

# 糖尿病视网膜病变严重程度与角膜上皮基底神经丛变化间的相关性

申海翠, 李佳, 张雪彤, 夏鑫, 王继红

引用: 申海翠, 李佳, 张雪彤, 等. 糖尿病视网膜病变严重程度与角膜上皮基底神经丛变化间的相关性. 国际眼科杂志 2022; 22(9): 1569-1572

作者单位: (214000) 中国江苏省无锡市, 江南大学附属医院眼科  
作者简介: 申海翠, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 斜弱视、白内障、屈光。

通讯作者: 王继红, 博士研究生, 硕士研究生导师, 主任医师, 主任, 江苏省中医药学会眼科分会青年委员, 研究方向: 眼底病、斜视、弱视、白内障. 108026608@qq.com

收稿日期: 2021-09-28 修回日期: 2022-07-27

## 摘要

**目的:**探讨糖尿病视网膜病变(DR)严重程度与角膜上皮基底神经丛(SNP)变化间的相关性。

**方法:**研究纳入我院 2018-01/2021-05 收治 2 型糖尿病(T2DM)患者 132 例 132 眼和年龄相关性白内障患者 80 例 80 眼, 其中 T2DM 患者中包括非 DR(NDR)患者 52 例 52 眼, 非增生性 DR(NPDR)患者 40 例 40 眼及增生性 DR(PDR)患者 40 例 40 眼, 分析一般资料和角膜激光扫描共焦显微镜检查资料, 采用 Spearman 秩相关分析评价 DR 临床分期与神经纤维长度间相关性。

**结果:**四组性别和年龄比较均无差异( $P>0.05$ ); PDR 组糖尿病病程显著长于 NPDR 组、NDR 组( $P<0.05$ ); NPDR 组糖尿病病程显著长于 NDR 组( $P<0.05$ ); 年龄相关性白内障组空腹血糖和糖化血红蛋白水平均显著低于其他三组( $P<0.05$ ); PDR 组最佳矫正视力显著低于 NPDR 组、NDR 组(均  $P<0.05$ ); NPDR 组最佳矫正视力显著低于 NDR 组( $P<0.05$ ); 年龄相关性白内障组神经纤维长度值均显著大于 NDR 组、NPDR 组及 PDR 组( $P<0.05$ ); PDR 组神经纤维长度值显著小于 NPDR 组( $P<0.05$ ); Spearman 秩相关分析结果显示, DR 分期与神经纤维长度间呈负相关( $r_s = -0.347, P<0.001$ )。

**结论:**DR 病情严重程度与角膜上皮基底神经丛变化间具有相关性, PDR 患者神经纤维长度较 NPDR 显著缩短; PDR 和 NPDR 均存在神经结构缺失, T2DM 眼底病变治疗时注意对眼表病变情况评估及处理。

**关键词:**糖尿病视网膜病变; 分期; 角膜; 上皮细胞; 基底神经丛; 相关性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.30

## Correlation between severity of diabetic retinopathy and corneal SNP changes

Hai-Cui Shen, Jia Li, Xue-Tong Zhang, Xin Xia, Ji-Hong Wang

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Ji-Hong Wang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. 108026608@qq.com

Received: 2021-09-28 Accepted: 2022-07-27

## Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between severity of diabetic retinopathy (DR) and corneal sub-basal nerve plexus (SNP) changes.

• **METHODS:** There were 132 patients with 132 eyes in type 2 diabetes (T2DM) and 80 patients with 80 eyes in age-related cataract selected in our hospital from January 2018 to May 2021, among them, there were 52 non-diabetic retinopathy (NDR) patients with 52 eyes, 40 non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) patients with 40 eyes and 40 proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients with 40 eyes in T2DM. The general data and corneal laser scanning confocal microscopy were analyzed. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the correlation between DR clinical stage and nerve fiber length.

• **RESULTS:** There were no differences in gender and age comparisons among 4 groups ( $P>0.05$ ). The diabetes duration in PDR group was significantly longer than NPDR group and NDR group ( $P<0.05$ ). The diabetes duration in NPDR group was significantly longer than NDR group ( $P<0.05$ ). The levels of fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin in age-related cataract group were significantly lower than other three groups ( $P<0.05$ ). The best corrected visual acuity in PDR group was significantly lower than NPDR group and NDR group ( $P<0.05$ ). The best corrected visual acuity in NPDR group was significantly lower than NDR group ( $P<0.05$ ). The length

of nerve fibers in age - related cataract group was significantly higher than NDR group, NPDR group and PDR group ( $P < 0.05$ ). The length of nerve fibers in PDR group was significantly shorter than NPDR group ( $P < 0.05$ ). Spearman rank correlation analysis showed that there was a negative correlation between DR stage and nerve fiber length ( $r_s = -0.347$ ,  $P < 0.001$ ).

• **CONCLUSION:** There was a correlation between the severity of DR and the changes of corneal SNP. The length of nerve fibers in patients with PDR was significantly shorter than patients with NPDR; Both PDR and NPDR have a loss of neural structure and should pay attention to the evaluation and treatment of ocular surface lesions in the treatment of T2DM fundus lesions.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; staging; corneal; epithelial cells; basal plexus; correlation

**Citation:** Shen HC, Li J, Zhang XT, *et al.* Correlation between severity of diabetic retinopathy and corneal SNP changes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1569-1572

## 0 引言

糖尿病是常见慢性代谢性疾病之一,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病角膜神经损伤是该病患者眼部常见并发症<sup>[1]</sup>;但受限于受活体角膜共焦显微镜视野及定位功能不佳等因素,有关DR和糖尿病角膜神经损伤间相互影响及相关性报道较少<sup>[2]</sup>。近年来有研究显示<sup>[3-4]</sup>,通过后台处理软件将角膜共焦显微镜采集图像整合形成大范围拼图后可量化计算角膜神经长度,可在扩大观察视野同时,帮助临床医师获得角膜区域更多形态学信息,为后续神经结构分布及变化建立良好基础。基于以上证据,本文回顾性纳入我院2018-01/2021-05收治的T2DM患者132例132眼和年龄相关性白内障患者80例80眼,通过分析一般资料和角膜激光扫描共焦显微镜检查资料,旨在探讨DR病情严重程度与角膜上皮基底神经丛(SNP)变化间相关性,现报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 纳入我院2018-01/2021-05收治的T2DM患者132例132眼,均以右眼为受检眼,包括非DR(NDR)患者52例52眼,非增生性DR(NPDR)患者40例40眼及增生性DR(PDR)患者40例40眼。纳入标准:糖尿病诊断符合WHO 1999年诊断标准<sup>[5]</sup>;DR分期由2位中级及以上职称眼底专科医师完成,其中NDR指确诊糖尿病但无DR表现,NPDR指存在微动脉瘤、点状出血、硬/软性渗出但未见PDR体征;PDR指存在视网膜新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血、视网膜纤维血管增生或视网膜脱离中任一项<sup>[6]</sup>。排除角膜接触镜配戴史、眼部外伤、眼部手术或激光治疗史、合并其他眼部疾病、眼部持续用药史或其他影响神经功能系统性疾病者。选取同期经年龄和性别匹配且无糖尿病的年龄相关性白内障患者80例

80眼作为对照组。本研究设计符合《赫尔辛基宣言》要求并通过医院伦理委员会审核,患者知情并签订知情同意书。

**1.2 方法** 眼科检查均由同一位高年资眼科医生完成;入选患者均给予复方托吡卡胺(5g/L)滴眼,扩瞳后完成眼底照相,确定是否发生DR及具体病变严重程度,必要时行眼底荧光素血管造影检查明确诊断。采用HRT-II型激光断层扫描系统完成角膜激光扫描,激光波长、放大倍率及图像大小分别为680nm,800倍,384像素×384像素;选择Section模式采集涡状区外扩直径2mm区域内SNP图像;原始图像经PS-CC软件处理后拼接形成局部神经形态图,再将涡状区地理中心作为原点裁剪图片,图片大小限制在700 $\mu$ m×700 $\mu$ m区域;根据图像大小和像素转换单位计算出单位面积神经纤维长度。

统计学分析:采用统计学软件SPSS18.0进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料以%表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Spearman秩相关检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料分析** 四组性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。PDR组糖尿病病程显著长于NPDR组、NDR组,差异有统计学意义( $t = 2.824$ ,  $P = 0.006$ ;  $t = 5.578$ ,  $P < 0.001$ );NPDR组糖尿病病程显著长于NDR组,差异有统计学意义( $t = 2.562$ ,  $P = 0.012$ )。年龄相关性白内障组空腹血糖和糖化血红蛋白水平均显著差于其他三组,差异有统计学意义(空腹血糖: $t = 22.237$ 、 $21.320$ 、 $24.684$ ,均 $P < 0.001$ ;糖化血红蛋白: $t = 29.109$ 、 $29.637$ 、 $29.100$ ,均 $P < 0.001$ )。PDR组最佳矫正视力显著差于NPDR组、NDR组,差异有统计学意义( $t = 18.791$ 、 $15.890$ ,均 $P < 0.001$ );NPDR组最佳矫正视力显著差于NDR组,差异有统计学意义( $t = 7.829$ ,  $P < 0.001$ ),见表1。

**2.2 角膜 SNP 形态学分析** 纳入患者均在角膜中央偏鼻下方观察到涡状结构;年龄相关性白内障患者涡状结构完整60眼,涡状中心缺失20眼,且合并程度不一涡状结构缺失。NDR组和NPDR组各出现涡状中心缺失且伴高反光颗粒物沉积22眼,而合并涡状中心下方结构缺失分别为2、12眼;PDR患者出现涡状中心缺失30眼,其中合并涡状中心下方/颞侧结构缺失20眼。

**2.3 神经纤维长度分析** 年龄相关性白内障组、NDR组、NPDR组及PDR组神经纤维长度值分别为 $20.87 \pm 4.20$ 、 $16.51 \pm 3.17$ 、 $14.70 \pm 3.55$ 、 $11.38 \pm 3.02$ mm/mm<sup>2</sup>,差异有统计学意义( $F = 20.321$ ,  $P < 0.001$ );年龄相关性白内障组神经纤维长度值均显著大于NDR组、NPDR组、PDR组,差异有统计学意义( $t = 2.514$ 、 $4.214$ 、 $5.632$ ,均 $P < 0.001$ );PDR组神经纤维长度值显著小于NPDR组,差异有统计学意义( $t = 6.012$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.4 DR 临床分期与神经纤维长度间相关性分析** Spearman秩相关分析结果显示,DR分期与神经纤维长度呈负相关( $r_s = -0.347$ ,  $P < 0.001$ )。

表 1 一般资料分析

组别	例数	男性 (例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	糖尿病病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)	空腹血糖 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	糖化血红蛋白 ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	最佳矫正视力 ( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)
年龄相关性白内障组	80	44	57.33±4.70	-	5.84±0.70	5.37±0.45	-
NDR 组	52	28	59.81±5.07	9.71±2.22	10.36±1.60 <sup>a</sup>	8.41±0.75 <sup>a</sup>	0.15±0.04
NPDR 组	40	20	58.58±4.49	11.49±3.78 <sup>c</sup>	9.69±1.28 <sup>a</sup>	8.70±0.78 <sup>a</sup>	0.33±0.10 <sup>c</sup>
PDR 组	40	12	59.25±5.18	14.02±4.97 <sup>c,e</sup>	10.72±1.47 <sup>a</sup>	8.69±0.80 <sup>a</sup>	0.71±0.24 <sup>c,e</sup>
$F/\chi^2$		8.006	2.146	3.416	22.143	12.115	4.791
$P$		0.612	0.441	0.013	<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 年龄相关性白内障组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs NDR 组;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs NPDR 组。

### 3 讨论

已有研究显示,微血管障碍是导致糖尿病周围神经病变重要机制之一,机体持续高血糖状态能够导致微血管基底膜通透性增加、血管舒张功能障碍及血液黏稠度出现异常,进而导致血-神经屏障障碍,从而诱发糖尿病周围神经病变发生<sup>[7-8]</sup>。角膜神经损伤属于糖尿病周围神经病变的一种,其出现是否与 DR 有关已成为医学界关注的热点问题。

既往研究认为人体角膜神经营养主要由房水供应,故微血管病变对于角膜神经损伤无明显影响<sup>[9]</sup>。但有学者报道证实,DR 患者可见角膜上皮基底膜明显增厚,提示微血管损害发生,推测糖尿病微血管病变可能与角膜神经损伤发生有关;但需要注意上述研究主要依靠离体角膜神经检测方法,无法实现对神经纤维结构及功能准确评估<sup>[10]</sup>。活体角膜共焦显微镜可实现对角膜神经分布及形态学改变的实时动态观察,但其观察视野较小,同时单张图片仅能覆盖全角膜 1/50 区域,且无法定位,难以保证对同一部位重复测量准确性,对图像评估可靠性带来极大影响<sup>[11-12]</sup>。针对这一问题,国内外学者尝试将活体角膜共焦显微镜中单张图片汇总拼接而形成更大区域角膜神经形态图,并据此完成定量分析,在提高测量稳定性和准确性的同时,获得神经结构变化方面资料,本次研究采用的即为这一技术。

目前对于角膜神经结构研究多集中于 SNP,其具有固定走行、神经分布密集及厚度均一等优势,成像难度较低;同时其分支垂直分布于上皮细胞间,这对于保证角膜敏感性 & 保护上皮完整性具有重要意义<sup>[3]</sup>。有报道显示糖尿病周围神经病变患者角膜下方/颞侧神经纤维缺失严重,尤以 SNP 涡状区缺失最为显著,即涡状区可能更易出现角膜神经损伤<sup>[13]</sup>。根据以上证据,本次研究选择涡状区及其周围 SNP 作为观察对象,并针对涡状结构中心 700 $\mu\text{m}\times 700\mu\text{m}$  大小区域完成裁剪及定量分析,保证覆盖中心区最大面积以提高研究结果准确性。

本次研究中观察到 NDR 患者已出现神经形态异常,推测糖尿病患者角膜神经损伤较 DR 更早出现;同时 NPDR 和 PDR 患者 SNP 区域神经纤维明显变细且密度降低,同时合并程度不一的神经结构缺失;此外 DR 病情越

严重则神经形态结构的缺失越明显,与以往报道结果相符<sup>[14]</sup>。需要注意本次研究纳入年龄相关性白内障患者 80 例 80 眼中发生涡状中心缺失 20 眼,且合并程度不一涡状结构缺失,这可能与年龄相关性白内障患者术后继发角膜损伤风险较高有关<sup>[15]</sup>,而上述 20 眼均接受相关手术治疗。

本次研究结果中,年龄相关性白内障组神经纤维长度值均显著大于 NDR 组、NPDR 组及 PDR 组 ( $P<0.05$ ); PDR 组神经纤维长度值显著小于 NPDR 组 ( $P<0.05$ ),证实糖尿病患者神经纤维长度均明显减少,且降低程度随 DR 病情加重而显著升高,我们推测 DR 患者随病变进展角膜神经损伤加重。进一步 Spearman 秩相关分析结果显示,DR 分期与神经纤维长度间呈负相关 ( $r_s = -0.347, P<0.01$ ),说明角膜神经损伤与 DR 患者病程及病情间具有相关性。角膜神经损伤可导致患者角膜敏感性下降,诱发局部营养及代谢障碍,更易出现干眼及角膜溃疡等<sup>[16-17]</sup>。但在临床实践中角膜敏感性下降患者多因缺乏明确主观症状而导致病情延误,故 DR 患者在接受视网膜激光光凝或其他手术治疗时应加强对角膜神经损伤监测,以最大限度降低严重角膜并发症出现。基于以上证据,我们认为糖尿病 SNP 损伤较 DR 发病更早,缺失首先自涡状中心开始向下及颞侧逐渐发,同时糖尿病患者角膜神经损伤亦随 DR 病情进展而不断加重。

综上所述,DR 病情严重程度与角膜 SNP 变化间具有相关性,PDR 患者神经纤维长度较 NPDR 显著缩短;PDR 和 NPDR 均存在神经结构缺失,T2DM 眼底病变治疗时注意对眼表病变情况评估及处理。

#### 参考文献

- Ghassemi F, Berijani S, Roohipoor R, et al. Vascular density of optic nerve head in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous* 2020;6(1):62
- Scarinci F, Picconi F, Giorno P, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):e264-e265
- Herlyn A, Prakasam RK, Peschel S, et al. Corneal subbasal nerve plexus changes in severe diabetic Charcot foot deformity: a pilot study in search for a DNOAP biomarker. *J Diabetes Res* 2018;2018:5910639
- Wang H, Zhou J, Sun CY, et al. Effects of novel anti-VEGF agents

with intravitreal conbercept in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021:9357108

5 Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13(4):487-497

6 Zheng WB, Chen SD, Ding XH, et al. Microinvasive pars Plana vitrectomy versus panretinal photocoagulation in the treatment of severe non-proliferative diabetic retinopathy (the VIP study): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11(2):e043371

7 Schiano Lomoriello D, Abicca I, Parravano M, et al. Early alterations of corneal subbasal plexus in uncomplicated type 1 diabetes patients. *J Ophthalmol* 2019;2019:9818217

8 Borrelli E, Sacconi R, Parravano M, et al. OCTA Assessment of the Diabetic Macula: a Comparison Study among Different Algorithms. *Retina* 2021;11(2):110-119

9 Ghassemi F, Fadakar K, Berijani S, et al. Quantitative assessment of vascular density in diabetic retinopathy subtypes with optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):82

10 Götze A, von Keyserlingk S, Peschel S, et al. The corneal subbasal nerve plexus and thickness of the retinal layers in pediatric type 1 diabetes and matched controls. *Sci Rep* 2018;8(1):14

11 Dabir S, Rajan M, Parasseril L, et al. Early visual functional

outcomes and morphological responses to anti-vascular growth factor therapy in diabetic macular oedema using optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* 2021;15:331-339

12 Abdel-Maboud M, Menshawy E, Bahbah EI, et al. Intravitreal bevacizumab versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema-Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2021;16(1):e0245010

13 Deák EA, Szalai E, Tóth N, et al. Longitudinal changes in corneal cell and nerve fiber morphology in young patients with type 1 diabetes with and without diabetic retinopathy: a 2-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(2):830-837

14 Tao Y, Jiang PF, Liu M, et al. Intravitreal aflibercept partially reverses severe non-proliferative diabetic retinopathy in treatment-naïve patients. *J Int Med Res* 2021;49(1):300060520985369

15 曹宇, 吴坚, 陈威, 等. 超声乳化白内障摘除术中角膜热损伤的研究现状. *国际眼科纵览* 2020;44(1):38-41

16 Suciú CI, Suciú VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2020;2020:6655021

17 Hou YL, Song S, Sun J, et al. Non-invasive diagnosis and prognosis values of 3D pseudocontinuous arterial spin labeling and optical coherence tomography angiography in proliferative diabetic retinopathy. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:682708