

糖尿病性视神经病变的检查方法进展

孙 燕¹, 罗向霞², 苏兰萍¹, 王国斌¹

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省康复中心医院;²(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省中医院

作者简介:孙燕,毕业于兰州大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:角膜病、糖尿病视网膜病变。

通讯作者:罗向霞,毕业于四川中医药大学,博士,主任医师,甘肃省中医院科教处处长,研究方向:糖尿病视网膜病变。2397559550@qq.com

收稿日期:2015-03-03 修回日期:2015-05-12

Inspection methods progression of diabetic optic neuropathy

Yan Sun¹, Xiang-Xia Luo², Lan-Ping Su¹, Guo-Bin Wang¹

¹Gansu Provincial Rehabilitation Center Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiang - Xia Luo. Gansu Provincial Rehabilitation Center Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 2397559550@qq.com

Received:2015-03-03 Accepted:2015-05-12

Abstract

• Increasing incidence of diabetes, diet restructuring with excessive intake of high-calorie foods closely related with this. Currently diabetes prevalence rate increased from 7% in 2003 to 14% in 2010. Diabetes can cause a variety of eye diseases, such as corneal ulcers, glaucoma, vitreous hemorrhage and so on. Diabetic retinopathy and cataract are the most common and greater impact on patients. At present, study for diabetic retinopathy (DR) is wider than diabetes optic neuropathy (DON). Clinical manifestations of DON are not specific, but DON occurred extensively, also contributed to an important cause of blindness. In this paper, we collected a variety of inspection and early diagnosis methods, try to achieve early detection, interventional therapy and good treatment for this disease. Here to make a presentation on the various types of inspection methods.

• KEYWORDS: diabetic optic neuropathy; diabetic retinopathy; inspection methods

Citation: Sun Y, Luo XX, Su LP, et al. Inspection methods progression of diabetic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(6):1000-1002

摘要

糖尿病发病率越来越高,现代人饮食结构调整,高热量食

品摄入过多与此关系密切。目前糖尿病患病率已从2003年的7%增至2010年的14%^[1]。糖尿病可以引起各种各样的眼部疾病,如角膜溃疡、青光眼、玻璃体出血等。但最常见而且对视力影响较大的是糖尿病视网膜病变和白内障两种。目前对于糖尿病视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON)的研究不如对糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的研究广泛, DON的临床表现虽不特异,但发生广泛,也是造成失明的重要原因。本文收集目前国内外对DON采用的各种检查手段及早期诊断的依据,尽量对该病做到早期发现,介入治疗,争取良好的治疗效果,本文就各种类型的检查方法做一介绍。

关键词:糖尿病视神经病变;糖尿病视网膜病变;检查方法
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.6.16

引用:孙燕,罗向霞,苏兰萍,等.糖尿病性视神经病变的检查方法进展.国际眼科杂志2015;15(6):1000-1002

0 引言

糖尿病性神经病变是糖尿病的慢性并发症中后果严重的一种,可以累及中枢及感觉神经末梢,表现为皮肤麻木、糖尿病肾病、糖尿病足等。当视神经受累,此时临床称为糖尿病性视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON)。因与其它眼底疾病的症状和体征相似,临床容易造成漏诊和忽视,也容易延误该病的治疗时机,对患者视力造成不可逆丧失,对社会影响也极大。目前糖尿病的眼部并发症是临床上主要的致盲性疾病,而大多临床研究皆是针对糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)进行的,而对DON的研究尚不完善。

1 诊断方法

首先询问详细病史(包括糖尿病史及眼部表现史),眼部检查裸眼及矫正视力、眼压、眼前节裂隙灯检查、眼底镜检查、眼底照相、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、视野检查、光学相干断层(optical coherence tomography, OCT)检查等。刘臻等^[1]综合Levin等^[2,3]的论述,提出DON的诊断标准为:(1)有明确的糖尿病史;(2)视盘水肿(非特异性充血性水肿),或缺血性视神经病变,视盘新生血管及视神经萎缩等表现;(3)视力下降程度不一,临床未见视功能损害的依据,行视野检查未见典型表现,部分有生理盲点扩大或仅有视敏度下降;(4)FFA检查可发现一些早期病变,可表现视乳头局部或全部呈遮蔽荧光,渗漏荧光及低荧光表现;(5)排除可造成视盘水肿其他疾病^[4],如Leber遗传性视神经病、中毒性视神经病变、缺血性视乳头病变、视神经外伤、视神经先天异常等及全身病变;(6)视盘水肿在6mo左右经治疗或自行恢复,恢复后的视盘可有颜色变淡的表现^[5,6]。

2 检查方法

2.1 眼底荧光造影

2.1.1 眼底荧光造影的定义 荧光素眼底血管造影是采用荧光素钠做为造影剂从前臂静脉快速注入,当荧光素钠随血流进入眼底血管时,通过眼底摄影机进行一组快速摄影,持续拍摄身体血管到眼底血管中染料轮回过程中接收激发光线后发射出的荧光形态,用来察看视网膜血管动态轮回的过程,从而对眼底血管的微细结构和微轮回的变化有明确的了解,为很多眼底病的发病机制、诊断、治疗和预后评估提供依据。

2.1.2 眼底荧光造影诊断糖尿病视神经病变的国际分型 丁小燕等^[7]从 FFA 角度对其进行分类,分为前部缺血性视神经病变、急性视神经炎样改变、视盘新生血管、视乳头水肿和视神经萎缩^[8]。FFA 可以发现临床上虽然多见但并不特异的 DON 荧光渗漏和血管扩张等,被认为是发现糖尿病非常重要的检查手段^[9]。

2.1.3 各型糖尿病视神经病变的眼底荧光造影表现

(1) 糖尿病视乳头水肿 (diabetic papilledema, DP): 在实验研究中,该型患者人数约占总患者人数的 14%^[7],临床表现多无明显症状。眼底镜下可见视乳头充血水肿,呈弥漫性或象限性,探究 DP 的病因,常判断是由于视盘的神经递质的轴性传导阻滞造成其表面及周围毛细血管的病变,使视乳头表面的毛细血管网发生缺血损害。与前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION) 的发病机制不同在于: DP 并非是由睫状后动脉供血不足或筛板和筛板后区域的小动脉阻塞所引起,所以在造影动脉期 AION 的视盘表现为局限性弱荧光,静脉期开始显现渗漏,病变晚期染料渗漏呈强荧光。而 DP 的荧光造影表现则在动脉期即表现出荧光渗漏而呈高荧光^[10]。并不像有些学者认为的,这两者是同一疾病的不同阶段,其实它们是相对独立的两种疾病^[11]。(2) AION: 临床观察其发病人数约占 6%,临床表现为视力下降程度不定,当视神经的黄斑乳头束受累时,视力突然明显下降。AION 的发病机制据各类研究文献推测: 一方面于视神经的解剖结构即视盘及筛板内空间狭小易造成轴浆流障碍及水肿,从而导致毛细血管受压引起缺血;另一方面可能由于睫状后动脉及筛板后小动脉阻塞造成视乳头缺血。还有科学家发现在该病患病人群中老年患者多见, Hayreh 等认为代谢综合征 (包括高血糖、高血压、高血脂,高于正常的体质量指数) 可直接增加发生 AION 的风险^[12]。FFA 表现为早期视盘全部或部分荧光充盈缺损,部分缺血者表现无或低荧光,中期即动静脉期,晚期出现高荧光,部分视盘缺血者晚期出现强度不大的高荧光。(3) 急性视神经炎样改变: 有些患者的临床表现颇似急性视乳头炎改变,视力无明显或轻度下降,病因与代谢紊乱、轴浆流转运受损多种因素相关。伴随视盘水肿有时可持续数年。行 FFA 检查动脉期视乳头即显示出毛细血管渗漏,呈高荧光。(4) 视盘新生血管 (optic disk neovascularization, NVD): 眼底检查见视盘 (视盘及其周围 1PD 范围) 周围线状及网状新生血管, FFA 早期即可见荧光渗漏呈高荧光,晚期呈高荧光,新生血管的产生表明视神经缺氧严重,可能出现纤维增殖膜或 DP 等严重并发症,该病进展很快,视力严重下降,预后差,及时发现并治疗对患者保存视力希望很重要。(5) 视神经萎缩: 其是以上 4 类疾病的转归和发展,或者是急性起病及

wolfram 综合征的一种表现,但临床上较少见,可以表现为局部或全部视乳头苍白。萎缩同时可能对视网膜脱离 (optic disk neovascularization, DR) 有抑制作用。

2.2 多焦视网膜电图及视网膜电图振荡电位 很多文献认为 DR 是糖尿病致盲的主要原因,以往对其在微血管病变方面的研究很多,但近年方晏红等^[13]研究发现, DR 的神经变性、功能异常往往发生在视网膜微血管病变之前。目前想要早期诊断 DR 需以视网膜电图 (ERG) 对视网膜神经功能检测提供诊断依据。多焦视网膜电图能客观准确地反应视网膜各部位的功能,多部位高频刺激接受度好。因采用同时多部位的高频刺激,对患者测试整个测试野的时间相对很短,易被接受。其中多焦视网膜电图中 Kernel 反应的一二阶反应分别对应视网膜外层及内层细胞的功能,内外层视网膜功能的损害^[14]在视网膜病变早期即发生,此时 Kernel 反应异常。其中 P1 波的反应密度变化程度可以尽早并准确地发现糖尿病视功能的早期异常。在中心视力尚未有异常表现时, P1 的表现可发生^[15]。

视网膜电图振荡电位 (oscillatory potentials, OPs) 是 ERG 的一重要部分,起源于视网膜内层神经上皮,反映内丛状层到节细胞的功能,是无长突细胞、双极细胞所参与的神经突触抑制性反馈通路^[16],它对视网膜功能改变敏感,在 DR 早期就可以检测到 OPs 振幅下降和潜伏期延长。OPs 对视网膜缺血比较敏感,是 ERG 反映视网膜内层功能的客观指标之一^[8,9]。OPs 检查发现: 在 DR 病变早期, ERG 的 N1 波、P1 波振幅尚未有异常表现时, OPs 振幅出现降低,且明显,是反应早期病变的敏感指标,郝晓璐等^[16]研究说明了这一点。视网膜功能改变早于微血管病变, OPs 变化早于细胞形态学的改变。OPs 受损,潜伏期变短,振幅降低可在使用胰岛素后很快恢复,说明早期 DR 视网膜神经元的功能改变是可逆的。正向暗适应阈值反应及振幅降低。视网膜全层、节细胞、视杆和视锥细胞均有受损表现。OPs 早期振幅下降和潜伏期延长变化比 a 和 b 波明显,大鼠 5wk 即出现该表现。OPs 异常者易出现玻璃体后脱离 (posterior vitreous detachment, PDR), 危险性增加,可用于监测药物疗效和毒性反应分析研究。

2.3 视觉诱发电位

2.3.1 定义 视觉诱发电位 (visual evoked potentials, VEP) 是视觉电生理反映视觉冲动在视网膜至视皮质的神经传导的功能状态^[17],其中 VEP 主要反映视网膜受到光及线条轮廓的变化在大脑枕叶诱发的电活动。在针对早期 DR 的诊断中先于眼底荧光造影,是在眼底尚未出现明显改变时发生改变,又一次提示视网膜神经细胞的功能及代谢改变先于视网膜的血管改变,且无创性的检查易于被患者接受。

2.3.2 应用 饶亚平等^[18]提出, VEP 的检查中 P100 延迟及各波的潜伏期延长均具有观测意义。当视觉通路传导障碍时, P100 潜伏期延长, DR 程度加重, 传导障碍明显, P100 潜伏期延长更明显。当 DR 程度加重至某种程度时, P100 增长延缓,说明 VEP 各波潜伏期更适合于早期发现 DR。P100 潜伏期延长与糖尿病病程无明显相关,与空腹血糖正相关, VEP 的变化与糖尿病患者中心视力改变无正相关性^[18]。因为 VEP 的变化是感光细胞-节细胞-视皮层一系列变化引起的,而不是仅仅由视锥细胞的锐敏度决定的,视锥细胞的锐敏度决定中心视力。

2.4 光学相干断层扫描

2.4.1 定义 王倩等^[19]研究阐明,光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography,OCT)是通过机械振动在弹性介质中的传播及其回声来判断被检器官的形态变化。但OCT的分辨率更高,最新一代的频域OCT(SD-OCT)可达10 μ m,能够发现视神经的微小病变。近年来频域OCT(SD-OCT)将OCT的分辨率由原来的10 μ m提高到1 μ m,对早期发生的视网膜的微小变化更易察觉,包括微小的神经病变以及极少量的积血和积液,而扫描速度也提高近60倍。行OCT检查发现,影响测量准确性的因素有:人种、机型、年龄、检查能量等。经过研究发现,DON视力下降的程度并不与视神经厚度呈完全对应关系。

2.4.2 糖尿病视神经病变的OCT表现 AION的OCT表现^[17]:发病急性期厚,随病程进展变薄,至6mo稳定,稳定后视神经厚度与视野相关。颞侧、鼻侧、上方发生的视神经萎缩,经检测会产生下方视野缺损,而弥漫性萎缩对应视野弥漫性缺损,中心视野缺损对应颞侧视神经萎缩,经测量黄斑厚度与AION严重程度有密切的相关性,可用于判断视功能损伤的范围和程度。

视神经炎(optic neuritis,ON)的OCT表现也是急性期厚,3mo后下降变薄,此时视力与视神经厚度表现无明显相关性。而恢复期视力与视神经受损萎缩程度相关,视神经萎缩程度与预后相关。ON后厚度与视野平均缺损间呈线性关系,在低阈值以下,永久性的视力损害更容易发生。青光眼患者RNFL上下侧更薄,而视神经炎上、下、鼻侧较青光眼厚。Aggarwal认为测量黄斑区神经节细胞层(macular ganglion cell layer,GCC)变化有助于诊断NAION^[20],GCC的缺损分布及程度与视野缺损分布及程度明显相关,可用于判断NAION引起视功能的损伤范围和程度。

2.4.3 多发性硬化和视神经脊髓炎与视神经炎的OCT鉴别 视神经脊髓炎(neuromyelitis,NMO)的OCT视神经表现较多发性硬化(multiple sclerosis,MS)薄,尤其视神经上、下象限。

2.5 视野 DP中可见到视野弓形缺损或生理性盲点扩大,AION中视野检查表现为与生理盲点相连的扇形或边界平直的视野缺损或中心暗点,视神经萎缩则出现局限性视野扇形缺损或周边视野缩窄。这些改变与DON各型的解剖及病理改变有关。

2.6 对比敏感度 Norcia等^[21]提出扫描VEP用于对比敏感度的测定,这种视功能检测技术是在稳态VEP基础上发展起来的,能够对视功能进行快速、客观的测定,适用于对于婴幼儿或者合作较差的成年人,在法医鉴定工作中也常常用到,体现了该技术对视功能进行评估的明显优势,具有较强的可重复性和有效性^[22]。

2.7 色觉 DON据报道对患者红绿色觉均有影响,其机制据推测与神经通路缺氧及代谢失衡相关^[23]。

2.8 磁共振扩散张量成像诊断糖尿病视神经病变 田勤等^[24]实验研究DON磁共振扩散张量成像,检查结果见视神经各向异性均较正常下降,平均扩散系数、平行扩散系数、垂直扩散系数值较正常升高,对视神经病变的诊断有应用价值。

3 小结

DON的发病无特异性,各种症状和体征交错出现,

给临床医生的早期鉴别和诊断带来很大的困难,但通过先进的科技检测手段和逐渐丰富的临床经验,在掌握该病各期各型的主要表现后,大部分患者可以得到积极有效的治疗,缓解糖尿病视网膜病的各种并发症,尤其是严重并发症,对降低患者致盲率和提高生活质量起到非常重要的作用,也给我们进一步探索和治疗该病奠定基础。

参考文献

- 1 王剑勇,徐根云,王竞,等. Leber's 遗传性视神经病变(LHON)与自由基的相关性研究. 中国实用眼科杂志 2004;22(1):26-27
- 2 Levin LA, Amold AC. Neuro-Ophthalmology: The Practical Guide. New York: thieme 2005:108-109
- 3 李筱荣,黎晓新,惠延年. 糖尿病眼病. 北京:人民卫生出版社 2010:317-355
- 4 余俊先,张银娣. 糖尿病周围神经病变的发病机制及药物治疗. 中国医刊 2007;42(9):66-69
- 5 罗晖. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与糖尿病视神经病变的关系研究. 临床医学 2011;31(6):43-45
- 6 何宇,丁俭. 糖尿病导致视路神经元病变的研究进展. 国际眼科杂志 2010;10(4):713-714
- 7 丁小燕,欧杰雄,马红婕. 糖尿病性视神经病变的临床分析. 中国实用眼科杂志 2005;23(12):1269-1274
- 8 Kanamori A, Nakamura M, Eseano MF, et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:513-520
- 9 李勇平,葛坚. 眼科基础与临床. 北京:人民卫生出版社 2005:203
- 10 Zheng L, Gong B, Hatala DA, et al. Retinal ischemic and reperfusion cause capillary degeneration: similarities to diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):361-367
- 11 杨宏伟,卜丽敏. 细胞凋亡在STZ诱导糖尿病大鼠早期视网膜病变中的作用机制. 眼科研究 2009;27(6):472-476
- 12 Schatz F, Krikun G, Baergen RN, et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression in human endometrium: implications for long term progestin only contraception. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4(3):2-10
- 13 方晏红,张学东,雷博. 视网膜电图震荡电位的研究进展及其在糖尿病视网膜病变中的应用. 中华眼底病杂志 2013;29(1):106-108
- 14 Bandello F, Menchini F. Diabetic papillopathy as a risk factor for progression of diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24(5):183-184
- 15 Hayes ES. Biology of primate relaxin: a paracrine signal in early pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:36-37
- 16 郝晓璐,侯豹可,姚毅. 糖尿病视网膜病变的视功能检测. 解放军医学院学报 2014;35(10):1068-1071
- 17 黄仲委,余杨桂,王燕,等. 糖尿病性视网膜病变的图形视觉诱发电位. 眼视光学杂志 2001;3(3):169-171
- 18 饶亚平,蒋克春,彭琦,等. 视觉诱发电位在糖尿病视网膜病变早期诊断中的价值. 江苏医药 2008;34(2):190-191
- 19 王倩,姜利斌. 光学相干断层扫描在非青光眼性视神经病变中的应用. 中华眼底病杂志 2003;29(3):330-334
- 20 Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112(1):120-126
- 21 Norcia AM, Tyler CW. The development of monocular and binocular VEP acuity. *Vision Res* 1989;29:397-408
- 22 Regan D. Rapid objective refraction using evoked brain potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12(4):669-679
- 23 Zhou P, Zhao MW, Li XX, et al. A new method of extra polating the sweep pattern visual evoked potential acuity. *Doc Ophthalmol* 2008;117(7):85-91
- 24 田勤,史大鹏,郭慧丽,等. 糖尿病视神经病变磁共振扩散张量成像诊断价值探讨. 磁共振成像 2012;3(1):12-14