

房水中 MCP-1 水平与视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿复发及黄斑区微循环的关系

冷炫¹, 李杰¹, 区健滨²

引用:冷炫,李杰,区健滨. 房水中 MCP-1 水平与视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿复发及黄斑区微循环的关系. 国际眼科杂志, 2025,25(5):725-733.

基金项目:2023 年度广东省医学科研基金立项项目(No. B2023217)

作者单位:¹(528400)中国广东省中山市人民医院眼科;

²(528400)中国广东省中山市,中山爱尔眼科医院

作者简介:冷炫,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:冷炫. 584593304@qq.com

收稿日期:2024-09-24 修回日期:2025-04-01

摘要

目的:探讨视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)患者房水中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平与黄斑区微循环的关系。

方法:选择2022-07/2024-07在本院就诊的RVO-ME患者327例327眼为研究对象,根据是否复发分为未复发组291例291眼,复发组36例36眼。收集临床资料、黄斑区微循环指标、房水MCP-1水平。采用无序多分类Logistic回归分析在排除其他因素的影响后,分析MCP-1对RVO-ME复发的影响。利用立方样条分析黄斑区微循环指标及MCP-1表达水平与RVO-ME复发的剂量-反应关系。采用多元线性回归分析黄斑区微循环指标与MCP-1表达水平的关系,分析不同MCP-1表达水平在不同黄斑区微循环指标下复发的差异。Bootstrap法检验黄斑区微循环指标在MCP-1表达水平和RVO-ME复发中的中介效应。

结果:复发组患者的ME病程、玻璃体黄斑牵拉(VMT)发生率、纤维膜黄斑前膜(ERM)发生率、最佳矫正视力(BCVA)、视网膜内外层点状强反射(HRF)数量、注射抗VEGF次数及剂量显著高于未复发组(均 $P<0.05$)。视网膜外界膜(ELM)完整性、视网膜椭圆体带(EZ)完整性显著低于未复发组(均 $P<0.05$)。复发组患者的黄斑中心厚度(CFT)、黄斑中心凹厚度(CMT)、视网膜浅层毛细血管丛(SCP)血管密度、深层毛细血管丛(DCP)血管密度和MCP-1均高于未复发组(均 $P<0.05$)。黄斑中心凹无血管区面积(FAZ)低于未复发组($P<0.05$)。Logistic分析结果显示,调整混杂因素前后,MCP-1是RVO-ME复发的危险因素。黄斑区微循环指标及MCP-1表达水平与RVO-ME复发风险均呈明显的非线性剂量-反应关系(非线性检验,均 $P<0.001$)。CFT、CMT、SCP和DCP血管密度与MCP-1表达水平均呈正相关(均 $P<0.05$)。FAZ与MCP-1表达水平呈负相关($P<0.05$)。随着CFT、CMT、SCP和DCP血管密度的增加以及FAZ的减小,MCP-1表

达水平随之上升,并且RVO-ME复发风险呈现上升趋势,Q3(>28.47 pg/mL)组MCP-1的比例最高($P<0.05$)。黄斑区微循环指标在MCP-1表达水平对RVO-ME复发情况之间发挥中介效应。

结论:房水中MCP-1水平是RVO-ME复发的危险因素,并且与黄斑区微循环关系密切,黄斑区微循环指标在MCP-1水平与RVO-ME复发之间存在中介效应。

关键词:单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1);视网膜静脉阻塞;继发黄斑水肿;黄斑区微循环

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.06

Relationship between the expression of monocyte chemoattractant protein - 1 in aqueous humor and the recurrence and microcirculation of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Leng Xuan¹, Li Jie¹, Ou Jianbin²

Foundation item:Guangdong Medical Research Foundation in 2023 (No.B2023217)

¹Department of Ophthalmology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China; ²Zhongshan Aier Eye Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

Correspondence to: Leng Xuan. Department of Ophthalmology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China. 584593304@qq.com

Received:2024-09-24 Accepted:2025-04-01

Abstract

• **AIM:**To investigate the relationship between the level of monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1) in the aqueous humor and macular microcirculation in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO-ME).

• **METHODS:**A total of 327 patients (327 eyes) with RVO-ME treated in our hospital from July 2022 to July 2024 were selected as the research objects. According to the recurrence or not, they were divided into non-recurrence group (291 cases, 291 eyes) and recurrence group (36 cases, 36 eyes). The clinical data, macular microcirculation index and MCP-1 level were collected. Unordered multinomial Logistic regression was used to analyze the effect of MCP-1 on RVO-ME recurrence after excluding the influence of other factors. Cubic spline was used to analyze the dose-response relationship between

macular microcirculation indexes and MCP-1 expression level and RVO-ME recurrence. Multiple linear regression was used to analyze the relationship between macular microcirculation parameters and MCP-1 expression level, and the difference of MCP-1 expression level in recurrence under different macular microcirculation parameters was analyzed. Bootstrap method was used to test the mediating effect of macular microcirculation indexes on MCP-1 expression level and RVO-ME recurrence.

• **RESULTS:** The course of ME, the incidence of vitreomacular traction (VMT), the incidence of fibrous membrane epiretinal membrane (ERM), best corrected visual acuity (BCVA), hyperreflective foci in the inner and outer retinal layers (HRF), the frequency and dose of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group (all $P < 0.05$). The external limiting membrane (ELM) integrity and ellipsoid zone (EZ) integrity in the recurrence group were significantly worse than those in the non-recurrence group (all $P < 0.05$). The central foveal thickness (CFT), central macular thickness (CMT), superficial capillary plexus (SCP) vascular density, deep capillary plexus (DCP) vascular density and MCP-1 in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group (all $P < 0.05$), and the foveal avascular zone (FAZ) area was lower than that in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that MCP-1 was a risk factor for RVO-ME recurrence before and after adjusting for confounding factors. There was a significant non-linear dose-response relationship between macular microcirculation indexes and MCP-1 expression and the risk of RVO-ME recurrence (non-linear test, all $P < 0.001$). The vascular density of CFT, CMT, SCP and DCP was positively correlated with the expression level of MCP-1 (all $P < 0.05$), while the FAZ was negatively correlated with MCP-1 expression level ($P < 0.05$). With the increase of vessel density in CFT, CMT, SCP and DCP, and the decrease of FAZ, the expression level of MCP-1 increased, and the risk of RVO-ME recurrence showed an upward trend. The proportion of MCP-1 in Q3 (>28.47 pg/mL) group was the highest ($P < 0.05$). Macular microcirculation parameters play a mediating effect between MCP-1 expression level and RVO-ME recurrence.

• **CONCLUSION:** The level of MCP-1 in aqueous humor is positively correlated with RVO-ME recurrence, and it is closely related to macular microcirculation. Macular microcirculation has a mediating effect between MCP-1 level and RVO-ME recurrence.

• **KEYWORDS:** monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1); retinal vein occlusion; secondary macular edema; microcirculation of macular area

Citation: Leng X, Li J, Ou JB. Relationship between the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in aqueous humor and the recurrence and microcirculation of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(5):725-733.

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种由多重因素引发的视网膜血管性疾病,其特点在于视网膜静脉系统遭受阻碍,导致血液循环不畅,此病症对视力构成严重威胁,具有高度的致盲风险^[1]。依据受阻部位的具体差异,RVO可细分为两大类:一类是视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),主要涉及视网膜的分支静脉系统;另一类则是视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO),可直接影响视网膜中央静脉^[2-3]。黄斑水肿(macular edema, ME)作为RVO的一种常见且重要的并发症,严重威胁患者的视力健康,甚至可能导致患者失明^[4]。ME的病理机制复杂,主要是由于静脉血栓形成后,黄斑区域微循环受到显著影响,表现为视网膜大静脉的扩张与迂曲,进而引起视网膜毛细血管内压力异常升高。这一系列变化激活了生物体内的调控机制,促使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)与多种炎症因子的表达水平上升,形成正反馈循环,加剧毛细血管壁的通透性改变。这种改变进而导致视网膜血流量减少,局部组织陷入缺血缺氧状态,促使血液、液体及脂质成分异常渗漏至视网膜内,从而诱发并加剧ME的发生与发展^[5]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)又称CC趋化因子配体2,是最早发现并被广泛研究的CC类趋化因子之一,可激活单核细胞、嗜碱粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等,参与机体免疫调节及炎症反应等^[6]。相关研究^[7]发现,MCP-1是RVO-ME过程中一种重要的炎症因子,在RVO及其继发ME的发病机制中起着关键作用。国内研究^[8]表明,治疗后1 mo在RVO-ME患眼玻璃体腔注射治疗后,房水中MCP-1的浓度显著降低。缺氧和炎症通过其信号通路级联反应形成多条正反馈回路,最终导致慢性、复发性、难治性ME,而MCP-1是这些正反馈回路上重要的细胞因子之一^[9]。国外研究^[10]显示,RVO患者房水中的MCP-1水平越高,ME及视力损害越严重。此外,研究^[11]发现,MCP-1可能促进血管内皮细胞的增殖、迁移和血管新生,进而改变黄斑区的微循环状态。对此,本研究旨在通过分析RVO-ME患者的MCP-1表达水平,探讨其与黄斑区微循环的关系及对RVO-ME复发的影响,以期为患者提供更为精准的治疗方案和预后评估。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2022-07/2024-07在本院就诊的RVO-ME患者327例327眼为研究对象,年龄为18-75岁。纳入标准:(1)符合《眼科学》中RVO-ME诊断标准的患者^[12];(2)术前认知正常,可正常交流的患者;(3)依从性良好的患者。排除标准:(1)复发期间接受过其他药物治疗的患者;(2)复发期间接受过其他眼部激光治疗的患者;(3)伴有其他眼部病变的患者;(4)有严重器官功能不全,或严重器官衰竭的患者;(5)手术后恢复不良,伤口处有感染的患者;(6)中途退出或随访脱落的患者。本研究取得医学伦理委员会审查批准(批准号:K2022-264),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者年龄、性别、高血压史、心脏病史、肾脏疾病史、胃肠道疾病史、家族史、神经系统病史、呼吸系统病史、饮酒史、平均动脉压、舒张压、收缩压、体质量指数、心率、眼别、吸烟史、ME 病程、注射抗 VEGF 的次数及剂量[每次单只患眼注射康柏西普 0.05 mL (10 mg/mL)]等临床资料。

1.2.2 RVO-ME 诊断及分组 根据患者是否复发将患者分为未复发组(291 例 291 眼)与复发组(36 例 36 眼),诊断标准根据《眼科学》中的诊断标准,患者入院后进行玻璃体抗 VEGF 治疗,治疗前后通过光相干层析成像术(optical coherence tomography, OCT)检查黄斑中心凹 1 mm 区域,记录中心视网膜厚度并观察高反射灶、视网膜内层结构、外界膜和内丛状层的完整性以及视网膜下液的存在,治疗后黄斑中心视网膜厚度(central macular retinal thickness, CRT)下降 10% 以上或降至 300 μm 以下,无残留囊腔或液体积聚,消退后再次出现新视网膜内囊腔或视网膜下液为复发^[12]。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 MCP-1 在患者入院 24 h 内,采用酶联免疫吸附法测定房水中 MCP-1 水平,按照试剂盒的说明方法配制所需要各种溶液,而后加入各个步骤所需要的溶液,用酶标仪在 500 nm 处测定各溶液的 OD 值,根据标准曲线计算各指标的水平^[13]。

1.2.3.2 OCT 指标 通过 OCT 测量,以黄斑中心凹为中心,从视网膜神经上皮层内界膜到视网膜色素上皮层强反光带内侧的距离,记录黄斑中心厚度(central foveal thickness, CFT)、黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT);识别玻璃体后皮质与黄斑区的黏连导致的玻璃体黄斑牵拉(vitreomacular traction, VMT);识别黄斑前表面是否有纤维膜黄斑前膜(epiretinal membrane, ERM)的存在及其程度;通过 OCT 水平扫描线在黄斑中心凹 1 mm 范围内进行评估,得到视网膜椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)完整性、视网膜外界膜(external limiting membrane, ELM)完整性、视网膜浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus of the retina, SCP)血管密度、深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)血管密度以及黄斑中心凹无血管区面积(foveal avascular zone, FAZ)、视网膜内外层点状强反射(hyperreflective foci in the inner and outer retinal layers, HRF)数量^[14]。

1.2.3.3 最佳矫正视力 最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)使用 ETDRS 视力表,将结果转换成最小分辨角对数视力,收集治疗前后指标^[15]。

1.2.3.4 眼压 眼压测量采用非接触眼压计,患者需注视设备中的视标,操作者调整设备确保与眼睛适当对准,通过发射空气脉冲至角膜并感应反射回来的脉冲来计算眼压^[15]。

统计学分析:利用统计软件 SPSS 23.0 进行数据统计分析,符合正态分布的资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,组间对比采用单因素方差分析,采用 LSD-*t* 检

验进行两两比较;采用 $n(\%)$ 表示计数资料,采用 χ^2 检验与 Fisher 确切概率法检验进行组间对比。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验检验,进一步采用 Nemenyi 法进行两两比较。采用无序多分类 Logistic 回归分析在排除其他因素的影响后,分析 MCP-1 对 RVO-ME 复发的影响。利用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析黄斑区微循环指标及 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发的剂量-反应关系。采用多元线性回归分析黄斑区微循环指标与 MCP-1 表达水平之间的关系。Bootstrap 法检验黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水平和 RVO-ME 复发中的中介效应。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 两组患者一般资料比较,复发组患者的 ME 病程、VMT 发生率、ERM 发生率、BCVA、视网膜内外层 HRF 数量、注射抗 VEGF 次数及剂量显著高于未复发组(均 $P<0.05$),ELM 完整性、EZ 完整性显著低于未复发组(均 $P<0.001$),两组在其余方面的差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 两组黄斑区微循环及 MCP-1 表达水平比较 复发组患者的 CFT、CMT、SCP 血管密度、DCP 血管密度、MCP-1 均高于未复发组,FAZ 低于未复发组,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$),见表 2。

2.3 无序多分类 Logistic 回归分析 MCP-1 对 RVO-ME 复发的影响 将纳入患者的 MCP-1 表达水平依据三分位数法分为 Q1(≤ 26.15 pg/mL)、Q2($>26.15-28.47$ pg/mL)、Q3(>28.47 pg/mL)三组,并采用无序多分类 Logistic 回归分析 MCP-1 对 RVO-ME 复发的影响。结果显示,未校正混杂因素下, MCP-1 水平是 RVO-ME 复发的危险因素(均 $P<0.001$),先后矫正各种混杂因素,结果显示 MCP-1 水平仍是 RVO-ME 复发的危险因素(均 $P<0.001$),见表 3。

2.4 黄斑区微循环指标及 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发的剂量-反应关系 应用 RCS 模型分析黄斑区微循环指标及 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发风险的关系,见图 1,结果表明,在 $CFT\geq 287.13$ μm 、 $CMT\geq 282.34$ μm 、SCP 血管密度 $\geq 35.49\%$ 、DCP 血管密度 $\geq 39.21\%$ 、MCP-1 ≥ 25.93 pg/mL 时, RVO-ME 复发风险随其升高而增加,在 $FAZ\leq 0.32$ mm^2 时, RVO-ME 复发风险随其降低而增加;在 $CFT<287.13$ μm 、 $CMT<282.34$ μm 、SCP 血管密度 $<35.49\%$ 、DCP 血管密度 $<39.21\%$ 、MCP-1 <25.93 pg/mL、 $FAZ>0.32$ mm^2 时, RVO-ME 复发风险明显降低,黄斑区微循环指标及 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发风险均呈明显的非线性剂量-反应关系(非线性检验, $P<0.001$)。

2.5 黄斑区微循环指标与 MCP-1 表达水平的关系 对黄斑区微循环指标与 MCP-1 表达水平做多元线性回归分析,结果显示, CFT、CMT、SCP 和 DCP 血管密度与 MCP-1 表达水平均呈正相关(均 $P<0.05$), FAZ 与 MCP-1 表达水平呈负相关($P<0.05$)。这些相关性在未调整模型和经过

表1 两组一般资料比较

项目	未复发组(291例)	复发组(36例)	χ^2/t /Fisher	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.98±5.45	64.32±5.37	1.394	0.164
性别(例,%)			0.066	0.798
男	147(50.5)	19(52.8)		
女	144(49.5)	17(47.2)		
高血压史(例,%)	102(35.1)	9(25.0)	1.444	0.230
心脏病史(例,%)	38(13.1)	3(8.3)		0.396
肾脏疾病史(例,%)	41(14.1)	4(11.1)		0.616
胃肠道疾病史(例,%)	29(10.0)	3(8.3)		0.751
家族史(例,%)	75(25.8)	6(16.7)	1.426	0.232
神经系统病史(例,%)	16(5.5)	3(8.3)		0.515
呼吸系统病史(例,%)	24(8.2)	3(8.3)		0.986
饮酒史(例,%)	147(50.5)	17(47.2)	0.139	0.709
吸烟史(例,%)	135(46.4)	19(52.8)	0.524	0.469
平均动脉压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	83.68±2.54	83.28±2.71	0.885	0.377
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	73.21±2.56	73.65±1.83	1.000	0.318
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	106.40±3.55	107.45±2.39	1.726	0.085
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.36±0.48	22.33±0.54	0.349	0.727
心率($\bar{x}\pm s$,次/分)	86.63±2.89	86.19±2.87	0.843	0.400
眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	14.67±0.37	14.55±0.43	1.802	0.072
眼别(眼,%)			<0.001	0.990
左眼	162(55.7)	20(55.6)		
右眼	129(44.3)	16(44.4)		
ME病程($\bar{x}\pm s$,mo)	13.28±0.56	14.74±0.39	15.184	<0.001
VMT发生率(眼,%)	41(14.1)	10(27.8)	4.560	0.033
ERM发生率(眼,%)	74(25.4)	15(41.7)	4.264	0.039
BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.45±0.07	0.76±0.08	24.663	<0.001
ELM完整性(眼,%)	235(80.8)	15(41.7)	27.191	<0.001
EZ完整性(眼,%)	259(89.0)	11(30.6)	76.040	<0.001
HRF数量($\bar{x}\pm s$,个)				
内层	41.42±2.78	53.78±2.56	25.374	<0.001
外层	4.45±0.85	6.69±0.33	15.649	<0.001
注射抗VEGF的次数($\bar{x}\pm s$,次)	2.68±1.01	3.87±0.84	6.782	<0.001
注射抗VEGF剂量($\bar{x}\pm s$,mg)	2.81±0.96	4.12±0.83	7.831	<0.001

注:未复发组为治疗后CRT下降10%以下或升至300 μm以上,无残留囊腔或液体积聚,消退后未出现新视网膜内囊腔或视网膜下液;复发组为治疗后CRT下降10%以上或降至300 μm以下,无残留囊腔或液体积聚,消退后再次出现新视网膜内囊腔或视网膜下液。

表2 两组黄斑区微循环及MCP-1表达水平比较

组别	眼数	CFT(μm)	CMT(μm)	SCP血管密度(%)	DCP血管密度(%)	FAZ(mm ²)	MCP-1(pg/mL)
未复发组	291	242.12±4.67	265.12±4.37	35.48±0.76	38.27±2.69	0.38±0.15	25.14±2.87
复发组	36	315.53±6.69	316.91±2.95	36.22±0.37	41.84±1.76	0.32±0.11	31.55±1.98
<i>t</i>		84.324	69.136	5.753	7.754	2.323	13.014
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:未复发组为治疗后CRT下降10%以下或升至300 μm以上,无残留囊腔或液体积聚,消退后未出现新视网膜内囊腔或视网膜下液;复发组为治疗后CRT下降10%以上或降至300 μm以下,无残留囊腔或液体积聚,消退后再次出现新视网膜内囊腔或视网膜下液。

多重变量调整的模型1和模型2中有统计学意义(均*P*<0.05),见表4。

2.6 不同黄斑区微循环指标下MCP-1表达水平比较 比较不同黄斑区微循环指标下MCP-1表达水平,依据三

分位数法将不同黄斑区微循环指标分为低、中、高水平,结果显示,随着CFT、CMT、SCP血管密度、DCP血管密度的增加及FAZ的降低,MCP-1表达水平随之上升,不同黄斑区微循环指标下MCP-1表达水平差异有统计学意义

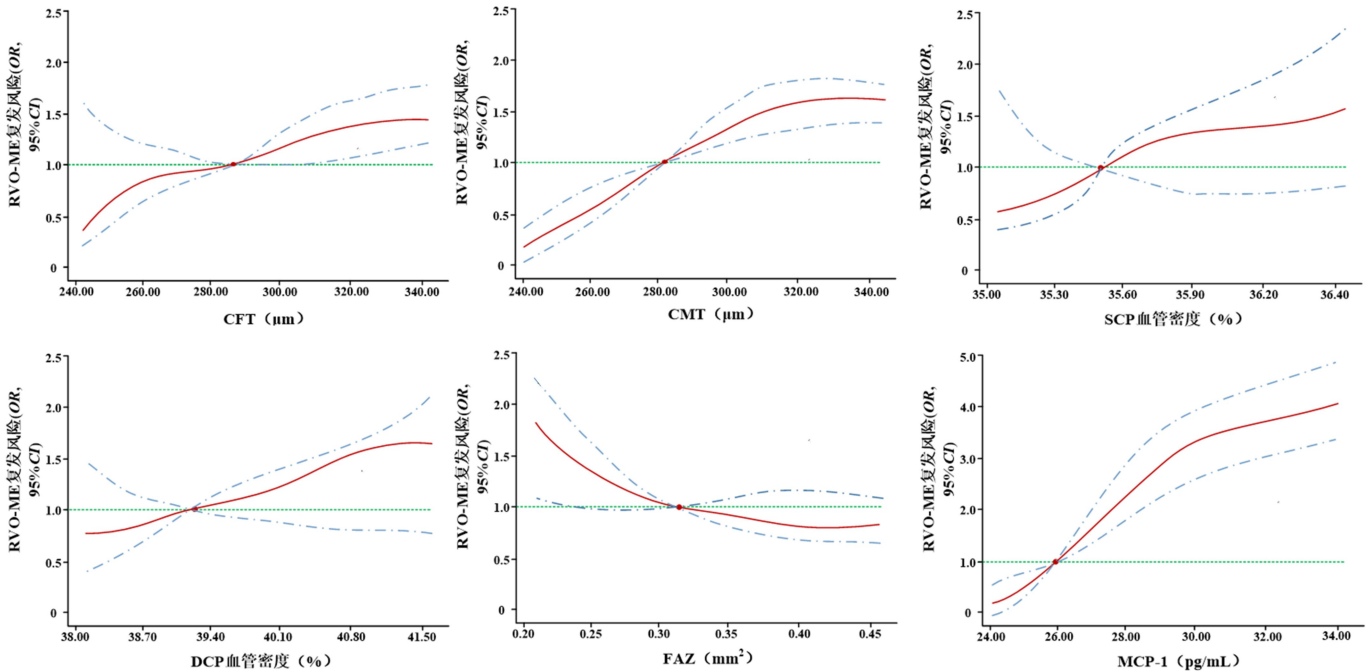


图1 不同黄斑区微循环指标及 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发风险 RCS 分析 横坐标为黄斑区微循环指标的连续变化,纵坐标为相对应的预测值(OR),上下的虚线范围表示 95%CI。

表3 MCP-1 与 RVO-ME 复发关系的 Logistic 回归分析结果

模型	MCP-1 (pg/mL)	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
模型 1	≤ 26.15	0.548	0.175	9.806	1.729	1.215-1.987	<0.001
	>26.15-28.47	0.947	0.245	14.941	2.579	2.123-2.956	<0.001
	>28.47	1.290	0.322	16.050	3.632	3.195-3.918	<0.001
模型 2	≤ 26.15	0.587	0.168	12.208	1.798	1.261-1.992	<0.001
	>26.15-28.47	0.961	0.225	18.242	2.614	2.214-2.895	<0.001
	>28.47	1.261	0.297	18.027	3.529	3.265-3.893	<0.001
模型 3	≤ 26.15	0.454	0.151	9.040	1.574	1.248-1.814	<0.001
	>26.15-28.47	0.970	0.255	14.470	2.638	2.154-2.873	<0.001
	>28.47	1.329	0.335	15.738	3.779	3.169-3.922	<0.001

注:模型 1:未调整混杂因素;模型 2:调整年龄、性别、既往史、烟酒史等一般临床资料的影响;模型 3:基于模型 2 调整 CFT、CMT、SCP 血管密度、DCP 血管密度、FAZ 的影响。

(均 $P < 0.001$), 两两比较的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 5。

2.7 不同 MCP-1 表达水平在不同黄斑区微循环指标下复发的差异 将纳入患者的 MCP-1 表达水平依据三分位数法分为 Q1 (≤ 26.15 pg/mL)、Q2 ($>26.15-28.47$ pg/mL)、Q3 (>28.47 pg/mL) 三组, 并对其不同黄斑区微循环指标下 RVO-ME 复发风险进行分析。结果显示, 随着 CFT、CMT、SCP 和 DCP 血管密的增加以及 FAZ 的减小, RVO-ME 复发风险呈现上升趋势, Q3 组比例最高, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 6。

2.8 黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发间的中介效应 为进一步明确黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水平对 RVO-ME 复发情况的影响, 以自变量为 MCP-1 表达水平、因变量为 RVO-ME 复发情况、中介变量为黄斑区微循环指标(CFT、CMT、SCP 和 DCP 血管密度、FAZ)构建中介效应模型, 采用 Bootstrap 法对该模型进行检验。结果显示, 黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水

平对 RVO-ME 复发情况之间发挥中介效应(均 $P < 0.05$), 见表 7。

3 讨论

RVO 是一种常见的眼底血管疾病, 其导致的 ME 是视力损害的主要原因之一。ME 的发生与多种因素相关, 包括血管生成细胞因子的表达增加、血-视网膜屏障的破坏以及炎症细胞因子的参与^[16]。近年来, MCP-1 在眼科疾病中的作用日益受到关注, 尤其是其在视网膜疾病中的表达变化与疾病进展的关系, 成为研究的热点。MCP-1 作为重要的炎症细胞因子, 在 RVO-ME 的发病过程中扮演着重要角色。因此, 分析 MCP-1 表达水平与 RVO-ME 患者复发及黄斑区微循环的关系, 对于深入理解该疾病的发病机制、评估病情严重程度以及制定有效的治疗策略具有重要意义。

MCP-1 作为趋化因子 CC 亚家族的重要成员, 在炎症反应和免疫调节中发挥着关键作用。MCP-1 通过其特异性受体 CCR2, 诱导单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞向病变

表4 黄斑区微循环指标与MCP-1表达水平的多元线性回归分析

指标	β (95%CI)	P
CFT(μm)		
未调整模型	61.129(14.812-82.064)	0.009
模型1	62.499(12.317-84.778)	0.011
模型2	61.598(14.198-88.759)	0.006
CMT(μm)		
未调整模型	33.913(5.225-51.066)	<0.001
模型1	32.842(2.636-59.528)	0.008
模型2	33.782(5.893-55.124)	0.003
SCP 血管密度(%)		
未调整模型	21.712(11.925-32.615)	0.006
模型1	22.036(11.469-33.689)	0.008
模型2	21.392(11.458-37.241)	0.003
DCP 血管密度(%)		
未调整模型	8.296(2.468-10.976)	0.009
模型1	8.721(2.981-10.948)	<0.001
模型2	8.179(2.691-11.158)	0.003
FAZ(mm^2)		
未调整模型	-24.848(-33.685--11.303)	<0.001
模型1	-23.469(-32.591--11.649)	0.012
模型2	-24.344(-31.068--13.338)	0.003

注:模型1:调整年龄、性别、高血压史、心脏病史、肾脏疾病史、胃肠道疾病史、家族史、神经系统病史、呼吸系统病史、饮酒史、平均动脉压、舒张压、收缩压、体质量指数、心率、眼压、眼别的影响;模型2:基于模型1调整吸烟史、ME病程、VMT发生率、ERM发生率、BCVA、ELM完整性、EZ完整性、HRF数量的影响。

表5 不同黄斑区微循环指标下MCP-1表达水平比较

黄斑区微循环指标	指标水平	MCP-1 表达水平 pg/mL
CFT(μm)	低水平(≤ 240.00 , 184眼)	24.98 \pm 2.76
	中水平(>240.00 - <310.00 , 100眼)	27.37 \pm 2.38 ^a
	高水平(≥ 310.00 , 43眼)	31.78 \pm 2.02 ^{a,c}
	F	129.221
	P	<0.001
CMT(μm)	低水平(≤ 250.00 , 189眼)	24.86(20.23, 27.19)
	中水平(>250.00 - <310.00 , 88眼)	27.43(24.51, 30.58) ^a
	高水平(≥ 310.00 , 50眼)	30.89(27.85, 33.71) ^{a,c}
	H	64.875
	P	<0.001
SCP 血管密度(%)	低水平(≤ 35.00 , 179眼)	24.81 \pm 2.72
	中水平(>35.00 - <36.00 , 100眼)	27.51 \pm 2.40 ^a
	高水平(≥ 36.00 , 48眼)	31.72 \pm 2.05 ^{a,c}
	F	148.384
	P	<0.001
DCP 血管密度(%)	低水平(≤ 38.00 , 193眼)	24.95 \pm 2.76
	中水平(>38.00 - <40.00 , 87眼)	27.59 \pm 2.34 ^a
	高水平(≥ 40.00 , 47眼)	31.69 \pm 2.08 ^{a,c}
	F	138.887
	P	<0.001
FAZ(mm^2)	低水平(≤ 0.30 , 46眼)	31.62 \pm 1.99
	中水平(>0.30 - <0.35 , 94眼)	27.49 \pm 2.42 ^a
	高水平(≥ 0.35 , 187眼)	24.05 \pm 2.53 ^{a,c}
	F	200.582
	P	<0.001

注:^a $P < 0.05$ vs 低水平; ^c $P < 0.05$ vs 中水平。

表6 不同 MCP-1 表达水平在不同黄斑区微循环指标下 RVO-ME 复发风险的差异

眼 (%)

黄斑区微循环指标	指标水平	Q ₁ (176 眼)	Q ₂ (115 眼)	Q ₃ (36 眼)
CFT(μm)	≤240.00	0	1(0.9)	2(5.6)
	>240.00-<310.00	2(1.1)	6(5.2)	5(13.9)
	≥310.00	3(1.7)	2(1.7)	15(41.7)
	<i>P</i>		0.015	
CMT(μm)	≤250.00	0	1(0.84)	2(5.56)
	>250.00-<310.00	2(1.1)	7(6.08)	6(16.67)
	≥310.00	3(1.7)	1(0.84)	14(38.89)
	<i>P</i>		0.001	
SCP 血管密度(%)	≤35.00	1(0.56)	1(0.84)	1(2.78)
	>35.00-<36.00	2(1.13)	2(1.73)	5(13.89)
	≥36.00	2(1.13)	6(5.21)	16(44.44)
	<i>P</i>		0.013	
DCP 血管密度(%)	≤38.00	0	2(1.73)	3(8.33)
	>38.00-<40.00	3(1.70)	2(1.73)	3(8.33)
	≥40.00	2(1.13)	5(4.34)	16(44.44)
	<i>P</i>		0.008	
FAZ(mm ²)	≤0.30	3(1.70)	7(6.08)	14(38.89)
	>0.30-<0.35	2(1.13)	1(0.86)	6(16.67)
	≥0.35	0	1(0.84)	2(5.56)
	<i>P</i>		0.001	

注:Q₁为 MCP-1≤26.15 pg/mL;Q₂为 MCP-1>26.15-28.47 pg/mL;Q₃为 MCP-1>28.47 pg/mL。

表7 黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水平对 RVO-ME 复发情况之间的中介效应

因变量	自变量	β	SE	<i>t</i>	<i>P</i>
RVO-ME 复发	CFT	0.549	0.360	5.997	<0.001
MCP-1	CFT	-0.281	0.214	5.490	0.006
RVO-ME 复发	CFT	0.377	0.287	5.944	<0.001
	MCP-1	-0.489	0.251	5.728	0.009
RVO-ME 复发	CMT	0.564	0.337	6.132	0.012
MCP-1	CMT	-0.528	0.375	5.924	0.014
RVO-ME 复发	CMT	0.513	0.605	5.886	0.005
	MCP-1	-0.608	0.206	5.239	0.011
RVO-ME 复发	SCP 血管密度	0.611	0.295	5.049	0.004
MCP-1	SCP 血管密度	-0.723	0.478	5.279	0.004
RVO-ME 复发	SCP 血管密度	0.531	0.537	6.653	0.012
	MCP-1	-0.795	0.248	6.332	0.012
RVO-ME 复发	DCP 血管密度	0.703	0.358	6.944	0.004
MCP-1	DCP 血管密度	-0.428	0.228	5.119	0.007
RVO-ME 复发	DCP 血管密度	0.568	0.350	5.446	<0.001
	MCP-1	-0.399	0.417	6.362	0.011
RVO-ME 复发	FAZ	-0.576	0.267	5.847	0.003
MCP-1	FAZ	0.711	0.397	5.739	0.008
RVO-ME 复发	FAZ	-0.516	0.357	5.334	<0.001
	MCP-1	0.548	0.372	6.162	0.008

部位迁移,进而促进炎症反应的进展^[17]。RVO 导致的局部或弥漫的视网膜缺血缺氧损伤会激活视网膜固有免疫系统,多种炎症细胞因子及其信号系统被激活,形成多条正反馈回路,最终导致慢性、复发性、难治性 ME。相关实验^[18]证实,MCP-1 的上调会导致单核细胞和白细胞进入视网膜组织,引发视网膜炎症性病变,破坏血-视网膜屏障,

加重病情。同时,MCP-1 可以激活小胶质细胞,导致视神经再生功能障碍^[19]。MCP-1 基因表达上调时,可诱导大量单核细胞及异常白细胞进入视网膜组织,引起视网膜炎症性病变,使白细胞向视网膜的募集速率增快,导致眼底血管细胞通透性降低,进而影响血-视网膜屏障细胞功能,导致黄斑病变的复发^[20]。另有研究^[21]表明,MCP-1

的升高与患者 ME 严重程度呈正相关, MCP-1 水平越高, 视力损害也越明显, 表明 MCP-1 在治疗过程中可能起到监测治疗作用。有文献^[22]报道, 血清 sE-sel、HIF-1 α 、MCP-1 水平升高是影响糖尿病患者白内障超声乳化术后 ME 的危险因素, 并且三者联合预测术后 ME 具有较高价值 (AUC=0.936), 这一结果提示, MCP-1 等炎症指标的异常变化或许能够在 OCT 尚未检测到 RVO-ME 患者黄斑结构异常之前, 就对其潜在的复发风险起到预警作用。本研究 Logistic 分析结果显示, MCP-1 是 RVO-ME 复发的危险因素。RCS 分析表明, MCP-1 表达水平与 RVO-ME 复发风险呈明显的非线性剂量-反应关系, 随着 MCP-1 表达水平的升高, RVO-ME 的复发风险明显增加, 与上述研究结果一致。

RVO-ME 患者的视网膜黄斑区微循环存在显著差异, 这会影响黄斑区的血管结构和血流动态, 进而影响 ME 的复发情况。CFT 与 CMT 多用于评估 ME 的严重程度。在 RVO-ME 患者中, 复发往往伴随着 ME 的再次出现或加重, 相较于未复发组, 复发患者的 CFT 和 CMT 值通常会显著增加^[23]。SCP 与 DCP 反映了视网膜毛细血管管的密度和灌注情况。FAZ 面积的变化可能与视网膜中心凹区域的血管重构有关。视网膜静脉阻塞可导致血液回流受阻, 局部组织出现缺血缺氧状态。这种环境会触发低氧诱导因子 HIF-1 α 的稳定和上调表达, 进而激活其下游靶分子 (如 VEGF) 等一系列的生物反应。VEGF 的增加会促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 同时可能参与新生血管的形成。这些过程可能在一定程度上影响 FAZ 的结构, 导致其面积减小^[24]。相关研究^[25]显示, RVO-ME 患眼治疗 6 mo 内的 ME 显著减轻, 视力提高, SCP 与 DCP 血流密度下降, FAZ 面积扩大。临床研究^[26]表明, RVO 组的 CMT 显著大于正常对照组。本研究发现, 复发组患者的 CFT、CMT、SCP 血管密度、DCP 血管密度均高于未复发组, FAZ 低于未复发组, 提示复发组患者的黄斑区微循环状态较差。此外, 随着 MCP-1 水平的升高 RVO-ME 复发风险越大。多元线性回归分析显示, CFT、CMT、SCP 和 DCP 血管密度与 MCP-1 表达水平均呈正相关, FAZ 与 MCP-1 表达水平呈负相关。并且随着 CFT、CMT、SCP 和 DCP 血管密度的增加以及 FAZ 的减小, MCP-1 表达水平随之上升, 并且 RVO-ME 复发风险呈现上升趋势。

本研究中中介效应分析显示, 黄斑区微循环指标在 MCP-1 表达水平对 RVO-ME 复发情况之间发挥了中介效应。CFT 的增加意味着血流灌注减少, 这可能导致局部组织缺氧和炎症反应的增强。CMT 的增加是 ME 的直接表现, 而 ME 往往与局部炎症反应和血管渗透性增加有关。视网膜微循环的障碍可能由于血管受损、血管收缩或血管闭塞等原因导致, 使得视网膜组织无法得到充足的血液供应和氧气供应。微循环障碍还可进一步导致视网膜血管壁的通透性增加, 使得血浆中的液体和蛋白质等成分更容易渗漏到视网膜组织间隙中, 从而加重 ME^[27]。血流密度的增加可能伴随着局部炎症反应的加剧。炎症反应不仅加剧了血管的通透性, 还可能通过释放炎症介质, 进一步促进血管的渗漏和水肿的形成。MCP-1 作为一种重要的炎症趋化因子, 其表达水平可能由于炎症反应的加重而上调^[28]。这提示以黄斑区微循环不良为中介可能影响

MCP-1 的表达水平, 进而引发局部缺血和缺氧, 破坏黄斑区毛细血管网, 导致毛细血管的丢失和闭塞, 加剧黄斑区的缺血程度, 进而破坏血管壁的完整性, 导致血管内的液体和细胞成分渗出到视网膜组织中, 增加 RVO-ME 复发的风险。

既往研究^[29]显示, RVO-ME 复发患者的治疗前黄斑中心凹视网膜厚度、病程、高反射灶 (HF) 与视网膜内层结构紊乱人数占比、注药次数显著高 (多) 于未复发组患者。并且基于此构建的列线图模型在 RVO-ME 复发风险上具有较高的预测价值。本研究结果与其一致, 并且本研究亦对 RVO-ME 复发与未复发患者的注射抗 VEGF 剂量进行了分析, 结果表明 RVO-ME 复发患者的注射抗 VEGF 剂量显著高于未复发患者, 这将有助于临床为患者提供更为精准的治疗方案。另有研究^[30]发现, ELM 与 EZ 的断裂、玻璃体-视网膜异常及局灶性渗漏可提示 CRVO-ME 的发生。本研究中, RVO-ME 复发患者的 ELM 与 EZ 完整性显著低于未复发患者。另外, 本研究表明, RVO-ME 复发患者的 VMT 发生率、ERM 发生率显著高于未复发患者, BCVA 差于未复发患者, 进一步表明了 RVO-ME 复发患者视网膜结构的异常。VMT 是一种玻璃体不完全后脱离且持续与黄斑中心保持黏连的状态。VMT 会导致黄斑部视网膜受到牵拉, 进而引发视网膜结构改变和功能障碍。这可能导致视力下降、视物变形等视觉症状。而 ERM 是一种在视网膜前表面, 尤其是黄斑区域形成的半透明或不透明的纤维膜。这种膜由视网膜胶质细胞、视网膜色素上皮细胞等的增生迁移形成。ERM 的形成和收缩会导致视网膜褶皱和血管扭曲变形, 进而影响视力。

综上所述, 房水中 MCP-1 水平是 RVO-ME 复发的危险因素, 并且与黄斑区微循环关系密切, 黄斑区微循环指标在 MCP-1 水平与 RVO-ME 复发之间存在中介效应。这些发现不仅为理解 RVO-ME 的生物学机制提供了新的视角, 也为该疾病的预防和治疗提供了新的思路和方法。本研究存在一定的选择性偏倚, 研究对象仅纳入本院患者, 不具有普遍性, 今后需通过扩大样本量、联合多中心研究等手段来减小误差, 提高研究的科学性与准确性。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 冷炫论文选题与修改, 初稿撰写; 李杰、区健滨文献检索, 数据分析。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Omi M, Yamada H, Takahashi H, et al. Differences in collateral vessel formation after experimental retinal vein occlusion in spontaneously hypertensive rats and wild-type rats. *Heliyon*, 2024, 10(6):e27160.
- [2] González DP, Igllicki M, Svetitsky S, et al. Occlusive retinal vasculopathy with macular branch retinal artery occlusion as a leading sign of atypical hemolytic uremic syndrome - a case report. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1):65.
- [3] Park SH, Kim BJ, Kim JH, et al. Incidence rates of retinal vascular occlusive diseases from 2011 to 2020 in South Korea; a nationwide cohort study. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1):128.
- [4] Firat IT, Polat N, Firat M. Impact of serous macular detachment on visual recovery in retinal vein occlusion treatment. *Arq Bras Oftalmol*, 2022, 85(6):606-613.

- [5] Ansari AS, Amir Z, Williams GS. Bilateral 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant in the successful treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and secondary macular edema; a case report and review of intravitreal therapies. *Ophthalmol Ther*, 2021, 10(1):193-200.
- [6] Yasuda K, Noma H, Mimura T, et al. Effects of intravitreal ranibizumab injection on peripheral retinal microcirculation and cytokines in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(6):1053.
- [7] 陈佳沁, 黄颖, 姚进. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿抗 VEGF 治疗后 OCTA 指标变化与基线房水细胞因子的相关性分析. *眼科新进展*, 2024, 44(7):536-539.
- [8] 侯彬, 张惠敏, 张燕. 全视网膜光凝术联合康柏西普玻璃体腔注射治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞继发青光眼的疗效分析. *中国医刊*, 2024, 59(7):755-758.
- [9] 孔令春, 邹红, 李景景, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3 通路的芍药苷对缺氧诱导视网膜 Müller 细胞的影响. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(2):106-111.
- [10] Noma H, Yasuda K, Nonaka R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy with or without initial steroid therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17:2267-2275.
- [11] Noma H, Yasuda K, Mimura T, et al. Retinal microcirculation and cytokines as predictors for recurrence of macular edema after intravitreal ranibizumab injection in branch retinal vein occlusion. *J Clin Med*, 2020, 10(1):58.
- [12] 赵堪兴, 杨培增. *眼科学*. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [13] 刘玉平, 孙晶晶, 孙建标, 等. Ozurdex 对视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者房水内 VEGF、IL-6 及 MCP-1 水平的影响. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(4):414-417.
- [14] 林琳, 熊永强, 吕月娥, 等. 视网膜激光光凝及玻璃体腔注射康柏西普治疗早产儿视网膜病变阈值前 I 型病变及阈值病变效果对比. *中国妇幼保健*, 2024, 39(13):2426-2430.
- [15] Wu ACL, Choy BNK. Psychological interventions to reduce intraocular pressure (IOP) in glaucoma patients; a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(5):1215-1227.
- [16] Ramin S, Rostami F, Ahmadi H, et al. Vision-related quality of life in patients with retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, 2024, 44(1):114.
- [17] Fu JJ, Zhu JL. Relationship among serum homocysteine, intercellular adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1, and visual impairment in diabetic macular edema. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(1):57-60.
- [18] Mao JB, Zhang SA, Zheng ZC, et al. Prediction of anti-VEGF efficacy in diabetic macular oedema using intraocular cytokines and macular optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(4):e891-e898.
- [19] Loewen SM, Chavesa AM, Murray CJ, et al. The outcomes of maternal immune activation induced with the viral mimetic poly I: C on microglia in exposed rodent offspring. *Dev Neurosci*, 2023, 45(4):191-209.
- [20] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略. *眼科新进展*, 2024, 44(1):1-12.
- [21] 吴琼, 李妍, 党冠星, 等. 血清 sE-sel、HIF-1 α 、MCP-1 与糖尿病患者白内障超声乳化术后黄斑水肿的关系研究. *现代生物医学进展*, 2023, 23(24):4746-4750, 4775.
- [22] Liu X, Zhang YH, Yong HF, et al. Biochemical and microstructural determinants of the development of serous retinal detachment secondary to retinal vein occlusion. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23716.
- [23] Alvarez-Guzman C, Bustamante-Arias A, Colorado-Zavala MF, et al. The impact of central foveal thickness and integrity of the outer retinal layers in the visual outcome of uveitic macular edema. *Int J Retina Vitreous*, 2021, 7(1):36.
- [24] Huang YT, Wang I, Lin CJ, et al. Comparison of choroidal thickness, foveal avascular zone, and macular capillary density in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion treated with ranibizumab or aflibercept - a prospective study. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(4):540.
- [25] 吴冠男, 张笑天, 何广辉, 等. 阿柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的视网膜微血管改变及视力预后分析. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(4):290-297.
- [26] 范玲玲, 刘伦, 陈瑶, 等. OCTA 定量分析视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿黄斑区微血管及视力相关性. *临床眼科杂志*, 2021, 29(3):212-215.
- [27] Xu M, Xu HR, Li X, et al. Characteristics of macular morphology and microcirculation in diabetic macular edema patients with serous retinal detachment. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):299.
- [28] Hu PH, Liu GH, Sun HP, et al. Expressions of HIF-1 α and miR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(5):1327-1332.
- [29] 范俊, 周美池, 韦牡. 个体化预测视网膜静脉阻塞性黄斑水肿患者复发风险的模型构建. *国际眼科杂志*, 2024, 24(2):284-288.
- [30] 蒋正轩, 桂衍超, 管一鸣, 等. OCT 参数作为雷珠单抗治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿疗效的预测指标. *国际眼科杂志*, 2022, 22(8):1339-1344.