

# 视网膜内微血管异常及其来源的新生血管的临床特征

杨小玲,方海珍,周挺业,潘建东

引用:杨小玲,方海珍,周挺业,等. 视网膜内微血管异常及其来源的新生血管的临床特征. 国际眼科杂志 2021;21(1):164-168

作者单位:(325027)中国浙江省温州市,温州医科大学附属眼视光医院

作者简介:杨小玲,本科,研究方向:视网膜疾病、青光眼。

通讯作者:潘建东,硕士,主治医师,研究方向:视网膜疾病、儿童眼底病. pjdstone@126.com

收稿日期:2020-03-25 修回日期:2020-12-08

## 摘要

**目的:**观察糖尿病性视网膜病变(DR)患者视网膜内微血管异常(IRMA)及由IRMA来源的视网膜新生血管的临床特征。

**方法:**本研究为前瞻性、观察性的研究。于2016-10/2017-12期间,经荧光素血管造影(FFA)检查明确有IRMA或者视网膜新生血管的未经治疗的DR患者36例39眼纳入研究。在FFA引导下,对IRMA及视网膜新生血管进行光相干断层扫描血流成像(OCTA)检查。记录并比较IRMA及IRMA来源的新生血管的形态特征、血管来源层次、无灌注区面积、与无灌注区位置关系及病灶在FFA中的渗漏情况。无灌注区面积采用Image J软件进行测量。

**结果:**OCTA成功扫描到IRMA病灶20个,IRMA来源的新生血管22个。20个IRMA病灶均来源并回流于视网膜静脉,血管分支较少,表现为“经修剪过的树干”样外观;IRMA均从无灌注区的边缘长出,位于视网膜静脉的无灌注区一侧,并且在无灌注区内生长;IRMA均位于视网膜内,没有突破内界膜向玻璃体腔内生长。22个IRMA来源的新生血管病灶,血管分支较多,表现为“海扇”样外观;IRMA来源的新生血管往往横跨视网膜静脉,向视网膜静脉的两侧生长、延伸;其主要部分在视网膜内,有个别分支突破内界膜沿着玻璃体后皮质生长,与视网膜紧密黏连。IRMA来源的新生血管20个(91%)位于无灌注区当中,2个(9%)位于无灌注区的边缘。IRMA来源的新生血管病灶旁的无灌注区面积为 $26.1 \pm 4.2 \text{ mm}^2$ ,大于IRMA旁的无灌注区面积 $12.9 \pm 4.7 \text{ mm}^2$  ( $P < 0.05$ )。IRMA及其来源的新生血管的来源层次无差异( $P > 0.05$ )。

**结论:**OCTA是IRMA及增殖期糖尿病性视网膜病变(PDR)新生血管的有效检查手段。IRMA及IRMA来源的新生血管具有明显不同的临床特征,OCTA能够有效地对两者进行鉴别,从而为DR患者的诊断及随访治疗提供重要的临床依据。

**关键词:**视网膜内微血管异常;新生血管;光相干断层扫描血流成像;临床特征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.34

## Clinical characterization of intraretinal microvascular abnormality and associated neovascularization

Xiao-Ling Yang, Hai-Zhen Fang, Ting-Ye Zhou, Jian-Dong Pan

Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Jian - Dong Pan. Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. pjdstone@126.com

Received:2020-03-25 Accepted:2020-12-08

## Abstract

• **AIM:** To determine the clinical characteristics of intraretinal microvascular abnormality (IRMA) and associated neovascularization.

• **METHODS:** This was a prospective, observational study. We recruited treatment-naive patients with diabetic retinopathy (DR) with IRMAs or retinal neovascularization, confirmed using fundus fluorescein angiography (FFA) between October 7, 2016 and December 10, 2017. Under the guidance of FFA, IRMAs and neovascularizations were scanned using optical coherence tomography angiography (OCTA). Origins, initial layers, morphologic features, retinal nonperfusion areas (NPAs), location with capillary nonperfusion (CNP) and leakages demonstrated by FFA of IRMAs and associated neovascularization were documented and compared. Retinal nonperfusion areas were measured using Image J software.

• **RESULTS:** Thirty-nine eyes of 36 patients were enrolled in this prospective study. High quality images of twenty IRMAs and 22 IRMA-associated neovascularizations were identified using OCTA. All IRMAs originated from and drained into veins in pruned-tree-like shapes. IRMAs originated from the major retinal vessels at the margin of the CNP, extended into retina and were always confined within a single original nonperfused area. All IRMA-associated neovascularizations originated from IRMAs with a sea-fan-like appearance. The IRMA associated neovascularizations crossed retinal venous and extended to both sides. The main part of these structures was intraretinal, except some advancing tips that breached the internal limiting membrane (ILM) to form neovascularization, and were adhered firmly to the retina; 91% (20/22) of IRMA-associated neovascularizations were located in the CNPs, and 9% (2/22) were located at the margin of CNPs. The affiliated NPAs of IRMA-associated

neovascularizations were  $26.1\text{mm}^2 \pm 4.2\text{mm}^2$ , significantly larger than the IRMAs ( $12.9\text{mm}^2 \pm 4.7\text{mm}^2$ ,  $P < 0.05$ ). The initial layers showed no statistic difference between the groups ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** OCTA is an effective method for detecting both IRMA and neovascularization in DR. IRMA and associated neovascularization had significantly different clinical characteristics that can be differentiated by OCTA, and therefore may be useful to better understand pathophysiological mechanisms and to guide efficient therapeutic strategies for DR patients.

• **KEYWORDS:** intraretinal microvascular abnormality; neovascularization; optical coherence tomography angiography; clinical characteristics

**Citation:** Yang XL, Fang HZ, Zhou TY, *et al.* Clinical characterization of intraretinal microvascular abnormality and associated neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(1):164-168

## 0 引言

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的晚期微血管并发症,也是全球工作年龄人群致盲的首要原因<sup>[1]</sup>。视网膜内微血管异常 (intraretinal microvascular abnormality, IRMA) 是非增殖期糖尿病性视网膜病变的终末阶段<sup>[2-3]</sup>,也是最为接近增殖期糖尿病性视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的眼底表现。但是,由于缺乏有效的检查手段,我们目前对 IRMA 及由 IRMA 发展而来的新生血管的临床特征了解有限。

光相干断层扫描血流成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 能够在微循环水平对视网膜血管成二维或者三维图像,对视网膜血管的成像、探测而言是一项革命性的技术<sup>[4-5]</sup>。去相干振幅造影 (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA) 算法进一步提高了探测血流的信噪比<sup>[6]</sup>,从而使得对血流的探测与可视化,特别是对视网膜血管进行逐层扫描成为可能<sup>[7]</sup>。既往研究表明根据血管来源可以将 PDR 新生血管分为三种类型<sup>[8]</sup>。1 型新生血管来源于视网膜静脉端,呈“树”样的结构特点;2 型新生血管来源于毛细血管,呈“章鱼”样的结构;3 型新生血管来源于 IRMA,表现为“海扇”样外观。但 IRMA 与 IRMA 来源新生血管的临床特征的区别,及 IRMA 如何进展到“海扇”样视网膜前新生血管仍需要进一步的研究。本研究的目的是通过联合 FFA 及 OCTA 检查,总结分析 IRMA 及由 IRMA 来源的视网膜新生血管的临床特征。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究是前瞻性、观察性的研究。本项研究经温州医科大学附属眼视光医院伦理委员会批准,遵照《赫尔辛基宣言》执行。纳入标准:未经治疗的,于 2016-10/2017-12 期间在我院诊断为 DR,经 FFA 检查明确有 IRMA 或者视网膜新生血管,并且 OCTA 扫描信号的强度大于 6 者纳入研究。对纳入研究的患者进行详细的眼科检查,包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯检查、散瞳后眼底检查、眼底照相及 OCTA。排除标准:眼球无法固视,严重屈光介质混浊 (玻

璃体积血、白内障、角膜瘢痕等),因其他原因引起视网膜新生血管的疾病 (如视网膜动静脉阻塞、视网膜血管炎、眼缺血综合征、镰状细胞视网膜病变等),进行过玻璃体视网膜手术、全视网膜激光光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 或玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗的患者。

**1.2 方法** 本研究使用 RTVue XR Avanti (RT-VUE XR, Optivue, Fremont, CA) 进行眼底扫描检查。仪器使用的光源波长为 840nm,带宽为 50nm, A 超扫描速率为 70000 次/秒,每个 B 型扫描包含 304 个 A 超,血流的探测采用高效的 SSADA 算法。OCTA 检查时选择 3mm×3mm 模式以获得更为清晰的高分辨率的图像。在 FFA 的引导下,通过 RTVue XR Avanti 对 IRMA 及新生血管病灶进行扫描,将高质量的 IRMA 及 IRMA 来源新生血管的 OCTA 图像纳入研究。血管来源层次的判定方法如下:将下界线固定在外丛状层以外,从与下界线重合处开始慢慢向上拉动上界线。这时在 en-face 界面上,两层界线之间的血流信号逐渐增多。通过两个步骤来确定血管的来源层次:(1)缓慢拉动上界线,直到在 en-face 界面中 IRMA 与来源的视网膜血管在接口处的管径刚好最粗。(2)在 en-face 界面中,使得扫描线刚好通过 IRMA 与原视网膜血管的接口处。然后微调上界线,使它在 B-scan 的界面中刚好位于 IRMA 血管信号的中心。这时,上界线的层次就是 IRMA 的来源层次 (图 1)。采用同样的方法以确定 IRMA 来源的新生血管病灶的来源层次。

本研究联合 FFA 及 OCTA 来确定无灌注区的边界。通过对 FFA 图像中的标尺进行矫正后,采用 Image J software version 1.48 (National Institutes of Health, Bethesda, MD) 测量无灌注区面积 (nonperfusion areas, NPAs)。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,数据以平均值±标准差表示。IRMA 及 IRMA 来源的新生血管来源层次的比较采用非参数检验,NPAs 比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

对 51 例患者 57 眼 (单眼 45 例,双眼 6 例) 进行了 FFA 及 OCTA 检查。经 FFA 确诊的 IRMA 病灶 24 个,新生血管病灶 148 个。其中,OCTA 成功扫描到 IRMA 病灶 20 个,IRMA 来源的新生血管病灶 22 个。将高质量的 IRMA 及 IRMA 来源的新生血管 OCTA 图像纳入本次研究。共纳入 36 例患者 39 眼 (单眼 33 例,双眼 3 例) 纳入研究。其中男 19 例 20 眼,女 17 例 19 眼,平均年龄  $54.3 \pm 4.7$  岁。20 个 IRMA 病灶均位于视网膜内,并在视网膜内走行,没有突破内界膜向玻璃体腔内生长。在 FFA 中表现为无渗漏或者仅在 IRMA 生长的“头端”表现为少量荧光渗漏。IRMA 病灶均来源并回流于视网膜静脉,血管分支很少,结构简单,IRMA 主干间没有“细丝”样的小血管相连,表现为“经修剪过的树干”样外观 (图 1)。OCTA 扫描到的 20 个 IRMA 病灶中,12 个病灶来源于视网膜内核层,4 个来源于神经节细胞层,4 个来源于神经纤维层。20 例 IRMA 均从无灌注区边缘的视网膜静脉长出,向无灌注区一侧延伸、生长,并且没有 IRMA 跨过视网膜静脉向另一侧生长。IRMA 旁的平均无灌注区面积为  $12.9 \pm 4.7\text{mm}^2$ 。

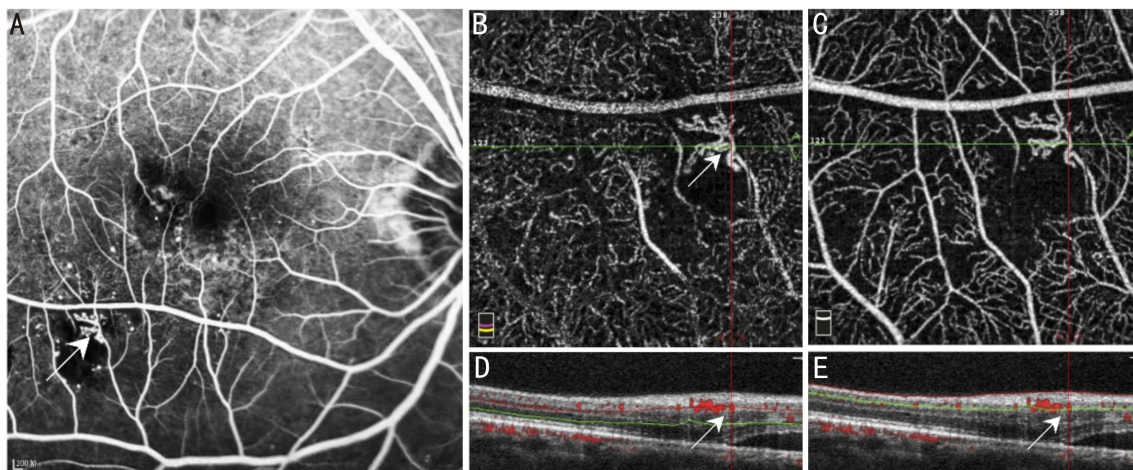


图1 IRMA的FFA及OCTA图像 A:FFA显示IRMA(箭头)位于无灌注区边缘,分支较少,无明显荧光渗漏。B、D:en-face界面中,IRMA表现为“经修剪过的树干”样外观,分支较少,从视网膜静脉长出并回流视网膜静脉,位于无灌注区的边缘;B-scan界面显示IRMA起源于神经节细胞层(箭头)。C、E:en-face界面显示出完整的IRMA血流信号;B-scan界面表明IRMA始终位于视网膜内(箭头),未突破内界膜。

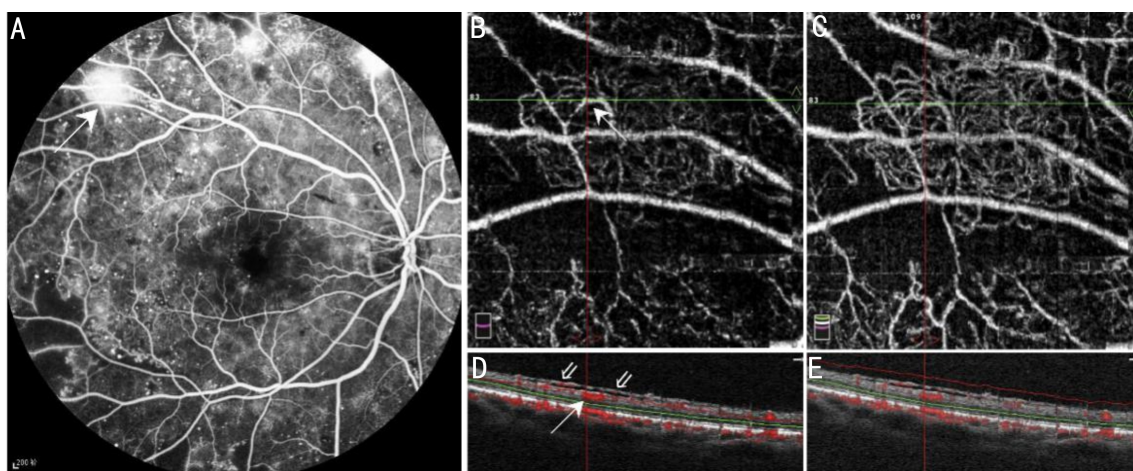


图2 IRMA来源的新生血管的FFA及OCTA图像 A:FFA图像中新生血管(箭头)位于无灌注区内,横跨视网膜静脉,渗漏明显,其血管结构无法观察。B、D:结合en-face界面及B-scan界面,IRMA来源的新生血管主体在视网膜内(箭头),有些分支突破内界膜形成视网膜前新生血管(空心箭头)。C、E:随着上界线的上移,en-face界面显示了完整的IRMA来源的新生血管,类似于“海扇”样的结构。

22个IRMA来源的新生血管病灶的主体在视网膜内,有个别分支突破内界膜沿着玻璃体后皮质生长,在FFA中表现为显著的荧光渗漏。IRMA来源的新生血管病灶,血管分支较多,主干间有大量“细丝”样的小血管相连,表现为“海扇”样的外观(图2)。OCTA扫描到的22个IRMA来源的新生血管病灶中,13个病灶来源于内核层,5个来源于神经节细胞层,4个来源于神经纤维层。20个IRMA来源的新生血管(91%)横跨视网膜静脉,向视网膜静脉两侧的无灌注区延伸、生长(图2),整体位于无灌注区内;2个IRMA来源的新生血管(9%)位于无灌注区的边缘,与单纯的IRMA非常相似,但是在主干间有“细丝”样的小血管相连(图3)。IRMA来源的新生血管旁的无灌注区面积为 $26.1 \pm 4.2 \text{mm}^2$ ,大于单纯IRMA的无灌注区面积 $12.9 \pm 4.7 \text{mm}^2$ ,差异有统计学意义( $t = -9.4, P < 0.05$ )。IRMA及IRMA来源的新生血管的来源层次差异无统计学意义( $Z = 0.059, P > 0.05$ )。IRMA与IRMA来源新生血管的临床特征见表1。

### 3 讨论

视网膜及视盘处长出新生血管,在FFA中表现为明显的荧光渗漏是PDR的诊断依据之一<sup>[9-10]</sup>。在OCTA出

现之前,因为缺乏有效的检查手段,我们对新生血管的一些特点知之甚少。随着OCTA技术的出现及算法的改进,使得我们能够利用OCTA在微血管水平对血流进行逐层的观察,为进一步阐明IRMA及IRMA来源的新生血管的临床特征创造了条件。

IRMA及IRMA来源的新生血管具有不同的形态学特征。毛细血管无灌注区内的迂曲扩张、通常呈环状,在FFA中无渗漏或渗漏不明显的异常血管称为IRMA<sup>[2]</sup>。基于FFA的表现,Muraoka等<sup>[2]</sup>在1984年提出了IRMA的诊断标准。考虑到在FFA图像中,新生血管渗漏可能对无灌注区边界的判断造成影响。OCTA检查能够对无灌注区清晰成像而不受血管渗漏的影响,但OCTA扫描面积较小,有时不能囊括整个无灌注区。因此,本研究综合FFA及OCTA的检查结果,进一步阐明两者在形态学表现上的差异。血管分支突破内界膜长入玻璃体腔,即发展成为IRMA来源的新生血管,需要与单纯的IRMA进行鉴别。单纯IRMA血管分支很少,主干间没有“细丝”样的血管相连,表现为“经修剪过的树干”样的外观,并且只在视网膜静脉靠近无灌注区的一侧生长;IRMA来源的新生血管分支较多,主干间有大量“细丝”样小血管连接,表现为

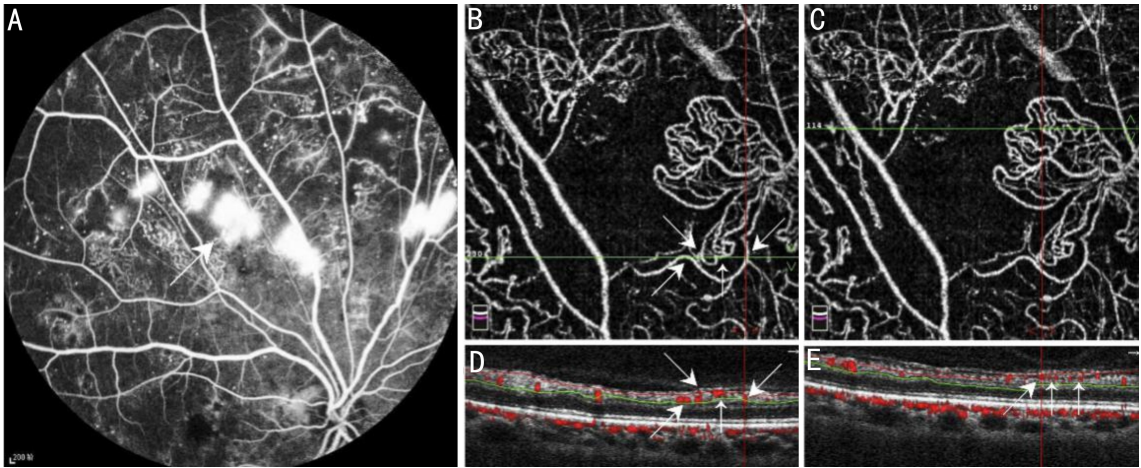


图3 IRMA 来源的新生血管的 FFA 及 OCTA 图像 A: FFA 中新生血管(箭头)位于无灌注区边缘, 渗漏明显, 其血管结构无法观察。B、D: en-face 界面显示其由相对较粗的血管支及“细丝”样的血管组成; B-scan 界面显示较粗的血管支位于视网膜内(箭头)。C、E: “细丝”样血管突破内界膜, 与玻璃体后皮质相连; 玻璃体后皮质与视网膜之间有很多的“细丝”样血管, 使得两者之间黏连的非常紧密。

表 1 IRMA 与 IRMA 来源新生血管的临床特征比较

分组	来源	来源层次	外观	与来源的视网膜静脉的位置关系	与无灌注区位置关系	无灌注区面积(mm <sup>2</sup> )	生长方向	是否突破内界膜	FFA 渗漏情况
IRMA	视网膜静脉	NFL(4)、GCL(4)、INL(12)	分支少, “树干”样	在视网膜静脉的无灌注区一侧生长	位于无灌注区边缘	12.9±4.7	由边缘向无灌注区内	否	无或少量渗漏
IRMA 来源的新生血管	IRMA	NFL(4)、GCL(5)、INL(13)	分支多, “海扇”样	横跨视网膜静脉生长	位于无灌注区内	26.1±4.2	向各个方向生长	是	显著渗漏

注: NFL: 神经纤维层; GCL: 神经节细胞层; INL: 视网膜内核层。

“海扇”样的外观, 整个新生血管横跨视网膜静脉的两侧。在 OCTA 中, “细丝”样的小血管往往是视网膜前新生血管的典型表现; 而“细丝”样小血管的消退则表明新生血管逐渐成熟化<sup>[11]</sup>。IRMA 的整体完全位于视网膜内, 没有血管分支突破内界膜; 而 IRMA 来源的新生血管虽然主体在视网膜内, 但是有个别分支突破内界膜沿着玻璃体后皮质生长, 与视网膜黏连紧密。IRMA 位于无灌注区的边缘, 向无灌注区内生长并且不会越过无灌注区; 大部分 IRMA 来源的新生血管位于无灌注区当中, 它可以越过无灌注区的边界向外延伸。另外, IRMA 来源的新生血管的无灌注区面积大于 IRMA 旁的无灌注区面积。综合以上两者的形态学特征比较, 我们推测, 随着病情及缺氧的加重, 无灌注区面积增大, 原来仅位于视网膜静脉一侧的 IRMA 开始向静脉的另一侧生长, 并且使得整个 IRMA 位于无灌注区内。最终, IRMA 发出分支突破内界膜形成了 IRMA 来源的新生血管。另外, 一旦在眼底检查中发现以下情况: IRMA 的血管分支开始增多; IRMA 由视网膜静脉的一侧生长变为横跨视网膜静脉生长; “细丝”样血管增多, 往往表明视网膜缺血缺氧加重, IRMA 可能进展为视网膜前新生血管。

OCTA 能够无创地鉴别 IRMA 及视网膜前新生血管。以往对于这种视网膜内迂曲扩张血管的来源存在争议, 后来临床病理学<sup>[12]</sup>及眼底荧光造影<sup>[2]</sup>均证实这些血管为视网膜内的新生血管。在眼底检查中如果发现视网膜内迂曲扩张的血管, 也就是 IRMA, 意味着 DR 已经进入增殖前

期<sup>[2]</sup>, 具有重要的临床意义。但是在临床中, 有时难以将 IRMA 与视网膜新生血管进行鉴别。在以往, 对两者进行鉴别的金标准是 FFA。IRMA 在 FFA 中表现为无荧光渗漏, 或者仅有很少量的渗漏, 而新生血管在 FFA 检查中有显著的荧光渗漏。但是, FFA 检查是有创的, 而且有比例很低但却是致命的过敏性休克的风险<sup>[13]</sup>。因此, 仅仅为了鉴别 IRMA 与新生血管而做 FFA 检查是不必要的。本研究表明, 血管是否突破内界膜长入玻璃体腔, 是 IRMA 与新生血管的关键鉴别点。这与以往的研究结果是一致的<sup>[8-9]</sup>。而 OCTA 的 B-scan 界面能够清楚的显示血管是否突破内界膜, 从而帮助临床医生对两者进行鉴别。同时, OCTA 具有无创性及可重复检查的优点, 是临床鉴别 IRMA 与新生血管的有效手段。

IRMA 在 FFA 中表现为无荧光渗漏或仅在生长的头端有少量渗漏; IRMA 来源的视网膜前新生血管在 FFA 中表现为显著的荧光渗漏。IRMA 在 FFA 中不渗漏或渗漏不明显可能与 IRMA 生长较慢有关<sup>[2]</sup>。较慢的生长过程使得血管内皮细胞更为成熟, 细胞间的连接更为紧密。另外一个可能的原因是, 在视网膜内与视网膜外, 血管对周细胞的募集能力不一样。血管周细胞的覆盖密度在不同的组织中相差很大, 尤其以视网膜内覆盖密度最大, 甚至大于颅内血管的覆盖密度<sup>[14-15]</sup>。既往研究表明, 周细胞对血管的生长、稳定, 特别是对视网膜血管的紧密连接至关重要<sup>[16-18]</sup>。IRMA 在视网膜内生长缓慢, 能够募集到足够的周细胞, 血管相对比较成熟, 具有良好的紧密连接。

而一旦血管突破内界膜长入玻璃体腔,周细胞的募集能力明显下降,没有形成良好的紧密连接,从而在 FFA 中表现为明显的荧光渗漏。

本研究仍然存在不足之处:(1)本研究为横断面研究,未能观察由 IRMA 直接进展到 IRMA 来源的新生血管的过程。(2)OCTA 的扫描面积很小,就算是最大的范围 8mm×8mm 的扫描模式仍然比标准的眼底照相范围要小很多。因此,对周边部的新生血管病灶的检查非常困难。随着超高速扫频 OCTA (swept-source optical coherence tomography angiography, SS-OCTA) 技术的发展,目前已经能对中周部的血管病灶进行 OCTA 检查<sup>[19]</sup>。(3)OCTA 无法对所有 FFA 确定的新生血管病灶进行检查,但是因为大部分新生血管病灶位于距视盘 1~4DD 的范围<sup>[20-21]</sup>, 95% 新生血管位于距离视盘 6DD 的范围以内<sup>[21]</sup>。所以, OCTA 对新生血管包括 IRMA 来说仍然是非常有效的检查手段。

OCTA 是 IRMA 及 PDR 新生血管的有效检查手段,它能够逐层地在微血管水平显示视网膜血管的形态学特点。本研究揭示了 IRMA 及 IRMA 来源的新生血管的临床特征,提出并丰富了两者的鉴别方法,为 DR 患者的诊断及随访治疗提供重要的临床依据。

#### 参考文献

- 1 Schreier V, Brouwers J, Van Huet RAC, et al. Long-term outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2020 [Epub ahead of print]
- 2 Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91(12):1440-1446
- 3 Cui Y, Zhu Y, Wang JC, et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2020 [Epub ahead of print]
- 4 Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 5 Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50
- 6 Gao SS, Jia Y, Liu L, et al. Compensation for Reflectance Variation in Vessel Density Quantification by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4485-4492
- 7 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence

- tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):35-44
- 8 Pan J, Chen D, Yang X, et al. Characteristics of Neovascularization in Early Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2018;192(8):146-156
- 9 Lee CS, Lee AY, Sim DA, et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):101-110
- 10 Russell JF, Shi Y, Hinkle JW, et al. Longitudinal Wide-Field Swept-Source OCT Angiography of Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation. *Ophthalmol Retina* 2019;3(4):350-361
- 11 Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, et al. Characteristics of retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy imaged by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(14):6247-6255
- 12 De Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinical copathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. *Arch Ophthalmol* 1976;94(10):1766-1773
- 13 Zhou H, Chu Z, Zhang Q, et al. Attenuation correction assisted automatic segmentation for assessing choroidal thickness and vasculature with swept-source OCT. *Biomed Opt Express* 2018;9(12):6067-6080
- 14 Sims DE. Recent advances in pericyte biology -- implications for health and disease. *Can J Cardiol* 1991;7:431-443
- 15 Frank RN, Dutta S, Mancini MA. Pericyte coverage is greater in the retinal than in the cerebral capillaries of the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1086-1091
- 16 Díaz-Corúñez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* 2017;139:123-137
- 17 Trost A, Lange S, Schroedl F, et al. Brain and Retinal Pericytes: Origin, Function and Role. *Front Cell Neurosci* 2016;10:20
- 18 Arboleda-Velasquez JF, Valdez CN, Marko CK, et al. From pathobiology to the targeting of pericytes for the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2015;15(2):573
- 19 Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, et al. New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography. *Dev Ophthalmol* 2016;56:113-121
- 20 Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981;88(7):601-612
- 21 Feman SS, Leonard-Martin TC, Semchyshyn TM. The topographic distribution of the first sites of diabetic retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):704-706