

超广角眼底荧光血管造影对糖尿病视网膜病变的诊断价值

陈 莲,张 鹏,李璐希,何 珂,李晓清,姜 钊

引用:陈莲,张鹏,李璐希,等.超广角眼底荧光血管造影对糖尿病视网膜病变的诊断价值.国际眼科杂志 2020;20(8):1464-1467

作者单位:(710018)中国陕西省西安市第三医院眼科 西北大学附属医院眼科

作者简介:陈莲,女,毕业于中南大学湘雅医学院,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:姜钊,毕业于青岛大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:白内障、眼底病. wo2sisi@163.com

收稿日期:2019-10-30 修回日期:2020-07-03

摘要

目的:分析超广角眼底荧光血管造影(UWFA)对糖尿病视网膜病变(DR)的诊断价值。

方法:对2016-10/2018-06在西安市第三医院就诊的DR患者45例90眼进行回顾性分析。其中男25例,女20例,年龄45~76(平均 59.52 ± 15.78)岁。所有患者均经直接或间接检眼镜以及UWFA检查。

结果:依据检眼镜检查,在12眼内未见DR,42眼诊断为非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR),36眼诊断为增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)。在90眼中,22眼接受视网膜激光光凝治疗,其中8眼接受过广泛视网膜激光光凝(PRP)。依据UWFA检查,12只无DR的眼中有8眼(67%)存在视网膜微动脉瘤,42只诊断为NPDR眼中有4眼(10%)被发现视网膜新生血管(RNV)及血管渗漏,36只诊断为PDR的眼中仍有12眼(33%)存在周边RNV。在诊断为NPDR和PDR的眼中,分别有28眼(67%)和26眼(72%)存在周边视网膜无灌注区。另外,在8只已接受广泛视网膜激光光凝的眼中有4眼(50%)仍有周边RNV及无灌注区。

结论:UWFA能够更全面地对糖尿病患者的周边视网膜进行检查,有助于发现常规影像学检查难于察觉的周边部糖尿病视网膜病变,尤其利于对视网膜激光光凝后的DR患者病情的随访观察。

关键词:荧光血管造影;广角;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.37

Diagnostic value of ultra-wide-angle fundus fluorescein angiography for diabetic retinopathy

Lian Chen, Peng Zhang, Lu-Xi Li, Ke He, Xiao-Qing Li, Zhao Jiang

Department of Ophthalmology, Xi'an No.3 Hospital, the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhao Jiang. Department of Ophthalmology, Xi'an No.3 Hospital, the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China. wo2sisi@163.com

Received:2019-10-30 Accepted:2020-07-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the advantages of ultra-wide-field fluorescein angiography (UWFA) over the standard fundus examination in the evaluation of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Forty-five cases (90 eyes) with DR in Xi'an No.3 Hospital from October 2016 to June 2018 were analyzed retrospectively, including 25 males and 20 females, aged from 45-76 (59.52 ± 15.78) years. There were 25 males and 20 females. Average age were 59.5 years. All patients were examined with ophthalmoscope and UWFA.

• **RESULTS:** Depending on ophthalmoscope, 12 eyes with no DR, 42 eyes with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), and 36 eyes with proliferative diabetic retinopathy (PDR), diagnosed by the standard method. 22 eyes of 90 eyes received retinal photocoagulation, including 8 eyes received panretinal photocoagulation (PRP). Depending on UWFA images, peripheral microaneurysms were demonstrated in 8 (67%) of 12 eyes with no DR. Peripheral retinal neovascularizations were detected in 4 (10%) of 42 eyes with NPDR and in 12 (33%) of 36 eyes with PDR. Peripheral vascular nonperfusions were found in 28 (67%) of 42 eyes with NPDR and in 26 (72%) of 36 eyes with PDR. Peripheral vascular nonperfusions and peripheral retinal neovascularizations also were found in 4 (50%) of 8 eyes, which treated by PRP.

• **CONCLUSION:** UWFA demonstrates peripheral lesions beyond standard fields, which can allow early detection of DR, and a close evaluation of eyes with retinal photocoagulation.

• **KEYWORDS:** fluorescein angiography; ultra-wide-field; diabetic retinopathy

Citation: Chen L, Zhang P, Li LX, et al. Diagnostic value of ultra-wide-angle fundus fluorescein angiography for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(8):1464-1467

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病在眼部的并发症之一。由于高血糖对视网膜微血管的长期损害,可导致视网膜逐渐出现微动脉瘤、出血、水肿、血管闭塞、新生血管(neovascularization, NV)等病理改

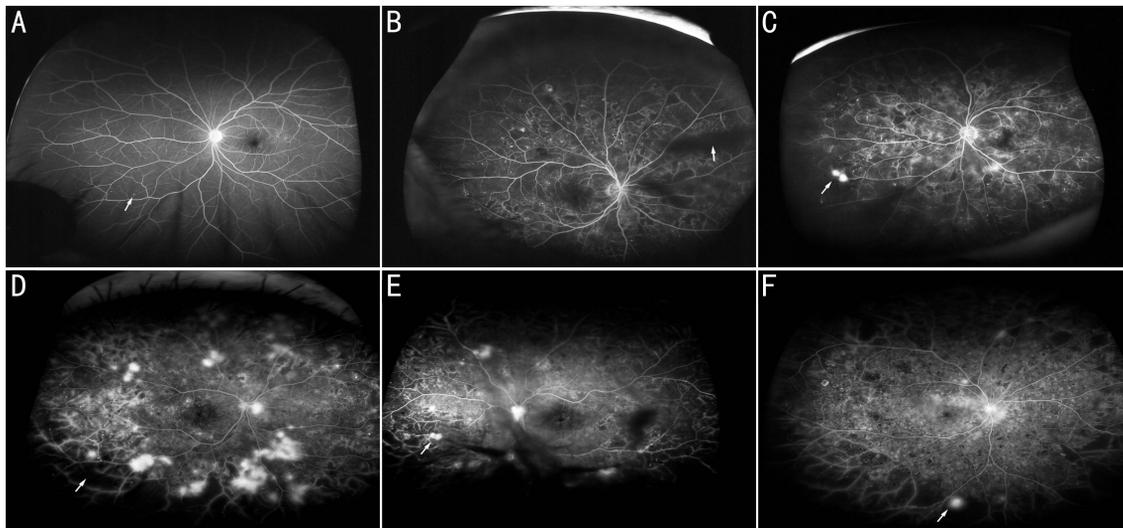


图1 UWFA 检查结果图 A:左眼 UWFA 图像,可见周边视网膜微动脉瘤呈点状强荧光表现(箭头示);B:右眼 UWFA 图像,可见后极部及周边部视网膜均有毛细血管无灌注区存在(箭头示);C:左眼 UWFA 图像,可见鼻侧周边部 RNV 渗漏荧光素(箭头示);D:右眼 UWFA 图像,可见视网膜散在的活动性 RNV 渗漏荧光,周边部视网膜有大量毛细血管无灌注区域(箭头示);E:左眼 UWFA 图像,可见视网膜散在毛细血管无灌注区域,除视盘及后极部视网膜外,鼻侧周边部视网膜也有 RNV 渗漏荧光(箭头示);F:右眼 UWFA 图像,可见视网膜散布激光凝斑,但周边部视网膜仍有毛细血管无灌注区和 RNV 存在(箭头示)。

变^[1-2]。随着糖尿病患者数量的激增,DR 已经成为世界范围内的主要致盲眼病^[3-4]。DR 的防治除了依赖患者对血糖、血压及血脂水平的严格控制外,还依赖于 DR 能否被早期发现并及时治疗^[5]。按照 DR 发展阶段和严重程度,DR 在临床上分为非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)两种类型^[6]。对于尚未有视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)增生、玻璃体积血(vitreous hemorrhage, VH)或者视网膜前出血的 NPDR,根据微动脉瘤的数量、视网膜出血状况以及是否有静脉串珠样改变、视网膜内微血管异常等,又被分为轻度、中度及重度 NPDR^[7]。DR 的分级以散大瞳孔后用检眼镜对视网膜的检查所见为参考,这是目前临床指导 DR 治疗、随访的主要依据^[4]。然而,检眼镜对视网膜的检查范围有限,即使利用视野较大的眼底照相机也难以对周边视网膜进行成像或检查。Optomap 超广角眼底照相机的单个视野检查范围可达 200 度(覆盖 82.5% 的眼底区域),可对后极部及周边部视网膜进行成像,并可进行眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查^[8]。本研究系统比较 Optomap 超广角眼底照相机实施的超广角 FFA (ultra-wide-field fluorescein angiography, UWFA)与检眼镜对于 DR 诊断的优势,为 DR 临床早期诊断提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 对 2016-02/2018-06 在西安市第三医院接受 UWFA 检查的糖尿病患者的眼底影像资料进行回顾性分析。共有患者 45 例 90 眼纳入本研究,其中男 25 例,女 20 例,平均年龄为 59.52 ± 15.78 (45~76) 岁。该 45 例患者的双眼均用复方托吡卡胺滴眼液散大瞳孔,其眼压均在正常范围内,均接受裂隙灯显微镜下眼前节、直接检眼镜、间接检眼镜及 UWFA 检查。排除标准:(1)因屈光间质混浊导致眼底彩色像或 AF、FFA 等图像欠清晰者;(2)因全身状

况(难治性高血压、肝、肾功能异常等)或对荧光素钠、碘过敏,未能进行 FFA 检查者。本研究符合《赫尔辛基宣言》并通过医院伦理委员会审核批准。各项检查均获患者知情同意并和患者签订了知情同意书。

1.2 方法 直接及间接检眼镜检查由一名临床经验丰富的眼底病专科医师进行,并根据 DR 国际临床分型对纳入研究的 90 眼进行分类^[6]。其中,12 眼未发现 DR,42 眼诊断为 NPDR,36 眼诊断为 PDR。在 90 眼中,22 眼接受过视网膜光凝治疗,其中 8 眼经过广泛视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗。利用 Optomap 超广角眼底照相机对上述纳入研究的 90 眼进行 UWFA 检查。FFA 检查时给予患者肘前静脉推注 3mL 浓度 200g/L 荧光素钠注射液,同时启动计时按钮,观察并存储眼底图像直至注射荧光素钠后 10min。对比观察 UWFA 检查图像与直/间接检眼镜检查对 DR 分期、视网膜无灌注(non-perfusions, NP)区、RNV 和 PRP 诊断的异同。

2 结果

根据 UWFA 图像,12 只经直接及间接检眼镜检查未发现 DR 的“正常眼”中有 8 眼(67%)存在视网膜微动脉瘤。在 UWFA 图像上,微动脉瘤呈点状强荧光、散在分布(图 1A)。42 只在直接及间接检眼镜下诊断为 NPDR 的患眼中有 28 眼(67%) 在 UWFA 图像上除后极部视网膜存在视网膜无灌注区域外,其周边视网膜也存在毛细血管无灌注(图 1B)。这类无灌注区域因视网膜毛细血管无充盈,呈弱荧光表现。另有 4 眼(10%)在直接及间接检眼镜下诊断为 NPDR 的患眼在 UWFA 图像上有周边活动性 RNV 表现,在造影过程中,RNV 剧烈荧光素渗漏(图 1C)。在直接及间接检眼镜下,36 只被诊断为 PDR 的患眼中有 26 眼(72%) 在 UWFA 图像上除后极部外,其周边视网膜存在大量毛细血管无灌注区(图 1D)。在 UWFA 图像上,12 眼(33%) PDR 患眼除其后极部视网膜散在 RNV 外,其周边部视网膜也存在荧光素渗漏的活动性 RNV(图 1E)。

在纳入本研究的90眼中,有8眼因PDR已接受广泛视网膜激光光凝。在直接及间接检眼镜下,该8眼除黄斑视网膜外,可见密集的光凝斑分布。在UWFA图像上,有4眼(50%)的周边视网膜仍有活动性RNV及毛细血管无灌注区存在(图1F)。

3 讨论

目前,DR的诊断标准和分期是通过散瞳后检眼镜和眼底照相检查视网膜进行评判的。传统眼底照相机虽足以用于视神经和视网膜后极部的成像,但对周边视网膜信息的获取十分有限。传统的眼底照相机拍摄的单张图像仅覆盖20~50度的视野,即使通过对拍摄的眼底影像进行叠加、拼合,即按照DR早期治疗研究组(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)提出的标准7视野眼底拍摄方法,其获取的最大视野也仅能达到75度,且经过拼合的图像易出现畸变、异常配准等问题^[9-10]。

Optomap超广角眼底照相机具有多种波长成像技术,可以获得来自视网膜不同层次结构的信息。其内置的绿激光波长532nm,可对扫描视网膜色素上皮层以内组织进行成像。内置的红激光波长为633nm,用以扫描成像包括视网膜色素上皮层和脉络膜组织。内置的蓝激光波长为488nm,用于进行FFA^[11]。Optomap超广角眼底照相机将共聚焦扫描激光技术与椭球镜相结合,能够在小瞳孔状态下对82.5%的视网膜组织进行观察,即可视面积达到200度,甚至部分患者眼底的锯齿缘也可被检查^[8]。由于其具有超大视野、成像迅速的特点,已日益受到眼科界的推崇。

因眼底血液循环是一个动态过程,传统FFA每次检查仅观察30°~50°范围眼底,故对操作者技术要求很高。UWFA利用超广角眼底照相机的超大视野结合FFA,使周边视网膜成像成为可能,显示的可视化视网膜面积比ETDRS标准7视野叠加的视网膜可视面积多3.2倍^[12],即UWFA可对传统的眼底检查手段如直接或间接检眼镜难于察觉的周边视网膜进行观察。在我们的研究中,糖尿病患者的12眼在直接或间接检眼镜下未见异常,但UWFA显示其中的8眼在其周边视网膜存在微动脉瘤,即UWFA可观察到约50%的非DR眼的周边视网膜存在微动脉瘤,这与Kong等^[13]的研究结果相似。微动脉瘤是DR最早出现的临床体征,其形成过程与醛糖还原酶异常导致周细胞凋亡及内皮细胞异常增殖有关^[14]。微动脉瘤的出现意味着视网膜毛细血管已受到糖尿病损害,且在DR患眼中常见的视网膜毛细血管渗漏、水肿以及视网膜毛细血管闭塞,甚至RNV生成等病理性改变均与视网膜微动脉瘤密切相关^[15-16]。因此,借助UWFA及早发现视网膜微动脉瘤并给予适当干预,如利用激光的光凝固效应促使微动脉瘤萎缩可抑制因微动脉瘤渗漏导致的视网膜水肿。此外,对视网膜微动脉瘤数量的监测也可作为评估DR病情进展与否及患者血糖控制良好与否的重要指征^[17-18]。

许阿敏等^[17]利用UWFA进行的研究表明,UWFA检查图像与标准7视野检查图像对判断DR分期具有一致性,而我们的研究则发现依据UWFA检查图像或检眼镜下所见进行的DR分期存在不一致性。借助UWFA,我们

发现42只在直接或间接检眼镜下诊断为NPDR的患眼中有28眼的周边视网膜存在毛细血管无灌注。另在36只PDR眼中,有26眼发现周边视网膜存在无灌注区。这说明这些DR患眼中的视网膜仍处于缺血缺氧状态。借助UWFA,我们还发现42只在直接及间接检眼镜下被诊断为NPDR的患眼中,有4眼的周边视网膜存在NV,即这4眼内的DR已进展为增殖性。而8只已接受全视网膜激光光凝的患眼中仍有4眼存在周边毛细血管无灌注及RNV。目前已知RNV与视网膜毛细血管无灌注导致视网膜组织缺血、缺氧继发血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子的上调有关^[19]。而利用激光产生的热能对视网膜无灌注区域进行治疗,可有效下调视网膜组织对VEGF的表达,减少RNV及视网膜水肿加剧的风险,这在ETDRS和糖尿病视网膜病变研究(diabetes retinopathy study, DRS)中已得到证实^[19-20],其治疗机制与激光照射后视网膜组织代谢减缓、VEGF表达量降低以及治疗区域病变组织凝固、坏死等有关^[21-23]。目前,视网膜激光光凝仍是治疗NPDR以及PDR的主要方法。

临床上对于视网膜激光光凝方案的制定如确定治疗范围、选择激光能量等仍主要依赖于传统眼底照相机实施的FFA,但受制于此类眼底照相机视野的限制,周边视网膜常难以成像,因此DR患者周边视网膜无灌注及RNV常被漏诊漏治,导致部分患者即使接受广泛视网膜光凝后仍会因周边RNV的存在而发生玻璃体积血^[24]。RNV主要由内皮细胞构成,容易因玻璃体牵引而破裂,导致玻璃体腔或视网膜前出血^[24]。此外,纤维化的RNV可继续黏附在视网膜表面和玻璃体后并逐渐收缩,导致视网膜水肿、撕裂,甚至视网膜脱离,常继发玻璃体积血以及牵拉性视网膜脱离等使患者视力丧失^[25]。而UWFA能发现传统眼底照相机无法察觉的周边视网膜无灌注及RNV,可为临床进行更为广泛的视网膜激光光凝治疗或眼内注射抗VEGF药物以抑制RNV增生提供更多的影像学依据,以最大限度地减少DR漏诊漏治的发生。

基于本临床研究,我们认为UWFA应被常规应用于糖尿病患者DR的临床筛查以及治疗随访中,以期借助其无与伦比的超广角视野,不断提高对糖尿病患者周边视网膜病变的检出率,以指导DR的治疗及对DR患者进行随访观察。

参考文献

- 1 Villegas VM, Schwartz SG. Current and Future Pharmacologic Therapies for Diabetic Retinopathy. *Curr Pharm Des* 2018; 24(41): 4903-4910
- 2 Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia* 2018; 61(1): 29-38
- 3 Lin S, Ramulu P, Lamoureux EL, et al. Addressing risk factors, screening, and preventative treatment for diabetic retinopathy in developing countries; a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4): 300-320
- 4 Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29(3): 199-205
- 5 Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2019; 36(4): 424-433

- 6 The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81(4):383-396
- 7 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
- 8 Ghasemi FK, Wang K, Khadamy J, *et al.* Ultra - wide - field imaging in diabetic retinopathy; an overview. *J Curr Ophthalmol* 2016;28(2):57-60
- 9 Rabiolo A, De Vitis LA, Sacconi R, *et al.* Emerging Issues for Ultra - Wide Field Angiography. *Dev Ophthalmol* 2017;60:50-55
- 10 Ghasemi Falavarjani K, Tsui I, Sadda SR. Ultra - wide - field imaging in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139:187-190
- 11 Morgan JJ, Pugh EN Jr. Scanning laser ophthalmoscope measurement of local fundus reflectance and autofluorescence changes arising from rhodopsin bleaching and regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2048-2059
- 12 Rabiolo A, Parravano M, Querques L, *et al.* Ultra - wide - field fluorescein angiography in diabetic retinopathy; a narrative review. *Clin Ophthalmol* 2017;11:803-807
- 13 Kong M, Lee MY, Ham DI. Ultrawide - field fluorescein angiography for evaluation of diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(6):428-431
- 14 Spencer BG, Estevez JJ, Liu E, *et al.* Pericytes, inflammation, and diabetic retinopathy. *Inflammopharmacology* 2020;28(3):697-709
- 15 Zhao Y, Singh RP. The role of anti - vascular endothelial growth factor (anti - VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context* 2018;7:212532
- 16 Wu MY, Yiang GT, Lai TT, *et al.* The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2018;9(5):3420187
- 17 许阿敏, 陈长征, 易佐慧子, 等. 糖尿病视网膜病变超广角荧光素眼底血管造影检查与标准 7 视野检查结果的对比分析. *中华眼底病杂志* 2017;33(1):23-26
- 18 Silva PS, El - Rami H, Barham R, *et al.* Hemorrhage and/or Microaneurysm Severity and Count in Ultrawide Field Images and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Photography. *Ophthalmology* 2017;124(7):970-976
- 19 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 2009;29(10):1436-1443
- 20 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy - ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98(5):766-785
- 21 Royle P, Mistry H, Auguste P, *et al.* Pan - retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non - proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(51):1-247
- 22 Nikkiah H, Ghazi H, Razzaghi MR. *et al.* Extended targeted retinal photocoagulation versus conventional pan - retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):313-321
- 23 Virgili G, Parravano M, Evans JR, *et al.* Anti - vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta - analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007419
- 24 Jiang Y, Mieler WF. Update on the Use of Anti - VEGF Intravitreal Therapies for Retinal Vein Occlusions. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(6):546-553
- 25 楚艳华, 刘玉燕, 王莹, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体切割手术后玻璃体再积血原因及预后观察分析. *中华眼底病杂志* 2017;33(4):391-395