·临床报告·

不同OCT分型的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿与血小板参数的关系

蒋菲菲,周利晓,齐 若,关丽珂,吕 梁,盛风格

引用:蒋菲菲,周利晓,齐若,等. 不同OCT分型的视网膜静脉阻塞性黄斑水肿与血小板参数的关系. 国际眼科杂志 2021;21(10):1816-1819

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No.SB201903012)
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:蒋菲菲,女,在读硕士研究生,研究方向:神经眼病、眼底病。
通讯作者:周利晓,女,博士,主任医师,科主任,硕士研究生导师,研究方向:神经眼病、白内障、眼底病. zhoulixiao@126.com
收稿日期:2021-04-14 修回日期:2021-08-31

摘要

目的:探究不同OCT分型的视网膜静脉阻塞(RVO)性黄斑水肿(ME)与血小板参数的关系。

方法:回顾性研究。收集2016-12/2021-02首诊于郑州大学第五附属医院眼科的RVO患者126例126眼,其中视网膜中央静脉阻塞(CRVO)患者51眼,视网膜分支静脉阻塞(BRVO)患者75眼,未合并ME(Non-ME)患者31眼,合并ME患者95眼。根据OCT形态将ME分为弥漫性视网膜增厚(DRT)组26眼、黄斑囊样水肿(CME)组30眼、浆液性视网膜脱离(SRD)组39眼,收集不同组别患者的血小板参数包括血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板压积(PCT)和血小板体积分布宽度(PDW)并进行统计学分析。

结果:ME组MPV及CMT高于Non-ME组(均$P<0.001$),SRD组患者的MPV高于DRT组及CME组(均$P<0.001$),DRT组与CME组间MPV比较无差异($P=0.526$),SRD组CMT明显高于DRT组与CME组($P<0.001$),CMT在DRT组与CME组之间比较无差异($P=0.190$)。

结论:MPV在不同OCT分型的RVO性ME患者中存在差异,活化的血小板与SRD发生和发展可能密切相关。

关键词:视网膜静脉阻塞性黄斑水肿;光学相干断层扫描;黄斑中心凹视网膜厚度;血小板平均体积
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.31

Relationship between retinal vein obstructive macular edema and platelet parameters in different OCT types

Fei-Fei Jiang, Li-Xiao Zhou, Ruo Qi, Li-Ke Guan, Liang Lyu, Feng-Ge Sheng

Foundation item:Henan Province Medical Science and Technology Research Project (No.SB201903012)
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:2021-04-14 Accepted:2021-08-31

Abstract

• AIM: To investigate the relationship between platelet parameters and macular edema (ME) in retinal vein occlusion (RVO) patients with different OCT types.

• METHODS: Retrospective study. A total of 126 eyes in 126 patients with RVO were enrolled in the ophthalmology department of the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2016 to February 2021, among whom, 51 eyes with central retinal vein occlusion (CRVO) were included, branch retinal vein occlusion (BRVO) included 75 eyes, 31 eyes without ME (non-ME) and 95 eyes with ME. According to the morphology of OCT, ME was divided into 26 eyes of diffuse retinal thickening (DRT), 30 eyes of cystoid macular edema (CME) and 39 eyes of serous retinal detachment (SRD), the platelet parameters of patients with different groups including platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet distribution width (PDW) were collected and statistical analysis were performed.

• RESULTS: The MPV value and CMT value of ME group was higher than that of Non-ME group (all $P<0.001$), the MPV value of SRD group was higher than that of DRT group and CME group (all $P<0.001$), but there was no statistically significant difference in MPV between DRT group and CME group ($P=0.526$), CMT in SRD group was significantly higher than that in DRT group and CME group ($P<0.001$), and there was no significant difference in CMT between DRT group and CME group ($P=0.190$).

• CONCLUSION: MPV has differences in patients with RVO ME with different OCT classifications, activated platelets may be closely related to the occurrence and development of SRD.

• KEYWORDS: retinal vein obstructive macular edema; optical coherence tomography; central macular thickness; mean platelet volume

Citation:Jiang FF, Zhou LX, Qi R, *et al*. Relationship between retinal vein obstructive macular edema and platelet parameters in different OCT types. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2021;21(10):1816-1819

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病视网膜病之后造成视觉障碍的第二大眼病,黄斑水肿(macular edema, ME)可导致 RVO 患者中央视力严重受损[1-2]。RVO 性 ME 的发病因素复杂,机制尚不完全清楚,最主要的原因是血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)被破坏,液体进出视网膜的动态平衡被打破,过多的液体异常积聚在视网膜内和视网膜下,导致 ME[3]。血小板参数的改变与 RVO、心脑血管病、2 型糖尿病及糖尿病视网膜病变、恶性肿瘤等疾病密切相关[4-9]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度的升高、炎症反应、内皮细胞功能障碍等都参与 RVO 患者继发 ME 的发生及发展[10-12]。ME 的治疗主要是通过玻璃体内注射抗 VEGF[13]或激素类药物[14]、视网膜激光光凝[15]、玻璃体切割术[16]等,均存在一定局限性。赵子君等[17]相关研究表明不同光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)分型的糖尿病性黄斑水肿患者血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)、血小板体积分布宽度(platelet distribution width, PDW)有差异。目前关于血小板参数与 RVO 性 ME 的研究鲜有报道,因此本研究探讨血小板参数与不同 OCT 分型的 RVO 性 ME 的关系,了解不同 OCT 分型的 RVO 性 ME 的发病机制,旨在能为 RVO 性 ME 患者的个体化治疗提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。收集我院 2016-12/2021-02 首诊为 RVO 患者 126 例 126 眼,其中男 70 例,女 56 例,平均年龄 61.29±9.29 岁,其中视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)51 眼,视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)75 眼,合并 ME 95 眼,未合并 ME(Non-ME)31 眼,高血压 76 例。纳入标准:(1)根据 2019 年欧洲视网膜专家协会指南[18]诊断为 RVO 的患者,且均为单眼患病;(2)眼压 10~21mmHg(1kPa=7.5mmHg)。排除标准:(1)孕产妇;(2)继发于糖尿病、葡萄膜炎等其他疾病的 ME 患者;(3)既往治疗过 ME 者;(4)既往有眼外伤史或眼部激光史;(5)屈光间质混浊,影响观察眼底者;(6)合并有黄斑前膜、年龄相关性黄斑变性、黄斑裂孔等视网膜病变者;(7)患有严重心脑血管病、糖尿病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染性疾病、甲状腺功能减退、肝或肾功能不全者;(8)近期口服影响血小板药物者等。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均接受视力、眼压、眼底镜等眼科常规检查和眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及 OCT 等检查。收集各组患者的一般资料,入院 24h 内抽取空腹静脉血 9mL,应用全自动血细胞分析仪测定各组患者血小板相关参数,包括血小板计数(platelet count, PLT)、血小板压积(platelet crit, PCT)、MPV 和 PDW。各组患者散瞳后进行 FFA 及 OCT 检查,由两位具有丰富经验的眼科医师单独进行 ME 分型的诊断,剔除诊断有争议的患者,将研究对象分为 Non-ME 组和 ME 组,ME 组患者黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)>250μm。参考相关文献[19-20] ME 组在 OCT 上表现分为弥漫性视网膜增厚型(diffuse retinal thickening, DRT)表现为黄斑区视网膜海绵样肿胀伴厚度增加,视网膜内的反射率降低;黄斑囊样水肿型(cystoid macular edema, CME)表现为在黄斑区视网膜内可见由高反射隔膜分隔的圆形或椭圆形的低反射囊样腔;浆液性视网膜脱离型(serous retinal detachment, SRD)表现为黄斑区视网膜隆起,视网膜色素上皮层的分离,见图 1。为了便于统计并参考相关文献[20-21],若 OCT 形态上表现不止一种类型,则按照如下分组:DRT 组仅包括 DRT;CME 组包括仅 CME 和 DRT+CME;SRD 组包括仅 SRD 和 SRD+DRT、SRD+CME、SRD+DRT+CME。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,服从正态分布的计量资料用均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用 LSD-t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步的两两比较采用 Bonferroni 校正,计数资料用百分率表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 Non-ME 组与 ME 组患者临床资料比较 两组患者的年龄、高血压、PLT、PCT 和 PDW 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),两组间 MPV 和 CMT 比较差异均有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

2.2 不同 OCT 分型 RVO 性 ME 患者临床资料比较 三组患者间的年龄、高血压、PLT、PCT、PDW 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),三组患者间 MPV 及 CMT 比较差异均有统计学意义($P<0.001$),SRD 组 MPV 明显高于 DRT 组与 CME 组,差异有均有统计学意义($P<0.001$),DRT 组 MPV 与 CME 组比较差异无统计学意义($P=0.526$),SRD 组 CMT 明显高于 DRT 组与 CME 组,差异均有统计学意义($P<0.001$),DRT 组 CMT 与 CME 组之间比较差异无统计学意义($P=0.190$),见表 2。

3 讨论

高 MPV 已经证实可能是 RVO、糖尿病性黄斑水肿、自身免疫性疾病、心脏病、脑梗死、恶性肿瘤等发生、发展的危险因素,MPV 是可反映血小板活跃程度的重要标记物之一,已被证实参与止血、血栓形成和炎症反应[8, 22-23]。激活的血小板参与炎症反应的机制有:使血管通透性增加,导致视网膜细胞水肿;黏附分子 P-选择素在活化的血小板表面快速表达,并与白细胞表面的 P-选择素配体相结合,使血小板和白细胞快速黏附,参与炎症反应[24];产生血小板微粒的超微型囊泡,微粒表面携带许多与炎症反应相关的因子,可加快内皮细胞和单核细胞互相作用,诱导单核细胞释放 TNF、IL-1 等炎性因子,导致内皮细胞损伤,加快中性粒细胞聚集及黏附,参与炎症反应[23]等。

血小板衍生生长因子家族包含 VEGF 和 PDGF,两者是同源性因子并作用于相同的酪氨酸激酶受体,生理环境中,VEGF 及 PDGF 在血小板 α 颗粒中储存,在视网膜缺血缺氧、炎症等条件下,活化的血小板可快速释放并激活 VEGF 及 PDGF,表达显著增多[17]。研究表明在 RVO 性 ME 患者房水及玻璃体内 VEGF 和 PDGF 含量均较对照组显著增高[25],VEGF 参与 RVO 性 ME 患者的发生、发展[11],PDGF 的浓度与 RVO 患者视网膜缺血严重度和 ME 的程度是有一定相关性的[12]。

本研究将 RVO 患者分为 Non-ME 组与 ME 组,ME 组进一步又分为 DRT 组、CME 组、SRD 组三组,发现 ME 组 MPV 值高于 Non-ME 组,差异有统计学意义,MPV 在 SRD

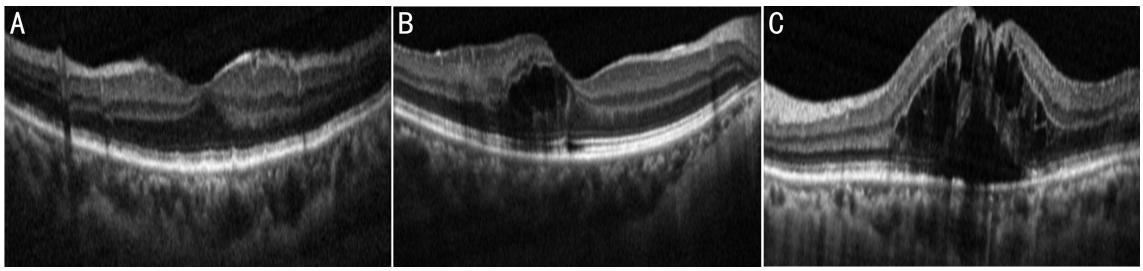

图 1　黄斑水肿类型　A:DRT;B:CME;C:SRD。

表 1　Non-ME 组与 ME 组患者临床资料比较

组别	眼数	年龄（$\bar{x}\pm s$,岁）	高血压（例,%）	PLT（$\bar{x}\pm s$,×10⁹个/L）	MPV（$\bar{x}\pm s$,fL）	PCT［$M(P_{25},P_{75})$,%］	PDW［$M(P_{25},P_{75})$,%］	CMT［$M(P_{25},P_{75})$,μm］
Non-ME 组	31	60.00±8.56	19(61.3)	209.68±24.56	7.46±0.32	0.17(0.16,0.17)	16.51(16.40,16.60)	191(178,209)
ME 组	95	61.71±9.53	57(60.0)	205.54±39.72	8.33±0.77	0.17(0.15,0.19)	16.57(16.30,16.80)	320(270,458)
$t/\chi^2/Z$		−0.886	0.001	0.689	−8.942	−1.001	−0.020	−8.341
P		0.377	0.981	0.492	<0.001	0.317	0.984	<0.001

表 2　不同 OCT 分型 ME 患者临床资料比较

组别	眼数	年龄（$\bar{x}\pm s$,岁）	高血压（例,%）	PLT（$\bar{x}\pm s$,×10⁹个/L）	MPV（$\bar{x}\pm s$,fL）	PCT（$\bar{x}\pm s$,%）	PDW（$\bar{x}\pm s$,%）	CMT［$M(P_{25},P_{75})$,μm］
DRT 组	26	59.35±8.76	14(53.9)	204.4±42.26	7.81±0.46	0.17±0.03	16.47±0.49	274(258.75,300.75)
CME 组	30	60.90±9.29	17(56.7)	219.1±39.99	7.90±0.38	0.17±0.28	16.54±0.42	306(264.75,385.75)
SRD 组	39	63.90±9.94	26(66.7)	199.23±43.86	9.01±0.65	0.18±0.04	16.64±0.56	456(350,647)
$F/\chi^2/H$		1.977	1.099	1.774	56.337	1.585	0.862	26.023
P		0.144	0.577	0.175	<0.001	0.211	0.426	<0.001

组明显高于 DRT 组及 CME 组,差异有统计学意义,MPV 在 DRT 组与 CME 组比较差异无统计学意义,与赵子君等[17]的研究结果有一致性。RVO 性 ME 与糖尿病性黄斑水肿在发病机制上及 OCT 表现上相似,发病机制均包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)浓度的升高、炎症反应、内皮细胞功能障碍等,根据相关文献 RVO 性 ME 与糖尿病性黄斑水肿在 OCT 形态上均可表现为 DRT、CME、SRD 三种类型,且不同 OCT 表现的 ME 发病机制、治疗效果及预后均不同[20,26-27]。研究表明抗 VEGF 药物治疗 DRT 和 CME 的效果远优于 SRD[28-29]。Park 等[20]研究发现继发于 RVO 的 SRD 患者的 VEGF 水平高于 CME 患者,VEGF 导致的脉络膜血管通透性过度增加可能促进继发于 RVO 的 SRD 患者的发生和发展。赵子君等[17]研究表明 SRD 组 MPV 及 PDW 明显高于 DRT 及 CME 组,因此本研究进一步分析 RVO 致不同 OCT 形态下 ME 与血小板参数的关系,本研究发现 MPV 可能与 RVO 继发 SRD 的发生、发展有关系,由于 MPV 可反映血小板的活化,所以 SRD 的发生、发展和血小板的激活可能有关,但 PDW 在三组间的差异无统计学意义。本研究统计分析得出 SRD 组的 CMT 高于 DRT 和 CME 组,差异均有统计学意义(P <0.001),与 Park 等[20]和 Kang 等[21]研究结果一致,DRT 主要是由于 Müller 细胞肿胀导致主要在外丛状层的视网膜海绵样肿胀,如果视网膜水肿持续存在,Müller 细胞和邻近神经细胞的液化坏死形成 CME,更大面积的血管渗漏而导致 SRD,因此可能造成 SRD 组的 CMT 高于 DRT 和 CME 组。

血小板相关参数简便易得,患者接受度强,可重复性高,普遍用于多种疾病诊断及预后判断。研究表明影响血小板平均体积的因素较多,如吸烟、体质量、血脂、激素等[30-32],本研究未将这些可能因素纳入其中;另外本研究为单中心研究,样本量存在一定局限性,可能会造成试验结果偏倚;本研究未将 CRVO 和 BRVO 进行分组研究。我们对 ME 基于 OCT 的治疗方案仍远未达成共识,血小板参数是否是可以预测具有临床意义的结果指标,或者是否可用于协助风险分层仍没有得到充分研究。因此今后需将更多影响血小板参数的因素、一系列血液学和非血液学生物标志物整合到预测模型中,进行进一步多中心、前瞻性、随机双盲对照研究,为 RVO 性 ME 患者定制最佳的个体化治疗方案并增强疾病评估和管理等各个方面。

参考文献

1 Clark WL, Boyer DS, Heier JS, *et al*. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016;123(2): 330-336

2 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

3 Daruich-Matet A, Matet A, Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema. Cystoid Macular Edema. Cham: Springer International Publishing 2016:7-25

4 Ergelen M, Uyarel H. Plateletcrit: a novel prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014;177(1):161

5 Li JY, Li Y, Jiang Z, *et al*. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;15(23):10501-10504

6 Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, *et al*. Platelet mean volume,

distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(4):402-410

7 Yilmaz T, Yilmaz A. Altered platelet morphological parameters in patients with retinal vein occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(10): 1934-1939

8 Xu M, He XY, Huang P. The relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction. *Biomed Res Int* 2020;2020:6685740

9 Ji S, Ning X, Zhang B, *et al*. Platelet distribution width, platelet count, and plateletcrit in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis of PRISMA guidelines. *Medicine* (*Baltimore*) 2019;98(29):e16510

10 Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, *et al*. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(5):627-636

11 Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al*. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):646-651

12 Jung SH, Kim KA, Sohn SW, *et al*. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2290

13 贾媛媛, 喻晓兵, 叶红, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗缺血型和非缺血型视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一年疗效对比观察. 中华眼底病杂志 2018;34(5):443-447

14 Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, *et al*. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018;55(8):789-796

15 Cao W, Cui H, Biskup E. Combination of grid laser photocoagulation and a single intravitreal ranibizumab as an efficient and cost-effective treatment option for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Rejuvenation Res* 2019;22(4):335-341

16 Nishida A, Kojima H, Kameda T, *et al*. Five-year outcomes of pars Plana vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2017;11:369-375

17 赵子君, 梁丽芳, 曾丽娜, 等. 不同 OCT 分型的糖尿病性黄斑水肿与血小板参数的关系. 眼科新进展 2020;40(5):453-456

18 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, *et al*. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European society of *Retina* specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2019;242(3):123-126

19 Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006 142(3):405-412

20 Park SP, Ahn JK, Mun GH. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2010;30(2):281-286

21 Kang JW, Chung H, Chan Kim H. Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina* 2016;36(9):1630-1639

22 Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1256-1267

23 Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, *et al*. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010;327(5965):580-583

24 Cerletti C, Tamburrelli C, Izzi B, *et al*. Platelet-leukocyte interactions in thrombosis. *Thromb Res* 2012;129(3):263-266

25 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al*. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1122-1128

26 Koytak A, Altinisik M, Sogutlu Sari E, *et al*. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema. *Eye* 2013;27(6):716-721

27 Shin YU, Lee MJ, Lee BR. Choroidal maps in different types of macular edema in branch retinal vein occlusion using swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):328-334. e1

28 Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, *et al*. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retin Phila Pa* 2013;33(4):740-747

29 Ercalik NY, Imamoglu S, Turkseven Kumral E, *et al*. Influence of serous retinal detachment on the outcome of ranibizumab treatment in diabetic macular oedema. *Cutan Ocul Toxicol* 2018;37(4):324-327

30 Yarlioglues M, Ardic I, Dogdu O, *et al*. The acute effects of passive smoking on mean platelet volume in healthy volunteers. *Angiology* 2012;63(5):353-357

31 Ball S, Arevalo M, Wongsaengsak S, *et al*. Implications of mean platelet volume in health and disease: a large population study on data from National Health and Nutrition Examination Survey. *Thromb Res* 2019;175:90-94

32 蒋长顺, 贺学姣, 龚潇潇, 等. 不同人群血脂与血小板数量、平均血小板体积的相关性. 中国老年学杂志 2010;30(17):2409-2411