

中文摘要

重度非增殖糖尿病性视网膜病变的血管和神经分析：基于 OCTA

目的：

通过分析重度非增殖糖尿病性视网膜病变(Non-proliferative Diabetic Retinopathy, NPDR)患者光学相干断层扫描血管成像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA)图像的特点，研究重度 NPDR 患者视网膜血管和神经的变化，探究 OCTA 在糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)早期诊断中的临床价值。

方法：

本研究为一项回顾性研究，收集 2021 年 9 月至 2022 年 10 月就诊于我院门诊 NPDR 患者的临床资料，共计 94 眼，记录患者的年龄、性别、眼别、眼压、最佳矫正视力(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)、欧堡超广角眼底照相、裂隙灯及散瞳后的眼底检查等数据，对 OCTA 得出的视网膜血管图像进行手动分层后利用 ImageJ 软件进行计算得出浅层、中层及深层的视网膜血管密度(Vessel Density, VD)、中心凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)面积、FAZ 周长这一系列参数。根据糖尿病性视网膜病变的国际临床分级标准（2002），将入组患者分为健康眼底眼 26 眼、无糖尿病视网膜病变(No Diabetic Retinopathy, NDR)组 22 眼、轻度 NPDR 组 18 眼、中度 NPDR 组 13 眼、重度 NPDR 组 15 眼，将重度 NPDR 组设为观察组，将健康眼底眼、NDR 组、轻度 NPDR 组、中度 NPDR 组设为对照组的 A 组、B 组、C 组、D 组。

结果：

在浅层毛细血管丛(Superficial Capillary Plexus, SCP)层面，重度 NPDR 眼与健康眼及 DR 其它分期眼相比 FAZ 面积最大且差异在统计学方面存在意义($P<0.01$)；重度 NPDR 眼 FAZ 周长最大，与正常眼、NDR 眼差异在统计学方面存在意义($P<0.01$)，与轻度 NPDR 眼、中度 NPDR 眼差异在统计学方面无意义($P>0.01$)；重度 NPDR 眼血流密度最小，与正常眼、NDR 眼、轻度 NPDR 眼差异在统计学方面有意义($P<0.01$)，与中度 NPDR 眼差异在统计学方面无意义($P>0.01$)。

在中层毛细血管丛(Middle Capillary Plexus, MCP)层面, 重度 NPDR 眼 FAZ 面积最大, 与正常眼、NDR 眼、轻度 NPDR 眼有统计学差异($P<0.01$)、与中度 NPDR 眼差异在统计学方面无意义($P>0.01$); 重度 NPDR 眼 FAZ 周长最大, 与正常眼、NDR 眼、轻度 NPDR 眼、中度 NPDR 眼有统计学差异($P<0.01$); 重度 NPDR 眼血流密度最小, 与正常眼、NDR 眼、轻度 NPDR 眼在统计学方面有意义($P<0.01$), 与中度 NPDR 眼在统计学方面无意义($P>0.01$)。

在深层毛细血管丛(Deep Capillary Plexus, DCP)层面, 重度 NPDR 眼 FAZ 面积最大, 与健康眼及 DR 其它分期眼差异在统计学方面有意义($P<0.01$), 与 NDR 眼、轻度 NPDR 眼、中度 NPDR 眼差异在统计学方面无意义($P>0.01$); 重度 NPDR 眼血流密度最小, 与正常眼、NDR 眼、轻度 NPDR 眼差异在统计学方面有意义($P<0.01$), 与中度 NPDR 眼差异在统计学方面无意义($P>0.01$)。

DR 各阶段 LogMAR 存在统计学方面的差异($P<0.01$), 进行两两比较发现, 重度 NPDR 眼视力较中度 NPDR 眼好, 较其余眼差, 与正常眼、NDR 眼有统计学差异($P<0.01$), 与轻度 NPDR 眼、中度 NPDR 眼不存在统计学差异($P>0.01$)。

结论:

1、重度 NPDR 眼的黄斑区 SCP 层面、MCP 层面的 FAZ 周长在所有 NPDR 分期中最大; 重度 NPDR 眼在 SCP 层面、MCP 层面、DCP 层面的 FAZ 面积在所有 NPDR 分期中最大; 重度 NPDR 眼在 SCP 层面、MCP 层面、DCP 层面的 VD 在所有 NPDR 分期中最小。这说明病情未进展至 PDR 时, 随着视网膜严重程度增加, 黄斑中心无血管区的面积更大, 黄斑区视网膜的血管损伤越严重, 血管密度越低。

2、出现视网膜血管病理性改变时患者视力明显变差, 未出现视网膜血管病理改变时患者视力变化不明显。

关键词: 糖尿病性视网膜病变, 光学相干断层扫描血管成像, 视网膜血管密度, 神经节细胞复合体, 中心凹无血管区

Abstract

Vascular and neurological changes in severe non-proliferative diabetic retinopathy: An OCTA-Based analysis

Objective:

Analyzing the characteristics of OCTA images in patients with severe NPDR in order to study the changes of retinal blood vessels and nerves in patients with severe NPDR And explore the clinical value of OCTA in the early diagnosis of DR.

Methods:

This study is a retrospective study. Clinical data of patients with NPDR admitted to the outpatient department of our hospital from September 2021 to October 2022 were collected, including 94 eyes in all. Data such as age, gender, eye type, intraocular pressure, BCVA, Opal ultra-wide Angle fundus photography, slit lamp and fundus examination after dilation were recorded. The retinal vascular images obtained by OCTA were manually stratified and a series of parameters such as retinal VD, FAZ area and FAZ perimeter were calculated by ImageJ software. According to the International Clinical Grading Standard for diabetic retinopathy (2002), patients that are chose are divided into five groups, including 26 eyes of healthy group, 22 eyes of NDR group, 18 eyes of mild NPDR group, 13 eyes of moderate NPDR group and 15 eyes of severe NPDR group. The severe NPDR group is set as the observation group. Healthy group, NDR group, mild NPDR group and moderate NPDR group are set as control A, B, C and D group separately.

Results:

At the SCP level, the FAZ area is the largest in eyes with severe NPDR compared to healthy eyes and eyes with other stages of DR. The difference is statistically significant ($P<0.01$). The FAZ perimeter is the largest in eyes with severe NPDR. The difference is statistically significant ($P<0.01$) compared to normal and NDR eyes, but the difference is not statistically significant ($P>0.01$) compared to eyes with mild NPDR and eyes with moderate NPDR. Severe NPDR eyes has the lowest

blood flow density, with statistically significant differences from normal, NDR and mild NPDR eyes ($P < 0.01$) but no statistically significant differences from moderate NPDR eyes ($P > 0.01$).

At the MCP level, the FAZ area is the largest in eyes with severe NPDR compared to healthy eyes and eyes with other stages of DR. The difference is statistically significant from normal, NDR, and mild NPDR eyes ($P < 0.01$) but statistically insignificant from moderate NPDR eyes ($P > 0.01$). The FAZ perimeter is the largest in eyes with severe NPDR, with statistically significant differences from normal, NDR, mild NPDR, and moderate NPDR eyes ($P < 0.01$). The blood flow density is the smallest in eyes with severe NPDR, with statistically significant differences from normal, NDR, and mild NPDR eyes ($P < 0.01$) but not statistically significant with moderate NPDR eyes ($P > 0.01$).

At the DCP level, the FAZ area is the largest in eyes with severe NPDR, with statistically significant differences from healthy eyes and eyes with other stages of DR ($P < 0.01$) but no statistically significant differences from NDR eyes, mild NPDR eyes and moderate NPDR eyes ($P > 0.01$). The blood flow density was the smallest in eyes with severe NPDR, with statistically significant differences from normal eyes, NDR eyes and mild NPDR eyes ($P > 0.01$) but not statistically significant differences from eyes with moderate NPDR ($P < 0.01$).

Statistically significant differences exist in LogMAR at each stage of DR ($P < 0.01$), and a two-by-two comparison revealed that visual acuity is better in eyes with severe NPDR than in eyes with moderate NPDR but worse than in the remaining eyes. There is statistically different from normal and NDR eyes ($P < 0.01$), but there is not statistically different from eyes with mild NPDR and eyes with moderate NPDR ($P > 0.01$).

Conclusions.

1, Eyes with severe NPDR had the largest FAZ perimeter at the SCP level and MCP level in the macula among all NPDR stages. Eyes with severe NPDR had the largest FAZ area at the SCP level, MCP level, and DCP level among all NPDR stages. And eyes with severe NPDR had the smallest VD at the SCP level, MCP level, and

DCP level among all NPDR stages. This indicated that when the disease did not evolve to PDR, with the increase of retinal severity, the area of the central non-vascular area of macula was larger, the vascular damage of the retina in macular area was more serious and the vascular density was lower.

2. Patients' visual acuity became significantly worse when there was a rational change of retinal vascular disease, while patients' visual acuity was not significantly changed when there was no pathological change of retinal vascular.

Keywords: Diabetic retinopathy, optical coherence tomography angiography, retinal vascular density, ganglion cell complex, fovea vascular area

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解吉林大学有关保留、使用学位论文的规定，同意吉林大学保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权吉林大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

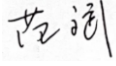
（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文级别： 硕士 博士

学科专业： 临床医学硕士（眼科学）

论文题目： 重度非增殖糖尿病性视网膜病变的血管和神经分析：基于 OCTA

作者签名： 

指导教师签名： 

2023 年 5 月 27 日

中文摘要.....	I
Abstract.....	III
目 录.....	VI
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 综述.....	1
1.2.1 OCTA.....	2
1.2.2 荧光素血管造影和光学相干断层扫描.....	7
1.2.3 自适应光学扫描激光检眼镜.....	7
1.2.4 3D 假连续动脉自旋标记.....	8
1.2.5 结语.....	8
第 2 章 资料和方法.....	10
2.1 研究对象及分组.....	10
2.2 纳入及排除标准.....	10
2.3 病史采集及眼部检查.....	10
2.4 质量控制.....	13
2.5 统计学方法.....	14
第 3 章 结果.....	15
3.1 基线资料.....	15
3.2 不同 DR 阶段黄斑区 FAZ 改变.....	15
3.3 不同 DR 阶段其它相关因素的改变.....	18
第 4 章 讨论.....	23
第 5 章 结论.....	27
参考文献.....	28
作者简介科研成果.....	35
致 谢.....	36

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
DR	Diabetic Retinopathy	糖尿病性视网膜病变
OCTA	Optical Coherence Tomography Angiography	光学相干断层扫描血管成像
NDR	No Diabetic Retinopathy	无糖尿病视网膜病变
NPDR	Non-proliferative Diabetic Retinopathy	非增殖性糖尿病性视网膜病变
PDR	Proliferative Diabetic Retinopathy	增殖性糖尿病性视网膜病变
FAZ	Foveal Avascular Zone	中心凹无血管区
SCP	superficial capillary plexus	浅层毛细血管丛
MCP	Middle capillary plexus	中层毛细血管丛
DCP	deep capillary plexus	深层毛细血管丛
FD	fractal dimension	分形维数
VD	Vessel Density	血管密度
VLD	vessel length density	血管长度密度
VLF	vessel length fraction	血管长度分数
VDI	vascular diameter index	血管长度指数
FA	fluorescein angiography	荧光素血管造影
OCT	optical coherence tomography	光学相干断层扫描
AOSLO	adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy	自适应光学扫描激光检眼镜
Log MAR	Logarithm of Minimal Angle Resolution	最小分辨角对数值
ILM	internal limiting membrane	内界膜
IPL	inner plexiform layer	内丛状层

第 1 章 绪论

1.1 引言

糖尿病性视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）是导致视力下降的主要眼病之一，患者早期视力下降并不明显，不易引起重视，在患者自觉视力明显降低时病情往往已进展至增殖期，此时不伴血管闭塞的患者虽然可以通过手术挽回部分视力，但视力总体仍呈下降趋势，对于由于血流动力学改变出现血管闭塞的患者，尽管小部分血管闭塞不会明显影响视力，但是血管闭塞是不可逆的，一旦累及大部分眼底血管，患者的视力将出现永久性下降，因此早期发现眼部相关病理改变对挽救患者视力至关重要。尽管可以通过前置镜、广角眼底照相检查方式确诊 DR，但在早期通过这些方式较难对病变程度进行准确分级以采取恰当的治疗及延缓疾病进展的措施。

光学相干断层扫描血管成像（optical coherence tomography angiography, OCTA）是一种新型无创技术，不需要注射染料，通过对特定位置的视网膜进行连续 B 扫描获得清晰的血管成像以观察血流情况，实时获取视网膜血流有关数据，根据视网膜的各层结构特点，将其分为浅层、中层和深层血管层，并根据定性图像进行定量分析。OCTA 还可以分析视网膜厚度和神经节细胞复合体厚度等，可以将眼部血流和神经状态结合分析，帮助眼科医生对患者眼部进行更详细、准确的判断。

本研究通过对 DR 患者进行 OCTA 的一系列检查从而评估其眼部血流密度、FAZ 面积、FAZ 周长、神经节细胞复合体及视网膜厚度等，分析 OCTA 的图像特点来判断 DR 早期患者的眼部血管情况，探讨 DR 各个分期、视网膜各分层血流差异及 OCTA 作为一种新型检查技术对 DR 早期病变的筛查、诊断的重要意义，为日后眼科医生诊断、治疗 DR 提供新的思路。

1.2 综述

糖尿病在全球范围内发病率增长迅速，到 2030 年增长约 25%，到 2045 年增长高达 51%^[1]，DR 是糖尿病患者高发的眼部疾病，这说明 2045 年全球约有 51% 的人有患 DR 的风险。视网膜拥有复杂的血管网络，是人体代谢最活跃的

组织之一，DR 是常见的视网膜疾病之一，可以引起视网膜毛细血管分布结构和血流灌注的改变，本质是血视网膜屏障的破坏^[2]，可能原因如下：（1）细胞间的紧密连接受到影响连接趋于松弛（2）周细胞或内皮细胞缺失导致屏障受损^[3]（3）视网膜血管内白细胞淤滞（4）水泡运输功能的上调（5）血管内皮细胞及色素上皮细胞的细胞膜通透性增加导致屏障能力下降（6）AGE 受体的激活（7）胶质细胞衍生的神经营养因子的下调（8）视网膜血管扩张和玻璃体视网膜牵引^[4]。根据病情进展，DR 进一步分为非增殖性糖尿病性视网膜病变（non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR）和增殖性糖尿病性视网膜病变（proliferative diabetic retinopathy, PDR）。

自 DR 作为眼部疾病被提出以来，眼科医生可以通过多种仪器辅助诊断这种疾病，本综述主要阐述了 OCTA 作为新型常用辅助仪器诊断 DR 的方式、常用指标及优缺点，简要阐述了其它辅助仪器诊断 DR 的方式及特点。

1.2.1 OCTA

OCTA 是一种衍生于 OCT 的新型无创血管成像技术，通过对同一位置进行连续 B 扫描比较红细胞与其周围组织形成的动静对比实时获取三维血管图像^[5]，基于 OCTA 的此种特性，临床医生可以直接通过 OCTA 造影图像观察血流情况和血管形态，但对于某些微血管变化，采用定性分析易忽略病变，因此对 OCTA 获取的 3D 造影图像进行形态学处理，进而对血管形态定量描述，可以客观分析微血管图像，准确评估微血管变化。

1.2.1.1 中心凹无血管区（foveal avascular zone, FAZ）

视锥细胞在中心凹区域密度最大，在人眼视觉功能中占据重要地位。FAZ 在妊娠 25 周左右形成，中央凹会随着眼压增加逐渐加深，随着眼轴增长，星形胶质细胞从中心凹向外迁移，附着在星形胶质细胞上的毛细血管也从中心凹向外迁移^[6]，而视锥细胞从视网膜周边迁移到中心凹，并伴有感光器伸长^[7, 8]。FAZ 的测量指标包括 FAZ 面积、FAZ 周长、FAZ 圆度和 FD-300 等，最常用的指标是 FAZ 面积。

1.2.1.1.1 FAZ 面积

FAZ 面积指 FAZ 区域所围成的面积，健康眼 FAZ 面积范围变化较大，最低

值为 0.073 mm^2 ，最高可达 0.656 mm^2 ^[9]。多项 OCTA 研究观察 DR 眼病情各阶段 FAZ 面积的变化。Koçer 等人^[10]研究 128 只眼（包括 29 只 NDR 眼，18 只轻度 NPDR 眼，15 只中度 NPDR 眼，14 只重度 NPDR 眼，27 只 PDR 眼与 25 只健康眼）发现健康眼 FAZ 面积为 $0.21 \pm 0.06 \text{ mm}^2$ ，NDR 患者眼 FAZ 面积为 $0.30 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ ，轻度 NPDR 患者眼 FAZ 面积为 $0.36 \pm 0.15 \text{ mm}^2$ ，中度 NPDR 患者眼 FAZ 面积为 $0.33 \pm 0.08 \text{ mm}^2$ ，重度 NPDR 患者眼 FAZ 面积为 $0.33 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ ，PDR 患者眼 FAZ 面积为 $0.34 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ ，认为不论是否有糖尿病眼底改变，糖尿病患者眼 FAZ 面积均大于健康对照组，有糖尿病眼底改变的患者眼 FAZ 面积均大于 NDR 组，其中轻度 NPDR 患者眼 FAZ 面积最大。但 Wang 等^[11]观察 II 型糖尿病患者共 105 只眼（包括 37 只 NDR 眼，43 只 NPDR 眼，25 只 PDR 眼）的黄斑中心凹 $3 \times 3 \text{ mm}$ 区域发现 PDR 患者眼 FAZ 面积最大，为 $0.4016 \pm 0.1616 \text{ mm}^2$ ，各组间差异不显著（ $P > 0.05$ ）。Choi 等^[12]也认为 PDR 患者眼 FAZ 面积最大，为 $1.29 \pm 1.69 \text{ mm}^2$ 。Ryu 等^[13]认为随着 DR 病情进展，FAZ 面积逐渐增加。但 Gwen 等人^[14]研究 139 只眼认为 FAZ 面积大小与 DR 水平无关。研究学者^[15]分析 93 只 I 型糖尿病眼和 104 只 II 型糖尿病眼发现，在 I 型糖尿病组中，深层毛细血管（deep capillary plexus，DCP）层面的糖尿病持续时间 < 10 年的患者眼 FAZ 面积小于糖尿病持续时间 > 10 年的患者，且差异显著（ $P < 0.001$ ），而在浅层毛细血管（superficial capillary plexus，SCP）层面差异不显著；在 II 型糖尿病组中，SCP 和 DCP 层面的糖尿病持续时间 < 10 年的患者眼 FAZ 面积均小于糖尿病持续时间 > 10 年的患者。另有研究学者^[16]发现 II 型糖尿病眼 SCP 层面的糖尿病持续时间和 FAZ 面积呈显著正相关。Simonett 等人^[17]将 I 型糖尿病患者中 NDR 或轻度 NPDR 眼与对照组进行比较，发现 I 型糖尿病患者眼 FAZ 变化最早见于 DCP 层同时是 DCP 层视网膜变化的早期标志。OCTA 可以客观测量 FAZ 面积，并且可以准确、及时识别出间接检眼镜易忽略的眼部微血管变化。以上几项研究表明，已经出现糖尿病眼底改变的眼睛 FAZ 面积小于未出现糖尿病眼底改变的眼睛，且两者 FAZ 面积均大于正常眼，而 DR 各阶段的 FAZ 面积变化与病情进展间的关系尚有争议，不同研究学者的结论不同可能与各组纳入的种族、年龄、性别等患者因素差异有关。

1.2.1.1.2 FAZ 周长

FAZ 周长指围绕 FAZ 这一区域的周长，其改变是糖尿病早期微血管变化的特征之一。Qiu 等人^[18]观察 76 眼（包括 28 只健康眼，21 只 NDR 眼，33 只 NPDR 眼，22 只 PDR 眼）发现在 SCP 层面，NPDR 患者的 FAZ 周长为 $2.86 \pm 0.54\text{mm}$ ($P < 0.01$)，PDR 患者的 FAZ 周长为 $3.15(2.67, 4.07)\text{mm}$ ($P < 0.05$)，在 DCP 层面，NPDR 患者的 FAZ 周长为 $3.31(2.81, 3.94)\text{mm}$ ($P < 0.05$)，PDR 患者的 FAZ 周长为 $4.14 \pm 1.34\text{mm}$ ($P < 0.001$)，发现在 SCP 和 DCP 层面 PDR 患者眼 FAZ 周长均大于 NPDR 患者，DCP 层的 FAZ 周长大于 SCP 层。Wang 等^[11]研究 NDR 患者、NPDR 患者和 PDR 患者，观察黄斑中心凹 $3 \times 3\text{mm}$ 区域发现 NDR 患者 FAZ 周长为 $2.2581 \pm 0.4358\text{mm}$ ，NPDR 患者 FAZ 周长为 $2.4742 \pm 0.4429\text{mm}$ ，PDR 患者 FAZ 周长为 $2.6398 \pm 0.5897\text{mm}$ ，PDR 患者的 FAZ 周长最大。而 Koçer 等人^[10]发现不论是否有糖尿病眼底改变，FAZ 周长均大于健康对照组，且轻度 NPDR 患者 FAZ 周长最大，为 $2.38 \pm 0.51\text{mm}$ 。

1.2.1.1.3 FAZ 圆度和圆度指数

FAZ 圆度反应 FAZ 形状是否规则。Choi 等^[12]研究 119 只眼发现 FAZ 圆度随着病情进展逐渐减小。Gwen 等人^[14]研究 139 只眼（包括 49 只 NDR 眼，29 只轻度 NPDR 眼，40 只中度 NPDR 眼，21 只重度 NPDR 眼）发现 SCP 和 DCP 层面的轻度 NPDR 患者的 FAZ 圆度最大。FAZ 圆度指数反映 FAZ 形状相对于圆形的紧凑度的度量，范围从 0.0（不规则形状）到 1.0（圆形）。Qiu 等^[18]发现在 SCP 层面 NPDR 患者的 FAZ 圆度指数为 0.71 ± 0.13 ($P < 0.05$)，PDR 患者的 FAZ 圆度指数为 0.65 ± 0.21 ($P < 0.001$)，在 DCP 层面 NPDR 患者的 FAZ 圆度指数为 0.75 ± 0.10 ($P < 0.05$)，PDR 患者的 FAZ 圆度指数为 0.63 ± 0.19 ($P < 0.05$)，SCP 和 DCP 层面的 NPDR 患者的圆度指数都大于 PDR 患者，这说明由于血管的破坏，PDR 患者的中心凹更加不规则。

影响 FAZ 结果的因素有许多：（1）患者自身原因比如年龄、性别和眼轴的差异（2）研究对象的种族：一项以 271 眼为研究对象的实验发现在没有糖尿病的人群中，西班牙裔和亚裔组的 FAZ 面积明显大于白人患者 ($p < 0.05$)，在轻度至中度 NPDR 患者中，黑人、西班牙裔和亚洲患者的 FAZ 面积也明显大于白人患者 ($p < 0.05$)^[19]，这说明如果同一实验组的研究对象种族不一致时，可能会对

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/898030030106006043>