

中青年视网膜静脉阻塞与同型半胱氨酸、 抗凝血酶III相关研究

陶 功^{1,2}, 杜红艳^{1,2*}

¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月9日; 发布日期: 2024年5月16日

摘 要

目的: 研究分析中青年视网膜静脉阻塞(Retinal Vein Occlusion, RVO)患者同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)及抗凝血酶III (Antithrombin III, AT-III)水平, 两者是否作为致病危险因素参与RVO发病。分析视网膜中央静脉阻塞(CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(BRVO)危险因素的差异, 为治疗和预防该病提供客观依据。方法: 1) 所有研究对象选自2021年10月至2023年12月期间就诊于内蒙古自治区人民医院眼科的年龄 < 50岁中青年患者。2) 依据患者初次就诊时的检查结果选择了60例患有视网膜静脉阻塞的患者(共60只眼)作为病例组, 根据阻塞部位分为两组: 为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)组和视网膜分支静脉阻塞(BRVO)组各30人。另30名为我院同期就诊的健康体检者作为对照组。3) 分析记录每个研究对象的一般情况, 实验室检查指标患者所有临床资料输入计算机, 应用SPSS29.0软件进行统计学处理。结果: 1) 中青年CRVO、BRVO及对照组在年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、白细胞、中性粒细胞、血小板、单核细胞、淋巴细胞、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)极低密度脂蛋白(VLDL)、甘油三酯(TG)水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者之间在Hcy、AT-III、胆固醇(CHOL)、叶酸、维生素B12、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中青年RVO各亚组间的Hcy、AT-III活性差异具有统计学意义($P < 0.01$)。2) 经Pearson相关性分析, 发现中青年RVO患者的Hcy和AT-III之间存在负相关关系($r = -0.901, P < 0.001$)。结论: 1) Hcy水平升高和AT-III活性缺乏为中青年CRVO和BRVO的危险因素。2) 相对于BRVO患者, CRVO组中Hcy水平升高和AT-III缺乏的值更为显著。

关键词

视网膜静脉阻塞, 同型半胱氨酸, 抗凝血酶III

Association of Retinal Veinocclusion with Homocysteine and Antithrombin III in Middle-Aged Adults

*通讯作者。

Le Tao^{1,2}, Hongyan Du^{1,2*}¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner MongoliaReceived: Apr. 16th, 2024; accepted: May 9th, 2024; published: May 16th, 2024**Abstract**

Objective: To investigate and analyze the levels of homocysteine (Hcy) and antithrombin III (AT-III) in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion (RVO), and whether the two factors are pathogenic risk factors for RVO. To analyze the differences in risk factors for central retinal vein occlusion (CRVO) and branch retinal vein occlusion (BRVO), providing objective basis for the treatment and prevention of the disease. **Method:** 1) All research subjects were selected from young and middle-aged patients under 50 years old who visited the ophthalmology department of Inner Mongolia People's Hospital from October 2021 to December 2023. 2) Sixty patients (60 eyes) with retinal vein occlusion were selected as a case group based on the examination results at the time of the patients' first visit, and were divided into two groups according to the location of the occlusion: the central retinal vein occlusion (CRVO) group and the branch retinal vein occlusion (BRVO) group, each with 30 patients. The other 30 were healthy medical examiners who visited our hospital during the same period as the control group. 3) All the data were statistically processed using the SPSS29.0 software system. **Results:** 1) There were no statistically significant differences in age, gender, smoking, alcohol consumption, hypertension, diabetes mellitus, leukocytes, neutrophils, platelets, monocytes, lymphocytes, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoproteins (LDL), and very low-density lipoproteins (VLDL), and triglyceride (TG) levels between the young and middle-aged CRVO, BRVO and the control group ($P > 0.05$). Differences in the levels of Hcy, AT-III, cholesterol (CHOL), folic acid, vitamin B12, D-dimer (D-D), and fibrin degradation products (FDP) were statistically significant among the three groups ($P < 0.05$). The differences in Hcy and AT-III activities between the subgroups of young and middle-aged RVO were statistically significant ($P < 0.01$). 2) After Pearson correlation analysis, a negative correlation was found between Hcy and AT-III in young and middle-aged RVO patients ($r = -0.901$, $P < 0.001$). **Conclusion:** 1) Elevated Hcy levels and lack of AT-III activity are risk factors for CRVO and BRVO in young and middle-aged people. 2) The values of elevated Hcy levels and AT-III deficiency were more significant in the CRVO group relative to BRVO patients.

Keywords**Retinal Vein Occlusion, Homocysteine, Antithrombin III**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

视网膜静脉阻塞(Retinal Vein Occlusion, RVO)是一种视网膜血管疾病,其中血栓形成导致视网膜静脉系统变窄,从而阻碍了视网膜循环中的静脉回流[1]。RVO 基于血管阻塞部位大致分为视网膜中央静脉阻塞(Central Retinal Vein Occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(Branch Retinal Vein Occlusion, BRVO)。按疾病严重程度又进一步划分为非缺血型和缺血型两种类型[2]。CRVO 一般出现在筛板层的区域。该区

域内静脉与动脉共享共同的外膜鞘。因此, 动脉相关的硬化和增生性厚动脉壁导致的薄壁静脉管腔的机械狭窄, 被认为在 CRVO 的发病机制中起到了一定的作用。BRVO 的典型定位是动静脉交叉处。通过动静脉交叉处的动脉对静脉进行机械压缩可能会导致血流紊乱[3]。有研究表明, BRVO 比 CRVO 更普遍, 且对视觉的损害较小[4]。虽然 RVO 患者通常在早期阶段是突发的、无痛性视力下降伴眼底的变化, 其包括视网膜出血、水肿、棉绒斑及静脉充盈迂曲。但是 RVO 导致视力下降, 其并发症最为严重。并发症有黄斑水肿、新生血管性青光眼和玻璃体出血等[5]。

目前视网膜静脉阻塞没有完全有效的预防或治疗措施[6]。血管阻塞导致腔内静脉压力增加, 随后导致毛细血管内皮细胞损伤、视网膜出血, 并最终导致毛细血管流失。视网膜静脉阻塞导致视网膜组织缺氧, 随后释放血管内皮生长因子(VEGF)和炎症介质。VEGF 产量的增加会导致局部炎症和血管的渗透性增加, 导致黄斑水肿。RVO 引起的视网膜缺血可以导致虹膜、房角的新生血管化发展为新生血管性青光眼, 而视网膜缺血、缺氧和新生血管化导致玻璃体出血。在视网膜静脉阻塞患者中, 血管内皮生长因子(VEGF)升高, 这会导致肿胀以及容易出血的新血管[7]。深入研究 RVO 的发病机制, 对于预防和控制这一疾病及其并发症的发生, 具有极其重要的学术和实践意义。

视网膜静脉阻塞在老年人中常见, 近年来研究发现中青年患视网膜静脉阻塞的病患率逐渐增加趋势[8]。中青年 RVO 患者的确切病因和危险因素, 目前仍知之甚少。Rithman AL [9]将中青年年龄界定为 50 岁。发生在 50 岁以下患者的中青 RVO 通常被认为是一个独特的临床实体, 预后良好。有研究表明, 中青年人的 RVO 与老年人不同, 因为传统上与 RVO 相关的危险因素在这个年龄组中可能不太普遍, 应该从更广泛的角度进行评估[10]。近年来对易血栓形成的危险因素进行了更详细的研究。关于患者血栓形成倾向性的研究已经积累起来, 其中大多数报告都是基于临床数据库检索到的患者回顾性信息的小型研究和病例报告[11]。目前关于 50 岁以下 CRVO 及 BRVO 患者的视网膜静脉阻塞调查不足, 这使我们对这个年龄组的疾病理解有限。

视网膜静脉阻塞相关危险因素既是局部的, 如高眼压、青光眼或短轴距离, 也是全身性的, 包括高血压、动脉硬化、高胆固醇血症、糖尿病、全身血管疾病或炎症、血栓形成、凝血性增加、年龄、肥胖、吸烟和口服避孕药的使用。任何导致静脉流出减少、静脉血管损伤或高凝状态的原因都会使患者患上视网膜静脉阻塞的风险增加[12]。这些危险因素可能会导致 RVO 的风险增加, 但是对中青年 RVO 患者的确切发病机制知之甚少。一些研究人员认为血栓形成对中青年 RVO 患者可能起更大的作用[13]。关于中青年 RVO 的发病众多危险因素及血栓形成的相关研究仍有争议。

血栓发病机制可能是由于 Virchow 三联体: 血流动力学变化、血管壁的退化变化以及血液高凝性有关, 这是描述静脉血栓栓塞发病的主要理论[14]。高凝状态是血液血栓形成倾向的增加, 也称为易栓症(Thrombophilia)。它是一种获得性血液疾病或遗传性疾病, 促进异常或过度血栓形成, 其中一些促进血栓形成和纤溶蛋白溶解功能增强与中青年 RVO 的关系逐渐被研究出来, 其中包括同型半胱氨酸及抗凝血酶 III [15]。

1932 年, Vincent du Vigneaud 首次发现了同型半胱氨酸(Hcy)。它是一种非必需的 α 氨基酸, 是必需氨基酸 Met 转化为半胱氨酸的中间代谢产物, 对细胞周期进展和细胞稳态的维持等过程在生理上是必不可少的。同型半胱氨酸水平升高已被确认具有血栓和动脉粥样硬化特性[16]。在同型半胱氨酸相关的血管损伤中, 可以看到血管变化, 如内膜增厚、弹性层破坏、平滑肌肥大和闭塞性血栓形成。Hcy 由于氧化应激而产生自由基, 氧化应激也会损害内皮并促进血栓的形成。近期, Napal [17]在一项研究中纳入了 368 名患者, 发现 Hcy 是 RVO 发病的常见危险因素。Tea [18]在凝血疾病研究中发现, 60 岁以下 CRVO 患者的危险因素可能是 Hcy, 但未将 BRVO 纳入研究组中进行对比。而其他研究则未能揭示 Hcy 与 RVO 疾病任何关系[19]。因此, Hcy 在 CRVO 与 BRVO 的发病机制中是否存在差异性, 未来仍需要进一步研究。

抗凝血酶 III 是一种糖蛋白, 是肝合成的产物。抗凝血酶缺乏引起的高凝状态增加了静脉血栓栓塞的风险, 使这种疾病成为最强的易血栓症[20]。然而, 它的特点是相当多的临床异质性, 因为携带者血栓栓塞的风险增加了 5 至 50 倍。易血栓患者中诊断这种疾病年龄在 50 岁以下或血栓形成家族史。有研究统计分析出 PC、PS 和 AT-III 缺陷是东亚人群中最常见的易血栓类型[21]。目前它与 RVO 的关系成为研究热点, 被认为是 RVO 发病机制中的一个新兴的血栓性危险因子, 尤其是对于中青年患者较为明显[22]。张贝柯[23]的研究中, 对 62 名已确诊的 RVO 患者进行了测量, 其中 24 名为 CRVO 患者和 38 名为 BRVO 患者, 并进行了病例对照研究。研究结果显示, 在 BRVO 组中, AT-III 水平更低。其他作者未能证明与 RVO 的相关性[24]。鉴于相互矛盾的发现, 各种易栓因子在 CRVO 及 BRVO 患者中的作用还需进一步研究。

目前相关研究表明, 血栓形成是 RVO 的风险因素, 并且与 RVO 的发生及发展存在高度相关性。但同型半胱氨酸和抗凝血酶 III 与中青年不同分型 RVO 的关系国内未见报道。本研究通过检测血液中的同型半胱氨酸和抗凝血酶 III 水平, 统计分析不同临床分型的中青年 RVO 的关系。寻找有利于早期识别中青年 RVO 的高危因素, 为更有效地治疗和预防中青年 RVO 提供理论依据。

2. 对象和方法

2.1. 对象

所有研究对象选取 2021 年 10 月至 2023 年 12 月期间就诊于内蒙古自治区人民医院眼科的患者, 所有研究对象经询问病史、裂隙灯、视力、眼压、散瞳眼底照相、光学相干断层眼底扫描(OCT)和荧光素眼底血管造影(Fundus Fluorescein Angiography, FFA)检查按照诊断标准确立 RVO 的患者, 最终符合纳入标准的患者共 60 例 60 只眼选为病例组, 其中男性 29 例, 女性 31 例, 年龄选为 20~50 (39.48 ± 8.46)岁之间。RVO 按阻塞部位分为 CRVO 组及 BRVO 组各 30 例 30 只眼。对照组为我院同期就诊的健康体检者并且与病例组年龄、性别等无差异的 30 例, 男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 26~50 (38.43 ± 8.35)岁。所有对照组均接受了与 RVO 患者相同的广泛眼科评估, 除 FFA 检查。

2.1.1. 纳入标准研究组

1) 符合《眼科学》第九版 RVO 诊断的患者[25]; 2) 首次发病未经治疗; 3) 3 个月内未服用过任何药物; 4) 患者或家属对于本次研究知情同意、依从性好, 能及时、定期按要求前往医疗机构就诊。对照组: 1) 无眼底血管性疾病; 2) 无眼部药物治疗史及手术史; 3) 无全身炎症及免疫系统疾病、糖尿病等。

2.1.2. 排除标准

经过治疗的患者; 1) 经过治疗的患者; 2) 患有其他眼部疾病的患者: 葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变, 青光眼等; 3) 患有眼外伤及手术史或眼部感染的患者; 4) 患有全身性疾病、脏器严重损害、恶性肿瘤; 5) 排除涉及风湿免疫系统和血液系统的疾病患者; 6) 不能获得清晰 OCT 图像及 FFA 患者; 7) 患有精神疾病, 无法正常进行交流; 8) 口服相关药物可以影响相关检验指标的患者; 9) 患者不接受采样和相关的实验室检查。

2.2. 方法

2.2.1. 每位患者都将接受眼部相关检查, 包括以下项目

1) 进行最佳矫正视力检查(BCVA), 采用国际标准视力表进行测量, 结果以最小分辨角对数视力 Log MAR 的形式记录。2) 进行外眼常规检查, 使用裂隙灯检查眼前节和屈光间质。3) 进行眼底检查: 给予复方托吡卡胺点眼散瞳后, 使用裂隙灯结合 90D 前置镜检查玻璃体腔、视网膜和视盘情况。4) 眼压测量:

利用非接触眼压仪进行连续测量 3 次, 最后取 3 次测值的平均数。5) 进行光学相干光断层扫描(OCT): 作为眼底疾病的例行检查, 可提供临床参数和新的诊断参数。6) 进行眼底荧光素血管造影(FFA): 作为诊断的一部分, 是视网膜血管性疾病的确诊标准。

2.2.2. 血标本采集

所有患者在采血前 1 日均禁食 8 小时以上, 晨起抽取肘静脉血各 2 管 5 mL, 按照 3000 r/min 的速度离心 10 min, 分离血清和血浆装于 EP 管中, -80°C 冻存待测。检测前使用 37°C 培养箱将冷冻储存的血液样本冻。血清中同型半胱氨酸水平的检测, 使用酶循环法来测定。操作过程需严格遵循试剂盒指南。正常的同型半胱氨酸水平在 $5\sim 15\ \mu\text{mol/L}$ 之间, 超过 $15\ \mu\text{mol/L}$ 则被定义为高同型半胱氨酸血症。抗凝血酶 III 血浆活性的检测, 使用发色底物来测定血浆 AT-III 活性。操作过程需严格遵循试剂盒指南。正常的活性范围: $80\%\sim 120\%$ 。

2.3. 统计学分析

统计方法数据分析采用 SPSS29.0 软件进行。计量资料进行正态性检验, 计数资料采用卡方检验。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 不符合正态分布采用中位数及四分位数表示。计量资料满足正态性则采用单因素方差分析, 组间两两采用 LSD 检验, 否则采用 Kruskal-Wallis 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床资料的基线资料比较

CRVO 组、BRVO 组、对照组三组间性别无统计学差异 ($\chi^2 = 0.267, P = 0.875 > 0.05$); 三组间在吸烟构成上无显著性差异 ($\chi^2 = 0.818, P = 0.664 > 0.05$); 三组间在饮酒构成上无显著性差异 ($\chi^2 = 1.348, P = 0.510 > 0.05$); 三组间在高血压构成上无显著性差异 ($\chi^2 = 1.735, P = 0.420 > 0.05$); 三组间在糖尿病构成上无显著性差异 ($\chi^2 = 0.719, P = 0.698 > 0.05$) (详见表 1)。

Table 1. Comparison of baseline data of study subjects

表 1. 研究对象基线资料比较

项目	名称	组别(%)			总计	χ^2	P
		CRVO	BRVO	对照组			
性别	女	14 (46.67)	15 (50.00)	16 (53.33)	45 (50.00)	0.267	0.875
	男	16 (53.33)	15 (50.00)	14 (46.67)	45 (50.00)		
吸烟	否	24 (80.00)	22 (73.33)	21 (70.00)	67 (74.44)	0.818	0.664
	是	6 (20.00)	8 (26.67)	9 (30.00)	23 (25.56)		
饮酒	否	20 (66.67)	23 (76.67)	19 (63.33)	62 (68.89)	1.348	0.510
	是	10 (33.33)	7 (23.33)	11 (36.67)	28 (31.11)		
高血压	否	22 (73.33)	23 (76.67)	26 (86.67)	71 (78.89)	1.735	0.420
	是	8 (26.67)	7 (23.33)	4 (13.33)	19 (21.11)		
糖尿病	否	25 (83.33)	25 (83.33)	27 (90.00)	77 (85.56)	0.719	0.698
	是	5 (16.67)	5 (16.67)	3 (10.00)	13 (14.44)		

3.2. 各组间相关危险因素分析

结果显示, BRVO 组患者年龄为(39.23 ± 9.52)岁, CRVO 组患者年龄为(39.37 ± 7.42)岁, 对照组年龄为(38.43 ± 8.35)岁, 三组间年龄差异无统计学意义($P = 0.899$)。BRVO、CRVO、对照组之间 Hcy 水平存在统计学差异($F = 707.612, P < 0.01$), CRVO 组 Hcy 水平最高, 对照组 Hcy 水平最少。三组间 AT-III 活性存在统计学差异水平显著性($F = 860.771, P < 0.01$), BRVO 组 AT-III 活性水平最高, CRVO 组 AT-III 活性水平最低。CRVO 组 CHOL 高于其他两组, 差异有统计学意义($F = 3.420, P = 0.037$)。BRVO、CRVO 组 FDP 及 D-D 水平高于对照组差异具有统计学意义($P < 0.01$)。对照组叶酸、维生素 b12 高于其他两组且差异有统计学意义($P < 0.01$)。BRVO 组、CRVO 组及对照组间白细胞, 中性粒细胞, 血小板, 单核细胞, 淋巴细胞, VLDL, TG, HDL, LDL 差异均无统计学意义($P > 0.05$) (详见表 2)。

Table 2. Analysis of related risk factors among groups

表 2. 各组间相关危险因素分析

变量	组别(平均值 ± 标准差)			F	P
	CRVO (n = 30)	BRVO (n = 30)	对照组(n = 30)		
Age (岁)	39.37 ± 7.42	39.23 ± 9.52	38.43 ± 8.35	0.106	0.899
Hcy (umol/L)	18.85 ± 0.39	16.71 ± 0.91	12.12 ± 0.72	707.612	0.000**
AT-III (%)	62.21 ± 3.20	74.86 ± 4.40	112.05 ± 6.37	860.771	0.000**
白细胞($\times 10^9/L$)	6.83 ± 1.42	6.66 ± 1.24	6.31 ± 1.04	1.384	0.256
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.08 ± 1.28	4.45 ± 0.69	3.96 ± 1.22	1.657	0.197
血小板($\times 10^9/L$)	190.00 ± 50.16	197.23 ± 46.21	192.80 ± 50.53	0.166	0.847
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.38 ± 0.17	0.37 ± 0.18	0.40 ± 0.18	0.173	0.842
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	2.76 ± 0.77	2.53 ± 0.85	2.36 ± 0.93	1.632	0.201
CHOL (mmol/L)	4.71 ± 0.78	4.35 ± 0.45	4.29 ± 0.74	3.420	0.037*
VLDL (mmol/L)	0.45 ± 0.16	0.47 ± 0.15	0.45 ± 0.14	0.238	0.789
TG (mmol/L)	1.05 ± 0.57	1.28 ± 0.60	1.36 ± 0.58	2.416	0.095
HDL (mmol/L)	1.97 ± 0.46	1.98 ± 0.37	2.14 ± 0.52	1.350	0.265
LDL (mmol/L)	2.16 ± 1.21	2.19 ± 1.24	2.23 ± 1.20	0.029	0.972
FDP (ug/mL)	5.53 ± 1.89	5.14 ± 1.89	3.14 ± 0.87	18.773	0.000**
D-D (ug/mL)	1.53 ± 1.56	1.03 ± 1.12	0.25 ± 0.11	10.170	0.000**
叶酸(ug/mL)	73.74 ± 119.03	74.38 ± 118.22	271.72 ± 191.93	18.036	0.000**
维生素 B12 (pg/mL)	239.86 ± 171.64	272.14 ± 198.34	511.50 ± 172.75	20.091	0.000**

注: * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$, 差异有统计学意义。

3.3. Hcy 与 AT-III 的相关性分析

中青年 RVO 患者 Hcy、AT-III 水平间进行 Pearson 相关性分析, 结果显示 Hcy 和 AT-III 之间有着显著的负相关($r = -0.901, P < 0.001$) (详见图 1)。

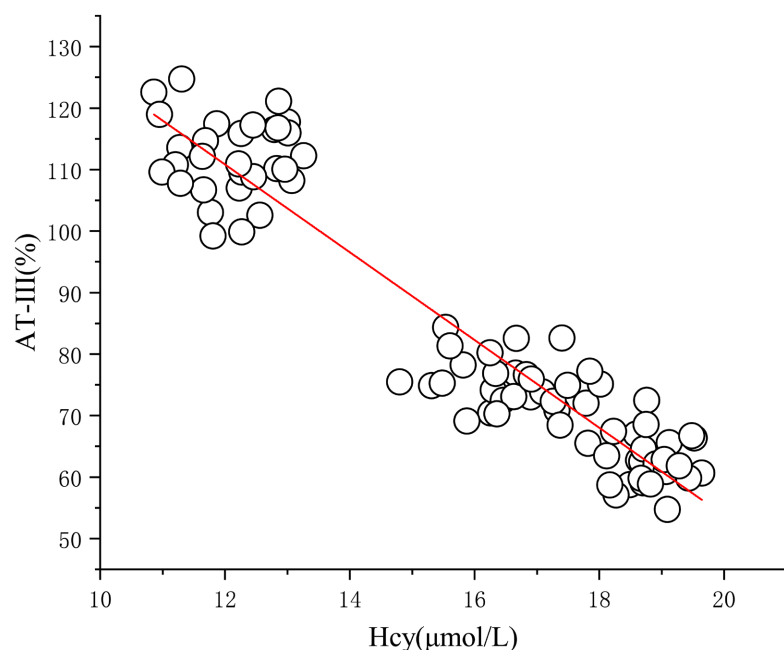


Figure 1. Correlation analysis between Hcy value and AT-III value

图 1. Hcy 值与 AT-III 值相关性分析

4. 讨论

静脉血栓形成的风险因素可分为两类：原发性风险包括遗传因素，继发性风险包括环境和获得性危险因素。先前的流行病学研究表明，不同种族的对某种疾病的遗传易感因素常有所不同。另外相比欧洲人和中国人的 Hcy 水平、AT-III 的水平可能有差异。因此，国外的成果可能不能直接推广到中国。

血栓形成是视网膜静脉阻塞疾病不可忽略的重要影响因素，各种危险因素形成血栓因子可以单独或共同作用，导致血液呈高凝状态。据报道，同型半胱氨酸升高是动静脉血栓形成的危险因素[26]。同型半胱氨酸损害血管壁的机制似乎是多种因素的。在一项病例对照研究中，Falcon [27]的研究发现，高同型半胱氨酸血症是 50 岁以下人群血栓形成的危险因素。通过本研究，我们观察到三组的 Hcy 水平的变化情况后得出：在 BRVO 组患者的 Hcy 水平升高，且 CRVO 组患者的 Hcy 水平更显著升高($P < 0.01$)。这一结果与之前 Bum [28]的研究相一致，他们研究显示 RVO 患者 Hcy 水平明显升高，并且各组之间的差异也均具有统计学意义($P < 0.05$)。Hcy 浓度升高说明中青年 RVO 患者体内血栓形成已经启动，机体处于血栓前状态，有血栓形成的危险。当血液中同型半胱氨酸浓度增加时，快速氧化转化为半胱氨酸并释放多种活性氧化剂，这些物质对血管内皮组织具有细胞毒性作用，导致血管内皮损伤和功能障碍，暴露内皮下基质，导致血栓形成。有研究表明，BRVO 患者的预后通常比 CRVO 患者的更好，视力改善也更明显，并且 CRVO 有缺血性病变发展的可能性[29]。所以我们认为，Hcy 水平升高可能导致 CRVO 相比 BRVO 患者预后不良及患病率更高的危险因素。一项针对昆明地区研究发现，维生素 B12 及叶酸水平缺乏或不足导致 Hcy 水平增加，使视网膜静脉阻塞发生风险率增加，而这些营养素与 Hcy 有关[30]。本研究发现影响 Hcy 检测的相关因素，CRVO 组和 BRVO 组中维生素 B12 及叶酸水平明显低于对照组($P < 0.01$)。而且维生素 B12 及叶酸与 Hcy 水平呈负相关。在人体内，约 50% 的 Hcy 被重新甲基化为甲硫氨酸，这种再甲基化反应需要维生素 B12 和叶酸作为辅酶。因此，可以认为高半胱氨酸血症可能是视网膜静脉闭塞性疾病的潜在可改变风险因素。目前还不知道叶酸、维生素 B12 补充剂等降同型半胱氨酸疗法是否能改变高同型半胱氨酸血症在预防复发性静脉血栓形成方面的血栓形成潜力。简单的干预措施，如膳食补充维

生素 B12 和叶酸, 可能会解决这一风险因素。

本研究发现:CRVO 组、BRVO 组与对照组三组间的 AT-III 活性比较均有显著性差异($P < 0.01$);CRVO 组、BRVO 组 AT-III 活性均较对照组下降, 且在 CRVO 组中降低更为明显。已有 Bucciarelli [31]的研究中表明 PC、PS、AT-III 的缺失与 BRVO 更相关。这与本次研究结果不一致, 造成这种结果的原因可能是: 本次研究样本量相对较少, 并且可能标本收集和检测时间及 AT-III 的流行率因地理上不同的人群而异。另一项研究里报道年轻 RVO 患者全身无其他疾病, 经相关检查后得出 AT-III 缺乏导致视网膜疾病[32]。AT-III 共价结合并灭活凝血因子, 抑制内源性、外源性及共同凝血途径。视网膜静脉阻塞患者内皮损伤导致 AT-III 生成障碍, 导致凝血平衡失调, AT-III 被大量消耗, 抗凝血系统相对抑制, 容易形成血栓。因 AT-III 可能与年龄、种族、环境和血栓形成家族史有关。所以我们认为, 在没有传统风险因素的 RVO 患者中强调检测易血栓的重要性, 特别是在中青年受试者中。我们检测的 D-D 和 FDP 各组之间的差异也均具有统计学意义($P < 0.01$)。患者因缺乏抗凝活性而形成高凝状态, 身体的高凝状态促进了纤维蛋白溶解系统的激活和抗纤维蛋白溶解活性的抑制, 最终导致高水平的 D-D 和 FDP [33]。因此, 我们推测 AT-III 降低与高 D-D、FDP 水平共同作用下, 促进血栓, 这就需要临床工作者结合临床经验及其他客观的检查指标做出客观的判断。

国内最新关于静脉血栓的一项研究发现, Hcy 水平增高促凝血作用, 可激活血管内膜的活性, 破坏凝血和抗凝平衡, 抑制抗凝系统功能, 并且与 AT-III 具有相关性, 影响血栓形成[34]。已有实验证实实在不同浓度的 Hcy 体外培养血管内皮细胞, 24 h 后再观察抗凝血酶 III 对内皮细胞的结合能力。结果显示 Hcy 水平高时, 结合能力下降, 抗凝活性降低[35]。本次实验中可观察到 Hcy 与 AT-III 水平($r = -0.901, P < 0.01$)呈负相关性, 但是两者相关性的报道较少, 还有待深入分析。

高血压、糖尿病、吸烟、饮酒是众所周知的 RVO 风险因素, 它们被认为是通过引起血流动力学改变而导致视网膜血管病理改变[36]。然而, 本研究中高血压、糖尿病、吸烟、饮酒患者的比例在对照组、中青年 CRVO 组和 BRVO 组之间没有差异($P > 0.05$)。统计数据结果显示, 中青年 CRVO 患者和 BRVO 患者中患高血压、糖尿病、吸烟、饮酒比例显著高于对照组。尽管传统风险因素是 RVO 的主要原因, 但对中青年患者来说可能并非如此。然而, 它们仍然是这个年龄组 RVO 发展的重要因素。有研究发现, 白细胞、中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的数值及其比例可以成为 RVO 患者的系统性血管和炎症状况的可靠指标[37]。在本研究发现, 与对照受试者相比中青年 CRVO 组及 BRVO 组白细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板均无统计学差异, 且基本都在正常值范围内, 故未能证明与中青年 RVO 的关系。据我们所知, 中青年 RVO 患者的血液学参数特征尚未得到全面评估, 这需要我们今后进一步研究观察。其余一些因素像年龄、性别、HDL、VLDL、LDL、TG 在各组间无统计学意义。CHOL 在三组分布有统计学意义($P < 0.05$)。Meng [38]的研究表明, 血脂异常是中青年患者 CRVO 重要的病因。他们的研究表明, BRVO 和 CRVO 组的 HDL、TG 与对照组相比均有显著差异。本研究结果与上述结论不一致。考虑可能与多种因素有关, 样本量相对较小, 同时也体现了该课题研究有一定的局限性, 其中缺少了对血脂异常指标中的载脂蛋白(a), 因此不能对血脂异常造成中青年 CRVO 组及 BRVO 组进行充分分析。

综上所述, Hcy 和 AT-III 是中青年患者患上 CRVO 和 BRVO 的危险因素, 且在不同类型的 RVO 之中, Hcy 和 AT-III 水平存在明显的差异, 在 CRVO 患者中比 BRVO 患者更突出。这项研究为治疗中青年 RVO 方面展现了一定的创新性。但本研究样本数量有限, 选择偏移有可能对实验结果有影响。其次, 各个省份可能会由于饮食、种族、遗传等的差异, 导致影响 Hcy 和 AT-III 出现不一样的结果。本次研究没能深入的探究 Hcy、AT-III 对中青年 CRVO 及 BRVO 的病理机制。未将中青年 RVO 患者病情的严重程度分类与同型半胱氨酸及抗凝血酶 III 进行相关性分析。有待在未来大样本及多中心研究, 为中青年 RVO 的治疗和预防该疾病提供更多客观依据。

5. 结论

- 1) Hcy 水平升高和 AT-III 活性缺乏为中青年 CRVO 和 BRVO 的危险因素。
- 2) 相对于 BRVO 患者, CRVO 组中 Hcy 水平升高和 AT-III 缺乏的值更为显著。

参考文献

- [1] Luke, N., Talk, S.J., Winfried, A., *et al.* (2022) Retinal Vein Occlusion (RVO) Guideline: Executive Summary. *Eye*, **36**, 909-912. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02007-4>
- [2] Ji, K.Y., Hua, R.R., Liu, S., *et al.* (2024) Intelligent Diagnosis of Retinal Vein Occlusion Based on Color Fundus Photographs. *International Journal of Ophthalmology*, **17**, 1-6. <https://doi.org/10.18240/ijo.2024.01.01>
- [3] Adrianna, M., Nina, W., Boguslawa, L., *et al.* (2022) Platelet-Derived Procoagulant Microvesicles Are Elevated in Patients with Retinal Vein Occlusion (RVO). *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5099. <https://doi.org/10.3390/jcm11175099>
- [4] Yun, W., Shanjun, W., Feng, W., *et al.* (2020) Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e19319. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019319>
- [5] Song, P.G., Xu, Y.H., Zha, M.M., *et al.* (2019) Global Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Incidence, and Risk Factors. *Journal of Global Health*, **9**, Article ID: 010427. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427>
- [6] Yoshio, H., Norihiro, S., Taneto, T., *et al.* (2021) Multimodal Imaging of Microvascular Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 405. <https://doi.org/10.3390/jcm10030405>
- [7] Francesco, R., Francesca, L., Henry, P.G., *et al.* (2023) Update on Retinal Vein Occlusion Asia-Pacific. *Journal of Ophthalmology*, **12**, 196-210. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000598>
- [8] Berguig, J., Abdelmassih, Y., Azar, G., *et al.* (2023) Central Retinal Vein Occlusion in Young Population: Risk Factors and Outcomes. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1180234. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1180234>
- [9] Rothman, A.L., Thomas, A.S., Khan, K.B.S. and Fekrat, S. (2019) Central Retinal Vein Occlusion in Young Individuals: A Comparison of Risk Factors and Clinical Outcomes. *Retina*, **39**, 1917-1924. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002278>
- [10] Li, Y., Hall, N.E., Pershing, S., *et al.* (2022) Age, Gender, and Laterality of Retinal Vascular Occlusion: A Retrospective Study from the IRIS® Registry. *Ophthalmology Retina*, **6**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.05.004>
- [11] Serhad, N., Cumali, D., Cezmi, A., *et al.* (2019) Etiological Factors in Young Patients with Retinal Vein Occlusion. Pakistan. *Journal of Medical Sciences*, **35**, 1397-1401. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.5.546>
- [12] Martine, A., Genevieve, P., Justine, H., *et al.* (2017) Thrombotic Risk According to SERPINC1 Genotype in a Large Cohort of Subjects with Antithrombin Inherited Deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 1040-1051. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0635>
- [13] Stanca, H.T., Tăbăcaru, B., Baltă, F., *et al.* (2020) Cumulative Visual Impact of Two Coagulability Disorders: A Case Report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, Article No. 218. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9348>
- [14] Călugăru, D. and Călugăru, M. (2019) Ischemic Retinal Vein Occlusion: Characterizing the Moresevere Spectrum of Retinal Vein Occlusion. *Survey of Ophthalmology*, **64**, 440-441. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.01.006>
- [15] 左志琴, 周小青, 沈志华, 等. 中青年视网膜静脉阻塞危险因素研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(2): 143-147.
- [16] Peter, K., Zuzana, T., Kmetova, M.S., *et al.* (2020) Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7698. <https://doi.org/10.3390/ijms21207698>
- [17] Napal Lecumberri, J.J., González Bores, P., Cuesta Marín, A., *et al.* (2021) Lipid Profile and Serum Folate, Vitamin B12 and Homocysteine Levels in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Clínica e Investigación en Arterioscleros*, **33**, 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2021.04.003>
- [18] Tea, S., Barrali, M., Racadot, E., *et al.* (2013) Evaluation of Coagulopathies and Fibrinolytic Abnormalities in Central Retinal Vein Occlusion in Patients under 60 Years of Age. *Journal Français d'Ophthalmologie*, **36**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2012.06.017>
- [19] Antonio, P., Ciriaco, C., Angelo, Z., *et al.* (2006) Plasma Homocysteine and Cysteine Levels in Retinal Vein Occlusion. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, **47**, 4067-4071.
- [20] Rodgers, G.M. and Mahajerin, A. (2023) Antithrombin Therapy: Current State and Future Outlook. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **29**. <https://doi.org/10.1177/10760296231205279>
- [21] Zhang, H., Liu, S., Luo, S., *et al.* (2020) Two Novel Mutations Cause Hereditary Antithrombin Deficiency in a Chinese

- Family. *Acta Haematologica*, **143**, 260-265. <https://doi.org/10.1159/000502109>
- [22] 刘天蔚, 赵博军. 年轻人视网膜静脉阻塞研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 128-137.
- [23] 张贝珂. 视网膜静脉阻塞相关风险因素在不同分型中的差异性分析[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [24] Romiti, G.F., Corica, B., Borgi, M., *et al.* (2020) Inherited and Acquired Thrombophilia in Adults with Retinal Vascular Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 3249-3266. <https://doi.org/10.1111/jth.15068>
- [25] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [26] Onakpoya, O.H. and Majekodunmi, M.Y. (2020) Clinical Presentation and Treatment Outcome of Retinal Vein Occlusions in Ile Ife, Nigeria. *West African Journal of Medicine*, **37**, 721-725.
- [27] Falcon, C.R., Cattaneo, M., Panzeri, D., *et al.* (1994) High Prevalence of Hyperhomocyst(e)inemia in Patients with Juvenile Venous Thrombosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, **14**, 1080-1083 <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.7.1080>
- [28] Bum-Joo, C., Hyun, S.B., Min, S.P., *et al.* (2019) Comparison of Systemic Conditions at Diagnosis between Central Retinal Vein Occlusion and Branch Retinal Vein Occlusion. *PLOS ONE*, **14**, e0220880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220880>
- [29] 吴兵, 杨学龙, 孙峰. 抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞的效果[J]. 医学信息, 2023, 36(23): 73-76.
- [30] Ponto, K.A., Inge, S., Harald, B., *et al.* (2019) Hypertension and Multiple Cardiovascular Risk Factors Increase the Risk for Retinal Vein Occlusions: Results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *Journal of Hypertension*, **37**, 1372-1383.
- [31] Bucciarelli, P., Passamonti, S.M., Gianniello, F., *et al.* (2017) Thrombophilic and Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion. *European Journal of Internal Medicine*, **44**, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.022>
- [32] Nourinia, R., Montahaei, T., Behdad, B., *et al.* (2015) Multiple Retinal Vein Occlusions Associated with Anti-Thrombin III Deficiency. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, **10**, 493-494. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.176906>
- [33] 曾艳芬, 曹鹏驹, 窦敏. 纤维蛋白(原)降解产物/D-二聚体比值的临床应用探讨[J]. 福建医药杂志, 2023, 45(4): 16-19.
- [34] 迟国庆, 王斌, 史瑞娜, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、抗凝血酶 III 在髂总静脉狭窄合并下肢深静脉血栓中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(8): 1259-1263.
- [35] Graham, I.M. and O'Callaghan, P. (2002) Vitamins, Homocysteine and Cardiovascular Risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **16**, 383-389. <https://doi.org/10.1023/A:1022126100625>
- [36] Sanlés González, I., Napal Lecumberri, J., Pérez-Montes, R., Cerveró Varona, A., Casado Rojo, A. and Hernández Hernández, J. (2022) Oclusión venosa retiniana en pacientes menores de 50 años. Análisis de factores de riesgo vascular, trombofilia, hallazgos ecográficos carotídeos y etiologías poco frecuentes. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, **97**, 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2021.12.003>
- [37] Wang, X., Wang, L., Li, X., *et al.* (2023) Characteristics of Hematologic Parameters in Young Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Research*, **66**, 1096-1103. <https://doi.org/10.1159/000531824>
- [38] Meng, P., Pengyi, Z., Ju, G., *et al.* (2022) Elevated Neutrophil Counts, Triglycerides, Monocyte/High-Density Lipoprotein (HDL) Ratios, and Lower HDL in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Research*, **66**, 265-271.