

残余胆固醇与前部缺血性视神经病变的相关性分析

范清琳¹, 伦英俊², 郇仁清², 葛瑶², 高宏程³, 陈晨³

引用: 范清琳, 伦英俊, 郇仁清, 等. 残余胆固醇与前部缺血性视神经病变的相关性分析. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1328-1331.

作者单位:¹(250000)中国山东省济南市, 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部;²(261053)中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学研究生部;³(276002)中国山东省临沂市人民医院眼科

作者简介: 范清琳, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈晨, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. sdchenchen@126.com

收稿日期: 2024-01-29 修回日期: 2024-06-26

摘要

目的: 探讨残余胆固醇(RC)与前部缺血性视神经病变(AION)的相关性。

方法: 选取2020-01/2023-12于临沂市人民医院眼科住院治疗的AION患者80例作为观察组, 选择同期于临沂市人民医院完成健康体检者(未发生缺血性视神经病变及其他眼底血管病变)80例作为对照组。比较两组患者一般资料及生化指标, 评价RC与AION的相关性。

结果: 与对照组比较, AION患者残余胆固醇(RC)、空腹血糖(FBG)、总甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显高于对照组(均 $P < 0.01$)。Spearman相关分析显示, RC与TG、TC、LDL-C呈正相关(均 $P < 0.01$)。Logistic回归分析表明, RC、FBG是AION发病的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析表明, 与FBG相比, RC水平对于AION的发生具有更好的预测价值。

结论: RC与AION的发生相关, 是AION发病的危险因素, 临床上对于RC水平高的人群进行规范化管理, 可降低AION的发病风险, 这对预防AION的发生具有一定临床意义。

关键词: 前部缺血性视神经病变; 残余胆固醇; 血脂; 危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.28

Correlation between remnant cholesterol and anterior ischemic optic neuropathy

Fan Qinglin¹, Lun Yingjun², Tai Renqing², Ge Yao², Gao Hongcheng³, Chen Chen³

¹Graduate Department, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250000, Shandong Province, China; ²Graduate Department, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province,

China, ³Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China

Correspondence to: Chen Chen. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China. sdchenchen@126.com

Received:2024-01-29 Accepted:2024-06-26

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation between remnant cholesterol (RC) and anterior ischemic optic neuropathy (AION).

• **METHODS:** A total of 80 cases of AION patients hospitalized in the department of ophthalmology of Linyi People's Hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the observation group, and 80 cases of those who had completed health checkups in Linyi People's Hospital during the same period (without ischemic optic neuropathy and other fundus vasculopathies) were selected as the control group. The general data and biochemical indexes of the two groups were compared to evaluate the correlation between RC and AION.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the levels of RC, fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients with AION were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that RC was positively correlated with TG, TC, and LDL-C (all $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that RC and FBG were risk factors for the development of AION. The analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the level of RC had a better predictive value for the development of AION compared with FBG.

• **CONCLUSION:** RC is associated with the development of AION and is a risk factor for the development of AION. Clinical standardization of the management of people with high RC values can reduce the risk of the development of AION, which is of clinical significance.

• **KEYWORDS:** anterior ischemic optic neuropathy; remnant cholesterol; blood fats; risk factors

Citation: Fan QL, Lun YJ, Tai RQ, et al. Correlation between remnant cholesterol and anterior ischemic optic neuropathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(8): 1328-1331.

0 引言

前部缺血性视神经病变(AION)是一种多发于中老年人, 导致急性视力下降的眼部病变, 患者一般病情进展较快, 严重可致盲, 如不及时干预治疗, 严重影响患者预后及

生活质量^[1-2]。其发病机制是由于供应视盘筛板前区及筛板区的睫状后短动脉发生循环障碍,导致视神经急性缺血缺氧,致使视盘发生局部梗死,临床主要表现为视力下降、视物遮挡感、视盘水肿、特征性视野缺损^[3]。目前国内学者统计发现^[4],在国内每年 AION 的发病率约 1/16 000。近年来相关研究表明,高脂血症、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、血液高凝状态、夜间低血压等全身性疾病被证实为 AION 发病的危险因素^[5-7]。残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC) 是一种富含三酰甘油酯蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRLs) 的胆固醇^[8],目前相关研究证实 RC 与动脉粥样硬化、脑卒中、冠心病、糖尿病等疾病的发生发展密切相关^[9-11]。RC 作为一种新型血脂指标,其在临床上与 AION 的相关性研究不足。因此,本研究通过探讨 RC 与 AION 的相关性,旨在为临床预防及治疗 AION 提供新的思路。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2020-01/2023-12 于临沂市人民医院眼科住院治疗的 AION 患者 80 例作为观察组,选取同期于临沂市人民医院完成健康体检者 (未发生缺血性视神经病变及其他眼底血管病变) 150 例,采用 PSM 倾向性评分配对对从 150 例健康体检人群中选出 80 例和观察组一一配对者作为对照组。本研究已获得医院伦理委员会批准 (批准号:202401-H-037),并获得研究对象的知情同意。

1.1.1 纳入标准 (1)符合 AION 的诊断标准^[12];(2)患者神志清晰,无意识障碍;(3)患者无其他严重内科疾病。

1.1.2 排除标准 (1)因屈光介质混浊导致难以观察眼底的疾病及眼底合并其他疾病的患者;(2)入院后检查发现有血液病、严重的心脑血管疾病以及自身免疫学疾病等严重基础疾病者;(3)妊娠或哺乳期妇女以及严重精神病、癫痫、痴呆患者及不愿配合者;(4)近期存在急、慢性感染患者;(5)纳入组患者通过询问病史,近 3 mo 之内具有调脂类等影响 RC 水平的药物服用史者。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集各组受试者性别、年龄、询问其既往病史 (包括高血压病史、糖尿病病史、药物服用史)。

1.2.2 血清样品采集及血脂水平检测 所有研究对象禁食

时间 >8 h,于次日凌晨肘静脉采血 5 mL,采用全自动生化分析仪测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、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)。残余胆固醇 = 总胆固醇 - 低密度脂蛋白胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇^[8]。

统计学分析:采用统计软件 SPSS 26.0 进行统计学分析。对照组人群选择中以年龄、高血压病史、糖尿病病史作为协变量,采用观察组和对照组以 1:1 的比例、卡尺距离为 0.02 的匹配算法对观察组患者和对照组人群进行倾向性评分匹配。正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较应用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数及四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验;各指标间相关性检验采用 Spearman 相关性分析;采用二元 Logistic 回归分析 AION 的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对 AION 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 两组间人群的年龄、性别、糖尿病病史及高血压病史占比人数比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组生化指标比较 与对照组比较,观察组的 RC、FBG、TG、TC、LDL-C 水平均升高,差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 RC 与各生化指标的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,RC 与 TG、TC、LDL-C 水平呈正相关,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 AION 的影响因素 根据上述单因素筛选,将具有统计学意义的变量 RC、FBG、TG、TC、LDL-C 进行共线性诊断,结果显示 TC、LDL-C 的 VIF 值分别为 15.084、11.735,均大于 10,提示 TC、LDL-C 存在严重共线性,为提高回归模型的稳定性和准确性,避免过度拟合,我们剔除 TC、LDL-C,将 RC、FBG、TG 纳入多因素 Logistic 回归分析结果显示,RC、FBG 是 AION 的影响因素,见表 4。

表 1 两组间一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (例, %)		高血压史 (例, %)		糖尿病史 (例, %)	
		男	女	有	无	有	无
观察组	59.84 ± 8.72	30 (37.5)	50 (62.5)	31 (38.8)	49 (61.2)	25 (31.2)	55 (68.8)
对照组	61.91 ± 12.49	35 (43.8)	45 (56.2)	25 (31.2)	55 (68.8)	20 (25.0)	60 (75.0)
t/χ^2	-1.016	0.648		0.989		0.773	
<i>P</i>	0.311	0.421		0.320		0.379	

注:观察组为 AION 患者;对照组为健康体检者。

表 2 两组各项生化指标的比较

组别	RC	FBG	TG	TC	LDL-C	HDL-C
	[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/dL]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]
观察组	30.36 (21.85, 39.25)	5.61 (5.09, 7.37)	1.21 (0.89, 1.67)	5.65 ± 1.23	3.50 ± 0.87	1.30 (1.08, 1.54)
对照组	24.56 (20.50, 30)	5.49 (4.96, 6.12)	1.06 (0.86, 1.34)	4.77 ± 0.72	2.88 ± 0.52	1.20 (1.08, 1.40)
<i>t/Z</i>	3.606	2.160	1.981	5.495	5.514	1.649
<i>P</i>	<0.01	0.031	0.048	<0.01	<0.01	0.099

注:观察组为 AION 患者;对照组为健康体检者。

表3 Spearman 相关分析 RC 与各生化指标的相关性

项目	FBG	TG	TC	LDL-C	HDL-C
<i>r</i>	-0.096	0.626	0.731	0.676	-0.044
<i>P</i>	0.226	<0.01	<0.01	<0.01	0.581

表4 AION 危险因素的 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
RC	0.057	0.021	7.218	0.007	1.058	1.015-1.103
FBG	0.395	0.123	10.366	0.001	1.484	1.167-1.888
TG	0.151	0.382	0.155	0.694	1.163	0.550-2.458
常量	-4.121	0.980	17.678	<0.01	0.016	

2.5 RC 及 FBG 诊断 AION 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,RC、FBG 诊断 AION 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.665、0.599。RC 曲线下面积高于 FBG,说明在 AION 中,RC 的预测价值优于 FBG。RC 诊断 AION 的阈值为 26.30 mg/dL,敏感度为 61.25%,特异度为 77.50%,见图 1。

3 讨论

AION 是一种导致视力急剧下降的眼科急症,发病原因主要是因为睫状后短血管发生血液循环障碍,导致视乳头缺血、缺氧,严重可导致视神经不可逆性损伤,对患者视力造成严重损害。AION 的发病机制目前尚未明确阐明,目前多数研究表明,高脂血症、高血压、糖尿病、呼吸睡眠暂停综合征与 AION 的发生发展密切相关,上述危险因素可导致血管内皮细胞损伤、动脉粥样硬化,从而使血管功能出现障碍,毛细血管灌注不足使视乳头发生缺血缺氧性损害^[13-15]。何艳茹等^[16]研究发现,与对照组相比,AION 组患者 TC、TG、LDL-C 水平明显升高,其推测以 TC、TG、LDL-C 增高为主的高脂血症在诱导 AION 的发生中起到重要作用。本次研究结果发现,观察组 RC、FBG、TG、TC、LDL-C 血糖血脂指标水平均高于对照组,我们推测异常的血脂血糖水平升高与 AION 的发生相关,通过控制改善患者血脂水平对治疗 AION 具有积极疗效。

RC 是指一种包含禁饮食状态下中间密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇及非禁饮食状态下乳糜微粒残留物的 TRLs 胆固醇。一直以来,LDL-C 一直被认为是导致动脉粥样硬化的主要危险胆固醇,是临床上血脂管理药物作用的关键靶点。但是目前多数研究提示^[17],药物将 LDL-C 控制在指南推荐水平后,仍然残留心血管疾病的发病风险,研究发现这种残留风险可能与 RC 密切相关。Chen 等^[18]对大样本人群进行回溯性横断面研究发现,RC 水平与高血压的相关性最高,其与高血压相关性高于 LDL-C、TC、NHDL-C、TC 水平,且研究者使用 COX 模型分析发现 RC 水平升高参与了高血压的发生发展。Fujihara 等^[19]研究发现高水平的 RC 是冠心病患者未来发生各种风险事件(心源性猝死、非致命性心肌梗死、心力衰竭恶化、外周动脉性疾病、缺血性中风等)的危险因素。赵伟文等^[20]、王钰哲等^[21]研究表明 RC 与糖尿病的并发症(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变)具有相关性,参与相关疾病的发生发展。

根据上述既往研究表明,RC 与高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病等全身血管性疾病发生密切相关,这为本次探讨 RC 与 AION 的相关性奠定了一定研究基础。

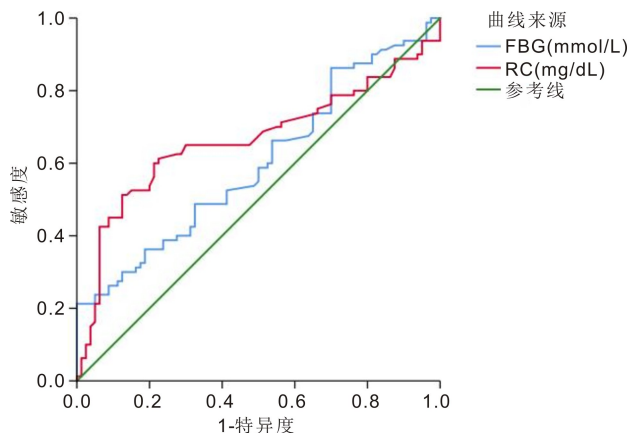


图1 各指标预测 AION 的 ROC 曲线。

RC 与各种血管疾病的关联性考虑可能与下列机制相关:(1)RC 体积较大,标准单位下可携带更多的胆固醇,RC 较易穿过动脉壁,在动脉血管内膜中滞留,无需经过氧化修饰即能被巨噬细胞表面的清道夫受体识别摄取,形成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化的形成^[22-23];(2)RC 可促进活性氧数量增加,且可促进 TNF- α 、IL-1 β 等因子分泌增加,诱导内皮细胞凋亡,从而使内皮功能出现障碍^[24-25];(3)RC 通过参与合成纤溶酶原复合物以及上调血浆纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)基因,PAI-1 抗原的表达激活凝血的级联反应,从而使血小板黏附、聚集、吸附能力增强,参与血凝块的形成^[26-27]。根据上述 RC 对动脉血管的影响以及与各种全身性疾病的相关性研究,我们推测这可能也是 RC 参与 AION 发生的潜在原因,可以对本次研究结果做出一定解释。

Ramunni 等^[28]研究表明 LDL-C 水平减低可以明显改善 AION 患者视功能情况,本次研究发现与对照组相比,AION 患者 RC 水平显著升高,且 RC 与 TG、TC、LDL-C 血脂指标存在正相关性,我们推测以后可以通过降低患者 RC 水平来提高 AION 患者治疗效果,后期需要更多的随机对照研究来检验 RC 与 AION 的关系,进一步明确 RC 是否驱动 AION 的发生以及是否应将其作为新的治疗靶点预防 AION 的发生,为以后临床上治疗及预防 AION 提供新的诊疗思路。在本次研究中,Logistic 回归分析显示,RC 是导致 AION 发生的危险因素。在通过 ROC 曲线进一步分析 RC 在 AION 诊断中具有预测价值,AUC 为 0.665,敏感度为 61.25%,特异度为 77.50%。本研究表明 RC 与 AION 的发生发展存在相关性,且通过评估 RC 水平高低对 AION 发病风险预测具有一定临床价值,这对我们

加强对 AION 患者全身管理意识,预防 AION 的发生具有积极的临床意义。

综上所述,本研究表明 RC 与 AION 的发生相关,是 AION 发病的危险因素,为通过控制 RC 水平预防 AION 的发生提供一定临床指导依据。本研究存在一定不足,本研究为一项回顾性研究,对于样本选择存在选择偏倚;且通过公式计算得出 RC 值的准确性及稳定性目前还存在争议,临床应用具有一定局限性,需要探索更方便、更准确的方式对 RC 水平进行更好的评估;同时,本研究是一种单中心病例对照研究,样本量较少,仍需进一步行多中心、扩大样本量、前瞻性的临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 巩迪,张利,赵通,等.非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者急性期视盘周围脉络膜血流信号分析.眼科新进展,2021,41(4):359-363.
- [2] Chatziralli IP, Kazantzis D, Chatzirallis AP, et al. Cardiometabolic factors and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022,260(5):1445-1456.
- [3] 石慧君,赵晓丽,杨洁,等.236例非动脉炎性前部缺血性视神经病变的危险因素和中医证型及干预效果.中国中医眼科杂志,2020,30(1):20-25.
- [4] 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.
- [5] Sharma S, Kwan S, Fallano KA, et al. Comparison of visual outcomes of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with and without diabetes mellitus. Ophthalmology, 2017,124(4):450-455.
- [6] Sun MH, Shariati MA, Liao YJ. Experimental anterior ischemic optic neuropathy in diabetic mice exhibited severe retinal swelling associated with VEGF elevation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(4):2296-2305.
- [7] 林柳燕,郝小波.郝小波醒脑开窍法在前部缺血性视神经病变中的应用.中国中医眼科杂志,2019,29(2):146-148.
- [8] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. Endocr Rev, 2019,40(2):537-557.
- [9] Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018,47(1):153-173.
- [10] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. Eur Heart J, 2021,42(42):4324-4332.
- [11] 艾玥,伏玉洁,陈梦双,等.残余胆固醇与急性缺血性脑卒中发病相关性的研究.中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(9):1160-1163,1173.
- [12] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组.我国非动脉炎性前部缺

血性视神经病变诊断和治疗专家共识(2015年).中华眼科杂志,2015,51(5):323-326.

- [13] 杨春芳,梁高华.非动脉炎性前部缺血性视神经病变的治疗进展.国际眼科杂志,2022,22(2):255-259.
- [14] Kohli D, Wu KY, White LJ, et al. Metabolic syndrome and its components are associated with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. BMJ Open Ophthalmol, 2022,7(1):e001111.
- [15] Li XN, Guo TM, Zhang YR, et al. Risk factors for fellow eye involvement in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmic Res, 2023,66(1):398-405.
- [16] 何艳茹,杜芳,王海燕,等.非动脉炎性前部缺血性视神经病变的心血管危险因素和视功能分析.国际眼科杂志,2019,19(10):1783-1786.
- [17] Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. Eur Heart J Suppl, 2016,18(Suppl C):C2-C12.
- [18] Chen MM, Huang X, Xu C, et al. High Remnant Cholesterol Level Potentiates the Development of Hypertension. Front Endocrinol (Lausanne), 2022,13:830347.
- [19] Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, et al. Remnant Lipoproteins Are Residual Risk Factor for Future Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease and On-Statin Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels < 70 mg/dL. Circ J, 2019,83(6):1302-1308.
- [20] 赵伟文,高明,王雪鹰.2型糖尿病患者残余胆固醇与尿蛋白肌酐比值的相关性.慢性病学杂志,2023,24(5):670-674.
- [21] 王钰哲,孔璐璐,葛丹,等.残余胆固醇与糖尿病视网膜病变相关性的研究.中国糖尿病杂志,2023,31(10):741-744.
- [22] Miller YI, Choi SH, Fang LH, et al. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. Subcell Biochem, 2010,51:229-251.
- [23] Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol, 2014,64(23):2525-2540.
- [24] Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag, 2016,12:171-183.
- [25] Shin HK, Kim YK, Kim KY, et al. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. Circulation, 2004,109(8):1022-1028.
- [26] Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. Nat Rev Cardiol, 2017,14(7):401-411.
- [27] Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. Pathophysiol Haemost Thromb, 2006,35(3-4):281-291.
- [28] Ramunni A, Giancipoli G, Guerriero S, et al. LDL-apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute anterior ischemic optic neuropathy. Ther Apher Dial, 2005,9(1):53-58.