

视网膜光凝对糖尿病视网膜病变患者神经纤维层厚度的影响

张 畅¹, 贾洪强², 杨栋梁³

基金项目: 沧州市科学技术研究与发展指导计划 (No. 131302034)

作者单位:¹(124000) 中国辽宁省盘锦市中心医院眼科;
²(061001) 中国河北省沧州市, 沧州眼科医院;³(061001) 中国河北省沧州市, 沧州医学高等专科学校

作者简介: 张畅, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杨栋梁, 硕士, 讲师, 研究方向: 医学统计学. 42143917@qq.com

收稿日期: 2018-08-14 修回日期: 2018-11-28

Effects of laser photocoagulation on the thickness of nerve fibers in diabetic retinopathy

Chang Zhang¹, Hong - Qiang Jia², Dong - Liang Yang³

Foundation item: Cangzhou Science and Technology Research and Development Guidance Plan Project (No.131302034)

¹Department of Ophthalmology, Panjin Central Hospital, Panjin 124000, Liaoning Province, China; ²Cangzhou Eye Hospital, Cangzhou 061001, Hebei Province, China; ³Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong-Liang Yang. Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, Hebei Province, China. 42143917@qq.com

Received: 2018-08-14 Accepted: 2018-11-28

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with diabetic retinopathy (DR) after 1a of panretinal photocoagulation (PRP) treatment.

• **METHODS:** A total of 92 patients (92 eyes) with DR who underwent PRP in our hospital from May 2014 to June 2017 were enrolled. The DISC CIRCLE procedure of OCT was used to measure the preoperative and one-year postoperative RNFL of patients with DR in the range of 3.45mm diameter around the optic disc, using Follow-Up program automatic tracking mode. The statistical analysis was conducted according to the values obtained in the four quadrant (superior, nasal, temple and inferior).

• **RESULTS:** The average RNFL thickness around optic disc of the patients with DR after 1a of PRP was significantly thinner than the preoperative, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** PRP treatment can lead to thinning of RNFL in the retina, which should given full attention and

consideration the damage of RNFL in clinical practice. The function of protecting retinal nerve cells is of great significance for DR treatment.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; retinal laser photocoagulation; retinal nerve fiber layer

Citation: Zhang C, Jia HQ, Yang DL. Effects of laser photocoagulation on the thickness of nerve fibers in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):139-141

摘要

目的: 探讨分析糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 治疗后 1a 视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度的变化。

方法: 选取 2014-05/2017-06 在我院行 PRP 治疗的 92 例 92 眼 DR 患者, 采用 OCT 的 DISC CIRCLE 程序, 测量分析以视盘为中心、直径 3.45mm 范围 DR 患者 PRP 术前和术后 1a (采用 Follow-Up 程序自动追踪模式) 视盘周围 RNFL 厚度, 按视盘上方 (S)、下方 (I)、鼻侧 (N)、颞侧 (T) 4 个象限分区所得的数值进行统计分析。

结果: DR 患者 PRP 术后 1a 较术前视盘周围上方、下方、鼻侧、颞侧和全周平均 RNFL 厚度明显变薄, 且差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论: PRP 治疗可导致视网膜 RNFL 变薄, 临床上应充分重视和考虑 RNFL 的损伤, 更好地保护视网膜神经细胞的机能对 DR 治疗具有重要意义。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 视网膜激光光凝术; 视网膜神经纤维层

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.32

引用: 张畅, 贾洪强, 杨栋梁. 视网膜光凝对糖尿病视网膜病变患者神经纤维层厚度的影响. *国际眼科杂志* 2019;19(1):139-141

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是主要的不可逆盲眼病之一, 2010 年我国成年人糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患病率为 9.7% (约 9 240 万人), 糖尿病前期患病率为 15.5% (约 1.5 亿人)^[1]。研究证实 DR 不仅仅是视网膜微血管病变, 也是一种神经退行性病变^[2]。全视网膜激光光凝术 (panretinal photocoagulation, PRP) 是控制 DR 进展、阻止视力进一步丧失的常用治疗方法, 但 PRP 可导致视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度的降低^[3]。文献报道大多是 PRP 术后 1~6mo 观察的 RNFL 厚度变化^[4-5], 对于 PRP 术后 1a 的 RNFL 厚度变化未见报道。本研究通过 OCT 测量 DR 患者 PRP 术前和

表1 PRP光凝术前后不同时间点视盘周围各象限和全周RNFL平均厚度比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

时间	上方	下方	鼻侧	颞侧	全周平均厚度
术前	124.54±18.03	121.77±18.52	74.86±16.71	74.71±18.58	96.48±12.43
术后1wk	125.98±15.43	131.23±15.96	75.33±18.62	82.39±18.46	103.16±9.98
术后4wk	131.40±10.68	140.58±16.15	76.46±18.43	93.09±18.92	110.33±11.08
术后6mo	118.80±17.36	103.32±19.93	62.40±13.24	69.75±12.92	86.54±21.44
术后12mo	106.67±17.34	105.28±23.27	62.38±12.99	65.22±15.27	87.57±18.09
<i>F</i>	35.225	67.784	20.758	35.725	40.497
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

术后1a的RNFL厚度,探讨分析PRP治疗对视盘周围RNFL厚度的影响,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-05/2017-06在我院行PRP治疗的92例92眼DR患者,其中男46例46眼,女46例46眼,年龄54~73岁,糖尿病病程1~19a。纳入标准:血糖均控制稳定,眼压<21mmHg,眼部未接受过其他手术或激光治疗。考虑到RNFL厚度的性别、年龄差异变化,本研究中患者男女例数相同、年龄相当;患者眼底符合DR国际临床分类法标准且需行PRP治疗。排除标准:严重白内障、病理性近视、玻璃体积血、弥漫性黄斑水肿、视盘或周围新生血管及其他视网膜病变。本研究经医院伦理委员会批准同意,PRP治疗前均告知患者或其家属研究方法和目的,自愿接受治疗检查并签署知情同意书。所有患者依从性好,均观察单眼的RNFL厚度变化,且均行视力、眼压、裂隙灯和眼底检查。

1.2 方法

1.2.1 PRP治疗方法 应用Nidek MC500多波长激光机,波长532nm,能量250~350mW,黄斑血管弓附近后极部光斑直径200 μm ,中周边部300 μm ,曝光时间0.2s,光斑强度Ⅲ级。每位患者分4次完成PRP,首先光凝范围为后极部视网膜,其余中周部分3次完成,每次治疗光斑数400~500点,根据眼底病变严重程度,光凝范围为距视盘周围1~1.5PD以外区域,颞侧上、下血管弓及黄斑中心凹颞侧2PD以外区域,2个光斑间隔为0.5~1个光斑直径。局限性黄斑水肿行“C”形光凝,光斑直径50 μm ,曝光时间0.1s,浅Ⅱ级光斑。7d后检查裸眼和最佳矫正视力并进行下一次治疗。所有患者PRP全部完成后1、4wk,3、6、12mo随访视力、眼压和眼底检查,PRP后3mo行FFA检查,适时补充光凝,PRP治疗均由同一位操作熟练且经验丰富的医师完成。

1.2.2 OCT检查方法 采用RS-3000型OCT的DISC CIRCLE程序,测量分析以视盘为中心、直径3.45mm范围DR患者光凝术前和术后1a(采用Follow-Up程序自动追踪模式)视盘周围RNFL厚度,按上方(S)、下方(I)、鼻侧(N)、颞侧(T)4个象限扫描显示并分析。每位患者均重复扫描5次,选择其中最高信号强度的三幅图像保存并进行数据处理。获取各个象限和全周RNFL平均厚度值。所有患者检查前均充分散大瞳孔,OCT均由同一位经验丰富的技术员完成。

统计学分析:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对PRP光凝术前和术后1、4wk,6、12mo的视盘周围各象限和全周RNFL平均厚度进行重复

测量数据的方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

DR患者PRP术后视盘各象限RNFL厚度变化结果:
 (1)上方:手术前后不同时间点的RNFL厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前比较,术后1wk时RNFL厚度未见明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后4wk时RNFL厚度增厚,差异有统计学意义($P < 0.05$),而术后6、12mo厚度呈逐渐变薄趋势,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);
 (2)下方:手术前后不同时间点的RNFL厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前比较,术后1、4wk时RNFL厚度增厚,术后4wk时厚度最厚,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后6、12mo厚度明显变薄,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);术后6mo和12mo厚度变薄趋势比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);
 (3)鼻侧:手术前后不同时间点的RNFL厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前比较,术后1、4wk时RNFL厚度无明显变化,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而术后6、12mo厚度明显变薄,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);术后6mo和12mo厚度变薄趋势比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);
 (4)颞侧:手术前后不同时间点的RNFL厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前比较,术后1、4wk时RNFL厚度增厚,4wk时厚度最厚,差异有统计学意义($P < 0.05$);而术后6、12mo厚度明显变薄,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);术后6mo和12mo厚度变薄趋势比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。
 (5)全周平均RNFL厚度:手术前后不同时间点的RNFL厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与术前比较,术后1、4wk时RNFL厚度增厚,4wk时厚度最厚,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后6、12mo厚度明显变薄,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);术后6mo和12mo厚度变薄趋势比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

3 讨论

近年来我国糖尿病患者呈逐年上升趋势,DR是糖尿病在眼科最常见的以微血管改变为主要特征的致盲性并发症。PRP是目前阻止DR进展、防止失明的最为有效和重要的手段,可使视力丧失的风险降低50%^[6],其主要机制是破坏视网膜色素上皮细胞和光感受器复合体,降低细胞的高耗氧量,使组织发生瘢痕化,脉络膜微血管的氧和营养物质便于扩散到视网膜,使视网膜缺血、缺氧状态得以改善,减少VEGF因子的产生,抑制新生血管形成,从而减少DR的并发症,达到阻止病变进展的目的。研究中我们选用的多波长532nm激光、Ⅲ级光斑,治疗作用部位在

视网膜色素上皮层和脉络膜毛细血管浅层,主要由该层黑色素细胞吸收,叶黄素吸收少。光凝后视网膜脉络膜广泛形成粘连瘢痕,改善了视网膜供血,有效地阻止了视网膜微血管病变的进展。但 PRP 治疗在有效阻止 DR 进展的同时亦具有一定的损伤性,RNFL 可发生损害出现厚度变化。有作者报道^[7],PRP 治疗后 4wk 内,RNFL 厚度较治疗前增厚,治疗 6mo 后 RNFL 厚度较治疗前降低,但目前未见更长期的报道,由此我们可以看出,PRP 治疗不可避免地对视网膜组织造成一定的损伤,在阻止 DR 微血管病变进展的同时,如何减轻和保护视网膜神经细胞的功能,术后 RNFL 厚度监测有着同样重要的临床意义。

随着 OCT 技术的发展,其分辨率和扫描速度进一步提高,使视盘周围 RNFL 测量更为精确。视觉传导功能依赖于视网膜神经纤维的多少,RNFL 的组成主要是神经节细胞的轴突,其数量又决定了 RNFL 厚度^[8],是反映视细胞和视觉传导功能的重要指标,各种致病因素导致的神经细胞功能障碍或轴突轴浆流改变均可造成 RNFL 厚度改变。

本研究中 DR 患者 PRP 术后与术前比较,术后 4wk 时视盘上方、下方、颞侧和全周 RNFL 平均厚度增加,术后 6、12mo 与术前比较,视盘各象限和全周 RNFL 平均厚度均变薄,且变薄趋势无明显变化,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这些改变可能与视盘周围神经纤维走行密集、损伤后容易发生改变有关。我们考虑视盘周围 RNFL 的损伤可能与两个方面有关:(1)光凝术中的热损伤:激光斑区域温度可以达到 40℃~60℃,这种热能可损伤视网膜全层^[9-10],神经节细胞轴突在 PRP 后亦可产生损伤,最终造成视网膜神经节细胞的永久损害。另外 532nm 波长激光主要被视网膜色素上皮层和脉络膜的黑色素细胞吸收,Ⅲ级光斑主要作用于视网膜内核层,光凝所产生的热损伤造成光斑周围组织温度亦升高,导致其非选择性的损害。视网膜毛细血管中血红蛋白吸收热能后,局部组织微循环血管受损阻塞,从而加重了视网膜组织的缺血、缺氧状态,进一步促使神经节细胞和 Müller 细胞等的凋亡增加,最终出现视盘周围 RNFL 厚度变薄。(2)糖尿病患者发生的神经退行性病变:文献报道糖尿病患者患病早期甚至眼底未发生血管改变之前 RNFL 厚度已降低^[11]。随着病程的延长和血糖波动,视网膜神经退行性病变加重,视网膜神经细胞凋亡更加显著。各种致病因素导致的神经细胞功能障碍或神经节细胞轴突萎缩,进而造成 RNFL 厚度呈逐渐下降的趋势。另外视网膜神经细胞分泌的多种生长因子(如胰岛素、VEGF、PEDF、神经生长因子等)具有一定的神经保护作用^[12],使视网膜神经细胞的凋亡减少。光凝造成的视网膜神经细胞损伤,使生长因子分泌减少,进一步导致神经退行性病变加重。有研究表明 PDR 患者 PRP 前后 VEGF 等因子降低^[13]。在本研究中可以看出,PRP 术后 4wk 时 RNFL 厚度增加明显与光凝术中的热损伤相关,而在术后 6~12mo 后由于各种因素的作用最终导致 RNFL 厚度呈现变薄的趋势。但本研究中未观察比较 DR 作为一种神经退行性病变而造成的 RNFL

厚度变化对激光治疗的干扰,今后仍需进一步大样本以相应年龄、病程、分期等因素分组观察行激光治疗与未行激光治疗的 DR 患者,在相同时间点测量视盘周围 RNFL 厚度变化规律。

因此 DR 发生的视网膜神经细胞病变和 PRP 对 RNFL 的损伤应得到充分重视,如何能够更好地保护视网膜神经细胞的机能对 DR 治疗具有重要意义。对于糖尿病患者,在严格控制血糖、血压、血脂等全身状况稳定的前提下,定期检查眼底,按 DR 的不同分期,在光凝治疗过程(尤其是 PRP)中应充分考虑 RNFL 的损伤,避免光凝过度导致视网膜神经组织发生不必要的损伤。选择适当的光凝能量、光斑大小和曝光时间,适当延长每次治疗间隔,以利于减轻视网膜的慢性炎症反应和视网膜神经细胞损伤的修复,在有效的治疗和控制 DR 的同时,最大程度地减少 PRP 对 RNFL 的损伤,降低 DR 患者视觉功能丧失的发生率。

参考文献

- Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12):1090-1101
- Ciudin A, Hernández C, Simó RI. Iron overload in diabetic retinopathy: A cause or a consequence of impaired mechanisms? *Exp Diabetes Res* 2010;2010:714108
- 陈家欣,吴瑜瑜.全视网膜光凝术对糖尿病视网膜病变视网膜神经纤维层及黄斑视网膜的影响.眼科新进展 2015;35(4):380-383
- Lim MC, Tanimoto SA, Fuflani BA, *et al.* Effect of diabetic retinopathy and paurefinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):857-862
- Kim HY, Cho HK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness change after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(1):23-26
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981;88(7):583-600
- Yazdani S, Samadi P, Pakravan M, *et al.* Peripapillary RNFL thickness changes after panretinal photocoagulation. *Optom Vis Sci* 2016;93(9):1158-1162
- Jeon SJ, Park HL, Lee JH, *et al.* Relationship between systemic vascular characteristics and retinal nerve fiber layer loss in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2018;8(1):10510
- Desmettre TJ, Mordon SR, Buzawa DM, *et al.* Micro pulse and continuous wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible lesion parameters. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):709-712
- Park YR, Jee D. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness after pattern scanning laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(3):220-225
- Shi R, Guo Z, Wang F, *et al.* Alterations in retinal nerve fiber layer thickness in early stages of diabetic retinopathy and potential risk factors. *Curr Eye Res* 2018 ;43(2):244-253
- Hernández C, Dal Monte M, Simó R, *et al.* Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:9508541
- Takamura Y, Arimura S, Miyake S, *et al.* Panretinal photocoagulation using short-pulse laser induces less inflammation and macular thickening in patients with diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2017;2017:8530261