

视网膜厚度分析仪在糖尿病视网膜病变检测中的价值

张珑俐 陈松 韩梅 赵秉水 崔文志

【摘要】 目的 目的观察视网膜厚度分析仪 (retinal thickness analyzer, RTA) 在诊断和量化糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DRP) 中糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的应用价值。方法 应用 RTA 对 147 只 DRP 眼进行后极部视网膜厚度分析, 并与 38 只年龄匹配正常对照眼进行比较。分析病程和血糖与 RTA 检查结果的相关性。结果 1. RTA 可发现视网膜的早期亚临床状态下的视网膜增厚。后极部平均厚度 (PPAT) 和中心凹旁平均厚度 (PFAT) 与 DRP 病程呈正相关, 可能对早期判断病变发展进程具有提示作用, 对预测 DME 的进展和预后具有重要的参考价值。2. 中心凹平均厚度 (FAT) 与 DRP 病程相关系数最大, DME 的发生是从中心凹周围向中心凹发展。中心凹平均厚度的增加呈现逐渐递增的趋势, 它的改变提示病变发展的进程。病程和血糖与 FAT 呈正相关。3. 视网膜平均厚度在早期就开始变化, 而最大厚度的变化不敏感, 说明 DRP 开始可能是弥散的病变, 晚期会出现局限的高度水肿变化。结论 RTA 为观察 DRP 和 DME 病程发展、疗效评估提供了一种有价值的手段。

【关键词】 糖尿病性视网膜病变; 糖尿病黄斑水肿; 视网膜厚度分析仪

Application of retinal thickness analyzer in assessment of retinal thickness in diabetic retinopathy
ZHANG Longli, CHEN Song, HAN Mei, et al. Tianjin Eye Hospital and Eye Institute, Tianjin, 300020, China

【Abstract】 Objective The purpose of this study is to evaluate the scanning retinal thickness analyzer (RTA) examination, as an objective test, in diagnosing and quantitatively measurement of central macular retinal thickness of diabetic retinopathy. Methods The RTA was used to analysis posterior polar retinal thickness in 147 eyes of diabetes mellitus in our study. 38 normal eyes were involved as age matched control. Investigation was conducted on correlation of duration of PDR and blood glucose with retinal thickness. Results 1. RTA could detect sub-clinical changes of DRP. Also, (these two parameters) PFAT and PPAT were positively correlated with the scales of DPR, that might play a role in early prediction of DRP progress, and promising value in prevising the development of PDR. 2. Parameter mostly correlated with DRP scales was FAT. DME is an out-in increasing of retinal thickness in foveal. The gradually increment of foveal retinal thickness was associated with the development of retinopathy and DME. FAT correlated with duration of PDR and concentration of blood glucose. 3. Average retinal thickness significantly increases in early stages, whereas significantly changes in maximum retinal thickness are not sensitive. That might imply massive edema in early stages and local changes in later. Conclusion RTA could provide a useful tool for monitoring of DRP and DME and for the assessing the response to treatment.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Diabetic macular edema; Retinal Thickness Analyzer

糖尿病是一种常见的代谢性疾病,可引起多种眼部改变,糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DRP) 引起的糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是导致 DRP 患者视力丧失的最主要

原因^[1]。定量测量黄斑的厚度对于评价 DME 的严重程度、评价治疗方法是相当重要的。视网膜厚度分析仪 (Retinal Thickness Analyser, RTA) 可以提供无损伤、多光学层面的视网膜厚度分析,可以对视网膜的厚度进行精确的测量并生成详细的地形图,可以客观、定量地测量视网膜厚度。本文应用 RTA 按照 2003 年 DRP 临床分级新标准^[2]对 DRP 的

视网膜厚度改变进行分析,并结合黄斑水肿的临床分期,讨论视网膜厚度和黄斑厚度变化的临床意义。

对象和方法

1. 研究对象

(1)DRP 组 2003 年 1 月~2005 年 4 月于天津市眼科医院门诊就诊 DRP104 例 147 只眼,DRP 的诊断依据眼底镜和 FFA 检查结果。年龄 47~76 岁,平均年龄 (59.87 ± 6.75) 岁,其中男性 44 例,女性 60 例,矫正视力 0.1~1.0。病程:发现糖尿病 1 个月~20 年,平均病程 (10.57 ± 3.24) 年。空腹血糖 4.9~23mmol/L,屈光度球镜 +3D~-4.5D,散光 ≤ 1.5 D。以上病例均行视力,裂隙灯、直接和间接眼底镜检查,所有患者均未接受过激光治疗,患有角膜病变、晶状体明显混浊、玻璃体液化或出血等病例均被排除在本研究之外。其它由非糖尿病引起的黄斑水肿或者视网膜脉络膜疾病病例也被排除。

根据 2003 年 DRP 临床分级新标准^[2]分四组:1 级(无明显视网膜病变,眼底无异常) 75 只眼;2 级[轻度非增殖性 DRP (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR), 仅有微动脉瘤] 30 只眼;3 级(中度 NPDR, 比仅有微动脉瘤重,但是比重度者轻) 19 只眼;4 级(重度 NPDR, 有以下任一者:4 个象限每个都有 20 个以上的视网膜内出血,2 个以上象限有确定的静脉串珠状,1 个象限以上有明显的视网膜内血管异常) 23 只眼。由于 5 期增殖性 DRP (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 病例存在以下一种或更多的病变:新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血,屈光介质影响 RTA 检查结果未被列入本研究。各组年龄匹配。根据 2003 年 DME 临床分级新标准黄斑水肿的国际分期标准^[2]分四组,无明显 DME (后极部无明显的视网膜增厚或硬性渗出) 71 只眼;轻度 DME (有些视网膜增厚或者硬性渗出,但远离黄斑中心) 33 只眼;中度 DME (视网膜增厚或硬性渗出趋向但是没有累及中心) 23 只眼;重度 DME (视网膜增厚或黄斑渗出累及黄斑中心) 20 只眼。各组年龄匹配。

(2)正常对照组 选取 38 例 38 只眼作为正常对照组,年龄 45~75 岁,平均年龄 (57.21 ± 8.60) 岁。

2. 仪器和检查方法

采用 RTA(视网膜厚度分析仪; Talia Technology Ltd., Neve-Ilan, Israel)Ver 4.10 版。扫描类型采用视网膜厚度(Retina-Thickness)分析,分别扫描 9~13 号五个区。用二极管红外激光器检测

固视状态。激光裂隙长 3mm,宽 10 μ m,每次扫描为 3mm \times 3mm 的区域,共 16 个横截面,5 个扫描区共覆盖以黄斑为中心的 20 度范围,每次扫描获取图像 0.3 秒,得到后极部视网膜的厚度地图(包括二维及三维),其分辨率为 50 μ m。被测眼的瞳孔至少要用美多丽-P 散大到 6mm 以上。

3. 数据分析及统计方法

(1)数据分析 检测后,RTA 软件系统根据扫描结果,得出下列参数数值。①后极部最大厚度(Posterior-Pole Maximum Thickness, PPMT):指以中心凹为中心的 6mm \times 6mm 区域视网膜最大的厚度值,②中心凹旁最大厚度(Per-Foveal Maximum Thickness, PFMT):测量区域指一个围绕中心凹的圆条带区域,内圈半径 600 μ m,外圈半径 2500 μ m。③后极部平均厚度(Posterior-Pole Average Thickness, PPAT):整个后极部区域的平均厚度,指中心凹的一个 6mm \times 6mm 区域,不包括中心小凹区域(600 μ m 直径)的平均厚度。④中心凹旁平均厚度(Per-Foveal Average Thickness, PFAT):测量区域指围绕中心凹的圆环型,内圈半径 600 μ m 外圈半径 2500 μ m。⑤中心凹平均厚度(Foveal Average Thickness, FAT):测量区域指以 600 μ m 为半径,以固视点为中心的圆周范围。⑥后极部增厚簇的数量(Posterior-Pole Number of thick Cluster, PPNTC):指以中心凹为中心的 6mm \times 6mm 区域,不包括中心小凹区域(600 μ m 直径),增厚簇的数量。增厚簇指超过正常两个标准差以上的至少 4 个点的数量。

(2)统计方法 检查数据收集完毕后,经过核查无误,输入数据库,用 SSPS for Windows 11.5 进行统计分析,数值变量资料应用 s 进行描述。多组均数比较应用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 检验;相关分析采用 Spearman 等级相关。

结 果

1. 不同 DRP 级别的 RTA 改变 不同 DRP 级别 RTA 各参数比较见表 1,按不同分期分组的 RTA 各参数比较,各组之间差别均有统计学意义 ($p < 0.01$)。

① DRP 的 PPMT 分析:DRP3 级与正常组、1 级、2 级比较差别均有统计学意义。DRP4 级与正常组、1 级、2 级比较差别均有统计学意义。DRP2 级与 3 级、4 级比较差别均有统计学意义 ($p < 0.01$)。

② DRP 的 PFMT 分析:DRP4 级与正常组、1 级、2 级比较差别均有统计学意义。DRP3 级与正常

组比较差别有统计学意义 ($p < 0.01$)。

③ DRP 的 PPAT 分析: DRP1、2、3、4 级与正常组比较, DRP 1 级与 3、4 级比较均有统计学意义 ($p < 0.01$)。

④ DRP 的 PFAT 分析: DRP 1、2、3、4 级与正常组比较差别均有统计学意义 ($p < 0.01$), DRP 1 级与 3 级比较差别有统计学意义。 ($p < 0.05$)。其变化趋势见图 1。

表 1 不同 DRP 级别 RTA 各参数比较

分期	PPMT (μm)	PFMT (μm)	PPAT (μm)	PFAT (μm)	FAT (μm)	PPNTC
对照组	227.57 ± 27.84	222.74 ± 21.57	167.89 ± 15.56	173.13 ± 17.30	158.86 ± 14.97	1.26 ± 1.40
1 级	264.77 ± 73.18	258.53 ± 68.59	180.62 ± 19.91	185.13 ± 19.62	167.14 ± 22.66	2.00 ± 1.73
2 级	257.20 ± 56.01	253.97 ± 48.68	183.73 ± 18.03	188.39 ± 17.64	176.20 ± 20.67	2.23 ± 1.71
3 级	326.15 ± 80.93	295.58 ± 53.46	196.95 ± 15.45	199.51 ± 15.52	184.32 ± 18.48	3.84 ± 1.80
4 级	331.39 ± 106.31	325.96 ± 104.99	194.66 ± 22.89	197.60 ± 21.49	194.25 ± 38.84	4.56 ± 5.89
F 值	11.316	10.930	11.142	9.392	10.618	7.829
P 值	.000	.000	.000	.000	.000	.000

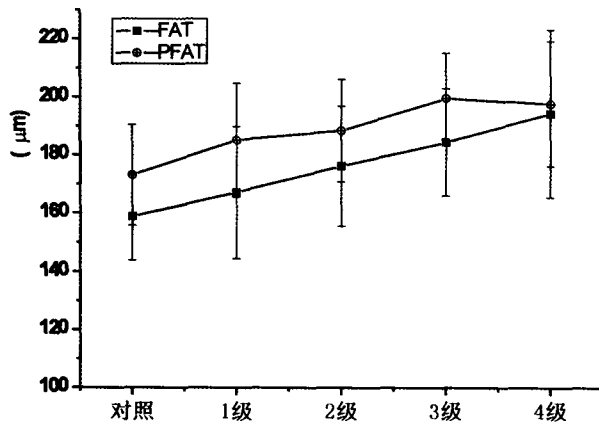


图 1 糖尿病视网膜病变中 FAT、PFAT 与分级的关系
注: PFAT 为中心凹旁黄斑视网膜平均厚度, FAT 为中心凹区视网膜平均厚度

⑤ DRP 的 FAT 分析: DRP3、4 级与正常组比较, DRP 1 级与 4 级比较差别均有统计学意义 ($p < 0.01$)。

<0.01), DRP2 级与正常组比较、DRP 1 级与 3 级比较差别均有统计学意义 ($p < 0.05$)。其变化趋势见图 1。

⑥ DRP 的 PPNTC 分析: DRP3、4 级与正常组比较, DRP4 级与 1 级比较差别均有统计学意义 ($p < 0.01$), DRP 4 级与 2 级比较差别有统计学意义 ($p < 0.05$)。

⑦ RTA 各参数与病程相关分析结果: 与病程的相关次序为: FAT 相关系数最大 ($r = 0.371$, $p = 0.000$), PPAT 和 PFAT 与病程的相关系数略低于 FAT (r 值分别为 0.308 和 0.340, p 值均为 0.000)。

2. 不同程度 DME 的 RTA 改变 不同程度 DME 的 RTA 各参数比较见表 2, 按不同程度 DME 分组的 RTA 各参数组间比较差别有统计学意义 ($p < 0.01$)。

表 2 不同程度 DME 的 RTA 各参数比较

程度	PPMT (μm)	PFMT (μm)	PPAT (μm)	PFAT (μm)	FAT (μm)	PPNTC
无 DME	261.69 ± 66.37	257.33 ± 65.18	183.22 ± 19.91	187.69 ± 19.54	170.25 ± 21.29	2.18 ± 1.73
轻度 DME	274.67 ± 76.84	265.78 ± 62.89	183.16 ± 18.09	187.44 ± 18.36	169.63 ± 21.29	2.48 ± 1.92
中度 DME	293.69 ± 71.27	281.74 ± 63.88	189.10 ± 20.23	192.84 ± 18.46	183.23 ± 23.04	2.87 ± 2.05
重度 DME	346.60 ± 115.33	327.55 ± 104.71	193.65 ± 23.43	196.22 ± 22.23	193.96 ± 42.86	4.70 ± 6.28
对照组	227.58 ± 27.84	222.74 ± 21.57	167.89 ± 15.56	173.13 ± 17.31	158.85 ± 14.97	1.26 ± 1.40
F 值	10.351	9.462	7.819	6.680	8.709	5.985
P 值	.000	.000	.000	.000	.000	.000

① 不同程度 DME 的 PPMT、PFMT 分析: 重度 DME 与正常对照组、无 DME、轻度 DME 比较差异有统计学意义 ($p < 0.01$), 中度与正常组比较差异有统计学意义 ($p < 0.01$)。

度 DME 与正常组比较差别有统计学意义 ($p < 0.01$)。其它各组之间比较没有统计学意义。PFAT 变化趋势见图 2。

② 不同程度 DME 的 PPAT、PFAT 分析: 不同程

③ 不同程度 DME 的 FAT 分析: 重度 DME 与正常组、无 DME、轻度 DME 比较, 中度与正常对

照组比较差别有统计学意义 ($p < 0.01$)。其变化趋势随DRP程度加重而增厚,见图2。

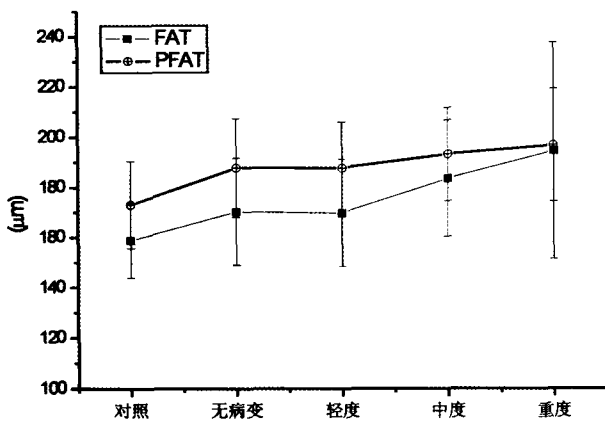


图2 糖尿病黄斑水肿FAT、PFAT与DME程度的关系
注:PFAT为中心凹旁黄斑视网膜平均厚度,FAT为中心凹区视网膜平均厚度

④不同程度DME的PPNTC分析:重度DME与正常组、无DME不同程度比较差别均有统计学意义 ($p < 0.01$),重度DME与轻度DME比较差别有统计学意义 ($p < 0.05$)。

⑤RTA各参数与DME程度相关为:PFMT ($r=0.315, p=0.000$)和PPMT ($r=0.308, p=0.000$)。

3. 病程、血糖与视网膜厚度地相关分析

FAT与病程呈正相关 ($r=0.204, p=0.012$)。血糖与视网膜厚度呈正相关:FAT与血糖呈正相关 ($r=0.164, p=0.044$)。

讨 论

糖尿病视网膜病变早期治疗研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS), 用裂隙灯生物显微镜 (slit-lamp biomicroscopy, SLB) 和立体眼底照相 (stereo fundus photograph, SFP) 检查发现临床显著黄斑水肿的患者经激光光凝后, 只有50%的患者减少了中度视力下降^[3], 因此早期发现DME是十分必要的。依靠精确量化的DME检测技术, 才可为随访和治疗DRP创造条件。RTA可以对视网膜的厚度进行精确的测量生成详细的地形图, 并可客观、定量地测量视网膜厚度。临床医生通过对三维立体彩像的直观比较和对相关数据的鉴别分析, 可对各种眼底病变的诊断、治疗及愈后进行客观分析^[4,5]。

FAT与DRP病程相关系数最大, 中心凹平均厚度的增加呈现逐渐递增的趋势, 它的变化提示DRP病程进一步发展过程, 它出现异常改变晚于

PPAT和PFAT, 而PPAT和PFAT与病程的相关系数略低于FAT, 且最早出现异常改变, 为最敏感指标, 可能对早期判断病变发展进程具有提示作用。检测结果显示: 在DRP3, 4级及中、重度DME与正常组或早期轻度病变PPMT比较, 视网膜厚度增加有显著性差异, 提示PPMT在病变晚期改变。PFMT检测结果显示: DRP3, 4级及中、重度DME与正常组或早期轻度病变PPMT和PPAT比较, 视网膜厚度增加均有显著性差异, 提示PPMT和PFMT均在病变晚期。PFAT和PFAT的检测结果显示: 在DRP早期1级、无明显DME时, PPAT和PFAT已较正常组发生视网膜厚度增厚有统计学显著性差异。一般囊样水肿发生于黄斑中心凹, 而DPR的水肿可为弥漫性水肿、囊样水肿和混合性水肿, 从上述研究结果推测, 发生囊样水肿前可能已有视网膜弥漫水肿、增厚。FAT检测结果显示: FAT较正常组视网膜厚度增厚发生在2级DRP, FAT的改变发生在PPAT以后, 随着病程的发展DME向中心凹发展。FAT随病情发展逐渐增厚, 从正常组到DRP4级相邻两组之间比较有显著性差异, 提示FAT增厚是按病程发展逐渐过渡的。PPNTC检测结果, DRP3、4级后极部局限的增厚簇增多, 提示当DME发展到重度即DME累及黄斑中心, 后极部局限性增厚区增多。各参数与DME程度最相关的为PFMT, 其次为PPMT。PPAT、PFAT数值变化提示DME的开始, PFMT和PPMT的明显变化与DME进一步加重呈现较为密切的关联。

本文研究结果表明, 视网膜平均厚度在早期就开始出现异常, 而开始最大厚度变化不明显, 提示DRP起始可能是弥散的病变, 所涉及的组织水肿和血管渗漏都是弥漫的变化, 而且病变开始时, 不会出现局限的高度水肿变化。最大厚度变化多出现在晚期, 即晚期会出现局限的高度水肿变化, 可能与晚期组织疏松、以及血管的通透性较大变化有关。Pires^[6]研究结果提示视网膜厚度的增加是糖尿病视网膜的早期病程变化之一, 同时显示更显著的视网膜厚度增加都伴随着视网膜微血管的变化。RTA和SFP的比较结果提示后者只能够发现增厚超过1.6倍正常值者。在平均厚度超过2倍正常值的部位, 两种方法的符合率为78%。SFP对于细微的黄斑厚度变化缺乏敏感性, 只提供视网膜厚度主观的评价方法^[7,8]。SFP不能明确中度或局部增厚的区域, 而且, SFP分级是基于局部差异, 而不是与正常值比较, 所以不能发现在RTA早期可以出现的弥散性的水肿。

Lobo 等^[9,10]的研究提示在早期 DRP 中会同时发生两种类型的视网膜水肿: 细胞毒性的视网膜水肿和血管源性水肿, 前者与血-视网膜屏障破坏没有直接的联系, 后者与血-视网膜屏障破坏有直接的关系。在 1、2 型糖尿病轻微非增殖性视网膜病变眼的一年随访研究^[10]中, 视网膜水肿是血管原性类型, 是由于血-视网膜屏障的破坏造成的, 视网膜水肿的广度和高度与代谢控制的水平没有对应关系。荧光素渗漏并不总是伴有明显的液体蓄积, 譬如视网膜厚度正常对照组也可有 72% 出现荧光素渗漏。而同等量的荧光素渗漏可以表现为从正常到 3 倍以上正常的视网膜厚度。因此, 在荧光血管造影下表现的渗漏并不能准确地体现出视网膜内液体蓄积。Oshima^[11]认为渗漏的出现表示血视网膜屏障的损坏但不是液体的积聚。病理上, 当疾病进展后, 该平衡被破坏, 液体可能在视网膜光感受器层蓄积。大分子物质如脂蛋白, 从血管渗漏, 进入血管外导致更多量的液体蓄积和视网膜增厚。刘早霞^[12]应用 RTA 观察 DRP 发现: 经 RTA 测得的 DR 黄斑水肿患者均发生黄斑区荧光素渗漏, 而有 25% 的患眼虽发生荧光素渗漏, 但因其 DR 尚未达到一定程度, 所以不发生黄斑水肿; 并且随着渗漏程度的加重, 黄斑厚度亦呈增加趋势。

RTA 作为一种非侵入性检查手段, 可早期发现视网膜微细厚度变化, 在疾病的亚临床期发现视网膜的改变, 可以对异常区域明确定位, 进而提供更有效的客观资料, 辅助临床诊断和疗效观察。本研究表明 PPAT、PFAT 这两个均值在病变的早期 1 级、无明显 DME, 已较正常组视网膜厚度增厚, 且有统计学意义, 说明 RTA 可发现视网膜的早期亚临床状态下的病变。以往的研究也证实了这点^[6,13]。RTA 可在患者无明显视力变化的情况下, 发现视网膜厚度的变化^[14]。后极部视网膜厚度的改变是以一种由中心凹周围区域向中心发展的。早期病变为后极部及黄斑部弥漫性增厚改变, 晚期可以出现局限性视网膜厚度增加。FAT 的增加呈现逐渐递增的趋势, 它的改变提示病变发展的进程。RTA 为观察 DRP 病程发展、疗效评估提供量化指标, 是一种有

价值的检查手段, 可作为筛查早期 DRP 手段之一。

参 考 文 献

- 1 Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14 year incidence of visual loss in a diabetic population, *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003
- 2 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003; 110(9):1677-82
- 3 Smith R, Lee C, Charles H, et al. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105: 218-22
- 4 Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, et al. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology*, 1997, 124: 648-60
- 5 Mark MR, Jon PG, Marek M, et al. Clinical assessment of the macula by retinal topography and thickness mapping. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124: 648-60
- 6 Pires I, Bernardes RC, Lobo CL. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (10): 1301-6
- 7 Neubauer AS, Chryssafis C, Thiel M, et al. Screening for diabetic retinopathy and optic disc topography with the "retinal thickness analyzer"(RTA)*Ophthalmologie*. 2005; 102(3): 2890-7
- 8 Neubauer AS, Welge-Lüssen UC, Thiel MJ, et al. Tele-screening for diabetic retinopathy with the retinal thickness analyzer. *Diabetes Care*. 2003; 26(10): 2890-7
- 9 Lobo C, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118; 1364-1369
- 10 Lobo C, Bernardes R, Faria de Abreu J, et al. One-year follow-up of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119; 1469-1474
- 11 Oshima Y, Emi K, Yamanishi S, et al. Quantitative assessment of macular thickness in normal subjects and patients with diabetic retinopathy by scanning retinal thickness analyzer. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(1): 54-61
- 12 刘早霞. 糖尿病视网膜病黄斑厚度定量分析. *中国老年学杂志*, 2003, 23 (3): 150-152
- 13 Fritsche Peter. Retinal thickness analysis(RTA) An objective method to assess and quantify the retinal thickness in healthy controls and in diabetics without diabetic retinopathy. *Retina* 2002; 22(6):768-771
- 14 Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, et al. Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes res clin pract*. 2004, 66(3): 219-227

(收稿时间: 2006-10)