

OCT 和 OCTA 生物学标志物在糖尿病性黄斑水肿预后和监测中的应用

黄海燕^{1,2}, 李德爽², 谷浩¹, 秦波^{1,2}

引用: 黄海燕, 李德爽, 谷浩, 等. OCT 和 OCTA 生物学标志物在糖尿病性黄斑水肿预后和监测中的应用. 国际眼科杂志, 2024, 24(5): 743-748.

基金项目: 深圳市科技计划基础项目 (No. JCYJ20220530164600002)

作者单位:¹(550004) 中国贵州省贵阳市, 贵州医科大学临床医学院;²(518031) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳爱尔眼科医院

作者简介: 黄海燕, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 谷浩, 男, 硕士, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 角膜、屈光不正. 13765135577@139.com; 秦波, 男, 博士, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤. qinbozf@163.com

收稿日期: 2023-09-04 修回日期: 2024-03-21

摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病视网膜病变 (DR) 的并发症, 也是 DR 患者视力下降和失明的主要原因。光学相干断层扫描 (OCT) 和光学相干断层扫描血管造影 (OCTA) 作为无创、非侵入性评估视网膜各层微结构和微血管病理改变的主要检查手段, 是检测和评估 DME 的常用方法。随着 OCT 和 OCTA 技术的不断发展, 各种参数被赋予生物学标志物的作用, 例如中央凹厚度 (CST)、黄斑部平均厚度 (CAT) 和黄斑部容积 (CV)、视网膜内层结构紊乱 (DRIL)、高反射灶 (HRF) 和中央凹下神经视网膜脱落 (SND) 等, 广泛运用于临床。OCT 可以直观显示黄斑区视网膜及脉络膜的层次变化和细微结构, 而 OCTA 更常用于微血管改变。本文就 OCT 及 OCTA 相关生物学标志物在 DME 中预后和监测的作用进行阐述, 同时检测结果中可见的生物学标志物可以为 DME 的监测和治疗策略提供新思路, 并为 DR 和 DME 的发病机制提供新的见解。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 光学相干断层扫描 (OCT); 光学相干断层扫描血管造影 (OCTA); 生物学标志物

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.15

Application of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography biomarkers in the prognosis and monitoring of diabetic macular edema

Huang Haiyan^{1,2}, Li Deshuang², Gu Hao¹, Qin Bo^{1,2}

Foundation item: Shenzhen Science and Technology Plan Basic Project (No. JCYJ20220530164600002)

¹School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ²Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518031, Guangdong Province, China

Correspondence to: Gu Hao. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. 13765135577@139.com; Qin Bo. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com
Received: 2023-09-04 Accepted: 2024-03-21

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is a complication of diabetic retinopathy (DR), and is also the main cause of vision loss and blindness in DR patients. Optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) serve as the principal methods for the non-invasive assessment of microstructural and microvascular pathological changes in the retina. They are widely-used methods for detecting and evaluating DME. As OCT and OCTA technologies advance, various parameters have assumed the role of biomarkers, such as central subfield thickness (CST), cube average thickness (CAT), cube volume (CV), disorganization of retinal inner layers (DRIL), hyperreflective foci (HRF) and subfoveal neuroretinal detachment (SND). OCT and OCTA are widely used in clinical practice. OCT can visually show the layer changes and subtle structures of the retina and choroid in the macular area, while OCTA is more often used to detect microvascular changes. In this article, the role of OCT and OCTA-related biomarkers in prognosis and monitoring in DME is described, while the biomarkers visible in the test results can provide new ideas for monitoring and treatment strategies in DME, and provide new insights into the pathogenesis of DR and DME.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; optical coherence tomography (OCT); optical coherence tomography angiography (OCTA); biomarkers

Citation: Huang HY, Li DS, Gu H, et al. Application of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography biomarkers in the prognosis and monitoring of diabetic macular edema. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(5): 743-748.

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 最常见的并发症之一^[1], 同时也是 DR 患者视力丧失的主要原因^[2]。根据 1990–2020 年间关于中国居民 DR 流行病学调查的研究结果估算出中国总人群中 DR 的患病率为 1.7%; 糖尿病人群中 DR 的患病率为 22.4%^[3]。在全球范围内, 糖尿病患者中的 DR 患病率约为 34.6%, 而 DME 的患病率约为 6.81%^[4]。目前研究认为血糖升高导致视网膜微血管损伤, 从而导致视网膜缺血缺氧, 最终通过释放血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-6 (IL-6) 等多种细胞因子激活炎症通路^[5]。也有学者认为血糖变异性可能与 DME 发生有关, 其相关性研究结果有待进一步补充, 血糖波动可能成为 DME 发生发展的原因^[6]。在 DME 中, 毛细血管周细胞的丢失和功能障碍导致内部血视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 的破坏, 导致视网膜内液体、蛋白质和脂质泄漏^[7]。这些变化导致视网膜逐渐增厚和视力的无痛性下降。虽然在早期阶段是可逆的, 但长期黄斑水肿可导致视网膜光感受器和视网膜上皮缺血和萎缩。如果病变累及黄斑中央凹, 可能导致永久性视力丧失^[8]。

光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和光学相干断层扫描血管造影 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 作为无创、非侵入性评估视网膜各层微结构和微血管病理改变的主要检查手段, 是检测和评估 DME 的常用方法。通过对同一横断面进行相干光层析成像并获取血流信号, 再以冠状面的形式逐层呈现三维重建后的眼底血管影像, 可以逐层可视化视网膜丛, 量化微血管参数, 并将其与功能和形态学数据相关联^[9]。有助于定位视网膜的异常增厚区域, 详细显示出视网膜血管的空间分布特征, 甚至发现临床前期的视网膜血管异常, 并进一步详细了解特定的 DME 形态学改变^[9]。

生物标志物作为生理病理过程或治疗干预药理学反应的指示因子, 具有可客观检测和评估的特性。在临床医学领域, 生物标志物在疾病的早期预警、诊断、分级或分期、治疗效果和预后判断等方面都具有不可替代的价值^[10-11]。生物标志物在早期诊断眼科疾病及其监测、预后和治疗等方面具有非常广泛的用途, 如青光眼、干眼、眼科血管性疾病^[12-14]。作为疾病生物标志物工具应该具备的特点是可以帮助在变化变得明显之前定位^[15]。Yan 等^[16]定量检测血管生成素样 (ANGPTL) 3、ANGPTL4 和 ANGPTL6 的水平, 并研究 DME 患者的 OCTA 结果的相关性, 他们的结果强烈表明, ANGPTL4 和 ANGPTL6 与 DME 中的血管渗漏有关, 并且说明 OCTA 指标可能有助于评估黄斑 DME 中的缺血。Verma 等^[17]研究发现, OCTA 用于检测疾病的早期阶段, 并用于糖尿病患者的早期管理和有效的血糖控制。这意味着 OCTA 生物标志物可能在该病早期病变中发生变化, 将有助于糖尿病患者的早期管理和有效的血糖控制。由此可见, OCT 和 OCTA 生物标志物在 DME 的诊断和长期随访中发挥着关键的作用。在本综述中全面总结了各种成像技术和新型生物标志物, 有助于评估 DME 的严重程度、调整治疗方案并判断疾病预后提供参考。

1 OCT 生物学标志物

1.1 黄斑厚度和体积 中央凹厚度 (central subfield

thickness, CST)、黄斑部平均厚度 (cube average thickness, CAT) 和黄斑部容积 (cube volume, CV) 是由 Saxena 等^[18]在 2019 年提出。CST 定义为圆形^[19]早期治疗糖尿病视网膜病变研究组 (early treatment of diabetic retinopathy study, ETDRS) 网格图中直径为 1 mm 的中心圆的厚度。CAT 表示整个 6 mm×6 mm 方形扫描区域内的内界膜和视网膜色素上皮 (inner limiting membrane-retinal pigment epithelium, ILM-RPE) 之间组织层的总体平均厚度, 即九个部分的厚度平均值。CV 定义为 ILM-RPE 之间在整个 6 mm×6 mm 方形扫描区域内组织层的总平均体积。Saxena 等^[18]研究结果表明, 在无糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、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) 研究组的 CST、CAT 和 CV 有显著差异, DME 病例和无 DME 病例之间的 CST、CAT、CV 也有显著的统计学差异, 且三种 OCT 生物标志物随视网膜病变程度的加重而增加。因此 CST、CAT 和 CV 被发现是视网膜病变严重程度的独立标志和视力的预测因子。在临床应用中利用 OCT 对 DR 患者的 CST、CAT 及 CV 进行定量分析, 方便临床医师更好地理解不同分期 DR 患者黄斑部位结构改变, 为临床诊疗提供可靠依据。

1.2 视网膜内层结构紊乱 视网膜内层结构紊乱 (disorganization of retinal inner layers, DRIL) 是在多种视网膜疾病发展过程中由于视网膜应激反应而产生的生物标志物, 它不是 DR 特有的^[20]。DRIL 表示无法区分视网膜内层边界, 是指黄斑中心凹 1 mm 范围内的内层视网膜 [神经节细胞层-内丛状 (ganglion cell layer-inner plexiform layer, GCL-IPL) 复合体, 以及内核层 (inner nuclear layer, INL) 和外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 的任何边界] 层次结构紊乱, 导致 OCT 上任意两者之间的界线无法辨别^[21]。

Nadri 等^[22]首次使用 OCT 评估了 DRIL、黄斑厚度参数、椭圆体带 (ellipsoid zone, EZ) 破坏和视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度之间的相关性。并得出 DRIL 与 DR 的严重程度显著相关, 同时 DRIL 与 CST、CAT 和 EZ 破坏等级呈显著正相关, DRIL 与 RNFL 厚度呈显著负相关的结论。

Sun 等^[23]研究显示中央凹 DRIL 的存在与 DME 患者的基线视力较差有关, 将 DRIL 确定为后续最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 的可靠预测生物标志物, 并确定存在 DRIL 恶化的阈值, 超过该阈值, 患眼可能会失去视力, 同时也存在 DRIL 改善的阈值, 超过某个阈值的 DRIL 可能可靠地预示着未来的视力改善。

Das 等^[20]提出了通过 OCT 评估的视网膜形态是否可以成为 DME 患眼的潜在生物标志物的问题。他们研究发现, DRIL 与视网膜外层结构破坏有关, 随着 DR 的严重程度增加, DRIL 在患眼中更频繁地被发现, 并且 DRIL 每增加 100 μm, 视力约丧失 6 个字符。因此 DRIL 的存在预示了 DME 患者的预后不良。

1.3 高反射灶 高反射灶 (hyperreflective foci, HRF) 定义为 OCT 中分散在视网膜各层的孤立的、境界清晰、无伪影、最大直径在 20–50 μm 之间的圆形或椭圆形高反射信号点^[24]。Bolz 等^[25]首先在 DME 患者的视网膜中发现了界限清晰的 HRF。这些沉积物位于视网膜内微动脉瘤壁

内,并散布在所有视网膜层中,在外丛状层形成汇合斑块,提示了血-视网膜屏障破坏(blood-retina barrier, BRB)。Lee等^[24]认为各种原因导致的BRB破坏后,大量血液中的脂蛋白在视网膜内异常沉积,从而产生HRF。

而Vujosevic等^[26]则认为HRF的形成与视网膜内小胶质细胞的活化和积聚或来自血液中的单核-巨噬细胞所引起的视网膜炎症反应密切相关。同时根据其外观和位置描述了三种类型的HF,每型HRF都具有各种含义:第一种类型是HRF直径 $\leq 30\ \mu\text{m}$,反射率类似于神经纤维层,没有后方投影,位于视网膜内外,可能与活化的小胶质细胞有关;第二种类型是HRF $>$ 直径 $30\ \mu\text{m}$,反射率与RPE-Bruch膜复合物相似,存在后方投影和位于视网膜外层,可能提示硬渗出物;第三种类型是HRF直径 $>30\ \mu\text{m}$,反射率与RPE-Bruch膜复合物相似,存在后方投影,位于视网膜内侧,可能提示微动脉瘤。而第一种HRF直径 $\leq 30\ \mu\text{m}$ 被提议作为DME眼部视网膜炎症的OCT成像生物标志物,HRF的存在提示了视网膜活动性炎症。

Liu等^[27]评估了OCT在预测DME抗VEGF治疗反应中的作用,在给予患者康柏西普治疗后,发现OCT扫描上的HRF数量减少,认为OCT扫描上的HRF是DME患者个体对康柏西普治疗反应的可靠生物标志物。他们发现视网膜内层和视网膜外层HRF的数量与患者视力预后密切相关,但HRF的位置与视力无关,同时预测基线OCT扫描显示HRF数量较多的DME患者在康柏西普治疗后的最终BCVA较差。Rübsam等^[28]证明与抗VEGF药物相比,使用地塞米松植入物治疗的患者HRF的数量减少幅度更大,并且存在于视网膜外层,且在OCT上的直径较大($> 30\ \mu\text{m}$)的HRF的产生与硬性渗出有关,而散布在所有视网膜层中的直接较小($\leq 30\ \mu\text{m}$)的HRF的产生与小胶质细胞或巨噬细胞有关。虽然HRF的来源目前仍存在争议,但HRF作为DME在OCT上的特征性改变,其数量和分布区域的变化对DME的早期诊断、评估疾病进展和预后等方面具有重要的指导意义。

1.4 中央凹下神经视网膜脱离 在DME患眼中,中央凹下神经视网膜脱离(subfoveal neuroretinal detachment, SND)的患病率为15%–30%,在OCT上表现为黄斑中心区视网膜神经上皮从视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelial, RPE)脱离,RPE上方低反射区域^[26]。关于SND的发病机制已有不少假说,目前SND的主要机制被认为是从视网膜或脉络膜循环渗漏到视网膜下间隙,超过了视网膜的重吸收能力,继而引起SND^[29]。Vujosevic等^[26]研究证明,外界膜(outer limiting membrane, ELM)的破坏与DME患者眼睛中SND的存在高度相关。在患有DME的眼睛中,内部BRB的分解会导致脂质和蛋白质的外渗,但只要ELM完好无损,它们就会积聚在ELM的前方,导致外视网膜肿胀。只有当ELM受损时,蛋白质和液体可能会通过它进入视网膜下空间,导致SND的发生发展。

另一方面,多项研究证明了SND与DME患者的预后视力之间具有一定的关系。存在SND的弥漫性DME患者在玻璃体切除术6 mo后,BCVA显著优于没有SND的患者^[30]。而对VIVID-DME和VISTA-DME研究的事后分析表明,无论基线SND状态如何,玻璃体内注射阿柏西普的视觉结局都优于激光治疗,但是玻璃体内注射阿柏西普在基线SND患者中的治疗效果比未使用的患者更大^[31]。Moon等^[32]研究显示患有SND的眼睛显示白细胞

介素(IL)-6水平升高,表明这些患眼存在活动性炎症,并且DME患眼伴SND对地塞米松植入物有显著反应,并提倡在患有SND的DME患者中使用地塞米松植入物。因此SND的存在也提示了此类患眼对地塞米松植入物有更好的治疗反应。SND作为重要的OCT生物学标志物,主要从解剖学层面和功能层面进行分析,判断疾病预后,需要大量临床数据支撑,有待进一步研究。

1.5 视网膜内囊样间隙 视网膜内囊样间隙(intraretinal cystoid spaces, IRC)的形成是VEGF水平升高导致DR患者血管通透性增加、BRB破坏、渗透压梯度降低继而引起细胞外液积聚和囊肿形成。而黄斑内的囊性间隙是由Müller细胞功能障碍引起的细胞外液聚结引起的边界清楚的圆形或类圆形低反射囊样腔隙^[33]。IRC可以根据其大小进行分类。囊肿分为小($< 100\ \mu\text{m}$),大($101-200\ \mu\text{m}$)或巨大($>200\ \mu\text{m}$)。大囊肿与视力预后不良有关。囊肿的大小与黄斑缺血的程度相关,是视力不良的预后因素。大和巨大的IRC累及ONL,损害IS/OS连接,导致视觉功能不可逆地丧失^[34]。囊肿的水平和垂直直径均随着黄斑缺血的严重程度而增加^[35]。Reznicek等^[36]发现抗VEGF治疗通过降低内部BRB的通透性来减少外核层(outer nuclear layer, ONL)IRC的数量和大小,从而使患者的BCVA得到改善。Karst等^[37]发现无论是玻璃体腔注射曲安奈德或抗VEGF药物治疗,内核层的IRC对治疗的反应敏感度均优于外核层的IRC。因此IRC的预后意义取决于其大小和位置。

1.6 玻璃体黄斑界面异常 在糖尿病患者中,由于玻璃体沿后极形成一片引起玻璃体后脱离(posterior vitreous detachment, PVD)继而使视网膜黄斑的机械牵拉引起视网膜前膜、玻璃体黄斑黏连、玻璃体黄斑牵引、黄斑裂孔等一系列玻璃体黄斑界面(vitreomacular interface)异常。而这种玻璃体沿后极形成一片被称为后部玻璃体牵拉膜(taut posterior hyaloid membrane, TPHM),是顽固性黄斑水肿的原因^[38]。TPHM患者可通过玻璃体切除术解除后部玻璃体对视网膜黄斑的机械牵拉。因此通过OCT检查是否存在TPHM,可识别可能受益于玻璃体切除术的DME患者。

1.7 外层视网膜改变 视网膜外层的完整性是视网膜光感受器和RPE健康状况的直接指标。IS/OS层在OCT上表现为高反射带,Zur等^[39]描述了三种等级的IS/OS连接方面:完全连续、部分中断和完全中断,IS/OS链接的中断代表了黄斑光感受器的损伤。同时得出IS/OS连接完整的眼睛在地塞米松植入治疗后有更好的视觉效果结论。Maheshwary等^[40]研究结果显示通过OCT评估的光感受器IS/OS层的破坏百分比是DME患者视力的重要预测指标。

外界膜(external limiting membrane, ELM)为视细胞与Müller细胞之间黏连小带,平行于视网膜表面,而与入射光垂直,因此OCT中表现为一条非常纤细的中反射信号带。Mori等^[41]研究结果显示抗VEGF治疗可以使基线处部分缺失的ELM结构明显改善,且ELM的完整性与BCVA有着显著相关性。

光感受器外段(photoreceptor outer segment, PROS)在OCT上定义为IS/OS结和RPE之间的距离。有证据表明,PROS长度缩短与DR或DME的存在显著相关,且视力较差^[42-43]。因此在DME患眼中,PROS长度与BCVA具有相关性。

1.8 脉络膜生物学标志物 脉络膜为 RPE 和感光细胞提供血液供应,在中央凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)的代谢交换中起主要作用,因此其结构和血管系统的破坏会影响到视网膜的功能^[44]。目前被认为是脉络膜生物学标志物的主要有中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)、脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)和脉络膜高反射病灶(hyperreflective choroidal foci, HCF)。

研究表明,基线 SFCT 是抗 VEGF 治疗反应的预测指标^[45]。较高的基线 SFCT 与对抗 VEGF 治疗的更好的解剖学和功能反应独立相关。SFCT 较高的患者被认为具有完整的脉络膜毛细血管,因此缺血性外视网膜较少。这意味着这些眼睛的光感受器功能得到了很好的保留,从而解释了抗 VEGF 治疗后较好的视觉效果^[46]。

CVI 是 Agrawal 等^[47]引入的术语,表示脉络膜管腔面积与总脉络膜面积的比值。CVI 是测量脉络膜脉管系统状态的新型 OCT 参数指标,通过量化腔内和基质脉络膜成分来测量和分析脉络膜血管系统^[48]。研究证明,虽然 DR 患者的脉络膜厚度没有改变,但 CVI 与 DR 的进展相关,且 CVI 在 DR 发作前发生改变,支持 DR 中脉络膜原发性损伤的理论^[49]。与 SFCT 相比, CVI 的变异性较小,不会因眼部或全身因素而改变。它可以被认为是评估脉络膜脉管系统变化的相对稳定的参数^[48],因此 CVI 可用于检测 DR 和 DME 的进展。

HCF 是由脂褐素在脉络膜层中的沉积产生的^[50]。研究发现, HCF 在 PDR 眼中的数量明显高于 NPDR 眼^[50]。因此就视力而言, HCF 的存在是一个不良的预后标志物。

2 OCTA 物学标志物

2.1 中心凹无血管区 黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)是视网膜上与中心视力关系最密切的区域,其功能与视力预后直接相关。AttaAllah 等^[51]研究发现在 DME 患者中, FAZ 区域其中包括浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)和深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)与视力之间存在显著的正相关,其中 FAZ 面积较大的眼睛视力较差。Lee 等^[52]研究发现, DCP 的 FAZ 面积与抗 VEGF 药物的治疗反应和预后视力具有相关性,其中 DME 患眼 DCP 的 FAZ 面积的扩大幅度更明显,且对抗 VEGF 药物治疗反应良好的患眼, DCP 的 FAZ 面积也小于反应不良的患眼。这些结果表明 DCP 的完整性与抗 VEGF 药物对 DME 的治疗效果密切相关, DCP 丢失的程度可能是对抗 VEGF 治疗反应是否良好的有用的预测指标。

2.2 糖尿病微动脉瘤 Parravano 等^[53]结合 OCT 和 OCTA 参数,研究糖尿病微动脉瘤(diabetic microaneurisms, MAs)的进展,并量化其在 NPDR 患者随访 1 a 时对视网膜细胞外液积累的影响。通过 OCT 和 OCTA 评估以下 MAs 参数:可见性,内部反射率的变化(分为低反射,中或高反射)以及每个 MAs 周围的液体量。评估了 SCP 和 DCP 可视化的变化以及相应 OCTA 扫描结果的变化。1 a 时的细胞外液积累与基线时 MAs 的内部反射率模式密切相关,与低反射性 MAs 相比,高反射 MAs 与液体积聚风险增加显著相关。1 a 时细胞外液的发生与 MAs 的血流、可见度和深层位置显著相关。DCP 更容易受视网膜缺血、缺氧的影响,因此 DCP 中的 MAs 数量明显高于 SCP^[53]。因此 DR 早期动态监测 MAs 的数量及位置具有重要的临床价

值也可以更好的改善 DME 的治疗时机。尽管荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)在检测 MAs 方面比 OCTA 具有更高的灵敏度,但 OCTA 的安全、无创、快速、高分辨率以及不受造影剂积存或渗漏的影响的优势是临床上长期检测 Mas 数量和变化的重要检测方法。

2.3 视网膜血管密度 视网膜血管密度(vessel density, VD)定义为血管面积与总测量面积的比值^[54]。Tang 等^[9]重点研究了无 DR、轻度 DR、中度 DR 或重度 DR 的患者与 DCP 相关的 OCTA 参数研究,他们发现较低的 VD 与更严重的 DR,更短的眼轴和更差的视力有关。且 DCP 中 VD 降低与视力较差有关,提示 DCP 中的 VD 可能反映了视力恶化的 DME 患者的毛细血管损伤程度。AttaAllah 等^[51]发现与没有 DME 的患者相比,患有 DME 的患者在 DCP (在中央凹旁,上半,下半,颞,上和鼻区)的血管密度值显著降低。在患有 DME 的糖尿病眼中,在 SCP 水平的整个图像血管密度与视力之间发现了显著的负相关。Sorour 等^[55]研究发现,经抗 VEGF 药物治疗后, SCP 和 DCP 的 VD 较高的 DME 患眼术后视力预后较好,但治疗前后 VD 无显著差异。因此, VD 的下降可能具有生物标志物的价值。

3 小结

OCT 和 OCTA 成像技术的不断发展为对我们观察视网膜、脉络膜血管结构及血流信息,理解和探索疾病机制具有很大帮助,也为临床上发现 DME 中新的生物标志物提供了可靠的技术支持。OCT 通过发射近红外光线,对视网膜进行断层扫描,对视网膜结构层次更具优势,其生物学标记物更偏向于视网膜结构的变化。OCTA 可以无创和单独地研究视网膜血管层,精确地描绘血管化和非血管化区域,让视网膜血管层可视化,对视网膜血管变化更具优势,其生物学标记物更偏向于血管参数的变化。在临床应用中, OCTA 在 FAZ、MAs 及 VD 变化更具优势。OCT 和 OCTA 作为 DR 常用检查项目,不管是新发现的生物标志物,还是已知生物标志物,其分析都为 DR 和 DME 的发病机制、早期诊断和监测提供了新的见解,并开辟了新的研究途径。随着在临床实践中广泛使用 OCT 和 OCTA,检查结果为评估 DME 的严重程度、调整治疗方案、监测治疗效果及判断疾病预后提供了重要的指导作用。随着技术发展及临床经验的积累,眼科影像生物学标志物其必将发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] 邵毅,王珊珊,袁晴. 糖尿病性黄斑水肿诊治规范——2018 欧洲视网膜专家协会指南解读. 国际眼科杂志, 2020, 20(1): 1-3.
- [2] Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 143-155.
- [3] 邓宇轩,叶雯青,孙艳婷,等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析. *中华医学杂志*, 2020, 100(48): 3846-3852.
- [4] Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564.
- [5] Ixamey M, Palma C. Diabetic macular edema. *Dis Mon*, 2021, 67(5): 101138.
- [6] 宿晓娟,黎晓冬,谢红艳,等. 糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(5): 809-812.
- [7] Karti O, Saatei AO. Place of intravitreal dexamethasone implant in the treatment armamentarium of diabetic macular edema. *World J Diabetes*, 2021, 12(8): 1220-1232.
- [8] Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye

care; the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*, 2018,125(10):1608–1622.

[9] Tang FY, Chan EO, Sun ZH, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis*, 2020, 7:7.

[10] Manne U, Srivastava RG, Srivastava S. Keynote review: recent advances in biomarkers for cancer diagnosis and treatment. *Drug Discov Today*, 2005,10(14):965–976.

[11] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2001,69(3):89–95.

[12] Nath M, Halder N, Velpandian T. Circulating biomarkers in glaucoma, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2017,65(3):191–197.

[13] Liu CH, Huang S, Britton WR, et al. MicroRNAs in vascular eye diseases. *Int J Mol Sci*, 2020,21(2):649.

[14] Jiang YP, Yang CX, Zheng YX, et al. A set of global metabolomic biomarker candidates to predict the risk of dry eye disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:344.

[15] Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic retinopathy—an underdiagnosed and undertreated inflammatory, neuro-vascular complication of diabetes. *Front Endocrinol*, 2019,10:843.

[16] Yan J, Li WJ, Qin YZ, et al. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(12):1888–1894.

[17] Verma S, Singh VK, Rana J, et al. Quantitative measurement of retinal nerve fiber layer thickness and its correlation with optical coherence tomography angiography vascular biomarker changes in preclinical diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2023,72(Suppl 1):S11–S15.

[18] Saxena S, Caprnda M, Ruia S, et al. Spectral domain optical coherence tomography based imaging biomarkers for diabetic retinopathy. *Endocrine*, 2019,66(3):509–516.

[19] Blodi BA, Domalpally A, Tjaden AH, et al. Comparison of ETDRS 7-field to 4-widfield digital imaging in the evaluation of diabetic retinopathy severity. *Trans Vis Sci Tech*, 2022,11(1):13.

[20] Das R, Spence G, Hogg RE, et al. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, 2018,136(2):202–208.

[21] Joltikov KA, Sesí CA, de Castro VM, et al. Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(13):5481–5486.

[22] Nadri G, Saxena S, Stefanickova J, et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 2019,33(8):550–553.

[23] Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11):1309–1316.

[24] Lee H, Ji B, Chung H, et al. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-vegf treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2016,36(3):465–475.

[25] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009,116(5):914–920.

[26] Vujosevic S, Torresin T, Berton M, et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different

morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol*, 2017, 181:149–155.

[27] Liu SL, Wang DS, Chen F, et al. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):157.

[28] Rübsam A, Wernecke L, Rau S, et al. Behavior of SD-OCT detectable hyperreflective foci in diabetic macular edema patients after therapy with anti-VEGF agents and dexamethasone implants. *J Diabetes Res*, 2021,2021:8820216.

[29] Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton DD, et al. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79(8):728–731.

[30] Ichihama Y, Sawada O, Mori T, et al. The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016,254(8):1545–1551.

[31] Korobelnik JF, Lu CX, Katz TA, et al. Effect of baseline subretinal fluid on treatment outcomes in VIVID-DME and VISTA-DME studies. *Ophthalmol Retina*, 2019,3(8):663–669.

[32] Moon BG, Lee JY, Yu HG, et al. Efficacy and safety of a dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema at tertiary centers in Korea. *J Ophthalmol*, 2016,2016:9810270.

[33] Markan A, Agarwal A, Arora A, et al. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*, 2020,12:2515841420950513.

[34] Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3):1506–1511.

[35] Yağın NG, Özdek Ş. The relationship between macular cyst formation and ischemia in diabetic macular edema. *Turk J Ophthalmol*, 2019,49(4):194–200.

[36] Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol*, 2013,91(7):e529–e536.

[37] Karst SG, Lammer J, Mitsch C, et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018,256(1):49–58.

[38] Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, 2001,132(3):369–377.

[39] Zur D, Igllicki M, Busch C, et al. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology*, 2018,125(2):267–275.

[40] Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2010,150(1):63–67.

[41] Mori Y, Suzuma K, Uji A, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Sci Rep*, 2016,6:39161.

[42] Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y, et al. Thickness of the retinal photoreceptor outer segment layer in healthy volunteers and in patients with diabetes mellitus without retinopathy, diabetic retinopathy, or

diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol*, 2017,31(2):69-75.

[43] Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*, 2010,30(1):63-70.

[44] Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*, 2004,88(8):1060-1063.

[45] Rayess N, Rahimy E, Ying GS, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2015,159(1):85-91.

[46] Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(5):3378-3384.

[47] Agrawal R, Gupta P, Tan KA, et al. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid; measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep*, 2016,6:21090.

[48] Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, et al. Choroidal vascularity index; an In-depth analysis of this novel optical coherence tomography parameter. *J Clin Med*, 2020,9(2):595.

[49] Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:637-642.

[50] Roy R, Saurabh K, Shah D, et al. Choroidal hyperreflective foci: a novel spectral domain optical coherence tomography biomarker in eyes with diabetic macular edema. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2019,8(4):314-318.

[51] 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.

[52] Lee J, Moon BG, Cho AR, et al. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology*, 2016,123(11):2368-2375.

[53] Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, et al. Progression of diabetic microaneurysms according to the internal reflectivity on structural optical coherence tomography and visibility on optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2019,198:8-16.

[54] You QS, Freeman WR, Weinreb RN, et al. Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy. *Retina*, 2017,37(8):1475-1482.

[55] Sorour OA, Sabrosa AS, Yasin Alibhai A, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, 2019,39(10):2361-2371.