

光相干断层扫描血管成像在眼前节疾病中的应用

邹雪香 综述 谭钢 邵毅 审校

421001 衡阳,南华大学附属第一医院眼科(邹雪香、谭钢);330006 南昌大学第一附属医院眼科(邵毅)

通信作者:邵毅,Email:freebee99@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.05.015

【摘要】 光相干断层扫描血管成像(OCTA)是一种快速的、非侵入性的新型血流成像技术,最先应用于视网膜疾病,仅在数秒内获得视网膜血管影像。与传统的光相干断层扫描(OCT)相比,OCTA 具有分辨率更高、扫描速度更快、量化血流等优点,不仅能够更精确地定性分析眼部血管形态结构,更重要的是能够无创性定量测量眼部血管及血流灌注,同时还能对病变深度进行评估。随着抗新生血管药物逐渐在眼前节的应用,客观评估角膜及虹膜中的新生血管对临床指导用药并评价治疗效果具有重要作用。本文将对 OCTA 的特点和 OCTA 在角膜及虹膜疾病等眼前节疾病中的应用进行综述。

【关键词】 光相干断层扫描血管成像;角膜;虹膜;应用

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660158、81160118、81160148、81460092、81400372);湖南省教育厅优秀青年基金项目(15B210);江西省远航工程项目(2014022);江西省自然科学基金重大项目(2016ACB21017);江西省自然科学基金项目(20151BAB215016);江西省科技支撑计划项目(20151BBG70223);江西省卫计委科技计划项目(20175116)

Application of optical coherence tomography angiography in ocular anterior segment diseases Zou Xuexiang, Tan Gang, Shao Yi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China (Zou XX, Tan G); Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China (Shao Y)

Corresponding author: Shao Yi, Email: freebee99@163.com

【Abstract】 Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a rapid, noninvasive new blood flow imaging technique that was first applied to retinal retinopathy and acquired retinal vascular imaging in only a few seconds. Compared with the traditional optical coherence tomography (OCT), OCTA analyze has the advantages of higher resolution, faster scanning speed, quantitative blood flow, etc. OCTA not only can more accurately and qualitatively analyze ocular vascular morphology, but also can measure blood vessels and blood flow perfusion noninvasively and quantitatively. With the application of anti angiogenesis drugs in the anterior segment, it is important to evaluate the neovascularization of the cornea and iris in order to guide the clinical medication and evaluate the therapeutic effect. This article reviewed the application of OCTA in ocular anterior segment diseases, such as cornea and iris diseases, etc.

【Key words】 Optical coherence tomography angiography; Cornea; Iris; Application

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81660158, 81160118, 81160148, 81460092, 81400372); Outstanding Youth Fund Project of Hunan Provincial Department of Education (15B210); Jiangxi Voyage Project (2014022); Jiangxi Provincial Natural Science Foundation of China (2016ACB21017); Jiangxi Provincial Natural Science Foundation of China (20151BAB215016); Science and Technology Supporting Plan of Jiangxi Province (20151BBG70223); Science and Technology Planning Project of Jiangxi Provincial Planning Commission (20175116)

角膜及虹膜位于眼前节,容易受到创伤、感染等因素的影响,影响角膜透明性,最终导致新生血管形成。光相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种新型血流成像技术,最初应用于视网膜疾病,包括视网膜中央静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变等。OCTA 是一种非侵入性检查,具有成像迅速、分辨率高、可视化血管、量化血流等优点。本文就 OCTA 在角膜及虹膜中的应用进展作一综述。

1 OCTA 的特点

目前,角膜及前段脉管系统的评估主要局限于裂隙灯显微镜摄影、荧光素血管造影(fluorescein angiography, FA)或吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)技术^[1]。虽然 FA 能够检测潜在异常的角膜血管和炎症活性,但染料的泄漏可能影响血管评估和测量^[1]。另一方面,吲哚青绿主要被蛋白质结合,并且在血管中保留较长时间,且仅在损伤或炎症的

情况下才泄漏^[2]。尽管这 2 种技术具有潜在的优势和临床适应证,但是由于 FA 和 ICGA 均属于侵入性检查,耗时长,而且可能出现严重不良反应,限制了其应用^[1]。近年来, OCTA 已被成功地用于描绘与视神经相关的视网膜、脉络膜等脉管系统内的血管^[3-5]。这些非接触成像系统通过检测相位变化或反射率变化来检测血管流动,并且具有同时获得周围组织的 OCT 影像的附加益处^[6]。与传统的 OCT 相比,其优点在于应用了分频幅去相关血管成像 (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA) 算法^[7],极大地减少了运动伪影及噪声,提高了信噪比,使得对毛细血管网的检测更具连贯性;另一方面,应用 En-face 获取三维数据图像,En-face 模式不仅使用传统的横断面扫描 (B 扫描),而且还采用冠状面扫描 (C 扫描),能够直接观察到角膜病变范围及角膜新生血管长度、口径大小、面积等变化^[8],这是传统的 OCT 无法比拟的。OCTA 技术通过连续 B 扫描血管内红细胞的运动对比成像来达到血管可视化^[3],无需注射任何造影剂,安全性高,而且这种非侵入性扫描只需 3~4 s 就能完成,成像迅速^[8]。另有研究发现,与 OCTA 相比, ICGA 低估了血管化的面积 (约 0.3 mm²)^[9],虽然差异细微,但是这说明 OCTA 对角膜血管化的评估具有更高的灵敏度。OCTA 具有无创性、成像迅速、分辨率高、可视性、量化血流、灵敏度高等优点,在眼前节具有广泛的应用前景。

2 OCTA 在眼前节疾病的应用

2.1 OCTA 在角膜疾病中的应用

据 WHO 统计,角膜病是仅次于白内障的第二位致盲眼病。角膜是屈光介质的重要组成部分,正常角膜透明无血管。然而局部或全身性疾病均可影响角膜的透明性,导致角膜新生血管形成,使患者出现明显的视力下降、角膜瘢痕、脂质沉积及诱发角膜移植后排斥反应等,使患者致盲。角膜血管化的客观评估对其诊断和监测变得越来越重要,因此新的非侵入性成像模式在临床实践中具有广泛的应用前景。

Ang 等^[10]首次将 OCTA 应用于眼前段,并用衍生的 OCTA 扫描方案来定量评估各种角膜病理特征的患者中异常角膜新生血管。衍生的 OCTA 扫描每次以横向分辨率为 15 μm,轴向分辨率为 5 μm,光束宽度为 22 μm,光源以 840 nm 为中心进行。该仪器捕获后续的 B 扫描,包含以每秒 70 000 次的慢性横向的 304×304 A 扫描,其大约在 3~4 s 内构建 3D 扫描。因为 OCTA 系统默认聚集在视网膜上,所以要关闭自动聚焦功能,使用前段透镜适配器,采用 SSADA 算法进行成像^[10]。研究表明,使用 OCTA 用于眼前段病理特征观察的优点之一是能够在几秒内同时对病变深度以及相关异常血管进行评估,这可能有助于角膜病变的术前手术计划制定^[10]。OCTA 系统能够勾画角膜移植术后入侵角膜移植物的异常血管的位置及深度,评估其预后;对侵入性翼状胬肉进行快速评估,以了解异常纤维血管组织侵入角膜基质的深度,而且还能检测血管内的微小变化^[10];在脂质性角膜病患者中 OCTA 能够识别角膜基质深处被脂质沉积和瘢痕遮蔽的较小血管,这在普通裂隙灯显微镜下是观察不到的;OCTA 还能够观察到边缘性角膜炎患者角膜缘干细胞缺陷区域的病变大小和

深度,更重要的是能对新生血管面积进行测量^[8]。虽然荧光素或 ICG 渗漏在视网膜疾病的诊断中具有重要意义,但同样地,巩膜的炎症反应也会引起染料的渗露,这会影响到炎症及血管的评估^[11]。另一方面,角膜缘血管的缺乏可能是角膜融合障碍和边缘性溃疡性角膜炎的一个较为有用的临床征兆,但这常常被染色剂渗漏或渗出所掩盖^[12],OCTA 有可能在检测这些角膜巩膜破坏性疾病的进展、预后和管理方面发挥重要作用,但仍需要在这些具体条件下进一步研究以确认。

2.2 OCTA 在虹膜疾病中的应用

虹膜新生血管常常继发于其他眼病或全身性疾病,如视网膜中央静脉阻塞、视网膜血管瘤、继发性青光眼、糖尿病和红斑狼疮等。虹膜新生血管侵及房角小梁网结构,导致房角关闭,眼压升高难以控制,最终可致盲。虹膜血管性疾病病因复杂、进展迅速,早期诊断并及早治疗是预防虹膜新生血管的关键。

Jensen 等^[13]在 1968 年应用视网膜 FA 原理首次报道了关于虹膜微循环的研究,与生物显微镜相比,FA 客观评估了前段血管形态及血流动力学,但是 FA 是一种侵入性检查,耗时长、可能发生严重的不良反应。在正常虹膜组织中,不注射任何染色剂的情况下,OCTA 不仅能显示较浅层的动脉系统,而且可通过 3D 成像技术显示更深层的静脉系统^[14],可以观察到围绕瞳孔边缘的虹膜动脉小环,及位于虹膜边缘的被角巩膜缘组织覆盖的虹膜动脉大环,除虹膜大小动脉环外,其他呈放射状排列的虹膜血管也清晰可见。在病理性虹膜组织中,OCTA 扫描既能显示病变组织的范围,同时又能对相关异常血管进行评估^[10]。虹膜黑色素瘤约占葡萄膜恶性黑色素瘤的 4%,尽管虹膜黑色素瘤比睫状体黑色素瘤及脉络膜黑色素瘤侵袭性小,但是其与转移性疾病及视力丧失密切相关^[15-16]。黑色素瘤恶性程度极高,容易误诊为血管瘤、虹膜囊肿等,贻误病情,因此尽早确诊并早期干预是预防虹膜黑色素瘤转移的有效途径。已有研究表明,肿瘤内微血管密度的增加与肿瘤的侵袭性相关^[17]。Skalet 等^[18]首次运用 OCTA 对虹膜黑色素瘤血管密度及血流进行评估,发现与正常对照组相比,虹膜黑色素瘤的特征在于血管密度增加,瘤体内脉管系统曲折紊乱,这与先前报道的用传统 FA 在虹膜黑色素瘤血管成像中具有良好的一致性^[19],用 1 050 nm 波长的 OCTA 扫描系统的优点是能够使肿瘤可视化,并且能对肿瘤血管密度及体积进行测量,血管密度增加是肿瘤恶化的标志。研究表明,在放射性治疗眼内肿瘤中相关的视网膜脉管系统的变化^[20-21],Skalet 等^[18]首次运用 OCTA 证明放射治疗后病变的消退与肿瘤体内血管的密度降低有关。传统 OCT 系统是在 840 nm 波长下进行操作,对肿瘤组织穿透性差,OCTA 采用 1 050 nm 波长操作系统,能够更好地穿透肿瘤组织并达到血管可视化及定量监测血管密度的效果,但是在较厚的肿瘤组织及高度色素沉着性病变中,1 050 nm 波长的 OCTA 的穿透力是不够的,只能显示虹膜表面的新生血管,更深的血管被虹膜色素及肿瘤组织掩盖,更长波长的操作系统或许能克服这一缺陷。OCTA 是一种非侵入性的检查方式,不需要注射任何造影剂,快速、安全,可用于评估眼内肿瘤恶性转化程度及监测对治疗的反应,是眼内肿瘤研究的新领域。

2.3 其他

OCTA 在眼前段还可能用于评估角膜缘干细胞缺乏相关的角膜缘血管^[22]、青光眼术后血管分布及形态^[23]、新的抗新生血管药物的疗效^[24]等。在新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 中, 荧光素虹膜血管造影 (iris fluorescein angiography, IFA) 能及早确诊虹膜新生血管, 是诊断虹膜新生血管的金标准, 但只能间接反映视网膜病情^[25-26]; 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 有助于发现视网膜新生血管和无灌注区, 但其不能检测虹膜病变。已有研究表明, IFA 联合 FFA 可以及早发现增生性糖尿病视网膜病变合并青光眼的红变期^[27], 但是检查前需注射造影剂, OCTA 检查无需使用任何造影剂, 既能对眼底视网膜血管病变进行精准定位, 还能评估虹膜新生血管。应用 OCTA 检查评估增生性糖尿病视网膜病变合并 NVG 患者虹膜新生血管并及时给予个体化治疗, 有助于延缓或阻止 NVG 的进展, 但还需要进一步的前瞻性研究来直接比较 OCTA 与目前的血管造影技术。

OCTA 的不足之处包括图像分辨率有限, 不能区分正常和异常的血管; 而且视野范围较小, 目前最高只有 8 mm×8 mm; 不能用来评估血管性渗漏, 只能评估新生血管增多或者减少^[8], OCTA 系统可能有助于监测血管形成的区域, 但是不能证明血液流动顺序, 即对识别传入血管来指导靶向治疗的效果较差^[3]。

3 小结与展望

OCTA 不仅能可视化血管、量化血流, 还能评估病变的深度, 监测对治疗的反应。OCTA 仅在几秒内就可获得三维数据图像, 即使因患者瞬目、轻微晃动等干扰成像质量, 由于成像迅速, 反复测量也能为患者所接受。但是 OCTA 尚存在一些缺陷, 无法评估严重角膜基质混浊的新生血管, 也不能透过高度虹膜色素沉着性病变及较厚的肿瘤组织。进一步优化眼前节 OCTA 系统有可能使 OCTA 成为角膜等眼前节血管造影技术的非侵入性替代方案。此外, OCTA 扫描能同时获得周围组织的 OCT 影响, 因此, 在今后的研究中可以应用 OCTA 测量角膜厚度, 为屈光性手术提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] Kirwan RP, Zheng Y, Tey A, et al. Quantifying changes in corneal neovascularization using fluorescein and indocyanine green angiography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154 (5) : 850-858. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.021.
- [2] Nieuwenhuizen J, Watson PG, Emmanouilidis-van der Spek K, et al. The value of combining anterior segment fluorescein angiography with indocyanine green angiography in scleral inflammation [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110 (8) : 1653-1666. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00487-1.
- [3] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (1) : 45-50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
- [4] Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (7) : 1322-1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
- [5] Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (7) : 1435-1444. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.034.
- [6] Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography [J]. *Opt Express*, 2012, 20 (4) : 4710-4725.
- [7] Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, et al. Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 29064 [2017-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924142/>. DOI: 10.1038/srep29064.
- [8] Ang M, Cai Y, Shahipasand S, et al. En face optical coherence tomography angiography for corneal neovascularisation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100 (5) : 616-621. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307338.
- [9] Ang M, Cai Y, MacPhee B, et al. Optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography for corneal neovascularisation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100 (11) : 1557-1563. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307706.
- [10] Ang M, Sim DA, Keane PA, et al. Optical coherence tomography angiography for anterior segment vasculature imaging [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (9) : 1740-1747. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.017.
- [11] Guex-Crosier Y, Durig J. Anterior segment indocyanine green angiography in anterior scleritis and episcleritis [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110 (9) : 1756-1763. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00567-0.
- [12] Watson PG. Anterior segment fluorescein angiography in the surgery of immunologically induced corneal and scleral destructive disorders [J]. *Ophthalmology*, 1987, 94 (11) : 1452-1464.
- [13] Jensen VA, Lundbaek K. Fluorescence angiography of the iris in recent and long-term diabetes [J]. *Diabetologia*, 1968, 4 (3) : 161-163.
- [14] Allegrini D, Montesano G, Pece A. Optical coherence tomography angiography in a Normal Iris [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47 (12) : 1138-1139. DOI: 10.3928/23258160-20161130-08.
- [15] Shields CL, Shields JA, Materin M, et al. Iris melanoma; risk factors for metastasis in 169 consecutive patients [J]. *Ophthalmology*, 2001, 108 (1) : 172-178.
- [16] Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Iris melanoma; features and prognosis in 317 children and adults [J]. *J AAPOS*, 2012, 16 (1) : 10-16. DOI: 10.1016/j.jaapos.2011.10.012.
- [17] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147 (1) : 9-19.
- [18] Skalet AH, Li Y, Lu CD, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of iris melanocytic tumors [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124 (2) : 197-204. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.003.
- [19] Dart JK, Marsh RJ, Garner A, et al. Fluorescein angiography of anterior uveal melanocytic tumours [J]. *Br J Ophthalmol*, 1988, 72 (5) : 326-337.
- [20] Veverka KK, AbouChehade JE, Iezzi R, et al. Noninvasive grading of radiation retinopathy: the use of optical coherence tomography angiography [J]. *Retina*, 2015, 35 (11) : 2400-2410. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000844.
- [21] Shields CL, Say EA, Samara WA, et al. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma; comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients [J]. *Retina*, 2016, 36 (8) : 1493-1505. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001021.
- [22] Lathrop KL, Gupta D, Kagemann L, et al. Optical coherence tomography as a rapid, accurate, noncontact method of visualizing the palisades of Vogt [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (3) : 1381-1387. DOI: 10.1167/iovs.11-8524.
- [23] Sng CC, Singh M, Chew PT, et al. Quantitative assessment of changes in trabeculotomy blebs after laser suture lysis using anterior segment coherence tomography [J]. *J Glaucoma*, 2012, 21 (5) : 313-317. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31820e2d23.
- [24] Ang M, Chong W, Huang H, et al. Comparison of anterior segment optical tomography parameters measured using a semi-automatic software to standard clinical instruments [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (6) : e65559 [2017-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672133/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0065559.
- [25] Bandello F, Brancato R, Lattanzio R, et al. Biomicroscopy versus fluorescein angiography of the iris in the detection of diabetic iridopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993, 231 (8) : 444-448.
- [26] Brancato R, Bandello F, Lattanzio R. Iris fluorescein angiography in clinical practice [J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 42 (1) : 41-70.
- [27] 李士清, 王志立, 李萍, 等. 荧光素虹膜血管造影联合眼底血管造影在 DR 合并新生血管性青光眼中的应用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (12) : 1112-1115. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2016.12.013.
- Li SQ, Wang ZL, Li P, et al. Application of iris fluorescein angiography combined with fundus fluorescein angiography in diabetic retinopathy with neovascular glaucoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (12) : 1112-1115. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2016.12.013.

(收稿日期: 2017-11-26 修回日期: 2018-02-23)

(本文编辑: 刘艳)