

糖尿病患者视网膜神经节细胞复合体和神经纤维层厚度的变化

董宁¹, Siham Almansoor^{1,2}, 高玲¹

(1. 中南大学湘雅二医院眼科, 湖南省长沙市 410011; 2. 浙江大学医学院附属第二医院眼科, 浙江省杭州市 310000)

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 光学相干断层扫描血管成像技术; 神经节细胞复合体; 视网膜神经纤维层; 脉络膜毛细血管密度

[摘要] **目的** 观察 2 型糖尿病(T2DM)患者中视网膜神经纤维层(RNFL)和神经节细胞复合体(GCC)厚度的变化,分析其神经结构与微循环之间的相关关系。**方法** 采用横断面回顾性研究,入选 2 型糖尿病患者 45 例 71 眼、健康受试者 36 例 68 眼。采用光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)检测黄斑部的 GCC 厚度、视盘周围 RNFL 厚度、视网膜脉络膜毛细血管丛的微血管密度。观察不同分期糖尿病视网膜病变(DR)患眼中 RNFL 和 GCC 厚度变化,分析它们与微血管密度的相关关系。**结果** 与对照组相比,NDR 组(无 DR 的糖尿病患者)GCC 中局部丢失体积(FLV, $P=0.00$)、整体丢失体积(GLV, $P=0.00$)显著升高,可能是视网膜神经结构损伤的早期敏感指标。与对照组相比,轻中度非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)组的下侧和鼻侧象限 RNFL 显著变薄($P=0.00$),可能是 RNFL 丢失的敏感区域。重度 NPDR 组中鼻侧象限 RNFL 仍然显著变薄,但下侧、颞侧象限 RNFL 显著增厚($P=0.00$)。增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)组中 RNFL 和 GCC 大部分参数普遍增厚($P=0.00$),可能与视网膜水肿导致的视网膜增厚有关。Spearman 分析显示 GCC、RNFL 厚度与视网膜厚度呈正相关。此外,GCC 及 RNFL 厚度与视网膜脉络膜毛细血管包括浅层毛细血管丛(SCP)、深层毛细血管丛(DCP)和脉络膜层毛细血管丛(CCP)的密度呈负相关。**结论** GCC 的 FLV 和 GLV 局限性丢失,可能是评价早期视网膜神经结构损伤的敏感指标。随 DR 的进展,RNFL 厚度呈现先变薄后增厚的趋势,还需要扩大样本量进一步研究。

[中图分类号] R5;R77

[文献标识码] A

The thickness variation of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer thickness in patients with diabetes mellitus

DONG Ning¹, Siham Almansoor^{1,2}, GAO Ling¹

(1. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

[KEY WORDS] diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography; ganglion cell complex; retinal nerve fiber layer; choroidal capillary plexus density

[ABSTRACT] **Aim** To observe the thickness variation of retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. To analyze the correlation of retinal neural structure parameters and microcirculation parameters. **Methods** This was a cross-sectional retrospective study including 45 T2DM patients (71 eyes) and 36 healthy controls (68 eyes). The optical coherence tomography angiography (OCTA) was used to examine GCC thickness, RNFL thickness, microvascular density of retinal superior capillary plexus, retinal deep capillary plexus and choroidal capillary plexus. Then the RNFL and GCC thickness changes were observed in the diabetic retinopathy (DR) patients of different stages, furthermore, the correlation was analyzed between these parameters and microvascular density. **Results** Compared with the control group, the focal loss volume (FLV, $P=0.00$) and global

[收稿日期] 2020-03-28

[修回日期] 2020-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81072221);湖南省重点研发计划(2017SK2020)

[作者简介] 董宁,硕士研究生,研究方向为眼底病、糖尿病视网膜病变。通信作者高玲,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为眼底病、糖尿病视网膜病变,E-mail 为 gaoling6287@csu.edu.com。

loss volume (GLV, $P=0.00$) of GCC thickness increased significantly in NDR group (DM patients without DR), so FLV and GLV might be the potential sensitive parameters to assess early loss of retinal ganglion cell (RGC) in NDR patients. Compared with the control group, the RNFL thickness decreased initially in the inferior and nasal quadrant in the patients with mild non-proliferative DR (NPDR) and moderate NPDR ($P=0.00$), implying the more susceptibility regions for RNFL loss. In the severe NPDR group, the nasal RNFL thickness were still thinner ($P=0.00$), whereas the inferior and temporal RNFL thickness went up significantly, compared with the control group ($P=0.00$). In the PDR group, RNFL and GCC thickness in most regions were thicker than the control group, which might be relevant to retina thickening caused by the edema of retina. This might be supported by the positive correlation between the GCC/RNFL thickness and the retinal thickness revealed by the Spearman correlation analysis. In addition, the GCC and RNFL thickness were negatively correlated with retinal superficial capillary plexus (SCP) density, the deep capillary plexus (DCP) density and choroidal capillary plexus (CCP) density. **Conclusion** Local loss of GCC occurred in advance of the presence of DR, FLV and GLV in GCC thickness might be the potential sensitive parameters to assess early loss of RGC. With the development and progress of DR, the RNFL thickness tends to drop down influentially, then goes up finally. Therefore, further prospective and longitudinal clinical researches are needed.

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 常见的严重并发症之一, 一直被认为是主要累及视网膜微血管的一种慢性进展性病变^[1]。但近期有学者提出, 视网膜神经变性可能在特征性微血管病变之前即已出现^[2]。50% 的视网膜神经节细胞位于黄斑部, 可能与黄斑部的三层毛细血管丛即视网膜浅层毛细血管丛 (superficial capillary plexus, SCP)、中间层毛细血管丛 (middle capillary plexus, MCP) 以及深层毛细血管丛 (deep capillary plexus, DCP) 密度相关^[3]。光学相干断层扫描血管成像技术 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 的应用^[4], 为观察糖尿病性神经结构及微血管变化提供了有力工具^[5]。本研究采用 OCTA, 检测神经节细胞复合体 (ganglion cell complex, GCC) 厚度、视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度, 分析它们与视网膜脉络膜毛细血管密度的相关关系, 探讨在不同分期的 DR 患者中神经和血管变化。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为横断面描述性研究, 按照赫尔辛基的原则进行, 并得到中南大学湘雅二医院伦理委员会的全面批准。所有受试者均被告知有关研究目的和过程, 并获得其知情同意。

2017 年 10 月至 12 月于中南大学湘雅二医院就诊的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者作为研究对象。纳入标准: ①符合 2014 年美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 发布的 2 型糖尿病患者诊断标准^[6]; ②能配合本次研

究的检查; ③眼科检查和影像资料清晰、完整。排除标准: ①等效球镜度数 $\geq \pm 6.0$ D; ②患其他内眼疾病; ③有眼科手术史或配戴角膜接触镜史; ④眼压 ≥ 21 mmHg; ⑤患青光眼或其他视网膜疾病; ⑥血压 $> 140/90$ mmHg, 以及有其他严重系统性疾病, 如冠心病、贫血、肾病等病史; ⑦接受过眼部治疗者 (如视网膜激光光凝治疗、局部注射类固醇或抗 VEGF 治疗); ⑧严重的屈光间质混浊, 配合欠佳, 单眼或双眼检查图像欠清晰。招募与糖尿病组年龄和性别相匹配的健康个体作为对照组, 纳入标准为: ①双眼最佳矫正视力 ≥ 1.0 ; ②双眼等效球镜度数 < 6.0 D; ③双眼前节、眼底检查未见异常; ④双眼神经纤维层厚度未见异常; ⑤无其他眼科和严重系统性疾病。

1.2 分组

参照早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)^[6] 标准, 对研究对象进行 DR 分期。糖尿病组共 45 例 71 眼分为 4 组: ①不伴有临床可见的 DR (no diabetic retinopathy, NDR) 组 16 例 29 眼; ②轻度或中度非增殖性糖尿病视网膜病变 (mild and moderate non-proliferative DR, mNPDR) 组 18 例 27 眼; ③重度非增殖性糖尿病视网膜病变 (severe non-proliferative DR, sNPDR) 组 5 例 7 眼; ④增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 组 6 例 8 眼。对照组共 36 例 68 眼。

1.3 研究方法

所有研究对象均由经验丰富的眼底病医师行全面的眼科专科检查, 包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) [采用对数视力表, 以最小分辨角对数视力表 (logarithm of minimal angle of resolution, logMAR) 表示]、眼内压 (intraocular pres-

sure, IOP; 非接触式眼压计)、眼前节裂隙灯检查、前置镜下眼底检查。辅助检查包括电脑验光、七视野眼底照相、OCTA 等。

受试者扩瞳后使用商业化 SD-OCTA (RTVue-XR, Optovue Inc, Fremont, CA, USA), 获取以下参数。①黄斑部的视网膜厚度参数: 包括视网膜厚度、GCC 厚度、RNFL 厚度; ②视网膜脉络膜微血管密度: 包括视网膜浅层毛细血管丛 (SCP) 密度、视网膜深层毛细血管丛 (DCP) 密度以及脉络膜层毛细血管丛 (choroidal capillary plexus, CCP) 密度等参数^[7-8]。根据视盘周围 3.45 mm 直径的 6 个圆形扫描和 8 个线性扫描的图像, 计算 RNFL 厚度; 根据黄斑部 7 mm×7 mm 区域扫描图像, 计算 GCC 厚度。依靠 RTVue SD-OCT 自带软件系统, 计算 GCC 的整体丢失体积 (global loss volume, GLV) 和局部丢失体积 (focal loss volume, FLV)^[9-10]。

1.4 统计学处理

计量资料均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。每次相关测量至少重复 3 次。通过 *F* 检验 (两组) 或 Brown-Forsythe 检验 (\geq 三组) 检测方差齐性。正态分布的数据采用 Shapiro-Wilk 检验进行分析。如果符合正态分布且方差齐性, 采用标准的 Student *t* 检验进行两组间的比较分析, 否则采用 Mann-Whitney U 非参数检验分析两组之间的差异。采用 Spearman 相关性分析糖尿病组的 GCC 参数与 RNFL 参数之间的相关性。*P*

≤ 0.05 为差异有统计学意义。采用 SPSS 22.0 软件行统计学分析及作图。

2 结果

2.1 一般资料

对照组和糖尿病组平均年龄分别为 (50.12±8.76) 岁、(56.69±8.93) 岁, 男女性别比分别为 33/35 和 37/34。将糖尿病组按 DR 分期进一步分为 NDR 组 (29 眼)、mNPDR 组 (27 眼)、sNPDR 组 (7 眼)、PDR 组 (8 眼)。各组年龄、性别、最佳矫正视力 logMAR 值、眼压和糖尿病病程见表 1。与对照组相比, 各组患者性别构成比及视力均无统计学差异, PDR 组眼压值比对照组略低, 可能由于 PDR 组患者较少造成; 其他组患者年龄增大, 除 PDR 组外与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 NDR 组患者相比, sNPDR 组 ($P = 0.013$) 和 PDR 组 ($P = 0.042$) 患者视力明显下降, 可能由于病变进展影响视力或者后者组内人数过少导致。与 mNPDR 组相比, sNPDR 组糖尿病病程延长, 差异有统计学意义 ($P = 0.023$), 可能由于重度非增殖性糖尿病视网膜病变需要更久的糖尿病病程时间。提示在分析结果时, 必须结合年龄、糖尿病病程对视网膜神经结构和微循环的影响。

表 1. 各组的一般资料

Table 1. General data of each group

一般资料	对照组 (68 眼)	NDR 组 (29 眼)	mNPDR 组 (27 眼)	sNPDR 组 (7 眼)	PDR 组 (8 眼)
年龄 (岁)	50.12±8.76	56.50±8.02 ^a	57.00±8.75 ^a	59.86±7.53 ^a	53.60±14.33
男/女 (例)	33/35	12/17	17/10	4/3	4/4
最佳矫正视力 (logMAR)	0.13±0.21	0.11±0.15	0.22±0.29	0.31±0.23 ^b	0.54±0.46 ^b
眼压 (mmHg)	15.97±2.04	14.76±2.44	16.01±3.22	16.14±3.82	13.51±1.65 ^a
DM 病程 (年)	—	7.34±4.64	6.63±4.32	11.63±6.94 ^c	10.32±7.91

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 NDR 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 mNPDR 组比较。

2.2 黄斑部的神经节细胞复合体厚度

GCC 厚度包括 GCC 总厚度 (total GCC thickness, tGCC)、上方 GCC 厚度 (superior GCC thickness, sGCC)、下方 GCC 厚度 (inferior GCC thickness, iGCC)、局部丢失体积 (FLV) 和整体丢失体积 (GLV)。与对照组相比, NDR 组的 FLV 和 GLV 显著增高 (P 均 < 0.05), PDR 组的 GCC 厚度包括 tGCC、sGCC、iGCC 增加, 而 FLV 与 GLV 减少, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。与 NDR 组相比,

mNPDR 组 FLV 减少, PDR 组 GCC 厚度增加而 FLV 和 GLV 则减少 ($P < 0.05$)。与 mNPDR 组相比, PDR 组 GCC 厚度增加, GLV 减少 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 视盘周围视网膜神经纤维层厚度

RNFL 厚度包括平均 RNFL 厚度 (Avg RNFL thickness)、上半部分平均 RNFL 厚度 (Avg superior RNFL) 和下半部分平均 RNFL 厚度 (Avg inferior RNFL); 细分为上侧象限 RNFL 厚度 (superior RNFL)、下侧象限 RNFL 厚度 (inferior RNFL)、鼻侧

象限 RNFL 厚度 (nasal RNFL)、颞侧象限 RNFL 厚度 (temporal RNFL)。与对照组相比,在 NDR 组和 mNPDR 组中的下侧和鼻侧象限 RNFL 变薄 ($P < 0.05$);在 sNPDR 组中鼻侧象限 RNFL 仍然变薄 ($P < 0.05$),但颞侧、下侧象限 RNFL 反向增厚 ($P < 0.05$);在 PDR 组中,除上侧象限 RNFL 无显著变化

以外,其他象限 RNFL 显著增厚,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在各组逐级比较中,与 NDR 组相比,sNPDR 组下侧象限 RNFL 增厚,PDR 组神经纤维层除上侧象限外均广泛增厚;与 mNPDR 组相比,PDR 组神经纤维层除上侧象限外仍然广泛增厚,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$;表 3)。

表 2. 各组黄斑部神经节细胞复合体参数

Table 2. The GCC parameters in macula of each group

神经节细胞复合体参数	对照组 (68 眼)	NDR 组 (29 眼)	mNPDR 组 (27 眼)	sNPDR 组 (7 眼)	PDR 组 (8 眼)
总厚度 (μm)	101.54 \pm 5.49	100.04 \pm 10.27	104.85 \pm 13.32	111.10 \pm 23.38	139.75 \pm 39.11 ^{abc}
上方厚度 (μm)	101.69 \pm 5.93	100.23 \pm 9.53	104.33 \pm 13.36	108.04 \pm 16.00	141.72 \pm 42.06 ^{abc}
下方厚度 (μm)	101.40 \pm 5.37	99.86 \pm 11.78	105.27 \pm 14.69	114.18 \pm 31.48	137.80 \pm 37.16 ^{abc}
局部丢失体积 (%)	0.56 \pm 0.40	1.35 \pm 1.75 ^a	1.09 \pm 2.05 ^b	1.21 \pm 1.39	0.47 \pm 0.86 ^{ab}
整体丢失体积 (%)	1.17 \pm 1.28	2.93 \pm 4.38 ^a	1.78 \pm 2.94	1.66 \pm 2.01	0.83 \pm 1.84 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 NDR 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 mNPDR 组比较。

表 3. 各组视盘周围视网膜神经纤维层厚度

Table 3. The RNFL parameters of retina around optic disc in each group

神经纤维层厚度 (μm)	对照组 (68 眼)	NDR 组 (29 眼)	mNPDR 组 (27 眼)	sNPDR 组 (7 眼)	PDR 组 (8 眼)
平均厚度	110.68 \pm 7.42	109.72 \pm 9.70	108.15 \pm 10.25	117.50 \pm 34.27	138.63 \pm 45.25 ^{abc}
上半部分平均厚度	113.68 \pm 8.77	113.28 \pm 11.49	110.70 \pm 11.95	119.83 \pm 31.99	139.50 \pm 50.90 ^{abc}
下半部分平均厚度	107.69 \pm 7.02	106.03 \pm 8.97	105.37 \pm 10.70	115.00 \pm 36.42	137.88 \pm 41.82 ^{abc}
上侧象限厚度	137.56 \pm 12.15	136.62 \pm 15.61	135.59 \pm 15.11	133.67 \pm 23.64	147.63 \pm 38.16
颞侧象限厚度	82.63 \pm 8.28	84.83 \pm 9.17	84.96 \pm 9.83	100.83 \pm 33.05 ^a	131.38 \pm 60.79 ^{abc}
下侧象限厚度	139.28 \pm 10.03	121.58 \pm 12.64 ^a	132.93 \pm 14.01 ^a	149.56 \pm 33.44 ^{ab}	156.13 \pm 40.57 ^{abc}
鼻侧象限厚度	109.77 \pm 8.25	80.38 \pm 10.07 ^a	83.96 \pm 12.75 ^a	100.67 \pm 48.94 ^a	119.75 \pm 57.90 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 NDR 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 mNPDR 组比较。

2.4 神经节细胞复合体厚度及神经纤维层厚度与视网膜脉络膜微血管密度之间的 Spearman 相关性分析

有关 SCP、DCP、CCP 详细资料见课题组前期发表的文章^[11]。NDR 患者 GCC 厚度参数中除外 FLV 和 GLV,其余参数与视网膜脉络膜各层毛细血管 (包括 SCP、DCP、CCP) 密度均呈负相关,其中与 SCP 密度的相关系数最高;其 RNFL 参数中除上侧象限与下侧象限厚度外,其余参数与 DCP 和 CCP 密度呈负相关 (表 4 和表 5)。

2.5 黄斑部视网膜厚度

黄斑部视网膜厚度包括黄斑中心凹厚度 (foveal)、黄斑旁中心凹厚度 (par-fovea)、上半部分厚度 (sup-hemi)、下半部分厚度 (inf-hemi)、中央黄斑区厚度 (central)、颞侧象限厚度 (temporal)、上侧象限厚度 (superior)、鼻侧象限厚度 (nasal)、下侧象限

厚度 (inferior)。与对照组相比,NDR 患者黄斑部颞侧及下侧象限厚度显著变薄,sNPDR 组黄斑中心凹厚度以及鼻侧、下侧象限黄斑厚度明显增厚,而 PDR 患者黄斑视网膜厚度参数均显著增加 ($P < 0.05$)。在分级比较中,与 NDR 患者相比,mNPDR 组下半部分黄斑厚度和下侧象限黄斑厚度均显著增厚,sNPDR 组患者颞侧象限黄斑厚度显著增厚 ($P < 0.05$);其余组间分级比较均无统计学差异 ($P > 0.05$;表 6)。黄斑部视网膜厚度与 GCC 厚度和 RNFL 厚度呈正相关 (图 1 和图 2)。在 DR 进程的晚期,水肿增厚的视网膜会影响 GCC 以及 RNFL 的厚度,可以解释 GCC 和 RNFL 在轻/中度 NPDR 患者变薄,而在重度 NPDR 和 PDR 患者却增厚。因此 GCC 和 RNFL 厚度并不能准确反映糖尿病患者中视网膜神经节细胞丢失的严重程度,将来应该进一步研究,寻找更敏感更可靠的临床参数。

表 4. 无视网膜病变的糖尿病患者 GCC 厚度与 SCP、DCP 及 CCP 密度的 Spearman 相关性分析

Table 4. Correlation analysis of GCC thickness and SCP,DCP,CCP density parameters in NDR patients by Spearman's analysis

血管密度	神经节细胞复合体厚度			血管密度	神经节细胞复合体厚度		
	总厚度	上方厚度	下方厚度		总厚度	上方厚度	下方厚度
浅层毛细血管丛密度				黄斑旁中心凹	-0.38 ^c	-0.40 ^c	-0.43 ^c
黄斑旁中心凹	-0.47 ^c	-0.43 ^c	-0.47 ^c	上半部分	-0.36 ^b	-0.38 ^c	-0.45 ^c
上半部分	-0.51 ^c	-0.48 ^c	-0.51 ^c	颞侧象限	-0.44 ^c	-0.40 ^c	-0.39 ^c
下半部分	-0.38 ^c	-0.34 ^b	-0.39 ^c	鼻侧象限	-0.35 ^c	-0.21	-0.26 ^a
颞侧象限	-0.46 ^c	-0.44 ^c	-0.46 ^c	脉络膜层毛细血管丛密度			
上侧象限	-0.48 ^c	-0.46 ^c	-0.47 ^c	黄斑旁中心凹	-0.37 ^c	-0.41 ^c	-0.33 ^b
鼻侧象限	-0.45 ^c	-0.40 ^c	-0.48 ^c	上半部分	-0.22	-0.35 ^b	-0.26
下侧象限	-0.28 ^a	-0.26 ^a	-0.29 ^b	下半部分	-0.41 ^c	-0.40 ^c	-0.37 ^c
深层毛细血管丛密度				上侧象限	-0.26 ^b	-0.38 ^c	-0.42 ^c
黄斑中心凹	-0.39 ^c	-0.28	-0.30 ^b	颞侧象限	-0.33 ^b	-0.29 ^a	-0.34 ^b

注:表中数据为 r 值;a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,c 为 $P<0.001$ 。

表 5. 无视网膜病变的糖尿病患者的 RNFL 厚度与 DCP 及 CCP 密度的 Spearman 相关性分析

Table 5. Correlation analysis of RNFL thickness with DCP and CCP density in NDR patients by Spearman's analysis

血管密度	神经纤维层厚度				
	平均厚度	上半部分平均厚度	下半部分平均厚度	颞侧象限厚度	鼻侧象限厚度
深层毛细血管丛密度					
黄斑旁中心凹	-0.40 ^b	-0.38 ^b	-0.40 ^b	-0.43 ^c	-0.44 ^c
上半部分	-0.36 ^b	-0.34 ^b	-0.36 ^b	-0.39 ^b	-0.45 ^c
下半部分	-0.42 ^c	-0.40 ^b	-0.42 ^c	-0.44 ^c	-0.49 ^c
颞侧象限	-0.38 ^b	-0.34 ^b	-0.40 ^b	-0.40 ^b	-0.46 ^c
上侧象限	-0.28 ^a	-0.25 ^a	-0.30 ^a	-0.29 ^a	-0.36 ^b
鼻侧象限	-0.47 ^c	-0.47 ^c	-0.46 ^c	-0.53 ^c	-0.55 ^c
下侧象限	-0.34 ^b	-0.32 ^b	-0.33 ^b	-0.35 ^b	-0.39 ^b
脉络膜层毛细血管丛密度					
黄斑旁中心凹	-0.26 ^a	-0.27 ^a	-0.24 ^a	-0.24	-0.31 ^a
上半部分	-0.23	-0.25 ^a	-0.20	-0.23	-0.26 ^a
下半部分	-0.26 ^a	-0.25 ^a	-0.25 ^a	-0.23	-0.32 ^b
鼻侧象限	-0.31 ^b	-0.30 ^a	-0.30 ^a	-0.29 ^a	-0.36 ^b
下侧象限	-0.27 ^a	-0.26 ^a	-0.26 ^a	-0.24 ^a	-0.32 ^b

注:表中数据为 r 值;a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,c 为 $P<0.001$ 。

表 6. 各组黄斑部视网膜厚度

Table 6. Macular retinal thickness in patients of each group

黄斑部视网膜厚度(μm)	对照组(68 眼)	NDR 组(29 眼)	mNPDR 组(27 眼)	sNPDR 组(7 眼)	PDR 组(8 眼)
黄斑中心凹厚度	238.84 \pm 19.62	238.76 \pm 43.61	253.33 \pm 45.73	323.01 \pm 116.92 ^a	366.10 \pm 169.41 ^a
黄斑旁中心凹厚度	320.47 \pm 13.32	312.54 \pm 31.12	325.13 \pm 25.06	356.66 \pm 76.52	408.48 \pm 121.91 ^a
上半部分厚度	321.52 \pm 13.06	315.12 \pm 41.91	325.12 \pm 25.13	348.42 \pm 53.50	417.41 \pm 128.43 ^a
下半部分厚度	319.73 \pm 13.81	309.84 \pm 25.07	325.31 \pm 26.27 ^b	364.41 \pm 100.88	400.03 \pm 117.67 ^a
中央黄斑区厚度	300.14 \pm 13.22	294.11 \pm 32.84	307.26 \pm 28.86	348.14 \pm 85.76	398.11 \pm 133.40 ^a
颞侧象限厚度	311.55 \pm 13.61	302.93 \pm 28.93 ^a	319.11 \pm 37.44	332.92 \pm 35.23 ^b	386.27 \pm 113.14 ^a
上侧象限厚度	325.32 \pm 13.00	320.82 \pm 49.12	327.91 \pm 23.92	348.93 \pm 46.91	411.46 \pm 114.23 ^a
鼻侧象限厚度	323.94 \pm 15.02	314.82 \pm 34.41	327.52 \pm 19.91	376.03 \pm 117.20 ^a	446.82 \pm 174.91 ^a
下侧象限厚度	321.31 \pm 14.40	311.53 \pm 24.61 ^a	325.93 \pm 25.32 ^b	367.89 \pm 110.51 ^a	389.93 \pm 104.20 ^a

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 NDR 组比较。

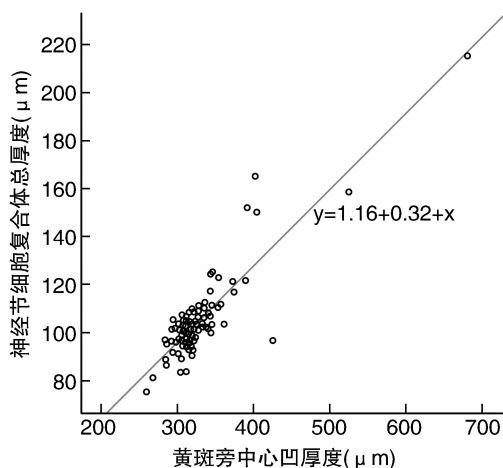


图1. 黄斑旁中心凹厚度与神经节细胞复合体总厚度 Spearman 分析

Figure 1. Correlation between the parafoveally thickness and total GCC thickness by Spearman's analysis

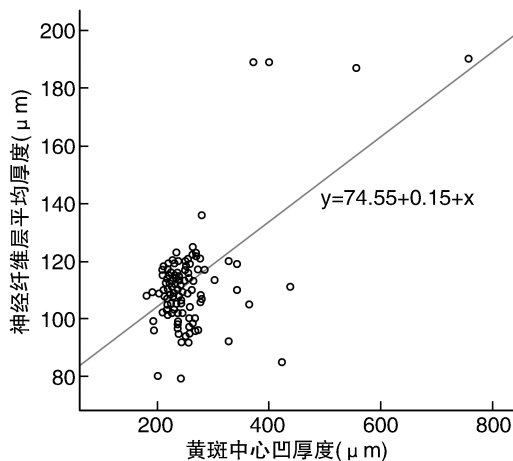


图2. 黄斑中心凹厚度与神经纤维层平均厚度 Spearman 分析

Figure 2. Correlation between the foveal thickness and RNFL thickness by Spearman's analysis

3 讨论

糖尿病视网膜病变导致的黄斑水肿、玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离是导致视功能障碍的主要原因^[12]。糖尿病异常代谢产物,不仅影响视网膜的血管,而且还影响视网膜神经细胞、神经胶质细胞和小胶质细胞的结构和功能,使其发生变性和丢失,最终导致或加重视功能的损害^[13]。

目前糖尿病相关的眼底研究主要聚焦于视网膜血管的变化。但近期研究报道,合并或者不合并糖尿病视网膜病变的糖尿病患者已经发生了黄斑部视网膜整体厚度和不同层次厚度的变化。早期诊断和早期监测功能改变的研究发现,在糖尿病视

网膜病变过程中,视网膜血管病变之前即出现神经元的丢失。神经节细胞的凋亡和胶质细胞的丢失被认为是视力丧失的主要原因之一^[6],因此防止视网膜神经细胞的丢失可能是防治糖尿病视网膜病变所致失明的新策略。

应用非侵入性 OCTA 技术,不仅可以获取黄斑部的 GCC 厚度和视盘周围 RNFL 厚度等视网膜神经结构相关的定量信息,而且还能获取视网膜浅层毛细血管丛、深层毛细血管丛、脉络膜层毛细血管丛的血流密度等视网膜微循环相关信息。迄今为止,关于糖尿病患者视网膜微血管病变与视网膜神经结构之间关系的报道相对较少。本研究旨在观察不同分期的 DR 患者视网膜神经厚度的变化,分析视网膜神经结构与微循环之间的相关关系。

比较各组患者的 GCC 厚度发现,与对照组相比,NDR 组的 FLV 和 GLV 显著增加,提示在 DR 发生之前,即已观察到视网膜神经节细胞的局部丢失。这些结果大部分与 Srinivasan 等^[3]研究结果一致。FLV 和 GLV 分别代表着局部和整体神经节细胞复合体丢失量在整个 GCC 中的比例。本研究还提示 FLV 和 GLV 的升高通常与 RNFL 变薄有关,鉴于后者是青光眼性视野缺损的主要原因^[3,14],因此 FLV 和 GLV 可能是检测 DR 早期神经结构变化的敏感参数^[3]。但本研究的样本量有限,还需要进一步扩大样本量,验证 FLV 和 GLV 在诊断早期糖尿病视网膜病变中的价值。

PDR 组 GCC 厚度的显著增加提示糖尿病性视网膜神经病变的晚期神经改变。分析其原因:(1)对视网膜缺血或缺氧产生应答,视网膜神经节细胞(RGC)的轴突、胞体或树突增大;(2)GCC 厚度与视网膜全层厚度呈正相关;(3)血-视网膜内屏障的破坏引起血管渗漏,导致视网膜厚度增加;(4)视网膜内层液体积聚。而与对照组相比,NDR 和 NPDR 期患者未发现 GCC 厚度的变化,可能与下列因素有关:(1)需要寻找更加敏感的参数,直接评估视网膜神经细胞的早期丢失;(2)DR 患者神经损伤可能主要累及其他层次的视网膜组织。其他研究则报道了相反的研究结果:在 NPDR 和 PDR 患眼中,视网膜神经节细胞层和内丛状层变薄^[9]。仍然缺少足够的理由来解释这种相反的结果,可能与本研究 DR(尤其是 sNPDR 和 PDR)样本量太少有关。

本研究还评估了 RNFL 厚度在检测神经结构变化中的价值。与对照组相比,轻中度 NPDR 患者的下侧和鼻侧象限 RNFL 变薄,这一结果与 Garcia-Martin 等研究^[13]一致。提示下侧及鼻侧象限 RNFL 丢失可能较其他象限更敏感^[15],但上侧象限视网膜

厚度和 RNFL 厚度的变化评估更可靠^[16-17]。还有学者发现,在糖尿病早期,仅在视盘周围 9 点钟方位的 RNFL 厚度首先变薄,提示可能是 RNFL 变性的首发部位^[1]。但迄今为止,很难确定糖尿病相关的 RNFL 丢失的起始区域。

在糖尿病患者中,视网膜神经结构参数(GCC 和 RNFL 厚度)与微循环参数(SCP、DCP 和 CCP 血管密度)呈负相关,提示视网膜神经结构的变化与微血管变化相关。本课题组另一项研究^[11]观察了微血管的可能变化趋势:血管密度减少在 NDR 组即已出现,起始于黄斑中心凹脉络膜毛细血管丛;在轻度和中度 NPDR 组中,血流密度减少的范围扩展到视网膜脉络膜的三个毛细血管丛;在重度 NPDR 组和 PDR 组中,毛细血管密度减少的范围不断扩大,而且程度进一步加重。尽管 NDR 组的 FLV 和 GLV 升高,发生了 GCC 的局部丢失,然而在重度 NPDR 组和 PDR 组才观察到广泛的 GCC 和 RNFL 丢失,难以明确微血管病变是否先于视网膜神经结构改变。

与对照组相比,NDR 组黄斑部的视网膜变薄,而不同分期的 DR 组黄斑视网膜增厚。对比分析 NDR 组与对照组资料发现,黄斑部的视网膜厚度与浅层血管密度、深层血管密度和脉络膜血管密度呈正相关,但中心凹区域在视网膜厚度变化的敏感性不及旁中央凹、颞侧和上侧象限,该结果与其他研究相吻合^[18]。然而,有研究者支持黄斑部持续变薄的观点。

本研究还表明,视网膜脉络膜毛细血管丛密度(包括 SCP、DCP 和 CCP)分别与总 GCC 厚度($P=0.00$)、上方 GCC 厚度($P=0.00$)和下方 GCC 厚度($P=0.04$)呈负相关,这与 RNFL 厚度和脉络膜血管密度之间负相关的研究结果相似^[19],提示脉络膜血流的任何减少都会导致 GCC 和 RNFL 的增厚。

综上所述,本研究发现,与对照组相比,NDR 组神经节细胞复合体 FLV 和 GLV 显著升高,提示在 DR 之前已经出现视网膜神经节细胞的局部丢失,FLV 与 GLV 是否能成为反映 DR 患者视网膜神经结构早期改变的敏感指标,还需要进一步的验证。糖尿病患者中视网膜神经结构的变化与微血管密度变化之间存在相关性。

[参考文献]

- [1] Chen Y, Li J, Yan Y, et al. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes [J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16: 12.
- [2] Gundogan FC, Akay F, Uzun S, et al. Early neurodegeneration of the inner retinal layers in type 1 diabetes mellitus [J]. Ophthalmologica, 2016, 235(3): 125-132.

- [3] Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Focal loss volume of ganglion cell complex in diabetic neuropathy [J]. Clin Exp Optom, 2016, 99(6): 526-534.
- [4] Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SG, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(9): OCT519-525.
- [5] Wylegala A, Teper S, Dobrowolski D, et al. Optical coherence angiography: a review [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(41): e4907.
- [6] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10 [J]. Ophthalmology, 2020, 127(4S): S99-S119.
- [7] Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 52: 130-155.
- [8] De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(8): 653-663.
- [9] Demir M, Oba E, Sensoz H, et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Indian J Ophthalmol, 2014, 62(6): 719-720.
- [10] Ng DS, Gupta P, Tham YC, et al. Repeatability of perimacular ganglion cell complex analysis with spectral-domain optical coherence tomography [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 605940.
- [11] Li L, Almansoor S, Zhang P, et al. Quantitative analysis of retinal and choroid capillary ischaemia using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 240-246.
- [12] Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes [J]. J Physiol, 2008, 586(18): 4401-4408.
- [13] Garcia-Martin E, Cipres M, Melchor I, et al. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy [J]. J Ophthalmol, 2019, 2019: 1825819.
- [14] Salvi L, Plateroti P, Balducci S, et al. Abnormalities of retinal ganglion cell complex at optical coherence tomography in patients with type 2 diabetes: a sign of diabetic polyneuropathy, not retinopathy [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(3): 469-476.
- [15] Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(18): E2395-2402.
- [16] Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes [J]. Eye (Lond), 2009, 23(4): 884-889.
- [17] Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal tissue thickness in type 1 and type 2 diabetes [J]. Clin Exp Optom, 2016, 99(1): 78-83.
- [18] Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy [J]. Retina, 2015, 35(11): 2371-2376.
- [19] Yoshikawa Y, Shoji T, Kanno J, et al. Optic disc vessel density in nonglaucomatous and glaucomatous eyes: an enhanced-depth imaging optical coherence tomography angiography study [J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 1113-1119.

(此文编辑 许雪梅)