

# 糖尿病导致视路神经元病变的研究进展

何宇, 丁俭

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院西藏  
成办分院眼科

作者简介: 何宇, 主治医师。

通讯作者: 丁俭, 主任. 306244843@qq.com

收稿日期: 2009-12-25 修回日期: 2010-02-01

## Recent findings on neural system's pathological changes in diabetic visual pathway

Yu He, Jian Ding

Department of Ophthalmology, Tibet Chengdu Branch Hospital of  
Sichuan University West China Hospital, Chengdu 610041, Sichuan  
Province, China

**Correspondence to:** Jian Ding. Department of Ophthalmology, Tibet  
Chengdu Branch Hospital of Sichuan University West China Hospital,  
Chengdu 610041, Sichuan Province, China. 306244843@qq.com

Received: 2009-12-25 Accepted: 2010-02-01

### Abstract

• Diabetes is a chronic metabolic disease which can cause serious ocular complications. Recent findings indicated that in the early stage of diabetes, before the appearance of retinal capillary pathological changes, abnormal changes in neuronal structure and function in visual pathway have occurred. So the diabetic visual malfunction not only result from retinal capillary pathological changes, but also be related with the malfunction of neurons in many parts of visual pathway. This review will give latest findings about pathological changes of neurons in diabetic visual pathway from the aspects of clinic observation, visual function examine and histomorphology researches.

• **KEYWORDS:** diabetes; visual pathway; neurons

He Y, Ding J. Recent findings on neural system's pathological changes in diabetic visual pathway. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):713-714

### 摘要

糖尿病是一组能引起严重眼部并发症的慢性代谢性疾病。近年来研究发现:糖尿病早期在视网膜微血管病变之前,就出现视路神经元结构与功能的异常改变。因此,导致糖尿病患者视功能障碍的原因,不仅在于视网膜微血管病变,还与视路多部位神经系统的功能障碍有关。我们将从临床观察、视功能检查以及组织形态学研究等方面对糖尿病视路神经元病变的研究进展进行综述。

**关键词:** 糖尿病; 视路; 神经元

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.033

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

### 0 引言

糖尿病眼部并发症是目前世界上最主要的致盲眼病之一。引起糖尿病视功能障碍最常见的原因分别为糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与糖尿病性白内障。而临床上有一些糖尿病患者,其眼部检查及荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)等客观检查结果并不足以解释视功能损害的程度。也有不少患者在眼底出现视网膜微血管病变之前,就已经发生了视觉电生理等视功能检测的异常。说明导致糖尿病患者视功能障碍的原因,可能不仅在于视网膜微血管病变,还与视路神经元的病理改变有关。我们将从临床观察、视功能检查以及组织形态学等方面对糖尿病视路神经元病变的研究进展进行综述。

### 1 临床观察

目前临床对糖尿病性视神经病变有一定认识。其临床表现多种多样,轻者多无症状,重者常与视网膜病变并发,症状易被掩盖。按 DR 分期统计:0 ~ I 期 DR 患者约 1/4 伴有视神经损害,而 V 期 DR 患者 85% 以上均有视神经异常<sup>[1]</sup>。糖尿病性视神经病变分为五型:糖尿病视乳头病变(diabetic papillopathy, DP)、前部缺血性视神经病变(anterior ischemic optic neuropathy, AION)、后部缺血性视神经病变(posterior ischemic optic neuropathy, PION)、糖尿病幼年型视神经萎缩(Wolfram's syndrome)和球后视神经炎。Ignat 等<sup>[2]</sup>临床统计:在糖尿病视神经受损的病例中 AION 居首位(59.2%),其次为视神经萎缩和 PION(33.4%),再者为球后视神经炎(7.4%)。糖尿病是诱发 AION 最危险的因素之一,该病在非动脉炎性 AION 中的患病率高达 10% ~ 35%<sup>[3]</sup>。糖尿病视神经病变在 FFA 中可出现视盘局部(或全部)低荧光、遮蔽荧光、渗漏荧光或兼而有之的改变。利用 FFA 对糖尿病患者眼底观察发现:高达 48.3% 患者眼底出现视神经异常改变<sup>[1]</sup>。然而,由于发病的相对隐匿以及检测手段的限制,临床上对糖尿病视路上节段神经元的病理损害及其所引起的视功能障碍了解甚少。

### 2 视功能检查

视觉电生理检查是反映视细胞和视觉传导功能损害程度的一个定量指标,有助于了解 DR 临床前期和早期视觉通路的功能状态。近年大量文献报道,DR 患者的视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、视网膜电图(electroretinogram, ERG)及对比敏感度等均有明显改变,甚至当眼底镜下无 DR 改变时也可出现三者的异常。VEP 反映从视网膜至视皮质神经纤维的功能状态。糖尿病患者出现 P100 波潜伏期延长、波幅值降低的改变表明在有髓神经纤维水平结构的损害,与轴突节细胞联结障碍密切相关<sup>[4]</sup>。对尚未出现 DR 的糖尿病患者进行多焦 ERG 检查发现: N<sub>1</sub>波与 P<sub>1</sub>波的反应密度均有所降低,表明在糖尿病早期视网膜光感受器细胞和双极细胞也可能发生了相应的病变<sup>[5]</sup>。色觉分辨是黄斑视功能的一个重要方面。DR 0 期和 I 期的患者可出现轴向位于蓝-黄的色觉异常,这种异常可能与视网膜内蓝/黄刺激敏感的蓝锥细胞

和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)中蓝色敏感神经元数量的下降,以及传递蓝/黄对比信息的神经纤维较少有关<sup>[6]</sup>。这从另一角度证实了DR黄斑锥细胞及神经节细胞损伤的存在。

### 3 组织形态学研究

**3.1 视网膜神经细胞损害** 视网膜微血管病变被认为是DR的重要特征之一,其发病机制与醛糖还原酶活性增强有关。Chakrabarti等<sup>[7]</sup>早期研究发现醛糖还原酶不仅存在于糖尿病鼠视网膜毛细血管周细胞和内皮细胞中,尚存在于RGC和Müller细胞的突起中。这提示糖尿病在引起视网膜微血管病变的同时,还可能导致了视网膜神经元和神经胶质细胞代谢的异常。糖尿病可引起视网膜神经组织的退变,典型表现为RGC数量减少,视网膜神经纤维层随之变薄。Martin等<sup>[8]</sup>通过形态学测定发现:链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)性糖尿病大鼠在造模第14wk, RGC层的细胞减少20%~25%;TUNEL分析和caspase-3检测揭示:RGC层的细胞经历了“凋亡”的病理过程,电镜分析显示了核染色质聚边和细胞核皱缩等细胞凋亡的形态学特征。事实上,在DR前期视网膜微血管病变出现之前,糖尿病大鼠视网膜从内核层至神经纤维层的神经细胞均已经发生了明显的病理改变,由于神经细胞的突起水肿明显,压迫其周围微血管,可致血管管腔狭窄、闭锁,进而加重视网膜微血管的病变,这是造成DR的发病机制之一<sup>[9]</sup>。Greco等<sup>[10]</sup>对无视网膜微血管病变的青年型糖尿病患者研究发现,视网膜光感受器细胞层至RGC层的神经元均较正常同龄人明显减少,RGC功能也显著下降。Park等<sup>[11]</sup>认为糖尿病视网膜神经组织退变是葡萄糖代谢异常所不可避免的结果,因为视网膜神经元的活动十分依赖于葡萄糖。其研究发现:STZ大鼠在造模4wk即出现RGC坏死及光感受器细胞凋亡;至12wk,一些无长突细胞和水平细胞也表现出坏死特征。这一研究再次证实了DR的视觉丧失除了源于视网膜微血管病变,还与视网膜光感受器等神经细胞的实质性丧失密切相关。此外,由于糖尿病患者的RGC中表达一些促凋亡分子,从而使得RGC成为糖尿病视网膜中最易受损的细胞群体之一。谷氨酸(glutamate, Glu)是一种对视网膜神经元具有兴奋性毒性作用的物质。糖尿病可造成视网膜中Müller细胞从胞外摄取Glu的能力下降。实验显示高血糖模型建立4wk, Müller细胞即出现Glu转运障碍,至13wk Glu转运体的活性减少67%<sup>[12]</sup>。这种兴奋性毒性物质在视网膜中的堆积,也毫无疑问的对视网膜神经元造成了损伤。

**3.2 视神经损害** 糖尿病可引起视神经髓鞘结构的破坏和胶质细胞胞质中细胞器的损坏<sup>[13]</sup>。实验性糖尿病大鼠造模6mo后,视神经有髓神经纤维呈现不同程度的髓鞘脱失,髓鞘结构疏松或变薄;神经轴索内微丝部分溶解呈空泡状,并富含肿胀变性的线粒体;退变的神经轴索周围伴见明显的神经胶质细胞增生,胶质细胞胞器变性<sup>[14]</sup>。糖尿病早期大鼠RGC逆行性轴浆流转运速度受到影响<sup>[15]</sup>,这种逆行轴浆流运输的障碍导致神经营养因子不能通过正常的轴索运输到达神经元胞体,从而无法维持神经元正常的生理功能,这也是造成神经细胞退变、死亡的一个重要因素。

**3.3 视中枢损害** 糖尿病患者可出现学习、记忆和认知功能的障碍,大脑体积和重量明显减少,大脑皮质神经元丢失,形态和结构发生改变,神经递质代谢和传递的异常也是其神经中枢损害的表现之一<sup>[16]</sup>。Shannon等<sup>[17]</sup>在“Wolfram综合征”患者的大脑解剖中发现了视神经、视交

叉以及外侧膝状体等部位神经元的变性、丧失,并可见视放射、海马等部位广泛的轴索营养失调。一系列研究发现:持续的高血糖状态可导致大鼠视路三级神经元(RGC、外侧膝状体、视皮质)的Nissl小体呈现不同程度的溶解,细胞凋亡抑制基因*Bcl-2*表达也明显降低,表明视路神经细胞在糖尿病过程中发生了不可逆的损害,细胞凋亡抑制作用也明显降低<sup>[18]</sup>。综上,糖尿病可引起视路不同部位神经元组织形态学的病理改变,这种神经元的实质性损害是导致糖尿病视功能障碍的重要因素和形态学基础。

### 4 展望

糖尿病可导致视路神经元病变为深入研究糖尿病眼部并发症提出了新的课题。关于其确切的发病机制目前尚无统一的认识。除了广泛认可的由高血糖引起的组织缺血缺氧和代谢紊乱之外,神经元微环境中Glu代谢异常所导致的神经毒性作用,神经营养因子的剥夺和转运障碍,以及凋亡相关因子的基因调控均有可能是重要的致病因素。对此,是否应在糖尿病早期微血管病变出现之前引入神经元抗凋亡治疗以及补充外源性神经营养因子有待于进一步研究论证。基因治疗的研究成果更是为该病的临床治疗带来了广阔的前景。随着该病的病理和生化机制被不断地认识,早期发现并治疗糖尿病视路神经元病变将成为可能。

### 参考文献

- 1 丁小燕,欧杰雄,马红婕,等. 糖尿病性视神经病变的临床分析. 中国实用眼科杂志 2005;12(23):1269-1274
- 2 Ignat F, Barascu D, Peroric I. Optic nerve lesions in diabetes mellitus. *Oftalmologia* 2002;54(3):39-43
- 3 郭承伟,吕璐,陈钦元. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变发病相关因素及治疗. 中华眼底病杂志 1999;15(2):125
- 4 Kamijo M, Cherian PV, Sima AA. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the BB/W-rat. *Diabetologia* 1993;36(10):893-898
- 5 王梅,蓝育青,郭慧,等. 无视网膜病变的糖尿病患者多焦视网膜电图的变化. 临床眼科杂志 2005;13(5):390-392
- 6 邓娟,戚朝秀,李群英,等. 早期糖尿病视网膜病变患者视网膜电图振荡电位和色觉检测. 临床眼科杂志 2001;9(3):355-358
- 7 Chakrabarti S, Sima AA, Nakajima T. Aldose reductase in the BB rat: isolation immunological identification and localization in the retina and peripheral nerve. *Diabetologia* 1987;30(4):244-251
- 8 Martin PM, Roon P, Van-Ells TK. Death of retinal neurons in Streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3330
- 9 卢艳,姬志娟,吴航. 电镜观察糖尿病模型大鼠神经网的超微结构. 首都医科大学学报 2002;23(1):45-47
- 10 Greco AV, Di-Leo MA, Caputo S. Early selective neuroretinal disorder in prepubertal type I diabetic children without microvascular abnormalities. *Acta Diabetol* 1994;31(2):98-102
- 11 Park SH, Park JW, Park SJ. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003;46(9):1260-1268
- 12 Li Q, Puro D. Diabete-induced dysfunction of the glutamate transport in retinal Muller cell. *Invest Ophthalmol Visual Science* 2002;43(9):3109-3116
- 13 Demir N, Akkoyunlu G, Yargicoglu P. Fiber structure of optic nerve in cadmium-exposed diabetic rats: an ultrastructural study. *Int J Neurosci* 2003;113(3):323
- 14 谢学军,李瑞荃,廖品正,等. 糖尿病大鼠视神经病理学研究——光镜与电镜观察. 眼科研究 1997;15(1):23-27
- 15 秦要武,徐格致,王文吉. 早期糖尿病大鼠视网膜神经节细胞逆行轴浆流损害的研究. 中华眼底病杂志 2006;1(22):4-6
- 16 卢艳,张晶瑶. 糖尿病对神经系统的损害. 国外医学眼科学分册 1999;23(5):257-262
- 17 Shannon P, Becker L, Deck J. Evidence of widespread axonal pathology in Wolfram syndrome. *Acta Neuropathol Berl* 1999;98(3):304-308
- 18 谢学军,王毅,李翔,等. 糖尿病大鼠视觉系统三级神经元的病理学研究. 中国糖尿病杂志 2001;9(6):348-350