Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(8), 7683-7688
Published Online August 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.1281108

Hans汉斯

糖尿病视网膜病变眼黄斑区域脉络膜结构的研究进展

邹世鑫[1]，王理论[2*]

[1]延安大学，陕西 延安
[2]延安大学附属医院眼科，陕西 延安

收稿日期：2022年7月17日；录用日期：2022年8月12日；发布日期：2022年8月19日

摘 要

糖尿病视网膜病变(DR)是常见糖尿病(DM)微血管并发症，糖尿病性黄斑水肿(DME)是引起DM病人视力降低的最主要因素。持续高糖导致视网膜、脉络膜组织局部血管发生病理改变，糖尿病脉络膜病变(DC)同时存在。其脉络膜结构改变的深入研究对DR的发病机制、早诊断、早干预治疗及预后方面都有着非常重要的意义。本文综述近年国内外关于DC的文献，总结归纳脉络膜结构的改变及观测，旨在增进临床医生对DR的深入了解，更好地进行早干预治疗及延缓DR发生发展，也为该疾病的进一步研究提供新思路。

关键词

糖尿病视网膜病变，糖尿病性黄斑水肿，糖尿病脉络膜病变，脉络膜结构，脉络膜血管指数

Research Progress of Choroidal Structure in Macular Region of Eyes with Diabetic Retinopathy

Shixin Zou[1], Lilun Wang[2*]

[1]Yan'an University, Yan'an Shaanxi
[2]Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 12th, 2022; published: Aug. 19th, 2022

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of diabetes mellitus (DM). Di-

*通讯作者。

文章引用: 邹世鑫, 王理论. 糖尿病视网膜病变眼黄斑区域脉络膜结构的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7683-7688. DOI: 10.12677/acm.2022.1281108

abetic macular edema (DME) is the most important factor leading to vision loss in patients with DM. Continuous high glucose leads to pathological changes of local blood vessels in retina and choroid tissue, and diabetic choriopathy (DC) exists at the same time. The in-depth study of the changes of choroidal structure is of great significance to the pathogenesis, early diagnosis, early intervention and prognosis of DR. This article reviews the literature on DC at home and abroad in recent years, summarizes the changes and observation of choroidal structure, in order to enhance clinicians' in-depth understanding of DR, do better early intervention treatment and delay the occurrence and development of DR, and also provide new ideas for further research on the disease.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema, Diabetic Choroidopathy, Choroidal Structure, Choroidal Vascularity Index

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. DR 概况、发病率

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种十分常见的糖尿病(diabetes mellitus, DM)微血管疾病，也是引起成年人视力损害和失明的重要因素[1]。约 60%的 2 型 DM 病人和几乎所有的 1 型 DM 病人，都有不同程度的 DR。在临床分期上 DR 分为：单纯型糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)，与增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是引起 DM 病人视力降低的最主要因素，可表现在 NPDR 及 PDR 阶段，但在 PDR 病人中比较普遍，这同时是 DR 病人视力障碍的主要因素之一[2]。据有研究资料显示，十年以上病程，1 型 DR 病人 DME 患病率为 11%，2 型 DR 病人 DME 患病率为 14% [3]。

根据全球国际糖尿病联盟有关数据，全世界大约有 4.15 亿例 DM 病人，并且位于快速增长阶段。估计到 2040 年，全球 DM 病人将超过 6.42 亿，我国约存在着 1.096 亿 DM 病人，而在 DM 人群中 DR 的患病率约为 24.7%~37.5%，并且伴随着 DM 病人患病时间的增长，DR 患病率也将逐步升高，因此致盲发病率也将逐步上升[4]。一份总共纳入了全球 35 项调查研究的 22,896 例 DM 病人的 Meta 分析数据表明：DR、PDR、DME 及威胁视力的 DR 患病率分别为 34.6%、6.96%、6.81%及 10.2%。国内有关 DR 流行病学的 Meta 研究资料表明：中国 DR 患病率在 DM 病人中为 23%，NPDR、PDR 患病率分别为 19.1%、2.8%。邯郸眼科的研究结论表明，DM 患者的 DME 和有诊断意义的黄斑水肿患病率分别为 5.2%和 3.5% [1]。

2. DR 中视网膜、脉络膜所起作用

DR 是指 DM 病人由于长时间慢性高糖所致的视网膜局部微血管病理变化。长时间的高血糖状态，可使血液－眼底视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)在早期即遭受损害，通透性增强，微血管大量渗出，至晚期眼底视网膜新生血管形成、纤维增殖，最后眼底视网膜的微血管细胞结构发生变化或全部丢失，并发生了毛细血管的无细胞化[5] [6] [7] [8]。目前，DM 患者视觉损伤的原因主要是由于对视网膜血管的破坏损伤，而根据组织病理学、血管造影以及激光多普勒血流检测分析的资料表明，糖尿病脉络膜病变(diabetic choroidopathy, DC)同时存在[9] [10]。脉络膜是一个血管性的组织，持续高糖也会对脉络膜血管结构造成损伤。有研究结果表明，DM 患者脉络膜毛细血管发生的变化包括：管腔变窄、管壁萎缩、变

薄等[11]。从而导致脉络膜血流量减少，加速 DC 病情进展。

Danilova [12]等人运用四氧嘧啶诱导的 DM 大鼠切片进行光镜、电镜观察研究发现：DM 大鼠脉络膜的血管形状扭曲变形、数目总量减少，并且伴有内皮细胞的丧失及血管壁的纤维化，从而引起小毛细血管闭塞。从组织病理学的方面证实了 DC 的存在。近年来，比较多关于 DR 的科学研究聚集在脉络膜层次，随着吲哚菁绿血管造影技术(indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)的进展，对 DR 患者脉络膜变化的相关科学研究也逐渐清楚明了。Jankowska-Lech [13]等人发现在荧光素钠血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查无明显异常的病例中经 ICGA 观测到了在各个不同时期的荧光不足和过度荧光的斑点或区域。证实了 DR 患者的脉络膜病变发生在视网膜病变以前。李科军[14]等人运用 ICGA 与眼部彩色多普勒血流显像(Color Doppler Flow Imaging, CDFI)深入研究睫状后动脉不同时间的血流速度与脉络膜血管充盈时间的关联，认为无 DR 表现的 DM 病人发生睫状后动脉(posterior ciliary artery, PCA)血流速率提高与脉络膜血管充盈时间延长等现象。随着疾病的发展，在 NPDR 期、PDR 期间脉络膜血管充盈时间继续增加，PCA 的血流速率也不断加快。推测在 DR 发病之前就存在脉络膜血流循环障碍，提示脉络膜反应相较视网膜更为敏感。上述几项资料都充分表明了 DR 的病人脉络膜毛细血管受累，而且即使没有发生 DR 改变的 DM 病人也能够检查出脉络膜的异常，这很可能预示了 DC 的发生时间将先于 DR，并在 DR 的出现和发展过程中起到了十分重要的作用，从而能够做到在早期预知 DR 的发生进展，并有效实施预防与治疗，从而最大程度地保护了病人的有效视力。

3. DME 中视网膜、脉络膜变化

DME 是一个和 DR 患者视力密切相关的临床体征，OCT 显示在在黄斑区域视网膜下积液导致的视网膜增厚；FFA 显示黄斑中心区视网膜血管渗漏。目前认为，DME 是由许多因素参与的复杂的病理进程[15]。BRB 组织结构完整性的损伤，BRB 包括了视网膜内、外屏障。如果将屏障打破，不论是内屏障或是外屏障，都可使血液中的液体或蛋白成份流漏于视网膜各层，造成视网膜各层的间隙增加，从而导致视网膜水肿。如在视网膜黄斑区，渗入视网膜的液体积聚而造成视网膜增厚，即称为黄斑水肿。

在长期高血糖状况下，视网膜由于缺血引起缺氧，从而诱导形成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，VEGF 有着明显的促进血管内皮细胞增殖生长和血管渗漏等能力，是造成 BRB 损伤的最重要炎症因子[16]。DM 是一种可累及全身血管系统的代谢性疾病，虽然有关 DME 的病理变化研究目前大多发生于眼底视网膜脉管系统，但近年来的研究表明，脉络膜血管系统也存在一些病理变化。比如 DME，与黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)的显著下降有关。SFCT 数值与视力和视网膜中央凹厚度数值直接有关[17]。已有一些研究表明，缺血性的脉络膜微环境可促进 VEGF 的表达和新生血管的产生[18]。Castro [19]等人对 DME 病人的 35 只眼研究结果显示，63%眼一定存在一个微血管异常灶区域，表现出吲哚菁绿(ICG)的染色持续时间增长。Bianca S Gerendas [20]等人，通过研究指出：脉络膜厚度减少的趋势，可能与视网膜内渗漏面积扩大有关。因此推测脉络膜厚度的下降可以引起组织缺血缺氧，进而导致 VEGF 浓度上升、从而导致 BRB 损伤和黄斑水肿发展[21]。为 DME 的发生发展机制提供了新思路。

4. DR 眼黄斑区脉络膜结构的研究现状

随着科学技术的发展、检查仪器设备的革新及进一步对眼部解剖组织学的深入认识，更加清晰地认识到了 DM 在引起相关临床表现前就已经发生了视网膜及脉络膜组织病理学上的改变。人们对于 DR 已经有了相当的研究及关注，但对于 DM 所引起的脉络膜变化还是比较片面。其实，早在 1982 年，就出现

了一系列对于 DM 引起脉络膜变化的相关研究，Saracco [22]等首先提出了 DC 概念。Borelli E [11]等人的研究，表明了 DM 患者对脉络膜毛细血管的作用，具体表现为管腔变窄、管壁萎缩、变薄等。李科军[23]等人的研究分析显示，DC 先于 DR 出现，并且对 DR 的出现和发展起了重要作用。随着 DR 的发展，脉络膜的血管密度和体积都显著减少了[23]，二者相互影响，产生了恶性循环，进而促使病情的发展。

颈内动脉分出眼动脉，由眼动脉进一步分出睫状后短动脉(short posterior ciliary artery, SPCA)。SPCA 再进一步分支成为脉络膜血管。整个眼球约 90%的血流量由脉络膜血管供应，为外 5 层视网膜组织及黄斑区域血供的独有来源[24]，视网膜外 5 层组织的氧与营养由其提供，且是黄斑中心凹区域唯一的物质代谢交换系统。脉络膜血管被破坏损伤将会导致视网膜外 5 层的缺血缺氧，对黄斑区域的组织结构和视觉功能也产生了重大损坏。在相关仪器检测时，可应用光学相干断层血管造影检查(optical coherence tomography angiography, OCTA)、吲哚菁绿眼底血管造影检查(ICGA)、彩色多普勒显像方法(CDI)等对睫状后短动脉(PCA)观测。从目前的研究结果可以发现，DM 引起的脉络膜的血液变化，血流特征为总体灌注不良[25]。

脉络膜发生血管异常和血流改变后，引起脉络膜厚度、体积的变化。在设备层面来说，目前对于脉络膜厚度和体积检测的主要手段是：谱域光学相干断层扫描技术(Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT)。SD-0CT 中有一个可选择模式－增强深度成像(enhanced depth imaging, EDI)，现已被证实为一种对脉络膜结构进行体内定量评估的重要手段之一。其次，还有一个主要检测技术是扫频光学相关断层扫描(Swept-Source Optical Coherence Tomography, SS-OCT)。孟繁超[26]等人通过对 DM 患者和正常对照组进行增强深度成像光学相干断层扫描(EDI-OCT)，测量的 SFCT 进行了对比数据分析后得出，脉络膜厚度的改变与 DR 之间有着联系，两者相互作用，进一步加剧了病情的进展，而 SFCT 变薄程度也与 DR 的严重程度之间有着一定程度的关联。通过检测患者脉络膜厚度，对综合分析 DM 病人的眼底视网膜病变状况有一定帮助。但是，由于脉络膜的组成成份十分复杂，主要成份包括血管、基质、细胞外液等，因此单纯观测脉络膜厚度的改变并无法充分反应各成份的改变，从而需要一种更精确、更稳定的指标，来评价脉络膜的变化情况。脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)，它描述为脉络膜(包括基质)的管腔表面积和总表面积之间的比值，并根据管腔和基质区的二值化来计算(Agrawal 等人，2016)。CVI 是指在脉络膜血管区域和黄斑中心凹下的总脉络膜区域之间(total circumscribed subfoveal choroid area, TCA)的面积比率[27]。Shozo Sonoda [28]等人提出，CVI 有助于更全面、客观地评价 DM 患者脉络膜的改变。

5. 问题与展望

自从进行了脉络膜厚度测定之后，关于眼科中各种疾病和脉络膜厚度间的相关关联就一直是临床医学研究关注的焦点。当前，尽管对眼科中某些疾病而言，脉络膜的厚度测定已经证实具有明确的诊断应用价值，然而眼底视网膜功能变化与脉络膜厚度改变之间的关系却尚未十分明确。在临床实践运用中，所观测到的如白内障[29]、高度近视[30]等眼病脉络膜厚度的改变，与视力变化均无明确的关联。总之，由于临床研究检测技术水平的改善、进展使得对 DC 的研究深度越来越提高，但就当前所研究的结果之间相互存在着一定分歧。Jie Xu [31]等人研究了 2041 例的正常人与 DM 患者的 SFCT 发现，DR 作为一种眼部疾病，在调整了 DM 的存在后与脉络膜厚度异常无关。而 Jee Taek Kim [32]等人的研究发现，脉络膜厚度随 DR 严重程度加重而显著增加。DME 患者 SFCT 较非 DME 患者增厚。目前，临床上不同检测方法间的关系、脉络膜厚度的测定和与视网膜功能间的相关性仍有待进一步深入研究；而二值化处理 OCT 影像图片的软件应用也存在着一定不足，如亟需进一步确定对影像图片进行处理算法的选择，界定黑白图像边界的精确度欠缺，缺乏对检测区域范围选择的规范化定论等。而且 CVI 方法只能提供一个横断面

的数据，对疾病的全面描述不充分。即使如此，利用 OCT 影像图片二值化处理所获得的指标 CVI 作为一个无创性的、有效的方法用于病人随访和分析不同视网膜脉络膜病变的脉络膜厚度改变，在眼病变发生发展机制、诊疗和预后随访等领域引起很高的重视，并成为科学研究的一个重点。未来或可能提高眼底病认知干预的水平，促进眼底病诊疗和科学研究能力的提升。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(11): 1026-1042.

[2] Sidorczuk, P., *et al*. (2022) Correlation between Choroidal Vascularity Index and Outer Retina in Patients with Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 3882. https://doi.org/10.3390/jcm11133882

[3] Romero-Aroca, P., *et al*. (2011) Ten-Year Incidence of Diabetic Retinopathy and Macular Edema. Risk Factors in a Sample of People with Type 1 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **94**, 126-132. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.07.004

[4] 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.

[5] Lin, W.J., *et al*. (2018) Liraglutide Attenuates the Migration of Retinal Pericytes Induced by Advanced Glycation end Products. *Peptides*, **105**, 7-13. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.003

[6] Duh, E.J., Sun, J.K. and Stitt, A.W. (2017) Diabetic Retinopathy: Current Understanding, Mechanisms, and Treatment Strategies. *JCI Insight*, **2**, e93751. https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751

[7] Zhang, W., Chen, S. and Liu, M.L. (2018) Pathogenic Roles of Microvesicles in Diabetic Retinopathy. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **39**, 1-11. https://doi.org/10.1038/aps.2017.77

[8] 易茜璐, 于明香. 糖尿病视网膜病变的发病机制[J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(5): 604-607.

[9] Wei, X., *et al*. (2018) Assessment of Flow Dynamics in Retinal and Choroidal Microcirculation. *Survey of Ophthalmology*, **63**, 646-664. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.03.003

[10] Liu, C.H., *et al*. (2017) Animal Models of Ocular Angiogenesis: From Development to Pathologies. *FASEB Journal*, **31**, 4665-4681. https://doi.org/10.1096/fj.201700336R

[11] Borrelli, E., *et al*. (2018) OCT Angiography and Evaluation of the Choroid and Choroidal Vascular Disorders. *Progress in Retinal and Eye Research*, **67**, 30-55. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.07.002

[12] Danilova, I., *et al*. (2018) Pathological Changes in the Cellular Structures of Retina and Choroidea in the Early Stages of Alloxan-Induced Diabetes. *World Journal of Diabetes*, **9**, 239-251. https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i12.239

[13] Jankowska-Lech, I., Terelak, B. and Grabska-Liberek, I. (2007) Choeroidal Vasculopathy Detected by Indocyanine Green Angiography in Diabetic Patients. *Klinika Oczna*, **109**, 413-417.

[14] 李科军, 等. 糖尿病患者脉络膜血液循环研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(24): 2629-2631.

[15] 赵洋, 石岩. 糖尿病黄斑水肿发病机制和治疗进展[J]. 医学综述, 2019, 25(17): 3463-3472.

[16] 李琳娜, 张晓峰. 糖尿病黄斑水肿的发病机制及治疗研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2014, 22(1): 86-90.

[17] Eliwa, T.F., *et al*. (2017) Choroidal Thickness Change in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, **48**, 970-977. https://doi.org/10.3928/23258160-20171130-03

[18] Dansingani, K.K., *et al*. (2018) Understanding Aneurysmal Type 1 Neovascularization (Polypoidal Choroidal Vasculopathy): A Lesson in the Taxonomy of "Expanded Spectra"—A Review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **46**, 189-200. https://doi.org/10.1111/ceo.13114

[19] Castro, F.D., *et al*. (2020) Indocyanine Green Angiography for Identifying Telangiectatic Capillaries in Diabetic Macular Oedema. *British Journal of Ophthalmology*, **104**, 509-513. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314355

[20] Gerendas, B.S., *et al*. (2014) Three-Dimensional Automated Choroidal Volume Assessment on Standard Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Correlation with the Level of Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, **158**, 1039-1048. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.08.001

[21] Querques, G., *et al*. (2012) Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Type 2 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 6017-6024. https://doi.org/10.1167/iovs.12-9692

[22] Saracco, J.B., *et al*. (1982) Preliminary Study on Diabetic Choroidopathy. *Bulletin des Societes d'Ophtalmologie de France*, **82**, 451-454.

[23] 李科军, 等. 糖尿病患者脉络膜造影特征分析[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(3): 478-481.

[24] 韩鹏飞, 倪宇馨, 李双农. 糖尿病脉络膜病变的临床研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2015, 25(5): 377-380.

[25] 于贺, 公慧敏, 周占宇. 糖尿病对视网膜、脉络膜血液灌注影响的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(1): 52-57.

[26] 孟繁超, 等. 脉络膜厚度对糖尿病患者视网膜病变病情影响的研究[J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(6): 488-491.

[27] 沙艳会, 等. 关于糖尿病视网膜病变患者脉络膜血管指数的初步研究[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(9): 1587-1593.

[28] Sonoda, S., *et al*. (2014) Choroidal Structure in Normal Eyes and after Photodynamic Therapy Determined by Binarization of Optical Coherence Tomographic Images. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 3893-3899. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14447

[29] Shao, L., *et al*. (2015) Subfoveal Choroidal Thickness and Cataract: The Beijing Eye Study 2011. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 810-815. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15736

[30] Pang, C.E., Sarraf, D. and Freund, K.B. (2015) Extreme Choroidal Thinning in High Myopia. *Retina*, **35**, 407-415. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000368

[31] Xu, J., *et al*. (2013) Subfoveal Choroidal Thickness in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, **120**, 2023-2028. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.009

[32] Kim, J.T., *et al*. (2013) Changes in Choroidal Thickness in Relation to the Severity of Retinopathy and Macular Edema in Type 2 Diabetic Patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **54**, 3378-3384. https://doi.org/10.1167/iovs.12-11503