

引文格式:董宁,汤欣,肖林,徐冰.视网膜分支静脉阻塞患者急性期和恢复期血浆同型半胱氨酸水平的变化[J].

眼科新进展,2015,35(4):368-370,373. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0099

【应用研究】

# 视网膜分支静脉阻塞患者急性期和恢复期血浆同型半胱氨酸水平的变化

董宁 汤欣 肖林 徐冰

作者简介:董宁,男,1980年2月出生,陕西汉中,人,博士,主治医师。联系电话:13910435129;E-mail:eye\_dongning@163.com

About DONG Ning: Male, born in February, 1980. Doctor degree. Tel: 13910435129; E-mail: eye\_dongning@163.com

收稿日期:2014-08-17

修回日期:2014-09-15

本文编辑:董建军

作者单位:300020 天津市,天津医科大学眼科临床学院,天津市眼科医院,天津市眼科研究所,天津市眼科学与视觉科学重点实验室(董宁,汤欣);100038 北京市,首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科(肖林,徐冰)

通讯作者:汤欣,E-mail:eye\_tangxin@163.com

Received date: Aug 17, 2014

Accepted date: Sep 15, 2014

From the Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science (DONG Ning, TANG Xin), Tianjin 300020, China; Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University (XIAO Lin, XU Bing), Beijing 100038, China

Responsible author: TANG Xin, E-mail: eye\_tangxin@163.com

## Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in branch retinal vein occlusion

DONG Ning, TANG Xin, XIAO Lin, XU Bing

**[Key words]** acute phase; convalescent period; branch retinal vein occlusion; plasma homocysteine

**[Abstract] Objective** To measure fasting total plasma homocysteine (Hcy) concentrations immediately after branch retinal vein occlusion (BRVO) and in the convalescent period to investigate this controversy. **Methods** Hcy concentrations in 42 consecutive patients with BRVO were measured at 3 days, 1 month, 3 months and 6 months after BRVO and once in 42 control subjects. The vitamin B<sub>12</sub> and folate levels and presence of C677T MTHFR polymorphisms were analyzed in all patients and controls. **Results** Hcy concentrations at 3 days after BRVO ( $11.01 \pm 4.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) was not significantly higher than that in matched control subjects ( $10.04 \pm 3.67 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $P=0.257$ )). However, Hcy levels increased gradually after BRVO, reached a peak at 1 month after BRVO ( $13.27 \pm 5.81 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), and declined to the normal values at 6 months after BRVO. In addition, Hcy levels were correlated with the macular retinal thickness, and this correlation was significant at all time points ( $r=0.343, 0.381, 0.432, 0.360$ ; all  $P<0.05$ ). However, Hcy level changes was not correlated with serum folate, vitamin B<sub>12</sub> concentrations and MTHFR C677T genotype. **Conclusion** Hcy levels are not immediately elevated after BRVO but transiently increase in the convalescent period. These data do not support the hypothesis that raised Hcy concentrations are an independent risk factor for BRVO. Instead, it is possible that changed Hcy levels may be caused by the disease process itself.

**[关键词]** 急性期;恢复期;视网膜分支静脉阻塞;血浆同型半胱氨酸

**[摘要] 目的** 探讨视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患者急性期及恢复期血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的变化。**方法** 连续收集42例BRVO患者作为观察对象,选择42名年龄、性别与观察对象相匹配的、无其他影响Hcy病史的非视网膜疾病患者作为对照组。BRVO发生后3 d、1个月、3个月、6个月抽取BRVO患者的空腹静脉血,对照组抽取单次空腹血,采用高效液相色谱荧光检测法检测Hcy,用放射免疫法测定维生素B<sub>12</sub>、叶酸水平, C677T MTHFR基因多态性采用聚合酶链反应进行分析。**结果** BRVO患者阻塞发生后3 d Hcy水平( $11.01 \pm 4.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )与对照组( $10.04 \pm 3.67 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )相比,差异无统计学意义( $P=0.257$ )。BRVO患者的Hcy水平在发生阻塞后逐渐升高, BRVO发生后1个月Hcy达到高峰( $13.27 \pm 5.81 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 6个月时下降到正常水平( $11.17 \pm 4.36 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。同时, BRVO患者Hcy水平在BRVO发生后3 d( $r=0.343$ )、1个月( $r=0.381$ )、3个月( $r=0.432$ )、6个月( $r=0.360$ )都与黄斑区视网膜厚度呈显著的正相关(均为 $P<0.05$ )。然而, BRVO患者Hcy水平的变化与维生素B<sub>12</sub>、叶酸水平以及C677T MTHFR基因多态性无关(均为 $P>0.05$ )。**结论** 患者发生BRVO后Hcy水平一过性升高,本研究结果不支持Hcy是BRVO的独立危险因素的推测,然而Hcy水平的变化可能是疾病本身引起的。

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是临床上常见的危害视功能的视网膜血管性疾病<sup>[1-2]</sup>。目前有一些研究证明同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是BRVO的独立危险因素<sup>[3-6]</sup>,但其他的研究并没有发现这种关系<sup>[7-9]</sup>,因此Hcy作为BRVO的危险因素仍存在争论。研究证明,血浆

Hcy水平是经常变化和波动的,以往的研究中BRVO患者纳入研究时距发生阻塞的时间是大不相同的,这种时间间隔的变化将影响Hcy水平的测定。我们前期观察发现视网膜中央静脉阻塞患者阻塞发生3 d后的血浆Hcy水平与无视网膜疾病的年龄、性别严格配对的对照组比较差异无统计学意义<sup>[10]</sup>;另

外,视网膜中央静脉阻塞患者阻塞发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月的 Hcy 水平逐渐升高,说明 Hcy 水平可能受疾病本身的影响<sup>[11]</sup>。我们设计本研究,目的是探讨 BRVO 急性期及恢复期血浆 Hcy 水平的变化,以及这种变化是否与血浆维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平以及 C677T MTHFR 基因多态性相关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 6 月就诊于首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科的 BRVO 患者共 42 例作为观察对象,这些 BRVO 患者都能清楚描述视力下降或视野缺损发生的时间,以便确认其纳入研究时阻塞发生在 3 d 以内,并排除恶性肿瘤、严重心脑血管疾病、肝肾功能不全以及近期服用影响血浆 Hcy 水平药物的患者;选择 42 名年龄、性别与观察对象相匹配的、无其他影响血浆 Hcy 水平病史的非视网膜疾病患者作为对照组。本研究均得到患者的知情同意书,并遵循赫尔辛基宣言。

1.2 方法 所有受试者均进行统一流程的眼科检查,所有检查由同一组医师执行。统一的检查流程为:(1)检测裸眼视力(uncorrected visual acuity,UCVA)和最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA);(2)裂隙灯检查排除前节疾病;(3)散瞳检查眼底并照相;(4)黄斑区光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)采用 Stratus OCT3(德国 Zeiss 公司)进行检查;(5)眼底荧光血管造影;(6)视野检查。

根据眼底照相及荧光血管造影将 BRVO 分为黄斑部 BRVO(macular BRVO)即静脉阻塞的范围在大血管弓以内和大部 BRVO(major BRVO)即静脉阻塞的范围除大血管弓以内的黄斑区外,还影响到大血管弓以外的较大范围的视网膜区域<sup>[1-2]</sup>。

BRVO 组及对照组均抽取空腹静脉血(至少经过 8 h 的整夜的禁食水),BRVO 组患者抽取 BRVO 发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月的静脉血,血浆 Hcy 检测采用高效液相色谱荧光检测法,维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平以放射免疫法测定,C677T MTHFR 基因多态性采用聚合酶链反应(PCR)进行分析,具体方法详见我们以往的报道<sup>[10-11]</sup>。

1.3 统计学分析 数据以均数±标准差来表示。采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计数资料比较采用χ<sup>2</sup>检验,两组独立样本计量资料比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,多组独立样本计量资料比较采用 Kruskal-Wallis 检验,BRVO 患者 Hcy 水平在 BRVO 发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月的各个时间点与黄斑区视网膜厚度的关系采用 Pearson 相关分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般观察结果 共 42 例 BRVO

患者(男 25 例和女 17 例)与年龄、性别相匹配的 42 名正常人(男 25 名和女 17 名)完成了全部的检查。年龄 52~78(62.7±11.6)岁。BRVO 组与对照组相比,糖尿病、高胆固醇血症和高甘油三脂血症的患病率,以及吸烟史 BRVO 组都较高,但差异均无统计学意义(均为 *P*>0.05)。BRVO 组高血压的患病率(61.9%)高于对照组(35.7%),差异有统计学意义(*P*=0.016)。

2.2 BRVO 患者阻塞发生后不同时间点的血浆 Hcy 水平 BRVO 组患者在 BRVO 发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月各个时间点的 Hcy 水平见表 1。BRVO 患者在阻塞发生后 3 d 血浆 Hcy 水平(11.01±4.09)μmol·L<sup>-1</sup>与对照组(10.04±3.67)μmol·L<sup>-1</sup>相比,差异无统计学意义(*P*=0.257)。BRVO 患者 Hcy 水平在阻塞发生后逐渐升高,在 BRVO 发生后 1 个月达到高峰,后又逐渐下降,虽然在阻塞发生后 1 个月(*P*=0.003)、3 个月(*P*=0.027) Hcy 水平比对照组显著增高,但是在 BRVO 发生后 6 个月下降到正常水平。

根据眼底照相及荧光血管造影将 42 例 BRVO 患者分为 15 例 macular BRVO 和 27 例 major BRVO 组(见表 1)。macular BRVO 和 major BRVO 患者在 BRVO 发生后 3 d(*P*=0.259)、3 个月(*P*=0.468)、6 个月(*P*=0.936)的 Hcy 水平相比,差异均无统计学意义(均为 *P*>0.05)。major BRVO 患者在阻塞发生后 1 个月的 Hcy 水平比 macular BRVO 明显升高,差异有统计学意义(*P*=0.036)。major BRVO 患者在阻塞发生 1 个月后的 Hcy 水平比 3 d 的 Hcy 水平增加 34%,随后在阻塞发生后 6 个月下降到正常水平。但是 macular BRVO 在发生阻塞后从急性期到恢复期 Hcy 水平逐渐下降。

表 1 BRVO 患者阻塞不同时期 Hcy 水平  
Table 1 Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in BRVO (c/μmol·L<sup>-1</sup>)

Group	<i>n</i>	3 days	1 month	3 months	6 months
BRVO					
Major	27	10.46±4.31	14.09±6.09	12.73±5.81	11.21±4.34
Macular	15	11.97±3.62	11.79±5.13	11.47±4.29	11.09±4.55
Total	42	11.01±4.09	13.27±5.81	12.28±5.29	11.17±4.36
Control	42	10.04±3.67	-	-	-

2.3 BRVO 患者阻塞发生后不同时间点的血浆维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平 BRVO 患者在阻塞发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平见表 2。BRVO 患者在阻塞发生后各个时间点血浆维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平与对照组相比,差异均无统计学意义(均为 *P*>0.05)。

2.4 BRVO 患者及对照组 C677T MTHFR 基因多态性 BRVO 患者 C677T MTHFR 基因 CC、CT、TT 所占全部基因型的比例分别是 21.4%、47.6%、31.0%;对照组 C677T MTHFR 基因 CC、CT、TT 所占全部基因型的比例分别是 28.6%、52.4%、19.0%,

BRVO 患者与对照组相比,差异均无统计学意义(均为  $P>0.05$ )。

表 2 BRVO 患者及对照组阻塞不同时期血浆维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平

Table 2 Levels of serum folate and vitamin B <sub>12</sub> in BRVO and controls (p/μg · L <sup>-1</sup> )				
	Admission	1 month	3 months	6 months
Vitamin B <sub>12</sub>				
BRVO	0.420 ± 0.108	0.419 ± 0.116	0.417 ± 0.126	0.421 ± 0.127
Control	0.425 ± 0.118	-	-	-
Folate				
BRVO	5.93 ± 1.83	6.02 ± 1.68	5.89 ± 1.87	6.11 ± 2.55
Control	6.23 ± 1.61	-	-	-

2.5 BRVO 发生后不同时间点患者 Hcy 水平与黄斑区视网膜厚度的关系 BRVO 患者 Hcy 水平在 BRVO 发生后 3 d( $r=0.343$ )、1 个月( $r=0.381$ )、3 个月( $r=0.432$ )、6 个月( $r=0.360$ )都与黄斑区视网膜厚度呈显著的正相关(均为  $P<0.05$ )。

3 讨论

Hcy 或称高半胱氨酸,是一种含硫氨基酸,是由体内的重要氨基酸蛋氨酸转化而来,是蛋氨酸循环的中间产物。蛋氨酸循环的重要生理意义在于提供甲基以合成多种生理活性物质,并参与蛋白质的合成。其具体过程是:蛋氨酸在 ATP 的参与下先合成甲基高活化的 S-腺苷蛋氨酸,S-腺苷蛋氨酸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,而本身变为 S-腺苷同型半胱氨酸。S-腺苷同型半胱氨酸进一步在 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶作用下脱去腺苷,生成 Hcy。这一过程需要 N<sub>5</sub>-甲基四氢叶酸提供甲基,N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)和蛋氨酸合酶的催化以及辅酶维生素 B<sub>12</sub>和叶酸的参与,最终合成蛋氨酸和四氢叶酸。因此 MTHFR 是影响体内血浆 Hcy 水平的关键酶,其基因常见的突变形式为 677C-T。MTHFR 基因突变,将导致 MTHFR 活性降低,Hcy 再甲基化受到抑制,使 Hcy 水平升高<sup>[12]</sup>。综上所述,维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平以及 C677T MTHFR 基因多态性将影响血浆 Hcy 水平。

本研究表明 BRVO 组患者急性期血浆 Hcy 水平与对照组相比,差异均无统计学意义。BRVO 患者 Hcy 水平在发生血管阻塞后逐渐升高,在 BRVO 发生后 1 个月达到高峰,后又逐渐下降,在 BRVO 发生后 6 个月下降到正常水平。同时 BRVO 患者在阻塞发生后 3 d、1 个月、3 个月、6 个月各个时间点的维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平与对照组相比,差异无统计学意义;BRVO 患者 C677T MTHFR 基因多态性与对照组相比,差异无统计学意义;BRVO 患者发生阻塞后 Hcy 水平的变化与维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平以及 C677T MTHFR 基因多态性无关。

目前有一些研究认为 Hcy 是 BRVO 的独立危险

因素<sup>[3,6]</sup>,本次我们的研究并没有发现这种关系,这与国外的一些研究一致<sup>[7-9]</sup>。为什么会出现分歧,我们分析原因可能为:(1)血浆中 Hcy 的水平随着年龄的增加而增加<sup>[13]</sup>;(2)这些研究大都是回顾性研究,视网膜静脉阻塞患者纳入研究时距发生阻塞的时间是大不相同的,这种时间间隔的变化也将影响 Hcy 水平的测定。

BRVO 发生后视网膜血管内皮细胞发生损伤,同时受损的视网膜组织将进行组织修复,组织修复的重要过程包括 DNA、RNA 和蛋白质的甲基化<sup>[14]</sup>。而 Hcy 参与的蛋氨酸循环的重要生理意义在于提供甲基以合成多种生理活性物质,并参与蛋白质的合成。因此我们推测在视网膜组织修复的过程中为了加快修复过程,加速的蛋氨酸循环为修复提供大量的甲基,但同时导致 Hcy 一过性合成增加。本研究我们发现 major BRVO 患者在阻塞发生 1 个月后的 Hcy 水平比 3 d 时的 Hcy 水平增加 34%,major BRVO 患者在阻塞发生 1 个月后的 Hcy 水平比 macular BRVO 明显升高,差异具有统计学意义。这可能是因为 major BRVO 比 macular BRVO 影响了更大的视网膜范围,更多的视网膜组织修复造成蛋氨酸循环的加速<sup>[15-16]</sup>。

另外,有研究表明在 2 型糖尿病患者中,升高的 Hcy 水平是糖尿病黄斑水肿的独立危险因素<sup>[17]</sup>。非常有趣的是,我们的研究也发现 BRVO 患者 Hcy 水平在 BRVO 发生后各个时间点都与黄斑区视网膜厚度呈显著的正相关。BRVO 发生后黄斑水肿的发生发展与血-视网膜屏障破坏、视网膜缺氧以及微循环损伤相关,这进一步表明 Hcy 水平与疾病本身的发生发展相关<sup>[18]</sup>。

综上所述,BRVO 患者发生阻塞后血浆 Hcy 水平一过性升高,本研究的结果不支持 Hcy 是 BRVO 的独立危险因素的推测,Hcy 水平的变化可能是疾病本身所引起的。

参考文献

- 1 Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2014, 41 (1): 1-25.
- 2 Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24 (4): 493-519.
- 3 Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease [J]. *Eye*, 2000, 14 (Pt 4): 590-593.
- 4 Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Temmel W, Renner W, Schmut O, 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.
- 5 Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84 (6): 154-157.

并加剧炎症反应。此外研究还发现,中央玻璃体中 CXCL16 浓度低于周边皮质玻璃体,这与 VEGF 在玻璃体内的浓度分布相对应<sup>[12]</sup>,一方面说明玻璃体内 CXCL16 的来源主要为人的视网膜及血管系统,另一方面也说明 CXCL16 或参与眼内 VEGF 的生成。

综上,通过对不同患者玻璃体内 CXCL16 的定量研究,我们得出以下结论: CXCL16 在人眼玻璃体中存在一个浓度梯度,即靠近视网膜周边皮质的 CXCL16 浓度高于中央区域。正常的人眼玻璃体内亦含有一定量的 CXCL16,但是一旦患有糖尿病,其在玻璃体内的浓度就会明显增高,提示其可能与 DR 的发生有关,当由 NDR 进入 DR 后,周边皮质玻璃体中 CXCL16 的浓度随之增高,提示 CXCL16 有可能参与了 DR 的进一步发展,并促使 DR 新生血管的形成。

## 参考文献

- 1 Qin M, Guo Y, Jiang L, Wang X. Elevated levels of serum sCXCL16 in systemic lupus erythematosus: potential involvement in cutaneous and renal manifestations [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11):1595-1601.
- 2 Sun Y, Chang Z, Zhang S. Increased serum CXCL16 level is a marker for acute coronary syndromes [J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(3):332-337.
- 3 Fang Y, Henderson FC Jr, Yi Q, Lei Q, Li Y, Chen N. Chemokine CXCL16 expression suppresses migration and invasiveness and induces apoptosis in breast cancer cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:478641.
- 4 Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, Kohner EM. Leukocytes in diabetic retinopathy [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3(1):3-14.
- 5 Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease [J]? *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(4):363-365.
- 6 Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6):871-882.
- 7 刘巨平. 糖尿病视网膜病变:一种非可控性炎症 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(1):94-96.
- 8 王克迪, 刘志忠, 王瑞珉. CXCL16 基因多态性与 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *检验医学*, 2011, 26(1):1-4.
- 9 Wilbanks A, Zondlo SC, Murphy K, Mak S, Soler D, Langdon P, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTRligand reveals elements of CC, CXC, and CX3C chemokines [J]. *J Immunol*, 2001, 166(8):5145-5154.
- 10 Isozaki T, Arbab AS, Haas CS, Amin MA, Arendt MD, Koch AE, et al. Evidence that CXCL16 is a potent mediator of angiogenesis and is involved in endothelial progenitor cell chemotaxis; studies in mice with K/BxN serum-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(7):1736-1746.
- 11 Hijioka K, Sonoda KH, Tsutsumi-Miyahara C, Fujimoto T, Oshima Y, Taniguchi M, et al. Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(1):38-43.
- 12 Dyer KH, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and vitreous proteome changes in diabetic retinopathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2013, 28(5-6):347-354.
- 1 Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(6):1136-1150.
- 2 Pinna A, Carru C, Zinellu A, Dore S, Deiana L, Carta F. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(9):4067-4071.
- 3 McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L, Gilchrist SE, Graydon R, McKeeman GC, et al. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(12):4712-4716.
- 4 Pinna A, Zinellu A, Franconi F, Solinas G, Carru C. Decreased plasma cysteinylglycine and taurine levels in branch retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmic Res*, 2010, 43(1):26-32.
- 5 Dong N, Wang B, Chu L, Xiao L. Plasma homocysteine concentrations in the acute phase after central retinal vein occlusion in a Chinese population [J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(11):1153-1158.
- 6 Dong N, Xu B, Tang X. Plasma homocysteine concentrations in acute and convalescent changes of central retinal vein occlusion in a Chinese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(7):4057-4062.
- 7 Gouveia LO, Canhão P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis--a meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4):e153-158.
- 8 Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1):3-32.
- 9 Dudman NP. An alternative view of homocysteine [J]. *Lancet*, 1999, 354(9195):2072-2074.
- 10 王耀华. 维生素 E 辅助治疗儿童癫痫的临床研究 [J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(6):437-438, 441.
- 11 张亚京, 王鑫, 陈华, 郝锦丽, 杜娟, 马春艳, 等. 母血与脐血中同型半胱氨酸、胎盘生长因子、叶酸及 Vit B12 与胎儿生长受限的关系 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(14):1086-1089.
- 12 Li J, Zhang H, Shi M, Yan L, Xie M. Homocysteine is linked to macular edema in type 2 diabetes [J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(7):730-735.
- 13 Salemi G, Gueli MC, D'Amelio M, Saia V, Mangiapane P, Aridon P, et al. Blood levels of homocysteine, cysteine, glutathione, folic acid, and vitamin B12 in the acute phase of atherothrombotic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2009, 30(4):361-364.