

论著·临床研究

光学相干断层扫描血管成像技术观察糖尿病性视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿患者视网膜血流变化

王韩影*, 蒋 炎*, 王晴仪, 石 新, 牛 田, 邢馨丹, 沈胤忱, 陈 翀, 刘 堃

上海交通大学附属第一人民医院眼科, 国家眼部疾病临床医学研究中心, 上海市眼底病重点实验室, 上海市眼视光及光医学工程研究中心, 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心, 上海 200080

[摘要] **目的**·利用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术观察不同分期的糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)以及伴随/不伴随糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的DR的影像学特征,寻找相关危险因素及潜在OCTA影像学生物标志物。**方法**·于上海交通大学附属第一人民医院入组90例DR患者,根据糖尿病性视网膜病变早期治疗研究分级标准分为轻、中、重度非增殖性糖尿病性视网膜病变组和增殖性糖尿病性视网膜病变组,并根据OCT影像分为DME组和无DME组。对所有受试者的OCT影像以及OCTA参数包括视网膜浅层、深层血流密度和中心凹无血管区面积进行比较分析;采用Logistic回归排除混杂因素影响,寻找与DR严重程度相关、与DME发生相关的影像学改变,以及包括性别、年龄、基础疾病病史、抗高血压药使用情况和血液指标在内的其他因素。**结果**·糖尿病发病年龄($P=0.042$, 95%CI -0.057~-0.001)以及视网膜深层血流密度($P=0.040$, 95%CI -0.066~-0.002)与DR疾病严重程度呈负相关。无高血脂为DR疾病进展的保护因素($P=0.027$, 95%CI -3.001~-0.176)。DME的发生率随着DR的严重程度加重而升高($P=0.004$),视网膜内层结构紊乱的出现与DME相关($P=0.000$);但未发现与DME明显相关的视网膜血流密度改变。**结论**·DR的进展可能与视网膜深层血管的血流密度密切相关,该指标可能成为预测DR进展的影像学生物标志物。

[关键词] 糖尿病性视网膜病变;光学相干断层扫描血管成像;血流密度;糖尿病性黄斑水肿

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.007 **[中图分类号]** R774.1 **[文献标志码]** A

Detection of vessel density changes in eyes of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography

WANG Han-ying*, JIANG Yan*, WANG Ching-yi, SHI Xin, NIU Tian, XING Xin-dan, SHEN Yin-chen, CHEN Chong, LIU Kun

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

[Abstract] **Objective**·To observe the features of diabetic retinopathy (DR) at different stages, which is accompanied/not accompanied by diabetic macular edema (DME), using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA), and to determine related risk factors and potential OCTA imaging biomarkers of DR progression. **Methods**·Ninety DR patients from Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University were divided into four groups according to early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS) grading standard (mild, moderate, severe non-proliferative diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy groups), or two groups according to the presence of DME or not. OCTA metrics, including superficial vessel density, deep vessel density and foveal avascular zone area were compared. Logistic regression was used to exclude confounding factors. Imaging changes related to DR severity and DME occurrence, as well as other factors including gender, age, history of underlying diseases, use of antihypertensive drugs and blood indicators were searched. **Results**·Lower age of the onset of diabetes ($P=0.042$, 95%CI -0.057~-0.001) and lower deep vessel density ($P=0.040$, 95%CI -0.066~-0.002) were significantly associated with DR progression. The absence of hyperlipidemia was a protective factor for the progression of DR disease ($P=0.027$, 95%CI -3.001~-0.176). The incidence of DME increased with the severity of DR ($P=0.004$), and the occurrence of disorganization of retinal inner layers was significantly related to DME ($P=0.000$). No alteration in vessel density was observed between patients with DME and those without DME. **Conclusion**·The progression of DR may be closely related to the vessel density of deep retinal vessels, which may become an imaging biomarker to predict the development of DR.

[Key words] diabetic retinopathy (DR); optical coherence tomography angiography (OCTA); vascular density; diabetic macular edema (DME)

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC0904800, 2019YFC0840607); 国家科技重大专项(2017ZX09304010); 国家自然科学基金(81870667, 81800799, 81800835, 81800831); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20161426)。

[作者简介] 王韩影(1991—),女,住院医师,硕士;电子信箱:617135761@qq.com。蒋 炎(1994—),女,住院医师,硕士;电子信箱:jy_470639444@163.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 刘 堃,电子信箱:drliukun@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Key Research and Development Program of China (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX09304010); National Natural Science Foundation of China (81870667, 81800799, 81800835, 81800831); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20161426)。

[Corresponding Author] LIU Kun, E-mail: drliukun@sjtu.edu.cn。



糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病引起的主要眼部并发症^[1], 是工作人群的首要致盲性眼病^[2]。根据 DR 临床表现分为非增殖性糖尿病性视网膜病 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、增殖性糖尿病性视网膜病 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 以及糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME); 其中, PDR 及 DME 被认为是 DR 最主要的致盲原因^[3]。目前已明确的 DR 危险因素包括糖尿病的类型、病程、高血糖、高血压以及高血脂状态等^[3]。

光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是目前临床广泛应用的眼科检查手段, 用于识别 DR 形态学特征, 如黄斑水肿、视网膜内囊样水肿以及视网膜下液等; 此外, OCT 可以识别视网膜内层和外层结构的破坏。视网膜外界膜和椭圆体带的完整性^[4-6]、光感受器外层节段的厚度^[7]、视锥细胞外节末梢的状态^[5]、视网膜内高反光点^[8]以及视网膜下液^[9]均可能是与视力相关的因素。视网膜内层结构紊乱 (disorganization of retinal inner layers, DRIL) 被证明可作为评估 DR 患者视力结局的影像学生物标志物^[10]。它与视网膜中心凹厚度、血糖水平等相比, 与患者视力水平的关系更加密切, 并且早期 DRIL 范围的变化可用于预测较长期的视力结局。

光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 技术可以检测毛细血管的灌注情况, 提供视网膜血管网络三维图像。许多 OCTA 血流检测指标均已应用于 DR 研究, 如中心凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ)、血流密度和血管分形维数 (fractal dimension, FD)^[11]。有研究^[12]发现 FAZ 面积、FD、血流密度和深层毛细血管丛可以预测 DR 的发生, 而血流密度和浅层毛细血管丛与 DME 的发生相关。在国内, 仅有极少量针对 OCTA 标志物与 NPDR 或 DME 之间关系的研究, 且这些研究样本量较小, 考虑因素较为单一^[13-14]。

本研究通过对 DR 患者影像学数据进行分析, 寻找不同疾病进程患者之间的影像学差异, 并进一步以 DME 存在与否为因素进行分组, 探究与 DME 发生相关的影像学危险因子, 期望找到可以用于预测 DME 和 DR 发生、发展的相关因素, 并对其可能的机制进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 8 月—2019 年 11 月于上海交通大学附属第一人民医院眼科就诊的 90 例患者的临床信息及影像学

资料。所有参与研究的患者均确诊为糖尿病, 并且曾经或正在服用至少 1 种糖尿病药物。受试者均经散瞳眼底检查后诊断为 DR。由临床技师使用彩色眼底照相 (Zeiss Visucam 500 眼底照相机, Carl Zeiss Medite, 德国) 记录全部受试者眼底影像 (标准七象限彩色眼底照片); 由眼科医师进行糖尿病视网膜病变早期治疗研究 (early treatment of diabetic retinopathy study, ETDRS) 眼底评分^[15]。定义双眼中病程进展较快的一只眼为研究眼。如双眼病情一致, 则随机选择任一眼别 (Randbetween 函数生成随机数, Microsoft® Excel, 版本 16.16.8)。排除标准包括非糖尿病性视网膜病变或视网膜变性、青光眼、活动性眼部炎症以及影响眼底检查的角膜疾病和白内障。研究通过上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审批, 审批号为 2017KY194。

1.2 信息收集

受试者签署知情同意书后, 填写基本信息, 包括姓名、性别、出生日期、身份证号码、联系方式、身高、体质量和疾病病史。糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、C 反应蛋白、血清总胆固醇、三酰甘油、肌酐、尿酸、尿素的测定值均来自每名受试者的电子病历记录 (最接近填表日期的记录)。高血压、冠状动脉疾病和血脂异常的病史基于对患者的面对面询问及电子病历记录。

1.3 图像采集

所有图像均由经验丰富的临床技师采集。使用 OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Inc., 德国) 对受试者双眼黄斑区进行扫描 (97 线扫描模式)。对于每只研究眼, 评估黄斑中心凹 1 mm 直径区域内的视网膜厚度, 存在 DME、视网膜层内囊样水肿、视网膜下液及 DRIL 则进行记录。DME 定义为黄斑中心凹 1 mm 直径区域内的视网膜厚度, 男性 $\geq 305 \mu\text{m}$, 女性 $\geq 290 \mu\text{m}$ ^[16] 的黄斑水肿; 或黄斑中心凹 1 mm 直径区域内出现囊样水肿和/或视网膜下液。DRIL 定义为在黄斑中心凹 1 mm 区域内, 有 50% 的面积无法区分视网膜内层中任意两层之间的界限。所有 OCT 扫描都要求信号强度至少达到 5。运动伪影、中心位置不佳、数据丢失或分割错误的 OCT 扫描不采用。使用 OCTA (PTVue XR, Optovue, Inc., 美国) 获得双眼眼底血管 (6 mm×6 mm 扫描模式) 扫描图像, 获得的 OCTA 图像通过内置软件自动分割浅层毛细血管丛和深层毛细血管丛: 浅层毛细血管区域设定在内界膜至内丛状层上 10 mm 处; 深层毛细血管扫描从内丛

状层上 10 mm 处开始至外丛状层下 10 mm 结束。图像需满足以下条件: ①质量评分不低于 6 分。②组织层分割准确。③图像清晰, 微毛细血管网可区分。④图像中心位置无偏离。⑤图像无运动伪影。⑥深层毛细血管网上无投影伪影。

1.4 数据管理

保存所有患者的原始资料, 并在病例报告中记录有关的影像学检查数据、实验室检查数据、眼科检查数据等内容。采用电子数据捕获系统 (<http://www.linktree.vip/>) 进行录入。

1.5 统计学分析

采用 IBM SPSS statistics version 26 (IBM 公司, 美国) 软件进行统计学分析。定量数据采用例数、均数 (或中位数)、标准差进行描述。年龄、血清总胆固醇、尿酸、视网膜厚度、FAZ 及血流密度符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 使用 t 检验进行 2 组间比较, 使用方差分析进行多组间比较; 非正态分布数据 (HbA1c、C 反应蛋白、血清三酰甘油、尿素、肌酐和黄斑中心凹厚度) 以

中位数 (四分位数间距) 的形式表示, 通过 Wilcoxon 秩和检验进行 2 组间比较, 通过 Kruskal-Wallis 秩和检验进行多组间比较; 糖尿病病程为非正态分布数据, 但以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。定性数据 (性别、眼别、用药和疾病百分比) 采用频数、构成比或百分比描述, 使用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法等方法分析。采用 Logistic 多因素分析模型进行关于 DR 严重程度的独立影响因素的筛选。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR 进展相关因素分析

共采集了 90 例 DR 患者的临床信息。根据入组患眼 ETDRS 评分^[15], 将所有患者分为轻度、中度、重度 NPDR 及 PDR 共 4 组。除肌酐外, 4 组之间在人口统计学或基本临床特征上比较, 差异无统计学意义。PDR 组患者的肌酐值显著高于轻度、中度、重度 NPDR 组 ($P=0.034$, $P=0.002$, $P=0.043$), 各 NPDR 组患者之间的差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 受试者基本临床资料

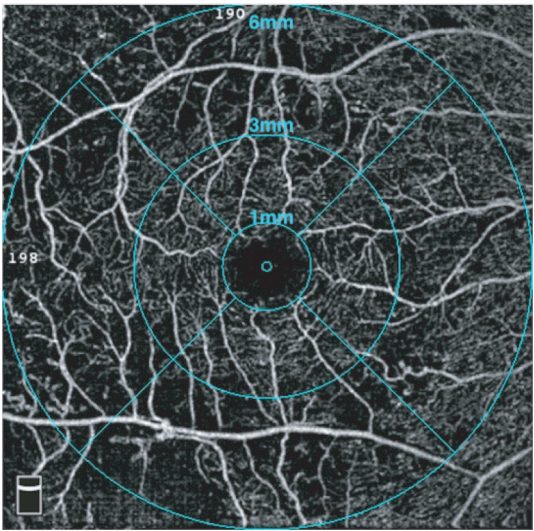
Tab 1 Basic clinical data of subjects

Item	Mild NPDR (N=25)	Moderate NPDR (N=20)	Severe NPDR (N=17)	PDR (N=28)	P value
Male/Female/n	11/14	10/10	11/6	18/10	0.396
Age/year	58.2±9.9	61.0±11.6	58.4±10.5	56.5±11.3	0.574
Right eye/Left eye/n	13/12	10/10	9/8	15/13	0.987
Diabetes duration/year	11.5±6.7	13.2±4.9	10.8±4.4	14.8±8.2	0.138
Age of diabetes onset/year	46.7±9.9	48.4±11.0	47.6±9.6	41.8±9.0	0.090
HbA1c/%	8.92±3.80	9.07±1.53	9.33±2.78	8.18±1.32	0.352
Hypertension/n (%)	14 (56.0)	12 (63.2)	9 (52.9)	14 (50.0)	0.849
Antihypertensive medications using/n (%)	11 (44.0)	12 (60.0)	9 (52.9)	12 (42.9)	0.768
Dyslipidemia/n (%)	2 (8.0)	5 (26.3)	4 (23.5)	7 (25.0)	0.363
Coronary artery disease/n (%)	6 (24.0)	3 (15.8)	2 (11.8)	6 (21.4)	0.759
C-reactive protein/(mg·L ⁻¹)	1.05±1.05	1.60±1.85	1.05±1.88	1.80±4.13	0.860
Total cholesterol/(mmol·L ⁻¹)	4.42±1.44	4.42±1.22	4.57±1.38	4.19±0.85	0.820
Triacylglycerol/(mmol·L ⁻¹)	1.69±0.82	1.30±0.80	1.65±1.89	1.30±0.93	0.213
Creatinine/(μmol·L ⁻¹)	64.5±18.8	49.4±16.1	57.5±22.3	70.3±54.5	0.024
Urea/(mmol·L ⁻¹)	6.15±2.00	5.60±1.63	6.05±2.21	6.50±4.75	0.291
Uric acid/(μmol·L ⁻¹)	354.8±109.9	315.7±99.1	339.3±109.6	363.1±111.8	0.458

为初步寻找与 DR 严重程度相关的因素, 应用 OCTA 检查中 ETDRS 环内各个区域 (图 1) 的视网膜浅层及深层血管血流密度进行统计分析, 初步筛选出 14 项与 DR 疾病分期相关因素, 如表 2 所示。随 DR 的严重程度增加, 视网膜血流密度整体呈显著减少趋势; 且与浅层血

管相比, 深层血管表现出更大范围的血流密度降低与 DR 严重程度相关。FAZ 与 DR 的严重程度无明显相关性。

为进一步筛选与 DR 严重程度相关的独立危险因素, 将血流密度结合临床相关危险因子如糖尿病病程、糖尿病发病年龄、HbA1c、尿酸、尿素、高血压、高血脂和



Note: ETDRS grid circle was used to measure the macular fovea in OCTA, and the macular area was partitioned with ETDRS grid circle of the diameters of 1, 3 and 6 mm.

图1 OCTA内的ETDRS环

Fig 1 ETDRS macular grids in OCTA

心血管疾病病史，建立有序Logistic回归模型。因组间基线肌酐值有显著差异，亦将肌酐加入模型，排除其混杂

表2 影像学特征与DR等级的相关性

Tab 2 Correlation between imaging features and DR stages

Item	Mild NPDR (N=25)	Moderate NPDR (N=20)	Severe NPDR (N=17)	PDR (N=28)	P value
Superficial vessel density					
Whole image	45.28±3.94	43.74±4.60	42.23±5.27	42.95±4.36	0.051
Whole image inferior hemi	45.15±3.58	43.53±5.06	41.67±6.20	42.24±4.21	0.032
ETDRS 1—3 mm	46.96±4.74	44.39±5.17	41.52±8.14	42.36±6.41	0.027
ETDRS 1—3 mm inferior hemi	46.01±4.42	44.37±5.51	39.95±9.16	41.09±8.19	0.008
ETDRS 1—3 mm nasal	45.19±6.51	43.04±6.91	41.26±9.89	41.60±7.46	0.035
ETDRS 1—3 mm inferior	45.90±5.46	44.82±6.09	40.76±10.56	39.33±11.39	0.021
Deep vessel density					
Whole image	44.77±4.84	43.12±4.39	40.29±8.96	41.63±4.64	0.022
Whole image inferior hemi	44.18±4.64	42.73±4.27	39.66±9.87	40.36±5.26	0.012
ETDRS	46.42±4.94	44.43±4.42	41.61±9.15	43.07±4.78	0.019
ETDRS 1—3 mm inferior hemi	50.39±5.55	47.67±4.91	43.27±13.09	45.86±5.09	0.021
ETDRS 1—3 mm inferior	49.06±6.31	46.59±4.96	41.82±13.62	44.67±6.84	0.030
ETDRS 3—6 mm	45.90±5.16	43.98±4.72	41.04±8.58	42.35±5.28	0.019
ETDRS 3—6 mm superior hemi	46.85±5.14	44.74±5.07	41.37±8.32	43.27±5.84	0.033
ETDRS 3—6 mm inferior hemi	44.93±5.44	43.20±4.68	40.70±9.28	41.42±6.57	0.039
ETDRS 3—6 mm nasal	45.11±6.71	43.65±5.34	38.72±11.65	41.69±6.14	0.015
FAZ area	0.352±0.106	0.318±0.110	0.311±0.140	0.325±0.162	0.797

对受试者OCT特征进行分析发现，DRIL的发生与DME具有相关性；视网膜层间囊样水肿、视网膜下液以及视网膜增厚的发生率在组间比较，差异均有统计学意义（均 $P=0.000$ ）（表6）。利用二元Logistic回归对视网膜血流分析发现：浅层、深层视网膜血流密度，围绕FAZ

因素。Logistic回归模型伪 R^2 （McFadden R^2 ）值为0.105，表示该模型可以解释DR严重程度改变的10.5%。

分析结果显示：糖尿病发病年龄低、视网膜深层血流密度降低是DR严重程度的危险因子，而无高血脂为DR进展的保护因素（表3）。

2.2 DME发生相关因素分析

以DME存在与否对全部受试者进行分组。90例患者中，有DME者57例，无DME者33例。如表4所示，2组DR等级的分布比较，差异有统计学意义（ $P=0.004$ ）；在其他人口统计学和基本临床信息上比较，差异无统计学意义。进一步利用OCT影像对不同DR分期的受试眼DME相关特征进行比较，包括视网膜厚度、视网膜下液及囊样水肿有无。结果显示：不同分期DR中DME出现比例的差异有统计学意义（ $P=0.004$ ）；由轻度NPDR至PDR，黄斑中心凹平均厚度逐渐增加（ $P=0.033$ ）（表5）。视网膜层间囊样水肿在4组间的出现频率比较，差异也有统计学意义，较重的DR（重度NPDR及PDR）存在囊样水肿的可能性更大。

区域300 μm 宽度内的中心凹血管密度（FD-300）以及FAZ面积与DME均无相关性（表6）。将糖尿病病程、HbA1c、高血压、高血脂和心血管疾病病史加入Logistic回归方程，将DR等级作为混杂因素进行调整后，并未发现上述因素与DME相关。

表3 有序 Logistic 回归分析结果

Tab 3 Results of ordinal Logistic regression analysis

Item	Partial regression coefficient	P value	95% CI	
			Lower	Upper
Mild NPDR	-2.519	0.238	-6.704	1.667
Moderate NPDR	-1.034	0.626	-5.191	3.123
Severe NPDR	0.628	0.767	-3.523	4.778
Superficial vessel density	-0.020	0.231	-0.053	0.013
Deep vessel density	-0.034	0.040	-0.066	-0.002
Diabetes duration	0.013	0.461	-0.021	0.046
Age of diabetes onset	-0.029	0.042	-0.057	-0.001
HbA1c	-0.016	0.350	-0.049	0.017
Creatinine	-0.013	0.389	-0.043	0.017
Urea	0.024	0.144	-0.008	0.056
Uric acid	0.004	0.295	-0.003	0.012
Non-hypertension	0.153	0.818	-1.152	1.458
Non-dyslipidemia	-1.589	0.027	-3.001	-0.176
Non-coronary artery disease	1.561	0.131	-0.463	3.586

表4 有无 DME 的受试者的基本资料比较

Tab 4 Comparison of basic data of subjects with and without DME

Item	Non-DME (N=33)	DME (N=57)	P value
Male/Female/n	15/18	35/22	0.142
Age/year	58.7±10.3	58.2±11.2	0.837
Right eye/ Left eye/n	17/16	30/27	0.919
Diabetes duration/year	12.4±6.9	13.0±6.5	0.481
DR stage/n			0.004
Mild NPDR	15	10	
Moderate NPDR	9	11	
Severe NPDR	2	15	
PDR	7	21	
HbA1c/%	8.99±2.04	8.77±1.98	0.670
Hypertension/n(%)	16 (48.5)	33 (57.9)	0.472
Antihypertensive medications using/n(%)	14 (42.4)	30 (52.6)	0.254
Dyslipidemia/n(%)	6 (18.2)	12 (21.1)	0.795
Coronary artery disease/n(%)	5 (15.2)	12 (21.1)	0.532
C-reactive protein/(mg·L ⁻¹)	0.85±1.43	1.55±2.63	0.134
Total cholesterol/(mmol·L ⁻¹)	4.18±0.97	4.51±1.33	0.253
Triacylglycerol/(mmol·L ⁻¹)	1.38±0.92	1.61±1.09	0.825
Creatinine/(μmol·L ⁻¹)	56.0±28.4	62.5±25.3	0.403
Urea/(mmol·L ⁻¹)	6.20±1.72	5.95±1.88	0.821
Uric acid/(μmol·L ⁻¹)	346.3±103.8	342.1±98.4	0.861

表5 DME 相关影像学特征与 DR 分期的相关性

Tab 5 Correlation between DME-related imaging features and DR stages

Item	Mild NPDR (N=25)	Moderate NPDR (N=20)	Severe NPDR (N=17)	PDR (N=28)	P value
DME/n (%)	10 (40.0)	11 (55.0)	15 (88.2)	21 (75.0)	0.004
Cyst/n (%)	9 (36.0)	10 (50.0)	15 (88.2)	19 (67.9)	0.004
Subretinal fluid/n (%)	0 (0.0)	4 (20.0)	6 (35.3)	6 (21.4)	0.097
Macular fovea thickness/μm	273±36	277±66	285±188	337±151	0.033
Retinal thickness in ETDRS/μm	309.4±21.0	332.3±44.6	377.2±88.7	371.9±96.2	0.002
DRIL/n (%)	6 (24.0)	5 (25.0)	11 (64.7)	14 (50.0)	0.059

表6 影像学特征与 DME 的相关性

Tab 6 Correlation between imaging features and DME

Item	Non-DME (N=33)	DME (N=57)	P value
DRIL/n(%)	4 (12.1)	32 (56.1)	0.000
Cyst/n(%)	0 (0)	53 (93.0)	0.000
Subretinal fluid/n(%)	0 (0)	16 (28.1)	0.000
Macular fovea thickness/μm	256.0±18.1	384.7±154.7	0.000
ETDRS retina thickness/μm	300.0±19.5	358.0±78.4	0.000
Vessel density			
Superficial vessel density	43.99±5.17	43.77±4.22	0.827
Deep vessel density	43.66±7.66	42.65±4.44	0.278
FD-300	48.91±8.00	48.52±6.00	0.728
FAZ area	0.370±0.114	0.301±0.124	0.938

Note: The correlation between DME and vessel density, DME and FAZ were tested by Logistic regression.

3 讨论

本研究通过对 90 例 DR 患者的基本临床信息及 OCT、OCTA 数据的分析发现，糖尿病发病年龄、视网膜深层血流密度与 DR 进展的严重程度呈负相关；而高血脂与 DR 的严重程度呈正相关；未发现 OCTA 血流变化与 DME 的发病有相关性；DRIL 的出现与 DME 密切相关，且 DME 发生的概率随着 DR 严重程度增大而增加。

目前已有大量关于 DR 危险因子的临床研究，其中，糖尿病的发病年龄与 DR 有密切关系。在 1 型糖尿病中，关于发病年龄对 DR 患病率的影响，有多种结论。有研究认为 DR 发生概率与糖尿病的患病年龄呈负相关^[17]，15 岁以上发病的患者更易发展至晚期 DR^[18]；Hietala 等^[19]认为 15~40 岁发生 1 型糖尿病的人群比 5~14 岁发病人群的 PDR 风险更高；而 Kullberg 等^[20]报道，15~19 岁发生糖

尿病的人群DR的发病率为48%，但在30~35岁发病则DR发病率下降至30%。相比之下，研究^[21]发现对于2型糖尿病，31~45岁确诊的患者较其他年龄段患DR的风险更高。在本研究中，未对患者糖尿病的分型进行筛选，全部受试者的平均糖尿病确诊年龄为35.7~55.7岁，且并未涉及未成年受试者。我们发现在这个范围内，糖尿病发病年龄越低，则患者进展为晚期DR的可能性越大，该结果与以上关于1型和2型糖尿病患者DR患病率的研究结果一致。研究^[22-24]显示，其他因素包括HbA1c、糖尿病病程、高血压和高血脂均为DR以及DME的危险因子。在本研究中，发现高血脂与DR的病情加重相关，但并未识别出其他因素对DR以及DME的影响。一方面这些患者均已在入组前接受糖尿病治疗，HbA1c浓度已在控制中；另一方面，部分患者糖尿病病程、高血压和高血脂有无是根据患者回忆或自述进行记录，回忆偏倚可能对结果造成一定的影响。

在OCTA的成像中，视网膜浅层毛细血管丛位于视网膜神经纤维层和神经节细胞层，中间毛细血管丛和深层毛细血管丛分别位于内核层的内、外边界处^[25-26]，而中间毛细血管丛和深层毛细血管丛由于在结构上距离极其微小且血管形态相近，经常同归类为深层毛细血管复合体^[27]。本研究中关于深层血管的分析，准确描述应为对深层毛细血管复合体的研究。早前通过眼底荧光血管造影进行的研究发现DR患者FAZ面积扩大，并认为该特征是DR发生与发展的危险因素^[28]。一项利用OCTA指标对DR的进展和DME的发生进行探索的前瞻性研究^[12]表明，FAZ面积、视网膜深层血管丛的血流密度减小可以预期DR的进展，而浅层血管丛的血流密度减小与DME发生密切相关。相同的是，本研究也发现了OCTA中视网膜深层血流密度减少可能是DR进展的危险因子。也有临床研究发现视网膜浅层血流密度与深层血流密度同时随着DR的进展而减少，且深层血管的血流密度变化在分辨患者的进展程度中敏感度更高。Onishi等^[29]也观察到DR中深层的血流急剧下降而浅层的血流相对维持的现象。本研究发现，与浅层血管相比，与DR严重程度相关的血流密度下降在深层血管中涉及的范围更大。若将本研究中较重的DR（重度NPDR和PDR）人群与较轻的DR（轻度NPDR和中度NPDR）人群相比较，仅有深层血流密度的减小有显著差异（ $P=0.028$ ），而浅层血流密度在2组人群中的差异无统计学意义（ $P=0.057$ ）。这也从侧面证实了深层血流密度改变对DR进展的指示更具敏感性，深层血流的改变可能是导致DR发展的主要原因。这一结果在组织学研究^[27]中亦得到证实，80%的微血管瘤

位于视网膜的内核层，即视网膜深层血管发生损伤的概率更大。

关于DR血流密度改变的研究发现，DR伴随DME患者较DR不伴随DME患者深层及浅层血流密度均显著减小^[29]，且伴有FAZ的明显扩大^[30]。在正常情况下，浅层血管产生的液体分布于视网膜间质组织内，Müller细胞进行水转运并主要由深层血管丛吸收，当液体的产生与流出不平衡时即出现视网膜血管性的黄斑水肿^[31]。因此，如果浅层血管的血-视网膜屏障破坏导致产生超过排出能力的液体量，或Müller细胞功能异常、深层血管损伤造成水转运障碍均可以导致DME的产生。有横断面研究^[12]发现DME患者的深层血管血流密度显著减少，支持了深层血管损伤的理论。但前瞻性研究^[12]表明，OCTA中浅层血管灌注显著减少是DME的危险因子。Fayed等^[32]发现全视网膜激光光凝后，浅层血管的FD明显提高，血管弯曲度下降，侧面反映了浅层血管在DME中的重要性。但在本研究中，并未发现与DME相关的视网膜血流改变指标，2组患者FAZ面积也无显著差异。国内已有的相关研究也并未发现DME与无DME人群之间深层、浅层毛细血管血流密度有显著差异^[14]。因此，目前考虑该结果可能与样本人群选择及研究样本量有关。

另外，本研究发现DRIL与DME密切相关。DRIL是视网膜结构（内丛状层、内核层和外丛状层）的紊乱，即位于这些区域的无长突细胞、双极细胞和/或水平细胞的轴突和细胞核结构紊乱或遭到破坏。当视网膜水肿，厚度超过弹性极限，双极细胞轴突断裂，而这种双极细胞的破坏可能不是完全可逆的，可能可以解释部分患者DME消退但视力仍恢复不理想^[33]。

本研究分析了患者基础情况对DR影像学结果的影响，在排除了潜在混杂因素影响的基础上，筛选出与DR相关的特征性影像学改变，局限性在于考察的OCTA检测指标较少。今后，可以进一步细化分析深、浅层血管FAZ的区别，纳入更多指标如FD、血管弯曲度等，更全面地探索与DR严重程度以及DME相关的潜在的影像学生物标志物。未来可扩大样本量，考虑更多因素与影像学改变之间的关系，如DR患者的视力、微视野、全身代谢性因素等。

综上所述，本研究主要利用OCT和OCTA探究DR及DME相关的结构特征，并发现糖尿病的发病年龄、高血脂以及视网膜深层血流密度减少可能为预测DR进展的独立危险因子，但并未发现OCTA中血流密度变化与DME的发生相关。

参·考·文·献

- [1] Wolter JR. Diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1961, 51(5): 1123/251-1141/269.
- [2] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'Ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002[J]. *Bull World Heal Organ*, 2004, 82(11): 844-851.
- [3] Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, et al. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(5): 486-495.
- [4] Alasil T, Keane PA, Updike JF, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(12): 2379-2386.
- [5] Ito SI, Miyamoto N, Ishida K, et al. Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(2): 228-232.
- [6] 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[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(1): 63-67. e1.
- [7] Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema[J]. *Retin Phila Pa*, 2010, 30(1): 63-70.
- [8] Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4): 710-717. e1.
- [9] Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12): 6710.
- [10] Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2560-2570.
- [11] Tan BY, Chua J, Lin E, et al. Quantitative microvascular analysis with wide-field optical coherence tomography angiography in eyes with diabetic retinopathy[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(1): e1919469.
- [12] Sun ZH, Tang FY, Wong R, et al. OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(12): 1675-1684.
- [13] 钱丽君, 马健, 尹厚发, 等. 非增殖性糖尿病视网膜病变的程度与视网膜血流指数相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(11): 1784-1786, 1803.
- [14] 杨庭骅. 糖尿病性视网膜病患者黄斑区视网膜血流密度的改变[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [15] Wilkinson C, Ferris FL III, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [16] Friedman SM, Almukhtar TH, Baker CW, et al. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2015, 35(5): 944-956.
- [17] Ng SM, Ayoola OO, McGuigan MP, et al. A multicentre study evaluating the risk and prevalence of diabetic retinopathy in children and young people with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*, 2019, 13(1): 744-746.
- [18] Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a contemporary analysis of 8 784 patients[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 1977-1984.
- [19] Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1315-1319.
- [20] Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, et al. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(11): 924-931.
- [21] Zou WJ, Ni LS, Lu QY, et al. Diabetes onset at 31-45 years of age is associated with an increased risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38113.
- [22] Song PG, Yu JY, Chan KY, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Heal*, 2018, 8(1): 010803.
- [23] Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1334.
- [24] Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(9): 68.
- [25] Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5728.
- [26] Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, et al. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5502.
- [27] Borrelli E, Sacconi R, Brambati M, et al. *In vivo* rotational three-dimensional OCTA analysis of microaneurysms in the human diabetic retina[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 16789.
- [28] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy ETDRS report number 13[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl): 834-840.
- [29] Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, et al. Importance of considering the middle capillary plexus on OCT angiography in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(5): 2167.
- [30] AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(8): 1845-1859.
- [31] Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema[J]. *Retina*, 2016, 36(10): 1823-1842.
- [32] Fayed AE, Abdelbaki AM, El Zawahry OM, et al. Optical coherence tomography angiography reveals progressive worsening of retinal vascular geometry in diabetic retinopathy and improved geometry after panretinal photocoagulation[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226629.
- [33] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5): 2741.

[收稿日期] 2020-04-01

[本文编辑] 吴 洋

