

# 视网膜微血管分形分析在眼科疾病中的研究进展

刘梦珂<sup>1,2</sup>, 张正威<sup>1</sup>

引用: 刘梦珂, 张正威. 视网膜微血管分形分析在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1274-1279.

基金项目: 江苏省科技厅社会发展面上研发项目 (No. BE2022699); 无锡市卫生健康委中青年拔尖人才资助计划 (No. BJ2023037)

作者单位:<sup>1</sup>(214002) 中国江苏省无锡市第二人民医院眼科 江南大学附属中心医院眼科; <sup>2</sup>(214122) 中国江苏省无锡市, 江南大学

作者简介: 刘梦珂, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张正威, 男, 毕业于上海交通大学, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 人工智能及多模影像在眼底病中的研究与应用. zwzhang2452@jiangnan.edu.cn

收稿日期: 2025-01-08 修回日期: 2025-06-16

## 摘要

分形是指组成部分以某种方式与整体相似的形体, 视网膜微血管系统作为唯一在活体状态下可直接观察到的终末微血管, 其树枝样分叉的形态正符合分形的特点。分形维数(FD)是描述视网膜整体血管网络的密度和复杂性的数值, 补充了血管密度在表征血管结构特点方面的不足。近年来光学相干断层扫描血管成像(OCTA)技术的广泛应用, 实现了各层视网膜毛细血管血流信息的可视化, 使得分形分析的理念扩展到了视网膜微血管层面。FD已被证实可以作为糖尿病视网膜病变、青光眼、年龄相关性黄斑变性、高度近视及视网膜静脉阻塞等眼科疾病的潜在生物学标志物, 为疾病的早期诊断提供了有价值的参考指标。文章就FD的定义、计算方法、影响因素以及近年来在各种眼科疾病中的研究进展做一综述。

关键词: 视网膜微血管; 分形分析; 光学相干断层扫描血管成像; 分形维数; 糖尿病视网膜病变; 青光眼; 年龄相关性黄斑变性; 高度近视

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.11

## Advances in fractal analysis of retinal microvascular in ophthalmic diseases

Liu Mengke<sup>1,2</sup>, Zhang Zhengwei<sup>1</sup>

Foundation items: The Social Development Project of Jiangsu Provincial Department of Science and Technology (No. BE2022699); Top Talent Support Program for Young and Middle-aged People of Wuxi Municipal Health Commission (No. BJ2023037)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Wuxi No. 2 People's Hospital; Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center,

Wuxi 214002, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhang Zhengwei. Department of Ophthalmology, Wuxi No. 2 People's Hospital; Department of Ophthalmology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. zwzhang2452@jiangnan.edu.cn

Received: 2025-01-18 Accepted: 2025-06-16

## Abstract

Fractals refer to structures whose component parts exhibit similarity to the whole in certain aspects. The retinal microvascular system, as the only terminal microvasculature that can be directly observed *in vivo*, possesses a tree-like branching morphology that conforms to the characteristics of fractals. Fractal dimension (FD) is a numerical value that describes the density and complexity of the overall retinal vascular network, complementing the limitations of vessel density alone in characterizing vascular structural features. In recent years, the widespread application of optical coherence tomography angiography (OCTA) has enabled the visualization of blood flow across various retinal capillary layers, thereby extending the concept of fractal analysis to the retinal microvasculature. FD has been demonstrated to serve as a novel potential biomarker for ophthalmic conditions, including diabetic retinopathy, glaucoma, age-related macular degeneration, high myopia, and retinal vein occlusion, providing valuable metrics for the early diagnosis of these diseases. This review provides a comprehensive summary of the definition, calculation methods, influencing factors, and recent research developments regarding FD in various ophthalmic disorders.

KEYWORDS: retinal microvascular; fractal analysis; optical coherence tomography angiography; fractal dimension; diabetic retinopathy; glaucoma; age-related macular degeneration; high myopia

Citation: Liu MK, Zhang ZW. Advances in fractal analysis of retinal microvascular in ophthalmic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(8): 1274-1279.

## 0 引言

1990年, Mainster<sup>[1]</sup>首次提出视网膜动脉和静脉系统的分支模式具有分形的特征, 这是一种部分类似于整体的几何模式, 为眼部疾病中的血管几何形状提供了新的测量方法。自分形概念提出以来, 越来越多的研究将分形分析应用到眼科领域。特别是近来光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)的应用

用,使分形分析的理念扩展到视网膜微血管网及其分析特征在眼部甚至全身某些疾病中的应用<sup>[2-4]</sup>,进一步拓宽了我们对疾病的认识,特别是对疾病的早期诊断提供了有价值的参考指标。既往评价视网膜血管网的指标主要是血管密度(vascular density, VD),指血管网所占据面积的百分比<sup>[5]</sup>,该指标很难精确地体现血管网的分支结构特点,而结构才能体现血流输送的效率。分形维数(fractal dimension, FD)的提出,正好可以弥补这方面的不足。因此,本文就近年来使用 OCTA 评估糖尿病视网膜病变、年龄相关黄斑变性以及高度近视等眼部疾病的视网膜微血管分形特征的研究进展做一综述。

## 1 分形和 FD 的定义

分形的概念最早由美籍犹太裔数学家、“分形之父”曼德勃罗(Benoit B. Mandelbrot)于1975年首次提出<sup>[6]</sup>,但至今没有确切的定义。根据曼德勃罗于1986年提出的较为实用的定义,是指组成部分以某种方式与整体相似的形体称之为分形。自相似性是分形最为基本的特征,而且这种相似并非简单的重复。

FD 描述的是图形的不规则度和复杂度,结构越复杂、越紊乱的物体,其 FD 值越高。FD 反映了复杂形体占有空间的有效性,它是复杂形体不规则性的量度。如果动态地来观察点、线、面之间的转换,可以发现 FD 和欧式几何的拓扑维数之间存在一定的联系。一维的线是由无数个 0 维的点累积而成,那么从点变成直线的过程中,所形成的几何图形的维数将是介于 0 和 1 之间的分数维数,其几何意义是描述了组成直线的点的密度。同理,二维的面由无数个一维的直线累积而成,不同密度直线组成的平面具有介于 1 和 2 之间的分数维数。由此可见:(1)确定的整数维数只能描述几何图形某一时刻的静态特征,而分数维数则能描述几何图形的动态变化<sup>[7]</sup>;(2)更大的 FD 代表着研究对象更密集的分形分支模式,FD 的大小可在一定程度上反映研究对象密度的大小,如 Hamid 等<sup>[8]</sup>研究发现,视网膜的 VD 和 FD 显著线性相关。但是,FD 还包含研究对象的形态信息(粗糙度)<sup>[9]</sup>,这是密度指标所不能体现的。

## 2 FD 的计算方法和计算软件

分形几何中用于计算 FD 的方法有很多种,盒计数法、自相似法、面积-周长法和均方根法等。从已发表的文献可见,在研究视网膜血管维数时,绝大多数研究采用的是盒计数法<sup>[10-15]</sup>,还有一新近的报道采用了圆形质量-半径法<sup>[16]</sup>。盒计数法的数学计算及经验估计相对容易,是实际应用中最广泛的维数计算方法之一,由此计算方法得出的 FD 也称为盒维数<sup>[17]</sup>。常用的计算 FD 值的软件有:(1) Fractalyse: 免费插件,需要在 ImageJ 平台运行,采用以重心为中心的圆形-质量半径方法计算 FD 值;(2) Fractal analysis toolbox: 免费插件,需要在 MATLAB 平台运行,采用盒计数法计算得到 FD 值;(3) FracLac application: 免费插件,需要在 ImageJ 平台运行,同样采用盒计数法计算得到 FD 值;(4) Singapore Eye Vessel Assessment (SIVA); (5) Gnu Image Manipulation Program: 在线免费软件。

## 3 影响 FD 测量的因素

### 3.1 图像的选择 眼底彩照和眼底荧光素血管造影

(fundus fluorescein angiography, FFA) 图像因为存在叠加效应不能准确反映视网膜各层的血管情况,而 OCTA 分层分析则更为准确。眼底照相选择的范围是以视盘为中心,以 3.5 倍视盘半径为半径画圆范围内的血管进行分析<sup>[18]</sup>。选择 3.5 倍的原因是,超过 3 倍,FD 值不会随之测量范围的增大而变大。OCTA 图像可选择以中央凹为中心的 3 mm×3 mm 或 6 mm×6 mm 的图像进行分析。

**3.2 可重复性问题** 需要有严格的筛选条件<sup>[19]</sup>。已有研究表明屈光介质混浊对视网膜血管 FD 值的测量有显著影响<sup>[20]</sup>,因此需剔除因屈光介质混浊而导致成像质量不佳的图像。同时,图像的亮度、对比度过低和伪影也会导致测得的 FD 值偏低<sup>[21]</sup>,因此也需排除在外。

## 4 影响 FD 的生理因素

**4.1 年龄** 既往研究使用以视盘为中心眼底彩照测得平均 FD 值为 1.437,且与年龄呈强负相关<sup>[18]</sup>。魏串串等<sup>[22]</sup>对北京市 40 岁以上 3 901 例中老年人群以视盘为中心拍眼底彩照并进行了分形分析,结果发现视网膜血管总体的平均 FD 值为  $1.37 \pm 0.04$ ,且与年龄显著负相关。但 Magesan 等<sup>[23]</sup>使用 Fractalyse 插件分析了 116 个健康人的黄斑区 OCTA (6 mm×6 mm) 图像后认为,正常眼黄斑区视网膜浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP, FD=1.93) 和深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP, FD=1.94) 的 FD 值随年龄的变化并不大,这种差异可能是由于选取视网膜图像的区域和分析方法不同所致。

**4.2 血压** 既往使用眼底照相的图片研究发现,视网膜血管 FD 值与血压呈强负相关<sup>[24]</sup>。高血压患者的 FD 值下降<sup>[18,25]</sup>。但是二维的图片不能反映深部血管网的情况。OCTA (6 mm×6 mm) 研究发现,高血压患者黄斑区浅层毛细血管网和深层毛细血管网的 FD 值较正常对照组均显著降低(均  $P < 0.01$ )<sup>[15]</sup>。

**4.3 遗传因素** Vergmann 等<sup>[26]</sup>通过 SIVA1.0 分析以视盘为中心的 50° 眼底照片,发现在年轻的成年双胞胎中,视网膜血管 FD 值主要由遗传因素决定,占变异的 54%。

**4.4 眼轴长度** Tai 等<sup>[27]</sup>通过 SIVA4.0 分析了 86 名 6-12 岁女孩包含视盘和黄斑的 45° 眼底照片,发现在眼轴长度较长的女孩中观察到降低的视网膜 FD 值,眼轴长度每增加 1 mm,FD 下降 0.016 mm ( $P = 0.024$ )。

## 5 正常人的视网膜血管分形特点

Fan 等<sup>[28]</sup>分析了正常人 31 名 59 眼通过超广角眼底荧光造影( ultra-wide-field fundus fluorescein angiography, UWFA) 获取的图片提取了大血管骨架,发现整体视网膜血管的 FD 均值为  $1.6 \pm 0.04$ ,与分析 OCTA 获得的视网膜血管 FD 均值(1.7)基本一致<sup>[11,29]</sup>,但大于分析眼底彩照获得的 FD 值(1.4)<sup>[18,30]</sup>。此外,Fan 等<sup>[28]</sup>还发现 FD 值无性别和眼别的差异,但 4 个象限的 FD 值存在差别,颞下区域的 FD 均值最大(1.53),鼻下和鼻上区域的 FD 均值最小(1.46);且距离黄斑中心凹越远,则 FD 均值越小( $P < 0.001$ )。视网膜整体 FD 值与年龄和收缩压均呈负相关(均  $P < 0.05$ ),但与屈光度数无显著相关性。Fang 等<sup>[31]</sup>利用 OCTA (3 mm×3 mm) 的研究进一步发现健康人群的双眼 FD 值(右眼 FD=1.561, 左眼 FD=1.560) 之间具有良好的相关性( $ICC=0.906, r=0.825$ ),这对于在科学的研究中选择合适的对照和解释双眼间的差异是否在正常范围内具

有一定的价值。

## 6 OCTA 视网膜微血管成像分形分析在眼部疾病中的应用

**6.1 糖尿病视网膜病变** 早在 2016 年, Zahid 等<sup>[11]</sup>就已发现糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者黄斑区 SCP 层( $FD=1.563$ )和 DCP 层( $FD=1.599$ )的 FD 值分别显著低于健康眼 SCP 层( $FD=1.638$ )和 DCP 层( $FD=1.719$ )的 FD 值。随后的两项回顾性研究也证实了上述结论<sup>[10,32]</sup>。Chen 等<sup>[33]</sup>进一步发现, DR 患眼 FD 值的降低在 DCP 层中更为明显, Sun 等<sup>[34]</sup>的前瞻性研究证实了上述结论。该研究同时发现 SCP 层的 FD 值与 DR 的进展无关, 这说明糖尿病患者眼底微血管变化可能更早发生在 DCP 层而不是 SCP 层。此外, Wu 等<sup>[35]</sup>的一项为期 2 a 的纵向研究进一步发现, T2DM 患者 DCP 层的 FD 值降低与 DR 进展的风险增加显著相关( $95\% CI=1.268-4.867, P=0.008$ ), 且 FD 值的改变在 DR 进展的临床指征出现之前就存在了, 这意味着 FD 是监测 DR 恶化的潜在生物标志物。

Stino 等<sup>[36]</sup>对 179 例糖尿病患者双眼 OCTA 图像进行分形分析后发现, 双眼 DR 分期相同的糖尿病患者左眼的 SCP 层 FD 值明显低于右眼 [ $95\% CI: -0.007 (-0.009, -0.005), P<0.01$ ] , 且这种差异与患眼 DR 严重程度无关, 并提出这种差异可能是由于左颈动脉的血流动力学应力较高而引起的。Vujosevic 等<sup>[37]</sup>对 DR 患者视网膜微血管改变进行了基于性别的对比分析, 但并未发现黄斑区 SCP 层和 DCP 层的 FD 值在男性和女性患者之间存在显著差异。

在 DR 中, 疾病进展的标志是由于毛细血管闭塞而形成无灌注区(non-perfusion area, NPA)。NPA 识别主要依靠 FFA 和 OCTA, 但 FFA 是一项有创检查, 且不能对视网膜微血管网分层分析。Vujosevic 等<sup>[38]</sup>发现黄斑区 FD 值与视网膜无灌注指数(non-perfusion index of retina, NPI)呈负相关( $P=0.60$ ), 而 Serra 等<sup>[39]</sup>也发现, 黄斑区视网膜 DCP 和 SCP 层的 FD 值降低( $r=-0.83, P<0.0001; r=-0.91, P<0.0001$ )和腔隙度(lacunarity, LAC)升高( $r=0.35, P<0.03; r=0.43, P=0.007$ )与 NPA 存在密切关系, 均证实了黄斑区视网膜微血管分形参数在预测外周 NPA 中的潜在作用, 这表明 OCTA 可以作为一种有用的评估视网膜周围 NPA 的无创方法。虽然上述两项研究样本量均不超过 50 例, 但首次将 FD 与 DR 患者外周视网膜病变相关联系起来, 为我们提供了新的研究方向。

**6.2 糖尿病性黄斑水肿** 糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力下降最常见的原因<sup>[40]</sup>, Hsiao 等<sup>[41]</sup>利用 OCTA 分析了视力与黄斑微血管参数之间的相关性, 发现 DME 患者较差的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)与 DCP 层较低的 FD 值显著相关( $P=0.024$ ), 这表明 FD 值可以作为量化 DME 患者的黄斑缺血对视力影响的参数。Toma 等<sup>[42]</sup>发现, 伴黄斑区微血管瘤的 NPDR 患者 SCP 层和 DCP 层的 FD 值均显著低于不伴黄斑区微血管瘤的 NPDR 患者( $P=0.005, 0.003$ ), 且这种差异在 DCP 层中更明显, 并提出这与视网膜血管灌注减少有关。

目前抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)治疗是治疗 DME 的一线方法, Elnahry 等<sup>[43]</sup>分析对比了 40 只 DME 眼接受贝伐珠单抗治疗前后的 OCTA 图像, 发现治疗后患者的 FD 值显著下降, 这意味着黄斑区灌注水平的降低, 说明抗 VEGF 治疗无法完全阻止 DR 患者进行性的视网膜毛细血管闭合。但由于该研究缺乏对照组, 无法评估在没有接受抗 VEGF 治疗或使用其他治疗方式的情况下 FD 值的下降是否会更明显。视网膜激光光凝同样是治疗 DME 的常用方法, Gabriel 等比较了常规激光和阈值下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser, SML)治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效, 发现 SML 组与常规激光组相比, 视网膜和脉络膜血管灌注指标如 FD、VD 等改善更明显, 视力恢复也更快, 说明 SML 疗效优于常规激光治疗<sup>[44]</sup>。

**6.3 青光眼** 青光眼是世界上不可逆失明的主要原因, 其视力丧失与眼压升高与青光眼性视神经病变高度相关。然而也有一些研究表明, 血管因素也在青光眼的发展中起着不可忽视的作用。Shen 等<sup>[45]</sup>发现与年龄匹配的正常对照组( $FD=1.548$ )相比, 原发性闭角型青光眼(primary angle closure glaucoma, PACG)患者的视乳头周围毛细血管网的 FD 值( $1.519$ )降低, 且与神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度减少相关。Song 等<sup>[46]</sup>发现, 原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者视网膜浅层血管复合体(superficial vascular complex, SVC)的 FD 值( $1.74$ )较对照组( $1.81$ )明显降低( $P<0.001$ ), 且与 RNFL 厚度减少相关( $r=0.723, P<0.001$ ), 说明 FD 值可能是评估青光眼血管分布的新型标准化标志物。正常眼压性青光眼(normal-tension glaucoma, NTG)的发病机制尚不完全清楚, 但眼血流量减少可能导致其发生和进展, Lin 等<sup>[47]</sup>发现与健康眼相比, NTG 的视乳头周围区域毛细血管网 FD 值显著降低( $P<0.001$ ), 这进一步支持了较低的 FD 值和 NTG 表现出的微循环功能障碍之间的关联。但在黄斑中心凹区域, Wang 等和 Song 等均未发现不同严重程度的 NTG 患者与健康对照组之间的 FD 值有所区别, 这可能与图像采集的位置不同及参与的样本量较少有关, 因此关于 NTG 患者视网膜灌注的变化还有待于进一步研究<sup>[48-49]</sup>。近期 Tam 等<sup>[50]</sup>的一项研究表明, 原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)患者大视网膜血管和放射状毛细血管网层(radial peripapillary capillary plexus, RPCP)的 FD 值均显著低于健康对照组( $P=0.011, 0.014$ )。以上研究提示了 FD 作为青光眼造成的视网膜血管损伤的有效生物学标志物的潜在价值。

**6.4 视网膜静脉阻塞** 2021 年, Ryu 等<sup>[51]</sup>首次将 FD 作为评价视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)患者黄斑区微血管变化的指标之一, 他们将视网膜严重缺血定义为缺血指数(ischemia index, ISI)<10%, 发现 BRVO 患者 FD 值降低是预测严重缺血的可靠参数( $AUC=0.948, P<0.001$ ), 可以作为评估视网膜灌注的重要指标。Ouederni 等<sup>[52]</sup>对比了视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)患者患眼黄斑区 DCP 层的 FD 值( $FD=1.65\pm0.03$ )较健康对侧眼( $FD=1.70\pm0.02$ )明显降低( $P<0.001$ ), 且与视力显著相关( $P=0.032$ ), 因此认为 DCP 层的 FD 值可能是预测 RVO 患者视觉功能新的 OCTA 生物学标志物。BRVO 患者并发的黄斑囊样水肿是

患者视力下降的重要原因,Araki 等<sup>[53]</sup>发现已并发黄斑囊样水肿 BRVO 患者的视网膜水肿区域 FD 值( $1.41\pm0.38$ )较同一患眼视网膜其他区域 FD 值( $1.71\pm0.08$ )以及未并发黄斑囊样水肿区域 FD 值( $1.72\pm0.07$ )降低。这一发现说明了囊样水肿区域视网膜微血管结构遭到破坏,FD 值可以提供 BRVO 患者视网膜毛细血管如何随视网膜囊样病变发展而变化的信息。

**6.5 年龄相关性黄斑变性** 新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nARMD)是最常见的视力障碍的原因之一,该病的主要特征是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)的形成。抗 VEGF 治疗是目前主要的治疗方法,许多学者对 nARMD 患者的新生血管 OCTA 参数进行了深入研究。Coscas 等<sup>[54]</sup>发现,经抗 VEGF 治疗后,活动性 CNV 的 FD 值(1.44)显著低于非活动性 CNV 的 FD 值(1.50)。Serra 等<sup>[55]</sup>也表明抗 VEGF 治疗后的活动性 CNV 的 FD 值(1.27)明显低于未经治疗的非活动性 CNV(1.40),但由于两项研究纳入的活动性 CNV 病例均接受过抗 VEGF 治疗,无法排除较低的 FD 值是否与多次抗 VEGF 治疗对新生血管的抑制作用有关。而 Al-Sheikh 等<sup>[56]</sup>的一项研究表明,初治活动性 CNV 的 FD 值(1.51)显著高于非活动性 CNV 的 FD 值(1.35),且在抗 VEGF 治疗后 FD 值有所下降(1.47),证明了活动性 CNV 有着比非活动性 CNV 更加复杂的血管分支模式,同时也证实了抗 VEGF 治疗对脉络膜新生血管的抑制作用。此外,Pu 等<sup>[57]</sup>发现 FD 值越高的患者,非血管性视网膜下高反射物质形成的风险越高。

近年来,一些学者探究 nARMD 患者的 FD 值与抗 VEGF 治疗预后之间的相关性。Faatz 等<sup>[58]</sup>发现治疗前较高的 FD 值与抗 VEGF 治疗后 CNV 持续活动显著相关( $P<0.005$ )。Faghihi 等<sup>[59]</sup>则表明初始 FD 值与治疗 BCVA 改善程度呈显著正相关( $P=0.023$ )。Huang 等<sup>[60]</sup>结合了 FD 值、分支数量等 OCTA 测量的 CNV 血管结构参数,建立了 nARMD 患者抗 VEGF 后短期治疗反应的预测模型,表现出良好的预测效能,为临床医生个体化选择治疗方案提供了有效的参考依据。Yanik 等<sup>[61]</sup>比较了肥厚性脉络膜新生血管病变(pachychoroid neovasculopathy, PNV)与 nARMD 患者的 I 型黄斑新生血管(macular neovasculopathy, MNV)的异质性和复杂性发现,PNV 组的 I 型 MNV 的 FD 值更低,数量更少,说明二者的发病机制可能存在差异。

**6.6 高度近视** 近视是远视力障碍的主要原因,是一种常见的屈光不正类型,高度近视是这种疾病的一种严重形式,可导致近视性视网膜病变,表现为视网膜劈裂、脉络膜视网膜萎缩等<sup>[62]</sup>。这些并发症与视网膜血管形态改变高度相关。早在 2017 年,Al-Sheikh 等<sup>[63]</sup>便发现了近视眼视网膜毛细血管的血管密度和 FD 值显著降低( $P<0.001$  和  $P=0.001$ ),随后 Qu 等<sup>[64]</sup>的研究也证实了上述结论,同样发现了高度近视组黄斑区微循环受损,但并未发现其与高度近视相关的 RNFL 的损害有关。2021 年,Liu 等对视网膜血管进一步分区研究,发现越靠近中央凹,机械拉伸对视网膜微血管系统 FD 值的影响就越明显,可能与黄斑中央凹在后极部最薄有关,同时也证明了眼轴伸长与视网膜血管形态改变有关<sup>[16]</sup>。

## 7 小结与展望

随着临床影像学技术的发展,OCTA 在定位病变方面、实现各层毛细血管血流信息的可视化等方面的巨大价值,使其成为眼底病领域重要的辅助检查工具。FD 的应用补充了 VD 在表征血管结构特点方面的不足,在反映视网膜微血管网的整体复杂性方面具有不可忽视的优点,比如无创、便捷、不受放大倍数影响、不随血流脉冲周期变化等,也为 DR、ARMD、RVO 等多种眼底疾病提供了新的生物学参数,为认识眼部疾病提供了新的角度。因此,FD 是一个可用于疾病预测、诊断和疗效观察的有效指标,值得进一步研究。但是受地域、时间、视网膜图像采集和处理方法以及随访时间长短不同等许多因素的限制,无法确定视网膜微血管 FD 的标准参考值,也使得各项研究之间无法进行横向对比。因此在未来,有希望开展大型的前瞻性临床研究去证实 FD 作为标志物的有效性。此外,基于 OCTA 能够可视化视网膜各层毛细血管并提供定量参数这一优点,未来的研究可以进一步细化,研究不同疾病各个视网膜层面血管结构参数的变化。同时,使用不同厂家的 OCTA 仪器对视网膜不同层面的分割标准不完全一致,希望未来不同 OCTA 仪器的视网膜分割可以更加精确和标准化,将有利于 FD 在不同研究中的进一步比较。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**刘梦珂论文选题与修改,初稿撰写;张正威选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

## 参考文献

- [1] Mainster MA. The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical implications. Eye(Lond), 1990,4(Pt1):235-241.
- [2] Yu S, Lakshminarayanan V. Fractal dimension and retinal pathology: a meta-analysis. Appl Sci, 2021,11(5):2376.
- [3] Lemmens S, Devulder A, van Keer K, et al. Systematic review on fractal dimension of the retinal vasculature in neurodegeneration and stroke: assessment of a potential biomarker. Front Neurosci, 2020, 14:16.
- [4] Rim TH, Teo AWJ, Yang HHS, et al. Retinal vascular signs and cerebrovascular diseases. J Neuroophthalmol, 2020,40(1):44-59.
- [5] Biscetti L, Lupidi M, Luchetti E, et al. Novel noninvasive biomarkers of prodromal Alzheimer disease: The role of optical coherence tomography and optical coherence tomography - angiography. Eur J Neurol, 2021,28(7):2185-2191.
- [6] Mandelbrot BB, Wheeler JA. The fractal geometry of nature. Am J Phys, 1983,51(3):286-287.
- [7] 朱华,姬翠翠.分形理论及其应用.北京:科学出版社,2011.
- [8] Hamid FA, Che Azemin MZ, Salam A, et al. Retinal vasculature fractal dimension measures vessel density. Curr Eye Res, 2016,41(6):823-831.
- [9] Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. Annu Rev Biomed Eng, 2004,6:427-452.
- [10] Bhardwaj S, Tsui E, Zahid S, et al. Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy. Retina, 2018,38(9):1816-1823.
- [11] Zahid S, Dolz-Marco R, Freund KB, et al. Fractal dimensional analysis of optical coherence tomography angiography in eyes with diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57 (11):4940-4947.
- [12] Liu MM, Wang P, Hu XJ, et al. Myopia-related stepwise and

- quadrant retinal microvascular alteration and its correlation with axial length. *Eye (Lond)*, 2021, 35(8):2196–2205.
- [13] Birkhoff WAJ, van Manen L, Dijkstra J, et al. Retinal oximetry and fractal analysis of capillary maps in sickle cell disease patients and matched healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(1):9–15.
- [14] Agarwal A, Aggarwal K, Akella M, et al. Fractal dimension and optical coherence tomography angiography features of the central macula after repair of rhegmatogenous retinal detachments. *Retina*, 2019, 39(11):2167–2177.
- [15] Xu Q, Sun HY, Huang X, et al. Retinal microvascular metrics in untreated essential hypertensives using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(2):395–403.
- [16] Hashmi S, Lopez J, Chiu B, et al. Fractal dimension analysis of OCTA images of diabetic retinopathy using circular mass–radius method. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2021, 52(3):116–122.
- [17] Gagnepain JJ, Roques – Carmes C. Fractal approach to two-dimensional and three-dimensional surface roughness. *Wear*, 1986, 109(1–4):119–126.
- [18] Liew G, Wang JJ, Cheung N, et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*, 2008, 115(11):1951–1956.
- [19] Huang F, Dashtbozorg B, Zhang J, et al. Reliability of using retinal vascular fractal dimension as a biomarker in the diabetic retinopathy detection. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:6259047.
- [20] Li HT, Mitchell P, Liew G, et al. Lens opacity and refractive influences on the measurement of retinal vascular fractal dimension. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(6):e234–240.
- [21] Wainwright A, Liew G, Burlutsky G, et al. Effect of image quality, color, and format on the measurement of retinal vascular fractal dimension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11):5525–5529.
- [22] 魏串串, 王爽, 彭晓燕, 等. 北京市 40 岁以上中老年人群视网膜血管分形维度的横断面调查. *眼科*, 2018, 27(5):372–376.
- [23] Magesan K, Gnanaraj R, Tojjar J, et al. Fractal analysis of the macular region in healthy eyes using swept – source optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(10):2787–2794.
- [24] Sng CC, Wong WL, Cheung CY, et al. Retinal vascular fractal and blood pressure in a multiethnic population. *J Hypertens*, 2013, 31(10):2036–2042.
- [25] Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens*, 2011, 29(7):1380–1391.
- [26] Vergmann AS, Broe R, Kessel L, et al. Heritability of retinal vascular fractals: a twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(10):3997–4002.
- [27] Tai EL, Li LJ, Wan-Hazabbah WH, et al. Effect of axial eye length on retinal vessel parameters in 6 to 12-year-old Malay girls. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170014.
- [28] Fan WY, Fleming A, Robertson G, et al. Fractal analysis of retinal vasculature in normal subjects on ultra – wide field fluorescein angiography. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(7):1109–1114.
- [29] 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):OCT362–OCT370.
- [30] Zhu P, Huang F, Lin F, et al. The relationship of retinal vessel diameters and fractal dimensions with blood pressure and cardiovascular risk factors. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106551.
- [31] Fang DQ, Yang DW, Mai XT, et al. Repeatability, interocular correlation and agreement of optic nerve head vessel density in healthy eyes: a swept-source optical coherence tomographic angiography study. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(5):896–903.
- [32] Midena E, Torresin T, Longhin E, et al. Early microvascular and oscillatory potentials changes in human diabetic retina: amacrine cells and the intraretinal neurovascular crosstalk. *J Clin Med*, 2021, 10(18):4035.
- [33] Chen Q, Ma QK, Wu CM, et al. Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(9):3785–3794.
- [34] Sun ZH, Tang FY, Wong R, et al. OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology*, 2019, 126(12):1675–1684.
- [35] Wu Y, He MG, Huang WY, et al. Associations between retinal microvascular flow, geometry, and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a 2 – year longitudinal study. *Acta Diabetol*, 2024, 61(2):195–204.
- [36] Stino H, Huber KL, Kunze L, et al. Intereye microvascular differences in patients with same – stage diabetic retinopathy revealed by OCTA. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(6):11.
- [37] Vujosevic S, Limoli C, Piccoli G, et al. A gender-based analysis of retinal microvascular alterations in patients with diabetes mellitus using OCT angiography. *J Diabetes Complications*, 2024, 38(10):108852.
- [38] Vujosevic S, Fantaguzzi F, Silva PS, et al. Macula vs periphery in diabetic retinopathy: OCT – angiography and ultrawide field fluorescein angiography imaging of retinal non perfusion. *Eye (Lond)*, 2024, 38(9):1668–1673.
- [39] Serra R, Coscas F, Boulet JF, et al. Optical coherence tomography angiography macular biomarkers of peripheral retinal ischemia in diabetic macular edema: secondary endpoints from the clinical study “FOVEA”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(6):1777–1783.
- [40] 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.
- [41] Hsiao CC, Yang CM, Yang CH, et al. Correlations between visual acuity and macular microvasculature quantified with optical coherence tomography angiography in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*, 2020, 34(3):544–552.
- [42] Toma C, Cavallari E, Varano P, et al. Microvascular changes in eyes with non – proliferative diabetic retinopathy with or without macular microaneurysms: an OCT – angiography study. *Acta Diabetol*, 2025, 62(5):753–761.
- [43] Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Raafat KA, et al. Evaluation of changes in macular perfusion detected by optical coherence tomography angiography following 3 intravitreal monthly bevacizumab injections for diabetic macular edema in the IMPACT study. *J Ophthalmol*, 2020, 2020:5814165.
- [44] Li G, Ho M, Li S, et al. Comparing functional and vascular layer outcomes of laser photocoagulation versus subthreshold micropulse laser for diabetic macular edema: an oct – Angiography Study. *Retina*, 2023, 43(5):823–831.
- [45] Shen RY, Wang YM, Cheung CY, et al. Comparison of optical coherence tomography angiography metrics in primary angle – closure glaucoma and normal – tension glaucoma. *Sci Rep*, 2021, 11:23136.
- [46] Song CH, Kim SH, Lee KM. Fractal dimension of peripapillary vasculature in primary open – angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol*, 2022, 36(6):518–526.

- [47] Lin TPH, Wang YM, Ho K, et al. Global assessment of arteriolar, venular and capillary changes in normal tension glaucoma. *Sci Rep*, 2020, 10(1):19222.
- [48] Wang YM, Hui VWK, Shi J, et al. Characterization of macular choroid in normal-tension glaucoma: a swept-source optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(8):e1421-e1429.
- [49] Cheng KKW, Tan BL, Brown L, et al. Macular vessel density, branching complexity and foveal avascular zone size in normal tension glaucoma. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1056.
- [50] Tam EK, Ji MH, Fayed AE, et al. Fractal dimension analysis of peripapillary microvasculature in primary congenital glaucoma. *J Glaucoma*, 2025 [Online ahead of print].
- [51] Ryu G, Park D, Lim J, et al. Macular microvascular changes and their correlation with peripheral nonperfusion in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2021, 225:57-68.
- [52] Ouederni M, Khalifa MBH, Sassi H, et al. Quantitative analysis of microvascular network with optical coherence tomography angiography and its correlation with visual acuity in retinal vein occlusion. *J Curr Ophthalmol*, 2021, 33(4):453-460.
- [53] Araki S, Sakimoto S, Shiozaki D, et al. Microvascular changes in the cystic lesion of branch retinal vein occlusion imaged by swept-source optical coherence tomography angiography. *Biomed Hub*, 2022, 7(2):99-105.
- [54] Coscas F, Cabral D, Pereira T, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography biomarkers for neovascular age-related macular degeneration in remission. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205513.
- [55] Serra R, Coscas F, Pinna A, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features of inactive macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 2021, 41(1):93-102.
- [56] Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, et al. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2018, 38(2):220-230.
- [57] Pu JX, Zhuang XN, Li ML, et al. Analyzing formation and absorption of avascular subretinal hyperreflective material in nAMD from OCTA-based insights. *Am J Ophthalmol*, 2024, 267:192-203.
- [58] Faatz H, Rothaus K, Ziegler M, et al. The architecture of macular neovascularizations predicts treatment responses to anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(11):2807.
- [59] Faghihi S, Faghihi H, Bazvand F, et al. Baseline optical coherence tomography angiography biomarkers predict visual outcomes in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration patients. *Sci Rep*, 2024, 14:24528.
- [60] Huang ZH, Tu XZ, Lin Q, et al. Nomogram for predicting short-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration: an observational study. *World J Radiol*, 2024, 16(9):418-428.
- [61] Yamk Ö, Demirel S, Özcan G, et al. Qualitative and quantitative comparisons of type 1 macular neovascularizations between pachychoroid neovasculopathy and neovascular age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*, 2024, 38(9):1714-1721.
- [62] 张逸非, 都婉红, 赵梅生, 等. OCTA 检测高度近视患者视网膜脉络膜厚度及血流变化的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023, 23(4):597-601.
- [63] Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, et al. Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(4):2063-2069.
- [64] Qu DY, Lin Y, Jiang H, et al. Retinal nerve fiber layer (RNFL) integrity and its relations to retinal microvasculature and microcirculation in myopic eyes. *Eye Vis (Lond)*, 2018, 5:25.