

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220111.1806.005.html\(2022-01-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220111.1806.005.html(2022-01-12))应用 OCTA 定量分析 2 型糖尿病患者黄斑区
血流密度的临床研究*王佳君¹, 黄苏敏², 李淑明², 徐舒怡^{2△}

(广东省珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院:1. 健康管理科;2. 眼科 519000)

[摘要] **目的** 评估表层视网膜毛细血管层(SCP)黄斑区的血流密度及黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)在早期糖尿病视网膜病变(DR)临床诊治中的价值。**方法** 选取 2020 年 9—12 月该院健康体检者 20 例(对照组),无 DR 糖尿病患者 20 例(无 DR 组),非增生性 DR(NPDR)患者 21 例(NPDR 组),应用光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)分别测量黄斑区血流密度和 SFCT,对 3 组结果进行比较分析。**结果** NPDR 组、无 DR 组和对照组的旁中心凹区黄斑血流密度分别为 0.90 ± 0.39 、 1.20 ± 0.43 、 1.59 ± 0.15 ,差异有统计学意义($P=0.012$);NPDR 组、无 DR 组和对照组的旁中心凹区黄斑血流密度分别为 1.12 ± 0.36 、 1.41 ± 0.35 、 1.76 ± 0.11 ,差异有统计学意义($P=0.031$);NPDR 组、无 DR 组和对照组 SFCT 分别为 (215.48 ± 32.69) 、 (272.35 ± 23.88) 、 $(291.73 \pm 35.87) \mu\text{m}$,差异有统计学意义($P=0.018$),且无 DR 组和对照组明显高于 NPDR 组($P<0.05$),无 DR 组和对照组无明显差异($P=0.053$)。**结论** 2 型糖尿病患者的 SCP 黄斑区血流密度、SFCT 低于健康人群,且随着 DR 的出现更低。

[关键词] 2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变;光学相干断层扫描血管成像;脉络膜厚度;黄斑区血流密度**[中图法分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)12-2059-04Clinical study on quantitative analysis of the macular blood flow density in
patients with type 2 diabetes mellitus by OCTA*WANG Jiajun¹, HUANG Sumin², LI Shuming², XU Shuyi^{2△}

(1. Department of Health Management; 2. Department of Ophthalmology, Zhuhai People's Hospital/Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of macular blood flow density of superficial retinal capillary plexuses (SCP) and subfoveal choroidal thickness (SFCT) in the diagnosis and treatment of early diabetic retinopathy (DR). **Methods** From September to December 2020, 20 healthy subjects (the control group), 20 diabetic patients without DR (the non-DR group) and 21 patients with non-proliferative DR (the NPDR group) were selected. Optical coherence tomography angiography (OCTA) was used to measure the macular blood flow density and SFCT. The results of the three groups were compared and analyzed. **Results** The macular blood flow densities (para-fovea) in the NPDR group, the non-DR group and the control group were 0.90 ± 0.39 , 1.20 ± 0.43 and 1.59 ± 0.15 , respectively, and the differences among the three groups were statistically significant ($P=0.012$). The macular blood flow densities (the area around the fovea) in the NPDR group, the non-DR group and the control group were 1.12 ± 0.36 , 1.41 ± 0.35 and 1.76 ± 0.11 , respectively, and there were statistically significant differences among the three groups ($P=0.031$). The SFCT of the NPDR group, the non-DR group and the control group were as follows: $(215.48 \pm 32.69) \mu\text{m}$, $(272.35 \pm 23.88) \mu\text{m}$, and $(291.73 \pm 35.87) \mu\text{m}$, and the difference was statistically significant ($P=0.018$). The SFCT of the non-DR group and the control group was significantly higher than that of the NPDR group ($P<0.05$), and there was no significant difference between the non-DR group and the control group ($P=0.053$). **Conclusion** The SCP

* 基金项目:广东省珠海市医学科研基金项目(ZH3310200025PJL)。 作者简介:王佳君(1993—),住院医师,硕士,主要从事眼底病的研究。 △ 通信作者, E-mail: ophthalmology333@163.com。

macular flow density and SFCT of patients with type 2 diabetes are significantly lower than those of healthy population, and these values change more significantly with the occurrence of DR.

[Key words] type 2 diabetes; diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography; choroid thickness; macular blood flow density

糖尿病在世界范围内发病呈逐年上升的趋势,而糖尿病视网膜病变(DR)是导致工作年龄成年人失明的主要原因之一。2015 年,全球 4.15 亿糖尿病患者中,超过 1/3 的患者将在病程的不同阶段患上 DR^[1]。光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)是一种新型的非侵入性成像技术,可以通过检测功能性血流来评估微血管系统。OCTA 的基础是在同一位置多次重复扫描,利用重复采样图像之间的去相关来检测血流信号,并构建眼睛内血流的二维和三维图像。与荧光素眼底血管造影术(FFA)检查相比,OCTA 检查眼底血管更快、更安全^[2]。OCTA 技术评估毛细血管无灌注区的精准度可能比 FFA 更高,可为监测非增生性 DR(NPDR)的临床进展提供较为客观的影像学生物标志物。脉络膜的血管流量大,脉络膜接受眼睛所有血流量的 85% 左右,因此观察黄斑血流密度、脉络膜厚度与 DR 病变程度的关系,有希望为 DR 的早期干预、治疗及随访提供潜在靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 9—12 月在本院住院及门诊确诊的 2 型糖尿病患者,确诊标准参考 DR 国际临床分期(2002 年),共纳入 41 例患者,其中 NPDR 患者 21 例(NPDR 组),糖尿病无 DR 患者 20 例(无 DR 组)。所有受试者对本研究均知情同意。纳入标准:(1)患 2 型糖尿病;(2)最佳矫正视力大于 0.6;(3)无高血压病史或长期血压趋于正常的高血压患者;(4)无其他任何眼底病变;(5)有能力理解本研究并配合做所有检查。排除标准:(1)合并其他视网膜病变者,如葡萄膜炎;(2)缺血性视神经病变者,如青光眼;(3)屈光介质严重混浊者;(4)DR 增殖期者;(5)眼部存在其他炎性病变者;(6)有既往眼外伤病史者。另选取同期健康体检者 20 例作为对照组。无 DR 组中男 10 例,女 10 例,平均年龄(61.45 ± 8.05)岁;NPDR 组中男 11 例,女 10 例,平均年龄(64.48 ± 10.85)岁;对照组中男 8 例,女 12 例,平均年龄(58.80 ± 8.07)岁。3 组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有受检者检查设备均是德国蔡司公司第 4 代频域 OCT(Cirrus-HD OCT),该设备具备增强深部成像(EDI)脉络膜增强扫描模式,检查时选择黄斑中心凹的水平和垂直扫描,手工测量黄斑中心凹下脉络

膜厚度(SFCT),即从视网膜色素上皮层强反射光线外到巩膜缘反射光线内界面的距离(图 1)。首先选取黄斑区 6 mm×6 mm 扫描模式,扫描中心凹 6 mm 区域,并且利用设备自带软件 Cirrus-HD OCT 分析扫描图片。软件自动将黄斑中心凹 6 mm 区域分为 3 个同心圆,分别为中心凹周围区域(直径 3~6 mm 范围),旁中心凹区域(直径 1~3 mm 范围),中心凹圆形区域(直径 1 mm)。在中心凹周围区域及旁中心凹区域分别有两条射线将其分为 8 个区域,再加上中心凹区共有 9 个区域(图 2)。获取的图像会自动生成 4 个层面,包括表层视网膜毛细血管层(SCP)、深层视网膜毛细血管层(DCP)、无脉络膜层及脉络膜毛细血管层。由于该设备显示 SCP 较清晰,边界较清楚,因此本研究采用 SCP 的数据,得到的结果也相对准确。手动调整分割深度,SCP 从内界膜到内丛状层上方 55 μm 处,每例均测量 2 次结果后取其平均值。

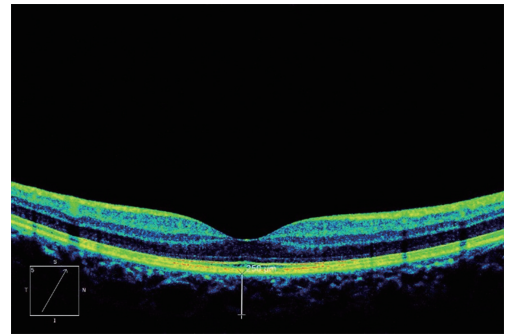


图 1 对照组黄斑区 SFCT

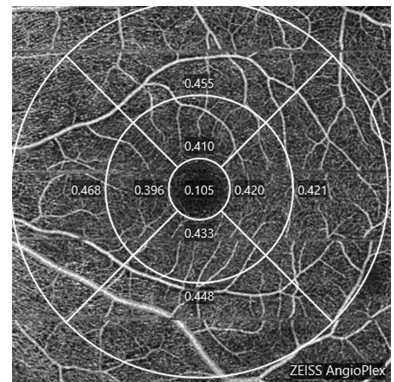


图 2 对照组黄斑区血流密度

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行统计分析。本研究所有计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,年龄、眼压、眼轴、黄斑血流密度和脉络膜厚度均采用单因素方差分析;性别为计数资料,以例数或

百分比表示,比较采用多个样本率的 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组眼压及眼轴长度比较

无 DR 组、NPDR 组和对照组眼压分别为 (16.42 ± 1.84) 、 (16.00 ± 2.49) 、 (17.00 ± 1.79) mm Hg,差异无统计学意义($P > 0.05$)。无 DR 组、NPDR 组和对照组眼轴长度分别为 (22.88 ± 0.68) 、 (22.80 ± 0.53) 、 (23.24 ± 0.35) mm,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3 组黄斑区血流密度(旁中心凹区)比较

无 DR 组、NPDR 组和对照组的黄斑区血流密度(旁中心凹区)分别为 1.20 ± 0.43 、 0.90 ± 0.39 、 1.59 ± 0.15 ,差异有统计学意义($P = 0.012$);NPDR 组的黄斑区血流密度(旁中心凹区)明显低于无 DR 组和对照组,无 DR 组的黄斑区血流密度(旁中心凹区)明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 3 组黄斑区血流密度(中心凹周围区)比较

无 DR 组、NPDR 组和对照组的黄斑区血流密度(中心凹周围区)分别为 1.41 ± 0.35 、 1.12 ± 0.36 、 1.76 ± 0.11 ,差异有统计学意义($P = 0.031$)。NPDR 组的黄斑区血流密度(中心凹周围区)明显低于无 DR 组和对照组,无 DR 组的黄斑区血流密度(中心凹周围区)明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 3 组 SFCT 比较

无 DR 组、NPDR 组和对照组的 SFCT 分别为 (272.35 ± 23.88) 、 (215.48 ± 32.69) 、 (291.73 ± 35.87) μm ,差异有统计学意义($P = 0.018$)。无 DR 组和对照组的 SFCT 明显高于 NPDR 组($P < 0.05$),无 DR 组和对照组之间无明显差异($P = 0.053$)。

3 讨 论

DR 是一种病因复杂的多因素疾病,高血糖水平导致糖尿病并发症的确切机制尚不完全清楚。但是高血糖具有代谢作用,会导致视网膜微血管损伤,促进炎症中间产物的产生,导致血-视网膜屏障通透性增高,血管内皮细胞和周细胞丢失,血管基底膜增厚,随后毛细血管闭塞,视网膜神经元和神经胶质细胞异常,导致视网膜缺血、缺氧,病理性玻璃体血管生成,最终导致视网膜脱离或永久性失明^[3]。DR 早期无明显症状,当患者出现明显视力下降时意味着病程可能已进展到后期,因此早期筛查评估患者的病情及进展显得尤其重要。

本研究发现,对照组和糖尿病患者 SCP 的黄斑血流密度存在明显差异,并且对照组的黄斑血流密度明显高于无 DR 患者和 NPDR 患者。在以往的研究中,ATTAALLAH 等^[4]发现糖尿病伴黄斑水肿患者 DCP 水平、黄斑血流密度值较糖尿病不伴黄斑水肿患

者明显降低,糖尿病伴黄斑水肿患者的黄斑无血管区(FAZ)面积明显大于糖尿病不伴黄斑水肿患者和对照组。由此推断,在视网膜深层表现出的变化也表现在视网膜浅层。有研究报道称,当 DR 恶化时,浅层的视网膜毛细血管密度降低,与重度 DR 非增殖期相比,轻度及中度具有更高的毛细血管密度和更小的 FAZ 面积^[5]。YANG 等^[6]利用 OCTA 对 DR 患者的 SCP、DCP、无脉络膜层进行分析,结果 3 项指标都与视网膜病变的严重程度相关,但是 DCP 对 DR 严重程度的识别能力优于其他两项。作者认为,由于各研究的 OCTA 设备及研究方案之间存在差异,并且 OCTA 设备自动分割各层数据并不准确,导致研究结果存在较大差异。同时,DR 的严重程度也与视网膜无灌注区的位置有关,使用 OCTA 评估整个视网膜的无灌注区可能提高评估 DR 严重程度和识别 DR 恶化风险的能力^[7]。

脉络膜有丰富的血流,青光眼及多种眼底疾病都与脉络膜厚度变化有关,但 DR 患者病变程度与脉络膜厚度变化之间的关系一直存在争议^[8]。本研究结果发现,无 DR 组和对照组的 SFCT 比 NPDR 组高,但无 DR 组和对照组之间 SFCT 无明显差异。本研究设计排除眼轴长度及年龄因素对实验结果的影响,对此得出的结果,作者认为与视网膜微血管系统失调有关,如血-视网膜屏障遭到破坏,脉络膜不能向外视网膜灌注而参与视网膜功能,在视网膜的温度调节、维持解剖位置、清除残留物和分泌生长因子等方面失去作用,从而导致 DR 患者脉络膜厚度变薄,甚至进一步发展为黄斑水肿。

来自日本的学者发表关于无 DR 的糖尿病患者脉络膜厚度的 meta 分析中共 4 213 只眼,其中包括 1 197 只没有 DR 的糖尿病眼睛和 3 016 只健康眼睛,分析显示没有视网膜病变的眼睛脉络膜厚度明显比健康对照组的眼晴薄^[9]。然而在一项关于广州市无眼科治疗史的 2 型糖尿病患者研究中,脉络膜厚度在 DR 早期增大,随着 DR 进展而减少^[10]。TAVARES 等^[11]的研究认为,无 DR 患者的脉络膜厚度与健康人相比呈现偏厚的趋势,虽然排除年龄、性别、视力、眼压、眼轴长度、药物等因素后仍得到所有位置的脉络膜厚度均变厚,但对照组相对试验组样本量偏少,因此认为脉络膜增厚可能与继发于糖尿病的脉络膜肿胀有关。也有研究评估了体重指数与脉络膜厚度之间的关系,YUMUSAK 等^[12]发现肥胖女性的脉络膜厚度可能增加,并且体重指数与脉络膜厚度呈正相关;而 DOGAN 等^[13]发现病态肥胖患者的脉络膜厚度较低,未来的研究也应将体重指数纳入研究范围。新加坡的眼病流行病学研究又发现,脉络膜厚度亦受年龄、性别、种族及地域差异等因素的影响^[14]。

利用 OCTA 扫描技术获得的多种指标在以往研究中存在不一致的结论,因此作者认为参考几种指标的组合使用,可能会得出更准确的结论^[15]。在未来的研究中,应收集变量控制更加严格的病例进行研究。总之,从目前的研究来看,黄斑区血流密度值降低和脉络膜厚度变化有望作为 NPDR 患者的特征性改变,这对 DR 的早期干预及治疗具有临床指导意义。

参考文献

- [1] BLOOMGARDEN Z. Questioning glucose measurements used in the International Diabetes Federation (IDF) Atlas[J]. J Diabetes, 2016, 8(6): 746-747.
- [2] PICHI F, SMITH S D, ABOUD E B, et al. Wide-field optical coherence tomography angiography for the detection of proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(9): 1901-1909.
- [3] RODRÍGUEZ M L, PÉREZ S, MENA-MOLLÁ S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4940825.
- [4] ATTAALLAH H R, MOHAMED A A M, ALI M A. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(8): 1845-1859.
- [5] AGEMY S A, SCRIPSEMA N K, SHAH C M, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients[J]. Retina, 2015, 35(11): 2353-2363.
- [6] YANG D, CAO D, HUANG Z, et al. Macular capillary perfusion in Chinese patients with diabetic retinopathy obtained with optical coherence tomography angiography[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2019, 50(4): e88-95.
- [7] 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[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(12): 1291-1297.
- [8] CAMPOS A, CAMPOS E J, MARTINS J, et al. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema[J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 2017, 95(5): 446-459.
- [9] ENDO H, KASE S, SAITO M, et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy: a meta-analysis[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 218: 68-77.
- [10] WANG W, LIU S, QIU Z, et al. Choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy: a swept source OCT study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(4): 29.
- [11] TAVARES F J, VICENTE A, PROENÇA R, et al. CHoroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy[J]. Retina, 2018, 38(4): 795-804.
- [12] YUMUSAK E, ORNEK K, DURMAZ S A, et al. Choroidal thickness in obese women[J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16(1): 48.
- [13] DOGAN B, EROL M K, DOGAN U, et al. The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 886-891.
- [14] SONG Y, THAM Y C, CHONG C, et al. Patterns and determinants of choroidal thickness in a multiethnic Asian population: the Singapore epidemiology of eye diseases study[J]. Ophthalmol Retina, 2021, 5(5): 458-467.
- [15] PETRACHKOV D V, BUDZINSKAYA M V. Biomarkers of diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography[J]. Vestn Oftalmol, 2020, 136(4. Vyp. 2): 344-353.

(收稿日期: 2021-11-22 修回日期: 2022-03-16)