

糖尿病患者脉络膜造影特征分析

李科军,赵晓彬,马清敏,贾志旻

作者单位:(050000)中国河北省石家庄市,河北省人民医院眼科
作者简介:李科军,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:李科军. likejun7800@sina.com
收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-03-04

Analysis of choroid radiographic characteristics of diabetics

Ke-Jun Li, Xiao-Bin Zhao, Qing-Min Ma, Zhi-Yang Jia

Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ke-Jun Li. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. likejun7800@sina.com

Received:2014-11-26 Accepted:2015-03-04

Abstract

• **AIM:** To observe the characteristic of choroidal circulation in diabetics and investigate its changes as well as the relationship between it and the development and progression of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** All 45 diabetics were divided into 3 groups: no diabetic retinopathy (NDR), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), proliferative diabetic retinopathy (PDR); and 20 health people were selected to be control group. All subjects were examined by FFA and indocyanine green angiography (ICGA) (Heidelberg retina tomography, Germany) at the same time. The characteristics of angiograph results were comparatively observed and the feature of diabetic choroidopathy were analyzed.

• **RESULTS:** (1) There were no significant differences between DR groups and control group in the central retinal artery (CRA) filling time. There were significant decreases of the choroidal artery filling time in DR groups, compared to the control group ($P<0.05$). (2) In all DR groups, the more serious DR, the bigger proportion of reverse filling. (3) With more serious DR, the ratio increased gradually in early phase of choroidal filling deficiency angiograph and in the late phase of spot hyperfluorescence.

• **CONCLUSION:** ICGA may be a useful adjunct to FFA in the evaluation of choroidal vascular changes in DR. The research provides that the diabetic choroidal circulation was abnormal before the occurrence of DR, which fully proved the presence of diabetic choroidopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; fundus fluorescence angiography; indocyanine green angiography; choroid

blood circulation; diabetic choroidopathy

Citation: Li KJ, Zhao XB, Ma QM, et al. Analysis of choroid radiographic characteristics of diabetics. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):478-481

摘要

目的:观察糖尿病患者的脉络膜循环特点,探讨糖尿病患者脉络膜循环的改变及其与DR发生发展的关系。

方法:选取糖尿病患者45例分为NDR、NPDR、PDR三组,并选择20例健康正常人作为对照。采用德国海德堡共焦激光眼底扫描系统对所有糖尿病患者及正常对照同步进行FFA及ICGA,对比观察两种影像特点,阐述糖尿病患者脉络膜循环病变特点。

结果:(1)DR各组患者视网膜中央动脉充盈时间与正常组相比无显著差异;脉络膜动脉充盈时间均较正常对照组减慢,有显著性差异($P<0.05$)。(2)各组DR患者中,病变程度越重,发生充盈倒置的比例越大。(3)随着病变程度加重,造影早期脉络膜充盈不良及晚期斑点状强荧光的比例逐渐增多。

结论:糖尿病患者进行ICGA揭示了脉络膜循环状态的异常,是FFA的一个重要补充,并且研究提示在DR发生之前已有脉络膜循环的异常,充分证明了糖尿病脉络膜病变的存在。

关键词:糖尿病视网膜病变;眼底荧光血管造影;吲哚青绿血管造影;脉络膜血液循环;糖尿病脉络膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.26

引用:李科军,赵晓彬,马清敏,等.糖尿病患者脉络膜造影特征分析.国际眼科杂志2015;15(3):478-481

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是重要的致盲性眼病,发病机制复杂,其脉络膜循环的改变很可能是DR发生、发展的一种病理机制,糖尿病脉络膜改变已被许多学者从病理学角度所证实,Hidayat及Lutty等则已在电镜下观察到了脉络膜血管的异常^[1-3],但DR的发生发展与脉络循环状态的关系目前尚未能证实。本项研究即采用共焦激光扫描系统进行同步的眼底荧光素血管造影(FFA)和吲哚青绿血管造影(ICGA),通过对不同时期DM患者脉络膜血液循环状态以及造影形态特征的观察和比较,探讨糖尿病脉络膜血液循环改变及其对DR发生发展的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2012-01/2013-12经内分泌科确诊的2型糖尿病的患者45例,其中男23例,女22例,年龄50.2±10.19岁,收缩压120±15mmHg,舒张压78±4 mmHg,眼压17±3 mmHg,空腹血糖8.8±2.4mmol/L,病程6.8±3.7a。

根据 2001 年美国的糖尿病视网膜病变早期治疗研究协助组 (ETDRS) 制定的“糖尿病视网膜病变分期标准”, 将患者分为三组: NDR 组: 有糖尿病史经眼底镜及 FFA 检查未发现异常改变者, 共 13 例 26 眼。NPDR 组: 眼底镜检查发现有点、片状出血、硬性渗出、视网膜水肿等改变; 经 FFA 检查发现微动脉瘤、片状遮蔽荧光、视网膜毛细血管荧光素渗漏以及毛细血管闭塞区, 但并未发现新生血管者可纳入本组, 共 19 例 38 眼。PDR 组: 经 FFA 检查发现视盘及视网膜新生血管者, 但出现纤维增殖及增生性玻璃体视网膜病变者, 由于影响观察效果, 均排除在外, 本组共 13 例 26 眼。另选择 20 例健康者入选对照组, 其中男 12 例, 女 8 例。年龄 49.5 ± 7.1 岁, 收缩压 118 ± 11 mmHg, 舒张压 76 ± 5 mmHg, 眼压 16 ± 4 mmHg。入选者无糖尿病、高血压、心脑血管疾病及血液病等全身病, 无影响眼部血液循环的眼部疾病, 且年龄、性别与研究组相匹配。

1.2 方法 所有研究对象均由同一位操作熟练的医师进行眼底彩色照相以及同步进行 FFA 及 ICGA, 注药由同一位技术熟练的护士操作, 注药时间一致。造影由早期至晚期共 40min。

统计学分析: 利用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计学分析。计量资料均以均数 \pm 标准差表示, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

NDR, NPDR, PDR 组患者视网膜中央动脉充盈时间分别为 13.66 ± 2.63 s; 13.58 ± 2.75 s; 14.05 ± 1.91 s, NDR, NPDR, PDR 组与正常组 (12.52 ± 1.05 s) 相比无显著差异; NDR, NPDR 及 PDR 组脉络膜动脉充盈时间分别为: 14.10 ± 2.70 s; 14.78 ± 3.39 s; 15.38 ± 1.82 s 均较正常对照组 (11.62 ± 1.01 s) 充盈迟缓, 且有显著性差异 ($P < 0.05$)。

2.1 FFA 检查结果 NDR 组 13 例 13 眼中有 7 眼 (54%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间延长, 即发生充盈倒置现象 (图 1); 有 3 眼 (23%) 脉络膜动脉与 CRA 几乎同时充盈 (图 2); 另有 3 眼 (23%) 脉络膜动脉充盈时间较 CRA 充盈时间短。NPDR 组 19 例 19 眼中有 14 眼 (74%) 发生充盈倒置; 4 眼 (21%) 脉络膜动脉与 CRA 同时充盈; 1 眼 (5%) 脉络膜动脉充盈时间早于 CRA。PDR 组中 13 例 13 眼中有 11 眼 (85%) 发生充盈倒置现象; 另 2 眼 (15%) 为脉络膜动脉与 CRA 同时充盈。

2.2 ICGA 检查结果 NDR 组 13 眼中有 11 眼 (85%) 造影早期出现脉络膜充盈不良, 且持续至 22.80 ± 3.84 s 充盈完全 (图 3), 并且有 7 眼 (54%) 在 ICGA 晚期 (30min 后) 出现斑点状的强荧光渗漏; NPDR 组 19 眼中有 18 眼 (95%) 出现造影早期脉络膜充盈不良, 持续至 31.74 ± 4.80 s 完全充盈 (图 4), 并有 16 眼 (84%) 在造影晚期出现斑点状强荧光; PDR 组 13 眼 (100%) 全部在造影早期出现脉络膜充盈不良, 持续至 36.56 ± 4.62 s 完全充盈 (图 5), 且有 12 眼 (92%) 出现晚期斑点状强荧光 (图 6)。在 NPDR 组及 PDR 组造影中发现部分微动脉瘤只在 FFA 上出现, 部分微动脉瘤 (高荧光点) 只在 ICGA 上出现, 同样存在少部分既在 FFA 上显现又在 ICGA 上显现的微动脉瘤。

3 讨论

DR 是糖尿病微血管病变中最重要的表现, 是糖尿病的严重并发症之一。临床上对 DR 的诊断及治疗很大程度上是依赖于 FFA 技术^[4], 然而 FFA 只能清楚观察到视网

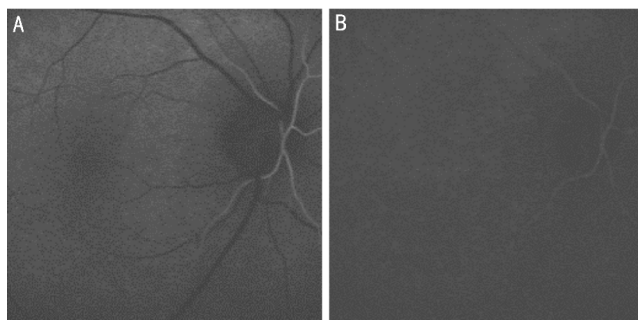


图 1 早期图像 (0:18.52s) 显示 CRA 已充盈, 而脉络膜睫状血管系统仍未充盈 (充盈倒置) A: FFA; B: ICGA。

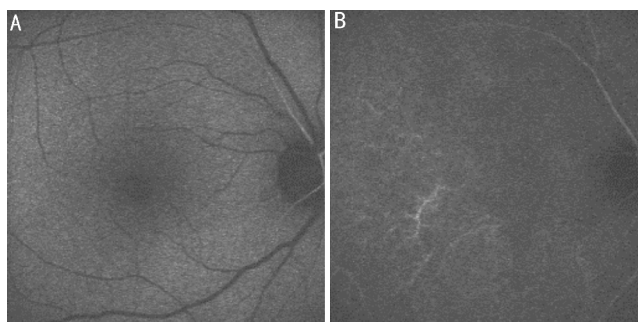


图 2 早期图像 (0:14.33s) 显示脉络膜与 CRA 同时充盈 A: FFA; B: ICGA。

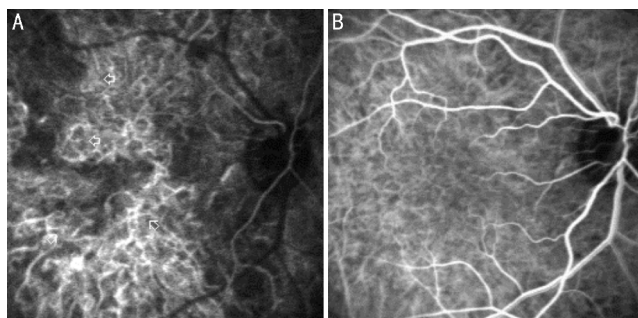


图 3 NDR 患者 0:18.03s 图像显示片状脉络膜充盈迟缓 (白箭头), 0:25.77s, 片状充盈缺损消失 A: FFA; B: ICGA。

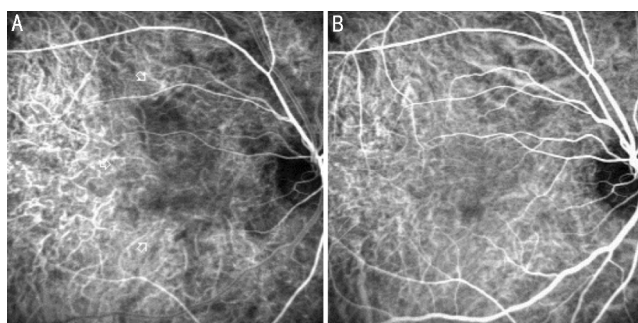


图 4 NPDR 患者 0:20.97s 图像显示片状脉络膜充盈迟缓 (白箭头), 0:28.30s, 片状充盈缺损消失 A: FFA; B: ICGA。

膜循环的结构和血流特点, 由于脉络膜血流速度快, 脉络膜毛细血管的“窗孔型”结构, 荧光素钠很快漏出血管外, 间质着染, 加以视网膜色素上皮和脉络膜自身色素的遮挡, FFA 的蓝绿光难以穿透, 利用 FFA 观察活体动态下的脉络膜循环及其病变十分困难^[5,6]。而要在活体下动态观察脉络膜循环及血流变化, 必须具备以下几个条件: (1) 要求脉络膜血管造影必须是高速摄影或实时录相; (2) 脉络膜造影的染料必须是大分子物质或可与血浆蛋白结合; (3) 为能看到脉络膜血管, 必须用波长长于可见

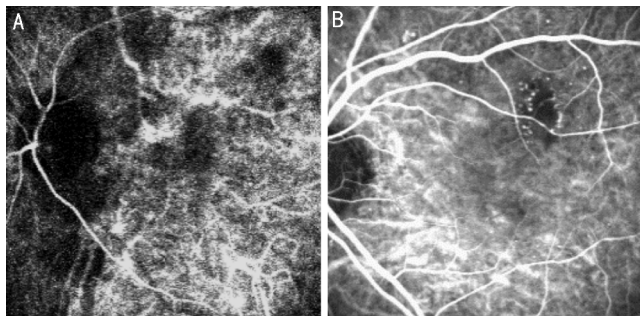


图5 PDR患者0:21.36s图像显示片状脉络膜充盈迟缓(白箭头)0:29.89s.片状充盈缺损消失 A:FFA;B:ICGA。

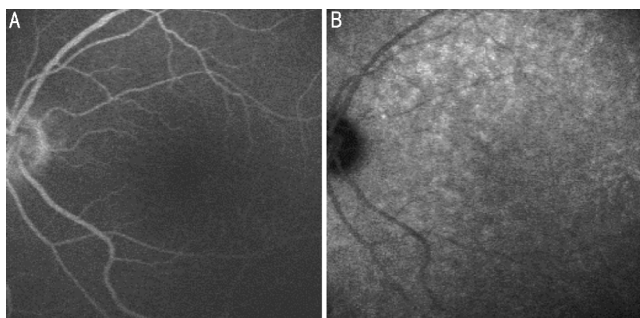


图6 1例NDR患者的19.27min的造影图像 A:FFA无异常表现;B:ICGA椒盐状的高低荧光混杂。

光的光源以穿透视网膜色素上皮层以及出血或混浊渗出液的遮挡。ICGA符合以上各种脉络膜造影条件,可以在活体上清楚直观地动态了解脉络膜血液循环状态^[7-9]。

以往在活体上对于糖尿病脉络膜循环改变的研究较少。Freyber等^[10]曾选择了902个色素上皮脱失的DM患者进行FFA观察脉络膜血管发现:(1)脉络膜的高荧光损害(微动脉瘤、新生血管形成)。(2)低荧光损害包括脉络膜毛细血管的延迟灌注。Bishoff等^[7]则描述了糖尿病患者ICG造影的初步经验,在约一半的非增殖性DR及大多数增殖性DR患者的造影结果中发现了脉络膜不规则及延迟灌注。Weinberger等^[11]在非增殖性DR患者进行ICG造影发现造影晚期脉络膜的椒盐状改变(高低荧光间杂)及高荧光的扩散。但以往对于糖尿病脉络膜的ICG造影患者选择较为局限,血流动力学及形态学观察也欠完善,需要进一步深入探讨。

本项研究将患者分为NDR、NPDR及PDR三组,根据DR由轻到重的发展过程,观察脉络膜血液循环的时间及血流状态,并探讨糖尿病患者脉络膜循环的改变及其与视网膜病变的关系。研究发现,NDR组、NPDR组及PDR组的荧光血管造影中的视网膜动脉充盈时间变化不大,分别为 $13.66\pm 2.64s$ 、 $13.58\pm 2.75s$ 、 $14.05\pm 1.91s$,与正常对照组($12.52\pm 1.05s$)相比无显著性差异。而脉络膜动脉充盈时间由NDR组的 $14.10\pm 2.70s$ 到NPDR组的 $14.78\pm 3.39s$ 再到PDR组的 $15.38\pm 1.82s$,虽然三组充盈时间统计学处理无显著差异,但明显表现出了脉络膜动脉充盈随着DR的严重程度有逐渐延缓的趋势,且三组与正常组脉络膜动脉充盈时间相比($11.62\pm 1.01s$)有显著差异($P < 0.05$)。

本研究中还发现,在荧光素钠与吲哚青绿同步造影过程中,各组患者视网膜、脉络膜充盈倒置的发生率较高,正常情况下,睫状血管系统比视网膜中央血管系统充盈时间

提前0.5~1.5s,如果睫状血管系统荧光充盈晚于视网膜中央血管系统则称为充盈倒置^[11]。本研究中DM患者45眼中有35眼(78%)出现脉络膜血管充盈迟于视网膜血管充盈,发生充盈倒置现象(图1),并且随着DR病情进展,发生率逐渐升高。

推测此结果可能与视网膜及脉络膜的自主调节功能有关。视网膜血液循环可根据局部代谢因素自动调节血流量,以防止视网膜内层的营养不足,而脉络膜则无此特点。因此,在糖尿病早期全身代谢发生改变时,视网膜可以自动调节保证了视网膜内层的营养,而供应视网膜外层营养的脉络膜在全身代谢改变的情况并不能及时相应调整,所以脉络膜血流明显减缓,但由于脉络膜血流量大,占整个眼球的90%,在其稍有变化的情况下并未使视网膜血流受到影响。

研究中我们还发现,从NDR组开始就有大部分患者在吲哚青绿造影早期出现脉络膜片状灌注不良,并且这种充盈缺损在造影早期持续时间延长,无论NDR组还是NPDR、PDR组,其都持续至20~30s左右才出现均匀一致的背景荧光(图3~5)。正常对照组在造影早期也可以出现脉络膜的片状灌注,但此种充盈不良多出现在脉络膜血液供应的分水区,且在5s内就出现了脉络膜均匀一致的荧光。供应脉络膜血液的睫状后动脉常分为颞侧、鼻侧2支,少数人还可以有上方分支,任何两支动脉供血区交界的区域,即所谓的分水區^[13]。它常常是位于视盘附近或覆盖视盘的垂直型区域,在造影早期较其它区域充盈迟缓,所以正常人在脉络膜造影早期也可以出现片状的灌注不良^[14]。而糖尿患者造影早期的片状灌注不良多在黄斑附近,且形态不规则。同时,此种片状充盈不良的情况还有随着病情发展逐渐加重的趋势,从NDR至NPDR再到PDR,充盈不良持续时间逐渐延长。

此结果与Zaharta的荧光血管造影结果相一致,它对12例眼底未发现DR的糖尿病患者进行荧光血管造影检查,发现有8例出现脉络膜片状充盈迟缓,并且提出此种片状充盈迟缓代表了DM早期糖尿病脉络膜病变的存在^[15]。此结果同样证实了以往许多学者对糖尿病脉络膜的病理学研究^[16]。Hidayat等^[3]对早期糖尿病的血管铸型及光电扫描研究发现了脉络膜血管扭曲增多,局灶性血管扩张,管腔内细胞堆积,血管祥、微动脉瘤已然形成。这些脉络膜血管形态学的异常构成了糖尿病早期脉络膜血管造影时充盈迟缓的病理学基础^[10]。

同时在NDR组患者中即有部分在造影中期(15min左右)后极部出现斑点状强荧光,随着背景荧光的衰退,此种强荧光斑点逐渐增强,并至极晚期(30min后)才逐渐衰退(图6)。此种晚期强荧光渗漏的出现率随着糖尿病视网膜病变的进展逐渐增加,至NPDR及PDR组更高。这与Weinberger发现的造影晚期椒盐状改变相一致。推测这可能是脉络膜毛细血管的选择性灌注的结果,代表了脉络膜的局部缺血^[11]。Fryczkowsky等^[1,2]在光电显微镜下对糖尿病患者的脉络膜研究表明糖尿病时脉络膜基底膜普遍增厚,PAS阳性物质沉积,脉络膜小叶血管发生扩张扭曲。这些血管壁的改变使得脉络膜血管的渗透性增加,ICG分子在造影过程中积存于脉络膜间质内,在造影晚期染料排空迟缓,出现点状荧光积存。而正常人的脉络膜造影时ICG分子几乎不从脉络膜血管渗漏,不浸润脉络膜间质内,所以造影中期开始染料已大部分排空。

通过 NDR, NPDR, PDR 分组观察,我们在研究中发现随着 DR 的进展,脉络膜早期充盈迟缓及晚期点状荧光积存的发生率逐渐提高,并且此种脉络膜循环异常在 NDR 组已存在,提示脉络膜血液循环的改变也许促进了糖尿病视网膜病变的发展。糖尿病脉络膜病变时各种物质沉积,血细胞的阻塞使得脉络膜毛细血管壁损伤,循环异常改变,代谢物质不能尽快排出,进而使得 Bruch 膜增厚,导致脉络膜与视网膜间液体交换减少,视网膜缺血缺氧,最终出现视网膜水肿、无灌注区及新生血管形成^[1,11]。所以我们认为糖尿病脉络膜病变最终可能通过减少氧和液体供应而影响视网膜病变。通过我们的临床观察,我们首次发现了在 DR 早期,先于视网膜病变前脉络膜即存在改变,这为临床预防及治疗 DR 提供重要的理论基础。同时 ICG 造影在诊断及评价早期糖尿病患者的脉络膜视网膜血管改变时可为 FFA 一个有力的补充。故利用 ICGA 可以早期发现脉络膜血液循环改变,在糖尿病视网膜病变发生之前积极控制血糖并服用一些改善血液循环及糖尿病微血管病变的药物,可能阻止甚至逆转糖尿病视网膜病变的发生。但这仍有待于更大样本量及更细致的组织学研究。同时,如何改善脉络膜的循环及糖尿病微血管状态同样需要更进一步研究。

参考文献

- 1 Fryczkowsky AW, Sato E, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol* 1988;20(8):299-305
- 2 Fryczkowsky AW, Chambers DO, Crag EJ, et al. Scanning electron microscopic study of microaneurysms in diabetic retina. *Ann Ophthalmol* 1991;23(4):130-136
- 3 Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy: light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92(4):512-522

- 4 梁树今,廖菊生,高育英,等.眼底荧光血管造影释义(下).石家庄:河北人民出版社 1984:231-298
- 5 Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of choroid. *Am J Ophthalmol* 1972; 35(3):732-738
- 6 Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, et al. Indocyanine green observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;39(4):512-600
- 7 Bishoff PM, Flower RW. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmologica* 1985; 60(3):231-291
- 8 Bartsch DU, Weinreb RN, Zinser G. Confocal scanning infrared laser ophthalmoscopy for indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(5):642-651
- 9 Mackinwon JR, Mckillop G, Brien CO, et al. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(4):386-389
- 10 Freyler H, Preskavec F, Stelzer N. Diabetic choroidopathy: a retrospective fluorescein angiography study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986;189(6):144-147
- 11 Weinberger D, Kramer M, Priel E, et al. Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1998;126(10):238-247
- 12 Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetic mellitus. *Diabetes* 1991; 40(6):653-659
- 13 Shirogami C, Shiraga F, Matsuo T. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(6):436-442
- 14 Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y, et al. Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye* 2001;15(10):602-607
- 15 Zaharia M, Oliver P, Lafond G. Lobular delayed choroidal perfusion as an early angiography sign of diabetic retinopathy: a preliminary report. *Can J Ophthalmol* 1987; 22(8):257-259
- 16 李雨,柯根杰,顾永昊,糖尿病脉络膜病变研究的相关进展,实用防盲技术 2013;8(1):43-45