引文格式:刘欣欣,卢爱东,王亚星,魏文斌,陈朔华,吴寿岭.北方社区中老年人群血浆中同型半胱氨酸水平与视网膜血管直径的相关性研究[J].眼科新进展,2019,39(8):785-789. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0179

【应用研究】

北方社区中老年人群血浆中同型半胱氨酸水平与视网膜血管直径的相关性研究

刘欣欣　卢爱东　王亚星　魏文斌　陈朔华　吴寿岭

作者简介:刘欣欣,女,1984年2月出生,河北人,博士,主治医师。主要研究方向:眼底病、近视及眼科流行病学。联系电话:0315-3025874;E-mail:christina1234567@qq.com;ORCID:0000-0003-1020-6435

About LIU Xin-Xin: Female, born in February, 1984. Tel: +86-315-302-5874; E-mail: christina1234567@qq.com; ORCID: 0000-0003-1020-6435

收稿日期:2018-06-21
修回日期:2019-01-15
本文编辑:方红玲

作者单位:063000　河北省唐山市,开滦总医院眼科(刘欣欣,卢爱东);100730　北京市,首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(王亚星,魏文斌);063000　河北省唐山市,开滦员工健康保健中心(陈朔华);063000　河北省唐山市,开滦总医院心内科(吴寿岭)
通讯作者:吴寿岭,E-mail:drwusl@163.com;ORCID:0000-0002-2921-7583

Received date: Jun 21, 2018
Accepted date: Jan 15, 2019

From the *Department of Ophthalmology*, *Kailuan General Hospital* (LIU Xin-Xin, LU Ai-Dong), *Tangshan* 063000, *Hebei Province*, *China*; *Beijing Tongren Eye Center*, *Beijing Tongren Hospital*, *Capital Medical University* (WANG Ya-Xing, WEI Wen-Bin), *Beijing* 100730, *China*; *The Kailuan Employees Health Care Center* (CHEN Shuo-Hua), *Tangshan* 063000, *Hebei Province*, *China*; *Department of Cardiology*, *Kailuan General Hospital* (WU Shou-Ling), *Tangshan* 063000, *Hebei Province*, *China*
Responsible author: WU Shou-Ling, E-mail: drwusl@163.com; ORCID: 0000-0002-2921-7583

Correlation between homocysteine and retinal vessel diameter in the middle-aged and elderly in a northern community

LIU Xin-Xin, LU Ai-Dong, WANG Ya-Xing, WEI Wen-Bin, CHEN Shuo-Hua, WU Shou-Ling

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between the level of plasma homocysteine (Hcy) and retinal vessel diameter in middle-aged and elderly people. **Methods** This study was a cross-sectional study, and the subjects were from the Kailuan study in 2012-2013 (age≥40 years). Totally 3447 individuals had an analytical results of fundus color check. The retinal vascular diameter was analyzed by software and 3401 individuals were finally included in the statistical analysis. The effects of plasma Hcy on central retinal artery equivalent (CRAE), central retinal vein equivalent (CRVE) and arteriovenous ratio (AVR) were analyzed. The baseline Hcy level was divided into four sub-groups by quartiles, and Logistic regression was used to analyze the effects of different Hcy groups on AVR. **Results** Totally 3401 individuals were selected in this study, including 1910 males and 1491 females. The mean age was (56.81±10.17) years. The value of Hcy was (0.09-70.6) (15.27±9.11) mmol·L^{-1}, CRAE was (174.29±24.59) μm, CRVE was (281.74±28.66) μm and AVR was (0.62±0.11), respectively. The quartiles of Hcy were 9.50 mmol·L^{-1}, 13.30 mmol·L^{-1} and 18.20 mmol·L^{-1}, respectively. Spearman correlation analysis showed that Hcy was negatively correlated with CRAE ($r=-0.125$, $P<0.001$), CRVE ($r=-0.093$, $P<0.001$), and AVR ($r=-0.050$, $P=0.004$). Multivariate linear regression analysis showed that Hcy was a risk factor of CRAE ($\beta=-0.147$) and CRVE ($\beta=-0.120$) (both $P<0.05$). Logistic regression analysis of the effects of different Hcy level on AVR showed that it was not a risk factor for AVR. After gender stratification, further multivariate linear regression analysis showed that plasma Hcy was a risk factor for CRAE ($\beta=-0.132$) and CRVE ($\beta=-0.136$) in male person (both $P<0.05$). **Conclusion** CRVE and CRVE get narrow with the increase of plasma Hcy levels and this phenomenon seems to occur only in the male population.

【Key words】 homocysteine; central retinal artery equivalent; central retinal vein equivalent; arteriovenous ratio

【摘要】 **目的** 探讨中老年人血浆中同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平与视网膜血管直径之间的关系。**方法** 本研究为横断面研究,研究人群为开滦研究中参加2012-2013年健康体检人群(年龄≥40岁),其中行眼底彩照者3447人,应用软件分析视网膜血管直径。最终纳入统计分析共3401人,分析血浆中Hcy水平对视网膜中央动脉直径(central retinal artery equivalent,CRAE)、视网膜中央静脉直径(central retinal vein equivalent,CRVE)和动静脉比(arteriovenous ratio,AVR)的影响。将基线Hcy水平四分位分组,用Logistic回归分析不同Hcy水平分组对AVR的影响。**结果** 本研究共入选3401人,其中男1910人、女1491人,年龄(56.81±10.17)岁,Hcy为0.09~70.60(15.27±9.11)mmol·L^{-1},其中CRAE为(174.29±24.59)μm,CRVE为(281.74±28.66)μm,AVR为0.62±0.11。Hcy四分位数分别为9.50 mmol·L^{-1}、13.30 mmol·L^{-1}和18.20 mmol·L^{-1}。Spearman相关分析显示,血浆中Hcy水平与CRAE呈负相关($r=-0.125$,$P<0.001$),与CRVE呈负相关($r=-0.093$,$P<0.001$),Hcy与AVR呈负相关($r=-0.050$,$P=0.004$)。将Hcy分别和CRAE、CRVE和AVR进行多因素线性回归分析显示,Hcy是CRAE($\beta=-0.147$)、CRVE($\beta=-0.120$)的影响因素(均为$P<0.05$)。Logistic回归分析不同Hcy分位值对AVR的影响发现,其不是AVR的危险因素。性别分层后进一步行多因素线性回归分析发现,男性血浆中Hcy水平与CRAE($\beta=-0.132$)、CRVE($\beta=-0.136$)均有相关性(均为$P<0.05$)。**结论** CRAE和CRVE均随着血浆中Hcy水平的增加而变窄,而这种现象似乎只发生在男性人群中。

【关键词】 同型半胱氨酸;视网膜中央动脉直径;视网膜中央静脉直径;动静脉比
【中图分类号】 R774

同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是含有细胞毒性的一种含硫氨基酸,是蛋氨酸脱甲基过程中产生的中间代谢产物。近期有研究提出,升高的 Hcy 水平是冠心病(coronary heart disease,CHD)等心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)死亡的独立危险因子[1]。高 Hcy 水平除了被广泛用作 CVD 的预测因子外,有研究发现,Hcy 和非心脏血管疾病之间的关系同样密切,高 Hcy 血症与颅内动脉粥样硬化性狭窄有关,与中风、外周动脉疾病、颈动脉疾病、慢性肾脏疾病、动脉粥样硬化性肾动脉狭窄、腹主动脉瘤和勃起功能障碍均相关[2]。既往对 Hcy 在眼内血管性病变中的作用和影响方面研究发现,高 Hcy 在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞的发病过程中均扮演了重要的角色[3-5],但这些研究多局限在已发病患者的眼内局部组织的生理改变,血浆中 Hcy 水平和大型人群中的眼内血管变化情况的关系却少有研究报道。

在流行病学调查中,多利用眼底彩色照相技术对视网膜血管进行定性观察和定量测量,从而对其与心脑血管疾病的关系进行研究。研究表明,视网膜微血管的改变可以用作观测和指示指标对全身微血管病变的临床前期进行评估[6]。然而,对于血浆内 Hcy 水平和视网膜微血管改变的研究尚少。本研究将从流行病学方向,采用计算机分析软件及国际标准公式对视网膜血管直径进行定量测量,从而对血浆内 Hcy 水平与视网膜微血管改变间的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 开滦研究(注册号:ChiCTR-TNC-11001489)中 2012 – 2013 年参加健康体检(年龄≥40 岁)并自愿行眼部检查并行眼底彩色照相的人群。开滦研究是基于河北省唐山市开滦社区对开滦集团在职及离退休员工进行健康体检并随访的前瞻性队列研究。人群来源:2006 年 6 月至 2007 年 10 月和 2008 年 6 月至 2009 年 10 月由开滦总医院等 11 家医院对开滦集团在职及离退休职工分别进行 2 次健康体检。2009 年 12 月由首都医科大学附属天坛医院脑卒中临床试验和研究中心人员,在上述健康体检职工中按 2005 年全国 1% 人口抽样调查所得的 40 岁以上全国人口性别和年龄的比例[7],根据每 2 岁一个年龄段按比例分层随机抽取开滦集团职工作为观察人群,并于每 2 a 一次对观察人群进行体检。本课题采用的是 2012 – 2013 年的横断面人群资料。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)年龄≥40 岁;(2)种族、年龄不限;(3)无认知能力障碍,可完成调查问卷者;(4)同意参加此研究并且签署知情同意书者。排除标准:(1)既往史有缺血性脑卒中、脑出血、蛛网膜下腔出血病史者;(2)既往有心肌梗死病史者;(3)未能完成眼底彩照检查者或采集眼底照片质量不符合软件分析要求者。

1.3 流行病学调查、人体测量指标和生化指标检测 开滦队列研究均采用一致性的流行病学调查问卷及人体测量指标和生化指标检测,可见本课题组已发表文献[8-9],其中本研究的调查员及体检医师均为固定人员且经过统一培训。血压测量方法:受试对象于体检当天上午测量前 30 min 内禁止吸烟或饮茶、咖啡,背靠静坐 15 min 后进行血压测量。应用经校正的汞柱式血压计来测量受试者右侧肱动脉血压,连续测量 3 次,结果取均值。吸烟的定义为受试者每天至少吸一支烟,至少持续 1 a 以上;饮酒的定义为受试者每天平均饮白酒(酒精含量 50% 以上)100 mL,至少持续 1 a 以上。测量身高(精确到 1 mm)和体质量(精确到 0.1 kg),计算其 BMI($kg \cdot m^{-2}$)。于体检当天上午 7∶00 – 9∶00 抽取受试者空腹肘静脉血 5 mL,分离并提取血清,用于生化测量指标的检测。生化指标包括:空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hsCRP)及 Hcy 等。所有受试者血清统一用日立 7600 自动生化分析仪检测,并由同一组专业检验医师进行操作。Hcy 采用免疫比浊法测定,试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供,操作过程严格按照试剂说明书进行,随批质控。

1.4 视网膜血管直径的测量 由熟练的眼科技师操作免散瞳眼底彩色照相仪(Type CR6-45NM;Canon,Ota,Tokyo,Japan)拍摄受试者的彩色眼底照(45°),分别以其双眼视盘和黄斑为中心进行照片采集。均选用受试者右眼彩色眼底照片,利用计算机分析软件(IVAN;University of Wisconsin,Madison,WI)测量眼底距离视盘边缘 0.5 ~ 1.0 PD 的 6 条较大的视网膜分支动脉和静脉直径,使用 Knudtson-Parr-Hubbard 公式[10]计算下列参数:视网膜中央动脉直径(central retinal artery equivalent,CRAE)、视网膜中央静脉直径(central retinal vein equivalent,CRVE)和视网膜动静脉比(arteriovenous ratio,AVR)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 进行统计分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性比较利用方差分析进行方差齐性检验,若方差齐两两比较采用 LSD 法,若方差不齐采用 Dunnett's T3 法;计数数据用百分率(%)表示,组间差异性比较采用 χ^2 检验。Hcy 与 CRAE、CRVE 和 AVR 之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析,采用多因素线性回归模型分析 Hcy 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响并逐步带入年

龄、性别等心脑血管病的影响因子。将 AVR 采用 0.67 分组，采用多因素 Logistic 回归模型分析不同 Hcy 水平对 AVR 分组的影响。对与 Hcy 存在交互作用的性别进行分层分别采用多因素线性回归模型分析 Hcy 在男女不同人群中对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响。检验水准：$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般情况 2012－2013 年行全身及眼部检查的查体人群（年龄≥40 岁）共 3447 人，其中男 1936 人。排除输入错误导致血管极值 26 人，未进行 Hcy 检查的人数 20 人，纳入本研究统计分析人群 3401 人，男 1910 人、女 1491 人。研究对象年龄为（56.81±10.17）岁，Hcy 为 0.09～70.60（15.27±9.11）mmol·L^{-1}，其中 CRAE 为（174.29±24.59）μm、CRVE 为（281.74±28.66）μm、AVR 为 0.62±0.11。将 Hcy 按四分位分组（Hcy 四分位数分别为 9.50 mmol·L^{-1}、13.30 mmol·L^{-1}、18.20 mmol·L^{-1}），体检人群的相关因素测量值见表 1。

表 1 所有观察对象的基线情况 （$\bar{x}\pm s$）

变量	Hcy/mmol·L^{-1}				F/χ^2 值	P 值
	<9.50	9.50～<13.30	13.30～<18.20	≥18.20		
男（人/%）	230(27.2)	421(49.4)	551(65.1)	708(82.7)	577.912	<0.001
年龄/岁	53.52±7.87	56.28±9.76	58.12±10.06	59.29±11.65	54.487	<0.001
BMI/kg·m^{-2}	24.65±3.27	25.03±3.45	25.29±3.36	25.09±3.59	5.054	0.002
SBP/mmHg	124.44±18.98	129.54±19.58	130.86±19.04	133.21±19.37	31.288	<0.001
FBG/mmol·L^{-1}	5.55±1.53	5.54±1.34	5.55±1.40	5.43±1.32	1.436	0.230
LDL-C/mmol·L^{-1}	2.66±0.70	2.65±0.87	2.64±0.72	2.65±0.80	0.073	0.975
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.68±0.40	1.62±0.41	1.61±0.42	1.57±0.44	9.891	<0.001
吸烟（人/%）	82(11.4)	167(22.3)	219(31.5)	296(42.7)	192.234	<0.001
饮酒（人/%）	87(12.1)	175(23.4)	215(30.8)	258(37.2)	129.845	<0.001
hsCRP/mmol·L^{-1}	1.76±2.89	2.16±4.17	2.01±4.67	2.14±3.90	1.806	0.144
Hcy/mmol·L^{-1}	6.74±2.05	11.36±1.07	15.48±1.36	27.41±9.39	2792.297	<0.001
CRAE/μm	178.90±23.90	173.94±24.28	172.93±23.66	170.70±24.69	17.474	<0.001
CRVE/μm	286.36±24.20	283.16±26.87	281.47±26.84	279.66±26.78	10.044	<0.001
AVR	0.63±0.09	0.62±0.09	0.62±0.09	0.61±0.09	3.947	0.008

注：SBP：收缩压；1 kPa=7.5 mmHg

2.2 Hcy 与 CRAE、CRVE、AVR 间相关性分析 Spearman 相关分析显示，Hcy 与 CRAE 呈负相关（$r=-0.125$，$P<0.001$），与 CRVE 呈负相关（$r=-0.093$，$P<0.001$），Hcy 与 AVR 也呈负相关（$r=-0.050$，$P=0.004$）

2.3 影响 CRAE、CRVE、AVR 的多因素线性回归分析 模型 1 分别以 CRAE、CRVE 和 AVR 作为因变量，Hcy 测量值作为自变量，采用线性回归分析 Hcy 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响，结果显示，Hcy 是 CRAE（$\beta=-0.292$，$P<0.001$）、CRVE（$\beta=-0.241$，$P<0.001$）和 AVR（$\beta=-0.001$，$P=0.003$）的影响因素。模型 2 在模型 1 的基础上校正了年龄、性别，结果显示，Hcy 是 CRAE（$\beta=-0.101$，$P=0.034$）和 CRVE（$\beta=-0.142$，$P=0.004$）的影响因素，对 AVR 的影响不具有相关性。在考虑了全身各因素的共线性后，模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正了 BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、hsCRP、吸烟、饮酒后，结果显示，Hcy 仍是 CRAE（$\beta=-0.120$，$P=0.020$）和 CRVE（$\beta=-0.147$，$P=0.006$）的危险因素，即 Hcy 每增加一个单位，CRAE 下降幅度为 0.120 μm，CRVE 下降幅度为 0.147 μm；同时可见，年龄和 SBP 是 CRAE 的危险因素，性别是 CRAE 的保护因素；年龄、HDL-C、LDL-C 和 hsCRP 均是 CRVE 的危险因素；BMI、收缩压是 AVR 的危险因素，性别则是保护因素。见表 2、表 3 和表 4。

表 2 影响 CRAE 的多因素线性回归分析

影响因素	β值	S.E	Beta	P值	95%CI
Model 1[a]	−0.292	0.045	−0.109	<0.001	−0.381～−0.202
Model 2[b]	−0.101	0.048	−0.038	0.034	−0.195～−0.008
年龄	−0.508	0.040	−0.212	<0.001	−0.587～−0.429
性别	4.981	0.882	0.102	<0.001	3.252～6.710
Model 3[c]	−0.120	0.052	−0.045	0.020	−0.221～−0.018
年龄	−0.360	0.047	−0.148	<0.001	−0.453～−0.267
性别	3.113	0.958	0.064	0.001	1.234～4.992
SBP	−0.213	0.025	−0.169	<0.001	−0.261～−0.164

注：[a] 调整 $R^2=0.012$；[b] 调整 $R^2=0.070$；[c] 调整 $R^2=0.087$

表 3 影响 CRVE 的多因素线性回归分析

影响因素	β值	S.E	Beta	P值	95%CI
Model 1[a]	−0.241	0.049	−0.083	<0.001	−0.337～−0.144
Model 2[b]	−0.142	0.049	−0.049	0.004	−0.238－−0.047
年龄	−0.565	0.044	−0.218	<0.001	−0.651～−0.480
Model 3[c]	−0.147	0.053	−0.051	0.006	−0.251～−0.043
年龄	−0.571	0.049	−0.217	<0.001	−0.667～−0.475
HDL-C	−5.086	1.154	−0.081	<0.001	−7.348～−2.824
LDL-C	3.206	0.668	0.088	<0.001	1.895～4.516
hsCRP	0.333	0.123	0.050	0.007	0.092～0.575

注：[a] 调整 $R^2=0.007$；[b] 调整 $R^2=0.053$；[c] 调整 $R^2=0.061$

表4 影响 AVR 的多因素线性回归分析

影响因素	β值	S.E	Beta	P值	95%CI
Model 1[a]	-0.001	0.000	-0.051	0.003	-0.001 ~ 0.000
Model 2[b]				>0.05	
年龄	-0.001	0.000	-0.072	<0.001	-0.001 ~ 0.000
性别	0.016	0.003	0.085	<0.001	0.009 ~ 0.022
Model 3[c]				>0.05	
性别	0.010	0.003	0.054	0.004	0.003 ~ 0.017
BMI	-0.001	0.001	-0.048	0.010	-0.002 ~ 0.000
SBP	-0.001	0.000	-0.172	<0.001	-0.001 ~ -0.001

注：[a] 调整 R^2 = 0.002；[b] 调整 R^2 = 0.014；[c] 调整 R^2 = 0.042

2.4 影响 AVR 的多因素 Logistic 回归分析 正常 AVR 约为 2/3，故将 AVR < 0.67 及 ≥0.67 分为两组，模型以 AVR 分组为因变量，以 Hcy 四分位分组为自变量，同时校正多种因素，以第一分位组为对照，采用 Logistic 回归分析 Hcy 对 AVR 分组的影响，结果显示，同第一分位组相比，第二分位组、第三分位组、第四分位组均不是 AVR 的危险因素（均为 $P>0.05$），*OR* 值分别为 0.985（95% *CI* 为 0.757 ~ 1.283）、1.094（95% *CI* 为 0.851 ~ 1.407）和 1.046（95% *CI* 为 0.815 ~ 1.343）。见表5。

表5 影响 AVR 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β值	S.E	Wald	P值	OR值	95%CI
第一分位组					1.000	
第二分位组	-0.015	0.135	0.012	0.912	0.985	0.757 ~ 1.283
第三分位组	0.090	0.128	0.492	0.483	1.094	0.851 ~ 1.407
第四分位组	0.045	0.127	0.127	0.722	1.046	0.815 ~ 1.343

2.5 性别分层计算影响 CRAE、CRVE、AVR 的多因素线性回归分析 因为性别与 Hcy 存在交互作用，故而将性别进一步分层，分别以 CRAE、CRVE 和 AVR 作为因变量，Hcy 测量值作为自变量，同时校正多种因素后，采用线性回归分析在性别分层情况下 Hcy 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响，结果发现，在男性中，Hcy 是 CRAE（$\beta = -0.132$，$P = 0.035$）和 CRVE（$\beta = -0.136$，$P = 0.048$）的危险因素，在女性中，Hcy 对 CRAE 和 CRVE 的影响无统计学意义；Hcy 与 AVR 在男女人群中均未见有统计学意义的明显影响。

3 讨论

Hcy 是各种 CVD 的危险因素，可以影响血管内皮产生的 NO 生物利用度，从而加重氧化应激反应，导致内皮功能障碍的危险性增加，内皮细胞凋亡，进而形成慢性炎症、血栓形成，造成血管管腔狭小及粥样硬化[11]。视网膜微血管与脑部微血管在形态和生理上具有很多相同特性，被证实与体内心脏、肺脏和脑部的微血管具有同源结构[12]。有研究发现，视网膜血管微循环结构的改变与心脑微循环疾病，如高血压[13]、动脉粥样硬化、中风、阿尔兹海默等疾病有密切相关性，是心脑血管事件重要的观测因子。同时，视网膜血管直径在其他全身性血管性疾病中，如精索静脉曲张和肾脏疾病中也被发现有明显的改变和评估作用[14]。

本研究发现，Hcy 与 CRAE（$r = -0.125$，$P < 0.001$）、CRVE（$r = -0.093$，$P < 0.001$）和 AVR（$r = -0.050$，$P = 0.004$）均有相关性。将 Hcy 分别和 CRAE、CRVE 和 AVR 进行多因素线性回归分析，结果显示，Hcy 是 CRAE（$\beta = -0.292$）和 CRVE（$\beta = -0.241$）的危险因素（均为 $P < 0.05$），在逐步校正了心脑血管多种混杂因素后，这种影响关系仍然存在（CRAE：$\beta = -0.120$，CRVE：$\beta = -0.147$，均为 $P < 0.05$）。而在矫正了心脑危险因素后，Hcy 对 AVR 的影响则无统计学意义，我们分析可能原因为 AVR 为 CRAE 与 CRVE 的比值，在 CRAE 和 CRVE 的值同时随着 Hcy 的增加而减小的时候，幅度相近，比值变化不明显，进一步将 AVR 转化为分类变量进行回归分析，发现 Hcy 并不是 AVR 的危险因素，即随着血浆中 Hcy 的含量增加，视网膜血管的动静脉直径均呈减小的趋势，且趋势相近，AVR 未见影响。这与既往研究不尽相同，Gopinath 等[15]在 Blue Mountains Eye Study 对 2334 名（≥49 岁）人群进行研究发现，整体人群中 Hcy 和血管直径未见关联，而 Hecke 等[16]在 Hoorn Study 对 256 名（年龄 60 ~ 85 岁）人群进行研究，在矫正了年龄、性别和糖耐量后发现，随着 Hcy 增高 CRAE 出现和 CRVE 均减小，但是只有 CRAE 的关联有统计学意义。

Omae 等[17]研究发现，氧化应激和明显的蛋白激酶信号通路均参与 Hcy 介导的效应，Hcy 通过介导与 P38 激酶相关的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase，NAD(P)H oxidase）产生过氧化物，从而影响依赖 NO 介导的血管内皮反应，导致视网膜小动脉扩张，或许可以从生理学角度解释本研究中随着 Hcy 的增高、CRAE 减小的现象。同时如前所述，在既往的心脑血管研究中发现，Hcy 影响依赖于 NO 的血管内皮，可以造成血管的管腔狭窄，眼底血管与心脑血管具有同源结构。本研究发现，随着 Hcy 的增高，CRVE 减小，推测视网膜小静脉发生了和心脑等全身血管相同的生理反应。

我们的研究在带入心脑血管因素行多因素分析发现，CRAE 与年龄、性别和血压的关系亦有统计学意义，CRVE 与年龄、HDL-C、LDL-C 和 CRP 的关系亦有统计学意义，这与既往研究大致相同[16]。我们将性别进一步分层发现，随着 Hcy 的增高，CRAE 和 CRVE 减小的现象只存在于男性而不是女性人群，Gopinath 等[15]将性别分层进行多因素线性回归分析，同时在调整了年龄、血压、吸烟、糖尿病、叶酸和维生素 B12 水平时发现，只在男性人群中发现 Hcy 与 CRAE 有相关性，是其危险因素；但是同样的结果在 CRVE 中却未发现，这与我们的结果有相似之处，

但是性别因素在 Hcy 和眼底血管直径中的关系中所起的影响还需要进一步研究。

总之,本研究发现了我国北方人群中视网膜小动脉和小静脉的狭窄均与血浆中 Hcy 水平的升高有关联,而这种关联似乎只存在于男性人群中,需要进一步进行前瞻性研究来验证性别差异,并确认 Hcy 与视网膜小血管直径之间实时的关系。本发现为 Hcy 可能会影响全身微循环提供了更进一步的证据,同时眼底血管直径的变化可以和 Hcy 一起作为心脑血管事件的监控和预测因子。

参考文献

[1] PENG H Y, MAN C F, XU J, FAN Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(1): 78-86.

[2] KATSIKI N, PEREZ-MARTINEZ P, MIKHAILIDIS D P. Homocysteine and non-cardiac vascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(22): 3224-3232.

[3] IBRAHIM A S, MANDER S, HUSSEIN K A, ELSHERBINY N M, SMITH S B, AI-SHABRAWEY M, *et al*. Hyperhomocysteinemia disrupts retinal pigment epithelial structure and function with features of age-related macular degeneration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8532-8545.

[4] 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.

[5] Al WADANI F, KHANDEKAR R, SALIM G, AI ALI M, RAMZI S. Hyperhomocysteinia is a risk factor for retinal venous occlusion: a case control study[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62(3): 291-294.

[6] HOWARD K P, KLEIN B E, DREYER J O, DANFORTH L G, KLEIN R. Cross-sectional associations of medication and supplement use with retinal vascular diameter in the Beaver Dam Eye Study[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(1): 23-31.

[7] Population and Employment Statistics Department and National Statistics Bureau, China population statistical yearbook[M]. Beijing: China Statistical Publishing House, 2006: 74-76.
国家统计局人口和就业统计司. 中国人口统计年鉴(2006)[M]. 北京:中国统计出版社, 2006: 74-76.

[8] YAO T, WANG Z F, LI L, LI W, YANG H, CHEN S H, *et al*. Relations between serum homocysteinemia and carotid artery plapues[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(8): 846-849.
姚涛,王张锋,李丽,李雯,杨慧,陈朔华,等. 血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(8): 846-849.

[9] WANG L, CUI L, WANG Y, VAIDYA A, CHEN S, ZhANG C, *et al*. Resting heart rate and the risk of developing impaired fasting glucose and diabetes: the Kailuan prospective study[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 689-699.

[10] KNUDTSON M D, LEE K E, HUBBARD L D, WONG T Y, KLEIN R, KLEIN B E. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters[J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27(3): 143-149.

[11] LAI W K, KAN M Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 67(1): 1-12.

[12] De SILVA D A, MANZANO J J, WOON F P, LIU E Y, LEE M P, GAN H Y, *et al*. Associations of retinal microvascular signs and intracranial large artery disease[J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 812-814.

[13] ZHU Y, WANG J, MENG X, LIU G F, GAO X X. Effects of blood pressure, lipid and glucose on retinal vessel diameter[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015, 35(5): 470-472.
朱岩,汪军,孟忻,刘广峰,高新晓. 血压、血脂和血糖对视网膜血管直径的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 470-472.

[14] BAO S, HUANG W, LIANG Y, JING L, WANG F, PENG Y, *et al*. Retinal vessel diameter and chronic kidney disease in rural China: a cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(49): e2076.

[15] GOPINATH B, WANG J J, FLOOD V M, BURLUTSKY G, WONG T Y, MITCHELL P. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148(6): 902-909.

[16] Van HECKE M V, DEKKER J M, NIJPELS G, TEERLINK T, JAKOBS C, STOLK R P, *et al*. Homocysteine, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine are associated with retinal microvascular abnormalities: the Hoorn Study[J]. *Clin Sci*, 2008, 114(7): 479-487.

[17] OMAE T, NAGAOKA T, TANANO I, YOSHIDA A. Homocysteine inhibition of endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of porcine retinal arterioles via enhanced superoxide production[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2288-2295.