

正确分析周边部视网膜超广角荧光素眼底血管造影特征

陈长征 王晓玲

武汉大学人民医院眼科中心 430060

通信作者:陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

【摘要】 超广角荧光素眼底血管造影(UWFFA)是近年来出现的新技术,可以观察传统 7 视野之外的视网膜广泛区域的荧光征象,在观察糖尿病视网膜病变(DR)、视网膜静脉阻塞(RVO)和家族性渗出性视网膜病变等血管性疾病周边视网膜时优势明显。传统荧光素眼底血管造影(FFA)的正常荧光和异常荧光表现已较明确,但对正常眼周边荧光特征了解尚少。周边部荧光表现不同于后极部和赤道部,需考虑 RPE 分布不同、色素差异、血管发育及玻璃体后皮质等因素,还要关注年龄及全身代谢疾病的影响。对于部分荧光表现还需要动态全程分析,结合彩色眼底照相和前置镜检查。明确视网膜不同部位不同时间的正常荧光是判定异常荧光的前提。在临床工作中,特别是在诊断 RVO、DR 等血管性疾病时,需审慎解读 UWFFA 周边部荧光征象。不断积累周边部视网膜正常和异常的荧光征象判读经验,进一步提升 UWFFA 技术应用水平。

【关键词】 正常眼/诊断; 诊断技术/眼科; 荧光素血管造影术; 述评

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190401-00158

To correctly analyze ultra-wide field fluorescein angiography in peripheral retina

Chen Changzheng, Wang Xiaoling

Ophthalmology Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Changzheng, Email: whuchenchzh@163.com

【Abstract】 Ultra-wide field fluorescein angiography (UWFFA) is a new technique emerging in recent years. UWFFA can observe the fluorescence signs of wide areas of retina beyond the traditional 7-field of vision. UWFFA has obvious advantages in peripheral retina of vascular diseases, such as diabetic retinopathy (DR), retinal vein occlusion (RVO) and familial exudative retinopathy. Traditional fundus fluorescein angiography (FFA) has accumulated much experience in normal fluorescence and abnormal fluorescence, but little is known about the fluorescence characteristics of normal eye periphery. Periphery fluorescence performance is different from posterior pole and equator. It is necessary to consider the distribution of retinal pigment epithelium (RPE), pigmentation, vascular development and posterior vitreous cortex. At the same time, more attention should be paid to the influence of age and systemic metabolic diseases on some fluorescence. Light performance also needs dynamic whole-course analysis, combined with color fundus photography and anterior endoscopy analysis. Defining normal fluorescence of different parts of retina at different times is the premise of judging abnormal fluorescence. In clinic, it is necessary to carefully interpret the peripheral fluorescence signs of UWFFA, especially in diagnosis of vascular diseases, such as RVO and DR. It is essential to continuously accumulate experience in interpreting fluorescence signs of normal and abnormal peripheral retina, and further improve the application of UWFFA technology.

【Key words】 Normal eyes/diagnosis; Diagnostic techniques/ophthalmological; Fluorescein angiography; Editorial

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190401-00158

1961 年荧光素眼底血管造影技术(fundus fluorescein angiography, FFA)问世以来在眼底疾病中得到广泛应用。随着 FFA 技术的改进,从 30° 镜头到

55° 镜头,再到 102° 广角镜头,可观察到更大范围的视网膜^[2]。近年出现的 200° 超广角荧光血管造影(ultra-wide field fluorescein angiography, UWFFA)1 次成像可

获取 82% 的视网膜面积。UWFFA 在糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、家族性渗出性视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 和中间葡萄膜炎等周边视网膜病变中更有优势^[3-6]。UWFFA 可发现更多的周边无灌注区、新生血管、周边视网膜血管炎渗漏等,为疾病诊断、治疗和随访提供全面的信息。应用 UWFFA 测量 DR 和 RVO 等视网膜血管性疾病的周边无灌注区的缺血指数 (ischemia index, ISI), 可进行量化分析。目前,已对不同区域 ISI 进行量化研究, ISI 有望成为重要预测指标,指导靶向激光治疗^[7]。

UWFFA 可以观察到传统视野造影拼图观察不到的区域,同时也对一些疾病的传统诊断标准、分期及干预治疗也提出挑战,如周边部均匀高荧光是否考虑为变性区,周边血管晚期荧光渗漏是否考虑为中间葡萄膜炎,周边血管形态异常是否考虑与血管疾病相关,周边部无血管区是否需要考虑为 RVO 或其他血管性疾病,周边片状无血管区是否需要激光治疗等^[4,8]。目前,RVO 和 DR 中 ISI 与黄斑水肿、新生血管形成的关系等都是研究的热点^[9-10],区分眼部生理性无血管区是首要问题。

明确视网膜不同部位不同时间的正常荧光是判定异常荧光的前提。目前,已有少量研究报道正常眼周边部荧光特征,如终末血管网、直角血管、吻合型与分枝型等不同的周边血管形态,周边无血管区、微血管瘤、造影晚期渗漏等表现,周边均匀高荧光及高低荧光混杂的边界等非血管相关的特征,正确区分正常与异常荧光具有重要意义。传统 7 视野范围造影已积累大量经验,对于 UWFFA 周边的荧光特征的总结和分析还在初始阶段,尚缺乏统一的认识,要认识这些荧光特征,需要深入了解相关的解剖结构。

1 周边部视网膜解剖生理特征

周边部视网膜逐渐变薄,视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞数量自后极部的 (4 220±727) 个/mm² 逐渐降至周边部的 (1 600±411) 个/mm²^[11]。RPE 细胞和细胞内黑色素分布不均匀,色素对下方 Bruch 膜、脉络膜及巩膜遮挡效应逐渐减弱。视网膜血管走行至周边部变成单层血管,且小血管数目减少^[12]。玻璃体基底部与视网膜黏连紧密,玻璃体皮质增厚^[13]。因此,分析周边部视网膜荧光特征时需考虑以上因素。

2 正常眼底周边荧光特征

随着 UWFFA 广泛应用于临床,目前主要是从血

管相关和非血管相关两大类对正常眼周边部荧光特征进行分析。

2.1 非血管特征

周边均匀高荧光是常见的荧光特征,晚期荧光减弱,还可发现椒盐状高荧光和局灶斑驳高荧光。分析这些荧光特征时,应考虑周边部 RPE 特征,即 RPE 细胞数量自黄斑区至周边部逐渐减少,周边部视网膜变薄^[11]。周边均匀高荧光为透见脉络膜荧光。椒盐状高荧光为周边视网膜 RPE 细胞及 RPE 细胞内黑色素成分生理性分布不均匀^[11,14],局灶斑驳高荧光是 RPE 细胞出现细微病变后反应性增生性改变^[15],以及周边视网膜年龄相关性 RPE 改变^[16]。

周边视网膜神经上皮在锯齿缘附近移行为非 RPE 细胞,FFA 表现为周边团块状低荧光与周边明显截止边界。本研究在 43.16% (82 眼) 的眼中发现该截止边界。Lu 等^[2]在 43.6% (44 眼) 的眼中发现该截止边界。研究发现,34.48% (20 眼) 的眼中存在周边玻璃膜疣,表现为与血管无关的点状高荧光;在老年患者中尤其要注意,需与周边微血管瘤鉴别^[17]。因此,评价上述各种荧光征象时需充分认识周边部 RPE、锯齿缘以及玻璃膜疣的生理特征和年龄相关性,比较造影早、晚期变化,结合检眼镜和彩色眼底照片检查。

2.2 血管相关特征

在血管相关的特征中周边无血管区较常见。研究发现,98.28% (57 眼) 的眼周边都存在毛细血管无灌注的区域^[17]。儿童和青少年的正常眼中存在周边无灌注区^[19]。60 岁及以上人群有更大的周边无血管区^[19]。Singer 等^[19]认为这是一种周边正常无血管区,又叫生理性无灌注区。本研究中 48.42% (92 眼) 的眼可见这种周边无血管区;相反,本研究中还发现 34.74% (66 眼) 的眼存在血管跨过锯齿缘现象,且血管跨过锯齿缘在小于 40 岁组比例更高,为 52.27% (99 眼)。因此,周边无血管区大小存在较大变异^[19]。关于周边部视网膜无血管区是先天存在还是后天毛细血管闭塞形成目前尚存在争议,但正常眼周边无血管区不应视为病理改变,也无需过度处理。目前,关于正常眼周边部无血管区的报道不多,其变化及转归尚不清楚,需进一步观察^[19]。

周边微血管瘤和毛细血管扩张也是较常见荧光表现。Shah 等^[17]研究发现,41.4% (24 眼) 的眼周边视网膜血管有微血管瘤。本研究中发现 31.58% (60 眼) 的眼出现微血管瘤,18.75% (36 眼) 的眼出现微血管扩张。毛细血管扩张及微血管瘤提示周边视网膜微循环异常、局部供血不足,可能与年龄、系统性疾病及服

用降压药物等有关^[17]。

造影晚期周边视网膜可出现轻微荧光渗漏的征象。Lu 等^[2]研究发现,19.8% (20 眼) 的眼存在周边轻微渗漏,眼部超声生物显微镜检查 (ultrasound biomicroscopy, UBM) 提示部分睫状体部厚度增加,且这些患者多伴黑影飘动或视力下降,推测可能是程度轻或极早期的中间葡萄膜炎。本研究 Seo 等^[20]分别在中 29.47% (56 眼) 和 46.9% (30 眼) 的眼中观察到晚期周边轻微渗漏,比例较 Lu 等^[2]高。中间葡萄膜炎在人群中的发病率低^[21],推测该种渗漏可能还有其他原因,如周边玻璃体皮质黏连等。因此,对于周边部该荧光征象需要准确结合其他眼部体征和病史,审慎描述和评价,避免过度治疗。

另外,周边部视网膜还可出现血管走形的异常,如直角血管 (70.69%)、终末血管网 (77.59%),周边视网膜血管可表现为吻合型 (55%) 和分枝型 (45%)^[17,20]。吻合型中微血管异常比例更高,推测其形成与血管自后极部出芽增生时周围血管内皮生长因子浓度有关^[22]。以上血管走形的影响因素尚不明确,需进一步观察周边血管形态特征与疾病之间的联系。

3 正确认识周边部视网膜荧光特征的意义

传统 FFA 的正常荧光和异常荧光的表现已较明确。周边部荧光表现不同于后极部及赤道部,需考虑 RPE 分布不同、色素差异、血管发育及玻璃体后皮质等因素,还要关注年龄及全身代谢疾病的影响。对于部分荧光表现还需要动态全程分析,并结合彩色眼底照相和前置镜检查。周边部高荧光不应诊断为 RPE 变性,周边部视网膜血管轻微渗漏不可轻易诊断为中间葡萄膜炎,周边生理性无血管区不应诊断为 RVO 等血管性疾病周边无灌注区。

近年来,引入了 ISI 的概念以分析 UWFFA 下无灌注区。研究表明,ISI 与黄斑水肿和视网膜新生血管关系密切^[9-10,23]。因此,正确认识眼周边生理性无血管区的存在对判断 RVO 及 DR 等视网膜血管性疾病无灌注区面积、准确计算 ISI 具有重要意义,有助于明确不同区域 ISI 与黄斑水肿及视网膜新生血管的关系,避免过度治疗。

4 小结

FFA 是一种有价值的检查方法,但不能孤立解读其图像,应与检眼镜或彩色眼底照相结合起来。对于周边部视网膜的荧光征象,应当依据病史和裂隙灯显微镜、检眼镜等眼科检查进行判断。阅片时还应注意

造影不同时期的变化,以及同一患者每次检查间的差异,中轴位拍摄与眼位引导后拍摄图片的差异,中轴位拍摄时上方和下方清晰度低的问题。目前国内 200TX 版本设备还要注意周边图像畸变的问题^[23]。

今后还需积累更多正常眼影像学资料,与系统性疾病及年龄相关性眼病对比研究,并长期随访,将周边荧光特征总结归纳,形成共识。在临床工作中需审慎解读 UWFFA 周边部荧光征象,特别是在判断 RVO、DR 等血管性疾病时,要全面考虑,避免过度治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wolfe DR. Fluorescein angiography basic science and engineering [J]. *Ophthalmology*, 1986, 93 (12) : 1617 - 1620. DOI: 10. 1016/S0161-6420(86) 33521-8.
- [2] Lu J, Mai G, Luo Y, et al. Appearance of far peripheral retina in normal eyes by ultra-wide field fluorescein angiography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 173 : 84 - 90. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 09. 024.
- [3] Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2012, 32(4) : 785 - 791. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182278b64.
- [4] Nicholson BP, Nigam D, Miller D, et al. Comparison of wide-field fluorescein angiography and 9-field montage angiography in uveitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (3) : 673 - 677. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2013. 12. 005.
- [5] Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96 (5) : 694 - 698. DOI: 10. 1136/bjophthalmol- 2011-300774.
- [6] 王林妮, 于荣国, 杨锦, 等. 超广角荧光素血管造影在视网膜静脉阻塞周边血管改变评估中的应用价值 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(8) : 625 - 628. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 08. 011.
Wang LN, Yu RG, Yang J, et al. The application of ultra-wide field fluorescein angiography in the evaluation of peripheral vascular changes following retinal vein occlusion [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(8) : 625-628. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 08. 011.
- [7] 陈长征, 许阿敏. 提升超广角荧光素眼底血管造影技术应用水平, 深化周边眼底特征观察及临床意义研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(1) : 7-9. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 01. 003.
Chen CZ, Xu AM. Improve our understanding of ocular fundus diseases with ultra-wide-field fluorescein angiography [J]. *Chin J Ocular Fundus Dis*, 2017, 33(1) : 7-9. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 01. 003.
- [8] Thomas AS, Thomas MK, Finn AP, et al. Use of the ischemic index on widefield fluorescein angiography to characterize a central retinal vein occlusion as ischemic or nonischemic [J]. *Retina*, 2018, 39 (6) : 1033 - 1038. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000002126.
- [9] Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion [J]. *Retina*, 2011, 31(1) : 105 - 110. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181e36e6d.
- [10] Kwon S, Wykoff CC, Brown DM, et al. Changes in retinal ischaemic index correlate with recalcitrant macular oedema in retinal vein occlusion: WAVE study [J]. *British J Ophthalmol*, 2018, 102 (6) : 1066 - 1071. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-311475.
- [11] Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes [J]. *Am*

- J Ophthalmol, 1996, 121 (2) : 181-189. DOI: 10. 1016/S0002-9394 (14) 70583-5.
- [12] Spitznas M, Bornfeld N. The architecture of the most peripheral retinal vessels [J]. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 1977, 203(3-4) : 217-229. DOI: 10. 1007/BF00409828.
- [13] Pischel DK. Detachment of the vitreous as seen with slit-lamp examination [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1952, 50 (6) : 329-335. DOI: 10. 1136/bjo. 36. 12. 698.
- [14] Morse PH. Ocular anatomy, embryology, and teratology [J]. JAMA, 1983, 249(20) : 2830-2831. DOI: 10. 1001/jama. 1983. 03330440066046.
- [15] von Leithner PL, Ciurtin C, Jeffery G. Microscopic mammalian retinal pigment epithelium lesions induce widespread proliferation with differences in magnitude between center and periphery [J]. Mol Vis, 2010, 16(63-65) : 570-581. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181d50aa9.
- [16] Lengyel I, Csutak A, Florea D, et al. A population-based ultra-widefield digital image grading study for age-related macular degeneration-like lesions at the peripheral retina [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (7) : 1340-1347. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 03. 005.
- [17] Shah AR, Abbey AM, Yonekawa Y, et al. Widefield fluorescein angiography in patients without peripheral disease: a study of normal peripheral findings [J]. Retina, 2016, 36(6) : 1087-1092. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000878.
- [18] Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett ME. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children [J]. J AAPOS, 2012, 16(3) : 234-237. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2011. 12. 157.
- [19] Singer M, Sagong M, van Hemert J, et al. Ultra-widefield imaging of the peripheral retinal vasculature in normal subjects [J]. Ophthalmology, 2016, 123(5) : 1053-1059. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 01. 022.
- [20] Seo EJ, Kim JG. Analysis of the Normal peripheral retinal vascular pattern and its correlation with microvascular abnormalities using ultra-widefield fluorescein angiography [J]. Retina, 2019, 39(3) : 530-536. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001984.
- [21] 杨培增, 李绍珍. 葡萄膜炎研究现状: IV. 中间葡萄膜炎 (一) [J]. 眼底病, 1991, 7(3) : 188-192.
- [22] Kaneko Y, Moriyama M, Hirahara S, et al. Areas of nonperfusion in peripheral retina of eyes with pathologic myopia detected by ultra-widefield fluorescein angiography [J]. Invest Ophthalmol & Vis Sci, 2014, 55(3) : 1432-1443. DOI: 10. 1167/iovs. 13-13706.
- [23] Tan CS, Chew MC, Hemert JV, et al. Measuring the precise area of peripheral retinal non-perfusion using ultra-widefield imaging and its correlation with the ischaemic index [J]. British J Ophthalmol, 2016, 100(2) : 235-242. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2015-306652.

(收稿日期: 2019-10-21 修回日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions) 5 个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明研究设计类型。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须提供统计学检验量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文标题(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、官方认可的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请另起一行提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohui@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)