

# 对糖尿病视网膜病变患者视网膜血管循环时间的观察

赵颖,刘大川

作者单位:(100053)中国北京市,首都医科大学宣武医院眼科  
作者简介:赵颖,毕业于首都医科大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。  
通讯作者:赵颖. zhaobangwan@163.com  
收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-11-28

## Observation of the retinal arteriovenous circulation time of patients with different stages of diabetic retinopathy

Ying Zhao, Da-Chuan Liu

Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Correspondence to:** Ying Zhao. Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China. zhaobangwan@163.com

Received:2017-07-13 Accepted:2017-11-28

### Abstract

• **AIM:** To observe whether differences exist in the retinal arteriovenous circulation time of the patients with diabetic retinopathy and exploring whether there is any correlation between the injured degree of retinal vessel and the microcirculation time.

• **METHODS:** The study was conducted from the March 2016 to the March 2017 in order to analyze the clinical data on 60 eyes of 60 patients who were diagnosed with diabetic retinopathy by Xuanwu Hospital of Capital Medical University. According to the result, patients were divided into mild and moderate nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group, severe NPDR group and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group with 20 eyes respectively. Then we recorded the retinal arterial developing time of the three groups, namely arm-to-retinal circulation time (A1), retinal arterial branch filling time (A2), retinal venous branch laminar flow time (V1), retinal venous branch filling time (V2).

• **RESULTS:** The findings showed that there was no statistical difference among 3 groups in the retinal arterial passage time (A2-A1) ( $F=1.642, P=0.157$ ). Retinal capillary passage time (V1-A2), retinal vein passage time (V2-V1), retinal artery and vein passage time (V2-A1) were compared between the three groups, the difference was statistically significant ( $F=5.794, 5.180, 5.564, P=0.007, 0.009, 0.008$ ). The PDR group was significantly longer than the mild moderate and severe NPDR group, and the severe NPDR group was significantly longer than the mild and moderate NPDR group.

• **CONCLUSION:** The duration of DR is longer, the degree

is more severely. The destruction of retinal capillaries is more serious, the time of retinal microcirculation is longer.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; fundus fluorescence angiography; vasa sanguine retinae; vascular circulation time

**Citation:** Zhao Y, Liu DC. Observation of the retinal arteriovenous circulation time of patients with different stages of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):54-58

### 摘要

**目的:** 观察不同分期糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)视网膜动、静脉循环时间的差异性,分析各期DR视网膜血管循环时间的变化特点。

**方法:** 收集2016-03/2017-03我院眼科确诊的DR患者60例60眼,其中轻中度非增殖期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)组20例20眼、重度NPDR组20例20眼、增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组20例20眼。通过眼底荧光血管造影(undus fluorescein angiography, FFA)检查记录视网膜动脉4个分支主干刚开始显影即视网膜循环时间(A1)和完全充盈的时间(A2)、视网膜静脉4个分支主干全部出现层流的时间(V1)和完全充盈的时间(V2),并进行相关分析。

**结果:** 视网膜动脉通过时间(A2-A1)三组比较,差异无统计学意义( $F=1.642, P=0.157$ )。视网膜毛细血管通过时间(V1-A2)、视网膜静脉通过时间(V2-V1)、视网膜动静脉通过时间(V2-A1)三组分别比较,差异均有统计学意义( $F=5.794, 5.180, 5.564, P=0.007, 0.009, 0.008$ ),其中PDR组均较轻中度和重度NPDR组明显延长,重度NPDR组均较轻中度NPDR组明显延长。

**结论:** DR病程越长,程度越重,视网膜微血管破坏越严重,视网膜微循环时间越长。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变;眼底荧光血管造影;视网膜血管;循环时间

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.12

**引用:** 赵颖,刘大川. 对糖尿病视网膜病变患者视网膜血管循环时间的观察. *国际眼科杂志* 2018;18(1):54-58

### 0 引言

随着我国糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率逐年上升,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为DM最主要的微循环并发症,已成为我国中老年人主要的致盲原因之一<sup>[1]</sup>。DR首先破坏视网膜毛细血管,使毛细血管周细胞选择性丢失,基底膜增厚,管腔狭窄闭塞,局部缺血缺氧,内皮细胞受累,屏障功能损坏,最终导致视网膜

微血管破坏,视网膜微血管结构丧失<sup>[2]</sup>。DR 早期具有相对发展缓慢和病理改变比较隐蔽的特点,如未早期进行干预治疗,会使疾病进一步加重引起玻璃体积血、纤维增殖和牵拉性视网膜脱离等更为严重的并发症<sup>[3]</sup>。共焦激光眼底血管造影系统凭借其准确观察视网膜动静脉充盈时间、血管有无灌注及渗漏等优越性,已被广泛应用于视网膜血管疾病的诊断和治疗中<sup>[4-5]</sup>。本研究应用共焦激光眼底血管造影系统对不同分期 DR 患者视网膜动、静脉充盈与循环时间进行观察,旨在探讨不同分期 DR 患者微血管循环时间的差异。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2016-03/2017-03 经首都医科大学宣武医院眼科确诊的 DR 患者 60 例 60 眼,其中男 32 例 32 眼,女 28 例 28 眼;平均年龄  $57.96 \pm 1.24$  岁;均为 2 型糖尿病,糖尿病病程 8~15a,平均空腹血糖  $7.6 \pm 1.5$  mmol/L。根据眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)检查结果分为轻中度非增殖期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)组(20 例 20 眼)、重度 NPDR 组(20 例 20 眼)、增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组(20 例 20 眼)。所有入选者均经我院眼科相关检查明确诊断,并依据 DR 的国际临床分类进行分期。排除标准:(1)既往接受过黄斑区病变治疗,包括玻璃体手术、玻璃体腔糖皮质激素(如 TA)或抗新生血管药物注射、黄斑区格栅样光凝及全视网膜激光光凝;(2)合并有其它黄斑病变如黄斑前膜、玻璃体黄斑牵引、黄斑裂孔、年龄相关性黄斑变性(ARMD)等;(3)高度近视、高度远视及高度散光;(4)伴有色素膜炎、视网膜血管疾病及青光眼等眼病;(5)PDR 中严重玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离及严重黄斑前增殖膜伴黄斑移位等;(6)固视不良、严重屈光间质混浊影响视网膜脉络膜成像者;(7)严重心、肝、肾疾患及荧光素钠过敏者。

## 1.2 方法

**1.2.1 共焦激光血管造影** 所有受检者均于检查前告知检查的目的和相关风险,并签署知情同意书。由同一位经验丰富的眼科技术员完成所有操作。应用共焦激光血管造影系统对患者进行 FFA 检查,使用 20% 荧光素钠注射液作为造影剂。所有患者造影前 15min 采用皮内注射法进行皮试,15min 后观察皮试结果,试敏为阴性者,取 20% 荧光素钠注射剂 5mL 于右侧肘部静脉推注,全量在 3.5s 左右推注完毕。因视网膜动脉充盈速度快、充盈时间短,为保证观察的准确性,前 30s 连续摄影<sup>[6]</sup>,每秒 1 张;30s~1min,视网膜动脉充盈逐渐消退,转为视网膜静脉充盈期,充盈速度较慢,时间较动脉期延长,拍摄时间适当延长至每 2.3s 拍一张;在视网膜静脉充盈结束后拍摄周边部眼底照片,以便观察全视网膜血管状态;然后于 2、5、10min 各拍一张,观察晚期血管渗漏情况。读片由两名眼底病专科医师同时进行。

**1.2.2 观察指标** 测量并记录视网膜动脉 4 个分支主干刚开始显影即臂视网膜循环时间(A1)和完全充盈的时间(A2)、视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流的时间(V1)和完全充盈的时间(V2),计算视网膜动脉通过时间(A2-A1)、视网膜毛细血管通过时间(V1-A2)、视网膜静脉通过时间(V2-V1)、视网膜动静脉通过时间(V2-A1),进行统计学分析。

统计学分析:采用 SPSS16.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差表示,三组数据之间的比较采用单因素方差分析,若差异具有统计学意义采用 LSD-t 检验进行两两比较。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视网膜血管循环各时间点 FFA 检查结果** 采用 FFA 检查记录轻中度 NPDR 组、重度 NPDR 组、PDR 组患者视网膜动脉 4 个分支主干刚开始显影即臂视网膜循环时间(A1)和完全充盈的时间(A2)、视网膜静脉 4 个分支主干全部出现层流的时间(V1)和完全充盈的时间(V2),各时间点的 FFA 检查结果见图 1~4。

**2.2 视网膜动脉通过时间** 轻中度 NPDR 组、重度 NPDR 组、PDR 组的视网膜动脉通过时间(A2-A1)分别为  $1.21 \pm 0.22$ 、 $1.65 \pm 0.53$ 、 $1.87 \pm 0.61$ s,三组差异无统计学意义( $F = 1.642$ ,  $P = 0.157$ ),表明随着 DR 病程的进展,视网膜动脉 4 个分支主干开始显影至完全充盈的时间无明显差异,视网膜动脉通过时间不随 DR 严重程度的加重而延长。

**2.3 视网膜毛细血管通过时间** 轻中度 NPDR 组、重度 NPDR 组、PDR 组的视网膜毛细血管通过时间(V1-A2)分别为  $3.01 \pm 0.64$ 、 $4.15 \pm 1.72$ 、 $5.55 \pm 1.88$ s,三组差异有统计学意义( $F = 5.794$ ,  $P = 0.007$ )。轻中度 NPDR 组分别与重度 NPDR 组、PDR 组比较,差异均有统计学意义( $P = 0.001$ 、 $0.005$ ),重度 NPDR 组与 PDR 组比较,差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。表明随着 DR 病程的进展,视网膜静脉 4 个分支主干开始出现层流的时间滞后,视网膜毛细血管通过时间随 DR 严重程度的加重而延长。

**2.4 视网膜静脉通过时间** 轻中度 NPDR 组、重度 NPDR 组、PDR 组的视网膜静脉通过时间(V2-V1)分别为  $5.90 \pm 1.37$ 、 $7.45 \pm 1.61$ 、 $9.10 \pm 1.01$ s,三组差异有统计学意义( $F = 5.180$ ,  $P = 0.009$ )。轻中度 NPDR 组分别与重度 NPDR 组、PDR 组比较,差异均有统计学意义( $P = 0.007$ 、 $0.001$ ),重度 NPDR 组与 PDR 组比较,差异有统计学意义( $P = 0.004$ )。表明随着 DR 病程的进展,视网膜静脉 4 个分支完全充盈的时间滞后,视网膜静脉通过时间随 DR 严重程度的加重而延长。

**2.5 视网膜动静脉通过时间** 轻中度 NPDR 组、重度 NPDR 组、PDR 组的视网膜动静脉通过时间(V2-A1)分别为  $8.65 \pm 1.58$ 、 $10.80 \pm 2.56$ 、 $14.05 \pm 4.12$ s,三组差异有统计学意义( $F = 5.564$ ,  $P = 0.008$ )。轻中度 NPDR 组分别与重度 NPDR 组比较,差异均有统计学意义( $P = 0.006$ 、 $0.001$ ),重度 NPDR 组与 PDR 组比较,差异有统计学意义( $P = 0.002$ )。表明随着 DR 病程的进展,视网膜动脉 4 个分支主干开始显影至静脉 4 个分支主干完全充盈的时间明显延长,视网膜动静脉通过时间随 DR 严重程度的加重而延长。

**2.6 视网膜血管损伤情况** 三组患者的 FFA 检查结果显示,与轻中度 NPDR 组比较,重度 NPDR 组视网膜无灌注区范围广泛,后极部及周边部视网膜开始出现明显无灌注区(图 5)。与重度 NPDR 组比较,PDR 组视网膜无灌注区更为明显,范围更广泛,无灌注区周围血管代偿,可见微血管瘤、毛细血管扩张及静脉串珠样改变,荧光素渗

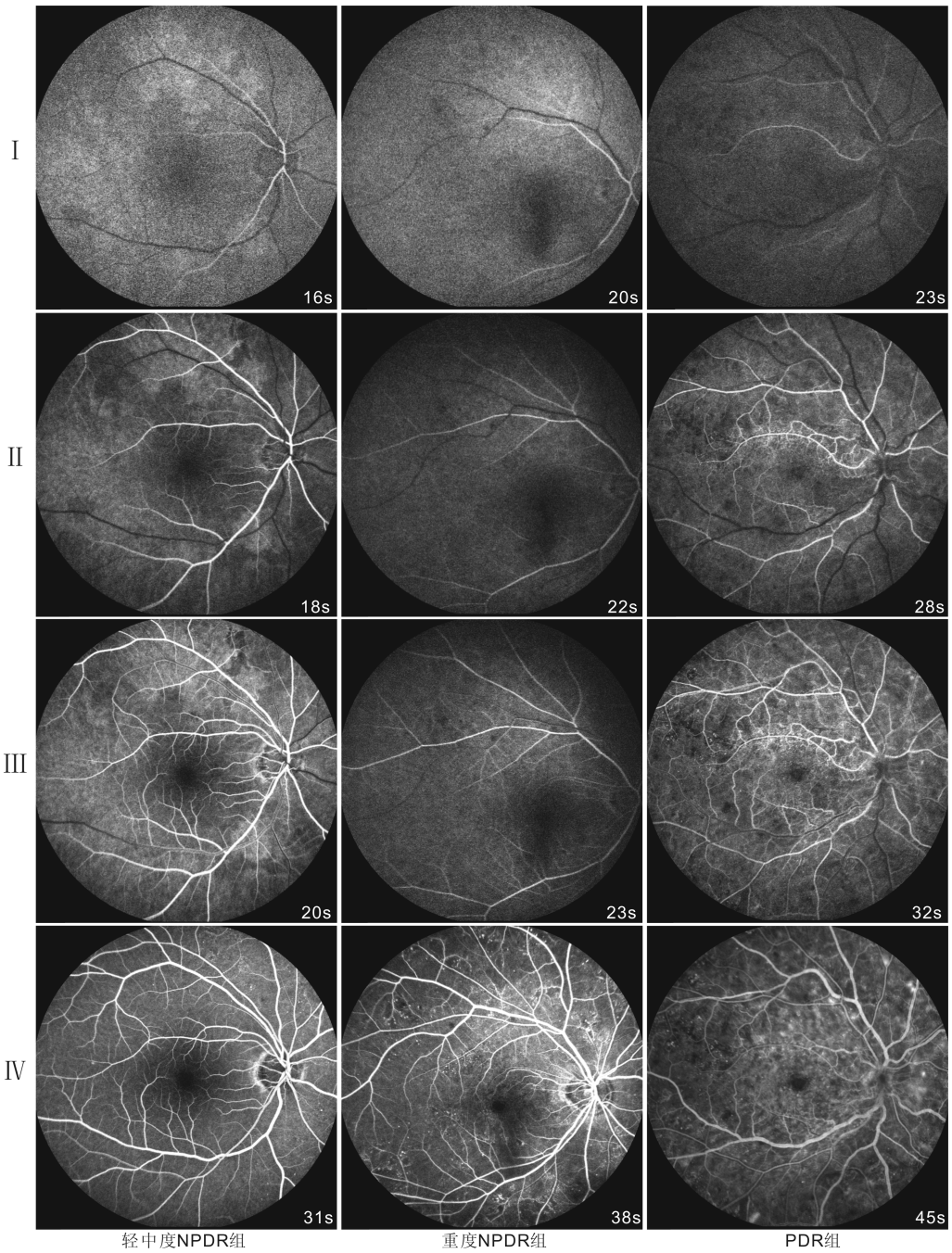


图1 右眼视网膜动脉4个分支主干出现显影。

图2 图1同眼视网膜动脉4个分支主干完全充盈。

图3 图1同眼视网膜静脉4个分支主干出现层流。

图4 图1同眼视网膜静脉4个分支主干完全充盈。



图5 重度NPDR组FFA检查结果 某患者右眼颞下方血管弓处和下方视网膜可见无灌注区,周围可见微血管瘤和血管扩张渗漏。

漏增加,且出现了视盘和视网膜新生血管芽及新生血管网(图6)。

### 3 讨论

DR是DM常见的严重并发症,是损害DM患者视力及致盲的重要原因之一<sup>[7]</sup>。随着我国DM患病率逐年上升,DR发生率也随之增加,DM发病5a后DR发病率为25%,10a后增至60%,15a后可高达75%~80%,其中危害最大的PDR占25%<sup>[8]</sup>。DR的发病机制尚不清楚,但大量研究发现,DR首先破坏视网膜毛细血管,逐渐延伸至小静脉、静脉甚至动脉,最终造成视网膜微血管结构丧失<sup>[9]</sup>。DR首先使视网膜毛细血管周细胞选择性的丢失,毛细血管管壁弹性下降,在外力作用下可出现血管壁局限性扩张膨隆形成微血管瘤,这是DR最早出现的病变特

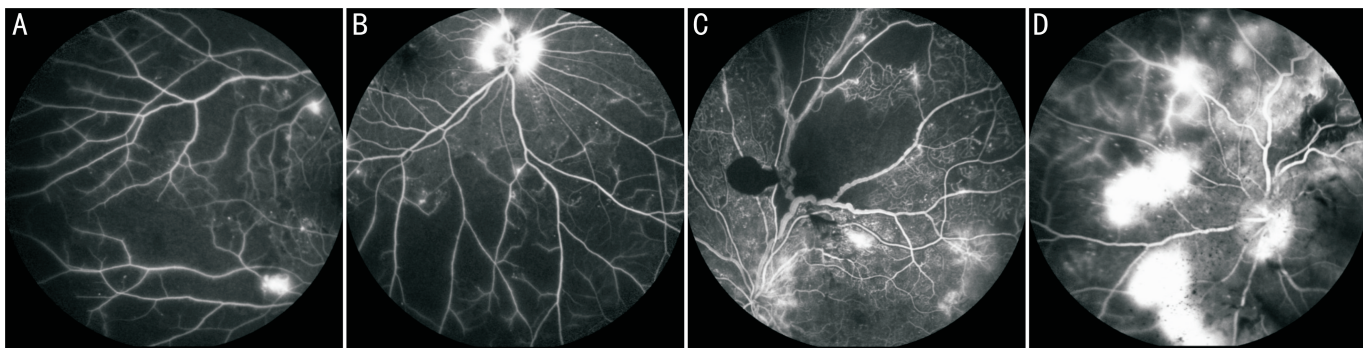


图6 PDR组FFA检查结果 A:某患者右眼颞侧周边视网膜大片无灌注区,可见2处视网膜新生血管呈团状高荧光渗漏;B:图6A同眼下方视网膜广泛无灌注区,可见视盘团状高荧光(视盘新生血管);C:某患者左眼颞上方大片无灌注区,其周边可见静脉串珠样改变,毛细血管扩张伴渗漏,其内可见视网膜内微循环异常(IRMA区);D:某患者右眼视网膜广泛无灌注区,可见视盘新生血管及大片视网膜新生血管呈团状高荧光渗漏。

点;随后基底膜代偿性增生使管壁增厚,管腔狭窄闭塞,局部缺血缺氧,造成组织水肿、渗出或出血<sup>[10]</sup>;随着病情的进展,内皮细胞进一步受累,毛细血管屏障功能损坏,血管内物质外渗,微血管结构破坏,造成血管广泛闭塞,形成大片无灌注区,进一步加重组织的缺血缺氧,刺激局部视网膜Müller细胞产生大量新生血管因子,新生血管因子选择性地与血管内皮上的新生血管因子受体结合产生大量新生血管,新生血管破裂出血造成视网膜前出血、玻璃体积血及纤维增殖膜形成,最终发生牵拉性视网膜脱离。视网膜毛细血管广泛闭塞导致黄斑区缺血缺氧,屏障功能受损,可形成糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),导致视功能进一步恶化<sup>[11]</sup>。我们分析FFA检查结果发现,视网膜血管损伤程度随着DR严重程度的加重也逐渐加重,重度NPDR组比轻中度NPDR组视网膜无灌注区范围更广泛,重度NPDR组后极部及周边部视网膜开始出现明显无灌注区;PDR组比重度NPDR组患者视网膜无灌注区更明显,范围更广泛,无灌注区周围血管代偿可见微血管瘤、毛细血管扩张及静脉串珠样改变,荧光素渗漏增加,且出现了视盘及视网膜新生血管芽及新生血管网。由于微血管损伤早期具有相对发展缓慢和病理改变比较隐蔽的特点,因此在DM早期监测视网膜内微循环的变化情况具有重要的临床意义<sup>[12]</sup>。

本研究主要对视网膜血管循环时间进行了观察分析。我们首先记录了轻中度NPDR、重度NPDR及PDR三组患者的视网膜动脉4个分之主干出现充盈的时间(A1)和完全充盈的时间(A2),计算并比较视网膜动脉通过时间(A2-A1),三组差异无统计学意义,表明随着DR的进展,血管损伤对视网膜动脉影响并不明显。我们随后记录了轻中度NPDR、重度NPDR及PDR三组患者的视网膜静脉4个分支主干全部出现层流的时间(V1)和完全充盈的时间(V2),计算并比较视网膜毛细血管通过时间(V1-A2)、视网膜静脉通过时间(V2-V1)、视网膜动静脉通过时间(V2-A1),三组差异均有统计学意义,表明随着DR的进展,血管损伤对视网膜毛细血管、视网膜静脉影响明显,分析考虑可能与以下因素有关:(1)长期高血糖造成组织呈现缺氧状态,会使体内糖代谢产物和细胞内信号转导介质发生异常,引起氧化应激及炎症反应,这些改变可导致视网膜微血管损伤<sup>[13-14]</sup>,从而引起视网膜毛细血管和视网膜静脉通过时间延长;(2)近年来有研究发现白细胞能黏

附于受损的不光滑的血管内壁,引起视网膜血管内皮损伤,导致血-视网膜屏障功能破坏,毛细血管通透性增加<sup>[15]</sup>,FFA检查表现为视网膜血管高荧光渗漏。白细胞黏附以及血小板聚集所带来的损伤会导致管壁狭窄、血流速度减慢<sup>[16]</sup>,FFA检查表现为视网膜血管充盈时间滞后,因此可以解释PDR患者的视网膜毛细血管及视网膜静脉通过时间明显滞后于轻中度及重度NPDR组,表明随着DR程度的加重,视网膜微血管损伤也逐渐明显,视网膜微循环时间延长。白细胞黏附于血管内皮还能导致内皮细胞的损伤和死亡,最终毛细血管失去功能并广泛闭塞,造成局部组织缺血缺氧,刺激局部新生血管因子释放,形成大量新生血管,导致出血及增殖性改变<sup>[17]</sup>,FFA检查表现为视网膜及视盘新生血管的出现,新生血管管壁不完整,早期可出现高荧光渗漏,晚期渗漏更加明显。

国外已有关于糖尿病视网膜动静脉循环时间的观察。Bertram等<sup>[18]</sup>通过观察DR患者的视网膜循环与当前血糖值以及糖化血红蛋白的关系发现,DR患者的臂视网膜循环时间与正常人群相似,与当前血糖和糖化血红蛋白无明显关联,而视网膜动静脉通过时间较正常人群明显延长,且与当前血糖和糖化血红蛋白有关。Bertram等<sup>[19]</sup>在另一项研究中对DR患者进行视网膜激光光凝治疗前后的臂视网膜循环时间、视网膜动静脉通过时间进行测量,研究结果表明DR患者的臂视网膜循环时间在正常范围内,进行激光治疗前后无差异;而激光治疗后DR患者的视网膜动静脉通过时间较激光治疗前缩短,尤其以存在新生血管的分支更为明显。此研究与Kim等<sup>[20]</sup>对PDR患者进行全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗前后的视网膜动静脉通过时间和视网膜静脉充盈时间测量的实验结果相似,该结果显示PDR患者进行PRP治疗后视网膜动静脉和静脉循环时间明显缩短,表明PRP可以改善并缩短患者视网膜微循环时间,有效改善眼底局部供血,改善视网膜缺血缺氧。

综上所述,本研究通过对不同分期DR视网膜动、静脉循环时间进行分析表明,DR病程越长,程度越重,视网膜微血管破坏越严重,视网膜微循环时间越长。视网膜毛细血管和静脉通过时间可作为评价DR严重程度的参考指标<sup>[21]</sup>,通过对不同分期DR微血管通过时间的观察,较早发现微血管和微循环的破坏,及时进行干预治疗,可延缓疾病的进展,较大程度地挽救患者的视功能,改善视觉质量。

参考文献

1 张小玲,邱曙东,陈艳炯,等. 糖尿病性视网膜病变发病机制研究进展. 国际眼科杂志 2005;5(6):1239-1242  
2 盛倩,谢学军. 糖尿病性视网膜病变毛细血管无灌注区的FFA的分布特点. 中国实用眼科杂志 2004;22(10):813  
3 张丽琼,崔浩,赵家良,等. 我国九省眼病调查中黑龙江省双城市50岁及以上人群育和中、重度视力损伤患病率及致病原因调查. 中华眼科杂志 2014;50(3):173-178  
4 陈伟. 不同类型青光眼的盘周脉络膜血液供应分水带比较. 中华眼底病杂志 2013;29(3):276-279  
5 唐云鹏,高焯. 共焦激光眼底造影在糖尿病性视网膜病变诊断和治疗中的应用. 国际眼科杂志 2010;10(11):2200-2201  
6 张承芬. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 2010:130  
7 伍春荣,许樟荣,胡莲娜. 2型糖尿病发生增殖性糖尿病视网膜病变的危险因素. 中华眼底病杂志 2003;19(6):517-520  
8 任彦新,卫玉彩. 糖尿病视网膜病变发病机制和治疗的研究进展. 临床荟萃 2006;21(17):1285-1287  
9 Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;156(2):697-707  
10 Chiasson JL, Joss RG, Gomis R, et al. A carboside for prevention of type 2 diabetes mellitus; the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072-2077  
11 Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, et al. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53(9):2404-2411  
12 Usick M, Chem EY, Ferris F 3rd, et al. Effects of aldose reductase inhibitors and galactose withdrawal on fluorescein angiographic lesions in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1745-1751  
13 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth

factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487  
14 Makino N, Maeda T, Sugano M. High serum TNF-alpha level in type 2 diabetic patients with microangiopathy is associated with eNOS down-regulation and apoptosis in endothelial cells. *J Diabetes Complications* 2005;19(6):347-355  
15 Reddy VM, Zarnora RL, Olk RJ. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):760-766  
16 Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Writing committee for the diabetic retinopathy clinical research network; comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):469-480  
17 Pfister F, Feng Y, vom Hagen F, et al. Pericyte migration; a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008;57(9):2495-2502  
18 Bertram B, Wolf S, Arend O, et al. Retinal circulation and current blood glucose value in diabetic retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 1992;200(6):654-657  
19 Bertram B, Arend O, Moritz A, et al. Retinal hemodynamics in diabetic retinopathy before and after laser coagulation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996;208(3):152-156  
20 Kim YW, Kim SJ, Yang YS. The clinical significance of venous filling time through panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(3):179-182  
21 Kube T, Feltgen N, Pache M, et al. Angiographic findings in artefiovenous dissection (sheathotomy) for decompression of branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(4):334-338