

眼科疾病多学科研究专题

光学相干断层扫描血管造影技术在初诊 2 型糖尿病患者眼底筛查中的应用

沈泳芝, 黄家丽, 冼科贡, 李志辉, 赵奋图

(南方医科大学顺德医院/顺德第一人民医院 眼科, 广东 佛山, 528300)

摘要: **目的** 探讨光学相干断层扫描血管造影技术(OCTA)在初诊为 2 型糖尿病的患者中进行眼底筛查的诊断价值。**方法** 将 2019 年 11 月—2021 年 3 月初诊确诊的 40 例 2 型糖尿病患者纳入本研究,由临床经验丰富的医师对其进行眼底检查,根据患者糖尿病性视网膜病变(DR)情况进行分组,将非 DR(NDR)患者纳入 NDR 组($n=20$),将已出现轻度非增殖期糖尿病性视网膜病变(NPDR)的患者纳入早期 DR 组($n=20$)。同时,将其年龄匹配的 20 例健康者纳入对照组。采用 OCTA 对研究对象的黄斑区进行扫描并作定量分析,获得视网膜浅层视网膜血管丛(SVC)、深层视网膜血管丛(DVC)和脉络膜毛细血管层(CC)的黄斑区血流密度(MVD)和黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积;比较各组不同指标的差异以及对早期 DR 的筛查和诊断价值。**结果** NDR 组 SVC 的血流密度为(0.52 ± 0.09), DVC 为(0.54 ± 0.13), CC 为(0.51 ± 0.07);早期 DR 组 SVC 的血流密度为(0.45 ± 0.09), DVC 为(0.43 ± 0.09), CC 为(0.45 ± 0.06), 对照组 SVC 的血流密度为(0.54 ± 0.01), DVC 为(0.57 ± 0.01), CC 为(0.52 ± 0.02)。与对照组比较, NDR 组、早期 DR 组 SVC、DVC、CC 血流密度均减小。NDR 组的 FAZ 面积为(0.39 ± 0.06) mm^2 , 早期 DR 组为(0.43 ± 0.05) mm^2 , 对照组为(0.29 ± 0.01) mm^2 。NDR 组和早期 DR 组的 FAZ 面积大于对照组,且早期 DR 组的 FAZ 面积扩大最明显。多因素回归 Logistic 分析发现, DVC 血流密度和 FAZ 面积均会对诊断产生影响。**结论** 初诊糖尿病患者采用 OCTA 检查,可以筛查出视网膜黄斑区的早期血运改变。早期糖尿病性视网膜病变患者的 MVD 减少,且 FAZ 面积扩大。DVC 的血流密度和 FAZ 面积均能对早期 DR 的诊断产生影响,而 FAZ 面积对早期 DR 有更高的诊断价值。

关键词: 糖尿病性视网膜病变; 光学相干断层扫描血管造影技术; 筛查; 黄斑区血流密度; 黄斑中心凹无血管区

中图分类号: R 587.1; R 770.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)04-056-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20222539

Application of optical coherence tomography angiography in fundus screening in newly diagnosed patients with type 2 diabetes

SHEN Yongzhi, HUANG Jiali, XIAN Kegong, LI Zhihui, ZHAO Fentu

(Ophthalmology Department, Shunde Hospital of Southern Medical University, Shunde First People's Hospital, Foshan, Guangdong, 528300)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of optical coherence tomography angiography(OCTA) in fundus screening in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Methods** Forty patients with newly diagnosed type 2 diabetes from November 2019 to March 2021 were included in this study. Experienced physicians performed fundus examination for them. According to diabetic retinopathy (DR) conditions, non-DR patients were included in NDR group ($n=20$), those with mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) were included in early DR group ($n=20$). At the same time, 20 healthy subjects matched with age were included in control group. OCTA was used to scan and quantitatively analyze the macular region of the study subjects, and macular blood flow density (MVD) of superficial vascular capillary(SVC), deep vascular capillary (DVC) and choroidal capillaries layer (CC) and the area of the macular fovea without blood vessels (FAZ) were obtained. The difference of different indicators in each group and the value of screening and diagnosis for early DR were compared. **Results** The blood flow density of SVC, DVC and CC were (0.52 ± 0.09), (0.54 ± 0.13)

and (0.51 ± 0.07) , respectively in the NDR group, were (0.45 ± 0.09) , (0.43 ± 0.09) and (0.45 ± 0.06) , respectively in the early DR group, and were (0.54 ± 0.01) , (0.57 ± 0.01) and (0.52 ± 0.02) , respectively in the control group. Compared with the control group, blood flow density of SVC, DVC and CC decreased in the NDR group and early DR group. The FAZ area was (0.39 ± 0.06) mm² in the NDR group, (0.43 ± 0.05) mm² in the early DR group, and (0.29 ± 0.01) mm² in the control group. The FAZ area of the NDR group and the early DR group was larger than that of the control group, and the early DR group had the most obvious expansion of FAZ area. Multivariate Logistic analysis showed that DVC blood flow density and FAZ area both affected the diagnosis. **Conclusion** Early changes of macular vascular density and enlargement of FAZ can be observed in early diabetic retinopathy by OCTA. Patients with early diabetic retinopathy have reduced MVD and enlarged FAZ area. Both blood flow density and FAZ area of DVC can affect the diagnosis of early DR, and FAZ area has higher diagnostic value for early DR.

Key words: diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography; screening; blood flow density in macular area; macular fovea without vascular area

糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一,且是视力丧失的重要原因。据文献^[1]报道,75%患糖尿病15年以上的患者会出现视网膜病变。中国约有1.298亿人罹患糖尿病,其中DR患病率为18.45%~22.4%^[2-3],一旦DR进入增殖期,便可能引起不可逆的视力损害。因此,目前临床建议初次诊断为糖尿病的患者均需完善眼底筛查,以实现视网膜病变的早发现、早诊断、早治疗。目前,采用眼底照相联合眼底荧光血管造影(FFA)对DR进行筛查,FFA是诊断该疾病的金标准。但FFA检查因为需要注射造影剂,存在过敏、恶心、呕吐等不良反应的发生风险,患者接受度不理想,且检查时间长,使DR的早期筛查的应用受限。DR是糖尿病在眼底表现的微血管并发症,糖尿病性黄斑缺血(DMI)被认为是重要的发病机制之一,表现为黄斑区毛细血管网阻塞或丢失或毛细血管退化,可通过黄斑区血流密度(MVD)的变化和黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积观察由于DMI引起的早期病变。近年来,光学相干断层扫描血管成像(OCTA)技术快速发展,其无创、快速、高像素的优点已广泛应用于眼底血管性疾病。与传统眼底荧光血管造影(FFA)相比,其无需注射造影剂即可分层显示视网膜、脉络膜的血管,检查时间短,无需散瞳,而且具有可量化血管密度及病灶面积的功能。本研究观察初诊2型糖尿病患者进行眼底筛查时OCTA的影像学量化指标与诊断的关系,结合患者生化指标,探讨OCTA技术在早期DR筛查中的临床意义,为建立预测模型做准备。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2019年11月—2021年3月初诊确诊的40例2型糖尿病患者纳入本研究,由临床经验丰富的医师对其进行眼底检查,根据《糖尿病性视网膜病变国际临床分级标准(2002)》将非DR(NDR)的患者纳入NDR组($n=20$),将已出现轻度非增殖期DR(NPDR)的患者纳入早期DR组($n=20$),超出轻度NPDR的患者均不纳入本研究。将与其年龄匹配的20例健康者纳入对照组。纳入标准:①健康成年人;②经检查无眼部疾患,且最佳矫正视力 ≥ 1.0 者;③无眼部手术史者。本研究经研究对象知情同意,并且经过医院伦理委员会批准。《糖尿病性视网膜病变国际临床分级标准(2002)》为:(1)NDR期,眼底检查无明显视网膜病变。(2)轻度NPDR期,仅有微动脉瘤。(3)中度NPDR期,重于轻度NPDR期,但轻于重度NPDR。(4)重度NPDR期包括:①任一象限中有多于20处视网膜内出血;②在2个以上象限有静脉串珠样改变;③1个以上象限有显著的视网膜内微血管异常。(5)增殖期DR(PDR)期,出现1种或多种改变,包括新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血。

1.2 方法

所有纳入研究对象均进行视力、眼压、免散瞳眼底照相检查及OCTA检查,并调取其初诊时进行的血液检查结果,着重分析空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐和尿酸。OCTA检查采用海德堡眼底

成像系统,检查模式选择 angio-retina 3 mm × 3 mm范围进行扫描,可得出浅层视网膜血管丛(SVC)、深层视网膜血管丛(DVC)、脉络膜毛细血管层(CC)3个层面的血管图像。

1.2.1 MVD 的计算:本研究主要分析 SVC、DVC、CC 3 个层面的 MVD,使用 Image J 软件进行血流密度测量,为避免测量误差,每个图像测量 3 次并取平均值,得出 3 个层面的 MVD 值。

1.2.2 FAZ 面积的计算:在全层视网膜模式图像中,以 Image J 软件测量黄斑中心凹 FAZ,为避免测量误差,每个图像测量 3 次并取平均值,得出 FAZ 面积。

1.2.3 血液检查结果分析:初诊糖尿病患者常规完善空腹血糖、糖化血红蛋白及肾功能检查,选取第 1 次的化验结果。对照组结果来自体检报告。

1.3 统计学分析

所有数据使用统计软件 SPSS 28.0 进行分析,各组间的 MVD、FAZ 面积比较使用非参数秩和检验 Kruskal-Wallis H 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多因素 Logistic 回归分析法分析早期 DR 的危险因素,诊断效能评价采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,比较 ROC 曲线下面积(AUC)的差异。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

NDR 组男 9 例,女 11 例;早期 DR 组男 10 例,女 10 例;对照组男 5 例,女 15 例。NDR 组、早期 DR 组和对照组性别、年龄、眼压、肌酐、尿酸比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

临床资料	NDR 组($n = 20$)	早期 DR 组($n = 20$)	对照组($n = 20$)
年龄/岁	65.70 $\pm$ 5.42	65.60 $\pm$ 7.10	64.55 $\pm$ 8.46
眼压/mmHg	15.25 $\pm$ 2.34	16.12 $\pm$ 2.03	15.32 $\pm$ 1.97
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	69.02 $\pm$ 22.36	74.29 $\pm$ 24.42	60.31 $\pm$ 21.44
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	384.25 $\pm$ 122.14	397.07 $\pm$ 83.61	364.22 $\pm$ 65.13

2.2 各组黄斑区的定量指标比较

NDR 组、早期 DR 组和对照组 3 个层面的 MVD 和 FAZ 面积采用正态性检验(Shaprio-Wilk 检验)分析,SVC 血流密度、DVC 血流密度、CC 血流密度和 FAZ 面积不满足正态分布,使用 Kruskal-Wallis 检验。结果表明,SVC、DVC、CC 血流密度和 FAZ 面积组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),除 FAZ 面积外,SVC、DVC、CC 血流密度差异较小(Cohen's f 值小于 0.1),见表 2。OCTA 所生成的 3 个层面血管图像见图 1,为不同组别黄斑区 SVC、DVC、CC 的 3 mm × 3 mm 血管图像。

2.3 各个指标对早期 DR 诊断的多因素 Logistic 回归分析

将 SVC、DVC、CC 血流密度指标和 FAZ 面积纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,DVC 血流密度和 FAZ 面积均会对诊断产生影响($P < 0.05$),DVC 血流密度的影响为负向,FAZ 面积的影响为正向,因此 DVC 血流密度越小,FAZ 面积越大,越能做出早期 DR 的诊断。见表 3。

2.4 各个指标对早期 DR 诊断价值的比较

ROC 曲线显示,FAZ 面积对早期 DR 有较高的诊断价值,其 AUC 为 0.816, $P < 0.05$,95% CI 为 0.74 ~ 0.89。但 SVC、DVC、CC 血流密度诊断的 AUC 均较低,无诊断价值,ROC 曲线见图 2。

表 2 各组 SVC、DVC、CC 血流密度、FAZ 面积的 Kruskal-Wallis 检验结果

指标	组别	<i>n</i>	中位数	标准差	<i>P</i>	Cohen's <i>f</i>
SVC 血流密度	对照组	20	0.54	0.01	<0.001	0.06
	NDR 组	20	0.52	0.09		
	早期 DR 组	20	0.45	0.09		
DVC 血流密度	对照组	20	0.57	0.01	<0.001	0.07
	NDR 组	20	0.54	0.13		
	早期 DR 组	20	0.43	0.09		
CC 血流密度	对照组	20	0.52	0.02	0.012	0.04
	NDR 组	20	0.51	0.07		
	早期 DR 组	20	0.45	0.06		
FAZ 面积/ mm^2	对照组	20	0.29	0.01	<0.001	0.13
	NDR 组	20	0.39	0.06		
	早期 DR 组	20	0.43	0.05		

Cohen's f 值表示效应量的大小,其小、中、大区分临界点分别为 0.10、0.25、0.40。

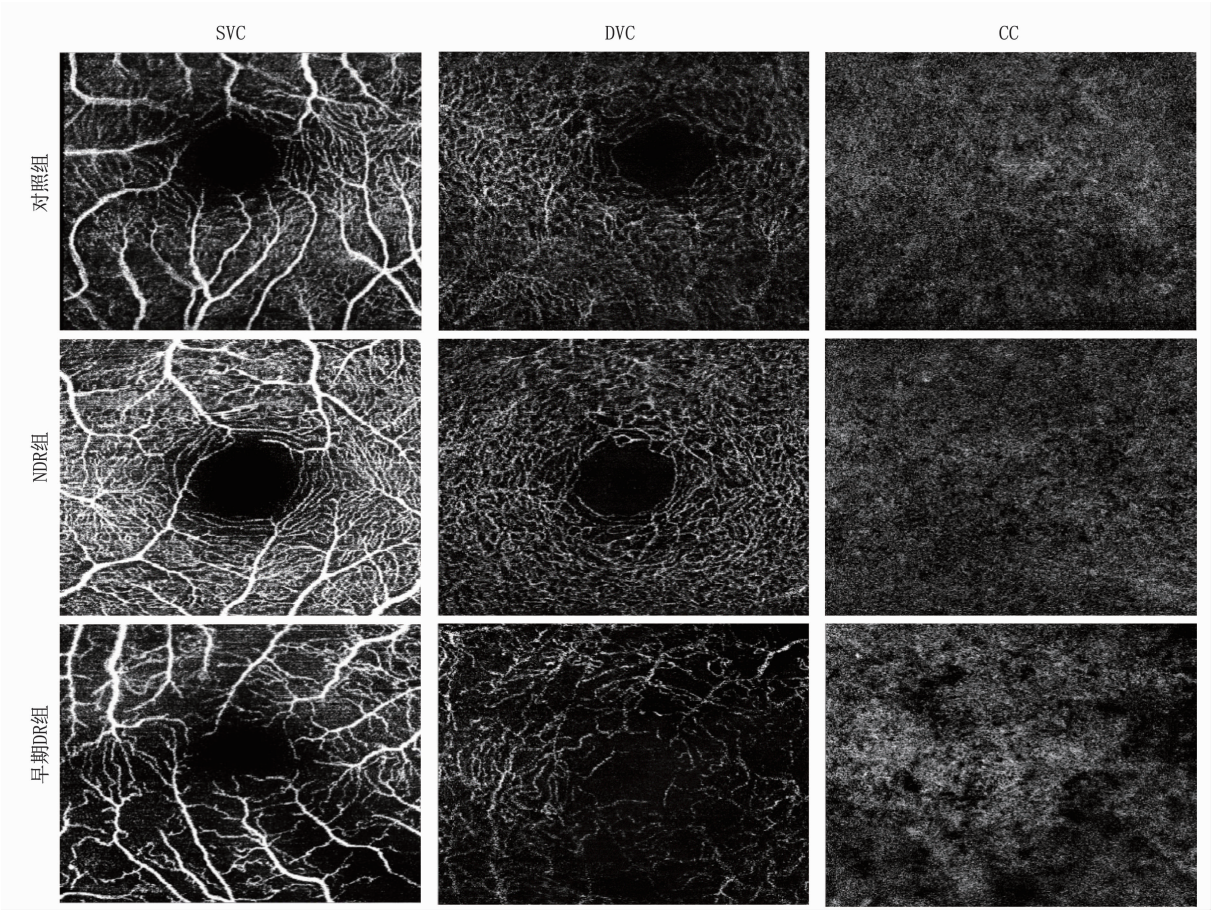


图 1 各组的黄斑区的 3 mm×3 mm 的血管图像

表 3 不同指标对早期 DR 诊断的多因素 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Z	Wald	P	OR	95% CI
SVC 血流密度	-4.65	2.56	-1.82	3.30	0.07	0.010	0.001 ~ 1.440
DVC 血流密度	-9.05	3.29	-2.75	7.54	0.01	<0.001	0.001 ~ 0.075
CC 血流密度	1.49	4.30	0.35	0.12	0.723	4.47	0.001 ~ 2.057
FAZ 面积	19.23	4.78	4.02	16.16	<0.001	22.52	19.060 ~ 266.100

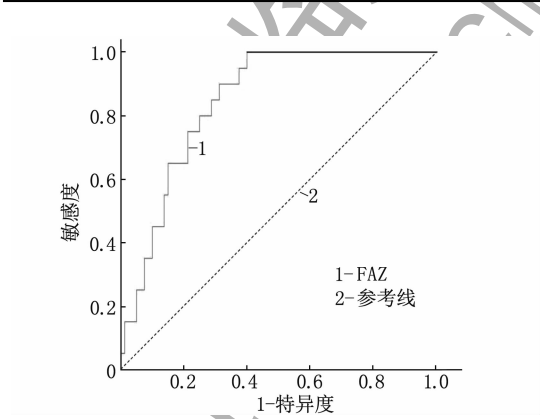


图 2 FAZ 面积诊断早期 DR 的 ROC 曲线

3 讨论

大部分初诊糖尿病患者并无任何视觉障碍，因此通常不会到眼科就诊。因为视力下降、视觉质量下降来眼科就诊的糖尿病患者往往已经出现

了明显的视网膜病变。为了更早对 DR 进行识别和干预，眼底筛查应该在初诊糖尿病时就进行。KASHIM R M 等^[4]分析了英国糖尿病人群不参与眼底筛查的原因，发现除了社会经济因素外，漫长等待时间、瞳孔散大后无人陪伴这 2 个原因最常见。为提高糖尿病患者的眼底筛查比率，建立一套快速、不用散瞳的筛查方式非常重要。研究表明，患者在 DR 的早期，视网膜微循环受到影响，血流密度下降，出现毛细血管灌注下降，尤其是黄斑区易出现缺血、缺氧表现，是引起视觉障碍的主要原因。视网膜毛细血管周细胞和管壁内皮细胞受到了损害，视网膜内屏障受到破坏，引起毛细血管闭塞，故闭塞附近产生微血管瘤，此时可以通过眼底检查或眼底彩照发现。然而，微血管瘤或出血出现之前，黄斑区血运已经出现变化，即使是经验丰富的医生也有可能漏诊。可以利用 OCTA 技

术联合眼底彩照或眼底检查甄别这种疾病状态,其具有快速、无创的特点,与 FFA 相比,患者更容易接受。

DR 早期产生的机制是视网膜毛细血管无灌注,且随着病情的加重,无灌注区域将逐渐增大。CARNEVALI A 等^[5]发现,在未出现 DR 的 1 型糖尿病患者中, OCTA 能发现视网膜早期的血管变化。本研究发现,即使 2 型糖尿病患者眼底未开始出现明显病变,其 MVD 已经出现变化。与对照组相比, SVC、DVC 和 CC 的 MVD 分别下降 4.21%、6.29% 和 3.36%,而且在病情更严重的早期 DR 组中下降程度更明显,分别下降 12.8%、17.6% 和 7.4%。此外, FAZ 的面积也出现变化,表现为 NDR 组的 FAZ 面积较对照组增大,且早期 DR 组 FAZ 面积扩大的更明显。可见,虽然眼底尚未出现明显的 DR,但高血糖和低氧引起视网膜微血管改变已经发生, OCTA 检查以及定量计算能够发现这个“亚健康”阶段,达到筛查的目的。

本研究结果发现, DVC 血流密度对诊断早期 DR 有价值,而 SVC 和 CC 对诊断早期 DR 无较高的价值。LUPIDI M 等^[6]学者通过文献回顾发现,糖尿病患者 SVC 和 DVC 的血流灌注与健康人比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究^[7]发现,不论浅层还是深层, MVD 都随着疾病严重程度加重而下降,说明血管在疾病发生发展过程中均受到影响。LI L 等^[8]研究指出, DCP 的血流密度在晚期明显降低;张占荣等^[9]研究发现,深层旁中心凹血流密度更能反映 DR 病情;UM T 等^[10]同时将 1 型和 2 型糖尿病患者纳入研究,得到结果与上述一致。通过血管解剖可知,黄斑小动脉从视网膜颞上、颞下动脉分支出来以后形成黄斑毛细血管网,其又可分为深层毛细血管丛和浅层毛细血管丛。毛细血管网缺血可能引起感光细胞层和外层视网膜层的破坏,这是 DVC 缺血的特殊表现。本研究发现, DVC 的 MVD 下降幅度最大,同时在结构 OCT 检查图像中可以观察到感光细胞层的不连续表现,说明在 DR 发生过程中,缺血、缺氧首先影响 DVC。GUO Y 等^[11]通过对相关文献进行检索,比较不同阶段 DR 患者与健康参与者的尿酸水平,发现增殖性 DR(PDR)患者的尿酸水平高于对照组,认为尿酸可能是识别 DR 患者疾病严重程度的潜在生物标志物。但本研究并未发现尿酸与早期 DR 发生的相关性,表明疾病早期尿酸可能并不能发挥上述识别作用。但由于本研究所选取的为初发糖尿病和健康人,大部分还未出现影响视功能的眼底病变,因此血糖和

糖化血红蛋白对早期筛查无诊断价值。

本研究认为,利用 OCTA 技术对 2 型糖尿病患者进行眼底筛查时,可以遵循以下几点:①与眼底彩照同时进行;②着重分析 DVC 的 MVD 情况;③计算 FAZ 面积,若面积大于健康者的平均值,则认为筛查结果为可疑,建议进一步进行 FFA 检查。本研究中不足之处:①本研究纳入的样本量较小,未来还需扩大样本量进一步验证。②本研究纳入患者的年龄为 42~77 岁,其他年龄段人群可能不适用本研究结果;③未来应对 1 型糖尿病患者进行研究。④建立各种生化指标和血流指标联合组成疾病预测模型,对糖尿病视网膜病变的发生发展进行更好地预测。

综上所述,糖尿病患者即使还未出现视网膜病变,其视网膜 MVD 在 SVC、DVC、CC 已出现改变,表现为不同程度的血流密度下降。随着疾病严重程度的加重, FAZ 面积相应增大,且有良好的诊断价值。

参考文献

[1] MAO W, YIP C W, CHEN W. Complications of diabetes in China: health system and economic implications [J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 269.

[2] SONG P, YU J, CHAN K Y, *et al.* Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Glob Health, 2018, 8(1): 010803.

[3] DENG Y X, YE W Q, SUN Y T, *et al.* A meta-analysis of prevalence of diabetic retinopathy in China [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100(48): 3846–3852.

[4] KASHIM R M, NEWTON P, OJO O. Diabetic retinopathy screening: a systematic review on patients' non-attendance [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(1): E157.

[5] CARNEVALI A, SACCONI R, CORBELLI E, *et al.* Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy [J]. Acta Diabetol, 2017, 54(7): 695–702.

[6] LUPIDI M, COSCAS G, COSCAS F, *et al.* Retinal microvasculature in nonproliferative diabetic retinopathy: automated quantitative optical coherence tomography angiography assessment [J]. Ophthalmic Res, 2017, 58(3): 131–141.

[7] TSAI A S H, GAN A T L, TING D S W, *et al.* DIABETIC MACULAR ISCHEMIA: correlation of retinal vasculature changes by optical coherence tomography angiography and functional deficit [J]. Retina, 2020, 40(11): 2184–2190.

[8] LI L, ALMANSOOB S, ZHANG P, *et al.* Quantitative analysis of retinal and choroid capillary ischaemia using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 240–246.

[9] 张占荣, 臧冬晓, 刘华, 等. 采用 OCTA 分析非增殖期糖尿病视网膜病变患者黄斑区血流密度 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(10): 1780–1785.

[10] UM T, SEO E J, KIM Y J, *et al.* Optical coherence tomography angiography findings of type 1 diabetic patients with diabetic retinopathy, in comparison with type 2 patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(2): 281–288.

[11] GUO Y, LIU S, XU H. Uric acid and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Public Health, 2022, 10: 906760.

(本文编辑:周冬梅)