

糖尿病黄斑水肿中光相干断层扫描生物学标志物研究进展

蒋婧文 综述 陈长征 审校

武汉大学人民医院眼科中心 430060

通信作者:陈长征,Email:whuchenzh@163.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者常见的眼部并发症,而糖尿病黄斑水肿(DME)是 DR 患者视力丧失的主要原因,因此 DME 的早期诊治有重要临床意义。光相干断层扫描(OCT)检查可实现视网膜和脉络膜各个层次的高质量成像,已广泛应用于临床,可用于 DME 的诊断和治疗效果的长期随访。近年来研究发现 DME 在 OCT 图像上视网膜和脉络膜层次的各种相关改变,包括玻璃体黄斑界面异常、内层视网膜结构紊乱、视网膜内节-外节连续性破坏、外界膜连续性破坏、外层视网膜管型、高反射点、视网膜内囊样积液、中心凹下神经视网膜脱离、低光学反射点、中心凹下脉络膜厚度改变、脉络膜血管指数变化等。这些改变与 DME 的预后相关,因此可将其作为 DME 的生物学标志物,本文就此方面的研究进展进行综述。

【关键词】 光相干断层扫描;糖尿病黄斑水肿;生物学标志物;糖尿病视网膜病变;综述

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00264

Research progress in biomarkers of diabetic macular edema on optical coherence tomography

Jiang Jingwen, Chen Changzheng

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

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

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a common ocular complication in patients with diabetes, and diabetic macular edema (DME) is the main cause of vision loss in patients with DR, so the early diagnosis and treatment of DME is of an important clinical significance. Optical coherence tomography (OCT) can provide high-quality imaging of retina and choroid. It has been widely used in clinical practice and can be used for long-term follow-up of the diagnosis and treatment of DME. Recent studies have found various characteristic changes in retina and choroidal layer of DME on OCT, including vitreomacular interface abnormalities, disorganization of retinal inner layers, inner segment-outer segment (IS-OS) continuity destruction, external limiting membrane continuity destruction, outer retinal tubulations, hyperreflective foci, intraretinal cystic fluid, subfoveal neuroretinal detachment, low optical reflectivity, subfoveal choroidal thickness change, and choroidal vascularity index change, etc. These changes are related to the prognosis of DME, so they can be used as biomarkers of DME. This paper reviews the research progress in this field.

【Key words】 Optical coherence tomography; Diabetic macular edema; Biomarkers; Diabetic retinopathy; Review

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00264

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的眼部并发症,可导致视力丧失,严重者致盲。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是指糖尿病引起的黄斑中心凹 1 个视盘直径内视网膜微血管渗漏导致细胞外液积聚所致的视网膜增厚或硬性渗出^[1-2]。有研究报道,约 25% 的糖尿病患者可能发生 DME^[3]。DME 的发病机制尚不明确,目前认为是组织缺氧导致的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调,引起血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的破坏,血管通透性增加导致黄斑区视网膜内和视网膜下液体积聚。DME 是 DR 患者视力丧失

的主要原因,若未及时治疗,约 50% 的 DME 患眼可能在 2 年内丧失 2 行以上的视力^[4],因此早期诊断和治疗尤为关键。目前针对 DME 的治疗主要有抗 VEGF 药物治疗、激光治疗、糖皮质激素治疗以及手术治疗,需要寻找合适的检查手段,发现敏感的生物标志物进行长期随访,以确定最佳治疗时机,并预测治疗效果。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可无创地高质量成像视网膜和脉络膜的各个层次,可用于眼底疾病的早期诊断和长期随访。OCT 成像可用于 DME 患眼水肿的分型、严重程度评估以及治疗后消退情况监测。目前已有研究观察到 DME 在 OCT 上视网膜和脉络膜层次图像的特

征性改变,包括玻璃体黄斑界面异常、内层视网膜结构紊乱、内节-外节(inner segment-outer segment, IS-OS)连续性破坏、外界膜连续性破坏、外层视网膜管型、高反射点、视网膜内囊样积液、中心凹下神经视网膜脱离、低光学反射点、中心凹下脉络膜厚度改变、脉络膜血管指数变化等,可将其作为 DME 的生物学标志物,帮助监测 DME 的进展以及视力预后情况,对临床 DME 的诊断及长期治疗随访有重要意义。

1 玻璃体黄斑界面异常

玻璃体视网膜界面由玻璃体后皮质、视网膜内界膜及 Müller 细胞末端组成,其完整性对维持视功能具有重要作用。当玻璃体的组织结构损伤,玻璃体后皮质与内界膜分离,发生玻璃体后脱离,促进视网膜表面细胞的迁移和滞留,继而发生玻璃体黄斑界面异常(vitreomacular interface abnormalities, VMIA)。VMIA 包括视网膜前膜(epiretinal membrane, ERM)和玻璃体视网膜粘连(vitreomacular attachment, VMA),OCT 上表现为玻璃体黄斑处的高反射膜。Karatas 等^[5]发现顽固性弥漫性 DME 与玻璃体对毛细血管牵拉相关。Wong 等^[6]研究发现 DME 眼中基线处 ERM 的存在提示较差的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),经抗 VEGF 治疗后,观察到患眼中 VMA 发生有产生或消失的动态变化,而 ERM 不随治疗发生改变^[6],提示 ERM 对抗 VEGF 药物的反应不佳。研究发现有 VMIA 的患眼经贝伐单抗治疗后视力提升不明显^[7]。ERM 的存在通常预示较差的预后,ERM 的长期存在可能导致慢性结构变化,从而降低潜在的视力改善能力^[6]。

2 视网膜改变

2.1 内层视网膜结构紊乱

视网膜内层结构包括神经节细胞层-内丛状层(ganglion cell layer-inner plexiform layer, GCL-IPL)复合物、内核层和外丛状层(outer plexiform layer, OPL)。内层视网膜结构紊乱(disorganization of retinal inner layers, DRIL)定义为正常内层视网膜层次结构紊乱,导致 OCT 上各层次间边界不清。研究多采用视网膜中心凹 1 000 μm ~3 000 μm 区域测量 DRIL 的水平范围^[8]。

DRIL 是 DME 较为可靠的生物学标志物,它可能代表了视觉信息从光感受器到神经节细胞途径的破坏。DRIL 的形成可能与视网膜毛细血管灌注异常有关,研究发现 DRIL 与 DR 患者的视网膜毛细血管无灌注区域面积大小相关^[9],且 DME 眼中 OCT 血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)的视网膜浅层及深层的灌注异常区域与 DRIL 的位置相对应^[10]。DRIL 的存在代表了较差的基线处视力及预后情况, Sun 等^[11]首先提出 DME 患眼中 DRIL 与视敏度相关,在视网膜中心 1 000 μm 范围内,基线处更严重的 DRIL 提示治疗后更差的视敏度,并且在抗 VEGF 治疗后 8 个月,DRIL 恢复的患眼比持续性 DRIL 的患眼具有更佳的视敏度。因此 DRIL 通常预示了 DME 眼较差的预后。

2.2 外层视网膜改变

2.2.1 IS-OS 连续性破坏 IS-OS 层在 OCT 上表现为高反射带,IS-OS 连续性的破坏代表了黄斑光感受器的损伤。目前研究已发现 IS-OS 连续性在部分视网膜疾病中的意义,如视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)、色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa, RP)、中心性浆液性脉络膜视网膜炎变(central serous chorioretinopathy, CSC)等^[12]。Maheshwary 等^[12]研究发现,在未治疗或已治疗的 DME 眼中,IS-OS 连续性的破坏均对视敏度有重要影响,其中断百分比越高,视敏度越低,提示 IS-OS 连续性可作为患眼预视力的预测因子。同样有研究发现经过玻璃体腔内注射地塞米松治疗后,IS-OS 连续性较好的患眼 BCVA 更好^[13]。IS-OS 连续性可较准确预测患者视力及预后情况,目前较为公认的观点是 IS-OS 连续性的缺失能够可靠地提示更差的视力预后,并且其对 VA 的影响与 DME 眼水肿是否消退无关。

2.2.2 外界膜连续性破坏 外界膜是 Müller 细胞与光感受器的连接复合体,并可阻隔大分子物质的通过。在 DME 眼中,外界膜的破坏可能使脂质或蛋白质外渗,继而流入视网膜下腔并损害光感受器;反之,光感受器的损坏也可能导致外界膜的破坏。因此外界膜与 DME 患眼的视力损害相关。Mori 等^[14]研究 62 只 DME 患眼发现,经抗 VEGF 治疗后,基线处完全缺失的外界膜未见明显结构改善,部分缺失的外界膜可见明显结构改善;并且外界膜的破坏与较差的 BCVA 显著相关,提示外界膜可作为 DME 患眼视力预后的预测因子。与 IS-OS 连续性相似,外界膜连续性的破坏可预测 DME 患眼更差的预后。

2.2.3 外层视网膜管型 外层视网膜管型(outer retinal tubulations, ORTs)在 OCT 上表现为围绕低信号的环形或卵圆形高信号边界,由 Curcio 等^[15]首先在晚期年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患眼的组织学研究发现。ORTs 始终位于视网膜外核层,其形成机制尚不清楚,目前推测由光感受器破坏后重排形成,其高信号边界可能是视锥细胞退化后的线粒体,ORTs 可能损伤视网膜外层结构,随时间迁移在病程中自发减少。ORTs 常出现在不同的视网膜下纤维化、脉络膜新生血管(choroidal neovascular, CNV)或视网膜退行性疾病中。研究发现 ORTs 在 DME 患眼中的发生率较高,在抗 VEGF 治疗过程中呈现动态变化,如消退、缩小、复发或扩大,且 ORTs 提示了较差的 BCVA 及其他预后相关指标,这可能与光感受器的不可逆破坏有关^[16]。ORTs 提示了较差的视力预后,并可随治疗过程出现改变,因此其不能作为疾病的活动性指标。

2.3 其他视网膜改变

2.3.1 高反射点 高反射点(hyperreflective foci, HRF)定义为 OCT 上可见的所有视网膜层中均可出现的界限清楚的点,由 Bolz 等^[17]首先于 2009 年观察 DME 患眼后提出。目前认为 HRF 的存在提示了视网膜活动性炎症,其形成与小胶质细胞的活化和积聚有关。由于小胶质细胞可以释放细胞因子 CD14 参与炎症反应,而 DME 患眼房水中的 CD14 水平与 OCT 上 HRF 的数量之间具有高度相关性^[18],证明 HRF 的形成与小胶质细胞有关。而小胶质细胞的活化可发生在包括 DR 在内的各类

视网膜退行性疾病中。在 DR 眼中,HRF 早期位于视网膜内层,然后迁移至视网膜外层。

HRF 在 DME 治疗过程中可呈现出消退或出现的快速反应。抗 VEGF 药物可抗活化的小胶质细胞及新生血管形成。研究发现经抗 VEGF 治疗或糖皮质激素治疗后,DME 患眼中的 HRF 数量均有明显下降^[19]。HRF 与 DME 患眼视力的关系研究发现,基线处持续存在的 HRF 预示着不佳的 BCVA,但 BCVA 与 HRF 的数量无明显相关性^[13]。HRF 是目前较为公认的 DME 在 OCT 上的特征性改变,经治疗后可消退。

2.3.2 视网膜内囊样积液 视网膜内囊样积液 (intraretinal cystoid space, IRC) 包括外核层和内核层中的囊样改变,大部分视力受损的 DME 眼基线处可同时伴有外核层及内核层囊肿。外核层的囊样改变可能损害 IS-OS 连续性并对中枢视觉产生不可逆的影响。研究报道,中心凹附近大的外核层囊样改变会影响黄斑功能,且抗 VEGF 治疗后视敏度更差,这可能与视网膜内积液对光感受器代谢功能产生影响,从而降低视网膜敏感性有关;而内核层囊肿或小的囊样改变对视网膜功能的影响较小^[20]。另有研究发现,基线处 DME 患眼中 IRC 的存在及定位与玻璃体腔内注射地塞米松治疗后 BCVA 无关^[13]。目前认为 IRC 的存在与视力预后无明显相关,但这仍需进一步的长期研究加以验证。

2.3.3 中心凹下神经视网膜脱离 中心凹下神经视网膜脱离 (subfoveal neuroretinal detachment, SND) 是由视网膜或脉络膜循环向视网膜下空间渗漏形成,OCT 上可见高反射脱离视网膜边界,DME 眼中的 SND 可能由外界膜损伤所致的小胶质细胞牵引或异常脉络膜血流导致,且与玻璃体内炎性因子及更差的视力预后相关。SND 与 DME 的持续时间或严重程度无关,可在 DME 早期出现,也可在视网膜内液体重吸收之前或之后消失。Vujosevic 等^[21]的一项研究对比伴 SND 及不伴 SND 的 DME 眼,结果发现 SND 的存在与外界膜的损伤显著相关,伴 SND 比不伴 SND 的 DME 眼 VA 更低。经糖皮质激素及抗 VEGF 治疗后,DME 眼大部分 SND 均可消退^[19]。SND 的存在通常提示较差的视力预后,但治疗后大部分 SND 可消退。

2.3.4 低光学反射点 为了准确评估视网膜中液体的数量并对其定位,Farinha 等^[22]提出了一种新的 OCT 图像算法——OCT 渗漏地形图 (OCT-leakage mapping, OCT-L),可识别并显示内界膜和视网膜色素上皮-Bruch 膜之间低于正常光学反射率的位点。该算法通过 A 扫描模式为 OCT 图像上的光学反射位点分配一个简单代表值,并将其描绘为逐层视网膜的二维图像。OCT-L 上低于正常光学反射率的位点即低光学反射点 (low optical ratio, LOR),用白色区域表示。因细胞核具有高反射率,LOR 被认为代表细胞外异常积液的区域。

研究表明 LOR 可出现在多种类型的视网膜水肿患眼中,如 AMD、CSC 和 DME 等。Santos 等^[23]研究发现在 DME 患眼中,抗 VEGF 治疗后视网膜各层 LOR 随水肿消退均有减少,在 OPL、外核层+IS 和 OS 层中减少幅度最大。研究同样发现患眼中较高的 LOR 提示了治疗后更差的 BCVA,OPL 层中的 LOR 水平可作为 BCVA 良好的预测因子,BCVA 的改善程度可能取

决于视网膜外层的异常视网膜液减少程度。OCT-L 为 DME 患眼提供了新的无创性随访手段,在评估各层视网膜异常积液的位置以及病程中水肿变化的定量中具有前景。

3 脉络膜改变

3.1 中心凹下脉络膜厚度变化

脉络膜为外层视网膜提供血供,其结构或血管系统的破坏可影响视网膜功能。尽管 DR 的主要病变在视网膜血管系统中,但在脉络膜层中也可以观察到相关的变化,如局灶性血管扩张、毛细血管狭窄、局灶性瘢痕等。中心凹下脉络膜厚度 (subfoveal choroidal thickness, SFCT) 在 OCT 上用中心凹下高反射的视网膜色素上皮外边缘至内巩膜缘的距离测定,脉络膜的改变可能与缺氧导致的脉络膜血流的变化有关^[24]。Ünlü 等^[25]对 DR 患眼进行研究,发现 SFCT 与 DR 的严重程度呈正相关,但与 DME 的存在无显著相关。Kim 等^[26]研究则发现 DME 眼脉络膜较正常眼显著增厚。在 DR 眼中,VEGF 对脉络膜作用可能的机制为舒张脉络膜血管,增加脉络膜血流,继而增加脉络膜毛细血管层厚度,但其对脉络膜影响尚不完全清楚。研究发现,抗 VEGF 治疗后 1 个月,DME 眼的 SFCT 较基线水平有显著下降,但未达到基线值^[25]。除抗 VEGF 治疗外,全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 也是目前对 DME 患眼的主流治疗方式之一。研究表明,PRP 治疗后患眼脉络膜血流减少,脉络膜层萎缩性变薄^[26]。由于 SFCT 的测量个体差异大,可重复性较差,SFCT 与 DME 的关系尚存在争议,仍需大样本的随访观察进行研究。

3.2 脉络膜血管指数

脉络膜血管指数 (choroidal vascularity index, CVI) 是一种新的基于 OCT 图像的脉络膜定量算法,通过二值化处理用脉络膜血管腔面积与脉络膜总面积之比计算,反映了脉络膜血管灌注情况。研究表明,与健康眼相比,DR 眼中的脉络膜毛细血管丢失比例明显升高,这可能导致 RPE 和外层视网膜的缺氧,诱导 VEGF 上调,从而导致 DR 恶化^[27]。与健康眼相比,DR 患眼的 CVI 显著降低,且 DR 严重程度越高的患眼 CVI 越低;CVI 越低的 DME 患眼治疗后的 VA 越差^[28]。CVI 可能指示潜在疾病或 DR 的严重程度,并且可能不受全身情况及 VEGF 释放引起的继发性变化的影响。目前认为 CVI 可反映脉络膜血管灌注及分布情况,且与 SFCT 相比,CVI 变异程度更小,可作为评估脉络膜情况更稳定的指标,但其与吲哚菁绿荧光血管造影结果的关系仍待进一步研究证实。

目前的研究已发现 DME 在 OCT 上的各类生物学标志物及其与病情变化和视力预后的相关性,为临床诊疗以及预后随访提供了重要方式,因此我们要重视在 DME 患者治疗过程中运用 OCT 检查进行随访,观察其特征性改变与视力预后之间的关系,联系病理学相关知识对其临床意义进行理解,从而更好地了解疾病并监测病情变化。尽管如此,部分生物学标志物仍存在争议,亟待更大量与长期的研究探索 DME 与其关系。CVI 和 LOR 是具有前景的 OCT 生物学标志物,未来可对其进行长期随访研究,以深入了解其临床意义。目前已有研究发现部分

DME 的 OCT 生物学标志物与眼内相关细胞因子水平有关,对两者相关性的研究可从细胞因子层面深入了解生物学标志物,并帮助我们进一步探究 DME 的发病机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Acón D, Wu L. Multimodal imaging in diabetic macular edema [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(1): 22-27. DOI: 10. 22608/APO. 2017504.
- [2] 唐仕波. 在正确认识糖尿病性黄斑水肿的基础上合理选择其治疗方法[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(2): 97-100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 02. 001.
Tang SB. Appropriate selection of the managements based on the understanding of diabetic macular edema [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(2): 97-100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 02. 001.
- [3] Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Zarranz-Ventura J, et al. Anatomic response to intravitreal dexamethasone implant and baseline aqueous humor cytokine levels in diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(5): 1336-1343. DOI: 10. 1167/iovs. 18-26215.
- [4] Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(4): e540-e544 [2019-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318792/>. DOI: 10. 1111/aos. 13935.
- [5] Karatas M, Ramirez JA, Ophir A. Diabetic vitreopapillary traction and macular oedema [J]. *Eye (Lond)*, 2005, 19(6): 676-682. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6701622.
- [6] Wong Y, Steel D, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(4): 733-742. DOI: 10. 1007/s00417-016-3562-0.
- [7] Wu PC, Lai CH, Chen CL, et al. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(1): 59-64. DOI: 10. 1089/jop. 2011. 0070.
- [8] Grewal DS, Hariprasad SM, Jaffe GJ. Role of Disorganization of retinal inner layers as an optical coherence tomography biomarker in diabetic and uveitic macular edema [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(4): 282-288. DOI: 10. 3928/23258160-20170329-02.
- [9] Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(8): 735-741. DOI: 10. 1111/ceo. 12557.
- [10] Spaide RF. Volume-rendered optical coherence tomography of diabetic retinopathy pilot study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(6): 1200-1210. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 09. 010.
- [11] Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1309-1316. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 2350.
- [12] Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(1): 63-67. e1. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2010. 01. 039.
- [13] Zur D, Igliecki M, Busch C, et al. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2): 267-275. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 08. 031.
- [14] Mori Y, Suzuma K, Uji A, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39161 [2019-06-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27966644>. DOI: 10. 1038/srep39161.
- [15] Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(7): 1236-1249.
- [16] Huang XL, Song YP, Ding Q, et al. Evaluation of outer retinal tubulations in diabetic macular edema underwent anti-VEGF treatment [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(3): 442-450. DOI: 10. 18240/ijo. 2019. 03. 15.
- [17] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(5): 914-920. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2008. 12. 039.
- [18] Lee H, Jang H, Choi YA, et al. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2): 715-721. DOI: 10. 1167/iovs. 17-23042.
- [19] Vujosevic S, Torresin T, Bini S, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(5): 464-471. DOI: 10. 1111/aos. 13294.
- [20] Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12): 6710-6714. DOI: 10. 1167/iovs. 09-5064.
- [21] Vujosevic S, Torresin T, Berton M, et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 181: 149-155. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2017. 06. 026.
- [22] Farinha C, Santos T, Marques IP, et al. OCT-leakage mapping: a new automated method of OCT data analysis to identify and locate abnormal fluid in retinal edema [J]. *Ophthalmol Retina*, 2017, 1(6): 486-496. DOI: 10. 1016/j. oret. 2017. 03. 004.
- [23] Santos AR, Alves D, Santos T, et al. Measurements of retinal fluid by optical coherence tomography leakage in diabetic macular edema: a biomarker of visual acuity response to treatment [J]. *Retina*, 2019, 39(1): 52-60. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001905.
- [24] Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(8): 1060-1063. DOI: 10. 1136/bjo. 2003. 035345.
- [25] Ünlü C, Erdogan G, Gunay BO, et al. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(1): 147-158. DOI: 10. 1007/s10792-016-0242-3.
- [26] Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5): 3378-3384. DOI: 10. 1167/iovs. 12-11503.
- [27] Cao J, McLeod S, Merges CA, et al. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(5): 589-597. DOI: 10. 1001/archophth. 116. 5. 589.
- [28] Gupta C, Tan R, Mishra C, et al. Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema-A novel OCT based imaging biomarker [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0207435 [2019-06-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30533048>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0207435.

(收稿日期:2020-02-17 修回日期:2020-08-05)

(本文编辑:张宇)