

风湿免疫性疾病脉络膜厚度变化的研究进展

汝 丽,张 琳

引用:汝丽,张琳. 风湿免疫性疾病脉络膜厚度变化的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(9):1557-1560

作者单位:(200127) 中国上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院眼科

作者简介:汝丽,在读硕士研究生,研究方向:眼免疫学的临床及基础研究、眼视光学。

通讯作者:张琳,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼视光学的临床及基础研究. Zhanglin1187@renji.com

收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-08-02

摘要

风湿免疫性疾病是一组反复发作的全身性疾病,通过炎症因子累及血管系统。眼部反应可作为风湿免疫性疾病免疫再激活或者疾病加重的标志,也可作为风湿免疫性疾病的全身首发表现。脉络膜作为眼部血流最丰富的部位,受全身血管疾病影响较大,脉络膜厚度是眼部受累的极好评价指标。而且光学相干断层扫描技术为观察脉络膜厚度提供了科学准确的测量工具。脉络膜厚度的变化是否可作为风湿免疫性疾病活动、发展或转归的标记,还需要进行更多的研究。本文回顾相关文献,对风湿免疫性疾病脉络膜厚度的变化做一综述。

关键词:风湿免疫性疾病;自身免疫性疾病;脉络膜厚度;光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.13

Research progress of choroidal thickness in rheumatic immune diseases

Li Ru, Lin Zhang

Department of Ophthalmology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Lin Zhang. Department of Ophthalmology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China. Zhanglin1187@renji.com

Received:2021-01-05 Accepted:2021-08-02

Abstract

• Rheumatic immune disease, as a group of recurrent systemic diseases, involves the vascular system through inflammatory factors. Eye reaction can be used as a sign of rheumatic immune reactivation or disease aggravation, together with the first systemic manifestation of rheumatic immune disease. As a part of the most abundant blood flow in the eyes, choroid is an excellent evaluation index for ocular involvement, and it is greatly affected by systemic vascular diseases. And optical coherence tomography provides a scientific and accurate measuring

tool for the observation of choroid thickness. However, whether changes in choroid thickness can be utilized as markers of disease activity, and progression, our results require further research. In this paper, the changes of choroid thickness in rheumatic immune diseases are analyzed.

• **KEYWORDS:** rheumatic immune disease; autoimmune disease; choroid thickness; optical coherence tomography

Citation: Ru L, Zhang L. Research progress of choroidal thickness in rheumatic immune diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(9):1557-1560

0 引言

风湿免疫性疾病(rheumatic immune disease)是一组与自身免疫功能紊乱有关的多器官、多系统疾病。其临床表现复杂多变,且缺乏根治方法,临床上病程多迁延,包括慢性活动期、复发-缓解期、静止状态期。风湿免疫性疾病反复发作,最终可造成靶器官功能受损,严重危害人类健康。虽然现阶段诊疗手段先进,但大多数检测方法对预测疾病突然活动和诊断亚临床炎症的敏感性和特异性较低,这就要求应用新的检测手段来确定风湿免疫性疾病的疾病活动。风湿免疫性疾病属于多系统自身免疫病(systemic autoimmune disease, SAD),其特征之一是影响血管系统而发生血管炎。脉络膜为眼球血供最丰富的结构,较易受到SAD的影响^[1]。近年来,眼科领域已经广泛使用脉络膜厚度(choroidal thickness, CT)来评估可能影响眼部血管的全身病,比如风湿免疫性疾病、冠心病、高血压等,并有望成为疾病的亚临床活动指标。过去由于医疗设备限制,难以观察到活体状态下脉络膜的形态和结构。随着光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术的不断发展,使量化脉络膜的结构厚度成为可能。本文就脉络膜的组织结构、成像方法和几种常见风湿免疫性疾病的脉络膜变化做一综述。

1 脉络膜的组织结构和成像方法

1.1 脉络膜的组织结构 脉络膜位于视网膜和巩膜之间,从视网膜锯齿缘开始,延伸至睫状体,后止于视神经周围,覆盖在眼球后部。组织结构上分为五层,从内向外分为Bruch膜、毛细血管层、Sattler中血管层、Haller大血管层和脉络膜上腔^[2]。CT会随着年龄变化而改变,出生时,CT约200 μm ,到90岁时会减少到约80 μm ^[3]。脉络膜毛细血管是高度吻合的毛细血管网络,附着于Bruch膜上。脉络膜是高度血管化的组织,给外层视网膜提供血供和营养,黑暗中视网膜90%的氧气来自脉络膜循环^[4]。还有观点认为脉络膜还具有温度调节作用,可以防止视网膜受到温度骤变的影响。研究发现CT会由于病理状态、年龄、性别等因素发生变化,这种改变可能是由于液体再分布。(1)CT的增加可能是由于脉络膜层合成了大量的渗透蛋

白多糖,将水吸入脉络膜。(2)可能是脉络膜毛细血管开口变大,数量增加,同样增加了基质中容纳高渗分子的能力。(3)脉络膜是葡萄膜巩膜的流出途径,前房引流的一部分液体可进入脉络膜。(4)穿过视网膜进入脉络膜的液体流入与流出量不匹配,造成运输改变的结果^[2]。

1.2 脉络膜的成像方法 临床中通常用眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)和OCT评估视网膜、脉络膜的病理变化。FFA常用于观察视网膜的血管及血液循环状态,但对于评估脉络膜不敏感。传统观念认为,ICGA是评估脉络膜循环的金标准。作为一种亲水性低渗性高蛋白染色剂分子,吲哚菁绿通过脉络膜毛细血管窗扩散受限,能够最大限度地存在于脉络膜血循环中,是理想的脉络膜造影剂。但使用中的一些禁忌证,比如造影剂过敏、肝肾功能不全、严重高血压等限制了其应用。OCT是近年来新兴起的一项可实时、高分辨、非接触、无创性、无需散瞳的检查手段。结合光束扫描,提供实时的一维深度、二维横截面、三维形貌图像,可以在生物组织的毫米范围提供微米级的成像,填补了超声和共聚焦显微镜之间的断层。光谱频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)将波长为850nm的宽带光源分为参考臂和样本臂,重建脉络膜视网膜组织的微观结构。增强深度成像(enhanced depth imaging, EDI)技术在OCT基础上进行成像修饰,有其独特的优点,可使图像清晰度及敏感度显著增强,能够在比如病理性近视患者脉络膜和巩膜薄的情况下,可以看到完整的巩膜和眼眶脂肪的深度,有助于对脉络膜和脉络膜-巩膜界面进行整体评估^[5]。扫频光学相干断层扫描(swept-source optical coherence tomography, SS-OCT)在成像速度、成像范围、检测效率方面的表现都更优越,能够减少患者检查时眼球运动带来的影响,从而更好地提供脉络膜成像。

2 风湿免疫性疾病的脉络膜改变

弥漫性结缔组织病、脊柱关节病、退行性骨关节炎、神经血管疾病和与代谢、内分泌、感染、肿瘤相关的风湿免疫性疾病等一大类疾病都属于风湿病范畴。风湿免疫性疾病几乎累及所有器官系统,包括眼睛。近年来,越来越多的研究趋向于应用OCT技术对风湿免疫性疾病患者进行眼部CT的测量^[6],为临床观察风湿免疫性疾病的眼部损伤提供了有效手段,使之成为评估SAD亚临床发病的可能指标。

2.1 系统性红斑狼疮的脉络膜改变 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的全身性自身免疫性疾病,属于结缔组织病范畴。临床表现以全身性炎症和组织损伤为主,其中的机制包括免疫复合物、凋亡细胞的清除缺陷,中性粒细胞胞外杀菌网,淋巴细胞信号和干扰素产生途径等^[7]。高达1/3的SLE患者可能会发生眼部并发症,症状也不尽相同,特殊的眼部表现包括干燥性角膜结膜炎,视神经病变以及视网膜、脉络膜血管炎^[8]。在一项横断面研究中,Altinkayanak等^[9]将58例SLE患者与58例健康对照受试者做比较,发现SLE患者中心凹下、鼻颞侧平均CT值较健康对照受试者均更薄,研究者认为可能的解释是SLE本质上是血管炎,加上免疫和补体沉积物会导致血管结构变窄,脉络膜血供减少,CT变薄。Braga等^[10]将15例缓解期SLE并发狼疮性肾炎的女性患者作为研究组,分别与15例没有狼疮性肾炎

的SLE女性患者和15名年龄匹配的健康女性进行比较,结果发现研究组中心凹下、鼻侧和上方的CT均大于其余两组。Agn等^[11]对21例青少年SLE患者和21例年龄、性别匹配的健康者的CT进行了分析,发现青少年SLE患者在中心凹和距中心凹鼻、颞侧分别750 μ m和1500 μ m的CT明显高于健康对照组。这两项研究与Altinkayanak等^[9]得出的结论相反。考虑到年龄、屈光度和眼轴长度是影响CT的重要因素,而上述研究均未对屈光度、眼轴长度进行校正,因此可能会影响CT测量结果的比较。儿童和成人之间CT结果的差异可能是由于测量时间点儿童发病时间较短,导致儿童SLE患者并未出现明显的脉络膜萎缩。Ferreira等^[12]纳入75例自身免疫性疾病[分为SLE、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、其他免疫病三组]和80例健康对照者进行研究,研究过程中对年龄、屈光度和激素治疗等影响因素进行了校正,分析结果显示SLE组所有测量点的CT均显著变厚,而其他自身免疫性疾病患者的CT明显变薄。此研究进一步佐证儿童风湿性免疫病与成人间的差异的主要因素是由于所处病程的不同,而非人群差异。研究者认为SLE中CT增厚可能归因于炎性介质对脉络膜的浸润,使得脉络膜毛细血管扩张,预示着疾病的活动期。而由于毛细血管、小动脉和小静脉早期开始就参与了炎症过程,随着SAD的进展,免疫复合物沉积于血管内皮,导致脉络膜血管系统损伤,又表现为CT的变薄。不同研究中CT的变化不同可能是因为收集的病例处于疾病的不同时期。

2.2 白塞病的脉络膜改变 白塞病(Behçet disease, BD)是一种特发性、全身多症状、慢性和复发性全身性血管炎,中青年发病居多^[13]。眼睛是最常受累的器官之一,发病率约50%~90%,前后段均可累及,以后段为主^[14]。眼部受累的特征是双侧复发性非肉芽肿性全葡萄膜炎和视网膜血管炎,因此脉络膜可能是主要的靶器官^[15]。所以识别BD发生的眼后段病变,对于预后意义重大。EDI-OCT提供了早期、准确、便利的检测手段。Park等^[16]使用EDI-OCT评估BD患者的CT,发现在24mo观察期内CT随时间而减少,且CT的平均变化率大于对照组,表明CT变薄与活动性炎症的持续时间有关。与之相反,Çómez等^[17]的研究发现无眼部受累的BD患者中心凹下的CT大于健康对照组,作者认为BD患者的CT可能是反映全身炎症严重性的一项临床指标。Yuvacı等^[18]进行的前瞻性干预研究中纳入了18例有眼部受累的BD患者(A组)、19例无眼部受累的BD患者(B组)和19名健康对照者(C组),发现A、B组之间CT无差异,但A、B组的CT均比C组薄。Mittal等^[19]在一项小型回顾性研究中观察到,4例没有眼部受累的BD患者与9例健康对照组相比,CT明显变薄。Balbaba等^[20]为了研究儿童BD患者的脉络膜变化特征,回顾性分析了23例儿童BD患者和24名健康受试者的检查资料,其中有7例眼部受累,发生视网膜血管炎,分析发现与没有眼部受累的儿童BD患者和健康对照组相比,有眼部受累者的CT明显增厚。这些研究的结论不一致的原因可能与收集病例所处的病程有关,早期急性BD引起脉络膜下积液,脉络膜可能会增厚,随着疾病反复发作,脉络膜萎缩、纤维化,则此时测量的脉络膜可能会变薄^[21]。

2.3 类风湿性关节炎的脉络膜改变 RA是一种慢性免疫炎症性疾病,通常影响外周关节并累及全身多系统。眼部症

状是 RA 关节外表现之一,有时也会作为 RA 的首发表现。常见眼部表现包括干眼、表层巩膜炎、后巩膜炎、葡萄膜炎以及视网膜血管炎^[22]。RA 脉络膜和视网膜血管受累的可能机制可能包括慢性炎症、细胞因子失衡、免疫复合物沉积、血管内皮功能障碍等原因^[23]。其中,中性粒细胞浸润和免疫复合物在血管壁内和周围的沉积可能会导致脉络膜炎性微血管病变。Kurt 等^[24]比较了 59 例 RA 患者的 59 眼和 59 名健康受试者的 59 眼的 CT,发现 RA 的 CT 明显薄于对照组。在另一项横断面研究中^[25],纳入 117 例 RA 患者作为研究组,46 名年龄和性别匹配的健康个体作为对照组,发现研究组的中心凹下 CT 比对照组薄,而缓解期和活动期 RA 患者的 CT 无显著性差异。最近的一项研究将 44 例 RA 患者的 CT 与 31 名正常人进行比较,发现 RA 组的 CT 明显变薄,并且通过类风湿因子(rheumatoid factors, RF)和抗环瓜氨酸肽(anti-cyclic citrullinate peptide, A-CCP)是否阳性,分为 A-CCP⁺/RF⁺、A-CCP⁻/RF⁻、A-CCP⁺/RF⁻、A-CCP⁻/RF⁺ 四个亚组,亚组之间的 CT 并无明显差异^[26]。现有的临床研究结果较为一致地支持 RA 患者的 CT 变薄。也有学者认为 RA 患者受到免疫反应的影响,血管壁产生的纤维蛋白样坏死和退行性改变可导致 CT 的变薄,且 CT 的变薄并不会随着疾病的缓解而逆转^[25]。

2.4 强直性脊柱炎的脉络膜改变 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性自身免疫性疾病,是脊柱关节病中最常见的类型,主要影响骶髂关节和脊柱^[27]。AS 与 HLA-B27(human leukocyte antigen-B27)阳性密切相关,AS 中大约有 25%~30% 的患者可能会发生前葡萄膜炎,是最常见的关节外表现,尤其在 HLA-B27 阳性的 AS 患者中发生率更高^[28]。近年来的研究表明,AS 发生急性前葡萄膜炎的病理过程中,较少看到黄斑水肿的发生,但观察到与 CT 的增加有密切关系。Kal 等^[29]进行的一项横断面研究中纳入了 41 例 AS 患者和 46 名健康人,利用 OCT 技术测量不同位置 CT,结果发现 AS 患者在中心凹和距其 1 000、1 500 μm 处的 CT 均小于健康对照组。有研究将 31 例使用英夫利昔单抗治疗的 AS 患者的 CT 与 24 名健康对照的 CT 进行比较,治疗 6mo 后,AS 患者的 CT 明显降低,而对照组的 CT 保持不变^[30]。近期的一项多中心研究,评估了 44 例 AS 患者使用生物制剂治疗 6mo 前后的 CT 变化,同时探究 CT 和 C 反应蛋白与疾病活动指数之间的相关性,结果发现治疗后的 CT 显著降低,CT 较厚的患者对于生物制剂的治疗反应较差,且 CT 与 C 反应蛋白的一致性为 95%。由此作者认为 CT 可被认为是 AS 病程中评估炎症发生的有效临床标志,并且与治疗反应相关^[31]。因此,CT 或许可作为 AS 患者治疗和长期随访过程中的一个补充观察指标。

3 总结与展望

由于解剖结构和组织成分等因素,眼部易受到免疫系统、血管异常和各种炎症的影响。眼部表现可以是风湿免疫性疾病的首发表现或者在风湿免疫性疾病某些阶段出现,尤其是眼部细微结构比如 CT 的改变可能提示风湿免疫性疾病所处的不同阶段。通过大量文献学习,可以初步认为在风湿免疫性疾病中,CT 的增加可能提示亚临床炎症,由于微血管长期受到炎症因子的刺激而损伤和萎缩,疾病的反复发作和病程的持续,使得 CT 变薄。综上所述,CT 很有希望作为风湿免疫性疾病诊疗过程中的一个

亚临床指标。引起思考的是,风湿免疫性疾病患者的脉络膜是否较健康人有变化,使用 CT 测量值作为风湿免疫性疾病的预测指标与文献报道中的一致性如何,脉络膜变化与不同的风湿免疫性疾病的发病机制、疾病特异性、病程、药物反应性之间的关系都存在着大量空白。儿童风湿免疫性疾病比成年人人更为罕见、严重,病因、病程更复杂,有更高的疾病活动性,更早的损伤发展以及更多使用免疫抑制治疗的可能,但是国内外文献对于儿童风湿免疫性疾病 CT 的研究十分有限,因此儿童的风湿免疫性疾病与成人的风湿免疫性疾病引起的脉络膜改变又是否相同,值得进一步探究。

参考文献

- 1 Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(1):24-30
- 2 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):144-168
- 3 Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2857-2864
- 4 Bill A, Sperber G, Ujji K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol* 1983;6(2):101-107
- 5 Pichi F, Aggarwal K, Neri P, et al. Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(12):1716-1726
- 6 Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol* 2019;64(6):757-769
- 7 Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(12):716-730
- 8 Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972;56(11):800-804
- 9 Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocular Immunol Inflamm* 2016;24(3):254-260
- 10 Braga J, Rothwell R, Oliveira M, et al. Choroid thickness profile in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2019;28(4):475-482
- 11 Ağın A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE, et al. Evaluation of choroidal thickness, choroidal vascularity index and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019;28(1):44-50
- 12 Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, et al. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina Phila Pa* 2017;37(3):529-535
- 13 Chung YR, Cho EH, Jang S, et al. Choroidal thickness indicates subclinical ocular and systemic inflammation in eyes with Behçet disease without active inflammation. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(4):290-295
- 14 Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, et al. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1579-1582
- 15 Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, et al. Review for diagnostics of the year: multimodal imaging in Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):7-19
- 16 Park UC, Cho IH, Moon SW, et al. Long-term change of subfoveal choroidal thickness in Behçet's disease patients with posterior uveitis. *Ocular Immunol Inflamm* 2018;26(3):397-405
- 17 Çömez A, Beyoğlu A, Karaküçük Y. Quantitative analysis of retinal microcirculation in optical coherence tomography angiography in cases with Behçet's disease without ocular involvement. *Int Ophthalmol* 2019;39(10):2213-2221

18 Yuvacı İ, Sırakaya E, Pangal E, *et al.* Relationship between erythrocyte sedimentation rate and choroidal and retinal thickness in Behçet's disease. *Arquivos Brasileiros De Oftalmol* 2019;82(4):263-269

19 Mittal A, Velaga SB, Falavarjani KG, *et al.* Choroidal thickness in non-ocular Behçet's disease - A spectral-domain OCT study. *J Curr Ophthalmol* 2017;29(3):210-213

20 Balbaba M, Ulaş F, Postacı SA, *et al.* Clinical and demographic features of pediatric-onset Behçet's disease and evaluation of optical coherence tomography findings. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(4):606-612

21 Coskun E, Gurler B, Pehlivan Y, *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behçet disease. *Ocular Immunol Inflamm* 2013;21(6):440-445

22 Tetikoglu M, Temizturk F, Sagdik HM, *et al.* Evaluation of the choroid, fovea, and retinal nerve fiber layer in patients with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(2):210-214

23 Bhamra M, Gondal I, Amarnani A, *et al.* Ocular manifestations of rheumatoid arthritis; implications of recent clinical trials. *Int J Clin Res Trials* 2019;4(2):139

24 Kurt A, Kurt EE, Kilic R, *et al.* Is choroidal thickness related with disease activity and joint damage in patient with rheumatoid arthritis. *Bratislava Med J* 2017;118(1):23-27

25 Duru N, Altinkaynak H, Erten Ş, *et al.* Thinning of choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocular Immunol Inflamm* 2016;24(3):246-253

26 Yener AÜ, Şahin K. The association of choroidal thickness with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol* 2020;40(4):935-941

27 Blair HA. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2019;79(4):433-443

28 Kola M, Kalkısım A, Karkucak M *et al.* Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(6):434-438

29 Kal A, Ulusoy MO, Öztürk C. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients with ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol* 2020;40(10):2727-2734

30 Karkucak M, Kalkısım A, Kola M, *et al.* SAT0408 Anti tnf- α therapy provides beneficial effects on choroidal thickness increase in patients with active ankylosing spondylitis; a possible mechanism of infliximab effectiveness in suppressing uveitis attacks. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):817

31 Steiner M, del Mar Esteban-Ortega M, Thuissard-Vasallo I, *et al.* Choroidal thickness is a biomarker associated with response to treatment in ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol* 2020[Epub ahead of print]