

· 临床研究 ·

基于估算肾小球滤过率的网状黄斑病变与慢性肾病关联分析

褚哲¹ 任奇¹ 程璐² 程浩¹¹广州医科大学附属第一医院眼科, 广州 510120; ²中山大学中山眼科中心, 广州 510060

通信作者: 程浩, Email: chrischenghao@gzhmu.edu.cn

【摘要】 目的 通过估算肾小球滤过率(eGFR)分析网状黄斑病变(RMD)与慢性肾病(CKD)之间的关联性。**方法** 采用横断面研究方法,自2019年2—9月在广州医科大学附属第一医院连续纳入至少1眼在光相干断层扫描(OCT)图像上存在视网膜下疣样沉积物患者36例71眼作为RMD组,连续纳入至少1眼确诊为早中期AMD患者29例50眼作为非RMD组,连续纳入双眼眼底正常的志愿者32例64眼作为健康对照组。采集血清计算估算内生肌酐清除率(eCcr)与eGFR,通过OCT测量黄斑中心凹脉络膜厚度与脉络膜毛细血管层血流密度值。采用多重Logistic回归分析RMD发生的相关因素及RMD与CKD之间的关联性。采用Pearson线性相关分析RMD患者eGFR与黄斑中心凹脉络膜厚度和脉络膜毛细血管层血流密度的关联性。**结果** RMD组受检者eGFR值为 $(66.40 \pm 27.58) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,明显低于非RMD组的 $(84.40 \pm 20.91) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和健康对照组的 $(87.64 \pm 22.32) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。eGFR降低与RMD患病之间存在显著关联[比值比(OR)=0.973,95%置信区间(CI):0.954~0.992, $P=0.005$];亚组分析结果显示这种关联在eGFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (CKD期)显著(OR=6.482,95%CI:1.543~27.236, $P=0.011$)。RMD组患眼黄斑中心凹脉络膜厚度值明显低于非RMD组和健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。RMD组黄斑中心凹脉络膜厚度值与eGFR值之间无明显相关性($r=0.138, P>0.05$),而脉络膜毛细血管层血流密度与eGFR水平呈中度正相关($r=0.457, P<0.05$)。**结论** CKD与RMD存在关联性,这种关联可能来源于全身性微循环障碍的混杂效应。

【关键词】 黄斑变性; 年龄相关性; 肾小球滤过率; 慢性肾病; 网状黄斑病变**基金项目:** 广州市科技计划项目(202201020458)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211105-0060

Association of the occurrence of reticular macular diseases with chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate

Chu Zhe¹, Ren Qi¹, Cheng Lu², Cheng Hao¹¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; ²Zhongshan Ophthalmic Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Cheng Hao, Email: chrischenghao@gzhmu.edu.cn

[Abstract] Objective To analyze the relationship between reticular macular disease (RMD) and chronic kidney disease (CKD) by estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Methods** A cross-sectional study was conducted. Thirty-six consecutive patients (71 eyes) with subretinal drusenoid deposits in at least one eye in optical coherence tomography (OCT) images were enrolled as the RMD group, and 29 consecutive patients (50 eyes) with age-related macular degeneration (AMD) in at least one eye were identified as the non-RMD group at the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from February to September 2019. In the same period, 32 healthy volunteers (64 eyes) without eye disease were included as the healthy control group. Serum was collected to calculate the estimated creatinine clearance (eCcr) and the eGFR. The choroidal thickness of macular fovea and the flow density of choroidal capillary layer were measured by OCT. The related factors of RMD and the correlation between CKD and RMD were analyzed by multiple logistic regression analysis. The relationship between eGFR and choroidal capillary blood flow density and foveal choroidal thickness in RMD patients was analyzed by Pearson linear correlation analysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (No. 2022-50) **Results** The eGFR value of the

RMD group was (66.40 ± 27.58) ml/(min · 1.73 m^2), which was significantly lower than (84.40 ± 20.91) ml/(min · 1.73 m^2) of the non-RMD group and (87.64 ± 22.32) ml/(min · 1.73 m^2) of the healthy control group (both at $P < 0.01$). eGFR was significantly correlated with the occurrence of RMD ([odds ratio, OR] = 0.973, 95% [confidence interval, CI]: 0.954–0.992, $P = 0.005$). Subgroup analysis showed that this correlation was significant in the CKD stage (eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m^2)) (OR = 6.482, 95% CI: 1.543–27.236, $P = 0.011$). The choroidal thickness of the macular fovea in the RMD group was significantly lower than that of the non-RMD group and healthy control group (both at $P < 0.01$). In the RMD group, no significant correlation was found between the choroidal thickness of the macular fovea and eGFR ($r = 0.138$, $P > 0.05$), and the flow density of choroidal capillary layer was moderately positively correlated with eGFR ($r = 0.457$, $P < 0.05$). **Conclusions** There is a correlation between the occurrence of CKD and RMD, which may be due to the confounding effect of the systemic microcirculation disorder.

[Key words] Macular degeneration, age-related; Glomerular filtration rate; Chronic kidney disease; Reticular macular disease

Fund program: Science and Technology Program of Guangzhou (202201020458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211105-0060

网状黄斑病变 (reticular macular disease, RMD) 目前被认为是年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的一种特殊表型^[1], 以伴有脉络膜毛细血管层灌注障碍的网状假性玻璃膜疣 (reticular pseudodrusen, RPD) 为特征, 在光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 图像上表现为视网膜下疣样沉积物 (subretinal drusenoid deposits, SDD)。RPD 与软性玻璃膜疣 (drusen) 一同被视为晚期 AMD 的初始表现, 其中 drusen 因 Bruch 膜退行性改变产生了促新生血管生长的微环境, 在晚期容易发展为以脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 为特征的新生血管性 AMD; 而 RPD 则被认为是光感受器萎缩的表现, 在临床上更易发展为以地图样萎缩为结局的非新生血管性 AMD。研究表明, RMD 不仅与脉络膜血流灌注障碍有关, 还与冠状动脉微血管病变、GFR 降低等全身微循环障碍有着很强的关联^[1-5], 且 RMD 易于诊断, 故对这类疾病的诊断具有一定的提示意义。肾脏与眼球在起源、发育和结构方面有着诸多相似性, 许多研究发现包括 RMD 在内的诸多视网膜异常与肾功能障碍, 如慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD)、终末期肾脏病、蛋白尿等之间存在显著相关性^[6]。CKD 是以非感染性的慢性肾功能异常和/或结构损伤为特征的临床综合征, 多与高血压、糖尿病、心血管疾病合并发生, 增加了急性肾衰竭、心血管疾病等的不良预后风险。然而 CKD 通常没有具体症状, 在临床实践中常难以被诊断。CKD 在临床常以估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml/(min · 1.73 m^2) 来诊断^[7]。国外的研究发现 RMD 患者的 GFR 明显低于不伴有 RPD 的早中期 AMD 患者^[8], 推测肾单位毛细血管灌注障碍与 RMD 脉络膜毛细血管层灌注障碍存在关联。但

欧美人群的晚期 RMD 以非新生血管性为主, 目前缺少对于亚洲人群特别是我国新生血管性 AMD 患者 RPD 的形成与 CKD 关联的相关研究。本研究拟通过最新的影像学检查方法及相关生化指标的监测, 评估 RMD 与 CKD 间的关联性, 旨在探讨 RMD 作为 CKD 临床预测标志物的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法, 自 2019 年 2—9 月在广州医科大学附属第一医院连续纳入至少 1 眼 OCT 图像存在 SDD 者 36 例 71 眼作为 RMD 组, 年龄 53~89 岁, 平均 (74.41 ± 9.49) 岁; 连续纳入至少 1 眼确诊为早中期 AMD 的患者 29 例 50 眼作为非 RMD 组, 年龄 54~84 岁, 平均 (68.68 ± 9.01) 岁。同期连续纳入双眼眼底正常志愿者 32 例 64 眼作为健康对照组, 年龄 50~83 岁, 平均 (64.53 ± 8.84) 岁。3 个组间基线特征比较见表 1。纳入标准: (1) RMD 组 至少 1 眼符合 RMD 诊断标准^[9], 红外眼底成像显示相对高反射的背景上网状分布的低反射斑点, 频域 OCT 影像显示位于视网膜色素上皮上方的簇状颗粒状高反射沉积物, 压迫椭圆体反射带呈现波浪样隆起或连续性中断, 或突破外界膜边界至外核层。(2) 非 RMD 组 根据美国年龄相关性眼病研究小组 2013 年制定的 AMD 诊断标准^[10], 诊断为不伴有 RPD 表现的早期和中期 AMD 者。排除标准: (1) 高度近视 (等效球镜度 < -6.00 D) 或高度远视 (等效球镜度 > +6.00 D) 者; (2) 屈光介质混浊影响眼底成像及量化分析者; (3) 存在其他眼底病变者, 如视网膜裂孔、视网膜脱离等; (4) 既往有眼外伤或手术史者, 包括玻璃体腔注药术及视网膜光凝术; (5) 有青光眼病史者, 包括疑似存在视神经损害或眼压 >

表 1 各组基线特征比较
Table 1 Comparison of demographics among various groups

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^a	性别[$n(\%)$] ^b		2 型糖尿病[$n(\%)$] ^b		高血压[$n(\%)$] ^b		BMI ($\bar{x} \pm s$) ^a
			男	女	有	无	有	无	
健康对照组	32	64.53 $\pm$ 8.84	16(50.0)	16(50.0)	15(46.9)	17(53.1)	16(50.0)	16(50.0)	23.62 $\pm$ 2.40
RMD 组	36	74.41 $\pm$ 9.49	7(19.4)	29(80.6)	19(52.8)	17(47.2)	25(69.4)	11(30.6)	23.06 $\pm$ 2.54
非 RMD 组	29	68.68 $\pm$ 9.01	16(55.2)	13(44.8)	14(48.3)	15(51.7)	17(58.6)	12(41.4)	23.36 $\pm$ 1.84
F/χ^2 值		19.880	7.832		0.260		2.688		1.005
P 值		<0.001	0.020		0.878		0.261		0.368

注:(a:单因素方差分析;b: χ^2 检验) BMI:身体质量指数;RMD:网状黄斑病变

Note:(a:One-way ANOVA;b: χ^2 test) BMI:body mass index;RMD:reticular macular disease

21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(6)有脉络膜增厚相关疾病者,如中心性浆液性脉络膜视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变等。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经广州医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准(批文号:医研伦审 2022 第 50 号)。所有受试者均了解本研究目的及方法并自愿参加本研究过程。

1.2 方法

1.2.1 病史收集 通过医院管理信息系统收集受检者信息,主要信息包括受检者年龄、性别、身体质量指数、既往史、家族史等一般情况,质控员质控后由 2 名研究员进行双录入。

1.2.2 血液生物化学指标收集 收集总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)以及血肌酐(serum creatinine, Scr)水平。样本采集自清晨空腹(距进餐时间>8 h)肘静脉血,由广州医科大学附属第一医院检验科进行生物化学指标测定。

1.2.3 eGFR 和 eCcr 估算 采用改良 MDRD 公式^[11],估算 eGFR:男性 $eGFR = 170 \times Scr^{-1.234} \times 年龄^{-0.179}$;女性 $eGFR = 170 \times Scr^{-1.234} \times 年龄^{-0.179} \times 0.79$;其中 eGFR 单位为 $ml/(min \cdot 1.73 m^2)$,Scr 单位为 mg/dl ,年龄单位为岁。将 eGFR 分为 $\geq 90 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$, $\geq 60 \sim <90 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 和 $<60 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 3 个等级,其中 $eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 即定义为 CKD^[7]。采用 Cockcroft-Gault 公式^[12]估算内生肌酐清除率(estimated creatinine clearance, eCcr)作为 eGFR 的参考变量:男性 $eCcr = 1.23 \times 体质量 \times (140 - 年龄) / Scr$;女性 $eCcr = 1.04 \times 体质量 \times (140 - 年龄) / Scr$;其中 eCcr 单位为 ml/min ,体质量单位为 kg ,年龄单位为岁,Scr 单位为 $\mu mol/L$ 。

1.2.4 黄斑区脉络膜厚度与血流密度测定 采用 Heidelberg Spectralis 频域 OCT 仪(德国 Heidelberg Engineering 公司)以黄斑中心凹为中心分别进行水平

线和垂直线扫描,采用 Heidelberg Eye Explorer 软件(德国 Heidelberg Engineering 公司)卡尺工具手动测量中心凹下脉络膜厚度(视网膜色素上皮层外边缘和巩膜内边缘之间的距离),重复测量 3 次,取平均值。使用 RTVue-XR Avanti 仪器(美国 Optovue 公司)HD Angio Retina 6.0 mm 模式扫描并采用 AngioVue 系统(美国 Optovue 公司)分析以黄斑中心凹为中心,半径 3.00 mm 区域内的脉络膜毛细血管层(Bruch 膜参考面上 9 μm 至 Bruch 膜参考面下 31 μm)血流密度值。

1.3 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 25 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实接近正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数和百分数进行表达。采用均衡分组单因素三水平研究设计,RMD 组、非 RMD 组和健康对照组间计量资料总体差异比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料差异比较采用 χ^2 检验。采用多重 Logistic 回归分析判断 RMD 发生的相关因素及 RMD 与 CKD 之间的关联性。RMD 患者 eGFR 与黄斑中心凹脉络膜厚度和脉络膜毛细血管层血流密度的关联性评估采用 Pearson 线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 eGFR、eCcr 及血清生物化学指标比较

RMD 组、非 RMD 组和健康对照组受检者 eGFR 值总体比较差异有统计学意义($F = 15.003, P < 0.001$);其中 RMD 组受检者 eGFR 值明显低于非 RMD 组和健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),非 RMD 组与健康对照组 eGFR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。RMD 组、非 RMD 组和健康对照组受检者 eCcr 值总体比较差异有统计学意义($F = 31.101, P < 0.001$);其中 RMD 组受检者 eCcr 水平明显低于非 RMD 组和健康对照组,差异均有统计学意义(均

表 2 各组受检者血液生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of biochemical indexes among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	eGFR [ml/(min · 1.73m ²)]	eCcr (ml/min)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	CHOL (mmol/L)
健康对照组	32	87.64 ± 22.32 ^a	68.49 ± 16.84 ^a	1.26 ± 0.35	3.07 ± 0.78	1.85 ± 0.92	4.81 ± 1.01
RMD 组	36	66.40 ± 27.58	44.53 ± 18.87	1.25 ± 0.30	2.87 ± 0.94	1.44 ± 0.81	4.56 ± 1.36
非 RMD 组	29	84.40 ± 20.91 ^a	62.63 ± 19.48 ^a	1.21 ± 0.23	2.92 ± 1.05	1.80 ± 1.91	4.60 ± 1.28
F 值		15.003	31.101	0.427	0.785	2.176	0.788
P 值		<0.001	<0.001	0.653	0.458	0.116	0.456

注:与 RMD 组比较,^a $P < 0.01$ (单因素方差分析, LSD- t 检验) RMD:网状黄斑病变; eGFR:估算肾小球过滤率; eCcr:估算内生肌酐清除率; HDL:高密度脂蛋白; LDL:低密度脂蛋白; TG:甘油三酯; CHOL:总胆固醇

Note: Compared with RMD group, ^a $P < 0.01$ (One-way ANOVA, LSD- t test) RMD: reticular macular disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; eCcr: estimated creatinine clearance; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; TG: triacylglycerol; CHOL: total cholesterol

$P < 0.01$), 非 RMD 组与健康对照组 eCcr 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 个组间血清 HDL、LDL、TG、CHOL 测定值总体比较差异均无统计学意义 ($F = 0.427, 0.785, 2.176, 0.788$, 均 $P > 0.05$) (表 2)。

2.2 RMD 与 CKD 的关联性

2.2.1 RMD 发生的相关因素分析

eGFR 降低与 RMD 患病存在关联 ($OR = 0.973, P = 0.005$); 此外, 女性以及中心凹脉络膜厚度降低也与 RMD 患病存在关联 [比值比 (odds ratio, OR) = 1.090, 0.992, 均 $P < 0.05$]。年龄增加与不伴 RPD 的早中期 AMD 患病存在关联 ($OR = 1.066, P = 0.011$) (表 3)。

表 3 RMD 影响因素多重 Logistic 回归分析
Table 3 Multiple logistic regression analysis of influencing factors of RMD

疾病	例数	因素	β 值	OR 值 (95% CI)	P 值
RMD	36	性别 女	2.201	6.055 (2.188~16.755)	0.001
		男	1		
		年龄	0.086	1.090 (1.032~1.152)	0.002
		脉络膜厚度	-0.008	0.992 (0.985~0.999)	0.025
非 RMD	29	eGFR	-0.028	0.973 (0.954~0.992)	0.005
		性别 女	0.492	1.636 (0.728~3.680)	0.234
		男	1		
		年龄	0.065	1.067 (1.015~1.122)	0.011
		脉络膜厚度	0.003	1.003 (0.997~1.010)	0.297
		eGFR	-0.001	0.999 (0.981~1.018)	0.957

注:以健康对照组 ($n = 32$) 为参考的广义 Logistic 模型。整个模型似然比: $\chi^2 = 86.230, P < 0.01$; 模型拟合优度检验: Pearson $\chi^2 = 349.651, P = 0.642$; 偏差检验: $\chi^2 = 316.462, P = 0.952$ RMD: 网状黄斑病变; eGFR: 估算肾小球过滤率; OR: 比值比; CI: 置信区间

Note: General logistic regression analysis taking healthy control group ($n = 32$) as the reference. Likelihood ratio: $\chi^2 = 86.230, P < 0.01$; Goodness of Fit: Pearson $\chi^2 = 349.651, P = 0.642$; Deviation inspection: $\chi^2 = 316.462, P = 0.952$ RMD: reticular macular disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; OR: odds ratio; CI: confidence interval

2.2.2 CKD 与 RMD 的关联评估

eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m²) (即 CKD 期) 与 RMD 患病的关联度 ($OR = 6.482, P = 0.011$) 高于 eGFR ≥ 90 ml/(min · 1.73 m²); eGFR $\geq 60 \sim < 90$ ml/(min · 1.73 m²) 和 GFR ≥ 90 ml/(min · 1.73 m²) 与 RMD 患病无明显关联 ($P > 0.05$) (图 1)。

2.3 eGFR 与 RMD 脉络膜萎缩关联评估

2.3.1 黄斑中心凹脉络膜厚度值比较

RMD 组、非 RMD 组和健康对照组黄斑中心凹脉络膜厚度值总体比较差异有统计学意义 ($F = 22.989, P < 0.001$); 其中 RMD 组患眼黄斑中心凹脉络膜厚度值明显低于非 RMD 组和健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 非 RMD 组与健康对照组间受检眼黄斑中心凹下脉络膜厚度值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 4)。

2.3.2 RMD 患眼脉络膜萎缩与 eGFR 的关联分析

RMD 组黄斑中心凹脉络膜厚度与 eGFR 值无明显相

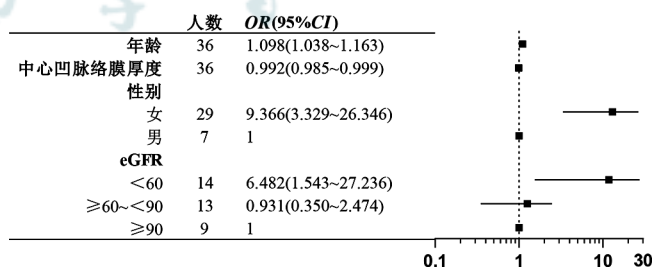


图 1 CKD 与 RMD 的关联分析 (多重 Logistic 回归分析) eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m²) 定义为 CKD, 以健康对照组 ($n = 32$) 为参考, 双眼患者选择双眼平均脉络膜厚度值 eGFR: 估算肾小球过滤率; OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 1 Correlation analysis between CKD and RMD (Multiple logistic regression analysis) eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m²) was defined as CKD. Healthy control group ($n = 32$) was taken as the reference. The average choroidal thickness of both eyes was selected for patients with bilateral RMD eGFR: estimated glomerular filtration rate; OR: odds ratio; CI: confidence interval

关性($r=0.138, P>0.05$);再次回访入组 25 眼中脉络膜毛细血管层血流密度为 0.65 ± 0.50 , eGFR 测定值为 $(76.96\pm21.06)\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 二者呈中度正相关($r=0.457, P<0.05$)(图 2)。

表 4 各组受检眼黄斑中心凹脉络膜厚度比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)
Table 4 Comparison of choroidal thickness among three groups ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	脉络膜厚度
健康对照组	64	240.07 ± 62.27^a
RMD 组	71	168.93 ± 75.60
非 RMD 组	50	237.40 ± 64.57^a
F 值		22.989
P 值		<0.001

注:与 RMD 组比较, $^aP<0.01$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) RMD: 网膜黄斑病变

Note: Compared with RMD group, $^aP<0.01$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) RMD: reticular macular disease

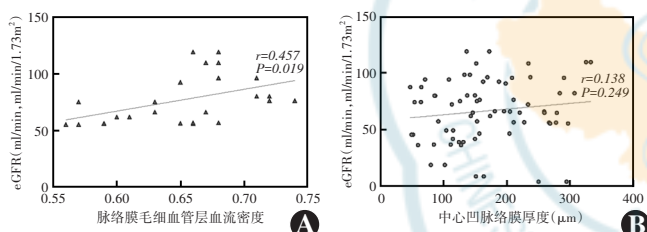


图 2 RMD 患者 eGFR 与脉络膜毛细血管血流密度及中心凹脉络膜厚度的相关性(Pearson 线性相关分析) A: eGFR 与脉络膜毛细血管血流密度呈中度正相关($r=0.457, P<0.05, n=25$) B: eGFR 与中心凹脉络膜厚度无明显相关性($r=0.138, P>0.05, n=71$) eGFR: 估算肾小球滤过率

Figure 2 Relationship between eGFR and choroidal capillary blood flow density and foveal choroidal thickness in RMD patients (Pearson linear correlation analysis) A: There was a moderate positive correlation between eGFR and choroidal capillary blood flow density ($r=0.457, P<0.05, n=25$) B: There was no significant correlation between eGFR and foveal choroidal thickness ($r=0.138, P>0.05, n=71$) eGFR: estimated glomerular filtration rate

3 讨论

AMD 是一种常见的黄斑部退行性改变,按照病变程度分为早、中、晚期,早、中期 AMD 眼底特征为中等大小的 drusen、RPE 异常及 RPD^[10]。RMD 定义为“以伴有脉络膜血流灌注障碍的 RPD 为特征的黄斑病变”,因而 RPD 可以看作是 RMD 的体征^[8]。美国眼科学会在 2019 年制订的 AMD 指南中建议将 RPD 单独归类为中期 AMD^[13]。本研究 RMD 人群中以女性居多,且相对年长,这与 RMD 的流行病学特征相吻合^[14-15]。有研究认为该结果可能与女性绝经后心血管系统失去雌激素的保护,脉络膜毛细血管层萎缩导

致视网膜下代谢物质堆积有关^[8]。

本研究结果显示, RMD 患者 eGFR 水平明显低于不伴 RPD 的早中期 AMD 患者和健康对照者,多因素 Logistic 回归分析表明, eGFR 降低与 RMD 患病之间存在关联;亚组分析结果显示这种关系在 CKD 患者中明显。这与 Smith 等^[8]对欧美 AMD 人群的研究结果相近,说明在中国和欧美人群中, RMD 与 CKD 间的关系没有明显差异。2014 年有报道患有 IgA 肾病的亚洲女性眼底出现 SDD^[16]。之后有研究发现 C3 肾小球肾病、II、III 型膜增生性肾小球肾炎患者的脉络膜毛细血管疣样沉积物与其肾小球免疫沉积物成分相似^[17-21]。推测肾脏疾病患者的视网膜更容易出现 RPD,其可能与脉络膜和肾小球毛细血管壁滤过膜结构基础一致有关^[6]。

除 RPD 以外,脉络膜退化是 RMD 另一表现^[22]。研究表明 RMD 患者黄斑区脉络膜厚度相较于不伴 RPD 的早中期 AMD 和正常人显著变薄^[23-25],与经典 AMD 病程不同, RMD 似乎不存在一过性脉络膜高灌注期,甚至在发生外层视网膜萎缩之前也很少能见到视网膜下新生血管出现^[26-28]。作为 AMD 的独立亚型, RMD 目前被归类为外层视网膜病变,因此本研究同时选取了黄斑中心凹脉络膜厚度及黄斑区脉络膜毛细血管层血流密度作为 RMD 眼外层视网膜微循环的评价指标,并将其与 eGFR 进行相关性分析,结果发现 RMD 患者黄斑中心凹脉络膜厚度值与 eGFR 水平之间无明显相关性,而脉络膜毛细血管层血流密度与 eGFR 水平呈中度正相关。RMD 与 eGFR 关联的生物学机制目前仍不明确,推测 RMD 患者的脉络膜毛细血管层灌注障碍可能与肾单位微循环的退化存在系统性关联;换言之, CKD 与 RMD 之间存在的间接关联可能来源于某种全身性微循环障碍在不同部位的表现。

本研究在纳入年龄、性别等混杂因素后发现 RMD 与 CKD 的关联仍明显,可为 CKD 的诊断提供参考依据。但本研究仍存在一定的局限性。首先,由于本研究为横断面研究设计, CKD 与 RMD 间发生的因果关系不能确定。其次, CKD 的定义是基于单次的生物化学检测值所估算,可能存在一定偏倚,但本研究通过与肾内科会诊核实,从一定程度上保证了数据的准确性。再次, GFR 的评估是基于经验公式估算获得,与有创直接测量相比具有一定误差,但相关研究已证实基于以上经验公式估算的 GFR 与实际值存在良好的一致性^[11-12]。此外,本研究未对许多潜在的影响 GFR 的因素如运动、饮水等进行调整,且未定量收集患者血压、血糖等指标。在后续的研究设计中应尽可能完善

这些调整因素,扩大样本量,并采用前瞻性研究设计来验证两者间的因果关联。

综上所述,本研究发现我国 CKD 与 RMD 的存在关联性,这种关联可能来源于全身性微循环障碍的混杂效应。通过 RMD 的诊断或许可以对 CKD,甚至一系列其他微循环功能障碍类疾病的发生做出提示。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 褚哲:设计试验、采集数据、统计分析、文章撰写;任奇:采集数据、统计分析、文章撰写;程璐:统计分析、文章撰写;程浩:指导研究、分析和解释数据、文章审阅及定稿

参考文献

- [1] 刁禹尧,程浩.网状黄斑病变临床特征的研究进展[J].中华实验眼科杂志,2021,39(9):837-840. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190216-00055.
- [2] Kovach JL, Schwartz SG, Agarwal A, et al. The relationship between reticular pseudodrusen and severity of AMD[J]. Ophthalmology, 2016, 123(4):921-923. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.036.
- [3] Rastogi N, Smith RT. Association of age-related macular degeneration and reticular macular disease with cardiovascular disease[J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61(4):422-433. DOI:10.1016/j.survophthal.2015.10.003.
- [4] Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, et al. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(6):e0175691[2022-03-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632734. DOI:10.1371/journal.pone.0175691.
- [5] Leisy HB, Ahmad M, Marmor M, et al. Association between decreased renal function and reticular macular disease in age-related macular degeneration[J]. Ophthalmol Retina, 2017, 1(1):42-48. DOI:10.1016/j.oret.2016.08.011.
- [6] Aronov M, Allon R, Stave D, et al. Retinal vascular signs as screening and prognostic factors for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of current evidence[J/OL]. J Pers Med, 2021, 11(7):665[2022-03-16]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34357132. DOI:10.3390/jpm11070665.
- [7] Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(2):128-132. DOI:10.7861/clinmed.eg.20.2.
- [8] Smith RT, Sohrab MA, Busuioac M, et al. Reticular macular disease[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(5):733-743. DOI:10.1016/j.ajo.2009.06.028.
- [9] Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, et al. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits[J]. Ophthalmology, 2010, 117(2):303-312. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.07.014.
- [10] Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology, 2013, 120(4):844-851. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.10.036.
- [11] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10):2937-2944. DOI:10.1681/ASN.2006040368.
- [12] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1):31-41. DOI:10.1159/000180580.
- [13] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®[J]. Ophthalmology, 2020, 127(1):P1-P65. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
- [14] Rabiolo A, Sacconi R, Cicinelli MV, et al. Spotlight on reticular pseudodrusen[J]. Clin Ophthalmol, 2017, 11:1707-1718. DOI:10.2147/OPTH.S130165.
- [15] Wightman AJ, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: current understanding[J]. Clin Exp Optom, 2019, 102(5):455-462. DOI:10.1111/cxo.12842.
- [16] Lally DR, Bauman C. Subretinal drusenoid deposits associated with complement-mediated IgA nephropathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(6):775-777. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.387.
- [17] Takei M, Obana A, Inomata T, et al. Fundus changes in type III membranoproliferative glomerulonephritis: a case report[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1):72[2022-03-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510686. DOI:10.1186/s12886-018-0738-x.
- [18] Adhi M, Read SP, Liu JJ, et al. High-speed ultrahigh-resolution OCT of Bruch's membrane in membranoproliferative glomerulonephritis type 2[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2014, 45(6):614-617. DOI:10.3928/23258160-20141118-20.
- [19] Savage J, Amos L, Ierino F, et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision[J]. Ophthalmic Genet, 2016, 37(4):369-376. DOI:10.3109/13816810.2015.1101777.
- [20] Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, et al. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis[J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2017, 7:83-90. DOI:10.1016/j.ajoc.2017.06.011.
- [21] Kheir V, Dirani A, Halfon M, et al. Multimodal imaging of retinal pigment epithelial detachments in patients with C3 glomerulopathy: case report and review of the literature[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1):207[2022-03-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29166869. DOI:10.1186/s12886-017-0602-4.
- [22] A Martillo M, Marsiglia M, D Lee M, et al. Is reticular macular disease a choriocapillaris perfusion problem? [J]. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2012, 1(2):37-41.
- [23] Cheng H, Kaszubski PA, Hao H, et al. The relationship between reticular macular disease and choroidal thickness[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(11):1492-1497. DOI:10.3109/02713683.2015.1127391.
- [24] Velaga SB, Nittala MG, Vupparaboina KK, et al. Choroidal vascularity index and choroidal thickness in eyes with reticular pseudodrusen[J]. Retina, 2020, 40(4):612-617. DOI:10.1097/IAE.0000000000002667.
- [25] 叶素娜,程浩.网状黄斑病变研究进展[J].国际眼科纵览,2019,43(5):350-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.013.
- [26] Ye SN, Cheng H. Recent advance of reticular macular disease[J]. Int Rev Ophthalmol, 2019, 43(5):350-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2019.05.013.
- [27] Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, et al. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model[J]. Retina, 2013, 33(2):265-276. DOI:10.1097/IAE.0b013e31827e25e0.
- [28] Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3[J]. Ophthalmology, 2018, 125(4):537-548. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.09.028.
- [29] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

(收稿日期:2022-07-04 修回日期:2022-12-18)

(本文编辑:张宇 骆世平)

