

糖尿病视网膜病变视网膜缺血的定量分析及其与糖尿病黄斑水肿的相关性

蒋婧文 陈长征 孙功鹏 王晓玲 易佐慧子

武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060

通信作者: 陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

【摘要】 目的 利用缺血指数 (ISI) 定量评估糖尿病视网膜病变 (DR) 患眼超广角荧光素眼底血管造影 (UWFA) 图像中不同区域视网膜缺血情况, 并分析其与糖尿病黄斑水肿 (DME) 的相关性。 **方法** 采用横断面研究设计, 纳入 2017 年 9 月至 2020 年 10 月于武汉大学人民医院眼科初诊为 DR 的患者 79 例 79 眼, 其中男 44 例 44 眼, 女 35 例 35 眼; 年龄 31~73 岁, 平均 (55.95±8.80) 岁, 所有患者均行 UWFA 检查及频域光相干断层扫描 (SD-OCT) 检查。根据黄斑区 OCT 图像将患者分为 DME 组 37 眼和无 DME 组 42 眼。将 UWFA 检查中期图像分为后极部、中周部、远周部并计算各区域内 ISI。应用 OCT 设备自带软件自动计算黄斑中心凹视网膜厚度 (CMT)。采用 Spearman 秩相关检验分析 DME 组视网膜各区域 ISI 与 CMT 的相关性。 **结果** 所有 DR 患眼全视网膜、后极部、中周部、远周部 ISI 分别为 2.460 (0.603, 5.640)%、2.670 (1.062, 9.574)%、1.382 (0.245, 4.378)% 和 0.000 (0.000, 1.262)%, 总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 65.307, P < 0.001$); 其中全视网膜与远周部、后极部与中周部、后极部与远周部、中周部与远周部 ISI 比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。DME 组患眼全视网膜、后极部及中周部 ISI 均明显高于无 DME 组, 差异均有统计学意义 ($U = 424.000, P = 0.001; U = 403.000, P < 0.001; U = 493.000, P = 0.005$), 2 个组眼远周部 ISI 比较差异无统计学意义 ($U = 609.000, P = 0.061$)。DME 组患眼全视网膜、后极部、中周部及远周部 ISI 与 CMT 均无明显相关性 ($r_s = -0.134, -0.018, -0.152, -0.163$, 均 $P > 0.05$)。 **结论** DR 眼的视网膜无灌注区主要位于后极部和中周部, 且 DME 患眼后极部及中周部视网膜 ISI 明显高于无 DME 患眼。DME 患眼视网膜各区域内的 ISI 均与 DME 的严重程度无明显相关性。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 黄斑水肿; 荧光素血管造影术; 体层摄影术, 光学相干

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201221-00856

Quantitative analysis of retinal ischemia in diabetic retinopathy and its correlation with diabetic macular edema

Jiang Jingwen, Chen Changzheng, Sun Gongpeng, Wang Xiaoling, Yi Zuohuizi

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

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

[Abstract] Objective To quantitatively evaluate the retinal ischemia in different retinal regions of diabetic retinopathy (DR) patients in ultra-widefield fluorescein fundus angiography (UWFA) images with ischemic index (ISI), and to explore its correlation with diabetic macular edema (DME). **Methods** A cross-sectional study was conducted. Seventy-nine eyes of 79 patients with DR were enrolled in Renmin Hospital of Wuhan University from September 2017 to October 2020, including 44 males (44 eyes) and 35 females (35 eyes) aged 31 to 73 years old, with an average age of (55.95±8.80) years. UWFA and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) were performed in all patients. Patients were divided into DME group (37 eyes) and non-DME group (42 eyes) according to the presence or absence of DME in OCT images. The retina in middle phase UWFA images were divided into posterior, middle peripheral and far peripheral regions by ImageJ software, and ISI in each region was calculated. Central macular thickness (CMT) was automatically calculated using the built-in software of the OCT equipment. The correlation between ISI and CMT was analyzed by Spearman rank correlation analysis. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Renmin Hospital of Wuhan University (No. WDRY2019-K037). Written informed consent was obtained from each patient prior to any medical examination. **Results** The ISI of the total, posterior, middle peripheral and far peripheral retina was 2.460 (0.603, 5.640)%, 2.670 (1.062, 9.574)%, 1.382 (0.245, 4.378)% and 0.000 (0.000, 1.262)%, respectively, with a statistically significant difference among different regions ($\chi^2 = 65.307, P < 0.001$). There were statistically



significant differences in ISI between the total and far peripheral, the posterior and middle peripheral, the posterior and far peripheral, the middle and far peripheral (all at $P < 0.01$). ISI of the total, posterior and middle peripheral retina in DME group were significantly higher than those in non-DME group ($U = 424.000, P = 0.001; U = 403.000, P < 0.001, U = 493.000, P = 0.005$), but there was no significant difference in the ISI of the far peripheral region between the two groups ($U = 609.000, P = 0.061$). There was no statistically significant correlation between ISI and CMT in the total, posterior, middle peripheral and far peripheral retina in DME group ($r_s = -0.134, -0.018, -0.152, -0.163$; all at $P > 0.05$). **Conclusions** The retinal non-perfusion area in DR eyes is mainly located in the posterior and middle peripheral retina. The ISI of the posterior and middle peripheral retina in DME eyes is significantly higher than that in eyes without DME. ISI of each retinal region may not be related to the severity of DME.

[Key words] Diabetic retinopathy; Macular edema; Fluorescein angiography; Tomography, optical coherence

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201221-00856

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管异常并发症,其继发的糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是导致 DR 患者视力严重损害的重要原因^[1]。荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)是 DR 诊疗过程中的主要辅助检查,但传统 FFA 检查单次成像仅覆盖 $30^\circ \sim 50^\circ$ 视网膜,对周边视网膜血液循环的观察存在一定局限性^[2]。超广角 FFA(ultra-widefield fluorescein fundus angiography, UWFA)系统一次成像即可覆盖约 82% 的视网膜,可在同一时间点清晰显示后极部与周边部的灌注情况,观察到更多的周边视网膜病变^[3]。视网膜缺血是 DR 重要的病理改变之一,当视网膜缺氧逐渐加重,视网膜毛细血管不能进行自主代偿,形成病理性毛细血管闭塞,即表现为 FFA 图像上的无灌注区。既往基于传统 7 个视野 FFA 的研究多运用视盘面积对 DR 的无灌注区进行量化。缺血指数(ischemic index, ISI)是建立在 UWFA 的基础上,通过手动描绘 UWFA 图像上视网膜边界及无灌注区域,用无灌注区域与全视网膜面积比率的百分数来计算的^[5]。有研究表明,ISI 可作为评估 DR、视网膜静脉阻塞等视网膜血管性疾病中视网膜缺血状况的可靠指标^[4-7],但其与 DME 的发生及严重程度的相关性目前尚无定论。本研究旨在应用 ISI 分析 DR 眼不同分区的视网膜缺血情况,并探索其与 DME 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究设计,纳入 2017 年 9 月至 2020 年 10 月于武汉大学人民医院眼科中心确诊的 DR 患者 79 例 79 眼。其中,男 44 例 44 眼,女 35 例 35 眼;年龄 31~73 岁,平均(55.95 ± 8.80)岁;非增生性 DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 36 眼,增生性 DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR) 43 眼。

患者均行最佳矫正视力、裂隙灯显微镜、超广角眼底彩色照相、UWFA 及频域光相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)检查。纳入标准:根据中国糖尿病视网膜病变诊疗指南(2014 年)^[8]符合 DR 诊断的患眼。排除标准:(1)屈光间质混浊影响眼底成像者,如玻璃体积血等;(2)合并葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞等视网膜血管性疾病者;(3)合并黄斑前膜、黄斑裂孔等黄斑病变者;(4)既往接受过视网膜激光光凝、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、玻璃体视网膜手术等相关治疗者。由 2 名经验丰富的眼科医生基于中国糖尿病视网膜病变诊疗指南(2014 年)^[8],根据 OCT 图像中黄斑区中心 2 个视盘面积范围内视网膜是否水肿将患眼分为 DME 组 37 眼及无 DME 组 42 眼。2 个组患者性别、年龄、DR 分期总体比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经武汉大学人民医院伦理委员会审核批准(批文号:WDRY2019-K037),所有患者知晓研究目的并签署知情同意书。

表 1 2 个组基线特征比较
Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

组别	眼数	性别* (男/女, n)	年龄# ($\bar{x} \pm s$, 岁)	分期* (NPDR/PDR, n)
DME 组	37	23/14	57.89 \pm 8.59	14/23
无 DME 组	42	21/21	54.24 \pm 8.72	22/20
χ^2/t 值		1.179	1.872	1.677
P 值		0.278	0.065	0.195

注:(*, χ^2 检验, #: 独立样本 t 检验) DME: 糖尿病黄斑水肿; NPDR: 非增生性糖尿病视网膜病变; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变

Note: (*, χ^2 test, #: Independent samples t -test) DME: diabetic macular edema; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy

1.2 方法

1.2.1 视网膜 UWFA 检查及图像处理 采用英国 Optos 200TX 成像系统行 UWFA 检查,检查由同一位经验丰富的眼科医师完成。患者常规扩瞳后取坐位,由医师于肘前静脉注射质量分数 10% 荧光素钠 3 ml 后获取 UWFA 图像,将造影中期(45 s~2 min)获取的图像压缩成高质量 JPEG 格式图像导出。采用 ImageJ 2.0.0 软件(美国国立卫生研究院)手动勾勒 UWFA 图像中视网膜边界及无灌注区域(图 1A)。应用文献[9]提出的同心圆方法勾画以黄斑为中心,半径分别为 10 mm 和 15 mm 的同心圆将视网膜分为后极部、中周部及远周部(图 1B),以各分区内无灌注区面积与该分区总面积的比值记录不同分区的 ISI。测量与计算由 2 位经验丰富的眼科医师完成,取平均值记录。

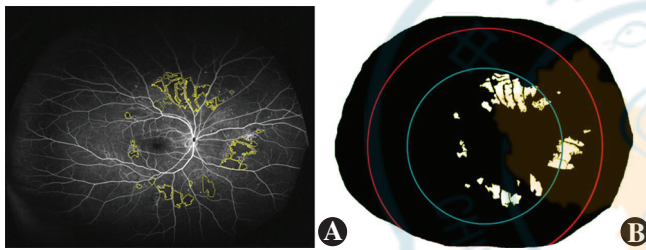


图 1 UWFA 图像无灌注区绘制及视网膜分区 A:采用 ImageJ 软件手动勾勒 UWFA 图像中无灌注区 B:以黄斑为中心,半径分别为 10 mm(蓝圆)和 15 mm(红圆)的同心圆将视网膜分为后极部、中周部及远周部,二值化处理无灌注区计算 ISI

Figure 1 Outlining of non-perfusion area and partitioning of retina in UWFA image A: Manual delineation of non-perfusion area in UWFA image by ImageJ software B: The retina was divided into posterior pole, middle peripheral, and far peripheral regions by the macula-centered concentric circles with the radius of 10 mm (blue circle) and 15 mm (red circle). The non-perfusion area after binary image processing was used to calculate ISI

1.2.2 视网膜 SD-OCT 检查 采用美国 Optovue RTVue 型 OCT 仪,选择 Retina Map 模式,以患眼黄斑中心凹为中心进行扫描,单次扫描包括 1 次水平扫描叠加 1 次垂直扫描,图像质量 ≥ 8/10,根据设备自带软件(版本 2017.1.0.151)自动测量黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)。检查由同一位经验丰富的眼科医生完成。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验,本研究患者年龄呈正态

分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其余计量资料均呈偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。视网膜各区域间 ISI 的差异比较采用 Freidman 检验,并采用 Bonferroni 法以 $\alpha' = 0.05/6 = 0.008$ 的检验水准校正显著性水平分析。DME 组与无 DME 组间不同性别及分期眼数分布比较采用 χ^2 检验;各组患眼不同区域 ISI 的差异比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 秩相关检验分析 DME 组中各不同区域 ISI 与 CMT 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR 眼不同视网膜区域内 ISI 比较

在所有纳入的 79 只 DR 眼中,全视网膜、后极部、中周部、远周部 ISI 分别为 2.460 (0.603, 5.640)%、2.670 (1.062, 9.574)%、1.382 (0.245, 4.378)% 和 0.000 (0.000, 1.262)% ,总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 65.307, P < 0.001$);其中全视网膜与远周部、后极部与中周部、后极部与远周部、中周部与远周部 ISI 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);全视网膜与后极部和中周部 ISI 比较,差异均无统计学意义 ($P = 0.082, 1.000$)。

2.2 2 个组不同视网膜区域 ISI 比较

DME 组全视网膜、后极部及中周部 ISI 均明显高于无 DME 组,差异均有统计学意义 ($U = 424.000, P = 0.001$; $U = 403.000, P < 0.001$; $U = 493.000, P = 0.005$),2 个组远周部 ISI 比较,差异无统计学意义 ($U = 609.000, P = 0.061$) (表 2)。

2.3 DME 组患眼不同视网膜区域内 ISI 与 CMT 的关系

DME 组患眼 CMT 为 401.000 (293.000, 537.500) μm 。Spearman 秩相关分析结果显示, DME 组患眼全视网膜、后极部、中周部及远周部 ISI 与 CMT 均无明显相关性 ($r_s = -0.134, P = 0.428$; $r_s = -0.018, P = 0.914$; $r_s = -0.152, P = 0.368$, $r_s = -0.163, P = 0.335$) (图 2)。

表 2 2 个组不同视网膜区域内 ISI 比较 [$M(Q_1, Q_3)$, %]

Table 2 Comparison of ISI in different retinal regions between two groups ($M[Q_1, Q_3]$, %)

组别	眼数	不同视网膜区域内 ISI			
		全视网膜	后极部	中周部	远周部
DME 组	37	4.262 (1.315, 8.860)	7.317 (1.770, 15.212)	2.533 (0.611, 6.667)	0.000 (0.000, 5.968)
无 DME 组	42	1.134 (0.226, 4.077)	1.676 (0.339, 5.419)	0.819 (0.030, 3.053)	0.000 (0.000, 0.262)
U 值		424.000	403.000	493.000	609.000
P 值		0.001	<0.001	0.005	0.061

注:(Mann-Whitney U 检验) ISI:缺血指数;DME:糖尿病黄斑水肿

Note:(Mann-Whitney U test) ISI: ischemic index; DME: diabetic macular edema; ISI: ischemic index

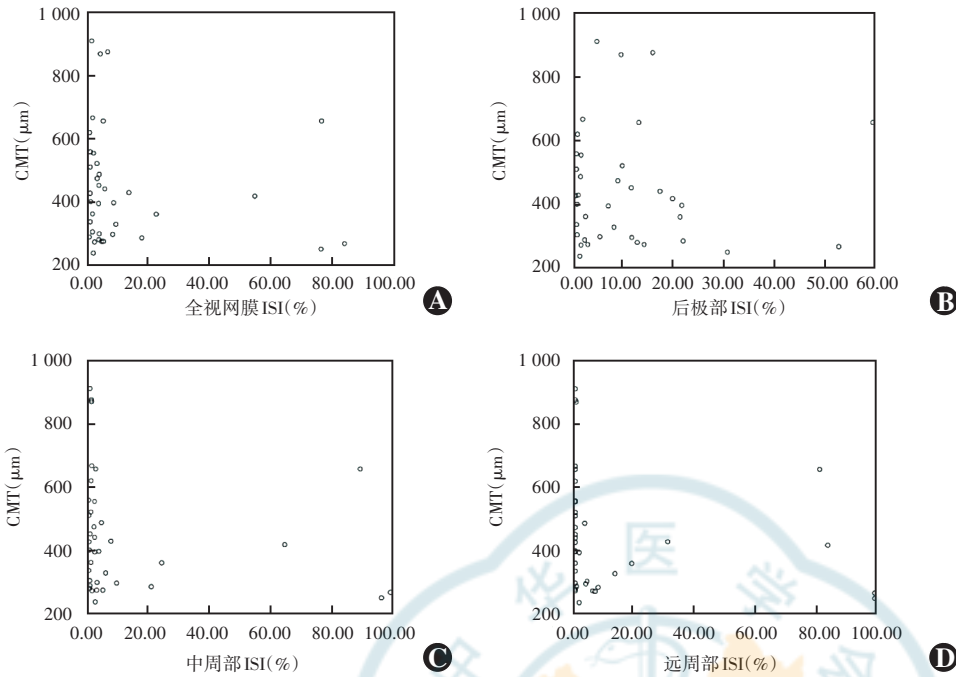


图 2 DME 组视网膜各区域 ISI 与 CMT 相关性散点图 (Spearman 秩相关分析, $n=37$) A: 全视网膜 ISI 与 CMT 无明显相关性 ($r_s = -0.134, P = 0.428$) B: 后极部 ISI 与 CMT 无明显相关性 ($r_s = -0.018, P = 0.914$) C: 中周部 ISI 与 CMT 无明显相关性 ($r_s = -0.152, P = 0.368$) D: 远周部 ISI 与 CMT 无明显相关性 ($r_s = -0.163, P = 0.335$) ISI: 缺血指数; CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度

Figure 2 Scatter plot of ISI in different retinal regions and CMT in DME eyes (Spearman rank correlation analysis, $n = 37$) A: There was no statistically significant correlation between total retina ISI and CMT ($r_s = -0.134, P = 0.428$) B: There was no statistically significant correlation between posterior peripheral retina ISI and CMT ($r_s = -0.018, P = 0.914$) C: There was no statistically significant correlation between middle peripheral retina ISI and CMT ($r_s = -0.152, P = 0.368$) D: There was no statistically significant correlation between far peripheral retina ISI and CMT ($r_s = -0.163, P = 0.335$) ISI: ischemic index; CMT: central macular thickness

3 讨论

视网膜缺血是 DR 的主要病理改变之一,其与视网膜新生血管及 DME 等并发症的发生密切相关^[7],因此对视网膜无灌注区进行定量研究至关重要。ISI 是定量分析 UWFA 图像上视网膜缺血的新指标,在 DR 的临床诊疗中具有重要价值,但目前 DR 眼不同视网膜区域的 ISI 差异及其与 DME 的关系仍在探索之中。由于光感受器在视网膜分布有明显区域特征性:中央凹光感受器密度极高,存在 100~200 μm 的无视杆细胞区,视锥细胞密度从中央凹到远周部急剧下降,而视杆细胞密度从中央凹向外急剧增加,并在 3~5 mm 处达到最高密度^[10]。因此我们对视网膜进行了基于解剖的进一步细化分区,旨在观察不同区域内视网膜缺血分布及其与 DME 的关系。

本研究结果显示,DR 眼中不同区域的视网膜缺血程度之间存在显著差异,后极部与中周部视网膜的 ISI 较大,而远周部视网膜的 ISI 较小,我们推测其可能的原因是光感受器消耗大量能量^[11],光感受器密度

高的后极部或中周部可能更易受缺血的影响,进而造成损伤,并产生更多的 VEGF 进一步加重缺血。而 Fan 等^[12]对 DR 患者 29 例 40 眼进行了研究,结果显示患眼远周部视网膜的 ISI 较其他区域更高。此差异可能与患者的人种差异以及纳入的患眼中 PDR 眼占比不同有关,因此对于 DR 眼中视网膜缺血的分布特征仍需大样本量的研究进行证实。

高血糖环境会损伤视网膜血管内皮细胞和周细胞,这些结构性的损伤可进一步导致视网膜缺血及血-视网膜屏障的破坏^[13]。DME 的形成涉及多种细胞因子,其中 VEGF 起到重要作用;而视网膜缺血可诱导 VEGF 的表达上调,导致血管通透性增加,从而诱导 DME 的发生^[14-16]。在既往临床研究中, Wessel

等^[17]回顾性分析了 70 例 DR 初治患者的 122 只患眼,发现 ISI 水平与 DME 的发生呈正相关;Patel 等^[18]也得出相似的结论。本研究中 DME 眼的全视网膜、后极部、中周部及远周部的 ISI 均明显高于无 DME 眼,与既往研究结果一致,证明了视网膜缺血与 DME 存在紧密联系。值得注意的是,近期国内外多篇研究应用 UWFA 在部分正常眼远周部视网膜也发现了无血管区的存在^[19,21],提示部分远周部视网膜无灌注区可能是生理性的。有研究通过测量正常眼视网膜血管床边界为生理性视网膜无灌注区提供参考^[19,21];但对于 DR 眼远周部视网膜无灌注区的判定及其与 DME 的关系仍需深入的临床研究。

在 DR 眼中,视网膜毛细血管的闭塞引起视网膜缺血及无灌注区的形成,继而导致的 VEGF 过度积聚可能引发 DME。而本研究结果显示,DME 患眼视网膜各分区 ISI 均与 CMT 不相关,这一发现与既往研究结果一致^[22],表明 DME 的严重程度可能与除全周视网膜缺血外其他病理因素相关。Oliver 等^[23]通过对

264 眼 DR 患眼行 UWFA 检查,发现外周血管渗漏可导致 DME 的发生,同时 Fang 等^[24] 研究显示 DME 严重程度与伴渗漏的无灌注区面积呈正相关,均表明视网膜血管渗漏程度对 DME 产生影响。Sim 等^[25] 根据 ISI 的概念提出渗漏指数,即 UWFA 图像上血管渗漏总像素与视网膜总像素数的百分比,发现在未接受过治疗的 DR 患眼中,外周血管渗漏指数与 ISI 呈正相关,相关系数为 0.44,提示了渗漏与缺血之间存在潜在联系。但目前 DR 的渗漏指数相关研究较为有限,仍需大量研究进一步探索其与 ISI 及 DME 的关系。

本研究存在一定的局限性:(1)为单中心横断面研究,样本量有限,无法实现 ISI 对 DME 预后的深入分析;(2)UWFA 成像系统的周边部畸变可能导致 ISI 的计算误差,Singer 等^[21] 运用 Montage 功能校正 UWFA 周边畸变,结果显示矫正后测量数据和实际数据的误差仅为 1%,今后的研究可使用此校正方法减少误差;(3)单张 UWFA 正眼位图像可能未充分暴露远周边部视网膜,导致 ISI 的计算误差;(4)由于排除了屈光间质混浊等影响眼底成像及图像分析的患眼,可能导致纳入的 PDR 眼存在一定偏倚。

综上所述,本研究中 DR 眼的视网膜无灌注区多位于后极部及中周部,DME 眼的 ISI 较无 DME 眼高,DME 患眼 ISI 与 CMT 无明显相关性。未来需进一步探索 ISI 与 DME 预后以及 ISI 与不同类型 DME 的相关性。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 蒋婧文:实施研究、采集数据、分析数据、起草文章;陈长征:研究设计、指导研究、文章审阅;孙功鹏:分析数据;王晓玲、易佐慧子:采集数据

参考文献

- [1] 卢颖毅,戴虹.从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案[J].中华实验眼科杂志,2018,36(6):401-403. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.001.
Lu YY,Dai H. Treatment strategy and plan for diabetic macular edema based on the latest guidelines [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(6):401-403. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.001.
- [2] 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 Ocul Fundus Dis, 2017, 33(1):7-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.01.003.
- [3] Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 154(3):549-559. DOI:10.1016/j.ajo.2012.03.019.
- [4] 陈长征,王晓玲.正确分析周边部视网膜超广角荧光素眼底血管造影特征[J].中华实验眼科杂志,2020,38(7):562-565. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.07.0158.
Chen CZ, Wang XL. To correctly analyze ultra-wide field fluorescein angiography in peripheral retina [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(7):562-565. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.07.0158.
- [5] 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, 2019, 39(6):1033-1038. DOI:10.1097/IAE.0000000000002126.
- [6] Fan W, Nittala MG, Velaga SB, et al. Distribution of nonperfusion and neovascularization on ultrawide-field fluorescein angiography in proliferative diabetic retinopathy (RECOVERY Study): report 1 [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 206:154-160. DOI:10.1016/j.ajo.2019.04.023.
- [7] 蒋婧文,陈长征.超广角荧光素眼底血管造影中缺血指数在视网膜血管性疾病中的应用[J].中华实验眼科杂志,2022,40(11):1100-1103. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2022.11.0194.
Jiang JW, Chen CZ. Application of ischemic index of ultra-widefield fluorescein angiography in retinal vascular diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(11):1100-1103. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2022.11.0194.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J].中华眼科杂志,2014,50(11):851-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [9] 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.
- [10] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, et al. Human photoreceptor topography [J]. J Comp Neurol, 1990, 292(4):497-523. DOI:10.1002/cne.902920402.
- [11] Narayan DS, Chidlow G, Wood JP, et al. Glucose metabolism in mammalian photoreceptor inner and outer segments [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(7):730-741. DOI:10.1111/ceo.12952.
- [12] Fan W, Wang K, Ghasemi Falavarjani K, et al. Distribution of nonperfusion area on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes with diabetic macular edema: DAVE Study [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 180:110-116. DOI:10.1016/j.ajo.2017.05.024.
- [13] Lee SJ, Shin IC, Jeong IW, et al. Prospective, single-center, six-month study of intravitreal ranibizumab for macular edema with nonproliferative diabetic retinopathy: effects on microaneurysm turnover and non-perfused retinal area [J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14:1609-1618. DOI:10.2147/OPTH.S248529.
- [14] Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Retina, 2015, 35(10):1931-1942. DOI:10.1097/IAE.0000000000000723.
- [15] Figueira J, Silva R, Henriques J, et al. Ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy: an exploratory randomized controlled trial [J]. Ophthalmologica, 2016, 235(1):34-41. DOI:10.1159/000442026.
- [16] Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(1):3-8. DOI:10.1007/s00417-004-0950-7.
- [17] 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.
- [18] Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(6):1038-1044. DOI:10.1016/j.ajo.2013.01.007.
- [19] Jiang JW, Yi ZH, Wang XL, et al. Quantitative analysis of retinal vasculature in normal eyes using ultra-widefield fluorescein angiography



- [J]. Int J Ophthalmol, 2021, 14(12): 1915-1920. DOI: 10.18240/ijo.2021.12.16.
- [20] Wang X, Xu A, Yi Z, et al. Observation of the far peripheral retina of normal eyes by ultra-wide field fluorescein angiography [J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(3): 1177-1184. DOI: 10.1177/1120672120926453.
- [21] 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.
- [22] Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, et al. Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography [J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2465-2472. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.07.034.
- [23] Oliver SC, Schwartz SD. Peripheral vessel leakage (PVL): a new angiographic finding in diabetic retinopathy identified with ultra wide-field fluorescein angiography [J]. Semin Ophthalmol, 2010, 25(1-2): 27-33. DOI: 10.3109/08820538.2010.481239.
- [24] Fang M, Fan W, Shi Y, et al. Classification of regions of nonperfusion on ultra-widefield fluorescein angiography in patients with diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 206: 74-81. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.03.030.
- [25] Sim DA, Keane PA, Rajendram R, et al. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158(1): 144-153. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.03.009.

(收稿日期: 2022-06-26 修回日期: 2022-12-13)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文大写 SD , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间 (CI)。

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的 3 人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)