

同型半胱氨酸和维生素 B12 及叶酸在糖尿病视网膜病变中的含量变化及临床意义

孙洪岩¹, 罗小玲¹, 孟婷¹, 范皎洁², 胡衍³, 王君¹, 张思静¹, 赵慧攀¹, 杨明明¹

引用:孙洪岩,罗小玲,孟婷,等.同型半胱氨酸和维生素 B12 及叶酸在糖尿病视网膜病变中的含量变化及临床意义.国际眼科杂志 2023;23(2):256-260

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82000768, 81903298, 81500711);深圳市科技计划项目(No. JCYJ20210324113808023);黑龙江省卫生计生委科研课题(No. 2018005)

作者单位:¹(518000)中国广东省深圳市人民医院暨南大学第二临床医学院南方科技大学第一附属医院;²(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科;³(518055)中国广东省深圳市,南方科技大学

作者简介:孙洪岩,女,硕士,住院医师,研究方向:眼底病及炎症性眼病的发病机制及治疗。

通讯作者:杨明明,男,毕业于香港中文大学医学院,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病及炎症相关性眼病. ming4622@163.com

收稿日期:2022-07-14 修回日期:2023-01-17

摘要

目的:分析糖尿病视网膜病变(DR)患者血清中同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B12(VitB12)、叶酸的含量变化,并探讨其在 DR 发生发展中的意义。

方法:采用病例对照研究设计,选取 2021-07/2022-01 在深圳市人民医院眼科诊治的 DR 患者 95 例和在内分泌科就诊的糖尿病(DM)患者 94 例,以及在眼科诊治的单纯年龄相关性白内障患者 87 例作为正常对照组。采集受检者晨起空腹静脉血并分离血清。采用酶联免疫定量法检测每组患者血清中 Hcy 的浓度,化学发光免疫法检测 VitB12 和叶酸的浓度。采用 Pearson 线性相关分析法评估各组血清 Hcy 与各临床参数的相关性,采用多因素线性回归分析评估影响 Hcy 水平的主要因素。ROC 曲线分析血清 Hcy、VitB12 及叶酸对 DR 的诊断价值。

结果:DR 组血清中 Hcy 浓度为 $16.52 \pm 3.54 \mu\text{mol/L}$,明显高于糖尿病组 ($10.86 \pm 3.47 \mu\text{mol/L}$) 和正常对照组 ($6.84 \pm 1.39 \mu\text{mol/L}$) (均 $P < 0.05$);正常对照组血清中 VitB12 的浓度为 $501.79 \pm 108.95 \text{pmol/L}$ 高于糖尿病组 ($478.57 \pm 57.85 \text{pmol/L}$) 和 DR 组 ($455.88 \pm 181.49 \text{pmol/L}$),但无差异 ($P = 0.054$);正常对照组血清中叶酸的浓度为 $10.31 \pm 2.43 \text{nmol/L}$ 高于糖尿病组 ($9.94 \pm 1.90 \text{nmol/L}$) 和 DR 组 ($7.27 \pm 2.79 \text{nmol/L}$),其中 DR 组与 DM 组之间有差异 ($P < 0.05$);在 DR 组中 Hcy 的表达水平与甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)均呈弱正相关 ($r = 0.208, P = 0.043; r = 0.240, P = 0.019$)。多因素线性回归分析表明 LDL 是影响 DR 患者 Hcy 表达的重要因素。ROC 曲线说明 Hcy 对 DR 的诊断具有重要价值。

结论:Hcy、VitB12 及叶酸在 DR 组、DM 组及正常对照组中

存在差异性表达,其中 Hcy 可能参与了 DR 的发病进程,并对 DR 的诊断具有重要价值,且 LDL 是影响其表达的重要因素。

关键词:糖尿病视网膜病变;同型半胱氨酸;叶酸;维生素 B12

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.2.15

Clinical significance and changes of homocysteine, vitamin B12 and folic acid in diabetic retinopathy

Hong-Yan Sun¹, Xiao-Ling Luo¹, Ting Meng¹, Jiao-Jie Fan², Yan Hu³, Jun Wang¹, Si-Jing Zhang¹, Hui-Pan Zhao¹, Ming-Ming Yang¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82000768, 81903298, 81500711); Science and Technology Project of Shenzhen (No.JCYJ20210324113808023); The Scientific Foundation of Heilongjiang Medical Committee (No.2018005)

¹Shenzhen People's Hospital; the Second Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China; ³Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Ming Yang, Shenzhen People's Hospital; the Second Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. ming4622@163.com

Received:2022-07-14 Accepted:2023-01-17

Abstract

• **AIM:** To analyze the changes of serum homocysteine (Hcy), vitamin B12 (VitB12) and folic acid in the serum of patients with diabetic retinopathy (DR), and to explore their significance in the occurrence and development of DR.

• **METHODS:** A case-control study was designed. A total of 95 patients with DR (DR group), 94 patients with diabetes mellitus (DM group) treated in endocrinology department and 87 patients with age-related cataract (normal control group) from the ophthalmology department of Shenzhen People's Hospital between July 2021 and January 2022 were selected. Fasting venous blood was collected and serum was separated. The

concentration of Hcy in serum was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and chemiluminescence immunoassay was used to detect the concentration of VitB12 and folic acid. Pearson linear correlation analysis was used to evaluate the correlation between Hcy and clinical parameters. Multivariate linear regression analysis was used to evaluate the main factors which affect Hcy level. Receiver operating characteristic (ROC) curve was designed to analyze the diagnostic value of serum Hcy, VitB12 and folic acid in DR.

• **RESULTS:** The concentration of serum Hcy in DR group was $16.52 \pm 3.54 \mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than that in DM group ($10.86 \pm 3.47 \mu\text{mol/L}$) and control group ($6.84 \pm 1.39 \mu\text{mol/L}$; all $P < 0.05$); The concentration of VitB12 in the serum of the control group was $501.79 \pm 108.95 \text{ pmol/L}$, which was higher than that in DM group ($478.57 \pm 57.85 \text{ pmol/L}$) and DR group ($455.88 \pm 181.49 \text{ pmol/L}$), but the difference was not statistically significant ($P = 0.054$); The concentration of folic acid in serum of control group was $10.31 \pm 2.43 \text{ nmol/L}$, which was higher than that of DM group ($9.94 \pm 1.90 \text{ nmol/L}$) and DR group ($7.27 \pm 2.79 \text{ nmol/L}$), and the difference between DR group and DM group was statistically significant ($P < 0.05$); In DR group, Hcy expression was weakly positively correlated with triglyceride and low density lipoprotein ($r = 0.208$, $P = 0.043$; $r = 0.240$, $P = 0.019$). Multivariate linear regression showed that low density lipoprotein was an important factor which affect the expression of Hcy in DR patients. ROC curve shows that Hcy has important value in the diagnosis of DR.

• **CONCLUSIONS:** Hcy, VitB12 and folic acid are differentially expressed in DR group, DM group and normal control group. Hcy may be involved in the pathogenesis of DR, and it has important value in the diagnosis of DR. In addition, low density lipoprotein is also an important factor which affects the expression of Hcy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; homocysteine; folic acid; vitamin B12

Citation: Sun HY, Luo XL, Meng T, *et al.* Clinical significance and changes of homocysteine, vitamin B12 and folic acid in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(2):256-260

0 引言

随着人口老龄化和人均生活水平的变化,糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年增加,成为影响全球数百万人的疾病之一,是一种危及全球的慢性非传染性疾病。而糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是DM最常见的微血管并发症,发病率逐年增高,病因也是多种多样,已成为目前我国工作年龄人群第一位的致盲性眼病^[1-2]。DR主要由微血管损伤引起,发病机制复杂,多种传导通路参与其中。其中,糖尿病病程、高血糖、高血压及高脂血症被证明是DR的高危因素^[3]。有研究表明,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与眼血管闭塞性疾病有关,血浆Hcy水平可能是2型糖尿病患者DR风险增加的一个有用的生物标志物或新的危险因素^[4,5]。同时叶酸和维生素B12(vitamin B12, VitB12)参与体内重要的代谢过

程,也是Hcy在体内代谢的重要辅酶,其含量的变化对Hcy在体内代谢的水平有重要影响^[6-7]。本研究通过检测DM及DR患者血清中的Hcy、VitB12及叶酸的浓度,分析其变化,并进一步探讨血清Hcy在DR中的作用及其意义。

1 对象和方法

1.1 对象 采用病例对照研究设计,选取2021-07/2022-01在深圳市人民医院眼科经荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)确诊的DR患者95例作为DR组。DR患者纳入标准:(1)有DM病史;(2)经FFA确诊,眼底出现微血管瘤、硬性渗出、棉绒斑及新生血管病灶;排除标准:(1)先天性屈光不正;(2)眼部疾病:视神经炎、青光眼等;(3)精神疾病:抑郁症、躁狂症、睡眠障碍等。同期选取在内分泌科诊治的2型DM患者94例作为DM组。依据1999年糖尿病诊断标准^[8]进行诊断。DM组纳入标准:糖尿病病程大于5a且经FFA检查无视网膜微血管病的患者;排除标准:(1)经FFA检查已出现DR的患者;(2)有精神类疾病等。另选在我院眼科诊治的单纯年龄相关性白内障患者87例作为正常对照组,纳入标准:无DM病史,血糖水平满足空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol/L}$,随机血糖 $< 11.1 \text{ mmol/L}$,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c) $< 6.5\%$;排除标准:糖尿病病史、其他全身性疾病如炎症性疾病,如炎症性肠炎、风湿病等、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病等。三组受检者均进行常规肾功检查,检查结果均无异常者才可纳入试验研究。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,本研究方案经深圳市人民医院伦理委员会审核批准。所有受检者均为自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法 收集三组受检者性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、血压、现病史、既往史等基本信息。患者入院后次日晨起抽取空腹肘静脉血4mL,常规离心处理,转速为3000r/min,离心10min,抽取上层血清, -70°C 保存备用,送检验科采用酶联免疫定量法测定Hcy的浓度,化学发光免疫法检测VitB12和叶酸的浓度。应用AU5800 Beckman Coulter K.K全自动生化分析仪测定总胆固醇(cholesterol, CHOL)、三酰甘油(triglyceride, TG)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, APOA)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, APOB)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的水平。

统计学分析:采用SPSS 25.0进行统计学分析,计量资料经Shapira-Wilk检验证实接近正态分布,统计描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间多重比较采用LSD-*t*检验。相关性分析采用Pearson线性相关分析,相关系数 $|r| = 0.8 \sim 1.0$ 为极强相关; $0.6 \sim < 0.8$ 为强相关; $0.4 \sim < 0.6$ 为中等程度相关; $0.2 \sim < 0.4$ 为弱相关; $0 \sim < 0.2$ 为极弱相关或无相关。采用多因素线性回归分析评估影响Hcy水平的主要因素。ROC曲线分析血清Hcy、VitB12及叶酸对DR的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者基本资料比较 三组受检者性别构成比较,差异无统计学意义($P = 0.723$);年龄、糖尿病病程、空腹血糖、HbA1c、收缩压及舒张压比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),进一步两两比较的结果见表1。三组受检

者血清 VitB12 浓度比较,差异无统计学意义 ($F=2.951, P=0.054$),血清 Hcy 和叶酸浓度比较,差异均有统计学意义 ($F=238.943, P<0.001; F=44.384, P<0.001$),进一步两两比较结果见表 2。三组受检者临床生化指标比较显示:三组受检者 APOA 和 LDL 比较差异均无统计学意义 ($F=2.318, P=0.100; F=2.532, P=0.081$),CHOL、TG、APOB、HDL 浓度比较差异均有统计学意义 ($F=17.424, P<0.001; F=24.553, P<0.001; F=3.065, P=0.048; F=35.987, P<0.001$),进一步两两比较结果见表 3。

2.2 DM 组和 DR 组患者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸与临床生化指标的相关性分析 Pearson 线性相关性分析结果显示:DM 组患者血清中 Hcy 浓度与血糖、HbA1c 呈正

相关($r=0.205, P=0.048; r=0.416, P<0.001$),与 LDL 呈强相关($r=0.820, P<0.001$);DM 组 VitB12 浓度与 HbA1c 和 LDL 呈弱正相关($r=0.248, P=0.016; r=0.307, P=0.003$)。DR 组患者血清中 Hcy 的浓度与 TG、LDL 呈弱正相关($r=0.208, P=0.043; r=0.240, P=0.019$);DR 组 VitB12 的浓度与 HbA1c 呈弱负相关($r=-0.278, P=0.006$)。其余指标未见明显相关性(表 4)。

2.3 影响 DR 组患者血清中 Hcy 浓度的多因素线性回归分析 将年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、CHOL、TG、APOA、APOB、HDL 及 LDL 均以自变量的形式输入多因素线性回归分析中,结果显示 LDL($\beta=0.471, P=0.019$)被认为是影响 DR 组患者血清 Hcy 浓度的重要因素。

表 1 三组受检者基本资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)
正常对照组	87	42/45	61.95±19.03	-	5.36±1.08	5.94±1.12	24.22±5.43	115.61±32.59	79.04±19.61
DM 组	94	43/51	54.04±10.62 ^a	10.28±4.32	8.42±2.54 ^a	7.85±1.24 ^a	26.05±5.13 ^a	142.86±17.02 ^a	82.35±11.08 ^a
DR 组	95	49/46	52.74±14.38 ^a	11.23±7.02	8.78±3.31 ^{a,c}	8.47±1.92 ^{a,c}	22.33±4.94 ^a	133.25±19.89 ^a	76.28±13.62 ^a
$F/t/\chi^2$		0.648	41.302	3.452	33.671	70.857	25.126	30.124	21.829
P		0.723	<0.001	0.031	<0.001	<0.001	0.023	<0.001	<0.001

注:正常对照组:单纯年龄相关性白内障患者。^a $P<0.05$ vs 正常对照组;^c $P<0.05$ vs DM 组。

表 2 三组受检者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸浓度比较

组别	例数	Hcy(μ mol/L)	VitB12(pmol/L)	叶酸(nmol/L)
正常对照组	87	6.84±1.39	501.79±108.95	10.31±2.43
DM 组	94	10.86±3.47 ^a	478.57±57.85	9.94±1.90 ^a
DR 组	95	16.52±3.54 ^{a,c}	455.88±181.49	7.27±2.79 ^{a,c}
F		238.943	2.951	44.384
P		<0.001	0.054	<0.001

注:正常对照组:单纯年龄相关性白内障患者。^a $P<0.05$ vs 正常对照组;^c $P<0.05$ vs DM 组。

表 3 三组受检者各临床生化指标比较

组别	例数	CHOL(mmol/L)	TG(mmol/L)	APOA(g/L)	APOB(g/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
DM 组	94	4.98±1.16	2.43±1.74	1.31±0.27	0.99±0.29	1.07±0.28	3.83±0.85
DR 组	95	5.45±1.27 ^a	2.84±0.89 ^a	1.34±0.27	1.00±0.26 ^a	1.29±0.41 ^a	3.51±1.80
正常对照组	87	4.10±2.11 ^{a,c}	1.57±0.84 ^{a,c}	1.24±0.43	1.11±0.46 ^a	1.82±0.95 ^{a,c}	3.41±1.15
F		17.424	24.553	2.318	3.065	35.987	2.532
P		<0.001	<0.001	0.100	0.048	<0.001	0.081

注:正常对照组:单纯年龄相关性白内障患者。^a $P<0.05$ vs 正常对照组;^c $P<0.05$ vs DM 组。

表 4 DM 组和 DR 组患者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸与临床生化指标的相关性分析

指标	Hcy				VitB12				叶酸			
	DR 组($n=95$)		DM 组($n=94$)		DR 组($n=95$)		DM 组($n=94$)		DR 组($n=95$)		DM 组($n=94$)	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
血糖	-0.115	0.268	0.205*	0.048	-0.116	0.262	0.177	0.088	-0.019	0.858	0.046	0.658
HbA1c	-0.001	0.989	0.416*	<0.001	-0.278*	0.006	0.248*	0.016	-0.041	0.690	0.032	0.762
CHOL	0.022	0.829	-0.072	0.492	-0.087	0.403	-0.051	0.628	0.162	0.118	0.044	0.671
TG	0.208*	0.043	-0.149	0.151	0.154	0.136	-0.062	0.556	0.184	0.074	-0.155	0.135
APOA	0.009	0.932	0.163	0.121	0.085	0.415	0.069	0.551	-0.031	0.762	0.073	0.490
APOB	0.096	0.357	0.027	0.795	0.008	0.935	-0.054	0.607	0.031	0.764	0.046	0.658
HDL	0.007	0.946	-0.002	0.985	0.183	0.077	0.026	0.804	-0.019	0.854	0.011	0.914
LDL	0.240*	0.019	0.820**	<0.001	-0.038	0.715	0.307*	0.003	0.117	0.257	0.189	0.170

注:*,弱相关或中等程度相关;**,极强相关。

2.4 DR 组患者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸浓度的 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示血清中 Hcy 诊断价值高于 VitB12 及叶酸,曲线下面积为 0.867,大于 0.5,说明 Hcy 对 DR 的诊断有重要意义(表 5,图 1)。

3 讨论

DR 是一种常见的眼科并发症,主要发生在视网膜微血管系统,据估占全球失明人群的 5%,但 DR 发病机制复杂,是多种因素、多机制共同作用的结果^[9]。其中,氧化应激是重要的一环,研究表明,DR 的发生与氧化应激密切相关,视网膜组织缺血缺氧,体内自由基产生增多以及抗氧化剂的减少均可引起视网膜的损伤,导致血屏障破坏^[10-11]。近年来的研究显示,Hcy 在 DR 的发生发展中发挥重要作用^[12]。Hcy 是一种含硫基的氨基酸,生理水平的 Hcy 可以维持体内含硫氨基酸的平衡,但 Hcy 的非生理性增高则被认为是很多疾病的危险因素。Hcy 含有巯基,可自动氧化,会产生过氧化氢、超氧化物阴离子自由基、羟自由基等,产生氧化应激反应,从而对血管内皮细胞的功能造成损伤^[13]。在甲硫氨酸合酶的作用下,Hcy 被催化成甲硫氨酸,其中 5-甲基四氢叶酸是底物,VitB12 是该酶的辅酶,如 VitB12、叶酸缺乏或代谢过程中一些酶的缺陷都会导致 Hcy 代谢和清除受限,从而引起 Hcy 浓度升高^[14]。有试验研究表明,DM 组 Hcy 水平高于正常对照组,DM 患者可通过增加胰岛素抵抗、血脂异常和血糖控制不佳而使 Hcy 水平升高,Hcy 水平升高与 DM 的发生、发展呈因果关系^[15-16]。同时,Hcy 与许多视网膜疾病有关,包括视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、血管内皮功能障碍及视网膜色素上皮破坏等^[17-19]。最近的一项研究表明,DR 患者的 Hcy 水平比非糖尿病患者高 3 倍^[20]。

本试验研究发现,Hcy 的浓度在正常对照组、DM 组、DR 组中依次升高,且差异有统计学意义。在苗新颖等^[21]最先研究中表明,DR 组 Hcy 的水平高于非 DR 组,增殖型组 Hcy 水平也明显高于非增殖型组,且 Hcy 水平与 DR 病情程度呈正相关,这与我们的试验结果吻合,证明了随着病程延长、疾病严重程度的加大,Hcy 的水平也随之升高,进一步说明 Hcy 参与 DR 的发生发展,在 DR 中扮演重要的角色。而正常对照组受检者血清中 VitB12 及叶酸的浓度要高于 DM 组及 DR 组,这也证实了,在糖尿病患者中,长期的糖代谢紊乱导致 VitB12 及叶酸的浓度减少,进而导致 Hcy 的浓度增加,进而加剧视网膜氧化应激的损伤,影响内皮细胞的功能。Hcy 可通过脂质过氧化反应导致视网膜血管的通透性增强,血浆蛋白渗漏于毛细血管基底膜,刺激基底膜内皮细胞增殖,导致 DR 的发生^[22]。我们的相关性分析得出,DM 组中 Hcy 的浓度与血糖、HbA1c 呈正相关,与 LDL 呈强正相关;朱崇轩等^[23]研究也证实了高水平的 Hcy 和 HbA1c 可增加 DM 患者发生 DR 的风险,对于疾病的早期干预有重要意义。糖尿病患者的 LDL 来自非 DM 患者的 LDL 更容易受到体外同型半胱氨酸化的影响,糖尿病患者的 Hcy-LDL 的组成变化对内皮细胞具有细胞毒性作用^[24]。

在本试验中,DR 组患者血清中 Hcy 的浓度与 TG、LDL 呈弱正相关;多因素线性回归分析结果显示,在众多影响因素中,LDL 被认为是影响 DR 组血清 Hcy 浓度的重要因素。有专家证实,血清高 Hcy 可以通过影响脂质代谢,使得脂质过氧化和抗氧化过程受损,激发氧化应激,使

表 5 DR 组患者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸浓度的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误	P	95% CI
Hcy	0.867	0.026	<0.001	0.816~0.919
VitB12	0.363	0.044	0.001	0.277~0.450
叶酸	0.202	0.033	<0.001	0.137~0.267

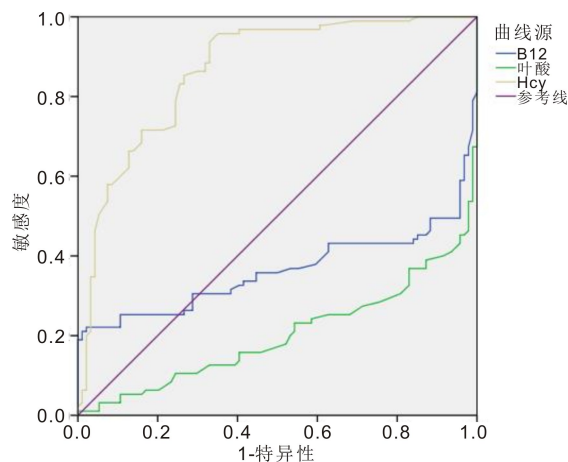


图 1 DR 组患者血清中 Hcy 和 VitB12 及叶酸浓度的 ROC 曲线。

机体发生相应损伤^[25-26],本试验也恰巧证实了这一点。同时,ROC 曲线显示曲线面积大于 0.5,说明 Hcy 是 DR 的危险因素,对 DR 的诊断有重要意义。在常亮等^[27]最新研究中体现,对血清 Hcy 水平预测 2 型 DR 效能分析时,曲线下面积为 0.922,预测价值非常理想,这与我们的试验结果也是相符合的。

当然本研究也存在一定的局限性:(1)本研究样本量相对较小,且各因素之间相关系数值较小,由于该研究是基于医院患者人群,且 DR 及糖尿病是典型的多因素疾病,可能存在一定的干扰,对此影响因素的探讨仍需扩大样本量进一步研究;(2)患者基线及治疗情况差异大,正常对照组选择单纯年龄相关性白内障人群,虽然在较大程度上排除了炎症的参与,但某些混杂因素仍可能影响对结果的解读。因此,在今后的研究中,需要扩大样本量,对血清中 Hcy 及其影响因素需进行全面分析和探索。

基于以上结果,我们有理由得出,测定血清中 Hcy、VitB12 及叶酸的浓度对 DR 的预防有重要意义,可以通过调控三者的含量变化来延缓或控制 DR 的发展。

参考文献

- Brandl C, Stark KJ, Wintergerst M, et al. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016;113(9):735-745
- Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with type II diabetes: baseline characteristics of Seoul Metropolitan City - Diabetes. *Br J Ophthalmol* 2012;96(2):151-155
- 李雪,张萍.糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展. *国际眼科杂志* 2019;19(1):69-72
- Xu C, Wu Y, Liu G, et al. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Pathol* 2014;9:167
- Tawfik A, Mohamed R, Elsherbiny NM, et al. Homocysteine: a potential biomarker for diabetic retinopathy. *J Clin Med* 2019;8(1):121

6 Mohammed AE, Shenkute TY, Gebisa WC. Diabetes mellitus and risk factors in human immunodeficiency virus-infected individuals at Jimma University Specialized Hospital Southwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8: 197-206

7 田雪品. 叶酸及维生素 B₁₂对早期糖尿病视网膜病变的疗效观察及对同型半胱氨酸的影响. 河北医科大学 2015

8 吕文山, 董砚虎, 钱荣立. 糖尿病的诊断和分型. 中国糖尿病杂志 2000;8(1): 60-61, 58

9 Laddha AP, Kulkarni YA. Tannins and vascular complications of Diabetes: an update. *Phytomedicine* 2019;56:229-245

10 Li X, Zhan GM, Zho UH. The morphological features and mitochondrial oxidative stress mechanism of the retinal neurons apoptosis in early diabetic rats. *J Diabetes Res* 2014;2014 :678123

11 李秀, 刘畅. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用. 国际眼科杂志 2021;21(8):1368-1372

12 Srivastav K, Saxena S, Mahdi AA, et al. Increased serum level of homocysteine correlates with retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2016;22:1352-1360

13 魏剑芬, 程燕, 吴乃君, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清同型半胱氨酸与氧化应激反应的变化. 中国现代医学杂志 2011;21(15): 1877-1880

14 Lewington S, Lacey B, Clarke R, et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China. *JAMA Intern Med* 2016;176(4):524-532

15 Ala OA, Akintunde AA, Ikem RT, et al. Association between insulin resistance and total plasma homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus patients in South West Nigeria. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(Suppl 2): S803-S809

16 Huang T, Ren JJ, Huang JY, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization

approach. *BMC Genomics* 2013;14:867

17 Kundi H, Kiziltunc E, Ates I, et al. Association between plasmahomocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Endocr Res* 2017;42(1):36-41

18 Ibrahim AS, Mander S, Hussein KA, et al. Hyperhomocysteinemia disrupts retinal pigment epithelial structure and function with features of age-related macular degeneration. *Oncotarget* 2016;7(8):8532-8545

19 Huang P, Wang F, Sah BK, et al. Homocysteine and the risk of age-related macular degeneration; a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5: 10585

20 Kowluru RA, Mohammad G, Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)* 2020;7:4

21 苗新颖, 叶盛开. 血清 Hcy、CMKLR1 水平在糖尿病视网膜病变患者中的表达及临床意义. 中国民康医学 2022;34(2):124-127

22 张日佳, 陈剑. 同型半胱氨酸与糖尿病视网膜病变的相关性. 眼科研究 2007;25(5):393-396

23 朱崇轩, 朱代英. 血清同型半胱氨酸和糖化血红蛋白水平在糖尿病视网膜病变诊断中的价值. 兵团医学 2021;19(1):35-36

24 Ferretti G, Bacchetti T, Rabini RA, et al. Homocysteinylated low-density lipoproteins (LDL) from subjects with Type 1 diabetes: effect on oxidative damage of human endothelial cells. *Diabet Med* 2006;23(7):808-813

25 Baszczuk A, Musialik K, Koczyński J, et al. Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension. *Adv Med Sci* 2014;59(1):68-73

26 Gupta P, John D, Rebekah G, et al. Role of hyperhomocysteinemia in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(10):1435-1440

27 常亮, 黄朝凤. 血清 Hcy、ADP 在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的表达及意义分析. 实验与检验医学 2022;40(2):231-234