

光学相干断层扫描血管成像技术在糖尿病视网膜病变中的应用

刘青,艾明

作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科中心

作者简介:刘青,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:艾明,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,副主任,研究方向:玻璃体视网膜疾病. queena0508@163.com

收稿日期:2015-11-25 修回日期:2016-03-09

Application of optical coherence tomography angiography for diabetic retinopathy

Qing Liu, Ming Ai

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Ming Ai. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. queena0508@163.com

Received:2015-11-25 Accepted:2016-03-09

Abstract

• Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a new emerging technology of the optical coherence tomography (OCT) in recent years. It's a noninvasive and fast retinal vascular imaging technology with high resolution, and has been gradually applied to make diagnosis, gives treatment and follow-up for various types of retinal vascular diseases, such as diabetic retinopathy, choroid neovascularization, etc. OCTA has the unique advantages of layered observing the structure and shape of the chorioretinal vascular at different levels, and quantifying the blood flow index of designated scope and the flow area of lesions. However, OCTA requires high solid vision and good cooperation of patients, even has the limitations to observe the retinal scope and retinal vascular barrier function. With overcoming these limitations, it's helpful for us to improve the understanding of retinal vascular diseases, consummate the diagnosis and treatment and observation of retinal vascular diseases.

• KEYWORDS: optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; capillary of retina

Citation: Liu Q, Ai M. Application of optical coherence tomography angiography for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(4):678-680

摘要

光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是近年来光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的新兴技术,是一种无创、快速、高分辨率的眼底血管成像技术,现已被逐渐应用于各类眼底血管疾病的诊治及随访,如糖尿病视网膜病变、脉络膜新生血管等。OCTA拥有能分层观察不同层面的视网膜脉络膜血管结构及形态和量化一定范围内的血流指数及病灶血流面积的独特优势。但OCTA存在观察视网膜范围有限、观察视网膜血管屏障功能有限、要求高固视力高配合度等不足,如果克服这些局限,将有助于我们提升对视网膜血管疾病的认识,完善对视网膜血管疾病的诊治和观察。

关键词:光学相干断层扫描血管成像;糖尿病视网膜病变;视网膜毛细血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.22

引用:刘青,艾明.光学相干断层扫描血管成像技术在糖尿病视网膜病变中的应用.国际眼科杂志2016;16(4):678-680

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列典型病变,是一种影响视力甚至致盲的慢性进行性疾病。DR主要引起眼底血管的病理改变,因此观察眼底血管对DR的诊断和治疗都至关重要。光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)对视网膜血管的观察和传统血管造影相比,无论是在血管成像分辨率还是在血管深度以及血管形态方面,都有新的突破,为DR的诊治提供了更有利的工具^[1-2]。充分了解OCTA,有助于我们开拓DR的诊治新领域。本文对目前OCTA在DR的临床应用现状及进展进行综述。

1 DR的传统影像学检查

DR主要的传统影像学检查是眼底彩色照相和眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)。眼底彩色照相和FFA在对DR分期方面有较好的一致性,但FFA检测能更早、更准确地判断DR病程^[3]。FFA最大的优势是能动态观察染色剂的循环和渗漏,已成为视网膜血管成像的黄金标准;FFA能清楚地显示微血管瘤、毛细血管无灌注区、眼底新生血管及毛细血管渗漏等DR的临床病理过程^[4],是评价DR临床眼底特征极其重要的诊断工具,并且对DR分期、指导治疗、判断预后有重要的指导意义。然而,传统血管造影技术存在不能采集整个视网膜毛细血管系统和直接观察新生血管的主要限制,使得工作者须根据其他特征如渗漏、水肿等来推断新生血管的存在。另外,对具有严重糖尿病、严重心血管疾病、肾功能疾病等

患者,甚至是健康个体,注射造影剂都可能出现恶心呕吐、过敏等不良反应^[5]。此外,因表层和深层毛细血管丛在 FFA 的二维图像中相互叠加,使 FFA 不能分层成像视网膜内主要的毛细血管网络结构。

2 OCTA 主要工作原理及特点

OCTA 主要利用了分频增幅去相干血管成像技术 (split - spectrum amplitude decorrelation angiography algorithm),因此也被称为 SSADA-OCT。传统 OCT 高度纵向分辨率容易受到纵向运动噪声的干扰,为了突破这一局限,SSADA-OCT 改善了血流测量的信噪比和微血管网络的连贯性,通过对同一个截断面进行多次 B 扫描,并将多幅图像中无差异的像素去除,保留有差异的像素,达到去相干的目的;而分频增幅是指先把原来图像去除了噪声并裂解为不同频谱,然后再将其合并,达到视网膜、脉络膜各分层血管形态在横截面清晰成像的目的^[6-7]。OCTA 作为最新发展的血管造影技术,其优点为:(1)无创、快速,无需造影剂即可通过快速扫描获得眼底血管成像。(2)OCTA 突破以往眼底影像学观察局限,对眼底血管成像上升至毛细血管网层面,尤其对黄斑区及视盘微循环清晰成像^[7]。(3)对视网膜血管分层进行成像,准确定位血管位置和深度。(4)量化视网膜血管从血流速度^[8]和病灶的面积^[1],能更加直观地对视网膜血管进行病理形态学观察。

3 OCTA 在 DR 中的临床应用现状及进展

OCTA 自问世以来,临床对于眼底血管的观察就翻开了崭新的篇章。而对于 DR 的眼底血管观察目前主要是在视网膜微血管瘤、视网膜无灌注区、新生血管及其他视网膜内微血管异常等方面。

3.1 视网膜微血管瘤 2015 年 Ishibazawa 等^[9]通过 OCTA 对 25 例 DR 患者的 47 眼进行了前瞻性研究。对黄斑中心凹进行 3mm×3mm 区域的“变脸(en face)”OCTA 扫描发现:微血管瘤起源于表层和/或深层毛细血管丛;黄斑附近被 FFA 观察到的微动脉血管瘤,在 OCTA 的表层和/或深层分层图像以局部扩张囊状或梭状毛细血管显示出来;一些在 FFA 中的高荧光斑点不能在任何 OCTA 的表层和深层血管丛观察到;相反地,在 OCTA 图像中,外表上和其他微血管瘤十分相似的一些界限清楚和类圆点状的毛细血管,在 FFA 中并没有找到;OCTA 也没有在外层视网膜层观察到微动脉瘤。也就是说,OCTA 和 FFA 对视网膜微血管瘤的观察能力存在差异。类似地,2015 年还有 Couturier 等^[10]应用 OCTA 和 FFA 对 DR 患者 14 例 20 眼进行了前瞻性研究,得到更具体的统计数据:FFA 观察到的微动脉瘤中仅有 62% 被 OCTA 检测到,即 OCTA 检测微动脉瘤的能力低于 FFA。

3.2 视网膜无灌注区 在上述 Ishibazawa 等^[9]的前瞻性研究中,通过 OCTA 测量 DR 患者 7 眼黄斑附近的视网膜无灌注区面积发现:无灌注区域的程度在表层和深度血管丛存在差异,浅层血管丛显著大于深层血管丛;FFA 中的无灌注区对应 OCTA 成像为没有或是稀疏毛细血管病变。对 1 例 60 岁视力下降多年的男性 DR 患者双眼观察发现:视盘附近优势大血管之间无灌注区域边缘的视网膜内不规则毛细血管在 FFA 中模糊地显影,而在 OCTA 清晰显示为扩张的、成圈的、粗糙的毛细血管,并且 OCTA 能观察到他们在表层视网膜大血管的分支点。对 DR 视网膜无灌注区进行观察的还有 Couturier 等^[10],他们发现有些无灌注区不能被 FFA 检测到却能被 OCTA 很好地划定界限,

并且 OCTA 在所有眼中的浅层血管观察到了毛细血管无灌注区域的稀疏毛细血管,而深层血管层的毛细血管无灌注区只在 35% 眼中观察到。最终他们认为:OCTA 对评估毛细血管无灌注的精准度要比 FFA 更高且可以更好地对 DR 的进展及预后进行临床评分。

3.3 新生血管 对 DR 患者眼底新生血管的观察,在 Ishibazawa 等^[9]的前瞻性研究中进行了详细阐述。他们观察到 DR 患者 4 眼的视盘区新生血管结构在 OCTA 中清晰成像。还观察到 DR 患者 1 眼接受抗 VEGF 药物治疗后视网膜新生血管血流的减少和再增加被量化:接受抗 VEGF 药物治疗 2wk 后新生血管明显减少,虹膜潮红和黄斑水肿消失;4wk 后尽管扩张的、成圈的、粗糙的毛细血管还存在,但新生血管仍在减少;然而 8wk 后,异常血管直径扩大、不规则血管数量增多;相似地,新生血管的血流在注药后随着时间推移逐渐减少,但 8wk 后却开始增加。他们应用 OCTA 获得新生血管的量化信息,使 OCTA 在临床应用于评价 DR 的治疗效果成为可能。此外,2016 年 de Carlo 等^[11]通过 OCTA 对 PDR 眼进行观察发现:在后极部有前新生血管形成的 13 眼中,新生血管与视网膜毛细血管无灌注区毗邻的有 11 眼(92%)、与视网膜内微血管异常临近的有 6 眼(50%)。OCTA 追踪观察 DR 新生血管的形成,为今后研究 DR 病因学提供新的途径。

3.4 其他视网膜内微血管异常 对于还未出现临床视网膜病变的糖尿病早期微血管改变的研究,2015 年 de Carlo 等^[12]在他们的前瞻性观察研究中报道,通过对比观察糖尿病患者 39 例 61 眼和年龄相仿排除其他疾病健康人 22 名 28 眼这两组的视网膜中央凹无血管区域的大小和异常、血管出血和迂曲、毛细血管无灌注和微动脉瘤发现:OCTA 能观察到糖尿病传统临床眼底检查所检测不出的视网膜中央凹微血管异常;视网膜中央凹无血管区域和毛细血管无灌注的改变在糖尿病眼底中更为普遍,而血管迂曲在两组中并无明显差异。进一步地量化研究,2016 年 Hwang 等^[13]应用 OCTA 对比观察 12 例 DR 患者和 12 名健康个体的黄斑旁中心凹和中心凹周围的血管密度、无血管区总面积、中心凹无血管区,并应用自动化算法进行分析:DR 患者组的黄斑旁中心凹和中心凹周围的血管密度相比健康个体组分别减少 12.6% 和 10.4%,DR 患者组的无血管区总面积和中心凹无血管区相比健康个体组依次扩大 0.82mm² 和 0.16mm²。对此他们认为,OCTA 可能将会成为检测糖尿病发展为糖尿病视网膜病变潜在风险、并在系统诊断前迅速无创筛查糖尿病视网膜病变的有效手段。

此外,2015 年应用 OCTA 对 DR 人群和健康人群视网膜进行对比观察的还有 Agemy 等^[14]。他们通过应用 SSADA-OCT 获得浅层视网膜毛细血管、深层视网膜毛细血管、脉络膜层毛细血管的 OCT 图像,应用 Skeletonized-OCTA 创建彩色灌注地图和毛细血管灌注密度值,前瞻性对比观察 DR 人群和年龄相仿健康人群的视网膜病变,来比较基于临床特征和基于中心凹周灌注密度两种糖尿病视网膜病变的分期方法。根据临床阶段对糖尿病眼进行分组,对所有组的每层微血管层的毛细血管灌注密度值进行比较观察发现:毛细血管灌注密度值在 DR 人群几乎所有分组的所有血管层都显著低于健康对照人群,趋势分析显示糖尿病视网膜病变进展期的大多数血管层的毛细血管灌注密度值明显降低。因此,视网膜血管灌注密度和基于临床特征的 DR 分期具有明显相关性,使之有可能为 DR 疾病进展提供一个客观的检测方法。

也有其它应用 OCTA 对 DR 的临床研究表明,糖尿病的黄斑区视网膜微循环障碍甚至可能早于视网膜病变进展^[15]。OCTA 能检测到扩大变形的黄斑中心凹无血管区 (FAZ)、视网膜毛细血管凋亡和修剪的小动脉分支。糖尿病患者的 FAZ 比健康人群更大,在深层视网膜中这种现象表现得更加明显;且糖尿病越严重,FAZ 直径越大^[16-17]。此外,在表层视网膜,健康眼的最大 FAZ 直径在角度为 $0^{\circ} \pm 15^{\circ}$ 或 $90^{\circ} \pm 15^{\circ}$ 约有 72.0%,而 DR 眼仅有 6.9%^[17]。同时,OCTA 不存在渗漏问题,且能更好地描绘 DR 视网膜毛细血管凋亡和检测早期视网膜新生血管等特点^[18]。

4 总结与展望

根据目前流行病学调查显示,我国 DR 在糖尿病患者中的患病率为 24.7% ~ 37.5%,而且这一比例仍有上升趋势^[19]。目前临床上广泛用于 DR 眼底血管的检查主要是眼底照相和 FFA。而新兴的 OCTA 在很大程度上和 FFA 一致,能够观察到大多数与 DR 相关的血管变化,包括微动脉瘤、受损的血管灌注、视网膜内液体、血管袢、视网膜内微血管异常、新生血管和棉絮斑^[20]。此外,OCTA 无需造影剂,给存在造影剂禁忌证的患者带来福音;能够快速对眼底血管进行扫描成像,分层高分辨率观察视网膜血管层,并对病灶及血流进行一定量化,为我们观察 DR 提供一个全新平台。OCTA 突破传统血管成像技术,更精细地观察到应用抗 VEGF 药物治疗 DR 的疗效;更准确地检测到 DR 视网膜浅层和深层的毛细血管异常;更敏锐地发现糖尿病和 DR 的眼底改变;更精准地量化 DR 的眼底视网膜血管差异。OCTA 无疑对 DR 的诊断和治疗以及预后提供了新的检测手段,同时对传统眼底血管成像技术也有很好地补充和完善作用。

OCTA 虽为新兴技术,但仍有许多方面有待完善,例如 OCTA 进行一次扫描的面积有限,常规有 $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 、 $6\text{mm} \times 6\text{mm}$ 、 $8\text{mm} \times 8\text{mm}$ 、 $12\text{mm} \times 12\text{mm}$ 等规格,不能对视网膜进行大面积扫描成像,且扫描范围越大,成像效果变差。另外,OCTA 对检查者的配合度及视敏度有要求:不能很好地配合检查或者视力较差如严重白内障、黄斑裂孔性视网膜脱离等,都不能很好地成像。此外,OCTA 因为没有造影剂渗漏,降低了其对视网膜血管屏障功能的观察能力。虽然 OCTA 还不能完全替代 FFA,但未来无创快速的眼底检查方法是发展的必然趋势。克服现有的局限,OCTA 有望对 DR 的诊治和随访,甚至病因的起源以及新的治疗方法带来新的里程碑。

参考文献

- 1 Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50
- 2 Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(18):2395-2402
- 3 高丽琴,张风,周海英,等.眼底彩色照像与荧光素眼底血管造影对比判断糖尿病视网膜病变临床分期的一致性研究. *中华眼科杂志*

- 2008;44(1):12-16
- 4 Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, et al. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70(4):615-618
- 5 Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc* 1994;65(7):465-471
- 6 Gao SS, Liu GJ, Huang D, et al. Optimization of the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system. *Opt Lett* 2015;40(10):2305-2308
- 7 Jia YL, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20(4):4710-4725
- 8 Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, et al. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;4(10):1909-1924
- 9 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):35-44
- 10 Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2384-2391
- 11 de Carlo TE, Bonini Filho MA, Bauman CR, et al. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(2):115-119
- 12 de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2364-2370
- 13 Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;1(21):1-7
- 14 Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015;35(11):2353-2363
- 15 Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-2383
- 16 Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 [Epub ahead of Print]
- 17 Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015
- 18 Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35(11):2371-2376
- 19 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科学杂志* 2014;50(11):851-865
- 20 Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, et al. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(8):796-805