

# 视网膜静脉阻塞后视网膜缺血的研究现状

司昕<sup>1</sup>,高磊<sup>2</sup>,高荣玉<sup>2</sup>,王文亭<sup>2</sup>,刘广森<sup>2</sup>

(1.潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊 261000;

2.潍坊眼科医院眼底病区,山东 潍坊 261000)

**摘要:**视网膜循环的血管结构特征是独特的,视网膜静脉阻塞(RVO)是眼科最常见的疾病之一,其病理变化和机制也得到广泛研究,缺血性在RVO的两种主要类型:视网膜中央静脉阻塞(CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(BRVO),后者更为普遍。但BRVO通常发生在动静脉交叉处,在大多数情况下,动脉在静脉前通过。RVO是一种复杂的视网膜血管疾病,通常会导致严重的视力障碍,而RVO的另一种类型是半静脉闭塞,表现为仅视网膜中央静脉的一条干线闭塞。本文主要论述视网膜微循环的组织、生理及病理基础,病理变化及其机制,缺血评估手段对静脉阻塞的指导意义及治疗。

**关键词:**视网膜静脉阻塞;视网膜微循环;视网膜中央静脉阻塞;视网膜分支静脉阻塞

**中图分类号:**R774

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.007

**文章编号:**1006-1959(2021)15-0025-04

## Current Research Status of Retinal Ischemia After Retinal Vein Occlusion

SI Xin<sup>1</sup>,GAO Lei<sup>2</sup>,GAO Rong-yu<sup>2</sup>,WANG Wen-ting<sup>2</sup>,LIU Guang-sen<sup>2</sup>

(1.Clinical School of Weifang Medical University,Weifang 261000,Shandong,China;

2.Fundus Ward,Weifang Eye Hospital,Weifang 261000,Shandong,China)

**Abstract:**The vascular structure of the retinal circulation is unique, and retinal vein occlusion (RVO) is one of the most common diseases in ophthalmology. Its pathological changes and mechanisms have also been extensively studied. In the two main types of RVO, ischemia is central retinal vein occlusion (CRVO) and branch retinal vein occlusion (BRVO), the latter being more common. However, BRVO usually occurs at the intersection of arteries and veins. In most cases, the arteries pass in front of the veins. RVO is a complex retinal vascular disease that usually leads to severe visual impairment, while another type of RVO is hemivenous occlusion, which manifests as occlusion of only one trunk of the central retinal vein. This article mainly discusses the tissue, physiology and pathological basis of retinal microcirculation, pathological changes and their mechanisms, and the guiding significance and treatment of ischemia assessment methods for vein occlusion.

**Key words:**Retinal vein occlusion;Retinal microcirculation;Central retinal vein occlusion;Branch retinal vein occlusion

视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是眼科常见病,但不同患者的临床表现各异,预后也千差万别,而使用眼底相干光层析血管成像术(OCTA)可以使视网膜分支静脉阻塞患者的血管改变通过图像或数据的改变来直观的呈现出来,从而判断患者的预后,指导个性化治疗。视网膜分支静脉阻塞是继糖尿病性视网膜病变之后第二大最常见的视网膜血管疾病,黄斑水肿是视网膜分支静脉阻塞导致慢性视力丧失的最常见原因。目前,尚无有效的黄斑水肿治疗方法可以使用,但已提倡各种治疗选择。目前对视网膜分支静脉阻塞中黄斑水肿的病理生理学了解不足,可能是当前治疗成功有限的原因。OCTA一种非接触性、无创性、扫描速度快、分辨率高的眼底影像检查技术,能直接观察到视网膜分支静脉阻塞发生后眼底血管数量、血管内血流的灌注量及黄斑拱环区毛细血管的变化,具有重要的临床指导意义。本文主要分析视网膜微循环的病理变化,为临床治疗该类疾病提供理论依据。

### 1 视网膜微循环的组织、生理及病理基础

视网膜内单位组织重量的氧耗量明显高于人体内的绝大多数其他器官。视网膜循环在氧气输送中起

主要作用,并负责维持作为视觉功能基础的动态平衡机制。视网膜循环的血管结构特征是独特的,受眼睛的光学特性和分层视网膜内能量消耗的不均匀分布的限制。同样,血管密度的降低可能有助于为光感受器提供更清晰的视野图像,但在能量消耗增加的状态下,会增加视网膜缺血的风险。人类的组织学数据显示,视网膜浅层和深层毛细血管网的密度和层状组织有很大的差异。Chandrasekera E等<sup>[1]</sup>发现人类视乳头周围微循环的毛细血管丛呈串联和平行排列,具有明显的特异性,可能反映了视网膜各层独特的代谢需求和生化环境。该研究为视网膜血管生理学提供了新的信息,为了解视网膜血管疾病的不同自然病程提供了解剖学基础。成为解释体内成像技术(如光学相干断层血管成像)的重要组织学依据,该技术可对视网膜循环进行二维和三维可视化。

### 2 视网膜静脉阻塞后的病理变化及其机制

视网膜静脉阻塞以视网膜静脉充血扩张为特征,常伴有视网膜内出血、视网膜水肿、棉斑、视网膜渗出物和黄斑水肿(macular edema, ME)。缺血性视网膜静脉阻塞通常并发黄斑水肿、视网膜和虹膜新生血管,导致大量视力丧失。

视网膜静脉阻塞后,造成静脉引流受损,可导致视网膜缺氧,并伴有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的上调和释放。随着黄

作者简介:司昕(1994.12-),女,山东青岛人,硕士研究生,主要从事眼科学眼底病研究

通讯作者:高磊(1963.4-),男,山东烟台人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事眼科学眼底病研究

斑水肿的发展, VEGF 增加血管通透性, 导致血-视网膜屏障的破坏。黄斑水肿为视网膜循环障碍, 静脉缺血缺氧导致视网膜血管屏障破坏及视网膜色素上皮破坏, 从而造成微血管的渗漏, 累及到黄斑区即造成水肿<sup>[2]</sup>。局灶性内皮细胞增生可以是视网膜静脉阻塞为血栓形成的原因。另一种假说认为, 动脉和静脉之间扩张的纤维组织可能会撞击和扭曲静脉的管腔, 损害血管内皮细胞。血液的高粘滞性和中央动脉压力的突然下降是视网膜中央静脉阻塞(CRVO)血栓形成的其他系统因素。微动脉瘤常见于视网膜中央静脉阻塞的周边中, 同时伴有内皮细胞数量减少<sup>[3]</sup>。视网膜新生血管是机体缺血缺氧状态的一种代偿, 是视网膜静脉阻塞的病理改变之一<sup>[4]</sup>。VEGF 破坏原有内皮细胞之间的连接, 促进血管内皮的分裂, 异常的新生血管易破裂, 从而引起黄斑水肿<sup>[5]</sup>。

### 3 视网膜静脉阻塞对视功能的影响

视网膜静脉阻塞导致的视功能损害以阻塞的程度是否累及黄斑部而异, 黄斑受累后, 中心视力明显下降, 并出现视物变小和变形, 严重者仅存眼前指数或手动。如在视力尚存的情况下, 周边视野与阻塞区相应的不规则向心性缩小, 中央视野则常因黄斑部及其附近损害而有中心或傍中心暗点。

黄斑水肿是视网膜静脉阻塞患者视力受损的重要原因, 可造成视网膜永久性损伤, 导致中心视力下降<sup>[6]</sup>。Tyrberg M 等<sup>[7]</sup>发现 RVO 缺血引起的黄斑区神经元功能改变可能先于视力的下降, 因为缺血区域与隐含时间的延长有关。因此, 缺血引起的神经元功能改变可能导致视力下降。黄斑敏感度在 10° 和 20° 视野内与非灌注区呈显著负相关。由于视网膜缺血会损害感光细胞, 随着缺血区域的增加, 视网膜功能损害可能会变得更加严重。研究还发现 20° 视野内的黄斑厚度和体积与非灌注区显著相关<sup>[8,9]</sup>。因此, 当缺血的严重程度增加时, 这些因素的变化会导致黄斑水肿的增加。随着黄斑水肿的增加, 缺血也会加重, 结果可能会损害黄斑功能, 即中心凹视网膜厚度影响视网膜静脉阻塞患者的视觉功能<sup>[10]</sup>。进行性毛细血管阻塞可能导致缺血性黄斑水肿, 导致感光细胞功能受损。这些发现提示缺血性黄斑水肿对光感受器细胞的功能和机械损伤可能降低黄斑敏感度<sup>[11]</sup>。

### 4 缺血评估手段对静脉阻塞的指导意义

中央静脉阻塞研究组将缺血性视网膜中央静脉阻塞定义为在标准 55° 技术的视网膜超宽视野荧光素血管造影(FA)上发现 10 个以上视网膜无灌注的盘状区域。近年来 OCTA 和超宽视野 FA(UWF-FA)常用于评估视网膜静脉阻塞无灌注区(NP), 其中

OCTA 的引入为毛细血管网络的非侵入性成像提供了一种新的方法<sup>[12]</sup>。目前的超广域荧光血管造影(UWFFA)设备允许捕获单一的、高分辨率的、“200°”的视网膜区域的图像, 覆盖超过 80% 的视网膜表面。同时最近引入了投影软件来校正固有的周边变形, 这使得包括视网膜 NP 区在内的周边病变的精确和准确的测量成为可能<sup>[13]</sup>。

缺血指数(ISI)即未灌注的视网膜与全部可见视网膜的比率, 具有预测预后价值<sup>[14]</sup>。然而, 准确地评估 NP 区和可见视网膜的总面积得出 ISI 是具有挑战性的。在 OCTA 对应的 FA 图像中检测到血管长度与视网膜无灌注的相关性, 而且在 200° 捕获的 FA 图像中也检测到了血管长度与视网膜无灌注的相关性<sup>[15]</sup>。ME 的程度或无灌注区域(NPA)的范围与视力预后和抗 VEGF 治疗的反应相关。无灌注状态与 ME 复发密切相关, 特别是在中央凹和中央凹旁无灌注。未来的研究可能需要比较不同 OCTA 图像中的 NPA, 并评估视网膜血管随时间的变化对治疗的反应<sup>[16]</sup>。研究显示<sup>[17]</sup>, 动静脉交叉口的血管造影特征与 BRVO 的发病之间存在关联, 静脉交叉引起的 BRVO 的视网膜无灌注区域较静脉交叉引起的 BRVO 的视网膜无灌注区域更大, 并且有纵向扩大的趋势。

OCTA 确定的房室交叉模式与 NPA 大小相关。此外, 静脉交叉组的黄斑 NPA 明显大于动脉交叉组受影响的房室交叉处的静脉收缩可能是 NPA 发生的一个主要因素, 这种情况在 BRVO 中往往更为明显, 这有助于为每个 BRVO 患者制定优化的治疗方案<sup>[18]</sup>。RVO 的侧支总数与 RVO 的毛细血管无灌注程度显著相关, 提示侧枝循环的形成可能是视网膜缺血的一个潜在标志。此外, 右室静脉毛细血管丛的无灌注与侧支总数的相关性最显著<sup>[19]</sup>。BRVO 中的 CV 是毛细血管脱落的结果, 被认为代表视网膜毛细血管的重塑, 中心凹周围的 CV 可能是持续性黄斑水肿的良好指标<sup>[20]</sup>。

Suzuki N 等<sup>[21]</sup>研究了 BRVO 继发黄斑水肿的患者, 侧支循环在主要 BRVO 或缺血性类型的眼睛中更常见。1/3 的侧支发生渗漏, 所有渗漏的侧支内均有微动脉瘤(MA)。有侧支的黄斑水肿较无侧支的黄斑水肿消退更快、更频繁。侧支血管的形成可能对视力结果没有影响, BRVO 眼在急性期形成侧支血管。此外, 侧支的存在可能与黄斑水肿的吸收有关, 但侧支形成的 MA 有时可引起黄斑水肿。相比之下, 有侧支和无侧支的眼在基线时的平均 CRT 和 CRT 减少率有显著差异。Tsuboi K 等<sup>[22]</sup>应用多普勒光学相干断层成像(DOCT)和 OCTA 观察猫视网膜血阻塞模型表明侧支血管来源于已有的毛细血管网, 而不是

新生血管。

## 5 黄斑缺血评估手段及意义

黄斑缺血可以通过测量 FAZ 的大小来评估。Werner JU 等<sup>[23]</sup>比较了视网膜静脉阻塞患者 OCTA 和 FA 视网膜不同血管层的中心凹无血管区面积,该结果显示 ME 患者的 FAZ 比非 ME 患者的 FAZ 更大。研究表明,OCTA 与 FA 在评估视网膜无灌注和 FAZ 方面显示出良好的重叠性。然而,对于视力低下、ME 和视网膜出血的患者,它的使用仍然存在一些挑战,OCTA 需要更大的扫描面积才能在不久的将来取代 FA<sup>[24]</sup>。Adhi M 等<sup>[25]</sup>在不同水平上评估了 RVO 眼的黄斑周围视网膜毛细血管网的形态,并量化了 RVO 眼的 FAZ,并用 OCTA 将这些结果与对侧眼和健康对照者进行了比较,结果显示 RVO 患者的患眼和对侧眼均易发生视网膜深层毛细血管丛缺血,并显示这些眼的 FAZ 区扩大。Wons J 等<sup>[26]</sup>的研究表明,RVO 眼的最大 FAZ 直径与健康对侧眼相比增大,最佳矫正视力与 FAZ 最大直径呈显著正相关,RVO 患者 FAZ 的直径和形状明显不同。此外,BCVA 与 FAZ 的直径有显著的相关性,特别是在深层毛细血管网络的位置。

## 6 治疗

RVO 的治疗包含 3 个主要阶段:①确定并治疗可以改变的危险因素;②针对静脉阻塞本身的治疗;③并发症的治疗,如黄斑水肿、视网膜新生血管、玻璃体积血、继发视网膜脱离等,以提高视力和改善视物变形。目前临床以并发症的治疗和预防为主,BRVO 中产生的 VEGF 是引起黄斑水肿的主要原因,近年来玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制剂及地塞米松玻璃体内植入物是近年来常用的治疗方式,RVO 继发黄斑水肿患者经地塞米松玻璃体内植入物治疗后,视力和黄斑中心凹视网膜厚度得到明显改善<sup>[27]</sup>。视网膜激光光凝术是目前 BRVO 标准治疗方法,多项研究中都提到视网膜激光光凝术可以提高患者视力,使患者恢复增快,特别是近年来抗 VEGF 药物与激光光凝术联合治疗 BRVO 效果显著,已经成为目前最有效的治疗方式之一。总之,联合治疗已经成为趋势,其良好的效果和易于实施的方案使得 BRVO 得到有效治疗。

## 参考文献:

[1]Chandrasekera E,An D,McAllister IL,et al.Three-Dimensional Microscopy Demonstrates Series and Parallel Organization of Human Peripapillary Capillary Plexuses [J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2018,59(11):4327-4344.  
[2]Yao H,Wang T,Deng J,et al.The development of bloodretinal barrier during the interaction of astrocytes with vascular wall cells[J].Neural Regeneration Research,2014,9(10):1047-1094.  
[3]褚梦琪,毛剑波,朱莎,等.后 Tenon 囊下注射曲安奈德治疗

缺血型视网膜静脉阻塞黄斑水肿短期疗效观察[J].中华眼底病杂志,2016,32(5):522-526.

[4]Funatsu H,Yamashita H,Noma H,et al.Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetic macular edema [J].American Journal of Ophthalmology,2002,133(1):70-77.  
[5]朱妍,宋愈,黄黎黎.房水中血管内皮生长因子表达水平与黄斑水肿程度的相关性研究[J].临床眼科杂志,2017,25(2):137-140.  
[6]Daruich A,Matet A,Moulin A,et al.Mechanisms of macular edema:Beyond the surface [J].Progress in Retinal and Eye Research,2018,63(1):20-68.  
[7]Tyrberg M,Ponjavic V,Lovestam-Adrian M.Multifocal electroretinogram in patients with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone [J].Doc Ophthalmol,2008,117(3):185-189.  
[8]Noma H,Funatsu H,Mimura T,et al.Pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in branch retinal vein occlusion with macular edema [J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2010,248(11):1559-1565.  
[9]Noma H,Funatsu H,Mimura T,et al.Increase of aqueous inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion:a case control study [J].Journal of Inflammation,2010,7(1):1-7.  
[10]Suzuma K,Kita M,Yamana T,et al.Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion[J].Am J Ophthalmol,1998,126(3):409-416.  
[11]Noma H,Funatsu H,Mimura T.Influence of ischemia on visual function in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema [J].Clinical Ophthalmology (Auckland,N.Z.),2011,5(3):679-685.  
[12]Jia Y,Tan O,Tokayer J,et al.Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography[J].Opt Express,2012,20(4):4710-4725.  
[13]Tan CS,Chew MC,van Hemert J,et al.Measuring the precise area of peripheral retinal non-perfusion using ultra-widefield imaging and its correlation with the ischaemic index [J].Br J Ophthalmol,2016,100(6):235-239.  
[14]Tsui I,Kaines A,Havunjian MA,et al.Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion [J].Retina,2011,31(4):105-110.  
[15]Shiraki A,Sakimoto S,Tsuboi K,et al.Evaluation of retinal nonperfusion in branch retinal vein occlusion using wide-field optical coherence tomography angiography [J].Acta Ophthalmol,2019,97(6):e913-e918.  
[16]Choi KE,Yun C,Cha J,et al.OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion [J].Scientific Reports,2019,9(1):14153.  
[17]Kogo T,Muraoka Y,Iida Y,et al.Angiographic Risk Features of Branch Retinal Vein Occlusion Onset as Determined by Optical Coherence Tomography Angiography [J].Invest Oph-

thalmol Vis Sci,2020,61(2):8.

[18]Muraoka Y,Tsujikawa A.Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion [J].Jpn J Ophthalmol,2019,63(5):353-364.

[19]Lee HE,Wang Y,Fayed AE,et al.Exploring the relationship between collaterals and vessel density in retinal vein occlusions using optical coherence tomography angiography [J].PLoS One,2019,14(7):e0215790.

[20]Tsuboi K,Sasajima H,Kamei M.Collateral Vessels in Branch Retinal Vein Occlusion:Anatomic and Functional Analyses by OCT Angiography[J].Ophthalmol Retina,2019,3(9):767-776.

[21]Suzuki N,Hirano Y,Tomiyasu T,et al.Collateral vessels on optical coherence tomography angiography in eyes with branch retinal vein occlusion [J].The British Journal of Ophthalmology,2019,103(10):1373-1379.

[22]Tsuboi K,Kamei M.Longitudinal vasculature changes in branch retinal vein occlusion with projection-resolved optical coherence tomography angiography [J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2019,257(9):1831-1840.

[23]Werner JU,Bohm F,Lang GE,et al.Comparison of foveal avascular zone between optical coherence tomography angiogra-

phy and fluorescein angiography in patients with retinal vein occlusion[J].PLoS One,2019,14(6):e0217849.

[24]Nobre Cardoso J,Keane PA,Sim DA,et al.Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion [J].American Journal of Ophthalmology,2016,163(6):93-107.

[25]Adhi M,Filho MA,Louzada RN,et al.Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography [J].Investigative Ophthalmology&Visual Science,2016,57(9):486-494.

[26]Wons J,Pfau M,Wirth MA,et al.Optical Coherence Tomography Angiography of the Foveal Avascular Zone in Retinal Vein Occlusion[J].Ophthalmologica,2016,235(4):195-202.

[27]Capone A,Singer MA,Dodwell DG,et al.Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study)[J].Retina,2014,34(2):342-351.

收稿日期:2021-02-17;修回日期:2021-02-25

编辑/王朵梅