

# 光学相干断层扫描血管成像在糖尿病性视网膜病变临床应用研究进展

傅 娆, 刘大川

引用: 傅娆, 刘大川. 光学相干断层扫描血管成像在糖尿病性视网膜病变临床应用研究进展. 国际眼科杂志 2021; 21(10): 1727-1731

作者单位: (100053) 中国北京市, 首都医科大学宣武医院眼科  
作者简介: 傅娆, 女, 首都医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘大川, 男, 毕业于首都医科大学, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ldc99@sina.com

收稿日期: 2021-01-05 修回日期: 2021-08-26

## 摘要

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)作为一项近年来兴起的新型成像技术,具有非侵入性、快速、高分辨率等特点。相比于传统的造影检查,OCTA更加快速、安全且避免了传统造影剂带来的副作用和风险。如今 OCTA 已经逐渐应用于眼科疾病的诊疗与随访。通过对视网膜脉络膜血管的实时成像,可以用于观察疾病如糖尿病视网膜病变、脉络膜新生血管等的进展。本文就 OCTA 在糖尿病视网膜病变的临床应用研究进展进行综述。

**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; 视网膜微动脉瘤; 视网膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.13

## Research progress of clinical application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy

Rao Fu, Da-Chuan Liu

Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Correspondence to:** Da-Chuan Liu. Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China. ldc99@sina.com

Received: 2021-01-05 Accepted: 2021-08-26

## Abstract

• Optical coherence tomography angiography (OCTA), as a new imaging technology that has emerged in recent years, is characterized by non-invasiveness, high speed and high resolution. Compared with traditional contrast examination, OCTA is faster, safer and avoids the side effects and risks of traditional contrast agents. Now, OCTA has been gradually applied in the diagnosis, treatment and follow-up of eye diseases. Through real-

time imaging of retinal choroidal blood vessels, this article reviews the research progress of clinical application of OCTA in diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; retinal capillaries; retinal microaneurysm; retinal neovascularization

**Citation:** Fu R, Liu DC. Research progress of clinical application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(10):1727-1731

## 0 引言

近年来,随着认知与技术水平的提升,眼科在成像方式方面有了较大的发展。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)作为一种新兴的技术,它可以提供有关视网膜和脉络膜血流的分辨图像,其细节水平较传统的成像方式更为前沿,并且能以快速的和非侵入性的方式显示脉络膜视网膜血管<sup>[1]</sup>。此外,运用 OCTA 可以将视网膜和脉络膜血管密度和血流量进行量化,为多种视网膜疾病的诊断提供潜在的帮助<sup>[2]</sup>。糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为糖尿病的严重并发症之一,在四大致盲性眼病中占首位。据估计,全世界有 2.85 亿人患有糖尿病,约 33% 的患者有 DR,而这之中又有约 11% 的 DR 患者有影响生活质量的视力减退<sup>[3]</sup>。作为严重的致盲性疾病,针对 DR 进行早期诊断和治疗是预后良好的重要原则。OCTA 作为一种可以实时成像视网膜和脉络膜血管的新兴技术,近年来已经用于识别并诊断 DR,它的图像采集耗时短、无需注射造影剂而且可以在低风险的情况下进行<sup>[4]</sup>,充分了解 OCTA 有助于我们开拓在 DR 早期诊疗中的新领域。本文针对 OCTA 在 DR 的临床应用研究进展方面进行综述。

## 1 OCTA 的基本工作原理

OCTA 结合了一种红外激光器,它产生的低相干性近红外波长光,可以照射在视网膜后部并被组织反射。反射光被仪器检测,从模拟信号转换为数字信号后经由计算机进行处理<sup>[5]</sup>。为了生成视网膜血管系统的图像,仪器在同一位置进行顺序扫描,并计算顺序信号之间的差值。虽然所有运动都会产生去相关信号,但视网膜内的大部分运动都来自视网膜血管内的红细胞。静态结构随着时间推移产生的相同 OCT 信号会被去除,而动态结构(如移动的红细胞)产生不同的信号,这些不同的信号将被记录<sup>[6]</sup>。OCTA 可以检测 OCT 信号的强度和相位特性,B 型扫描可扫描组织的横截面结构,它通过红细胞运动引起的信号在多个 B 型扫描上的连续变化来成像视网膜血管<sup>[7]</sup>。多年来,OCTA 算法已被开发为利用 OCT 信号的不同分量——

强度、相位或两者兼而有之进行计算处理<sup>[6]</sup>。而目前多应用分频增幅去相干血管成像技术。这里讨论的算法称为分频增幅去相关血管造影(split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA)算法<sup>[2]</sup>。SSADA算法通过计算连续点反射光中的去相关信号,使血管可视化<sup>[5]</sup>。SSADA算法在图像中具有高信噪比和较高的连通性,它可以隔离血管流和优化信噪,这意味着图像中显示的血管将更平滑和连续<sup>[8-9]</sup>。同时SSADA算法使OCTA能够提供视网膜和脉络膜微血管的非侵入性三维映射,它可以使OCTA显示不同深度的毛细血管丛,从而分离视网膜浅层和深层毛细血管丛<sup>[9]</sup>。根据此算法处理完数据,OCTA输出的视网膜和脉络膜血管系统的图像可以被分割成四个区域:浅层毛细血管丛、深层毛细血管丛、视网膜外层和脉络膜<sup>[10-11]</sup>。它的输出范围包括了视盘在内的全部深度<sup>[8]</sup>。根据OCTA图像还可以进一步对青光眼和DR等病理改变进行定性评估<sup>[12-14]</sup>。可以看到OCTA不光可以通过对不同信号的连续B型扫描生成视网膜血管系统图像,并通过应用SSADA算法使生成图像中的视网膜血管更加平滑且连续,同时提供覆盖全部深度的三维的血管图像,这有利于区分视网膜浅层和深层的毛细血管丛,通过更好地识别成像视网膜深层毛细血管,发现早期的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),更好地指导年龄相关性黄斑变性的诊疗。

## 2 OCTA在DR中的临床应用及进展

### 2.1 微动脉瘤的检测

视网膜浅层和深层毛细血管丛中发现的微动脉瘤,表现为局灶性扩张的囊状或梭形毛细血管。而多项证据证明,视网膜深层毛细血管可被OCTA更好的识别。Couturier等<sup>[15]</sup>通过研究发现在OCTA中,深部毛细血管丛的微动脉瘤数明显高于浅表毛细血管丛,大多数微动脉瘤位于OCTA毛细血管非灌注区的边缘。Peres等<sup>[16]</sup>的研究也发现位于深部毛细血管丛的微血管瘤能被OCTA更好地成像。在早期眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和OCTA中微动脉瘤均表现为明显的圆形、囊状或梭形高荧光斑点,且与视网膜毛细血管相连<sup>[15]</sup>,而单独使用OCTA来检测微动脉瘤可能会低估微动脉瘤的总数。通过多项研究可以发现,与OCTA相比,FFA可以显示并呈现出更多的微动脉瘤,对微动脉瘤识别的灵敏度更高。Kashani等<sup>[3]</sup>的研究表明并不是所有在FFA中显示微动脉瘤都能在OCTA中出现。Couturier等<sup>[15]</sup>的研究回顾性记录了2015-01/04间同一天接受OCTA和FFA检查的DR患者的资料,并进行了定性和定量分析,患者14例20眼对OCTA和FFA均反馈出良好的结果,发现FFA检测到的微动脉瘤中只有62%能在OCTA上发现。在Matsunaga等<sup>[17]</sup>的试验中也发现了相似的情况,在33例患者中FFA比OCTA显示出更多的微动脉瘤。其中1个病例,FFA观察到的微动脉瘤仅有23%在OCTA上被发现。在微动脉瘤分析方面,La Mantia等<sup>[18]</sup>的试验中发现几乎所有的FFA图像(97.5%)都能显示出微动脉瘤的存在,而在3mm×3mm和4.5mm×4.5mm范围的OCTA病例中只分别有56.0%和65.8%的微动脉瘤能被显示出来。Enders等<sup>[4]</sup>的数据也显示,虽然使用OCTA可以发现许多微动脉瘤,但其检出率却略低于

FFA,进一步对比发现,FFA和OCTA的微动脉瘤识别结果之间的一致性较差。这意味着FFA中确定的微动脉瘤不一定与OCTA中确定的微动脉瘤相同,这可能是由于OCTA的高速技术限制了微动脉瘤等主要低流量病变的识别,在FFA上观察到的强荧光点并不全部代表微动脉瘤,而是可能代表受损视网膜毛细血管的局灶性渗漏。同样,仅在OCTA中而不在FFA中发现的微动脉瘤样改变,可能是毛细血管末端或垂直方向的毛细血管<sup>[18]</sup>,这一观点有待进一步考证。

### 2.2 毛细血管灌注密度和毛细血管无灌注区的检测

多项队列研究分析比较了正常人和DR患者的毛细血管灌注密度(capillary perfusion density, CPD)可得出,DR患者的CPD较正常人降低。Agemy等<sup>[14]</sup>入组正常对照21眼和DR患者56眼,他们分别测量了正常人和DR患者的视网膜浅层毛细血管、视网膜深层毛细血管和脉络膜毛细血管的CPD平均值,发现分别在3mm×3mm和6mm×6mm扫描中,DR患者的CPD明显低于正常人。Al-Sheikh等<sup>[19]</sup>纳入22名正常人40眼和18例不同水平的DR患者28眼,得出了DR患者的平均CPD比值为0.567,而正常个体为0.709。另一项印度的OCTA研究也有同样的发现:对122例2型DR受试者209眼和31名正常印度受试者60眼进行了CPD的测量,结果表明DR受试者的血管密度明显低于正常受试者眼<sup>[20]</sup>。同样在Choi等<sup>[21]</sup>的试验中,PDR队列组的视网膜毛细血管灌注密度也较正常眼低,毛细血管形态较正常眼弯曲。以上的研究结果均印证了DR患者与正常人相比CPD更低的结论,这可能是由于糖尿病引起的视网膜毛细血管的异常导致毛细血管闭塞导致。与既往传统研究相比,OCTA可通过CPD等量化指标,发现视网膜毛细血管水平的早期细微变化,在未发生临床可见的视网膜病变之前,为糖尿病早期微血管损伤提供预警作用。

另外,通过OCTA可以识别并更好地成像毛细血管无灌注区域。Couturier等<sup>[15]</sup>将27例DR患者24眼纳入研究,在视网膜浅表毛细血管丛中,DR患者在黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)外的毛细血管疏松,OCTA能显示出相对应的毛细血管无灌注区。进一步探究发现,OCTA可以清楚地描绘视网膜内层毛细血管和中层毛细血管的灌注受损的程度。内层毛细血管灌注受损的区域通常与中层的灌注受损相关<sup>[17]</sup>。视网膜内层和中层毛细血管无灌注区的识别和区分,得益于OCTA技术的成熟运用。Cennamo等<sup>[22]</sup>通过对比OCTA浅层与深层图像的毛细血管无灌注区面积发现,DR患者组的面积均大于正常对照组。同时Cui等<sup>[23]</sup>的实验中,入组所有病例的OCTA信号缺失区域均清晰可见,这也表明了毛细血管的灌注受损。运用FFA同样可以识别出毛细血管无灌注区域,然而OCTA相比于FFA能更好地成像毛细血管无灌注区。Salz等<sup>[24]</sup>的研究表明在OCTA上可见的微血管异常,包括视网膜毛细血管无灌注区的成像、毛细血管灌注密度降低和血管环,这些在FFA上的识别敏感度较差。在Couturier等<sup>[15]</sup>的研究中也可以发现OCTA显示毛细血管无灌注区比FFA更精确,同时能检测在FFA上没有看到的毛细血管无灌注区。在识别和成像毛细血管无灌注

区方面,无疑 OCTA 比 FFA 表现的更加优秀和准确。毛细血管无灌注区的识别和成像的准确有助于 DR 患者眼底激光治疗的及时性和精准定位。

**2.3 视网膜新生血管的检测** OCTA 技术是以观察内界膜上方的血流信号来检测视网膜新生血管的<sup>[14]</sup>。Hwang 等<sup>[12]</sup>的报告表示通过分割内界膜的血流信号并将信号投射到横断面方向,很明显可以发现病变是垂直的视网膜新生血管突出到玻璃体腔内所形成的。Cui 等<sup>[23]</sup>也发现利用表面分割 OCTA 成像和横断面分析,可以很容易地识别突出进入玻璃体腔的视网膜新生血管。这都证明了视网膜新生血管可以冲破内界膜向玻璃体腔内垂直生长,造成视网膜前出血。如果使用得当,OCTA 不仅可以识别视网膜中部和周边是否存在缺血和新生血管,还可以将内界膜前面的视网膜新生血管与侧支血管、视网膜内微血管异常区 (intraretinal microvascular abnormalities, IRMA) 分开来<sup>[25]</sup>。通过检查 OCTA 的 B 型扫描,可以发现 OCTA 在区分视网膜新生血管和虹膜新生血管方面也很有用<sup>[26]</sup>。以上结论可表明 OCTA 对于视网膜新生血管的特异性识别,区分其他血管结构和血管异常有着重要作用。OCTA 成像还提供了视网膜和视盘新生血管的可视化,显示出成像良好的视网膜新生血管的微血管结构。Belenje 等<sup>[27]</sup>进一步使用 SS-OCTA 进行成像,显示出邻近毛细血管无灌注区域后面隐藏的新生血管叶的存在。在 OCTA 图像上,不规则的细小血管增生被称为旺盛的血管增生,而血管增生旺盛被认为是视网膜新生血管渗漏的征象<sup>[28]</sup>。OCTA 对视网膜新生血管的成像和识别可以用于临床追踪抗 VEGF 药物玻璃体腔注射和眼底激光治疗的疗效观察。同时,OCTA 与 FFA 在视网膜新生血管的识别方面有很好的-一致性<sup>[23]</sup>。在比较 OCTA 和 FFA 的研究中,一些小队列研究也发现了 OCTA 在检测视网膜新生血管方面与 FFA 水平相当<sup>[29-30]</sup>。Sawada 等<sup>[30]</sup>比较了 FFA 和 OCTA 检测新生血管的能力,对纳入的 33 例 DR 患者 58 眼进行评估,其中 FFA 检出 25 眼有视网膜新生血管,OCTA 检出 26 眼有视网膜新生血管。OCTA 检测到视网膜新生血管的敏感度为 1.0,特异度为 0.97。

**2.4 黄斑中心凹无血管区的检测** 黄斑中心凹毛细血管网络在中心凹的边缘形成一个环形,产生一个无毛细血管区,即为 FAZ<sup>[31]</sup>。存在于视网膜浅层和深层血管丛的 FAZ 区面积增加,可以先于临床上 DR 的发展,提示糖尿病眼在视网膜病变发生之前就已经表现出视网膜微循环的损害<sup>[8, 32]</sup>,因此加强对 FAZ 区的研究可以早期发现和预防糖尿病带来的视网膜病变,有效提高患者的生活质量。Conrath 等<sup>[33]</sup>的研究发现 FAZ 区大小的变化是 DR 分期和糖尿病黄斑缺血的重要因素。OCTA 能清晰地显示 DR 患者 FAZ 区增大和扭曲<sup>[34]</sup>。Di 等<sup>[35]</sup>采用 OCTA 研究糖尿病患者 FAZ 区的面积和半径,通过对照组与实验组的对比研究发现,PDR 组患者的 FAZ 区面积增大,在 NPDR 组受试者中,FAZ 区也显示出轮廓不规则,血管周围间隙变大的表现。李小豪等<sup>[36]</sup>的文章中也提到无论 1 型或 2 型糖尿病患者的浅层毛细血管 FAZ 区面积和深层 FAZ 区面积均随 DR 的进展而增加。Choi 等<sup>[21]</sup>发现由于 FAZ 区边界的毛细血管脱落,在 PDR 组中可观测到 FAZ

区等高线的不对称。这为 FAZ 区的半径增大和面积增加提供了证据支撑。FFA 在 DR 患者的检查中也发挥了重要作用,运用 FFA 观测视网膜改变,可发现毛细血管无灌注区域清晰可见,并观察到明显的 FAZ 区扩大<sup>[37]</sup>。Hwang 等<sup>[12]</sup>通过实验发现,在相同的放大倍数下,OCTA 比 FFA 更容易根据 FAZ 区特征进行分级,在 OCTA 上成像的细节不受荧光素渗漏的影响,可以看到更高对比度的毛细血管,有效避免了 FFA 因荧光素渗漏造成的成像模糊和遮挡,这样 FAZ 区的大小和形状清晰,可以更容易地被分级。Cennamo 等<sup>[22]</sup>的研究,也显示了类似的结果,FFA 和 OCTA 在 FAZ 参数方面的比较有统计学意义,如 FAZ 轮廓识别和深部图像中的毛细血管损失,当用 OCTA 计算时,FAZ 的参数改变更加明显。

**2.5 黄斑水肿的检测** 糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是一种视网膜黄斑中心凹液体积聚的疾病,是血-视网膜屏障失效的后果<sup>[38]</sup>。DR 患者的中心视力丧失最常与 DME 有关,DME 会严重影响患者的生活质量<sup>[39-40]</sup>。根据目前的研究结果,FFA 可以检测出混合型、囊样水肿、弥漫型和局灶型 4 种类型的 DME。OCTA 可以从同一组患者中检出 3 种类型的 DME,即视网膜内水肿、视网膜下积液和混合性黄斑水肿<sup>[37]</sup>。在 Madan 等<sup>[37]</sup>的研究中得出,相同数量的实验对象中 OCTA 比 FFA 检测到的黄斑水肿数量更多,在纳入研究的 308 眼中,FFA 检测到 220 眼存在 DME,而 OCTA 检测到 305 眼存在 DME。Agarwal 等<sup>[41]</sup>在回答有关如何运用 OCTA 指导糖尿病视网膜病变的治疗中提到,OCTA 可以识别 DME 的小面积缺血。在针对黄斑囊样水肿的研究中可知,DME 囊样间隙出现无血流的区域位于毛细血管脱落区,运用寻常方法不易区分,但运用 OCTA 却易将二者相鉴别<sup>[41]</sup>。OCTA 对黄斑水肿的精准识别有利于发现不易被 FFA 识别的 DME,更早地开展对黄斑水肿的治疗将有利于减缓 DR 患者的中心视力丧失,提高他们的生活质量。同时 OCTA 可以自动且重复量化黄斑区厚度,这在监测 DME 治疗的疗效和预后中是有意义的<sup>[42]</sup>。

### 3 OCTA 在 DR 诊疗中的局限和展望

OCTA 是糖尿病患者用来早期发现病变和监测疾病进展十分有用的工具<sup>[14]</sup>。但是作为一种新兴的技术,OCTA 的发展仍处于起步阶段,在技术和设备层面存在许多的局限性。首先 OCTA 目前只能提供高质量的后极图像,而视网膜外围的成像仍处于初级阶段。OCTA 的标准视野为 3mm×3mm 或 6mm×6mm,且扫描范围越大,成像效果变差<sup>[9]</sup>。在 DR 患者的疾病早期发现中周或远周毛细血管无灌注是非常重要的,而标准视野 OCTA 显然无法满足周围成像的要求。超宽光学相干断层血管成像 (ultra-wide optical coherence tomography angiography imaging, UWOCOA) 能够在保持较高的血管分辨率的前提下,以更短的成像时间将视场扩展到大约 100°<sup>[43]</sup>。通过 UWOCOA 可以捕获到传统 FFA 技术和较小视场范围 OCTA 扫描中缺失的视网膜新生血管和毛细血管无灌注区。UWOCOA 独有的成像范围和成像分辨率优势,对于 DR 和其他主要影响外周视网膜的视网膜疾病 (如镰状细胞视网膜病变、视网膜血管炎或眼部缺血综合征) 的诊疗有重要意义。

其次 OCTA 是专门分析视网膜后部和脉络膜微血管的<sup>[2]</sup>,但并不是所有相关的眼血管都被成像,例如球后血管<sup>[32]</sup>。除此之外,OCTA 的局限性还表现于精准的 OCTA 图像要求患者保持静止,并避免在检查过程中眨眼,而患者的运动会降低 OCTA 图像的质量<sup>[44]</sup>。晚期 DR 患者的泪膜较差,并可能由于黄斑受累而无法保持固定,这限制了 OCTA 的适用性<sup>[9]</sup>。综上,OCTA 在 DR 诊疗中存在一些无法逾越的鸿沟和短板。对于 DR 患者不可忽视的是诊疗的个性化,在逐渐广泛应用 OCTA 的同时,也不能完全抛弃 FFA 的作用。相信在不久的将来,OCTA 的快速非入侵性会成为眼科成像技术的新潮流,而随着技术和设备的飞速发展,我们希望 OCTA 能在监测血管壁功能方面有所发展,为未来 DR 的诊疗和随访提供更多依据和帮助。

#### 参考文献

- 1 Agarwal A, Grewal DS, Jaffe GJ, et al. Current role of optical coherence tomography angiography: Expert panel discussion. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(12):1696-1699
- 2 Koustenis A, Harris A, Gross J, et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):16-20
- 3 Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017; 60:66-100
- 4 Enders C, Baeuerle F, Lang GE, et al. Comparison between findings in optical coherence tomography angiography and in fluorescein angiography in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2020; 243(1):21-26
- 5 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split - spectrum amplitude - decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20(4):4710-4725
- 6 Wang JC, Miller JB. Optical coherence tomography angiography: review of current technical aspects and applications in chorioretinal disease. *Semin Ophthalmol* 2019;34(4):211-217
- 7 Mahmud MS, Cadotte DW, Vuong B, et al. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *J Biomed Opt.* 2013;18(5):50901
- 8 Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express* 2012; 3 ( 12 ): 3127-3137
- 9 Lee J, Rosen R. Optical coherence tomography angiography in diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16(12):123
- 10 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
- 11 Jia YL, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age - related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 12 Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35 ( 11 ): 2371-2376
- 13 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
- 14 Agemy SA, Scripsema 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 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
- 16 Peres MB, Kato RT, Kniggenndorf VF, et al. Comparison of optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the identification of retinal vascular changes in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47 ( 11 ): 1013-1019
- 17 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
- 18 La Mantia A, Kurt RA, Mejor S, et al. Comparing fundus fluorescein angiography and swept - source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina Phila Pa* 2019;39(5):926-937
- 19 Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, et al. Swept - source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(8):3907-3913
- 20 Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SG, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT519-OCT525
- 21 Choi W, Waheed NK, Moulton EM, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina* 2017; 37(1):11-21
- 22 Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G, et al. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1):e36-e42
- 23 Cui Y, Zhu Y, Wang JC, et al. Comparison of widefield swept - source optical coherence tomography angiography with ultra - widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2021;105(4):577-581
- 24 Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept - source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6):644-650
- 25 Singh A, Agarwal A, Mahajan S, et al. Morphological differences between optic disc collaterals and neovascularization on optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 ( 4 ): 753-759
- 26 Lee CS, Lee AY, Sim DA, et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):101-110.e1
- 27 Belenje A, Rani PK. Role of wide - angle optical coherence tomography angiography in the detection of clinically non - apparent neovascularisation in proliferative diabetic retinopathy. *BMJ Case Rep* 2020;13(9):e236836
- 28 Querques G, Borrelli E, Battista M, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes: focus on microaneurysms. *Eye (Lond)* 2021;35(1):142-148
- 29 Hirano T, Kahirahara S, Toriyama Y, et al. Wide - field en face swept - source optical coherence tomography angiography using extended field imaging in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2018; 102 ( 9 ): 1199-1203
- 30 Sawada O, Ichihara Y, Obata S, et al. Comparison between wide -

angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(7):1275-1280

31 Provis JM, Sandercoe T, Hendrickson AE. Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):2827-2836

32 Ang M, SimDA, Keane PA, et al. Optical coherence tomography angiography for anterior segment vasculature imaging. *Ophthalmology* 2015;122(9):1740-1747

33 Conrath J, Giorgi R, Raccach D, et al. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye* 2005;19(3):322-326

34 Cohen SY, Miere A, Nghiem-Buffer S, et al. Clinical applications of optical coherence tomography angiography: What we have learnt in the first 3 years. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(5):491-502

35 Di G, Yu WH, 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* 2016;254(5):873-879

36 李小豪, 张丽, 孙婷婷, 等. 光学相干断层扫描血管成像在糖尿病微血管病变中的应用. *国际眼科杂志* 2020;20(10):1756-1759

37 Madan V, Magdum R, Ghosh S. Efficacy of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography in detection of diabetic macular edema. *Indian J Clin Exp Ophthalmol* 2018;4(2):164-167

38 邵毅, 王珊珊, 袁晴. 糖尿病黄斑水肿诊治规范——2018 欧洲视网膜膜专家协会指南解读. *国际眼科杂志* 2020;20(1):1-3

39 Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008;92(1):89-92

40 Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):552-563

41 de Carlo TE, Chin AT, Joseph T, et al. Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(2):108-114

42 Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(2):145-150

43 Zhang Q, Rezaei KA, Saraf SS, et al. Ultra-wide optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(8):743-753

44 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2163-2180