

# OCTA 评价无糖尿病视网膜病变患者黄斑区微循环特征的 Meta 分析

刘丹丹<sup>1,2</sup>, 石蕊<sup>2</sup>, 何媛<sup>3</sup>, 龚小羽<sup>1,2</sup>, 卢瑶<sup>1,2</sup>, 杨洁<sup>1,2</sup>

引用:刘丹丹,石蕊,何媛,等. OCTA 评价无糖尿病视网膜病变患者黄斑区微循环特征的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022; 22(9):1511-1516

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No. 2022JM-571);陕西省人民医院 2021 年科技发展孵化基金项目(No. 2021YJY-20)

作者单位:<sup>1</sup>(710021)中国陕西省西安市,西安医学院;  
<sup>2</sup>(710068)中国陕西省西安市,陕西省人民医院眼科;  
<sup>3</sup>(710038)中国陕西省西安市,西安医学院第二附属医院眼科

作者简介:刘丹丹,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:石蕊,硕士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病视网膜病变. vivianlio@163.com

收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-08-15

## 摘要

**目的:**采用 Meta 分析的方法,对光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)测量无糖尿病视网膜病变(NDR)的患者黄斑区的血流密度(VD)及浅层中心凹无血管区(FAZ)面积进行系统评价,探讨糖尿病早期视网膜的微循环特征。

**方法:**在 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库中全面检索发表于 2011-01-01/2021-01-05 之间关于 OCTA 分析 NDR 患者黄斑区不同区域血流密度的研究。比较 NDR 组与正常对照组(同期年龄、性别与 NDR 组患者相匹配的健康人群)在浅层旁中心凹血流密度(spafVD)、浅层中心凹周围血流密度(spefVD)、深层旁中心凹血流密度(dpafVD)、深层中心凹周围血流密度(dpefVD)、浅层 FAZ 面积、最佳矫正视力(BCVA)。

**结果:**研究纳入文献 13 篇,共 1227 眼(正常对照组 558 眼,NDR 组 669 眼)。Meta 分析结果显示:与正常对照组相比,NDR 组 spafVD( $MD = -1.90, 95\% CI: -2.43 \sim -1.37, P < 0.00001$ )、spefVD( $MD = -1.29, 95\% CI: -2.14 \sim -0.44, P = 0.003$ )、dpafVD( $MD = -2.18, 95\% CI: -2.69 \sim -1.67, P < 0.00001$ )、dpefVD( $MD = -2.37, 95\% CI: -3.27 \sim -1.46, P < 0.00001$ )显著降低,其中 dpefVD 降低更明显;浅层 FAZ 面积( $MD = 0.04, 95\% CI: 0.03 \sim 0.06, P < 0.00001$ )增大;两组 BCVA 比较无差异( $MD = 0.00, 95\% CI: -0.01 \sim 0.02, P = 0.44$ )。

**结论:**黄斑区深层中心凹周围区毛细血管损伤是糖尿病患者视网膜微循环障碍的最早期表现,也是糖尿病视网膜病变临床随访的关键指标。

**关键词:**光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA);糖尿病视网膜病变;黄斑;微循环;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.18

## Meta-analysis of macular microcirculation in patients with no diabetic retinopathy evaluated by OCTA

Dan-Dan Liu<sup>1,2</sup>, Rui Shi<sup>2</sup>, Yuan He<sup>3</sup>, Xiao-Yu Gong<sup>1,2</sup>, Yao Lu<sup>1,2</sup>, Jie Yang<sup>1,2</sup>

**Foundation items:** Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (No.2022JM-571); Shaanxi Provincial People's Hospital in 2021 Science and Technology Development Incubation Fund Project (No.2021YJY-20)

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China;  
<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China;  
<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Rui Shi. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. vivianlio@163.com

Received: 2022-01-18 Accepted: 2022-08-15

## Abstract

• **AIM:** Meta-analysis was performed to systematically evaluate the macular vessel density (VD) and foveal avascular zone (FAZ) areas in patients with no diabetic retinopathy (NDR) by using optical coherence tomography angiography (OCTA). This study aimed to investigate the microcirculatory characteristics of the retina in the early stage of diabetes.

• **METHODS:** PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library databases were searched for publications from 1 January, 2011 to 5 January, 2021 on OCTA analysis of VD in different regions of the macular area in diabetic patients with NDR. Compare the differences in the superficial parafoveal VD (spafVD), superficial perifoveal VD (spefVD), deep parafoveal VD (dpafVD), deep perifoveal vessel density (dpefVD), superficial FAZ area and best corrected visual acuity (BCVA) between NDR group and the normal control group (healthy population matched for the age at the same time and gender with patients in the NDR group).

• **RESULTS:** Thirteen publications with a total of 1227 eyes (558 eyes in normal control group and 669 eyes in NDR group) were included in the study. Meta-analysis showed that compared with the control group, NDR group displayed a significant decrease in spafVD ( $MD = -1.90, 95\% CI: -2.43 \sim -1.37, P < 0.00001$ ), spefVD ( $MD = -1.29, 95\% CI: -2.14 \sim -0.44, P = 0.003$ ), dpafVD ( $MD = -2.18,$

95%CI: -2.69--1.67,  $P < 0.00001$ ) and dpefVD ( $MD = -2.37$ , 95%CI: -3.27--1.46,  $P < 0.00001$ ), with a more significant reduction in dpefVD, and superficial FAZ area ( $MD = 0.04$ , 95%CI: 0.03-0.06,  $P < 0.00001$ ) was increased. There was no difference in BCVA ( $MD = 0.00$ , 95%CI: -0.01-0.02,  $P = 0.44$ ) between the two groups.

• **CONCLUSION:** Capillary injury in the deep perifoveal region of the macular area is the earliest manifestation of retinal microcirculation disturbance in diabetic patients, and is also a key indicator for clinical follow-up of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography (OCTA); diabetic retinopathy; macula; microcirculation; Meta-analysis

**Citation:** Liu DD, Shi R, He Y, et al. Meta-analysis of macular microcirculation in patients with no diabetic retinopathy evaluated by OCTA. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1511-1516

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的眼部微血管并发症<sup>[1]</sup>, 其发病率逐年上升, 病变晚期视网膜新生血管增殖牵拉导致视力不可逆性丧失, 治疗棘手且效果有限<sup>[2-3]</sup>, 因此, 不断探索 DR 的早期诊断方式是控制其进展的有效方法。光学相干断层扫描血管成像技术 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 是一种快速、开创性、非侵入性的实时横断面成像技术, 可根据红细胞的运动检测视网膜毛细血管中的血流变化, 目前已被广泛应用于包括 DR 在内的多种视网膜血管性疾病的诊断和随访中。对 DR 发生机制的研究发现, 视网膜周细胞丢失及内皮细胞基底膜增厚, 导致毛细血管管壁损伤引起血-视网膜内屏障的破坏可能是 DR 最早期的病理改变<sup>[4]</sup>。多个研究证实, OCTA 可用于检测无糖尿病视网膜病变 (no diabetic retinopathy, NDR) 患者早期视盘旁和黄斑区的血流密度变化情况以评价视网膜的微血管损伤的程度, 然而, 作为影响糖尿病患者视力预后的重要部位, DR 病变早期黄斑区的微循环特征尚缺乏大样本的数据支持。

本研究采用 Meta 分析的方法, 将多个临床研究中关于 NDR 患者的黄斑区 OCTA 的检测数据进行合并, 扩大样本量, 分析黄斑区不同深度及不同位置的血流密度 (vessel density, VD)、浅层中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积的变化规律, 以探索糖尿病患者早期黄斑区的微循环特征, 为 DR 的临床诊断及随访提供依据。

## 1 资料和方法

**1.1 资料** 对 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库进行了全面检索。使用关键词 diabetic、diabetes、diabetes mellitus、optical coherence tomography angiography、OCT angiography、OCTA、angio-OCT 进行检索。检索发表于 2011-01-01/2021-01-05 在同行评审期刊中发表的文章。纳入标准: (1) 研究类型: 病例对照研究; (2) 研究分组: NDR 组及正常对照组, 其中正常对照组定义为同期年龄、性别与 NDR 组患者相匹配的健康人群; (3) 检查方法: OCTA 评估黄斑区微循环状态的研究; (4) 结局指标: 黄斑区 VD、浅层 FAZ 面积及最佳矫正视力

(best-corrected visual acuity, BCVA); (5) 数据: OCTA 测量结果报告数据为平均值和标准差 (SD)。排除标准: (1) NDR 与其他阶段 DR 混合; (2) 综述文章、病例报道、队列研究或基础研究; (3) 数据不可靠或不能提取完整数据的研究; (4) 重复研究人群。

## 1.2 方法

**1.2.1 文献原始资料的提取** 由两位独立的研究人员按照确定的检索策略对每篇文献进行审阅和评价, 确定符合纳入标准的文献。通过与第三名审查员讨论解决分歧。提取包括第一作者的姓名、发表时间、影响因素、研究类型、参与人群、涉及患眼的数量、OCTA 型号和扫描范围以及评价指标。

**1.2.2 OCTA 检查** 采用 OCTA 检查 NDR 组和对照组的视网膜微循环指标。以中心凹为中心, OCTA 分别扫描黄斑区 3mm×3mm 和 6mm×6mm 区域, 形成 3 个直径为 1、3 和 6mm 的 ETDRS 图像。直径 1~3mm 的同心圆定义为旁中心凹区域, 直径 3~6mm 的同心圆定义为中心凹周围区域 (图 1)。分别分析两组患者黄斑浅层毛细血管丛 (superficial capillary plexus, SCP) 和深层毛细血管丛 (deep capillary plexus, DCP) 的旁中心凹区和中心凹周围区的血流密度, 以及浅层 FAZ 面积, 并比较 BCVA 的差异。主要结局指标: 浅层旁中心凹血流密度 (superficial parafoveal vessel density, spafVD) 及浅层中心凹周围区血流密度 (superficial perifoveal vessel density, spefVD)、深层旁中心凹血流密度 (deep parafoveal vessel density, dpafVD) 及深层中心凹周围区血流密度 (deep perifoveal vessel density, dpefVD); (2) 次要结局指标: 浅层 FAZ 面积、BCVA。由于不同研究和不同类型 OCTA 器械结局指标的术语不同, 因此在本 Meta 分析中对术语进行了标准化。例如, VD 代表使用 Optovue 的血流面积与扫描总面积的比值, 以及使用 Zeiss 器械的血流长度与总面积的比值。

**1.2.3 文献质量评估** 根据 Cochrane 系统评价指南, 采用 Newcastle-Ottawa (NOS) 量表评估病例对照研究的偏倚风险, 该量表由 3 个方面组成: NDR 组与正常对照组的选择方法、NDR 组与正常对照组临床特征的可比性、接触暴露评估方法, NOS 量表的指标共包括 8 项, 其中 4 项 (4 分) 为选择方法, 1 项 (2 分) 可比性, 3 项 (3 分) 为暴露评估, 总分为 9 分, 5 分以上的研究可以被纳入 Meta 分析。文献质量评估结果见表 1。

**统计学分析:** 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 对收集的数据进行异质性检验。采用随机效应模型分析存在异质性的研究 ( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.1$ ), 固定效应模型分析不存在异质性的研究 ( $I^2 < 50\%$ ,  $P > 0.1$ )。连续变量的效应量指标为加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 或均数差 (mean difference, MD) 计算 95%CI 并绘制森林图。采用省略法进行敏感性分析。Stata 14.0 软件进行 Egger 和 Begger 检验, 评估研究文献的发表偏倚。  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 共检索到相关文献 811 篇, 将所有文献导入 NoteExpress (V.3.2.0), 严格按照纳入和排除标准进行筛选, 然后对文献进行汇总整理。排除重复文献后得到 796 篇, 排除不符合纳入标准的文献 753 篇, 排除数据不可靠或不能提取、无法获取全文的文献 30 篇, 最终纳入文献 13 篇<sup>[5-17]</sup>, 共纳入 NDR 组 669 眼, 正常对照组 558 眼 (图 2)。纳入研究的基本特征见表 2。

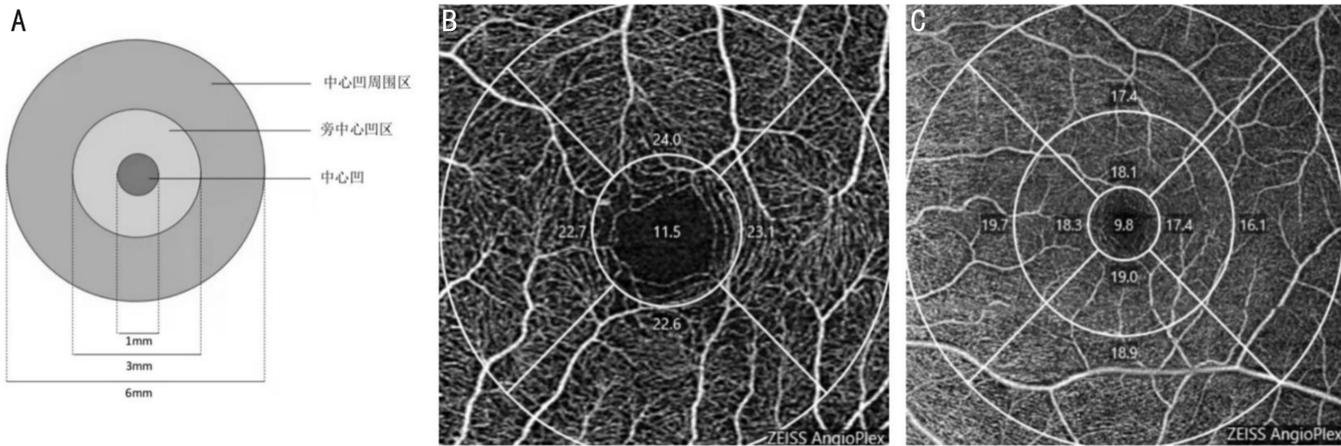


图1 黄斑区的分区及扫描范围 A: 黄斑区的分区示意图; B: OCTA 3mm×3mm 范围扫描图; C: OCTA 6mm×6mm 范围扫描图。

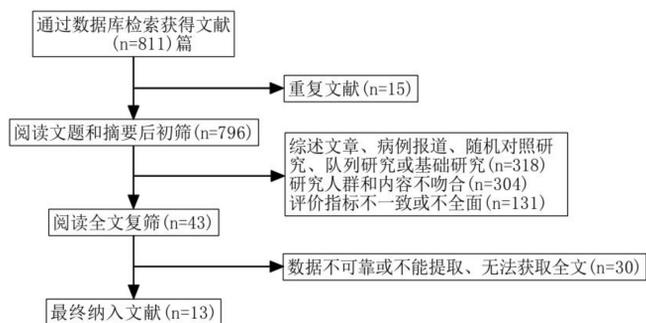


图2 文献筛选流程图。

表1 文献质量评估结果

纳入研究	选择方法	可比性	暴露评估	总评分
Bontzos 等 <sup>[5]</sup> 2021	2	2	1	5
Temel 等 <sup>[6]</sup> 2021	3	2	1	6
Ong 等 <sup>[7]</sup> 2020	2	2	1	5
Park 等 <sup>[8]</sup> 2020	2	2	1	5
Ragkousis 等 <sup>[9]</sup> 2020	2	2	1	5
Chen 等 <sup>[10]</sup> 2020	2	2	1	5
Kim 等 <sup>[11]</sup> 2018	3	2	1	6
Li 等 <sup>[12]</sup> 2018	2	2	1	5
Lee 等 <sup>[13]</sup> 2018	3	2	1	6
Dimitrova 等 <sup>[14]</sup> 2017	2	2	1	5
Mastropasqua 等 <sup>[15]</sup> 2017	3	2	1	6
Nesper 等 <sup>[16]</sup> 2017	2	2	1	5
Simonett 等 <sup>[17]</sup> 2017	3	2	1	6

## 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 两组患者黄斑浅层视网膜血流密度比较的 Meta 分析** 对 spafVD 和 spefVD 分别进行了亚组分析。结果显示:对比 NDR 组与正常对照组的 spafVD 的研究 10 项<sup>[6-7,9-12,14-17]</sup>, 研究间不存在异质性 ( $P = 0.14, I^2 = 34\%$ ), 选择固定效应模型进行效应值合并, 结果可见合并效应值位于无效线左侧, 差异有统计学意义 ( $MD = -1.90, 95\% CI: -2.43 \sim -1.37, P < 0.00001$ )。对比 NDR 组与正常对照组的 spefVD 的研究 5 项<sup>[5-6,9-11]</sup>, 研究间存在异质性 ( $P = 0.0007, I^2 = 79\%$ ), 选择随机效应模型进行效应值合并, 结果可见合并效应值位于无效线左侧, 差异有统计学意义 ( $MD = -1.29, 95\% CI: -2.14 \sim -0.44, P = 0.003$ )。spafVD 和 spefVD 合并结果显示:与正常对照组相比, NDR 组 spafVD

和 spefVD 降低, 差异有统计学意义 ( $MD = -1.61, 95\% CI: -2.09 \sim -1.13, P < 0.00001$ ), 见图 3。

**2.2.2 两组患者黄斑深层视网膜血流密度比较的 Meta 分析** 对 dpafVD 和 dpefVD 进行了亚组分析。结果显示:对比 NDR 组与正常对照组的 dpafVD 的研究 9 项<sup>[6-7,9-10,12,14-17]</sup>, 研究间不存在异质性 ( $P = 0.23, I^2 = 24\%$ ), 选择固定效应模型进行效应值合并, 结果可见合并效应值位于无效线左侧, 差异有统计学意义 ( $MD = -2.18, 95\% CI: -2.69 \sim -1.67, P < 0.00001$ )。对比 NDR 组与正常对照组的 dpefVD 的研究 4 项<sup>[5-6,9-10]</sup>, 研究间不存在异质性 ( $P = 0.17, I^2 = 40\%$ ), 选择固定效应模型进行效应值合并, 结果可见合并效应值位于无效线左侧, 差异有统计学意义 ( $MD = -2.37, 95\% CI: -3.27 \sim -1.46, P < 0.00001$ )。dpafVD 和 dpefVD 合并结果显示:与正常对照组相比, NDR 组 dpafVD 和 dpefVD 降低, 差异有统计学意义 ( $MD = -2.22, 95\% CI: -2.67 \sim -1.78, P < 0.00001$ ), 见图 4。

**2.2.3 两组患者浅层 FAZ 面积比较的 Meta 分析** 6 项研究<sup>[8,11,13-14,16-17]</sup> 分析了 NDR 组与正常对照组浅层 FAZ 面积, 研究之间不存在异质性 ( $P = 0.77, I^2 = 0\%$ ), 选择固定效应模型进行效应值合并, 结果显示合并效应值位于无效线右侧, 差异有统计学意义 ( $MD = 0.04, 95\% CI: 0.03 \sim 0.06, P < 0.00001$ ), 见图 5。结果显示与正常对照组相比, NDR 组浅层 FAZ 面积显著增大。

**2.2.4 两组患者 BCVA 比较的 Meta 分析** 4 项研究<sup>[5,8,12,14]</sup> 分析了 NDR 组与正常对照组的 BCVA, 研究之间不存在异质性 ( $P = 0.41, I^2 = 0\%$ ), 选择固定效应模型进行效应值合并, 合并效应值位于无效线上, 差异无统计学意义 ( $MD = 0.00, 95\% CI: -0.01 \sim 0.02, P = 0.44$ ), 见图 6。结果显示: NDR 组与正常对照组 BCVA 无明显差异。

**2.3 敏感性分析和发表偏倚分析** 为证明各研究间是否存在发表偏倚, 对纳入文献数量超过 2 篇的研究数据进行敏感性分析, 将纳入的研究逐一删除后未见明显的结论性差异, 筛选出权重最大和最小的文献数据再次进行敏感性分析, 结果提示: spafVD、spefVD、dpafVD、dpefVD、浅层 FAZ 面积、BCVA 与未剔除前的结果一致, 提示研究结果较稳健。通过 Begger 检验、Egger 检验评估各研究间的发表偏倚程度, 结果显示各研究间未见明显的发表偏倚 (表 3)。

## 3 讨论

黄斑区是人视觉最敏感的区域, 黄斑区的缺血导致微循环损伤, 血流密度降低, 无血管区面积增大, 是糖尿病患者

表 2 纳入研究基本特征

纳入研究	眼数		国家	糖尿病类型	糖尿病病程 ( $\bar{x} \pm s, a$ )	OCTA 型号	扫描范围 (mm)	评价指标
	NDR	正常对照组						
Bontzos 等 <sup>[5]</sup> 2021	54	54	-	-	4.62±2.16	Optovue	3×3/6×6	VD/FAZ/BCVA
Temel 等 <sup>[6]</sup> 2021	59	51	-	混合	12.5±13.30	Optovue	6×6	VD/FAZ
Ong 等 <sup>[7]</sup> 2020	23	24	美国	混合	9.68±6.80	Optovue	3×3	VD/FAZ
Park 等 <sup>[8]</sup> 2020	64	48	韩国	2	7.85±4.37	Topcon	3×3	VD/FAZ/BCVA
Ragkousis 等 <sup>[9]</sup> 2020	103	55	希腊	混合	11.75±8.95	Optovue	3×3/6×6	VD/FAZ
Chen 等 <sup>[10]</sup> 2020	70	57	美国	1	13.43±5.44	Optovue	6×6	VD/FAZ
Kim 等 <sup>[11]</sup> 2018	80	75	韩国	2	8.3±7.10	Zeiss	3×3/6×6	VD/FAZ
Li 等 <sup>[12]</sup> 2018	44	40	中国	2	6.64±4.24	Optovue	3×3/6×6	VD/FAZ/BCVA
Lee 等 <sup>[13]</sup> 2018	74	34	韩国	2	3.1±2.10	Topcon	3×3	VD/FAZ
Dimitrova 等 <sup>[14]</sup> 2017	29	33	日本	2	7.37±5.96	Optovue	1.25×1.25	VD/FAZ/BCVA
Mastropasqua 等 <sup>[15]</sup> 2017	15	20	意大利	2	-	Optovue	3×3	VD/FAZ
Nesper 等 <sup>[16]</sup> 2017	45	44	美国	混合	11±15	Optovue	3×3	VD/FAZ
Simonett 等 <sup>[17]</sup> 2017	9	23	-	1	21.3±10.6	Optovue	3×3	VD/FAZ

注:VD 包括: spafVD、spefVD、dpafVD、dpefVD。

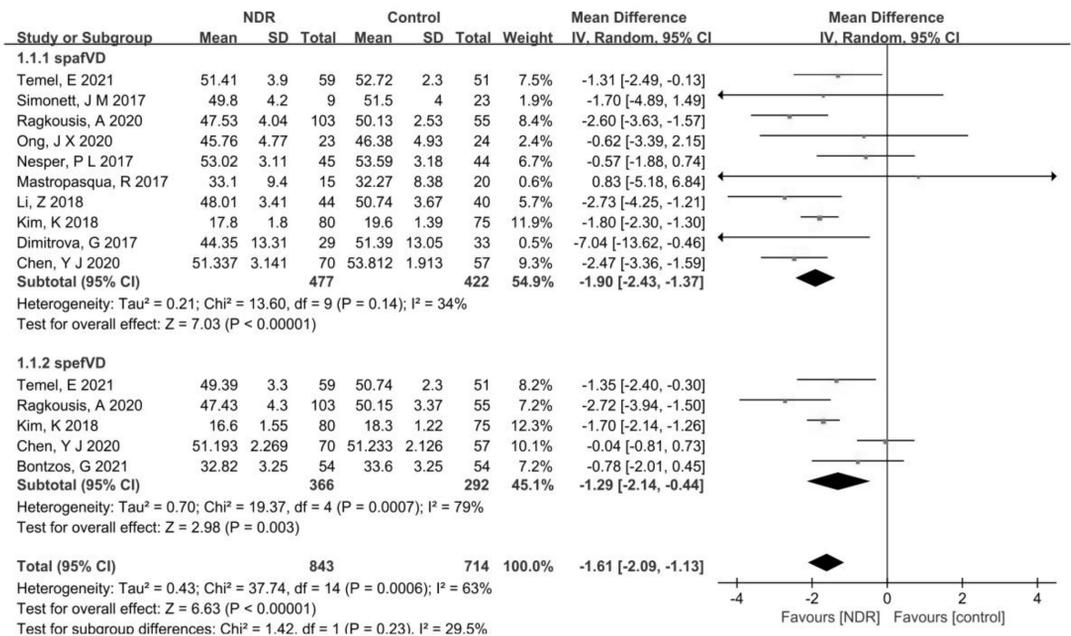


图 3 两组患者黄斑浅层视网膜血流密度比较的 Meta 分析。

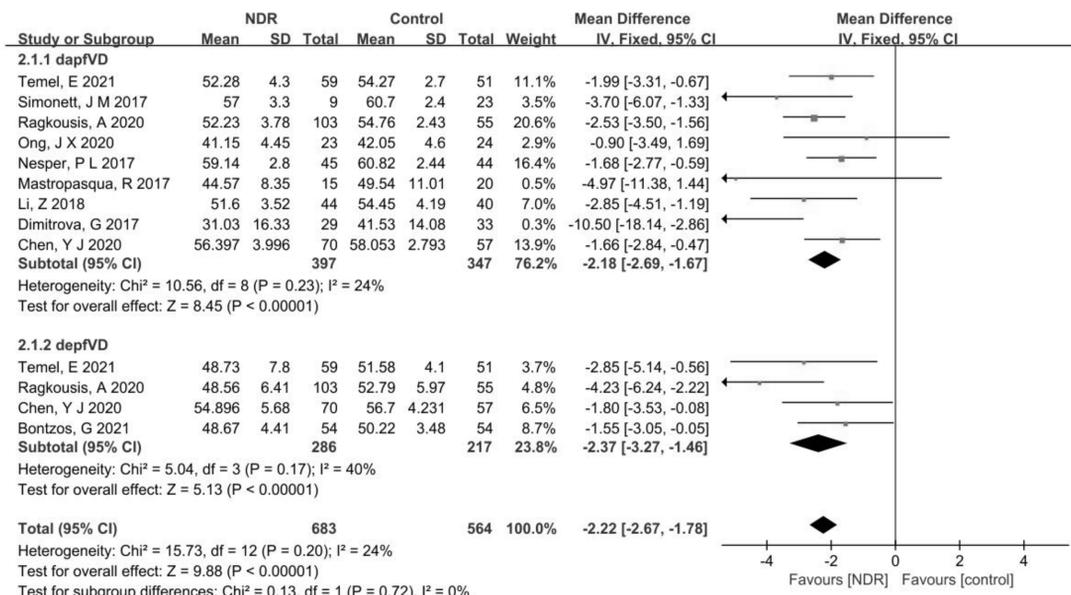


图 4 两组患者黄斑深层视网膜血流密度比较的 Meta 分析。

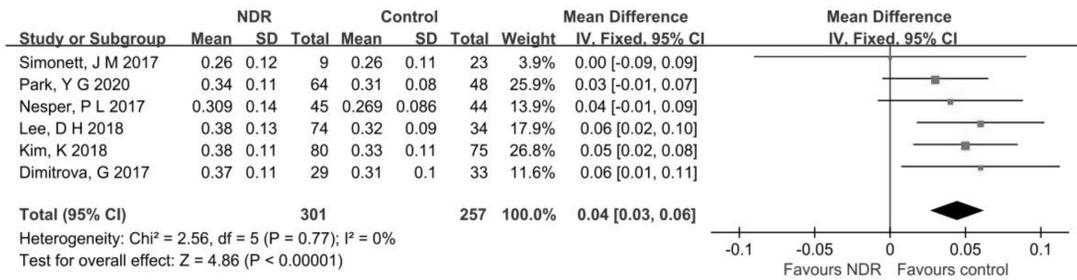


图 5 两组患者浅层 FAZ 面积比较的 Meta 分析。

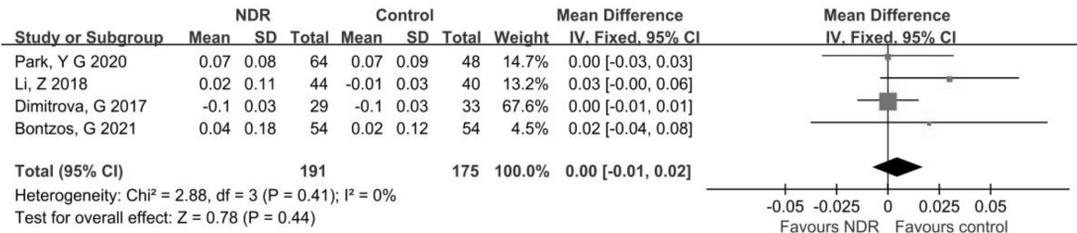


图 6 两组患者 BCVA 比较的 Meta 分析。

表 3 敏感性分析和发表偏倚分析结果

指标	剔除	敏感性分析				发表偏倚	
		MD	95% CI	I <sup>2</sup> (%)	P	Begger 检验 (Z)	Egger 检验 (P)
spafVD (/mm)	Kim 等 <sup>[11]</sup> 2018	-1.90	-2.62 ~ -1.19	40	<0.00001	0.107	0.055
	Dimitrova 等 <sup>[14]</sup> 2017	-1.87	-2.37 ~ -1.38	29	<0.00001		
spefVD (/mm)	Kim 等 <sup>[11]</sup> 2018	-1.17	-2.31 ~ -0.04	79	0.04	0.221	0.028
	Ragkousis 等 <sup>[9]</sup> 2020	-0.99	-1.88 ~ -0.11	79	0.03		
spafVD (/mm)	Ragkousis 等 <sup>[9]</sup> 2020	-2.05	-2.64 ~ -1.46	29	<0.00001	0.754	0.565
	Dimitrova 等 <sup>[14]</sup> 2017	-2.14	-2.65 ~ -1.64	0	<0.00001		
spefVD (/mm)	Bontzos 等 <sup>[5]</sup> 2021	-2.84	-3.97 ~ -1.70	38	<0.00001	0.734	0.332
	Temel 等 <sup>[6]</sup> 2021	-2.28	-3.27 ~ -1.29	59	<0.00001		
浅层 FAZ 面积 (mm <sup>2</sup> )	Kim 等 <sup>[11]</sup> 2018	0.04	0.02 ~ 0.06	0	<0.0001	1	0.353
	Simonett 等 <sup>[17]</sup> 2017	0.05	0.03 ~ 0.06	0	<0.00001		
BCVA	Dimitrova 等 <sup>[14]</sup> 2017	0.02	-0.01 ~ 0.04	0	0.17	1	0.771
	Bontzos 等 <sup>[5]</sup> 2021	0.00	-0.01 ~ 0.02	23	0.52		

者最终视力丧失的重要原因。然而,由于以眼底荧光血管造影的方式评估 DR 黄斑的血流状态存在一定的风险,因此,寻找一种无创、便捷且可重复测量分析黄斑微循环状态的有力工具是早期 DR 检查的方向。OCTA 是近年来新发现的无创且可通过精确测量血流密度评估视网膜微循环状态的有力工具。研究发现,OCTA 检测提示在 NDR 患者中即可发现黄斑区血流密度的降低<sup>[18]</sup>,然而,由于多个研究结果存在一定的差异,因此,黄斑区早期的微循环状态并不明确。本研究通过 Meta 分析的方法,将多个临床研究中关于 NDR 患者的黄斑区 OCTA 的检测数据进行合并,扩大样本量,分析黄斑区不同深度及不同位置的 VD、浅层 FAZ 面积的变化规律,以探索糖尿病患者早期黄斑区的微循环特征,为 DR 的临床诊断及随访提供依据。我们的研究发现,糖尿病早期,临床可见的微血管病变发生之前黄斑区即可出现血流密度的降低,spafVD、spefVD、dpafVD、dpefVD 较正常对照组显著降低,其中 dpefVD 降低最显著;其次,与正常对照组相比,糖尿病患者黄斑浅层 FAZ 面积显著增大,而 BCVA 组间无差异。

黄斑区被认为是感受亮光和色觉的主要部位,根据其解剖部位不同可分为黄斑浅层及深层毛细血管网,且黄斑区血流密度被认为与 DR 的严重程度密切相关<sup>[19]</sup>。

Mastropasqua 等<sup>[15]</sup>研究未发现 NDR 组黄斑 spafVD 较正常对照组明显下降,而 Temel 等<sup>[6]</sup>和 Ragkousis 等<sup>[9]</sup>则发现 NDR 组黄斑 spafVD 较正常对照组明显下降,因此,多个研究在 NDR 组患者黄斑区各层血流密度的情况观点并不统一。为了进一步明确黄斑浅层及深层毛细血管网在糖尿病早期的病理状态,我们首先将所有研究中观察 NDR 组及正常对照组患者黄斑区不同深度(浅层和深层)的血流密度进行合并分析,并根据常用的 OCTA 扫描方式,将黄斑区分为旁中心凹及中心凹周围区,分别录入数据,进行亚组分析。结果显示,黄斑各区域浅层及深层血流密度较正常对照组均存在不同程度的降低,而 dpefVD 减低更显著,是糖尿病最早期的受影响部位。根据 DR 的发生机制及黄斑解剖结构,我们推测:(1)黄斑深层毛细血管网位于内核层及外丛状层,血供相对于受视网膜中央血管系统支持的浅层毛细血管网来说更容易发生缺血,这也是 DR 患者视网膜首先出现深层暗红色点状出血的原因。(2)黄斑区根据解剖部位不同,OCTA 扫描分为 3mm×3mm 和 6mm×6mm 区域,然而由于黄斑中心凹 1mm×1mm 无血管区的存在,3mm×3mm 区域接近黄斑中心凹无血管区,更易受个体差异的影响,而 6mm×6mm 区域远离黄斑中心,不受中心凹无血管区的影响,可以更好地反映患者的病理

状态。为了进一步弱化无血管区对于统计结果的影响,我们在本 Meta 分析中根据纳入研究的情况将黄斑分为旁中心凹区(直径 1~3mm 的同心圆)和中心凹周围区(直径 3~6mm 的同心圆),由于旁中心凹区可能受到中心凹无血管区的影响,且 NDR 患者浅层 FAZ 的面积较正常对照组明显扩大,其可能对旁中心凹区的血流密度产生影响,因此,中心凹周围区可能更好地反映患者黄斑区的血流情况,这与我们的结论是一致的,眼科医生应重点关注深层中心凹周围区血流密度,以评价和预测 DR 的严重程度。

黄斑无血管区面积是 DR 进展的敏感指标。多项临床研究发现,与正常对照组相比,NDR 组浅层 FAZ 面积无显著差异<sup>[20-21]</sup>,他们认为这种可能与正常人浅层 FAZ 面积的变异性大有关<sup>[20]</sup>。而另一些研究则发现,糖尿病患者人群中浅层 FAZ 面积早期增加<sup>[13]</sup>;我们将多个临床研究进行合并分析发现,与正常对照组相比,NDR 组患者浅层 FAZ 面积明显扩大。因此,我们认为,浅层 FAZ 面积的增加可能是糖尿病患者发生临床可见的微血管病变前早期视网膜微血管变化的标志。视力是糖尿病患者最为关注的指标之一。Li 等<sup>[12]</sup>和 Bontzos 等<sup>[5]</sup>研究发现,与正常对照组相比,NDR 组 BCVA 下降,浅层血管密度减少和 FAZ 扩大可能是导致 NDR 人群 BCVA 下降的主要原因<sup>[22-23]</sup>;然而,其他研究发现,NDR 组与正常对照组的 BCVA 无明显差异。我们将多个研究合并分析后发现,NDR 组与正常对照组相比,BCVA 无明显差异。我们推测可能与早期黄斑微循环损伤并未显著影响视网膜感光细胞的功能有关,因此,两组间 BCVA 无明显差异。

综上所述,OCTA 测量黄斑区血流密度降低和浅层 FAZ 增大是糖尿病患者早期视网膜微循环损伤的主要临床特征,其中黄斑区 dpefVD 是临床 DR 随访和关注的关键指标。

#### 参考文献

- 1 Qiu AW, Huang DR, Li B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2021;12:1057
- 2 Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6(3):489-499
- 3 Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):1227-1239
- 4 Hammes HP, Feng YX, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011;60(1):9-16
- 5 Bontzos G, Kabanarou SA, Gkizis I, et al. Retinal neurodegeneration, macular circulation and morphology of the foveal avascular zone in diabetic patients: quantitative cross-sectional study using OCT-A. *Acta Ophthalmol* 2021;99(7):e1135-e1140
- 6 Temel E, Batioğlu F. Optical coherence tomography angiography findings of diabetic patients with and without retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(6):3124-3132
- 7 Ong JX, Kwan CC, Cicinelli MV, et al. Superficial capillary perfusion on optical coherence tomography angiography differentiates moderate and severe nonproliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2020;15(10):e0240064
- 8 Park YG, Kim M, Roh YJ. Evaluation of foveal and parafoveal

microvascular changes using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes patients without clinical diabetic retinopathy in south Korea. *J Diabetes Res* 2020;2020:6210865

- 9 Ragkousis A, Kozobolis V, Kabanarou S, et al. Vessel density around foveal avascular zone as a potential imaging biomarker for detecting preclinical diabetic retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. *Semin Ophthalmol* 2020;35(5-6):316-323
- 10 Chen YJ, Khouri AS, Zarbin MA, et al. Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy. *Retina* 2021;41(7):1478-1486
- 11 Kim K, Kim ES, Yu SY. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 2018;102(9):1226-1231
- 12 Li ZJ, Alzoolgool M, Xiao JH, et al. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(10):1075-1082
- 13 Lee DH, Yi HC, Bae SH, et al. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One* 2018;13(8):e0202103
- 14 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
- 15 Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol* 2017;10(10):1545-1551
- 16 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):307-315
- 17 Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e751-e755
- 18 Zeng YK, Cao D, Yu HH, et al. Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(12):1747-1752
- 19 Kim K, Kim ES, Kim DG, et al. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetol* 2019;56(12):1275-1282
- 20 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
- 21 Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(4):367-373
- 22 Toto L, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Qualitative and quantitative assessment of vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1181
- 23 Moran EP, Wang ZX, Chen J, et al. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(3):H738-H749