

青年 2 型糖尿病早期视网膜神经纤维层厚度和视觉对比敏感度的动态变化

王文英 冀向宁 韩风梅 张习 李坤

【摘要】 背景 近些年的研究表明,2 型糖尿病(DM)呈现明显的年轻化趋势,但对青年患者早期糖代谢异常造成的视网膜损伤研究较少,患者和医师对此的重视程度不够。目的 对青年 2 型 DM 患者的视觉对比敏感度(CS)及视网膜神经纤维层(RNFL)厚度进行连续 4 年的观察,探讨早期青年 2 型 DM 患者糖代谢异常对视网膜结构和功能的动态影响。方法 采用队列研究设计,纳入 2010 年 1—3 月在沧州市中心医院体检时确诊的青年 2 型 DM 患者 136 例作为 DM 组,纳入同期年龄匹配的健康体检者 91 人作为正常对照组。对纳入的受检者每年检测 1 次糖化血红蛋白(HbA1c)水平,采用直接检眼镜行眼底观察,采用光学相干断层扫描(OCT)法检测视盘周围 RNFL 厚度,并对受检者行 CS 检测,连续观察 4 年,共实施 5 次检查,评估患者视盘周围视网膜结构、微血管形态和视网膜功能的动态变化,并分析视网膜结构和功能变化与 HbA1c 含量的关系。结果 2010—2014 年 DM 组患者连续 5 次测得的 HbA1c 水平依次为(7.5±1.6)%、(7.2±1.6)%、(7.4±1.6)%、(7.6±1.6)%和(7.7±1.6)%,其中 HbA1c≥7.0%者 74 例,占 54.4%。2010 年和 2011 年 DM 组与正常对照组间受检者视盘全周、视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),而 2012 年、2013 年和 2014 年 DM 组受检者视盘全周、视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度值均明显低于同期的正常对照组,2 个组间比较差异均有统计学意义(视盘全周: $t=2.216, 5.003, 7.303$, 均 $P<0.05$;视盘上 1/4 象限: $t=2.382, 5.657, 7.194$, 均 $P<0.05$)。随着病程的延长,DM 组视盘全周、视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度值逐渐下降,差异均有统计学意义($F_{\text{时间}}=33.359, P=0.000; F_{\text{时间}}=36.011, P=0.000$)。2013 年和 2014 年 DM 组视盘全周 RNFL 厚度分别为(99.94±10.01) μm 和(96.32±10.32) μm ,明显低于 2010 年的(104.55±9.23) μm ,差异均有统计学意义($t=7.819, 13.959$, 均 $P<0.05$);2013 年和 2014 年 DM 组视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度分别为(118.64±13.98) μm 和(115.06±14.35) μm ,明显低于 2010 年的(127.48±13.67) μm ,差异均有统计学意义($t=10.504, 14.758$, 均 $P<0.05$),但正常对照组各时间点间 RNFL 厚度值的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。2013 年和 2014 年 DM 组患者 3.0、6.0、12.0、18.0 c/d 空间频率下 CS 值均明显低于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),2013 年和 2014 年 DM 组患者各空间频率下 CS 值均明显低于 2010 年 CS 值,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。DM 组患者首次与末次检测的 RNFL 平均厚度差值和 CS 差值与平均 HbA1c 水平均呈正相关($r=0.640, F=8.991, P=0.000; r=0.541, F=7.572, P=0.000$)。末次检眼镜检查显示,DM 组 136 例患者中 2 例出现视网膜微动脉瘤。结论 青年 2 型 DM 患者血糖水平控制欠佳,青年 2 型 DM 患者在确诊时虽无明显的视网膜病变,但随着时间的推移其 RNFL 厚度有变薄趋势,视功能逐渐下降,患者视网膜结构和功能变化程度与 HbA1c 水平有关。

【关键词】 糖尿病/并发症; 视网膜病变; 视网膜神经纤维层; 光学相干断层扫描; 视觉对比敏感度; 糖化血红蛋白; 青年

Dynamic changes of retinal nerve fiber layer thickness and visual contrast sensitivity in young population with type 2 diabetes mellitus Wang Wenyang, Ji Xiangning, Han Fengmei, Zhang Xi, Li Kun. Department of Ophthalmology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Corresponding author: Ji Xiangning, Email: taohuayun@sina.com

【Abstract】 **Background** In recent years, some researches show that getting younger over the diabetes mellitus (DM) was an obvious trend. But studies of early diabetic retinopathy in young people with diabetes were few. Both patients and doctors did not put enough importance on it. **Objective** This study was to evaluate the earlier dynamic changes of retina morphology and function caused by type 2 DM in young population. **Methods** A cohort study was designed. One hundred and thirty-six young patients who were initially diagnosed as type 2 DM in Cangzhou Central Hospital were included from January to March in 2010 and 91 healthy individuals with the matched age were enrolled at the same period. Glycated hemoglobin (HbA1c) level in blood was assayed yearly, and ophthalmoscope,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.011

基金项目:沧州市科学技术研究与发展指导计划项目(1213014ZD)

作者单位:061001 河北省沧州市,沧州市中心医院眼科功能检查室

通信作者:冀向宁, Email:jxn2007ok@163.com

optical coherence tomography (OCT) and visual contrast sensitivity (CS) examinations were performed to evaluate the dynamic changes of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness around optical disc, retinal function and retinal microvessels of DM patients. In addition, the correlation between RNFL thickness or CS and average HbA1c level in DM patients was assessed. This study followed Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from each subject. **Results** The levels of HbA1c in DM patients were $(7.5 \pm 1.6)\%$, $(7.2 \pm 1.6)\%$, $(7.4 \pm 1.6)\%$, $(7.6 \pm 1.6)\%$ and $(7.7 \pm 1.6)\%$ in 2010, 2011, 2012, 2013 and 2014, respectively, and HbA1c $\geq 7.0\%$ was observed in 74 patients (54.4%). The RNFL thicknesses of full optic disk and superior 1/4 quadrant of the optic disk were significantly declined in 2012, 2013 and 2014 in the DM group compared with the normal control group (full disk: $t = 2.216, 5.003, 7.303$; all at $P < 0.05$. superior 1/4 quadrant: $t = 2.382, 5.657, 7.194$; all at $P < 0.05$), but no significant differences were found between them in 2010 and 2011 (all at $P > 0.05$). In the DM group, RNFL thicknesses of full optic disk were $(99.94 \pm 10.01) \mu\text{m}$ and $(96.32 \pm 10.32) \mu\text{m}$ in 2013 and 2014, which were significantly lower than $(104.55 \pm 9.23) \mu\text{m}$ in 2010 ($t = 7.819, 13.959$, both at $P < 0.05$); the RNFL thicknesses of superior 1/4 quadrant around disk were $(118.64 \pm 13.98) \mu\text{m}$ and $(115.06 \pm 14.35) \mu\text{m}$ in 2013 and 2014, which were significantly lower than $(127.48 \pm 13.67) \mu\text{m}$ in 2010 ($t = 10.504, 14.758$, both at $P < 0.05$). However, the RNFL thicknesses were not significantly changed among the different time points in the normal control group (all at $P > 0.05$). In addition, the CS values of 3.0, 6.0, 12.0, 18.0 c/d in 2013 and 2014 in the DM group were lower than those in the normal control group (all at $P < 0.05$), and the CS values in 2013 and 2014 were reduced in comparison with 2010 in the DM group (all at $P < 0.05$). Positive correlations were found between the differences of RNFL thickness or CS and the average HbA1c level in the DM group ($r = 0.640, F = 8.991, P = 0.000$; $r = 0.541, F = 7.572, P = 0.000$). Retinal microaneurysms were seen in two type 2 DM patients by ophthalmoscope at the end of follow-up. **Conclusions** The young people with type 2 DM have poor blood glucose control. The RNFLs are thinning and visual functions are declining in young type 2 DM patients with the lapse of disease course, and these retinal damages are associated with poor control of blood glucose.

[Key words] Diabetes mellitus/complication; Retinopathy; Nerve fiber layer, retina; Optical coherence tomography; Contrast sensitivity; Glycated hemoglobin; Young adult

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者常见的眼部并发症, 是主要的致盲眼病之一。目前, 中国 DM 患者已逾 9 000 万, 发病率逐年增高, 且 2 型 DM 呈现明显的年轻化趋势^[1]。青年 2 型 DM 患者虽一般状况好, DR 患病率较低^[2], 但患者对治疗的依从性差, 更容易引起视网膜的损伤。视网膜厚度和视觉对比敏感度 (contrast sensitivity, CS) 检查是评估视网膜形态学和功能的重要指标^[3-4]。此前虽有报道了 DM 患者早期的视网膜损伤^[5-7], 但针对青年 2 型 DM 患者早期视网膜损伤的研究较少。本研究观察青年 2 型 DM 患者视网膜的早期形态和功能变化特点, 为青年 2 型 DM 患者的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2010 年 1—3 月在沧州市中心医院体检时被确诊为 2 型 DM 的青年患者 136 例为 DM 组, 其中男 102 例, 女 34 例; 年龄 20~40 岁, 平均 (32.51 ± 5.16) 岁。2 型 DM 的诊断依据 1999 年 WHO 制定的标准: 空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$, 餐后 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$, 随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。纳入标准: 初次直接检眼镜检查双眼均未发现明显的视网膜病变。排除标准: 患有白内障、屈光不正、前部缺血性视神经病变、青光眼

等眼部疾病; 矫正视力 > 0.8 , 屈光不正球镜度数为 $-1.0 \sim +1.0 \text{ D}$ 者; 有心脏、脑血管、血液、肾脏等全身严重系统性疾病。纳入同期年龄匹配的健康体检者 91 人为正常对照组, 其中男 68 人, 女 23 人。排除标准: 有全身严重系统性疾病者; 有视网膜病变等眼部异常者。2 个组受检者之间年龄、性别构成比的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 且 2 个组人群无生活习惯及地域的差异。本研究遵循赫尔辛基宣言, 受检者均签署知情同意书。

1.2 方法

对受检人群进行系统的体格检查, 包括糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 和血糖检测; 同时进行直接检眼镜、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、CS 等检查, 直接检眼镜检查有可疑眼底病变的 DM 患者行荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)。上述检查每年 1 次, 至 2014 年 4 月对受检人群共完成 4 年 5 次的检查和随访。

1.2.1 直接检眼镜检查眼底 所有受检者均经复方托吡卡胺滴眼液点眼充分扩瞳, 采用直接检眼镜检查受试者双眼眼底, 检查均由 2 位有经验的眼科医师共同完成。任何一眼出现微血管瘤和小出血点者即被确诊为 DR 患者, 疑似病例或眼底窥不清者进一步行 FFA 检查以确诊。依据 1985 年中华医学会第三届全

国眼科学术会议通过的“糖尿病视网膜病变分期标准”,FFA 显示眼底出现微动脉瘤或荧光素渗漏、片状荧光遮蔽者即确诊为 DR I 期。

1.2.2 OCT 检查评估视网膜形态学 采用 HD-OCT4000(德国 Zeiss 公司)对视网膜进行扫描。OCT 检查采用内注视的方法,将视网膜分为 4 个象限,扫描范围为视盘及视盘周边直径 3.4 mm 同心圆环内区域,以地形图的方式显示视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度,取受检眼视盘全周、视盘上 1/4 象限的测量值进行分析(图 1)。所有操作均由同一位有经验的眼科技师完成。计算每例 DM 患者双眼 RNFL 厚度的平均值,将 DM 组患者第 1 次与第 5 次检查测得的 RNFL 厚度的差值作为 RNFL 厚度变化值。

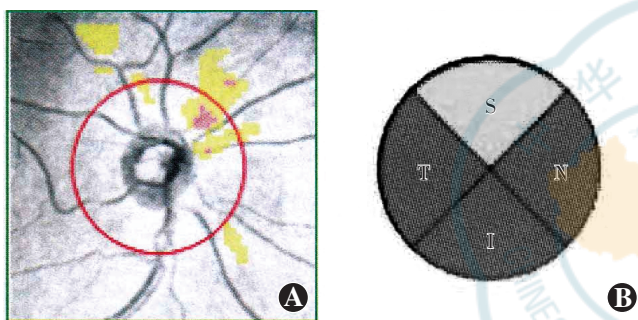


图 1 OCT 测量范围示意图 A:OCT 测量盘周范围 B:盘周测量象限 S:上 1/4 象限 I:下 1/4 象限 T:颞侧象限 N:鼻侧象限

1.2.3 CS 检查对视网膜功能进行评估 在白天自然环境(85 cd/m²)无眩光条件下,采用 OPTEC6500 视功能检测仪(美国 Stereo 公司)在 6 m 距离处行 CS 检测。分别测试双眼低空间频率(1.5 c/d、3.0 c/d)、中空间频率(6.0 c/d)和高空间频率(12.0 c/d、18.0 c/d)下的 CS,每个空间频率重复测量 2~3 次,取平均值。双眼测量值均纳入统计。计算每例 DM 患者双眼中空间频率 CS 平均值,将 DM 组患者第 1 次与第 5 次检查测得的 CS 的差值作为 CS 变化值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件(软件序列号:1D0BAEDB1F29F09BD9F9)进行统计分析。本研究中测量指标的数据资料经 W 检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用均衡分组受试者重复测量试验设计,DM 组与正常对照组在不同时间点测量的视盘全周和视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度和 CS 值总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验。DM 组患者 RNFL 厚度差值及 CS 差值与 HbA1c 水平的关系分析采用 Pearson 直线相关分析并进行假设检

验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青年 2 型 DM 患者 HbA1c 水平测定

青年 2 型 DM 组患者 2010、2011、2012、2013 和 2014 年测得的 HbA1c 平均水平依次为 (7.5 ± 1.6)%、(7.2 ± 1.6)%、(7.4 ± 1.6)%、(7.6 ± 1.6)% 和 (7.7 ± 1.6)%、2014 年检测结果显示 HbA1c < 6.5% 者 22 例,6.5% ≤ HbA1c < 7.0% 者 40 例,HbA1c ≥ 7.0% 者 74 例。

2.2 RNFL 厚度变化

视盘全周、视盘上 1/4 象限各组间 RNFL 的厚度总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 20.282, P = 0.000$; $F_{\text{分组}} = 13.110, P = 0.000$),其中 2012 年、2013 年和 2014 年视盘全周和视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度值均明显低于正常对照组,差异均有统计学意义(视盘全周: $t = 2.216, 5.003, 7.303$, 均 $P < 0.05$; 视盘上 1/4 象限: $t = 2.382, 5.657, 7.194$, 均 $P < 0.05$)。DM 组视盘全周、视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度随时间延长均呈明显下降的趋势,差异均有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 33.359, P = 0.000$; $F_{\text{时间}} = 36.011, P = 0.000$),其中 2013 年和 2014 年 DM 组视盘全周和视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度均明显低于 2010 年的相应检测值,差异均有统计学意义(视盘全周: $t = 7.819, 13.959$, 均 $P < 0.05$; 视盘上 1/4 象限: $t = 10.504, 14.758$, 均 $P < 0.05$)。正常对照组不同时间点间视盘全周、视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度值的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 1,2)。

表 1 各组受检者不同时间点视盘全周 RNFL 厚度的变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	不同时间点 RNFL 厚度				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	104.55 ± 9.23	104.13 ± 9.56	102.45 ± 9.46 ^a	99.94 ± 10.01 ^{ab}	96.32 ± 10.32 ^{ab}
正常对照组	182	105.56 ± 9.57	105.17 ± 10.02	104.45 ± 9.40	104.67 ± 9.78	103.22 ± 9.55

注: $F_{\text{分组}} = 20.282, P = 0.000$; $F_{\text{时间}} = 33.359, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 1182.000, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与 DM 组内 2010 年测量值比较,^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析,LSD-t 检验) RNFL:视网膜神经纤维层;DM:糖尿病

表 2 各组受检者不同时间点视盘上 1/4 象限 RNFL 厚度的变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	不同时间点 RNFL 厚度				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	127.48 ± 13.67	125.56 ± 13.25	122.23 ± 14.12 ^a	118.64 ± 13.98 ^{ab}	115.06 ± 14.35 ^{ab}
正常对照组	182	128.45 ± 13.03	126.59 ± 12.75	125.29 ± 12.92	126.02 ± 13.38	124.66 ± 13.65

注: $F_{\text{分组}} = 13.110, P = 0.000$; $F_{\text{时间}} = 36.011, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 1438.000, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与 DM 组内 2010 年测量值比较,^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析,LSD-t 检验) RNFL:视网膜神经纤维层;DM:糖尿病

2.3 不同空间频率下各组 CS 的比较

在 1.5 c/d 空间频率下 DM 组与对照组 CS 值总体比较差异无统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 1.311, P = 0.190$)。在低 (3.0 c/d)、中 (6.0 c/d) 和高 (12.0 c/d、18.0 c/d) 空间频率下 DM 组与正常对照组 CS 值总体比较, 差异均有统计学意义 (3.0 c/d: $F_{\text{分组}} = 4.135, P = 0.043$; 6.0 c/d: $F_{\text{分组}} = 9.252, P = 0.000$; 12.0 c/d: $F_{\text{分组}} = 13.020, P = 0.000$; 18.0 c/d: $F_{\text{分组}} = 9.151, P = 0.003$), 其中 2013 年和 2014 年在 3.0 c/d、6.0 c/d、12.0 c/d 和 18.0 c/d 空间频率下 CS 值均明显低于正常对照组, 差异均有统计学意义 (3.0 c/d: $t = 3.581, 4.100$, 均 $P < 0.05$; 6.0 c/d: $t = 4.262, 5.390$, 均 $P < 0.05$; 12.0 c/d: $t = 2.746, 4.579$, 均 $P < 0.05$; 18.0 c/d: $t = 5.040, 4.549$, 均 $P < 0.05$)。DM 组在 3.0 c/d、6.0 c/d、12.0 c/d 和 18.0 c/d 空间频率下 CS 值随时间延长均呈明显下降的趋势, 差异均有统计学意义 (3.0 c/d: $F_{\text{时间}} = 3.630, P = 0.006$; 6.0 c/d: $F_{\text{时间}} = 16.682, P = 0.000$; 12.0 c/d: $F_{\text{时间}} = 27.061, P = 0.000$; 18.0 c/d: $F_{\text{时间}} = 16.641, P = 0.000$), 其中 2013 年和 2014 年 3.0 c/d、6.0 c/d、12.0 c/d 和 18.0 c/d 空间频率 CS 值均明显低于 2010 年的相应检测值, 差异均有统计学意义 (3.0 c/d: $t = 4.858, 6.750$, 均 $P < 0.05$; 6.0 c/d: $t = 6.885, 9.982$, 均 $P < 0.05$; 12.0 c/d: $t = 9.161, 13.019$, 均 $P < 0.05$; 18.0 c/d: $t = 8.452, 9.632$, 均 $P < 0.05$) (表 3~7)。

表 3 各组不同时间点 1.5 c/d 空间频率下 CS 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 CS 值				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	52.26±12.32	53.95±11.65	52.86±12.56	51.23±13.05	51.36±11.43
正常对照组	182	52.78±11.92	52.45±11.69	51.85±12.11	52.03±12.75	50.86±13.02

注: $F_{\text{分组}} = 1.311, P = 0.190$; $F_{\text{时间}} = 1.842, P = 0.119$; $F_{\text{交互作用}} = 1.638, P = 0.101$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CS: 对比敏感度; DM: 糖尿病

表 4 各组不同时间点 3.0 c/d 空间频率下 CS 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 CS 值				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	80.38±17.63	78.56±17.12	78.39±17.34	75.45±15.34 ^{ab}	73.53±16.15 ^{ab}
正常对照组	182	82.53±16.79	82.69±17.27	81.45±17.35	80.95±16.49	79.97±16.57

注: $F_{\text{分组}} = 4.135, P = 0.043$; $F_{\text{时间}} = 3.630, P = 0.006$; $F_{\text{交互作用}} = 19.391, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 DM 组内 2010 年测量值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CS: 对比敏感度; DM: 糖尿病

表 5 各组不同时间点 6.0 c/d 空间频率下 CS 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 CS 值				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	93.45±20.16	92.01±20.45	88.35±19.43 ^{ab}	85.36±18.12 ^{ab}	81.72±18.64 ^{ab}
正常对照组	182	95.58±19.56	96.09±21.04	94.77±19.11	93.03±19.23	91.80±20.10

注: $F_{\text{分组}} = 9.252, P = 0.000$; $F_{\text{时间}} = 16.682, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 48.919, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 DM 组内 2010 年测量值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CS: 对比敏感度; DM: 糖尿病

表 6 各组不同时间点 12.0 c/d 空间频率下 CS 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 CS 值				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	57.62±13.28	55.60±13.76	53.64±12.62 ^b	50.33±12.89 ^{ab}	47.26±13.04 ^{ab}
正常对照组	182	56.88±13.28	55.92±13.11	53.55±14.29	53.67±12.57	53.11±13.54

注: $F_{\text{分组}} = 13.020, P = 0.000$; $F_{\text{时间}} = 27.061, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 70.561, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 DM 组内 2010 年测量值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CS: 对比敏感度; DM: 糖尿病

表 7 各组不同时间点 18.0 c/d 空间频率下 CS 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 CS 值				
		2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
DM 组	272	23.20±8.26	22.13±8.45	20.35±7.56 ^{ab}	19.19±7.43 ^{ab}	18.63±7.36 ^{ab}
正常对照组	182	23.90±8.09	23.89±7.89	22.45±8.15	22.89±7.82	21.92±7.66

注: $F_{\text{分组}} = 9.151, P = 0.003$; $F_{\text{时间}} = 16.641, P = 0.000$; $F_{\text{交互作用}} = 45.648, P = 0.000$ 。与各自时间点正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 DM 组内 2010 年测量值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) CS: 对比敏感度; DM: 糖尿病

2.4 DM 组 RNFL 厚度变化值与 HbA1c 的关系

RNFL 厚度变化值为 $(8.230 \pm 2.816) \mu\text{m}$, 患者 5 次检测的 HbA1c 平均值为 $(7.5 \pm 1.6) \%$, 两者呈正相关 ($r = 0.640, F = 8.991, P = 0.000$), 即 HbA1c 的平均测量值越高, RNFL 厚度的差值越大, RNFL 厚度下降的越明显 (图 2)。

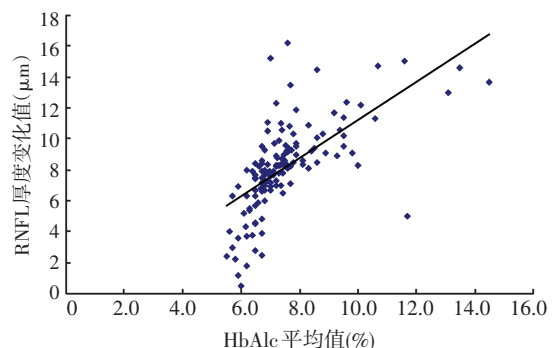


图 2 DM 组 RNFL 厚度变化值与 HbA1c 平均值的相关分析 $r = 0.640, F = 8.991, P = 0.000$ (Pearson 直线相关分析, $n = 136$) RNFL: 视网膜神经纤维层; HbA1c: 糖化血红蛋白

2.5 DM 组患者 CS 变化值与 HbA1c 的关系

DM 组 CS 差值为 11.72 ± 6.04 , 5 次检测的 HbA1c 平均值为 $(7.5 \pm 1.6)\%$, 两者呈正相关 ($r = 0.541$, $F = 7.572$, $P = 0.000$), 即 HbA1c 的平均值越高, CS 变化值越大, CS 下降越明显 (图 3)。

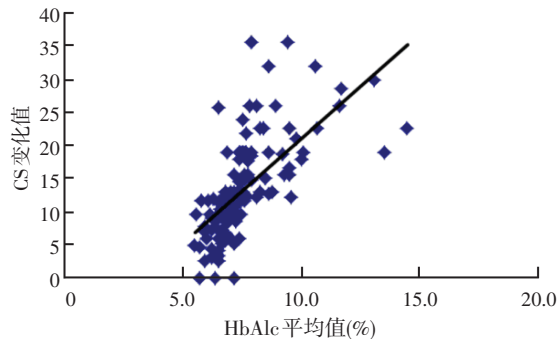


图 3 DM 组 CS 变化值与 HbA1c 平均值的相关分析 $r = 0.541$, $F = 7.572$, $P = 0.000$ (Pearson 直线相关性分析, $n = 136$)
CS: 对比敏感度; HbA1c: 糖化血红蛋白

2.6 患者眼底表现

2010—2012 年 DM 组患者直接检眼镜下未发现视网膜血管瘤或其他 DR 表现, 2013—2014 年发现 2 例患者出现微动脉瘤, FFA 检查显示视网膜散在点状高荧光 (图 4)。

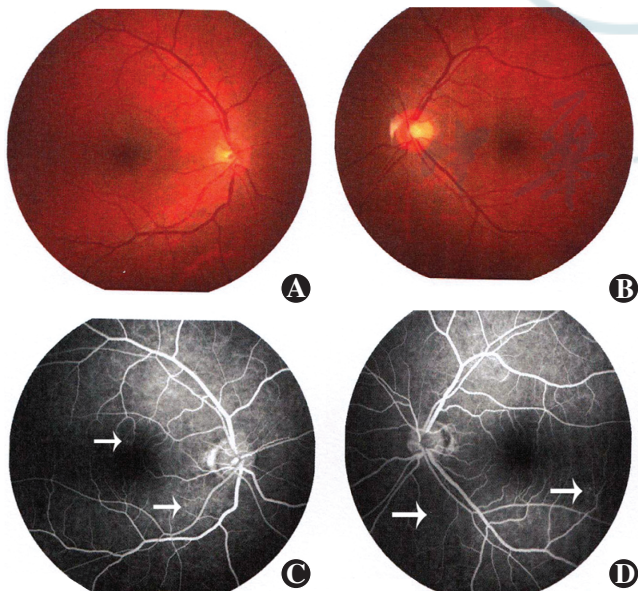


图 4 DR 患者双眼眼底彩色照相及 FFA 表现 A: 右眼彩色眼底照片显示后部视网膜散在少量微动脉瘤 B: 左眼彩色眼底照片显示后部视网膜散在少量微动脉瘤 C: 右眼 FFA 显示少许点状高荧光 (箭头) D: 左眼 FFA 显示少许点状高荧光 (箭头)

2.7 DM 组患者 RNFL 厚度的定性分析

初次检查发现 DM 组有 14 例存在视盘某个象限

的明显变薄, 其中 1 个象限变薄者 12 例, 2 个象限变薄者 2 例; 至随访结束时, 有 7 例患者由视盘 1 个象限变薄进展为 2 个象限变薄。31 例患者初次检查时未见视盘变薄, 至随访结束时发视盘 1 个象限变薄者 25 例, 2 个象限变薄者 5 例, 3 个象限变薄者 1 例。

3 讨论

DR 是人类致盲的主要原因, 在美国居青年致盲原因的第 2 位^[8], 而且随着 DM 病程的延长, DR 的患病率明显增加, 病程 15 年以上者 DR 的患病率为 63%, 病程 30 年以上者 DR 患病率可达 95%^[9]。青年 DM 患者有更长的病程要去面对, 因此青年 2 型 DM 患者的 DR 防治极为重要。

本研究显示, 新发现的青年 2 型 DM 患者血糖水平的控制总体情况不佳。根据“美国糖尿病协会指南”推荐的控制目标^[10]: HbA1c $\leq 7.0\%$ 者可降低 DM 性微血管病的发病率; 在不出现低血糖的条件下, HbA1c 目标值为 $6.0\% \sim 6.5\%$ 时对减少患者的并发症是有益的。本研究中 DM 组患者 HbA1c 水平高于 7.0% , 末次检测时 HbA1c $\geq 7.0\%$ 者 74 人, 占总人数的 54.4% , 说明青年 DM 患者对 DM 的重视程度不够。

RNFL 主要由视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的轴突所组成, RGCs 轴索按照一定的排列顺序走行并形成视盘, 视盘处神经纤维最为集中, RNFL 最厚, 因此本研究中对视盘及周围 3.4 mm 处的 RNFL 厚度进行研究。研究表明, 视盘上 $1/4$ 象限是糖代谢紊乱早期 RNFL 厚度变化最明显的区域^[11-12], 这是本研究选择测量区域的依据。CS 是不同照明环境和眩光条件下视觉对不同空间频率条栅的感知极限, 中空间频率 (6 c/d) 比较集中地反映 CS 和中心视力的综合功能, 本研究中重点分析和比较中空间频率 CS 的动态变化。虽然青年 2 型 DM 的 DR 患病率较低^[2], 但本研究中通过 OCT 和 CS 检查发现随着时间的推移, DM 组 RNFL 厚度逐渐变薄, CS 功能缓慢降低, 而正常对照组受检者 RNFL 厚度和 CS 无明显变化, 正常对照组的检测结果受年龄增长的影响, 而 DM 组的结果受糖代谢紊乱和年龄等因素的影响, 故 DM 组 RNFL 厚度的变薄和 CS 功能的下降主要来源于糖代谢紊乱。马进等^[3]、Peng 等^[11] 和冀向宁等^[12] 通过横断面研究分别报道了 DR 临床前期 DM 患者 RNFL 变薄和 CS 降低的情况, 本研究则着眼于新确诊的青年 2 型 DM 患者连续 5 年 RNFL 厚度和 CS 功能的动态变化, 发现该组患者 RNFL 厚度和 CS 发生了缓慢变化, 观察过程中 2 例患者逐渐出现了明显的 DR I 期表

现。RNFL 厚度可反映 RGCs 的存活状况^[13], RNFL 变薄提示 RGCs 的减少和丢失, 而 CS 的功能下降也提示视网膜的损伤。

本研究结果还显示, RNFL 的变薄和 CS 的功能下降均与 HbA1c 的平均水平有关。HbA1c 反映 DM 患者的糖代谢状况, 本研究对 DM 患者进行连续 5 年 HbA1c 水平的动态观察以减少检测造成的误差。HbA1c 水平变化与 RNFL 厚度变化值、CS 变化值均明显相关, 证明血糖水平的控制情况直接影响患者罹患 DR 的可能性。有研究表明, 如果 HbA1c 值降低 1%, DR 的发生率约降低 40%^[14], 强化控制血糖可使发生 DR 的危险降低 75%, 使 DR 的进展减缓 50%^[15]。高血糖引起的 RGCs 损伤可能由糖代谢紊乱所致, 而不是血-视网膜屏障被破坏的继发反应^[16]。HbA1c 与血液中 O₂ 的亲合力较高, DM 患者血液中 HbA1c 的比例增高导致 O₂ 在视网膜组织中的释放减少; 视网膜中糖代谢障碍改变了 RGCs 的营养代谢状态, 线粒体内的呼吸链障碍, 细胞内氧自由基增多, 糖基化产物增多, 细胞缺乏营养和能量可产生谷氨酸等兴奋性毒性物质, 诱导多种神经细胞的形态异常和功能改变, 甚至凋亡^[17-18]; 此外, 神经营养因子的减少以及反应性氧化物、肿瘤坏死因子- α 等细胞毒性物质的释放增多均可导致 RGCs 损伤^[19-20]。

综上所述, 本研究中青年 2 型 DM 患者血糖水平控制不佳, 青年 2 型 DM 患者在确诊时虽然没有明显的 DR, 但经过 5 年的动态观察发现, 患者 RNFL 厚度呈逐渐变薄的趋势, 且 CS 逐渐下降, RNFL 厚度和 CS 的变化程度与患者的 HbA1c 水平呈正相关, 该结果为青年 2 型 DM 患者 DR 的防治提供了依据。由于本研究中采用的观察方法有限, 未能充分结合生物化学和病理检测的研究方法和结果, 因此尚需更大样本量和更细致的研究方法对青年 2 型 DM 患者 DR 的发病因素进行研究。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101. doi: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [2] 刘丽萍, 朱吉伟, 熊毅, 等. 上海市淞南社区糖尿病居民中糖尿病视网膜病变患病率及其影响因素调查分析 [J]. *中华眼底病杂志*, 2015, 31(2): 126-129. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2015.02.004.
- [3] 马进, 张怡, 朱铁培, 等. 非增生性糖尿病视网膜病变视乳头旁视网膜神经纤维层改变及与视功能的相关性研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(6): 514-520. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.06.009.
- [4] 孙伟, 林少芬, 李涛, 等. FFA 及 OCT 对 STZ 诱导的早期糖尿病大鼠视网膜的活体观察 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(4): 318-323. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.04.007.
- [5] 张潇丹, 杨继红, 谢莉莎. 糖尿病患者视网膜神经纤维层 OCT 测量的形态学观察 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(12): 1088-1091. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.008.
- [6] 冀向宁, 张习, 韩风梅. 糖耐量异常及 2 型糖尿病患者早期视网膜损伤的观察 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(3): 176-180. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.03.011.
- [7] 耿爽, 叶俊杰, 陈辛元, 等. 不同程度 2 型糖尿病视网膜病变患者视网膜神经纤维层厚度的变化和比较 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 31(1): 60-64. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.015.
- [8] Turner R, Holman R, Cull C, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [9] 张承芬. 眼底病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 223-232.
- [10] 钱荣立. 解读美国糖尿病学会与欧洲糖尿病研究协会关于“以患者为中心的 2 型糖尿病高血糖管理方案”的立场声明 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(1): 5-6. doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.01.003.
- [11] Peng PH, Lin HS, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44(4): 417-422. doi: 10.3129/i09-112.
- [12] 冀向宁, 王志学, 王文英, 等. 光学相干断层成像在糖尿病视网膜病变临床前期观察中的应用 [J]. *中国全科医学*, 2014, 11(3): 350-352. doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.03.030.
- [13] 刘杏. 眼科临床光学相干断层成像学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2006: 68.
- [14] Kenneth E. Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus [J]. *Am J Clin Pathol*, 1999, 112(5): 665-674.
- [15] Pogach LM, Brietzke SA, Cowan CL Jr, et al. Development of evidence-based clinical practice guidelines for diabetes: the Department of Veterans Affairs/Department of Defense guidelines initiative [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 2): 82-89. doi: 10.2337/diacare.27.suppl_2.B82.
- [16] Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 47(4): 202-207. doi: 10.1159/000333220.
- [17] Zhang L, Du Y, Miller C, et al. Critical role of inducible nitric oxide synthase in degeneration of retinal capillaries in mice with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(9): 1987-1996. doi: 10.1007/s00125-007-0734-9.
- [18] Rivero A, Mora C, Muros M, et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(6): 479-492. doi: 10.1042/CS20080394.
- [19] Seki M, Tanaka T, Nawa H, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2412-2419. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2412.
- [20] Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(2): 227-232. doi: 10.1001/archophthol.2007.65.

(收稿日期: 2015-01-25)

(本文编辑: 刘艳 张宇)