 陆菊明. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)编写说明. 中华糖尿病杂志 2018; 10(1): 2-3
- 北京协和医院. 北京协和医院医疗诊疗常规·眼科诊疗常规(第2版). 北京:人民卫生出版社 2013; 435-437
- Xu L, Wang Y, Jonas JB. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(3): 459-460
- Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(1): 34-62
- 任勇刚, 雷新平, 柳双宝, 等. 曲安奈德联合鼠神经生长因子治疗合并糖尿病的非动脉炎性前部缺血性视神经病变. 临床眼科杂志 2015; 23(1): 36-38
- 王欣, 郑娜, 王建民. 糖尿病视乳头病变与非动脉炎性前部缺血性视神经病变关系探讨. 中国实用眼科杂志 2015; 33(1): 13-16
- Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16(8): 559-565
- Mao S, Xiang W, Huang S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 206-210
- Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014; 63(8): 989-994
- 赵博, 李文焘, 胡馨, 等. 同型半胱氨酸与前部缺血性视神经病变的相关性研究. 中国实用神经疾病杂志 2013; 16(16): 20-21
- Niro A, Sborgia G, Sborgia A, et al. Hyperhomocysteinemia in bilateral anterior ischemic optic neuropathy after conventional coronary artery bypass graft: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12(1): 11
- 李妍慧. 老年糖尿病患者糖化血红蛋白及同型半胱氨酸与心功能的相关性研究. 青海大学 2017
- Fonseca V, Dicker-Brown A, Ranganathan S, et al. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. *Metabolism* 2000; 49(6): 736-741