

# 视网膜微血管改变在脑微出血患者中的临床参考价值

郭继援<sup>1</sup>, 乔园园<sup>2</sup>, 张新宇<sup>3</sup>, 霍永军<sup>1</sup>, 张保松<sup>1</sup>, 付学锋<sup>3</sup>, 许昌泰<sup>4</sup>

基金项目:国家自然科学基金(No. 81200247);兰州军区医药卫生科研(No. CLZ11JB02)

作者单位:<sup>1</sup>(455000)中国河南省安阳市眼科医院视光科;  
<sup>2</sup>(101100)中国北京市通州区新华医院;<sup>3</sup>(730050)中国甘肃省兰州市,兰州军区兰州总医院神经内科;<sup>4</sup>(710032)中国陕西省西安市,第四军医大学神经解剖学杂志编辑部

作者简介:郭继援,本科,副主任医师,主任,研究方向:视光学。  
通讯作者:许昌泰,硕士,硕士研究生导师,神经解剖学杂志编辑部主任,研究方向:医学情报学、医学编辑学。xuct2001@163.com

收稿日期:2014-09-24 修回日期:2014-11-26

## Clinical reference value of retinal microvascular changes in patients with cerebral microbleeds

Ji-Yuan Guo<sup>1</sup>, Yuan-Yuan Qiao<sup>2</sup>, Xin-Yu Zhang<sup>3</sup>, Yong-Jun Huo<sup>1</sup>, Bao-Song Zhang<sup>1</sup>, Xue-Feng Fu<sup>3</sup>, Chang-Tai Xu<sup>4</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81200247); Lanzhou Military Area Medical and Health Science Research Project, China (No. CLZ11JB02)

<sup>1</sup>Department of Optometry, Anyang Eye Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China; <sup>2</sup>Xinhua Hospital, Tongzhou District, Beijing 101100, China; <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; <sup>4</sup>Editorial Office of Chinese Journal of Neuroanatomy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Chang-Tai Xu. Editorial Office of Chinese Journal of Neuroanatomy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. xuct2001@163.com

Received:2014-09-24 Accepted:2014-11-26

## Abstract

• AIM: To study clinical reference value of retinal microvascular changes in patients with cerebral microbleeds (CMBs) and discuss its clinical significance.

• METHODS: From January 2012 to December 2013, 125 hospitalized patients were collected, including 81 cases were male, 44 cases were female, mean age 76.3±11.2 years old. For all patients, functions of liver and kidney, blood-lipoids, blood sugar and blood biochemical examination were tested, and fundus photography and cerebral MR was done. According to the fundus camera eyes, retinal arteriolar equivalent (RAE), retinal venular

equivalent (RVE), retinal vein diameter ratio (AVR) and arteriovenous crossing sign (AVN) were identified, CMBs were classified with cerebral MRI. All the data were processed by SPSS statistical software.

• RESULTS: The central retinal arteriolar equivalent (CRAE), central retinal venular equivalent (CRVE) and AVR values in the eyes were found no statistical difference ( $P < 0.05$ ). Of CMBs classification, the grade 0 in 75 cases, 1 in 27 cases, 2 in 9 cases and 3 in 14 cases were included. The RVE, AVR and AVN and the different grades of CMBs had statistically significant correlation ( $P < 0.01$ ). The higher CMBs classification, the more obvious retinal microvascular changes were found. In respectively to eliminate risk factors such as age, sex, blood glucose and blood pressure, AVR and AVN were still influencing factors for CMBs classification.

• CONCLUSION: The results show that retinal microvascular changes, especially small retinal vein arteriovenous cross width, and arteriovenous crossing phenomenon, in which CMBs will happen more likely. After sex, age, hypertension and hyperglycemia in patients with traditional cardiovascular risk factors being ruled out, the retinal microvascular changes are still relatively factors of CMB's occurrence.

• KEYWORDS: retinal microvascular changes; cerebral microbleeds; clinical research; cerebrovascular disease

Citation: Guo JY, Qiao YY, Zhang XY, *et al*. Clinical reference value of retinal microvascular changes in patients with cerebral microbleeds. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(12):2190-2193

## 摘要

目的:研究视网膜微血管改变在脑微出血(CMBs)患者中临床参考价值并讨论其意义。

方法:收集2012-01/2013-12住院患者125例,男81例,女44例,年龄76.3±11.2岁。全部患者进行肝肾功及血脂和血糖等血生化检查,进行双眼数字眼底照相和头颅MRI检查。根据双眼眼底照相确定视网膜动脉直径(RAE)、静脉直径(RVE)、视网膜动静脉直径比值(AVR)和动静脉交叉征(AVN),根据头颅MRI对CMBs进行分级。全部数据用SPSS 16.0软件进行统计学分析。

结果:双眼视网膜中央动脉直径(CRAE)、视网膜中央静脉直径(CRVE)和AVR值之间无统计学差异( $P < 0.05$ )。CMBs分级中,0级75例,1级27例,2级9例,3级14例,CMBs不同等级与视网膜RVE,AVR和AVN之间具有显著相关性( $P < 0.01$ ),CMBs级别越高视网膜血管改变越

明显。在分别控制年龄、性别、血糖、血压等危险因素后,AVR和AVN仍然是影响CMBs分级的相关因素。

**结论:**视网膜微血管改变,特别是视网膜小静脉增宽和出现动静脉交叉征更易可能伴发CMBs。在去除性别、年龄、高血压和高血糖等传统心脑血管危险因素,视网膜微血管改变仍可作为CMBs发生参考指标。

**关键词:**视网膜微血管改变;脑微出血;临床研究;脑血管疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.12.22

**引用:**郭继援,乔园园,张新宇,等.视网膜微血管改变在脑微出血患者中的临床参考价值.国际眼科杂志2014;14(12):2190-2193

## 0 引言

眼底视网膜血管的解剖关系和组织病理生理学基础与颅内血管的关系十分密切,具有共同的特点,其中的血液-视网膜屏障也与血脑屏障相类似<sup>[1-3]</sup>。视网膜微血管系统的变化与颅内血管系统变化密切相关,可以从一个侧面反应颅内血管系统变化<sup>[2-4]</sup>。脑动脉粥样硬化因素、血液动力学改变和代谢性疾病也可诱发视网膜血管病变<sup>[5,6]</sup>。视网膜微血管(retinal microvascular)改变与颅脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)之间的关系研究不多,我们研究的目的是通过检测视网膜微血管改变来确立CMBs状况,从而阐明视网膜微血管改变在颅脑微小血管病中的诊断作用,为临床提供依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2012-01/2013-12住院患者125例(安阳市眼科医院78例和兰州军区总医院47例),男81例,女44例,年龄60~87(平均76.3±11.2)岁。患者包括无脑卒中事件46例,单纯腔隙性脑梗死51例,脑梗死6例,脑出血和出血性脑梗死各5例,腔隙性脑梗死合并脑梗死5例,合并脑出血4例,合并出血性脑梗死3例。其中高血压69例,糖尿病27例和冠心病18例。收集的全部患者的排除标准:(1)心肝肾功能衰竭、重度感染、恶性肿瘤、严重内分泌代谢疾病、遗传病家族史者;(2)眼部感染性疾病;(3)6mo内眼部手术或1a内进行光凝固术;(4)扩瞳禁忌者(前房角狭窄等);(5)眼底照相不能进行者。

**1.2 方法** 收集患者资料如下:(1)一般状况(性别、年龄、吸烟史、饮酒史等)、疾病史等;(2)空腹抽血常规检查血脂、肝功和肾功等;(3)双眼接受眼底照相:参照孙继超等<sup>[5]</sup>测量方法,用Photoshop软件测量视网膜动静脉直径(mm)和视网膜动静脉直径比值(AVR),评估动静脉交叉征(AVN)和出血作为视网膜动脉硬化指标;(4)MRI头颅成像检查;(5)CMBs分级:按刘鹏飞等<sup>[6]</sup>分级方法,根据头颅MRI进行CMBs在4个区域(大脑皮质及皮质下,基底节及丘脑,脑干和小脑)病灶量计数,确定疾病程度的分级(4级):0级,0个;1级:1~4个;2级:5~9个;3级:10个以上。

统计学分析:采用SPSS 16.0软件包,统计计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数值间比较采用Mann Whitney分析,检验

统计量用Z值。二分类资料与危险因素之间的关系用Binary Logistic回归分析,计量资料与危险因素间的关系用多元回归分析, $P<0.05$ 即认为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 视网膜微血管直径统计** 左右眼记录的视网膜动脉直径(retinal artery equivalent, RAE),静脉直径(retinal vein equivalent, RVE)和动静脉直径比值(AVR)均无统计学差异( $P>0.05$ ),故把双眼RAE、RVE和AVR值计算的平均值用于统计学分析。

**2.2 视网膜微血管直径与CMBs分级相关性分析** 视网膜血管平均直径改变与CMBs分级的关系分析表明,CMBs不同等级与视网膜RVE和AVR有显著差异( $P<0.01$ ,表1)。

**2.3 视网膜动静脉交叉征和视网膜出血与CMBs相关性分析** 对视网膜病变与CMBs分级之间进行统计学分析表明,CMBs分级与视网膜动静脉交叉征有明显相关性( $P<0.05$ ),而与视网膜出血相关性不明显( $P>0.05$ ,表2)。

**2.4 单因素变量综合分析** 患者年龄、性别、血压和血糖因素对视网膜微血管改变和CMBs的相关性偏相分析表明,其变量与CMBs患者中平均AVR和动静脉交叉征(AVN)存在明显相关( $P<0.01$ ),而与平均静脉直径(RVE)未见相关性( $P>0.05$ ,表3)。

## 3 讨论

视网膜血管作为体内中小血管的重要组成,其直径、形状和分布状态等的改变受全身系统性疾病影响较大,也是人体唯一可以直接窥探到的血管网络,在一定程度上反映系统性血管疾病的发生发展。因此视网膜成像检查也是颅内脑血管微病变的重要依据之一。我们的研究表明,老年视网膜微血管改变与CMBs的发生具有一定相关性,特别是视网膜小静脉增宽和动静脉交叉征的出现对分析患者CMBs变化具有一定参考价值,同时表明视网膜微血管改变与性别、年龄、高血压和高血糖等传统脑血管疾病危险因素存在潜在性相关。我们认为,老年患者视网膜微血管改变与CMBs分级相关性及其在临床分析中具有参考价值。

分析视网膜微血管改变在CMBs中的临床意义研究较少,其中一些相关性的研究表明,动静脉交叉征、视网膜静脉增宽、AVR变小等视网膜微血管改变与CMBs分级具有一定相关性<sup>[6-9]</sup>。综合分析视网膜微血管改变和CMBs分级之间存在相关性可用于评价和分析一些诱发心脑血管的疾病,如高血压和糖尿病等<sup>[9-11]</sup>。视网膜平均AVR和动静脉交叉征与CMBs分级存在相关性不受患者年龄、性别、血糖和血压等因素,表明检测视网膜微血管的变化可从一个侧面预测CMBs病变。视网膜微血管病变与颅脑微血管病变相辅相成,可以从中研究脑血管病变,作为排查脑血管病变的重要方法<sup>[11-13]</sup>。

研究表明,CMBs与腔隙性脑梗死、脑白质变性同属于颅内小血管病,而视网膜微血管动静脉交叉征、微动脉瘤和出血等改变作为小血管病的一个标志,与脑卒中、脑白质变性和腔隙性脑梗死等疾病的风险相关<sup>[12,13]</sup>。已有临床研究表明,腔隙性脑梗死、脑白质变性和脑出血是CMBs的重要危险因素,而CMBs可清晰反映脑出血性微

表1 视网膜微血管直径与 CMBs 分级相关性结果 ( $\bar{x} \pm s, mm$ )

CMBs 分级	n	RAE	RVE	AVR
0	75	0.374±0.038	0.515±0.065	0.717±0.543
1	27	0.405±0.083	0.607±0.126	0.659±0.392
2	9	0.347±0.066	0.541±0.063	0.590±0.795
3	14	0.371±0.059	0.555±0.081	0.643±0.416
F		2.069	4.434	13.804
P		0.108	0.005	0.000

表2 视网膜微血管改变与 CMBs 分级相关性分析

相关因素	n	Mean Rank	Z	P
动静脉交叉征				
有	38	65.31	-2.314	0.026
无	87	52.18		
视网膜出血				
有	16	48.45	-.937	0.359
无	109	56.70		

表3 视网膜平均静脉直径和平均 AVR 与 CMBs 分级偏相关分析

CMBs		单因素变量				
		年龄	性别	收缩压	舒张压	血糖
平均 RVE	$r_s$	0.032	0.161	0.133	0.127	0.168
	P	0.744	0.067	0.125	0.144	0.089
平均 AVR	$r_s$	0.260	0.465	0.439	0.429	0.420
	P	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000
AVN	$r_s$	0.231	0.259	0.221	0.227	0.214
	P	0.015	0.005	0.016	0.014	0.128

血管损害或微血管病,如脑淀粉样血管病等,从而认为视网膜微血管改变在确定这些疾病中具有重要的临床意义<sup>[14-16]</sup>。老年视网膜血管出现局灶性狭窄、动静脉交叉征,或视网膜出血、微动脉瘤等变化与脑微出血之间相关性研究发现,高血压、糖尿病等患者发生这些视网膜血管病变的同时常伴有 CMBs。因此,可以对 RAE, RVE 和 AVR 等指标进行定量分析,最终为脑出血的严重程度和预后提供参考依据<sup>[15-17]</sup>。

大脑皮层梗死中的腔隙性脑梗死常见原因包括动脉粥样硬化性血栓形成和心源性栓塞,而小血管内皮功能失调和血脑屏障障碍则是这一脑梗死的重要发病机制<sup>[2,9-11]</sup>,推测视网膜微血管改变可以是腔隙性脑梗死发生的重要标志。视网膜血管改变与腔隙性脑梗死关系密切。通过 MRI 证实,视网膜微动静脉交叉征、局灶性视网膜动脉狭窄和视网膜静脉增宽等是脑梗死相关的重要独立因素<sup>[10]</sup>。视网膜病变中的硬性渗出、微动脉瘤和出血,以及视网膜平均动脉直径和动静脉交叉征与脑卒中各亚型无明显差异<sup>[11,17]</sup>。深部脑出血和腔隙性脑梗死患者有着与视网膜微血管改变相似的病理生理学机制也有研究证实<sup>[18-21]</sup>。

我们研究认为,视网膜静脉直径增宽与 CMBs 明显相关,而动脉狭窄的相关性无统计学差异,这一结果和以往研究相似<sup>[22-24]</sup>。此外,视网膜静脉增宽也与脑白质变性和脑腔隙性梗死存在显著相关,并独立于其他心血管疾病

危险因素<sup>[17]</sup>。研究表明,视网膜静脉增宽可作为总体脑卒中危险因素增加的一个重要参考指标,特别是脑出血的危险因素更为明显<sup>[3,18-21]</sup>。

视网膜血管变化可以通过眼底照相清晰地进行量化分析,从而确立视网膜微血管改变与 CMBs 的内在关联,这种相关因素可以独立于患者传统的脑血管病危险因素<sup>[24-26]</sup>。研究视网膜血管改变来分析 CMBs,可在无症状患者中作为出血倾向的早期影像学改变的参考标志。可以说视网膜微血管改变是 CMBs 发生发展或严重程度的一个窗口,从而评估出血性脑卒中转归,为早期高血压性脑小血管病和淀粉样脑血管病等的防治提供依据。

参考文献

- Valdez CN, Arboleda-Velasquez JF, Amarmani DS, et al. Retinal microangiopathy in a mouse model of inducible mural cell loss. *Am J Pathol* 2014;184(10):2618-2626
- Song TJ, Kim J, Lee HS, et al. Distribution of cerebral microbleeds determines their association with impaired kidney function. *J Clin Neurol* 2014;10(3):222-228
- Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014;45(9):2811-2817
- Gopinath B, Chiha J, Plant AJ, et al. Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014;236(1):25-30
- 孙继超,金学民,栗小丽. 正常眼及三种视网膜疾病血管直径测量. *中国实用眼科杂志* 2008;26(10):1083-1086

- 6 刘鹏飞,高培毅,崔英哲,等. 脑血管病患者脑微出血磁共振成像筛查及相关因素的分析. 中华老年心脑血管病杂志 2009;11(2):104-107
- 7 Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, *et al.* Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology* 2014;83(7):646-653
- 8 Hilal S, Ong YT, Cheung CY, *et al.* Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neurosci Lett* 2014;577:95-100
- 9 Liu J, Kou Z, Tian Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res* 2014;9(12):1222-1230
- 10 Bouvy WH, Heringa SM, van den Berg E, *et al.* The relationship between retinal microvascular abnormalities, brain damage and cognitive dysfunction. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7774
- 11 Martinez - Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther* 2014;6(3):33
- 12 Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, *et al.* Retinal vascular fractals predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes mellitus: the Danish Cohort of Pediatric Diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetologia* 2014;57(10):2215-2221
- 13 Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, *et al.* Cerebral microbleeds are associated with the progression of ischemic vascular lesions. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(5):382-388
- 14 Capozzi ME, McCollum GW, Penn JS. The role of cytochrome P450 epoxygenases in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4253-4260
- 15 Cetin EN, Bulgu Y, Ozdemir S, *et al.* Association of serum lipid levels with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013;6(3):346-349
- 16 王国平,叶华英,梁小琼,等. 2型糖尿病视网膜病变危险因素分析. 国际眼科杂志 2013;13(5):1017-1019
- 17 Hilal S, Ong YT, Cheung CY, *et al.* Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neurosci Lett* 2014;577:95-100
- 18 Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, *et al.* Retinal vessel calibers predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes mellitus: the danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetes* 2014;63(11):3906-3914
- 19 Aarts N, Akoudad S, Noordam R, *et al.* Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014;45(7):1951-1957
- 20 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
- 21 Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, *et al.* Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 2006;129(Pt 1):182-188
- 22 Wieberdink RG, Ikram MK, Koudstaal PJ, *et al.* Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction. *Stroke* 2010;41(12):2757-2761
- 23 Daien V, Carriere I, Kawasaki R, *et al.* Malnutrition and retinal vascular caliber in the elderly: the POLA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4042-4049
- 24 Pang C, Jia L, Hou X, *et al.* The significance of screening for microvascular diseases in Chinese community-based subjects with various metabolic abnormalities. *PLoS One* 2014;9(5):e97928
- 25 Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds as a predictor of macrobleeds: what is the evidence? *Int J Stroke* 2014;9(4):457-459
- 26 张建文,马丽,马凤仙,等. 糖尿病视网膜病变发生发展的相关因素分析. 国际眼科杂志 2013;13(11):2262-2266