

视网膜动静脉管径与系统性危险因素

王良艳¹, 王玉²

基金项目: 中国山东省医药卫生科技发展计划重点基金资助项目(No. 2009HD002)

作者单位:¹(261042) 中国山东省潍坊市, 潍坊医学院研究生学院;²(250001) 中国山东省济南市, 济南第二人民医院眼科

作者简介: 王良艳, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王玉, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病、高血压视网膜病变、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑病变。wy5756@163.com

收稿日期: 2010-12-29 修回日期: 2011-01-29

Relation of retinal arteriolar and venular caliber with systemic risk factors

Liang-Yan Wang¹, Yu Wang²

Foundation item: Key Foundation of Medical and Health Technology Development Plan of Shandong Province, China (No. 2009HD002)

¹Weifang Medical University, Weifang 261042, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Jinan, Jinan 250001, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu Wang, Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Jinan, Jinan 250001, Shandong Province, China. wy5756@163.com

Received: 2010-12-29 Accepted: 2011-01-29

Abstract

• The microcirculation is relatively inaccessible to direct visualization and investigation. The retina offers a readily accessible site to noninvasively evaluate the microcirculation. Recently, reliable methods of quantifying retinal microvascular changes from retinal photographs have been developed. In particular, quantitative measurement of retinal vascular caliber has greatly increased knowledge of the clinical significance and influence of systemic factors on the retinal arteriolar and venular caliber. Recent studies have reported that the AV, RV and AVR may mirror preclinical structural changes in the subclinical cerebrovascular, cardiovascular and metabolic outcomes.

• **KEYWORDS:** retinal arteriolar; retinal venular; arteriolar-venular ratio; systemic risk factors

Wang LY, Wang Y. Relation of retinal arteriolar and venular caliber with systemic risk factors. *Guji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(3):442-445

摘要

微循环是无法直接观察和研究调查。视网膜提供了评估

微循环非侵入性方法。目前, 量化视网膜微血管变化的可靠方法存在。尤其, 通过定量测量视网膜血管口径, 提高了对视网膜动脉和小静脉口径和系统性因素的影响和临床意义的认识, 大量研究证实 AV, RV 和 AVR 变化可能反映亚临床脑血管、心血管疾病和新陈代谢异常的临床前期改变。

关键词: 视网膜小动脉; 视网膜小静脉; 小动静脉管径比率; 系统性危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.03.020

王良艳, 王玉. 视网膜动静脉管径与系统性危险因素. 国际眼科杂志 2011;11(3):442-445

0 引言

视网膜血管异常不仅是视网膜本身病变的重要体征, 它也可能成为心脑血管疾病微血管损伤的直接证据, 并有可能成为系统性血管疾病的独立危险因素或预测因素。在大型的以人群为基础的流行病学研究 The Hoom Study 和 The SCORM Study 等视网膜血管测量指标 (CRAE CRVE 和 AVR) 均表现出很大重复性, 从而为评估血管结构的变化提供准确、客观的高度可靠的研究工具^[1,2]。由于正常人群的血管管径的变异以及动脉狭窄的人一般也有静脉狭窄, 故 AVR 较可靠。目前多用 Parr-Hubbard 公式计算 CRAE 和 CRVE, 然后计算 AVR^[3]。

1 系统性的危险因素

1.1 年龄和性别及种族 研究^[4]发现视网膜血管口径与年龄呈负相关, 并且每增加 10a, 视网膜小动脉和小静脉口径下降到 1.8~4.8mm, The Blue Mountains Eye Study 证实越年轻的患者 AV 损害越重^[5]; 女性的平均 AV 和 AVR 都高于男性^[4,6], 原因尚待明确; MESA 白种人和中国人相对于黑种人和西班牙人 AV, RV 较小, AVR 较大^[4]。The Atherosclerosis Risk in Communities Study 进一步证实白人 AV, RV 比非裔美国人大^[7]。最近的多民族研究发现只有白种人中视网膜管径改变与高血压的发病率相关^[6], 遗传因素可以独立影响视网膜血管直径^[8], 可能解释这种差异。

1.2 血压 较低的 AVR 和缩小的 AV 可以反映长期慢性高血压损害、动脉硬化、左心室肥大和左心室重构^[9]。MESA 等研究发现目前高血压与 AV 呈负相关^[4], 平均血压每增加 10mmHg, AV 变窄 2.0~2.4 μm ^[10]。The Blue Mountains Eye Study 最新证实 RV 扩大而非变窄^[5], 从而扩大的 RV 也可以预测目前的高血压, 以及作为高血压临床前期的标志^[7]。最新前瞻性的研究进一步证实较低的 AVR 和缩小的 AV 也可以作为高血压临床前期的标志, 并且局部的 AV 狭窄, 患高血压几率也增加^[7], AV 变窄与大动脉顺应性降低有关^[11,12], 动脉硬度增加、大动脉弹性降低^[11], 以及动脉重塑参与^[12]。降压治疗可以逆转高血压患者 AV 缩小^[13]。

1.3 代谢综合征

1.3.1 高血糖和糖尿病 MESA 发现扩大的 RV 与血清葡萄糖和糖尿病均相关^[4], 而 AR 只与前者相关, 较小的 AVR 与目前的糖尿病相关^[4]。在一项对 3404 名亚洲人的横断面研究^[15]证实糖尿病与 AV 扩大相关; 血糖水平升高与 RV 扩大相关, 空腹血糖每增加 1mmol/L, 平均 RV 扩大 0.51mm, 并且印度人血糖水平与 RV 扩大呈强相关性。空腹血糖水平和较大平均 AV 之间的关联尚存争议。糖尿病微循环异常, 使血管自动调节损坏, 引起高灌注, 或缺血^[16]; 炎症、内皮功能障碍^[17]和细胞因子诱导氮氧化物产生增加^[18]引起 RV 扩张。RV 扩大可能是慢性高血糖一个早期标志物, 反映糖尿病微血管变化^[15,16]。而 CRAE 和糖尿病扩大关联的病理生理机制研究较少, 高血糖和视网膜缺氧引起的乳酸性酸中毒导致视网膜血管扩张、高灌注和自动调节受损, 导致动脉扩大^[16]。也有人推测, 肌钙通道抑制, 高血糖介导的内皮素-1 的阻力、炎症可能是糖尿病患者 CRAE 扩大的作用机制^[19]。糖尿病患者 RA 口径与 OP4 振幅显著负相关, 糖尿病的早期阶段就会出现视网膜功能障碍^[20], RA 扩张也可以作为微血管功能障碍的生理指标。

1.3.2 脂质代谢异常 MESA 证实扩大的 RV 与高甘油三酯水平和低 HDL 水平相关, 与高 LDL 水平的关系尚不确定^[4]。The Atherosclerosis Risk in Communities Study 证实扩大的 RV 与血浆低密度脂蛋白胆固醇水平相关^[6]。最新研究^[21]AVR 与甘油三酯水平呈显著负相关, 与总胆固醇和 HDL 无关联。炎症因子和血管内皮功能障碍参与其中, 他汀类药物作用于内皮祖细胞, 动员 EPC, 减少小 G-结合蛋白及其效应, 降低血管疾病风险^[22], 也通过激活鸟苷酸环化酶和环氧合酶扩张 AV^[23], 增加了血浆亚硝酸盐/硝酸盐和一氧化氮含量, 诱导 AV, RV 血流速度和血流量的增加。

1.3.3 肥胖 肥胖可以有明显的眼的改变^[24], 和 AV 狭窄、RV 扩张 AVR 变小均有相关性^[4], 这与肥胖引起微血管结构改变有关。肥胖儿童视网膜也有相同改变, 并且心血管疾病出现较早^[25]。最新研究证实^[21]AVR 与腰围呈显著负相关, 与体质指数无关联。

1.4 炎症和血管内皮功能障碍 排除年龄、吸烟、血脂等因素, 炎症介质、血浆纤维蛋白原、白细胞介素 6 与 RV 扩大、AVR 变小相关^[4]。最新研究^[26]进一步证实了 C-反应蛋白升高与 RV 扩张相关($P < 0.01$), 推测视网膜小静脉的口径可以作为系统性炎症的标记。白血球计数增高与 RV 扩张有较强相关性^[4,6], 炎症损坏小静脉内皮细胞表面, 造成糖蛋白的损失和血管舒张, 导致 RV 扩张。The Atherosclerosis Risk in Communities Study 证实血清白蛋白水平降低与 AV 狭窄有关联, 可以反映疾病进程^[6]。血管内皮功能障碍与视网膜血管管径的关系尚有争议, MESA 认为可溶性细胞间黏附分子-1 与扩大的 RV 有关联^[4], Hoorn 否认两者相关^[1]。研究^[27]发现血浆非对称二甲基精氨酸(ADMA)升高与 AV 狭窄相关, 这是内源性一氧化氮合成酶抑制剂, 参与高血压和血管性反应。

1.5 中风和脑血管疾病 在老年人口的流行病学研究中发现视网膜病变与临床中风^[28]、亚临床脑梗死^[29]和中风死亡率^[30]有关。The Cardiovascular Health Studies 等研究发现扩大的 RV 与临床中风风险增加有关^[31]。有新数据进一步证实, 狭窄的 AV 和扩大的 RV 可以预测 2 型糖尿病患者 22a 中风死亡率^[32]; 研究^[33]The Beaver Dam Eye Study ($n =$

4926, 43 ~ 86 岁) and T75he Blue Mountains Eye Study ($n = 3654, 49 \sim 97$ 岁)发现, RA 狭窄(95% 可信区间 CI 为 1.00 ~ 2.67)和 RV 扩大(CI 为 0.94 ~ 2.47)可以预测中年人(尤其 43 ~ 69 岁)中风死亡的风险增加。最新研究^[34], 对象为 630 例患者(51 例深部脑出血, 93 例腔隙性脑梗塞和 486 例非腔隙性脑梗塞), 证实深部脑出血(ICH)和腔隙性梗死患者比非腔隙性脑梗塞患者更可能有视网膜小动脉壁的损害迹象, ICH 患者比非腔隙性脑梗塞患者更会出现定量 AV 狭窄和 RV 扩张。脑出血患者较非腔隙性脑梗塞患者存在显著高血压水平, AV 狭窄作为急性或慢性微血管结构破坏亚临床指标, 提示脑血管疾病风险。深部脑出血 RV 扩大的机制目前还不清楚, 可能是脑缺氧、小血管顺应性降低、血管内皮功能紊乱、高血糖和炎症作用的结果^[35]。

1.6 动脉粥样硬化和冠心病及心血管疾病死亡率 以往观点认为, 狭窄的 AV 与颈动脉内膜中层厚度(IMT)增加相关, 扩大的 RV 与颈动脉粥样斑块的大小相关, 然而 The Hoorn Study 证实^[1], 排除了心血管的危险因素, 扩大的 RV 与颈动脉内膜中层厚度(IMT)增加的关联不显著, 视网膜微血管疾病单独预测未来心血管事件价值不大。ARIC 研究^[36]1439 名中年非洲裔美国人, 发现狭窄的 AV、变小的 AVR 与左心室肥厚(LVH)呈负相关, 已被证明高血压和心血管疾病危险因素是部分原因。这些结果的冲突可能是研究方法的差异和研究对象的人口/民族不同。最新发现^[21]在单因素分析中, 变小的 AVR 与左心室质量指数(LVMI)与颈动脉 IMT 呈显著负相关; 变小的 AVR 与左心室肥厚、颈动脉壁增厚/斑块没有明显关联, 认为视网膜 AVR 与高血压相关器官损害的标志没有独立相关性。The Cardiovascular Health Study 证实排除了其他的危险因素^[31], 在老年人中, 狭窄的 AV、扩大的 RV 与较小的 AVR 与 5a 内冠心病的风险有关。The Beaver Dam Studies 狭窄的 AV、扩大的 RV 是与冠心病的死亡率风险相关的^[37]。然而研究^[34]发现, RA 狭窄(95% 可信区间 CI 为 1.11 ~ 1.62)和 RV 扩大(CI 为 1.02 ~ 1.52)可以预测中年人(尤其 43 ~ 69 岁)冠心病死亡的风险增加。

1.7 蛋白尿和肾功能障碍 扩张的 RV 可以独立预测 1 型糖尿病患者蛋白尿和肾功能不全 16a 发病率^[38], WESDR 进一步证明与 2 型糖尿病患者肾病的进展相关^[33], 故扩大的 RV 可以作为临床前期肾病的标记。较小的 AVR 与血清肌酐水平以及肾功能不全的关系尚有争议。最新证实^[21]AVR 与肌酐、GFR 和微白蛋白尿均没有关联, 而老年高血压患者横断面研究^[39]发现, 微量白蛋白尿与视网膜病变显示一个强有力的相关性($P < 0.01$)。

1.8 同型半胱氨酸血症 The Hoorn Study 证实排除了年龄、性别、血糖耐受、同型半胱氨酸(tHcy)代谢成分以及心血管因素^[40], 同型半胱氨酸升高与 AV 狭窄相关。最新一项大规模的横截面研究发现^[41]血浆同型半胱氨酸升高与 AV 狭窄显著负相关($P = 0.03$), 检测阈值为 17mol/L, 高于此阈值, 二者呈线性相关, tHcy 每增加 1.0mol/L, AV 降低 0.86mm, 并且只出现在男性。存在性别差异的原因尚不明确; 同型半胱氨酸血症可以产生血管壁的毒性作用, 导致血管收缩、内膜增厚、增生、玻璃样变, 从而导致视网膜动脉管径缩小^[40]。高同型半胱氨酸水平已被确定为心血管疾病风险潜在的新的生物标志物^[34]。

2 结论

狭窄的 AV 和变小的 AVR 与年老、过去、现在和未来的高血压水平、血清白蛋白水平降低和肥胖相关,并预测糖尿病和冠心病的发病率。而扩大的 RV 与年轻、目前高血压水平、空腹血糖受损和糖尿病、血脂异常、肥胖、全身炎症标志物(白细胞计数较高、血浆低密度脂蛋白胆固醇水平)、内皮功能紊乱有关,并预测了中风和冠心病风险。

3 展望

最近的流行病学研究表明,AV 和 RV 口径的改变可能反映了系统、环境及遗传一系列危险因素的影响。临床研究显示吸烟者 RV 扩张^[4],原因可能为氧合血红蛋白减少,组织缺氧,尼古丁诱导血管自身调节的变化以及长期吸烟促进炎症与血管内皮功能障碍,导致微血管自动调节血管舒缩的功能中断。MESA 证实饮酒与 AV 狭小有关,不影响 RV^[4]。药物应用也与视网膜管径改变有关。遗传因素与视网膜血管管径的关系越来越受到关注。The Beaver Dam Eye Study 证实了遗传因素对 AV, RV 的影响,并发现了一些重要的基因位点,而相关的特定基因尚未确定^[8]。

参考文献

- 1 van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima-media thickness? The Hoorn Study. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):597-604
- 2 Cheung N, Islam FM, Saw SM, et al. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1018-1024
- 3 Hemminki V, Kahonen M, Tuomisto MT, et al. Determination of retinal blood vessel diameters and arteriovenous ratios in systemic hypertension; comparison of different calculation formulae. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1):8-17
- 4 Wong TY, Islam FM, Klein R, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation; the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6):2341-2350
- 5 Kaushik S, Kifley A, Mitchell P, et al. Age, blood pressure, and retinal vessel diameter: separate effects and interaction of blood pressure and age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):557-561
- 6 Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension; the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertension* 2009;27(12):2386-2393
- 7 Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber. *Arch Ophthalmol* 2008;126(10):1404-1410
- 8 Xing C, Klein BE, Klein R, et al. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension* 2006;47(4):797-802
- 9 Cheung N, Bluemke DA, Klein R, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling; the multiethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(1):48-55
- 10 Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007;49(5):1156-1162
- 11 Cheung N, Sharrett AR, Klein R, et al. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing; the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2007;50(4):617-622
- 12 Cheung N, Islam FM, Jacobs DR Jr, et al. Arterial compliance and retinal vascular caliber in cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2007;62(6):618-624

- 13 Hughes AD, Stanton AV, Jabbar AS, et al. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. *J Hypertension* 2008;26(8):1703-1707
- 14 Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, et al. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes; the Rotterdam study. *Diabetes* 2006;55(2):506-510
- 15 Jeganathan VS, Sabanayagam C, Tai ES, et al. Retinal vascular caliber and diabetes in a multiethnic asian population. *Microcirculation* 2009;16(6):534-543
- 16 Nguyen TT, Wang JJ, Wong TY. Retinal vascular changes in prediabetes and prehypertension; new findings and their research and clinical implications. *Diab Care* 2007;30(10):2708-2715
- 17 Jeganathan VS, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Retinal vascular caliber and age-related macular degeneration; the Singapore Malay Eye study. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):954-959
- 18 Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(3):685-711
- 19 Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manage* 2007;3(6):853-876
- 20 Luu CD, Szental JA, Lee SY, et al. Correlation between retinal oscillatory potentials and retinal vascular caliber in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):482-486
- 21 Masaidia M, Cuspidi C, Giudicic V, et al. Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension? *J Hypertension* 2009;27(6):1277-1283
- 22 Selwyn AP. Antiatherosclerotic effects of statins: LDL versus non-LDL effects. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(4):281-285
- 23 Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A, et al. Simvastatin elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and mevalonate-rho kinase pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):825-832
- 24 Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2007;52(2):180-195
- 25 Taylor B, Roachchina E, Wang JJ, et al. Body mass index and its effects on retinal vessel diameter in 6-year-old children. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(10):1527-1533
- 26 Yim-Lui Carol C, Wong TY, Lamoureux EL, et al. C-Reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic Asian population. *Am J Epidemiol* 2010;171(2):206-213
- 27 Hemminki V, Laakso J, Kahonen M, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and retinal vessel diameters in middle-aged men. *Metabolism* 2007;56(10):1305-1310
- 28 Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, et al. Retinal signs and stroke; revisiting the link between the eye and brain. *Stroke* 2008;39(4):1371-1379
- 29 Cheung N, Mosley T, Islam A, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct; a prospective study. *Brain* 2010;133(7):1987-1993
- 30 Makinen VP, Forsblom C, Thorn LM, et al. Network of vascular diseases, death and biochemical characteristics in a set of 4,197 patients with type 1 diabetes (the Finndiane study). *Cardiovasc Diabetol* 2009;8(6):54
- 31 Wong TY, Kamineni A, Klein R, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons; the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2006;166(21):2388-2394
- 32 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Retinal vessel caliber and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes: XXI; the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1884-1892
- 33 Wang JJ, Liew G, Klein R, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality; pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007;28(16):1984-1992

34 Baker ML, Hand PJ, Liew G, *et al.* Retinal microvascular signs may provide clues to the underlying vasculopathy in patients with deep intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41(4):618-623
35 Liew G, Wang JJ, Mitchell P, *et al.* Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imag* 2008;1(2):156-161
36 Tikellis G, Arnett DH, Skelton TN, *et al.* Retinal arteriolar narrowing and left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens* 2008;21(3):352-359
37 Wang JJ, Liew G, Klein R, *et al.* Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007;28(16):1984-1992
38 Wong TY, Shankar A, Klein R, *et al.* Retinal vessel diameters and

the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(1):179-184
39 Shantha GP, Bhaskar E, Kumar AA, *et al.* Accuracy of retinal changes in predicting microalbuminuria among elderly hypertensive patients: a cross-sectional study from a teaching hospital in South India. *Int Urol Nephrol* 2009;41(1):137-143
40 Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, *et al.* Homocysteine, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine are associated with retinal microvascular abnormalities: the Hoorn Study. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(7):479-487
41 Gopinath B, Wang JJ, Flood VM, *et al.* The associations between blood levels of Homocysteine, Folate, Vitamin B12, and retinal vascular caliber. *Am J Ophthalmol* 2009;148(6):902-909

ISI、SCI 和 SCIE 的相互关系

ISI (Institute for Scientific Information) 为美国科技信息研究所, SCI (Science Citation Index) 和 SCIE (Science Citation Index Expanded) 分别为科学引文索引和科学引文索引扩展板(即网络版)。SCI 和 SCIE 均为 ISI 创建的全世界最著名检索系统和最权威的期刊或成果的评价工具。

我国科技部决定从 2000 年起, SCI 论文统计的检索系统改为 SCIE, 也就是说作者论文被 SCIE 收录就算是被国际三大检索系统之首的 SCI 收录了。我国通常将 SCI 和 SCIE 收录的期刊统称为 SCI 收录期刊(论文), 对于作者来说两者具有同等效力。

IJO 编辑部