

· 临床研究 ·

## 糖尿病性视网膜病变的黄斑区量化 OCTA 特征及其临床意义

姚牧笛,唐水晶,赵 玥,姚 进\*

南京医科大学眼科医院,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:观察不同分期糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者的黄斑区视网膜血管的量化光相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)特征,探讨OCTA量化指标用于监测DR病情发展以及指导激光治疗的临床意义。方法:前瞻性病例资料研究。选取经眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)结果确诊为糖尿病视网膜病变的患者。根据视网膜毛细血管无灌注范围和不伴或伴糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)将其分为5组。采用OCTA检查对所有被检眼行黄斑区3 mm×3 mm、HD 6 mm×6 mm范围模式扫描采集视网膜血管图像,获取2种范围内浅层及深层毛细血管丛视网膜血管密度值以及黄斑中心无血管区(foveal avascular zone area, FAZ)面积、周长及围绕FAZ区域300 μm宽度内的中心凹血管密度值(FD-300)。采用神经网络算法确定不同分组的分布区间及检出的敏感性和特异性,实验组与对照组采用Dunnnett-t检验,使用SPSS 24.0软件进行统计分析。结果:各组黄斑区3 mm×3 mm和6 mm×6 mm范围浅层和深层视网膜血管密度(%)、FAZ面积(mm<sup>2</sup>)和周长(mm)、FD-300(%)的两组间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。需PDR治疗组的黄斑区血管密度、FD-300较背景期组明显下降,FAZ面积、周长较背景期组明显增加。不同分组的分布区间内背景期组的检出敏感性和特异性,以及需PRP组的检出敏感性和特异性均较高。可见OCTA的量化测量指标对DR的背景期组和需PRP治疗组有较好的对应关系。结论:黄斑区血管密度及FAZ面积、周长、FD-300与糖尿病视网膜病变的病情发展密切相关。本研究提示结合眼底检查,量化OCTA检查可以作为糖尿病视网膜病变疾病发展的一种无创监测手段,并可能在一定程度上为提示糖尿病视网膜病变患者是否需激光治疗提供参考。

**[关键词]** 光相干断层扫描血管成像;糖尿病视网膜病变;全视网膜光凝;血管密度;中心凹无血管区

**[中图分类号]** R774.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2019)02-267-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190225

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是全世界致盲及视力损害的主要原因之一,它是糖尿病在眼部的主要微血管并发症<sup>[1-2]</sup>,早期诊断和早期治疗是延缓病情发展防止DR患者视力丧失的重要措施。作为DR传统诊治金标准的经眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)因需要注射造影剂,有创且存在过敏性休克等风险<sup>[4-5]</sup>,部分患者会抗拒检查,且不适用于有青霉素过敏史的患者,在一定程度上影响对DR诊断、分期和治疗的判断。光相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)无需注射造影剂,能实时、快速、无创、高分辨率地分层观察不同层面的视网膜脉络膜微血管结构及形态<sup>[6]</sup>,量化评估一定范围内视网膜血管密度和无灌注区面积<sup>[7]</sup>。本研究拟应用OCTA的量化功能对中度非增生期糖尿病视网

膜病变(moderate nonproliferative diabetic retinopathy, MNPDR)、重度非增生期糖尿病视网膜病变(severe nonproliferative diabetic retinopathy, SNPDR)和早期增生期糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患眼的黄斑区浅层、深层视网膜血管密度、黄斑中心无血管区(foveal avascular zone area, FAZ)面积、周长和围绕FAZ区域300 μm宽度内的中心凹血管密度值(FD-300)进行测量和分析,旨在通过不同分期的量化参数变化特点及各组的分布区间规律,观察OCTA量化指标用于监测糖尿病性视网膜病变病情发展以及指导激光治疗的临床意义。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集2017年9月1日—2018年1月20日于本院经FFA结果确诊为糖尿病视网膜病变Ⅱ~Ⅳ期(MNPDR、SNPDR、早期PDR)80例(120眼)患者,其中男

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81570859)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: dryaojin@126.com

44例(64眼),女36例(56眼),平均年龄( $50.36 \pm 6.57$ )岁。另收集正常人群志愿者15例(30眼)作为正常对照组,其中男9例(18眼),女6例(12眼),年龄44~58岁,平均年龄( $48.35 \pm 2.63$ )岁。

纳入标准:①经FFA检查确诊为MNPDR、SNPDR和早期PDR的患眼,同时伴有或不伴有糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME);②屈光介质清楚,可配合检查者;③OCTA的扫描质量系数 $\geq 6/10$ 。排除标准:①合并其他眼底疾病,如视网膜静脉阻塞、老年性黄斑变性等;②有视网膜激光光凝史、眼内注药史及内眼手术史;③各种原因无法行FFA检查;④屈光介质混浊及配合度欠佳影响成像清晰度。

## 1.2 方法

### 1.2.1 分期及治疗方法

根据FFA检查结果,按照2014年中华医学会眼科学会眼底病学组制定的我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南确定分期<sup>[8]</sup>,分期方法如下:MNPDR:介于轻度到重度之间的视网膜病变,可合并视网膜出血、硬渗和(或)棉絮斑;SNPDR:每象限视网膜内出血 $\geq 20$ 个出血点或者至少2个象限已有明确的静脉串珠样改变,或者至少1个象限内视网膜微血管异常。早期PDR:出现视网膜新生血管(neovascular elsewhere, NVE)或视乳头新生血管(neovascular of the disc, NVD),当NVD $> 1/4 \sim 1/3$ 视乳头直径(disc area, DA)或NVE $> 1/2DA$ ,或伴视网膜前出血或玻璃体出血时称“高危增生期”(high risk PDR)。

DME定义:黄斑区内毛细血管渗漏至黄斑中心2DA视网膜增厚,分为局灶型和弥漫型。其中PPDR组认为只需行局部视网膜光凝或眼内注药等治疗,早期PDR组建议行全视网膜光凝。激光治疗干预指征:根据视网膜病变的程度以及是否合并黄斑水肿决策是否进行激光治疗。对于未合并黄斑水肿的DR不建议行PRP治疗。如合并DME,一般先行黄斑局灶光凝+推迟PRP,发生重度NPDR或PDR时再进行PRP,以减小视力下降及视野缩小等不利影响。

### 1.2.2 分组

本研究将视网膜毛细血管无灌注范围 $< 5PD$ 的患眼列为背景期组(即MNPDR)共38例60眼,根据不伴或伴DME分为B、C两组(各30眼);将视网膜毛细血管无灌注范围 $\geq 5PD$ 的患眼(包括SNPDR、早期PDR)列为需PRP组共42例60眼,根据不伴或伴DME分为D、E两组(各30眼)。另外随机选取年龄

45~60岁健康人作为对照组A组(30眼)。

### 1.2.3 检查

所有患者均行视力、裂隙灯、眼底镜、眼压、眼底照相、黄斑区OCT检查。

FFA检查:所有患者经荧光素钠皮肤划痕过敏试验结果为阴性后,用德国海德堡公司共焦激光同步血管造影系统(heidelberg spectralis HRA)进行FFA检查。拍摄双眼自发荧光及无赤光眼底片后,用质量分数20%荧光素钠3 mL( $10 \sim 20$  mg/kg)经患者肘静脉快速注入,于注射后8~10 s开始连续拍摄5~10张FFA图像,1、3、5、10、15 min后顺次拍摄全眼底图像,根据影像表现确定DR分期。

OCTA检查:采用OCTA(Avanti RTVue XR, Optovue)对所有入选受试者进行检查,所有检查均由同一医师完成。选取黄斑区视网膜行3 mm $\times$ 3 mm、HD 6 mm $\times$ 6 mm范围模式扫描采集血流图像,扫描质量系数 $\geq 6/10$ ,横向和纵向扫描各需3 s。通过运动矫正原理(motion correction technology, MCT)对眼动进行校正后获得黄斑区微血管图,图像分辨率为304像素 $\times$ 304像素。扫描过程中要求受检者尽量保持眼球不动,每次扫描后若图像不能清晰呈现视网膜毛细血管形态或无法测量分析FAZ面积及血管密度则重新扫描。OCTA下观察到的脉络膜视网膜微血管结构分为浅层视网膜毛细血管丛、深层视网膜毛细血管丛、外层视网膜层和脉络膜毛细血管层。采用系统内置软件分析2种范围内浅层及深层毛细血管丛视网膜血管密度值以及FAZ面积、周长和FD-300(图1~3)。

## 1.3 统计学方法

本研究中连续资料服从正态分布,数据没有缺失值,因此采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述。实验组与对照组采用Dunnett-*t*检验。所有统计分析均采用SPSS 24.0软件实现,所有比较均采用双侧检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 随着DR加重,视网膜浅层、深层血管密度、FD-300呈显著下降,FAZ面积和FAZ周长呈显著增加趋势

①各组黄斑区3 mm $\times$ 3 mm范围浅层视网膜血管密度分别为( $48.58 \pm 3.87$ )%、( $45.31 \pm 3.54$ )%、( $41.75 \pm 3.70$ )%、( $37.85 \pm 2.95$ )%、( $35.19 \pm 2.53$ )%;深层视网膜血管密度分别为( $49.71 \pm 4.16$ )%、( $47.51 \pm 3.76$ )%、( $43.65 \pm 3.34$ )%、( $39.95 \pm$



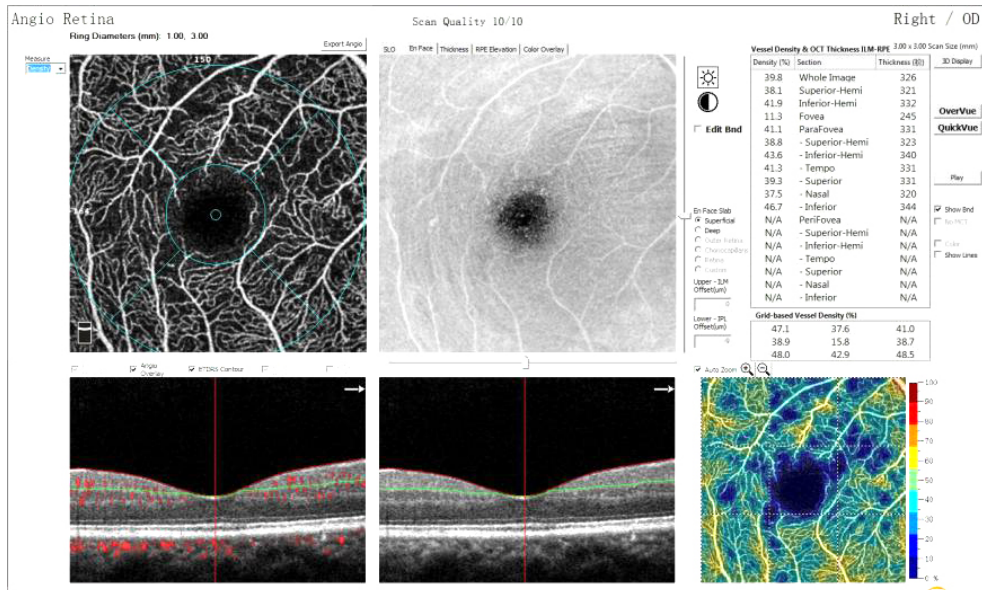


图1 黄斑区视网膜行3 mm×3 mm浅层视网膜血管密度图

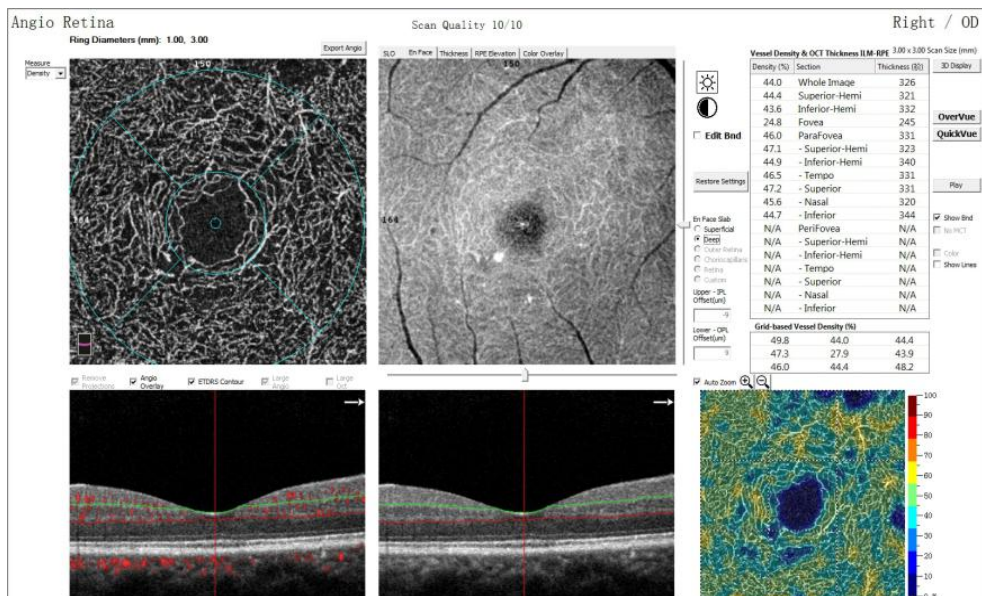


图2 黄斑区视网膜行3 mm×3 mm深层视网膜血管密度图

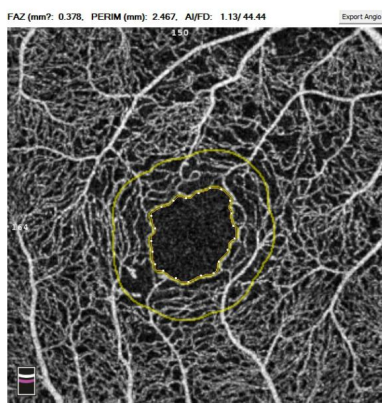


图3 FAZ面积、周长及FD-300

2.63)%、(36.73 ± 2.64)% ,两组间差异均有统计学

意义( $P < 0.01$ ); HD 6 mm×6 mm 范围浅层视网膜血管密度分别为(49.53 ± 3.85)%、(45.26 ± 1.84)%、(44.67 ± 2.30)%、(43.18 ± 2.37)%、(41.04 ± 2.62)% ;深层视网膜血管密度分别为(51.10 ± 4.17)%、(45.39 ± 2.36)%、(43.68 ± 3.33)%、(40.45 ± 2.81)%、(40.31 ± 3.24)% ,两组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); ②FAZ面积分别为(0.27 ± 0.11)、(0.28 ± 0.07)、(0.29 ± 0.09)、(0.43 ± 0.86)、(0.45 ± 0.10) mm<sup>2</sup>; FAZ周长分别为(2.01 ± 0.43)、(2.16 ± 0.34)、(2.34 ± 0.41)、(2.99 ± 0.69)、(3.09 ± 0.51)mm; FD-300分别为(48.71 ± 2.11)%、(45.85 ± 4.05)%、(45.07 ± 3.79)%、(42.50 ± 4.19)%、(39.35 ± 3.46)% ,

表1 各组3 mm×3 mm、HD 6 mm×6 mm范围浅层及深层毛细血管丛视网膜血管密度值以及黄斑中心无血管区(FAZ)面积、周长及FD-300平均值

分组	3 mm × 3 mm 范围		FAZ 面积(mm <sup>2</sup> )	FAZ 周长(mm)	FD-300(%)	HC 6 mm × 6 mm	
	浅层(%)	深层(%)				浅层(%)	深层(%)
A	48.58 ± 3.87	49.71 ± 4.16	0.27 ± 0.11	2.01 ± 0.43	48.71 ± 2.11	49.53 ± 3.85	51.10 ± 4.17
B	45.31 ± 3.54	47.51 ± 3.76	0.28 ± 0.07	2.16 ± 0.34	45.85 ± 4.05	45.26 ± 1.84	45.39 ± 2.36
C	41.75 ± 3.70	43.65 ± 3.34	0.29 ± 0.09	2.34 ± 0.41	45.07 ± 3.79	44.67 ± 2.30	43.68 ± 3.33
D	37.85 ± 2.95	39.95 ± 2.63	0.43 ± 0.86	2.99 ± 0.69	42.50 ± 4.19	43.18 ± 2.37	40.45 ± 2.81
E	35.19 ± 2.53	36.73 ± 2.64	0.45 ± 0.10	3.09 ± 0.51	39.35 ± 3.46	41.04 ± 2.62	40.31 ± 3.24

两组间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ,表1)。结果表明随着DR病变的加重,视网膜浅层、深层血管密度、FD-300显著下降,FAZ面积和FAZ周长显著增加。

### 2.2 神经网络算法显示黄斑区OCTA量化指标变化分别与DR背景期组和需PRP组有较好的对应关系

通过典型相关分析把所有测试结果转化成一组数据,并采用神经网络算法确定不同分组的分布区间。①综合指标:区间在50~82范围内,背景期组检出灵敏性为90%,特异性为87.5%;在 $\geq 82$ 范围中,需PRP组检出灵敏性为90%,特异性为90%。②3 mm×3 mm浅层视网膜血管密度:区间在39~50范围内,背景期组检出灵敏性为80%,特异性为62%;在 $\leq 39$ 范围内,需PRP组检出灵敏度为83%,特异度为86%。③3 mm×3 mm深层视网膜血管密度:区间在40.7~51.1范围内,背景期组检出灵敏度为80%,特异度为63%;在 $\leq 40.7$ 范围内,需PRP组检出灵敏度为85%,特异度为88%。④FAZ面积:在0.15-0.37范围内,背景期组检出灵敏度为83%,特异度为63%;在 $\geq 0.37$ 范围中,需PRP组检出灵敏度为83%,特异度为77%。结果表明OCTA黄斑量化指标,尤其是视网膜浅层、深层血管密度变化以及FAZ面积变化分别与DR背景期组和需PRP组有较好的对应关系。

### 3 讨论

DR是最常见的致盲性视网膜血管性疾病,随着社会条件改善,糖尿病患病率迅速增加,DR的患病率也呈正比攀升,因此对DR的早期诊断分期、及时治疗,对减少因此而产生的致盲率非常重要。有研究显示,增殖前期DR,约有50%在15个月内发展为增殖性DR,所以及时诊断和及时治疗可以延缓病情发展,尤其全视网膜光凝对防治和消退视网膜新生血管非常重要。一直以来,FFA检查都是DR诊断分期的金标准,是全视网膜光凝的重要影像学依据。但FFA检查需要静脉注射荧光素,对

有青霉素过敏或者荧光素过敏的患者并不适用;目前对于这部分由于各种原因不能进行FFA检查的患者,临床上通常根据彩色眼底照相提供的眼底表现来判断眼底病变程度,而彩色眼底照相是否能准确判断DR分期以指导眼底激光光凝,以及其与FFA的结果是否相符仍不清楚<sup>[9]</sup>。有研究认为,彩色眼底照相在对DR表现进行分期和判断时存在轻判的可能性<sup>[10]</sup>。

如何无创准确地进行DR的诊断和分期,OCTA提供了新的可能。OCTA利用去相干分频增幅原理,可以对眼底视盘和黄斑区进行三维成像,追踪视网膜血管血流进而对视网膜脉络膜毛细血管微循环结构分层清晰成像,与FFA相比,OCTA克服了FFA不能分层观察、浅层和深层视网膜毛细血管会在FFA图像中重叠的缺点,同时去除了荧光素钠渗漏对视网膜血管结构观察干扰<sup>[11]</sup>,它在分离浅层和深层血管方面具有独特优势,因此在对DR患者的研究中有重要作用。有研究显示DR患者的深层血管可能较浅层更早受到影响。近年已有很多学者陆续研究证实OCTA能够更好地显示DR患者的毛细血管异常<sup>[6,12]</sup>,尤其是能够识别在FFA中不明显的深层毛细血管丛变化,而深层血管结构改变恰恰与DME演变密切相关,深层毛细血管丛中微动脉瘤的变化发展可以预测DME的发展。黄斑中心凹无血管区、周围血管网的灌注等变化,均与DR的发生发展严重程度密切相关,但目前尚无OCTA黄斑量化指标变化与DR发生发展严重程度之间的关系报道。因此,希望能通过OCTA提供的DR黄斑区周围毛细血管异常的量化数据,探寻其与不同分期下DR病变程度之间的相关性,寻找出对应不同分期的量化值区间,无创监测DR病情发展。

本研究通过对经FFA检查确诊的不同DR分期的患者进行了分组设定,分为背景期组(MNPDR)和需PRP组(SNPDR和早期PDR),选择了不同范围的黄斑区浅层及深层毛细血管丛视网膜血管密度值



以及FAZ面积、周长及和FD-300做为量化指标,并进行比较分析。结果显示,不同分期DR患眼的各量化指标与正常眼之间均存在显著差异性,需PRP组的FAZ面积和周长均显著大于背景期组,而黄斑区视网膜浅层和深层血管密度和FD-300的血管密度显著低于背景期组,需PRP组的指标显示黄斑区的血管密度和拱环结构破坏更为严重,这证明黄斑区血管密度及FAZ面积、周长、FD-300等OCTA黄斑量化指标与DR的病情发展密切相关。随着DR病程的发展,黄斑区微血管异常与拱环形态的变化可能同时发生,这些观察结果与以往文献中所报道的通过FFA观察的不同DR分期的黄斑区病变表现是相符合的。

另外,本研究采用神经网络算法,通过不同分组的区间分布及检出的特异度、灵敏度结果可以看出,正常眼、背景组及需行PRP组之间确实存在较明显的区间差异,证实了正常眼与不同分期的DR患眼黄斑区量化参数间的确存在规律性的差异变化,在不同区间内背景期组的综合指标检出灵敏度为90%,特异度为87.5%;需PRP组的检出灵敏度为90%,特异度为90%,结果表明黄斑区OCTA量化指标变化分别与DR背景期组和需PRP组有较好的对应关系,也就是说这些黄斑区OCTA量化指标可以用于监测DR病情的变化。

在研究初期,通过FFA结果对DR患者进行了分组,分组的准确性是可靠的。并且在研究过程中发现,黄斑区OCTA量化参数的变化规律与FFA的分期结果一致,因此我们认为,本研究结果是可靠并有参考意义的。结合眼底检查,量化OCTA检查可以作为DR疾病发展程度的一种无创监测手段,并可能在一定程度上为提示DR患者是否需激光治疗提供参考指导。但目前只是短期内相对小样本研究,样本量的结果也不可避免受到许多因素的影响,包括扫描的信号水平、信噪比、患眼屈光状态和运动伪影等。因此我们还需要更大的样本录入及分析对照,从而做出进一步更精准可靠的判断。关于因各种原因不能进行FFA检查的患者,利用OCTA影像及数据结合彩色眼底照相是否可以替代金标准FFA的设想,经过初步研究认为是有价值的,同时也期待今后基于大样本的进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the united states [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1334-1340
- [2] Wang SY, Andrews CA, Herman WH, et al. Incidence and risk factors for developing diabetic retinopathy among youths with type 1 or type 2 diabetes throughout the United States [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(4): 424-430
- [3] Relhan N, Flynn HW. The early treatment diabetic retinopathy study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2017, 28(3): 205-212
- [4] Ha SO, Kim DY, Sohn CH, et al. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature [J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2013, 9(3): 325-330
- [5] Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography [J]. *J Am Optom Assoc*, 1994, 65(7): 465-471
- [6] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(1): 45-50
- [7] Tokayer J, Jia Y, Dhalla A, et al. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt Express*, 2013, 4(10): 1909-1924
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 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
- [9] 张 风, 周海英, 严 伟, 等. 眼底彩色照像与荧光素眼底血管造影对判断糖尿病视网膜病变临床分期的一致性研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(1): 12-16
- [10] 徐 鼎, 张小虎, 孙 哲, 等. 彩色眼底照相与荧光素眼底血管造影在判断糖尿病视网膜病变临床分期中的关联性研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(8): 779-782
- [11] Weinhaus RS, Burke JM, Delori FC, et al. Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas [J]. *Exp Eye Res*, 1995, 61(1): 1-16
- [12] Couturier A, Mane V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography [J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2384-2391

[收稿日期] 2018-05-13