

应用超高速 SS-OCTA 定量评估 DR 患者的脉络膜毛细血管血流灌注

王 慧, 戴 维, 李永蓉, 纪风涛

引用: 王慧, 戴维, 李永蓉, 等. 应用超高速 SS-OCTA 定量评估 DR 患者的脉络膜毛细血管血流灌注. 国际眼科杂志 2023; 23(9): 1527-1532

基金项目: 合肥市第二人民医院博士学位专项资助基金 (No. 2022bszx04); 合肥市第二人民医院院级科研项目 (No. 2023ylc009)

作者单位: (230011) 中国安徽省合肥市第二人民医院 安徽医科大学附属合肥医院

作者简介: 王慧, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜膜病变发病机制。

通讯作者: 纪风涛, 副主任医师, 研究方向: 视光学、眼底病。wfjft@sina.com

收稿日期: 2023-04-26 修回日期: 2023-08-01

摘要

目的: 利用超高速扫频源光学相干断层扫描血管成像 (SS-OCTA) 测量脉络膜毛细血管 (CC) 灌注密度 (PFD) 评估不同糖尿病视网膜膜病变 (DR) 患者脉络膜毛细血管血流特征。

方法: 横断面研究。选取 2022-03/12 在合肥市第二人民医院就诊的受试者 139 例 139 眼: 包括糖尿病患者 115 例 115 眼和对照组 24 例 24 眼。根据早期糖尿病视网膜膜病变研究 (ETDRS) 标准对彩色视网膜膜图像进行 DR 分级, 将糖尿病眼分为无 DR 组、非增殖性糖尿病视网膜膜病变 (NPDR) 组、NPDR 合并糖尿病黄斑水肿 (DME) 组、增殖性糖尿病视网膜膜病变 (PDR) 组。采用超高速 SS-OCTA 设备扫描以黄斑中央凹为中心 3mm×3mm 的区域, 利用系统内置软件测量 CC 灌注面积, 计算 PFD, 采用多元线性回归评估 CC 的 PFD 与 DR 程度的相关性。

结果: DR 程度与 CC 血流灌注相关, 调整各种混杂因素后, 与对照组相比, NPDR 组中心凹 CC 的 PFD 减少 9.358 个单位 (95% CI -18.484 ~ -0.232, $P=0.045$), 旁中心凹减少 9.284 个单位 (95% CI -18.487 ~ -0.090, $P=0.048$); NPDR 合并 DME 组中心凹 CC PFD 减少 18.173 个单位 (95% CI -28.583 ~ -7.762, $P=0.001$), 旁中心凹减少 17.032 个单位 (95% CI -27.521 ~ -6.544, $P=0.002$); PDR 组中心凹 CC PFD 减少 28.309 个单位 (95% CI -39.978 ~ -16.640, $P<0.001$), 旁中心凹减少 25.841 个单位 (95% CI -37.597 ~ -14.085, $P<0.001$)。

结论: 超高速 SS-OCTA 测量 CC 血流密度可以客观量化黄斑灌注, 黄斑区 CC 血流灌注密度与 DR 严重程度相关, 随着 DR 进展黄斑区 CC 灌注密度降低, 未来纵向研究可阐明 CC 灌注与 DR 进展之间的因果关系。

关键词: 糖尿病视网膜膜病变 (DR); 扫频源光学相干断层扫描血管成像 (SS-OCTA); 脉络膜毛细血管; 灌注密度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.21

Quantitative assessment of choriocapillaris perfusion in patients with diabetic retinopathy using ultra-high-speed swept source optical coherence tomography angiography

Hui Wang, Wei Dai, Yong-Rong Li, Feng-Tao Ji

Foundation items: Doctor Degree Special Fund of the Second People's Hospital of Hefei (No. 2022bszx04); The Scientific Research Fund Project of the Second People's Hospital of Hefei (No. 2023ylc009)

The Second People's Hospital of Hefei; Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, Anhui Province, China

Correspondence to: Feng-Tao Ji. The Second People's Hospital of Hefei; Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, Anhui Province, China. wfjft@sina.com

Received: 2023-04-26 Accepted: 2023-08-01

Abstract

• **AIM:** To evaluate the characteristics of choriocapillary blood flow in different patients with diabetic retinopathy (DR) based on the measurement of choriocapillaris (CC) perfusion density (PFD) using ultra-high-speed swept-source optical coherence tomography angiography (SS-OCTA)

• **METHODS:** The cross-sectional observational study was conducted on 139 cases (139 eyes) who admitted to the Second People's Hospital of Hefei, including 115 DR cases (115 eyes) and 24 control cases (24 eyes). The color retinal images were graded according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale, and the DR eyes were classified into non-DR group, nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group, NPDR combined with diabetic macular edema (DME) group and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group. The ultra-high-speed SS-OCTA was used to scan a 3mm×3mm region centered on the macular central fovea, the CC perfusion area was measured by the built-in software, and PFD was calculated. Multivariable linear regressions were used to evaluate the correlation between PFD of CC and DR degree.

• **RESULTS:** The degree of DR had a correlation with blood perfusion of CC after adjusting for various confounding factors. When compared to the control group, the PFD of CC in the central fovea of the NPDR group decreased by 9.358 units (95% CI -18.484 ~ -0.232,

$P=0.045$) and 9.284 units in the paracentral fovea (95% CI -18.487~ -0.090, $P=0.048$); In the NPDR combined with DME group, the central fovea CC PFD decreased by 18.173 units (95% CI -28.583~ -7.762, $P=0.001$), while the paracentral fovea decreased by 17.032 units (95% CI -27.521~ -6.544, $P=0.002$); In the PDR group, the central fovea CC PFD decreased by 28.309 units (95% CI -39.978~ -16.640, $P<0.001$), while the paracentral fovea decreased by 25.841 units (95% CI -37.597~ -14.085, $P<0.001$).

• **CONCLUSION:** The macular perfusion can be objectively quantified by the measurement of CC PFD with ultra-high-speed SS-OCTA. The CC PFD in the macular region was significantly reduced in more advanced stages of DR. Furthermore, future research should focus on longitudinal studies in the causal relationship between CC perfusion and DR progression.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy (DR); swept source optical coherence tomography angiography (SS-OCTA); choriocapillaris; perfusion density

Citation: Wang H, Dai W, Li YR, *et al.* Quantitative assessment of choriocapillaris perfusion in patients with diabetic retinopathy using ultra-high-speed swept source optical coherence tomography angiography. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23 (9): 1527-1532

0 引言

脉络膜毛细血管 (choriocapillaris, CC) 是脉络膜最内侧结构,位于 Bruch 膜下方,由小直径,有孔毛细血管组成,通透性高,供应视网膜外层营养^[1]。虽然脉络膜毛细血管体积较小,但在视网膜脉络膜相关疾病的发生发展中起巨大作用。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 眼部主要并发症之一,发病率逐年升高,机制未明^[2]。组织病理学研究发现 DR 患者脉络膜毛细血管变窄或扩张、血管迂曲、无灌注区、萎缩和新生血管形成^[3],因此 CC 可能在 DR 发病中起重要作用。随着光学相干断层扫描血管造影 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 发展,无创定量脉络膜血流成为可能。但 CC 管径较细,传统频域 (spectral-domain, SD) OCTA 波长较短,受视网膜色素上皮散射影响,难以准确显示 CC 血流。扫描源 OCTA (swept-source OCTA, SS-OCTA) 激光波长较 SD-OCTA 长,受视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 散射影响小,脉络膜结构成像更佳^[4];另外超高速 SS-OCTA (A 扫描 200 000 次/秒) 可显著提高高低血流的检测灵敏度,定量 CC 血流更准确^[4]。既往关于不同程度 DR 与 CC 血流灌注之间关系的研究,得出了不一致的结论:有研究显示非增殖性 DR (NPDR) 与增殖性 DR (PDR) 之间 CC 灌注不足没有差异^[4],最近的研究表明 CC 灌注不足与 DR 严重程度相关^[5-6]。然而这些研究均采用普通扫描速度 SS-OCTA 测量 CC 灌注缺损来间接反映 CC 血流,可能导致结果不准确。本研究采用超高速 SS-OCTA 直接定量 CC 血流灌注,并在考虑混杂因素后探讨了其与 DR 严重程度之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 观察性横断面研究。纳入 2022-03/12 在我院

就诊受试者 139 例 139 眼 (包括糖尿病受试者 115 例 115 眼和对照受试者 24 例 24 眼)。每位受试者均选取右眼进行研究。糖尿病受试者纳入标准:(1) 经内分泌科专业医师确诊为 2 型糖尿病;(2) 年龄大于 18 岁。排除标准:(1) 因眼球震颤或其他原因不能配合检查;(2) 有以下任何一种情况的参与者:1) 严重的全身性疾病,如严重的心血管、肿瘤或中风;2) 内眼手术史,如视网膜激光或眼内抗 VEGF 注射、白内障或玻璃体视网膜手术;3) 屈光度 $\geq 3D$ 或 $\leq -6D$;4) 除 DR 外合并其他影响脉络膜血管的眼部病变;5) 屈光间质混浊,SS-OCTA 成像质量较差。采用相同的排除标准将无任何内眼疾病在我院体检的非糖尿病受试者纳入对照组。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案得到了合肥市第二人民医院 (安徽医科大学附属合肥医院) 伦理委员会的批准,并获得了所有参与者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般项目及实验室检查 收集患者一般信息,包括年龄、性别、糖尿病病程。一位经验丰富的护士测量受试者身高、体质量,计算体质量指数 (body mass index, BMI), BMI 为体质量 (kg) 除以身高 (m) 的平方。抽取清晨空腹血测量糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、血清总胆固醇 (CHOL)、甘油三酯 (serum triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 以及尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)。

1.2.2 眼科检查 所有入组者均接受全面的眼科检查,包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、非接触式眼压计 (Topcon CT-80A) 测量眼压 (intraocular pressure, IOP)、等效球镜 (spherical equivalent, SE)、裂隙灯检查以及标准七视野眼底彩色照相 (Canon CX-1, Tokyo, Japan)。基于早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS), 根据临床检查结果以及彩色视网膜图像进行 DR 诊断和分期。将纳入的糖尿病受试者分为:无 DR 组,非增殖性糖尿病视网膜病变 (nonproliferative DR, NPDR) 组, NPDR 合并糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 组和增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative DR, PDR) 组。DME 根据 ETDRS 标准由视网膜图像做出诊断,并通过 OCT 扫描和视网膜厚度测量证实。所有患者均使用 SS-OCTA (VG200D, 视微影像) 进行检查, SS-OCTA 系统包含一个波长约为 1 050nm 的扫频源激光器,扫描速率为每秒 200 000 次 A 扫描。该系统配备了基于集成共焦扫描激光检眼镜的眼动追踪程序,以消除眼动伪影,轴向分辨率、横向分辨率和扫描深度分别为 $5\mu m$ 、 $13\mu m$ 和 $3mm$ 。通过 512 次 B 扫描获取以黄斑中心凹为中心 $3mm \times 3mm$ 区域的脉络膜毛细血管血流图像,并使用内置软件对图像进行伪影去除,将信号强度大于 8 的图像用于后续分析;所有测量均在上午 9:00 到下午 5:00 之间进行,以减少 CC 血流昼夜变化的影响^[7]。CC 层定义为 Bruch 膜下方 $20\mu m$ 的区域。依据 ETDRS $3mm \times 3mm$ 网格将黄斑区分为直径 $1mm$ (central fovea, C1) 和 $3mm$ (parafovea, C3) 的圆,旁中心凹区进一步分为上方 (superior, S)、下方 (inferior, I)、颞侧 (temporal, T)、鼻侧 (nasal, N) 区域。使用仪器内置软件

分别测量以上各分区 CC 灌注面积(perfusion area, PA)。灌注密度(perfusion density, PFD)定义为测量区域单位面积血流灌注面积的百分比。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 22.0 进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验确定数据的正态性,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个组间计量资料总体差异比较采用单因素方差分析,事后多重比较采用 Tukey-Kramer 检验;性别分布比较采用卡方检验;采用简单线性回归筛选所有影响 CC PFD 的因素及协变量,将 $P < 0.05$ 的指标及专业上认为与脉络膜血管关系密切的临床参数作为自变量,纳入多元线性回归分析中,对偏回归系数进行假设检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者一般情况 入组受试者平均年龄 58.68 ± 9.55 (33~80)岁,入组受试者人口统计学特征见表 1。对照组与糖尿病受试者在年龄、性别、CHOL、HDL-c、LDL-c、IOP、SE 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);糖尿病组 BMI ($t = -2.048, P = 0.045$)、TG ($t = -3.218, P = 0.002$)、SCr ($t = -3.878, P < 0.001$)和 BUN ($t = -3.619, P < 0.001$)更高。糖尿病组 BCVA 较对照组明显下降 ($t = -7.481, P < 0.001$)。

2.2 各组受检眼脉络膜毛细血管灌注密度比较 各组受检眼中心凹及旁中心凹 CC 的 PFD 存在显著差异(均 $P < 0.001$);与对照组相比,中心凹 PDR 组及 NPDR 合并 DME

组 CC 的 PFD 均明显降低 ($P = 0.003, < 0.001$);中心凹 PDR 组 CC 的 PFD 明显低于无 DR 组 ($P = 0.014$),见图 1。NPDR 组、NPDR 合并 DME 组及 PDR 组旁中心凹 CC 的 PFD 均低于对照组 ($P = 0.041, 0.001, < 0.001$)。PDR 组上方和鼻侧旁中心凹 CC 的 PFD 均显著低于无 DR 组及对对照组(均 $P < 0.05$);NPDR 合并 DME 组 4 个象限旁中心凹 CC 的 PFD 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$);同样,相比对照组,NPDR 组上方和鼻侧旁中心凹 CC 的 PFD 也显著降低(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 脉络膜毛细血管血流灌注与 DR 严重程度关系 通过简单线性回归分析评估了潜在混杂因素对 CC 灌注的影响,结果显示 SCr、BUN 均对 CC 血流灌注有影响。我们将上述有影响的指标以及与脉络膜血管密度已知相关的年龄、SE 纳入到多元线性回归模型中,结果显示中心凹 CC 血流灌注与 DR 严重程度显著相关,与对照组相比,NPDR 组 PFD 减少 9.358 个单位(95%CI -18.484 ~ -0.232, $P = 0.045$),NPDR 合并 DME 组 PFD 减少 18.173 个单位(95%CI -28.583 ~ -7.762, $P = 0.001$),PDR 组 PFD 减少 28.309 个单位(95%CI -39.978 ~ -16.640, $P < 0.001$)。同样,旁中心凹 CC 的 PFD 也与严重的 DR 程度相关,与对照组相比,NPDR 组 PFD 减少 9.284 个单位(95%CI -18.487 ~ -0.090, $P = 0.048$),NPDR 合并 DME 组 PFD 减少 17.032 个单位(95%CI -27.521 ~ -6.544, $P = 0.002$),PDR 组 PFD 减少 25.841 个单位(95%CI -37.597 ~ -14.085, $P < 0.001$),见表 3、4。

表 1 各组受试者的人口统计学资料

项目	对照组	糖尿病组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	60.67±9.29	58.27±9.59	1.119	0.265
性别(男/女,例)	8/16	52/63	1.143	0.285
BMI($\bar{x} \pm s$)	23.76±1.85	24.74±3.16	-2.048	0.045
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$,a)		10.70±7.49		
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)		8.63±2.10		
CHOL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.16±1.26	4.49±1.17	-1.234	0.219
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.36±0.56	2.02±1.79	-3.218	0.002
HDL-c($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.21±0.35	1.19±0.31	0.258	0.797
LDL-c($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.01±0.95	2.72±0.92	1.423	0.157
SCr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	55.92±10.87	70.26±15.21	-3.878	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.11±0.69	5.96±1.49	-3.619	<0.001
SE($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	0.51±1.12	0.55±0.70	-0.019	0.985
IOP($\bar{x} \pm s$,mmHg)	15.58±2.28	15.48±2.85	0.167	0.868
BCVA($\bar{x} \pm s$,LogMAR)	0.07±0.05	0.28±0.19	-7.481	<0.001

注:对照组:无任何内眼疾病在我院体检的非糖尿病受试者。

表 2 各组受检眼中心凹及旁中心凹各区域 CC 的 PFD 比较

组别	眼数	$(\bar{x} \pm s, \%)$				
		C1	S	T	I	N
对照组	24	78.01±12.97	76.12±15.38	73.01±16.03	73.42±18.59	72.26±15.95
无 DR 组	34	72.85±10.59	71.09±11.05	67.66±13.01	71.02±12.04	65.53±13.42
NPDR 组	42	66.41±18.62	63.23±18.57	63.91±19.55	62.74±20.25	57.32±20.19
NPDR 合并 DME 组	21	57.99±20.80	59.09±19.19	59.68±18.51	52.97±21.74	50.43±19.29
PDR 组	18	49.84±25.42	48.92±27.02	47.09±26.24	50.11±27.26	42.94±24.70
F		8.943	7.525	6.995	6.401	8.661
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:无任何内眼疾病在我院体检的非糖尿病受试者。

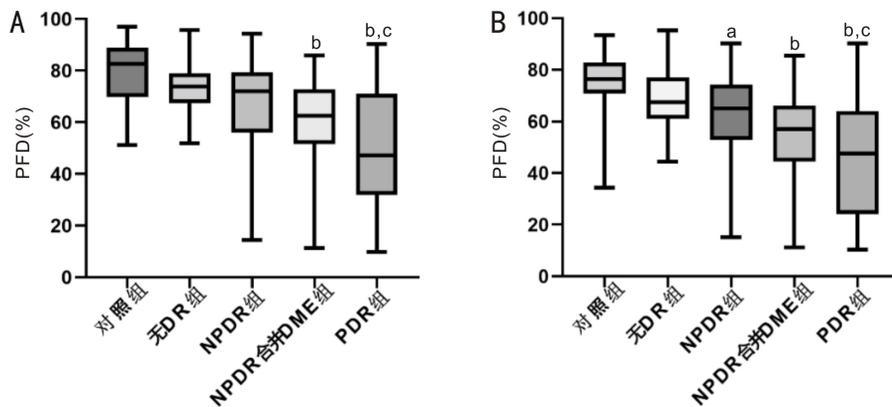


图1 不同组别CC的PFD变化 A:中心凹下,^b $P < 0.01$ vs 对照组;^c $P < 0.05$ vs 无DR组; B:旁中心凹,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ vs 对照组;^c $P < 0.05$ vs 无DR组。

表3 简单线性回归分析筛选影响CC的PFD影响因素

参数	中心凹CC的PFD					旁中心凹CC的PFD				
	β	标准误	t	P	95%CI	β	标准误	t	P	95%CI
年龄	-0.013	0.174	-0.073	0.942	-0.358~0.332	-0.042	0.176	-0.239	0.812	-0.390~0.306
BMI	-0.416	0.557	-0.748	0.456	-1.517~0.684	-0.040	0.563	-0.072	0.943	-1.153~1.072
病程	-0.243	0.248	-0.979	0.330	-0.734~0.249	-0.233	0.245	0.949	0.345	-0.719~0.253
HbA1c	0.508	0.887	0.572	0.568	-1.250~2.265	0.904	0.874	1.034	0.303	-0.828~2.636
CHOL	-2.422	1.384	-1.750	0.082	-5.158~0.314	-2.719	1.393	-1.952	0.053	-5.473~0.035
TG	0.065	1.004	0.065	0.948	-1.920~2.051	0.376	1.013	0.372	0.711	-1.627~2.379
HDL-c	1.971	5.231	0.377	0.707	-8.373~12.314	-0.340	5.282	-0.064	0.949	-10.784~10.104
LDL-c	-1.171	1.785	0.656	0.513	-4.699~2.358	-1.454	1.800	0.808	0.420	-5.013~2.104
SCr	-0.185	0.054	3.444	0.001	-0.292~0.079	-0.222	0.053	-4.156	<0.001	-0.327~0.116
BUN	-2.979	0.845	-3.527	0.001	-4.649~1.309	-3.226	0.846	-3.811	<0.001	-4.899~-1.552
IOP	-0.472	0.604	-0.783	0.435	-1.666~0.721	-0.266	0.610	-0.436	0.664	-1.472~0.941
SE	-1.105	2.128	-0.519	0.604	-5.313~3.103	-2.148	2.142	-1.003	0.318	-6.383~2.088
DR程度(与对照组比较)										
无DR	-5.164	4.689	-1.101	0.273	-14.438~4.110	-4.874	4.782	-1.019	0.310	-14.331~4.584
NPDR	-11.597	4.500	-2.577	0.011	-20.498~-2.697	-11.901	4.589	-2.593	0.011	-20.978~-2.824
NPDR合并DME	-20.014	5.255	-3.808	<0.001	-30.408~-9.620	-19.661	5.359	-3.669	<0.001	-30.260~-9.061
PDR	-28.173	5.484	-5.137	<0.001	-39.020~-17.327	-26.989	5.592	-4.826	<0.001	-38.050~-15.928

表4 多元线性回归模型比较不同分期糖尿病视网膜病变与对照组中心凹下及旁中心凹CC的PFD

参数	中心凹CC的PFD					旁中心凹CC的PFD				
	β	标准误	t	P	95%CI	β	标准误	t	P	95%CI
年龄	-0.227	0.173	-1.312	0.192	-0.570~0.115	-0.217	0.175	-1.242	0.216	-0.562~0.128
SCr	-0.032	0.070	-0.460	0.646	-0.170~0.106	-0.091	0.070	-1.297	0.197	-0.230~0.048
BUN	-1.611	1.118	-1.441	0.152	-3.822~0.601	-1.211	1.126	-1.076	0.284	-3.440~1.017
SE	0.136	1.917	0.071	0.944	-3.657~3.929	-1.124	1.931	-0.582	0.562	-4.945~2.698
DR程度(与对照组比较)										
无DR	-4.649	4.596	-1.012	0.314	-13.741~4.443	-4.176	4.630	-0.902	0.369	-13.336~4.984
NPDR	-9.358	4.613	-2.029	0.045	-18.484~-0.232	-9.284	4.647	-1.998	0.048	-18.478~-0.090
NPDR合并DME	-18.173	5.262	-3.453	0.001	-28.583~-7.762	-17.032	5.301	-3.213	0.002	-27.521~-6.544
PDR	-28.309	5.898	-4.800	<0.001	-39.978~-16.640	-25.841	5.942	-4.349	<0.001	-37.597~-14.085

3 讨论

SS-OCTA 成像技术通过红细胞运动产生的光反射显示血管结构。CC管径较普通毛细血管大,多个红细胞可同时通过CC^[8]。组织学研究表明黄斑区下方CC管径在16~20 μm ^[3],本研究采用超高速SS-OCTA扫描速度为

200 000次/秒,轴向分辨率、横向分辨率分别为5 μm 、13 μm ,分辨率超过CC直径,另外较长波长(约为1 050nm)减少了RPE/BM复合体的散射,可以进行更深层的光穿透,因此较普通OCTA更清晰显示CC形态,准确反映其血流状态。由于既往研究CC采用的OCTA仪器横向分辨率较低,不

能直接评估 CC 血流状态,只能采用灌注缺失来间接评估^[5],而灌注缺失可能不足以准确反映 CC 血流状态。本研究采用超高速 SS-OCTA 直接量化 CC 灌注密度,结果显示在调整了各种混杂因素后发现中心凹及旁中心凹 CC 灌注均与 DR 严重程度密切相关,旁中心凹不同区域 CC 血流灌注存在差异,鼻侧旁中心凹血流灌注较低。这些发现提示 DR 进展与黄斑区 CC 血流灌注降低相关。这与 Wang 等^[6]的研究结果一致,他们认为黄斑 CC 血流灌注与 DR 相关,最近谭心格等^[9]的一项研究中发现眼底不同分期的 2 型糖尿病患者黄斑区 CC 层血流密度显著减少;我们团队前期的研究中也发现严重 PDR 行玻璃体切割术后黄斑区 CC 灌注较对侧眼也明显降低^[10],这些研究均提示黄斑区 CC 血流与 DR 相关。然而一项采用 SD-OCTA 评估黄斑微血管和 DR 严重程度关系的研究中,纳入了 225 例 DM 患者,结果发现 CC 的 PFD 与 DR 严重程度并没有相关性^[11],造成这种差异的原因可能是研究所使用的 OCTA 设备不同。

CC 血流灌注与 DR 进展之间的因果关系目前尚未明确。Dai 等^[12]采用 SS-OCTA 研究视网膜病变的糖尿病患者黄斑视网膜和脉络膜微血管变化,结果显示与对照组相比,视网膜病变的糖尿病患者黄斑 CC 灌注减少,表明黄斑区 CC 灌注减少可能发生在 DR 之前;而 Choi 等^[13]利用超高速 SS-OCTA 在视网膜病变的糖尿病患者中发现了黄斑区视网膜微循环及 CC 灌注的异常,他们认为黄斑区 CC 灌注减少可能与 DR 同时发生,视网膜微血管的严重程度与 CC 改变没有明显相关性;最近 Loria 等^[14]研究认为无 DR 的糖尿病患者 CC 血流灌注较健康对照组显著降低,CC 血流灌注减少先于 DR 的临床体征并与 DR 分期相关。本研究发现无 DR 的糖尿病患者与对照组相比黄斑区 CC 血流灌注并没有显著降低,在进入 NPDR 期才显示出有统计学意义的下降,提示黄斑区 CC 血流减少可能与 DR 临床体征同时发生。

CC 血流减少是否在 DR 进展中起作用,目前尚无定论。最近一项研究利用椭圆体带归一化反射率来量化 NPDR 患者的光感受器损伤,结果表明光感受器损伤与 CC 血流减少显著相关^[15]。同样也有学者发现 1 型糖尿病无 DR 和 NPDR 患者黄斑 CC 血流灌注缺失与视锥细胞密度显著相关^[16],提示光感受器损伤伴随 CC 血流异常。光感受器是全身耗氧量最高的组织^[17],营养物质主要来源于 CC,因此 CC 血流减少可引起光感受器及 RPE 缺血缺氧,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调,血视网膜屏障破坏,引起光感受器功能下降,视力受损。同时 CC 血流减少可能加速招募白细胞黏附分子及炎症细胞聚集^[18],引起视网膜外层炎症反应,加速 DR 进展。

旁中心凹不同区域 CC 灌注密度存在差异^[19],本研究显示 NPDR 组上方及鼻侧旁中心凹 CC 灌注密度较对照组明显降低,而颞侧及下方并没有出现统计学意义的降低,表明随着 DR 进展旁中心凹不同区域 CC 灌注密度降低并非同时出现,上方及鼻侧旁中心凹可能在 DR 早期出现了 CC 灌注下降。Viggiano 等^[16]采用 SS-OCTA 观察了

正常眼与 1 型糖尿病眼旁中心凹 CC 血流灌注,发现与对照组相比,NPDR 组下方及颞侧旁中心凹血流灌注缺失明显增加,这与我们的研究结果不同,但是他们的研究局限在于进行统计分析时影响 CC 灌注的混杂因素没有矫正,例如年龄、SCr、BUN 等,因为 CC 血流随着年龄增长而降低^[19],而本研究充分调整了各种混杂因素;另外他们的研究对象为 1 型 DM 患者,本研究纳入患者为 2 型糖尿病患者,不同类型糖尿病患者中心凹旁血流灌注减少可能存在差异。本研究我们使用超高速 SS-OCTA 定量分析了 2 型糖尿病眼和对照眼黄斑区 CC 灌注,同时控制了年龄、BUN、SCr、SE 等变量。此外,在 CC 定量之前还排除了来自视网膜病变所产生的伪影,以确保 CC 血流灌注测量的准确性。我们相信,与以前的研究相比,本研究为 DR 中 CC 血流灌注变化提供了更直接的证据。

本研究也存在多种不足之处:(1)样本量相对较小,另外横断面研究无法阐明 CC 血流灌注与 DR 进展之间的因果关系,需要进一步纵向研究来阐明 CC 灌注随 DR 进展的变化。(2)本研究对象为 2 型 DM 患者,1 型 DM 与 CC 之间的关系尚不确定。由于视网膜血管在 CC 层面的投影,本研究仅采用了黄斑中心凹 3mm×3mm OCTA 扫描方案,未来可采用更大的扫描范围探索 DR 患者中周部 CC 血流变化。尽管存在不足,本研究有几个优势,包括采用最新的超高速 SS-OCTA 仪器和软件以及在统计过程中调整了各种混杂因素,另外对旁中心凹不同象限 CC 血流灌注与 DR 进展的关系也进行了探索。

总之,超高速 SS-OCTA 测量 CC 血流密度可以客观量化黄斑灌注,黄斑区 CC 血流灌注密度与 DR 严重程度相关,随着 DR 进展黄斑区 CC 灌注密度降低,未来纵向研究可阐明 CC 灌注与 DR 进展之间的因果关系。

参考文献

- 1 Lejoyeux R, Benilloche J, Ong J, et al. Choriocapillaris: fundamentals and advancements. *Prog Retin Eye Res* 2022;87:100997
- 2 Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Invest* 2021;12(8):1322-1325
- 3 Ng DSC, Chan LKY, Ng CM, et al. Visualising the choriocapillaris: Histology, imaging modalities and clinical research-A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50(1):91-103
- 4 Laíns I, Wang JC, Cui Y, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res* 2021;84:100951
- 5 Dai YN, Zhou H, Zhang QQ, et al. Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in diabetic retinopathy: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *PLoS One* 2020;15(12):e0243830
- 6 Wang W, Guo X, Chen YF, et al. Choriocapillaris perfusion assessed using swept source optical coherence tomographic angiography and the severity of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2023;107(6):836-841
- 7 Sarwar S, Hassan M, Soliman MK, et al. Diurnal variation of choriocapillaris vessel flow density in normal subjects measured using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous* 2018;4:37
- 8 Chan-Ling T, Koina ME, McColm JR, et al. Role of CD44+ stem

cells in mural cell formation in the human choroid: evidence of vascular instability due to limited pericyte ensheathment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):399-410

9 谭心格, 高自清. 基于 OCTA 观察眼底不同分期的 2 型糖尿病患者黄斑区脉络膜及视网膜血流密度变化. *眼科新进展* 2023;43(3):230-233

10 纪风涛, 王慧, 魏科, 等. SS-OCTA 评估增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后黄斑微血管的变化. *国际眼科杂志* 2023;23(5):747-753

11 Ashraf M, Sampani K, Rageh A, *et al.* Interaction between the distribution of diabetic retinopathy lesions and the association of optical coherence tomography angiography scans with diabetic retinopathy severity. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(12):1291-1297

12 Dai YN, Zhou H, Chu ZD, *et al.* Microvascular changes in the choriocapillaris of diabetic patients without retinopathy investigated by swept-source OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(3):50

13 Choi W, Waheed NK, Moulton EM, *et al.* Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and

choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina* 2017;37(1):11-21

14 Loria O, Kodjikian L, Denis P, *et al.* Quantitative analysis of choriocapillaris alterations in swept-source optical coherence tomography angiography in diabetic patients. *Retina Phila Pa* 2021;41(9):1809-1818

15 Borrelli E, Palmieri M, Viggiano P, *et al.* Photoreceptor damage in diabetic choroidopathy. *Retina Phila Pa* 2020;40(6):1062-1069

16 Viggiano P, Costanzo E, Giannini D, *et al.* *In vivo* assessment of associations between photoreceptors structure and macular perfusion in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2022[Online ahead of print]

17 Leemput J, Masson C, Bigot K, *et al.* ATM localization and gene expression in the adult mouse eye. *Mol Vis* 2009;15:393-416

18 Brinks J, van Dijk EHC, Klaassen I, *et al.* Exploring the choroidal vascular labyrinth and its molecular and structural roles in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2022;87:100994

19 Sacconi R, Borrelli E, Corbelli E, *et al.* Quantitative changes in the ageing choriocapillaris as measured by swept source optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2019;103(9):1320-1326