

视网膜静脉阻塞致病机制浅析

段毅琴, 朱小华, 王启常

作者单位:(410015)中国湖南省长沙市,长沙爱尔眼科医院
作者简介:段毅琴,毕业于中南大学湘雅医学院,硕士,研究方向:眼底病。
通讯作者:段毅琴. duanyicai@sohu. com
收稿日期:2011-04-28 修回日期:2011-07-01

Basic analysis of the pathogenesis of retinal vein occlusion

Yi-Qin Duan, Xiao-Hua Zhu, Qi-Chang Wang

Changsha Aier Eye Hospital, Changsha 410015, Hunan Province, China
Correspondence to: Yi-Qin Duan. Changsha Aier Eye Hospital, Changsha 410015, Hunan Province, China. duanyicai@sohu. com
Received: 2011-04-28 Accepted: 2011-07-01

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is caused by the combined action of a series of multi-reasons and factors involved, and its pathogenic mechanisms are not yet clearly understood. We summarized research on the pathogenesis of RVO home and abroad in recent years as below.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; pathogenesis

Duan YQ, Zhu XH, Wang QC. Basic analysis of the pathogenesis of retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi(Int J Ophthalmol)* 2011; 11(8):1382-1384

摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)起病是由一系列多原因多因素共同作用参与的,其明确的致病机制仍未明了,我们就近年来国内外对RVO发病机制的研究进行综述。

关键词:视网膜静脉阻塞;致病机制

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 08. 022

段毅琴,朱小华,王启常. 视网膜静脉阻塞致病机制浅析. 国际眼科杂志 2011;11(8):1382-1384

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一组病因复杂,临床表现多样的视网膜血管病,是继糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)之后引起视力显著下降的第二大视网膜血管病变。RVO的分类比较繁多,现在临床上一一般采用Hayreh^[1]提出的分类方法将RVO分为三大类:即视网膜中央静脉阻塞、视网膜半侧静脉阻塞、视网

膜分支静脉阻塞,并按缺血性与非缺血性将三大类分为六小类。

1 全身性致病机制

1.1 代谢性疾病 高血压和糖尿病是RVO全身性危险因素当中最常见的发病原因,高血压视网膜病变和糖尿病视网膜病变具有相似的眼底改变,包括:视网膜的出血、渗出、棉绒斑及微血管瘤。RVO尤其是分支静脉阻塞是其严重并发症之一。病理组织学研究发现长期的高血压会导致小动脉管壁病变,管壁中层即内膜下有玻璃样变性。弹性纤维组织增生、肥厚,形成多个向心层。肌肉层被胶原纤维代替,内膜因玻璃样变性而弥漫性增厚。随着病程进展,中层、肌膜也发生玻璃样变性,使视网膜血管管腔狭窄、血流受阻,发生RVO。类似于高血压,糖尿病也是作用外周血管的复杂系统性疾病,高血糖导致周细胞数量减少,毛细血管内皮细胞的基底膜增厚,毛细血管闭塞,视网膜微循环异常。毛细血管自动调节功能失代偿,随后内皮细胞的屏障功能损害,血液成分渗出,毛细血管闭塞,发生RVO。美国国家眼病研究所^[2]所作的一个大样本的病例对照研究中发现高血压患者发生RVO的危险系数(OR)是3.3,糖尿病患者中患RVO的危险系数(OR)是2。美国Beaver Dam眼病研究^[3]基于大规模的流行病学调查(筛查人数)对RVO的危险因素分析,得到糖尿病患者中患视网膜分支静脉阻塞(BRVO)的危险系数(OR)为2.43,而高血压患者发生BRVO的危险系数(OR)高达5.42。这也充分说明了高血压和糖尿病是RVO发生的高危因素。

1.2 免疫性疾病 抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)在1952年发现,多见于红斑狼疮等一些结缔组织病患者中。表现在磷脂抗体激活了凝血级联反应在动脉和静脉中形成血栓。抗磷脂抗体(APL)可以通过两种方法检测出来:免疫测定法-测定抗心磷脂抗体(ACA-IgG和IgM)或者是用蝰蛇毒凝集试验查找狼疮抗凝物LA。APS在眼部表现包括:视网膜动脉或静脉阻塞、缺血性视神经萎缩、视网膜前新生血管及玻璃体出血。APS与RVO的关系成为近年来的研究热点, Maaroufi等^[4]对30例RVO或RAO患者和80例对照的健康人进行了血清LA和ACL的筛查,阳性率分别为33%和5%,患病组的11例APL阳性的患者均被确诊患有APS。但此类研究争议较多,研究未能证明APS与RVO存在必然关系,如Ermakova等^[5]在他的研究中并没有发现APL与视网膜血管堵塞类疾病的联系。

1.3 血液循环系统改变

1.3.1 血液流变学改变 血液流变学是专门研究血液流动及血球变形规律的一门新的医学分析学科。血液黏滞度增加,血管管腔变窄都会导致血液流变学改变。血液黏滞度增加主要表现在红细胞变形能力的减弱而聚集性增

强。这种改变会导致视网膜微循环障碍, 静脉淤滞。在动-静脉交叉或筛板这类“卡口”处易形成血栓, 导致静脉阻塞。但此种说法仍有争议, 尽管多数研究表明 RVO 患者会发生一系列血液黏滞度的改变, 如 Virchow 提出 RVO 发病的三联征包括: (1) 血流速度的减慢; (2) 血管壁的改变; (3) 血液的改变。但 Williamson 等^[6]提出 RVO 的发生红细胞变形力变弱是主要的异常, 血液黏滞度只是在阻塞初期有暂时性的升高, 多普勒超声未发现血液黏滞度改变与血流速度存在直接的联系。

1.3.2 凝血与抗凝血系统的异常 如果血液中凝血系统与纤溶系统之间的平衡被打破, 患者血液凝固性便会增高, 血管中形成血栓的风险就会增加。随着遗传基因工程研究的发展, 遗传性抗凝血因子异常及其基因突变与 RVO 的关系成为研究的新热点。研究的主要方面包括: 活性蛋白 C 抵抗 (APCR-Factor V Leiden)^[7]; 蛋白 C, 蛋白 S 及抗纤溶酶原 III 缺乏^[8]; 凝血酶原基因突变^[9]; 凝血因子 G20210A 突变^[10]。这些异常被定义为遗传性促血栓形成危险因素 (hereditary thrombophilic risk factor, HTRF)^[11]。相关的研究很多, 研究结果差异较大, 因此 HTRF 与 RVO 之间是否存在必然联系仍需得到进一步的论证。但遗传性的基因突变只是导致 RVO 患病的易感性增加, 仍通过外在危险因素共同作用。

1.3.3 高同型半胱氨酸血症 研究高同型半胱氨酸血症与 RVO 的关系是近年来研究的热点问题。血中的高同型半胱氨酸过高时, 会自动迅速氧化成高胱氨酸, 产生活性氧化剂, 包括: 过氧化氢、羟基离子、超氧阴离子基团, 这些物质都会对血管内皮组织产生细胞毒性作用, 引起血管内皮的损伤, 使内皮下基质暴露, 导致血小板聚集及血栓形成^[12]。高同型半胱氨酸的代谢由半胱氨酸的转硫作用 (B6 因子依赖反应) 或者蛋氨酸的复甲基作用 (B12 因子和叶酸依赖反应) 组成, 体内如果缺乏叶酸盐和 B 类维生素时会发生高同型半胱氨酸血症。Gao 等^[13]筛查了 64 例 CRVO 和 64 例对照者的血浆高同型半胱氨酸水平及叶酸水平之后, 发现血浆中的高同型半胱氨酸酶每升高 1mmol/L 发生 RVO 的危险系数增高 1.368。Chua 等^[14]基于澳大利亚的蓝山眼病研究 (人数 = 3509, 年龄 > 59 岁) 的调查数据, 发现高同型半胱氨酸血症年轻人比老年人更常见, 并认为血中高同型半胱氨酸的水平 > 15mmol/L 时 RVO 的发病风险显著增高。高同型半胱氨酸血症与 RVO 的关系仍需大样本的病例对照研究及相关病理组织学的证据。

2 局部致病机制

2.1 筛板结构的生理特性 视神经纤维与视网膜中央静脉 (CRV)、视网膜中央动脉 (CRA) 伴行穿入眼球。筛板处呈蜂窝样隔状物, 视神经由眼后部进入巩膜的直径为 3mm, 到达筛板巩膜环处后直径仅为 1.5mm, 呈现出明显的生理狭窄。Opremeak 等^[15]认为在这个生理狭窄处视神经与巩膜环、筛板结构形成了一个解剖学上独特的“瓶颈样结构”。当出现一些先天性解剖变异时: 如血管增粗、先天性视神经鞘、巩膜环结缔组织和胶原增生以及其他一些原因如动脉硬化、高血压等都可以使此处的压力增高, 在有限空间内增高的压力使静脉管腔受压迫, 从而产生湍流, 使受压处的内皮细胞受损形成血栓, 导致 CRVO 形成。因而 2001 年 Opremeak 基于这种理论首次提出了

一种新的 CRVO 的手术治疗方式, 即通过玻璃体手术途径行放射状视盘切开术 (RON)。至此将 CRVO 的治疗引入了一个新的领域。不过筛板结构理论及 RON 手术方式的开展仍有较大争议, 还需大样本的临床病理研究及病理组织学的依据。

2.2 动静脉交叉压迫 视网膜分支静脉阻塞多发生于动静脉交叉处, 此处视网膜动静脉被包裹在同一鞘膜内, 动脉常位于静脉之上。当高血压或动脉硬化使动脉管壁变硬增厚。硬化了的动脉使其下的静脉受到压迫, 静脉管腔变狭窄, 血流速度及血液性状都发生改变, 继而引发内皮细胞受损, 诱发栓塞。Cugatis 等^[16]对蓝山眼病研究 RVO 10a 发病率相关危险因素分析发现: 动静脉交叉压迫危险系数 (OR) 为 4.09, Ronald 等对 Beaver dam 眼病研究的 RVO 相关危险因素分析发现动静脉交叉压迫的 OR 值高达 16.75^[3]。近年来逐渐开展的 BRVO 的手术治疗方法——动静脉鞘膜切开术也是基于此种观点, 但是仍然缺乏组织病理学上的有力证明。

2.3 眼轴长度及屈光不正 眼轴长度和屈光不正与 RVO 之间是否存在联系尚未得到大多数学者的公认。Majji 等^[17]早在 1997 年对 354 例 BRVO 进行病例对照研究, 就发现有 70.7% 的患者有远视, 远视的危险系数 (OR) 为 3.42。后来 Tsai 等^[18]对 40 例 CRVO 患者和 77 例 BRVO 患者进行了病例对照研究, 发现 CRVO 组和 BRVO 组眼轴明显短于对照组, 表明眼轴短也可能是 RVO 发病的危险因素之一。其可能的致病机制包括: 远视患者的眼球直径小于近视患者, 使视网膜血管的相对位置发生改变; 由于眼轴短, 使视网膜动静脉更加拥挤地穿过筛板, 从而影响到静脉的血流, 当流经动静脉交叉处时静脉血流进一步变慢, 血液黏滞度增加, 红细胞聚集导致血栓形成。

2.4 青光眼及高眼压 一般认为青光眼导致 RVO 发生的机制可能是升高的眼压压迫筛板, 使局部血流变慢, 血管内皮细胞受损, 进而引起继发性的血栓形成。Nenciu 等^[19]对一组原发性开角性青光眼 (POAG) 患者 (31 例) 和一组高眼压 (OHT) 患者 (14 例) 进行了为期 2a 前瞻性研究, 发现 POAG 组发生 RVO 的发病率比高眼压组高, 发生阻塞的位置都局限在视盘处, 且发生静脉阻塞眼的眼压相对对侧眼降低。由于只是小样本的病例对照研究, 还缺乏正常人组的对照, 该实验缺乏统计学上的说服力, 但也提示了青光眼的视乳头改变可能在视网膜血管病理改变中起了一定作用。

3 其他致病机制 有研究表明高龄^[20]、女性^[21]及黑色人种^[22]较容易发生 RVO, 另外口服避孕药^[23]、血沉加快^[24]、脱水与禁食^[25]都能引起 RVO。但只是少数报告, 缺乏统计学上的有力证据。总而言之, RVO 不是由单一的致病因素或机制导致的, 如同 Hayreh 所说 RVO 是全身致病因素与局部致病因素以不同方式在不同程度上共同作用的结果, 因此需要我们辩证地发展地看待 RVO。相信在不久的将来, 随着自然科学发展的深入, RVO 的致病机制将会一步步被揭示。

参考文献

- 1 Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994;42(3): 109-132
- 2 The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central

- retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996;114(5):545-554
- 3 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
- 4 Maaroufi RM, Hamdi R, Jmili N, *et al.* Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion in adults. *East Mediterr Health J* 2004;10(4-5):627-632
- 5 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
- 6 Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color Doppler imaging; blood velocity characteristics and prediction of iris neovascularisation. *Ophthalmology* 2001;101(8):1362-1372
- 7 Rehak M, Rehak J, Müller M, *et al.* The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99(5):925-929
- 8 Ates O. The deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III in patients with retinal vein occlusion; a Turkish sample. *Clin Lab Haematol* 2006;28(6):391-392
- 9 Sodi A, Giambene B, Marcucci R, *et al.* Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(2):233-238
- 10 Cruciani F, Moramarco A, Curto T, *et al.* MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion. *Clin Ter* 2003;154(5):299-303
- 11 Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006;12(4):4-15
- 12 Wright AD, Martin N, Dodson PM. Homocysteine, folates, and the eye. *Eye* 2008;22(8):989-993
- 13 Gao W, Wang YS, Zhang P, *et al.* Hyperhomocysteinemia and low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion; a case-control study in a Chinese population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(10):1246-1249
- 14 Chua B, Kifley A, Wong TY, *et al.* Homocysteine and retinal emboli; the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):322-324
- 15 Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, *et al.* Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion; a retrospective pilot. *Regina* 2001;21(5):408-415
- 16 Cugatis, Wang JJ, Rochtchina E, *et al.* Ten-Year Incidence of Retinal Emboli in an Older Population. *Stroke* 2006;37(3):908-910
- 17 Majji AB, Janarthanan M, Naduvilath TJ. Significance of refractive status in branch retinal vein occlusion. A case-control study. *Retina* 1997;17(3):200-204
- 18 Tsai SC, Chen HY, Chen CY. Relationship between retinal vein occlusion and axial length. *Kao-hsiung J Med Sci* 2003;19(9):453-457
- 19 Nenciu A, Stefan C, Tebeanu E, *et al.* Retinal venous occlusion and intraocular pressure. *Oftalmologia* 2005;49(3):66-70
- 20 Lim LL, Cheung N, Wang JJ, *et al.* Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol* 2008;92(10):1316-1319
- 21 Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, *et al.* Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103(4):551-560
- 22 Rath EZ, Frank RN, Shin DH, *et al.* Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99(4):509-514
- 23 Kundu AK. Oral contraceptives and central retinal vein occlusion. *J Assoc Physicians India* 2002;50:1339-1340
- 24 Nwosu SN. Prevalence and pattern of retinal diseases at the Guinness Eye Hospital, Onitsha, Nigeria. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7(1):41-48
- 25 Francis PJ, Stanford MR, Graham EM, *et al.* Dehydration is a risk factor for central retinal vein occlusion in young patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(4):415-416