

光学相干断层扫描血管成像在 DR 中的临床应用

向 湘^{1,2}, 唐仕波¹

作者单位:¹(410000)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学院;²(518000)中国广东省深圳市,深圳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,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼底病。tangshibo@vip.163.com
 收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-07-05

Clinical application of OCTA in diabetic retinopathy

Xiang Xiang^{1,2}, Shi-Bo Tang¹

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China; ²Department of Fundus Disease, Aier Eye Hospital Guangzhou, Guangzhou 518000, Guangdong Province, China

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

Received:2017-02-28 Accepted:2017-07-05

Abstract

• Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a noninvasive angiography technique developed in recent years. Without using contrast medium, this technology can quickly and safely get retinal vascular images with relatively high-resolution. It has been widely used in the diagnosis and management of eye diseases, especially in the vascular diseases, such as diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (AMD), retinal central/branch venous obstruction (CRVO/BRVO), choroidal neovascularization (CNV), etc. This article reviews the clinical application of OCTA in diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; retinal capillaries

Citation: Xiang X, Tang SB. Clinical application of OCTA in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (8):1477-1480

摘要

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是近年新兴发展的一种无创性血管成像技术,无需使用造影剂便能快速、安全获得高分辨率眼底血管成像,已被广泛应用于眼科疾病的诊治和随访,尤其是血管性病变如糖尿病性视网膜病变(DR),年龄相关性黄斑变性(AMD),视网膜中央/分支静脉阻塞(CRVO/BRVO),脉络膜新生血管(CNV)等。本文就

OCTA 在糖尿病性视网膜病变的临床应用进行综述。

关键词: 光学相干断层扫描血管成像; 糖尿病性视网膜病变; 视网膜毛细血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.19

引用: 向湘,唐仕波. 光学相干断层扫描血管成像在 DR 中的临床应用. 国际眼科杂志 2017;17(8):1477-1480

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是发达国家工作人群中导致视力丧失的主要原因,约 75% 糖尿病患者在 15a 内可以进展为 DR^[1]。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是近年来在光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)基础上发展起来的一种新型无创性血管成像技术,与传统眼底荧光素血管造影(FFA)相比,OCTA 无需静脉注射造影剂,避免了造影剂所造成的恶心、呕吐、休克等不良反应^[2-3],也能够分层显示视网膜脉络膜毛细血管网并可量化血管密度及病灶面积等,可作为早期监测和诊断 DR 的一种有效工具。为此深入了解 OCTA 的技术原理及其在 DR 的临床应用,有助于我们进一步阐明 DR 的发病机制及评估疗效。

1 OCTA 的技术原理

OCTA 利用基于幅度的分光谱振幅去相干血管成像算法(split-spectrum amplitude decorrelation angiography algorithm, SSADA-OCT)^[4]。Jia 等^[4]为了演示 SSADA 算法的性能,使用扫描源 OCT 对三个正常志愿者进行黄斑和 ONH 血管成像,该系统捕获 200 个 A 扫描以覆盖每个 B 扫描~3mm,整个扫描体积被均匀地分成 200 个步骤,在每个步骤中具有 8 个重复的 B 扫描。因此,它需要 3.2s 来完成一次 3D 体积扫描。最后,将 200 个计算的 B 扫描 SSADA 帧组合以形成人眼后部的 3D 血液灌注图像。SSADA 算法通过测量 OCT 横断面连续扫描反射信号的振幅来检测血细胞的移动或血液的流动,用来区分血管内流动的血液与静止的组织,其创新之处在于处理后的 OCT 能增强血流探测的信号,同时可以减少眼球轴向运动的影响。SSADA-OCT 可在同一扫描位置上进行多次重复横断面扫描(B 扫描)以生成运动对比,去除静止组织形成的相同像素信息,保留血细胞或血液流动产生运动的不同像素信息,即为去相干,而分光谱是将完整的 OCT 光谱分成几个较窄的光谱带,分别计算各个光谱带去相关,然后平均以充分利用整个 OCT 光谱中的斑点信息,这样不仅可以减小轴向分辨率而且不丢失任何散斑信息。与其他幅度去相干算法相比,这种结合去相干与分光谱的 SSADA 算法,提高了血流检测的信噪比和微血管间的连通性。

2 OCTA 的优势和局限

2.1 OCTA 的优势 OCTA 是一种以血流作为内在对比剂的新型无创性眼科检查工具,与传统血管造影相比,它无需静脉注射造影剂,便能进行活体视网膜脉络膜血管组织结构的观察,避免了造影剂导致的恶心、呕吐、过敏等不良反应的发生^[2-3]。OCTA 成像速度快,所用时间短,仅需 3s。OCTA 生成的是三维图像,能分层显示视网膜脉络膜血管网信息,并可量化分析血管密度、无灌注面积和血流指数等。OCTA 不存在造影剂的渗漏或着染,毛细血管细节显示更为清晰。

2.2 OCTA 的局限 OCTA 扫描范围相对较小,目前仅能完成眼底后极部观察。OCTA 易受运动伪影影响,导致分割错误,任何异常可阻碍或干扰常规 OCT 的信号,对患者的固视和配合度要求较高。OCTA 不能评估渗漏,因此并不能提供血-视网膜屏障完整性信息^[5]。OCTA 存在投射伪影,浅层血管的伪影可以投射到深层或高反射层面,从而影响脉络膜循环横截面血管造影的准确性。

3 正常视网膜血管网的 OCTA 分析

视网膜的血液供应来源于 2 种途径,其内 5 层由视网膜中央动脉分支供给,外 5 层由脉络膜的毛细血管渗透扩散而来。视网膜血管网被 Weinhaus 等^[6]和 Snoddely 等^[7]简化为两层,其中位于神经节细胞层称为内层血管丛,另一位于内核层的称为外层血管丛,同时 FFA 中显示的视网膜血管图像相当于解剖上表层视网膜毛细血管,然而深层的毛细血管却不能直观显示。

OCTA 是基于血液流动的特性来显示 3D 血管图像,对分析视网膜血管网有极大的帮助。OCTA 系统可自动分层设置一些参考平面,这些参考平面可根据操作者对病灶检查的需求自动调整,使用的参数包括扫描轮廓(ILM, IPL, RPE, RPE ref),扫描的厚度及偏移,其正常分层预设区间为:(1)内层视网膜,包括视网膜浅层毛细血管丛(内界膜至内丛状层外界)和深层毛细血管丛(内丛状层外界至外丛状层后外界);(2)外层视网膜(外丛状层后外界至 RPE);(3)脉络膜毛细血管(Bruch 膜以下 10~20 μm)。2015 年 Savastano 等^[8]使用 OCTA 对健康者 26 例 52 眼进行观察,发现内层视网膜中存在两套独立的血管网络,浅层血管网位于神经节细胞层和神经纤维层,深层血管网位于外丛状层,深层和浅层血管网之间有垂直血管相互沟通,浅层血管网由黑色背景下的白色线性结构表示,其构成为来自上部或下部大血管弓呈向心性汇聚于黄斑中心无血管区,血管网的形态类似于蜘蛛网状结构;深层血管网由更复杂紧密的纵横交替的血管组成,规律有序的围绕在中心凹无血管区呈同心圆状排列,且在浅层血管网和深层血管网之间有小的垂直互连吻合的血管。

4 OCTA 在 DR 中的临床应用

近年来 OCTA 在临床中的应用越来越广,已成为分析和评估视网膜脉络膜等病变的一种新型无创性的检查工具。目前 OCTA 在 DR 中的应用主要集中在视网膜微血管瘤、视网膜毛细血管无灌注、视网膜毛细血管密度、黄斑中心凹无血管区、新生血管等,不仅可阐明 DR 的多种临床特征,而且可以作为 FFA 的一种补充性新技术。

4.1 视网膜微血管瘤 糖尿病眼中早期周细胞的丢失和内皮细胞增殖是导致微血管瘤形成的重要原因^[1],其可

作为 DR 严重程度分级的指标。2015 年 Matsunaga 等^[9]对 33 例 DR 患者行 OCTA 和 FFA 检查,发现视网膜微血管瘤(MAs)可仅被发现在 FFA 中,或仅出现在 OCTA 中,或两者中都存在,且 FFA 中显示的 MAs 只有 23% 被发现在 OCTA 图像上,且 MAs 在 FFA 中表现为统一的圆点状,而在 OCTA 中普遍较小且形态各异,如呈典型的实心圆、梭形等。同年 Couturier 等^[10]应用 OCTA 和 FFA 对 14 例 20 眼 DR 患者观察,发现 MAs 在 OCTA 中可清晰成像,但 FFA 中发现的 MAs 仅有 62% 在 OCTA 中被检测到,然而有些 MAs 在 OCTA 中较 FFA 中成像更为清晰。此外,OCTA 中发现 MAs 的数量在深层血管丛多于浅层血管丛,且主要位于毛细血管无灌注区域边缘。更具体的是 2016 年 Miwa 等^[11]对 28 例 53 眼 DR 患者行 FFA、OCTA、en-face OCT 检查,结果显示 MAs 在 FA 中呈点状高反射,而在 OCTA 中表现为梭形的、囊状的、弯曲的形态,极少数表现为成圈状的结构,en-face OCT 中表现为高反射圆状的、椭圆的结构,有时为环状病变。同时他们对 MAs 进行计数,结果表明 FFA 中发现的 MAs 在 OCTA 的检测率为 41.0% \pm 16.1%,在 en-face OCT 的检测率为 40.1% \pm 18.6%,OCTA 和 en-face OCT 同时检测到的为 13.9% \pm 16.4%,两者之一为 67.3% \pm 18.3%。以上研究可表明 OCTA 和 FFA 都可以检测 MAs,但两者显示的 MAs 形态、大小、数目和位置可能有差异,且 FFA 中发现的 MAs 数目较 OCTA 多,在一定程度上可以说 FFA 检测 MAs 的能力优于 OCTA,但 OCTA 也有其独特的优势,因为其不存在造影剂的渗漏,对 MAs 的边界及细节较 FFA 中显示的更清晰具体。

4.2 视网膜毛细血管无灌注 视网膜毛细血管无灌注是 DR 早期的一个特征,且随着 DR 严重程度无灌注区域逐渐增大。2015 年 Matsunaga 等^[9]在 DR 中的研究发现,OCTA 信号缺损的区域代表受损的视网膜毛细血管,这些受损的区域在 OCTA 中较 FFA 中所显示的毛细血管无灌注更为清晰。OCTA 能清楚地描绘视网膜内层和中层毛细血管受损的程度,且这些受损区域在不同层面其大小和形态也不同。Ishibazawa 等^[12]的前瞻性研究发现 FFA 中视网膜毛细血管无灌注区在 OCTA 中表现为无或稀疏的毛细血管,同时他们应用 OCTA 对 7 眼 DR 患者进行黄斑区视网膜无灌注区面积测量,发现在浅层和深层毛细血管丛之间无灌注区面积是有差异的,且浅层无灌注面积 3.67 \pm 0.69mm²要显著大于深层 3.02 \pm 0.59mm²。此外,Couturier 等^[10]应用 OCTA 对 DR 进行观察,发现视网膜浅层血管无灌注区边缘存在稀疏的毛细血管,一些无灌注区域在 FFA 中未见却能被 OCTA 检测,相反,深层血管丛毛细血管无灌注仅在 35% 眼中被发现,并且他们发现 OCTA 中检测到的一些无灌注区域在 FFA 中却显示为有灌注,这可能是由于 FFA 图像显示的是两层毛细血管的重叠或其毛细血管渗漏所致。以上研究表明 OCTA 能清晰显示浅层和深层视网膜毛细血管无灌注区并能量化分析无灌注区面积,也就是说 OCTA 对评估视网膜毛细血管无灌注的准确性要高于 FFA,为早期监测和治疗 DR 提供临床依据。

4.3 黄斑中心凹无血管区 2003 年张勇进^[13]采用共焦激光扫描显微镜对 32 只尸体眼黄斑部视网膜进行解剖研究,结果显示黄斑中心凹无血管区(FAZ)的平均面积为 0.24 \pm 0.13mm²,平均直径为 0.54 \pm 0.15mm。DR 患者

FAZ最大直径、平均直径及周长较健康者显著增大^[14],其潜在的病理生理机制可能与周围血管拱环梗死相关^[15]。Freiberg等^[16]应用OCTA分析DR组和正常对照组FAZ的大小和对称性,结果显示DR组血管拱环不完整,FAZ不规则扩大,表层毛细血管网中FAZ平均直径在DR组($753 \pm 272 \mu\text{m}$)比对照组($573 \pm 177 \mu\text{m}$)显著扩大,这种差异在深层毛细血管网中表现得更为明显,FAZ平均值在对照组为 $659 \pm 194 \mu\text{m}$,而在DR组为 $1009 \pm 342 \mu\text{m}$;此外,在表层毛细血管网中对照组FAZ最大直径在角度为 $0^\circ \pm 15^\circ$ 或 $90^\circ \pm 15^\circ$ 约占72%,DR组仅为6.9%,这一结果主要原因可能是由于FAZ不规则的外形所致,而在深层毛细血管网中对照组占76%,DR组为13.8%。2015年Takase等^[17]通过en-face OCTA评估糖尿病眼和健康眼FAZ面积,研究发现表层血管网中FAZ面积在19例健康眼为 $0.25 \pm 0.06 \text{mm}^2$,在24例有糖尿病而无DR者为 $0.37 \pm 0.07 \text{mm}^2$,在20例DR者中为 $0.38 \pm 0.11 \text{mm}^2$,且统计学表明FAZ扩大在糖尿病眼和健康眼之间有显著差异,在深层毛细血管网中同样如此;同时也表明FAZ大小与年龄、DM病程长短和HbA1c无相关性^[17]。综上表明,OCTA能检测浅层和深层血管网FAZ的形态和大小,可被用于区分健康眼和糖尿病眼,也可作为早期动态监测DM患者进展为DR的一种可靠工具。

4.4 新生血管 新生血管的形成是促血管生长因子与血管生成抑制因子之间的平衡失调所致^[18],常见于炎症、缺血、创伤和肿瘤等病变中。2016年Savastano等^[19]应用OCTA对6例10眼PDR患者进行视盘新生血管(NVD)观察,结果表明OCTA能清晰描绘NVD的特征,如大小、面积、数目和轮廓等,然而FFA由于荧光素的渗漏不能清晰显示NVD。2015年Ishibazawa等^[12]在1例PDR患者行抗血管内皮生长因子(抗-VEGF)治疗后的研究中发现,患者未行抗-VEGF治疗前,NVD面积为 1.2mm^2 ,抗-VEGF药物(雷珠单抗)玻璃体腔注射2wk后,NVD面积显著减小为 0.5mm^2 、虹膜红变和黄斑水肿消失;注射4wk后虽然视盘中螺旋形、环形和不规则微血管仍然存在,但NVD面积进一步减小为 0.3mm^2 ;注射8wk后NVD再现面积为 0.5mm^2 ,且异常血管直径扩大及不规则血管增多,表明NVD血流面积在注射抗新生血管药物后可随时间的推移而减少,然而在一定时间内可能再次增加。以上研究表明OCTA由于不存在渗漏问题能清晰检测早期视网膜新生血管的形态及轮廓,且能对新生血管血流面积进行量化分析,因此这种新型无创性血管成像技术可作为DR增殖性/缺血性改变的日常监测工具。

5 小结

本文阐述了OCTA在DR微血管系统的临床特征,包括MAs、视网膜毛细血管无灌注、FAZ、新生血管等。大量研究发现OCTA和FFA在DR中检测到的MAs不论在形态、大小、数目还是位置等是有差异。一些MAs在FFA中能显示但不能被OCTA发现,考虑原因:(1)可能是由于一些MAs内部血流较慢,而SSADA算法并不能检测到视网膜毛细血管血流速度低于 $0.3/\text{s}$ ^[20];(2)可能是一些MAs中仅有血浆而无红细胞成分;(3)可能是小的荧光素分子仍能弥散到部分硬化的MAs中使它们在FFA中更易显示^[9];组织学上也表明部分MAs无灌注并且其管

腔中仅含有多形核细胞^[21]。FFA中MAs表现为高荧光点,但由于受到荧光素的渗漏及其背景荧光的限制,故很难评估它们真实的形态和尺寸,然而OCTA无需造影剂便能快速清晰地呈现视网膜毛细血管浅层和深层血管丛MAs的形态和大小,且发现深层血管丛MAs较浅层多,认为MAs可能是起源于深层毛细血管丛所致^[10]。研究发现OCTA观察视网膜毛细血管无灌注优于FFA,这是因为FFA获得的是二维血管成像,受限于毛细血管荧光素渗漏及浅层和深层毛细血管的重叠所致。目前FFA是检测FAZ的金标准,但是它却不能区分视网膜浅层和深层毛细血管^[22],而OCTA不仅能直观清晰显示浅层和深层血管丛FAZ形态、结构,而且能量化FAZ的大小。

近年来,OCTA在分析DR患者黄斑血流密度方面也有相当多的研究。2016年Kim等^[23]使用OCTA量化了DR患者视网膜微循环系统的变化,其研究结果显示对照组、轻度NPDR组、重度NPDR组和PDR组的表层视网膜黄斑血流密度分别为 0.426 ± 0.019 、 0.382 ± 0.039 、 0.349 ± 0.056 、 0.333 ± 0.040 ,深层视网膜黄斑血流密度分别为 0.433 ± 0.090 、 0.425 ± 0.015 、 0.406 ± 0.051 、 0.399 ± 0.039 ,在未分层情况下分别为 0.423 ± 0.020 、 0.395 ± 0.036 、 0.350 ± 0.042 、 0.332 ± 0.046 ,表明DR患者较对照组在表层视网膜和深层视网膜黄斑血流密度均下降,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。在我们前期的报道中,我们应用OCTA对DR患者的表层视网膜、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患者的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,分别较正常组下降了16.15%、23.85%和7.05%,且随着DR病程的进展黄斑血流密度下降,由此表明DR患者存在视网膜和脉络膜两大微循环系统的受损。同时发现糖尿病性黄斑水肿(DME组)较无DME组黄斑血流密度在深层视网膜及脉络膜毛细血管层分别下降了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,提示脉络膜血循环的受损可能与糖尿病性黄斑水肿的发生密切相关,也可能在糖尿病导致视网膜病变发生之前,脉络膜血循环就已受损。

参考文献

- 1 Ryan SJ, Sada SR, Hinton DR. Retina. London, United Kingdom: Elsevier Saunders 2013:925-939
- 2 Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optometric Assoc* 1994; 65(7): 465-471
- 3 Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986; 93(5): 611-617
- 4 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Exp* 2012;20(4): 4710-4725
- 5 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
- 6 Weinhaus RS, Burke JM, Delori FC, et al. Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaqueretinas. *Exp Eye Res* 1995;61(1): 1-16
- 7 Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaqueretinas (Macaca fascicularis). *J Neuro Sci* 1992;12(4): 1169-1193

- 8 Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. *In vivo* characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35(11): 2196-2203
- 9 Matsunaga DR, Jack JY, De Koo LO, *et al.* Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(8): 796-805
- 10 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
- 11 Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, *et al.* Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2016, 6:29064
- 12 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1): 35-44
- 13 张勇进. 视网膜黄斑中心凹无血管区的解剖研究. *中华眼底病杂志* 2003; 19(2): 73-75
- 14 Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, *et al.* Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(9): 1286-1293
- 15 Conrath J, Giorgi R, Raccach D, *et al.* Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative *vs* qualitative assessment. *Eye* 2005; 19(3): 322-326
- 16 Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, *et al.* Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(6): 1051-1058
- 17 Takase N, Nozaki M, Kato A, *et al.* Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35(11): 2377-2383
- 18 唐仕波, 万婷, 丁小燕. 加强视网膜新生血管发生发展机制研究, 为预防和治疗视网膜新生血管性疾病奠定基础. *中华眼底病杂志* 2010; 26(3): 199-202
- 19 Savastano MC, Federici M, Falsini B, *et al.* Detecting papillary neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmologica* 2016; 30: 353-357
- 20 Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, *et al.* Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical Optics Exp* 2013; 4(10): 1909-1924
- 21 Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(4): 362-367
- 22 Dmuchowska DA, Krasnicki P, Mariak Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(5): 731-738
- 23 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