

OCTA 定量分析糖尿病视网膜膜病变患者黄斑区微循环变化

鲁鑫^{1,2}, 赵星星^{1,2}, 伊恩晖¹, 张一平^{1,2}, 于露^{1,2}, 何小康^{1,2}, 张焱^{1,2}, 杜兆江^{1,2}

引用: 鲁鑫, 赵星星, 伊恩晖, 等. OCTA 定量分析糖尿病视网膜膜病变患者黄斑区微循环变化. 国际眼科杂志 2023; 23(6): 1033-1039

基金项目: 西安市中心医院科研基金项目 (No.2022YB04)

作者单位:¹ (710005) 中国陕西省西安市中心医院眼科;
² (716000) 中国陕西省延安市, 延安大学

作者简介: 鲁鑫, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 缺血性视网膜疾病、儿童青少年近视防控。

通讯作者: 杜兆江, 毕业于第四军医大学, 博士, 副主任医师, 眼科主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 缺血性视网膜疾病、儿童青少年近视防控. tomzj@163.com

收稿日期: 2022-11-20 修回日期: 2023-05-15

摘要

目的: 通过光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 技术, 评估糖尿病视网膜膜病变 (DR) 患者黄斑区微循环变化, 并对可能影响黄斑区微循环的危险因素进行分析, 为 DR 早期筛查、诊断及治疗干预提供临床依据。

方法: 回顾性研究。收集 2022-05/10 于西安市中心医院眼科门诊及病房就诊的 2 型糖尿病患者 75 例 75 眼, 分为无 DR (NDR) 组 28 眼、非增殖型 DR (NPDR) 组 25 眼、增殖型 DR (PDR) 组 22 眼。应用 OCTA 对黄斑区视网膜行 3mm×3mm 血流成像扫描, 自动获得浅层视网膜黄斑中心凹区、黄斑旁中心凹区 (1~3mm) 以及黄斑区 3mm×3mm 的血管密度 (VD) 和黄斑中心凹无血管区 (FAZ) 面积, 分析黄斑区各参数在不同程度 DR 患者中的变化。

结果: 与 NDR 组相比, PDR 组和 NPDR 组患者黄斑区 3mm×3mm 浅层视网膜毛细血管 (SCP) 的 VD 降低 (均 $P < 0.017$), 并且黄斑旁中心凹 VD 在各象限均降低 ($P < 0.017$), 以 PDR 组降低最为显著。PDR 组和 NPDR 组患者 FAZ 面积明显大于 NDR 组 ($P < 0.017$)。DR 患者的年龄、同型半胱氨酸、最佳矫正视力 (LogMAR)、眼轴、糖化血红蛋白 (HbA1c) 与黄斑中心凹区 VD 呈负相关 ($P < 0.05$), 同型半胱氨酸、最佳矫正视力 (LogMAR)、眼轴、糖尿病病程与黄斑区 3mm×3mm VD 呈负相关 ($P < 0.05$), 甘油三酯、最佳矫正视力 (LogMAR)、HbA1c 与黄斑旁中心凹区 VD 呈负相关 ($P < 0.05$), 总胆固醇、CMT 与 VD 无明显相关 ($P > 0.05$)。

结论: OCTA 可以监测到 DR 患者黄斑区微循环变化, DR 患者的全身情况与黄斑区微循环密切相关。

关键词: 糖尿病视网膜膜病变; 光学相干断层扫描血管成像; 血管密度; 黄斑区微循环; 黄斑中心凹无血管区

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.30

Quantitative analysis of macular microcirculation changes in diabetic retinopathy patients by optical coherence tomography angiography

Xin Lu^{1,2}, Xing-Xing Zhao^{1,2}, En-Hui Yi¹, Yi-Ping Zhang^{1,2}, Lu Yu^{1,2}, Xiao-Kang He^{1,2}, Ye Zhang^{1,2}, Zhao-Jiang Du^{1,2}

Foundation item: Xi'an Central Hospital Fund Project (No. 2022YB04)

¹Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710005, Shaanxi Province, China; ²Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Jiang Du. Department of Ophthalmology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710005, Shaanxi Province, China; Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. tomzj@163.com

Received: 2022-11-20 Accepted: 2023-05-15

Abstract

• **AIM:** To evaluate the macular microcirculation changes in patients with diabetic retinopathy (DR) by optical coherence tomography angiography (OCTA), and correlate the risk factors that may affect the macular microcirculation, so as to provide a clinical basis for early screening, diagnosis and therapeutic intervention for DR.

• **METHODS:** Retrospective study. A total of 75 patients (75 eyes) with type 2 diabetes mellitus (DM) who came to the ophthalmology outpatient clinic and ward of Xi'an Central Hospital from May to October 2022 were collected, and the DM patients were further divided into non-DR (NDR) group, non-proliferative DR (NPDR) group and proliferative DR (PDR) group, with 28 eyes, 25 eyes and 22 eyes in each group respectively. OCTA was applied to perform a 3mm×3mm blood flow imaging scan of the macular retina to automatically obtain the vascular density (VD) of the superficial retinal macular foveal, the parafoveal (1~3mm), as well as the macular 3mm×3mm and the area of macular foveal avascular zone (FAZ). Furthermore, the alteration of these parameters in patients with different degrees of DR was analyzed.

• **RESULTS:** Compared with the NDR group, the VD of the 3mm×3mm superficial retinal capillary (SCP) in the macular region was decreased in both PDR and NPDR group (all $P < 0.017$), and the VD of the parafoveal was decreased in each quadrant ($P < 0.017$), with the most

significant decrease in the PDR group. The FAZ area of patients in the PDR and NPDR groups was significantly larger than that in the NDR group ($P < 0.017$). Age, homocysteine, best corrected visual acuity (LogMAR), axial length and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of patients with DR were negatively correlated with VD in the macular foveal ($P < 0.05$), while homocysteine, best corrected visual acuity (LogMAR), axial length, and the duration of diabetes were negatively correlated with VD in the macular 3mm × 3mm ($P < 0.05$). Triglycerides, best corrected visual acuity (LogMAR), and HbA1c were negatively correlated with VD in the parafoveal ($P < 0.05$), while total cholesterol and central macular thickness had no significant correlation with VD ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The microcirculation changes in the macular area of DR patients can be monitored by OCTA, and the systemic condition of DR patients is closely related to their macular microcirculation.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography; vascular density; macular microcirculation; foveal avascular zone

Citation: Lu X, Zhao XX, Yi EH, *et al.* Quantitative analysis of macular microcirculation changes in diabetic retinopathy patients by optical coherence tomography angiography. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(6):1033-1039

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的眼底微血管病变,是工作年龄人群第一位的致盲性眼病^[1]。DR 的发病机制尚不清楚,最近的研究表明,视网膜微血管的改变,尤其是黄斑区的改变,可能参与了 DR 的发生和发展^[2-3]。早期诊断、有效治疗对延缓 DR 进展、减少视力丧失至关重要。目前,临床上用于诊断 DR 的金标准是眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA),但因其为有创性检查、检查时间较长、对操作要求较高,荧光造影剂禁忌证较多,且 FFA 不能对视网膜血管进行分层,故临床应用存在一定局限性。近年来,光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 技术作为一种新兴、无创成像技术,它的出现从很大程度上改变了我们对于一些眼科疾病的诊疗思路和路径,特别是在黄斑疾病中,可以对视网膜血管进行分层查看,能更好地观察 DR 视网膜血管特征。目前,OCTA 多用于观察 DR 患者的微动脉瘤 (microaneurysms, MAs)、黄斑区微循环、视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 等^[4],并对相关指标进行量化,使得对 DR 黄斑区微循环改变定量评估成为可能。Dimitrova 等^[5]发现与健康人相比,在无 DR 的糖尿病患者中,浅层和深层视网膜黄斑旁中心凹血管密度均下降。Cao 等^[6]也证实了这一点,并证明了 OCTA 可以在糖尿病患者出现临床明显的 DR 之前识别临床前 DR。这说明 OCTA 可以发现 DR 患者视网膜微循环变化。而既往研究多为评价全身危险因素与 DR 的关系,本研究旨在利用 OCTA 技术,评估 DR 患者黄斑区微循环改变,并对可能影响黄斑区微循环的危险因素进行相关性分析,为早期识别、及时对 DR 进行干预提供临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。选取 2022-05/10 于西安市中心医院眼科门诊及病房就诊的 2 型糖尿病患者 75 例 75 眼,DR 分级根据 2019 年 DR 国际临床分级诊断标准^[7] (表 1),其中无 DR (NDR) 28 眼,非增殖型 DR (NPDR) 25 眼,增殖型 DR (PDR) 22 眼,每例患者选择符合分级标准的患眼入组,双眼均可入组的患者选取 OCTA 图片质量较高眼入组,若双眼图片质量相同选右眼入组。纳入标准:(1)符合 1999 年 WHO 制定的 2 型糖尿病诊断标准^[8];(2)能较好地配合所有检查。排除标准:(1)无法配合检查者;(2)屈光间质混浊导致图像成像质量不佳者;(3)合并其他如年龄相关性黄斑变性、视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞、脉络膜新生血管等眼底疾病;(4)合并先天性眼病;(5)青光眼患者或眼压 > 21 mmHg;(6)既往有眼部手术史者,如视网膜激光术、玻璃体腔药物注射、白内障手术、青光眼手术等;(7)合并其他全身慢性疾病、血液性疾病、免疫性疾病、感染、肿瘤等。本研究遵守《赫尔辛基宣言》,通过西安市中心医院伦理委员会批准,所有研究对象知情并同意参与此次研究。

1.2 方法 记录入选患者的一般情况,包括性别、年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇、甘油三酯、同型半胱氨酸、有无高血压病史。所有受试者均接受全面的眼科检查,包括最佳矫正视力 (LogMAR)、眼压 (intraocular pressure, IOP)、眼轴、裂隙灯眼前节检查等眼科常规检查及散瞳后眼底检查、眼底照相、OCTA 检查,必要时行 FFA 检查。所有患者充分散瞳后使用 HD-OCT 5000 获取 OCTA 图像。选择 Angiography 3mm × 3mm 模式进行扫描,保存扫描质量 ≥ 8 (0~10) 的图像。系统将获得的图像自动分层,选取视网膜浅层毛细血管层 (superficial capillary plexuses, SCP),依据 ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) 分区,所得图像被划分为两个以黄斑中心凹为圆心、直径 1mm 和直径 3mm 的同心圆,将直径 1mm 的区域定义为黄斑中心凹区,将两个同心圆之间的区域即 1~3mm 空心圆定义为黄斑旁中心凹区 (图 1A、B)。软件自动获得黄斑中心凹区、黄斑旁中心凹区 (1~3mm) 以及黄斑区 3mm × 3mm 的血管密度 (vascular density, VD) 和黄斑中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积。其中,VD 是将每一根血管作为线条进行描绘,计算区域内的线条长度与区域面积所得的比值^[9]。并将黄斑旁中心凹区分为颞侧 (temporal, T)、上方 (superior, S)、鼻侧 (nasal, N) 和下方 (inferior, I) 四个象限,数据记录为 T_{VD} 、 S_{VD} 、 N_{VD} 、 I_{VD} (图 1C、D、E)。选择 Macular Cube 512 × 128 模式,获取 OCT 图像,选取图像质量 ≥ 8 的图像,记录黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)。眼底照相、OCTA 检查及诊断分期均由两名临床经验丰富的眼底病医师共同完成。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料用例数 (%) 表示,采用卡方检验进行多组间的比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。三组间在进行两两比较时,采用 α 分割法,矫正检验水准 $\alpha' = \alpha/3$,以 $P < 0.017$ 为差异具有统计学意义。数据呈正态分布时相关性评估采用 Pearson 相关性分析,否则采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

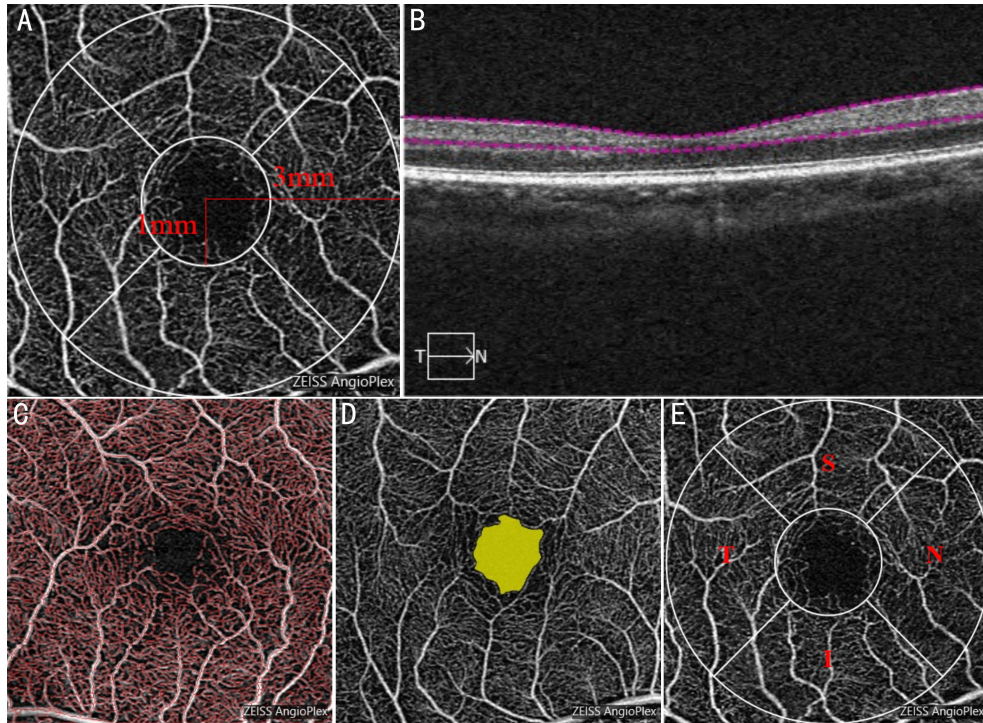


图1 OCTA 图像 A:黄斑区 3mm×3mm 范围以黄斑中心凹为圆心划出直径为 1mm 和 3mm 的同心圆,将直径 1mm 的区域为黄斑中心凹区,将两个同心圆之间的区域即 1~3mm 空心圆为黄斑旁中心凹区;B:浅层视网膜(内界膜至内丛状层);C:VD;D:FAZ 面积;E:黄斑旁中心凹区分为颞侧(T)、上方(S)、鼻侧(N)和下方(I)四个象限。

表1 糖尿病视网膜病变国际临床分级标准(2019)

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
无明显 DR	无异常
非增殖型 DR	仅有微动脉瘤
轻度	不仅存在微动脉瘤,还存在轻于重度非增殖型 DR 的表现
中度	出现以下任何 1 个表现,但尚无增殖型 DR
重度	任一象限中有多于 20 处视网膜内出血 在 2 个以上象限中有静脉串珠样改变 在 1 个以上象限中有显著的视网膜内微血管异常
增殖型 DR	出现以下 1 种或多种体征:新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

2 结果

2.1 三组患者一般资料比较 本研究共纳入 2 型糖尿病患者 75 例 75 眼,其中 NDR 组 28 眼、NPDR 组 25 眼、PDR 组 22 眼。三组患者性别、年龄、总胆固醇、IOP、CMT 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),糖尿病病程、HbA1c、甘油三酯、同型半胱氨酸水平、最佳矫正视力 (LogMAR)、眼轴、高血压患病率比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),各组两两比较结果见表 2。

2.2 三组患者不同区域 SCP 的 VD 及 FAZ 面积比较 三组患者黄斑区 3mm×3mm SCP 的黄斑中心凹区 VD、黄斑旁中心凹区 VD 以及黄斑区 3mm×3mm VD 和 FAZ 面积比较差异均有统计学意义 ($P<0.001$),不同区域 VD 随着 DR 病情加重而减低,各组两两比较结果见表 3。

2.3 三组患者黄斑旁中心凹各个象限 VD 比较 三组患者黄斑旁中心凹各个象限 VD 比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),进一步两两比较结果见表 4。

2.4 DR 患者临床资料 将 NPDR 组和 PDR 组合并为 DR

组 47 例 47 眼,其中男 26 例,女 21 例,DR 患者临床资料见表 5。

2.5 相关性分析 将 DR 组患者临床资料与黄斑区 3mm×3mm SCP 不同区域的 VD 进行相关性分析。其中年龄、同型半胱氨酸、最佳矫正视力 (LogMAR)、眼轴、HbA1c 与黄斑中心凹区 VD 呈负相关性 ($P<0.05$),同型半胱氨酸、最佳矫正视力 (LogMAR)、眼轴、糖尿病病程与黄斑区 3mm×3mm VD 呈负相关性 ($P<0.05$),甘油三酯、最佳矫正视力 (LogMAR)、HbA1c 与黄斑旁中心凹区 VD 呈负相关性 ($P<0.05$),总胆固醇、CMT 与 VD 无明显相关性 ($P>0.05$),见表 6、7。

3 讨论

近年来,随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,全球糖尿病患者数量不断增加,受 DR 威胁的人数也呈增长趋势。DR 的发病机制尚不清楚,有研究表明^[10],因高血糖持续状态下视网膜缺血缺氧,黄斑区进一步缺血甚至出现黄斑水肿是导致 DR 视力损害的主要原因。糖

表2 三组患者一般资料比较

分组	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 [$M(P_{25},P_{75})$,a]	HbA1c [$M(P_{25},P_{75})$,%]	总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	甘油三酯 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
NDR组	28(28)	15/13	56.43±8.08	5.00(4.00,7.00)	7.20(6.30,7.66)	4.42±1.07	1.42±0.65
NPDR组	25(25)	13/12	58.72±6.66	8.00(7.00,10.00) ^a	7.20(6.80,7.55)	4.37±0.90	1.81±0.65
PDR组	22(22)	13/9	60.86±6.40	9.50(8.00,12.00) ^a	8.40(7.73,10.12) ^{a,c}	5.01±0.98	2.26±1.05 ^a
$\chi^2/H/F$		0.256	0.529	29.257	18.032	2.958	7.151
<i>P</i>		0.916	0.324	<0.001	<0.001	0.058	0.001
分组	例数 (眼数)	同型半胱氨酸 ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	高血压 (例,%)	最佳矫正视力 ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	IOP ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	眼轴 ($\bar{x}\pm s$,mm)	CMT ($\bar{x}\pm s$, μ m)
NDR组	28(28)	11.51±2.14	11(39)	0.35±0.19	15.54±2.19	22.46±0.46	217.64±9.63
NPDR组	25(25)	12.94±2.74	15(60)	0.37±0.13	15.32±1.43	23.54±0.30 ^a	219.88±13.37
PDR组	22(22)	14.10±2.49 ^a	17(77) ^a	0.50±0.18 ^{a,c}	15.77±1.23	24.77±0.60 ^a	220.50±18.54
$\chi^2/H/F$		6.962	7.278	5.807	3.882	153.470	0.299
<i>P</i>		0.002	0.026	0.005	0.174	<0.001	0.742

注:^a*P*<0.017 vs NDR组;^c*P*<0.017 vs NPDR组。

表3 三组患者不同区域 SCP 的 VD 及 FAZ 面积比较

分组	眼数	黄斑中心凹区 VD(/mm)	黄斑区 3mm×3mm VD(/mm)	黄斑旁中心凹区 VD(/mm)	FAZ 面积(mm ²)
NDR组	28	11.29±1.08	19.18±1.31	20.44±1.30	0.30±0.03
NPDR组	25	10.49±1.09 ^a	18.45±0.92	19.06±1.01 ^a	0.37±0.04 ^a
PDR组	22	9.48±0.91 ^{a,c}	17.72±0.97 ^{a,c}	18.61±0.91 ^a	0.36±0.04 ^a
<i>F</i>		18.904	11.061	19.155	26.356
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a*P*<0.017 vs NDR组;^c*P*<0.017 vs NPDR组。

表4 三组患者黄斑旁中心凹各个象限 VD 比较

分组	眼数	颞侧[$M(P_{25},P_{75})$,/mm]	鼻侧($\bar{x}\pm s$,/mm)	上方($\bar{x}\pm s$,/mm)	下方[$M(P_{25},P_{75})$,/mm]
NDR组	28	21.40(21.00,22.00)	21.08±1.11	21.19±1.51	20.65(20.10,21.40)
NPDR组	25	20.20(19.95,20.90) ^a	20.66±1.40	20.40±1.27	20.30(19.50,20.70)
PDR组	22	20.30(19.40,20.43) ^a	20.13±1.40 ^a	19.90±0.84 ^a	20.05(19.65,20.33) ^a
<i>F/H</i>		25.797	3.336	6.597	10.360
<i>P</i>		<0.001	0.041	0.002	0.006

注:^a*P*<0.017 vs NDR组。

表5 DR 患者临床资料

指标	数值
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.72±6.51
糖尿病病程[$M(P_{25},P_{75})$,a]	9.00(8.00,12.00)
HbA1c[$M(P_{25},P_{75})$,%]	7.50(7.00,8.70)
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.67±0.98
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.02±0.88
同型半胱氨酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	13.48±2.66
高血压(例,%)	32(74)
最佳矫正视力($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	0.47±0.17
IOP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	15.06±1.62
眼轴($\bar{x}\pm s$,mm)	24.12±0.77
CMT($\bar{x}\pm s$, μ m)	220.17±15.82

尿病性黄斑缺血(diabetic macular ischemia, DMI)的主要特征是视网膜毛细血管丢失、FAZ 面积扩大^[11]。OCTA 不仅可以清晰显示各层视网膜的结构形态,并且可以对浅

层、中层、深层视网膜毛细血管指标进行量化,如 VD、血流灌注密度(perfusion density, PD)、FAZ 面积等。其包含 3mm×3mm、6mm×6mm、8mm×8mm 等多种扫描范围模式,但因其扫描范围与分辨率成反比关系,故 3mm×3mm 模式对观察黄斑区视网膜毛细血管形态及分布更具有优势。因此,本研究利用 OCTA 技术,观察 DR 患者浅层视网膜黄斑区 3mm×3mm 范围微循环状态,并对可能影响黄斑区微循环的危险因素进行相关性分析,为 DR 的筛查、早期诊断、早期干预提供相关依据。

我们发现与 NDR 组相比,DR 患者的 SCP 的 VD 降低,且随着 DR 病情加重而减低,FAZ 面积增加,而 NDR 患者与 DR 患者的 CMT 没有显著差异,这表明视网膜血管改变先于视网膜结构改变,提示循环系统的改变可能是 DR 发展的原因之一。DR 患者的 VD 降低,FAZ 面积增加,且差异有统计学意义,尤其体现在 NDR 组与 PDR 组。既往研究发现可以在 DR 发展之前检测到糖尿病患者的 FAZ 面积变化^[12-13],这些发现表明在出现 DR 之前,视网膜的内层循环受损。而与正常眼相比,DR 患者 VD 测量

表 6 DR 组患者临床资料与黄斑区微循环 Pearson 相关分析

临床资料	黄斑中心凹区 VD		黄斑区 3mm×3mm VD		黄斑旁中心凹区 VD	
	r	P	r	P	r	P
年龄	-0.364	0.012	-0.236	0.110	-0.063	0.675
总胆固醇	-0.063	0.676	-0.111	0.456	-0.110	0.463
甘油三酯	-0.160	0.281	-0.092	0.450	-0.048	0.049
同型半胱氨酸	-0.266	0.035	-0.178	0.032	-0.234	0.114
最佳矫正视力(LogMAR)	-0.233	0.015	-0.196	0.017	-0.035	0.047
眼轴	-0.354	0.015	-0.245	0.048	-0.165	0.269
CMT	-0.006	0.968	-0.027	0.855	0.069	0.646

表 7 DR 组患者临床资料与黄斑区微循环 Spearman 相关分析

临床资料	黄斑中心凹区 VD		黄斑区 3×3mm VD		黄斑旁中心凹区 VD	
	r _s	P	r _s	P	r _s	P
糖尿病病程	-0.086	0.567	-0.195	0.039	-0.106	0.478
HbA1c	-0.338	0.020	-0.040	0.788	-0.121	0.041

值的可变性更大。与 NDR 组相比, PDR 组和 NPDR 组 SCP 的黄斑旁中心凹区 VD 较低, 并且 PDR 组黄斑中心凹区 VD 低于 NPDR 组, PDR 组黄斑区 3mm×3mm VD 低于 NDR 组和 NPDR 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.017$), 尤其体现在 NDR 组与 PDR 组之间, 进一步说明 PDR 患者 VD 下降更显著。与 NDR 患者相比, PDR 和 NPDR 患者的 FAZ 面积更大、VD 更小, 这部分反映了糖尿病人群中存在不同严重程度的 DR。Al-Sheikh 等^[14] 的研究发现浅层及深层视网膜 VD 降低, 但以浅层降低最为显著。在我们的研究中虽只比较了浅层视网膜的 FAZ 面积、VD, 但与 Al-Sheikh 等研究结果一致。Tsai 等^[15] 也证实了这一点, 并认为旁中心凹的 VD 与 DR 病情严重程度呈正相关, 而与中心凹 VD 呈负相关。临床工作中, DR 早期的毛细血管损害不会完全形成明显无灌注区, 主要表现为视网膜 VD 降低。长期慢性高血糖状态造成视网膜组织缺血缺氧, 氧化应激进一步刺激组织, 使得血管内皮细胞损害、凋亡, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 释放, 血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 被破坏, 最终视网膜微血管受损, 从而出现 MAs、硬性渗出、棉绒斑、视网膜内微血管异常、静脉串珠、视网膜出血等眼底病变^[16-18], 致使视网膜结构和功能产生破坏, 进一步发展致视网膜毛细血管无灌注区和新生血管形成。这可能与 DR 患者 VD 降低相关。因此, 我们认为视网膜 VD 变化可作为早期诊断 DR 的特异性指标。

在一项关于健康人 FAZ 面积的研究中^[19], FAZ 面积在浅层毛细血管丛中为 0.071~0.527mm², 在深层毛细血管丛中为 0.160~0.795 mm², 深层的 FAZ 面积明显大于浅层 ($P < 0.0001$)。Hwang 等^[20] 发现, 与对照组相比 DR 组 FAZ 面积明显更大, 并且 FAZ 面积随着 DR 的严重程度而加重。这与我们的研究结果一致。而 FAZ 面积受多方面因素影响, 如: 年龄、性别、眼轴长度、CMT^[19, 21-23]。其在不同设备测量中的数据存在差异, 边界分割的方式也会造成测量误差; 并且与各种视网膜血管性疾病密切相关^[24]。因此, 对于 FAZ 面积的比较应综合各方面因素进行考虑, 其并不能作为 DR 早期筛查指标。本研究发现, 黄斑旁中心凹 T_{VD}、S_{VD}、N_{VD} 和 I_{VD} 在各组之间存在差异 ($P < 0.001$)。Xie 等^[25] 的研究分析了不同象限中黄斑旁中心凹 VD 与

DR 的关联, 发现任何程度的 DR 患者黄斑旁中心凹 T_{VD}、S_{VD} 及 I_{VD} 均较 NDR 患者降低 ($P < 0.001$)。与我们的研究结果不一致。我们认为这仅能说明 DMI 在不同象限的发生是不同步的, 对判断 DR 的发生发展并无实际性意义。

本研究中, NPDR 组及 PDR 组患者糖尿病病程均长于 NDR 组, 且 DR 组患者糖尿病病程与黄斑区 3mm×3mm VD 存在负相关性, 即病程越长, VD 越低。研究发现 DR 的发生发展与糖尿病病程直接相关, 即病程越长, DR 患病率越高且病情越严重^[26], 与本文研究发现一致。《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版)》^[7] 中指出: 在 DR 诊断后, 高血糖对 DR 早期诊断及干预的影响优于糖尿病病程。HbA1c 反应 2~3mo 总体血糖水平, 本研究发现 NDR 组 HbA1c 均低于 NPDR 组及 PDR 组, 并且 DR 组 HbA1c 水平与黄斑中心凹区和黄斑旁中心凹区 VD 存在负相关性, 即血糖越高, VD 越低。分析其原因可能为糖尿病患者高血糖破坏血管完整性与 BRB, 引发微循环障碍, 致微血管缺血、缺氧, 从而血管受损。HbA1c 水平与 DR 病情严重程度密切相关。血糖作为一个可控因素, 对 DR 的发生发展起着至关重要的作用。因此良好的血糖控制可以帮助阻止 DR 的发生, 对于已发生的 DR 可减缓其进展, 尤其是在糖尿病早期更要特别注意血糖控制。也有研究发现 HbA1c 与 VD 并不存在相关性^[27]。对于造成以上差异的原因, 我们认为可能与研究纳入人群的年龄、数量, 量化 VD 的指标, 研究观察范围等差异有关。DR 的发生发展与多种机体代谢机能紊乱有关, 近年来多项研究^[28-29] 表明脂质代谢紊乱是 DR 发生发展的原因之一, 其中高脂血症被认为是 DR 发生发展的最强危险因素之一^[30], 有研究发现甘油三酯是导致中国糖尿病患者 DR 发生的独立危险因素^[31]。糖尿病患者血脂异常通过非酶促糖基化多元醇旁路引起组织过氧化, 使得血管壁及血管内皮损害, 致使视网膜微血管受损, 出现 DR 相关眼底改变^[32]。本研究结果表明 PDR 患者甘油三酯显著高于 NDR 患者 ($P < 0.017$), PDR 患者甘油三酯也高于 NPDR 患者, 尽管没有明显差异, 但在一定程度上反映了随 DR 病情严重程度加重, 甘油三酯有增加趋势, 同时 DR 组患者甘油三酯与黄斑旁中心凹区 VD 存在负相关性。因此在严格控制血糖的同时, 还需重视血脂的调节, 这对延缓

DR的发展有积极意义。同时,降低血压也可以延缓DR的进展^[7],PDR组患者合并高血压者(77%)较多,显著高于NDR组。研究亦发现PDR组同型半胱氨酸水平高于NDR组,且差异有统计学意义,相关分析显示同型半胱氨酸水平与黄斑中心凹区和黄斑区3mm×3mm VD呈负相关性。既往研究认为同型半胱氨酸是一种可以反映血管病变情况的血管损伤性氨基酸,与2型糖尿病患者的微血管病变存在一定的关系^[33]。杨国庆等^[34]的研究结果推测血浆总同型半胱氨酸水平升高可能是2型糖尿病患者视网膜病变的危险因素之一。而在何小魁等^[35]研究中,尽管2型糖尿病及DR患者的同型半胱氨酸水平高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。最近的一项研究^[36]表明,同型半胱氨酸水平升高是2型糖尿病患者发生DR的独立危险因素。目前,同型半胱氨酸是否为DR的危险因素仍存在较大争议,未来需要进一步研究。

同时研究发现,各组间最佳矫正视力(LogMAR)呈逐渐上升趋势,黄斑中心凹区VD、黄斑旁中心凹区VD和黄斑区3mm×3mm VD与视力呈线性关系,其中黄斑中心凹区VD与最佳矫正视力(LogMAR)的相关性更高($r=-0.233, P=0.015$)。这与张占荣等^[37]的研究结果不一致,其发现黄斑中心凹区VD与视力无线性关系且黄斑旁中心凹区VD与视力的相关性更高。视力与视网膜光感受器、双极细胞和神经节细胞功能密切相关,随着DR病情加重,视网膜微血管闭塞、VD下降,无灌注区形成,视网膜缺血、缺氧,此类细胞氧供减低,从而出现细胞水肿、萎缩、功能下降,最终导致视力下降。本研究亦观察到,随着DR病情加重最佳矫正视力逐渐变差。通常认为长眼轴是DR的保护因素^[38],我们的研究也证实了这一点。本文观察到,NDR、NPDR、PDR三组患者的眼轴长度差异显著,各组两两比较结果显示,PDR组眼轴与NDR组相比,差异有统计学意义($P<0.017$)。相关分析发现,眼轴与黄斑区3mm×3mm和黄斑中心凹区VD呈负相关性,而与黄斑旁中心凹区VD无相关性。这与Li等^[39]观察到的规律相似。这可能与眼轴增长相关,一方面眼轴伸长导致视网膜脉络膜组织变薄,需氧量降低、血流量减少^[40];另一方面由于眼轴伸长,机械性拉伸视网膜,血管正常结构与形态改变、血管分支减少,导致视网膜VD降低^[39,41]。

本研究观察的是SCP的VD及FAZ面积,但目前更多研究表明深层视网膜的血流灌注、血管形态、FAZ面积与DR严重程度相关性更强,因此后续我们会再次关注深层视网膜微循环的变化;其次本研究是关于视网膜黄斑区3mm×3mm范围,但DR的病理改变可能存在与视网膜的各个区域,未来需进一步研究视网膜更大范围的改变,但是最近一项研究表明^[42]OCTA 3mm×3mm图像扫描范围模式对DR评估的定量参数是最佳预测DR的模式,更适用于对DR黄斑区微循环变化的观察。

综上所述,OCTA可以清晰观察到DR患者视网膜微循环的变化,并且是用于DR筛查、早期诊断、干预治疗及定期随访的重要措施。

参考文献

- 1 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年).中华眼底病杂志 2023;39(2):99-124
- 2 Stitt AW, Curtis T, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186

- 3 Cheung CY, Ikram MK, Klein R, et al. The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia* 2015;58(5):871-885
- 4 宋文秋,胡欣欣,陆勤康. OCTA应用于糖尿病视网膜病变的研究进展.中华眼视光学与视觉科学杂志 2021;23(9):715-720
- 5 Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):190-196
- 6 Cao D, Yang DW, Huang ZN, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(5):469-477
- 7 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版).中华糖尿病杂志 2021;13(11):1026-1042
- 8 中国老年型糖尿病防治临床指南编写组,中国老年医学学会老年内分泌代谢分会,中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会,等.中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版).中华内科杂志 2022;61(1):12-50
- 9 郑淑月.基于OCTA的不同屈光人群黄斑区视网膜血管密度分析.重庆医科大学 2022
- 10 Elizabeth HM, Baehr W, Le YZ. Diabetic retinopathy, an overview. *Vis Res* 2017;139:1-6
- 11 Cheung CMG, Wong TY. Clinical use of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy treatment. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(7):729-730
- 12 Nierstrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, et al. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(4):689-697
- 13 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
- 14 Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, et al. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(8):3907-3913
- 15 Tsai ASH, Gan ATL, Ting DSW, et al. Diabetic macular ischemia: correlation of retinal vasculature changes by optical coherence tomography angiography and functional deficit. *Retina* 2020;40(11):2184-2190
- 16 Marques IP, Alves D, Santos T, et al. Multimodal imaging of the initial stages of diabetic retinopathy: different disease pathways in different patients. *Diabetes* 2019;68(3):648-653
- 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 Zhu K, Hu X, Chen H, et al. Downregulation of circRNA DMNT3B contributes to diabetic retinal vascular dysfunction through targeting miR-20b-5p and BAMB1. *EBioMedicine* 2019;49:341-353
- 19 Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, 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
- 20 Hwang TS, Jia YL, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35(11):2371-2376
- 21 Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen XJ, et al. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5780-5787

- 22 Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, *et al.* Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5548-5555
- 23 Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, *et al.* The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol* 2017;29(4):293-299
- 24 赵立宇, 杨芳, 吴昌凡, 等. 视网膜血管病中黄斑中心凹无血管区的研究进展. *中华眼底病杂志* 2021;37(2):158-162
- 25 Xie NQ, Tan Y, Liu S, *et al.* Macular vessel density in diabetes and diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(12):2671-2679
- 26 Klein R, Klein BE, Moss SE, *et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989;107(2):237-243
- 27 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
- 28 Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, *et al.* New insights into the mechanisms of diabetic complications; role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia* 2019;62(9):1539-1549
- 29 Zhou Y, Wang CY, Shi K, *et al.* Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e12283
- 30 Chou YY, Ma J, Su X, *et al.* Emerging insights into the relationship between hyperlipidemia and the risk of diabetic retinopathy. *Lipids Health Dis* 2020;19(1):241
- 31 Yin L, Zhang DL, Ren Q, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(9):e19236
- 32 李会琳, 郝少峰, 裴鹏鹏. 80岁及以上糖尿病患者血脂与糖尿病视网膜病变相关性研究. *中华老年医学杂志* 2018;37(12):1376-1378
- 33 Caprnda M, Mesarosova D, Ortega PF, *et al.* Glycemic variability and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2017;59(3):270-278
- 34 杨国庆, 陆菊明, 潘长玉. 血浆同型半胱氨酸浓度与2型糖尿病视网膜病变的关系. *中华内科杂志* 2002;41(1):34-38
- 35 何小魁, 王胜来, 田子亮, 等. 血清血管内皮生长因子及同型半胱氨酸水平与2型糖尿病患者微血管病变的关系. *中华检验医学杂志* 2020;43(6):628-634
- 36 魏静, 张金成, 史亚男, 等. 2型糖尿病视网膜病变患者同型半胱氨酸和尿酸水平及其预测价值. *中华眼底病杂志* 2023;39(2):125-131
- 37 张占荣, 臧冬晓, 刘华, 等. 采用OCTA分析非增殖期糖尿病视网膜病变患者黄斑区血流密度. *国际眼科杂志* 2020;20(10):1780-1785
- 38 Kim DY, Song JH, Kim YJ, *et al.* Asymmetric diabetic retinopathy progression in patients with axial anisometropia. *Retina* 2018;38(9):1809-1815
- 39 Li M, Yang Y, Jiang H, *et al.* Retinal microvascular network and microcirculation assessments in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2017;174:56-67
- 40 Yang Y, Wang JH, Jiang H, *et al.* Retinal microvasculature alteration in high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(14):6020-6030
- 41 Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, *et al.* Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2063-2069
- 42 Hirano T, Kitahara J, Toriyama Y, *et al.* Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(2):216-221