

糖尿病视网膜病变对2型糖尿病患者脑损伤的预测价值

仝佳¹, 张正军², 孙新海³, 耿厚法², 孙琳²

(1. 山东大学医学院, 山东 济南 250012; 2. 济宁医学院附属医院内分泌科, 山东 济宁 272029;
3. 济宁医学院附属医院磁共振室, 山东 济宁 272029)

摘要: **目的** 研究糖尿病视网膜病变(DR)患者的脑组织损伤。**方法** 选取合并视网膜病变的2型糖尿病患者27例(DM组)以及健康对照组24例(HC组),所有研究对象行氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)以及扩散加权成像(DWI)检查。感兴趣区域(ROIs)定位于颅脑左侧额叶白质、左侧豆状核以及左侧视辐射区。计算ROIs内N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)、胆碱化合物(Cho)/肌酸(Cr)、肌醇(MI)/Cr以及NAA/Cho值,并测量表观扩散系数(ADC)。**结果** DM组额叶白质NAA/Cr、NAA/Cho值均低于HC组($P < 0.05$),豆状核NAA/Cr值低于HC组($P < 0.05$);视辐射区NAA/Cho值低于HC组,MI/Cr值高于HC组($P < 0.05$)。DM组额叶白质NAA/Cr值与糖化血红蛋白(HbA1c)水平呈负相关($r = -0.652, P < 0.05$),视辐射区MI/Cr与Cho/Cr值呈正相关($r = 0.520, P < 0.05$)。DM组所有ROIs内ADC值均高于HC组($P < 0.05$)。**结论** 糖尿病视网膜病变患者存在早期脑组织损伤,临床医师应采取干预措施,预防严重的脑血管疾病的发生。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 脑损伤; 磁共振波谱; 弥散加权成像

中图分类号:R578.2 文献标志码:A

Predictive value of diabetic retinopathy to brain damage in patients with type 2 diabetes mellitus

TONG Jia¹, ZHANG Zhengjun², SUN Xinhai³, GENG Houfa², SUN Lin²

(1. School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, Shandong, China;

3. Department of Magnetic Resonance Imaging, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the brain damage in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** Twenty-seven type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with retinopathy (DM group) and twenty-four healthy controls (HC group) were selected. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) and diffusion-weighted imaging (DWI) were performed on all the participants. Regions of interest (ROIs) were located in the left frontal white matter, left lenticular nucleus, and left optic radiation. N-acetylaspartate (NAA)/creatine (Cr), Choline (Cho)/creatine (Cr), myo-inositol (MI)/Cr, and NAA/Cho ratios and ADC values of all the ROIs were obtained. **Results** In the frontal white matter, NAA/Cr and NAA/Cho ratios were lower in the DM group than in the HC group ($P < 0.05$). In the lenticular nucleus, NAA/Cr ratios were lower in the DM group than in the HC group ($P < 0.05$). In the optic radiation, NAA/Cho ratios in the DM group were decreased, while MI/Cr values were increased compared with those in the HC group ($P < 0.05$). In the DM group, NAA/Cr ratios in the frontal white matter were negatively correlated with glycosylated hemoglobin (HbA1C) levels ($r = -0.652, P < 0.05$). In the optic radiation, MI/Cr ratios were positively correlated

with Cho/Cr values ($r=0.520$, $P<0.05$) in the DM group. ADC values in the DM group were significantly higher than those in the HC group ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with DR are accompanied with early brain injury and clinicians should take measures to prevent the occurrence of severe cerebrovascular diseases.

Key words: Diabetic retinopathy; Brain damage; Magnetic resonance spectroscopy; Diffusion-weighted imaging

长期的高血糖状态可引起脑部微血管病变^[1]。脑微血管病变不仅与缺血性脑卒中有关,而且参与认知障碍甚至痴呆的发生^[2],然而其中的病理生理学机制尚不明确。由于脑微血管与视网膜血管同源,且血-脑脊液屏障与血-视网膜屏障类似,视网膜病变常被假定为脑微血管病变的标志^[3]。氢质子磁共振波谱技术(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)作为一项敏感且非侵入性的检测手段,可提供神经元、胶质细胞变化以及细胞膜代谢等信息。¹H-MRS 检测的化合物包括 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱(choline, Cho)和肌醇(myo-inositol, MI)等。NAA 主要存在于神经元及其轴索中,是观察神经元功能及完整性的动态指标。在正常脑组织中, Cr 浓度最为稳定,常作为内标准评价其他化合物的相对浓度。Cho 是反映髓鞘以及其他磷脂细胞膜代谢的指标;MI 主要反映胶质细胞活性及渗透压的变化;扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)可通过检测脑组织中水分子的变化,反映与组织含水量改变有关的早期微观结构异常。本研究应用¹H-MRS 联合 DWI 技术研究合并糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者颅脑代谢以及微观结构的改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 27 例(DM 组)以及健康对照者 24 例(HC 组)。病例组入选标准如下:①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,排除其他引起血糖升高的疾病,且合并糖尿病视网膜病变;②血压正常(收缩压 < 140 mmHg 且舒张压 < 90 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa);③颅脑 MRI 未见异常;④无严重认知障碍及颅脑外伤史;⑤无糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒、严重低血糖史;⑥无明显肝、肾、心功能衰竭;⑦右利手。糖尿病患者均使用胰岛素控制血糖。对所有参与者行病史采集、体格检查、实验室检查,排除 T2DM 之外的其他疾病。DM 组与 HC 组年龄、性别、BMI 均匹配。HC 组研究对象均无临床明确诊断的疾病,尤其是血糖异常以及眼科疾病。所有

研究对象的血常规、肝肾功能、血电解质、心电图均无异常。本研究所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MRS 及 DWI 扫描 采用 3.0T (Magnetom Verio Tim, Siemens, Germany) 磁共振扫描仪,使用标准头线圈作为发射和接收线圈。常规 MRI 平扫,颅脑影像学未见异常者行单体素¹H-MRS 检查。常规选取点解析波谱(point resolved spectroscopy, PRESS)序列行波谱采集(TR/TE 2 000 ms/30 ms, Averages 80),体素分别定位于左侧大脑额叶白质、左侧豆状核及左侧视辐射区,大小均为 15 mm × 15 mm × 15 mm。所选取的感兴趣区(region of interest, ROI)接收/发射增益调节、匀场、水抑制等均由自动预扫描程序完成,获得单体素波谱后进行基线校正和相位校正。所测定的质子波谱(图 1)不同代谢物的波峰:NAA 峰位于 2.02 ppm 处,Cr 峰位于 3.06 ppm 处,Cho 峰位于 3.25 ppm 处,MI 峰位于 3.59 ppm。磁共振扫描仪自带软件自动完成代谢物识别并计算各代谢物曲线下的面积,计算代谢物的相对比值(如 NAA/Cr)。DWI 扫描检查(TR/TE 3 000 ms/95 ms,层厚 6 mm,间隔 1 mm,FOV 24 cm × 24 cm,矩阵 128 × 128, Averages 2, b 值为 0 和 1 000 s/mm²)后测定 ADC 值,所有 ROIs 区选取测量面积均为 80 mm²(图 2)。

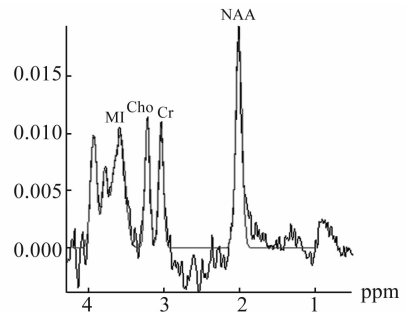


图 1 实验所获取的单体素波谱

Fig. 1 The single-voxel ¹H-MRS obtained in the experiment

1.2.2 眼底检查 散瞳后对所有糖尿病患者行眼底镜检查,由一名有经验的眼科医师参照临床疾病分级量表^[4]评判是否合并糖尿病视网膜病变。DR 最低诊断标准为视网膜血管有微血管瘤出现,本研究中 DM 组患者合并轻-中度非增殖期视网膜病变。

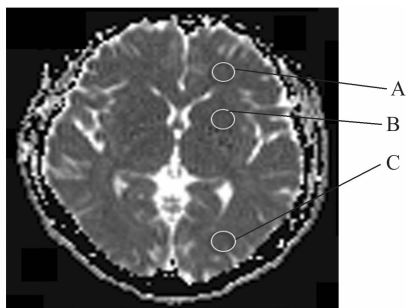


图2 ADC图上所选择的感兴趣区域
A:额叶白质; B:豆状核; C:视辐射区。

Fig.2 ADC map shows regions of interest
A:Frontal white matter; B:Lenticular nucleus;
C:Optic radiation.

1.2.3 生化指标测定 所有研究对象空腹抽取肘静脉血测定相关的生化指标。空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)采用葡萄糖氧化酶法测定,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平采用高效液相离子层析法测定,甘油三酯(triglyceride, TG)采用磷酸甘油氧化酶法测定,总胆固醇(total cholesterol, TC)采用胆固醇氧化酶法测定,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)采用化学修饰酶法测定。

1.3 统计学处理 采用SPSS 13.0软件,正态分布计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。FPG、HbA1c与MRS参数之间的相关性应用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别比率、年龄、血压、BMI、TG、TC、HDL、LDL无统计学差异,FPG及HbA1c差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

一般资料	DM组	HC组
例数(男/女)	27(15/12)	24(13/11)
年龄(岁)	50.10 ± 3.90	50.80 ± 4.40
病程(年)	9.00 ± 2.60	—
收缩压(mmHg)	120.80 ± 14.40	116.40 ± 13.80
舒张压(mmHg)	78.80 ± 10.60	75.40 ± 8.40
BMI	23.36 ± 3.12	23.57 ± 3.51
TG(mmol/L)	1.31 ± 0.31	1.23 ± 0.38
TC(mmol/L)	4.49 ± 0.62	4.31 ± 0.51
HDL(mmol/L)	1.18 ± 0.34	1.20 ± 0.46
LDL(mmol/L)	2.51 ± 0.46	2.38 ± 0.54
FPG(mmol/L)	8.41 ± 2.33*	4.92 ± 0.19
HbA1c(%)	8.00 ± 1.60*	4.90 ± 0.20

* $P < 0.05$ vs HC组。

2.2 两组 $^1\text{H-MRS}$ 参数比较 DM组额叶白质NAA/Cr、NAA/Cho值均低于HC组($P < 0.05$),豆状核NAA/Cr值低于HC组($P < 0.05$);视辐射区NAA/Cho值低于HC组,MI/Cr值高于HC组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组额叶白质、豆状核、视辐射区 $^1\text{H-MRS}$ 参数比较($\bar{x} \pm s$)

MRS参数	DM组	HC组
额叶白质		
NAA/Cr	2.01 ± 0.21*	2.37 ± 0.20
MI/Cr	1.77 ± 0.47	1.82 ± 0.51
Cho/Cr	1.19 ± 0.20	1.18 ± 0.26
NAA/Cho	1.72 ± 0.27*	2.11 ± 0.47
豆状核		
NAA/Cr	1.89 ± 0.21*	2.07 ± 0.28
MI/Cr	1.07 ± 0.31	1.05 ± 0.37
Cho/Cr	0.93 ± 0.28	0.89 ± 0.19
NAA/Cho	2.13 ± 0.53	2.41 ± 0.50
视辐射区		
NAA/Cr	2.05 ± 0.19	2.14 ± 0.30
MI/Cr	1.20 ± 0.30*	1.00 ± 0.28
Cho/Cr	0.83 ± 0.13	0.78 ± 0.12
NAA/Cho	2.53 ± 0.38*	2.81 ± 0.47

* $P < 0.05$ vs HC组。

2.3 两组DWI结果比较 DM组额叶白质、豆状核、视辐射区ADC值均较HC组升高($P < 0.05$),见表3。

表3 两组额叶白质、豆状核、视辐射区平均ADC值($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s$)

部位	DM组	HC组
额叶白质	763.57 ± 30.27*	735.56 ± 37.31
豆状核	743.52 ± 37.00*	714.34 ± 42.95
视辐射区	790.24 ± 36.13*	764.15 ± 25.74

* $P < 0.05$ vs HC组。

2.4 相关性分析 DM组额叶白质NAA/Cr值与HbA1c水平呈负相关($r = -0.652, P < 0.05$),见图3。DM组视辐射区MI/Cr与Cho/Cr值($r = 0.520, P < 0.05$)呈正相关,见图4。

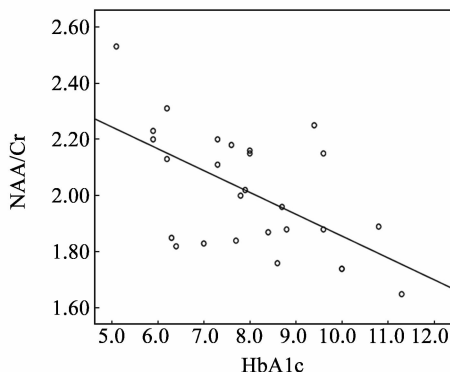


图3 DM组额叶白质NAA/Cr值与HbA1c水平呈负相关
Fig.3 The negative correlation between NAA/Cr ratios and HbA1c levels in the frontal matter in the DM group

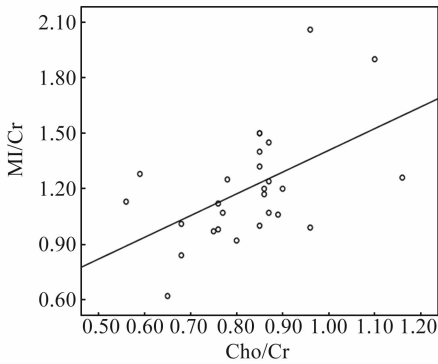


图 4 DM 组视辐射区 MI/Cr 与 Cho/Cr 呈正相关
Fig. 4 The positive correlation between MI/Cr and Cho/Cr ratios in the optic radiation in the DM group

3 讨论

慢性高血糖状态促使血管平滑肌细胞增殖、血管出现炎症、内皮细胞功能减退、毛细血管基膜增厚、血小板黏附功能增强,从而加速糖尿病患者脑血管疾病的发生^[5]。糖尿病患者脑血管病变易反复发作,病情重,预后差。目前对糖尿病脑血管疾病的研究多局限于大血管病变,然而小血管异常在糖尿病患者脑血管疾病的发生中至关重要^[6]。由于缺乏简便且无创的检测手段,目前对脑小血管系统的研究甚少。视网膜血管与脑小血管系统具有同源性,有学者提出,视网膜血管异常与脑小血管病变同时发生,但视网膜血管异常的发生早于常规 MRI 检测的脑梗死或脑白质变性^[7]。我们应用¹H-MRS 以及 DWI 技术研究血压正常且常规 MRI 无异常的 DR 患者脑组织病理生理学改变,发现与正常对照者比较,他们的脑细胞代谢以及微观结构均存在明显的改变,说明 DR 与早期脑组织损伤有关。

NAA 在线粒体内合成,其含量与线粒体内 ATP 活性以及组织耗氧量保持一致,主要存在于神经元中,是反映神经元活性及密度的标志物^[8-9]。NAA 含量下降常见于中风、痴呆、肿瘤、癫痫、多发性硬化等^[10]。合并 Canavan's 病时,由于缺乏降解酶(天冬酰转移酶),NAA 含量升高^[11]。动物实验表明,高血糖可以引起线粒体肿胀,继而引发低氧细胞死亡^[12]。在本研究中,额叶白质、豆状核 NAA/Cr 明显下降,可能与慢性高血糖引起缺血、低氧有关。NAA 作为水分子泵同时具有调节神经元内渗透压的作用^[13]。在高血糖状态,血脑屏障毛细血管内葡萄糖转运子表达减少,使脑组织处于相对低渗状态^[14]。活体动物实验表明,低渗状态下 NAA 从细胞内向细胞外转运增加^[15]。视辐射区 NAA/Cr 水平无明显变化,也许是因为神经元内 NAA 向细胞

外的转运增多,继而引起细胞内 NAA 代偿性增加。另外,在额叶白质,DM 组 NAA/Cr 值随着 HbA1C 升高而逐渐下降,表明控制血糖有利于维持正常的神经元功能。

Cho 是反映磷脂细胞膜动态变化的指标,细胞膜合成增加以及髓鞘崩解均可使 Cho 含量增加。既往关于高血糖状态下脑 Cho 浓度变化的报道结论并不一致。Kreis 等^[16]研究表明,T2DM 患者与 1 型糖尿病患者相比,灰质以及白质内 Cho 含量均升高。Sarac 等^[17]发现,血糖控制差的 1 型糖尿病患者脑桥区 Cho/Cr 水平下降。与 Ozsoy 等^[18]研究结果一致,本研究发现,DR 患者颅脑 ROIs 内 Cho/Cr 值与正常对照组无明显差异。研究人群以及研究区域的差异均可导致结果不同,我们推测本研究人群的脑细胞膜的磷脂代谢相对稳定。NAA/Cho 可反映脑神经元的密度,是脑内代谢异常的敏感指标之一。DM 组额叶白质、视辐射区 NAA/Cho 值明显下降,进一步提示 DR 患者存在脑代谢物质紊乱。

MI 主要存在于星形胶质细胞中,在胶质细胞的活性增加时 MI 明显升高^[19]。它同时具有渗透调节功能,被认为是调节细胞体积重要的渗透物。高钠血症、肝肾功能衰竭、乙醇中毒等高渗状态时,MI 升高可稳定细胞内环境^[20]。另外,MI 是磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)第二信使系统的重要成分。MI 在大脑的适应性以及可塑性上也发挥重要作用^[19]。本研究示视辐射区 Cho/Cr 值与 MI/Cr 值呈正相关,低氧状态下星形胶质细胞活化及增殖也许是 MI/Cr 值升高的主要原因。星形胶质细胞为神经元提供营养物质,维持神经元的正常生理活动。合并糖尿病时,高血糖通过增多的自由基使神经元功能受损,胶质细胞代偿性增生可维持神经元的正常功能。如果胶质细胞不能纠正神经元营养物质、代谢物的紊乱,将导致神经元死亡^[21]。视辐射区 NAA/Cr 无明显变化,也许与星形胶质细胞的代偿作用有关。另外,持续的高血糖状态使脑内渗透压改变^[22],同时增加脑毛细血管内 6-磷酸葡萄糖(MI 的前体)的合成^[16],也可能是 MI/Cr 比率增加的原因。

DWI 可通过检测水分子在组织内的扩散运动,反映不同病理状态下组织结构的差别。ADC 值代表水分子扩散强度,随着水分子的弥散运动增强,ADC 值逐渐升高。急性脑梗死早期,细胞水肿导致水分子扩散减慢,ADC 值降低,细胞凋亡后,细胞外间质水分子滞留使 ADC 值升高^[23]。本研究发现,DM 组额叶白质、豆状核、视辐射区 ADC 值较 HC

组均明显升高,提示 DM 组研究对象可能存在脑细胞萎缩后的细胞间隙增大。

慢性高血糖通过损伤微血管内皮,影响管周调节神经,使血管灌注不足,最终引起脑组织缺血缺氧。这些损伤可能因为胶质细胞增生在常规 MRI 上未显示异常信号,但¹H-MRS 以及 DWI 对早期脑组织损伤的诊断均较常规 MRI 敏感。本研究表明,DR 患者脑细胞能量代谢降低且细胞密度下降。总之,视网膜病变不但是高血糖所致的眼底损伤的标志,与脑组织损伤也密切相关,常规眼底检查在糖尿病脑血管并发症的防治中至关重要。视网膜病变的出现,提示临床医生应积极评估相关危险因素,并采取干预措施,预防糖尿病患者严重脑血管并发症的发生。

参考文献:

- [1] Alex M, Baron E K, Goldenberg S, et al. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 1962, 25:663-673.
- [2] Greenberg S M. Small vessels, big problems[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(14):1451-1453.
- [3] Patton N, Aslam T, Macgillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures[J]. *J Anat*, 2005, 206(4):319-348.
- [4] Wilkinson C P, Ferris F L, Klein R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9):1677-1682.
- [5] Haratz S, Tanne D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebral vascular disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(1):81-88.
- [6] Cheung N, Rogers S, Couper D J, et al. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? [J]. *Stroke*, 2007, 38(2):398-401.
- [7] Kwa V I, van der Sande J J, Stam J, et al. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease [J]. *Neurology*, 2002, 59(10):1536-1540.
- [8] Birken D L, Oldendorf W H. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of the brain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1989, 13(1):23-31.
- [9] Stork C, Renshaw P F. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(10):900-919.
- [10] Burtscher I M, Holtås S. Proton MR spectroscopy in clinical routine[J]. *J Magn Reson Imag*, 2001, 13(4):560-567.
- [11] Grodd W, Krageloh-Mann I, Klose U, et al. Metabolic and destructive brain disorders in children: findings with localized proton MR spectroscopy [J]. *Radiology*, 1991, 181(1):173-181.
- [12] Muranyi M, Fujioka M, He Q, et al. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2):481-486.
- [13] Baslow M H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system[J]. *Neurochem Int*, 2002, 40(4):295-300.
- [14] Duelli R, Mauer M H, Staudt R, et al. Increased cerebral glucose utilization and decreased glucose transporter Glut 1 during chronic hyperglycemia in rat brain [J]. *Brain Res*, 2000, 858(2):338-347.
- [15] Davies S E, Gotoh M, Richards D A, et al. Hypoosmolarity induces an increase of extracellular N-acetylaspartate concentration in the rat striatum [J]. *Neurochem Res*, 1998, 23(8):1021-1025.
- [16] Kreis R, Ross B D. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy [J]. *Radiology*, 1992, 184(1):123-130.
- [17] Sarac K, Akinci A, Alkan A, et al. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus [J]. *Neuroradiology*, 2005, 47(7):562-565.
- [18] Ozsoy E, Doganay S, Dogan M, et al. Evaluation of metabolite changes in visual cortex in diabetic retinopathy by MR-spectroscopy[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(3):241-245.
- [19] Coupland N J, Ogilvie C J, Hegadoren K M, et al. Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(12):1526-1534.
- [20] Schweinsburg B C, Taylor M J, Videen J S, et al. Elevated myo-inositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: a preliminary MR spectroscopy study [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24(5):699-705.
- [21] Takuma K, Baba A, Matsuda T. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72(2):111-127.
- [22] Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells [J]. *Dev Neurosci*, 1993, 15(3-5):289-298.
- [23] Rumpel H, Lim W E, Chang H M, et al. Is myo-inositol a measure of glial swelling after stroke? A magnetic resonance study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(1):11-19.