

# DR 早期视网膜神经纤维层和角膜神经的变化及其相关性

范 围,熊祥伟,白 莲,邹 欢,袁容娣

作者单位:(400037)中国重庆市,第三军医大学新桥医院眼科  
作者简介:范围,第三军医大学在读硕士研究生,研究方向:眼科学。

通讯作者:袁容娣,毕业于第三军医大学,主任,副教授,研究方向:玻璃体视网膜疾病. yuanrongdi@126.com

收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-03-06

## Retinal nerve fiber layer and corneal nerve loss in early stage of diabetic retinopathy

Wei Fan, Xiang-Wei Xiong, Lian Bai, Huan Zou, Rong-Di Yuan

Department of Ophthalmology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Correspondence to: Rong-Di Yuan. Department of Ophthalmology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China. yuanrongdi@126.com

Received: 2016-12-28 Accepted: 2017-03-06

### Abstract

• AIM: To observe the changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) and corneal nerve fibers (CNF) in diabetic patients without diabetic retinopathy (DR) retrospectively.

• METHODS: Forty eyes of 40 patients with type 2 diabetes mellitus, who were found no diabetic retinopathy, were examined by optical coherence tomography (OCT) and *in vivo* confocal microscope (IVCM). Forty eyes of 40 healthy participants were only scanned using OCT served as RNFL control group, and another forty eyes of 40 healthy participants were only scanned using IVCM served as CNF control group. The thickness of superior, inferior, nasal, temporal and average RNFL to optic disc were measured using OCT. Corneal nerve fibers length (CNFL) and corneal nerve fibers density (CNFD) were measured using IVCM.

• RESULTS: The diabetic patients showed decreased thickness of inferior RNFL when compared to controls ( $P=0.003$ ). No significant differences were found in the thickness of superior, nasal, temporal and average RNFL ( $P>0.05$ ). The diabetic patients were also found to have lower CNFL and CNFD ( $P<0.01$ ). What's more, in diabetes patients, the average RNFL were positively correlated with CNFL and CNFD ( $r=0.518, P<0.01; r=0.484, P=0.002$ ), and the inferior RNFL were also positively correlated with CNFL and CNFD ( $r=0.607, P<0.01; r=0.573, P<0.01$ ).

• CONCLUSION: RNFL and CNF are early damaged in diabetic patients without DR. RNFL decreases in the inferior quadrant of retina. The loss of RNFL positively correlates with that of CNF significantly.

• KEYWORDS: diabetes mellitus; corneal neuropathy; retinal nerve fiber layer; confocal microscope

Citation: Fan W, Xiong XW, Bai L, et al. Retinal nerve fiber layer and corneal nerve loss in early stage of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):772-774

### 摘要

目的:观察无视网膜微血管病变的糖尿病患者的视网膜神经纤维层(RNFL)和角膜神经纤维(CNF)变化,以及两者变化的相关性。

方法:收集40例40眼2型糖尿病患者,经散瞳眼底检查未发现糖尿病视网膜病变,均接受光学相干断层扫描(OCT)检查和活体角膜共聚焦显微镜(IVCM)检查。另收集年龄匹配的80例80眼健康正常眼为对照,分为40例40眼只行OCT检查的RNFL对照组和40例40眼只行IVCM检查的CNF对照组。利用OCT观察视乳头上、下、颞侧、鼻侧和平均RNFL厚度,用IVCM观察角膜上皮下角膜神经纤维长度和角膜神经密度。

结果:糖尿病组的视乳头上、颞侧、鼻侧及平均RNFL与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但视乳头下方RNFL糖尿病组比RNFL对照组减少,差异有统计学意义( $P=0.003$ )。糖尿病组的角膜神经纤维长度、角膜神经密度均比CNF对照组减少( $P<0.01$ )。糖尿病组中,平均RNFL与角膜神经纤维长度和角膜神经密度呈正相关( $r=0.518, P<0.01; r=0.484, P=0.002$ ),下方RNFL与角膜神经纤维长度和角膜神经密度呈正相关( $r=0.607, P<0.01; r=0.573, P<0.01$ )。

结论:糖尿病患者未发现糖尿病视网膜病变前同时存在视网膜神经纤维层和角膜神经的丢失,视网膜神经纤维层变薄主要表现在下方象限,视网膜神经纤维层的变薄与角膜神经的减少呈正相关。

关键词:糖尿病;角膜神经;视神经纤维层;共聚焦显微镜  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.50

引用:范围,熊祥伟,白莲,等. DR早期视网膜神经纤维层和角膜神经的变化及其相关性. 国际眼科杂志 2017;17(4):772-774

### 0 引言

糖尿病的并发症可以累及全身性多个系统,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者致盲的首要原因,但糖尿病另一个主要的并发症糖尿病神经病变也会累及眼部。有研究发现糖尿病患者无糖尿病视网膜病变(no diabetic retinopathy, NDR)时已发生视网膜神经元的凋亡、节细胞的丢失<sup>[1-2]</sup>。也有研究发现NDR的患者存在角膜上皮神经纤维丢失,角膜神经病变可能会早于视网膜病变<sup>[3]</sup>。因此早期发现这些眼部神经损害对早期诊断和干预糖尿病并发症有重要价值。本研究通过OCT和活体角膜共聚焦纤维镜(*in vivo* confocal microscope, IVCM)来观察糖尿病患者在发生视网膜血管

表 1 研究对象基本资料

组别	眼数	年龄(岁)	性别(男/女)	糖尿病病程(a)	HbA1c(%)
糖尿病组	40	50.50(45.25,56.75)	25/15	6.0(0.5,11.0)	9.05(7.48,10.25)
CNF 对照组	40	50.00(45.00,60.00)	25/15	-	-
RNFL 对照组	40	52.00(48.25,59.75)	23/17	-	-
$\chi^2$		1.804	0.280		
<i>P</i>		0.406	0.869		

表 2 糖尿病组与对照组角膜神经和视神经纤维层的比较

组别	CNFL(mm <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	CNFD(根/mm <sup>2</sup> )	平均 RNFL( $\mu$ m)	上方 RNFL( $\mu$ m)	下方 RNFL( $\mu$ m)	鼻侧 RNFL( $\mu$ m)	颞侧 RNFL( $\mu$ m)
糖尿病组	18.717±3.150	29.625±5.570	95.525±9.160	119.875±17.866	125.400±13.399	66.000±9.570	71.300±10.353
CNF 对照组	23.175±2.491	39.188±5.231	-	-	-	-	-
RNFL 对照组	-	-	98.875±6.760	122.175±12.354	134.000±11.152	66.925±9.741	72.950±9.240
<i>t</i>	-7.021	-7.914	-1.861	-0.670	-3.120	-0.428	-0.752
<i>P</i>	<0.01	<0.01	0.066	0.505	0.003	0.670	0.454

病变前是否同时存在视网膜神经纤维层(retinal nerve fibre layer, RNFL)和角膜神经纤维(corneal nerve fibers, CNF)的变化,并探索两者变化是否具有相关性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集第三军医大学新桥医院眼科 2015-11/2016-04 就诊的 2 型糖尿病患者 40 例 40 眼纳入研究,所有患者行常规裂隙灯检查、散瞳眼底检查均未发现糖尿病视网膜病变,随机选择一眼纳入研究(随机表法)。另收集 80 例 80 眼非糖尿病健康正常眼为对照组,分为 40 例 40 眼只行 OCT 检查的 RNFL 对照组和 40 例 40 眼只行 IVCM 检查的 CNF 对照组。所有受试者基本资料情况见表 1,各组间年龄和性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。排除标准:(1)眼部外伤及手术史;(2)高眼压或青光眼病史;(3)急慢性角结膜炎;(4)严重干眼症或角膜病变;(5)屈光间质不清晰者;(6)屈光度大于 $\pm 3.00D$ ;(7)其他视网膜疾病以及视神经视乳头疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 OCT 检查** 采用 Zeiss Cirrus HD-OCT 检测 RNFL 厚度,以视乳头为中心,半径为 1.73mm 的环形扫描,分别对视乳头颞侧、上方、鼻侧、下方 4 个象限的 RNFL 厚度检测结果均值进行分析,并得出总 RNFL 的平均值。

**1.2.2 IVCM 检查** 采用 Heidelberg HRT3 激光角膜共聚焦显微镜,采集上皮基底神经纤维丛图像,图像大小 384×384 像素,扫描深度 30~100 $\mu$ m,采集的图像面积为 400 $\mu$ m×400 $\mu$ m。每只眼选取 5 张不同位置的清晰图像,后期采用 Image-Pro Plus 6.0 软件对角膜神经图像进行描图后计算分析,最后取 5 张图像数据的平均值。统计指标包括:(1)角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length, CNFL);每平方内神经纤维主干及所有分支的总长度;(2)角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density, CNFD),每平方内神经纤维主干数量<sup>[4]</sup>。

统计学分析:采用 SPSS18.0 软件对数据进行统计分析。 $\bar{x}\pm s$  表示正态分布资料, $M(QR)$  表示偏态分布资料。各组间年龄差异比较采用 Kruskal-Wallis 检验,各组间性别差异比较采用列联表卡方检验,糖尿病组与对照组的角膜神经、神经纤维层厚度比较采用 *t* 检验。角膜神经指标与视神经纤维层厚度的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

糖尿病组的 CNFL(18.717±3.150mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)、CNFD(29.625±5.570mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)均比 CNF 对照组(23.175±2.491mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>,39.188±5.231mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)减少,差异有统计

学意义( $P<0.01$ )。糖尿病组视乳头下方 RNFL 比 RNFL 对照组减少,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其余象限及平均 RNFL 与 RNFL 对照组比较无统计学差异( $P>0.05$ ,表 2)。在糖尿病组中,上方、下方、鼻侧和平均 RNFL 与 CNFL 呈正相关,颞侧 RNFL 与 CNFL 相关性无统计学意义;下方、鼻侧和平均 RNFL 与 CNFD 呈正相关,上方和颞侧 RNFL 与 CNFD 相关性无统计学意义(表 3)。

## 3 讨论

糖尿病神经病变通常累及周围神经、自主神经等多系统神经损害,缺氧、氧化应激和多元醇通路的变化是糖尿病神经病变的共同病理生理机制<sup>[5]</sup>,而角膜神经与视神经同属于中枢神经系统,我们认为两者间也可能存在密切的相关性,在糖尿病早期两者是否会同时发生损害目前并不清楚。本研究旨在探索 DR 早期的眼部神经并发症,因此主要研究对象为 NDR 的糖尿病患者。近年来,糖尿病角膜神经的损害备受关注,IVCM 被证实是目前评估糖尿病角膜神经病变有效的检查方法,许多研究认为角膜神经可以作为糖尿病神经病变的客观量化指标<sup>[6-7]</sup>。我们的研究结果显示在 NDR 患者的 CNFL 和 CNFD 比对照组均减少,说明糖尿病患者角膜神经丢失比视网膜微血管病变更早发现。这与 Zhivov 等<sup>[3]</sup>和 Petropoulos 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致,但 Messmer 等<sup>[9]</sup>并没有发现 NDR 患者有角膜神经的丢失,这可能是由于使用检查设备和图像分析技术不同所致。同时,我们发现 NDR 患者下方 RNFL 减少,其他象限则未见到显著改变,平均 RNFL 虽有减少,但差异无统计学意义,可能需要进一步增加样本量明确。Shahidi 等<sup>[10]</sup>和马进等<sup>[11]</sup>也发现了 NDR 患者下方 RNFL 减少。在正常视网膜结构中下方 RNFL 最厚,可能需要更多的氧分和血液供应<sup>[12]</sup>。因此在糖尿病这种高代谢需求的病变中下方视网膜损害表现可能更明显。但也有研究发现糖尿病患者 RNFL 减少在视网膜上方更明显<sup>[13-14]</sup>,动物研究表明 DR 患者上方视网膜微血管瘤和毛细血管的数量是下方的 2 倍<sup>[15]</sup>,也可能是不同 OCT 设备对 RNFL 的分析本身存在一定的误差。我们的结果表明在糖尿病早期 CNF 和 RNFL 的损害是同时存在的(图 1),而且 CNF 与 RNFL 的损害是存在正相关的关系,下方 RNFL 丢失与 CNF 丢失相关性最显著,提示着两种神经损害的病情发展在 DR 早期阶段是有一定相关性的,但 DR 后期这两种神经的病变会存在怎样的变化需要进一步研究探讨。糖尿病神经细胞损害与微血管的损害之间的关系尚不完全明确。糖尿病患者不仅存在视网膜微血管的功能障碍,还有节细胞



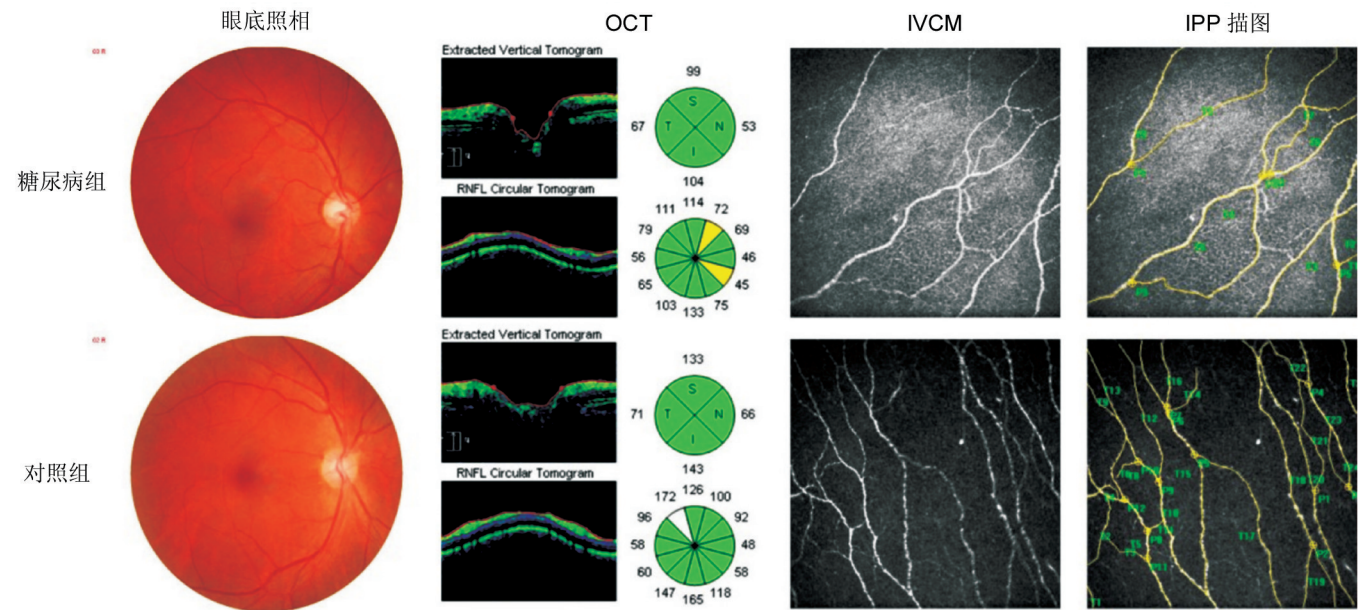


图1 糖尿病组及对照组眼底检查均未发现视网膜微血管病变,OCT显示视盘各象限神经纤维层厚度,IVCM显示角膜上皮基底下神经纤维丛,IPP软件对角膜神经描图后进行数据分析。

表3 糖尿病组角膜神经与视神经纤维层的 Pearson 相关性分析

RNFL	CNFL		CNFD	
	r	P	r	P
平均	0.551	<0.01	0.484	0.002
上方	0.386	0.014	0.278	0.083
下方	0.607	<0.01	0.573	<0.01
鼻侧	0.418	0.007	0.409	0.008
颞侧	0.074	0.651	0.097	0.551

的凋亡和 Müller 细胞损害<sup>[16]</sup>。也有研究认为糖尿病神经病变和微血管病变是两个独立发展的病变<sup>[17]</sup>。虽然我们发 现 CNF 和 RNFL 的丢失比视网膜微血管病变更早发现,但这并不等于神经病变会比微血管病变发生更早,也许目前的检查手段还不能发现更加微观的早期微血管损害。

本研究仅是回顾性观察性研究,正常对照组也没有同时接受 IVCM 和 OCT 检查。这些早期发生 CNF 和 RNFL 损害的患者视网膜微血管病变是否会更早发生?这都需要进一步行前瞻性随访研究。总之,我们发现了在糖尿病早期眼部 CNF 和 RNFL 都同时受到损害,且两种损害呈正相关;CNF 和 RNFL 的检查都是糖尿病的早期敏感指标,IVCM 和 OCT 提供了安全、无创、无痛的诊断工具,尽早地发现这些神经损害可能为进一步预防 DR 和糖尿病神经病变带来最佳治疗时间窗。

参考文献

1 van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2715-2179  
 2 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(19):E2655-2664  
 3 Zhivov A, Winter K, Hovakimyan M, et al. Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS One* 2013;8(1):e52157

4 Bitirgen G, Ozkagnici A, Malik RA, et al. Corneal nerve fibre damage precedes diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014;31(4):431-438  
 5 Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care* 2004;27(6):1458-1486  
 6 Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33(8):1792-1797  
 7 Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, et al. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with *in vivo* corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2071-2078  
 8 Petropoulos IN, Green P, Chan AW, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in patients with type 1 diabetes without retinopathy or microalbuminuria. *PLoS One* 2015;10(4):e0123517  
 9 Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, et al. *In vivo* confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1307-1312  
 10 Shahidi AM, Sampson GP, Pritchard N, et al. Retinal nerve fibre layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2012;29(7):e106-111  
 11 马进,张怡,朱铁培,等.非增生性糖尿病视网膜病变视乳头旁视网膜神经纤维层改变及与视功能的相关研究. *中华眼科杂志* 2013;49(6):514-520  
 12 Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(6):2012-2018  
 13 Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219(6):379-385  
 14 辛晨,汪军,孟忻,等.早期糖尿病对患者视网膜神经纤维层厚度的影响. *中华医学杂志* 2014;94(3):208-211  
 15 Kern TS, Engerman RL. Vascular lesions in diabetes are distributed non-uniformly within the retina. *Exp Eye Res* 1995;60(5):545-549  
 16 Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of retinal Muller cells. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:339-352  
 17 Reis A, Mateus C, Melo P, et al. Neuroretinal dysfunction with intact blood-retinal barrier and absent vasculopathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63(11):3926-3937