

## · 调查研究 ·

## 中老年人高敏 C 反应蛋白变化与视网膜血管直径的关系:开滦研究

刘欣欣 卢爱东 王亚星 魏文斌 陈朔华 吴寿岭

063000 河北省唐山市,开滦总医院眼科(刘欣欣、卢爱东),心内科(吴寿岭);100730 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)

通信作者:吴寿岭,Email:drwusl@163.com

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2018.08.012

**【摘要】 目的** 探讨中老年人高敏 C 反应蛋白(hsCRP)变化与视网膜血管直径的关系。**方法** 采用横断面研究方法,研究人群来源于开滦研究(临床试验注册号:ChiCTR-TNC-1100 1489)2012—2013 年间查体人群(年龄 $\geq 40$ 岁),对所有人群进行心脑血管及流行病学检查,其中有 3 447 人有可分析的彩色眼底照相检查结果,应用软件分析视网膜血管直径。取 hsCRP 1%~99% 分位 3 363 人,最后纳入统计分析 3 363 人,其中男 1 880 人,女 1 483 人;平均年龄( $56.69 \pm 10.10$ )岁。采用 Spearman 秩相关系数评价 hsCRP 与视网膜中央动脉直径(CRAE)、视网膜中央静脉直径(CRVE)和动静脉比(AVR)之间的相关性。多因素线性回归分析进一步分析 hsCRP 与眼底血管直径各参数之间的关联。**结果** 研究对象的 hsCRP 中位数值为 1.10(0.50, 2.21) mmol/L, CRAE 平均值为( $174.16 \pm 24.36$ )  $\mu\text{m}$ , CRVE 平均值为( $282.70 \pm 26.32$ )  $\mu\text{m}$ , AVR 为  $0.62 \pm 0.09$ 。Spearman 相关分析可见 hsCRP 与 CRVE 呈正相关( $r=0.052, P=0.003$ ),与 AVR 呈负相关( $r=-0.052, P=0.002$ )。将非正态变量 hsCRP 转化为连续变量 lghsCRP,分别与 CRAE、CRVE 和 AVR 进行多因素线性回归分析,在逐步校正了多种因素后,结果显示 lghsCRP 与 CRVE( $\beta=3.428$ )、AVR( $\beta=-0.006$ )的关联有统计学意义( $P<0.05$ ),在将性别分层计算后仍可见在男女人群中 lghsCRP 均是 CRVE 的危险因素。**结论** CRVE 随着 hsCRP 表达水平的升高而增宽,AVR 随着 hsCRP 表达水平的升高而减小。眼底血管直径的改变或许可与 hsCRP 一起作为标志物用来预测心脑血管疾病的发生。

**【关键词】** 视网膜中央动脉直径;视网膜中央静脉直径;高敏 C 反应蛋白

**Relationship between the changes of high-sensitivity C-reactive protein and retinal vessel diameter in the middle-aged and elderly: the Kailuan Study** Liu Xinxin, Lu Aidong, Wang Yaxing, Wei Wenbin, Chen Shuohua, Wu Shouling

The Department of Ophthalmology (Liu XX, Lu AD), Department of Cardiology (Wu SL), Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China; Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Wang YX, Wei WB); Kailuan Employees Health Care Center, Tangshan 063000, China (Chen SH)

Corresponding author: Wu Shouling, Email: drwusl@163.com

**[Abstract] Objective** To investigate the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and retinal vascular diameter. **Methods** This study was a cross-sectional study, the population was from the Kailuan study (clinical trial research registration NO.: ChiCTR-TNC-1100 1489) in 2012—2013 (age  $\geq 40$  years). All the people was checked by cardiovascular and epidemiological examination, of which 3 447 people had an analytical results of fundus color photography. The retinal vascular diameter was analyzed by software. Take the value of hsCRP 1% to 99% points and 3 363 people were finally included in the statistical analysis. The mean age of 3 363 people (male 1 880, female 1 483) was  $56.69 \pm 10.10$  years old. The correlation between hsCRP and central retinal artery equivalent (CRAE), central retinal vein equivalent (CRVE), arteriovenous ratio (AVR) were evaluated by Spearman correlation coefficient. Multivariate linear regression analysis was used to further analyze the association between hsCRP and retinal fundus diameter parameters. **Results** The median value of hsCRP was 1.10(0.50,

2.21) mmol/L, CRAE was  $(174.16 \pm 24.36) \mu\text{m}$ , CRVE was  $(282.70 \pm 26.32) \mu\text{m}$ , AVR was  $0.62 \pm 0.09$ . Spearman correlation analysis showed that hsCRP was positively correlated with CRVE ( $r = 0.052, P = 0.003$ ) and negatively correlated with AVR ( $r = -0.052, P = 0.002$ ). The non-normal variables hsCRP were transformed into continuous variables lghsCRP, and CRAE, CRVE and AVR were used for multivariate linear regression analysis. After a number of factors were gradually corrected, the results showed that association between lghsCRP and CRVE ( $\beta = 3.428$ ) or AVR ( $\beta = -0.006$ ) was statistically significant ( $P < 0.05$ ). LghsCRP was a risk factor for CRVE both in men and women after the calculation of gender stratification. **Conclusions** CRVE increased and AVR decreased with the increase of hsCRP. The changes of retinal vascular diameter may be associated with hsCRP as a marker to predict cardiovascular and cerebrovascular disease.

**[Key words]** Central retinal artery equivalent; Central retinal vein equivalent; High-sensitivity C-reactive protein

视网膜血管为全身唯一可被直接观察且能够用非侵入性工具进行测量的血管,与心脏、肺脏、脑的微血管床具有同源结构<sup>[1-2]</sup>,可以间接反映全身微循环结构和功能的变化。视网膜血管微循环结构的改变与心脑血管疾病,如高血压、动脉粥样硬化、脑卒中、阿尔兹海默病等密切相关<sup>[3-9]</sup>。视网膜血管的改变可以作为临床前期全身微血管病变的监测指标<sup>[10-12]</sup>。高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 是机体循环中一种重要的炎症标志物,hsCRP 水平升高提示体内存在炎症反应。研究表明,炎症反应参与心脑血管疾病的发生和发展过程<sup>[13-14]</sup>,因此近年来 hsCRP 检测广泛用于心脑血管事件的预测<sup>[15-17]</sup>。还有研究认为,眼底血管直径变化同样可以反映系统性炎症过程,心脑血管疾病早期用非侵入手段观察眼底血管直径变化可用于评估全身炎症影响下临床前期的血管病理改变<sup>[18-19]</sup>,而 hsCRP 与视网膜血管之间是否存在直接关联尚不清楚。本研究拟探讨 hsCRP 与视网膜血管直径改变之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

开滦研究 (临床试验注册号: ChiCTR-TNC-1100 1489) 是基于唐山市开滦集团社区的一项队列研究。开滦研究受检者为 2006 年 6 月至 2007 年 10 月接受由开滦总医院等 11 家医院进行健康体检的开滦集团在职及离退休职工,2009 年 12 月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进行抽样,抽样按 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<sup>[20]</sup>,并根据每 2 岁 1 个年龄段按比列分层随机抽取,之后对抽取的观察人群按照每 2 年 1 次的频率进行复检。本课题观察对象为 2012—2013 年参加健康体检并自愿行彩色眼底照相者。

### 1.2 入选标准和排除标准

入选标准:(1) 在开滦总医院、开滦林西医院等进行体检且年龄  $\geq 40$  岁的在职及离退休职工;(2) 身体无严重残疾可配合检查者;(3) 认知能力无缺陷,可完成调查问卷者;(4) 同意参加本研究并签署知情同意书者。排除标准:(1) 既往有缺血性脑卒中病史 (不包括腔隙性脑梗死)、短暂性脑缺血发作和心肌梗死病史。(2) 无彩色眼底照相检查的患者或因屈光间质遮挡眼底照片不符合分析要求的患者。

### 1.3 流行病学调查、人体测量指标

参照本研究团队制定的流程和方法进行流行病学调查并选取人体测量指标<sup>[21-22]</sup>,本研究的调查员及体检医生均为固定人员且经过统一培训。受检者于体检当日上午进行血压测量,测量前 30 min 内禁止吸烟、饮茶或咖啡,并背靠座椅静坐 15 min。采用校正的汞柱式血压计测量右侧肱动脉血压,收缩压 (systolic pressure, SBP) 读数取柯氏音第 1 音,舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 读数取柯氏音第 5 音。连续测量 3 次,每次测量间隔 1~2 min,取均值。吸烟定义为每天至少吸烟 1 支至少持续 1 年以上;饮酒定义为近 1 年平均饮白酒 (乙醇含量 50% 以上) 每日 100 ml 至少持续 1 年以上。采用校正的 RGZ-120 型体质量秤测量身高 (精确到 1 mm) 和体质量 (精确到 0.1 kg),计算 BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。

### 1.4 血清 hsCRP 及相关生化指标的实验室检测

于体检当日上午 7:00—9:00 抽取空腹肘静脉血 5 ml,分离并提取血清,用于生化指标检测。生化测定指标包括血清空腹血糖 (fasting blood sugar, FBG)、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、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) 及高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reaction protein, hsCRP) 等。

用日立 7600 自动生化分析仪检测上述生化指标,由同一组专业检验师操作。血清 hsCRP 水平采用免疫比浊法进行测定,所用试剂盒均由日本关东化学株式会社生产,2006—2009 年卫健委(原卫生部)评价本实验室检测 CRP 的实验室能力验证 PT 值(Laboratory Proficiency Testing)均为 100%。对 2 个实验标本每天各测定 2 次,间隔  $\geq 2$  h,共测 20 d,分析其测量精密度,批内变异系数为 6.53%,批间变异系数为 4.78%,日间变异系数为 6.61%,总变异系数为 9.37%,测量误差较小。血清 hsCRP 参考值范围为 0~5.00 mg/L,最小检测质量浓度为 0.10 mg/L,检测不到的 hsCRP 值用最小检测质量浓度的一半(0.05 mg/L)替代<sup>[23-24]</sup>,操作过程严格按照试剂说明书进行,随批质控。

### 1.5 视网膜血管参数测量与获取

由操作熟练的眼科技师拍摄双眼 45°彩色眼底照(Type CR6-45NM,日本 Canon 公司),每眼分别以视盘和黄斑为中心进行彩色眼底照相,均选用右眼数据进行分析。采用计算机分析软件(IVAN; University of Wisconsin, Madison, WI)测量眼底视网膜血管直径,即在距离视盘边缘 0.5~1.0 D 区域范围内自动识别 6 条较大的视网膜分支动脉和静脉,用 Knudtson-Parr-Hubbard 公式计算视网膜血管等效当量<sup>[25]</sup>,记为中央视网膜动脉直径(central retinal artery equivalent, CRAE)、中央视网膜静脉直径(central retinal vein equivalent, CRVE)和动静脉比值(arteriovenous ratio, AVR)。

### 1.6 统计学方法

2012—2013 年度体检数据由各体检医院终端录入,通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器,形成 Oracle10.2g 数据库;卧立位血压测量数据用 Epidata3.0 建立数据库,数据由双人双向录入。所有资料的录入均由经过培训的人员进行,以控制资料输入质量,并对录入完成的资料进行逻辑校对。采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。hsCRP 与 CRAE、CRVE 和 AVR 之间的相关性评估采用 Spearman 秩相关分析。正态性检验见 hsCRP 呈偏态分布,将 hsCRP 进行以 10 为底的对数转换,采用多因素线性回归模型逐步代入年龄、性别等影响因子,分析 lghsCRP 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响(采用 enter 法)。采用双尾检测法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

体检人群中接受眼科检查并有可分析眼底彩色照

片者 3 447 人,纳入统计分析 3 447 人,其中男性 1 936 人,女性 1 511 人,平均年龄( $56.84 \pm 10.20$ )岁。剔除输入错误 AVR 大于 1 者 26 人及 hsCRP 结果缺失者 24 人,最终纳入分析 3 397 人,hsCRP 中位数值为 1.10 (0.50, 2.21) mmol/L,其中 99% 分位的 hsCRP 值为 16.6 mmol/L,去掉极值取 hsCRP 值在 1%~99% 分位范围内的 3 363 人进行分析。

### 2.1 受检者基本情况

纳入统计分析人群 3 363 人,其中男 1 880 人,女 1 483 人;平均年龄( $56.69 \pm 10.10$ )岁;hsCRP 中位数值为 1.10 (0.50, 2.21) mmol/L, CRAE 平均值为 ( $174.16 \pm 24.36$ )  $\mu\text{m}$ , CRVE 平均值为 ( $282.70 \pm 26.32$ )  $\mu\text{m}$ , AVR 为  $0.62 \pm 0.09$  (表 1)。

表 1 受检者相关因素测量水平( $\bar{x} \pm s$ )

相关因素	总人数 (N=3 363)	男 (n=1 880)	女 (n=1 483)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 <sup>a</sup>	56.69 $\pm$ 10.10	58.24 $\pm$ 10.77	54.71 $\pm$ 8.78	104.76	<0.001
BMI(kg/m) <sup>a</sup>	25.01 $\pm$ 3.43	25.20 $\pm$ 3.34	24.79 $\pm$ 3.54	11.516	0.001
SBP <sup>a</sup>	129.50 $\pm$ 19.54	133.72 $\pm$ 18.68	124.14 $\pm$ 19.31	210.607	<0.001
DBP <sup>a</sup>	82.95 $\pm$ 11.03	85.84 $\pm$ 10.56	79.28 $\pm$ 10.53	319.613	<0.001
FBG(mmol/L) <sup>a</sup>	5.51 $\pm$ 1.40	5.61 $\pm$ 1.49	5.40 $\pm$ 1.26	18.885	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.64 $\pm$ 0.77	2.65 $\pm$ 0.79	2.63 $\pm$ 0.75	0.503	0.478
HDL-C(mmol/L) <sup>a</sup>	1.62 $\pm$ 0.42	1.57 $\pm$ 0.40	1.67 $\pm$ 0.42	47.132	<0.001
TG(mmol/L) <sup>a</sup>	1.71 $\pm$ 1.50	1.81 $\pm$ 1.61	1.58 $\pm$ 1.35	19.005	<0.001
TC(mmol/L) <sup>a</sup>	5.06 $\pm$ 0.99	5.05 $\pm$ 0.98	5.08 $\pm$ 1.00	0.654	0.419
高血压[n(%)] <sup>b</sup>	602.0(17.9)	368.0(19.6)	234.0(15.8)	10.340	0.001
糖尿病[n(%)] <sup>b</sup>	189.0( 5.6)	107.0( 5.7)	82.0( 5.5)	0.132	0.716
吸烟[n(%)] <sup>b</sup>	758.0(22.5)	735.0(39.1)	23.0( 1.6)	726.351	<0.001
饮酒[n(%)] <sup>b</sup>	730.0(21.7)	688.0(36.6)	42.0( 2.8)	602.529	<0.001
hsCRP <sup>a</sup>	1.10(0.50, 2.21)	1.07(0.45, 2.12)	1.20(0.51, 2.40)	6.862	0.009
CRAE <sup>a</sup>	174.16 $\pm$ 24.36	170.73 $\pm$ 25.13	178.52 $\pm$ 22.61	87.140	<0.001
CRVE <sup>a</sup>	282.70 $\pm$ 26.32	281.00 $\pm$ 27.61	284.87 $\pm$ 24.41	18.034	<0.001
AVR <sup>a</sup>	0.62 $\pm$ 0.09	0.61 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.09	36.568	<0.001

注: BMI: 体质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; FBG: 空腹血糖; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; CRAE: 中央视网膜动脉直径; CRVE: 中央视网膜静脉直径; AVR: 动静脉比值(a: 单因素方差分析; b:  $\chi^2$  检验)

### 2.2 hsCRP 与 CRAE、CRVE、AVR 变化的关系

Spearman 秩相关分析可见, lghsCRP 与 CRVE 变化呈微弱正相关( $r = 0.052, P = 0.003$ ), 与 AVR 变化呈微弱负相关( $r = -0.052, P = 0.002$ ), 与 CRAE 变化无明显相关性( $r = 0.026, P = 0.137$ ) (图 1)。

### 2.3 影响 CRAE、CRVE、AVR 的危险因素

hsCRP 为非正态连续变量, 对其进行对数转化。模型 1 分别以 CRAE、CRVE 和 AVR 作为因变量, 连续性 lghsCRP 作为自变量, 采用线性回归分析 lghsCRP 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响, 结果显示 lghsCRP 是



CRVE 的危险因素 ( $\beta = 1.880, P < 0.05$ ), 也是 AVR 的危险因素 ( $\beta = -0.007, P < 0.05$ ); 模型 2 在模型 1 的基础上校正了年龄、性别, 结果显示 lghsCRP 是 CRVE 的危险因素 ( $\beta = 3.538, P < 0.05$ ), 是 AVR 的危险因素 ( $\beta = -0.006, P < 0.05$ ); 模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正了 BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病后, 结果显示 lghsCRP 仍是 CRVE 和 AVR 的危险因素 (CRVE:  $\beta = 3.428, P < 0.05$ ; AVR:  $\beta =$

$-0.006, P < 0.05$ ), 即 lghsCRP 每增加 1 个单位, CRVE 直径增加  $3.428 \mu\text{m}$ , AVR 值减小 0.006。年龄、SBP 和 BMI 是影响 CRAE 的危险因素, 性别是其保护因素; 年龄、HDL-C 和 LDL-C 也是 CRVE 的影响因素; 性别、BMI、SBP 是 AVR 的影响因素 (表 2~4)。

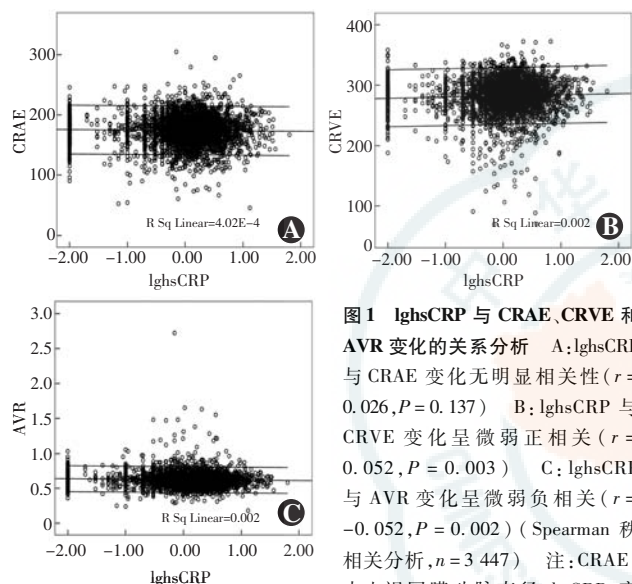


图1 lghsCRP 与 CRAE、CRVE 和 AVR 变化的关系分析 A: lghsCRP 与 CRAE 变化无明显相关性 ( $r = 0.026, P = 0.137$ ) B: lghsCRP 与 CRVE 变化呈微弱正相关 ( $r = 0.052, P = 0.003$ ) C: lghsCRP 与 AVR 变化呈微弱负相关 ( $r = -0.052, P = 0.002$ ) (Spearman 秩相关分析,  $n = 3447$ ) 注: CRAE: 中央视网膜动脉直径; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; CRVE: 中央视网膜静脉直径; AVR: 动静脉比值

表 2 影响 CRAE 的危险因素分析

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
lghsCRP <sup>a</sup>	-0.681	0.624	-0.019	0.275	-1.904-0.542
lghsCRP <sup>b</sup>	0.512	0.615	0.014	0.405	-0.693-1.718
年龄	-0.530	0.042	-0.220	<0.001	-0.611-0.448
性别	5.880	0.832	0.120	<0.001	4.248-7.512
lghsCRP <sup>c</sup>	0.346	0.657	0.010	0.598	-0.943-1.635
年龄	-0.389	0.050	-0.159	<0.001	-0.486-0.291
性别	4.402	1.102	0.091	<0.001	2.242-6.562
BMI	-0.276	0.135	-0.039	0.042	-0.542-0.011
SBP	-0.214	0.026	-0.170	<0.001	-0.265-0.163
FBG	0.552	0.325	0.032	0.089	-0.085-1.188
HDL-C	-1.674	1.086	-0.029	0.124	-3.804-0.457
LDL-C	0.907	0.627	0.027	0.148	-0.323-2.137
吸烟史	0.725	1.251	0.013	0.563	-1.728-3.177
饮酒史	-0.249	1.239	-0.005	0.841	-2.677-2.180

注: a: 模型 1 分别以 CRAE 为因变量, 以连续变量 lghsCRP 为自变量, 调整  $R^2 = 0.000$ ; b: 模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正年龄、性别, 调整  $R^2 = 0.070$ ; c: 模型 3 在模型 2 基础上进一步校正 BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟史、饮酒史, 调整  $R^2 = 0.089$  (多因素线性回归分析, enter 法) CRAE: 中央视网膜动脉直径; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; FBG: 空腹血糖; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; CI: 可信区间

表 3 影响 CRVE 的危险因素分析

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
lghsCRP <sup>a</sup>	1.880	0.673	0.048	0.005	0.560-3.200
lghsCRP <sup>b</sup>	3.538	0.668	0.091	<0.001	2.228-4.848
年龄	-0.622	0.045	-0.239	<0.001	-0.710-0.533
性别	1.370	0.904	0.026	0.130	-0.403-3.143
lghsCRP <sup>c</sup>	3.428	0.720	0.091	<0.001	2.016-4.840
年龄	-0.616	0.054	-0.232	<0.001	-0.723-0.509
性别	1.908	1.207	0.036	0.114	-0.459-4.274
BMI	0.072	0.148	0.009	0.626	-0.219-0.363
SBP	0.012	0.028	0.009	0.680	-0.044-0.067
FBG	0.068	0.356	0.004	0.847	-0.629-0.766
HDL-C	-5.327	1.190	-0.084	<0.001	-7.661-2.993
LDL-C	2.620	0.687	0.071	<0.001	1.272-3.967
吸烟史	1.091	1.371	0.019	0.426	-1.596-3.778
饮酒史	-0.665	1.357	-0.011	0.624	-3.326-1.996

注: a: 模型 1 分别以 CRVE 为因变量, 以连续变量 lghsCRP 为自变量, 调整  $R^2 = 0.002$ ; b: 模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正年龄、性别, 调整  $R^2 = 0.059$ ; c: 模型 3 在模型 2 基础上进一步校正 BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟史、饮酒史, 调整  $R^2 = 0.064$  (多因素线性回归分析, enter 法) CRVE: 中央视网膜静脉直径; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; FBG: 空腹血糖; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; CI: 可信区间

表 4 影响 AVR 的危险因素分析

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
lghsCRP <sup>a</sup>	-0.007	0.002	-0.049	0.005	-0.011-0.002
lghsCRP <sup>b</sup>	-0.006	0.002	-0.043	0.014	-0.010-0.001
年龄	-0.001	0.000	-0.064	<0.001	-0.001-0.000
性别	0.017	0.003	0.095	<0.001	0.011-0.024
lghsCRP <sup>c</sup>	-0.006	0.003	-0.049	0.012	-0.011-0.001
年龄	0.005	0.000	-0.009	0.655	0.000-0.000
性别	0.012	0.004	0.065	0.005	0.004-0.020
BMI	-0.001	0.001	-0.044	0.024	-0.002-0.000
SBP	-0.001	0.000	-0.164	<0.001	-0.001-0.001
FBG	0.002	0.001	0.032	0.094	0.000-0.005
HDL-C	0.006	0.004	0.027	0.151	-0.002-0.014
LDL-C	-0.002	0.002	-0.018	0.343	-0.007-0.002
吸烟史	0.001	0.005	0.007	0.768	-0.008-0.011
饮酒史	0.001	0.005	0.002	0.916	-0.009-0.010

注: a: 模型 1 分别以 AVR 为因变量, 以连续变量 lghsCRP 为自变量, 调整  $R^2 = 0.002$ ; b: 模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正年龄、性别, 调整  $R^2 = 0.017$ ; c: 模型 3 在模型 2 基础上进一步校正 BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟史、饮酒史, 调整  $R^2 = 0.044$  (多因素线性回归分析, enter 法) AVR: 动静脉比值; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; BMI: 体质指数; SBP: 收缩压; FBG: 空腹血糖; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; CI: 可信区间

## 2.4 性别分层后影响 CRAE、CRVE、AVR 的危险因素

表 5 性别分层后 CRAE 的危险因素

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
男 <sup>a</sup>	0.006	0.887	0.000	0.995	-1.734-1.745
年龄	-0.456	0.064	-0.193	<0.001	-0.582-0.330
BMI	-0.305	0.193	-0.041	0.114	-0.683-0.073
SBP	-0.166	0.036	-0.122	<0.001	-0.237-0.095
FBG	0.553	0.421	0.033	0.189	-0.272-1.378
HDL-C	-3.165	1.585	-0.051	0.046	-6.274-0.055
LDL-C	1.814	0.920	0.050	0.049	0.010-3.618
吸烟史	0.562	1.365	0.011	0.681	-2.116-3.239
饮酒史	-0.704	1.376	-0.014	0.609	-3.403-1.996
女 <sup>b</sup>	0.980	0.985	0.028	0.320	-0.953-2.913
年龄	-0.237	0.080	-0.091	0.003	-0.394-0.080
BMI	-0.252	0.190	-0.038	0.185	-0.624-0.121
SBP	-0.281	0.037	-0.238	<0.001	-0.355-0.208
FBG	0.556	0.516	0.031	0.281	-0.456-1.569
HDL-C	-0.320	1.479	-0.006	0.829	-3.222-2.583
LDL-C	-0.101	0.848	-0.003	0.905	-1.765-1.563
吸烟史	4.478	4.633	0.027	0.334	-4.610-13.567
饮酒史	3.569	3.503	0.028	0.308	-3.303-10.441

注:按性别分层,以 CRAE 为因变量,以连续变量 lgHsCRP 为自变量同时校正年龄、BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒(a:调整  $R^2 = 0.063$ ;b:调整  $R^2 = 0.082$ ) CRAE:中央视网膜动脉直径;BMI:体质量指数;SBP:收缩压;FBG:空腹血糖;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;CI:可信区间

表 6 性别分层后 CRVE 的危险因素

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
男 <sup>a</sup>	3.460	0.979	0.092	<0.001	1.540-5.379
年龄	-0.608	0.071	-0.234	<0.001	-0.747-0.468
BMI	0.141	0.213	0.017	0.509	-0.277-0.558
SBP	0.006	0.040	0.004	0.879	-0.072-0.084
FBG	0.111	0.464	0.006	0.811	-0.799-1.021
HDL-C	-5.503	1.749	-0.080	0.002	-8.934-2.072
LDL-C	2.627	1.015	0.066	0.010	0.637-4.618
吸烟史	0.737	1.506	0.013	0.624	-2.217-3.691
饮酒史	-0.677	1.518	-0.012	0.656	-3.655-2.302
女 <sup>b</sup>	3.422	1.074	0.091	0.001	1.316-5.529
年龄	-0.638	0.087	-0.227	<0.001	-0.809-0.467
BMI	-0.033	0.207	-0.005	0.873	-0.439-0.372
SBP	0.024	0.041	0.019	0.563	-0.056-0.104
FBG	-0.013	0.562	-0.001	0.981	-1.116-1.090
HDL-C	-5.086	1.612	-0.088	0.002	-8.249-1.922
LDL-C	2.704	0.924	0.082	0.004	0.890-4.518
吸烟史	8.043	5.049	0.044	0.111	-1.862-17.948
饮酒史	0.322	3.817	0.002	0.933	-7.167-7.812

注:按性别分层,以 CRAE 为因变量,以连续变量 lgHsCRP 为自变量,同时校正年龄、BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒(a:调整  $R^2 = 0.060$ ;b:调整  $R^2 = 0.058$ ) CRVE:中央视网膜静脉直径;BMI:体质量指数;SBP:收缩压;FBG:空腹血糖;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;CI:可信区间

将性别进一步分层,分别以 CRAE、CRVE 和 AVR 作为因变量,连续性 lgHsCRP 作为自变量,采用线性回归分析不同性别条件下 lgHsCRP 对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响,在校正年龄、BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病后,显示不同性别中 lgHsCRP 对 CRVE 的影响均有统计学意义,是 CRVE 的危险因素(男: $\beta = 3.460, P < 0.05$ ;女: $\beta = 3.422, P < 0.05$ ),而对 CRAE 的影响均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。lgHsCRP 是男性受检者 AVR 的影响因素( $\beta = -0.005, P < 0.05$ ),但不是女性受检者 AVR 的影响因素( $P = 0.288$ )(表 5~7)。

表 7 性别分层后 AVR 的影响因素

相关因素	$\beta$ 值	SE	Beta	P 值	95% CI
男 <sup>a</sup>	-0.008	0.003	-0.059	0.026	-0.014-0.001
年龄	0.000	0.000	-0.046	0.097	-0.001-0.000
BMI	-0.001	0.001	-0.052	0.050	-0.003-0.000
SBP	-0.001	0.000	-0.116	<0.001	-0.001-0.000
FBG	0.002	0.002	0.031	0.228	-0.001-0.005
HDL-C	0.001	0.006	0.004	0.881	-0.011-0.013
LDL-C	0.001	0.004	0.008	0.757	-0.006-0.008
吸烟史	0.002	0.005	0.008	0.765	-0.009-0.012
饮酒史	-0.001	0.005	-0.005	0.848	-0.011-0.009
女 <sup>b</sup>	-0.004	0.004	-0.031	0.288	-0.012-0.003
年龄	0.001	0.000	0.063	0.044	0.000-0.001
BMI	-0.001	0.001	-0.034	0.247	-0.002-0.001
SBP	-0.001	0.000	-0.231	<0.001	-0.001-0.001
FBG	0.002	0.002	0.034	0.237	-0.002-0.006
HDL-C	0.010	0.006	0.051	0.071	-0.001-0.022
LDL-C	-0.006	0.003	-0.054	0.055	-0.013-0.000
吸烟史	-0.004	0.018	-0.006	0.827	-0.039-0.032
饮酒史	0.010	0.014	0.021	0.460	-0.017-0.037

注:按性别分层,以 CRAE 为因变量,以连续变量 lgHsCRP 为自变量同时校正年龄、BMI、SBP、FBG、LDL-C、HDL-C、吸烟、饮酒(a:调整  $R^2 = 0.032$ ;b:调整  $R^2 = 0.054$ ) AVR:动静脉比值;BMI:体质量指数;SBP:收缩压;FBG:空腹血糖;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;CI:可信区间

## 3 讨论

本研究探讨心脑血管疾病的预测因子 hsCRP 与眼底血管直径变化之间的关系,结果显示随着 lgHsCRP 水平的升高 CRVE 增宽,AVR 减小,CRAE 则无明显改变。不同性别人群中 lgHsCRP 水平对 CRAE、CRVE 和 AVR 的影响与在总体人群中的结果大致相同。

本研究发现,lgHsCRP 水平是 CRVE 变化的危险因素,即 lgHsCRP 水平每增加 1 个单位,CRVE 则增宽  $3.428 \mu\text{m}$ 。既往探讨眼底血管直径与心脑血管因子

关系的研究中将 hsCRP 浓度作为混杂因子进行校正,发现随着 hsCRP 浓度增高 CRVE 增加<sup>[18-19,26-28]</sup>,与本研究结论相同。Klein 等<sup>[18]</sup>随机抽取 396 名 50~86 岁的人群进行研究,发现在校正了年龄、吸烟、糖尿病、高密度脂蛋白、红细胞压积后,CRVE 增加与 hsCRP、白细胞介素 6 和淀粉蛋白 A 水平升高相关,而 CRAE 变化与 hsCRP 水平无关,该研究样本量偏小,同时没有校正性别和 BMI 等指标,但二者已证实对视网膜血管变化有明显影响。Daïen 等<sup>[19]</sup>对 1 224 例 60 岁以上的人群进行研究,发现校正了全身心脑血管因素后,CRAE 增宽与反映体内应激状态的谷胱甘肽过氧化物酶活性相关,而 CRVE 则与反映炎症状态的 hsCRP 和血清黏蛋白水平相关,并发现基线人群中高血压和糖尿病比例高于本研究纳入人群。本研究考虑了人群的高血压和糖尿病患病率以及吸烟、饮酒等情况,对全身影响因子进行校正,发现 hsCRP 浓度是 CRVE 变化的影响因素,这种影响在男女人群中无明显。在既往相关研究中发现一些心脑血管因素也是 CRVE 的影响因子,如年龄、性别、高血压、HDL-C、BMI 等<sup>[27,29-31]</sup>,本研究中还发现年龄和 LDL-C 是 CRVE 的影响因素,这些因子与 CRVE 的关系仍需进一步探索,并非本研究的重点。既往关于心脑血管因子与眼底血管直径间关系的研究多针对学龄前儿童或是≥60 岁的健康人群,或是小样本的中青年人群,并不能很好地体现在相对稳定的社区群体中老年人的全身情况与检查指标间的关联;而且有研究表明眼底血管直径变化与种族人群的基因影响有关<sup>[32]</sup>,上述研究均基于对高加索或马来人群的研究,并不能很好地反映中国人群情况。本研究或许能反映国内在居住饮食习惯大致相同的北方工业城市老年人群中 hsCRP 浓度与 CRVE 变化的关系。

本研究中发现 CRAE 狭窄与年龄、性别、SBP 和 BMI 相关,hsCRP 浓度并非是影响 CRAE 变化因素,这与以往的研究结果一致<sup>[18-19,26-28,33-35]</sup>。本研究中发现校正心脑血管危险因素后,hsCRP 浓度仍然是 AVR 的影响因子,其可能原因为 AVR 为 CRAE 与 CRVE 的比值,在 CRAE 无明显变化的情况下,CRVE 值越大则 AVR 值越小。既往有研究显示,低 AVR 是冠心病发生的危险因素<sup>[36]</sup>,对本研究中的 hsCRP 值越低则 AVR 越高的结果有印证作用。对性别进行分层后发现男性 hsCRP 浓度是 AVR 的影响因子,但女性中这种相关性无统计学意义,可能与 AVR 为一个比值而非测量值有关。

CRP 是由来源于活化的巨噬细胞的细胞因子刺激肝脏细胞产生的急性反应蛋白,可潜在地促进视网

膜血管疾病的发展<sup>[37]</sup>,在病理性近视的研究中也发现有 hsCRP 介导的炎症反应的参与<sup>[38]</sup>。既往有研究表明 CRVE 改变主要与炎症有关<sup>[18]</sup>,CRP 升高对静脉内皮层具有破坏作用,由白细胞介导的激活反应可导致 CRVE 增宽<sup>[39]</sup>,炎症蛋白水平增加也刺激血管内皮一氧化氮的释放,引起血管平滑肌的松弛,从而引起血管舒张<sup>[40]</sup>,然而,CRP 对眼底视网膜静脉微血管反应的直接作用尚不清楚。

眼底血管直径与心脏、肺脏、脑的微血管床具有类似的生理结构和特性,其管径的变化可间接反映全身微循环的结构和功能的变化。hsCRP 与 CRVE 和 AVR 改变之间的相关关系为我们提供了循证医学方面的研究结果,有助于我们更好地理解 hsCRP 对全身微血管的影响。眼底血管直径的改变或可与 hsCRP 一起作为标志物对心脑血管疾病的发生提供预测作用。

本研究的优势为依托开滦研究的基础对人群进行的横断面研究,通过健康问卷进行流行病学调查。本研究的局限性在于由于部分检查人群不能配合或屈光间质混浊而影响眼底参数的读取,因此不能纳入研究;检查人群未能开展关于基因检测和细胞因子水平的检测等可能影响视网膜血管直径的混杂因子;本横断面研究人群来自于功能社区≥40 岁查体的人群,高血压、糖尿病患病率及吸烟、饮酒率较高,可能造成结果的偏倚,故 CRP 与眼底血管直径的相关性在中青年人群中的情况需要进一步研究;由于本研究非前瞻性研究,不能进行进一步干预以说明眼底血管直径参数与各个心脑血管危险因素因果关系,仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis[J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2010, 3: 169-208. DOI: 10.1109/RBME.2010.2084567.
- [2] De Silva DA, Manzano JJ, Woon FP, et al. Associations of retinal microvascular signs and intracranial large artery disease[J]. Stroke, 2011, 42(3): 812-814. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.589960.
- [3] Liew G, Wang JJ, Mitchell P, et al. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2008, 1(2): 156-161. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.108.784876.
- [4] McClintic BR, McClintic JI, Bisognano JD, et al. The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review[J/OL]. Am J Med, 2010, 123(4): 374. e1-7 [2017-10-06]. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343(09)00721-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2009.05.030.
- [5] Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Ophthalmology, 1999, 106(12): 2269-2280.
- [6] Kawasaki R, Xie J, Cheung N, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3245-3251. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673335.
- [7] Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease[J].



- Alzheimers Dement, 2014, 10 (2) : 135–142. DOI: 10. 1016/j. jalz. 2013. 06. 009.
- [8] Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension; the Multiethnic Study of Atherosclerosis [J]. J Hypertens, 2009, 27 (12) : 2386–2393. DOI: 10. 1097/HJH. 0b013e3283310f7e.
- [9] de Boever P, Louwies T, Provost E, et al. Fundus photography as a convenient tool to study microvascular responses to cardiovascular disease risk factors in epidemiological studies [J/OL]. J Vis Exp, 2014, (92) : e51904 [2017–10–23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353376/>. DOI: 10. 3791/51904.
- [10] Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital ocular fundus imaging: a review [J]. Ophthalmologica, 2011, 226 (4) : 161–181. DOI: 10. 1159/000329597.
- [11] Wong TY, McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2005, 25 (3) : 195–204. DOI: 10. 1111/j. 1475-1313. 2005. 00288. x.
- [12] Howard KP, Klein BE, Dreyer JO, et al. 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. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 6326.
- [13] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Nature, 2002, 420 (6917) : 868–874. DOI: 10. 1038/nature01323.
- [14] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [J]. N Engl J Med, 1999, 340 (6) : 448–454. DOI: 10. 1056/NEJM199902113400607.
- [15] Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, et al. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study [J/OL]. Atherosclerosis, 2007, 195 (2) : e195–202 [2018–02–09]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150\(07\)00451-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150(07)00451-0). DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2007. 07. 006.
- [16] Wu S, Li Y, Jin C, et al. Intra-individual variability of high-sensitivity C-reactive protein in Chinese general population [J]. Int J Cardiol, 2012, 157 (1) : 75–79. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2010. 12. 019.
- [17] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease [J]. Circulation, 2000, 102 (9) : 1000–1006.
- [18] Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study [J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124 (1) : 87–94. DOI: 10. 1001/archophth. 124. 1. 87.
- [19] Daien V, Carriere I, Kawasaki R, et al. Retinal vascular caliber is associated with cardiovascular biomarkers of oxidative stress and inflammation; the POLA study [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (7) : e71089 [2017–12–06]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071089>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0071089.
- [20] 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.
- Population and Employment Statistics Department and National Statistics Bureau. China population statistical yearbook [M]. Beijing: China Statistical Publishing House, 2006: 74–76.
- [21] 姚涛, 王张锋, 李丽, 等. 血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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2012. 08. 020.
- Yao T, Wang ZF, Li L, et al. Relations between serum homocysteinemia and carotid artery plaques [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33 (8) : 846–849. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2012. 08. 020.
- [22] Wu S, Huang Z, Yang X, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a northern Chinese industrial city [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5 (4) : 487–493. DOI: 10. 1161/CIRCOUTCOMES. 111. 963694.
- [23] 吴寿岭, 王娜, 赵海燕, 等. 高敏 C 反应蛋白对高血压前期人群进展至高血压的预测价值 [J]. 中华高血压杂志, 2010, 18 (4) : 390–394.
- Wu SL, Wang N, Zhao HY, et al. Risk prediction of high sensitivity C-reactive protein on the incidence of hypertension in prehypertensive population [J]. Chin J Hypertens, 2010, 18 (4) : 390–394.
- [24] 金俊茹, 赵晓琳, 李俊娟, 等. 无传统心血管危险因素的开滦职工高敏 C 反应蛋白与新发心脑血管事件相关 [J]. 中华高血压杂志, 2014, 22 (1) : 57–62.
- Jin JR, Zhao XL, Li JJ, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein level and new-onset cardio-cerebrovascular events among Kailuan staffs without traditional cardiovascular risk factors [J]. Chin J Hypertens, 2014, 22 (1) : 57–62.
- [25] Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters [J]. Curr Eye Res, 2003, 27 (3) : 143–149.
- [26] Gishiti O, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Body fat distribution, metabolic and inflammatory markers and retinal microvasculature in school-age children. The Generation R Study [J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39 (10) : 1482–1487. DOI: 10. 1038/ijo. 2015. 99.
- [27] Daien V, Carriere I, Kawasaki R, et al. Malnutrition and retinal vascular caliber in the elderly: the POLA study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (7) : 4042–4049. DOI: 10. 1167/iovs. 13-13721.
- [28] Yim-Lui CC, Wong TY, Lamoureux EL, et al. C-reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic asian population [J]. Am J Epidemiol, 2010, 171 (2) : 206–213. DOI: 10. 1093/aje/kwp357.
- [29] Drobnjak D, Munch IC, Glümer C, et al. Retinal vessel diameters and their relationship with cardiovascular risk and all-cause mortality in the Inter99 Eye Study: a 15-year follow-up [J/OL]. J Ophthalmol, 2016, 2016 : 6138659 [2017–12–13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5174182/>. DOI: 10. 1155/2016/6138659.
- [30] Wong TY, Islam FM, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (6) : 2341–2350. DOI: 10. 1167/iovs. 05-1539.
- [31] Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44 (7) : 2900–2904.
- [32] Wang JJ, Wong TY. Genetic determinants of retinal vascular caliber: additional insights into hypertension pathogenesis [J]. Hypertension, 2006, 47 (4) : 644–645. DOI: 10. 1161/01. HYP. 0000208303. 74884. 78.
- [33] Cheung N, Sharrett AR, Klein R, et al. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. Hypertension, 2007, 50 (4) : 617–622. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 107. 091926.
- [34] Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study [J]. Hypertension, 2006, 47 (2) : 189–194. DOI: 10. 1161/01. HYP. 0000199104. 61945. 33.
- [35] Wang JJ, Rochtchina E, Liew G, et al. The long-term relation among retinal arteriolar narrowing, blood pressure, and incident severe hypertension [J]. Am J Epidemiol, 2008, 168 (1) : 80–88. DOI: 10. 1093/aje/kwn100.
- [36] 高新晓, 孟忻, 王华, 等. 视网膜血管直径和冠心病的相关性研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33 (5) : 670–673. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2014. 05. 012.
- Gao XX, Meng X, Wang H, et al. Retinal vascular caliber and the risk of coronary heart disease [J]. J Cardiovascul Pulmonary Dis, 2014, 33 (5) : 670–673. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2014. 05. 012.
- [37] Nagaoka T, Kuo L, Ren Y, et al. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of retinal arterioles via enhanced superoxide production [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (5) : 2053–2060. DOI: 10. 1167/iovs. 07-1387.
- [38] 王淑然, 王忠海, 叶俊杰, 等. 病理性近视患者血清高敏 C 反应蛋白水平的变化 [J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29 (1) : 68–71. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 01. 017.
- Wang SR, Wang ZH, Ye JJ, et al. Change of serum high sensitive C-reactive protein level in patients with pathologic myopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29 (1) : 68–71. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 01. 017.
- [39] Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion [J]. Circulation, 2000, 101 (13) : 1500–1502.
- [40] Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10 (1) : 4–18.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-07-07)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)