

亚临床期糖尿病视网膜病变的早期诊断

徐星慧, 张武锋

作者单位: (225300) 中国江苏省泰州市第四人民医院眼科
作者简介: 徐星慧, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜疾病。
通讯作者: 徐星慧. zwfeye@sina.com
收稿日期: 2014-07-02 修回日期: 2014-11-18

Early diagnosis of sub-clinical stage of diabetic retinopathy

Xing-Hui Xu, Wu-Feng Zhang

Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xing-Hui Xu. Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. zwfeye@sina.com

Received: 2014-07-02 Accepted: 2014-11-18

Abstract

• **AIM:** To evaluate the early diagnosis of sub-clinic stage of diabetic retinopathy.

• **METHODS:** This was cross sectional study, multifocal retina electroretinogram (mf-ERG), contrast sensitivity (CS) and central retinal artery color Doppler examination were recorded from 30 cases (30 eyes) matched control subjects, 35 cases (35 eyes) with type 2 diabetes mellitus (DM) without diabetic retinopathy (NDR) and 38 cases (38 eyes) with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). One-way ANOVA and SNK-*q* test were used for data analysis.

• **RESULTS:** P1 response density of NDR patients were found decrease, N1 implicit time were delayed. Which were related with the degree of retinopathy ($P < 0.05$); CS of NDR patients were found significant in middle and high frequency ($P < 0.05$), NPDR patients were found significant in full frequency ($P < 0.05$); Central retinal artery (CRA) blood flow in the control groups and NDR groups were not found statistically significant ($P > 0.05$). The differences between normal group, NDR group and NPDR group were found statistically significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** mf-ERG and CS are sensitive indexes for early evaluation of visual function in patients with diabetes mellitus, with development of the disease, CRA blood flow also appears to decline.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; multifocal retina electroretinogram; contrast sensitivity; central retinal artery

Citation: Xu XH, Zhang WF. Early diagnosis of sub-clinical stage of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(12): 2214-2216

摘要

目的: 探讨亚临床期糖尿病视网膜病变的早期诊断。

方法: 横断面研究。无糖尿病正常人 30 例 30 眼 (对照组); 内分泌科确诊为 2 型糖尿病, 经检眼镜、眼底荧光血管造影检查无视网膜病变 (NDR) 患者 35 例 35 眼; 非增殖性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者 38 例 38 眼。分别对其行多焦视网膜电图 (multifocal retina electroretinogram, mf-ERG)、对比敏感度 (contrast sensitivity, CS) 及视网膜中央动脉彩色多普勒检查。采用单因素方差分析及 SNK-*q* 法进行统计学分析。

结果: NDR 患者即出现 P1 波振幅下降, N1 波潜时延长, 且与视网膜病变程度相关 ($P < 0.05$); NDR 患者 CS 值在中、高频段出现下降 ($P < 0.05$), NPDR 患者 CS 值全频段下降 ($P < 0.05$); 视网膜中央动脉 (CRA) 血流在对照组与 NDR 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在对照组、NDR 组与 NPDR 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: mf-ERG 和 CS 是糖尿病患者早期视功能评价的敏感指标, 随着病变发展 CRA 血流也出现改变。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 多焦视网膜电图; 对比敏感度; 视网膜中央动脉

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.12.29

引用: 徐星慧, 张武锋. 亚临床期糖尿病视网膜病变的早期诊断. 国际眼科杂志 2014; 14(12): 2214-2216

0 引言

糖尿病是一种常见的内分泌疾病。目前, 我国糖尿病患者居世界第二位, 其并发症累及眼、心血管、肾、神经系统等, 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病并发的一种常见而又危害严重的致盲性眼病, 在早期常由于无明显临床表现而被忽视, 因此, 在形态学改变之前, 能够早期诊断和干预显得尤为重要。本文对糖尿病患者和正常人进行多焦视网膜电图 (mf-ERG) 和对比敏感度 (CS) 及彩色多普勒检查, 观察 mf-ERG 和 CS 及视网膜中央动脉血流 (CRA) 的变化特点, 为 DR 早期诊断和治疗提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象 正常对照组: 选择健康人 30 例 30 眼, 其中男 14 例 14 眼, 女 16 例 16 眼, 年龄 32~54 (平均 41.3±6.5) 岁, 检查时间为 2012-02/2013-12, 所有受检者均排除糖尿病; 无视网膜病变的糖尿病患者 (NDR 组): 随机选择 2012-02/2013-12 诊断为 2 型糖尿病的患者 35 例 35 眼, 其中男 18 例 18 眼, 女 17 例 17 眼, 年龄 34~59 (平均 44.4±7.8) 岁, 病程 4~12a, 所有受检者均进行详细的散瞳眼底检查及眼底荧光血管造影检查, 未发现视网膜病变; 非增殖性糖尿病视网膜病变患者 (NPDR 组): 随机选择 2012-02/2013-12 诊断为 2 型糖尿病的患者 38 例 38 眼, 其中男 22 例 22 眼, 女 16 例 16 眼, 年龄 32~65 (平均 45.6±

表1 三组 mf-ERG 5 环 P₁ 波反应密度及比较结果

组别	$\bar{x} \pm s$				
	环 1	环 2	环 3	环 4	环 5
正常对照组	78.54±18.76	50.83±13.21	32.58±8.48	25.96±6.88	19.87±6.02
NDR 组	63.42±16.52 ^a	44.33±10.26 ^a	26.46±7.32 ^a	22.56±6.24	16.32±5.49
NPDR 组	56.09±14.57 ^c	39.65±11.74 ^c	22.46±7.96 ^c	22.22±8.56	17.15±5.58
<i>F</i>	8.324	7.861	5.342	2.001	1.116
<i>P</i>	0.001	0.001	0.010	0.315	0.119

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs NDR 组和正常对照组。

表2 三组 mf-ERG 5 环 P₁ 波潜伏期及比较结果

组别	$\bar{x} \pm s$				
	环 1	环 2	环 3	环 4	环 5
正常对照组	35.24±2.12	35.29±1.89	34.56±2.06	34.16±2.21	34.35±1.74
NDR 组	36.05±1.94	35.88±2.08	35.11±1.68	35.42±2.22	35.20±1.67
NPDR 组	36.23±3.33	35.74±2.43	36.74±2.87 ^a	36.04±2.21	35.21±3.75
<i>F</i>	1.528	1.018	6.017	2.376	1.437
<i>P</i>	0.261	0.430	0.001	0.095	0.284

^a*P*<0.05 vs 正常对照组。

表3 三组 mf-ERG 5 环 N₁ 波反应密度及比较结果

组别	$\bar{x} \pm s$				
	环 1	环 2	环 3	环 4	环 5
正常对照组	26.58±8.52	17.15±5.86	12.56±3.63	8.94±2.87	6.52±2.11
NDR 组	25.63±9.21	15.89±6.14	12.74±2.98	8.72±2.58	6.37±1.86
NPDR 组	24.28±8.66	15.64±6.65	10.29±2.51 ^a	7.02±2.38 ^a	5.88±1.79
<i>F</i>	1.743	2.728	4.687	6.211	1.001
<i>P</i>	0.227	0.147	0.025	0.001	0.524

^a*P*<0.05 vs 正常对照组。

表4 三组 mf-ERG 5 环 N₁ 波潜伏期及比较结果

组别	$\bar{x} \pm s$				
	环 1	环 2	环 3	环 4	环 5
正常对照组	20.15±1.86	19.25±1.28	18.41±1.98	18.88±2.01	17.82±1.74
NDR 组	21.44±2.02 ^a	20.84±1.79 ^a	19.57±1.28 ^a	19.01±1.94	18.16±1.72
NPDR 组	22.25±1.88 ^c	21.76±2.03 ^c	19.08±2.18	19.24±1.83	17.94±2.17
<i>F</i>	6.747	6.178	3.620	1.118	1.025
<i>P</i>	0.001	0.001	0.048	0.478	0.507

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs NDR 组和正常对照组。

6.9) 岁,病程 6~17a,所有受检者均进行详细的散瞳眼底检查及眼底荧光血管造影检查,诊断为 NPDR。分期标准参照 2002 年糖尿病视网膜病变国际分期标准^[1]。

1.2 方法

1.2.1 多焦视网膜电图检测 使用德国 Roland 公司 Rodenstock 的 RETI scan 3.15 系统进行 mf-ERG 检测。刺激器为高亮度的黑白监视器,刺激模式为六边形放射状阵列,共有 61 个刺激单元。以中央交叉为固视点,位于中心六边形内。刺激视野以黄斑为中心约 30°。放大器放大 10 万倍,通频带 5~100Hz,反应采样频率 1 024Hz。刺激分 8 段进行,每段刺激时间 47s。对 61 个局部反应,分别按 5 个环状区域对各组的一阶反应平均波形进行分析,测量各组波形第一个正波 P₁ 波、第一个负波 N₁ 波的潜伏期和反应密度。

1.2.2 视觉对比敏感度的测试 应用美国 OPTEC 6500 型对比敏感度测试仪在无眩光条件下对 1.5,3.0,6.0,12.0,18.0c/d 频率视觉对比敏感度测试,记录统计各组 5 个频率的视觉对比敏感度范围。

1.2.3 彩色多普勒的检查 采用美国 GE 公司 LOGIQ700 型彩色多普勒超声仪,频率 9MHz。在眶内紧贴球后水平

线与视神经暗区垂线相交处检测 CRA 血流,检测收缩期峰速度 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期速度 (end diastolic velocity, EDV)、阻力指数 (resistivity index, RI)。

统计学分析:采用统计软件 SPSS 16.0 对资料进行分析,组间比较采用单因素方差分析法,多重比较采用 SNK-*q* 法,以 *P*<0.05 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 mf-ERG 检测结果 NDR 组 mf-ERG P₁ 波反应密度在环 1、环 2、环 3 处较正常对照组下降有统计学意义;NPDR 组 P₁ 波反应密度在环 1、环 2、环 3 处较正常对照组与 NDR 组下降均有统计学意义 (*P*<0.05,表 1);P₁ 波潜伏期仅 NPDR 组在环 3 处与正常对照组差异有统计学意义 (*P*<0.05,表 2)。N₁ 波反应密度仅 NPDR 组在环 3、环 4 处与正常对照组差异有统计学意义 (*P*<0.05,表 3);N₁ 波潜伏期,NDR 组在环 1、环 2、环 3 处较正常对照组延长有统计学意义,NPDR 组在环 1、环 2 处较正常对照组与 NDR 组延长均有统计学意义 (*P*<0.05,表 4)。

2.2 三组视觉对比敏感度的测试结果 NDR 组 CS 在中高频段较正常对照组下降有统计学意义;而 NPDR 组 CS 下降在全频段均有统计学意义 (*P*<0.05,表 5)。

表5 三组视觉对比敏感度及比较结果

$\bar{x} \pm s$

组别	1.5c/d	3.0c/d	6.0c/d	12c/d	18c/d
正常对照组	65.25±20.15	82.67±28.25	98.96±39.43	48.56±23.43	23.85±11.58
NDR组	63.21±22.21	73.42±25.34	82.65±27.39 ^a	38.35±16.23 ^a	16.22±7.25 ^a
NPDR组	53.33±19.36 ^c	61.28±18.68 ^c	72.08±25.18 ^c	25.24±8.98 ^c	10.94±3.56 ^c
<i>F</i>	3.653	4.750	6.018	8.754	9.508
<i>P</i>	0.042	0.018	0.001	0.001	0.001

^a*P*<0.05 vs 正常对照组;^c*P*<0.05 vs NDR组和正常对照组。

2.3 三组彩色多普勒检测结果 NPDR组PSV,EDV较正常对照组下降,RI较正常对照组增大,差异有统计学意义;而NDR组与对照组,NPDR组与NDR组差异均无统计学意义,见表6。

3 讨论

DR是糖尿病眼部严重并发症,如未早期发现及时治疗,会导致不可逆盲,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。mf-ERG是由Sutter等^[2]设计的新一代视网膜电图技术,可以同时刺激以黄斑为中心多个部位的视网膜,并反映每一局部视网膜的反应情况,发现后极部视网膜功能的细微变化。本研究采用以黄斑为中心的环状区域分析法,结果显示mf-ERG能够发现糖尿病患者早期视网膜功能异常改变,*P₁*波主要表现为反应密度下降,在环1,2,3处三组间差异有统计学意义,潜伏期延长仅NPDR组环3处差异有统计学意义;而*N₁*波主要表现为潜伏期延长,也集中于环1,2,3处,反应密度下降仅NPDR组环3,4处差异有统计学意义,病理及分子生物学的研究^[3]显示,在糖尿病视网膜微血管病变出现之前,视网膜的双极细胞与光感受器细胞在糖尿病的早期已出现代谢异常或凋亡。本研究中发现mf-ERG反应密度下降与潜时延长,可能与早期视网膜光感受器细胞与双极细胞的病变有关,且与眼底病变程度相关。在Ivy^[4]等研究中也发现糖尿病患者视网膜早期微循环的改变最先导致内层视网膜发生改变,因此在DR早期即有ERG异常,这与本研究结果一致。贾宏强等^[5]和黄江等^[6]在对糖尿病早期患者行视盘周围神经纤维层厚度及视网膜电图检查时也发现,神经纤维随病程进展减少,但此时显微镜下未发现视网膜和脉络膜血管的任何改变。说明视网膜神经元的病变要先于眼底微血管的改变,所以功能检查比形态学检查更加敏感,mf-ERG是比较敏感的早期诊断指标。

视觉对比敏感度测试是一种心理物理学检查手段,其解剖学基础是视网膜感光细胞所组成的光感受野。Howe等^[7]在使用视网膜电图(ERG)来评价对比敏感度的客观性时指出:对比敏感度结果与视网膜电图结果具有相当好的对应关系,对比敏感度可以反应视网膜功能的情况。随着科学技术的不断发展,对比敏感度检测方法的日趋完善,对比敏感度将成为评估视功能更准确、更全面的方法^[8]。本研究中,我们发现NDR组CS下降主要表现为中高频段差异有统计学意义,而NPDR组全频段下降,差异均有统计学意义。说明糖尿病患者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,有助于早期诊断糖尿病视网膜病变。

表6 三组彩色多普勒检测结果及比较结果

$\bar{x} \pm s$

组别	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	RI
正常对照组	11.65±3.56	4.56±1.34	0.64±0.14
NDR组	11.39±3.29	4.25±1.33	0.65±0.12
NPDR组	9.82±3.35 ^a	3.42±1.87 ^a	0.67±0.13 ^a
<i>F</i>	3.482	3.218	1.988
<i>P</i>	0.034	0.039	0.024

^a*P*<0.05 vs 正常对照组。

另一方面,视网膜血流动力学的异常也是糖尿病视网膜病变病理生理机制。通过运用彩色多普勒测量CRA的血流速度、RI等血流动力学指标,可以了解视网膜组织的血流灌注状态。本研究采用彩色多普勒主要测量糖尿病患者CRA的血流动态指标,结果显示NDR组CRA的血流速度及RI与正常对照组相比差异无统计学意义,而NPDR组与对照间差异有统计学意义,表现为PSV,EDV下降,RI增大。说明视网膜血流灌注不良。

本研究通过采用mf-ERG和CS及彩色多普勒联合检测糖尿病患者视网膜功能与血流的变化,结果显示mf-ERG与CS在DR发生之前已有异常变化,随着病情进展患者CRA血流动态指标也出现改变,这表明在DR发生前,我们能够定量地发现视功能的局部变化,通过多种具有客观、无创且敏感性较高的检测手段,全面了解视网膜的病变情况,为DR的早期诊断、监测及预后提供有效的方法。

参考文献

- 1 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1676-1682
- 2 Sutter EE, Trull D. The field topography of ERG components in man. the photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32(3):433-446
- 3 Park SH, Park JW, Park SJ, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003;46(9):1260-1268
- 4 Ivy S, Mark J, Neal S, et al. Exclusion of aldose reductase as a mediator of ERG deficits in a mouse model of diabetic eye disease. *Visual Neuroscience* 2012;29(6):267-274
- 5 贾洪强,孟辉,刘敏.糖尿病患者早期视盘周围视网膜神经纤维层厚度及全视野闪光视网膜电图观察. *中国实用眼科杂志* 2013;31(9):1131-1134
- 6 黄江,徐国旭,魏晓红,等.无明显糖尿病视网膜病变的2型糖尿病患者多焦视网膜电图特征分析. *中华眼底病杂志* 2013;29(5):487-489
- 7 Howe JW, Mitchell KW. The objective assessment of contrast sensitivity function by electrophysiological means. *Br J Ophthalmol* 1984;68(9):626-638
- 8 Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(2):171-177