

OCTA 定量分析无临床可见糖尿病视网膜病变的 2 型糖尿病患者视盘旁血流密度

李海东, 方伟, 吴素兰, 廉恒丽, 徐小琼, 董思思, 沈丽君

引用:李海东,方伟,吴素兰,等. OCTA 定量分析无临床可见糖尿病视网膜病变的 2 型糖尿病患者视盘旁血流密度. 国际眼科杂志 2021;21(5):915-918

基金项目:温州市科技局基础性医疗卫生科技项目(No. Y20190639)

作者单位:(310020)中国浙江省杭州市,温州医科大学附属眼视光医院杭州院区

作者简介:李海东,男,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:沈丽君,女,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病. slj@mail.eye.ac.cn

收稿日期:2020-09-17 修回日期:2021-04-01

摘要

目的:应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)定量分析无明显临床可见糖尿病视网膜病变(NDR)临床特征的 2 型糖尿病患者视盘旁血流密度的变化。

方法:回顾性临床研究。收集 2019-01/12 于温州医科大学附属眼视光医院杭州院区连续就诊的 NDR 患者(NDR 组)38 例 38 眼和健康体检者(正常对照组)30 例 30 眼纳入研究。两组受检者均行 OCTA 检查,选择视盘 HD 4.5mm×4.5mm 血流成像扫描模式,设备自带软件将视盘旁划分为鼻上(NS),鼻下(NI),下鼻(IN),下颞(IT),颞下(TI),颞上(TS),上颞(ST)和上鼻(SN)8 个象限,测量平均及各象限视盘旁放射状毛细血管网血流密度(ppVD)和视盘旁视网膜神经纤维层(pRNFL)厚度。观察两组受检眼 ppVD 和 pRNFL 变化情况,Pearson 相关分析 NDR 组各象限 ppVD 与 pRNFL 的相关性。

结果:与正常对照组受检眼比较,NDR 组患眼平均及 NS、NI、IN、IT、TI、TS、ST 和 SN 各象限 ppVD 均降低($P < 0.05$);平均及各象限 pRNFL 厚度均降低,但无差异($P > 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,NDR 组 TI、TS、SN、NS 和 NI 象限 pRNFL 厚度与 ppVD 呈正相关($r = 0.578, 0.427, 0.577, 0.397, 0.317$,均 $P < 0.05$)。

结论:2 型糖尿病患者在尚无临床可见糖尿病视网膜病变之前已经出现视盘旁血流密度下降,OCTA 有助于早期监测。

关键词:糖尿病视网膜病变;视神经病变,缺血性/诊断;局部血流;体层摄影术;光学相干

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.35

Quantifying peripapillary vessel density in type 2 diabetic patients without clinically detectable retinopathy using OCTA

Hai-Dong Li, Wei Fang, Su-Lan Wu, Heng-Li Lian, Xiao-Qiong Xu, Si-Si Dong, Li-Jun Shen

Foundation item: Basic Medical and Health Science and Technology

Project of Wenzhou Municipal Science and Technology Bureau (No. Y20190639)

Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Jun Shen. Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou 310020, Zhejiang Province, China. slj@mail.eye.ac.cn

Received:2020-09-17 Accepted:2021-04-01

Abstract

• **AIM:** To quantify changes in peripapillary vessel density in patients with type 2 diabetic mellitus (DM) without clinical features of diabetic retinopathy (DR) by OCT angiography (OCTA).

• **METHODS:** A retrospective clinical study. From January to December 2019, 38 type 2 DM patients without DR (38 eyes, NDR group) and 30 normal subjects (30 eyes, control group) in Eye Hospital of Wenzhou Medical University at Hangzhou were included in the study. The optic nerve head was scanned by OCTA with HD 4.5mm×4.5mm imaging scanning mode for all subjects. The software automatically divides the peripapillary region into 8 sectors, designated as nasal superior (NS), nasal inferior (NI), inferior nasal (IN), inferior tempo (IT), tempo inferior (TI), tempo superior (TS), superior tempo (ST) and superior nasal (SN). Radial peripapillary capillaries vessel density (ppVD) and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness of entire peripapillary area and each sector were measured. The discrepancy of ppVD and pRNFL thickness between the two groups was also analyzed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between ppVD and pRNFL in each quadrant of NDR group.

• **RESULTS:** The mean ppVD value and NS, NI, IN, IT, TI, TS, ST and SN sector values were all significantly lower in NDR group compared to normal controls (all $P < 0.05$). The mean and each sector pRNFL thickness was reduced in NDR group compared with the control group, but the difference was not statistically significant (all $P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the significant positive correlation was found between ppVD and pRNFL thickness in TI, TS, SN, NS and NI sector ($r = 0.578, 0.427, 0.577, 0.397, 0.317$; all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Peripapillary vessel density has decreased in eyes of patients with type 2 DM before clinically detectable retinopathy and OCTA is helpful for early monitoring.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; optic neuropathy; ischemic/diagnosis; regional blood flow; tomography; optical coherence

Citation: Li HD, Fang W, Wu SL, et al. Quantifying peripapillary vessel density in type 2 diabetic patients without clinically detectable retinopathy using OCTA. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(5):915-918

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)眼部并发症已成为工作年龄人群主要的致盲原因^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病视神经病变(diabetic optic neuropathy, DON)都属于DM眼部并发症的典型代表,目前DR已有较多研究,但DON却未得到足够关注。由于DON可能导致视力受损甚至视神经萎缩的严重后果,所以临床上应力求尽早发现、合理干预,通过加强对视神经的保护而最大程度上改善患者视功能^[2]。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomographic angiography, OCTA)作为一种可以实时、快速进行视网膜和视盘血流成像的非侵入性成像技术,无需造影剂就能清晰显示视网膜微血管结构,并能够量化分析血流密度情况,具有良好的可重复性和一致性^[3]。已有研究表明OCTA可以量化DR患者黄斑血流变化的情况,为早期监测糖尿病的进展提供有效手段^[4],另有多项研究发现DM患者在出现明显临床可见DR之前,OCTA检测已经可以检测到视网膜血流密度的下降^[5-7],但OCTA对于早期DM患者视盘旁血流密度变化情况的研究尚不多见。本研究采用OCTA测量一组无临床可见DR的2型DM患者视盘旁放射状毛细血管网血流密度(peripapillary capillaries vessel density, ppVD)和视盘旁视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)厚度,观察分析其变化情况。现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性临床研究,符合《赫尔辛基宣言》原则,经医院伦理委员会审核批准。收集2019-01/12于温州医科大学附属眼视光医院杭州院区连续就诊的无临床可见DR的2型DM患者(NDR组),纳入标准:(1)符合2型DM诊断标准^[1];(2)符合无临床可见DR(NDR)诊断标准^[8];(3)年龄18~70岁。排除标准:(1)DON;(2)NPDR;(3)PDR;(4)除DM外其他原因导致的视网膜病变;(5)除DM外其他原因导致的视神经病变(如青光眼、缺血性视神经病变等);(6)全身无明显疾病仅有视神经病变;(7)既往已接受过视网膜激光光凝、玻璃体腔注射药物等相关治疗的DR患者;(8)既往眼部外伤史或接受眼内手术者;(9)屈光间质混浊影响眼底观察者;(10)可能与眼部血管和视神经有关的全身疾病(如高血压、心脑血管疾病、肾病等)。选取同期健康体检者30名作为正常对照组,纳入标准:(1)年龄18~70岁;(2)眼部无明显异常改变。排除标准:(1)既往眼部疾病者,如青光眼、葡萄膜炎、视网膜血管性疾病、视神经疾病、黄斑部疾病等;(2)既往眼部外伤史或接受眼内手术者;(3)可能与眼部血管和视神经有关的全身疾病(如高血压、心脑血管疾病、肾病等);(4)屈光间质混浊影响眼底观察者。两组受检者均签署知情同意书。

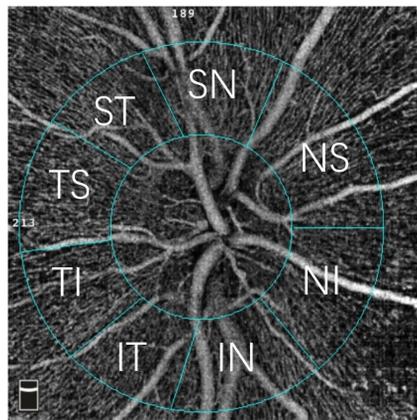


图1 视盘旁8个象限分区 受检眼(正常对照组,右眼)以视盘中心点为中心、宽2mm环形区域(内、外环直径分别为2、4mm)作为测量区,按Garway-Heath分区方法划分为鼻上(NS),鼻下(NI),下鼻(IN),下颞(IT),颞下(TI),颞上(TS),上颞(ST)和上鼻(SN)8个象限。

1.2 方法 受检眼均行视力、眼压、裂隙灯显微镜、眼底彩色照相、OCTA检查。采用数字眼底照相机行眼底彩色照相。成像范围为黄斑中心凹和视盘为中心50°,拍摄视盘、后极部、上方(superior, S)、下方(inferior, I)、鼻侧(nasal, N)、颞侧(tempo, T)、鼻上、鼻下、颞上和颞下象限各1张。OCTA检查选择视盘HD4.5mm×4.5mm血流成像扫描模式,图像质量>5/10。设备自带软件(版本2017.1.0.155)以受检眼视盘中心点为中心宽2mm环形区域(内、外环直径分别为2、4mm)作为视盘旁测量区,自动测量pRNFL厚度及整个平面血流密度(whole image vessel density, wiVD),包括视盘旁放射状毛细血管(radial peripapillary capillary, RPC)、ppVD,分别计算pRNFL和ppVD在平均及鼻上(nasal superior, NS),鼻下(nasal inferior, NI),下鼻(inferior nasal, IN),下颞(inferior tempo, IT),颞下(tempo inferior, TI),颞上(tempo superior, TS),上颞(superior tempo, ST)和上鼻(superior nasal, SN)(Garway-Heath分区^[9],图1)8个象限的参数值。眼底彩色照相和OCTA检查均由同一名操作熟练的技师完成。由2名经验丰富的眼底病医师独立阅片诊断和分型,排除两者间诊断不一致者。

统计学分析:采用SPSS 23.0软件行统计学分析处理。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验呈正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料的组间比较行 χ^2 检验。两组受检眼ppVD、pRNFL参数比较行独立样本t检验。采用Pearson相关分析NDR组各象限ppVD与pRNFL的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

NDR组38例38眼(均选择右眼)中男17例17眼,女21例21眼;年龄47~63(平均 55.74 ± 4.34)岁,病程0.5~24(平均 8.28 ± 5.87)a。选取同期健康体检者30名30眼,均选择右眼作为正常对照组,其中男13名13眼,女17名17眼;年龄47~67(平均 54.47 ± 7.35)岁。两组受检者年龄($t = -0.839, P = 0.406$)、性别构成比($\chi^2 = 0.013, P = 0.908$)比较差异无统计学意义。

NDR组和正常对照组的ppVD均表现为IT象限最高、NI象限最低的分布特点(图2),两组pRNFL厚度均表现为下方(IN、IT)、上方(SN、ST)、鼻侧(NS、NI)、颞侧

表1 两组受检眼视盘旁各象限 ppVD 比较

组别	眼数	平均	NS	NI	IN	IT	TI	TS	ST	SN
NDR 组	38	52.34±2.14	49.22±3.31	47.48±3.97	51.91±3.79	57.76±3.97	52.40±2.88	56.32±2.41	55.33±3.17	50.62±3.78
正常对照组	30	54.81±1.68	51.85±3.11	49.57±3.77	55.81±2.37	60.55±2.77	54.03±2.32	58.28±2.40	58.23±3.01	53.59±2.58
<i>t</i>		5.192	3.337	2.202	5.181	3.405	2.526	3.341	3.820	3.841
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.031	<0.001	0.001	0.014	0.001	<0.001	<0.001

注:正常对照组:健康体检者。

表2 两组受检眼视盘旁各象限 pRNFL 厚度比较

组别	眼数	平均	NS	NI	IN	IT	TI	TS	ST	SN
NDR 组	38	114.12±13.75	108.18±17.60	87.81±18.72	148.01±25.77	148.34±21.37	72.76±12.91	80.29±12.63	131.13±22.63	143.05±26.20
正常对照组	30	116.75±12.81	108.40±18.14	88.65±16.07	153.77±21.39	155.05±25.93	73.33±13.22	81.52±11.85	134.80±20.40	146.35±23.41
<i>t</i>		0.811	0.050	0.194	0.984	1.170	0.179	0.409	0.693	0.540
<i>P</i>		0.420	0.961	0.847	0.329	0.246	0.859	0.684	0.491	0.591

注:正常对照组:健康体检者。

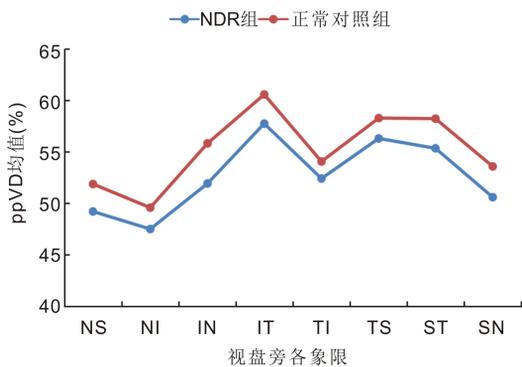


图2 两组受检眼视盘旁各象限 ppVD 分布特点。

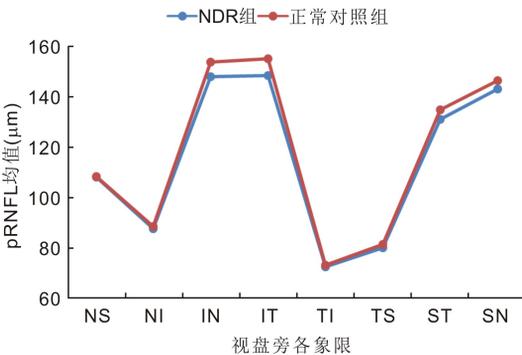


图3 两组受检眼视盘旁各象限 pRNFL 分布特点。

(TS、TI)象限依次降低规律(图3)。与正常对照组相比,NDR组平均和各象限 ppVD 均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$,表1),NDR组平均和各象限 pRNFL 厚度均降低,但差异均无统计学意义($P>0.05$,表2)。

Pearson 相关性分析 NDR 组各象限 pRNFL 厚度与对应 ppVD 的结果显示, TI、TS 和 SN 呈正相关($r=0.578, P<0.001$; $r=0.427, P=0.008$; $r=0.577, P<0.001$), NS 和 NI 象限呈正相关($r=0.397, P=0.014$; $r=0.317, P=0.049$), 而 IN、IT 和 ST 象限无明显相关性($r=0.289, P=0.078$; $r=-0.191, P=0.250$; $r=-0.077, P=0.647$)。

3 讨论

RPC 是位于视盘周围视网膜神经纤维层最表层的血管网络,其毛细血管走行相对较长且平直,又与视网膜神经节细胞轴突相平行,是视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)最重要的营养供给^[10-11]。很多视网膜血管疾病和视神经疾病都与 RPC 关系密切,故对其深入

研究意义重大。以往对活体人眼 RPC 的观察主要是通过荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA),但 FFA 因其荧光素渗漏、难于定量分析和有创性等不足影响了其临床使用和研究,而近年来用于临床的 OCTA 检查作为一种非侵入、可重复及操作方便快捷的新型血管成像技术,能够快速无创地进行视网膜和视盘血流成像^[12]。已有 OCTA 应用于正常人眼 RPC 与 RNFL 的研究^[13]发现,两者成比例地存在于视盘周围的浅层视网膜中,这不仅支持了 RPC 营养供给 RNFL 的既往观点,而且为其他相关临床眼病的研究提供了参考。

目前理论认为糖尿病患者眼部一旦出现临床可见的 DR 病变,则很难逆转这些病理损害^[14],同时越来越多的证据表明糖尿病患者在出现临床可见的眼底损害之前已经发生神经血管损伤^[5, 15]。本研究结果显示 NDR 组平均 ppVD 较正常组降低,这与既往研究结果一致^[15-16]。Vujosevic 等^[16]应用 OCTA 研究 DM 患者早期视网膜神经血管损害的结果发现,DM 患者在出现临床可见的 DR 表现之前,已经发生视盘旁血管形态异常和血流密度下降。Zeng 等^[15]也发现 NDR 患者 RPC 血流密度出现下降,但两项研究均未分析各象限的具体变化情况。本研究按鼻上(NS),鼻下(NI),下鼻(IN),下颞(IT),颞下(TI),颞上(TS),上颞(ST)和上鼻(SN)8个象限划分进一步比较了 NDR 组 ppVD 的变化情况,结果显示 NDR 组和正常对照组的 ppVD 均表现为 IT 象限最高、NI 象限最低的分布特点,更重要的结果是 NDR 组各象限 ppVD 均较正常组明显下降,这与 Cao 等^[17]研究结果基本一致。分析血流密度下降的原因可能是高血糖状态造成视网膜血管神经自动调节失衡的结果^[18],另外,血管内皮细胞的损伤也是慢性高血糖致病机制中的重要一环,一旦血管内皮细胞受损而出现数量减少,视网膜毛细血管就会出现脱细胞改变,造成血管密度下降,进而导致一系列 DR 的缺血性改变^[19]。

本研究关于 pRNFL 厚度的结果显示,两组 pRNFL 厚度均表现为下方(IN、IT)、上方(SN、ST)、鼻侧(NS、NI)、颞侧(TS、TI)象限依次降低规律,与正常眼视盘沿宽窄度按“下上鼻颞(ISNT)”顺序由高到低的变化规律相一致^[20]。目前理论认为 RPC 稀疏是判断视神经疾病严重程度的主要特征之一^[21-22],OCTA 相关研究发现 NAION

患眼 ppVD 变稀疏与 pRNFL 变薄具有正相关关系^[23]。我们前期的研究结果也显示早期 DR 患眼 ppVD 下降, pRNFL 变薄,而且两者正相关^[24]。Vujosevic 等^[16]研究发现无 DR 的 DM 患者下方象限 pRNFL 较正常对照组变薄,且 pRNFL 变薄与视盘旁血流密度下降具有相关性。Cao 等^[17]研究发现 NDR 患眼 pRNFL 厚度在 NS、IN 和 SN 象限比正常对照眼降低具有统计学意义,并认为在 DR 过程中的视盘旁微血管损害可能早于 pRNFL 缺损。本研究结果显示,NDR 组平均及各象限 pRNFL 普遍低于正常对照组,虽然差异尚无统计学意义,但相关性分析发现 NDR 组 pRNFL 下降与 ppVD 降低在 5 个亚象限均存在正相关关系。因此,我们也推测 NDR 患眼 ppVD 下降可能发生在 pRNFL 变薄之前,尤其是 TI、TS、SN、NS 和 NI 象限,临床上应重点关注与之对应 ppVD 的变化,以利于尽早发现与其相关的有临床意义的 pRNFL 变薄的情况,同时也为 DR 治疗领域中的血管损伤修复与神经保护治疗提供思路和参考。

本研究存在以下几足:(1)回顾性研究,样本量较小,有待前瞻性、大样本研究验证本研究结果;(2)未考虑糖尿病相关因素(如糖化血红蛋白)水平对 ppVD 的影响;(3)OCTA 技术本身存在一定限制,如扫描范围有限,期待日后完善。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版). 中华糖尿病杂志 2018; 10(1):4-67
- 2 李筱荣,黎晓新,惠延年. 糖尿病眼病. 北京:人民卫生出版社 2010:317-335
- 3 Lee MW, Kim KM, Lim HB, et al. Repeatability of vessel density measurements using optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Br J Ophthalmol* 2019;103(5):704-710
- 4 向湘,马红婕,唐仕波.OCTA 在 DR 患者黄斑血流密度观察中的应用.国际眼科杂志 2017;17(7):1344-1347
- 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 王健,陈松,何广辉,等. 无明显糖尿病视网膜膜病变的 2 型糖尿病患者黄斑区微血管改变的光相干断层扫描血管成像观察. 中华眼底病杂志 2017;1:15-18
- 7 Cao D, Yang D, Huang Z, 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
- 8 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜膜病变临床诊疗指南(2014 年).中华眼科杂志 2014; 50(11):851-865
- 9 Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, et al. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension Glaucoma eyes.

- Ophthalmology* 2000;107(10):1809-1815
- 10 Scoles D, Gray DC, Hunter JJ, et al. *In-vivo* imaging of retinal nerve fiber layer vasculature: imaging histology comparison. *BMC Ophthalmol* 2009;9:9
- 11 Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, et al. Topography and correlation of radial peripapillary capillary density network with retinal nerve fibre layer thickness. *Int Ophthalmol* 2018;38(3):967-974
- 12 黎晓新,石璇. 认识光相干断层扫描血管成像技术特色,提升光相干断层扫描血管成像技术临床应用水平. 中华眼底病杂志 2017; 1:3-6
- 13 Mase T, Ishibazawa A, Nagaoka T, et al. Radial peripapillary capillary network visualized using wide-field montage optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(9):504-510
- 14 Kim AY, Chu ZD, Shahidzadeh A, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):362-370
- 15 Zeng Y, Cao D, Yu H, et al. Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(12):1747-1752
- 16 Vujosevic S, Muraca A, Gatti V, et al. Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(12):5074-5081
- 17 Cao D, Yang D, Yu H, et al. Optic nerve head perfusion changes preceding peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in preclinical diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47(2):219-225
- 18 Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:174-190
- 19 Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-1912
- 20 叶天才,王宁利.临床青光电图谱.北京:人民卫生出版社 2007: 97-98
- 21 Chen JJ, Abou Chehade JE, Iezzi R Jr, et al. Optical Coherence Angiographic Demonstration of Retinal Changes From Chronic Optic Neuropathies. *Neuroophthalmology* 2017;41(2):76-83
- 22 Mamo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. *Am J Ophthalmol* 2016;170:41-49
- 23 Hata M, Oishi A, Muraoka Y, et al. Structural and Functional Analyses in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Neuroophthalmol* 2017;37(2):140-148
- 24 李海东,方伟,吴素兰,等. 糖尿病视网膜膜病变患眼视盘旁血流和视网膜神经纤维层厚度参数变化特征. 中华眼底病杂志 2020;6: 458-461