

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002965

高海拔视网膜病变 1 例报道

李淑婷¹, 张海涛², 刘光明¹, 郑久胜¹, 刘瑶¹, 刘燕¹

(1. 苏州大学附属第三医院眼科, 常州 213000; 2. 广东药科大学附属第一医院眼科, 广州 510010)

A case report of high-altitude retinopathy

Li Shuting¹, Zhang Haitao², Liu Guangming¹, Zheng Jiusheng¹, Liu Yao¹, Liu Yan¹

(1. Department of Ophthalmology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University;

2. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University)

【中图分类号】R774.1

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-04-14

高原视网膜病变(high altitude retinopathy, HAR)是高原病(high-altitude illness, HAI)的一种表现, 目前认为是高海拔低氧性缺氧环境引起视网膜和视神经的改变, 主要表现为视网膜血管迂曲扩张、高原视网膜出血(high altitude retinal hemorrhage, HARH)和视盘水肿等^[1-2]。本文通过对 1 例患者的临床资料、治疗和随访情况进行回顾并进行文献复习, 以期提高临床对该病的认识。

1 病例报道

患者, 男, 34 岁。主诉双眼视力下降 4 d。患者 2 周前开始川藏自驾, 4 d 前到达海拔 5 000 m 左右的地域时出现头晕、恶心、呕吐, 数小时后出现双眼视力下降。于当地医院予以吸氧、甘露醇静滴, 但视物模糊加剧。于 2019 年 8 月 9 日返回, 至苏州大学附属第三医院就诊。既往无高血压、高血糖、高血脂等全身疾病史, 否认家族遗传病史, 户外登山爱好者, 登山 10 余年, 每年入川藏数次。入院查体: 血压 125/84 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。眼科检查: 右眼视力 0.6, 左眼视力 0.15(不能矫正)。眼压: 右眼 14 mmHg, 左眼 16 mmHg。双眼外眼(-), 角膜明, 前房清, 瞳孔圆, 对光反射(+), 晶体透明, 眼底可见以视乳头为中心散在的火焰状和圆形出血, 视网膜

静脉轻度扩张, 视盘充血肿胀(图 1A、B)。荧光素眼底血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)检查结果显示双眼视网膜动静脉充盈时间正常, 视网膜静脉血管轻度迂曲扩张, 以视乳头为中心散在的荧光遮蔽, 未见明显无灌注区, 晚期未见明显血管渗漏(图 1C、D)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)示双眼黄斑区的局部视网膜内层高反射团块(图 1E、F), 视盘的上、下、鼻侧神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度增厚(图 1G)。入院完善相关检查: 红细胞计数 4.84×10^{12} 个/L, 参考值 $(3.8 \sim 5.1) \times 10^{12}$ 个/L; 血红蛋白 145 g/L, 参考值 115~150 g/L; 凝血酶原时间 10.4 s, 参考值 9.6~12.1 s; D-二聚体 0.68 mg/L, 参考值 0~0.55 mg/L; 血糖 6.7 mmol/L, 参考值 3.9~6.1 mmol/L。血脂: 甘油三酯 2.77 mmol/L, 参考值 0.56~1.70 mmol/L; 总胆固醇 4.39 mmol/L, 参考值 3.1~5.2 mmol/L; 尿酸 285.1 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 208~428 $\mu\text{mol/L}$; 肝肾功能均正常。传染指标: HIV(-), 梅毒(-), 乙丙肝(-), 外院胸部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(-)。

结合病史, 根据 Wiedman 和 Tabin^[1]对 HAR 的诊断和分级^[1], 临床诊断: 双眼高海拔性视网膜病变(IV 级)。予以吸氧, 甲强龙 40 mg 静滴 3 d, 口服甲钴胺和复方血栓通胶囊等抗炎、营养神经、活血化瘀治疗, 5 d 后复查视力: 右眼 0.8, 左眼 0.3, 予以出院, 继续口服甲钴胺和复方血栓通胶囊。1 个月后(2019-09-10)门诊复诊, 双眼视力 1.0, 眼底出血全部吸收, 未见明显异常(图 2)。

2 讨论

近年随着旅游业和交通业的发展, 进入高原地区旅游、训练、工作的人群日益增多, HAR 成为影响高原旅游人群视功能损伤的重要原因。目前最常去的高海拔登山区有亚洲的

作者介绍: 李淑婷, Email: lishuting1015@163.com,

研究方向: 眼底病的诊治和多模式影像学、糖尿病视网膜病变的血管神经损伤机制研究。

通信作者: 刘燕, Email: onlyjsly@126.com。

基金项目: 江苏省自然科学基金青年资助项目(编号: BK20190162); 江苏省高层次创新创业人才引进计划资助项目(编号: 2002005); 常州市应用基础研究计划资助项目(编号: CJ20190090); 常州市青苗人才计划资助项目(编号: CZQM20200027)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211221.1603.026.html> (2021-12-23)

喜马拉雅山脉、欧洲的阿尔卑斯山脉、美国的落基山脉、南美洲的安第斯山脉和非洲坦扎尼亚的乞力马扎罗山脉^[9]。

HAR 的主要眼部体征为 HARH 和视盘水肿, 诊断一般采用 Wiedman 和 Tablin^[1] 分级, 主要根据出血的数量、面积及病理类型分类^[1]: I 级: A. 视网膜血管扩张, 静脉颜色加深, 但动静脉比例仍 2:3; B. 出血达 1 PD, 视网膜出血可能是视网膜内或视网膜前。II 级: A. 视网膜静脉中度扩张, 动静脉比为 2:3.5; B. 出血范围达 2 PD。III 级: A. 视网膜静脉明显扩张, 动静脉比为 2:4; B. ①出血范围达 3 PD; ②出血位于黄斑旁; ③少量玻璃体积血 (弥漫性或浓厚, 范围 <3 PD)。IV 级: A. 视网膜静脉显著扩张, 动静脉比为 2:4.5, 静脉呈蓝紫色; B. ①出血范围 >3 PD; ②出血位于黄斑部; ③大量玻璃体积血; ④视盘水

肿。但 Barthelmes D 等^[4]发现 Roth 斑与眼底出血的严重程度相关, 视盘水肿可出现在 HARH 之前。HAR 倾向于自发消退 (通常 2~4 周), 大多数情况下不累及黄斑中心凹, 预后较好。也有部分患者会有持续性的暗点和视野缺损。但 HAR 可合并视网膜动脉阻塞^[5]、视网膜静脉阻塞^[6]、黄斑水肿^[7]、缺血性视神经病变^[8]和玻璃体积血^[9]等, 需要及时处理严重影响视力的合并症。

HAR 是否发生与个体易感性、海拔上升的速度、到达的绝对海拔高度、体力活动程度、对高原的适应能力、遗传因素及环境因素有关^[10]。由于 HAR 患者黄斑常不受影响, 一般无明显症状, 病变的发生确切时间和概率难以确定, 已有报道发病率为 3.8%~90.5%^[11]。大气压和可供氧随海拔上升呈曲

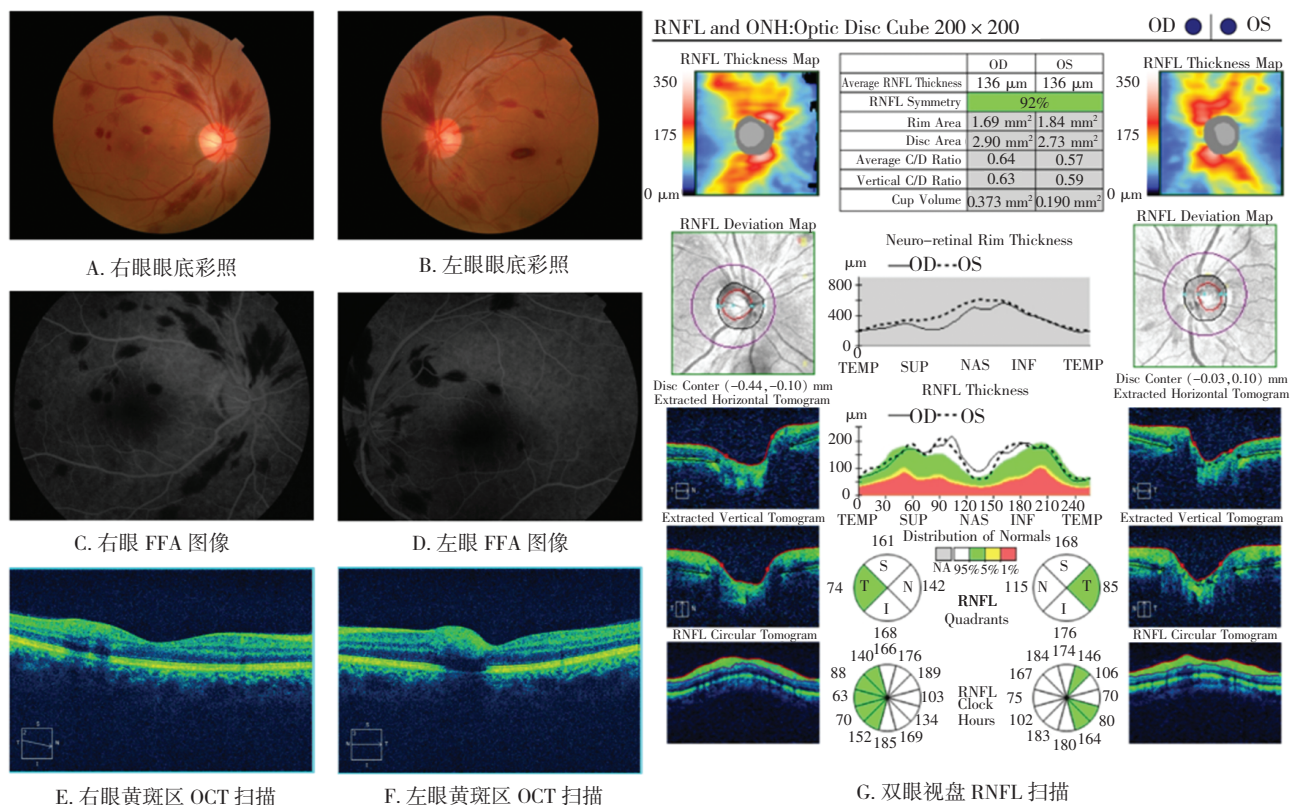


图 1 入院眼底彩照、FFA 和 OCT 检查

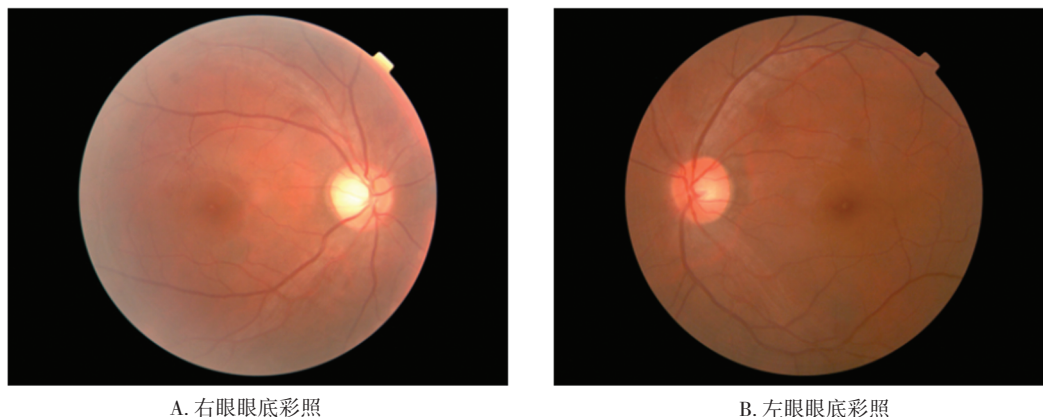


图 2 复查眼底彩照 (2019-09-10)

线形下降,海拔越高,低压性缺氧影响越大。在快速攀登海拔 4 559 m 高山的登山者中,HAR 的患病率为 5.6%(1/18)^[12],视盘水肿发生率为 79%(14/18),且视盘水肿在下降后可消退^[13]。与 Bosch MM 等^[14]报道相一致,该研究显示视盘水肿在海拔 6 800 m 为 59%,上升到更高海拔时发病率增加,下降至低海拔时降低。影响通气和携氧能力的疾病可能增加 HAI 发病风险,如慢性阻塞性肺病、肺动脉高压、累及胸和膈神经肌肉疾病等^[15]。健康儿童 HAI 的危险因素和成人基本类似^[16]。年龄、怀孕和一些常见慢性疾病如高血压、糖尿病等情况似乎并不增加患 HAI 的风险^[17-18]。

病因尚不明确,目前认为发病机制一是由于缺氧导致代谢产物蓄积,如缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮细胞生长因子、诱导型一氧化氮合酶和细胞内活性氧类物质表达升高,诱发性炎症介质、细胞因子的异常释放和氧化应激反应,导致血管壁渗透性增强、视网膜屏障破坏,引起视网膜水肿和神经节细胞损伤^[19]。健康人群到达 4 559 m 高海拔地区后 FFA 检查发现周边颞侧视网膜血管渗漏,而返回平地 2 周后血管渗漏消退^[20]。和本例报道的结果相一致,Tian X 等^[21]发现快速上升到高海拔环境后视盘的颞侧和鼻侧象限 RNFL 厚度显著增加。Clarke AK 等^[22]运用 OCT 分层测量技术进一步分析了高海拔环境下视网膜的变化,发现视盘和黄斑区的 RNFL 和神经节细胞层(ganglion cell layer,GCL)厚度较正常人增加,而外层视网膜厚度无明显变化。推测可能由于视网膜的浅层血管丛穿过 RNFL 和 GCL 层,视盘周围的 RNFL 层包含放射状的视乳头周围毛细血管丛,使得这 2 层视网膜的血管密度大、内层视网膜水肿明显。而且神经节细胞对缺氧尤其敏感,Müller 细胞可依赖糖酵解供能,比神经节细胞耐受缺氧。二是血流动力学改变,低氧引起的视网膜血流自身调节受损,红细胞和血红蛋白代偿性增多,血液黏滞性增加,血管持续扩张,毛细血管压力升高和微血管血栓形成可能促进 HAR 形成^[23]。Fischer MD 等^[24]发现 HAR 患者的中央凹下脉络膜厚度显著增加,推测由于 HA 导致脉络膜血流增加。王宁利团队观察到健康人群从海平面到高海拔区域(3 681 m)视网膜动脉血氧饱和度显著下降,视网膜静脉直径、中心凹脉络膜厚度、血红蛋白、血小板和红细胞数量显著增加,而长期居住在高海拔地区的人群无明显改变,推测健康人群短期暴露于高海拔缺氧环境可导致视网膜微循环障碍和自动调节反应^[25]。今后的研究使用 OCT 血管造影可能有助于理解 HAR 的血流动力学机制。

HAR 与其他 HAI 病变如急性高原反应(acute mountain sickness,AMS)和高原性脑水肿(high-altitude cerebral edema,HACE)有一定关联性^[26]。视网膜和视神经是大脑的直接可见部分,可视化的视网膜已成为观察心脑血管疾病的窗口^[27]。在缺氧低压条件下大脑循环的血流动力学改变与视网膜的行为相似,随着海拔高度的升高,大脑中动脉平均直径明显增大,脑血管自身调节功能受损,导致血脑屏障破坏和血管源

性脑水肿^[28]。Arora R 等^[29]报道重度 HAR 与 HACE 的相关性具有统计学意义。本例患者同时出现 AMS 和 HAR 症状,眼底发现视盘水肿及视网膜静脉直径增加。大多数严重的 HACE 患者有 HARH,但相反的情况并不总是观察得到^[30]。视神经鞘直径增粗与 AMS 相关^[30],而视盘水肿^[31]及视网膜静脉直径增加^[32]和 AMS 可能无关。

HAR 和其他 HAI 一样,治疗重在预防,对于那些徒步或攀登到海拔 2 500~3 000 m 以上的人,控制上升速度和睡眠海拔,延长适应时间或者考虑服用预防药物。一旦发生 HAI 立即停止继续上升,补充氧气和开始下降是首选的治疗方法^[33]。由于 HAR 有自发消退倾向,多数情况下可不进行其他治疗。当合并其他 HAI 或无法下降、无法补充氧气时,药物治疗变得至关重要。乙酰唑胺是唯一被美国 FDA 批准用于防治急性 HAI 的药物,研究发现预防性使用乙酰唑胺,125 mg/12h,可明显降低发生 HAI 的风险^[34]。然而,Clarke AK 等^[22]发现乙酰唑胺对视网膜血管直径和视网膜厚度无显著影响。其他治疗可以适当应用糖皮质激素^[35]和抗缺氧药物、抗氧化剂中药如红景天、银杏叶提取物、黄芪等^[36]。具有潜在抗缺氧损伤的复方中药如通心络胶囊、丹红注射液、芪参益气滴丸和复方血栓通等对模拟高原缺氧环境造成的大鼠缺氧损伤模型具有缓解作用^[37-38]。本例病例黄斑区出血影响视力,因复方血栓通具有活血化瘀、益气养阴的功效,可加速出血吸收。

综上所述,HAR 是视网膜和视神经在低压性缺氧环境下的改变,与其他 HAI 有一定关联性,但利用 HAR 的视网膜厚度、血管参数预测其他 HAI 的价值尚需进一步的研究来证实。治疗重在预防,中药在 HAR 中的应用需要更深入的研究以及大样本的临床对照试验和基础研究。

参 考 文 献

- [1] Wiedman M,Tabin GC. High-altitude retinopathy and altitude illness[J]. *Ophthalmology*, 1999,106(10):1924-1927.
- [2] MacCormick IJ,Sommer J,Morris DS,et al. Retinal vessel tortuosity in response to hypobaric hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*,2012,13(4):263-268.
- [3] Dekker MCJ,Wilson MH,Howlett WP. Mountain neurology[J]. *Pract Neurol*,2019,19(5):404-411.
- [4] Barthelmes D,Bosch MM,Merz TM,et al. Delayed appearance of high altitude retinal hemorrhages[J]. *PLoS One*,2011,6(2):e11532.
- [5] Feng X,Wang LP,Wang HW,et al. Branch retinal artery occlusion secondary to high-altitude exposure and diabetic retinopathy:a case report[J]. *BMC Ophthalmol*,2020,20(1):281.
- [6] Gupta A,Singh S,Ahluwalia TS,et al. Retinal vein occlusion in high altitude[J]. *High Alt Med Biol*,2011,12(4):393-397.
- [7] Zhao PY,Hovland PG,Teich Fahim A. Cystoid macular edema precipitated by altitude in a patient with X-linked retinitis pigmentosa [J]. *Ophthalmic Genet*,2020,41(3):275-278.

- [8] Bandyopadhyay S, Singh R, Gupta V, et al. Anterior ischaemic optic neuropathy at high altitude[J]. Indian J Ophthalmol, 2002, 50(4): 324–325.
- [9] Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, et al. Acute mountain sickness[J]. N Engl J Med, 1969, 280(4): 175–184.
- [10] Bosch MM, Barthelmes D, Landau K. High altitude retinal hemorrhages: an update[J]. High Alt Med Biol, 2012, 13(4): 240–244.
- [11] Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness[J]. Lancet, 1976, 308(7996): 1149–1155.
- [12] Willmann G, Schatz A, Gekeler F, et al. Estimated incidence of high altitude retinal hemorrhages[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(1): 231–232.
- [13] Willmann G, Fischer MD, Schatz A, et al. Quantification of optic disc edema during exposure to high altitude shows no correlation to acute mountain sickness[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27022.
- [14] Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, et al. High incidence of optic disc swelling at very high altitudes[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(5): 644–650.
- [15] Smedley T, Grocott MP. Acute high-altitude illness: a clinically orientated review[J]. Br J Pain, 2013, 7(2): 85–94.
- [16] Garlick V, O'Connor A, Shubkin CD. High-altitude illness in the pediatric population: a review of the literature on prevention and treatment[J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(4): 503–509.
- [17] Horiuchi M, Endo J, Akatsuka S, et al. Prevalence of acute mountain sickness on Mount Fuji: a pilot study[J]. J Travel Med, 2016, 23(4): taz024.
- [18] Gianfredi V, Albano L, Basnyat B, et al. Does age have an impact on acute mountain sickness? A systematic review[J]. J Travel Med, 2020, 27(6): taz104.
- [19] 赵鑫, 杨义, 张文芳. 高海拔视网膜病变发病机制的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3): 461–465.
- Zhao X, Yang Y, Zhang WF. Pathogenesis research progress of high altitude retinopathy[J]. Int Eye Sci, 2018, 18(3): 461–465.
- [20] Willmann G, Fischer MD, Schatz A, et al. Retinal vessel leakage at high altitude[J]. JAMA, 2013, 309(21): 2210–2212.
- [21] Tian X, Zhang B, Jia Y, et al. Retinal changes following rapid ascent to a high-altitude environment[J]. Eye (Lond), 2018, 32(2): 370–374.
- [22] Clarke AK, Cozzi M, Imray CHE, et al. Analysis of retinal segmentation changes at high altitude with and without acetazolamide[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1): 36–40.
- [23] Li YH, Zhang YJ, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. Respir Med, 2018, 145: 145–152.
- [24] Fischer MD, Schatz A, Seitz IP, et al. Reversible increase of central choroidal thickness during high-altitude exposure[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(8): 4499–4503.
- [25] Yang YQ, Yang DY, Sun YX, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in healthy individuals during high-altitude exposure[J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 279–286.
- [26] Willmann G, Gekeler F, Schommer K, et al. Update on high altitude cerebral edema including recent work on the eye[J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(2): 112–122.
- [27] Singh RB, Saini C, Shergill S, et al. Window to the circulatory system: ocular manifestations of cardiovascular diseases[J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(6): 1207–1219.
- [28] Sagoo RS, Hutchinson CE, Wright A, et al. Magnetic resonance investigation into the mechanisms involved in the development of high-altitude cerebral edema[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(1): 319–331.
- [29] Arora R, Jha KN, Sathian B. Retinal changes in various altitude illnesses[J]. Singapore Med J, 2011, 52(9): 685–688.
- [30] Tsai TY, Gozari G, Su YC, et al. Optic nerve sheath diameter changes at high altitude and in acute mountain sickness: Meta-regression analyses[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(5): 731–735.
- [31] Schatz A, Guggenberger V, Fischer MD, et al. Optic nerve oedema at high altitude occurs independent of acute mountain sickness[J]. Br J Ophthalmol, 2018[Epub ahead of print]. DOI:10.1136/bjophthalmol-2018-312224.
- [32] Willmann G, Fischer MD, Schommer K, et al. Missing correlation of retinal vessel diameter with high-altitude headache[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(1): 59–63.
- [33] Luks AM, Swenson ER, Bartsch P. Acute high-altitude sickness[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(143): 160096.
- [34] Shlim DR. The use of acetazolamide for the prevention of high-altitude illness[J]. J Travel Med, 2020, 27(6): taz106.
- [35] Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 1. Commonly-used classes of drugs[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD009761.
- [36] Molano Franco D, Nieto Estrada VH, Gonzalez Garay AG, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 3. Miscellaneous and non-pharmacological interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4): CD013315.
- [37] 靳婉君, 马慧萍, 杨林鹏, 等. 抗缺氧中药的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9): 113–116.
- Jin WJ, Ma HP, Yang LP, et al. Research progress of anti-hypoxia traditional Chinese medicine[J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2020, 32(9): 113–116.
- [38] 杨义, 张文芳, 李玉婷, 等. 复方血栓通胶囊对高海拔视网膜病变大鼠的保护作用[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(2): 211–216.
- Yang Y, Zhang WF, Li YT, et al. Protective effect of complex thrombolysis capsule on high altitude retinopathy in rat models[J]. Int Eye Sci, 2021, 21(2): 211–216.

(责任编辑:冉明会)