

合并视网膜大血管阻塞的系统性红斑狼疮的临床观察

陈 乔¹, 聂尚武¹, 王晓琴¹, 陈 盼²

作者单位:(434020)中国湖北省荆州市中心医院¹眼科;²风湿免疫科

作者简介:陈乔, 硕士, 主治医师, 研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:陈乔. qioayy@aliyun.com

收稿日期:2015-08-15 修回日期:2015-11-17

Clinical observation of systemic lupus erythematosus complicated with major retinal vascular occlusion

Qiao Chen¹, Shang - Wu Nie¹, Xiao - Qin Wang¹, Pan Chen²

¹Department of Ophthalmology;²Department of Rheumatology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiao Chen. Department of Ophthalmology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China. qioayy@aliyun.com

Received:2015-08-15 Accepted:2015-11-17

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical characteristics of the patients with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with major retinal vascular occlusion.

• **METHODS:** Seventeen patients (21 eyes) with SLE complicated with major retinal vascular occlusion were selected as the experimental group from January 2010 to January 2014 in our hospital. Thirty cases (60 eyes) of SLE patients without retinopathy were selected as the control group. Ocular and systemic examination and related laboratory tests, including various autoimmune antibodies, were taken. Clinical symptoms and signs were recorded.

• **RESULTS:** In the experimental group, 13 cases were unocular, 4 cases were bilocular, in which there were central retinal vein occlusion (CRVO) in 7 eyes (33%), branch retinal vein occlusion (BRVO) in 9 eyes (43%), central retinal artery occlusion (CRAO) in 3 eyes (14%), branch retinal artery occlusion (BRAO) in 1 eye (5%), CRAO combined with CRVO in 1 eye (5%). The best corrected visual acuity (BCVA) of the experimental group was significantly worse than that of the control group. The incidence of skin erythema (76%), fever

(59%), arthritis (53%), central nervous system symptoms (headache and neuropsychiatric abnormalities) (76%), pleurisy (41%) were significantly higher than those of the control group. The positive rate of anti ds-DNA antibody (100%) and antiphospholipid antibody (65%), the decrease of C3 (82%), the elevation of erythrocyte sedimentation rate (100%), thrombocytopenia (65%) were significantly higher than those of the control group. The score of SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) was 20.24 ± 4.66 prompting SLE in moderate or severe active stage.

• **CONCLUSION:** In SLE patients with major retinal vascular occlusion, the visual acuity was severely damaged, the multi-system was affected in varying degrees, and all of the patients were in moderate and severe activity period. There may be a correlation between retinal vascular occlusion, APA, and central nervous system disease in SLE.

• **KEYWORDS:** systemic lupus erythematosus; retinal vascular occlusion; autoantibody; antiphospholipid antibody

Citation: Chen Q, Nie SW, Wang XQ, *et al.* Clinical observation of systemic lupus erythematosus complicated with major retinal vascular occlusion. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12): 2167-2170

摘要

目的:观察系统性红斑狼疮(SLE)合并视网膜大血管阻塞的临床特点。

方法:选取2010-01/2014-01我院收治的SLE合并视网膜大血管阻塞的患者17例21眼为试验组,另选取不合并视网膜病变的SLE患者30例60眼为对照组,完善眼部和全身检查及相关化验包括各种自身免疫抗体,记录临床症状和体征。

结果:试验组13例为单眼发病,4例为双眼发病,其中视网膜中央静脉阻塞(CRVO)7眼(33%),视网膜分支静脉阻塞(BRVO)9眼(43%),视网膜中央动脉阻塞(CRAO)3眼(14%),视网膜分支动脉阻塞(BRAO)1眼(5%),CRAO合并CRVO 1眼(5%)。试验组BCVA显著差于对照组;皮肤红斑(76%)、发热(59%)、关节炎(53%)、中枢神经系统症状(头痛及精神神经异常)(76%)、胸膜炎(41%)发生率显著高于对照组;抗ds-DNA抗体(100%)、抗磷脂抗体(65%)阳性率显著高于

对照组;补体 C3 降低(82%)、血沉升高(100%)、血小板减少(65%)发生率显著高于对照组。SLEDAI 评分为 20.24 ± 4.66 提示疾病处于中度及重度活动期。

结论:合并视网膜大血管阻塞的 SLE 患者,视力受损严重,全身多系统均有不同程度受累,且均为疾病中度及重度活动期。与 APA、中枢神经系统病变可能存在相关性。

关键词:系统性红斑狼疮;视网膜血管阻塞;自身免疫抗体;抗磷脂抗体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.40

引用:陈乔,聂尚武,王晓琴,等.合并视网膜大血管阻塞的系统性红斑狼疮的临床观察.国际眼科杂志 2015;15(12):2167-2170

0 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统的自身免疫性疾病,主要表现为血液循环中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体及免疫复合物介导的多器官损伤,好发于中青年女性^[1]。文献报道 SLE 患者视网膜病变的发生率为 3.3%~28.1%,轻者表现为毛细血管前小动脉阻塞引起的棉绒斑或伴视网膜出血^[2],重者表现为视网膜大血管阻塞(包括视网膜中央静脉、分支静脉、中央动脉、分支动脉阻塞)引起的严重眼底病变,且与 SLE 的病情活跃程度有关^[3]。本文就本院就诊的 17 例 21 眼合并视网膜大血管阻塞的 SLE 患者研究报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2010-01/2014-01 在我院风湿免疫科住院确诊为 SLE,且经眼科确诊合并视网膜大血管阻塞的 SLE 患者 17 例 21 眼为试验组,其中女 16 例,男 1 例,平均发病年龄 34.62 ± 11.53 岁,病程 54.41 ± 28.56 mo;另选取同期于我院风湿免疫科确诊为 SLE 不合并视网膜病变的患者 30 例 60 眼为对照组,女 28 例,男 2 例,平均年龄 35.14 ± 9.87 岁,病程 55.75 ± 25.12 mo。两组患者性别构成、发病年龄、病程差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均符合 1997 年美国风湿病学会推荐的 SLE 诊断标准^[1,5]。排除标准:各种原因引起的继发行红斑狼疮;合并原发性高血压、糖尿病及其它原发性各系统靶器官严重病变;怀孕及哺乳期妇女;近 1wk 内服用氯喹或羟氯喹等抗疟疾药物者。

1.2 方法 所有患者在我院眼科行眼部检查,包括最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜检查、散瞳后眼底检查及眼底照相,重点观察视网膜大血管病变,试验组多数患者因全身情况较差未能行眼底血管荧光素造影检查。所有患者化验血常规、尿常规、肾功能、血沉(ESR)、抗核抗体(ANA)、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、补体 C3 及抗磷脂抗体[APA,包括抗心磷脂抗体(ACA)和狼疮抗凝物(LA)];心脏彩超观察心包及心脏情况;肺部 X 片观察肺部病变;记录临床症状和体征如皮肤红斑、发热、口腔溃疡、关节炎、头痛及精神神经异常等。根据上述资料进行 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分。采用

Bombardier 等^[4]提出的评分标准,其中 0~5 分基本无活动,6~10 分为轻度活动,11~20 分为中度活动,>20 分为重度活动。

统计学分析:应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组眼科检查情况 对照组最佳矫正视力(BCVA)均 ≥ 1.0 ,眼压、眼底均正常。试验组 BCVA 明显差于对照组,两组眼压无差异。试验组眼底表现:13 例为单眼发病,对侧眼亦检查出不同程度的棉绒斑点状出血而视网膜大血管未受累,故对侧眼未纳入本次研究,其中 4 例 4 眼为视网膜中央静脉阻塞(CRVO),5 例 5 眼为视网膜分支静脉阻塞(BRVO),2 例 2 眼为视网膜中央动脉阻塞(CRAO),1 例 1 眼为视网膜分支动脉阻塞(BRAO),1 例 1 眼为 CRAO 合并 CRVO。4 例为双眼发病,其中 1 例 2 眼 CRVO,1 例 2 眼 BRVO,1 例 CRAO(右眼)+BRVO(左眼),1 例 BRVO(右眼)+CRVO(左眼),见表 1。

2.2 试验组和对照组临床症状和体征比较 试验组皮肤红斑、发热、关节炎、中枢神经系统症状(头痛及精神神经异常)、胸膜炎发生率显著高于对照组($P < 0.05$),口腔溃疡及心包炎发生率两组无显著差异。试验组 SLEDAI 评分显著高于对照组,见表 2。

2.3 试验组和对照组相关化验结果比较 两组所有患者 ANA 均为阳性。试验组抗 ds-DNA 抗体、抗磷脂抗体(APA)阳性率显著高于对照组($P < 0.05$);补体 C3 降低、血沉(ESR)升高、血小板减少发生率显著高于对照组($P < 0.05$)。两组抗 Sm 抗体阳性率、白细胞减少、肾功能损害(尿蛋白 $\geq +++$,肌酐升高,尿素氮升高)无显著差异($P > 0.05$),见表 3。

3 讨论

SLE 是一种原因不明好发于青年女性的自身免疫性疾病^[5],其临床表现多样,可累及全身多个脏器,包括皮肤、黏膜、眼部、关节、肾脏、血液系统、中枢神经系统及消化系统等,本研究确诊为 SLE 的患者中多个系统均有不同程度受累。眼部损害主要表现为眼睑皮肤受累、干燥性角结膜炎、视网膜血管病变和视神经病变^[6],其中视网膜血管病变是最常见的眼部表现之一,发病率为 15%~26%^[7]。在 SLEDAI 评分标准^[4]中,视觉障碍(视网膜病变)的严重程度仅次于抽搐、精神症状和器质性脑病综合征,列居第 4 位,评分同为最高分 8 分,由此可见,SLE 中视网膜有无受累与疾病的严重程度和活性明显相关。

SLE 合并的视网膜血管病变常见有 2 种:(1)微血管阻塞引起的棉绒斑^[2],即所谓的“典型的”眼底改变,为较轻型的病变,可伴有视网膜水肿、硬性渗出及出血,发病机制是免疫复合物在血管壁的沉积^[8],导致毛细血管前小动脉闭塞,引起局限性视网膜神经纤维层缺血。(2)视网膜大血管阻塞^[3],包括视网膜中央或分支动脉

表1 试验组及对照组初诊时眼科情况

分组	眼数	BCVA(眼)			眼压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	眼底表现(眼)				
		<0.1	0.1~0.3	>0.3		CRVO	BRVO	CRAO	BRAO	CRAO 合并 CRVO
试验组	21	13	6	2	16.65±2.56	7	9	3	1	1
对照组	60	0	0	60	17.08±3.10	眼底正常				
Z 或 t		Z=-8.536			t=0.57					
P		<0.001			0.57					

表2 试验组和对照组临床症状和体征

分组	例数	皮肤红	发热	口腔溃	关节	头痛	精神神	心包	胸膜	SLEDAI 评分
		斑(例)	(例)	疡(例)	炎(例)	(例)	经异常(例)	炎(例)	炎(例)	($\bar{x}\pm s$,分)
试验组	17	13	10	3	9	8	5	3	7	20.24±4.66
对照组	30	9	5	3	6	5	0	2	3	9.03±3.16
χ^2 或 t		9.41	8.86	0.09	5.42	5.01	7.02	0.46	4.57	t=8.83
P		0.002	0.003	0.76	0.020	0.025	0.008	0.50	0.032	<0.001

表3 试验组和对照组相关化验结果

分组	例数	ANA(+)	抗 ds-DNA	抗 Sm	APA(+)	补体	ESR	WBC	PLT	尿蛋白	肌酐	尿素氮
			抗体(+)	抗体(+)		C3 降低	升高	减少	减少	≥+++	升高	升高
试验组	17	17	17	7	11	14	17	7	11	10	12	12
对照组	30	30	13	9	7	9	14	10	8	10	15	13
χ^2		0	15.09	0.604	7.86	11.90	13.75	0.289	6.52	2.88	1.88	3.24
P			<0.001	0.437	0.005	<0.001	<0.001	0.591	0.011	0.089	0.17	0.072

阻塞、视网膜中央或分支静脉阻塞和视网膜动静脉阻塞,这些病变可导致患者视力预后差。本研究试验组 7 眼(33%)为 CRVO,9 眼(43%)为 BRVO,3 眼(14%)为 CRAO,1 眼(5%)为 BRAO,1 眼(5%)为 CRAO 合并 CRVO,患眼视力明显低于对照组,且有 13 眼(62%) BCVA<0.1,4 眼(19%)因合并 CRAO 视力仅为光感(+).陈雪梅等^[9]报道的 12 眼 SLE 合并视网膜静脉阻塞的研究中,8 眼(67%)视力<0.1,其中 7 眼为 CRVO。国外亦有研究报道 SLE 合并严重视网膜血管阻塞患者 55% 视力<0.1^[3]。

Ushiyama 等^[2]认为 SLE 眼底病变多发生于处于活动期的患者,且视网膜的损伤程度与疾病表现及活动程度密切相关。本次观察发现,合并视网膜大血管阻塞的 SLE 患者皮肤红斑(76%)、发热(59%)、关节炎(53%)、中枢神经系统症状(头痛及精神神经异常)(76%)、胸膜炎(41%)发生率显著高于对照组,且 SLEDAI 评分为 20.24±4.66 分提示患者均处于疾病中度及重度活动期。王育新等^[10]对 23 例合并视网膜病变的 SLE 患者临床观察发现,患者皮疹、皮肤血管炎的发生率显著高于无视网膜病变组,但两组之间其他临床表现如关节炎、发热、头痛的发生率无显著差异,我们推测可能与其所研究的病例中包括 17 例较轻型的视网膜病变如棉绒斑、出血、微动脉瘤、硬性渗出,仅 6 例合并视网膜大血管阻塞有关。夏晓茹等^[11]研究发现合并轻型视网膜病变的早期 SLE 患者(32 例),其临床症状及体征如皮疹、口腔溃疡、关节炎、神经精神症状、胸膜炎、肌炎等均与无视网膜病变的 SLE 患者

无差异。综合以上研究表明,SLE 患者中视网膜大血管病变与全身多系统受累密切相关。

一般认为临床表现如发热、乏力、头痛、新出现皮疹、关节炎、中枢神经系统病变,及临床化验检查如血补体 C3 水平降低、血 ESR 升高可作为病情活动的标准^[5]。本次观察中试验组多系统受累发生率明显高于对照组,且均处于疾病活动期。在化验结果中试验组抗 ds-DNA 抗体及抗磷脂抗体(APA)阳性率、补体 C3 降低、血沉(ESR)升高等均显著高于对照组($P<0.05$),提示疾病处于活动期。王育新等^[10]发现合并视网膜病变的患者 ESR 升高、补体 C3 降低、抗 dsDNA 抗体阳性的发生率显著高于无视网膜病变组,与本次观察结果一致,白细胞减少、血小板减少、肾功能损害、抗 Sm 抗体阳性的发生率两组无差异。其中血小板减少发生率与本次观察结果不一致,推测可能与我们的观察病例均为严重的视网膜大血管阻塞导致其中抗磷脂抗体(APA)阳性发生率高有关。

目前认为 SLE 患者视网膜血管栓塞与抗磷脂抗体(APA)、抗 ds-DNA 抗体等自身抗体有关^[12-13]。APA 通过抑制前列环素 I₂(PGI₂)的合成,有利于血管收缩;激活血小板,促进血小板粘附聚集;激活凝血因子,抑制纤溶活性,促进血栓形成。抗 ds-DNA 等自身免疫抗体可导致内皮细胞损伤引起局部血栓形成和纤维蛋白沉积。其中 APA 能与血小板膜结合,使得血小板容易被单核-巨噬细胞吞噬破坏,导致血小板数量减少^[13]。本次观察中发现 APA 阳性率明显增高,同时伴随血小板减少发生率增加。

近年研究发现 APA 是一种针对各种负电荷磷脂-蛋白复合物的自身抗体,与视网膜血管阻塞之间存在密切的临床相关性,APA 阳性的患者血栓形成的发病率高达 20%~50%^[14]。Asherson 等^[15]亦证实 SLE 患者中在 APA 存在情况下,视网膜血管阻塞性病变的发生率增长 4 倍。Errnakova 等^[16]对 194 例 SLE 患者的研究发现,86 例合并 APA 阳性的患者中出现视网膜血管阻塞者为 13.9%,而 APA 阴性者仅为 0.9%。同时其观察到 APA 与 SLE 的各种神经精神病变也有关,轻者仅有头痛、注意力不集中等,重者表现为脑血栓、脑出血、癫痫发作等,提示视网膜血管阻塞、APA 和中枢神经系统病变三者之间可能有着重要的联系。Au 等^[3]在 63 例视网膜血管阻塞合并 SLE 和 APA(+)的患者中,46.03% 出现中枢神经系统病变。本次观察中亦发现合并视网膜大血管阻塞 SLE 患者中,APA 阳性率高达 64.71%,同时 76.47% 患者合并中枢神经系统症状。

视网膜血管作为全身唯一能直接观察其变化的血管,眼底表现常能同时反映全身血管病变发展的程度。本次临床观察发现合并视网膜大血管阻塞的 SLE 患者,视力受损严重,全身多系统均有不同程度受累,且均为疾病中重度及重度活动期。同时观察到视网膜大血管阻塞、APA、中枢神经系统病变在 SLE 患者中可能存在相关性。但是鉴于本次观察的病例数较少,尚需进行更大样本量的研究。

参考文献

- 1 Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2008;358(9):929-939
- 2 Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59(9):705-708
- 3 Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations,

visual outcomes, complications and treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32(1):87-100

- 4 Bombardier C, Gadman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-640
- 5 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南. *中华风湿病学杂志* 2010;14(5):342-346
- 6 李静, 高莹莹. 系统性红斑狼疮的眼部表现及治疗进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011;12(5):3581-3584
- 7 Lee JH, Kim SS, Kim GT. Microvascular findings in patients with systemic lupus erythematosus assessed by fundus photography with fluorescein angiography. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(6):871-876
- 8 El-Shereef RR, Mohamed AS, Hamdy L. Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1637-1642
- 9 陈雪梅, 文峰, 欧杰雄, 等. 系统性红斑狼疮并发视网膜静脉阻塞的临床分析. *中华眼底病杂志* 2003;4(19):208-210
- 10 王育新, 李毓敏, 王新昌, 等. 伴发视网膜病变的系统性红斑狼疮患者的临床特征. *中华眼底病杂志* 2012;28(4):368-371
- 11 夏晓茹, 徐宏, 秦苇, 等. 系统性红斑狼疮的视网膜血管病变程度与疾病活动的相关性. *温州医科大学学报* 2014;4:268-271
- 12 Giordano N, Senesi M, Battisti E, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with retinal vascular occlusions. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(1):128-129
- 13 Musia J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129(3):345-347
- 14 Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, et al. Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2010;103(2):299-305
- 15 Asherson RA, Merry P, Acheson JF, et al. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive vascular disease in systemic lupus erythematosus and the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989;48(5):358-361
- 16 Ermakova NA, Alekberova ZS, Reshetniak TM, et al. Retinal vascular lesions in systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *Vestn Oftalmol* 2005;121(5):31-36