

· 综述 ·

甲皱襞毛细血管镜在糖尿病微血管并发症筛查中的应用

俞璐 王倩 许岚

南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科 214023

通信作者:许岚, Email: xulan126@126.com

【摘要】 目前临床上对糖尿病视网膜病变和糖尿病肾脏病的早期筛查手段存在一定的局限性。甲皱襞毛细血管镜是一种简便无创的在体显微成像技术,能发现早期的皮肤微血管病变。甲皱襞毛细血管镜下的皮肤微血管改变随着糖尿病、糖尿病视网膜病变及糖尿病肾脏病的发生发展而变化,因此可以将其应用于糖尿病微血管并发症的早期筛查和随访。但目前对甲皱襞毛细血管镜下糖尿病微血管并发症的图像特征的描述和评分方法尚未达成共识,需要进一步的研究和总结,有助于为糖尿病微血管并发症的诊治提供更灵敏的评估手段。

【关键词】 糖尿病;糖尿病微血管并发症;甲皱襞毛细血管镜

基金项目:无锡市卫计委重大项目(Z201807)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210621-06054

Application of nailfold capillaroscopy in the screening of diabetic microvascular complications Yu Lu, Wang Qian, Xu Lan. Department of Endocrinology, Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Xu Lan, Email: xulan126@126.com

【Abstract】 At present, there are limitations in clinical early screening methods for diabetic retinopathy and diabetic kidney disease. Nailfold capillaroscopy is a simple and non-invasive microscopic imaging technique that can detect early skin microvascular lesions. The skin microvascular under nailfold capillaroscopy changes with the occurrence and development of diabetes, diabetic retinopathy and diabetic kidney disease, so it can be used in the early screening and follow-up of diabetic microvascular complications. However, there is no consensus on the description and scoring method of the image features of diabetic microvascular complications under nailfold capillaroscopy yet. Further research and summary are needed to provide a more sensitive evaluation method for the diagnosis and treatment of diabetic microvascular complications.

【Keywords】 Diabetes mellitus; Diabetic microvascular complications; Nailfold capillaroscopy

Fund program: Major Project of Wuxi Health Planning Commission (Z201807)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210621-06054

糖尿病是一种常见的慢性疾病,随着糖尿病病程的进展,高血糖会导致机体各部位出现不同程度的损伤。糖尿病慢性并发症是糖尿病致死、致残的主要原因,其中,糖尿病微血管并发症(diabetic microvascular complications)是由高糖攻击微小血管所导致的病变,主要包括糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD),是导致糖尿病患者失明和终末期肾病的主要病因^[1]。微血管并发症一旦发生,对机体各部位造成的损伤难以逆转,因此早期诊断至关重要。然而目前临床使用的糖尿病微血管病变早期筛查手段较少,且各有其局限性。皮肤镜作为一种便

携的在体显微成像工具,其不仅在皮肤科疾病中得到了广泛的临床应用,近年来也逐渐应用于一些血管性病变的辅助诊治中,当皮肤镜用于观察甲襞微血管形态时,可称为甲皱襞皮肤镜或甲皱襞毛细血管镜(nailfold capillaroscopy, NFC)^[2]。本文就 NFC 在糖尿病微血管并发症中的临床应用展开综述。

1 NFC 的原理、特点及应用现状

1.1 NFC 的原理 NFC 通过在体显微成像技术,可以对甲板、甲床、甲皱襞、甲游离缘、甲周皮肤及甲下微细结构等进行全面观察^[2]。其原理是通过皮肤镜的放大作用观察表皮内、表皮-真皮交界处甚至真皮浅层的色素及血管等微细结构^[3]。在 NFC 镜

下,正常的毛细血管呈发夹状或倒“U”形,大小均匀,直径小于0.02 mm,每1 mm²有7~12根毛细血管,它们排列整齐,甲皱襞毛细血管平行于皮肤表面,而其他部位毛细血管垂直于皮肤表面,所以甲皱襞是唯一允许在水平面对毛细血管进行无创评估的身体部位^[4]。基底膜增厚是血管病变的早期表现,基底膜出现增厚时,受累的微血管形态发生变化,表现出扩张、扭曲、畸形、交叉、萎缩等改变,这些形态学改变表现在甲皱襞毛细血管上时,可在NFC镜下观测到^[5]。此外,NFC还可测量毛细血管流速(capillary blood flow velocity, CBV),以一定的收缩压施加于测量手指的动脉即达到动脉闭塞后反应性充血状态(post-occlusive reactive hyperaemia, PRH),施加较低的舒张压一定时间即为静脉闭塞状态,毛细血管在上述情况下的状态与静息状态对比可出现CBV以及形态上的变化,从而可以反映毛细血管结构和功能的改变^[6]。

1.2 NFC的特点 NFC操作简单,不会对患者造成创伤和疼痛,对于无条件或拒绝侵入性检查的患者,可较大程度弥补肉眼观察的局限性。此外,NFC采集的图像保存方便,结果报告及时,便于医生长期随访患者的病情变化,可以为评价治疗效果、判断疾病预后提供依据^[3]。目前临床医生可以使用不同的NFC设备以满足临床上不同的观察需求:NFC的放大倍数为10~600倍不等^[4],手持式放大倍数有限但可随身携带,便于医生随时随地观察;台式皮肤镜不易搬动但拍摄图像清晰。

1.3 NFC的应用现状 2013年NFC技术被美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟纳入系统性硬化症的分类标准,多项研究已经证明NFC在风湿性疾病中诊断和评估预后的价值,特别是在系统性硬化症和雷诺氏病中^[4, 7]。近年来,该技术也逐渐运用于高血压、糖尿病等其他血管并发症相关疾病的研究中。

2 糖尿病及微血管并发症的NFC镜下图像特征

糖尿病患者的甲皱襞毛细血管异常主要包括毛细血管的形态、密度、排列方式、血流速度及周围组织等的改变。与健康人相比,糖尿病患者的毛细血管密度相似,但更容易出现毛细血管的扩张、曲折和形态异常^[8-10]。此外,相对于健康对照组,2型糖尿病患者甲皱襞还存在交叉的毛细血管和无血管区^[11]。Lisco等^[12]根据上述糖尿病患者的毛细血管改变定义了毛细血管分数(capillary score, CS),毛

细血管曲折、无血管区、扩张和形状异常4种改变存在一种即记1分,糖尿病患者中CS≥2分的频率更为普遍,而在1型和2型糖尿病患者之间CS评分并没有显著差异。Barchetta等^[13]则将NFC镜下异常细分为毛细血管长度减少、分布不规律、出现曲折分支、密度下降、直径增大、出血、静脉丛消失、水肿渗出、血流缓慢、基底透明度下降等,用0分(无改变)、1分(≤4种改变)、2分(5~6种改变)、3分(>6处改变)来量化NFC下的毛细血管改变。与健康人相比,糖尿病患者表现出更多的NFC评分≥1,而1型糖尿病患者相比于2型糖尿病患者显示出更高的NFC评分。在糖尿病前期人群中也发现NFC评分显著高于健康对照组^[14]。此外,糖尿病病程越长的患者形态异常更多,病变程度更严重^[11, 15-16]。

2.1 DR患者甲皱襞毛细血管特点 DR患者NFC镜下观察到的皮肤血管病变类似于DR眼底镜下的视网膜血管病变^[11]。Chang等^[9]观察到毛细血管动静脉端的直径随DR的严重程度而增加,PRH后CBV的达峰时间明显延长,与DR的严重程度平行。DR患者NFC检查更多的表现出毛细血管出血、扩张、巨大毛细血管以及新生毛细血管等镜下表现^[17]。Uyar等^[16]发现增生性DR相对于非增生性DR和无DR患者表现出更多的曲折、分支、新生、扩张。研究证实CS和NFC评分与DR呈正相关^[12-13],且较高的甲皱襞交叉毛细血管百分比(交叉的毛细血管数量除以被评估的毛细血管数量)与2型糖尿病患者DR风险增加显著相关^[18]。Zaugg-Vesti等^[19]用吲哚菁绿红外线NFC描绘了甲皱襞毛细血管微动脉瘤,无视网膜微动脉瘤的糖尿病患者皮肤微动脉瘤发生率已经显著增加,而伴有视网膜病变的患者发生率更显著。

2.2 DKD患者甲皱襞毛细血管特点 NFC镜下图像与DKD的关系近年来也逐渐被报道。Shikama等^[18]发现随着交叉毛细血管的百分比升高,显性肾病和肾衰竭患者的比例增加,这表明交叉毛细血管百分比高的人可能有更高的DKD风险。Schoina等^[20]发现慢性肾脏病患者随肾功能从2期向4期进展的过程中,毛细血管密度逐渐下降。而DKD组相较于非糖尿病肾脏病组,PRH后和静脉闭塞时的毛细血管密度显著降低。在肾病分期的每个阶段,DKD患者均表现出更多的毛细血管结构和功能紊乱,这在3B期更为明显^[6]。这些研究提示NFC镜

下毛细血管改变与 DKD 的病情进展密切相关,有望作为评估 DKD 病情进展的辅助指标。

目前对 NFC 镜下糖尿病微血管并发症的图像特征的描述和评分方法尚未达成共识,这给临床工作带来了一些不便,而需要更多的研究来寻找“糖尿病性毛细血管病”的模式和最佳评分系统。

3 应用 NFC 筛查糖尿病微血管并发症的机制

糖尿病微血管并发症形成的过程主要是高血糖所致的微血管内皮功能障碍引起微循环障碍和微血管基底膜破坏,加之微血管通透性增高,血管内壁逐渐粗糙,其弹性及收缩力减弱,血管出现部分甚至全部闭塞,同时糖尿病患者血液黏度升高、流速减缓,容易形成微血管瘤,这些病理生理过程引起微血管形态改变、微血栓形成、微血管闭塞以及新生血管形成,加重微循环障碍,这一恶性循环最终导致微血管滋养的组织发生缺血缺氧,患者逐渐出现糖尿病微血管并发症相关的临床表现^[21-22]。

糖尿病患者的这些微血管形态改变是全身性的,而皮肤也是受累器官之一。Demirseren 等^[23]观察了 750 例糖尿病患者,发现 79% 的患者存在不同形式的皮肤疾病,并且患有 DR 或 DKD 的患者发生各种皮肤病变的比例更高,提示皮肤病变可能是糖尿病微血管并发症的早期表现之一。通过对皮肤活检发现,在糖尿病患者还未发生 DR 或 DKD 前,即有皮肤微血管增生和血管内皮生长因子表达受损^[24]。

通过使用 NFC 进行观察研究进一步证实皮肤微血管病变的发生早于 DR 或者 DKD 的临床诊断。既往研究在 1 型和 2 型糖尿病患者中用 NFC 评估了静息状态下的 CBV 和 PRH 后的 CBV 峰值以及甲襞微血管数量等指标,发现在糖尿病早期就存在皮肤微循环局部血液分布不均的情况,在诊断为 DKD 或 DR 的患者中这种血流异常分布更明显,提示糖尿病早期皮肤微血管的自身调节功能已经受到干扰^[10,25-26]。而 NFC 可以发现这种早于微血管并发症临床诊断的皮肤毛细血管循环障碍。此外,NFC 镜下糖耐量异常人群毛细血管分布异常和形态异常的发生率也显著高于健康对照组^[14],提示血糖变化导致的微血管改变甚至早于糖尿病的诊断。因此 NFC 有可能成为微血管并发症早期筛查的重要手段。

NFC 镜下皮肤微血管变化还与血糖、血压等糖尿病微血管并发症危险因素密切相关。正常的微血

管功能对于胰岛素介导的葡萄糖转运和摄取以及葡萄糖诱导的胰岛素分泌是必需的^[22]。有研究通过 NFC 观察发现健康人空腹血糖升高与皮肤毛细血管密度降低及 CBV 增加有关,而收缩压升高和皮肤毛细血管稀疏、加热后皮肤最大血流受损有关^[27]。因此,NFC 镜下皮肤微血管改变可能提示着血糖、血压控制不佳。但上述研究在正常人中进行,在糖尿病患者中血糖、血压的改变更为复杂。有研究发现血糖控制不佳[糖化血红蛋白(HbA1c $\geq 7\%$)]的患者 NFC 镜下各种毛细血管异常改变显著多于 HbA1c $< 7\%$ 的患者^[12,14]。糖尿病微血管病变的发生发展还受到血糖波动、低血糖等因素的影响,与之相应的 NFC 镜下改变仍需要进一步的观察研究。

4 小结

NFC 的使用到目前为止已有数十年的历史,其在辅助疾病诊治中的价值不断被发现。随着临床对 NFC 技术的不断挖掘,越来越多的镜下表现被观测到。DR 和 DKD 等糖尿病微血管并发症给糖尿病患者及其家庭带来极大的经济及精神负担,但这些并发症在早期难以被察觉,当患者出现症状及至确诊可能已经造成了严重影响,而目前尚无有效的治疗措施能够逆转这些微血管并发症的发生发展。若能及早预测和诊断这些并发症,在疾病发生早期施加干预措施,可能可以有效改善患者生存质量和预后。目前对 NFC 在糖尿病微血管并发症中应用的探索还只是冰山一角,临床上尚缺乏大规模研究,且对糖尿病微血管并发症下甲襞微血管的异常表现尚缺乏统一的量化标准,所以真正使其成为内分泌科医生的“听诊器”还需要更多观察、分析和总结。若能将 NFC 这一安全、简便的检查方法用于糖尿病微血管并发症的早期预测和病情评估,在疾病初期采取针对性措施,将有效改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, et al. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK prospective diabetes study 30-year follow-up data (UKPDS 86) [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(3): 206-215. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30003-6.
- [2] Jakhar D, Grover C, Singal A. Nailfold capillaroscopy with USB dermatoscope: a cross-sectional study in healthy adults [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2020, 86(1): 33-38. DOI:10.4103/

- ijdv1. IJDVL_240_18.
- [3] Yuksel EP, Yuksel S, Soylu K, et al. Microvascular abnormalities in asymptomatic chronic smokers: a videocapillaroscopic study [J]. *Microvasc Res*, 2019, 124: 51-53. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2019. 03. 004.
 - [4] Bernardino V, Rodrigues A, Lladó A, et al. Nailfold capillaroscopy and autoimmune connective tissue diseases in patients from a Portuguese nailfold capillaroscopy clinic [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(2): 295-301. DOI: 10. 1007/s00296-019-04427-0.
 - [5] Sapozhnikov M, Rehman M, Johnson C, et al. Characterization of microvascular disease in patients with sickle cell disease using nailfold capillaroscopy [J]. *Microvasc Res*, 2019, 125: 103877. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2019. 04. 007.
 - [6] Schoina M, Loutradis C, Theodorakopoulou M, et al. The presence of diabetes mellitus further impairs structural and functional capillary density in patients with chronic kidney disease [J]. *Microcirculation*, 2021, 28(2): e12665. DOI: 10. 1111/micc. 12665.
 - [7] Zumstein Camargo C, Kayser C. Capillaroscopy changes are associated with disease progression in patients with early systemic sclerosis: A prospective study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(7): 1319-1326. DOI: 10. 1111/1756-185X. 13592.
 - [8] Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Correlations between morphological and functional microcirculatory alterations in diabetes and the impact of metabolic control and disease duration [J]. *Microvasc Res*, 2000, 59(1): 186-189. DOI: 10. 1006/mvre. 1999. 2210.
 - [9] Chang CH, Tsai RK, Wu WC, et al. Use of dynamic capillaroscopy for studying cutaneous microcirculation in patients with diabetes mellitus [J]. *Microvasc Res*, 1997, 53(2): 121-127. DOI: 10. 1006/mvre. 1996. 2003.
 - [10] Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, et al. Nailfold capillaroscopy in non-insulin dependent diabetes mellitus: blood flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperaemia [J]. *Clin Physiol*, 1990, 10(5): 451-461. DOI: 10. 1111/j. 1475-097x. 1990. tb00825. x.
 - [11] Maldonado G, Guerrero R, Paredes C, et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus [J]. *Microvasc Res*, 2017, 112: 41-46. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2017. 03. 001.
 - [12] Lisco G, Cicco G, Cignarelli A, et al. Computerized video-capillaroscopy alteration related to diabetes mellitus and its complications [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1072: 363-368. DOI: 10. 1007/978-3-319-91287-5_58.
 - [13] Barchetta I, Riccieri V, Vasile M, et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(9): 1039-1044. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03325. x.
 - [14] Hsu PC, Liao PY, Chang HH, et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52): e5714. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000005714.
 - [15] Kuryliszyn-Moskal A, Zarzycki W, Dubicki A, et al. Clinical usefulness of videocapillaroscopy and selected endothelial cell activation markers in people with type 1 diabetes mellitus complicated by microangiopathy [J]. *Adv Med Sci*, 2017, 62(2): 368-373. DOI: 10. 1016/j. advms. 2016. 11. 007.
 - [16] Uyar S, Balkarlı A, Erol MK, et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: Nailfold videocapillaroscopy [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 7592402. DOI: 10. 1155/2016/7592402.
 - [17] Bakirci S, Celik E, Acikgoz SB, et al. The evaluation of nailfold videocapillaroscopy findings in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy [J]. *North Clin Istanbul*, 2018, 6(2): 146-150. DOI: 10. 14744/nci. 2018. 02222.
 - [18] Shikama M, Sonoda N, Morimoto A, et al. Association of crossing capillaries in the finger nailfold with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 1007-1014. DOI: 10. 1111/jdi. 13444.
 - [19] Zaugg-Vesti BR, Franzeck UK, von Ziegler C, et al. Skin capillary aneurysms detected by indocyanine green in type I diabetes with and without retinal microaneurysms [J]. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1995, 15(4): 193-198. DOI: 10. 1159/000178975.
 - [20] Schoina M, Loutradis C, Memmos E, et al. Microcirculatory function deteriorates with advancing stages of chronic kidney disease independently of arterial stiffness and atherosclerosis [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(2): 179-187. DOI: 10. 1038/s41440-020-0525-y.
 - [21] Han WM, Chen XC, Li GR, et al. Acacetin protects against high glucose-induced endothelial cells injury by preserving mitochondrial function via activating Sirt1/Sirt3/AMPK signals [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 607796. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 607796.
 - [22] Kachamakova-Trojanowska N, Stepniewski J, Dulak J. Human iPSCs-derived endothelial cells with mutation in HNF1A as a model of maturity-onset diabetes of the young [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1440. DOI: 10. 3390/cells8111440.
 - [23] Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, et al. Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: Clinical analysis of 750 patients [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2014, 15(1): 65-70. DOI: 10. 1007/s40257-013-0048-2.
 - [24] Sugimoto K, Murakami H, Deguchi T, et al. Cutaneous microangiopathy in patients with type 2 diabetes: Impaired vascular endothelial growth factor expression and its correlation with neuropathy, retinopathy and nephropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1318-1331. DOI: 10. 1111/jdi. 13020.
 - [25] Jöreskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications [J]. *Diabetologia*, 1995, 38(4): 474-480. DOI: 10. 1007/BF00410286.
 - [26] Tibirić E, Rodrigues E, Cobas RA, et al. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment [J]. *Microvasc Res*, 2007, 73(2): 107-112. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2006. 11. 004.
 - [27] Irving RJ, Walker BR, Noon JP, et al. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(1): 271-276. DOI: 10. 1016/s0008-6363(01)00450-3.