

# OCTA 在 DR 患者黄斑血流密度观察中的应用

向 湘<sup>1</sup>, 马红婕<sup>2</sup>, 唐仕波<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(410000)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学院眼底病科;<sup>2</sup>(510000)中国广东省广州市,广州爱尔眼科医院眼底病科

作者简介:向湘,硕士,住院医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:唐仕波,博士,教授,主任医师,研究方向:眼底病。  
tangshibo@vip.163.com

收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-05-31

## Clinical application of OCTA in observation of macular blood flow density in patients with diabetic retinopathy

Xiang Xiang<sup>1</sup>, Hong-Jie Ma<sup>2</sup>, Shi-Bo Tang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Fundus Disease, Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China; <sup>2</sup>Department of Fundus Disease, Aier Eye Hospital (Guangzhou), Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Shi-Bo Tang. Department of Fundus Disease, Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China. tangshibo@vip.163.com

Received: 2017-02-28 Accepted: 2017-05-31

## Abstract

• AIM: Using optical coherence tomography angiography (OCTA) to observe the changes and clinical significance of macular blood flow density in patients with diabetic retinopathy (DR).

• METHODS: Totally 47 eyes (28 patients) with diabetic retinopathy (DR) were enrolled in the DR group. According to the international clinical grading criteria of diabetic retinopathy, 30 eyes (19 patients) with non-proliferative diabetic retinopathy were classified as the NPDR group, and 17 eyes (11 patients) with proliferative diabetic retinopathy were classified as PDR group. A total of 46 (27 subjects) healthy eyes with matched age were enrolled in the control group. All the subjects underwent the 3mm×3mm scanning of macular retina by optical coherence tomography angiography (OCTA), obtaining 4 levels of macular blood flow density map. The macular blood flow density at 3 levels, including superficial retinal layer, deep retinal layer and choroidal capillaries layer, were measured.

• RESULTS: The macular blood flow density of superficial retinal layer, deep retinal layer and choroidal capillaries layer in DR group were 0.4963±0.0840, 0.4798±0.0801 and 0.5290±0.0528, respectively. Among them, the blood flow density of each layer were 0.5064±0.0843, 0.4983±0.0766, 0.5345±0.0529, respectively, for the NPDR group,

and were 0.4786±0.0830, 0.4473±0.0778, 0.5192±0.0526, respectively, for the PDR group. For the control group, the density of each layers were 0.5919±0.0704, 0.6301±0.0527, 0.5691±0.0169, respectively. The macular blood flow density was significantly different in the superficial retinal layer, deep retinal layer and choroidal capillary layer between the control group and the NPDR group, as well as the PDR group and the DR group (total  $P < 0.001$ ). Statistically significant difference was found between the NPDR group and the PDR group in the deep retina layer ( $P = 0.029$ ), but not in the superficial retina layer and choroid capillary layer ( $P = 0.236, 0.268$ ).

• CONCLUSION: Compared with the control group, the macular blood flow density of superficial retinal layer, deep retinal layer and choroidal capillary layer in the patients with diabetic retinopathy decreased significantly. It indicated that the macular ischemia existed in both retina and choroid. By quantitatively measurement of the macular blood flow, OCTA may be used for monitoring the progression of diabetes, and early detection of diabetic retinopathy.

• KEYWORDS: optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; macular flow density

Citation: Xiang X, Ma HJ, Tang SB. Clinical application of OCTA in observation of macular blood flow density in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(7):1344-1347

## 摘要

目的:应用光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)观察糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者黄斑血流密度的改变和临床意义。

方法:收集28例47眼DR患者纳入研究组(DR组),依据DR国际临床分期标准将DR患眼分为两组,其中非增殖组(NPDR组)19例30眼和增殖组(PDR组)11例17眼。取年龄相匹配的27例46眼健康眼作为对照组。所有入选受试者均应用OCTA对黄斑区视网膜行3mm×3mm范围模式扫描,获得4个层面黄斑血流密度图,同时测量3个层面黄斑血流密度,包括表层视网膜层、深层视网膜层和脉络膜毛细血管层。

结果:DR组表层视网膜、深层视网膜及脉络膜层毛细血管层黄斑血流密度分别为0.4963±0.0840、0.4798±0.0801、0.5290±0.0528;其中NPDR组分别为0.5064±0.0843、0.4983±0.0766、0.5345±0.0529,而PDR组分别为0.4786±0.0830、0.4473±0.0778、0.5192±0.0526;正常对照组分别为0.5919±0.0704、0.6301±0.0527、0.5691±

0.0169。对照组分别和 NPDR 组、PDR 组、DR 组表层视网膜、深层视网膜、脉络膜毛细血管层的黄斑血流密度比较,差异有显著统计学差异( $P < 0.001$ )。NPDR 组和 PDR 组之间黄斑血流密度在深层视网膜比较,差异有统计学意义( $P = 0.029$ ),但在表层视网膜、脉络膜毛细血管层比较,差异无统计学意义( $P = 0.236, 0.268$ )。

**结论:**DR 患者黄斑血流密度在表层视网膜、深层视网膜和脉络膜毛细血管层均较正常对照组下降,提示黄斑区视网膜及脉络膜均存在缺血现象。OCTA 可以量化黄斑血流变化的情况,为早期监测糖尿病的进展、发现 DR 提供有效手段。

**关键词:**光学相干断层扫描血管成像;糖尿病视网膜病变;黄斑血流密度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.38

**引用:**向湘,马红婕,唐仕波. OCTA 在 DR 患者黄斑血流密度观察中的应用. 国际眼科杂志 2017;17(7):1344-1347

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病在眼底所表现的微血管并发症,也是导致全世界失明和视力障碍的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。DR 致盲的一个重要因素就是发生了糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),然而糖尿病性黄斑缺血(diabetic macular ischemia, DMI)是其发病的重要机制。DMI 被认为是黄斑区毛细血管网阻塞或丢失或毛细血管退化所致<sup>[3-4]</sup>,以中心凹毛细血管网减少为特征,因此早期监测和随访黄斑缺血的状态可为预防 DM 进展为 DR 提供依据。传统的眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)是诊断 DMI 的金标准,也是一种有创性、耗时且可能发生不良反应的检查<sup>[5-6]</sup>。近期一种新兴的无创性血管成像方法即光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)已被广泛应用于眼科疾病的诊治和随访,它采用分光光谱振幅去相关血管成像算法(Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography Algorithm),故也称 SSADA-OCT<sup>[7]</sup>。OCTA 无需静脉注射造影剂便能显示不同层面视网膜和脉络膜的血管形态、结构,并能量化血流密度等<sup>[8-11]</sup>。本研究采用 OCTA 观察 DR 患者黄斑血流密度的改变,并探讨其临床意义。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2016-05/2017-01 在深圳爱尔眼科医院门诊确诊为 DR 患者(DR 组)28 例 47 眼,其中男 15 例 25 眼,女 13 例 22 眼,年龄 40~75(平均 57.36±10.83)岁,依据 DR 国际临床分期标准将患眼分为两组,其中非增殖组(NPDR 组)19 例 30 眼和增殖组(PDR 组)11 例 17 眼;取年龄相匹配的健康志愿者 27 例 46 眼作为对照组,其中男 15 例 24 眼,女 12 例 22 眼,年龄 40~80(平均 53.52±9.44)岁。纳入标准:对照组:眼底无任何异常;NPDR 组:散瞳后眼底可见散在微血管瘤或合并小出血点;或可见散在黄白色硬性渗出、白色软性渗出或局灶性/广泛性视网膜无灌注区、视网膜血管的异常;PDR 组:除可见 NPDR 表现外,眼底出现新生血管或纤维增殖膜;

玻璃体积血或视网膜脱离。排除标准:视网膜动脉或静脉阻塞;老年性黄斑变性或任何原因的瘢痕形成;先天性黄斑营养不良;特发性黄斑前膜;眼前节炎症;青光眼;高血压;眼外伤;高度近视;任何形式的眼内手术;屈光介质混浊;OCTA 信号指数低于 50。本试验经患者和家属知情同意,并经医院伦理委员会批准。

**1.2 方法** 所有纳入的受试者均接受视力检查(国际标准视力表)、眼压检查、裂隙灯检查、散瞳后的裂隙灯眼底检查,最后均完成 OCTA 检查。OCTA 检查时所有受试者均取舒适坐位,前额与下颌分别置于前额托和下颌托上,嘱受试者扫描眼注视前方目镜中蓝色光点 3s 以上,尽量避免眨眼或头位偏移,在 OCTA 检查模式中选择 angio-retina 3mm×3mm 范围进行扫描。该仪器可自动生成 4 个层面的黄斑血流密度图像(图 1~3),图片从左至右依次为表层视网膜、深层视网膜、外层视网膜及脉络膜毛细血管层(表层视网膜为内界膜至内丛状层外界;深层视网膜为内丛状层外界至外丛状层后外界;外层视网膜为外丛状层外界至 RPE;脉络膜毛细血管层为 Bruch 膜以下 10~20μm)。考虑到外层视网膜受伪影影响较明显,本研究中不作为主要分析对象。本研究使用 Image J2×进行黄斑血流密度测量,同时为避免测量误差,每个资料重复进行 3 次测量,取平均值作为最后结果。

统计学分析:所有数据使用 SPSS18.0 统计学软件分析。各组之间的比较分析采用非参数秩和 Kruskal-Wallis  $H$  方法。DR 患者视网膜黄斑血流密度与分期之间的关系采用二元 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

各组患者的黄斑血流密度情况见表 1,统计学分析发现,对照组分别和 NPDR 组、PDR 组、DR 组之间黄斑血流密度在表层视网膜、深层视网膜、脉络膜毛细血管层的比较有统计学差异(对照组和 NPDR 组: $H = 19.081, 39.787, 12.946$ ;对照组和 PDR 组: $H = 17.353, 31.492, 22.171$ ;对照组和 DR 组: $H = 27.308, 53.916, 24.384$ ;均  $P < 0.001$ )。NPDR 组和 PDR 组之间黄斑血流密度在深层视网膜比较,差异有统计学意义( $H = 4.757, P = 0.029$ ),而在表层视网膜及脉络膜毛细血管层比较,无统计学差异(表层视网膜: $H = 1.404, P = 0.236$ ;脉络膜毛细血管层  $H = 1.226, P = 0.268$ )。DR 患者分期与黄斑血流密度之间的关系采用二元 Logistic 回归分析,结果显示 DR 分期与深层视网膜黄斑血流密度相关( $OR = 1.67 \times 10^{-4}, P = 0.040$ ),与表层视网膜及脉络膜毛细血管层黄斑血流密度无相关( $P = 0.275, 0.343$ )。

临床上根据 DR 患者是否出现 DME,将 DR 患者分为 DME 组和无 DME 组。无 DME 组 34 眼,DME 组 13 眼,无 DME 组患者黄斑 3mm×3mm 区域血流密度在表层视网膜、深层视网膜及脉络膜毛细血管层分别为 0.4918±0.0822、0.4869±0.0785、0.5426±0.0340;DME 组患者分别为 0.5083±0.0909、0.4613±0.0844、0.4933±0.0748。DME 组与无 DME 组的脉络膜毛细血管层黄斑血流密度比较,差异有统计学意义( $H = 4.948, P = 0.026$ ),而两组的表层视网膜和深层视网膜比较,无统计学差异(表层视网膜: $H = 0.444, P = 0.505$ ;深层视网膜: $H = 0.817, P = 0.366$ )。

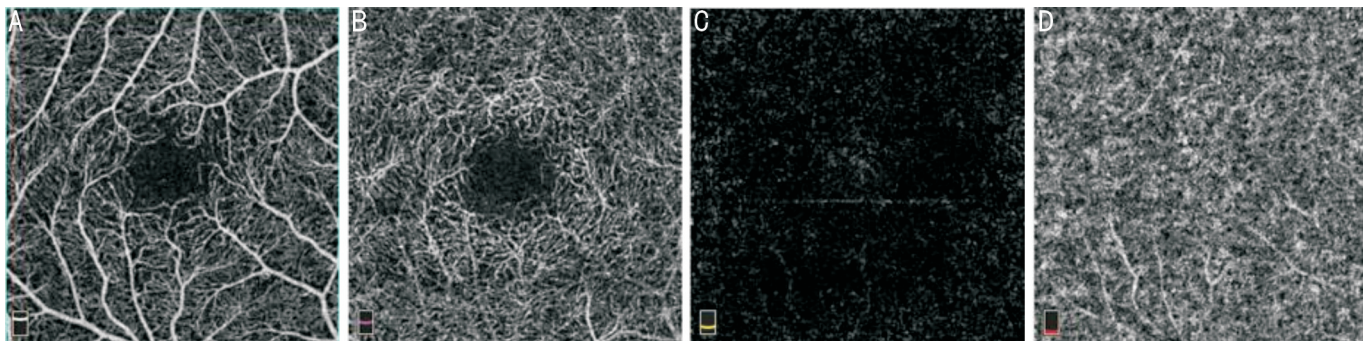


图1 正常人 OCTA 生成的黄斑血流密度图 A:表层视网膜;B:深层视网膜;C:外层视网膜;D:脉络膜毛细血管层。

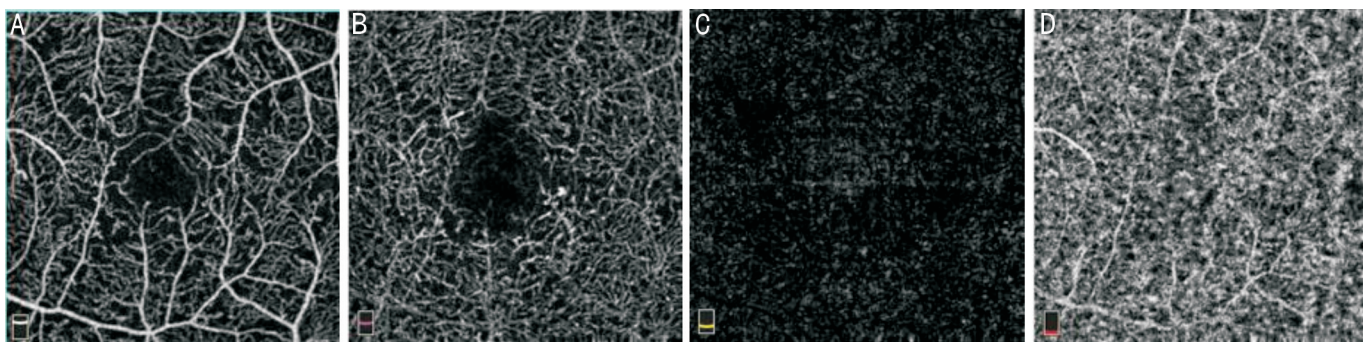


图2 NPDR 患者 OCTA 生成的黄斑血流密度图 A:表层视网膜;B:深层视网膜;C:外层视网膜;D:脉络膜毛细血管层。

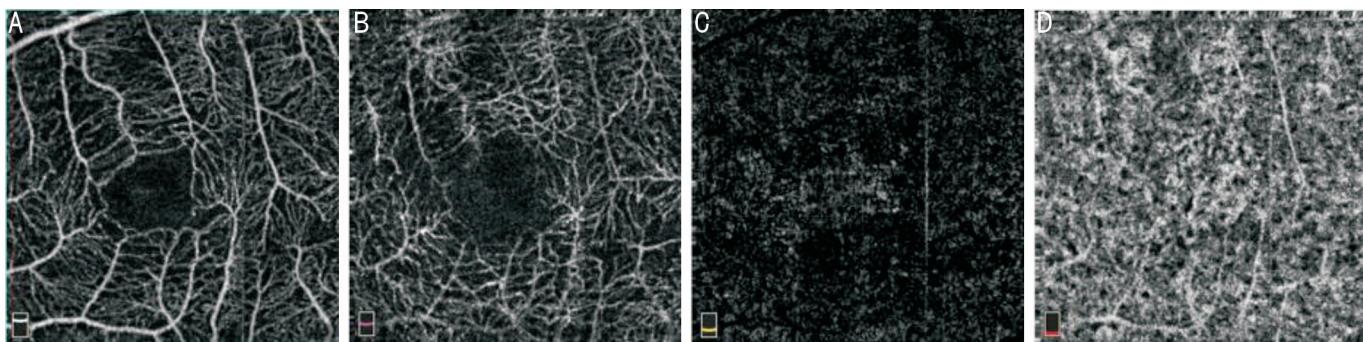


图3 PDR 患者 OCTA 生成的黄斑血流密度图 A:表层视网膜;B:深层视网膜;C:外层视网膜;D:脉络膜毛细血管层。

表1 DR 组和对照组黄斑 3mm×3mm 区域血流密度情况  $\bar{x} \pm s$

分组	眼数	表层视网膜	深层视网膜	脉络膜毛细血管层
对照组	46	0.5919±0.0704	0.6301±0.0527	0.5691±0.0169
DR 组	47	0.4963±0.0840	0.4798±0.0801	0.5290±0.0528
NPDR 组	30	0.5064±0.0843	0.4983±0.0766	0.5345±0.0529
PDR 组	17	0.4786±0.0830	0.4473±0.0778	0.5192±0.0526

### 3 讨论

在视网膜缺血缺氧状态下,毛细血管闭塞或丢失累及黄斑,黄斑缺血导致毛细血管网受损、密度下降,尽管其机制并不明确,但被认为是引起视力丧失的一个重要原因<sup>[12-13]</sup>。传统 FFA 虽然可以很好地观察 DMI 的状态,但其为有创性检查,且少数情况下可导致并发症的发生<sup>[5-6]</sup>,最重要的一点是其不能对黄斑缺血进行定量分析。OCTA 无需静脉注射造影剂,不仅可分层显示视网膜脉络膜血管网信息,而且可以量化分析 DMI 的状态,为早期监测糖尿病患者眼底血管网的改变提供了一个客观可靠的依据。近年来,OCTA 在分析 DR 患者黄斑血流密度方面已有相当多的研究。2016 年 Kim 等<sup>[14]</sup>使用 OCTA 量化 DR 患者视网膜微循环系统的变化,其研究表明,较对照组,DR 患者的表层视网膜和深层视网膜黄斑血流密度下

降;随着 DR 病情的加重,血流密度下降更为显著。然而此项研究并没有涉及到脉络膜毛细血管层面黄斑血流密度的变化,未能进一步观察糖尿病对脉络膜微循环的影响。同年,Hwang 等<sup>[15]</sup>研究表明,DR 组较正常组在黄斑的旁中心凹及周围区中心凹血流密度分别下降 12.6% 和 10.4%,但是此项研究的黄斑血流密度只是全层视网膜黄斑区的一个整体结果,并没有具体分层分析某一层面的黄斑视网膜和脉络膜的血流密度的变化。在我们的研究中,我们对表层视网膜、深层视网膜和脉络膜毛细血管层均展开了研究。

我们发现 DR 患者黄斑血流密度在表层视网膜、深层视网膜和脉络膜毛细血管层均较正常对照组降低,分别较正常组下降 16.15%、23.85% 和 7.05%。我们认为,表层视网膜和深层视网膜黄斑血流密度下降可能与高血糖和低氧引起视网膜神经组织丧失和功能受损有关,黄斑毛细血管网持续性缺血缺氧导致微血管改变<sup>[16]</sup>。脉络膜毛细血管层黄斑血流密度下降表明,糖尿病可导致脉络膜血液循环受损,引发脉络膜缺血,即所谓的糖尿病性脉络膜病变<sup>[17-18]</sup>,但由于脉络膜占眼部血液循环总量的 90%,其下降的结果并不明显,由此表明 DR 患者无论是处于 NPDR

还是PDR,均已存在视网膜和脉络膜两大微循环系统的受损。研究中发现,PDR组较NPDR组黄斑血流密度在表层、深层视网膜及脉络膜毛细血管层分别降低5.49%、10.23%和2.86%,且NPDR组和PDR组之间在深层视网膜黄斑血流密度有统计学差异,表明深层视网膜黄斑血流密度的变化可作为临床上DR病程进展的一个重要指标,然而这一结论需要大样本进一步验证。同时发现DR患者分期与深层视网膜黄斑血流密度相关( $OR=1.67 \times 10^{-4}$ ,  $P=0.040$ ),提示深层视网膜黄斑血流密度可能是DR的一个保护性因素。

与此同时,我们发现DME组和无DME组黄斑血流密度均较正常对照组显著下降,DME组较无DME组黄斑血流密度在深层视网膜和脉络膜毛细血管层分别下降5.26%和9.09%,且DME组与无DME组在脉络膜毛细血管层黄斑血流密度的差异有统计学意义,表明脉络膜血循环的下降与DME发生密切相关,这一结果与Nagaoka等<sup>[19]</sup>使用激光多普勒血流仪检测糖尿病患者脉络膜循环的改变相一致,且Takamine<sup>[20]</sup>应用ICGA观察糖尿病性黄斑病变患者也表明,部分DME与脉络膜血液循环障碍相关;也有可能是在糖尿病导致视网膜病变发生之前,脉络膜血循环就已有受损<sup>[21-22]</sup>,脉络膜血循环受损,引起眼部缺血缺氧加重,进一步加重了视网膜的缺血,导致黄斑血流密度下降。在正常状态下外层视网膜并无血管,但由于OCTA存在血管投射伪影,浅层血管的伪影可以投射到深层或高反射层面,从而使得外层视网膜显示血管影像,此项研究中我们对外层视网膜黄斑血流密度也进行了测量,在正常对照组、NPDR组、PDR组和DR组中分别为0.4011±0.0506、0.4096±0.0486、0.3968±0.0536、0.4050±0.0503;无DME组和无DME组外层视网膜黄斑血流密度为0.4254±0.0339、0.3515±0.0476。

然而本研究也有不足之处:(1)病例纳入量较小,属于小样本研究,数据代表性相对较差,未来需要更多样本进一步验证。(2)所选取的人群年龄在40~80岁,本研究结果可能并不适合其他年龄阶段的人群。(3)OCTA自动分层可能存在偏差,未来需要继续更新分层的标准,使分层更加精细。(4)我们未对0期DR患者进行研究,不能进一步观察有DM无DR患者黄斑血流密度。

#### 参考文献

- 1 Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1334-1340
- 2 Kempen JH, O'colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):552-563
- 3 Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye* 2005;19(3):322-326

- 4 Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):684-692
- 5 Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc* 1994;65(7):465-471
- 6 Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93(5):611-617
- 7 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Exp* 2012;20(4):4710-4725
- 8 Matsunaga DR, Jack JY, De Koo LO, et al. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalm Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(8):796-805
- 9 Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):66-73
- 10 Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 11 Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2384-2391
- 12 Conrath J, Giorgi R, Ridings B, et al. Metabolic factors and the foveal avascular zone of the retina in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005;31(5):465-470
- 13 Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye* 2005;19(3):322-326
- 14 Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, et al. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography Quantifying Vascular Changes in DR With SD-OCTA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):362-370
- 15 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
- 16 Bek T. Transretinal histopathological changes in capillary-free areas of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica* 1994;72(4):409-415
- 17 Saracco JB, Gastaud P, Ridings B, et al. Preliminary study on diabetic choroidopathy. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1982;82(3):451
- 18 Freyler H, Prskavec F, Stelzer N. Diabetic choroidopathy -- a retrospective fluorescein angiography study. Preliminary report. *Klin Monbl Augenheilkd* 1986;189(2):144-147
- 19 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
- 20 Takamine Y. Disorders of choroidal circulation in diabetic maculopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998;102(8):487-494
- 21 Geyer O, Neudorfer M, Snir T, et al. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(5):522-525
- 22 MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, et al. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1997;75(6):661-664