

## MRI studies of retinal oxygenation in diabetic retinopathy

XU Qing-gang, WANG Zhen-chang\*

(Department of Radiology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

[Abstract] The function of the retina is sensitive to oxygen tension, and any changes in oxygen perfusion associated with retinal vessel diseases, such as diabetic retinopathy could affect inner retinal oxygen responses ( $\Delta PO_2$ ). However, the application of currently available techniques in measurements of the retinal oxygenation is limited. Recently, with the development of MRI, it is possible to detect  $\Delta PO_2$  noninvasively, and the effects are satisfactory. The application of MR based measurements of  $\Delta PO_2$  following the shift from breathing room air were reviewed in this article.

[Key words] Diabetic retinopathy; Magnetic resonance imaging; Macular edema

## 糖尿病视网膜病变的 MR 研究进展

许庆刚 综述, 王振常\* 审校

(首都医科大学附属北京同仁医院影像中心, 北京 100730)

[摘要] 视网膜是体内代谢最旺盛的组织器官之一, 氧需求量很高。视网膜长期处于低氧状态(如糖尿病眼病)会产生显著的、严重的不良后果, 一般认为这是导致视网膜结构或功能不可逆性改变的根本原因。然而, 采用传统方法测量视网膜氧张量有多方面的局限性。随着磁共振成像技术的发展, 采用 MRI 进行无创地检测视网膜氧张量变化已成为可能。本文对糖尿病视网膜病变的 MR 研究进展进行综述。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 磁共振成像; 黄斑水肿

[中图分类号] R589.1; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2010)04-0767-04

糖尿病是一种起病隐匿的疾病, 通常在组织器官发生不可逆的结构损伤之后才会出现临床症状。在发达国家, 糖尿病视网膜病变是中老年患者不可逆性致盲的最严重的眼部并发症<sup>[1]</sup>, 其在我国的发病趋势亦逐年上升, 已成为众多学者关注的焦点之一。本文对糖尿病视网膜病变的磁共振研究进展做一简要综述。

### 1 糖尿病视网膜病变的病理生理

糖尿病视网膜病是一种微血管病变, 基本病变特点是微血管基底膜增厚、血管内皮细胞及其周边细胞的缺失。在病变初期, 高血糖状态是主要的致病因素, 病变晚期则因低氧状态所致而出现毛细血管闭塞, 最终导致视网膜缺血。缺血状态下的视网膜产生诸如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等可促进视网膜前区新生血管形成的物质, 新生血管由视网膜表面长入内界膜与玻璃体后界面间, 形成纤维血管膜。在此期间, 若出现血-视网膜屏障

(blood-retina barrier, BRB)破坏, 则血管通透性增加, 血管内的液体成分渗入组织中, 最终导致视网膜黄斑水肿形成及牵拉性视网膜脱离。

1.1 低氧状态 视网膜的代谢非常活跃, 对氧张量的变化很敏感, 缺氧最终可导致诸如 VEGF 等生长因子的产生。Augustin 等<sup>[2]</sup>发现患有糖尿病增生性视网膜病的患者其玻璃体腔内 VEGF 水平明显升高, Lip 等<sup>[3]</sup>报道此类患者血中 VEGF 水平亦有升高, 都说明视网膜缺血(低氧状态)与 VEGF 之间存在着正性相关。进一步研究<sup>[4]</sup>表明, VEGF 可破坏视网膜内层内皮细胞间的紧密连接, 并且进一步诱导囊泡转运以越过视网膜血管内皮细胞, 使视网膜的通透性增加, 视网膜血管发生漏出, BRB 破坏和新生血管形成, 最终出现视网膜脱离。增加氧含量可降低新生血管化, 其可能机制之一是小动脉血管收缩可降低毛细血管和小静脉的流体静压, 并降低血管壁内皮细胞的延伸及生长<sup>[5]</sup>。

总之, 视网膜低氧状态可以两种方式刺激新生血管形成: 首先是低氧状态诱导 VEGF 产生, 其次是通过自调节使毛细血管扩张可直接刺激其生长。但 VEGF 在糖尿病视网膜病变中的表达有个体差异, 主要与遗传有关<sup>[6]</sup>, 并且也有其他血管活化因子<sup>[7-8]</sup>与 VEGF 共同参与新生血管形成, 最终都可导致 BRB 破坏<sup>[9]</sup>, 并且这些因子在糖尿病视网膜病变中是协同作用的<sup>[10]</sup>。同时, 低氧也可导致腺苷聚集增多, 影响血管

[基金项目] 首都医学发展科研基金(2005-2029)。

[作者简介] 许庆刚(1978—), 男, 辽宁辽阳人, 在读博士。研究方向: 头颈部影像诊断。E-mail: xqinggangcn@yahoo.com.cn

[通讯作者] 王振常, 首都医科大学附属北京同仁医院影像中心, 100730。E-mail: wangzc@thros.com

[收稿日期] 2009-06-25 [修回日期] 2009-08-15

形成和血管扩张,这些均可刺激内皮细胞机械性的延伸,刺激内皮细胞增生<sup>[11]</sup>。

1.2 黄斑水肿 最近,Nguyen 等<sup>[12]</sup>阐述了氧合作用会直接影响糖尿病黄斑水肿的产生,吸氧替代疗法可明显缓解黄斑水肿;而当患者不再进行吸氧替代治疗后,黄斑水肿会再度出现。其发病机制可能有两个方面:一方面是小动脉收缩降低了毛细血管和小静脉的流体静压,因而减少了液体外流和水肿形成;另一方面是氧合作用可降低 VEGF 生成,进一步导致血管通透性降低,水肿形成作用减弱。Sander 等<sup>[13]</sup>则认为黄斑水肿的主要形成原因是视网膜色素上皮和血管内皮之间的 BRB 破坏。水分子跨越 BRB 主要有两种运动方式:被动转运(双向)和从视网膜到血液方向的主动转运。糖尿病黄斑水肿主要为 BRB 破坏,被动转运增加;而作为代偿性的主动转运可吸收积液,减轻水肿,但其作用有限。

## 2 糖尿病性视网膜病的 MRI 研究

采用传统方法测量视网膜氧张量有多方面的局限性,这些检查方法或不能进行定量分析(如荧光血管造影),或受限于空间分辨率和敏感性(如激光多普勒测量),或受限于研究介质的混浊病变如白内障等(如荧光血管造影),或是受限于测量检测部位比较局限(如纤维光学氧探针)。最近,随着 MRI 技术的发展,采用 MRI 进行无创地检测视网膜氧张量变化已成为可能,并已取得了令人满意的效果。

2.1 低氧状态和 MR 研究 采用 MRI 检测视网膜内氧合反应(inner retinal oxygenation response,  $\Delta PO_2$ )是利用氧分子的顺磁性来直接监测与视网膜毗邻且无血管的玻璃体内氧含量的变化,这种变化在 T1WI 表现为信号增高。但是,多种因素都可能影响到视网膜前玻璃体内的信号强度及 T1 弛豫时间变化,因此 T1WI 不可直接用于检测室内空气状态下的氧张量。然而,研究发现采用 T1WI 可测量在室内空气和高浓度吸氧状态下视网膜前玻璃体内的信号强度变化,且其检测结果与使用氧探针电极测量法相一致<sup>[14]</sup>。除此之外,采用磁共振检查还可起到结构和功能并举的作用,并且也不受研究介质或眼球大小的影响。

MRI 可以用来检测糖尿病视网膜病的视网膜及  $\Delta PO_2$  变化。Luan 等<sup>[15]</sup>研究发现 3 个月的糖尿病模型小鼠的视网膜是区域性变薄的,其发生部位主要是局限于视神经上部区域; $\Delta PO_2$  降低则见于视网膜上半部的整个区域。这种区域的改变主要是因为视网膜上半区域含有较多神经节细胞,因此对于高血糖所引起的物质代谢异常较下半区更为敏感。而高血糖状态对代谢-血管耦联作用的阻碍也会引起视网膜  $\Delta PO_2$  变化和视网膜变薄。进一步分析表明,在相对较厚的视网膜中心区  $\Delta PO_2$  升高,而相对较薄的视网膜周边区  $\Delta PO_2$  降低。Roberts 等<sup>[16]</sup>和 Trick 等<sup>[17]</sup>研究认为这种区域性变化可能有两个原因:其一是眶内灌注压降低,结果导致氧供增加,但是这种作用比较有限;其二是因糖尿病性视网膜内神经成分缺失,所以更多地来自脉络膜的氧分子弥散入视网膜前玻璃体,最终造成视网膜前玻璃体的氧合作用增强。然而研究却发现<sup>[17]</sup>视网膜病变与视力障碍程度之间无明显相关性,提示  $\Delta PO_2$  空间分布的差异是非脉络膜弥散引起的,推测可

能与血管活性障碍有关。

MR 检测吸氧刺激前后  $\Delta PO_2$  的变化还可用来评价药物治疗糖尿病视网膜眼病的疗效。Berkowitz 等<sup>[14]</sup>利用 MRI 检测不同方法治疗糖尿病视网膜病小鼠模型局部视网膜对高流量吸氧后氧合作用的变化,研究发现氨基胍(糖化终末产物抑制剂)可抑制糖尿病小鼠视网膜  $\Delta PO_2$  的降低,而对半乳糖血症小鼠的视网膜却无此作用;而 WAY-509(醛糖还原酶抑制剂)可抑制半乳糖血症小鼠视网膜  $\Delta PO_2$  的降低,说明药物的干预作用机制主要是抑制低氧状态的氧合反应。因此,利用 MRI 监测  $\Delta PO_2$  的变化可反映糖尿病所致的早期视网膜低氧状态及药物干预治疗的效果<sup>[17-18]</sup>。

值得注意的是,正常视网膜  $\Delta PO_2$  的变化可随年龄的增长而发生改变,大致呈线性正相关,这种与年龄相关异常改变的机制目前尚未清楚。随着年龄的增长,人类视网膜血管会出现一些结构上的变化,包括小动脉和小静脉血管直径的缩小、异常分支血管的出现<sup>[19]</sup>和血管活性自动调节能力的降低<sup>[20]</sup>,结果导致视网膜  $\Delta PO_2$  升高。因此,年龄是视网膜  $\Delta PO_2$  研究中一个不可忽视的重要因素。

2.2 BRB 破坏和动态增强磁共振(dynamic contrast enhancement MRI, DCE-MRI)研究 目前评价 BRB 破坏的金标准是荧光血管造影法(fluoroangiography, FA),但这种方法有很多局限性:研究介质混浊会妨碍 FA 观察眼底;只局限性地观察到视网膜的某一区域,对糖尿病所致视网膜病变缺乏整体的观察效果等。最近,随着磁共振技术的发展,DCE-MRI 逐渐地进入了该研究领域,且已得到了广泛应用。DCE-MRI 采用小分子对比剂二乙基五胺醋酸钆(gadolinium diethylenetriaminepentaacetic, Gd-DTPA),可监测视网膜-血管屏障的破坏、渗漏。Gd-DTPA 具有体内不易代谢、不能从玻璃体主动转运至血管、不能与血浆蛋白结合的特性,仅当细胞间紧密连接破坏后才可跨越 BRB,因此可用来准确地检测 BRB 表面积透过产物(blood retinal barrier permeability surface area product, BRB PS)的变化<sup>[21]</sup>。同时,DCE-MRI 不受研究介质的影响,不具创伤性,可对对比剂渗漏处病变进行二维观察,其观察数据与 FA 具有可比性,更重要的是具有广泛的临床前期及临床应用价值。

对于糖尿病视网膜病而言,BRB 破坏后,Gd-DTPA 不是渗漏到玻璃体腔内,而是进入到玻璃体间隙内,进而影响周围自旋质子的弛豫率,这一作用与 Gd-DTPA 的浓度成正比。换言之,玻璃体内 T1WI 信号强度的改变可作为 BRB 破坏的标志。Berkowitz 等<sup>[21]</sup>采用 DCE-MRI 分别检测小鼠模型玻璃体内注射人类血清蛋白、VEGF 和糖尿病模型的 BRB PS,发现 VEGF 注射和病程为 8 个月的糖尿病小鼠模型 BRB PS 较对照组明显升高,且差异具有统计学意义;进一步定量分析表明,DCE-MRI 可检测 BRB PS  $> 3.9 \times 10^{-5} \text{ cm}^3/\text{min}$  的微小变化,这种病理性变化早于视网膜脱离和临床症状<sup>[4,22]</sup>,因此该方法有望成为活体内监测病变进展的可靠参考指标。

DCE-MRI 还可用来评价药物治疗糖尿病性视网膜病变的方法途径和疗效。置入可持续释放药物的多聚体移植物一直被认为是治疗眼底病变的有效方法<sup>[23]</sup>。然而有研究认

为<sup>[24]</sup>该法所致玻璃体前端之高浓度药物可引起白内障和青光眼等并发症。Kim 等<sup>[25]</sup>将注药导管分别置入兔子眼球结膜下和巩膜内间隙,并注入 Gd-DTPA 以观察其分布及清除情况,发现导管置入巩膜内间隙可使脉络膜上间隙扩张并可将 Gd-DTPA 转运至玻璃体后端,而经结膜下间隙途径注入对比剂其眼后部未见 Gd-DTPA 聚集,表明暴露眼球前部小范围视野即可通过脉络膜上间隙将药物转运至眼球后部,为临床治疗提供了有效的途径。除此之外,Berkowitz 等<sup>[26]</sup>利用高分辨锰对比剂增强磁共振(high-resolution manganese-enhanced MRI, MEMRI)研究发现未治疗组糖尿病小鼠模型其视网膜受体摄取锰离子低于正常状态,而类脂酸可纠正这种异常,进一步说明 MRI 可指导临床进行药物干预治疗,并提供客观、可靠的依据。

### 3 前景与展望

视网膜功能 MR 成像具有其独特价值,可为糖尿病视网膜病变的发生机制研究以及疗效评估提供客观依据,为糖尿病视网膜病变早期干预提供必要的理论基础。笔者认为该法未来的发展将适用于:①为药物干预提供可靠的治疗时间窗;②有效指导临床治疗与低氧状态  $\Delta PO_2$  相关的视网膜眼病;③发现新的干预途径,研发新药。

随着高场强磁共振和新型对比剂的研究及应用,针对视网膜这一局限性组织的研究也将不断地深入,高分辨 MEMRI<sup>[27]</sup>已经可试验性地对视网膜不同分层组织进行特异性的功能成像,同时也可反映视网膜的层厚和 BRB 的完整性等结构性变化,将会开拓一个崭新的研究领域。

### [参考文献]

- [1] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001,414(6865):782-787.
- [2] Augustin AJ, Keller A, Koch F, et al. Effect of retinal coagulation status on oxidative metabolite and VEGF in 208 patients with proliferative diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2001,218(2):89-94.
- [3] Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41(8):2115-2119.
- [4] Alikacem N, Yosbizawa T, Nelson KD, et al. Quantitative MR imaging study of intravitreal sustained release of VEGF in rabbits. *IOVS*, 2000,41(6):1561-1569.
- [5] Zeidan A, Nordström I, Dreja K, et al. Stretch-dependent modulation of contractility and growth in smooth muscle of rat portal vein. *Circ Res*, 2000,87(3):228-234.
- [6] Zhang SX, Ma JX, Sima J, et al. Genetic difference in susceptibility to the blood-retina barrier breakdown in diabetes and oxygen-induced retinopathy. *Am J Pathol*, 2005,166(1):313-321.
- [7] Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2005,353(8):782-792.
- [8] Vincent KA, Feron O, Kelly RA. Harnessing the response to tissue hypoxia: HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*, 2002,12(8):362-367.
- [9] Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Curr Pharm Des*, 2004,10(27):3331-3348.
- [10] Castellon R, Hamdi HK, Sacero I, et al. Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells. *Exp Eye Res*, 2002,74(4):523-535.
- [11] Suzuma I, Hata Y, Clermont A, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*, 2001,50(2):444-454.
- [12] Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(2):617-624.
- [13] Sander B, Larsen M, Moldow B, et al. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(2):433-438.
- [14] Berkowitz BA, Ito Y, Kern TS, et al. Correction of early subnormal superior hemiretinal  $\Delta PO_2$  predicts therapeutic efficacy in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(12):2964-2969.
- [15] Luan H, Roberts R, Sniogowski M, et al. Retinal thickness and subnormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(1):320-328.
- [16] Roberts R, Zhang W, Ito Y, et al. Spatial pattern and temporal evolution of retinal oxygenation response in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003,44(12):5315-5320.
- [17] Trick GL, Edwards P, Desai U, et al. Early supernormal retinal oxygenation response in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(4):1612-1619.
- [18] Berkowitz BA, Roberts R, Luan H, et al. Drug intervention can correct subnormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(8):2954-2960.
- [19] Wong TY, Knudtson MD, Klein R, et al. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 2004,111(6):1183-1190.
- [20] Blum M, Scherf C, Bachmann K, et al. Age-related contractility of retinal arterioles during pure oxygen breathing [in German]. *Ophthalmologe*, 2001,98(3):265-268.
- [21] Berkowitz BA, Roberts R, Luan H, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI measurements of passive permeability through blood retinal barrier in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(7):2391-2398.
- [22] Trick GL, Liggett J, Levy J, et al. Dynamic contrast enhanced MRI in patients with diabetic macular edema: initial results. *Exp Eye Res*, 2005,81(1):97-102.
- [23] Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, et al. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005,57(14):2033-2046.
- [24] Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide im-

plant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*, 2006, 113(6):1020-1027.

- [25] Kim SH, Galban CJ, Lutz RJ, et al. Assessment of subconjunctival and intrascleral drug delivery to the posterior segment using dynamic contrast-enhancement magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(2):808-814.

[26] Berkowitz BA, Roberts R, Stemmler A, et al. Impaired apparent ion demand in experimental diabetic retinopathy: correction by lipoprotein Acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(10):4753-4758.

- [27] Berkowitz BA, Gradianu M, Schafer S, et al. Ionic dysregulatory phenotyping of pathologic retinal thinning with Manganese-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(7):3178-3184.

## Tornwaldt's cyst: Case report Tornwaldt 囊肿 1 例

张 鹏, 李振龙, 赵英杰

(福建中医学院附属厦门中医院影像科, 福建 厦门 361009)

[Key words] Tornwaldt's cyst; Magnetic resonance imaging [关键词] Tornwaldt 囊肿; 磁共振成像  
[中图分类号] R445.2 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2010)04-0770-01

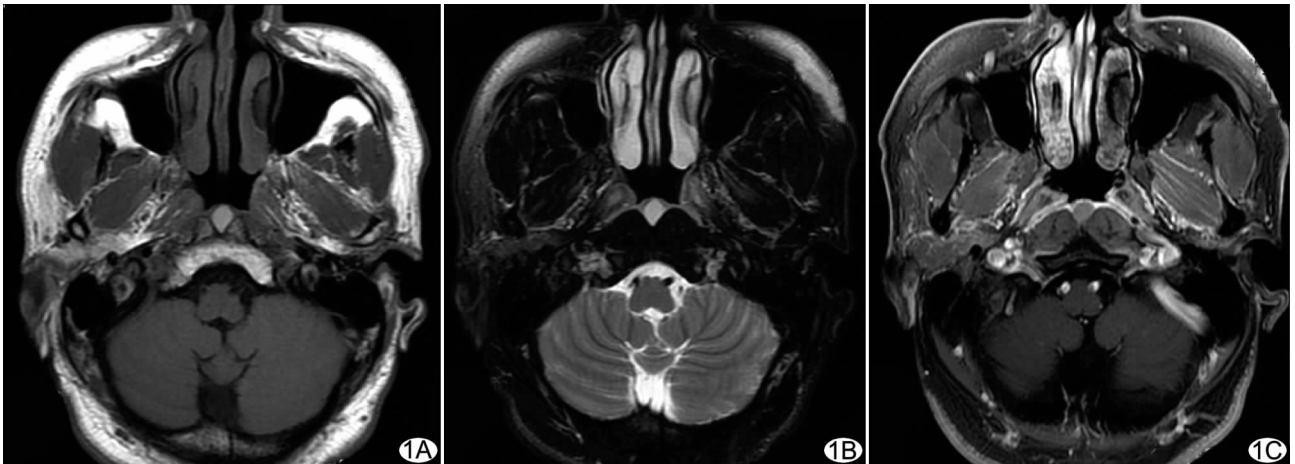


图 1 Tornwaldt 囊肿 MR 图像 平扫 T1WI 示鼻咽顶后壁正中部黏膜下方囊状高信号(A), FST2WI 也表现为高信号(B), 增强 T1WI 示囊壁强化(C)

患者男, 43 岁, 主因“反复鼻咽部烧灼感 1 年余”入院。专科检查: 外鼻无畸形, 双侧鼻腔黏膜慢性充血, 鼻中隔右侧偏成嵴, 双侧下鼻甲稍肥厚。鼻内镜: 鼻中隔右偏成嵴, 双侧鼻腔通畅, 各鼻道未见脓性分泌物, 鼻咽部光滑隆起, 触之不易出血, 呈囊性感, 咽隐窝对称存在。平扫及增强 MRI: 鼻咽顶后壁正中部黏膜下方可见一异常信号, T1WI、FST2WI 均呈高信号, 大小约 1.2 cm×1.0 cm, 增强 FST1WI 可见囊壁强化(图 1)。行鼻咽部肿物切除术: 以尖刀切开黏膜, 见黄色囊液溢出, 切除大部分囊壁。病理: 鼻咽部黏膜组织慢性活动性炎症, 黏膜间质水肿、充血, 淋巴组织有增生, 部分淋巴细胞挤压变形。诊断: 鼻咽部 Tornwaldt 囊肿, 慢性咽炎。

**讨论** Tornwaldt 囊肿是一种罕见的起源于脊索胚胎的上皮性囊肿, 也称鼻咽潴留囊肿、咽部黏液囊炎或咽囊炎, 因德国医生 Tornwaldt 首先报道此现象与临床症状的联系而被称为 Tornwaldt 囊肿, 尸检发病率为 4.0%。囊肿形成原因与胚胎发育有关, 在胚胎早期, 脊索最前端部位开始退化并形成颅底原基, 脊索上升进入颅底时可牵拉正在发育的一小块鼻咽黏膜附属物, 形成中线细管道, 常位于头长肌之间, 如果管道因炎症或外伤等原因引起阻塞, 导致液体填充, 则易形成 Tornwaldt 囊肿。大多数 Tornwaldt 囊肿无临床症状而偶被发现, 也可有枕部钝痛、鼻腔后部分泌物增多、口臭、咽痛、颈部肌肉僵硬等症状。囊肿直径多在 2~15 mm 之间, 位于鼻咽正中部, 常为圆形, 囊肿内常充满液体, MR T1WI 和 T2WI 均表现为高信号, 可能与囊内容物含蛋白成分或出血有关, 此表现具有特征性, 有时囊内可含有气体。MRI 可对本病可以做出明确诊断。本病主要与脑膜膨出、脑膜脑膨出及腺样体潴留囊肿等疾病相鉴别。对有临床症状的 Tornwaldt 囊肿病变可行内镜下手术切除。

[作者简介] 张鹏(1977—), 男, 黑龙江伊春人, 本科, 主治医师。

E-mail: zhangpengxm@163.com

[收稿日期] 2010-02-04 [修回日期] 2010-02-24