

不同分期糖尿病视网膜病变患者黄斑区结构和微血管改变定量分析

刘长颖, 李玲娜, 张怀强, 刘庆华, 梁丽, 赵旭铮

引用: 刘长颖, 李玲娜, 张怀强, 等. 不同分期糖尿病视网膜病变患者黄斑区结构和微血管改变定量分析. 国际眼科杂志 2021; 21(11):1948-1951

作者单位: (063000) 中国河北省唐山市眼科医院

作者简介: 刘长颖, 女, 毕业于河北医科大学, 硕士, 副主任医师, 主任, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘长颖. liuchangying99@163.com

收稿日期: 2021-04-15 修回日期: 2021-10-11

摘要

目的: 通过光相干断层扫描(OCT)和光相干断层扫描血管造影(OCTA)检查, 观察不同分期糖尿病视网膜病变(DR)患者黄斑区神经节细胞-内丛状层(GCIPL)厚度及各象限视网膜浅层毛细血管密度特征并作定量分析。

方法: 回顾性病例对照研究。选取2019-12/2020-05我院确诊DR患者33例54眼, 并根据眼底情况分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组6例8眼、非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)组18例28眼和增殖型糖尿病视网膜病变(PDR)组9例18眼。选取同期与患者年龄相匹配的健康志愿者18例26眼作为对照组。观察并定量分析不同分期DR患者黄斑区GCIPL厚度及各象限视网膜浅层毛细血管线性密度(VD)和血管灌注密度(PD)。

结果: DR组患者黄斑区各象限视网膜浅层毛细血管VD、PD及GCIPL厚度最小值均小于对照组($P < 0.05$)。不同分期DR患者黄斑区GCIPL厚度最小值及各象限视网膜浅层毛细血管VD组间比较均有差异($P < 0.05$), 下方视网膜浅层毛细血管VD对DR的诊断价值最高(AUC = 0.807、最佳诊断界限值为 18.60mm^{-1} 、灵敏度为0.923、特异度为0.648)。DR患者黄斑区GCIPL厚度最小值与各象限视网膜浅层毛细血管VD均呈正相关($r = 0.342$ 、 0.480 、 0.384 、 0.342 , 均 $P < 0.05$)。

结论: OCT结合OCTA检查为早期评估及定期随访DR的进展提供了可重复、可量化的检测方法和监测指标。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 神经节细胞-内丛状层厚度; 视网膜浅层毛细血管密度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.23

Quantitative analysis of macular structure and microvascular changes in patients with diabetic retinopathy at different stages

Chang-Ying Liu, Ling-Na Li, Huai-Qiang Zhang, Qing-Hua Liu, Li Liang, Xu-Zheng Zhao

Tangshan Eye Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Chang-Ying Liu. Tangshan Eye Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China. liuchangying99@163.com

Received: 2021-04-15 Accepted: 2021-10-11

Abstract

• **AIM:** To observe and quantitatively analyze the thickness of macular ganglion cell inner plexiform layer (GCIPL) and the characteristics of superficial retinal capillaries vessel density in different stages of diabetic retinopathy (DR) by optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA).

• **METHODS:** A retrospective case-control study. Thirty-three patients with diabetic (54 eyes) were selected as the DR group from December 2019 to May 2020. Among them, six patients (8 eyes) as non-diabetic retinopathy (NDR) group, eighteen patients (28 eyes) as non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group and nine patients (18 eyes) as proliferative diabetic retinopathy (PDR) group according to fundus conditions. Eighteen healthy volunteers (26 eyes) without eye disease were selected as the normal group. The macular GCIPL thickness and the values of vascular linear density (vascular density, VD) and density of vascular perfusion (perfusion density, PD) in the superficial retinal capillaries vessels in each quadrant of macular region were observed and quantitatively analyzed in DR patients with different stages.

• **RESULTS:** The VD, PD and minimum thickness of GCIPL in each quadrant of DR group was lower than that of the healthy control group ($P < 0.05$). The minimum thickness of GCIPL in macular area and the VD of superficial retinal capillaries in each quadrant decreased significantly in patients with different stages of diabetic retinopathy ($P < 0.01$). The inferior VD of superficial retinal capillaries vessels had the highest diagnostic value for DR (AUC = 0.807, optimal diagnostic threshold value of 18.60mm^{-1} , sensitivity of 0.923, specificity of 0.648). The minimum thickness of GCIPL in macular area of DR patients was positively correlated with VD of superficial retinal capillaries vessels in each quadrant ($r = 0.342$, 0.480 , 0.384 , 0.342 , all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** OCT combined with OCTA can provide repeatable and quantifiable detection methods and monitoring indicators for early assessment and regular follow-up of DR progress.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; ganglion cell inner plexiform layer thickness; superficial vascular density of retina

Citation: Liu CY, Li LN, Zhang HQ, *et al.* Quantitative analysis of macular structure and microvascular changes in patients with diabetic retinopathy at different stages. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1948–1951

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者最常见的眼部并发症,以微血管病变为主要特征,不同程度的损害患者视功能,晚期发生的增殖性病变如玻璃体积血、新生血管性青光眼等更是极大地降低患者的生活质量^[1-2]。因此,早期诊断、干预与定期随访对预防 DR 进一步发展而造成的严重视力下降至关重要。临床迫切需求敏感、快速、无创的检查方法,以能更早地筛查、诊断 DR,并能作为长期的随访监测手段,以指导 DR 的诊治。光相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)不仅能清晰观察到视网膜毛细血管形态学变化,还可以对 DR 视网膜血管病变进行量化分析,凭借其快速、无创、可重复性的特点被广泛应用于临床^[3]。此外研究表明视网膜神经退行性变是 DR 发生的起始机制,早在视网膜发生微血管病变之前^[4-5]。本研究拟通过相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)结合 OCTA 检查,观察并定量分析不同分期 DR 患者黄斑区神经节细胞-内丛状层(ganglion cell inner plexiform layer, GCIPL)厚度及各象限视网膜浅层毛细血管特征,为 DR 的早期诊断及长期监测提供更多的诊疗信息。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例对照研究。选取 2019-12/2020-05 于唐山市眼科医院确诊为 DR 患者 33 例 54 眼。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准^[6];DR 诊断标准以 FFA 为基础,依据我国 DR 临床诊疗指南中的分期标准将 DR 组分为无糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组 6 例 8 眼、非增殖型糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)组 18 例 28 眼和增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组 9 例 18 眼。排除标准:(1)既往患有其他眼底疾病及眼外伤患者;(2)既往行眼底激光、玻璃体腔注药及玻璃体视网膜手术等治疗患者;(3)因患者固视差、屈光间质混浊等原因导致 OCT 及 OCTA 成像质量差,信号强度小于 6/10;(4)患有高血压及严重心、脑血管等全身性疾病患者。选取同期与患者年龄相匹配的健康志愿者 18 名 26 眼作为对照组。排除眼底血管性疾病、黄斑疾病、青光眼、视神经疾患、屈光介质不清及高度近视患者。所有受试者均签署知情同意书,遵循自愿原则和《赫尔辛基宣言》。本研究经医院伦理委员会同意。

1.2 方法 所有受试者均行最佳矫正视力(BCVA)、眼底彩色照相、眼压、OCT、OCTA 及 FFA 检查。OCT 检查采用 Macular Cube 512×128 扫描模式,扫描范围 6mm×6mm, OCTA 检查选择 Angiography 3mm×3mm 扫描模式,选取视网膜浅层毛细血管层(内界膜至内丛状层),将所得图像划分为以黄斑中心凹为圆心,直径 3mm 内颞侧(temporal)、下方(inferior)、鼻侧(nasal)及上方(superior)的血管线性密度(vascular density, VD)和血管灌注密度(perfusion density, PD),分别记为 VD-T、VD-I、VD-N、VD-S、PD-T、PD-I、PD-N、PD-S。VD 是将每条血管看作

表 1 DR 组与对照组受试者的临床资料比较

分组	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	眼别 (右/左,眼)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)
DR 组	33(54)	18/15	25/29	56.42±8.97
对照组	18(26)	10/8	14/12	51.22±11.45
χ^2		0.005	0.400	1.792
<i>P</i>		0.945	0.527	0.079

注:对照组:健康志愿者。

表 2 不同分期 DR 组受试者临床资料比较

分组	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	眼别 (右/左,眼)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)
NDR 组	6(8)	2/4	5/3	58.50±10.19
NPDR 组	18(28)	12/6	15/13	57.78±8.03
PDR	9(18)	6/3	5/13	52.33±9.71
F/χ^2		2.285	3.924	1.326
<i>P</i>		0.319	0.141	0.281

线条,计算区域内线性的长度与区域面积的比值;PD 通过描绘血管直径宽度,计算血管管径在区域内的覆盖面积与区域面积的比值。对所有 OCT 及 OCTA 图像采用系统内置分析软件进行黄斑区 GCIPL 厚度平均值与最小值及各象限视网膜浅层毛细血管 VD 和 PD 量化分析。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 21.0 进行分析,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料,以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析,GCIPL 厚度与各象限血管密度的关系采用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。描绘受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),分析各指标对 DR 的分级诊断价值,当曲线下面积(area under the curve, AUC)大于 0.5 且 $P<0.05$ 时,认为诊断有统计学意义。AUC>0.5 且 AUC 越接近于 1,说明诊断效能越高。

2 结果

2.1 各组受试者临床资料比较 DR 组与对照组受试者及不同分期 DR 组患者临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1、2。

2.2 DR 组与对照组受试者黄斑区各项定量指标比较

DR 组受试者黄斑区各象限视网膜浅层毛细血管 VD、PD 及 GCIPL 厚度最小值均小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),黄斑区 GCIPL 厚度平均值与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 不同分期 DR 组受试者黄斑区各项定量指标比较

NDR 组、NPDR 组、PDR 组三组间的 VD-T、VD-I、VD-N、VD-S 及 GCIPL 厚度最小值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而三组间各象限视网膜浅层毛细血管 PD 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。DR 的分期与 VD-T、VD-I、VD-N、VD-S、GCIPL 厚度最小值均呈负相关($r = -0.336$ 、 -0.446 、 -0.371 、 -0.364 、 -0.431 ,均 $P<0.05$),与各象限视网膜浅层毛细血管 PD 值均无明显相关性(均 $P>0.05$)。

2.4 黄斑区各项指标对 DR 的诊断价值 对黄斑区各象限的 VD 和 PD 及 GCIPL 厚度最小值进行分析,绘制每个指标的 ROC 曲线,其中 VD-I 对 DR 的诊断效能最高见图 1、表 5。

表3 DR组与对照组受试者黄斑区各项定量指标比较

黄斑区指标	DR组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$
VD-T(mm ⁻¹)	18.31±2.32	20.30±1.21	4.098	<0.01	
VD-I(mm ⁻¹)	17.87±2.43	20.35±1.56	4.745	<0.01	
VD-N(mm ⁻¹)	18.70±2.66	20.70±1.67	3.504	<0.01	
VD-S(mm ⁻¹)	18.37±2.51	20.21±1.66	3.713	<0.01	
PD-T	0.3467±0.0419	0.3670±0.0215	2.324	0.023	
PD-I	0.3360±0.0430	0.3591±0.0271	2.512	0.014	
PD-N	0.3518±0.0481	0.3730±0.0319	2.034	0.045	
PD-S	0.3441±0.0378	0.3615±0.0308	2.051	0.044	
GCIPL厚度平均值(μm)	81.98±17.58	82.35±5.52	0.103	0.918	
GCIPL厚度最小值(μm)	66.67±25.40	79.58±5.28	3.073	0.003	

注:对照组:健康志愿者。

表4 不同分期DR组受试者黄斑区各项定量指标比较

分组	眼数	VD-T (mm ⁻¹)	VD-I (mm ⁻¹)	VD-N (mm ⁻¹)	VD-S (mm ⁻¹)	GCIPL厚度最小值 (μm)	$\bar{x} \pm s$
NDR组	8	20.24±2.89	20.33±2.47	20.30±2.87	20.15±2.20	80.25±5.34	
NPDR组	28	18.20±2.25	17.86±2.03	19.05±2.35	18.40±2.32	68.82±24.83	
PDR组	18	17.61±2.09	16.81±2.30	17.45±2.62	17.53±1.73	57.28±28.88	
<i>F</i>		3.996	7.144	4.104	4.198	6.049	
<i>P</i>		0.024	0.002	0.022	0.021	0.004	

分组	眼数	PD-T	PD-I	PD-N	PD-S	$\bar{x} \pm s$
NDR组	8	0.372±0.034	0.366±0.041	0.361±0.487	0.361±0.040	
NPDR组	28	0.344±0.044	0.337±0.040	0.360±0.432	0.346±0.042	
PDR组	18	0.339±0.039	0.321±0.044	0.336±0.054	0.333±0.038	
<i>F</i>		1.798	3.334	1.545	1.631	
<i>P</i>		0.176	0.054	0.223	0.206	

表5 黄斑区各项指标对DR的诊断价值

指标	VD-T	VD-I	VD-N	VD-S	PD-T	PD-I	PD-N	PD-S	GCIPL厚度最小值
AUC	0.788	0.807	0.744	0.770	0.644	0.681	0.625	0.643	0.633
最佳诊断界限值(mm ⁻¹)	18.30	18.60	20.05	19.95	0.3325	0.328	0.347	0.336	69.5
灵敏度	1.0	0.923	0.731	0.654	1.0	0.923	0.885	0.923	1.0
特异度	0.481	0.648	0.667	0.815	0.278	0.481	0.444	0.370	0.444
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.038	0.09	0.072	0.039	0.055

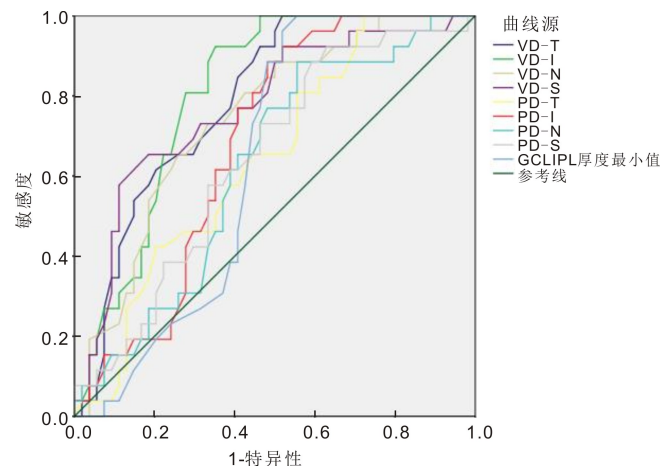


图1 黄斑区各指标的ROC曲线。

2.5 DR组中GCIPL厚度最小值与黄斑区各象限VD及PD的相关性

DR组中GCIPL厚度最小值与黄斑区各象

限视网膜浅层毛细血管VD均呈正相关($r=0.342、0.480、0.384、0.342$,均 $P<0.05$),与黄斑区各象限视网膜浅层毛细血管PD均无相关性(均 $P>0.05$)。

3 讨论

DR是一种以微血管损害为主的致盲性眼病,是糖尿病患者最常见的眼部并发症,不同程度地影响患者的视功能,因此早期诊断、干预与定期随访对预防DR进一步发展而造成的严重视力下降尤为重要。OCTA是一种新型血管成像技术,凭借其快速、无创、可重复性的特点被广泛应用于临床。研究表明,OCTA能准确直观地显示DR视网膜内循环异常、视网膜毛细血管血流信号区等变化,并且多方位OCTA检查对视网膜和视盘新生血管的检出率高达85%以上^[7-9],不仅实现了对血管形态学的观察,还可以对DR的血管病变进行量化分析^[10-11]。近年来,越来越多的学者认为DR不仅发生微血管病变,同时视网膜神经也发生退行性改变,且视网膜周细胞凋亡和胶质细胞活

化发生在微血管改变之前^[4,12]。其中,视网膜神经节细胞最早受到影响,凋亡率最高^[13]。既往有研究表明糖尿病患者早期即发生视网膜形态及功能的改变,但并没有进行量化分析^[10],本研究拟通过 OCT 结合 OCTA 检查,观察并定量分析不同分期 DR 患者黄斑区 GCIPL 厚度及各象限视网膜浅层毛细血管 VD 和 PD 的变化,为 DR 的早期诊断及长期监测提供更多的诊疗信息。

VD 不随血管管径变化而变化,因而能更敏感地发现血管数量的改变;PD 可以了解一定区域面积内血管覆盖所占的比例,能更好地反映血管内血流的灌注量,视网膜浅层毛细血管 VD 与 PD 的综合观察,能更好地评估 DR 患者微血管的变化。本研究结果显示,DR 患者黄斑区各个象限视网膜浅层毛细血管 VD 及 PD 均较对照组下降,DR 组间各象限 VD 比较差异有统计学意义,随着 DR 病情严重程度的进展,VD 不同程度的下降,与 Ghassemi 等^[14]研究具有一致性,而 PD 没有明显的差异,分析原因可能为:黄斑区范围观察有限,DR 多先在周边视网膜形成无灌注区,黄斑区浅层视网膜血管线性密度的改变,还不足以引起相应区域血管灌注变化^[15]。但黄斑区是视觉最敏感的部位,观察黄斑区结构变化最具有意义和代表性,视网膜毛细血管是视网膜组织代谢的结构基础^[16]。高血糖状态下视网膜周细胞凋亡,从而发生视网膜血管退行,黄斑区因其特殊的组织解剖而最先受累,从而造成视功能不同的下降^[17]。因此,及早发现糖尿病患者黄斑区微血管变化对预防 DR 病情进展具有重要意义。OCTA 检查不受血管渗漏的影响,较 FFA 相比可以做到准确定量,且浅层视网膜血管的定量分析很好地避免了视网膜血管投射伪影的影响,因此诊断参考价值更大^[18]。另外,本研究发现视网膜浅层毛细血管 VD 值对 DR 的诊断具有一定意义,其中下方 VD 的诊断价值最高,提示我们 OCTA 中的视网膜浅层毛细血管 VD 可以作为随访观察 DR 病情进展的一个参考指标,但仍需要进一步的深入研究来证实。

此外,本研究结果显示,DR 组患者较对照组 GCIPL 厚度最小值明显下降,随着 DR 病情的进展,GCIPL 厚度最小值同时不同程度变薄,并且与黄斑区各象限视网膜浅层毛细血管的 VD 呈正相关,有学者认为视网膜神经退行性病变参与了微血管异常的发展^[19-21],本研究结果提示视网膜浅层微血管密度减低可能和内层视网膜变薄存在一定的关系。但仍需要深入的研究来评估 DR 患者微血管的变化与视网膜神经退行性的改变之间的相关性。

综上所述,OCT 结合 OCTA 检查为早期评估及定期随访 DR 的进展提供了可重复、可定量的检测方法和监测指标,对 DR 早期诊断、干预与定期随访具有重要作用。但本研究存在样本量较小不足以对 NPDR 进行更详细分组的不足,对 DR 患者不同层次的视网膜脉络膜结构及功能的损害值得进一步研究。

参考文献

- 1 Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges; a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):260-277
- 2 Zhang BL, Chou YY, Zhao XY, et al. Early detection of microvascular impairments with optical coherence tomography angiography in diabetic patients without clinical retinopathy: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2021;222:226-237

- 3 Sun Z, Yang D, Tang Z, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)* 2021;35(1):149-161
- 4 Martins TGDS. Diabetic retinopathy: a neuropathy. *Einstein (Sao Paulo)* 2020;19:eED6110
- 5 Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res* 2017;139:82-92
- 6 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). *中华眼科杂志* 2014;50(11):851-865
- 7 Choi W, Waheed NK, Moulton EM, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina* 2017;37(1):11-21
- 8 de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2364-2370
- 9 刘长颖, 王杰, 陈芳, 等. 多方位光相干断层扫描血管成像对IV期糖尿病视网膜病变患眼视网膜及视盘新生血管的检出分析. *中华眼底病杂志* 2020;36(5):349-353
- 10 Frizziero L, Midena G, Longhin E, et al. Early retinal changes by OCT angiography and multifocal electroretinography in diabetes. *J Clin Med* 2020;9(11):E3514
- 11 Alam M, Le D, Lim JI, et al. Vascular complexity analysis in optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy. *Retina* 2021;41(3):538-545
- 12 Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, et al. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr Diab Rep* 2019;19(4):17
- 13 Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008;586(18):4401-4408
- 14 Ghassemi F, Fadakar K, Berijani S, et al. Quantitative assessment of vascular density in diabetic retinopathy subtypes with optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):82
- 15 Samara WA, Say EA, Khoo CT, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2188-2195
- 16 Provis JM, Sandercoe T, Hendrickson AE. Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):2827-2836
- 17 Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68
- 18 Durbin MK, An L, Shemonski ND, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(4):370-376
- 19 Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23-33
- 20 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(19):E2655-E2664
- 21 Wan ZQ, Gao Y, Cui M, et al. Association between risk factors and retinal nerve fiber layer loss in early stages of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2021;14(2):255-262