· 临床研究 ·

# 糖尿病患者早期黄斑区微循环定量检测及其与视力的相关性

徐敏　聂露娟　张雪　陈放
扬州大学附属苏北人民医院眼科，扬州 225001
通信作者：陈放，Email：cfyzsbyy@163.com

【摘要】 **目的**　分析糖尿病患者早期黄斑区微循环变化及其与视力的相关性。 **方法**　采用横断面研究方法，收集 2019 年 12 月至 2020 年 9 月于扬州大学附属苏北人民医院确诊的不合并糖尿病视网膜病变（NDR）患者 75 例 75 眼作为 NDR 组、非增生性糖尿病视网膜病变（NPDR）患者 33 例 33 眼作为 NPDR 组，另收集年龄匹配的健康体检者 35 人 35 眼作为对照组。采用 RTVue XR 光相干断层扫描血管仪扫描受检者黄斑区 3 mm×3 mm 的光相干断层扫描血管成像（OCTA）图像，采用 Angio Vue 软件系统对检测数据进行量化。分析并比较 3 个组患者黄斑中心凹无血管区（FAZ）面积及周长、非圆度指数（AI）、浅层和深层 FAZ 轮廓异常分级、浅层毛细血管网（SCP）和深层毛细血管网（DCP）血流密度和 FAZ 旁宽 300 μm 区的毛细血管（FD300）血流密度，并分析各指标与视力的相关性。 **结果**　对照组、NDR 组和 NPDR 组间黄斑区 FAZ 面积、FAZ 周长、AI 总体比较，差异均无统计学意义（$F=1.948$，$P=0.146$；$F=2.632$，$P=0.075$；$H=5.582$，$P=0.061$）。对照组、NDR 组和 NPDR 组黄斑区浅层 FAZ 轮廓异常眼的比例分别为 22.9%（8/35）、37.3%（28/75）和 54.5%（18/33），深层 FAZ 轮廓异常眼的比例分别为 42.9%（15/35），70.7%（53/75）和 87.9%（29/33），其中 NPDR 组浅层及深层 FAZ 轮廓异常眼的比例明显高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。且随着 DR 病情程度的加重，无论是浅层还是深层 FAZ，轮廓异常眼的分级均呈现逐渐升高趋势（$\chi^2=9.827$、9.030，均 $P<0.05$）。对照组、NDR 组和 NPDR 组旁中心凹 DCP 血流密度分别为［52.50（50.70，54.80）］%、［50.40（48.40，52.60）］%和［48.30（43.60，51.55）］%，DCP 血流密度分别为［49.90（47.70，51.80）］%、［47.30（45.20，50.10）］%和［45.80（41.30，48.60）］%，总体比较差异均有统计学意义（$H=21.719$、21.652，均 $P<0.001$），组间两两比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。NPDR 组中心凹 SCP 血流密度、中心凹 DCP 血流密度、FD300 血流密度明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。各组旁中心凹 SCP 血流密度、SCP 血流密度总体比较，差异均无统计学意义（$H=5.290$、5.534，均 $P>0.05$）。糖尿病患者的旁中心凹 SCP 血流密度及 SCP 血流密度与 LogMAR 最佳矫正视力（BCVA）均呈负相关（$r_s=-0.305$、$-0.330$，均 $P<0.05$），浅层 FAZ 轮廓分级与 LogMAR BCVA 呈正相关（$r_s=0.353$，$P<0.05$）。 **结论**　糖尿病患者出现临床可见眼底病变前即可出现旁中心凹 DCP 血流密度、DCP 血流密度及 FAZ 轮廓的异常，糖尿病患者旁中心凹 SCP 血流密度、SCP 血流密度及浅层 FAZ 轮廓分级等微循环异常与视力存在相关性。OCTA 在监测糖尿病患者视网膜病变进展和识别影响视功能的微循环参数方面有一定的作用。

【关键词】 糖尿病视网膜病变；微循环；视力；光相干断层扫描；血管成像；中心凹无血管区；血流密度
DOI：10.3760/cma.j.cn115989-20210419-00263

**Quantification analysis of macular microcirculation in early diabetic patients and its correlation with visual acuity**

*Xu Min, Nie Lujuan, Zhang Xue, Chen Fang*
*Department of Ophthalmology, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China*
*Corresponding author: Chen Fang, Email: cfyzsbyy@163.com*

[**Abstract**] **Objective**　To analyze the change of macular microcirculation in early diabetic patients and its correlation with visual acuity. **Methods**　A cross-sectional study was performed. Seventy-five eyes from 75 patients with non-diabetic retinopathy (NDR) and 33 eyes from 33 patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) were included in Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from December 2019 to September 2020. The patients were divided into the NDR group and NPDR group according to their condition. Another 35 eyes from 35 healthy subjects served as the control group. Optical coherence tomography angiography (OCTA) images were acquired over 3 mm×3 mm regions centered on the fovea using RTVue XR OCTA device and the data

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

were quantified with Angio Vue software. The area, perimeter and acircularity index (AI) of the macular foveal avascular zone (FAZ), the grading of abnormal superficial and deep FAZ contour, as well as the vessel density of superficial capillary plexuses (SCP), deep capillary plexuses (DCP) and a 300 μm ring area beside FAZ (FD300) were analyzed and compared among the three groups. The correlations between these indexes and visual acuity were analyzed. This study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of Subei People's Hospital affiliated to Yangzhou University (No. 2018KY-167). Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination. **Results** No statistically significant differences were found in the FAZ area, FAZ perimeter and AI among the three groups ($F=1.948$, $P=0.146$; $F=2.632$, $P=0.075$; $H=5.582$, $P=0.061$). The proportions of superficial and deep FAZ contour abnormality were 54.5% (18/33) and 87.9% (29/33) in the NPDR group, 37.3% (28/75) and 70.7% (53/75) in the NDR group, 22.9% (8/35) and 42.9% (15/35) in the control group, respectively, the proportions of superficial and deep FAZ contour abnormality in the NPDR group were significantly higher than those in the control group (both at $P<0.05$). With the aggravation of the condition, there were more eyes with high grades of abnormal superficial and deep FAZ contours ($\chi^2=9.827$, 9.030; all at $P<0.05$). The vessel density of parafoveal DCP was (52.50[50.70, 54.80]), (50.40[48.40, 52.60]), (48.30[43.60, 51.55])%, and the vessel density of DCP was (49.90[47.70, 51.80]), (47.30[45.20, 50.10]), (45.80[41.30, 48.60])% in the control group, NDR group and NPDR group respectively, and there were statistically significant differences among the three groups ($H=21.719$, 21.652; both at $P<0.001$), and statistically significant differences were found in pairwise comparisons among the three groups (all at $P<0.05$). The vessel densities of foveal SCP, foveal DCP and FD300 in the NPDR group were significantly lower than those in the control group (all at $P<0.05$). There was no statistically significant difference in vessel densities of parafoveal SCP and SCP found in the overall comparison among the three groups ($H=5.290$, 5.534; both at $P>0.05$). In diabetic mellitus patients, there were negative correlations between the vessel density of parafoveal SCP and LogMAR best corrected visual acuity (BCVA), and between the vessel density of SCP and LogMAR BCVA ($r_s=-0.305$, $-0.330$; both at $P<0.05$), and there was a positive correlation between the superficial FAZ contour grading and LogMAR BCVA ($r_s=0.353$, $P<0.05$). **Conclusions** Abnormal parafoveal DCP and DCP vessel density, as well as FAZ contour, appear in diabetic mellitus patients before the occurrence of visible fundus lesion, and the vessel density of parafoveal SCP and SCP, and superficial FAZ contour grading in diabetic mellitus patients are correlated with visual acuity. OCTA can help monitor disease progression and identify microcirculation parameters that affect visual function.

[**Key words**] Diabetic retinopathy; Microcirculation; Visual acuity; Tomography, optical coherence; Angiography; Foveal avascular zone; Vessel density

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210419-00263

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的微血管并发症,是因高血糖等多因素致视网膜毛细血管内皮损伤、基底膜增厚、血管闭塞至内皮屏障失代偿,最终引起出血、渗出的一种慢性、进行性视网膜血管病变。糖尿病患者一旦出现明显的出血、渗出等典型 DR 表现,将产生不可逆的视功能损伤。因此,早期发现糖尿病患者的微循环变化对糖尿病患者个性化的随访及早期干预至关重要。近年来越来越多的证据表明,在没有临床可见视网膜病变的糖尿病患者中已存在视网膜神经血管损伤。因此,检测和监控临床前期糖尿病患者的神经血管细微变化具有一定临床意义。光相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术是基于光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术发展的快速血管成像技术,能够准确、灵敏地显示视网膜内微血管异常、毛细血管无灌注区和视网膜新生血管等变化,能早期发现黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)形态改变,在 DR 早期诊断和预防中发挥重要作用。目前已有关于 OCTA 观察糖尿病患者临床前期视网膜微血管变化的研究,但结论并不统一。有研究发现在糖尿病患者出现临床可见眼底病变前,OCTA 即可发现黄斑区视网膜血流密度明显下降[1];亦有研究者发现无 DR 表现的青少年 1 型糖尿病患者黄斑区 FAZ 明显扩大,但旁中心凹血流密度无明显变化[2]。目前关于糖尿病患者的 OCTA 指标与视力的相关性研究较少,且大部分研究中患者的眼底改变已达增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)阶段或伴有糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)[3-4];研究对象的异质性导致研究结论不统一。本研究拟探讨无糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)和轻-中度非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者黄斑区微循环变化及其与视力的关系,为指导临床前期 DR 患者的管理提供理论依据。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

## 1　资料与方法

### 1.1　一般资料

采用横断面研究方法，收集 2019 年 12 月至 2020 年 9 月在苏北人民医院就诊的 1 型或 2 型糖尿病患者 108 例 108 眼。所有糖尿病患者均由苏北人民医院内分泌科医生按照美国糖尿病学会糖尿病诊断标准[5]确诊，由苏北人民医院资深眼科医生依据 2002 年 DR 新的国际临床分级标准[6]将糖尿病患者分为 NDR 患者 75 例 75 眼和轻中度 NPDR 患者 33 例 33 眼，分别作为 NDR 组和 NPDR 组。同期收集健康体检者 35 人 35 眼作为对照组，其中男 21 人 21 眼，女 14 人 14 眼。糖尿病患者排除标准：（1）合并未良好控制的高血压［收缩压>140 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）、舒张压>90 mmHg］者；（2）伴有其他可能影响眼底的全身疾病者，如血液病、自身免疫性疾病等；（3）伴有神经内科疾病者，如脑梗死、帕金森等；（4）屈光度绝对值≥6.0 D 者；（5）按照晶状体混浊分类方法Ⅱ（lens opacities classification system Ⅱ，LOCS Ⅱ），任一晶状体混浊>2 级者；（6）眼压>21 mmHg 或双眼眼压差>5 mmHg 或既往有青光眼病史者；（7）合并 DME 者；（8）有其他眼底疾病者，如视网膜静脉阻塞、黄斑前膜、玻璃体黄斑牵拉等；（9）既往有眼部治疗史者，如玻璃体切割手术史、视网膜激光光凝史、玻璃体内注药史。对照组纳入标准：（1）除轻度白内障及屈光不正外，无其他眼病和眼科手术史者；（2）最佳矫正视力（best corrected visual acuity，BCVA）≥1.0 且屈光度绝对值<3.0 D 者；（3）无糖尿病史、血糖和糖化血红蛋白正常、眼底无异常者。对照组排除标准：（1）患有严重高血压、心血管疾病等影响眼部血流的全身疾病者；（2）有白内障等屈光介质严重混浊导致低质量 OCTA 图像（扫描质量<6）者。3 个组间性别构成比、眼别构成比、年龄比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）（表 1）。3 个组间 BCVA 比较，差异无统计学意义（$H=1.861$，$P=0.394$）；NPDR 组患者糖尿病病程较 NDR 组长，差异有统计学意义（$U=919.500$，$P=0.034$）。本研究遵循《赫尔辛基宣言》，并经扬州大学附属苏北人民医院医学伦理委员会审核批准（批文号：2018KY-167）。所有受检者均了解本研究目的和方法并自愿签署知情同意书。

表 1　各组受检者基线特征比较

Table 1　Comparison of baseline characteristics of subjects in each group

| 组别 | 例数/眼数 | 性别构成比（男/女，$n$）[a] | 眼别构成比（右/左，$n$）[a] | 年龄（mean±SD，岁）[b] | 糖尿病病程［$M(Q_1,Q_3)$，年］[c] | BCVA[d]［$M(Q_1,Q_3)$，LogMAR］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 35/35 | 21/14 | 31/4 | 48.71±14.39 | - | 0.00(0.00,0.00) |
| NDR 组 | 75/75 | 48/27 | 72/3 | 51.92±13.07 | 6.0(1.0,12.0) | 0.00(0.00,0.05) |
| NPDR 组 | 33/33 | 20/13 | 27/6 | 53.55±10.19 | 10.0(5.5,14.0) | 0.00(0.00,0.05) |
| $\chi^2/H/U$ 值 | | 0.211 | 5.883 | 1.287 | 919.500 | 1.861 |
| $P$ 值 | | 0.900 | 0.530 | 0.279 | 0.034 | 0.394 |

注：（a：$\chi^2$ 检验；b：单因素方差分析；c：Mann-Whitney $U$ 检验；d：Kruskal-Wallis $H$ test 检验）　NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变；BCVA：最佳矫正视力；-：无数据

Note：（a：$\chi^2$ test；b：One-way ANOVA；c：Mann-Whitney $U$ test；d：Kruskal-Wallis $H$ test）　NDR：non-diabetic retinopathy；NPDR：non-proliferative diabetic retinopathy；BCVA：best corrected visual acuity；-：no data

### 1.2　方法

**1.2.1　常规检查**　采用国际标准视力表（上海申光公司）检查受检者 BCVA，并转换为 LogMAR 视力；采集患者空腹静脉血 1 ml，采用静脉血浆葡萄糖氧化酶测定法测定空腹血糖，采用离子交换高压液相色谱法测定患者糖化血红蛋白水平。

**1.2.2　黄斑区血流密度检测**　由同一位技术娴熟的眼科专业技术人员采用 OCTA 仪（RTVue XR，美国 Optovue 公司）进行检查。受检眼充分扩瞳后，嘱受检者端坐于 OCTA 仪器前并将下颌置于下颌托上，前额紧贴额托；对齐受检者瞳孔与仪器镜头后，嘱患者注视固视目标，调节扫描头与受检眼之间的距离，以优化视频图像。依据受检者的屈光状态调整图像清晰程度，尽量减少受检眼瞬目及移动，完成 Angio Retina 3.0 mm X 轴及 Y 轴上等间隔的 304 次 B 型扫描，获得黄斑区 3 mm×3 mm 的 OCTA 图像。为避免误差，重复扫描 3 次。选用图像位置居中且信号质量指数>6 的 OCTA 图像作为待分析图像，采用设备自带的 Angio Vue 软件系统进行数据分析。

**1.2.3　黄斑区微循环评估指标**　评估黄斑区浅层毛细血管网（superficial capillary plexuses，SCP）、深层毛细血管网（deep capillary plexuses，DCP）这 2 个层面的微循环指标。其中 SCP 是指从内界膜（internal limiting membrane，ILM）至内从状层（inner plexiform layer，IPL）上 10 μm 区域；DCP 是指 IPL 上 10 μm 至外从状层（outer plexiform layer，OPL）下 10 μm 区域。分析各层微循环指标：（1）FAZ 面积　视网膜连续毛细血管丛所包围的无血管区域的面积；（2）FAZ 周长　视网膜连续毛细血管丛所包围的无血管区域的周长；（3）非圆度指数（acircularity index，AI）　FAZ 的实际周长与同等面积的 FAZ 理论周长的比率；（4）FAZ 轮廓　参照文献［7］的标准，对所有研究对象根据

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

OCTA 图像分别进行浅层和深层 FAZ 轮廓分级(表 2);(5)中心凹血流密度　以黄斑中心凹为中心,直径为 1 mm 同心圆内的血流面积与此扫描范围面积的比率(图 1A);(6)旁中心凹血流密度　以黄斑中心凹为中心,直径 1 mm 与直径 3 mm 环形区域的血流面积与此扫描范围面积的比率(图 1B);(7)血流密度　以黄斑中心凹为中心,边长为 3 mm 的正方形内血流面积与此扫描范围面积的比率(图 1C);(8)FAZ 旁宽 300 μm 区的毛细血管(a 300 μm ring area beside FAZ, FD300)血流密度　从视网膜 ILM 至 OPL 下 10 μm 之间 FAZ 旁 300 μm 区域的血流面积与 FAZ 旁 300 μm 内总面积的比率(图 1D)。

### 1.3　统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。采用均衡分组单因素干预多水平研究设计,本研究中计量资料经 Shapiro-Wilk 检验,满足正态分布的数据资料以 mean±SD 表示,采用 Levene 检验证实组间方差齐性,NDR 组、NPDR 组和对照组间各资料总体差异比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-$t$ 检验;不满足正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,3 个组间各资料总体差异比较采用 Kruskal-Wallis $H$ 检验,组间多重比较采用 Mann-Whitney $U$ 检验,NDR 组与 NPDR 组糖尿病病程差异比较采用 Mann-Whitney $U$ 检验;计数资料采用频数和百分比表示,组间差异比较采用 $\chi^2$ 检验;3 个组 FAZ 轮廓异常眼数比例差异比较采用 $\chi^2$ 检验,进一步组间多重比较采用卡方分割法;3 个组 FAZ 轮廓异常分级眼数之间趋势差异采用趋势性 $\chi^2$ 检验;FAZ 面积、FAZ 周长、AI、FD300、SCP、DCP 和 FAZ 轮廓分级与 BCVA(LogMAR)的相关性均采用 Spearman 秩相关分析,并对相关系数进行假设检验。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

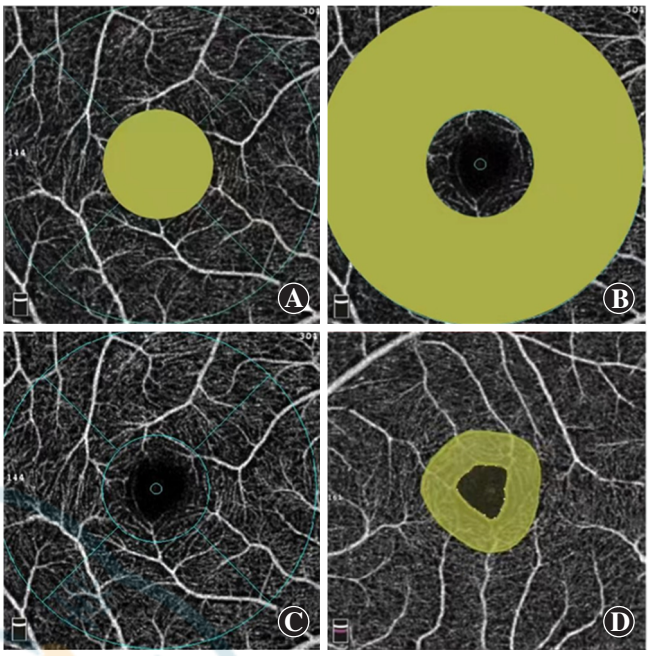


**图 1　健康对照眼 OCTA 黄斑区 3.0 mm×3.0 mm 扫描模式图**
A:中心凹血流密度图　B:旁中心凹血流密度图　C:血流密度图　D:FD300 血流密度图(黄色区域代表测量范围)

**Figure 1　OCTA images of a healthy eye acquired over 3.0 mm×3.0 mm region centered on the fovea**　A: Vessel density of fovea　B: Vessel density of parafovea　C: Vessel density　D: Vessel density of FD300 (The yellow area represented the measuring range)

## 2　结果

### 2.1　各组受检者 FAZ 相关指标比较

对照组、NDR 组和 NPDR 组 FAZ 面积、FAZ 周长和 AI 的总体比较,差异均无统计学意义($F$ = 1.948, $P$ = 0.146; $F$ = 2.632, $P$ = 0.075; $H$ = 5.582, $P$ = 0.061)(表 3)。对照组、NDR 组和 NPDR 组浅层 FAZ 轮廓异常眼的比例分别为 22.9%(8/35)、37.3%(28/75)和 54.5%(18/33),深层 FAZ 轮廓异常眼的比例分别为 42.9%(15/35)、70.7%(53/75)和 87.9%(29/33),3 个组间浅层和深层 FAZ 轮廓异常分级眼数比例总体比较,差异均有统计学意义($\chi^2$ = 7.269、16.359,均 $P$<0.05);NPDR 组浅层和深层 FAZ 异常眼的比例明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P$<0.05)(表 4)。将浅层及深层 FAZ 轮廓异常眼再进行分级,结果显示,随着 DR 病情进展,浅层及

**表 2　不同层 FAZ 轮廓分级标准**
**Table 2　Grading standard of the superficial and deep FAZ contours**

| 浅层 FAZ 轮廓分级标准 | | 深层 FAZ 轮廓分级标准 | |
|---|---|---|---|
| 轮廓分级 | 描述 | 轮廓分级 | 描述 |
| 0 级 | FAZ 轮廓正常,为平滑、对称的圆或椭圆形 | 0 级 | FAZ 轮廓无中断 |
| 1 级 | FAZ 轮廓不平滑,但并非完全不正常,为可疑破坏 | 1 级 | FAZ 轮廓不平滑,但并非病理性异常 |
| 2 级 | FAZ 轮廓破坏<周长的一半 | 2 级/3 级 | FAZ 轮廓在≤2 个象限中断 |
| 3 级 | FAZ 轮廓破坏≥周长的一半,但仍有部分轮廓规则 | 4 级 | FAZ 轮廓在≥3 个象限中断 |
| 4 级 | FAZ 轮廓完全破坏 | 8 级 | 无法评估 |
| 8 级 | 无法评估 | | |

注:FAZ:中心凹无血管区
Note: FAZ: foveal avascular zone

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

深层 FAZ 轮廓异常眼的分级亦呈逐渐升高趋势，差异均有统计学意义（$\chi^2$ = 9.827、9.030，均 $P$<0.05）（表 5，6）。

**表 3　各组受检者 FAZ 相关指标的比较**
**Table 3　Comparison of FAZ related indexes among various groups**

| 组别 | 眼数 | FAZ 面积（mean±SD，$mm^2$）[a] | FAZ 周长（mean±SD，mm）[a] | AI[M($Q_1$，$Q_3$)][b] |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 35 | 0.312±0.086 | 2.212±0.331 | 1.12(1.10，1.15) |
| NDR 组 | 75 | 0.347±0.109 | 2.382±0.432 | 1.14(1.12，1.17) |
| NPDR 组 | 33 | 0.360±0.116 | 2.414±0.423 | 1.14(1.12，1.18) |
| $F/H$ 值 | | 1.948 | 2.632 | 5.582 |
| $P$ 值 | | 0.146 | 0.075 | 0.061 |

注：（a：单因素方差分析；b：Kruskal-Wallis $H$ 检验）　FAZ：中心凹无血管区；NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变；AI：非圆度指数

Note：（a：One-way ANOVA；b：Kruskal-Wallis $H$ test）　FAZ：foveal avascular zone；NDR：non-diabetic retinopathy；NPDR：non-proliferative diabetic retinopathy；AI：acircularity index

**表 4　各组浅层和深层 FAZ 异常眼数分布比较[$n$(%)]**
**Table 4　Comparison of eye number of different grades of superficial and deep FAZ in each group [$n$(%)]**

| 组别 | 眼数 | 浅层 FAZ | | 深层 FAZ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 正常（0 级） | 异常（1~8 级） | 正常（0 级） | 异常（1~8 级） |
| 对照组 | 35 | 27(77.1) | 8(22.9) | 20(57.1) | 15(42.9) |
| NDR 组 | 75 | 47(62.7) | 28(37.3) | 22(29.3) | 53(70.7) |
| NPDR 组 | 33 | 15(45.5) | 18(54.5)[a] | 4(12.1) | 29(87.9)[a] |
| $\chi^2$ 值 | | 7.269 | | 16.359 | |
| $P$ 值 | | 0.026 | | <0.001 | |

注：与各自对照组比较，[a]$P$<0.05（$\chi^2$ 检验，$\chi^2$ 分割法）　FAZ：中心凹无血管区；NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变

Note：Compared with the respective control group，[a]$P$<0.05 ($\chi^2$ test，Partitions of $\chi^2$ method)　FAZ：foveal avascular zone；NDR：non-diabetic retinopathy；NPDR：non-proliferative diabetic retinopathy

**表 5　各组浅层 FAZ 异常眼不同分级眼数趋势比较[$n$(%)]**
**Table 5　Comparison of trend difference in eye number of different grades of superficial FAZ among different groups [$n$(%)]**

| 组别 | 眼数 | 不同 FAZ 分级眼数 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 级 | 2 级 | 3 级 | 4 级 | 8 级 |
| 对照组 | 8 | 5(62.5) | 3(37.5) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0(0.0) |
| NDR 组 | 28 | 10(35.7) | 14(50.0) | 3(10.7) | 1( 3.6) | 0(0.0) |
| NPDR 组 | 18 | 2(11.1) | 9(50.0) | 4(22.2) | 3(16.7) | 0(0.0) |
| $\chi^2$ 值 | | | | 9.827 | | |
| $P$ 值 | | | | 0.002 | | |

注：（趋势性 $\chi^2$ 检验）　FAZ：中心凹无血管区；NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变

Note：($\chi^2$ test for trend)　FAZ：foveal avascular zone；NDR：non-diabetic retinopathy；NPDR：non-proliferative diabetic retinopathy

**表 6　各组深层 FAZ 异常眼不同分级眼数趋势比较[$n$(%)]**
**Table 6　Comparison of trend difference in eye number of different grades of deep FAZ among different groups [$n$(%)]**

| 组别 | 眼数 | 不同 FAZ 分级眼数 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 级 | 2/3 级 | 4 级 | 8 级 |
| 对照组 | 8 | 13(86.7) | 2(13.3) | 0( 0.0) | 0(0.0) |
| NDR 组 | 28 | 25(47.2) | 25(47.2) | 3( 5.7) | 0(0.0) |
| NPDR 组 | 18 | 10(34.5) | 15(51.7) | 4(13.8) | 0(0.0) |
| $\chi^2$ 值 | | | 9.030 | | |
| $P$ 值 | | | 0.003 | | |

注：（趋势性 $\chi^2$ 检验）　FAZ：中心凹无血管区；NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变

Note：($\chi^2$ test for trend)　FAZ：foveal avascular zone；NDR：non-diabetic retinopathy；NPDR：non-proliferative diabetic retinopathy

**2.2**　各组受检者黄斑区血流密度指标比较

对照组、NDR 组和 NPDR 组旁中心凹 SCP 血流密度及 SCP 血流密度总体比较，差异均无统计学意义（$H$=5.290、5.534，均 $P$>0.05）。各组 SCP 中心凹血流密度总体比较差异有统计学意义（$H$=6.944，$P$=0.031），其中 NPDR 组中心凹 SCP 血流密度明显低于对照组，差异有统计学意义（$P$<0.05）（表 7）。对照组、NDR 组和 NPDR 组中心凹 DCP 血流密度、旁中心凹 DCP 血流密度及 DCP 血流密度总体比较，差异均有统计学意义（$F$=3.452，$P$=0.034；$H$=21.719，$P$<0.001；$H$=21.652，$P$<0.001），其中 NPDR 组中心凹 DCP 血流密度明显低于对照组，旁中心凹 DCP 血流密度和 DCP 血流密度均明显低于对照组和 NDR 组，NDR 组旁中心凹 DCP 血流密度和 DCP 血流密度均明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P$<0.05）（表 7）。对照组、NDR 组和 NPDR 组 FD300 血流密度总体比较，差异有统计学意义（$H$=6.287，$P$=0.043），其中 NPDR 组 FD300 血流密度明显低于对照组，差异有统计学意义（$P$<0.05）（表 7）。

**2.3**　FAZ 相关指标、轮廓分级和血流密度与 BCVA 的相关性

所有糖尿病患者的 FAZ 面积、FAZ 周长、AI、中心凹 DCP 血流密度、旁中心凹 DCP 血流密度和 DCP 血流密度与 BCVA 均无明显相关性。患者 FD300 血流密度、中心凹 SCP 血流密度、旁中心凹 SCP 血流密度、SCP 血流密度与 BCVA 均呈负相关（$r_s$=−0.245，$P$=0.003；$r_s$=−0.181，$P$=0.031；$r_s$=−0.305，$P$<0.001；$r_s$=−0.330，$P$<0.001），浅层和深层 FAZ 轮廓分级与 BCVA 均呈正相关（$r_s$=0.353，$P$<0.001；$r_s$=0.199，$P$=0.017）（图 2）。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

**表 7　各组黄斑区血流密度的比较**
**Table 7　Comparison of macular vessel density among different groups**

| 组别 | 眼数 | 中心凹 SCP 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * | 旁中心凹 SCP 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * | SCP 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * | 中心凹 DCP 血流密度 [mean±SD,%] # | 旁中心凹 DCP 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * | DCP 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * | FD300 血流密度 [$M(Q_1, Q_3)$,%] * |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 35 | 14.40(11.90, 19.10) | 46.60(42.80,49.60) | 44.00(40.00,46.40) | 30.05±5.89 | 52.50(50.70,54.80) | 49.90(47.70,51.80) | 48.45(43.80,50.41) |
| NDR 组 | 75 | 13.70(10.70, 17.40) | 45.10(41.60,47.90) | 42.30(38.90,44.80) | 27.32±7.05 | 50.40(48.40,52.60)[a] | 47.30(45.20,50.10)[a] | 47.52(43.89,48.98) |
| NPDR 组 | 33 | 11.60( 9.05, 14.65)[a] | 43.30(40.65,45.25) | 40.30(38.30,42.70) | 25.87±6.89[a] | 48.30(43.60,51.55)[ab] | 45.80(41.30,48.60)[ab] | 44.94(41.04,48.91)[a] |
| *H*/*F* 值 | | 6.944 | 5.290 | 5.534 | 3.452 | 21.719 | 21.652 | 6.287 |
| *P* 值 | | 0.031 | 0.071 | 0.063 | 0.034 | <0.001 | <0.001 | 0.043 |

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$；与 NDR 组比较，[b]$P<0.05$（*：Kruskal-Wallis *H* 检验，Mann-Whitney *U* 检验；#：单因素方差分析，LSD-*t* 检验）　NDR：无糖尿病视网膜病变；NPDR：非增生性糖尿病视网膜病变；SCP：浅层毛细血管丛；DCP：深层毛细血管丛；FD300：FAZ 旁宽 300 μm 区的毛细血管

Note：Compared with the control group, [a]$P<0.05$; compared with the NDR group, [b]$P<0.05$ (*: Kruskal-Wallis *H* test, Mann-Whitney *U* test; #: One way ANOVA, LSD-*t* test)　NDR: non-diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; SCP: superficial capillary plexuses; DCP: deep capillary plexuses; FD300: a 300 μm ring area beside FAZ

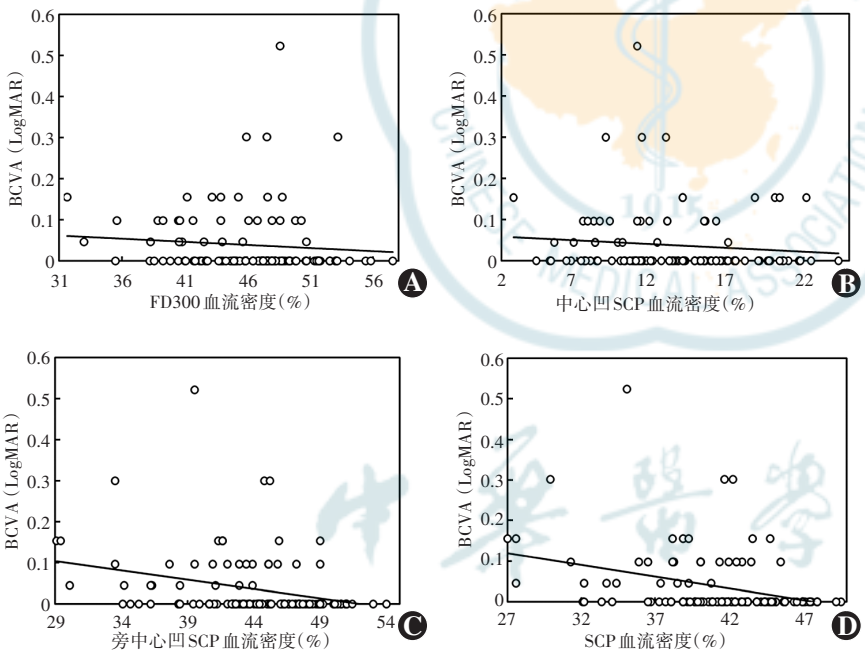


**图 2　黄斑区不同部位血流密度与 BCVA 相关性散点图**（Spearman 秩相关分析，$n=108$）　A：FD300 血流密度与 BCVA 呈负相关（$r_s=-0.245$，$P=0.003$）　B：中心凹 SCP 血流密度与 BCVA 呈负相关（$r_s=-0.181$，$P=0.031$）　C：旁中心凹 SCP 血流密度与 BCVA 呈负相关（$r_s=-0.305$，$P<0.001$）　D：SCP 血流密度与 BCVA 呈负相关（$r_s=-0.330$，$P<0.001$）　BCVA：最佳矫正视力；FD300：FAZ 旁宽 300 μm 区的毛细血管；SCP：浅层毛细血管丛

**Figure 2　Scatter plots of correlation between vessel density of different macular areas and BCVA** (Spearman correlation analysis, $n=108$)　A: FD300 vessel density was negatively correlated with BCVA ($r_s=-0.245$, $P=0.003$)　B: The vessel density of foveal SCP was negatively correlated with BCVA ($r_s=-0.181$, $P=0.031$)　C: The vessel density of parafoveal SCP was negatively correlated with BCVA ($r_s=-0.305$, $P<0.001$)　D: The vessel density of SCP was negatively correlated with BCVA ($r_s=-0.330$, $P<0.001$)　BCVA: best corrected visual acuity; FD300: a 300 μm ring area beside FAZ; SCP: superficial capillary plexuses

## 3　讨论

近年来关于 NDR 患者 FAZ 的研究较多，但 FAZ 相关参数对糖尿病患者的临床价值尚无定论。Takase 等[8]研究发现，与健康对照组相比，NDR 患者 FAZ 区域明显扩大。然而，Cao 等[9]研究发现，无 DR 的 2 型糖尿病患者 FAZ 面积与正常人无显著差异。Gołębiewska 等[10]研究也发现，1 型糖尿病患儿 FAZ 面积与健康对照组显著无差异。本研究结果显示，NPDR 组和 NDR 组 FAZ 面积及周长均较对照组有增大趋势，但差异均无统计学意义，推测其可能与糖尿病患者早期毛细血管的闭塞以及局部血管内白细胞的聚集相关，而这种变化在早期血管变化中是可逆的[11]。此外，性别、眼轴长度、不同型号 OCTA 设备对 FAZ 的测量及计算误差等均可能影响研究结果[12]。有研究认为糖尿病患者 FAZ 变形先于 FAZ 面积的扩大[13]。本研究参照文献[7]中对糖尿病黄斑缺血的分级标准，根据 OCTA 图像 FAZ 轮廓中断的范围对浅层及深层 FAZ 轮廓进行了分级评估，结果显示 3 个组的 AI 差异无统计学意义，但 NPDR 组

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

黄斑区浅层及深层 FAZ 轮廓异常眼的比例高于对照组。且随着病情程度的加重，无论在浅层还是深层 FAZ，轮廓异常眼分级呈现逐渐升高趋势，故推测 FAZ 轮廓的中断可能先于 FAZ 面积、周长的变化，可用于临床观察早期糖尿病患者的黄斑区微循环改变，而 AI 可能并非 FAZ 形态学改变的敏感指标。

Niestrata-Ortiz 等[14]对 112 例无 DR 表现的糖尿病儿童进行 OCTA 检查发现，FAZ 面积的变化在 DCP 层面上较 SCP 更加明显，验证了糖尿病患者首先在 DCP 层面发生缺血性改变，DCP 比 SCP 对视网膜缺血更为敏感。组织病理学研究也发现，DCP 更易受到视网膜缺血、缺氧等的影响[15]。DCP 以毛细血管涡流的形式相互连接，而 SCP 小动脉及小静脉由横向的毛细血管连接，形成血管网，因而认为 SCP 较 DCP 具有更高的灌注压，更能耐受缺血性改变[16-17]。本研究结果显示，无 DR 的糖尿病患者黄斑区 DCP 血流密度降低，且随着病情的进展，症状由 DCP 逐渐发展到 SCP，与以上研究结果一致。因此，推测 DCP 血流密度可用于临床发现早期无 DR 的糖尿病患者的黄斑微循环改变，指导糖尿病患者个性化的随访和治疗。但 Chen 等[18]应用 OCTA 观察发现，与健康对照组比较，NDR 组早期 SCP 及 DCP 血流密度均显著下降。而 Lee 等[19]研究发现，NDR 组与健康对照组间 SCP 及 DCP 的血流密度比较差异均无统计学意义。Zhang 等[20]通过 Meta 分析发现，与健康对照组比较，NDR 患者黄斑区浅层和深层毛细血管丛的灌注密度显著下降，再根据糖尿病类型进行亚组分析发现，2 型糖尿病患者与健康对照组上述指标差异均有统计学意义，而 1 型糖尿病患者与健康对照组上述指标差异均无统计学意义。上述研究结果的不一致可能与不同研究中血流密度定义不同、未明确区分 1 型或 2 型糖尿病等因素有关。

目前关于糖尿病患者黄斑区微循环指标与视功能的研究较少。Liu 等[21]选取 27 例 NDR 患者，应用光学质量分析系统客观观察患者与健康对照组的光学质量，在排除白内障影响后，发现 NDR 患者光学质量明显差于对照组。van Dijk 等[22]评估了 NDR 或伴有轻度 DR 的 1 型糖尿病患者的视网膜结构和功能之间的关系，发现随着 1 型糖尿病患者旁中心凹神经节细胞层厚度的变薄，黄斑区视网膜视功能逐渐下降，说明患者在出现 DR 之前，视功能已出现不同程度的损伤。本研究结果显示，NDR 组和 NPDR 组患者 BCVA、旁中心凹 SCP 血流密度以及 SCP 血流密度较对照组均有下降趋势，但 3 个组总体比较差异均无统计学意义，分析可能与其变化细微，以及本研究样本量偏小有关。本研究中相关性分析结果也显示，糖尿病患者的旁中心凹 SCP 血流密度以及 SCP 血流密度与 BCVA 呈弱的负相关。而 Samara 等[23]对 55 例 DR 患者 84 眼进行观察，发现 SCP 及 DCP 血流密度均与 BCVA 呈显著负相关。可能因为该研究中同时纳入了轻度、中度至重度 NPDR 和 PDR 患者，而本研究中纳入的糖尿病患者症状较轻且多为无 DR 患者。Dupas 等[24]认为可能存在黄斑区 DCP 无灌注的阈值，超过这一阈值会出现视力损伤。在 DCP 受到缺氧的损伤后 SCP 是否会发生一系列代偿性变化，直至 SCP 失代偿后继而出现视力损伤，这需要后期临床及病理学的研究进行证实。

目前关于 FAZ 相关参数与 DR 患者视力的相关性尚无定论。多数研究表明 DR 患者 FAZ 面积与 BCVA 呈正相关，但 DaCosta 等[25]研究发现 DR 患者 FAZ 面积与视力间无明显相关性。本研究中亦发现糖尿病患者 FAZ 面积与 BCVA 不存在明显的相关性，可能是因为本研究中研究对象多为不合并 DR 的糖尿病患者，相对于 DR 患者处于相对“健康”的状态，尚未影响到视力。Sim 等[26]研究发现，中度及重度糖尿病黄斑缺血与视力下降存在显著相关性。本研究结果显示，NDR 患者 FAZ 轮廓异常分级与 BCVA 存在弱的相关性。这部分早期就出现 FAZ 轮廓改变的患者是否更容易发展成为黄斑缺血而影响视功能，尚有待于长期的密切随访观察。

综上所述，本研究结果显示糖尿病患者在出现 DR 临床表现之前即可出现旁中心凹 DCP 血流密度、DCP 血流密度及 FAZ 轮廓的异常，旁中心凹 SCP 血流密度、SCP 血流密度及浅层 FAZ 轮廓分级与患者视力存在相关性。建议临床上对尚未合并 DR 的糖尿病患者可定期行 OCTA 检查，密切监测黄斑区深层血流密度以及 FAZ 轮廓的改变，对 DR 风险较大的患者采取个性化的随访方案和预防措施。本研究纳入的样本量偏小，未来仍需扩大样本量进一步研究。

**利益冲突**　所有作者均声明不存在任何利益冲突

**志谢**　感谢扬州大学医学院统计教研室赖汉鹏博士对本研究统计工作的帮助

## 参考文献

[1] 曾运考，杨大卫，曹丹，等. 早期不同分期糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度及血管结构改变[J]. 中华实验眼科杂志，2020，38(9)：783-787. DOI：10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00497.
Zeng YK, Yang DW, Cao D, et al. Changes of macular vessel density and structures in different early stages of diabetic retinopathy[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(9): 783-787. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00497.

[2] Onoe H, Kitagawa Y, Shimada H, et al. Foveal avascular zone area

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography [J]. Jpn J Ophthalmol, 2020, 64(3): 271-277. DOI:10.1007/s10384-020-00726-3.
[3] Hsiao CC, Yang CM, Yang CH, et al. Correlations between visual acuity and macular microvasculature quantified with optical coherence tomography angiography in diabetic macular oedema[J]. Eye (Lond), 2020, 34(3): 544-552. DOI:10.1038/s41433-019-0549-1.
[4] 赵立宇,杨芳,吴昌凡,等. 视网膜血管病中黄斑中心凹无血管区的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(2): 158-162. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20200211-00050.
Zhao LY, Yang F, Wu CF, et al. Research progress of foveal avascular zone in retinal vascular disease[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2021, 37(2): 158-162. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20200211-00050.
[5] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38 Suppl: S8-S16. DOI:10.2337/dc15-S005.
[6] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
[7] Bradley PD, Sim DA, Keane PA, et al. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2): 626-631. DOI:10.1167/iovs.15-18034.
[8] Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography[J]. Retina, 2015, 35(11): 2377-2383. DOI:10.1097/IAE.0000000000000849.
[9] Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(5): 469-477. DOI:10.1007/s00592-018-1115-1.
[10] Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186479[2021-04-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650189/. DOI:10.1371/journal.pone.0186479.
[11] Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy[J]. Semin Ophthalmol, 1999, 14(4): 233-239. DOI:10.3109/08820539909069542.
[12] Zhou Y, Zhou M, Gao M, et al. Factors affecting the foveal avascular zone area in healthy eyes among young Chinese adults[J/OL]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7361492[2021-06-04]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32280700. DOI:10.1155/2020/7361492.
[13] Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, et al. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 207:37-44. DOI:10.1016/j.ajo.2019.04.011.
[14] Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, et al. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(4): 689-697. DOI:10.1007/s00417-019-04264-8.
[15] Dmitriev AV, Henderson D, Linsenmeier RA. Development of diabetes-induced acidosis in the rat retina[J]. Exp Eye Res, 2016, 149: 16-25. DOI:10.1016/j.exer.2016.05.028.
[16] Yu S, Pang CE, Gong Y, et al. The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion[J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(1): 53-63.e1-2. DOI:10.1016/j.ajo.2014.09.027.
[17] Bonnin S, Mané V, Couturier A, et al. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography[J]. Retina, 2015, 35(11): 2347-2352. DOI:10.1097/IAE.0000000000000839.
[18] Chen YJ, Khouri AS, Zarbin MA, et al. Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy[J]. Retina, 2021, 41(7): 1478-1486. DOI:10.1097/IAE.0000000000003047.
[19] Lee H, Lee M, Chung H, et al. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography[J]. Retina, 2018, 38(5): 976-985. DOI:10.1097/IAE.0000000000001618.
[20] Zhang B, Chou Y, Zhao X, et al. Early detection of microvascular impairments with optical coherence tomography angiography in diabetic patients without clinical retinopathy: a meta-analysis[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 222: 226-237. DOI:10.1016/j.ajo.2020.09.032.
[21] Liu J, Wang X, Wang J, et al. Optical quality and intraocular scattering in the diabetic eye without diabetic retinopathy[J]. Optom Vis Sci, 2019, 96(4): 248-255. DOI:10.1097/OPX.0000000000001360.
[22] van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy[J]. Vision Res, 2011, 51(2): 224-228. DOI:10.1016/j.visres.2010.08.024.
[23] Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity[J]. Ophthalmology, 2017, 124(2): 235-244. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.10.008.
[24] Dupas B, Minvielle W, Bonnin S, et al. Association between vessel density and visual acuity in patients with diabetic retinopathy and poorly controlled type 1 diabetes[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(7): 721-728. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.1319.
[25] Da Costa J, Bhatia D, Talks J. The use of optical coherence tomography angiography and optical coherence tomography to predict visual acuity in diabetic retinopathy[J]. Eye (Lond), 2020, 34(5): 942-947. DOI:10.1038/s41433-019-0606-9.
[26] Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 2353-2360. DOI:10.1167/iovs.12-11103.

（收稿日期:2021-08-04　修回日期:2021-12-04）

（本文编辑:张宇）

## 读者 · 作者 · 编者

## 欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,80 面,每月 10 日出版,每期定价 26 元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

（本刊编辑部）

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究