

# 糖尿病性视神经病变的研究现状

李浩\*, 王理论#

延安大学附属医院眼科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

## 摘要

糖尿病目前是危害国民健康的重大疾病之一, 随着病程进展, 糖尿病患者会逐渐出现影响眼部视力的并发症, 包括糖尿病性视网膜病变、糖尿病性视神经疾病等。近年来对糖尿病性视网膜疾病的研究, 特别是对糖尿病性视网膜病变的黄斑区研究已取得很大进展。本文将对糖尿病性视神经病变的分型、临床表现及治疗进行综述, 重点关注利用新技术OCTA对该病的观察与诊断。

## 关键词

糖尿病性视神经病变, OCTA, 前部缺血性视神经病变, 糖尿病性视乳头病变与视盘病变, 糖尿病性视盘新生血管

# Research Status of Diabetic Optic Neuropathy

Hao Li\*, Lilun Wang#

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 25<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

At present, diabetes is one of the major diseases endangering national health. With the progression of the disease, patients with diabetes will gradually develop complications affecting eye vision, including diabetic retinopathy (DR) and diabetic optic neuropathy (DON) disease. In recent years, great progress has been made in the study of diabetic retinal diseases, especially in the macular area of diabetic retinopathy. In this study, the classification, clinical manifestations and treatment of diabetic optic neuropathy are reviewed, focusing on the observation and diagnosis of the disease with OCTA.

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李浩, 王理论. 糖尿病性视神经病变的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 87-92.

DOI: 10.12677/acm.2024.144992

## Keywords

**Diabetic Optic Neuropathy, Optical Coherence Tomography Angiography, Anterior Ischaemic Optic Neuropathy, Diabetic Papillopathy and Optic Disc Disease, Diabetic Neovascularization on the Disc**

Copyright © 2024 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. 引言

随着国民的经济水平发展、饮食习惯的改变、人口老龄化, 糖尿病的患病率逐年增加[1]。糖尿病眼部并发症成为致盲性眼病的首位[2]。糖尿病有三大并发症, 包括糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病性视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON) [3]。目前国内外对于糖尿病性视网膜病变已做了广泛深入的研究, 但对于糖尿病性视神经病变的认识相对较少, 但大约有 38.4%的 DR 患者可出现视神经病变[4], 但仍未引起广大医师的足够重视, 现将糖尿病视神经病变和相关案例研究进行归纳总结。

## 2. 病因

糖尿病性视神经病变为糖尿病三大慢性并发症之一, 累及部位主要有中枢神经系统、周围神经的运动、感觉和植物神经等, 眼部的主要表现为眼外肌麻痹、角膜知觉障碍、视神经病变等[5]。视神经是由约 100 万至 120 万神经节细胞轴突汇合形成神经纤维束穿过筛板构成, 属于中枢神经的一部分[6]。视网膜是身体中耗氧量最大的组织, 而糖尿病患者持续的高血糖状态致眼底血管结构、血液成分以及血流动力学异常, 视神经对眼底缺血缺氧等微环境改变十分敏感, 从而造成视神经营养代谢受损[7]。有实验研究表明糖尿病大鼠 3 个月视神经纤维萎缩、髓鞘明显脱失、突起肿胀, 轴索内线粒体的数量以及溶酶体、粗面内质网及高尔基复合体增多, 视神经内毛细血管内皮细胞细胞器减少, 有明显的视神经病理性改变, 符合组织对缺血缺氧的代偿反应, 原因可能与视神经血流量减少和视神经微血管通透性增高有关[8]。

## 3. 临床表现及治疗

糖尿病性视神经病变临床表现各异, 部分患者无任何症状, 但有部分患者严重影响视力, 眼底镜检查大部分患者视盘并无肉眼可见的变化, 少部分可有视盘水肿、色淡、充血等改变。有研究从 FFA 角度对糖尿病视网膜病变进行分类, 将其分为前部缺血性视神经病变、糖尿病性视乳头病变与视盘病变、糖尿病性视盘新生血管。

### 3.1. 前部缺血性视神经病变(Anterior Ischaemic Optic Neuropathy, AION)

前部缺血性视神经病变为供应视盘筛板前区及筛板区的睫状后短血管的小分支发生缺血, 致使视盘发生局部梗死, 是 50 岁以上人群最多见的急性视神经病变, 也是仅次于青光眼造成视力永久性损害的第二大疾病, 以非动脉炎性多见, 临床上常表现为视力突然无痛性、非进行性下降, 可单眼发病也可双眼发病, 部分患者可有相对传入性瞳孔障碍。目前发病机制尚不清楚, 但有报道认为糖尿病能增加前部缺血性视神经病变的发病率[9]。

目前对于 AION 疾病的治疗尚无有效的办法, 有早年提出的使用苯妥英钠治疗, 但在一个随机对照

实验中证实, 此治疗方案无效[10]。对于视神经鞘减压术的治疗方法, 有研究认为视神经减压手术治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)无效, 可能有害, 应放弃[11]。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的想法近年也被少部分学者提出, NAF 等[12]一项前瞻性研究中指出糖尿病患者玻璃体内注射贝伐单抗(Bevacizumab)可造成发生非动脉性缺血性视神经病变概率变大, 特别是接受三次以上注射的患者。人民出版社第 9 版《眼科学》中提到, 早期全身应用糖皮质激素, 局部及全身应用改善微循环药物, 以缓解微循环障碍所致的水肿、渗出, 特别要注意的是要预防对侧眼的发作。E D 等[13]学者一项随机对照实验中认为玻璃体腔注射曲安奈德(IVTA)对视力改善有明显益处, 在注射后 15 天开始显现, 6 个月内随访视力、视野均有显著改善。综上, 目前对于前部缺血性视神经病变的治疗并无明确有效的个性化治疗。

### 3.2. 糖尿病性视乳头病变与视盘病变(Diabetic Papillopathy, DP)

糖尿病性视乳头病变与视盘病变可表现为急性的视盘水肿, 有自限性, 可为双侧疾病, I 型和 II 型糖尿病患者均可发生。它是一种排除性诊断[14], 需要与前部缺血性视神经病变、视神经炎、视神经视网膜炎等疾病鉴别。症状一般轻微, 偶尔会出现视力损害, 但目前还没有有效的治疗方法[15]。然而, 有病例报告显示, 经玻璃体腔注射曲安奈德、眼周注射倍他米松和玻璃体腔注射贝伐单抗后均有阳性结果[5][16]。

### 3.3. 糖尿病性视盘新生血管(Diabetic Neovascularization on the Disc, DNVD)

视盘新生血管是指视盘及周围 1 PD 范围内的新生血管, 它的形成提示视网膜缺血缺氧的程度很大, 部位已经靠近视盘区域, 视盘表面新生血管可表现为线状、网状、扇形, 当病变进一步加重可伴有纤维增殖膜。糖尿病性视盘新生血管治疗与糖尿病性视网膜新生血管治疗类似, 以视网膜激光光凝联合玻璃体腔注射抗 VEGF 药物为主流治疗方法。但在临床观察中发现, 视神经病变存在于各期的糖尿病视网膜病变患者当中, 病变程度越重, 患糖尿病视神经病变的机率越大, 但二者不存在线性关系[17]。杨乐等[18]在一项临床对照实验中认为玻璃体腔注射雷珠单抗注射液(intravitreal ranibizumab, IVR)联合超全视网膜激光光凝术(extra-panretinal photocoagulation, E-PRP)治疗可促使视盘新生血管消退, 减轻血管渗漏和出血。Zhang X 等[19]人使用 OCT 血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)观察玻璃体腔注射阿柏西普注射液后视盘区新生血管的变化, 显示出阳性结果。

## 4. 展望

糖尿病性视神经病变目前越来越受到广大眼科医师的重视, 该病的治疗、预后均不乐观, 所以对于该疾病的诊疗, 重在预防, 早发现阶段。相较于早前, 医师根据 FFA (fundus fluorescein angiography, FFA) 血管造影检查观察眼底新生血管、无灌注区是否形成, 但 FFA 有诸多的不便之处, 首先, FFA 是有创检查, 并且检查时间较长, 对检查者操作要求高, 其次该检查对患者要求高, 很多患者对荧光素造影剂有禁忌症, 还有患有严重的心脑血管疾病和肝肾功能不全等全身性疾病的者, 因先天性小眼球或青光眼体质患者无法散瞳者, 妊娠、精神疾病患者均无法实行该项检查[20]。还有少部分能配合此项检查的患者在注射荧光剂的过程中会出现一过性的恶心、呕吐、皮肤瘙痒的症状, 更有严重者会出现过敏性休克。众所周知, 视网膜由两个血管系统供应营养, 以内核层以内的五层视网膜结构由视网膜血管系统供应, 色素上皮层至内核层以外的外五层视网膜结构由脉络膜血管系统供应。特别要注意的是黄斑中心凹无视网膜毛细血管, 它的营养供应来自脉络膜血管系统。然而, FFA 并不能分辨视网膜深层毛细血管和脉络膜血管, 更不能对视网膜逐个分层分析进行量化处理。

### 4.1. OCTA 的优势

随着科技的发展, 更多的医疗技术得以提升。OCT 血管成像技术基于 OCT 低相干干涉原理, 把一个光源发射的光束射到不同深度视网膜层面, 被不同层面的组织反射, 通过接收反射光的时间延迟及反射光的强度并加以测量, 并在不同位置反复多次测量, 将测量所获得的反射信息经过机器自带的计算机处理, 从而得到一个高分辨率的图像。根据这一成像原理, OCTA 可以将视网膜浅层毛细血管、视网膜中层毛细血管、视网膜深层毛细血管、脉络膜毛细血管分层, 并利用自带的软件对黄斑区或视盘区等一些重要部位量化分析血循环的改变。并且该项技术为无创性、非接触性, 对于患者并没有 FFA 要求高, 对于操作者也更加便捷、快速。

### 4.2. 利用 OCTA 测量黄斑区微循环

OCTA 在眼科疾病中的应用已相对普及, 特别是对黄斑区微循环的研究。纪风涛等[21]使用横断面研究的方法旨在研究增殖性糖尿病性视网膜病变经 PPV 术后黄斑区视网膜、脉络膜血流的变化, 其选取诊断为单眼 PDR 并接受 PPV 手术治疗的患者 35 例 35 眼, 测量黄斑区  $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$  范围内视网膜、脉络膜血流参数, 最终得出严重 PDR 患者患眼 PPV 术后较对侧眼可能更容易出现旁中心凹区域视网膜深层及脉络膜血流灌注减少的结论。孟玲等[22]选取行玻璃体腔注射康柏西普注射液联合黄斑格栅光凝治疗的糖尿病黄斑水肿患者 60 例, 进行 OCTA 检查, 认为 OCTA 检测可有效评估糖尿病黄斑水肿患者黄斑区无血管区面积与血管密度情况, 且不会加重黄斑区无灌注程度, 具有较好的使用价值。陆楠等[23]学者采用回顾性研究的方法测量对照组、无视网膜病变组、轻度非增殖性糖尿病视网膜病变组患者的黄斑区  $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$  浅层毛细血管和深层毛细血管丛 OCTA 图像, 分别计算毛细血管灌注密度、血管长度密度(VLD)和平均血管直径(AVD)并进行比较。该研究认为在糖尿病视网膜病变的临床前阶段, 2 型糖尿病患者深层及浅层 AVD 均显著高于健康人, VLD 均显著高于 mNPDR 患者与健康人相比, 深度 AVD 较其他参数更能检出无视网膜病变组患者早期视网膜毛细血管的变化。ZB 等[24]研究者观察硅油去除前后黄斑和黄斑脱离视网膜的视网膜厚度和 OCTA 参数, 最终认为用硅油填充治疗黄斑脱离的视网膜脱落与血管视网膜异常有关, 而血管视网膜异常在硅油取出后并没有改善, 相反, 用硅油填充成功治疗黄斑区脱离的特殊类型的视网膜脱落, 其浅层毛细血管(superficial capillary plexus, SCP)和深层毛细血管(deep capillary plexus, DCP)的(vascular density, VD)测量值与其他眼无统计学差异。MLJ 等[25]学者利用 OCTA 研究近视对黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)及血管密度的影响, 最后得出结论高度和中度近视导致黄斑区血管的丧失。中心凹区血流灌注和血管密度保持不变, 不受不同近视程度的影响。近视组的 FAZ 没有显著增大, 但高度近视组的 FAZ 圆度较小。综上所述, 利用 OCTA 对黄斑区的研究不限于糖尿病视网膜疾病, 并且相较于 FFA, OCTA 能明显的显示出黄斑区微循环的改变, 加以量化, 使研究更有客观性。

### 4.3. 利用 OCTA 测量视盘区微循环

视盘区营养供应来自睫状后短动脉和视网膜中央动脉[26]。视盘及其周围 1 PD 的微循环改变导致局部缺血缺氧的情况发生, 继而引起视神经病变[8]。虽然对于黄斑区微循环的研究是目前眼科医师的主要方向, 但也有少部分学者注意到糖尿病导致视盘区微循环的研究。陈凯伦硕士[27]从中医角度研究不同证型 DR 患者 OCTA 视盘周围血管密度与视功能相关性分析一文中指出, 不同证型 DR 患者视功能与视盘周围血管密度和视神经纤维层厚度具有相关性。FG 等人[28]一项横断面研究中, 纳入 94 例患者 175 眼, 分为对照组、非糖尿病性视网膜病变组、非增殖性糖尿病性视网膜病变组、增殖性糖尿病性视网膜病变组, 使用 OCTA 对视盘内和视盘周围血管密度进行量化分析研究表明, 只有整个视盘周围血管密度可作



为分期评价的合理指标。也可以用于评估和随访 DR 患者早期视盘区变化。DC 等[29]学者研究结果表明视网膜视盘周围神经纤维层厚度与放射状视盘周围毛细血管密度呈正相关。结果其他研究结果一致, 无糖尿病性视网膜病变患者中放射状视盘周围毛细血管密度较对照组(健康人)少, 但是这一结果仅仅表现在整个视盘区和鼻侧视盘区。HA 等人[30]利用 OCTA 研究玻璃体与视盘新生血管的关系, 得出视盘上形成 PVD 对视盘新生血管的生长至关重要。

综上所述, 糖尿病性视神经病变的各种分型诊断的治疗并无明确有效的手段, 对于预后也是对症治疗, 所以眼科医师的重点应该放在筛查、早发现、预防阶段。随着科技的进步, 伴随而来的是医疗技术的提升, 发现视神经的病变离不开局部微循环的影响, 我们可以将 OCTA 定位成神经眼科医生工具库中有效的非侵入性工具, 将视盘周围微循环可视化和量化, 为视神经病变的早发现、预防提供更加有用的技术支持, 从而更好地诊疗视神经疾病。

## 参考文献

- [1] Dabrowski, E., Kadakia, R. and Zimmerman, D. (2016) Diabetes Insipidus in Infants and Children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **30**, 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.006>
- [2] Lee, R., Wong, T.Y. and Sabanayagam, C. (2015) Epidemiology of Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema and Related Vision Loss. *Eye and Vision*, **2**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2>
- [3] Moster, M.L. (1999) Neuro-Ophthalmology of Diabetes. *Current Opinion in Ophthalmology*, **10**, 376-381. <https://doi.org/10.1097/00055735-199912000-00003>
- [4] Hua, R., Qu, L., Ma, B., et al. (2019) Diabetic Optic Neuropathy and Its Risk Factors in Chinese Patients with Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 3514-3519. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-26825>
- [5] 刘芳, 李才锐, 孙曙光. 糖尿病视神经病变治疗现状[J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33(9): 960-962.
- [6] Becker, M., Masterson, K., Delavelle, J., et al. (2010) Imaging of the Optic Nerve. *European Journal of Radiology*, **74**, 299-313. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.029>
- [7] Karaa, A. and Goldstein, A. (2015) The Spectrum of Clinical Presentation, Diagnosis, and Management of Mitochondrial Forms of Diabetes. *Pediatric Diabetes*, **16**, 1-9. <https://doi.org/10.1111/pedi.12223>
- [8] Zhao, J.P., Ma, Z.Z., Song, C., et al. (2006) [Optic Neuropathy in Diabetic Rat and Mechanism Thereof]. *Chinese Medical Journal*, **86**, 3435-3437.
- [9] Chen, T., Song, D., Shan, G., et al. (2013) The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **8**, e76653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076653>
- [10] Keltner, J.L., Becker, B., Gay, A.J., et al. (1972) Effect of Diphenylhydantoin in Ischemic Optic Neuritis. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **70**, 113-130.
- [11] Dickersin, K. and Li, T. (2015) Surgery for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD001538. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001538.pub4>
- [12] Fugara, N.A., Shawareb, Z.A., Rakkad, N.K., et al. (2022) The Risk of Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy Post-Intravitreal Bevacizumab Injection. *Cureus*, **14**, e30185. <https://doi.org/10.7759/cureus.30185>
- [13] Durbant, E., Radoi, C., Garcia, T., et al. (2021) Intravitreal Triamcinolone Injections in Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy—A Retrospective Report. *Journal Français d'Ophtalmologie*, **44**, 777-785. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.07.027>
- [14] Becker, K.N. and Nichols, J. (2021) 12. Review of Diabetic Papillitis. *Disease-a-Month*, **67**, Article ID: 101141. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101141>
- [15] Giuliari, G.P., Sadaka, A., Chang, P.Y., et al. (2011) Diabetic Papillopathy: Current and New Treatment Options. *Current Diabetes Reviews*, **7**, 171-175. <https://doi.org/10.2174/157339911795843122>
- [16] Al-Haddad, C.E., Jurdi, F.A. and Bashshur, Z.F. (2004) Intravitreal Triamcinolone Acetonide for the Management of Diabetic Papillopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **137**, 1151-1153. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.01.032>
- [17] 张文博, 聂红平. 糖尿病视神经病变[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(9): 135-137.
- [18] 杨乐, 薛雨顺, 石蕊. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合超全视网膜光凝治疗视盘新生血管型糖尿病视网膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(9): 1710-1712.

- 
- [19] Hang, X., Wu, C., Zhou, L.J., *et al.* (2018) Observation of Optic Disc Neovascularization Using OCT Angiography in Proliferative Diabetic Retinopathy after Intravitreal Conbercept Injections. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3972. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22363-0>
- [20] 孟逸芳, 项晓丽. 口服荧光素共焦激光眼底血管造影的临床应用[J]. 临床眼科杂志, 2023, 31(2): 126-129.
- [21] 纪风涛, 王慧, 魏科, 等. SS-OCTA 评估增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后黄斑微血管的变化[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(5): 747-753.
- [22] 孟玲, 苏宪, 李云飞, 等. OCTA 在康柏西普治疗糖尿病黄斑水肿视力预测中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 4(1): 61-64.
- [23] 陆楠, 杨冬妮, 谷愉, 等. 光学相干断层扫描血管成像量化分析糖尿病患者黄斑区毛细血管参数[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 10-17.
- [24] Bayraktar, Z., Pehlivanoglu, S., Hagverdiyeva, S., *et al.* (2022) Longitudinal Evaluation of Retinal Thickness and OCTA Parameters before and Following Silicone Oil Removal in Eyes with Macula-On and Macula-Off Retinal Detachments. *International Ophthalmology*, **42**, 1963-1973. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02196-z>
- [25] Živković, M.L.J., Lazić, L., Zlatanovic, M., *et al.* (2023) The Influence of Myopia on the Foveal Avascular Zone and Density of Blood Vessels of the Macula—An OCTA Study. *Medicina*, **59**, Article 452. <https://doi.org/10.3390/medicina59030452>
- [26] Jia, Y., Simonett, J.M., Wang, J., *et al.* (2017) Wide-Field OCT Angiography Investigation of the Relationship between Radial Peripapillary Capillary Plexus Density and Nerve Fiber Layer Thickness. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 5188-5194. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22593>
- [27] 陈凯伦. 不同证型 DR 患者的 OCTA 视盘周边血流密度与视功能的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [28] Ghassemi, F., Berijani, S., Roohipoor, R., *et al.* (2020) Vascular Density of Optic Nerve Head in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *International Journal of Retina and Vitreous*, **6**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00269-2>
- [29] Cao, D., Yang, D., Yu, H., *et al.* (2019) Optic Nerve Head Perfusion Changes Preceding Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thinning in Preclinical Diabetic Retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **47**, 219-225. <https://doi.org/10.1111/ceo.13390>
- [30] Akiyama, H., Li, D., Shimoda, Y., *et al.* (2018) Observation of Neovascularization of the Disc Associated with Proliferative Diabetic Retinopathy Using OCT Angiography. *Japanese Journal of Ophthalmology*, **62**, 286-291. <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0571-z>