

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.11.005

文章编号: 1005-8982 (2024) 11-0027-07

眼科疾病专题·论著

## 家族性渗出性玻璃体视网膜病变合并孔源性 视网膜脱离风险模型的建立与验证\*

张敏, 张琳琳, 房琳, 成锴

(济南市妇幼保健院 眼科, 山东 济南 250001)

**摘要:** **目的** 探讨家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)合并孔源性视网膜脱离(RRD)的风险因素, 建立预测模型并验证。**方法** 选取2021年1月—2023年1月济南市妇幼保健院收治的103例FEVR患者为研究对象, 根据是否合并RRD分为RRD组(41例)与非RRD组(62例), 收集患者的临床资料。应用LASSO-Logistic回归模型筛选FEVR合并RRD的影响因素, 构建临床预测模型。采用赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)评价模型拟合效果, 将传统Logistic与LASSO-Logistic两组回归模型对比, 通过校准曲线进行验证。**结果** RRD组中男性青少年更多, 且合并眼部外伤史、高度近视、角膜、视网膜及颞侧玻璃体增生、嵴样改变和基因突变的概率较非RRD组更高( $P < 0.05$ )。RRD组红细胞计数、血小板计数、等效球镜度及整体血流密度均低于非RRD组, 眼压高于非RRD组( $P < 0.05$ )。LASSO-Logistic回归分析结果显示, 男性[ $\hat{OR}=5.257$ (95% CI: 2.012, 15.828)]、青少年[ $\hat{OR}=0.887$ (95% CI: 0.848, 0.923)]、眼部外伤史[ $\hat{OR}=4.750$ (95% CI: 1.762, 13.781)]、高度近视[ $\hat{OR}=3.867$ (95% CI: 1.330, 11.678)]、眼压高[ $\hat{OR}=1.171$ (95% CI: 1.065, 1.298)]、整体血流密度低[ $\hat{OR}=0.684$ (95% CI: 0.579, 0.790)]、视网膜增生[ $\hat{OR}=2.977$ (95% CI: 1.214, 7.750)]、颞侧玻璃体增生[ $\hat{OR}=3.379$ (95% CI: 1.522, 7.861)]、嵴样改变[ $\hat{OR}=6.715$ (95% CI: 2.824, 17.789)]、FZD4突变[ $\hat{OR}=5.430$ (95% CI: 1.814, 18.183)]、LRP5突变[ $\hat{OR}=5.057$ (95% CI: 1.749, 15.756)]的FEVR患者合并RRD的风险更高( $P < 0.05$ )。LASSO-Logistic回归模型的AIC及BIC分别为212.380和263.308, 精确度高于传统Logistic回归模型。**结论** 基于LASSO法筛选出的变量组成的LASSO-Logistic回归模型拟合效果较好, 在评估FEVR患者合并RRD方面有较好的拟合精度和预测效果。

**关键词:** 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 孔源性视网膜脱离; LASSO-Logistic回归分析; 风险因素  
**中图分类号:** R779.6 **文献标识码:** A

## Establishment and validation of a risk model for familial exudative vitreoretinopathy combined with rhegmatogenous retinal detachment\*

Zhang Min, Zhang Lin-lin, Fang Lin, Cheng Kai

(Department of Ophthalmology, Jinan Maternal and Child Health Care Hospital,  
Jinan, Shandong 250001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) combined with rhegmatogenous retinal detachment (RRD) and to establish a predictive model. **Methods** A total of 103 FEVR patients admitted to Jinan Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the study subjects. They were divided into an RRD group ( $n = 41$ ) and a non-RRD group ( $n = 62$ ) based

收稿日期: 2024-01-06

\* 基金项目: 山东省自然科学基金(No:ZR2022MH154); 济南市卫生健康委员会课题(No:2023-2-120)

[通信作者] 成锴, E-mail: ck19771209@163.com; Tel: 19725313165

on the presence of RRD, and their clinical data were collected. The LASSO-Logistic regression model was applied to select the influencing factors for FEVR combined with RRD and to construct a clinical prediction model. The model's fit was evaluated using the Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC), comparing traditional Logistic and LASSO-Logistic regression models, and validated through calibration curves.

**Results** In the RRD group, male adolescents were more prevalent, and there was a higher likelihood of coexisting with a history of eye trauma, high myopia, corneal, retinal and temporal side vitreous proliferation, ridgelike changes, and genetic mutations. Their red blood cell count, platelet count, equivalent sphere degree, and overall blood flow density were lower than those in the non-RRD group, while intraocular pressure was higher than in the non-RRD group, with these differences being statistically significant ( $P < 0.05$ ). LASSO-Logistic regression analysis showed that the risk of FEVR patients with RRD was higher in males [ $\hat{OR} = 5.257$  (95% CI: 2.012, 15.828)], adolescents [ $\hat{OR} = 0.887$  (95% CI: 0.848, 0.923)], history of eye trauma [ $\hat{OR} = 4.750$  (95% CI: 1.762, 13.781)], high myopia [ $\hat{OR} = 3.867$  (95% CI: 1.330, 11.678)], high intraocular pressure [ $\hat{OR} = 1.171$  (95% CI: 1.065, 1.298)], low overall blood flow density [ $\hat{OR} = 0.684$  (95% CI: 0.579, 0.790)], retinal proliferation [ $\hat{OR} = 2.977$  (95% CI: 1.214, 7.750)], temporal side vitreous proliferation [ $\hat{OR} = 3.379$  (95% CI: 1.522, 7.861)], ridgelike changes [ $\hat{OR} = 6.715$  (95% CI: 2.824, 17.789)], FZD4 mutation [ $\hat{OR} = 5.430$  (95% CI: 1.814, 18.183)], and LRP5 mutation [ $\hat{OR} = 5.057$  (95% CI: 1.749, 15.756)]. The LASSO-Logistic regression model had an AIC and BIC of 212.380 and 263.308, respectively, showing better precision than the traditional Logistic regression model. **Conclusion** The LASSO-Logistic regression model, composed of variables selected by the LASSO method, showed a good fit and predictive accuracy in assessing the risk of FEVR patients combined with RRD.

**Keywords:** familial exudative vitreoretinopathy; rhegmatogenous retinal detachment; LASSO-Logistic regression analysis; risk factors

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是一种罕见的遗传性眼病, 主要表现为视网膜血管发育不全、视网膜渗出、新生血管形成和视网膜脱离<sup>[1]</sup>。FEVR 的病理机制复杂, 涉及多个基因和信号通路。其临床表现多样, 病程进展不一, 可导致严重的视力损害<sup>[2-3]</sup>。当 FEVR 合并孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD) 时, 病情更为复杂, 治疗难度增加, 对患者视力构成更大威胁<sup>[4]</sup>。RRD 发病机制涉及视网膜裂孔的形成, 玻璃体液通过这些裂孔渗入视网膜下空间, 加上玻璃体对视网膜的牵引作用, 共同导致视网膜与其下层组织的分离, 从而影响视力<sup>[5]</sup>。近年来, 随着医学影像技术和分子生物学的发展, 对 FEVR 及其并发症的认识有了显著提高<sup>[6]</sup>。然而, FEVR 合并 RRD 的风险因素和发病机制尚未完全明确, 这限制了对这一复杂疾病的有效预防和治疗。因此, 建立一个准确的风险预测模型对于早期识别高风险患者、指导临床干预和改善预后具有重要意义。本研究旨在通过 LASSO-Logistic 回归模型, 筛选出 FEVR 合并 RRD 的关键风险因素, 并构建一个临床预测模型, 以期为这一复杂疾病的管理提供更为精准的指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月济南市妇幼保健院收治的 103 例 FEVR 患者的临床资料, 根据是否合并 RRD 分为 RRD 组 (41 例) 与非 RRD 组 (62 例)。纳入标准: ①符合 2012 年发布的《眼底病鉴别诊断学》<sup>[7]</sup>中 FEVR 相关诊断标准, 视网膜周边的无血管区与交界区存在明显的病变; ②对直系亲属进行健康筛查, 至少有一位亲属表现出 FEVR 临床症状; ③研究期间在本院接受治疗, 且临床资料完整。排除标准: ①合并青光眼或其他视网膜血管性疾病; ②合并视神经萎缩; ③合并血液系统疾病, 或免疫系统疾病。本研究经医院医学伦理委员会审批通过, 患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集所有患者临床资料, 包括: 性别、年龄、身高、体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压史、眼部外伤史, 以及白细胞计数、红细胞计数、红细胞分布宽度、血小板计数、血小板分布宽度、平均血小板体积。

**1.2.2 眼部指标检测** 所有患者进行视力检查, 通过验光、荧光素眼底血管造影、眼科光学生物测量

仪 LS900 (上海同科林医疗仪器有限公司) 和 TOMEY TMS-4 角膜地形图仪 (沈阳中威仪器有限公司) 等测定眼压、等效球镜度、眼轴长度、瞳孔直径、视网膜血管整体血流密度较低,以及角膜增生、视网膜增生、颞侧玻璃体增生、嵴样改变等。

**1.2.3 Wnt 信号通路相关基因检测** FZD4 和 LRP5 基因序列均参考美国国立生物技术信息中心 (NCBI, 网址: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), 具体过程如下: 抽取患者 5 mL 外周静脉血, 乙二胺四乙酸抗凝后提取全基因组 DNA。使用聚合酶链反应针对 FZD4 和 LRP5 基因的特定区域进行扩增, 将扩增的 DNA 片段进行测序, 以确定其精确的核苷酸序列。将患者的基因序列与 NCBI 数据库中的参考序列进行比对, 以识别突变情况。

### 1.3 LASSO-Logistic 模型的构建与应用

**1.3.1 LASSO-Logistic 模型原理** LASSO 方法在传统的二乘法上引入了惩罚函数, 该模型中,  $\lambda$  参数用于调节惩罚的强度。当  $\lambda$  增大, 许多参数的估计将趋于 0, 使得模型更加简化, 仅保留关键变量。选择适当的  $\lambda$  值是关键, 常用的策略为 10 折交叉验证, 目标是选择能使误差最小的  $\lambda$  作为最优参数。

**1.3.2 模型拟合效果评估** 赤池信息准则 (Akaike information criterion, AIC) 是一种基于熵的标准, 用于衡量统计模型的拟合优良性。其不仅评估模型的复杂性, 还评估模型对数据的拟合程度。模型的样本数越大, AIC 值越小, 代表模型拟合效果更佳。因此, 在模型选择过程中, 通常优先考虑 AIC 值最小的模型。贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 是基于贝叶斯概率理论, 使用主观概率来估计某些未知状态, 并用贝叶斯公式对这些概率进行修正, 以做出最佳决策。与 AIC 相似, BIC 也是基于最大似然函数的估计。BIC 值越小, 意味着模型的拟合效果越好。AIC 对模型参数的惩罚较为宽松, 而 BIC 的惩罚力度较大, 本研究将这两种评价标准综合应用, 以全面评估模型的拟合效果, 并通过决策曲线对模型的临床实用性进行评价。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 和 R 4.2.1 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验。通过 LASSO-Logistic 和传统 Logistic 回归模型进

行变量筛选。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FEVR 合并 RRD 的单因素分析

本研究共纳入 103 例 FEVR 患者, 其中 41 例合并 RRD, 占比 39.81%。单因素分析显示, 两组患者的 BMI、吸烟史、糖尿病史、高血压史、白细胞计数、平均血小板体积、血小板分布宽度、眼轴长度和瞳孔直径比较, 经  $\chi^2$  或  $t$  检验, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); RRD 组的性别、年龄、眼部外伤史、高度近视、角膜、视网膜及颞侧玻璃体增生、嵴样改变和基因突变情况与非 RRD 组比较, 经  $\chi^2$  或  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), RRD 组中男性青少年更多, 且合并眼部外伤史、高度近视、角膜、视网膜及颞侧玻璃体增生、嵴样改变和基因突变的概率更高。RRD 组的红细胞计数、血小板计数、眼压、等效球镜度和整体血流密度与非 RRD 组比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); RRD 组红细胞计数、血小板计数、等效球镜度和整体血流密度均低于非 RRD 组, 眼压高于非 RRD 组。见表 1。

### 2.2 FEVR 合并 RRD 的多因素 Logistic 回归分析

以是否合并 RRD 作为因变量 (不合并=0, 合并=1), 以性别、年龄、眼部外伤史、高度近视、红细胞计数、血小板计数、眼压、等效球镜度、整体血流密度、角膜增生、视网膜增生、颞侧玻璃体增生、嵴样改变及基因突变情况作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 赋值情况见表 2。结果显示, 男性 [ $\hat{OR} = 5.784$  (95% CI: 1.871, 20.848)]、青少年 [ $\hat{OR} = 0.842$  (95% CI: 0.792, 0.886)]、眼部外伤史 [ $\hat{OR} = 3.257$  (95% CI: 1.019, 10.863)]、高度近视 [ $\hat{OR} = 18.560$  (95% CI: 4.878, 87.895)]、红细胞计数 [ $\hat{OR} = 0.574$  (95% CI: 0.323, 0.982)]、血小板计数 [ $\hat{OR} = 0.977$  (95% CI: 0.961, 0.991)]、眼压高 [ $\hat{OR} = 1.248$  (95% CI: 1.105, 1.429)]、等效球镜度 [ $\hat{OR} = 0.421$  (95% CI: 0.187, 0.915)]、整体血流密度低 [ $\hat{OR} = 0.836$  (95% CI: 0.714, 0.965)]、角膜增生 [ $\hat{OR} = 8.912$  (95% CI: 2.799, 33.516)]、视网膜增生 [ $\hat{OR} = 4.188$  (95% CI: 1.432, 13.693)]、颞侧玻璃体增生 [ $\hat{OR} = 3.413$  (95% CI: 1.291, 10.014)]、嵴样改变 [ $\hat{OR} = 3.305$  (95% CI: 1.271, 8.834)]、FZD4 突变 [ $\hat{OR} = 3.789$  (95% CI: 1.103, 15.463)]、LRP5 突变 [ $\hat{OR} = 2.990$  (95% CI: 1.097, 8.258)] 的

表 1 两组患者的一般资料和测定指标比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/cm <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史/例	糖尿病史/例	高血压史/例	眼部外伤史/例
RRD组	41	30/11	20.04 ± 9.23	22.82 ± 5.69	22	28	19	31
非RRD组	62	29/33	41.87 ± 13.36	22.39 ± 5.36	30	32	26	28
$\chi^2/t$ 值		7.028	9.805	0.389	0.274	2.823	0.195	9.351
P值		0.008	0.000	0.698	0.600	0.093	0.659	0.002

组别	高度近视/例	白细胞计/( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	红细胞计/( $\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$ )	血小板计数/( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	平均血小板体积/(fL, $\bar{x} \pm s$ )	血小板分布宽度/(fL, $\bar{x} \pm s$ )	眼压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	等效球镜度/(度, $\bar{x} \pm s$ )
RRD组	29	22.82 ± 5.69	7.14 ± 0.89	224.98 ± 23.34	12.89 ± 3.82	14.26 ± 3.82	20.01 ± 4.05	2.40 ± 0.58
非RRD组	25	22.39 ± 5.36	7.58 ± 0.87	250.01 ± 26.32	13.22 ± 3.99	14.91 ± 3.99	14.89 ± 2.31	2.83 ± 0.72
$\chi^2/t$ 值	9.150	0.389	2.490	5.061	0.418	0.823	8.159	3.198
P值	0.002	0.698	0.014	0.000	0.677	0.412	0.000	0.002

组别	眼轴长度/(mm, $\bar{x} \pm s$ )	瞳孔直径/(mm, $\bar{x} \pm s$ )	整体血流密度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	角膜增生/例	视网膜增生/例	颞侧玻璃体增生/例	嵴样改变/例	FZD4突变/例	LRP5突变/例
RRD组	23.82 ± 2.48	4.06 ± 0.72	25.67 ± 3.28	26	26	27	27	28	29
非RRD组	23.4 ± 2.32	4.09 ± 0.79	29.24 ± 3.37	24	23	26	25	25	26
$\chi^2/t$ 值	0.729	0.195	5.348	6.030	6.854	5.652	6.435	7.730	8.224
P值	0.468	0.845	0.000	0.014	0.009	0.017	0.011	0.005	0.004

FEVR 患者合并 RRD 的风险更高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析参数

自变量	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
		上限	下限	
性别	5.784	1.871	20.848	0.004
年龄	0.842	0.792	0.886	0.000
眼部外伤史	3.257	1.019	10.863	0.048
高度近视	18.560	4.878	87.895	0.000
红细胞计数	0.574	0.323	0.982	0.049
血小板计数	0.977	0.961	0.991	0.003
眼压	1.248	1.105	1.429	0.001
等效球镜度	0.421	0.187	0.915	0.031
整体血流密度	0.836	0.714	0.965	0.019
角膜增生	8.912	2.799	33.516	0.000
视网膜增生	4.188	1.432	13.693	0.012
颞侧玻璃体增生	3.413	1.291	10.014	0.018
嵴样改变	3.305	1.271	8.834	0.015
FZD4 突变	3.789	1.103	15.463	0.043
LRP5 突变	2.990	1.097	8.258	0.032

表 2 赋值表

影响因素	赋值	影响因素	赋值
年龄	原值输入	整体血流密度	原值输入
性别	女=0, 男=1	角膜增生	无=0, 有=1
眼部外伤史	无=0, 有=1	视网膜增生	无=0, 有=1
高度近视	无=0, 有=1	颞侧玻璃体增生	无=0, 有=1
红细胞计数	原值输入	嵴样改变	无=0, 有=1
血小板计数	原值输入	FZD4 突变	无=0, 有=1
眼压	原值输入	LRP5 突变	无=0, 有=1
等效球镜度	原值输入		

LASSO-Logistic 回归分析结果显示, 男性 [ $\hat{OR} = 5.257$  (95% CI: 2.012, 15.828)]、青少年 [ $\hat{OR} = 0.887$  (95% CI: 0.848, 0.923)]、眼部外伤史 [ $\hat{OR} = 4.750$  (95% CI: 1.762, 13.781)]、高度近视 [ $\hat{OR} = 3.867$  (95% CI: 1.330, 11.678)]、眼压高 [ $\hat{OR} = 1.171$  (95% CI: 1.065, 1.298)]、整体血流密度低 [ $\hat{OR} = 0.684$  (95% CI: 0.579, 0.790)]、视网膜增生 [ $\hat{OR} = 2.977$  (95% CI: 1.214, 7.750)]、颞侧玻璃体增生 [ $\hat{OR} = 3.379$  (95% CI: 1.522, 7.861)]、嵴样改变 [ $\hat{OR} = 6.715$  (95% CI: 2.824,

17.789)]、FZD4 突变 [ $\hat{OR} = 5.430$  (95% CI: 1.814, 18.183)]、LRP5 突变 [ $\hat{OR} = 5.057$  (95% CI: 1.749, 15.756)] 的 FEVR 患者合并 RRD 的风险更高 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 LASSO-Logistic 回归分析参数

自变量	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
		上限	下限	
性别	5.257	2.012	15.828	0.001
年龄	0.887	0.848	0.923	0.000
眼部外伤史	4.750	1.762	13.781	0.003
高度近视	3.867	1.330	11.678	0.014
红细胞计数	0.654	0.306	1.398	0.273
血小板计数	0.990	0.910	1.001	0.078
眼压	1.171	1.065	1.298	0.002
等效球镜度	0.411	0.119	0.142	0.160
整体血流密度	0.684	0.579	0.790	0.000
角膜增生	7.561	0.830	7.527	0.073
视网膜增生	2.977	1.214	7.750	0.020
颞侧玻璃体增生	3.379	1.522	7.861	0.003
嵴样改变	6.715	2.824	17.789	0.000
FZD4 突变	5.430	1.814	18.183	0.004
LRP5 突变	5.057	1.749	15.756	0.003

LASSO-Logistic 回归模型中  $\log(\lambda)$  与变量走势见图 1。横轴代表  $\log(\lambda)$ , 纵轴表示模型误差, 并显示了随着  $\lambda$  变化而筛选出的变量数量。 $\log(\lambda)$  值与 LASSO 回归系数的关系见图 2。

### 2.3 模型参数评价和验证

通过 AIC 和 BIC 评估模型拟合效果, 对比分析发现, LASSO-Logistic 回归模型的 AIC 和 BIC 值 (212.380 和 263.308) 均低于 Logistic 回归模型 (229.000 和 302.293)。校准曲线显示, 此预测模型预测 FEVR 合并 RRD 的校正曲线接近理想曲线。见图 3。

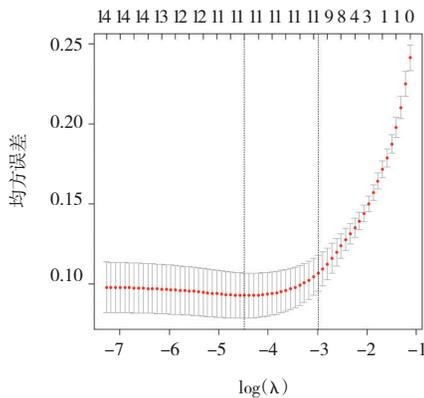


图 1 LASSO-Logistic 回归模型中  $\log(\lambda)$  与变量走势

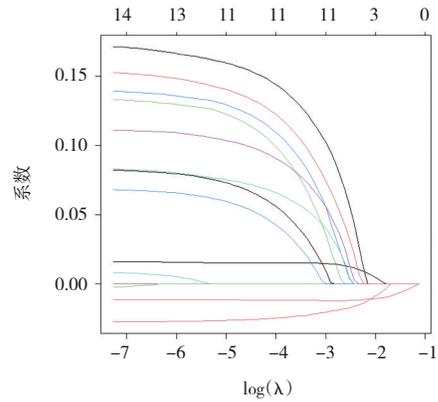
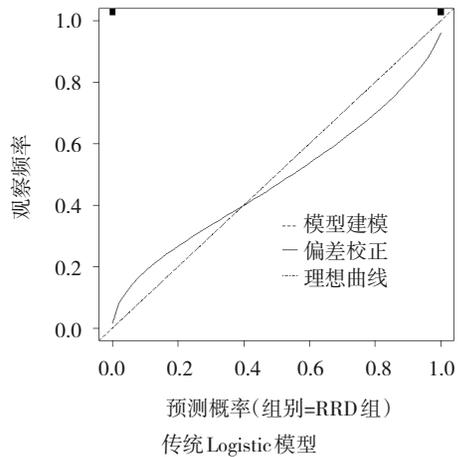
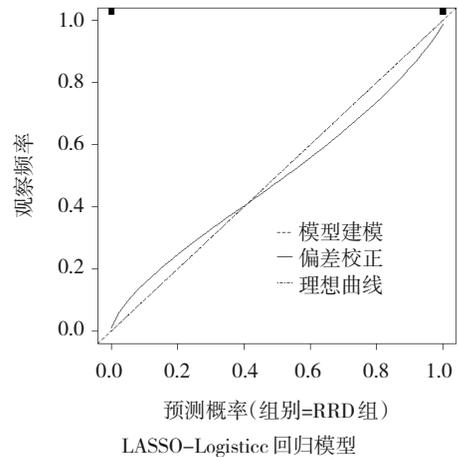


图 2  $\log(\lambda)$  值与 LASSO 回归系数关系



(B=1 000 repetitions, boot; Mean absolute error=0.025, n=51)



(B=1 000 repetitions, boot; Mean absolute error=0.011, n=51)

图 3 logistic 回归模型和 LASSO-Logistic 回归模型校正曲线比较

## 3 讨论

FEVR 是一种遗传性眼病, 主要特征为视网膜血管发育不全, 可能导致视网膜渗出、新生血管形成和视网膜脱离<sup>[8-9]</sup>。当 FEVR 合并 RRD 时, 病情往

往更加严重,可能导致视力进一步下降甚至失明<sup>[10-11]</sup>。对 FEVR 合并 RRD 的风险因素进行研究,对于早期识别高风险患者、及时进行干预和治疗具有重要意义<sup>[12-13]</sup>。近年来,随着分子生物学和遗传学的进展,对 FEVR 及其并发症的研究逐渐深入,特别是在遗传标志、病理机制和风险预测模型方面取得了一定进展<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明纳入的 103 例 FEVR 患者中,41 例合并 RRD。有研究指出,FEVR 患者中有 60% 以上会出现视网膜脱落<sup>[16]</sup>,RRD 是患者视力受损的主要原因<sup>[17-18]</sup>。单因素分析显示,两组患者之间性别、年龄、眼部外伤史、红细胞计数、血小板计数、眼压、等效球镜度、整体血流密度、角膜、视网膜及颞侧玻璃体增生、嵴样改变和基因突变等指标有差异。这反映了遗传和激素水平对病情的影响,GOLAS 等<sup>[19]</sup>在研究中表明,青春期激素水平变化可能会影响眼部血管的稳定性和生长,从而增加 RRD 的风险。其他眼部指标则与眼部的解剖结构和生理功能变化有关,体现了视网膜牵拉和应力分布等情况,这些因素都可能导致视网膜脱离<sup>[20-21]</sup>。此外,视网膜增生和嵴样改变是 FEVR 的典型病理特征,MIYAMOTO 等<sup>[22]</sup>研究结果也曾说明,这是视网膜血管发育不全和异常新生血管形成的标志,这些改变可能导致视网膜牵拉和脱离。

LASSO-Logistic 回归分析显示,青少年男性、伴有高度近视、视网膜下增生、颞侧玻璃体增生、嵴样改变、眼部外伤史,以及眼视网膜血管整体血流密度较低,眼压较高,且发生 Wnt 信号通路中相关基因突变的 FEVR 患者合并 RRD 的风险更高。这进一步说明了 FEVR 患者合并 RRD 的生理病理变化,根据杨宇等<sup>[23]</sup>的研究结果,FEVR 的高发年龄段主要集中在 10~30 岁,这一时期正值青少年成长的关键阶段,随着眼球的生长和变化可能导致原有的 FEVR 病变加剧。尤其是在男性中,可能由于生理和激素水平的差异,对 FEVR 的病变更为敏感<sup>[24]</sup>。另外,高度近视导致的眼球轴延长会引起视网膜的牵拉和薄弱<sup>[25]</sup>,这种结构性改变增加了视网膜脱离的风险。YUN 等<sup>[26]</sup>研究也说明了,FEVR 患者视网膜下增生和颞侧玻璃体增生等病理改变会加剧视网膜的牵拉和脱离风险,这些增生现象不仅改变了视网膜的结构完整性,还可能导致视网膜血管的异常增生和扩张,出现嵴样改变,从而引起视网膜结构的不稳

定性<sup>[27]</sup>。眼压和血流密度反映了眼内液体动力学和视网膜供血情况,ROSS 等<sup>[28]</sup>研究结果指出,供血不足导致缺氧也是 RRD 发生的重要因素。同时,在 FEVR 合并 RRD 的病理机制中,Wnt 信号通路的相关基因,特别是 FZD4 和 LRP5 也扮演着关键角色。MANKUZHY 等<sup>[29]</sup>研究显示,Wnt 信号通路对多种生物过程包括细胞命运决定、组织形成,以及特定血管的发育和稳定性有重要影响,这些基因的突变会对其造成干扰。FZD4 和 LRP5 基因编码的蛋白是 Wnt 信号通路中的关键受体,参与调控视网膜血管的形成<sup>[30]</sup>,当这些基因发生突变时,可能导致视网膜血管发育不正常,血管结构脆弱,容易发生异常渗出和新生血管形成。此外,本研究结果显示,LASSO-Logistic 回归模型的 AIC 及 BIC 均小于传统 Logistic 分析,说明在筛选出特定的、与 FEVR 合并 RRD 风险相关变量方面有更高的精确度,好于传统 Logistic 回归模型,这有助于更好地理解 FEVR 合并 RRD 的风险因素,为临床预防和治理提供了重要的参考信息。

综上所述,合并 RRD 的 FEVR 患者在病理上可能表现为更加严重的视网膜血管异常、视网膜结构不稳定性,以及视网膜牵拉和脱离。这些病理改变与未合并 RRD 的 FEVR 患者相比,可能导致更加严重的视力损害和复杂的临床管理挑战。因此,识别这些风险因素对于早期干预和预防 RRD 的发生具有重要意义。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 张桐梅,韩梅,应铭,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变患者基因突变检测结果及临床特征分析[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(6): 556-561.
- [2] 赵潇,颜华. 血管内皮生长因子在外伤性增生性玻璃体视网膜病变发病机制中的作用研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(2): 187-190.
- [3] 胡莹,刘驰,王辉,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变基因诊断一例[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(5): 408-409.
- [4] 李翔,郭浩轶,李蕴随,等. 青少年 FEVR 并发孔源性视网膜脱离裂孔特征与手术治疗[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(8): 741-742.
- [5] ÖHMAN T, GAWRIYSKI L, MIETTINEN S, et al. Molecular pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 966.
- [6] EL-KHOURY S, CLEMENT A, CHEHAIBOU I, et al. Outcome and risk factors of vitreoretinal surgery in pediatric patients with familial exudative vitreoretinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp

- Ophthalmol, 2020, 258(8): 1617-1623.
- [7] 魏文斌, 陈积中. 眼底病鉴别诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 112-120.
- [8] 陈春丽, 赵培泉, 李筱荣. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变 34 个家系的基因型与临床表型队列研究[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(3): 184-191.
- [9] RAO P, LERTJIRACHAI I, YONEKAWA Y, et al. Etiology and clinical characteristics of macular edema in patients with familial exudative vitreoretinopathy[J]. Retina, 2020, 40(7): 1367-1373.
- [10] HUANG L H, LIANG T Y, LYU J, et al. Clinical features and surgical outcomes of encircling scleral buckling with cryotherapy in familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment[J]. Retina, 2022, 42(1): 55-63.
- [11] WARREN A, WANG D W, LIM J I. Rhegmatogenous retinal detachment surgery: a review[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2023, 51(3): 271-279.
- [12] SEN P, SINGH N, RISHI E, et al. Outcomes of surgery in eyes with familial exudative vitreoretinopathy-associated retinal detachment[J]. Can J Ophthalmol, 2020, 55(3): 253-262.
- [13] 程艺, 梅锋, 胡裕翔, 等. 重水辅助下游离内界膜填塞术治疗黄斑裂孔合并视网膜脱离的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 88-92.
- [14] PIETRAS-BACZEWSKA A, NOWOMIEJSKA K, BRZOZOWSKA A, et al. Antioxidant status in the vitreous of eyes with rhegmatogenous retinal detachment with and without proliferative vitreoretinopathy, macular hole and epiretinal membrane[J]. Life (Basel), 2021, 11(5): 453.
- [15] KONDO H, MATSUSHITA I, NAGATA T, et al. Retinal features of family members with familial exudative vitreoretinopathy caused by mutations in KIF11 gene[J]. Transl Vis Sci Technol, 2021, 10(7): 18.
- [16] SHURYGINA M F, SIMONETT J M, PARKER M A, et al. Genotype phenotype correlation and variability in microcephaly associated with chorioretinopathy or familial exudative vitreoretinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(13): 2.
- [17] GOPAL A, STARR M, OBEID A, et al. Predictors of vision loss after surgery for macula-sparing rhegmatogenous retinal detachment[J]. Curr Eye Res, 2022, 47(8): 1209-1217.
- [18] GRASSI P, MELVILLE S, HARIPRASAD A S, et al. Structural and functional macular changes after retinectomy for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy[J]. Retina, 2021, 41(12): 2531-2539.
- [19] GOLAS L, SHAPIRO M J, BLAIR M P. Late ROP reactivation and retinal detachment in a teenager[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2018, 49(8): 625-628.
- [20] PARRA M M, SPOTH E, RONQUILLO C C, et al. Multimodal retinal imaging findings in two cousins with VCAN-related vitreoretinopathy or Wagner disease[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2022, 53(11): 639-643.
- [21] LIU J J, ZHAO P Q. Lamellar macular hole with lamellar hole-associated epiretinal proliferation in familial exudative vitreoretinopathy[J]. Retin Cases Brief Rep, 2021, 15(4): 365-368.
- [22] MIYAMOTO T, KOBAYASHI T, KIDA T, et al. A case of tractional retinal detachment associated with congenital retinal vascular hypoplasia in the superotemporal quadrant treated by vitreous surgery[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 398.
- [23] 杨宇, 袁敏而, 李梓敬, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变相关性孔源性视网膜脱离的临床特征分析[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(3): 260-262.
- [24] AGARWAL K, DAS A V, PADHI T R, et al. Electronic medical records driven big data analytics in retinal diseases, report number 1: non-oncological retinal diseases in children and adolescents in India[J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(8): 2833-2839.
- [25] 罗妍, 罗武强, 洪华丽, 等. 飞秒激光辅助角膜原位磨镶术与角膜塑形镜治疗中低度近视的视觉质量对比研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(8): 59-64.
- [26] YUN J, MIN J K. Elevated vitreous  $\alpha$ B-crystallin in patients with rhegmatogenous retinal detachment and association with proliferative vitreoretinopathy and retinal detachment area[J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(10): 2461-2467.
- [27] QI Y, YAO R J, ZHANG W J, et al. KAT1 triggers YTHDF2-mediated ITGB1 mRNA instability to alleviate the progression of diabetic retinopathy[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105713.
- [28] ROSS B X, JIA L, KONG D J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in rods is neuroprotective following retinal detachment[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(11): 7.
- [29] MANKUZHY P, DHARMARAJAN A, PERUMALSAMY L R, et al. The role of Wnt signaling in mesenchymal stromal cell-driven angiogenesis[J]. Tissue Cell, 2023, 85: 102240.
- [30] KASSUMEH S, WEBER G R, NOBL M, et al. The neuroprotective role of Wnt signaling in the retina[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(8): 1524-1528.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张敏, 张琳琳, 房琳, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变合并孔源性视网膜脱离风险模型的建立与验证[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(11): 27-33.

Cite this article as: ZHANG M, ZHANG L L, FANG L, et al. Establishment and validation of a risk model for familial exudative vitreoretinopathy combined with rhegmatogenous retinal detachment[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(11): 27-33.