

早期糖尿病视网膜病变患者的黄斑区血流分析

郑 枫¹ 艾诗蓓²

(中山大学附属第七医院眼科 广东 深圳 518000)

[摘要] 目的：通过光学相干断层扫描血管成像分析早期糖尿病视网膜病变患者的黄斑区血流变化和影响因素。**方法：**采用横断面研究收集 54 例糖尿病患者（共 95 眼），分为 DR 组和轻度非增殖期 DR 组，比较两组间光学相干断层扫描血管成像黄斑区 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 和 $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 的血管密度和血流灌注参数，及分析糖尿病病程、年龄、血糖、糖化血红蛋白、椎动脉流速与黄斑区血流参数的相关性。**结果：**轻度非增殖期 DR 组中糖尿病肾病的患病率明显高于无 DR 组。无 DR 组和轻度 NPDR 组仅在 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 的黄斑区完整及外层血管密度之间的差异有统计学意义。糖尿病病程和年龄与黄斑区各区域的血流灌注和血管密度均相关，椎动脉流速仅与黄斑区 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 的内层、外层及完整血流灌注及血管密度相关。**结论：**早期糖尿病视网膜病变患者的黄斑区 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 区域的外层血管密度的变化更为明显，应重点监测。DM 病程、年龄、椎动脉流速是早期 DR 黄斑区血流改变的影响因素。

[关键词] 光学相干断层扫描血管成像，糖尿病性视网膜病变，黄斑区血流

糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是最常见的全身疾病相关的视网膜微血管并发症，可严重损害患者的视功能，是致盲的主要原因之一。视网膜尤其是黄斑区的微循环异常引起视网膜缺血、缺氧，是引起 DR 发生和进展的主要因素。本文通过使用 OCTA (optical coherence tomography angiography, OCTA) 分析早期糖尿病性视网膜病变患者的黄斑区血流，识别影响早期微循环异常的主要因素。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性横断面研究，纳入本院 2021 年 7-12 月在眼科门诊完善糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 眼底筛查的糖尿病患者共 54 例 95 眼，均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准，依据 2002 年《糖尿病性视网膜病变国际临床分级标准》，诊断无 DR 组共 63 眼，诊断为轻度非增殖期 DR (轻度 NPDR) 组共 32 眼。排除标准：(1) 中重度非增殖期 DR 和增殖期 DR 及合并糖尿病性黄斑水肿者；(2) 接受过任何眼内手术或治疗者 (包括玻璃体腔注药、视网膜激光光凝术等)；(3)

合并非糖尿病引起的各种类型视网膜脉络膜病变者 (包括视网膜动静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变等)；(4) 屈光间质混浊、存在散瞳禁忌症或拒绝散瞳等影响眼底观察者。

1.2 方法

1.2.1 收集所有病例的一般资料和病史，包括性别、年龄、DM 病程、是否合并糖尿病并发症 (包括 DR、DM 周围血管病变、DM 周围神经病变、糖尿病肾病)，记录血糖、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、椎动脉流速的结果。

1.2.2 所有受检眼均行视力、眼压、裂隙灯显微镜等眼科常规检查及散瞳后广域眼底照相、OCTA 检查。广域眼底照相采用蔡司 CLARUS 500 高清超广角眼底相机，拍摄受检眼视盘和黄斑部近 200° 的眼底九方位，由 2 名经验丰富的眼底专科医生根据 DR 诊断标准分别进行诊断和分期，取结果一致者。OCTA 检查采用蔡司 Cirrus 5000 高分辨血流 OCT 仪，选择黄斑区 $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 和 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 血流成像扫描模式，保存扫描信号强度 >7 的图像。采用设备内置软件 (Carl Zeiss

¹ 作者简介：郑枫（1990.6—），女，汉族，籍贯：湖北省咸宁市，硕士研究生，职称：医师，研究方向：眼科。

² 通讯作者：艾诗蓓（1991.9—），女，汉族，籍贯：湖南邵阳，硕士研究生，职称：医师，研究方向：眼科。

Meditec Version 10.0.0.14618) 自动量化分析黄斑区的血管密度和血流灌注参数。软件自动将图像划分为不同区域，其中以黄斑区中心凹为圆心、直径 1mm 的圆形区域为中心区域，包括无血管区在内，以黄斑中心凹为圆心、直径 3mm 并去掉中心区域的为内层区域，6mm*6mm 图像中以黄斑中心凹为圆心、直径 6mm 并去掉中心和内层区域的为外层区域。广域眼底照相和 OCTA 检查均由同一名经验丰富的技师操作完成。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析处理。所有定量资料需经正态分布检验，采用均数±标准差表示。两组之间的定量资料比较符合方差齐性的采用 *t* 检验，两组之间的定性资料比较采用卡方检验。不同变量之间的关联性分析采用 Pearson 相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 如表 1 所示，无 DR 组和轻度 NPDR 组之间的年龄差异有统计学意义，轻度 NPDR 组中的糖尿病肾病患病率为 40%，明显高于无 DR 组的 8.82%。两组之间的性别、年龄、血糖、糖化血红蛋白、DM 病程及 DM 相关并发症（包括 DM 周围血管病变、DM 周围神经病变）的情况均无统计学差异。

表 1 无 DR 组和轻度 NPDR 组的基本情况比较

	无 DR 组	轻度 NPDR 组	<i>P</i> 值
性别（男：女）	20:14	12:8	0.932
年龄	48.06±10.65	53.25±11.32	0.097
DM 病程	47.45±53.90	86.79±84.23	0.071
血糖	7.80±2.87	8.55±3.29	0.405
HbA1c	8.60±2.38	9.19±1.97	0.338
椎动脉流速	41.92±12.73	44.55±11.97	0.357
合并糖尿病周围血管病变 (无：有)	21:13	8:12	0.121
合并糖尿病周围神经病变 (无：有)	27:7	18:2	0.313
合并糖尿病肾病(无：有)	31:3	12:8	0.006**

P*<0.05, *P*<0.01

2.2 如表 2 所示 在 6mm*6mm 的黄斑区血流成像扫描中，无 DR 组和轻度 NPDR 组的完整及外层血管密度之间的差异有统计学意义，中心和内层血管密度及各区域血流灌注之间的差异无统计学意

义。在 3mm*3mm 的血流成像扫描中，无 DR 组和轻度 NPDR 组的各区域血管密度及血流灌注均无统计学差异。

表 2 无 DR 组和轻度 NPDR 组之间的黄斑区血流参数比较

	无 DR 组	轻度 NPDR 组	<i>P</i> 值
完整血流灌注 6mm	0.430±0.038	0.413±0.048	0.070
中心血流灌注 6mm	0.176±0.064	0.158±0.064	0.204
内层血流灌注 6mm	0.413±0.041	0.398±0.065	0.183
外层血流灌注 6mm	0.445±0.038	0.428±0.045	0.054
完整血流灌注 3mm	0.345±0.036	0.332±0.045	0.137
中心血流灌注 3mm	0.153±0.053	0.137±0.047	0.142
内层血流灌注 3mm	0.369±0.036	0.357±0.045	0.154
完整血管密度 6mm	17.514±1.470	16.828±1.777	0.048*
中心血管密度 6mm	7.903±2.806	7.066±2.779	0.171
内层血管密度 6mm	17.348±1.615	16.725±2.502	0.146
外层血管密度 6mm	17.929±1.460	17.213±1.602	0.031*
完整血管密度 3mm	19.157±2.216	18.428±2.712	0.164
中心血管密度 3mm	8.911±3.133	8.003±2.742	0.168
内层血管密度 3mm	20.465±2.220	19.762±2.779	0.184

**P*<0.05 有统计学意义

2.3 如表 3 所示，DM 病程和年龄与黄斑区 6mm*6mm 及 3mm*3mm 各区域的血流灌注和血管密度均相关，椎动脉流速与黄斑区 6mm*6mm 的内层、外层及完整血流灌注及血管密度相关，血糖、HbA1c 及 MAP 与黄斑区 6mm*6mm 及 3mm*3mm 各区域的血流灌注和血管密度不相关。

表 3 DM 病程、年龄、血糖、糖化血红蛋白、椎动脉流速与黄斑区血流参数的相关性分析

Pe ^r son 相关系数	DM 病程	年龄	血糖	HbA1c	椎动脉流速
完整血流灌注 6mm	-0.289**	-0.427**	-0.111	-0.083	-0.278**
中心血流灌注 6mm	-0.135	-0.320**	-0.077	0.034	-0.170
内层血流灌注 6mm	-0.248*	-0.371**	-0.107	-0.076	-0.290**
外层血流灌注 6mm	-0.300**	-0.432**	-0.108	-0.090	-0.267*
完整血流灌注 3mm	-0.364**	-0.412**	-0.084	-0.099	-0.084
中心血流灌注 3mm	-0.279**	-0.417**	-0.065	0.010	-0.037
内层血流灌注 3mm	-0.359**	-0.389**	-0.085	-0.111	-0.087
完整血管密度 6mm	-0.306**	-0.452**	-0.098	-0.084	-0.250*
中心血管密度 6mm	-0.149	-0.345**	-0.064	0.049	-0.162
内层血管密度 6mm	-0.276**	-0.392**	-0.094	-0.074	-0.275**
外层血管密度 6mm	-0.313**	-0.459**	-0.092	-0.092	-0.230*
完整血管密度 3mm	-0.365**	-0.436**	-0.071	-0.083	-0.063
中心血管密度 3mm	-0.284**	-0.447**	-0.047	0.042	-0.029
内层血管密度 3mm	-0.360**	-0.413**	-0.074	-0.102	-0.065

P*<0.05, *P*<0.01

3. 讨论

糖尿病的血管并发症可分为微血管并发症和大血管并发症，其中微血管并发症包括 DR 和糖尿病肾病。本研究中，轻度 NPDR 组患有糖尿病肾病的

比率明显高于无 DR 组，提示糖尿病微血管并发症高度伴发的可能。在一项关于 DR 与其他糖尿病并发症关系的横断面研究^[1]中，发现 DR 对糖尿病肾病的出现有显著的预测作用。田天^[2]关于 DR 不同分期与糖尿病肾病不同分期的临床分期相关性研究也证实了上述结论。因此，在临床中对于合并糖尿病肾病的患者，即便在眼底无异常改变时，也应密切随访。

本研究中，在 6mm*6mm 的黄斑区血流成像扫描中，轻度 NPDR 组的完整及外层血管密度明显比无 DR 组相应区域的血管密度偏低，而中心和内层血管密度及各区域血流灌注之间的差异无统计学意义，提示黄斑区外层的血管密度降低早于中心和内层区域，且较血流灌注更早出现变化。这是因为，OCTA 中血管密度代表的是区域中线性血管长度，而血流灌注代表的是区域中血管面积总和，后者受到血流管径和视网膜灌注的变化影响较大。Schmetterer L^[3]等人指出，在 DR 发生的极早期阶段，局部的缺血缺氧状态可经视网膜血管自动调节，出现暂时的视网膜高灌注状态，这极可能会影响早期 DP 黄斑区血管灌注的测定。另一方面，在 3mm*3mm 的黄斑区血流成像扫描中，无 DR 组和轻度 NPDR 组的各区域血管密度及血流灌注均无统计学差异。我们认为，在 OCTA 自动测量的区域划分中，3mm*3mm 区域的划分因包含中心凹无血管区，血流参数测定的实际有效区域偏小，另外，人群间中心凹无血管区面积变异较大^[4]，且 DR 患者中心凹无血管区面积比正常人明显扩大^[5]，从而

无法在早期 DR 的比较中得出有意义的统计学结论。在一项 meta 分析^[6]中，与健康对照组相比，糖尿病组出现黄斑区中央凹无血管区面积扩大和周长增加，黄斑浅丛和深毛细血管丛灌注密度降低，与我们研究的结论相一致。因此，选择 6mm*6mm 的黄斑区 OCT 监测外层血管密度的变化，在早期监测 DR 的发生发展中更为敏感。

另外，DM 病程和年龄与黄斑区 6mm*6mm 及 3mm*3mm 的血流灌注和血管密度均相关，而血糖、HbA1c 与黄斑区 6mm*6mm 及 3mm*3mm 各区域的血流灌注和血管密度不相关。既往研究指出，DM 病程、患者年龄、HbA1c 与 DR 的发生密切相关，且 DM 病程是 DR 发生的独立危险因素^[7]。Ruiz, T 等人的一项队列研究^[8]则认为血糖及 HbA1c 的变化与黄斑区深层毛细血管层的血管密度变化紧密相关。椎动脉流速仅与黄斑区 6mm*6mm 区域的血管密度和血流灌注呈明显相关，再次提示 OCTA 在评估血流参数的变化时，监测黄斑区 6mm*6mm 区域更有意义。

当然，本研究也存在不足之处，在评估黄斑区血流参数时没有分层细化比较视网膜浅层及深层的血流参数之间的差异，纳入例数偏少等，在后续的研究中将更加完善。

综上所述，在糖尿病患者中，早期糖尿病视网膜病变患者的黄斑区 6mm*6mm 区域的外层血管密度的变化更为明显，使用 OCTA 评估时应重点监测，而 DM 病程、年龄、椎动脉流速是早期 DR 黄斑区血流改变的影响因素。

参考文献：

- [1].童国玉与朱大龙，糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读.中国实用内科杂志, 2017. 37(03): 第 211–216 页.
- [2].田天，糖尿病视网膜病变与肾病的临床相关性及中药对 AMPK 通路的影响, 2020, 中国中医科学院. 第 75 页.
- [3].Schmetterer, L. and M. Wolzt, Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Diabetologia, 1999. 42(4): p. 387–405.
- [4].Yu, J., et al., Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. 56(5): p. 3212–7.
- [5].李沐叶与张学东, OCTA 在糖尿病视网膜病变的临床应用研究进展. 眼科新进展, 2020. 40(05): 第 482–486 页.
- [6].Zhang, B., et al., Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis. Am J Ophthalmol, 2021. 222: p. 226–237.
- [7].Jin, P., et al., A five-year prospective study of diabetic retinopathy progression in chinese type 2 diabetes patients with "well-controlled" blood glucose. PLoS One, 2015. 10(4): p. e0123449.
- [8].Ruiz, T., et al., Evolution of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Markers with Glycemic Control: A Pilot Study. Biomedicines, 2022. 10(10).