

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 06-0104-05

糖尿病视网膜病变患者餐后 2 h 血糖升高 对眼底图像中动静脉宽度比的影响

刘琳, 金文波, 林玉玲, 黄文平

(河南省南阳市中心医院 内分泌科, 河南 南阳 473009)

摘要:目的 探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者餐后 2 h 血糖(2 hPG)升高对眼底图像中动静脉宽度比(AVR)的影响。**方法** 选取 DR 患者 316 例,均行标准 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检测空腹血糖(FPG)和餐后 2 hPG,根据餐后血糖变化幅度(2 hPG-FPG)将所有研究对象按三分位分为 3 组,低分位组(G1)104 例、中分位组(G2)108 例及高分位组(G3)104 例。测量各组眼底图像中 AVR 水平,采用 Pearson 相关性分析和多元线性回归分析 DR 患者 AVR 的影响因素。**结果** ① G3 组和 G2 组餐后 2 hPG、空腹胰岛素(FIns)、糖化血红蛋白(HbA1c)及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于 G1 组,且 G3 组餐后 2 hPG 和 HbA1c 高于 G2 组;G3 组和 G2 组 2 hAVR 较 G1 组降低,G3 组较 G2 组降低($P < 0.05$),而各组间空腹 AVR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);② Pearson 相关分析显示,AVR 与 FPG、餐后 2 hPG、HbA1c、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)均呈负相关($P < 0.05$);③ 多元线性回归分析显示,餐后 2 hPG 为 DR 患者 AVR 的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 餐后 2 hPG 升高可能会导致 AVR 降低,对 DR 患者应动态观察 AVR 的变化,对判断 DR 的严重程度具有意义。

关键词: 糖尿病;餐后 2 小时血糖;眼底图像;动静脉宽度比

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of increased 2-hour postprandial blood glucose on arteriolar-to-venular diameter ratio in retinal fundus imaging of patients with diabetic retinopathy

Lin Liu, Wen-bo Jin, Yu-lin Lin, Wen-ping Huang

(Department of Endocrinology, Nanyang Central Hospital of Henan Province,
Nanyang, Henan 473009, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of increased 2-hour postprandial blood glucose on arteriolar-to-venular diameter ratio (AVR) in retinal fundus imaging of patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 316 DR patients were test by 75 g OGTT, FPG and 2 hPG were recorded, and all subjects were divided into G1 group ($n = 104$), G2 group ($n = 108$) and G3 group ($n = 104$) according to the rangeability of 2 hPG (2 hPG-FPG). The levels of AVR were measured in retinal fundus imaging. Correlation between AVR and other index were analyzed by Pearson correlation analysis and Multiple stepwise regression analysis. **Results** 2 hPG, FIns, HbA1c and HOMA-IR in G3 group and G2 group were higher than those in G1 group, and 2 hPG and HbA1c in G3 group were higher than those in G2 group; 2 h AVR in G3 group and G2 group was lower than in G1 group respectively, and 2 h AVR in G3 group was lower than that in G2 group ($P < 0.05$), there was no statistical significance among three groups on F-AVR ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that AVR was negatively correlated with FPG, 2 hPG, HbA1c,

收稿日期: 2017-03-30

SBP and DBP ($P < 0.05$); Multiple stepwise regression analysis showed that 2 hPG was influencing factor of AVR in DR patients ($P = 0.000$). **Conclusion** The increased 2 hPG maybe lead to the rise of AVR, and dynamic observation of AVR in DR patients should be more meaningful to judge the severity of the DR.

Keywords: dm; 2 h pg; retinal fundus imaging; arteriolar-to-venular diameter ratio

糖尿病视网膜病变 (diabeticretinitis, DR) 是糖尿病特异性慢性并发症之一, 调查^[1]显示, DR 的患病率为 37%, 属工作人群中首位致盲性眼病。研究^[2]显示, 在 DR 发生之前, 视网膜微血管直径已经发生改变, 视网膜微血管直径的变化反映糖尿病发展的程度。另有研究^[3]显示, 视网膜微血管直径的变化不仅预示进展为 DR 风险的增加, 同时与心血管疾病密切相关。动静脉宽度比 (riolar to venular diameter ratio, AVR) 是临床上评估视网膜血管直径变化的常用指标之一, 其相对恒定、不依赖于年龄变化, 平均 AVR (0.88 ± 0.08)^[4]。国内研究多集中于长期高血糖对于视网膜动、静脉宽度变化的研究, 关于短期内血糖升高是否对 AVR 有影响的报告较少。本研究通过观察餐后 2 h 血糖 (2 hours postprandial glucose, 2 hPG) 上升的 DR 患者 AVR 的变化特点, 探讨餐后短时间高血糖状态是否影响对 AVR 的判断, 为进一步研究视网膜微血管直径在 DR 发生、发展中的作用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 4 月 -2016 年 4 月本院就诊的 DR 患者 316 例, 其均符合 2014 年我国 DR 临床诊疗指南中的诊断和分期标准^[5]。其中, 男性 147 例, 女性 169 例; I 期 135 例、II 期 77 例、III 期 36 例、IV 期 59 例、V 期 9 例; 年龄 35 ~ 58 岁, 平均 (43.89 ± 5.70) 岁; 糖尿病病程 0.5 ~ 7.0 年, 平均病程 (4.00 ± 1.35) 年。所有研究对象于次日晨起均行标准 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 试验检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和餐后 2 h PG, 根据餐后血糖变化幅度 (2 hPG-FPG) 按三分位分为 3 组, 低分位组 (G1) 104 例 (男性 50 例, 女性 54 例); 中分位组 (G2) 108 例 (男性 49 例, 女性 59 例); 高分位组 (G3) 104 例 (男性 48 例, 女性 56 例)。纳入标准: ① 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者, 且知情同意; ② 患者能够配合散瞳眼底照相, 并获得清晰的图像; ③ 无眼科手术史。排除标准: ① 合并严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤者;

② 屈光间质混浊至眼底照相模糊, 导致血管边界不能分辨者; ③ 测量处血管被遮挡影响测量者; ④ 合并眼眶占位性病变、缺血性眼病、高度近视视网膜病变、葡萄膜炎、青光眼及白内障者; ⑤ 合并高血压病、风湿免疫性疾病、肺心病、颈动脉狭窄斑块、脑血管疾病及肾病患者。本研究通过医院伦理委员会审核, 患者及其家属均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料和生化指标 一般资料包括患者的性别、年龄、糖尿病病程、血压, 体重指数 (body mass index, BMI) 等。禁食 8 h, 于次日晨起行标准 75 g OGTT 试验, 检测 FPG、餐后 2 hPG、空腹胰岛素 (fasting insulin, FIns)、餐后 2 h Ins、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及血脂谱。采用 7600 全自动生化分析仪 (日本日立株式会社) 检测血糖和血脂; 采用电化学发光法检测胰岛素; 采用高压液相层析法检测 HbA1c。以稳态模型评估 - 胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), 即 $HOMA-IR = FPG \times FIns / 22.5$ 。

1.2.2 AVR 测定 所有患者在接受 75 g OGTT 检测 FPG 和餐后 2 h PG 的同时, 进行眼底图像检测, 测定空腹 AVR (fasting riolar to venular diameter ratio, F-AVR) 和餐后 2 h AVR。暗室下, 采用 YZ50A 免散瞳眼底照相机 (日本佳能株式会社) 拍摄, 散瞳拍摄角度 30° , 小瞳孔拍摄角度 45° , 免散瞳拍摄角度 27° , 曝光量控制在 30 ~ 90 ws。参照文献^[6]进行 AVR 计算, 主要步骤包括视盘的定位、感兴趣区域 (region of interest, ROI) 的确定、动静脉血管的分类、AVR 的计算等。AVR 的计算公式是 $AVR = \text{视网膜中央动脉直径 (central retinal artery equivalent, CRAE)} / \text{视网膜中央静脉直径 (central retinal vein equivalent, CRVE)}$, 分别选择 ROI 中 6 条最宽的动脉和 6 条最宽的静脉, 应用 Knudtson 公式^[7]计算所得。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 非正态分布的计量资料以中位数 [四分位距 M (QL, QU)] 表示。采用方差分析

或秩和检验；两两比较采用 LSD-*t* 检验。相关性分析采用 Pearson 法；影响因素分析用多元线性回归模型，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较

各组性别比例、年龄、BMI、DR 病程及血压（收缩压和舒张压）等指标比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）。见表 1。

2.2 3 组生化指标比较

G3 组和 G2 组餐后 2 h PG、FIns、HbA1c 及

HOMA-IR 均高于 G1 组（*t* / *Z* = 11.601、8.420、8.357 和 3.722，均 *P* = 0.000；G2 vs G1：*t* / *Z* = 7.295、8.673、4.822 和 3.944，均 *P* = 0.000），且 G3 组 2 h PG 和 HbA1c 高于 G2 组（*t* = 5.375 和 4.082，均 *P* = 0.000）；G3 组和 G2 组 2 h AVR 较 G1 组降低（G3 vs G1：*t* = -10.960，*P* = 0.000；G2 vs G1：*t* = -9.053，*P* = 0.000），G3 组较 G2 组降低（*t* = -4.051，*P* = 0.000），而各组间 F-AVR 比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）。见表 2。

2.3 AVR 水平与各指标间的 Pearson 相关分析

Pearson 相关分析显示，AVR 与 FPG、餐后 2 h PG、HbA1c 及血压（收缩压和舒张压）均呈负相关

表 1 3 组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男 / 女 / 例	年龄 / 岁	BMI / (kg/m ²)	DM 病程 / 年	收缩压 / mmHg	舒张压 / mmHg
G1	50/54	43.29 ± 5.15	25.34 ± 2.71	4.00 ± 1.70	129.40 ± 10.11	78.70 ± 8.31
G2	49/59	44.00 ± 5.32	25.57 ± 2.79	4.35 ± 1.72	126.90 ± 10.00	80.00 ± 10.50
G3	48/56	43.62 ± 5.06	25.49 ± 2.81	4.19 ± 1.70	128.50 ± 11.00	79.20 ± 9.77
<i>F</i> 值	-	0.499	0.187	1.115	1.583	0.498
<i>P</i> 值	-	0.608	0.830	0.329	0.207	0.608

表 2 3 组生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG / (mmol/L)	餐后 2 h PG / (mmol/L)	FIns / (mIU/L)	HbA1c / %	HOMA-IR / M / (QL, QU)	三酰甘油 / (mmol/L)
G1	7.39 ± 2.31	9.17 ± 3.12	10.16 ± 4.31	7.11 ± 2.73	4.14 (3.77, 6.81)	2.16 ± 0.38
G2	7.44 ± 2.12	13.13 ± 4.66 ¹⁾	15.79 ± 5.12 ¹⁾	9.21 ± 3.57 ¹⁾	5.22 (4.01, 8.92) ¹⁾	2.25 ± 0.47
G3	7.31 ± 2.10	17.28 ± 6.41 ¹⁾²⁾	15.80 ± 5.30 ¹⁾	11.55 ± 4.68 ¹⁾²⁾	5.13 (3.94, 8.80) ¹⁾	2.19 ± 0.38
<i>F</i> / <i>Z</i> 值	0.096	70.830	45.551	36.603	10.023	1.309
<i>P</i> 值	0.908	0.000	0.000	0.000	0.000	0.272

组别	总胆固醇 / (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L)	F-AVR / (mmol/L)	2 h AVR / (mmol/L)
G1	4.68 ± 1.01	1.38 ± 0.32	2.46 ± 0.97	0.88 ± 0.13	0.71 ± 0.13
G2	4.74 ± 1.12	1.41 ± 0.34	2.56 ± 0.92	0.89 ± 0.14	0.56 ± 0.11 ¹⁾
G3	4.66 ± 1.03	1.39 ± 0.31	2.44 ± 0.87	0.88 ± 0.12	0.48 ± 0.17 ¹⁾²⁾
<i>F</i> 值	0.166	0.237	0.519	0.209	73.872
<i>P</i> 值	0.847	0.789	0.596	0.812	0.000

注：1) 与 G1 组比较，*P* < 0.05；2) 与 G2 组比较，*P* < 0.05

表 3 AVR 水平与各指标间的 Person 相关分析

指标	FPG	餐后 2 h PG	HbA1c	收缩压	舒张压
<i>r</i> 值	-0.295	-0.421	-0.395	-0.217	-0.215
<i>P</i> 值	0.016	0.002	0.008	0.032	0.031

(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 DR 患者 AVR 水平影响因素的多元线性回归分析

以 AVR 水平为因变量，对性别、年龄、糖尿病病程、血糖、血脂等指标为自变量行多元线性回归分析，

校正混杂因素后发现,仅餐后2hPG是DR患者AVR水平的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 DR患者AVR水平影响因素的多元线性回归分析

变量	b	S_b	b'	t值	P值
餐后2hPG	-0.230	0.038	-0.278	-7.135	0.001

3 讨论

研究^[8]发现,视网膜静脉直径每增加2 μm ,在49~73岁的T2DM患者患中度DR的危险增加2.5倍。视网膜血管属微血管,是全身唯一可直接观察到的血管,由于视网膜微血管与心血管系统有着共同的解剖学特点,通过评价视网膜血管的变化,其可以反映全身血管的变化。T2DM影响体内的大、中、小血管,与视网膜血管直径的变化关系密切。研究^[9]发现,糖尿病患者AVR较正常人变小,且AVR较小的非糖尿病患者,3年后发展为糖尿病的风险增加50~70%。病程、血糖、血脂、血压及肥胖等因素是T2DM发生、发展的危险因素。

研究^[10]发现,FPG水平是T2DM患者视网膜静脉直径的影响因素,FPG水平越高,视网膜静脉直径扩张的趋势越明显。但视网膜动脉未发现变化,可能与视网膜动、静脉结构、可塑性及测量方法的敏感性不同导致,临床上FPG水平升高更易观测到视网膜静脉扩张。糖尿病病程长和FPG水平控制力弱的患者更易发生DR,且已确诊DR的患者病情进展更快,提示视网膜静脉直径与FPG、病程密不可分的关系。但本研究未发现AVR与糖尿病病程有关,可能与研究对象年龄较小、病程较短有关。研究^[11]显示,HbA1c升高,视网膜静脉直径变宽,扩张,两者呈线性相关关系。虽然DR的发病机制尚不完全清楚,可能与视网膜缺氧、乳酸盐的堆积导致视网膜微血管的损伤所致。高血糖造成视网膜缺氧、乳酸盐堆积,诱发视网膜血管自我调节机制,为增加视网膜血液供应代偿性的静脉扩张。同时,高血糖引起视网膜组织局部缺血、缺氧,在低氧诱导下血管内皮生长因子生成过多,血管收缩功能减退,从而引起视网膜血管管径扩张^[12]。因此,DR患者应将血糖控制在合理范围,防止视网膜血管并发症的发生。

目前关于血压对视网膜动、静脉的影响仍存在争议。既往研究^[4]显示,血压每增加10 mmHg,视网膜动脉管径减少4.4 μm ,而视网膜静脉管径的大小与

血压变化无关。STANTON等人^[13]则认为,静脉管径与血压呈正相关。近期研究^[14]发现,高血压与视网膜动脉直径有关,视网膜动脉狭窄和高血压对于DR的发生具有联合效应。在本研究中,收缩压和舒张压与AVR呈负相关,笔者考虑可能与视网膜动、静脉阻塞有关,高血压患者视网膜动脉变细,可引起视网膜微动脉痉挛,患者易发视网膜动脉、静脉阻塞^[15],但具体机制还有待进一步确定。

在非糖尿病患者中,餐后高血糖也会导致卒中、心血管疾病、DR、糖尿病肾病及糖尿病周围神经病变的发生风险。关于餐后高血糖是否会对DR患者视网膜动、静脉直径造成影响进而改变AVR,目前尚未见报道。餐后高血糖状态下的氧化应激水平增高是糖尿病血管病变的机制之一,其可导致内皮功能紊乱和炎症介质释放。餐后高血糖与线粒体过氧化物产生增加相关,导致细胞脱氧核糖核酸损伤,引起血管内皮功能异常,使视网膜动、静脉宽度改变^[16]。研究^[17]发现,视网膜静脉扩张和眼内炎症因子增加同时出现,静脉扩张时,眼内C反应蛋白水平升高,而C反应蛋白的水平与视网膜小静脉管径增宽相关。通过以上结果笔者推测,餐后短暂的高血糖可能是通过氧化应激而导致视网膜动静脉直径的改变。

综上所述,餐后2hPG升高会导致AVR降低,动态观察AVR的变化,比仅衡量其是否超过正常范围对判断DR的严重程度更具意义。本研究仍存在一定的局限性,如入选的研究对象年龄较小、糖尿病病程较短,可能导致未能发现糖尿病病程、HbA1c是AVR的影响因素。本文采用餐后血糖的变化幅度(2hPG与FPG的差值)作为指标,相关研究较少,还有待扩大样本量,进行多中心横向比较更全面的确定本研究结果。

参考文献:

- [1] 郑志. 糖尿病视网膜病变临床防治: 进展、挑战与展望[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(3): 209-214.
- [2] TSAI A S, WONG T Y, LAVANYA R, et al. Differential association of retinal arteriolar and venular caliber with diabetes and retinopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2): 291-298.
- [3] LIEW G, SIM D A, KEANE P A, et al. Diabetic macular ischemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes[J]. Acta Ophthalmol, 2015, 94(1): e45-e47.
- [4] WONG T Y, KLEIN R, KLEIN B E K, et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(2): 4644-4650.

- [5] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 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.
- [6] MURAMATSU C, HATANAKA Y, IWASE T, et al. Automated selection of major arteries and veins for measurement of arteriolar-to-venular diameterratio on retinal fundus images[J]. *Comput Med Imaging and Graph*, 2011, 35(6): 472-480.
- [7] KNUDTSON M D, LEE K E, HUBBARD L D, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters[J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27(3): 143-149.
- [8] GEPSTEIN R, ROSMAN Y, RECHTMAN E, et al. Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels[J]. *Blood Press*, 2012, 21(3): 191-196.
- [9] CHEW S K, XIE J, WANG J J. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of their association[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(3): 144-151.
- [10] 郭倩茹, 徐应军. 2型糖尿病患者视网膜直径影响因素分析[J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(5): 28-31.
- [11] 王习哲, 刘大川, 李臻, 等. 生化指标对糖尿病患者视网膜血管直径的影响[J]. 眼科, 2016, 25(4): 246-250.
- [12] RICCA A M, MORSHEDI R G, WIROSTKO B M. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(1): 2-10.
- [13] STANTON A V, MULLANEY P, MEE F, et al. A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age[J]. *J Hypertens* 1995, 13(1): 41-48.
- [14] 王习哲, 刘大川. 糖尿病患者视网膜血管直径变化分析[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(5): 358-361.
- [15] 朱岩, 汪军, 孟忻, 等. 血压、血脂和血糖对视网膜血管直径的影响[J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 470-472.
- [16] GUPTA N, MANSOOR S, SHARMA A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF[J]. *Open Ophthalmol J*, 2013, 7(1): 4-10.
- [17] CERIELLO A. 25 years of progress in type 2 diabetes[J]. *Medicographia*, 2011, 33(7): 29-34.

(唐勇 编辑)