

·临床研究·

视网膜 Hollenhorst 斑与高危颈动脉狭窄特征关系的研究

梁钺英 吕洋辉

[摘要] 目的 探讨视网膜 Hollenhorst 斑与高危颈动脉狭窄的特征关系。方法 选取单侧高危颈动脉狭窄的患者 210 例,使用颈动脉超声、颈部 CT 血管造影术或脑血管造影评估颈动脉狭窄程度和颈动脉斑块稳定性,使用眼底照相评估 Hollenhorst 斑。将有 Hollenhorst 斑的患者纳入 Hollenhorst 斑组,将无 Hollenhorst 斑的患者纳入对照组。比较两组的一般临床特征、实验室指标及颈动脉狭窄的相关指标,分析 Hollenhorst 斑与高危颈动脉狭窄的特征关系。结果 在所有 210 例患者中,Hollenhorst 斑患者 32 例,占 15.24%。两组年龄、吸烟、不稳定斑块、症状性颈动脉狭窄、中度颈动脉狭窄、重度颈动脉狭窄比较,差异均有统计学意义($t=-4.17, \chi^2$ 分别=6.24、4.52、5.18、7.95、18.10, P 均 <0.05)。多因素分析显示,年龄、吸烟、症状性颈动脉狭窄、重度颈动脉狭窄显著增加 Hollenhorst 斑风险(OR 分别=1.09、2.74、2.61、3.86, P 均 <0.05)。结论 症状性颈动脉狭窄、重度颈动脉狭窄会显著增加 Hollenhorst 斑的风险。对于高危颈动脉狭窄患者应常规进行眼底筛查。

[关键词] Hollenhorst 斑; 颈动脉狭窄; 颈动脉斑块

The correlation analysis between retinal Hollenhorst plaque and characteristic of high-risk carotid artery stenosis LIANG Chengying, LYV Yanghui. Department of Ophthalmology, Deqing People's Hospital, Deqing 313200, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between Hollenhorst plaque (HP) and characteristic of high-risk carotid artery stenosis. **Methods** A total of 210 patients with unilateral high-risk carotid artery stenosis were enrolled in this study. Carotid Ultrasound, cervical CT angiography, or digital subtraction angiography (DSA) were used to assess the stenosis of carotid artery and the stability of carotid plaque. Fundus imaging were used to assess the HP. Patients with HP were enrolled into the HP group, and patients without HP were included in the control group. **Results** Among the 210 patients, 32 patients (15.24%) had HP. There were significant differences in age, smoking, unstable plaque, symptomatic carotid artery stenosis, moderate carotid artery stenosis and severe carotid artery stenosis between the two groups ($t=-4.17, \chi^2=6.24, 4.52, 5.18, 7.95, 18.10, P<0.05$). Multivariate analysis showed that age, smoking, symptomatic carotid artery stenosis, and severe carotid artery stenosis significantly increased the risk of HP ($OR=1.09, 2.74, 2.61, 3.86, P<0.05$). **Conclusion** Symptomatic carotid artery stenosis and severe carotid artery stenosis significantly increase the risk of HP. Fundus examination should be performed routinely in patients with high-risk carotid artery stenosis.

[Key words] Hollenhorst plaque; carotid artery stenosis; carotid plaque

Hollenhorst 斑是存在于视网膜小动脉中的微小

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.010.012

基金项目:湖州市科技计划项目(2021GY52)

作者单位:313200 浙江德清,德清县人民医院(浙江大学医学院附属邵逸夫医院德清院区)眼科(梁钺英),神经内科(吕洋辉)

通讯作者:吕洋辉, Email: tsmcedu2000@163.com

胆固醇栓子,在肉眼观察下呈现黄色的小颗粒状,可随着血管搏动而晃动。目前普遍认为 Hollenhorst 斑的发病机制是栓塞,人体大动脉的斑块破裂,斑块内的胆固醇进入血液,随着血流进入视网膜血管,从而形成 Hollenhorst 斑。Hollenhorst 斑可以导致视网膜动脉及其分支动脉的阻塞。研究发现约 20% 的视网膜中央动脉阻塞患者中存在颈动脉狭

窄^[1],提示 Hollenhorst 斑与颈动脉狭窄存在相关性。高危颈动脉狭窄是颈动脉粥样硬化发展到一定阶段,脑和眼缺血事件风险显著升高,临床认为需要积极干预的严重的颈动脉粥样硬化阶段^[2]。目前尚无研究探讨高危颈动脉狭窄患者中 Hollenhorst 斑的患病率及两者的相关性。本研究旨在观察高危颈动脉狭窄与 Hollenhorst 斑的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取浙江大学医学院附属邵逸夫医院德清院区神经内科 2021 年 1 月至 2023 年 12 月就诊的单侧高危颈动脉狭窄的患者 210 例。纳入标准为:①确诊为高危颈动脉狭窄;②年龄>18 岁;③完成颈动脉 B 超,颈部 CT 血管造影术或数字减影血管造影检查;④完成眼底检查。排除标准为:①非动脉粥样硬化导致的颈动脉狭窄(如颈动脉夹层、血管炎、先天发育不良、放射治疗后等);②有严重的眼部器质性疾病影响眼底观察;③严重的心、肝、肾、肺功能不全;④严重脑卒中(美国国立卫生研究院卒中量表评分 ≥ 21 分);⑤无法配合或拒绝参加本研究。本研究经过德清县人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有入组患者的一般临床特征(性别、年龄、高血压、糖尿病、心房颤动、吸烟、饮酒、体重指数)、实验室检查结果(总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、血同型半胱氨酸等)。

1.2.2 高危颈动脉狭窄相关指标的评估

1.2.2.1 颈动脉狭窄程度的评估 所有研究对象首先通过颈动脉 B 超初步评估颈动脉狭窄程度。然后通过颈部 CT 血管造影术或数字减影血管造影进一步明确颈动脉狭窄程度。颈动脉狭窄评价标准采用北美症状性颈动脉内膜切除术试验组的标准,狭窄率=(狭窄远端正常直径-狭窄段最窄直径)/狭窄远端正常直径 $\times 100\%$ 。狭窄程度 $< 50\%$ 为轻度狭窄,50%~69%为中度狭窄, $\geq 70\%$ 为重度狭窄。

1.2.2.2 颈动脉斑块的稳定性评估 在本研究中,采用颈动脉 B 超、颈部 CT 血管造影术或数字减影血管造影综合判断颈动脉斑块的稳定性。颈动脉斑块稳定性的 B 超评估标准:通过颈动脉 B 超评估颈动脉斑块内部的回声类型,斑块的形态、大小和位置。不稳定斑块以低回声或者混合回声为主,斑块表面形态不规则甚至出现溃疡,斑块较厚、整体体积

大,多位于颈动脉分叉处。颈动脉斑块稳定性的 CT 血管造影术评估标准^[3]:通过颈部 CTA 评估颈动脉斑块的 CT 值及整体形态。颈部 CTA 原始图像上的 CT 值 < 60 HU 判定为脂类物质,CT 值 60~130 HU 判定为混合物,CT 值 > 130 HU 判定为钙化物。通过对斑块各成分 CT 值的解析,分析出斑块的构成特点,再结合斑块的形态学特征,判断颈动脉斑块的稳定性。颈动脉斑块稳定性的数字减影血管造影评估标准:数字减影血管造影对颈动脉斑块的溃疡具有较高的空间分辨率,如在数字减影血管造影上观察到颈动脉斑块溃疡,则判定为不稳定斑块。

1.2.2.3 颈动脉狭窄的临床症状评估 评估颈动脉狭窄是否为症状性颈动脉病变。症状性颈动脉狭窄的定义为:患者在过去的 6 个月内,至少出现过一次由颈动脉狭窄导致的眼部或脑部的急性缺血发作事件。

1.2.3 Hollenhorst 斑评估 采用眼底照相机系统 NIKON D90 进行眼底照相。获得的图像以 JPEG 格式进行储存。由两位中级职称以上的眼科医师对同一研究对象进行独立阅片评估,当对同一研究对象评估结果出现分歧时,由第三位高级职称的眼科医师再进行评估。对症状性的 Hollenhorst 斑患者同时记录临床症状。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布计量资料用中位数(四分位数)表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验;多因素分析采用多元 logistic 回归。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hollenhorst 斑的患病率 在 210 例患者中, Hollenhorst 斑患者 32 例,占 15.24%。其中有 7 例患者为症状性 Hollenhorst 斑患者,占比 21.88%,无症状性患者 25 例,占比 78.12%。4 例 Hollenhorst 斑栓塞位置在视网膜中央动脉主干,余 28 例在视网膜分支动脉。在 7 例症状性的 Hollenhorst 斑患者中,5 例患者出现短暂性的视力下降,后视力完全恢复,2 例患者出现永久性视力损伤。

2.2 Hollenhorst 斑发生的相关影响因素的单因素分析 将存在 Hollenhorst 斑的患者 32 例纳入 Hollenhorst 斑组,将不存在 Hollenhorst 斑的患者 178 例纳入对照组。Hollenhorst 斑发生的相关影响因素的单因素分析见表 1。

表1 Hollenhorst 斑组与对照组一般资料比较

因素	Hollenhorst 斑组	对照组
年龄/岁	72.25±8.53	64.47±9.90
性别(男/女)	25/7	119/59
高血压/例(%)	26(81.25)	136(76.40)
糖尿病/例(%)	10(31.25)	34(19.10)
心房颤动/例(%)	2(6.25)	10(5.62)
吸烟/例(%)	18(56.25)	59(33.14)
饮酒/例(%)	8(25.00)	58(32.58)
总胆固醇/mmol/L	4.47(3.89, 5.01)	4.43(3.71, 5.22)
甘油三脂/mmol/L	1.20(0.83, 1.41)	1.19(0.87, 1.62)
低密度脂蛋白/mmol/L	2.84(2.39, 3.36)	2.58(2.15, 3.29)
高密度脂蛋白/mmol/L	1.10(0.90, 1.22)	1.13(0.92, 1.32)
血同型半胱氨酸/ μ mol/L	14.35(8.33, 17.03)	11.50(7.90, 16.05)
体重指数/kg/m ²	23.73±3.01	23.53±2.49
不稳定斑块/例(%)	31(96.88)	146(82.02)
症状性颈动脉狭窄/例(%)	21(65.63)	78(43.82)
颈动脉狭窄程度/例(%)		
轻度	4(12.50)	48(26.97)
中度	4(12.50)	68(38.20)
重度	24(75.00)	62(34.83)

由表1可见,两组年龄、吸烟率、不稳定斑块率、症状性颈动脉狭窄率、中度颈动脉狭窄率、重度颈动脉狭窄率比较,差异均有统计学意义($t=-4.17, \chi^2$ 分别=6.24、4.52、5.18、7.95、18.10, P 均 <0.05)。两组性别、高血压、糖尿病、心房颤动、饮酒、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血同型半胱氨酸、体重指数、轻度颈动脉狭窄比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.60、0.36、2.42、0.02、0.72, Z 分别=-0.00、-0.90、-1.17、-1.09、-1.31, $t=-0.40, \chi^2=3.05, P$ 均 >0.05)。

2.3 Hollenhorst 斑相关影响因素的多因素分析见

表2 Hollenhorst 斑相关影响因素的多因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
年龄	0.08	0.03	10.01	1.09	1.03 ~ 1.14	<0.05
吸烟	1.01	0.44	5.20	2.74	1.15 ~ 6.51	<0.05
症状性颈动脉狭窄	0.96	0.45	4.49	2.61	1.07 ~ 6.33	<0.05
颈动脉狭窄程度			12.92			<0.05
轻度狭窄(对照)						
中度狭窄	-0.61	0.78	0.62	0.54	0.12 ~ 2.48	>0.05
重度狭窄	1.35	0.63	4.61	3.86	1.13 ~ 13.23	<0.05

表2

由表2可见,年龄、吸烟、症状性颈动脉狭窄、重度颈动脉狭窄显著增加 Hollenhorst 斑的风险,是 Hollenhorst 斑独立的危险因素($P<0.05$)。中度颈动脉狭窄与轻度颈动脉狭窄相比,不增加 Hollenhorst 斑的风险($P>0.05$)。

3 讨论

Hollenhorst 斑是存在于视网膜动脉或视网膜分支动脉中的微小胆固醇栓子。Hollenhorst 斑可以通过肉眼或眼底照相观察到,呈黄色的跳动性小颗粒。在普通人群中,Hollenhorst 斑的患病率较低,在超过49岁的普通人群中患病率是1.4%^[4]。Hollenhorst 斑可以导致视网膜栓塞,从而造成眼部缺血症状。Hollenhorst 斑导致的视网膜动脉栓塞是造成眼缺血综合征的主要病因之一。但是临床工作中,Hollenhorst 斑的诊断率低,这是因为大部分 Hollenhorst 斑患者是无临床症状的。研究报道75%的 Hollenhorst 斑患者无任何临床表现。有症状的患者大都表现为一过性黑矇,较少造成永久性视力损伤^[5]。在本研究中,78.13%的患者 Hollenhorst 斑是无症状的,在有症状的 Hollenhorst 斑患者中,5例患者表现为一过性的视力下降,2例患者存在永久性的视力损伤。Hollenhorst 斑的这种临床特性可能与特殊的发病机制相关。研究发现 Hollenhorst 斑在栓塞早期栓子大都是运动的,随着血管搏动而跳动,这些早期运动的栓子,很少阻塞小动脉,大部分栓子都发生破裂、分解,迁移到远端血管,并最终通过碎片消散。这类 Hollenhorst 斑患者,血管的灌注可以早期恢复,不造成任何临床症状。部分栓子不运动的 Hollenhorst 斑,可导致血管栓塞,造成灌注的延迟,但是通过斑块部分位移、内皮细胞吞噬,侧支循环形成等机制,最终很少导致永久性的血管阻塞^[6]。

颈动脉狭窄可以导致眼急性缺血发作,临床多表现为一过性黑矇,严重时可能造成永久性的失明。此类急性眼缺血发作最常见的病因是胆固醇栓塞,由于视网膜动脉是同侧颈动脉的终末分支,颈动脉分叉是颈动脉粥样硬化的好发部位,故颈动脉分叉处的溃疡斑块是 Hollenhorst 斑的常见来源^[6]。在本研究的单因素的分析中,不稳定斑块与 Hollenhorst 斑相关。但在多因素分析中,未发现两者有独立的相关性。这可能与本研究的研究对象为高危颈动脉狭窄患者有关。高危颈动脉狭窄患者的斑块不稳定性高,在本研究 210 例患者中,84.28% 的患者存在不稳定斑块,其中 Hollenhorst 斑组高达 96.88%,对照组也有 82.02%。两组不稳定斑块占比高,且相差不大,故在样本量有限的情况下,未能发现不稳定斑块与 Hollenhorst 斑的独立相关性。

本研究发现 Hollenhorst 斑与颈动脉狭窄程度相关,重度颈动脉狭窄患者 Hollenhorst 斑的风险显著高于轻度狭窄患者。颈动脉狭窄可以导致远端低灌注现象,血流流速减慢,使胆固醇栓子不易溶解。颈动脉作为脑组织和眼的共同供血动脉,其发生狭窄时,可以导致两者同时发生低灌注。研究发现中重度颈动脉狭窄可以导致视网膜血管的低灌注,低灌注与脑血流动力学损失具有良好的相关性^[7]。其次颈动脉狭窄程度越高,斑块的稳定性越差,越容易发生胆固醇栓塞事件。研究发现颈动脉狭窄程度与斑块的钙化体积、坏死核心体积及斑块内出血体积呈正相关,颈动脉狭窄越高,斑块稳定性越差^[8]。

吸烟可以加重全身动脉的粥样硬化,人体内的大小血管均可被累及。吸烟是颈动脉病变独立的危险因素^[9]。吸烟也可以造成视网膜血管的缺血缺氧,进一步导致视网膜血管硬化,微血管密度降低^[10]。在本研究中,吸烟也是 Hollenhorst 斑的独立危险因素。本研究中症状性的颈动脉狭窄是 Hollenhorst 斑独立的危险因素。症状性病变提示颈动脉狭窄在近期已造成低灌注或栓塞事件,颈动脉狭窄已进展到极高危的程度,故其与 Hollenhorst 斑具有显著的相关性。

综上所述,高危颈动脉狭窄的患者的 Hollenhorst 斑的患病率并不低,但是大部分 Hollenhorst 斑都是无症状的,临床工作中往往被忽视或者漏诊。重度颈动脉狭窄是 Hollenhorst 斑独立的危险因素,此外,年龄、吸烟、症状颈动脉狭窄也显著增加 Hollenhorst

斑风险。在极高危颈动脉狭窄患者中,特别是合并以上相关危险因素的患者,应常规进行眼底筛查,评估 Hollenhorst 斑,尽早进行临床干预。本次研究是基于现状的横断面研究,未来拟开展队列研究,进一步明确两者间的相关性。

参考文献

- 1 Ahmmed AA, Carey PE, Steel DHW, et al. Assessing patients with asymptomatic retinal emboli detected at retinal screening[J]. *Ophthalmol Ther*, 2016, 5(2): 175-182.
- 2 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 572-578.
- 3 Saba L, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Carotid artery wall imaging: Perspective and guidelines from the ASNR vessel wall imaging study group and expert consensus recommendations of the American society of neuroradiology [J]. *Am J Neuroradiol*, 2018, 39(2): E9-E31.
- 4 Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The blue mountains eye study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12): 2482-2489.
- 5 Bakri SJ, Luqman A, Pathik B, et al. Is carotid ultrasound necessary in the clinical evaluation of the asymptomatic Hollenhorst plaque? (An American ophthalmological society thesis)[J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2013, 111: 17-23.
- 6 Cho KH, Ahn SJ, Cho JH, et al. The characteristics of retinal emboli and its association with vascular reperfusion in retinal artery occlusion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(11): 4589-4598.
- 7 Liu J, Wan J, Kwapong WR, et al. Retinal microvasculature and cerebral hemodynamics in patients with internal carotid artery stenosis[J]. *BMC Neurology*, 2022, 22(1): 386.
- 8 高亚军, 张欢, 师强, 等. 急性脑梗死患者颈动脉狭窄程度与颈动脉易损斑块 MRI 特征关系研究[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(9): 1094-1097.
- 9 顾亦斌, 盛红艳, 吴叶, 等. 江苏省男性心血管病高危人群颈动脉异常与吸烟关系[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(8): 1228-1232.
- 10 Zhu X, Yang K, Xiao Y, et al. Association of cigarette smoking with retinal capillary plexus: An optical coherence tomography angiography study[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2022, 100(7): e1479-e1488.

(收稿日期 2024-06-12)

(本文编辑 葛芳君)