

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210122

· 论 著 ·

## 糖尿病视网膜病变早期 Bruch 膜开口 - 盘沿最小宽度的变化

周 隽<sup>△</sup>, 娄 炜<sup>△</sup>, 王相宁, 吴 强\*

上海交通大学附属第六人民医院眼科, 上海 200233

**[摘要]** **目的** 研究糖尿病视网膜病变(DR)早期患者 Bruch 膜开口 - 盘沿最小宽度(BMO-MRW)的变化。**方法** 采用观察性横断面研究方法。选取2020年3月至12月于我院就诊的2型糖尿病患者123例(208眼)及同期健康志愿者66名(121眼)作为研究对象,依据国际临床DR严重程度分级标准,将2型糖尿病患者分为无DR组(non-DR组,  $n=72$ )和轻度DR组(mild-DR组,  $n=51$ )。应用频域光学相干断层成像(SD-OCT)进行以视盘为中心的24条放射状B扫描及视乳头周围环形扫描,所有扫描结果均相对于该眼特定的黄斑-Bruch膜开口中心轴(FoBMO轴)获得。测量24条B扫描径线上的BMO-MRW值及环形扫描的视网膜神经纤维层(RNFL)厚度值,并进一步分为鼻上、鼻侧、鼻下、颞上、颞侧、颞下6个象限进行统计分析。**结果** 正常对照组、non-DR组、mild-DR组平均BMO-MRW及各象限BMO-MRW均呈依次变薄趋势。non-DR组、mild-DR组的平均BMO-MRW分别为( $304.64 \pm 36.67$ )  $\mu\text{m}$ 、( $299.39 \pm 41.27$ )  $\mu\text{m}$ ,相较于正常对照组[( $315.14 \pm 41.60$ )  $\mu\text{m}$ ]变薄( $P=0.040$ ,  $P=0.005$ )。non-DR组、mild-DR组颞上象限BMO-MRW分别为( $308.35 \pm 52.40$ )  $\mu\text{m}$ 、( $304.60 \pm 53.33$ )  $\mu\text{m}$ ,相较于正常对照组[( $324.82 \pm 52.40$ )  $\mu\text{m}$ ]变薄( $P=0.012$ ,  $P=0.005$ );颞下象限BMO-MRW分别为( $339.49 \pm 51.39$ )  $\mu\text{m}$ 、( $331.48 \pm 47.21$ )  $\mu\text{m}$ ,相较于正常对照组[( $358.58 \pm 48.94$ )  $\mu\text{m}$ ]变薄( $P=0.003$ ,  $P<0.001$ )。平均BMO-MRW和平均RNFL厚度呈正相关( $r=0.187$ ,  $P=0.001$ ),各象限BMO-MRW与RNFL厚度呈中等相关至无相关性,其中颞下象限相关性最高( $r=0.333$ ,  $P<0.001$ ),颞侧象限无相关性( $r=0.087$ ,  $P=0.115$ )。**结论** 糖尿病患者的BMO-MRW较正常人变薄,且与RNFL厚度改变呈正相关,提示BMO-MRW可以作为DR早期神经退行性改变的观察指标。

**[关键词]** 糖尿病视网膜病变;光学相干断层成像;Bruch膜开口-盘沿最小宽度;视网膜神经纤维层厚度

**[中图分类号]** R 587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)04-0391-07

### Change of Bruch's membrane opening-minimum rim width in early diabetic retinopathy

ZHOU Jun<sup>△</sup>, LOU Wei<sup>△</sup>, WANG Xiang-ning, WU Qiang\*

Department of Ophthalmology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** **Objective** To study the change of Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) in patients with early diabetic retinopathy (DR). **Methods** This was an observational cross-sectional study. A total of 123 patients (208 eyes) with type 2 diabetes mellitus and 66 (121 eyes) healthy volunteers (normal control group) in our hospital from Mar. to Dec. 2020 were enrolled. According to the international clinical DR severity grading scale, type 2 diabetes mellitus patients were divided into non-DR group ( $n=72$ ) and mild-DR group ( $n=51$ ). Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) was used to perform 24 radial B-scan centered on the optic disc and peripapillary circular scan. All scanning results were obtained relative to the specific axis of the fovea-BMO center (FoBMO axis) of the eye. The values of BMO-MRW and circular retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness on 24 B-scan lines were measured, and the data were analyzed in 6 sectors (superonasal, nasal, inferonasal, superotemporal, temporal, and inferotemporal) for statistical analysis. **Results** The mean BMO-MRW values and each sector BMO-MRW values of the normal control group, non-DR group and mild-DR group showed a decreasing trend. The mean BMO-MRW values of the non-DR group and mild-DR group were ( $304.64 \pm 36.67$ )  $\mu\text{m}$  and ( $299.39 \pm 41.27$ )  $\mu\text{m}$ , which were significantly thinner than that of the normal control group [( $315.14 \pm 41.60$ )  $\mu\text{m}$ ] ( $P=0.040$  and  $0.005$ , respectively). The BMO-MRW values in the superotemporal sector of the non-DR group and mild-DR group were ( $308.35 \pm 52.40$ )  $\mu\text{m}$  and ( $304.60 \pm 53.33$ )  $\mu\text{m}$ , which were significantly thinner than that of the normal control group [( $324.82 \pm 52.40$ )  $\mu\text{m}$ ] ( $P=0.012$  and  $0.005$ , respectively). The BMO-MRW values in the inferotemporal sector of the non-DR group and mild-DR group were ( $339.49 \pm 51.39$ )  $\mu\text{m}$  and ( $331.48 \pm 47.21$ )  $\mu\text{m}$ , which were also significantly thinner than that of the normal control group [( $358.58 \pm 48.94$ )  $\mu\text{m}$ ] ( $P=0.003$  and  $P<$

**[收稿日期]** 2021-02-05 **[接受日期]** 2021-05-08

**[作者简介]** 周 隽, 硕士生. E-mail: 471236992@qq.com; 娄 炜, 硕士生. E-mail: 605567223@qq.com

<sup>△</sup>共同第一作者 (Co-first authors).

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-24056111, E-mail: qiang.wu@shsmu.edu.cn

0.001, respectively). The mean BMO-MRW was significantly positively correlated with the mean RNFL thickness ( $r=0.187$ ,  $P<0.001$ ). The correlation between BMO-MRW and RNFL thickness in each sector ranged from medium correlation (with the highest correlation in inferotemporal sector;  $r=0.333$ ,  $P<0.001$ ) to no correlation (in temporal sector;  $r=0.087$ ,  $P=0.115$ ).

**Conclusion** The BMO-MRW of diabetic patients is thinner than that of normal controls, and it is positively correlated with the changes of RNFL thickness, suggesting that BMO-MRW can be used as an indicator of early neurodegenerative changes in DR.

[ **Key words** ] diabetic retinopathy; optical coherence tomography; Bruch's membrane opening-minimum rim width; retinal nerve fiber layer thickness

[ Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 391-397 ]

最新流行病学调查显示,中国糖尿病的患病人数为1.164亿<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化和糖尿病患病人数的增加,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发病率和致盲率也在不断上升。DR是糖尿病最常见、最具破坏性的获得性血管并发症之一,是工作年龄段人群可预防性视力损伤的首要原因<sup>[2]</sup>。DR早期缺乏视力变化等临床表现,而一旦患者出现视力下降,视网膜神经及微血管往往已发生较为严重的损伤,病情难以逆转,因此提高对DR早期诊断和病变监测的效率成为迫切需求。过去DR被认为是血管性病变,但越来越多的证据表明,以反应性神经胶质增生、视网膜神经元功能减弱和神经节细胞凋亡为主要表现的视网膜神经退行性病变发生于临床可检测到的微血管损伤之前,是DR的早期病理改变<sup>[3-5]</sup>。既往临床研究中,视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度变薄是识别糖尿病引起的视网膜退行性病变有效参数之一<sup>[6]</sup>。近年来出现了许多基于光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)的新指标,如Bruch膜开口-盘沿水平宽度(Bruch's membrane opening-horizontal rim width, BMO-HRW)、Bruch膜开口-盘沿最小面积(Bruch's membrane opening-minimum rim area, BMO-MRA)、Bruch膜开口-盘沿最小宽度(Bruch's membrane opening-minimum rim width, BMO-MRW)等<sup>[7-10]</sup>。其中BMO-MRW为Bruch膜开口到内界膜的最小距离,相当于视盘处垂直于神经节细胞轴突的宽度,是相对稳定、客观的测量指标,不受检查眼位、眼轴长度、视网膜色素上皮层状态、视盘处轴突走行形态等各种因素的影响<sup>[8-9,11]</sup>。在现有的多种视盘评估手段中,BMO-MRW绝对值及改变幅度明显大于RNFL厚度,对视神经厚度的变化更为灵敏,在疾病发现和预后判断方面甚至优于RNFL厚度等传统指标<sup>[12-13]</sup>。目前临床上对

DR患者BMO-MRW变化的相关研究报道较少,本研究旨在观察DR患者的早期BMO-MRW变化。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象与分组** 本研究为观察性横断面研究。选取2020年3月至12月于我院就诊的2型糖尿病患者123例(208眼)作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)2型糖尿病确诊患者;(3)无DR或轻度DR;(4)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) $\leq 0.1$  logMAR [logMAR为最小分辨角度的对数视力(logarithm of the minimum angle of resolution)]、眼轴 $> 22$  mm且 $< 26$  mm、等效球镜度数(球镜度数 $+1/2$ 柱镜度数)为 $\pm 3$ D、眼压 $> 10$  mmHg且 $< 21$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:(1)既往有内眼手术史,包括眼底激光术及玻璃体腔注药术;(2)检查发现黄斑水肿;(3)眼部疾病,如青光眼、影响成像质量的白内障、葡萄膜炎、眼底病;(4)OCT成像质量欠佳(图像质量得分 $< 20$ 分);(5)严重的全身性疾病,如神经系统退行性疾病、心脑血管疾病、血液系统性疾病等。

由2位经验丰富的眼科眼底病医师通过裂隙灯下眼底检查和超广角扫描激光眼底照相,依据国际临床DR严重程度分级标准<sup>[14]</sup>,将纳入的2型糖尿病患者分为无DR组(non-DR组,眼底未发现视网膜病变)和轻度DR组(mild-DR组,眼底仅见微动脉瘤)。纳入同期健康志愿者66名(121眼)作为对照。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的宗旨,并获得上海交通大学附属第六人民医院研究伦理委员会批准。

**1.2 眼部常规检查** 所有受试者均接受全面的眼科检查,包括裂隙灯检查、BCVA检查、眼内压测量、验光并计算等效球镜度数(球镜度数 $\pm 1/2$ 柱镜度数)、眼底检查(检眼镜和超广角扫描激光眼底照相)、眼轴长度测量、角膜中央厚度测量等。

此外,还收集了糖尿病患者的糖尿病病程和糖化血红蛋白值。

1.3 频域光学相干断层成像 (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) 扫描 由同一位操作熟练的眼科技师应用德国 Heidelberg 公司的 Spectralis HRA+OCT 激光眼科诊断仪对所有受试者进行以视盘为中心的 24 条放射状 B 扫描和视乳头周围环形扫描。24 条放射状 B 扫描每相邻 2 条 B 扫描径线夹角为  $7.5^\circ$ , 每个 B 扫描包含 1 536 个 A 扫描, 代表 25 次单独扫描的平均值, 由系统内置软件自动识别黄斑-Bruch 膜开口中心轴 (axis of the fovea-BMO center, FoBMO 轴)<sup>[7]</sup>。视乳头周围环形扫描的扫描环直径约 3.4 mm, 包括 768 个 A 扫描, 代表 100 次独立扫描的平均值。排除成像质量较差的 OCT 扫描图像, 如截断的 B 扫描、图像质量得分 < 20 分等。

所有数据均转换为右眼格式, 对每条 B 扫描线标记 BMO-MRW, 每条 B 扫描线有 2 个 BMO。计算平均 BMO-MRW 值及 6 个象限 (鼻上、鼻侧、鼻下、颞上、颞侧、颞下) 的 BMO-MRW 值, 同时测量相应的视乳头周围 RNFL 厚度。所有的象限分区均基于 FoBMO 轴进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验确定连续变量是否符合正态分布, 正态分布的连续变量以  $\bar{x} \pm s$  进行描述, 两组间的比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间的比较采用单因素方差分析并采用 Bonferroni 校正法进行两两比较。非正态分布的连续变量以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 进行描述, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。分类变量以频数和百分数进行描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。平均 BMO-MRW 及各个象限分区 BMO-MRW 与 RNFL 厚度之间的相关性研究采用 Pearson 相关分析。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 研究对象的基线资料 本研究共纳入 2 型糖尿病患者 123 例 (208 眼), 其中 non-DR 组 72 例 (123 眼)、mild-DR 组 51 例 (85 眼), 另选取同期健康志愿者 66 名 (121 眼) 作为正常对照。3 组的年龄、性别、BCVA、等效球镜度数、眼压、眼轴长度差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), non-DR 组和 mild-DR 组患者的病程和糖化血红蛋白水平比较差异均有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05)。见表 1。

表 1 3 组研究对象的基线资料

Tab 1 Baseline information of the subjects in 3 groups

Information	NC $N=121$	Non-DR $N=123$	Mild-DR $N=85$	<i>P</i> value
Age <sup>a</sup> /year, $\bar{x} \pm s$	56.4 ± 8.3	58.5 ± 8.5	57.2 ± 9.3	0.165
Male <sup>a</sup> , <i>n</i> (%)	30 (45.5)	41 (56.9)	31 (60.8)	0.208
BCVA/logMAR, $M(Q_L, Q_U)$	0.00 (0.00, 0.10)	0.00 (0.00, 0.10)	0.00 (0.00, 0.10)	0.110
Spherical equivalent/D, $M(Q_L, Q_U)$	0.25 (-0.38, 1.00)	0.25 (-0.50, 1.00)	0.00 (-0.50, 0.75)	0.303
Intraocular pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	15.00 ± 2.50	15.20 ± 2.70	15.50 ± 2.90	0.402
Axial length/mm, $\bar{x} \pm s$	23.39 ± 0.66	23.29 ± 0.71	23.26 ± 0.80	0.386
Duration of diabetes <sup>a</sup> /year, $\bar{x} \pm s$		10.70 ± 6.90	14.10 ± 7.50	0.001
Glycosylated hemoglobin <sup>a</sup> /%, $\bar{x} \pm s$		7.90 ± 2.00	8.50 ± 1.60	0.048

1 mmHg=0.133 kPa. <sup>a</sup>:  $N=66$  in NC group;  $N=72$  in non-DR group;  $N=51$  in mild-DR group. NC: Normal control; Non-DR: Non-diabetic retinopathy; Mild-DR: Mild-diabetic retinopathy; BCVA: Best corrected visual acuity; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution;  $M(Q_L, Q_U)$ : Median (lower quartile, upper quartile).

2.2 3 组 BMO-MRW、RNFL 厚度测量结果及两者的相关性分析 正常对照组、non-DR 组、mild-DR 组平均 BMO-MRW 及各象限 BMO-MRW 均呈依次变薄趋势。non-DR 组和 mild-DR 组的平均 BMO-MRW 与正常对照组比较变薄, 差异均有统计学意义 ( $P=0.040$ ,  $P=0.005$ )。在 6 个象限分区中, non-DR 组和 mild-DR 组颞上象限、颞下象限的 BMO-MRW 与正常对照组比较均变薄, 差异均有统计学意义 ( $P=0.012$ ,  $P=0.005$ ;  $P=0.003$ ,

$P < 0.001$ )。Mild-DR 组的平均 RNFL 厚度与正常对照组和 non-DR 组比较变薄, 差异均有统计学意义 ( $P=0.013$ ,  $P=0.001$ ), 而 non-DR 组与正常对照组比较差异无统计学意义 ( $P=0.408$ )。在 6 个象限分区中, mild-DR 组颞上象限、颞下象限的 RNFL 厚度与正常对照组和 non-DR 组比较差异均有统计学意义 ( $P=0.001$ ,  $P=0.043$ ;  $P < 0.001$ ,  $P=0.017$ ), 而 non-DR 组和正常对照组比较差异无统计学意义 ( $P=0.056$ ,  $P=0.051$ )。见表 2。

表2 3组BMO-MRW和RNFL厚度测量结果比较  
Tab 2 Comparison of BMO-MRW and RNFL thickness among 3 groups

Item	NC n=121	Non-DR n=123	Mild-DR n=85	$\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$ P value
<b>BMO-MRW</b>				
Mean	315.14 ± 41.60	304.64 ± 36.67*	299.39 ± 41.27**	0.014
Superonasal	365.14 ± 55.53	354.89 ± 53.87	349.43 ± 55.76	0.110
Nasal	327.60 ± 59.53	316.50 ± 46.52	309.77 ± 53.01	0.052
Inferonasal	374.01 ± 55.68	368.88 ± 47.20	360.62 ± 53.32	0.930
Superotemporal	324.82 ± 52.40	308.35 ± 52.40*	304.60 ± 53.33**	0.007
Temporal	221.70 ± 39.89	216.26 ± 39.28	214.73 ± 46.85	0.415
Inferotemporal	358.58 ± 48.94	339.49 ± 51.39**	331.48 ± 47.21**	<0.001
<b>RNFL thickness</b>				
Mean	108.77 ± 9.29	107.77 ± 9.80	104.45 ± 8.94* $\Delta\Delta$	0.004
Superonasal	125.37 ± 20.59	127.50 ± 20.43	123.13 ± 22.59	0.313
Nasal	75.77 ± 12.52	76.46 ± 12.99	74.28 ± 13.82	0.492
Inferonasal	124.45 ± 21.66	124.02 ± 24.67	121.49 ± 23.33	0.640
Superotemporal	152.14 ± 17.03	148.01 ± 19.44	143.52 ± 17.95** $\Delta$	0.004
Temporal	76.73 ± 9.18	76.39 ± 9.15	74.82 ± 11.73	0.363
Inferotemporal	162.67 ± 17.24	158.02 ± 21.51	149.51 ± 18.48** $\Delta$	<0.001

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs NC group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs non-DR group. NC: Normal control; Non-DR: Non-diabetic retinopathy; Mild-DR: Mild-diabetic retinopathy; BMO-MRW: Bruch's membrane opening-minimum rim width; RNFL: Retinal nerve fiber layer.

Pearson 相关性分析结果(图1)显示,平均BMO-MRW和平均RNFL厚度呈正相关( $r=0.187$ ,  $P=0.001$ )。除颞侧象限BMO-MRW与RNFL厚度无相关性( $r=0.087$ ,  $P=0.115$ )外,其他象限BMO-MRW与RNFL厚度均相关:颞下象限相关性最高( $r=0.333$ ,  $P < 0.001$ ),颞上次之( $r=0.326$ ,  $P < 0.001$ ),其后依次为鼻下( $r=0.311$ ,  $P < 0.001$ )、鼻上( $r=0.265$ ,  $P < 0.001$ )、鼻侧( $r=0.137$ ,  $P=0.013$ )。

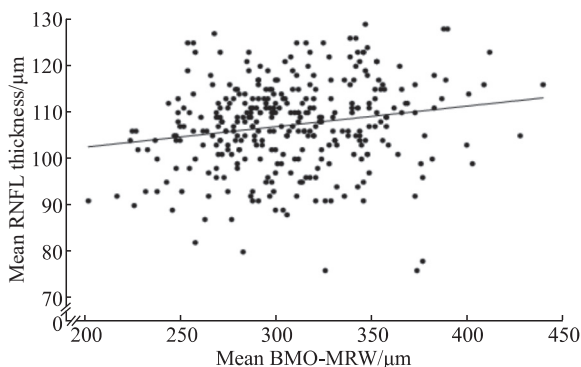


图1 平均BMO-MRW和平均RNFL厚度Pearson相关性分析

Fig 1 Pearson correlation analysis of mean BMO-MRW and mean RNFL thickness

BMO-MRW: Bruch's membrane opening-minimum rim width; RNFL: Retinal nerve fiber layer.

### 3 讨论

目前临床上DR的诊断主要依靠眼底检查发现微血管病变,而DR早期尤其是尚未出现临床可见的微血管瘤等病变之前,难以判断患者DR的病情。有学者提出“视网膜神经血管单元”的概念,认为神经元、神经胶质细胞和血管细胞紧密相连,以维持正常神经视网膜功能(如血视网膜屏障和神经信号传导)所需的能量代谢平衡<sup>[3]</sup>。糖尿病患者的视网膜神经退行性病变在结构上表现为视网膜内膜变薄、神经节细胞凋亡和反应性神经胶质增生等。根据临床相关研究报道,视网膜神经节细胞和无长突细胞是最早可被检测到的糖尿病诱导的细胞凋亡的神经元,可导致视网膜内层厚度减少,包括视网膜神经节细胞内丛状层复合体和RNFL厚度的减少<sup>[15]</sup>。近年来在视盘神经纤维研究领域中出现的新指标BMO-MRW因位于视盘边缘的解剖位置,决定了其不易受到包括检查眼位、眼轴长度、视盘处轴突走行形态等多种因素的影响<sup>[8-9,11]</sup>。通过使用该指标对青光眼患者视神经纤维厚度变化进行的多项研究发现,值更大的BMO-MRW相对于值较小的RNFL厚度,对视神经厚度变化更为敏感,在疾病发现及预后判断上的表现甚至优于RNFL厚度<sup>[12-13]</sup>。本研究以BMO-MRW和RNFL

厚度作为视网膜退行性病变的度量指标,通过SD-OCT量化了2型糖尿病无DR患者和DR早期患者视盘处的视网膜神经改变。结果显示BMO-MRW的平均值及各个象限(鼻上、鼻侧、鼻下、颞上、颞侧、颞下)值均大于RNFL厚度,正常对照组BMO-MRW在颞下较颞上厚、鼻下较鼻上厚、鼻侧较颞侧厚,RNFL厚度在颞下较颞上厚、鼻上较鼻下厚、颞侧与鼻侧厚度大致相当。随着DR的进展,BMO-MRW出现明显变薄的趋势,BMO-MRW变薄在颞上、颞下象限差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。3组的RNFL厚度同样呈现变薄趋势,mild-DR组的平均、颞上象限、颞下象限RNFL厚度与正常对照组和non-DR组比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),而正常对照组和non-DR组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。BMO-MRW是视神经在视盘入口处垂直于内界膜的盘沿最小宽度,RNFL厚度是视盘处3.4 mm环形垂直轴突宽度,从理论上来说,BMO-MRW和RNFL厚度都是垂直于视神经节细胞轴突束的定向测量,我们推测这2个参数的结果应高度相关。但BMO-MRW与RNFL厚度的相关性分析结果显示,尽管平均BMO-MRW和平均RNFL厚度的相关性具有统计学意义,但不同象限两者的相关性差异显著,颞下象限相关性最高( $r=0.333$ , $P<0.001$ ),而颞侧象限无相关性( $r=0.087$ , $P=0.115$ ),与既往研究结果<sup>[16]</sup>一致。这可能是由于视盘处组织结构差异造成:(1)颞侧视网膜RNFL和颞侧视盘边缘的大部分神经纤维状束含有较为纤细的轴突,颞侧轴突在视盘处穿过的筛孔直径相对较小,且颞侧筛板的结缔组织较为致密<sup>[17]</sup>,与颞下象限视盘边缘相比,颞侧视盘边缘可能包含不同比例的神经组织。而颞下象限视盘边缘中,轴突穿过相对较大直径的筛孔,筛板处结缔组织相对较少,RNFL在视盘不同区域中神经组织的相对比例也可能有所不同。(2)假设RNFL到视盘边缘视神经纤维有相应象限的投射,即由给定象限中的RNFL构成了同一象限相应象限视盘的边缘结构,然而在轴突穿过视网膜,接近视盘并穿出筛板的过程中,行走的轴突轨迹尚不清晰,路径复杂且可变<sup>[18]</sup>,这就导致观察到的轴突变异性大,各象限BMO-MRW与RNFL厚度之间的相关性差异显著。

本研究结果显示non-DR组RNFL相比正常对

照组未出现显著变薄时,平均、颞上象限、颞下象限的BMO-MRW即已出现有统计学意义的变薄。分析可能的原因为:在DR早期,由于其他形式的发病机制,如血视网膜屏障的破坏和炎症<sup>[2-3,19]</sup>,视乳头周围视网膜出现当前技术手段难以识别的亚临床视网膜水肿,视盘区域的RNFL容易受其影响,因而RNFL变薄趋势被掩盖,而BMO-MRW不容易受到这样的影响。另一种可能的解释是,DR的神经退行性病变在轴突水平先发生于轴突远端,随着疾病发展,逐渐波及视网膜RNFL。同时,mild-DR组的BMO-MRW及RNFL厚度相对正常对照组、non-DR组在颞上、颞下象限出现有统计学意义的变薄,也提示该处视网膜结构相对其他位置更为脆弱,更容易受高血糖的影响。

糖尿病患者的BMO-MRW及RNFL厚度较正常人变薄,这种变薄在没有出现临床可见DR的患者中也能观察到,这一结果支持了糖尿病患者视网膜神经退行性病变的发生早于临床可见的DR。SD-OCT目前广泛应用于对视网膜的成像,视网膜分层算法的最新进展使得高分辨率和可再现性高的单个视网膜层研究成为可能<sup>[20-22]</sup>。既往已有不同研究者使用不同的设备对糖尿病患者视盘区域的神经纤维厚度进行研究。Shin等<sup>[23]</sup>使用Cirrus HD-OCT系统扫描结果显示,正常对照组、non-DR组和非增生性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)组平均RNFL厚度变薄差异有统计学意义,而4个象限中仅下方象限RNFL厚度变薄差异有统计学意义。Carpineto等<sup>[6]</sup>使用Cirrus SD-OCT系统扫描正常人及DR早期患者视盘RNFL,发现糖尿病患者总体RNFL及上方、下方、鼻侧、颞侧4个象限RNFL均呈变薄趋势,其中总体、上方、颞侧象限non-DR组、mild-DR组RNFL厚度显著低于正常对照组,而non-DR和mild-DR组之间比较差异无统计学意义。Sahin等<sup>[24]</sup>使用Cirrus HD SD-OCT系统测量了2型糖尿病患者的RNFL厚度并与正常对照进行比较,发现平均及上、下象限RNFL厚度差异均有统计学意义。这些研究结果不一,原因可能在于样本量的大小、研究的人种不同,且不同品牌的SD-OCT采用不同的扫描程序和视网膜分层策略。而最近Sabry等<sup>[25]</sup>使用Heidelberg SD-OCT系统对正常对照组和non-DR组视盘区域神经纤维厚度的研究发现,

non-DR组平均及颞上、颞下象限RNFL厚度相比正常对照组变薄,差异有统计学意义。该结果与本研究结果不一致,分析原因可能是由于2项研究的样本量的不同,且本研究在进行DR分级时参考了超广角扫描激光眼底照相的结果,因此一部分以往研究被归为non-DR组的患者在本研究中归为了mild-DR组。Sabry等<sup>[25]</sup>的研究同时观察了non-DR组和正常对照组患者的BMO-MRW,结果显示两组之间平均及各象限之间的BMO-MRW均没有差异,其中颞上象限non-DR组相对于正常对照组 $[(356.92 \pm 66.08) \mu\text{m} \text{ vs } (362.84 \pm 60.24) \mu\text{m}, P=0.651]$ 、颞下象限non-DR组相对于正常对照组 $[(323.60 \pm 52.42) \mu\text{m} \text{ vs } (342.94 \pm 52.19) \mu\text{m}, P=0.074]$ 的差异均无统计学意义。该结果与本研究存在差异,考虑到是由于2项研究的样本量不同所致。Sabry等<sup>[25]</sup>的研究中对照组和non-DR组各纳入19例38眼,而本研究该两组分别纳入66例121眼和72例123眼,本研究结果可能更接近于真实情况。此外,近年一项使用Carl Zeiss Meditec公司SD-OCT系统对正常人和糖尿病患者进行随访3年的前瞻性、纵向、观察研究结果显示,正常对照组、non-DR组和NPDR组RNFL厚度的减少速度分别约为 $-0.35$ 微米/年、 $-0.92$ 微米/年及 $-1.16$ 微米/年,除颞侧象限外,non-DR和NPDR的视盘处RNFL厚度年降低速度为正常对照组的2.9倍和3.3倍<sup>[26]</sup>。而糖尿病患者BMO-MRW年降低速度情况是否和RNFL厚度相同有待于进一步纵向研究证实。这些无DR临床表现的糖尿病患者出现OCT可检测到的视网膜神经变薄现象,提示视网膜神经组织退行性病变可能发生在DR发生之前的早期,OCT是早期发现DR损害的重要工具。

综上所述,本研究证实了SD-OCT在无症状的糖尿病患者评估中的作用,通过分析糖尿病患者的BMO-MRW变化,证实糖尿病早期阶段神经退行性病变的存在。BMO-MRW和RNFL厚度具有相关性,由于BMO-MRW的绝对值大于RNFL厚度,对神经退行性改变的发现可能早于RNFL厚度,这为DR诊断和评估病变程度提供了一个新的角度,可以作为DR早期筛查和随访评估的依据。从长期来看,BMO-MRW对DR患者视神经改变的发现可能相对于RNFL厚度更灵敏,有望成为DR早期神经退行性病变的有效观察指标。本研究尚存在一定

的局限性:(1)本研究为横断面研究,仍需开展纵向研究进一步探讨DR与BMO-MRW变化的关系;(2)本研究为单中心研究,样本量相对较少,需要多中心、大样本的研究进一步验证研究结果;(3)本研究仅纳入了视力较好的人群和OCT成像质量较好的数据,可能会产生一定的选择偏倚。

#### [参考文献]

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, MALANDA B, KARURANGA S, UNWIN N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy[J]. *Lancet*, 2010, 376: 124-136.
- [3] SIMÓ R, STITT A W, GARDNER T W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter?[J]. *Diabetologia*, 2018, 61: 1902-1912.
- [4] SIMÓ R, HERNÁNDEZ C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25: 23-33.
- [5] SOHN E H, VAN DIJK H W, JIAO C, KOK P H, JEONG W, DEMIRKAYA N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus[J/OL]. *PNAS*, 2016, 113: E2655-E2664. DOI: 10.1073/pnas.1522014113.
- [6] CARPINETO P, TOTO L, ALOIA R, CICIARELLI V, BORRELLI E, VITACOLONNA E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30: 673-679.
- [7] CHAUHAN B C, BURGOYNE C F. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change[J/OL]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156: 218-227.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.016.
- [8] CHAUHAN B C, O'LEARY N, ALMOBARAK F A, REIS A S C, YANG H, SHARPE G P, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120: 535-543.
- [9] REIS A S, O'LEARY N, YANG H, SHARPE G P, NICOLELA M T, BURGOYNE C F, et al. Influence of

- clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 1852-1860.
- [10] ENDERS P, BREMEN A, SCHAUB F, HERMANN M M, DIESTELHORST M, DIETLEIN T, et al. Intraday repeatability of Bruch's membrane opening-based neuroretinal rim measurements[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58: 5195-5200.
- [11] JIANG R, XU L, LIU X, CHEN J D, JONAS J B, WANG Y X. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122: 730-737.
- [12] CHO H K, KEE C. Rate of change in Bruch's membrane opening-minimum rim width and peripapillary RNFL in early normal tension glaucoma[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9: 2321. DOI: 10.3390/jcm9082321.
- [13] GMEINER J M, SCHREMS W A, MARDIN C Y, LAEMMER R, KRUSE F E, SCHREMS-HOESL L M. Comparison of Bruch's membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57: OCT575-OCT584.
- [14] WILKINSON C P, FERRIS F L, KLEIN R E, LEE P P, AGARDH C D, DAVIS M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110: 1677-1682.
- [15] STEM M S, GARDNER T W. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 3241-3250.
- [16] CHAUHAN B C, DANTHUREBANDARA V M, SHARPE G P, DEMIREL S, GIRKIN C A, MARDIN C Y, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicenter study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122: 1786-1794.
- [17] JONAS J B, MARDIN C Y, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN G O. Morphometry of the human lamina cribrosa surface[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32: 401-405.
- [18] JANSONIUS N M, SCHIEFER J, NEVALAINEN J, PAETZOLD J, SCHIEFER U. A mathematical model for describing the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human eye: average course, variability, and influence of refraction, optic disc size and optic disc position[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 105: 70-78.
- [19] ANTONETTI D A, BARBER A J, BRONSON S K, FREEMAN W M, GARDNER T W, JEFFERSON L S, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease[J]. *Diabetes*, 2006, 55: 2401-2411.
- [20] GARVIN M K, LEE K, BURNS T L, ABRÀMOFF M D, SONKA M, KWON Y H. Reproducibility of SD-OCT-based ganglion cell-layer thickness in glaucoma using two different segmentation algorithms[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54: 6998-7004.
- [21] PIERRO L, GAGLIARDI M, IULIANO L, AMBROSI A, BANDELLO F. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 5912-5920.
- [22] BRANDAO L M, LEDOLTER A A, SCHÖTZAU A, PALMOWSKI-WOLFE A M. Comparison of two different OCT systems: retina layer segmentation and impact on structure-function analysis in glaucoma[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 8307639. DOI: 10.1155/2016/8307639.
- [23] SHIN Y I, NAM K Y, LEE S E, LEE M W, LIM H B, JO Y J, et al. Peripapillary microvasculature in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography angiography study[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 15814. DOI: 10.1038/s41598-019-52354-8.
- [24] SAHIN S B, SAHIN O Z, AYAZ T, KARADAG Z, TÜRKYILMAZ K, AKTAS E, et al. The relationship between retinal nerve fiber layer thickness and carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106: 583-589.
- [25] SABRY D, ABDELHADY I, ABOUELKHEIR H Y, ABDELKADER A M E. Sites of highest predictability for neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41: 1883-1893.
- [26] LIM H B, SHIN Y I, LEE M W, PARK G S, KIM J Y. Longitudinal changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer thickness of patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137: 1125-1132.