

影响视网膜静脉阻塞及黄斑中心视网膜厚度改变的因素分析

许冬, 周利晓, 关丽珂, 吴德福

引用: 许冬, 周利晓, 关丽珂, 等. 影响视网膜静脉阻塞及黄斑中心视网膜厚度改变的因素分析. 国际眼科杂志 2020; 20(1): 150-153

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (No.201503131)
作者单位: (450052) 中国河南省郑州市, 郑州大学第五附属医院眼科
作者简介: 许冬, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经眼病。
通讯作者: 周利晓, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 神经眼病. zhoulixiao@126.com
收稿日期: 2019-05-19 修回日期: 2019-11-29

摘要

目的: 分析不同危险因素对视网膜静脉阻塞 (RVO) 发病的影响, 同时观察并研究不同因素对黄斑中心视网膜厚度 (CRT) 的影响。

方法: 回顾性研究。收集 2016-09/2019-04 我院眼科就诊的 RVO 患者 79 例 79 眼作为 RVO 组, 并根据 CRT 是否大于 $369\mu\text{m}$ 将其分为高 CRT 组 (26 眼) 和低 CRT 组 (53 眼)。收集同时期入院拟行白内障手术患者 59 例 59 眼作为对照组。统计分析 RVO 发病危险因素以及影响 CRT 改变的因素。

结果: 与对照组相比, RVO 组中高血压、颈动脉斑块以及高同型半胱氨酸血症有差异 ($P < 0.05$)。不同 CRT 分组间分析结果则显示中央部位阻塞和吸烟史有差异 ($P < 0.05$)。

结论: 高血压、颈动脉斑块、高同型半胱氨酸血症是 RVO 发病的危险因素。而中央部位阻塞以及吸烟史是影响 CRT 厚度改变的因素。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 危险因素; 黄斑中心视网膜厚度; 吸烟; 高血压

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.35

Risk factors for retinal vein occlusion and central retinal thickness

Dong Xu, Li-Xiao Zhou, Li-Ke Guan, De-Fu Wu

Foundation item: Henan Province Medical Science and Technology Research Project (No.201503131)

Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Li-Xiao Zhou. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou

450052, Henan Province, China. zhoulixiao@126.com

Received: 2019-05-19 Accepted: 2019-11-29

Abstract

• **AIM:** To analyze both the effects of different risk factors on incidence of retinal vein occlusion and the comparison of difference between risk factors of RVO subgroups.

• **METHODS:** Retrospective case control study. 79 cases of patients treated were collected as RVO group. These cases were further classified into high CRT group (26 cases) and low CRT group (53 cases) according to the CRT whether it is greater than $369\mu\text{m}$. In the same time, 59 cases of patients who were conducted surgery of ophthalmology ward in our hospital were also collected. Statistical analysis of risk factors.

• **RESULTS:** After a comparison between these factors and control group, it turns out that there are statistical differences on high blood, carotid artery plaque and HHCY in RVO group ($P < 0.05$). The analysis conducted on two CRT groups revealed that difference exist in obstruction site and smoking ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Hypertension, carotid plaque and HHCY are risk factors of RVO. In the two CRT groups, the factors that may affect CRT are obstruction site and smoking.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; risk factors; central retinal thickness; smoking; hypertension

Citation: Xu D, Zhou LX, Guan LK, et al. Risk factors for retinal vein occlusion and central retinal thickness. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(1): 150-153

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是临床上第二常见的视网膜疾病, 仅次于糖尿病视网膜病变, 同时也是导致患者视力丧失的重要原因之一^[1]。目前年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等被认为是导致 RVO 发生的最常见危险因素^[2-3]。还有一些眼部参数同样被认为可能是 RVO 的危险因素如高眼压、短眼轴等^[4-6]。此外, RVO 还常常伴随黄斑水肿, 而黄斑中心视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 可作为黄斑水肿程度的参考指标之一, 在既往研究中多根据 CRT 值不同分成不同预后组^[7], 较少有研究针对发病时 CRT 的影响因素进行分析。本研究拟通过纳入多种临床指标, 从而分析视网膜静脉阻塞与其潜在多种危险因素的相关性以及高 CRT 组和低 CRT 组之间的影响因素差异, 并为早期进行针对性的检查与诊治提供更多的依据。

表1 RVO组和对照组潜在危险因素的单因素分析结果

变量	RVO组(79例79眼)	对照组(59例59眼)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.75±11.92	66.47±13.19	1.736	0.085
性别(男,例)	60	34	5.221	0.022
吸烟(例)	25	11	2.961	0.117
饮酒(例)	27	12	3.190	0.087
高血压(例)	52	17	18.505	<0.001
高血脂(例)	45	11	20.567	<0.001
有颈动脉斑块(例)	50	11	27.298	<0.001
高同型半胱氨酸血症(例)	18	3	8.202	0.004
高眼压(例)	10	5	0.610	0.583

表2 RVO组和对照组潜在危险因素的多因素回归分析结果

影响因素	回归系数	标准误	Walds	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
性别(男)	-0.644	0.462	1.944	0.163	0.525	0.212	1.299
高血脂	0.891	0.484	3.392	0.066	2.437	0.944	6.287
高血压	1.167	0.442	6.989	0.008	3.213	1.352	7.635
有颈动脉斑块	1.328	0.463	8.230	0.004	3.773	1.523	9.348
高同型半胱氨酸血症	1.467	0.743	3.897	0.048	4.338	1.011	18.622

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性研究。选取我院眼科 2016-09/2019-04 就诊的 RVO 患者共 79 例 79 眼作为 RVO 组, RVO 的纳入标准为临床诊断为 RVO 且均为单眼发病的患者;排除标准为患者同时伴有青光眼、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎、高度近视以及眼部肿瘤等。同时收集 2017-11/2019-04 期间收入我院眼科行白内障手术患者共 59 例 59 眼的病例资料作为对照组。对照组的纳入标准为拟接受白内障手术的人群;排除标准为患者伴有除白内障外其他眼病。所有患者依据病史、临床症状、眼底检查、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)以及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等检查明确诊断,本研究经我院伦理委员会批准,所有患者检查前均签署知情同意书。

1.2 方法 收集所有研究对象的详细病史包括性别、血压、血脂、吸烟史、有无颈动脉斑块、高同型半胱氨酸血症、眼压、视网膜静脉阻塞的部位以及黄斑中心视网膜厚度。高血压的定义为收缩压 > 140mmHg 和(或)舒张压 > 90mmHg 或患者血压 < 140/90mmHg 但既往有高血压病史同时目前服用抗高血压药物;高血脂血症的定义为总胆固醇水平 > 5.17mmol/L 或甘油三酯水平 > 1.71mmol/L 或目前使用他汀类药物;吸烟史定义为连续 1a 以上每周吸烟量 ≥ 5 包;饮酒史定义为连续 1a 以上每周饮酒 ≥ 1 次且总量 $\geq 150g$;颈动脉斑块定义为颈动脉彩超检查下可见颈内动脉斑块;高同型半胱氨酸血症定义为血同型半胱氨酸 > 15 μ mol/L;高眼压的定义为患侧眼压 > 21mmHg。根据 RVO 阻塞的部位分为中央型(CRVO)和分支型(BRVO)^[8]。根据患者初次发病时的 OCT 检查,确认有无视网膜内囊样水肿和视网膜下积液的存在,并将黄斑囊样水肿和视网膜下积液的厚度共同叠加计算 CRT, CRT 测量方法选择使用 OCT,在 MM6 模式下测量。由于所使用的 OCT 机器会出现某些自动测量误差, CRT 的机器计算数

据均通过手动调整外部视网膜边界的方式矫正。

统计学分析:使用 SPSS 22.0 进行数据统计分析,连续变量采用均数 \pm 标准差的形式记录,分类变量采用百分比(%)形式记录。RVO 组与对照组以及高 CRT 组和低 CRT 组间进行单因素分析,连续变量使用两独立样本 *t* 检验,分类变量使用 Pearson 卡方检验和连续校正卡方检验比较差异,检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。然后将 RVO 组与对照组及高 CRT 组与低 CRT 组建立 Logistic 回归分析模型,纳入单因素分析时 $P<0.05$ 的指标以及认为需要再次验证的指标,并计算 OR 值和 95% 的可信区间, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RVO 组与对照组比较 由表 1 的单因素分析可得,单因素分析时性别、高血压、高血脂、有颈动脉斑块、高同型半胱氨酸血症差异均有统计学意义($P<0.05$),而年龄、高眼压、吸烟史和饮酒史差异则无统计学意义($P>0.05$);多因素 Logistics 回归分析模型,将单因素分析中有意义的危险因素纳入模型后得到表 2,与对照组相比,RVO 组中高血压、有颈动脉斑块以及高同型半胱氨酸血症差异具有统计学意义($P<0.05$),而性别、高血脂则差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 高 CRT 组与低 CRT 组比较 选取 79 例 79 眼 RVO 患者的 CRT 为 223.0~816.0(369 \pm 157.4) μ m,以平均数 369.0 μ m 作为分界值, CRT 值 $\geq 369.0\mu$ m 为高 CRT 组, CRT 值 < 369.0 μ m 为低 CRT 组,从而将 RVO 患者分为高 CRT 组和低 CRT 组。将高 CRT 组与低 CRT 组具有的相关影响因素进行单因素对比分析,结果见表 3,由表 3 可得在高 CRT 组与低 CRT 组之间,中央部位阻塞和吸烟史差异具有统计学意义($P<0.05$),而高血压、高血脂、饮酒史、高眼压、有颈动脉斑块及高同型半胱氨酸血症差异均无统计学意义($P>0.05$);多因素 Logistics 回归分析模型,将单因素分析中有统计学差异的影响因素以及需要再

表3 影响CRT厚度因素的单因素分析结果

变量	高CRT组(26例26眼)	低CRT组(53例53眼)	χ^2	<i>P</i>
中央部位阻塞(眼)	21	30	4.452	0.035
高血压(例)	17	35	0.003	0.954
高血脂(例)	17	28	1.121	0.290
吸烟(例)	4	21	4.737	0.030
饮酒(例)	11	16	1.139	0.286
有颈动脉斑块(例)	17	33	0.073	0.787
高同型半胱氨酸血症(例)	9	9	3.083	0.079
高眼压(眼)	4	6	0.023	0.880

表4 影响CRT厚度的多因素回归分析结果

影响因素	回归系数	标准误	Walds	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
中央部位阻塞	1.593	0.653	6.293	0.012	4.916	1.417	17.061
高血脂	0.909	0.563	2.611	0.106	2.482	0.824	7.476
吸烟史	-1.959	0.692	8.027	0.005	0.141	0.036	0.547
高同型半胱氨酸血症	1.168	0.654	3.184	0.074	3.214	0.891	11.591

次验证的因素(既往研究中提示有临床意义的因素)纳入模型得到表4,由表4可得与在高CRT组与低CRT组之间中央部位阻塞与吸烟史差异具有统计学意义($P < 0.05$),而高血压和高同型半胱氨酸血症则差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

尽管RVO的致病机制尚未清楚,但目前多认为是由多种因素共同影响并促进了RVO的发展,包括动静脉汇合处对静脉的压迫、动脉硬化、血管壁退行性改变后的血栓形成,血管系统调控异常,相关炎症因子的过度释放等^[9]。另外,将本研究通过分析RVO与其潜在可能因素的相关性来推测导致RVO发病的危险因素。本研究的结果显示,性别、高血压、高血脂、有颈动脉斑块、高同型半胱氨酸血症在RVO组和对对照组中在单因素分析中存在统计学意义($P < 0.05$),纳入多因素Logistics分析模型以上结果中高血压、有颈动脉斑块、高同型半胱氨酸血症的差异仍具统计学意义($P < 0.05$),这也与既往研究的结果相符^[10-12]。近年来的研究表明视网膜静脉阻塞和心血管疾病之间具有很强的相关性,心血管疾病的危险因素不仅会导致视网膜静脉阻塞的发生率显著增加,视网膜静脉阻塞的出现也可能提示患心血管疾病的概率增加,例如,Cugati等^[13]分析显示,43~69岁的视网膜静脉阻塞人群中患心血管疾病的死亡风险会较健康人群增加一倍。高血压作为目前公认的心血管疾病危险因素,同时也是RVO的独立危险因素之一^[14-15]。Kida等^[16]发现治疗系统性高血压对于改善RVO的预后可能有帮助,提示高血压对于RVO的发病和预后都有着一定的影响。而另一项研究表明视网膜静脉血管口径与视网膜分支静脉阻塞存在着一定的联系^[17],近年来也有研究将不同级别的高血压患者依据Framingham血管风险评分(FRS)分别评估其RVO的发病危险,结果显示RVO患者往往具有更大的FRS^[18]。本研究发现高同型半胱氨酸血症与RVO的发病显著相关,这也符合近年来相关研究的结论,如Koylu等^[19]发现与健康群体组成的对照组相比,RVO组中高同型半胱氨酸血症的出现频率更高。而高脂血症也被认为是RVO发病的一

个危险因素^[20],但其具体相关性仍未有定论,虽然有一些研究显示高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平对RVO存在着保护作用^[21],但也有其他研究表明HDL-C对RVO发病无显著影响^[22],而本研究中高血脂在多因素分析时未具统计学差异,可能是由于样本量的限制而未单独涉及HDL-C的影响,因此进一步的研究可继续探讨血脂各指标对RVO发病的影响。并且卒中和RVO的发病也具有着一定的相关性,Christiansen等^[23]研究显示房颤患者出现RVO时提示患者未来出现心源性卒中的可能性增加,但目前尚不清楚两者之间的具体影响机制。而针对RVO与眼部各参数如眼轴、角膜厚度、眼压、神经纤维层厚度等的影响研究目前则尚不全面,以往短眼轴通常被认为和RVO的发病有着一定的联系,但仍存在着很大的争议,近年来一些研究认为眼轴长度和RVO发病无关^[24]。

另外,本研究按照CRT的不同将RVO患者分为高CRT组和低CRT组,并进行了组间对比分析,单因素分析和多因素Logistics回归分析结果均显示中央部位阻塞($P = 0.012$)和吸烟史($P = 0.005$)有统计学意义($P < 0.05$),视网膜中央静脉阻塞的患者相较视网膜分支静脉阻塞的患者更容易引起高的CRT改变,长期吸烟的视网膜静脉阻塞患者则CRT增高不明显,推测其机制与吸烟导致的视网膜免疫功能改变有关。而高血压、高血脂、有颈动脉斑块和高同型半胱氨酸血症则均无统计学意义($P > 0.05$)。这一结果与之前的RVO组与对照组结果对比,证明了影响CRT的改变程度的相关因素与视网膜静脉阻塞的危险因素不完全相同。但由于目前研究引起CRT改变程度相关因素的研究较少,尚无足够文献证据支持该结果。但本研究通过分析RVO的相关潜在危险因素以及对CRT改变的可能影响因素,从而为临床判断RVO的发病危险以及所致病变的严重程度提供了更多的参考。由于样本数量的限制,本研究未涉及通过OCT观察CRT是否可作为预测视力的长期改变的因素,可通过随访补充相关数据后进一步探讨。

但是本研究也存在着不足:样本量相对较少;同时由于是回顾性分析,可能存在选择偏倚,如在选择白内障患

者作为对照组并制定排除眼病的标准时可能也排除了相关系统性疾病的患者。因此本研究的结论有待大规模的数据样本统计来进行更为完善的验证,从而更明确的制定临床决策。

综上所述,本研究通过多因素回归分析的结果显示,高血压、有颈动脉斑块以及高同型半胱氨酸血症与视网膜静脉阻塞存在着联系。在分成不同亚型进行回归分析的结果中显示,影响 CRT 改变的因素包括阻塞部位和吸烟。本研究结论的相关临床意义仍待多中心、高质量的双盲对照研究的结果予以确认。

参考文献

- 1 Ho M, Liu DT, Lam DS, *et al.* Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016;36(3):432-448
- 2 Nalca S, Degirmenci C, Akkin C, *et al.* Etiological factors in young patients with Retinal Vein Occlusion. *Pak J Med Sci* 2019; 35 (5): 1397-1401
- 3 Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, *et al.* Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2017;44:44-48
- 4 Stem MS, Talwar N, Comer GM, *et al.* A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013;120(2):362-370
- 5 Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, *et al.* Prevalence, pattern and risk factors of retinal vein occlusion in an elderly population in Nepal; the Bhaktapur retina study. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):162
- 6 Song P, Xu Y, Zha M, *et al.* Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta - analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 2019;9(1):010427
- 7 Menke MN, Ebnetter A, Zinkernagel MS, *et al.* Differentiation between Good and Low - Responders to Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2016; 2016;9875741
- 8 张惠蓉. 视网膜静脉阻塞分型探讨. *中华眼科杂志* 1998; 34(3): 233-234
- 9 Kida T. Mystery of Retinal Vein Occlusion; Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin - 1. *Biomed Res Int* 2017; 2017;4816527
- 10 Koh V, Cheung CY, Li X, *et al.* Retinal Vein Occlusion in a Multi-Ethnic Asian Population; The Singapore Epidemiology of Eye Disease Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2016;23(1):6-13
- 11 Wong TY, Larsen EK, Klein R, *et al.* Cardiovascular risk factors for

retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005;112(4):540-547

12 Maier R, Steinbrugger I, Haas A, *et al.* Role of inflammation-related gene polymorphisms in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118(6):1125-1129

13 Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, *et al.* Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 2007;114(3):520-524

14 Christoffersen N, Gade E, Knudsen L, *et al.* Mortality in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2007;114(6):1186-1189

15 Lee JY, Yoon YH, Kim HK, *et al.* Baseline characteristics and risk factors of retinal vein occlusion: a study by the Korean RVO Study Group. *J Korean Med Sci* 2013;28(1):136-144

16 Kida T, Morishita S, Kakurai K, *et al.* Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2014;2014(8):955-958

17 Youm DJ, Ha MM, Chang Y, *et al.* Retinal vessel caliber and risk factors for branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2012; 37(4): 334-338

18 Lisa Gracia M, Vieitez Santiago M, Salmón Gonzalez Z, *et al.* Hypertension and Framingham general vascular risk score in retinal vein occlusion. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019;36(4):193-198

19 Koylu MT, Kucukevcilioglu M, Erdurman FC, *et al.* Association of retinal vein occlusion, homocysteine, and the thrombophilic mutations in a Turkish population: A case-control study. *Ophthalmic Genet* 2017;38(4):352-356

20 Cheung N, Klein R, Wang JJ, *et al.* Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4297-4302

21 Klein R, Klein BE, Moss SE, *et al.* The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98:133-141

22 Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, *et al.* Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population; the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(6):3205-3209

23 Christiansen CB, Lip GY, Lamberts M, *et al.* Retinal vein and artery occlusions; a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2013;11(8):1485-1492

24 Yan YN, Wang YX, Yang Y, *et al.* 10-year fundus tessellation progression and retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(7): 1192-1197