

# 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制研究

刘锦<sup>1</sup>, 邵欢<sup>1</sup>, 高春婷<sup>1</sup>, 霍昭<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月7日

## 摘要

视网膜静脉阻塞(RVO)是眼底常见的视网膜血管性疾病,其并发的黄斑水肿(ME)是RVO最严重的并发症,是引起视力下降的主要原因。随着经济的发展,RVO并发ME的患病率在增加,越来越多科学家研究其发病机制以及治疗方法。RVO并发ME发病机制复杂,本文就其发病机制展开综述。

## 关键词

视网膜静脉阻塞, 黄斑水肿, 细胞因子, 血视网膜屏障, 发病机制

# Research Progress on the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Jin Liu<sup>1</sup>, Huan Shao<sup>1</sup>, Chunting Gao<sup>1</sup>, Zhao Huo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 7<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is a common retinal vascular disease. Macular edema (ME) is one of the severest complication and the main reason for decreased visual acuity. With the development of the society, the prevalence of ME secondary to RVO is constantly increasing. Plenty of scientists are interested in the metabolism and treatment of ME secondary to RVO. The review discusses the

\*通讯作者。

文章引用: 刘锦, 邵欢, 高春婷, 霍昭. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5160-5164. DOI: 10.12677/acm.2023.134731

## complicated pathogenesis of ME with RVO.

### Keywords

Retinal Vein Occlusion, Macular Edema, Cytokine, Blood Retinal Barrier, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

视网膜静脉阻塞(Retinal vein occlusion, RVO)是黄斑水肿患者视力下降的常见原因,是仅次于糖尿病视网膜病变的第二大常见视网膜血管疾病。根据闭塞部位的不同,RVO可分为视网膜分支静脉阻塞(Branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(Central retinal vein occlusion, CRVO),BRVO通常发生在动静脉交叉处,而CRVO发生在视神经筛板或附近,影响男性和女性,最常见于60岁或60岁以上的患者[1]。研究表明2008年全球有1640万30岁及以上的人患有RVO,其中1390万人患有BRVO,250万人患有CRVO[1][2]。黄斑水肿是黄斑区域视网膜内和视网膜下液体的积累,是由多种视网膜疾病导致,并引发中心视力的丧失[3]。RVO继发ME的发生机制是多因子、多途径共同参与,本文就RVO继发ME发病机制进行综述。

### RVO继发ME的发病机制

RVO继发ME是由于视网膜静脉系统阻塞导致视网膜缺血、缺氧,导致组织和结构的损伤引起的视网膜组织内液体过多。

## 2. 血视网膜屏障(Blood-Retina-Barrier, BRB)的破坏

大脑和视网膜组织是人体中最耗能的系统,大脑占身体总质量的2%,消耗基础代谢率的20%,而视网膜消耗8%[4]。BRB包括内屏障和外屏障,内屏障主要由视网膜毛细血管内皮细胞和细胞间的紧密连接构成,主要调节调节视网膜毛细血管间的运输。外屏障由视网膜色素上皮细胞及其紧密连接组成,主要调节脉络膜血管网和视网膜之间的运输。RVO并发ME的发生是由于视网膜血管发生阻塞,使得视网膜组织缺血、缺氧,使视网膜毛细血管和视网膜色素上皮细胞结构和功能损害,引起毛细血管通透性、毛细血管静水压、组织静水压、组织渗透压和血浆渗透压的改变,导致视网膜内和视网膜下液体积聚,形成ME[5][6]。

### 2.1. 小胶质细胞的激活

小胶质细胞作为视网膜中主要的免疫细胞,功能是监测微环境,并对应激、感染和损伤做出快速反应,因此是神经炎症反应的重要调节因子[7]。视网膜分支静脉阻塞通过激活视网膜内的小胶质细胞引起炎症反应,进而引发中性粒细胞浸润,加剧血视网膜屏障损伤,造成神经视网膜的不可逆损伤。Joël J等通过比较PLX5622(一种选择性酪氨酸激酶抑制剂作用于靶向集落刺激因子1受体(Colony Stimulating Factor 1 Receptor, CSF1R))治疗方案的患有RVO的小鼠和无治疗方案RVO小组得出抑制带有CSF1R的细胞,主要是小胶质细胞和单核细胞,可以减轻缺血损伤并挽救视网膜神经节细胞。Christophe R等研究表明单核细胞来源的血管周围巨噬细胞增加可防止视网膜静脉阻塞中内皮细胞死亡[8]。Otxoa-de-Amezaga A

等利用小鼠建立缺血性卒中模型后,证明了反应性小胶质细胞吞噬缺血性病变组织周围的中性粒细胞,而局部小胶质细胞的丢失和缺血核心发生的营养不良与中性粒细胞积聚有关。因此,小胶质细胞的吞噬功能是对抗脑缺血中性粒细胞对血管和组织损伤的关键防线[9]。

## 2.2. Müller 细胞功能障碍

Müller 细胞是视网膜神经胶质细胞的一种,是构成视网膜毛细血管的基底膜的主要成分。水通道蛋白-4 (Aquaporin-4, AQP4)是血管周围神经胶质区高度表达的中枢神经系统通道。在视网膜中,两种类型胶质细胞星形胶质细胞和 Müller 细胞参与血视网膜屏障(BRB),这两种细胞均表达 AQP4[11]。1) Nicchia GP 等通过小鼠模型研究 AQP4 缺失对胶质细胞的影响,使用 Müller 细胞标记物谷氨酰胺合成酶(Glutamine Synthetase, GS)和星形胶质细胞标记物(Glial Fibrillary Acid Protein, GFAP)对 Müller 细胞和星形胶质细胞进行免疫荧光和 western blot 分析, AQP4 基因敲除(knockout, KO)视网膜中星形胶质细胞上调,以及视网膜中炎症标志物(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  和 ICAM-1)也上调,表明 AQP4 缺失与胶质细胞表型有关。所有这些结果表明, AQP4 缺失直接导致 BRB 功能障碍和小鼠视网膜胶质细胞状态改变,不同的调控元件控制着星形胶质细胞和 Müller 细胞的反应[10]。2) 在视网膜组织缺血、缺氧的条件下, IL-1 $\beta$  主要通过 p38 MAPK/NF-KB 通路激活 IL-6 启动子活性,从而诱导 Müller 细胞产生 IL-6,进而增加毛细血管通透性[11]。

## 3. 细胞因子的释放

### 3.1. VEGF

RVO 的常见并发症是异常新生血管的生成,新生血管的血管通透性增加导致 ME。异常新生血管生成主要由血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的过量产生引起。缺血、缺氧诱导 VEGF 表达上调,导致内皮细胞增殖、血管通透性和血管生成增加。VEG 通过特异性地作用于血管内皮细胞,破坏原有内皮细胞之间的连接,并且激活血管内皮细胞,促进血管内皮细胞有丝分裂、移行和重建导致血管通透性增加和新生血管生成; VEGF 通过诱导闭锁蛋白、支架蛋白和粘附蛋白的磷酸化,破坏视网膜内屏障结构影响屏障功能[12]。

### 3.2. IL-6

IL-6 是由活化的 T 细胞、单核巨噬细胞及某些肿瘤细胞等产生,通过与细胞膜上 IL-6 受体结合来参与炎症反应。众多研究表明房水或玻璃体内 IL-6 水平的升高与 RVO 继发 ME 发病相关,炎症细胞因子白细胞介素(interleukin-6, IL-6)具有多种功能,包括影响肌动蛋白丝重排,这可以在细胞之间产生间隙连接增加内皮细胞的通透性[12]。Noma H 等研究表明缺血型 CRVO 患者玻璃体液中 IL-6 水平明显高于无缺血型 CRVO 患者,且 IL-6 水平与黄斑水肿程度显著相关[13]。Mesquida M 等利用人视网膜色素上皮细胞(Human retinal pigment epithelial cell, ARPE-19)和人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cell, HRMEC)单层模拟 BRB 外屏障和内屏障,得出 IL-6 可逆地破坏 ARPE-19 细胞的完整性,但不影响 HRMECs 的结论,证明 IL-6 通过改变 RPE 的通透性导致 ME [14]。

### 3.3. TNF- $\alpha$

肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )主要是由活化的单核细胞或巨噬细胞产生,受体广泛表达在人类 RPE 细胞、Müller 细胞、脉络膜血管内皮细胞的一种细胞因子[15]。Wei F 等建立一个 TNF- $\alpha$  处理人脐静脉内皮细胞系的炎症模型,得出 TNF- $\alpha$  是通过 RhoA/ROCK2 (The Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase II)途径增加血管通透性[16]。Chen J 等人发现 RhoA/ROCK 途径通过内化 VE-钙

黏蛋白(一种钙依赖的细胞粘附分子)增加血管通透性,破坏 BRB [17]。Wang H 等人建立小鼠激光诱导脉络膜新生血管(Choroidal Neovascularization, CNV)得出 TNF- $\alpha$  在色素上皮细胞中通过活性氧依赖的  $\beta$ -连环蛋白激活上调 VEGF 表达: VEG 通过特异性地作用于血管内皮细胞,破坏原有内皮细胞之间的连接,并且激活血管内皮细胞,促进血管内皮细胞有丝分裂、移行和重建导致血管通透性增加和新生血管生成 [18]。

### 3.4. IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$  是一种重要的促炎细胞因子,可诱导视网膜缺血再灌注损伤[19]。(The toll-like receptor, TLR4)通过识别中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)损伤诱导的内源性配体和病原体,在内源性免疫反应中发挥关键作用[20]。TLR4 的激活可以促进核因子(nuclear factor-kappa B, NF-KB),重要的下游信号分子从细胞质转移到细胞核,进而激活胶质细胞分泌多种促炎分子,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  和 IL-6 [21]。乙酰血清素(N-acetylserotonin, NAS)是褪黑素的前体,具有抗氧化和抗细胞凋亡的特性。Liu J 等研究通过大鼠模型揭露在视网膜缺血再灌注组织中, NAS 通过 TLR4/NF-KB/NLRP3 通路减少 IL-1 $\beta$  表达[19]。

### 3.5. IL-8

IL-8 是一种激活中性粒细胞和 T 细胞的强效趋化剂,是由血管内皮细胞暴露于缺氧和氧化应激产生。Noma H 等发现平均模糊率与 IL-8 等细胞因子的对数转换房水水平呈显著负相关,但与 VEGF 无显著负相关。在非缺血性 CRVO 和黄斑水肿患者中,视网膜血流速度与炎症因子的相关性可能比 VEGF 更强[22]。有研究表明 IL-8 水平升高,且与 ME 严重程度和视网膜缺血呈正相关[23]。Rezar-Dreindl S 等发现 IL-8 水平与 ME 严重程度和视网膜缺血呈正相关,在 CRVO 水平高于 BRVO [24]。

## 4. 总结

RVO 并发 ME 发病机制复杂,本文从 BRB 破坏、神经胶质细胞的作用以及细胞因子释放以及通路的激活各个方面对 RVO 并发 ME 的发病机制进行综述。其中最重要的是 BRB 的破坏,导致屏障的保护作用遭到破坏,视网膜的液体增加,损伤视网膜组织及血管,加剧缺血、缺氧状态,导致 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等细胞因子的增加,激活各种通路,导致 ME 的产生,影响患者视力。目前抗 VEGF 药物、激光光凝术和类固醇药物为主流治疗手段,但存在一定局限性。研究更具体的发病机制,研究更多靶向药物,任重而道远。

## 参考文献

- [1] Song, P., Xu, Y., Zha, M., *et al.* (2019) Global Epidemiology of Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Incidence, and Risk Factors. *Journal of Global Health*, **9**, 10427. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427>
- [2] Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., *et al.* (2010) The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, **117**, 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.017>
- [3] Daruich, A., Matet, A., Moulin, A., *et al.* (2018) Mechanisms of Macular Edema: Beyond the Surface. *Progress in Retinal and Eye Research*, **63**, 20-68. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.006>
- [4] Diaz-Coranguéz, M., Ramos, C. and Antonetti, D.A. (2017) The Inner Blood-Retinal Barrier: Cellular Basis and Development. *Vision Research*, **139**, 123-137. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.05.009>
- [5] Cunha-Vaz, J. (2017) Mechanisms of Retinal Fluid Accumulation and Blood-Retinal Barrier Breakdown. *Developments in Ophthalmology*, **58**, 11-20. <https://doi.org/10.1159/000455265>
- [6] 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展[J]. 国际

- 眼科杂志, 2019, 19(11): 1888-1891.
- [7] Kirkley, K.S., Popichak, K.A., Afzali, M.F., *et al.* (2017) Microglia Amplify Inflammatory Activation of Astrocytes in Manganese Neurotoxicity. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 99. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0871-0>
- [8] Rouboux, C., Dominguez, E., Raoul, W., *et al.* (2019) Mo-Derived Perivascular Macrophage Recruitment Protects against Endothelial Cell Death in Retinal Vein Occlusion. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, 157. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1547-8>
- [9] Otxoa-de-Amezaga, A., Miro-Mur, F., Pedragosa, J., *et al.* (2019) Microglial Cell Loss after Ischemic Stroke Favors Brain Neutrophil Accumulation. *Acta Neuropathologica*, **137**, 321-341. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1954-4>
- [10] Nicchia, G.P., Pisani, F., Simone, L., *et al.* (2016) Glio-Vascular Modifications Caused by Aquaporin-4 Deletion in the Mouse Retina. *Experimental Eye Research*, **146**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.03.019>
- [11] Liu, X., Ye, F., Xiong, H., *et al.* (2015) IL-1beta Induces IL-6 Production in Retinal Muller Cells Predominantly through the Activation of p38 MAPK/NF-kappaB Signaling Pathway. *Experimental Cell Research*, **331**, 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.040>
- [12] Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2020) Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 3457. <https://doi.org/10.3390/jcm9113457>
- [13] Noma, H., Funatsu, H., Mimura, T., *et al.* (2009) Vitreous Levels of Interleukin-6 and Vascular Endothelial Growth Factor in Macular Edema with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **116**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.034>
- [14] Mesquida, M., Drawnel, F., Lait, P.J., *et al.* (2019) Modelling Macular Edema: The Effect of IL-6 and IL-6R Blockade on Human Blood-Retinal Barrier Integrity *in Vitro*. *Translational Vision Science & Technology*, **8**, 32. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.32>
- [15] 刘自强, 金明. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的发病机制研究进展[J] 中国中医眼科杂志, 2021, 31(12): 897-901.
- [16] Wei, F., Liu, S., Luo, L., *et al.* (2017) Anti-Inflammatory Mechanism of Ulinastatin: Inhibiting the Hyperpermeability of Vascular Endothelial Cells Induced by TNF-Alpha via the RhoA/ROCK Signal Pathway. *International Immunopharmacology*, **46**, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.007>
- [17] Chen, J., Sun, L., Ding, G.B., *et al.* (2019) Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation Induces Human Brain Microvascular Endothelial Cell Hyperpermeability via VE-Cadherin Internalization: Roles of RhoA/ROCK2. *Journal of Molecular Neuroscience*, **69**, 49-59. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01326-8>
- [18] Wang, H., Han, X., Wittchen, E.S., *et al.* (2016) TNF-Alpha Mediates Choroidal Neovascularization by Upregulating VEGF Expression in RPE through ROS-Dependent Beta-Catenin Activation. *Molecular Vision*, **22**, 116-128.
- [19] Liu, J., Zhang, N., Zhang, M., *et al.* (2021) N-Acetylserotonin Alleviated the Expression of Interleukin-1beta in Retinal Ischemia-Reperfusion Rats via the TLR4/NF-kappaB/NLRP3 Pathway. *Experimental Eye Research*, **208**, Article ID: 108595. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108595>
- [20] Qi, Y., Zhao, M., Bai, Y., *et al.* (2014) Retinal Ischemia/Reperfusion Injury Is Mediated by Toll-Like Receptor 4 Activation of NLRP3 Inflammasomes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **55**, 5466-5475. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14380>
- [21] Guo, Z., Yu, S., Chen, X., *et al.* (2016) NLRP3 Is Involved in Ischemia/Reperfusion Injury. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **15**, 699-712. <https://doi.org/10.2174/1871527315666160321111829>
- [22] Noma, H., Yasuda, K., Mimura, T., *et al.* (2020) Relationship between Retinal Blood Flow and Cytokines in Central Retinal Vein Occlusion. *BMC Ophthalmology*, **20**, 215. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01486-x>
- [23] Noma, H., Mimura, T., Yasuda, K., *et al.* (2014) Role of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptors-1 and -2, Their Ligands, and Other Factors in Branch Retinal Vein Occlusion with Macular Edema. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **55**, 3878-3885. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-13961>
- [24] Rezar-Dreindl, S., Eibenberger, K., Pollreis, A., *et al.* (2017) Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant on Intra-Ocular Cytokines and Chemokines in Eyes with Retinal Vein Occlusion. *Acta Ophthalmologica*, **95**, e119-e127. <https://doi.org/10.1111/aos.13152>