

# 视网膜静脉阻塞危险因素 Meta 分析

李泽锋 周希媛 刘丹宁

重庆医科大学附属第二医院眼科 400010

通信作者:周希媛, Email:zhouxiyuan2002@aliyun.com

**【摘要】 目的** 系统评价视网膜静脉阻塞(RVO)的危险因素以对其进行有效的预防和治疗。**方法** 检索 Cochrane 图书馆、PubMed 数据库、Embase 数据库。文献检索起止时间均从建库至 2018 年 12 月,收集有关 RVO 危险因素的研究报道。采用 NOS 评价方法评价文献质量,提取有效数据后,采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 31 篇文献,其中病例组 4 370 例,对照组 6 534 例。Meta 分析结果显示,高血压 [优势比 (OR) = 3.08, 95% 置信区间 (CI): 2.22 ~ 4.28]、糖尿病 (OR = 1.61, 95% CI: 1.11 ~ 2.32)、高脂血症 (OR = 1.73, 95% CI: 1.27 ~ 2.36)、高水平脂蛋白 A (OR = 2.72, 95% CI: 1.06 ~ 6.97)、高同型半胱氨酸血症 (OR = 1.86, 95% CI: 1.47 ~ 2.35)、凝血因子 V Leiden 基因突变 (OR = 1.89, 95% CI: 1.17 ~ 3.06) 是 RVO 发病的危险因素,而亚甲基四氢叶酸还原酶基因 (MTHFR) C677T 突变 (OR = 1.41, 95% CI: 0.93 ~ 2.14)、凝血酶原基因 G20210A 突变 (OR = 1.20, 95% CI: 0.81 ~ 1.79) 非 RVO 发病的危险因素。亚组分析显示,高血压及糖尿病因素异质性在年龄 ≥ 60 岁的人群中,分别从 88.9%、75.7% 降至 59.8%、63.2%,高同型半胱氨酸血症因素异质性在年龄 < 60 岁人群中从 85.6% 降至 64.3%。敏感性分析结果显示,改变分析模型后分析结果无明显改变。所纳入研究的文献间均无发表偏倚。**结论** 高血压、高脂血症、糖尿病、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leiden 基因突变是 RVO 发生的危险因素。

**【关键词】** 视网膜静脉阻塞; 危险因素; Meta 分析

**基金项目:** 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018ZDXM017)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.007

## Meta-analysis of retinal vein occlusion risk factors

Li Zefeng, Zhou Xiyuan, Liu Danning

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Zhou Xiyuan, Email: zhouxiyuan2002@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the risk factors for retinal vein occlusion (RVO) through a meta-analysis.

**Methods** The literatures on risk factors of RVO were searched in the Cochrane library, PubMed, and Embase databases. The literature search time ranged from the establishment of database to December 2018. The literatures were evaluated and filtrated by using Newcastle-Ottawa Scale, Stata software (version 12.0) was used for data processing.

**Results** A total of 31 case-control studies with 4 370 cases and 6 534 controls were included. The meta-analysis showed that hypertension (odds ratio [OR] = 3.08, 95% confidence interval [CI]: 2.22 - 4.28), diabetes (OR = 1.61, 95% CI: 1.11 - 2.32), hyperlipidemia (OR = 1.73, 95% CI: 1.27 - 2.36), hyperlipoprotein (a)-emia (OR = 2.72, 95% CI: 1.06 - 6.97), hyperhomocysteinemia (OR = 1.86, 95% CI: 1.47 - 2.35), mutation of coagulation factor V Leiden gene (OR = 1.89, 95% CI: 1.17 - 3.06) were risk factors for RVO. However, mutation of gene MTHFR C677T (OR = 1.41, 95% CI: 0.93 - 2.14), mutation of prothrombin gene G20210A (OR = 1.20, 95% CI: 0.81 - 1.79) were not found to be risk factors for RVO. Subgroup analysis showed that the heterogeneity of hypertension and diabetes among people aged over 60 decreased from 88.9% and 75.7% to 59.8% and 63.2%, respectively. The heterogeneity of hyperhomocysteinemia in people aged below 60 decreased from 85.6% to 64.3%. The sensitivity analysis results showed that there were no significant differences after changing the analysis model. There was no publication bias among the literatures. **Conclusions** Hypertension, diabetes, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, hyperlipoprotein (a)-emia, mutation of coagulation factor V Leiden gene are risk factors for retinal vein occlusion.

**【Key words】** Retinal vein occlusion; Risk factors; Meta-analysis

**Fund program:** Chongqing Science and Health Joint Medical Research Program (2018ZDXM017)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.007

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是继糖尿病视网膜病变后的第二大常见视网膜血管性疾病,也是常见的致盲眼病之一,主要分为视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO)、视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO)。目前, RVO 确切的发病机制尚未完全阐明。有研究显示,系统性高血压、血黏度异常、血脂代谢异常等与 RVO 的发病有关<sup>[1-2]</sup>。到目前为止,已有多项研究讨论了 RVO 发生的危险因素,主要是结合患者的既往健康状况、人口学特征以及 RVO 发病时的情况来研究影响 RVO 发病的因素<sup>[3-4]</sup>。然而,该类研究结果尚有差异,且异质性较大,需要进一步综合评价。本研究采用 Meta 分析方法对 RVO 危险因素的文献报道进行系统评价,探讨多种危险因素与 RVO 发生的关联性。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

本研究在 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 数据库中检索从建库至 2018 年 12 月有关 RVO 危险因素的研究报道。检索词包括 retinal vein occlusion; retinal vein thrombosis; retinal vein obstruction; risk factor; related factor; influencing factor; risk; factor。以主题词与自由词相结合进行数据库检索,由 2 名研究者独立进行检索后合并检索结果,同时进一步人工检索纳入研究的参考文献。

**纳入与排除标准** 纳入标准:(1)研究类型为关于 RVO 危险因素的病例对照研究;(2)研究对象为由临床经验丰富的至少 2 名医生通过眼底照相、荧光素眼底造影及光相断层扫描检查等明确诊断为 RVO 的患者;(3)研究危险因素内容为全身系统性疾病、遗传性疾病、生活习惯;(4)研究结果中可提供原始数据进行统计处理。排除标准:(1)横断面研究,一般无对照,无法得出因果关系的结论;(2)二次研究,如文献综述等;(3)重复报道;(4)无法获得数据的研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 质量评价和资料提取** 根据已知 RVO 可能的发病因素,提取资料一般资料(文献标题、作者、文献来源和发表日期等)和研究对象特征(样本量、既往情况、各危险因素分布情况等)。由 2 位评价者分别对纳入研究进行逐一质量评价和资料提取,并交叉核对。采用 Newcastle Ottawa 质量评表 (Newcastle Ottawa Scale, NOS) 对检索的文献质量进行评价<sup>[5]</sup>。质量评

估 5 星以上者纳入 Meta 分析。若有分歧,由第 3 位成员仲裁解决。

### 1.3 统计学方法

采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析,首先进行各因素的异质性检验,若  $P > 0.1$  或  $I^2 \leq 50\%$ , 认为同质性较好,应用固定效应模型分析;反之,表示异质性高,应用随机效应模型分析,计算合并的比值比 (odds ratio, OR) 及相应的 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI)。合并后  $P < 0.05$  的危险因素,考虑与 RVO 显著相关。当研究因素存在异质性时进行亚组分析寻找异质性来源。通过改变模型进行敏感性分析,若改变模型后结论无实质性改变,说明合并结果较为稳定。采用 Begg's test 及漏斗图来识别发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索到相关英文文献 3 282 篇, Endnote 软件去重后得文献 2 621 篇, 经过阅读题目和摘要排除文献 2 557 篇, 初筛获得文献 64 篇, 阅读全文后排除文献 33 篇, 精读复筛最终纳入 31 篇文献, 均为病例对照研究。文献涉及 14 个国家, 累计病例共 4 370 例, 对照组 6 534 例。具体流程见图 1。

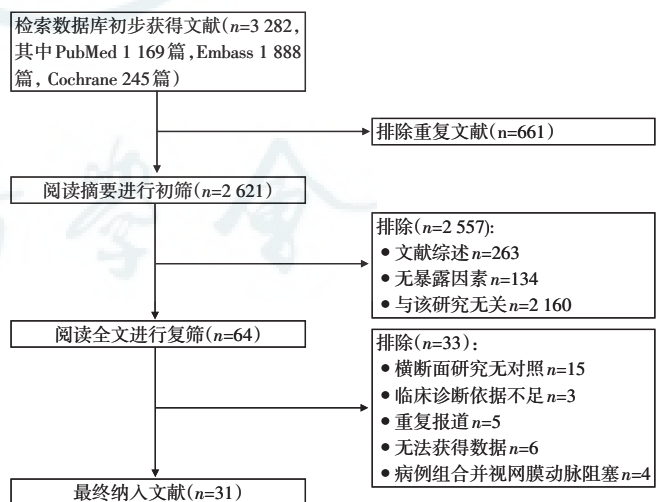


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of study selection

### 2.2 纳入文献基本特点

纳入的 31 篇均为病例对照研究, 依次统计各组中受试对象危险因素暴露情况, 纳入文献病例来源、人群特点等基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况  
Table 1 Information of included studies

纳入文献	发表年份(年)	调查地点	样本量(病例/对照)	年龄中位数(病例/对照,岁)	病例来源	暴露因素
Rath 等 <sup>[6]</sup>	1992	美国	87/ 85	69.5/70.0	医院	①②
Sperduto 等 <sup>[7]</sup>	1993	美国	270/1 142	NA	医院	①②③
Salomon 等 <sup>[8]</sup>	1998	以色列	106/ 107	62.5/58.6	医院	①②③⑥⑦⑧
Cahill 等 <sup>[9]</sup>	2000	爱尔兰	61/ 87	69.0/70.2	医院	①②④
Vine 等 <sup>[10]</sup>	2000	美国	74/ 74	69.8/64.6	医院	①②④
Boyd 等 <sup>[11]</sup>	2001	英国	63/ 63	NA	医院	④⑦⑧
Johnson 等 <sup>[12]</sup>	2001	加拿大	44/ 71	58.6/66.6	医院	①②⑥
Marcucci 等 <sup>[13]</sup>	2001	意大利	100/ 100	59 /56	医院	①②③④⑤⑥⑦⑧
Weger 等 <sup>[14]</sup>	2002	澳大利亚	84/ 84	68.1/68.2	医院	①②④⑦
Weger 等 <sup>[15]</sup>	2002	澳大利亚	78/ 78	68.7/68.6	医院	④⑦
Marcucci 等 <sup>[16]</sup>	2003	意大利	55/ 65	57 /56	医院	①③⑥⑦⑧
Shahsuvaran 等 <sup>[17]</sup>	2003	美国	408/ 566	NA	医院	①②
Gori 等 <sup>[18]</sup>	2004	意大利	112/ 112	60 /57	医院	①②③⑥⑧
McGimpsey 等 <sup>[19]</sup>	2005	英国	106/ 98	67.9/68.4	医院	①②④⑦
Weger 等 <sup>[20]</sup>	2005	澳大利亚	294/ 294	NA	医院	①③⑥⑧
Gumus 等 <sup>[21]</sup>	2006	土耳其	82/ 78	NA	医院	①②④⑤⑥⑧
Stojakovic 等 <sup>[22]</sup>	2007	澳大利亚	87/ 405	NA	医院	⑤
Biancardi 等 <sup>[23]</sup>	2007	巴西	55/ 55	NA	医院	⑦⑧
Colaizzo 等 <sup>[24]</sup>	2007	意大利	41/ 52	NA	医院	⑥⑧
Koizumi 等 <sup>[25]</sup>	2007	美国	144/ 144	69 /67	医院	①②
Pinna 等 <sup>[26]</sup>	2007	意大利	448/ 896	65 /65	医院	①②③
Moghimi 等 <sup>[27]</sup>	2008	伊朗	54/ 51	59 /63	医院	①②④
Sofi 等 <sup>[28]</sup>	2009	意大利	262/ 262	66 /65	医院	①②④⑤
Di Capua 等 <sup>[29]</sup>	2010	意大利	117/ 202	51 /53	医院	⑥⑧
Lam 等 <sup>[30]</sup>	2010	美国	60/ 123	41 /41	医院	①②③
Maier 等 <sup>[31]</sup>	2011	澳大利亚	315/ 355	67 /69	医院	①②③
Ortak 等 <sup>[32]</sup>	2013	土耳其	162/ 174	64 /64	医院	①②③⑦
Mrad 等 <sup>[33]</sup>	2014	突尼斯	88/ 100	49 /48	医院	①②⑥⑧
Bucciarelli 等 <sup>[34]</sup>	2016	意大利	313/ 415	54 /NA	医院	④⑥⑧
Chandak 等 <sup>[35]</sup>	2016	印度	100/ 96	68 /68	医院	④
Kuhli-Hattenbach 等 <sup>[36]</sup>	2017	德国	100/ 100	48.0/46.9	医院	⑤

注:①高血压;②糖尿病;③高脂血症;④高同型半胱氨酸血症;⑤高脂蛋白 a;⑥凝血因子 V Leiden 基因突变;⑦亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 突变;⑧凝血酶原基因 G20210A 突变

Note: ①hypertension; ②diabetes; ③hyperlipemia; ④hyperhomocysteinemia; ⑤hyperlipoprotein a; ⑥mutation of coagulation factor V Leiden gene; ⑦C677T mutation of MTHFR gene; ⑧G20210A mutation of prothrombin gene

对上述文献中危险因素进行统计,RVO 相关危险因素共 15 项,分别为高血压、糖尿病、冠心病、肾透析史、输血史、吸烟史、高脂血症、叶酸缺乏、高同型半胱氨酸血症、高脂蛋白 a、凝血酶原基因 G20210A 突变、凝血酶原激活因子的抑制因子水平降低、凝血因子 V Leiden 基因突变、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 基因突变;其中高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、高脂蛋白 a、凝血因子 V Leiden

基因突变、MTHFR C677T 基因突变、凝血酶原基因 G20210A 突变这 8 个危险因素被提及的文献数均 ≥ 5 篇,故进一步分析探讨,其余 7 个危险因素被提及文献均 < 5 篇,为避免产生结果偏倚,均予以剔除。

### 2.3 文献质量评价

采用 NOS 量表对其进行质量评价。评价星数 ≥ 5 星共 31 篇,全部纳入本次 Meta 研究。纳入文献质量评估情况见表 2。

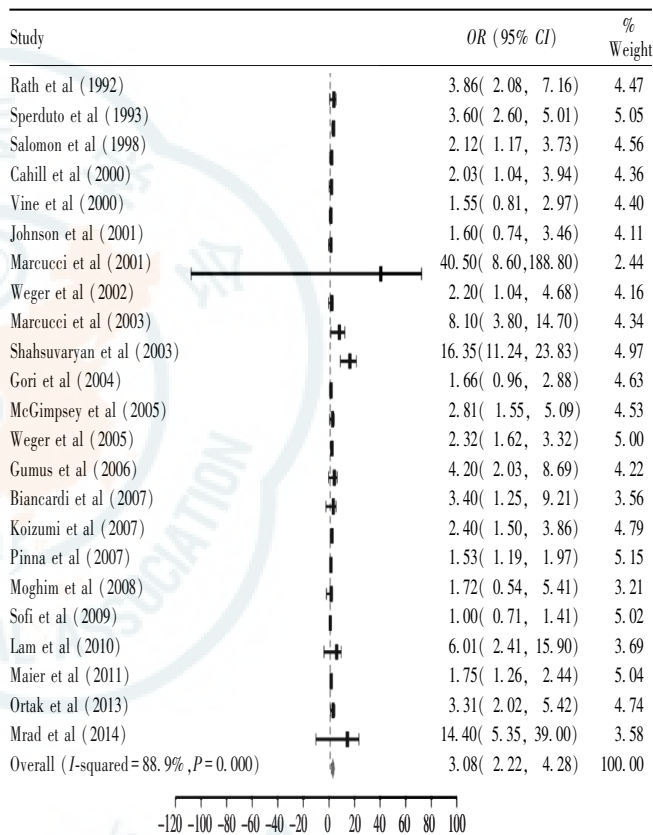
**表 2 纳入文献的质量评估**  
**Table 2 Quality assessment of the included studies**

纳入文献	发表年份(年)	研究人群的选择评价(星)	可比性评价(星)	暴露评价(星)
Rath 等 <sup>[6]</sup>	1992	3	1	1
Sperduto 等 <sup>[7]</sup>	1993	3	1	1
Salomon 等 <sup>[8]</sup>	1998	3	1	1
Cahill 等 <sup>[9]</sup>	2000	3	1	2
Vine 等 <sup>[10]</sup>	2000	3	1	1
Boyd 等 <sup>[11]</sup>	2001	3	2	1
Johnson 等 <sup>[12]</sup>	2001	3	1	1
Marcucci 等 <sup>[13]</sup>	2001	3	1	1
Weger 等 <sup>[14]</sup>	2002	3	2	1
Weger 等 <sup>[15]</sup>	2002	3	1	1
Marcucci 等 <sup>[16]</sup>	2003	3	1	1
Shahsvaryan 等 <sup>[17]</sup>	2003	3	1	2
Gori 等 <sup>[18]</sup>	2004	3	1	1
McGimpsey 等 <sup>[19]</sup>	2005	3	1	1
Weger 等 <sup>[20]</sup>	2005	3	2	1
Gumus 等 <sup>[21]</sup>	2006	3	1	1
Stojakovic 等 <sup>[22]</sup>	2007	3	1	1
Biancardi 等 <sup>[23]</sup>	2007	3	2	1
Colaizzo 等 <sup>[24]</sup>	2007	3	1	2
Koizumi 等 <sup>[25]</sup>	2007	3	1	1
Pinna 等 <sup>[26]</sup>	2007	3	1	1
Moghimi 等 <sup>[27]</sup>	2008	3	1	1
Sofi 等 <sup>[28]</sup>	2009	3	1	1
Di Capua 等 <sup>[29]</sup>	2010	3	2	1
Lam 等 <sup>[30]</sup>	2010	3	1	1
Maier 等 <sup>[31]</sup>	2011	3	1	2
Ortak 等 <sup>[32]</sup>	2013	3	1	1
Mrad 等 <sup>[33]</sup>	2014	3	1	1
Bucciarelli 等 <sup>[34]</sup>	2016	3	2	1
Chandak 等 <sup>[35]</sup>	2016	3	1	1
Kuhli-Hattenbach 等 <sup>[36]</sup>	2017	3	1	2

**2.4 总体 RVO 各危险因素 Meta 分析**

经过异质性检验,高血压、糖尿病、高脂血症、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leiden 基因突变、MTHFR C677T 基因突变具有高异质性 ( $I^2 = 88.9\%、75.7\%、92.9\%、97.9\%、85.6\%、62.4\%、69.5\%$ , 均  $P < 0.01$ ), 故采用随机效应模型。凝血酶原基因 G20210A 突变具有同质性 ( $I^2 = 3.2\%$ ,  $P = 0.413$ ), 使用固定效应模型。

高血压、糖尿病、高脂血症、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leiden 基因突变因素的 OR 值分别为 3.08 (95% CI: 2.22 ~ 4.28)、1.61 (95% CI: 1.11 ~ 2.32)、1.73 (95% CI: 1.27 ~ 2.36)、2.72 (95% CI: 1.06 ~ 6.97)、1.86 (95% CI: 1.47 ~ 2.35) 和 1.89 (95% CI: 1.17 ~ 3.06) (表 3, 图 2 ~ 9); MTHFR C677T 基因突变和凝血酶原基因 G20210A 突变非 RVO 的危险因素 (均  $P > 0.05$ )。



**图 2 高血压与 RVO 发病的 Meta 分析森林图** OR: 优势比; CI: 置信区间  
**Figure 2 The forest plot between RVO and hypertension** OR: odds ratio; CI: confidence interval

**表 3 RVO 危险因素 Meta 分析**  
**Table 3 RVO risk factors Meta analysis**

危险因素	研究篇数	病例数	对照数	异质性检验		模型	合并模型		改变模型	
				$I^2$ 值	P 值		OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
高血压	23	3 471	5 123	88.9%	<0.01	随机	3.08 (2.22, 4.28)	<0.01	2.58 (2.32, 2.86)	<0.01
糖尿病	19	2 985	4 631	75.7%	<0.01	随机	1.61 (1.11, 2.32)	0.012	1.44 (1.22, 1.70)	<0.01
高脂血症	11	1 976	3 419	92.9%	<0.01	随机	1.73 (1.27, 2.36)	<0.01	1.00 (1.01, 1.02)	0.014
高水平脂蛋白 a	5	631	945	97.9%	<0.01	随机	2.72 (1.06, 6.97)	0.038	1.07 (1.04, 1.11)	<0.01
高同型半胱氨酸血症	12	1 377	1 486	85.6%	<0.01	随机	1.86 (1.47, 2.35)	<0.01	1.17 (1.10, 1.24)	<0.01
凝血因子 V Leiden 基因突变	12	1 407	1 651	62.4%	<0.01	随机	1.89 (1.17, 3.06)	0.009	1.56 (1.20, 2.04)	<0.01
MTHFR C677T 基因突变	10	926	1 026	69.5%	<0.01	随机	1.41 (0.93, 2.14)	0.11	1.51 (1.20, 1.89)	<0.01
凝血酶原基因 G20210A 突变	12	1 426	1 652	3.2%	0.413	固定	1.20 (0.81, 1.79)	0.359	1.21 (0.81, 1.82)	0.351

注: RVO: 视网膜静脉阻塞; OR: 优势比; CI: 置信区间; MTHFR: 亚甲基四氢叶酸还原酶

Note: RVO: retinal vein occlusion; OR: odds ratio; CI: confidence interval; MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase

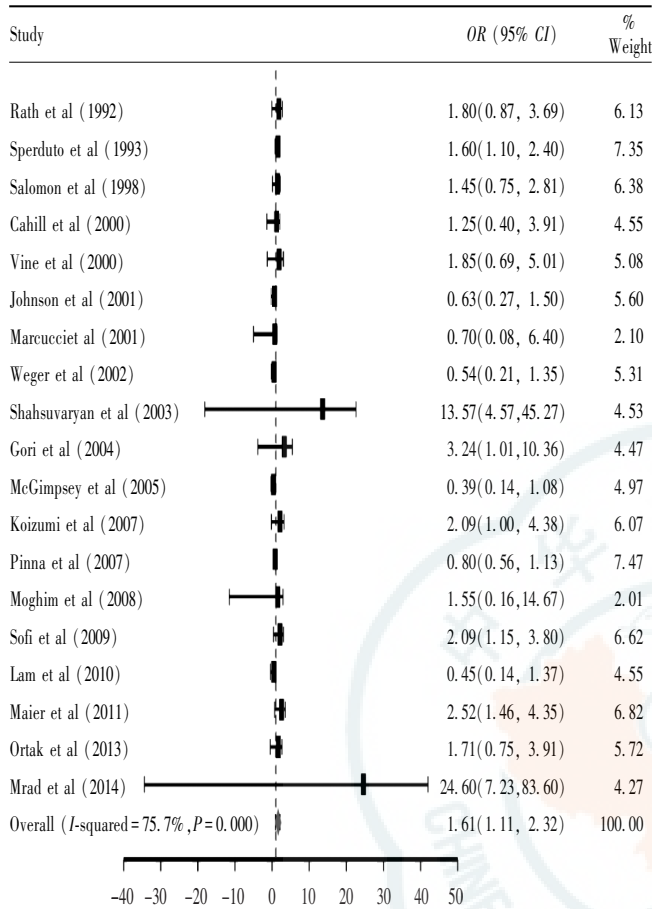


图3 糖尿病与RVO发病的Meta分析森林图 OR:优势比;CI:置信区间  
Figure 3 The forest plot between RVO and diabetes OR:odds ratio;CI:confidence interval

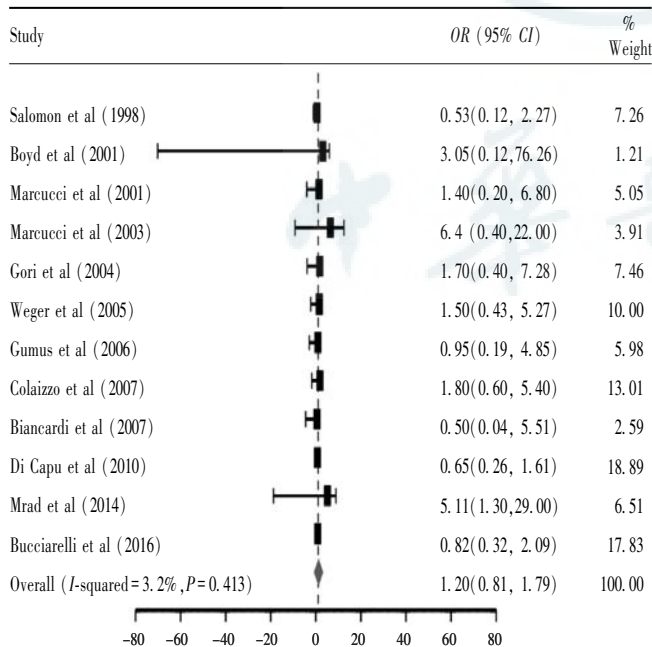


图4 凝血酶原基因G20210A突变与RVO发病的Meta分析森林图 OR:优势比;CI:置信区间  
Figure 4 The forest plot between RVO and G20210A mutation of prothrombin gene OR:odds ratio;CI:confidence interval

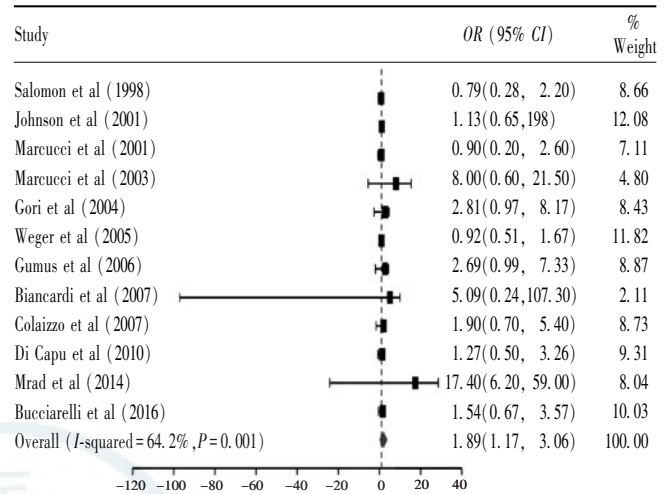


图5 凝血因子V Leiden基因突变与RVO发病的Meta分析森林图 OR:优势比;CI:置信区间  
Figure 5 The forest plot between RVO and mutation of coagulation factor V Leiden gene OR:odds ratio;CI:confidence interval

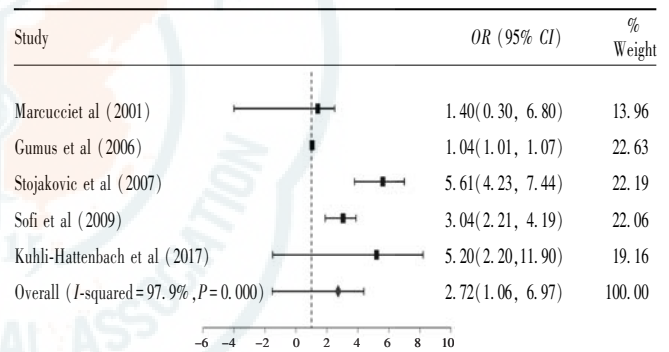


图6 高水平脂蛋白a与RVO发病的Meta分析森林图 OR:优势比;CI:置信区间  
Figure 6 The forest plot between RVO and Hyperlipoprotein a OR:odds ratio;CI:confidence interval

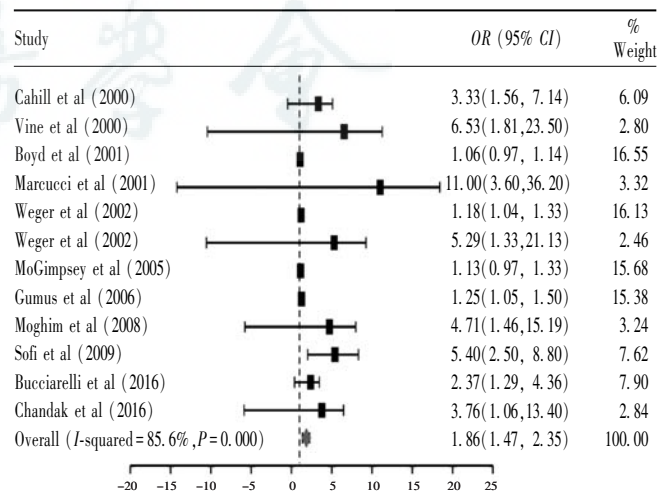


图7 高同型半胱氨酸血症与RVO发病的Meta分析森林图 OR:优势比;CI:置信区间  
Figure 7 The forest plot between RVO and hyperhomocysteinemia OR:odds ratio;CI:confidence interval

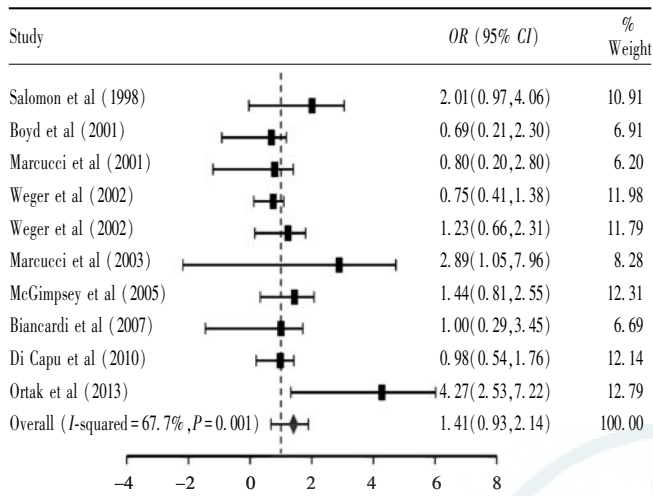


图 8 MTHFR C677T 基因突变与 RVO 发病的 Meta 分析森林图 OR: 优势比; CI: 置信区间

Figure 8 The forest plot between RVO and C677T mutation of MTHFR gene OR: odds ratio; CI: confidence interval

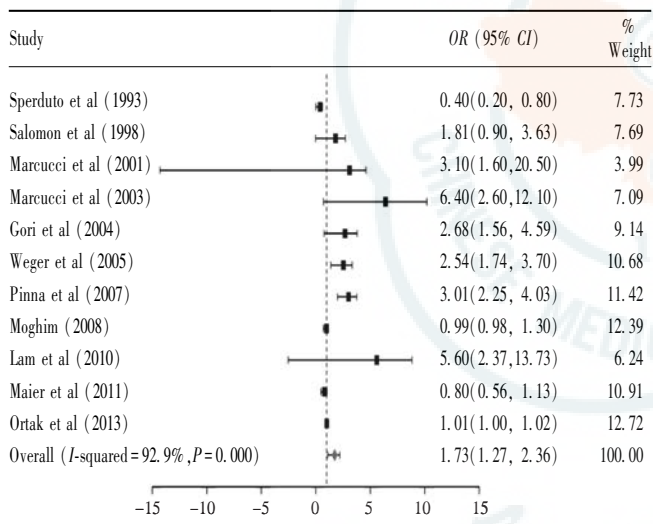


图 9 高脂血症与 RVO 发病的 Meta 分析森林图 OR: 优势比; CI: 置信区间

Figure 9 The forest plot between RVO and hyperlipemia OR: odds ratio; CI: confidence interval

### 2.5 RVO 各危险因素的亚组分析

高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症按照研究对象的年龄分组后异质性都有所下降,高血压及糖尿病异质性在年龄 ≥ 60 岁的人群中下降更明显,分别从 88.9%、75.7% 降至 59.8%、63.2%,高同型半胱氨酸血症异质性在年龄 < 60 岁人群中从 85.6% 降至 64.3%,说明年龄因素贡献了该研究的异质性(表 4)。另外高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症按 RVO 类型分组后异质性均有所下降,高水平脂蛋白 a 因素在 CRVO、非 CRVO 人群中异质性分别降至 0%、75.3%,高同型半胱氨酸血症因素在 CRVO、BRVO 人群中异质性分别降至 87.5%、0%,提

示疾病分类可能是高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症异质性来源(表 4)。同时对高脂血症及凝血因子 V Leiden 基因突变根据研究对象的年龄及 RVO 类型进行亚组分析,未发现异质性来源。

另外在糖尿病因素中按照地域及研究对象的年龄进行亚组分析中发现,非美国地区和年龄 < 60 的糖尿病,OR 值分别为 1.45 (95% CI: 0.90 ~ 2.35)、1.52 (95% CI: 0.30 ~ 7.76),非 RVO 的危险因素。

### 2.6 敏感性分析及发表偏倚检验

对高血压、糖尿病、高脂血症、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leide 基因突变改变分析模型进行敏感性分析结果显示,高血压、糖尿病、高脂血症、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leide 基因突变分析结果均无实质性改变,表明上述因素的合并结果基本可靠。

利用 Begg's test 对纳入研究的 8 项因素对应的文献进行发表偏倚分析,各因素所纳入研究的文献均无发表偏倚(均 P > 0.05)。结合漏斗图分析,各因素散点分布在轴线两侧基本均匀对称。

表 4 RVO 危险因素亚组分析  
Table 4 Subgroup analysis of RVO risk factors

研究因素及分组	研究文献数	异质性检验		模型	亚组分析	
		I <sup>2</sup> 值	P 值		OR (95% CI)	P 值
<b>高血压</b>						
年龄 < 60	6	80.0%	< 0.001	随机	6.07 (2.54, 14.49)	< 0.001
年龄 ≥ 60	14	59.8%	0.002	随机	2.03 (1.66, 2.49)	< 0.001
<b>糖尿病</b>						
美国	6	72.4%	0.003	随机	1.96 (1.07, 3.61)	0.029
非美国	13	77.1%	< 0.001	随机	1.45 (0.90, 2.35)	0.130
年龄 < 60	5	86.0%	< 0.001	随机	1.52 (0.30, 7.76)	0.621
年龄 ≥ 60	12	63.2%	0.002	随机	1.43 (1.01, 2.02)	0.046
<b>高水平脂蛋白 a</b>						
CRVO	2	0.0%	0.709	固定	1.04 (1.01, 1.07)	0.008
非 CRVO	3	75.3%	0.017	随机	4.34 (2.69, 6.99)	< 0.001
年龄 < 60	2	52.4%	0.147	随机	3.2 (0.93, 11.08)	0.060
年龄 ≥ 60	2	87.4%	0.005	随机	4.15 (2.28, 7.56)	< 0.001
<b>高同型半胱氨酸血症</b>						
CRVO	6	87.5%	< 0.001	随机	2.34 (1.47, 3.73)	< 0.001
BRVO	2	0.0%	0.840	固定	1.17 (1.08, 1.27)	< 0.001
年龄 < 60	3	64.3%	0.061	随机	4.49 (1.77, 11.38)	0.002
年龄 ≥ 60	8	85.9%	< 0.001	随机	1.69 (1.30, 2.19)	< 0.001

注: RVO: 视网膜静脉阻塞; CRVO: 视网膜中央静脉阻塞; BRVO: 视网膜分支静脉阻塞; OR: 优势比; CI: 置信区间  
Note: RVO: retinal vein occlusion; CRVO: central retinal vein occlusion; BRVO: branch retinal vein occlusion; OR: odds ratio; CI: confidence interval

### 3 讨论

本研究收集了 1967—2018 年世界范围内关于 RVO 危险因素的报道,全面总结了暴露因素与 RVO 风险的关联强度,归纳 RVO 发生的危险因素大致可以分为心血管疾病类因素及凝血功能障碍类因素 2 类,其中糖尿病、高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症为心血管疾病类因素,高水平脂蛋白 a、凝血酶原基因 G20210A 突变、凝血因子 V Leiden 基因突变、MTHFR 基因突变为凝血功能障碍类因素。

糖尿病、高血压、高脂血症是心血管疾病的危险因素,其共同作用可损伤血管内皮细胞,增加血管通透性,导致脂质在内皮下沉积,单核细胞进入内皮下吞噬脂质并转化为泡沫细胞,形成脂肪斑,进而促进血栓形成<sup>[37-38]</sup>。Meta 分析结果显示有高血压患者发生 RVO 的风险为无高血压的 3.08 倍,另外糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症患者患 RVO 的风险分别是各自非暴露者的 1.61、1.73 和 1.86 倍。同型半胱氨酸是动脉粥样硬化的危险因素<sup>[39]</sup>,其通过增加同型半胱氨酸氧化和随后的过氧化反应产生的自由基,导致血管内皮细胞损伤和功能障碍,同时还刺激血管平滑肌细胞的生长,抑制内皮细胞的生长,进而引起动脉粥样硬化,促进血栓形成<sup>[40-41]</sup>。由于视网膜中央静脉与视网膜中央动脉共享同一个纤维外膜,动脉和静脉疾病均可能导致 CRVO 的发生<sup>[42]</sup>,这与本研究中高同型半胱氨酸血症暴露亚组 CRVO 患者发生 RVO 风险显著增高一致。

既往研究表明,RVO 患者血浆中脂蛋白 a 水平普遍升高,当血浆中脂蛋白 a 升高合并其他凝血功能障碍,如凝血因子 V Leiden 基因突变时会显著增加 RVO 的发病率<sup>[28,36]</sup>。本研究结果表明,血浆中高水平脂蛋白 a、凝血因子 V Leiden 基因突变均是 RVO 发生的危险因素。脂蛋白 a 是由低密度脂蛋白与载脂蛋白 a 连接而成的复杂大分子,载脂蛋白 a 与纤溶酶原高度同源,由于其结构与纤溶酶原相似,竞争结合了纤溶酶原激活物,抑制纤溶酶原激活,干扰纤溶过程,进而促进血栓形成<sup>[43-44]</sup>。凝血因子 V Leiden 基因突变是由 FV 基因 1691 位点突变引起,突变的凝血因子 V 具有正常的促凝活性,同时抵抗活化蛋白 C 对凝血因子 5 蛋白的降解,导致活化蛋白 C 抗凝作用减弱<sup>[45]</sup>,进而导致静脉血栓形成。本研究中 Meta 分析结果显示,高水平脂蛋白 a 患者发生 RVO 的风险为正常水平脂蛋白 a 患者的 2.72 倍,另外凝血因子 V Leiden 基因突变患者发生 RVO 的风险是其非暴露者的 1.89 倍。

综上所述,本研究通过 Meta 分析结果证实 RVO 与环境及遗传因素密切相关,高血压、高脂血症、糖尿病、高水平脂蛋白 a、高同型半胱氨酸血症、凝血因子 V Leiden 基因突变为 RVO 发生的危险因素。临床医生在诊治 RVO 过程中,需重点关注以上危险因素。通过系统分析 RVO 的危险因素有效帮助临床医生更细致地认识 RVO 的发生和发展,预防疾病发生,更好地进行综合治疗。同时敏感性分析及发表偏倚提示结果稳定可靠、可信度高。但本研究尚存在一定局限性,如文献检索阶段,对比外文数据库与中文数据库,发现中文数据库检索文献与外文数据库相比异质性较大,为保证结果稳定性,本研究中仅纳入外文数据库中检索得到的文献。统计分析后,个别危险因素合并后有较高异质性,不排除与不同文献间相关定义不统一、样本量不足有关。本研究未能分析每个危险因素之间的交互作用,可能会影响合并后的结果。因此,期望将来有更多国内外大样本的前瞻性研究以进一步探索 RVO 的危险因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Di Capua M, Coppola A, Albinini R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(1): 16-22. DOI: 10.1007/s11239-009-0388-1.
- [2] Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion [J]. *Thrombosis Haemostasis*, 2001, 86(9): 722-726.
- [3] O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(5): 692-699. DOI: 10.1001/archoph.126.5.692.
- [4] Yioti GG, Panagiotou OA, Vartholomatos GA, et al. Genetic polymorphisms associated with retinal vein occlusion: a Greek case-control study and meta-analysis [J]. *Ophthalmic Genet*, 2013, 34(3): 130-139. DOI: 10.3109/13816810.2012.746376.
- [5] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012. DOI: 10.1001/jama.283.15.2008.
- [6] Rath EZ, Frank RN, Shin DH, et al. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study [J]. *Ophthalmology*, 1992, 99(4): 509-514. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31940-2.
- [7] Sperduto RD, Yannuzzi LA, Sorenson JA, et al. Risk factors for branch retinal vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 116(3): 286-296. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)71345-5.
- [8] Salomon O, Moisseiev J, Rosenberg N, et al. Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1998, 9(7): 617-622. DOI: 10.1097/00001721-199810000-00008.
- [9] Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(2): 154-157. DOI: 10.1136/bjo.84.2.154.
- [10] Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(5): 640-644. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00476-6.
- [11] Boyd S, Owens D, Gin T, et al. Plasma homocysteine, methylene

- tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion [J]. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85 (11) : 1313-1315. DOI: 10. 1136/bjo. 85. 11. 1313.
- [12] Johnson TM, El-Defrawy S, Hodge WG, et al. Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2001, 21 (2) : 161-166. DOI: 10. 1097/00006982-200104000-00010.
- [13] Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 : 722-726. DOI: 10. 1055/s-0037-1616130.
- [14] Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocyst(e) inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109 (6) : 1105-1109. DOI: 10. 1016/s0161-6420(02)01044-8.
- [15] Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocyst(e) inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 240 (4) : 286-290. DOI: 10. 1007/s00417-002-0431-9.
- [16] Marcucci R, Giusti B, Betti I, et al. Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion [J]. *Thromb Res*, 2003, 110 (1) : 7-12. DOI: 10. 1016/s0049-3848(03)00293-7.
- [17] Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2003, 13 (5) : 445-452. DOI: 10. 1177/112067210301300505.
- [18] Gori AM, Marcucci R, Fatini C, et al. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92 (1) : 54-60. DOI: 10. 1160/TH03-08-0509.
- [19] McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L, et al. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (12) : 4712-4716. DOI: 10. 1167/iov. 04-1229.
- [20] Weger M, Renner W, Steinbrugger I, et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (11) : 1910-1915. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2005. 05. 019.
- [21] Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B, et al. Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion? [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 34 (4) : 305-311. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2006. 01212. x.
- [22] Stojakovic T, Scharnagl H, März W, et al. Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein (a) are risk factors for retinal vascular occlusion [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 382 (1-2) : 77-81. DOI: 10. 1016/j. cca. 2007. 03. 024.
- [23] Biancardi AL, Gadelha T, Borges WI, et al. Thrombophilic mutations and risk of retinal vein occlusion [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2007, 70 (6) : 971-974. DOI: 10. 1590/s0004-27492007000600016.
- [24] Colaizzo D, Amitrano L, Iannaccone L, et al. Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings [J]. *J Med Genet*, 2007, 44 (6) : 412-416. DOI: 10. 1136/jmg. 2006. 048371.
- [25] Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, et al. Central retinal vein occlusion case-control study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144 (6) : 858-863. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2007. 07. 036.
- [26] Pinna A, Carru C, Solinas G, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (6) : 2747-2752. DOI: 10. 1167/iov. 06-1064.
- [27] Moghimi S, Najmi Z, Faghghi H, et al. Hyperhomocysteinemia and central retinal vein occlusion in Iranian population [J]. *Int Ophthalmol*, 2008, 28 (1) : 23-28. DOI: 10. 1007/s10792-007-9103-4.
- [28] Sofi F, Marcucci R, Fedi S, et al. High lipoprotein (a) levels are associated with an increased risk of retinal vein occlusion [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210 (1) : 278-281. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2009. 11. 006.
- [29] Di Capua M, Coppola A, Albinini R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30 (1) : 16-22. DOI: 10. 1007/s11239-009-0388-1.
- [30] Lam HD, Lahey JM, Kearney JJ, et al. Young patients with branch retinal vein occlusion: a review of 60 cases [J]. *Retina*, 2010, 30 (9) : 1520-1523. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181e79872.
- [31] Maier R, Steinbrugger I, Haas A, et al. Role of inflammation-related gene polymorphisms in patients with central retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (6) : 1125-1129. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 10. 014.
- [32] Ortak H, Demir S, Ateş O, et al. Association of MMP2-1306C/T and TIMP2G-418C polymorphisms in retinal vein occlusion [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 113 : 151-155. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 06. 009.
- [33] Mrad M, Fekih-Mrissa N, Wathek C, et al. Thrombophilic risk factors in different types of retinal vein occlusion in Tunisian patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (6) : 1592-1598. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2013. 12. 048.
- [34] Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, et al. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 44 : 44-48. DOI: 10. 1016/j. ejim. 2017. 06. 022.
- [35] Chandak NR, Banait S, Daigavane S. Serum hyperhomocysteinemia: A risk factor for retinal vein occlusions [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 : 3190 [2019-06-12]. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2561491>.
- [36] Kuhli-Hattenbach C, Miesbach W, Lüchtenberg M, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95 (2) : 140-145. DOI: 10. 1111/aos. 13228.
- [37] Williams JK, Suldaova GK, Herfington DM, et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 : 684-691. DOI: 10. 1016/S0735-1097(97)00537-8.
- [38] Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6 (7) : 508-519. DOI: 10. 1038/nri1882.
- [39] Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102 (11) : 1227-1232. DOI: 10. 1161/01. cir. 102. 11. 1227.
- [40] Townend J, O'Sullivan J, Wilde JT. Hyperhomocysteinemia and vascular disease [J]. *Blood Rev*, 1998, 12 (1) : 23-34. DOI: 10. 1016/s0268-960x(98)90027-3.
- [41] Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease [J]. *Am J Clin Pathol*, 1996, 106 (6) : 709-722. DOI: 10. 1093/ajcp/106. 6. 709.
- [42] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project [J]. *JAMA*, 1997, 277 (22) : 1775-1781. DOI: 10. 1001/jama. 1997. 03540460039030.
- [43] Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis [J]. *Blood*, 2001, 98 (10) : 2980-2987. DOI: 10. 1182/blood. v98. 10. 2980.
- [44] Di Nisio M, ten Wolde M, Meijers JC, et al. Effects of high plasma lipoprotein (a) levels on tissue factor pathway inhibitor and the protein C pathway [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (9) : 2123-2125. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2005. 01517. x.
- [45] Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332 (14) : 912-917. DOI: 10. 1056/NEJM199504063321403.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2020-02-03)

(本文编辑: 张宇)