

早期糖尿病眼底黄斑区形态及视功能改变的临床研究

史 强,董晓敏,张 明,程育宏,裴 澄

引用:史强,董晓敏,张明,等.早期糖尿病眼底黄斑区形态及视功能改变的临床研究.国际眼科杂志 2020;20(9):1519-1523

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No.2019JM-578)

作者单位:(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学第一附属医院眼科

作者简介:史强,男,在读博士研究生,主治医师,研究方向:屈光手术及视网膜疾病。

通讯作者:程育宏,男,在读博士研究生,主治医师,研究方向:眼肿瘤及玻璃体视网膜疾病. oculistcyh@163.com

收稿日期:2020-04-02 修回日期:2020-08-10

摘要

目的:分析糖尿病患者(DM)在未出现糖尿病视网膜病变(DR)前的黄斑区神经纤维层形态学、对比敏感度及黄斑视野阈值的变化。

方法:选取2015-01/2017-01在我院住院的双眼均未出现DR的2型DM患者59例(DR0组)与40例体检正常者(正常组)及40例双眼均为轻度非增殖性糖尿病视网膜病变患者(DR1组),每位被检查者均取右眼纳入研究。分别对其黄斑区神经纤维层形态学及对比敏感度、黄斑视野阈值进行对比分析。

结果:正常组、DR0组及DR1组的黄斑中心凹厚度(FT)分别为 244.45 ± 22.863 、 237.53 ± 18.240 、 $240.78 \pm 23.946\mu\text{m}$ 。三组受试者间FT、黄斑中心区视神经纤维层(RNFL),周边区RNFL平均厚度无差异($P>0.05$),黄斑中心凹体积(FV),旁中心区RNFL三组间均有差异($P<0.05$)。三组受试者在3、6、12、18c/d的对比敏感度和黄斑中心MS、MS1~4、MS5~16、MS1~16的视敏度阈值比较均有差异($P<0.05$)。

结论:DM患者在发生DR前会出现RNFL变薄和FV减小、视功能对比敏感度下降和视野的改变;光学相干断层扫描、对比敏感度和视野检查可为DR早期筛查及干预提供了重要依据。

关键词:糖尿病视网膜病变;对比敏感度;黄斑区神经纤维层厚度;黄斑视野

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.10

Clinical studies of early diabetic macular morphology and visual function changes

Qiang Shi, Xiao-Min Dong, Ming Zhang, Yu-Hong Cheng, Cheng Pei

Foundation item: Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Province (No.2019JM-578)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an

Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yu - Hong Cheng. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. oculistcyh@163.com

Received:2020-04-02 Accepted:2020-08-10

Abstract

• **AIM:** To analyze the changes in contrast sensitivity of macular nerve fiber layer and visual function and macular visual field in diabetic patients before diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Case-control study, from Jan 2015 to Jan 2017 choose 59 cases of type 2 diabetes without diabetic retinopathy were selected as the observation group, 40 normal persons and 40 patients with mild non-proliferative diabetic retinopathy were selected as the control group. The morphology of the nerve fiber layer in the macular area, the contrast sensitivity of visual function, and the threshold of macular field were compared and analyzed.

• **RESULTS:** The average thickness of the fovea (FT) in normal group, DR0 group and DR1 group were 244.45 ± 22.863 , 237.53 ± 18.240 , $240.78 \pm 23.946\mu\text{m}$. There was no statistically significant difference in the average FT, retinal nerve fiber layer thickness in foveal central field (RNFL-C), RNFL thickness in perifovea among the three groups ($P>0.05$). The foveal volume (FV), RNFL thickness in parafovea between the three groups was statistically significant ($P<0.05$). Visual function contrast sensitivity test: the differences in contrast sensitivity of normal group, DR0 group and DR1 group at 3, 6, 12, 18c/d spatial frequency were statistically significant ($P<0.05$). Visual function of macular field: the difference in visual acuity threshold of the macular centers MS, MS1-4, MS5-16, MS1-16 in the normal group, DR0 group and DR1 group is statistically significant ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Before diabetic retinopathy, diabetic patients will have macular nerve fiber thinning and fovea volume reduction, visual function contrast sensitivity decline and visual field changes. OCT, contrast sensitivity and visual field examination can be diabetic retinopathy. Early screening and intervention provide important evidence.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; contrast sensitivity; macular retinal nerve fiber thickness; macular field

Citation: Shi Q, Dong XM, Zhang M, *et al.* Clinical studies of early diabetic macular morphology and visual function changes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(9):1519-1523

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最为常见和严重的并发症之一,已经成为全球性四大主要致盲原因之一,预计到2030年全球约有3亿DR患者^[1-2]。长期以来,人们认为DR的主要病理改变为微血管损害,临床上对于糖尿病患者(diabetic mellitus, DM)是否合并视网膜病变的诊断主要是通过眼底检查、荧光眼底血管造影来确定。近年来,随着对DR的深入研究,发现除了微血管损害外,DR还涉及神经组织的慢性退行性改变,并且是伴随整个糖尿病病程,这提示视网膜神经损害发生在血管损害之前^[3-4]。目前,对糖尿病性视网膜神经损害研究不多,特别是针对早期DM的黄斑形态及视功能改变的临床研究很少。因此,我们拟通过本次临床研究对早期DM视网膜神经组织形态学及功能变化的研究,为DM临床上早期发现视网膜病变寻找便捷有效的诊断方法提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性病例对照研究。选取2015-01/2017-01在我院住院的双眼均未出现DR的2型DM患者59例(DR0组)与40例双眼均为轻度非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者(DR1组)及在我院体检正常的志愿者40例(正常组),每位被检查者均取右眼纳入研究。入选标准:(1)所有DM患者符合2010年WHO关于糖尿病的诊断标准,并除外全身其他基础疾病,如高血压、代谢性疾病等。(2)DR采用2014年《我国糖尿病视网膜病变诊疗指南》的诊断标准^[5]。DR0组:满足DM诊断条件而眼底无DR的病变特征;DR1组:满足DM诊断条件而眼底符合DR I期的患者;正常组:为同期在我院体检科检查人群,年龄、性别与观察组匹配,全身无糖尿病、高血压等可以引起眼部并发症的疾病,眼部无白内障、青光眼、视网膜血管性、视神经性疾病且无同样疾病的病史。三组受检者间年龄、性别组成、BCVA、眼压比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究符合《赫尔辛基宣言》,研究方案经西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

1.2 方法 三组受检者均检查BCVA、验光、散瞳下间接检眼镜检查眼底、眼底血管造影、黄斑区OCT、黄斑视野、对比敏感度。

1.2.1 黄斑区中央视网膜厚度检查 使用频域OCT进行黄斑视网膜神经纤维扫描,记录黄斑9个分区的视网膜神经上皮层的平均厚度,快速扫描模式对黄斑部进行检查,记录黄斑区中心凹厚度(foveal thickness, FT)、黄斑中心凹体积(foveal volume, FV)、黄斑中心区视神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL)、旁中心区RNFL、周边区RNFL。检查均由同一位医师在同一个暗室环境下进行,被检眼处于自然瞳孔状态。

1.2.2 平均视敏度检查 使用自动视野检查仪视野计:选择中央10~2全阈值程序,检测策略为SITA标准程序。采用生理盲点自动监视和微型摄像监视相结合,检查范围为中心视野10度共16个阈值检测点;视野结果中固视丢

失率、假阳性率及假阴性率均小于15%,认为结果可靠;选择视野结果中的2个参数:平均光敏感度(MS)和平均偏差(MD);在中心注视点增加一个刺激点即为Fovea,测量黄斑中心凹光敏感度(foveal sensitivity)。检查时,所有被检者为最佳视力矫正状态,按标准程序行10~2黄斑视野定量检测,所有被检者均由同一技师按相同检查程序进行。测量出黄斑中心旁16个位点的光阈值的平均视敏度。

1.2.3 对比敏感度检查 使用对比敏感度仪测量BCVA下的对比敏感度,测试距离为2.5m,被检者在暗室中适应10min左右进行对比敏感度检测。所有被检者的对比敏感度均由同一位医师进行检测。

统计学分析:采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,三组间采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;各指标间相关性采用Pearson相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者黄斑区OCT参数比较 三组受检者FT、黄斑中心区RNFL、周边区RNFL平均厚度的差异无统计学意义(均 $P>0.05$),FV、旁中心区RNFL三组间差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。DR0组及DR1组的FV、旁中心区RNFL均薄于正常组;进一步LSD-*t*检验进行两两比较显示,DR1组与正常组在FV及旁中心区RNFL的差异具有统计学意义($t=2.581, P=0.014; t=2.362, P=0.021$),见表2。

2.2 三组受检者不同象限的神经纤维层厚度比较 三组受检者的黄斑旁中心区RNFL上方、鼻侧、下方RNFL差异有统计学意义(均 $P<0.05$),颞侧RNFL三组间比较差异无统计学意义($P=0.216$)。使用LSD-*t*检验进行两两比较显示,在黄斑旁中心区,DR1组在各象限的RNFL均小于DR0组及正常组,其中上方、鼻侧、下方与正常组比较差异均具有统计意义($P<0.05$,表3)。三组受检者黄斑周边区鼻侧RNFL比较差异有统计学意义($P<0.05$),使用LSD-*t*检验进行两两比较显示,DR1组与正常组比较差异具有统计学意义($t=2.973, P=0.004$),见表4。

2.3 三组受检者对比敏感度检测结果 三组受检者在3、6、12、18c/d空间频率的对比敏感度的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。进一步用LSD-*t*检验进行两两比较显示,DR0组与正常组相比,当空间频率在3、6、12、18c/d时,对比敏感度值下降,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);DR1组与正常对照组相比,当空间频率在3、12、18c/d时,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表5。

2.4 三组受检者黄斑视野检测结果 三组受检者的黄斑中心MS、MS1~4、MS5~16、MS1~16的视敏度阈值比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。进一步用LSD-*t*检验进行两两比较显示DR0组与正常组比较,黄斑中心MS、MS1~4、MS5~16、MS1~16均较低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$)。DR1组与正常组比较,黄斑中心MS、MS1~4、MS5~16、MS1~16同样均偏低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$)。DR1组同DR0组相比,除中心MS外的其余各项间差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),见图1,表6。

表 1 三组受检者一般资料比较

组别	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)
正常组	40	51.80±6.00	24/16	0.08±0.03	15.78±3.76
DR0组	59	52.64±5.58	34/25	0.09±0.04	16.23±3.44
DR1组	40	53.63±5.20	23/17	0.09±0.03	16.06±3.15
F/χ^2		1.064	0.286	0.362	1.502
P		0.348	0.867	0.753	0.320

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。

表 2 三组受检者黄斑区 OCT 参数比较

组别	眼数	FT(μm)	FV(μm^3)	黄斑中心区 RNFL(μm)	旁中心区 RNFL(μm)	周边区 RNFL(μm)
正常组	40	244.45±22.863	10.058±0.486	278.40±15.926	317.863±18.847	278.934±13.659
DR0组	59	237.53±18.240	9.934±0.399	275.85±11.020	313.780±12.481	275.076±9.040
DR1组	40	240.78±23.946	9.79±0.528	272.55±15.665	308.219±15.216	272.694±14.791
F		1.266	3.333	1.768	4.002	2.647
P		0.285	0.039	0.175	0.020	0.074

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。

表 3 三组受检者黄斑旁中心区不同象限 RNFL 比较

组别	眼数	上方	鼻侧	下方	颞侧
正常组	40	321.13±19.476	322.43±20.454	318.90±19.091	309.00±19.193
DR0组	59	318.44±12.331	316.64±14.947	313.86±12.467	306.17±12.365
DR1组	40	310.93±16.044	310.58±21.347	308.25±15.884	303.13±13.499
F		4.549	4.060	4.671	1.548
P		0.012	0.019	0.011	0.216

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。

表 4 三组受检者黄斑周边区不同象限 RNFL 比较

组别	眼数	上方	鼻侧	下方	颞侧
正常组	40	283.25±17.00	298.18±15.275	268.18±14.600	266.18±14.534
DR0组	59	279.49±11.49	294.39±10.454	263.03±14.204	263.39±10.386
DR1组	40	278.45±17.854	287.40±17.095	261.70±17.600	263.23±16.994
F		1.135	6.105	2.037	0.613
P		0.324	0.003	0.135	0.543

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。

表 5 三组受检者对比敏感度检测结果

组别	眼数	3c/d	6c/d	12c/d	18c/d
正常组	40	1.63±0.19	1.81±0.17	1.57±0.24	1.14±0.20
DR0组	59	1.54±0.16	1.73±0.15	1.42±0.16	0.97±0.15
DR1组	40	1.49±0.16	1.81±0.16	1.42±0.18	0.94±0.16
F		7.148	3.648	8.156	18.818
P		0.001	0.029	<0.001	<0.001

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。

表 6 三组受检者黄斑视野 MS 检测结果

组别	眼数	中心 MS	MS1~4	MS5~16	MS1~16
正常组	40	34.40±1.97	32.58±2.60	32.09±1.66	32.21±1.83
DR0组	59	32.63±1.70	30.77±1.84	30.24±1.17	30.37±1.69
DR1组	40	31.93±1.82	29.54±2.24	29.23±2.13	29.31±2.14
F		20.065	19.358	25.587	24.985
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:正常组:体检正常的志愿者;DR0组:双眼均未出现DR的2型DM;DR1组:双眼均为NPDR患者。中心MS指图1中0位点视野阈值,MS1~4指图1中1~4位点视野阈值平均值,MS5~16指图1中5~16位点视野阈值平均值,MS1~16指图1中1~16位点视野阈值平均值。

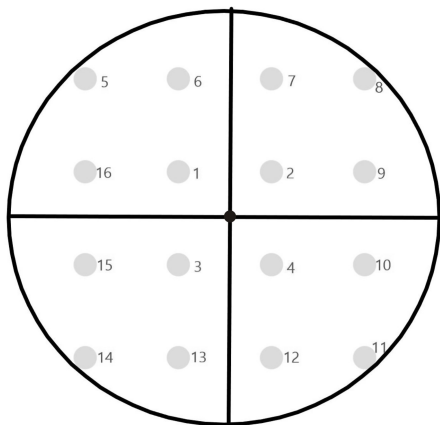


图1 黄斑视野位点标记图 圆心0位点指黄斑中心凹视野位点,1~16位点指间距为2°视野、以中心凹为中心的4×4等距点阵排列视野测量位点,1~4为靠近中心凹位点,5~16为远离中心凹位点。

3 讨论

DR 作为糖尿病常见的眼部并发症,重要的治疗原则是早发现早治疗,否则可严重损害视觉功能导致不可逆性盲,但常因早期缺乏症状而不易被发现,因此早期发现 DR 在临床上有着非常重要的意义。既往的研究报道中早有指出,在糖尿病初发期即有视网膜神经节细胞及神经胶质细胞的变性^[6],Satue 等^[7]使用频域 OCT 分析 DR 显示,RNFL 与 DM 病程及血糖控制状态呈正相关。本研究中我们发现,无论是否已经出现 DR,2 型 DM 患者的黄斑中心区、旁中心区、周边区 RNFL 平均厚度均较正常组变薄。Chen 等^[8]研究显示未发生视网膜血管病变的 DM 中,FT 及感光细胞层厚度均显著减少;VuJosevic 等^[9]使用频域 OCT 测量不同程度眼底病变的 DM 患者的 RNFL 时发现:无视网膜血管病变的 DM 患者黄斑区上方的 RNFL 显著低于非糖尿病组。Hafner 等^[10]使用频域 OCT 研究早期 DM 的 FT、神经节细胞厚度及视盘周围 RNFL 均呈现与非糖尿病对照组的差异,同时使用 OCT 血管造影检查黄斑凹毛细血管密度较非糖尿病对照组存在明显差异。国内学者沈沛阳等^[11]采用频域 OCT 观察 DM 早期黄斑区视网膜结构的变化时发现,DM 在 DR 出现前就已经发生黄斑区 RNFL 和神经节细胞和内丛状层厚度变薄,以上研究均与本研究结果一致。因此检测黄斑区 RNFL 或有助于早期发现糖尿病。遗憾的是本研究中 DR0 期虽然整个黄斑区 RNFL 均显示较正常组降低,然而仅有 DR1 期部分区域的差异是有统计学意义的,这或许与取样不是以人群为基础及样本量偏小有关,今后的研究中我们将继续改善以上不足。

视觉对比敏感度测试是一种心理物理学检查手段,其可以反应视网膜功能的情况。本研究中,我们发现 DR0 组即 NDR 情况下对比敏感度已出现全频段下降。说明 DM 早期眼底无明显改变时,对比敏感度已经发生改变,并随着病变的进展,可出现各个空间频率的下降,对比敏感度能反映视网膜功能微小变化,有助于早期诊断 DR;这同国内一些研究观点相近。Neriyaniuri 等^[12]发现无眼底

改变的 DM 远距离及近距离对比敏感度均较正常人下降,Mc Anany 等^[13]通过研究 40 例 NDR 患者与 20 例非糖尿病对照者的字母视标对比敏感度有着显著降低,何利东等^[14]在针对亚临床 DR 早期诊断中亦得到相似结论。

除了对比敏感度外,视野检查的逐渐普及同样为糖尿病眼部并发症的尽早发现提供了一定基础。在本研究中,DR0 组 DR1 组均较正常组发生了 MS 的下降,DR1 组较正常组 MS 进一步下降,以上差异均具有统计学意义。Sharanjeet 等^[15]研究 32 名健康受试者、30 例无 DR 患者及 30 例患有轻度 NPDR 的黄斑视野视网膜敏感度下降 1.45dB。陆宇杰等^[16]曾使用微视野计测量 70 例无眼底改变的 DM 及 20 名正常人进行了黄斑 20 度视网膜平均光敏感度,前者平均值较正常对照组低,且两组差异有统计学意义。以上说明视网膜功能性要先于眼底形态学的改变,所以功能检查比形态学检查更加敏感,更有助于 DM 及早发现眼部并发症。

所有结果均显示在 DR 发生之前 DM 的视网膜形态及功能均已异常变化,随着病程发展亦随之改变,在 DR 发生之前对于 DM 通过多种具有客观、无创且敏感性较高的检测手段,我们能够及早且定量地发现视功能局部变化,全面了解视网膜的病变情况,为 DR 的早期诊断、随访、治疗及预后提供重要的参考依据。

参考文献

- 1 Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139(1):7-14
- 2 Sosna T. History of diagnosis and therapy of diabetic retinopathy. *Vnitř Lek* 2016; 62 (3):S136-141
- 3 Behl T, Velpandian T, Kotwani A. Role of altered coagulation - fibrinolytic system in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Vascul Pharmacol* 2017;92(1): 1-5
- 4 Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, et al. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(12): 1257-1270
- 5 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(11): 851-865
- 6 Garcia M, Cipres M, Melchor I, et al. Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2019;2019: 1825819
- 7 Satue M, Cipres M, Melchor I, et al. Ability of Swept source OCT technology to detect neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Jap J Ophthalmol* 2020; 64(4): 367-377
- 8 Chen Y, Li J, Yan Y, et al. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1): 12-15
- 9 VuJosevic S, Muraca A, Gatti V, et al. Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(12): 5074-5081
- 10 Hafner J, Karst S, Sacu S. et al. Correlation between corneal and retinal neurodegenerative changes and their association with microvascular perfusion in type II diabetes. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(4): e545-e550
- 11 沈沛阳, 陈王灵, 冼文光, 等. 采用频域 OCT 观察糖尿病患者早

期黄斑区视网膜结构的变化. 眼科新进展 2017; 37(1):42-45

12 Neriyani S, Park C, Liu K, *et al.* Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101(9):1174-1178

13 Mc Anany J, Park J, Liu K, *et al.* Contrast sensitivity is associated with outer-retina thickness in early-stage diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(2): e224-e231

14 何利东, 李春花 邹文青. 早期糖尿病视网膜病变视觉对比敏感度变化的临床研究. 宁夏医学杂志 2017; 39(8): 753-755

15 Sharanjeet K, Ismail SA, Mutalib HA, *et al.* HbA1c and retinal sensitivity in diabetics using microperimetry. *J Optometry* 2019; 12(3): 174-179

16 陆宇杰, 蔡小军. 无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者黄斑区微视野的改变. 国际眼科杂志 2018;18(8):1525-1529

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)