

OCTA 对糖尿病视网膜病变患者视网膜微血管检测

许厚银¹, 郎胜坤²

引用: 许厚银, 郎胜坤. OCTA 对糖尿病视网膜病变患者视网膜微血管检测. 国际眼科杂志 2022;22(2):327-330

作者单位:¹(300020) 中国天津市眼科医院 天津眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所 天津医科大学眼科临床学院;²(300163) 中国天津市, 中国人民武装警察部队特色医学中心

作者简介: 许厚银, 毕业于河北医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 白内障、玻璃体视网膜。

通讯作者: 许厚银. liugygd@sina.com

收稿日期: 2021-05-15 修回日期: 2022-01-05

摘要

目的: 探讨光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)在观察糖尿病视网膜病变(DR)患者视网膜微血管中的应用价值。

方法: 前瞻性研究。选取我院 2017-06/2019-12 期间收治的 84 例 98 眼 DR 患者为研究组, 进一步根据 DR 程度分为非增生型 DR 组和增生型 DR 组, 另选取 60 例 68 眼同期于我院体检的单纯性糖尿病患者为对照组。采用 OCTA 定量分析受试者的视网膜黄斑区微血管, 采用自带分析软件获得浅层、深层旁中心凹视网膜的血流密度(SCP、DCP)、黄斑中心凹无血管区域(FAZ)面积以及周长、非圆指数(AI)、全层视网膜血流密度(FD-300)。比较各组间定量指标差异以及 OCTA 参数与 DR 严重程度的相关性和对 DR 的诊断价值。

结果: 研究组的 FD-300、SCP、DCP 均低于对照组($t = 6.476, 8.907, 5.078$, 均 $P < 0.05$), 而 FAZ 周长和 AI 高于对照组($t = 4.380, 10.542$, 均 $P < 0.05$)。增生型 DR 组的 FD-300、SCP、DCP 均低于非增生型 DR 组($t = 2.668, 3.408, 3.103$, 均 $P < 0.05$), 而 FAZ 周长和 AI 高于非增生型 DR 组($t = 2.550, 5.563$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, FD-300、SCP、DCP 与疾病严重程度呈负相关性($r = -0.485, -0.546, -0.522$, 均 $P < 0.05$), FAZ 周长、AI 与疾病严重程度呈正相关性($r = 0.426, 0.443$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, FD-300、SCP、DCP、FAZ 周长、FAZ 形态指数诊断 DR 的曲线下面积分别为 0.835 (95% CI: 0.722~0.947)、0.806 (95% CI: 0.701~0.911)、0.849 (95% CI: 0.770~0.928)、0.768 (95% CI: 0.641~0.896)、0.742 (95% CI: 0.633~0.850)。

结论: OCTA 可清晰监测 DR 患者视网膜黄斑区浅层、深层毛细血管形态, 血流密度定量指标与疾病严重程度呈负相关性, 对于 DR 的诊断具有较高的临床价值。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA); 视网膜微血管; 黄斑中心凹无血管区

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.30

Detection of retinal microvessels in patients with diabetic retinopathy by OCTA

Hou-Yin Xu¹, Sheng-Kun Lang²

¹Tianjin Eye Hospital; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Tianjin Institute of Ophthalmology; Clinical School of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; ²Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300163, China

Correspondence to: Hou-Yin Xu. Tianjin Eye Hospital; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Tianjin Institute of Ophthalmology; Clinical School of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China. liugygd@sina.com

Received: 2021-05-15 Accepted: 2022-01-05

Abstract

• **AIM:** To investigate the application value of optical coherence tomography angiography (OCTA) in observing retinal microvasculature in patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Prospective research. The 84 patients (98 eyes) with DR admitted to our hospital during 2017-06/2019-12 were selected as the study group, and were further divided into non-proliferative DR group and proliferative DR group according to the degree of DR. Another 60 cases (68 eyes) with simple diabetes mellitus who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The OCTA was used to quantitatively analyze the microvessels in the retinal macular area of the subject, and the built-in analysis software was used to obtain the blood flow density (SCP, DCP) of the superficial and deep parafoveal retina, the area and circumference of the foveal avascular zone (FAZ), the roundness index, full-thickness retinal blood flow density (FD-300). The differences of quantitative indexes, the correlation between OCTA parameters and DR severity and the diagnostic value of DR were compared.

• **RESULTS:** The study group's FD-300, SCP and DCP were lower than those of the control group ($t = 6.476, 8.907, 5.078$; all $P < 0.05$), while the FAZ circumference and the roundness index were higher than those of the control group ($t = 4.380, 10.542$; all $P < 0.05$). The FD-300, SCP and DCP of the proliferative DR group were lower than those of the non-proliferative DR group ($t = 2.668, 3.408, 3.103$; all $P < 0.05$), while the FAZ circumference and the roundness index were higher than those of the non-proliferative DR group ($t = 2.550, 5.563$; all $P < 0.05$). Pearson correlation

analysis shows that FD-300, SCP, DCP were negatively correlated with disease severity ($r = -0.485, -0.546, -0.522$; all $P < 0.05$), FAZ circumference and morphological index were positively correlated with disease severity ($r = 0.426, 0.443$; all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve for FD - 300, SCP, DCP, FAZ circumference, and FAZ morphological index to diagnose DR were 0.835 (95% CI: 0.722-0.947), 0.806 (95% CI: 0.701-0.911), 0.849 (95% CI: 0.770-0.928), 0.768 (95% CI: 0.641-0.896), 0.742 (95% CI: 0.633-0.850), respectively.

• CONCLUSION: OCTA can clearly monitor the morphology of superficial and deep capillaries in the macular area of patients with DR. The quantitative index of blood flow density is negatively correlated with the severity of the disease, which has high clinical value for the diagnosis of DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography (OCTA); retinal microvascular; foveal avascular zone

Citation: Xu HY, Lang SK. Detection of retinal microvessels in patients with diabetic retinopathy by OCTA. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(2):327-330

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)导致的视力损伤难以逆转,增生型患者容易出现失明,严重危及患者生活质量,因此早诊断、早预防对于改善 DR 患者预后至关重要^[1]。DR 早期患者视网膜毛细血管可出现内皮细胞损伤,随着疾病进展,可导致毛细血管受损、无灌注、通透性增加等,进而引起局部缺血缺氧、新生血管形成,最终导致增殖期 DR^[2]。荧光素眼底血管造影是诊断 DR 以及指导激光治疗的金标准,但检查时间较长,且属于有创性检查,存在造影剂过敏等风险,故而临床运用存在局限性^[3]。视网膜微血管异常是 DR 发病的关键环节^[4],精确评估黄斑区视网膜毛细血管情况(灌注缺损、新生血管、血管线性密度等)对于评估 DR 进展具有重要指导意义。光学相干断层血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)可分层显示视网膜与脉络膜的血管影像,区分浅层、深部血管丛,以及显示血管灌注、新生情况,研究发现 OCTA 还能发现黄斑中心凹无血管区域(foveal avascular zone, FAZ),对于疾病的早期诊断、评估至关重要^[5-6]。目前,关于 OCTA 检测视网膜微血管的定量指标在诊断 DR 患者以及评估疾病严重程度中的应用价值尚不明确,因此本文将通过实例进一步探讨,旨在为临床诊治提供指导。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取我院 2017-06/2019-12 期间收治的 84 例 98 眼 DR 患者为研究组,进一步根据 DR 程度分为非增生型 DR 组和增生型 DR 组,另选取 60 例 68 眼同期于我院体检的单纯性糖尿病患者为对照组。所有纳入对象年龄为 36~75 岁,DR 病程 2~18a。纳入标准:(1)均为 2 型糖尿病患者,符合中华医学会糖尿病学分会颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[7] 的诊断标准;(2)DR 的诊断均符合中华医学会眼科学会眼底病学组颁布的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014

年)》^[8] 的诊断标准;(3)非增生型 DR 组主要表现为毛细血管瘤样膨出、点状出血,眼底显示孤立的球形红点,大小各异;增生型 DR 主要表现为视乳头、视网膜出现新生血管,视网膜、纤维膜血管黏连,甚至出现玻璃体出血、牵引性视网膜脱离;(4)患者入组前均签署知情同意书,且该研究已获得伦理委员会批准。排除标准:(1)无法配合检查,视力极差或眼球震颤,屈光间质混浊;(2)高血压、机械性碰撞等其他原因引起的视网膜病变;(3)合并视神经相关疾病、玻璃体视网膜界面疾病;(4)有既往眼部手术史;(5)成像质量不佳,OCTA 图像扫描质量指数(SQI) < 6 。

1.2 方法 所有患眼均接受视力检查、裂隙灯检查、OCTA 检查。OCTA 检查具体操作如下:采用 RTvue XR 软件扫描所有受试者眼底。患者下颌置于颌托上,主机对准瞳孔,进入眼底,调整焦距,受检眼注视镜头内注视点。选择黄斑中心凹作为中心,选择 *angio-retina* 扫描,扫描范围 $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 。使用仪器自带软件分析测量图像,通过识别 FAZ 边缘毛细血管网而获得黄斑区 FAZ 的周长、面积以及非圆指数(AI),其中 AI 为周长与相同面积标准圆周长的比值,比值越接近于 1,表明越趋近圆形,FAZ 形态变化越明显。使用三维去投影技术获取黄斑区 $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 范围内浅层和深层旁中心凹视网膜血流密度(SCP、DCP),其中旁中心凹是指以黄斑中心凹为中点,直径 $1 \sim 3\text{mm}$ 环内视网膜的血流密度。另外,计算 FAZ 旁 $300\mu\text{m}$ 范围内全层视网膜血流密度(FD-300)。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用独立样本 t 检验。相关性评估采用 Pearson 相关性分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估各指标对 DR 诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料的比较 两组患者的性别、年龄、糖尿病病程等基线资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 OCTA 参数的比较 两组患者黄斑中心凹血流参数以及 FAZ 周长和形态指数比较,研究组的 FD-300、SCP、DCP 均低于对照组($t = 6.476, 8.907, 5.078$, 均 $P < 0.05$),而 FAZ 周长和 AI 高于对照组($t = 4.380, 10.542$, 均 $P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 2。

2.3 不同 DR 分级患者 OCTA 参数与疾病严重程度的关系 非增生型 DR 组有 54 例 60 眼,增生型 DR 组有 30 例 38 眼,两组患者的黄斑中心凹血流参数以及 FAZ 周长和形态指数比较,其中增生型 DR 组的 FD-300、SCP、DCP 均低于非增生型 DR 组($t = 2.668, 3.408, 3.103$, 均 $P < 0.05$),而 FAZ 周长和 AI 高于非增生型 DR 组($t = 2.550, 5.563$, 均 $P < 0.05$),差异均有统计学意义,见表 3。Pearson 相关性分析显示,FD-300、SCP、DCP 与疾病严重程度呈负相关性($r = -0.485, -0.546, -0.522$, 均 $P < 0.05$),FAZ 周长、AI 与疾病严重程度呈正相关性($r = 0.426, 0.443$, 均 $P < 0.05$),见表 4。

2.4 OCTA 参数诊断 DR 的价值 采用 ROC 曲线分析显示,FD-300、SCP、DCP、FAZ 周长 AI 诊断 DR 的曲线下面积分别为 0.835 (95% CI: 0.722~0.947)、0.806 (95% CI:

表1 两组患者基线资料的比较

组别	例数	眼数	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	SQI($\bar{x}\pm s$)
研究组	84	98	48/36	54.26±4.29	8.37±1.33	7.31±0.63
对照组	60	68	38/22	55.17±4.08	8.12±1.48	7.18±0.58
χ^2/t			0.558	1.281	1.061	1.350
P			0.455	0.202	0.291	0.179

注:研究组:DR患者;对照组:单纯性糖尿病患者。

表2 两组患者 OCTA 参数的比较

组别	例数	眼数	FD-300(%)	SCP(%)	DCP(%)	FAZ 面积(mm^2)	FAZ 周长(mm)	AI
研究组	84	98	46.72±3.43	43.55±3.82	48.52±4.71	0.32±0.13	2.75±0.53	0.73±0.12
对照组	60	68	50.12±3.17	48.73±3.48	51.63±3.18	0.29±0.11	2.43±0.41	0.54±0.11
t			6.476	8.907	5.078	1.555	4.380	10.072
P			<0.001	<0.001	<0.001	0.122	<0.001	<0.001

注:研究组:DR患者;对照组:单纯性糖尿病患者。

表3 不同 DR 分级患者 OCTA 参数水平比较

组别	例数	眼数	FD-300(%)	SCP(%)	DCP(%)	FAZ 面积(mm^2)	FAZ 周长(mm)	AI
非增生型 DR 组	54	60	47.45±3.41	44.52±3.58	49.64±4.62	0.31±0.12	2.65±0.48	0.46±0.11
增生型 DR 组	30	38	45.57±3.38	42.02±3.47	46.75±4.28	0.34±0.11	2.91±0.51	0.59±0.12
t			2.668	3.408	3.103	1.245	2.550	5.798
P			0.009	0.001	0.003	0.216	0.012	<0.001

表4 OCTA 参数与疾病严重程度的相关性分析

参数	r	P
FD-300	-0.485	<0.001
SCP	-0.546	<0.001
DCP	-0.522	<0.001
FAZ 面积	0.208	0.234
FAZ 周长	0.426	<0.001
AI	0.443	<0.001

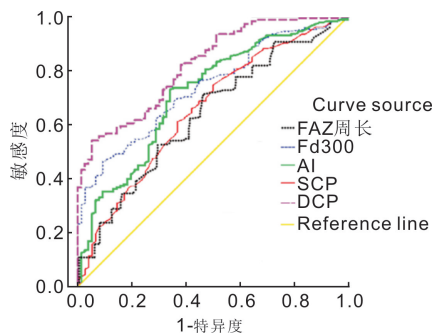


图1 OCTA 参数对 DR 诊断效能比较的 ROC 曲线。

0.701~0.911)、0.849(95%CI:0.770~0.928)、0.768(95%CI:0.641~0.896)、0.742(95%CI:0.633~0.850),见表5,图1。

3 讨论

随着生活方式的改变以及人口老年化,DR 发病率也随之增高,且随着 DR 进展,视力严重受损,增加失明风险^[9],早期诊断 DR 患者,并采取针对性治疗是预防失明的重要环节。高血糖可损伤黄斑旁中心凹及周边血管组织,进而损伤视网膜黄斑区的结构和功能,最终使得视力下降或者丧失,因此定量监测视网膜黄斑区微血管对于诊断 DR、评估疾病进展具有重要意义。本次研究发现,研究

组的黄斑中心凹血流参数(FD-300、SCP、DCP)均低于对照组,而 FAZ 周长和 AI 低于对照组,与鲍伟利等^[10]研究结果相近,进一步表明 DR 患者视网膜血流改变,黄斑区毛细血管拱环损害,FAZ 周边血流密度下降,导致黄斑缺血,引起视网膜病变。陈沁等^[11]认为视网膜缺血、缺氧容易导致深层毛细血管受损,进而形成大量的微动脉瘤,并出现毛细血管闭塞、点状出血等,且随着疾病的加重,微动脉瘤发生率明显增加。同时,DR 患眼视网膜毛细血管血流灌注不足,引起黄斑缺血以及毛细血管破坏和重塑,进而诱导血管新生,而新生血管多由单层细胞构成,容易破裂,并出现牵拉性视网膜脱离、玻璃体积血等,从而引起 DR 患者视力丧失。

本次研究发现,增生型 DR 组的 FD-300、SCP、DCP 均低于非增生型 DR 组,而 FAZ 周长和 AI 低于非增生型 DR 组,通过 Pearson 相关性分析显示,随着疾病严重程度的增加,患者浅层视网膜旁中心凹血流密度以及全层视网膜血流密度均明显降低,与既往研究结果相近^[12],即重度患者的浅层大、小血管的间距较大。以上现象也符合糖尿病患者视网膜组织病理学研究,即长期高血糖状态可激活机体炎症反应、氧化应激反应,引发视网膜微循环的结构和功能紊乱,以及视网膜缺血、视网膜毛细血管阻塞、基底膜增厚等,进而产生无灌注区,降低血管密度^[13]。FAZ 面积在糖尿病患者和健康个体中变化差异较大^[14],FAZ 面积范围有部分交叠,故而本次研究发现研究组、对照组的 FAZ 面积差异无统计学意义,表明 FAZ 面积在检查及监测 DR 病情进展方面的临床价值有限。

OCTA 利用近红外光反复扫描眼底同一位置,能够显示眼底微血管形态,定量监测黄斑区视网膜血管网的血流密度、FAZ 形态。雷颖庆等^[15]研究指出,OCTA 可清晰显示糖尿病无视网膜病变患者的黄斑区毛细血管形态以及

表5 OCTA 参数诊断 DR 的价值

参数	标准误	AUC	95%CI		敏感度(%)	特异性(%)	最佳截断值
			下限	上限			
FD-300	0.057	0.835	0.722	0.947	83.33	86.67	48.48
SCP	0.054	0.806	0.701	0.911	76.19	78.33	45.67
DCP	0.040	0.849	0.770	0.928	85.71	71.67	49.22
FAZ 周长	0.065	0.768	0.641	0.896	76.19	88.33	2.61
AI	0.055	0.742	0.633	0.850	83.33	76.67	0.52

DR 患者黄斑区浅层和深层毛细血管情况,可为 DR 早期诊断、病变程度评估、治疗方案制定以及随访提供新的手段。本次研究主要目的是分析黄斑区血流变化情况,在保证分辨率的同时并能清晰反映眼底黄斑区血管变化,故而采用 3mm×3mm 模式。通过 ROC 曲线分析显示,黄斑中心凹血流参数(FD-300、SCP、DCP)、FAZ 周长和 AI 诊断 DR 的曲线下面积分别为 0.835 (95% CI: 0.722 ~ 0.947)、0.806 (95% CI: 0.701 ~ 0.911)、0.849 (95% CI: 0.770 ~ 0.928)、0.768 (95% CI: 0.641 ~ 0.896)、0.742 (95% CI: 0.633 ~ 0.850),其中黄斑中心凹血流参数诊断曲线下面积高于 FAZ 周长和 AI,表明采用 OCTA 定量监测以黄斑中心凹为圆心直径 3mm×3mm 范围内表层视网膜血管密度的变化可作为临床上辅助诊断 DR 的重要指标。DR 患者的视网膜神经组织功能受损,失去了对血流的自主调节功能,引起病理性毛细血管闭塞,且已有研究发现糖尿病患者视网膜血流灌注较健康者明显下降^[16]。李慧等^[6]研究发现,与正常人相比,无 DR 的糖尿病患者深层血流密度明显下降,表明在糖尿病患者眼底出现渗血、出血等变化前,黄斑区深层血流密度已呈现下降趋势,结合本次研究结果进一步证实深层血流密度可作为临床前期 DR 的监测指标。本研究存在一定局限性,单中心研究,纳入样本量较少,存在选择偏倚,故而需扩大样本量进一步论证。另外,在充分考虑图像清晰度的前提下,此次研究仅考察了 DR 患者黄斑区 3mm×3mm 范围内的血流图像,无法代表整体视网膜血流的变化情况,接下来应该扩大黄斑区扫描范围,帮助医生充分了解 DR 患者的视网膜、视盘毛细血管血流情况。

综上所述,OCTA 可清晰监测 DR 患者视网膜黄斑区浅层、深层毛细血管形态,血流密度定量指标与疾病严重程度呈负相关性,对于 DR 的诊断具有较高的临床价值。

参考文献

1 Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A, et al. Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2018;63(5):601-608
 2 李海东, 方伟, 吴素兰, 等. 糖尿病视网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
 3 田勤, 史大鹏, 张艳秋, 等. 糖尿病视网膜病变眼动脉磁共振血管造影的初步结果分析. *中华眼底病杂志* 2018;34(4):343-347
 4 Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(6):BIO307-BIO315
 5 冷云霞, 张柳, 张蒙, 等. 早产儿视网膜病变黄斑中心视网膜微血管形态特征:基于光学相干断层扫描血管成像(OCTA)的观察. *眼科新进展* 2018;38(4):357-360
 6 李慧, 陈沁, 喻晓兵, 等. 糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度和黄斑中心凹无血管区面积的变化. *中华糖尿病杂志* 2017;9(7):435-439
 7 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). *中国糖尿病杂志* 2014;22(8):2-42
 8 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
 9 Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):140-149
 10 鲍伟利, 高健, 廖荣丰. 运用光学相干断层扫描血管成像技术分析无眼底病变的糖尿病患者黄斑区变化. *安徽医科大学学报* 2019;54(7):1123-1126
 11 陈沁, 喻晓兵, 戴虹. 糖尿病患者黄斑区视网膜毛细血管形态的光相干断层扫描血管成像观察. *中华眼底病杂志* 2018;4:328-332
 12 Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, et al. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):7-14
 13 Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, et al. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye (Lond)* 2017;31(8):1122-1130
 14 曾运考, 杨大卫, 曹丹, 等. 早期不同分期糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度及血管结构改变. *中华实验眼科杂志* 2020;29(9):783-787
 15 雷颖庆, 周琦, 段成霞, 等. OCTA 定量分析糖尿病视网膜病变患者黄斑区微血管改变. *眼科新进展* 2020;40(2):161-164
 16 AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol* 2019;39(8):1845-1859