

高血压患者视网膜微循环改变与全身靶器官损害关系的研究进展

燕 鹏¹, 杨冬妮^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院眼科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

高血压是一种以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征。急性或慢性的血压升高容易引起心脏、脑、肾脏、眼、外周血管等重要靶器官的结构和功能发生损害。高血压性视网膜病变是眼部最常见的表现, 由于视网膜血管与体内其他血管具有相似的胚胎起源, 高血压视网膜病变一直被认为是高血压损害其他靶器官的重要标志之一。光学相干断层血管成像(OCTA)是近年来迅速发展并广泛应用于临床的一种非侵入性、高分辨率、可重复的实时光学成像技术, 能够无创地对视网膜微循环进行成像并评估眼部微循环状态。相信随着技术的不断进步、数据更精确的分析, OCTA能够为评估全身靶器官损伤提供更多新思路。

关键词

高血压视网膜病变, 靶器官损伤, 光学相干断层血管成像, 综述

Research Progress on the Relationship between the Changes of Retinal Microcirculation and Systemic Target Organ Damage in Patients with Hypertension

Peng Yan¹, Dongni Yang^{2*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Ophthalmology, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

*通讯作者。

Abstract

Hypertension is a cardiovascular syndrome characterized by increased systemic arterial pressure. Acute or chronic increase in blood pressure can easily cause damage to the structure and function of important target organs such as heart, brain, kidney, eye, peripheral blood vessels and so on. Hypertensive retinopathy is the most common manifestation of the eye, because the retinal vessels have similar embryonic origin to other blood vessels in the body, hypertensive retinopathy has always been regarded as one of the important signs of hypertensive damage to other target organs. Optical coherence tomography (OCTA) is a non-invasive, high-resolution, repeatable real-time optical imaging technique that has been rapidly developed in recent years and widely used in clinic. It can non-invasively image retinal microcirculation and evaluate the state of ocular microcirculation. It is believed that with the continuous progress of technology and more accurate analysis of the data, OCTA can provide more new ideas for the assessment of systemic target organ damage.

Keywords

Hypertensive Retinopathy, Target Organ Injury, Optical Coherence Tomography Angiography, Review

Copyright © 2024 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

高血压是一种以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,同时也是很多疾病的危险因素[1]。高血压可以引起心肌肥厚、颈动脉增厚及斑块、血管重构、视网膜病变、慢性肾功能不全等靶器官损害[2] [3]。据统计,全球范围内每年因高血压并发症死亡的人数可达940万[4]。目前,高血压人群的数量呈上升趋势,预计到2025年,全球患有高血压的人数将近15.6亿[5]。高血压视网膜病变(Hypertensive Retinopathy, HTNR)是指急性或慢性的血压升高引起的血管重塑、视网膜缺血缺氧,最终导致视网膜的结构和视功能发生改变的眼部疾病。视网膜血管与体内其他血管具有相似的胚胎起源,同时还拥有在活体内直接被观察到的独特优势[6]。国外一项基于一般人群的调查结果显示视网膜局灶性小动脉狭窄、动静脉压迹、出血及微动脉瘤在高血压患者中更常见[3] [7]。原发性高血压患者约70%以上存在不同程度的视网膜病变,该类人群多合并有高血压引起的其他靶器官损伤,因此大多数研究者认为观察视网膜微循环的变化可能会为高血压患者全身靶器官病理变化的评估提供依据[8] [9]。目前关于高血压视网膜病变的诊断主要是针对临床医生对眼底体征的描述,对视网膜的微循环却难以做到量化评估。

光学相干断层血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是近年来广泛应用于临床的一项有着快速、可重复特点的眼科检查,该检查能够无创地对视网膜微循环进行成像,并通过其内置的软件或其他方式将图像量化为数据,继而评估视网膜的微循环状态。既往研究表明高血压在早期主要表现为小动脉壁的损伤,因此视网膜的微循环也易受到影响[10]。若能够在高血压尚未引起靶器官不可逆损伤的早期准确评估患者风险,对预防高血压并发症、血压管理、治疗效果及预后将会有重要意义[11]。视网膜改变与靶器官损伤之间的关系一直是临床及学术界关注的热点话题[12]。本文着重以OCTA为视

角, 对目前该领域的研究现状进行综述并进一步探讨高血压视网膜病变与全身靶器官损害之间的关系及临床意义。

2. 视网膜微循环与靶器官损害间的关系

2.1. 视网膜微循环与心脏之间的联系

视网膜微血管异常反映了高血压及其他原因引起的小动脉损伤, 这种损伤可能是潜在的系统性大中血管疾病的结果[13][14]。目前多个国际指南中提出高血压视网膜病变是全身靶器官损伤的迹象, 应对该类人群采取更积极的治疗[15]。以往的研究表明高血压患者的视网膜病变与常见的冠心病、中风和颈动脉增厚有关。在 2018 年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲高血压学会(ESH)指南中提出视网膜评估是评估心血管风险的基本检查, 对高血压患者的危险分层和指导治疗具有重要意义[3]。Sacide Erden 等[16]收集了 655 例高血压患者的相关数据以评估高血压患者视网膜病变的患病率和危险因素, 结果显示高血压的程度和持续时间增加了 HTNR 的发病率, 但在其研究中并未发现轻度 HTNR 与其他心血管风险的相关性。Tien Yin Wong 等[17]使用眼底摄影探讨非糖尿病患者视网膜微血管特征与动脉粥样硬化的关系, 结果显示视网膜病变与冠心病、心肌梗死、中风、颈动脉斑块以及颈总动脉和颈内动脉内膜-中层厚度增加有关, 但是局灶性和广泛性小动脉狭窄和动静脉压迹与大多数动脉粥样硬化指标无关, 因此其推测视网膜血管的改变可能不同于动脉粥样硬化。刘源等[18]在研究中发现 HTNR 人群的心脏扩大程度显著增加, 且重度 HTNR (KWB 分级系统 III、IV 级)较轻度(KWB 分级 I、II)程度更甚。刘潇等[19]的研究也得到了相同的结果。有调查研究显示视网膜存在出血和微动脉瘤体征的高血压患者发生充血性心力衰竭的可能性比无相关体征的患者高两倍[3]。以往的研究支持 HTNR 及其严重程度与心脏之间存在紧密联系, 但大多数研究注重表述高血压与视网膜病变的相关性, 视网膜微循环与全身血管疾病的联系少有详细阐述[5]。近年来, 随着 OCTA 技术在临床中的广泛应用, 为研究者们进一步探讨视网膜微循环与心脏损伤之间的联系提供新的方向。Simone Donati 等[20]人在研究中发现高血压人群的视网膜深层毛细血管密度出现了不同程度的减少, 在血压未被控制的患者中深层毛细血管密度更低。Chua [21]等人的研究结果也提示血压控制良好的患者在黄斑区的深层毛细血管中具有更高的血管密度。这两项研究更深一步的指出了高血压患者的血压控制水平与视网膜微循环间的密切联系, 但研究中并没有指出视网膜血管密度与心血管疾病相关性。Pascual-Prieto 等[22]应用 OCTA 对比了不同心血管风险的高血压患者黄斑和视盘周围血管密度, 指出心血管风险高的高血压患者黄斑区浅层和深层视网膜毛细血管密度值更低, 而视盘周围的血管密度无差异。Jin Wang 等[23]在一项冠心病与视网膜微循环变化的研究中发现冠心病患者的视网膜黄斑中心凹周围的旁中心凹区、上方、下方、鼻侧、颞侧区域的浅层及深层毛细血管的血流密度及面积存在显著下降趋势, 指出视网膜血管密度的降低与冠状动脉和分支狭窄密切相关, 反映了眼底微血管改变与冠状动脉病变的严重程度和进展的相关性。但该研究并未将糖尿病患者排除在外, 既往有相关研究表明, 在尚未发展为糖尿病视网膜病变的早期即存在视网膜深层及浅层毛细血管密度的改变, 因此研究可能存在误差。Louis Arnould 等[24]在一项前瞻性研究中采集了 237 例急性冠状动脉综合征患者的 OCTA 图像, 结果显示浅层视网膜微血管密度与急性冠状动脉综合征患者的心血管特征密切相关, 在不同视网膜血管密度的实验组中发现血管密度低的患者左心室射血分数更低, 肌钙蛋白水平较高, 可能与心肌受损有关。Marc-Antoine Hannappe 等[25]研究中也发现了急性冠状动脉综合征患者的视网膜浅层毛细血管密度的下降。Jacqueline Chua 等人[26]在研究中探讨了高血压患者视网膜毛细血管密度与心脏重构(左心室质量、重构指数、间质纤维化、整体纵向应变和左心室肥厚)之间存在显著相关性。其研究结果显示在浅层毛细血管密度较低的患者中存在左心室质量、间质体积较高, 整体纵向应变较差的趋势。HTNR 与心脏血管之间的关系复杂而密切, 理解这种关系对于预防、治疗、评估高血压及其并发症具有重要意义。

2.2. 视网膜微循环与肾脏之间的关系

高血压视网膜病变与肾功能不全密切相关, 既往有相关研究表明肾功能受损和尿中白蛋白浓度升高会增加罹患心血管疾病的风险[27]。有研究者认为视网膜微循环的改变可能作为患者肾功能恶化的预测性指标[28]。Lim 和 Sng 等人在以往的研究中发现了肾小球滤过率与视网膜血管异常之间的相关性[29]。Terheyden 等[30]应用 OCTA 观察高血压危象患者(收缩压 ≥ 180 mmHg 和/或舒张压 ≥ 110 mmHg)的浅层、深层视网膜毛细血管图像后指出与正常人相比视网膜黄斑区深层毛细血管密度及血管骨架密度显著降低, 并指出这种变化可能与高血压危象发作后的时间以及视网膜病变的存在和程度无关, 而与肾衰竭相关。Guillaume Alan 等人[31]在一项关于造影剂诱发急性肾损伤的研究中发现视网膜黄斑区周围的浅层毛细血管密度显著降低。其认为视网膜血管密度可作为冠状动脉造影后对比剂诱发急性肾损伤的独立预测因子。Craig Balmforth 等人[32]对比了高血压患者、慢性肾脏病和健康对照组的 OCTA 图像后指出慢性肾脏病患者的脉络膜及视网膜变薄与肾小球滤过率降低和蛋白尿增多有关, 但与血压无关, 并表示在肾功能恶化过程可能存在氧化应激、亚临床炎症和内皮功能障碍使视网膜发生变化。Maria Vadalà 等人[33]的研究得出了部分相同的结果, 其在对不同肾功能水平的高血压患者视网膜观察的研究中发现慢性肾脏病患者的视网膜具有更薄的趋势。相对于高肾小球滤过率和非慢性肾脏病患者, 低肾小球滤过率和慢性肾脏病患者的视网膜血管密度更低。其认为慢性肾脏病与视网膜变薄、肾小球滤过率和肾功能下降以及视网膜血管密度进行性降低相关, 而肾小球滤过率与视网膜厚度无直接相关性。此外研究中还发现尿白蛋白与视网膜厚度以及浅层中心凹旁的视网膜血管密度之间呈负相关。但在该研究中并未发现肾小球滤过率与视网膜厚度的相关性, 其认为可能入选的慢性肾脏病患者肾功能较好, 需要更多相关研究进行论证。Chua 等人[21]在研究中探讨了深层视网膜毛细血管密度与动态血压和肾脏参数的相关性。研究显示在血压控制不佳、动态血压较高和肾小球滤过率较低的人群中存在深层视网膜毛细血管密度降低的趋势。但是肾小球滤过率与深层视网膜毛细血管密度无相关性。其解释出现这样的结论可能是在估计肾小球滤过率时考虑了年龄因素。Donati 等人[20]对比了首诊及治疗后的高血压患者与正常人视网膜微循环的差异, 研究结果显示与健康受试者相比, 高血压患者深层视网膜的血管密度显著降低、中心凹无血管区面积增大。与首诊高血压的患者相比, 血压未控制的患者微量白蛋白尿水平显著升高。微量白蛋白尿是微血管损伤的标志, 但很遗憾在研究中并未发现其与 OCTA 相关指标间的联系。未来仍然需要进一步探讨这种关系及机制。

2.3. 视网膜微循环与脑之间的关系

视网膜血管系统是大脑血管系统的延伸, 具有胚胎学、解剖学和生理学的共同特征。脑血管疾病是指大脑微动脉、小动脉、毛细血管、小静脉的病理改变, 其发病机制尚不清楚, 近年来该疾病在脑卒中领域引起了广泛关注。脑小血管疾病是全世界约五分之一卒中的病因, 高血压病史是脑小血管病的独立危险因素[34]。Jiaqi Li 等[35]的研究结果表明轻度高血压视网膜病变(KWB I、II 级)与卒中风险呈正相关。李成武等[36]在研究中也提到视网膜动静脉直径比值与脑卒中的相关性。闫睿等人[37]指出中度的 HTNR 患者即使是在血压控制良好的情况下仍然存在较高的脑卒中风险。HTNR 患者发生卒中的风险比无视网膜病变的人群高 2~3 倍, 并且不同视网膜病变体征与不同的卒中亚型存在关联, 例如视网膜小动脉狭窄与腔隙性脑梗, 出血及微血管瘤与脑出血等[3][38]。还有部分研究者提出 HTNR 可能与痴呆和认知障碍相关[39]。Wong 等人[13]对 10,358 名志愿者进行视网膜摄影和视网膜微血管异常的标准分级后随访观察, 研究结果显示在平均 3 年半的时间内有 110 人发生了脑卒中, 其指出视网膜微血管体征可预测卒中的发生, 卒中的风险随动-静脉比值降低而增加。Qian Tang 等人[40]在应用眼底造影探究视网膜微循环与脑血管疾病关系的研究中发现脑小血管病患者视网膜中央静脉直径较宽, 动-静脉比值较低。脑小血管

疾病在脑磁共振成像(MRI)上表现为脑白质和深灰质的异常高信号或低信号,最常见的形态学表现为白质高信号和腔隙性梗死[41]。Zhe Xu 等人[42]在一项应用 OCTA 及脑 MRI 探讨黄斑微血管参数与脑小血管病关系的研究中发现视网膜血管骨架密度和血管直径与较大的室旁白质高信号体积相关,但与深部白质高信号体积无关。较低的血管密度与更高的整体白质高信号体积和更多的血管周围间隙相关。此外,研究中还发现了脑血管病患者具有更低的黄斑中心凹无血管区面积,但该结论尚有争议。Stewart J. Wiseman 等人[43]量化了轻度缺血性卒中患者视网膜血管密度及分形维数,其表示较低的浅层视网膜血管密度与脑 MRI 较高的平均扩散率和较低的血管反应性相关。Clara F. Geerling [44]等人在研究中发现 MRI 下脑小血管病变程度与视网膜深部毛细血管血流量减少相关。Xiaojing Wang 等人[41]的研究结果显示脑小血管疾病患者的黄斑颞侧浅层毛细血管密度明显低于正常老年人,深层毛细血管的差异则无统计学意义。在视盘周围毛细血管网络中,脑小血管疾病患者的血管密度同样低于健康对照组。其认为黄斑浅层毛细血管丛血管密度的减少比在深层毛细血管丛中更显著的原因可能是因为视网膜浅层的毛细血管丛比深层拥有更好的自我调节,而这种血管的自我调节在老年人群中表现更差,由于招募人群的年龄相对较大,正常老年人的深层毛细血管自我调节受损,浅层可能尚未受到影响,而脑小血管病患者由于更严重的缺血和缺氧,深层及浅层的血管自动调节均受损。阿尔兹海默病的特征在于 β -淀粉样蛋白细胞外斑块和 tau 微管相关蛋白形成的细胞内神经纤维缠结引起的深部脑萎缩[45]。目前关于阿尔兹海默病患者视网膜微循环改变存在争议, Hong Jiang [46]、 Mehmet Bulut [45]、 Larissa Lahme [47]利用 OCTA 观察阿尔茨海默病患者的黄斑区微血管变化情况,结果显示与健康对照组相比,阿尔茨海默病患者的视网膜浅层毛细血管丛血管密度的下降。 Mehmet Bulut 认为血管密度的降低与血管内皮生长因子同淀粉样蛋白结合积累并限制在斑块内引起的血管生成减少相关。 Hong Jiang [46]的研究结果中还提到了黄斑区深层毛细血管丛存在血管密度下降。但 Giuseppe Querques [48]及 Jurre den Haan [49]却并未发现浅层毛细血管丛和深层毛细血管丛的血管密度变化,但并未在研究中解释原因。 Mehmet Bulut [45]及 Bliss Elizabeth O'Bryhim [50]在研究中将黄斑中心凹无血管区的面积纳入观察指标,该区域易受缺血影响,结果显示其显著增加,提示黄斑区可能存在缺血。但 Jurre den Haan 却并未发现该区域与健康对照组间的差异,其指出上述研究结果可能高估了疾病对黄斑微循环的影响。 Larissa Lahme [47]在研究中将视盘周围毛细血管密度纳入观察指标,研究结果显示阿尔茨海默病患者视盘周围毛细血管密度下降,其认为该类患者的视网膜血管异常不局限于黄斑区。

3. 展望

高血压视网膜病变机制复杂,但目前临床医生并未对高血压视网膜病变的诊治给予足够重视。目前的 OCTA 的相关研究多期望在高血压早期发现微血管异常,以此更早期发现和评估高血压视网膜病变程度,继而评估高血压管理和心血管风险,为早期发现并干预高血压靶器官损害提供指导。但在目前的研究中,仍然有待解决的问题:

1) OCTA 的出现给视网膜微循环的探究提供了新的手段,但现有的相关研究较少且大多研究为小样本的前瞻性研究,而在 OCTA 视角下探讨视网膜微循环与靶器官损伤关系的研究更少。目前已有研究者关注视网膜微循环的其他参数,如视盘周围毛细血管密度等。但该部位的研究较少,且研究结果尚无定论,相信未来在更多研究者的参与下能有进展。

2) 目前临床中最广泛使用的高血压视网膜病变分级存在局限性,有研究者提出基于 OCTA 的高血压视网膜病变分级[51],但此分级成为新的标准仍有很长一段距离。

3) 临床中靶器官损伤或高血压患者往往合并其他全身疾病,在分析高血压与靶器官损伤之间关系时可能受其他因素的影响,得出不同的结论。

4) 由于市面上的 OCTA 仪器厂家不同、采集的图像质量不同, 血流信号引起的深层血管的信号衰减或伪影等, 可能影响研究结果, 仍是待解决的问题。

参考文献

- [1] Wong, T. and Mitchell, P. (2007) The Eye in Hypertension. *The Lancet*, **369**, 425-435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60198-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60198-6)
- [2] Fraser-Bell, S., Symes, R. and Vaze, A. (2017) Hypertensive Eye Disease: A Review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **45**, 45-53. <https://doi.org/10.1111/ceo.12905>
- [3] Cheung, C.Y., Biousse, V., Keane, P.A., et al. (2022) Hypertensive Eye Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00342-0>
- [4] Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., et al. (2012) A Comparative Risk Assessment of Burden of Disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2224-2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- [5] Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., et al. (2005) Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *The Lancet*, **365**, 217-223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- [6] Di, Marco, E., Aiello, F., Lombardo, M., et al. (2022) A Literature Review of Hypertensive Retinopathy: Systemic Correlations and New Technologies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 6424-6443.
- [7] Zeng, R., Garg, I., Bannai, D., et al. (2022) Retinal Microvasculature and Vasoreactivity Changes in Hypertension Using Optical Coherence Tomography-Angiography. *Graefé's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **260**, 3505-3515. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05706-6>
- [8] 焦雷, 张红灵. 高血压视网膜病变的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(12): 2212-2217.
- [9] 刘银和, 蒋自培, 董海曙, 等. III 级高血压性视网膜病变黄斑区 OCT 及血管成像特征[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021(10): 736-744.
- [10] Tan, W., Yao, X., Le, T.T., et al. (2021) The Application of Optical Coherence Tomography Angiography in Systemic Hypertension: A Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 778330. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.778330>
- [11] 惠汝太. 高血压早期靶器官损害的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(10): 929-931.
- [12] Wong, T.Y., Hubbard, L.D., Klein, R., et al. (2002) Retinal Microvascular Abnormalities and Blood Pressure in Older People: The Cardiovascular Health Study. *British Journal of Ophthalmology*, **86**, 1007-1013. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.9.1007>
- [13] Wong, T.Y., Klein, R., Couper, D.J., et al. (2001) Retinal Microvascular Abnormalities and Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The Lancet*, **358**, 1134-1140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06253-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06253-5)
- [14] Lee, W.H., Park, J.H., Won, Y., et al. (2019) Retinal Microvascular Change in Hypertension as Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36474-1>
- [15] 程雪茹, 吴兰婷, 王艳玲, 等. 急性冠状动脉综合征眼部表现研究现状与进展[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(5): 421-425.
- [16] Erden, S. and Bicakci, E. (2012) Hypertensive Retinopathy: Incidence, Risk Factors, and Comorbidities. *Clinical and Experimental Hypertension*, **34**, 397-401. <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.663028>
- [17] Wong, T.Y., Klein, R., Sharrett, A.R., et al. (2003) The Prevalence and Risk Factors of Retinal Microvascular Abnormalities in Older Persons. *Ophthalmology*, **110**, 658-666. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01931-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01931-0)
- [18] 刘源, 庄雪芬. 高血压视网膜病变与高血压心脏改变及肾病的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(4): 388-390.
- [19] 刘潇, 段幸亭. 高血压性视网膜病变与高血压靶器官损害的关系[J]. 中国实用医药, 2019, 14(29): 57-58.
- [20] Donati, S., Maresca, A.M., Cattaneo, J., et al. (2021) Optical Coherence Tomography Angiography and Arterial Hypertension: A Role in Identifying Subclinical Microvascular Damage? *European Journal of Ophthalmology*, **31**, 158-165. <https://doi.org/10.1177/1120672119880390>
- [21] Chua, J., Chin, C.W.L., Hong, J., et al. (2019) Impact of Hypertension on Retinal Capillary Microvasculature Using Optical Coherence Tomographic Angiography. *Journal of Hypertension*, **37**, 572-580. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001916>

- [22] Pascual-Prieto, J., Burgos-Blasco, B., Avila, Sanchez-Torija, M., *et al.* (2020) Utility of Optical Coherence Tomography Angiography in Detecting Vascular Retinal Damage Caused by Arterial Hypertension. *European Journal of Ophthalmology*, **30**, 579-585. <https://doi.org/10.1177/1120672119831159>
- [23] Wang, J., Jiang, J., Zhang, Y., *et al.* (2019) Retinal and Choroidal Vascular Changes in Coronary Heart Disease: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Biomedical Optics Express*, **10**, 1532-1544. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.001532>
- [24] Arnould, L., Guenancia, C., Azemar, A., *et al.* (2018) The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated with Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 4299-4306. <https://doi.org/10.1167/iov.18-24090>
- [25] Hannappe, M-A., Arnould, L., Méroux, A., *et al.* (2020) Vascular Density with Optical Coherence Tomography Angiography and Systemic Biomarkers in Low and High Cardiovascular Risk Patients. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 16718. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73861-z>
- [26] Chua, J., Le, T.T., Sim, Y.C., *et al.* (2022) Relationship of Quantitative Retinal Capillary Network and Myocardial Remodeling in Systemic Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e024226. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024226>
- [27] Li, J., Zhang, W., Zhao, L., *et al.* (2023) Positive Correlation between Hypertensive Retinopathy and Albuminuria in Hypertensive Adults. *BMC Ophthalmology*, **23**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02807-6>
- [28] Yeung, L., Wu, I.W., Sun, C.C., *et al.* (2019) Early Retinal Microvascular Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Microcirculation*, **26**, e12555. <https://doi.org/10.1111/micc.12555>
- [29] Lim, L.S., Cheung, C.Y.-L., Sabanayagam, C., *et al.* (2013) Structural Changes in the Retinal Microvasculature and Renal Function. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **54**, 2970-2976. <https://doi.org/10.1167/iov.13-11941>
- [30] Terheyden, J.H., Wintergerst, M.W.M., Pizarro, C., *et al.* (2020) Retinal and Choroidal Capillary Perfusion Are Reduced in Hypertensive Crisis Irrespective of Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*, **9**, 42. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.42>
- [31] Alan, G., Guenancia, C., Arnould, L., *et al.* (2019) Retinal Vascular Density as a Novel Biomarker of Acute Renal Injury after Acute Coronary Syndrome. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8060. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44647-9>
- [32] Balmforth, C., Van, Bragt, J., Ruijs, T., *et al.* (2016) Chorioretinal Thinning in Chronic Kidney Disease Links to Inflammation and Endothelial Dysfunction. *JCI Insight*, **1**, e89173. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89173>
- [33] VadalÀ, M., Castellucci, M., Guarrasi, G., *et al.* (2019) Retinal and Choroidal Vasculature Changes Associated with Chronic Kidney Disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **257**, 1687-1698. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04358-3>
- [34] 夏洪莲, 唐茜, 蒋子贺, 等. 视网膜血管变化特征与不同亚型脑小血管病的关系研究[J]. 中国实用医药, 2022, 17(17): 6-10.
- [35] Li, J., Kokubo, Y., Arafa, A., *et al.* (2022) Mild Hypertensive Retinopathy and Risk of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **29**, 1663-1671. <https://doi.org/10.5551/jat.63317>
- [36] 李成武, 周尚昆, 刘静, 等. 高血压性视网膜病变患者脑卒中发病风险的多因素分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(5): 337-340.
- [37] 闫睿. 高血压性视网膜病变可预测卒中中长期风险[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 357.
- [38] Grosso, A., Veglio, F., Porta, M., *et al.* (2005) Hypertensive Retinopathy Revisited: Some Answers, More Questions. *British Journal of Ophthalmology*, **89**, 1646-1654. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.072546>
- [39] Cheung, C.Y., Mok, V., Foster, P.J., *et al.* (2021) Retinal Imaging in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **92**, 983-994. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325347>
- [40] Tang, Q., Zhang, Y., Yang, Z., *et al.* (2022) Study on the Interaction between the Characteristics of Retinal Microangiopathy and Risk Factors for Cerebral Small Vessel Disease. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **2022**, Article ID: 9505945. <https://doi.org/10.1155/2022/9505945>
- [41] Wang, X., Wei, Q., Wu, X., *et al.* (2021) The Vessel Density of The Superficial Retinal Capillary Plexus as a New Biomarker in Cerebral Small Vessel Disease: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Neurological Sciences*, **42**, 3615-3624. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05038-z>
- [42] Xu, Z., Dong, Y., Wang, Y., *et al.* (2023) Associations of Macular Microvascular Parameters with Cerebral Small Vessel Disease in Rural Older Adults: A Population-Based OCT Angiography Study. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1133819. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1133819>
- [43] Wiseman, S.J., Zhang, J.-F., Gray, C., *et al.* (2022) Retinal Capillary Microvessel Morphology Changes Are Asso-

- ciated with Vascular Damage and Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **43**, 231-240. <https://doi.org/10.1177/0271678X221135658>
- [44] Geerling, C.F., Terheyden, J.H., Langner, S.M., *et al.* (2022) Changes of the Retinal and Choroidal Vasculature in Cerebral Small Vessel Disease. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3660. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07638-x>
- [45] Bulut, M., Kurtuluş, F., Gözkaya, O., *et al.* (2018) Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiographic Findings in Alzheimer's Type Dementia. *British Journal of Ophthalmology*, **102**, 233-237. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310476>
- [46] Jiang, H., Wei, Y., Shi, Y., *et al.* (2018) Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **38**, 292-298. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000580>
- [47] Lahme, L., Esser, E.L., Mihailovic, N., *et al.* (2018) Evaluation of Ocular Perfusion in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**, 1745-1752. <https://doi.org/10.3233/JAD-180738>
- [48] Querques, G., Borrelli, E., Sacconi, R., *et al.* (2019) Functional and Morphological Changes of the Retinal Vessels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37271-6>
- [49] den Haan, J., van de Kreeke, J.A., van Berckel, B.N., *et al.* (2019) Is Retinal Vasculature a Biomarker in Amyloid Proven Alzheimer's Disease? *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **11**, 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.03.006>
- [50] O'Bryhim, B.E., Apte, R.S., Kung, N., *et al.* (2018) Association of Preclinical Alzheimer Disease with Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmology*, **136**, 1242-1248. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3556>
- [51] Liu, Y., Li, J., Pan, J., *et al.* (2021) Morphological Changes in and Quantitative Analysis of Macular Retinal Microvasculature by Optical Coherence Tomography Angiography in Hypertensive Retinopathy. *Hypertension Research*, **44**, 325-336. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00583-0>