

· 临床研究 ·

不同程度 DR 对三维脉络膜血管指数变化的影响及其意义

纪风涛¹ 王慧² 李永蓉² 戴维² 魏科² 王志敏² 廖荣丰¹

¹安徽医科大学第一附属医院眼科,合肥 230022; ²合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院)眼科,合肥 230011

纪风涛,安徽医科大学在职博士研究生,现在合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院)眼科

通信作者:廖荣丰,Email:liaorfayfy@126.com

【摘要】目的采用扫频源光学相干断层扫描血管成像(SS-OCTA)测量糖尿病患者三维脉络膜血管指数(3D CVI)并评估其与不同程度糖尿病视网膜病变(DR)的关系。**方法**采用横断面研究方法,纳入2022年3—12月在合肥市第二人民医院就诊的139名受试者139眼,包括糖尿病患眼115眼和无糖尿病对照眼24眼。根据早期治疗糖尿病视网膜病变研究标准七视野彩色眼底图像对DR进行分级,将糖尿病患眼分为无DR组34眼、非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)组42眼、NPDR合并糖尿病黄斑水肿(DME)组21眼和增生性糖尿病视网膜病变(PDR)组18眼。采用SS-OCTA扫描以黄斑中心凹为中心3 mm×3 mm区域,利用仪器内置软件分别测量黄斑中心凹1 mm(C1)及旁中心凹3 mm(C3)3D-CVI、脉络膜血管体积(CVV)、脉络膜间质体积和脉络膜厚度;旁中心凹进一步分为上方、下方、颞侧、鼻侧区域,测量其3D CVI。3D CVI定义为CVV与脉络膜总体积的比值。比较各组间不同区域脉络膜参数差异;采用多重线性回归分析评估3D CVI的影响因素。**结果**各组受检眼3D CVI-C1和3D CVI-C3总体比较差异均有统计学意义($F=3.103,3.036$,均 $P<0.05$),其中PDR组3D CVI-C1小于无DR组,3D CVI-C3小于对照组和无DR组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各组受检眼旁中心凹下方和鼻侧3D CVI总体比较差异均有统计学意义($F=2.714,4.020$,均 $P<0.05$),其中PDR组下方3D CVI小于无DR组,PDR组鼻侧3D CVI均小于对照组、无DR组、NPDR组和NPDR合并DME组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多重线性回归分析显示控制年龄、病程和糖化血红蛋白后,DR病变程度是中心凹及旁中心凹3D CVI的影响因素,PDR眼对中心凹及旁中心凹3D CVI影响最大,与无DR眼相比,PDR眼中心凹3D CVI降低0.019(95%CI:-0.031~-0.007, $P=0.003$),旁中心凹3D CVI降低0.019(95%CI:-0.030~-0.008, $P=0.001$);与无DR眼相比,NPDR合并DME眼中心凹3D CVI降低0.014(95%CI:-0.027~-0.000, $P=0.044$)。**结论**黄斑中心凹3D CVI与DR严重程度有关,黄斑区脉络膜中大血管3D CVI的降低可能是DR加重的敏感指标。

【关键词】糖尿病;糖尿病视网膜病变;脉络膜;扫频源光学相干断层扫描血管成像;三维脉络膜血管指数

基金项目:合肥市第二人民医院博士学位专项资助基金(2022bszx04);合肥市卫生健康应用医学研究项目(Hwk2022zd008)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230209-00044

Influence of the severity of diabetic retinopathy on three-dimensional choroidal vascularity index and its significance

Ji Fengtao¹, Wang Hui², Li Yongrong², Dai Wei², Wei Ke², Wang Zhimin², Liao Rongfeng¹

¹Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ²Department of Ophthalmology, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, China

Ji Fengtao works at the Second People's Hospital of Hefei, and he is an on-the-job PhD candidate of Anhui Medical University

Corresponding author:Liao Rongfeng, Email:liaorfayfy@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between three-dimensional choroidal vascularity index

(3D CVI) and the severity of diabetic retinopathy (DR) using swept-source optical coherence tomography angiography (SS-OCTA). **Methods** A cross-sectional study was conducted. A total of 139 eyes of 139 subjects, including 115 eyes with diabetes mellitus and 24 control eyes without diabetes, were enrolled in the Second People's Hospital of Hefei from March to December 2022. DR was graded according to the standard seven-field ETDRS color fundus photographs. Eyes with diabetes mellitus were divided into non-DR (NDR) group (34 eyes), non-proliferative DR (NPDR) group (42 eyes), NPDR with diabetic macular edema (DME) group (21 eyes) and PDR group (18 eyes). 3D CVI in central fovea 1 mm (C1) and parafoveal 3 mm (C3), choroidal vascular volume (CVV), and choroidal thickness were measured by SS-OCTA in the area of 3 mm×3 mm centered on the fovea using the built-in automated quantification software. Parafoveal region was divided into superior, inferior, temporal and nasal quadrants, and 3D CVI of the different quadrants was detected. 3D CVI was defined as the ratio of CVV to total choroidal volume. The monocular data were analyzed to compare 3D CVI among the five groups, and multiple linear regression analysis was used to evaluate the influencing factors. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Second People's Hospital of Hefei, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University (No. 2022064). All subjects were aware of the study purpose and agreed to participate the study. **Results** There were significant differences in 3D CVI-C1 and 3D CVI-C3 among all groups ($F = 3.103$, 3.036 , both at $P < 0.05$). In PDR group, 3D CVI-C1 was lower than in non-DR group, and 3D CVI-C3 was lower than in control group and non-DR group, with statistically significant differences (all at $P < 0.05$). There were significant differences in 3D CVI in the inferior and nasal quadrants among all groups ($F = 2.714, 4.020$, both at $P < 0.05$). In PDR group, 3D CVI in the inferior quadrant was lower than that in non-DR group, and 3D CVI in nasal quadrant in PDR group was lower than that in control group, non-DR group, NPDR group and NPDR with DME group, with statistically significant differences (all at $P < 0.05$). Multiple linear regression showed that after controlling for age, course of disease and glycosylated hemoglobin, the severity of DR was the influencing factor of 3D CVI in fovea and parafovea. PDR eyes had the greatest impact on 3D CVI in fovea and parafovea. Compared with non-DR eyes, there was a -0.019 (95% CI: -0.031 – -0.007 , $P = 0.003$) decrease in central foveal 3D CVI and a -0.019 (95% CI: -0.030 – -0.008 , $P = 0.001$) decrease in parafoveal 3D CVI in PDR eyes, followed by a 0.014 (95% CI: -0.027 – 0.000 , $P = 0.044$) decrease in central foveal 3D CVI in NPDR with DME eyes. **Conclusions** Macular foveal 3D CVI correlates with DR severity, and a decrease in 3D CVI of large vessels in the macular choroid may be a sensitive indicator of DR exacerbation.

[Key words] Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Choroid; Swept-source optical coherence tomography angiography; Three-dimension choroidal vascularity index

Fund program: Doctor Degree Special Fund of Hefei Second People's Hospital (2022bszx04); The Health Applied Medical Research Fund Project of Hefei (Hwk2022zd008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230209-00044

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,约1/3的糖尿病患者出现视网膜病变^[1],表现为视网膜微血管瘤、出血、渗出以及新生血管形成。DR是糖尿病患者视力下降的主要原因,然而最近研究表明其也可能与脉络膜血管异常有关^[2-4],脉络膜血管的准确评估对于了解糖尿病患者视力下降的脉络膜机制至关重要。脉络膜是视网膜外层和黄斑中心凹氧气和营养物质的主要来源^[5],位于Bruch膜与巩膜之间,由复杂的三维(three dimension, 3D)结构和相互连接的血管网络组成,位置较深,传统方法难以准确评估体内脉络膜血管的变化。利用频域光学相干断层扫描(spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT)增强深度扫描模式,能够无创获得脉络膜血管图像。然而,SD-OCT容易受

到视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)散射影响^[6],另外其波长较短,脉络膜血管成像灵敏度较低。扫频源OCT血管成像(swept source optical coherence tomography angiography, SS-OCTA)具有比SD-OCT更长的激光波长,较少受到RPE散射影响,可以3D显示脉络膜整体结构,因此观察脉络膜血流变化更具优势^[7]。最近一些研究评估了DR患者脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)、脉络膜血管密度(choroidal vascular density, CVD)的改变,发现中重度DR患者CVD和CVI均减小^[2,4,8]。然而这些研究主要集中在线扫描或通过黄斑的单个测量点上,可能不足以揭示脉络膜血管整体状态的变化。研究不同区域3D CVI将有助于阐明DR发展过程中脉络膜血管的变化,对于了解糖尿病患者视力下降的脉络膜



机制具有重要意义^[9-10]。本研究旨在利用 SS-OCTA 从 3D 层面观察不同程度 DR 患者脉络膜血管的变化, 以期揭示脉络膜血管改变在 DR 进展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法, 纳入 2022 年 3—12 月在合肥市第二人民医院就诊的 139 名受试者 139 眼, 包括糖尿病受试者 115 眼和无糖尿病对照受试者 24 眼, 对照组受试者来源于合肥市第二人民医院体检人群。糖尿病受试者平均年龄 (58.27 ± 9.59) 岁, 其中男 63 例, 女 52 例; 无糖尿病对照受试者平均年龄 (60.67 ± 9.29) 岁, 其中男 8 名, 女 16 名。糖尿病受试者纳入标准: (1) 经内分泌科专业医师确诊为 2 型糖尿病; (2) 年龄大于 18 岁; (3) $-3.00 \text{ D} <$ 等效球镜度 (spherical equivalent, SE) $< +3.00 \text{ D}$ 。糖尿病受试者排除标准: (1) 因眼球震颤或其他原因不能配合检查者; (2) 可能影响脉络膜厚度 (choroidal thickness, ChT) 的全身性疾病患者, 如未控制的高血压、系统性红斑狼疮、贫血、白血病以及阻塞性睡眠呼吸暂停等; (3) 有内眼手术史者, 如视网膜激光光凝或眼内注射抗血管

内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物、白内障或玻璃体视网膜手术史等; (4) 除 DR 外合并其他影响脉络膜血管的眼部病变者, 如年龄相关性黄斑变性、息肉样脉络膜血管病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、玻璃体视网膜牵拉综合征、黄斑裂孔、黄斑前膜、葡萄膜炎、高眼压及青光眼等; (5) 屈光间质混浊, 合并玻璃体积血或牵拉性视网膜脱离导致 SS-OCTA 成像质量较差者。无糖尿病对照受试者纳入标准: (1) 与糖尿病受试者年龄相匹配; (2) 经检查无糖尿病及眼部疾病。无糖尿病对照受试者排除标准: (1) 患有影响脉络膜血管的全身系统性疾病者; (2) 无法配合进行 OCTA 检查者。依据早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 标准, 将 115 例糖尿病受试者分为无 DR 组 34 眼、非增生性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 组 42 眼、NPDR 伴糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 组 21 眼和增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 组 18 眼。各组受试者基线资料比较见表 1。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经合肥市第二人民医院 (安徽医科大学)

表 1 各组受试者基线资料比较
Table 1 Comparison of demographics among different groups

组别	例数/ 眼数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) ^a	性别构成比 (男/女) ^b	体质质量指数 ($\bar{x} \pm s$) ^a	平均动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg) ^a	糖尿病病程 [$M(Q_1, Q_3)$, 年] ^c	HbA1c [$M(Q_1, Q_3)$, %] ^c	胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) ^a	甘油三酯 [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L] ^c
对照组	24/24	60.67±9.29	8/16	23.76±1.85	99.15±11.41	-	-	4.16±1.26	1.17(1.01, 1.63)
无 DR 组	34/34	61.68±8.81	19/15	24.19±3.22	104.57±10.51	8.00(2.75, 13.25)	7.85(6.60, 9.98)	4.13±1.02	1.26(0.87, 1.98)
NPDR 组	42/42	58.45±10.02	25/17	24.99±2.93	106.12±10.70	10.00(5.25, 13.00)	8.60(7.30, 9.98)	4.56±1.23	1.72(1.31, 2.26)
NPDR 合并 DME 组	21/21	59.24±7.04	10/11	23.87±2.98	110.05±13.69	12.00(4.50, 15.00)	8.00(6.52, 10.10)	4.66±1.25	1.50(1.14, 1.85)
PDR 组	18/18	50.28±8.62	9/9	26.21±3.39	112.78±18.95	10.50(6.75, 18.00)	8.62(6.69, 9.75)	4.70±1.36	1.75(1.23, 2.58)
$F/\chi^2/H$ 值		5.157	40.000	1.559	3.744	0.233	1.849	1.137	9.024
P 值		0.001	0.157	0.189	0.006	0.972	0.604	0.342	0.060
组别	例数/ 眼数	HDL-C, [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L] ^c	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) ^a	血清肌酐 [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol}/\text{L}$] ^c	尿素氮 [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L] ^c	SE [$M(Q_1, Q_3)$, D] ^c	眼压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg) ^a	LogMAR BCVA [$M(Q_1, Q_3)$] ^c	
对照组	24/24	1.12(0.98, 1.37)	3.01±0.95	54.80(49.60, 57.80)	5.04(4.54, 5.50)	+0.50(-0.13, +1.00)	15.58±2.28	0.09(0.00, 0.09)	
无 DR 组	34/34	1.10(0.98, 1.28)	2.47±0.87	54.85(48.43, 70.65)	5.29(4.09, 6.34)	+0.50(+0.13, +1.00)	15.41±2.02	0.09(0.00, 0.22)	
NPDR 组	42/42	1.13(0.96, 1.25)	2.78±0.85	66.95(58.88, 74.47)	6.25(4.87, 7.18)	+0.50(-0.25, +0.81)	15.38±3.61	0.22(0.09, 0.22)	
NPDR 合并 DME 组	21/21	1.13(1.02, 1.43)	2.75±1.18	63.50(49.40, 85.50)	6.16(4.93, 7.47)	+0.75(+0.19, +1.25)	15.09±2.47	0.40(0.22, 0.52)	
PDR 组	18/18	1.06(0.92, 1.35)	2.81±0.98	63.15(46.73, 100.28)	5.72(5.08, 6.61)	+0.63(+0.31, +1.06)	16.28±2.67	0.69(0.49, 1.00)	
$F/\chi^2/H$ 值		1.495	0.835	14.609	13.306	4.054	0.497	75.242	
P 值		0.827	0.505	0.006	0.010	0.399	0.738	<0.001	

注: (a: 单因素方差分析; b: χ^2 检验; c: Kruskal-Wallis H 检验) DR: 糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生性糖尿病视网膜病变; DME: 糖尿病黄斑水肿; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变; HbA1c: 糖化血红蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; SE: 等效球镜度; BCVA: 最佳矫正视力; -: 无数据 1 mmHg = 0.133 kPa

Note: (a: One-way ANOVA; b: χ^2 test; c: Kruskal-Wallis H test) DR: diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; PDR: proliferative diabetic retinopathy; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SE: spherical equivalent; BCVA: best corrected visual acuity; -: no data 1 mmHg = 0.133 kPa

学附属合肥医院)伦理委员会批准(批文号:2022064),所有受试者均对本研究知情并同意纳入研究。

1.2 方法

1.2.1 常规眼科检查 所有受试者均进行标准化病史采集和全面的眼科检查,包括最佳矫正视力,非接触式眼压计(CT-80A,日本Topcon公司)测量眼压,裂隙灯显微镜(SL130,德国卡尔蔡司公司)检查排除角膜病、白内障、青光眼等眼前节异常;所有糖尿病受试者采用数字眼底相机(CX-1,日本Canon公司)拍摄标准七视野彩色眼底照片。根据标准七视野彩色眼底图像采用ETDRS标准进行DR严重程度分级^[2]:无微血管瘤、视网膜内出血、静脉串珠样改变或显著的视网膜内微血管异常等为无DR;存在微血管瘤、视网膜内出血、静脉串珠样改变或显著的视网膜内微血管异常等NPDR眼底改变但无明显黄斑水肿为NPDR;存在微血管瘤、视网膜内出血、静脉串珠样改变或显著的视网膜内微血管异常等NPDR眼底改变且合并DME为NPDR合并DME;存在视网膜新生血管、纤维增生等PDR改变为PDR。DME定义为黄斑中心凹500 μm范围内存在视网膜增厚(>250 μm)或硬性渗出,视网膜增厚范围>1个视盘直径(disc diameter, DD),且部分位于距黄斑中心凹1个DD内。DME根据眼底ETDRS视网膜图像确定并经OCT[VG200D,视微影像(河南)科技有限公司]扫描测量黄斑中心凹视网膜厚度>250 μm证实。

1.2.2 实验室检查 所有受试者均抽取清晨空腹血,采用全自动生化检测仪(5800,美国贝克曼公司)检测血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清肌酐以及尿素氮水平。采用糖化血红蛋白分析仪(D-100,美国伯乐公司)对糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平进行定量检测。

1.2.3 3D CVI 测定 采用SS-OCTA对以黄斑中心凹为中心3 mm×3 mm区域进行512次的B扫描,获取OCTA图像,将信号强度≥8的OCTA图像用于后续分析。SS-OCTA包含1个波长约1 050 nm的扫频源激光器,A扫描速率为200 000次/s,轴向分辨率、横向分辨率和扫描深度分别为5 μm、13 μm和3 mm。利用设备中的集成共焦扫描激光检眼镜的眼动追踪程序消除眼动伪影,使用内置软件对扫描图像进行伪影去除。ChT为RPE-Bruch膜复合体与巩膜内边界之间的距离。采用仪器内置算法对脉络膜自动分层,由经验丰富的检查人员检查分层的准确性,发现分层错误时

进行手动调整。依据ETDRS 3 mm×3 mm网格将黄斑区分为直径1 mm中心凹(central fovea,C1)和直径3 mm旁中心凹(parafovea,C3)区域,旁中心凹进一步分为上方、下方、颞侧、鼻侧区域。采用仪器内置软件分别计算ChT、脉络膜血管体积(choroidal vessel volume, CVV)和3D CVI值。3D CVI定义为CVV与脉络膜总体积(total choroidal volume, TCV)的比值,反映脉络膜血管的体积密度。计算脉络膜间质体积(choroidal stroma volume, CSV),CSV=TCV-CVV。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件(美国IBM公司)进行统计分析。计量资料数据采用Shapiro-Wilk检验确定数据的正态性,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个组间计量资料总体差异比较采用单因素方差分析,事后多重比较采用Tukey-Kramer检验;不符合正态分布的数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多个组间计量资料总体差异比较采用Kruskal-Wallis H检验,事后多重比较采用Nemenyi检验;计数资料采用频数和百分数表达,性别构成比的比较采用 χ^2 检验。采用简单线性回归筛选所有影响3D CVI的因素,以无DR为对照,将DR程度设置为哑变量纳入分析,哑变量赋值情况见表2。将 $P<0.05$ 的指标及专业上认为与脉络膜血管关系密切的临床参数作为自变量,纳入多重线性回归分析模型,对偏回归系数进行假设检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 糖尿病受试者DR程度哑变量赋值情况
Table 2 Assignment of dummy variables in DR groups of diabetic subjects

DR程度	变量1	变量2	变量3
无DR	0	0	0
NPDR	1	0	0
NPDR合并DME	0	1	0
PDR	0	0	1

注:赋值为1的类别代表该受试者的视网膜病变情况 DR:糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病黄斑水肿;PDR:增生性糖尿病视网膜病变

Note: A value of 1 represented the subject's retinopathy condition DR: diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; PDR: proliferative diabetic retinopathy

2 结果

2.1 各组受检眼不同区域脉络膜参数比较

各组受检眼3D CVI-C1和3D CVI-C3总体比较差异均有统计学意义($F=3.103, 3.036$,均 $P<0.05$),其

中 PDR 组 3D CVI-C1 小于无 DR 组, 3D CVI-C3 小于对照组和无 DR 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各组受检眼 CVV-C1、CVV-C3、TCV-C1、TCV-C3、CSV-C1、CSV-C3、ChT-C1、ChT-C3 总体比较, 差异均无统计学意义($F = 1.944, 1.307, 0.636, 0.542, 0.833, 1.048, 1.061, 0.864$, 均 $P > 0.05$)(表 3)。各组受检眼旁中心凹下方和鼻侧 3D CVI 总体比较差异均有统计学意义($F = 2.714, 4.020$, 均 $P < 0.05$), 其中 PDR 组下方 3D CVI 小于无 DR 组, PDR 组鼻侧 3D CVI 均小于对照组、无 DR 组、NPDR 组和 NPDR 合并 DME 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各组受检眼旁中心凹上方和颞侧 3D CVI 总体比较差异均无统计学意义($F = 2.268, 1.730$, 均 $P > 0.05$)(表 4)。

2.2 DR 患者 3D CVI 的影响因素

2.2.1 黄斑中心凹 3D CVI 的影响因素 简单线性回归分析显示, DR 患者年龄、性别、体质质量指数、平均动脉压、胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、肌酐、尿素氮、SE 和眼压均不是黄斑中心凹 3D CVI 的显著预测

因子(均 $P > 0.05$), DR 病变程度、HbA1c 和糖尿病病程均对中心凹 3D CVI 有影响(均 $P < 0.05$)。多重线性回归模型方程为: 中心凹 3D CVI = $0.540 - 0.001 \times \text{年龄} - 0.009 \times \text{HbA1c} - 0.001 \times \text{病程} - 0.006 \times \text{NPDR} - 0.014 \times \text{NPDR 合并 DME} - 0.019 \times \text{PDR}$, 校正 $R^2 = 0.107$, 回归方程有效($F = 3.270, P = 0.005$), 提示在控制了年龄、病程和 HbA1c 后, DR 病变程度是中心凹 3D CVI 的影响因素, PDR 眼对中心凹 3D CVI 影响最大, 相对于无 DR 眼, PDR 眼中心凹 3D CVI 降低 0.019(95% CI: $-0.031 \sim -0.007, P = 0.003$); 其次是 NPDR 合并 DME 眼, 相对于无 DR 眼, NPDR 合并 DME 眼中心凹 3D CVI 降低 0.014(95% CI: $-0.027 \sim 0.000, P = 0.044$)(表 5)。

2.2.2 旁中心凹 3D CVI 的影响因素 简单线性回归分析显示, DR 患者年龄、性别、体质质量指数、平均动脉压、胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、肌酐、尿素氮、SE 和眼压均不是旁中心凹 3D CVI 的显著预测因子(均 $P > 0.05$), DR 病变程度、HbA1c 和糖尿病病程均

表 3 各组脉络膜参数比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of choroidal parameters among different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	3D CVI-C1	3D CVI-C3	CVV-C1(mm^3)	CVV-C3(mm^3)	TCV-C1(mm^3)
对照组	24	0.361 \pm 0.082	0.344 \pm 0.068	0.109 \pm 0.041	0.901 \pm 0.328	0.298 \pm 0.087
无 DR 组	34	0.364 \pm 0.105	0.343 \pm 0.101	0.109 \pm 0.045	0.891 \pm 0.383	0.291 \pm 0.066
NPDR 组	42	0.343 \pm 0.096	0.328 \pm 0.081	0.105 \pm 0.050	0.875 \pm 0.407	0.294 \pm 0.100
NPDR 合并 DME 组	21	0.310 \pm 0.087	0.315 \pm 0.075	0.083 \pm 0.039	0.741 \pm 0.318	0.262 \pm 0.083
PDR 组	18	0.280 \pm 0.103 ^a	0.265 \pm 0.091 ^{ab}	0.085 \pm 0.046	0.710 \pm 0.406	0.293 \pm 0.086
<i>F</i> 值		3.103	3.036	1.944	1.307	0.636
<i>P</i> 值		0.018	0.020	0.107	0.270	0.637
组别	眼数	TCV-C3(mm^3)	CSV-C1(mm^3)	CSV-C3(mm^3)	ChT-C1(μm)	ChT-C3(μm)
对照组	24	2.576 \pm 0.729	0.189 \pm 0.056	1.674 \pm 0.457	391.45 \pm 113.55	377.63 \pm 105.98
无 DR 组	34	2.507 \pm 0.583	0.182 \pm 0.040	1.616 \pm 0.336	381.18 \pm 90.44	369.43 \pm 89.92
NPDR 组	42	2.589 \pm 0.900	0.189 \pm 0.061	1.713 \pm 0.571	380.75 \pm 126.96	376.42 \pm 127.79
NPDR 合并 DME 组	21	2.308 \pm 0.761	0.179 \pm 0.057	1.567 \pm 0.513	337.72 \pm 104.89	335.18 \pm 108.37
PDR 组	18	2.560 \pm 0.740	0.208 \pm 0.062	1.850 \pm 0.484	403.64 \pm 95.27	396.39 \pm 95.74
<i>F</i> 值		0.542	0.833	1.048	1.061	0.864
<i>P</i> 值		0.705	0.506	0.385	0.379	0.487

注:与无 DR 组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ (单因素方差分析,Tukey-Kramer 检验) DR:糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病黄斑水肿;PDR:增生性糖尿病视网膜病变;3D CVI:三维脉络膜血管指数;C1:直径 1 mm 中心凹;C3:直径 3 mm 旁中心凹;CVV:脉络膜血管体积;TCV:脉络膜总体积;CSV:脉络膜间质体积;ChT:脉络膜厚度

Note: Compared with non-DR group, ^a $P < 0.05$; compared with control group, ^b $P < 0.05$ (One-way ANOVA, Tukey-Kramer test) DR: diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; PDR: proliferative diabetic retinopathy; 3D CVI: three-dimensional choroidal vascularity index; C1: central fovea; C3: parafovea; CVV: choroidal vascular volume; TCV: total choroidal volume; CSV: choroidal stromal volume; ChT: choroidal thickness



表 4 各组受检眼旁中心凹各区域 3D CVI 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of 3D CVI in parafovea among different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同区域 3D CVI			
		上方	颞侧	下方	鼻侧
对照组	24	0.372±0.104	0.293±0.079	0.355±0.056	0.348±0.078
无 DR 组	34	0.352±0.099	0.308±0.106	0.359±0.122	0.342±0.116
NPDR 组	42	0.354±0.083	0.292±0.092	0.327±0.093	0.331±0.085
NPDR 合并 DME 组	21	0.337±0.078	0.263±0.075	0.326±0.086	0.336±0.100
PDR 组	18	0.291±0.092	0.246±0.103	0.272±0.114 ^a	0.243±0.093 ^{abcd}
F 值		2.268	1.730	2.714	4.020
P 值		0.065	0.147	0.033	0.004

注:与无 DR 组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;与 NPDR 组比较,^c $P < 0.05$;与 NPDR 合并 DME 组比较,^d $P < 0.05$ (单因素方差分析,Tukey-Kramer 检验) 3D CVI:三维脉络膜血管指数;DR:糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病黄斑水肿;PDR:增生性糖尿病视网膜病变

Note: Compared with non-DR group, ^a $P < 0.05$; compared with control group, ^b $P < 0.05$; compared with NPDR group, ^c $P < 0.05$; compared with NPDR combined with DME group, ^d $P < 0.05$ (One-way ANOVA, Tukey-Kramer test) 3D CVI: three-dimensional choroidal vascularity index; DR: diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; PDR: proliferative diabetic retinopathy

表 5 不同区域 3D CVI 影响因素的多重线性回归分析
Table 5 Multiple line regression analysis of the influencing factors for 3D CVI in different regions

变量	3D CVI-C1					3D CVI-C3				
	β	95% CI	标准化 β	t 值	P 值	β	95% CI	标准化 β	t 值	P 值
常量	0.540	0.389~0.691	-	7.087	<0.001	0.532	0.398~0.665	-	7.905	<0.001
年龄	-0.001	-0.003~0.001	-0.132	-1.333	0.185	-0.002	-0.004~0.000	-0.194	-1.978	0.050
HbA1c	-0.009	-0.018~-0.001	-0.194	-2.131	0.035	-0.007	-0.015~0.000	-0.173	-1.923	0.057
病程	-0.001	-0.004~0.001	-0.091	-0.963	0.337	-0.001	-0.004~0.001	-0.120	-1.285	0.201
DR 程度(与无 DR 比较)										
NPDR	-0.006	-0.021~0.009	-0.088	-0.813	0.418	-0.005	-0.018~0.008	-0.078	-0.734	0.465
NPDR 合并 DME	-0.014	-0.027~0.000	-0.209	-2.036	0.044	-0.007	-0.019~0.004	-0.127	-1.257	0.212
PDR	-0.019	-0.031~-0.007	-0.341	-3.051	0.003	-0.019	-0.030~-0.008	-0.377	-3.407	0.001

注:3D CVI:三维脉络膜血管指数;HbA1c:糖化血红蛋白;DR:糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生性糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病黄斑水肿;PDR:增生性糖尿病视网膜病变;C1:直径 1 mm 中心凹;CI:置信区间;C3:直径 3 mm 旁中心凹;-:无数据

Note: 3D CVI: three-dimensional choroidal vascularity index; HbA1c: glycosylated hemoglobin; DR: diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DME: diabetic macular edema; PDR: proliferative diabetic retinopathy; C1: central fovea; CI: confidence interval; C3: parafovea; -: no data

对旁中心凹 3D CVI 有影响(均 $P < 0.05$)。多重线性回归模型方程为:旁中心凹 3D CVI = 0.532 - 0.002 × 年龄 - 0.007 × HbA1c - 0.001 × 病程 - 0.005 × NPDR - 0.007 × NPDR 合并 DME - 0.019 × PDR, 校正 $R^2 = 0.126$, 回归方程有效($F = 3.728, P = 0.002$), 提示在控制了年龄、病程和 HbA1c 后, DR 病变程度是旁中心凹 3D CVI 的影响因素, 相对于无 DR 眼, PDR 眼旁中心凹 3D CVI 降低 0.019(95% CI: -0.030~-0.008, $P = 0.001$)(表 5)。

3 讨论

脉络膜功能障碍在不同视网膜疾病进展中起关键

作用,既往研究主要通过 ChT 评估脉络膜变化^[11-13],然而由于年龄、眼压等因素影响,ChT 具有很大变异性^[2],而 CVI 重复性更好,因而可以更好地用于评估脉络膜血管结构的变化。先前一些研究报道了 DR 患者 CVI 的改变^[3,8,14],但是这些研究仅使用二维图像评估脉络膜血流变化。为了全面评估脉络膜循环,本研究分别在黄斑中心凹和旁中心凹采用 SS-OCTA 定量分析 3D CVI,并分析其与 DR 严重程度之间的关系,结果显示 NPDR 合并 DME 眼和 PDR 眼黄斑中心凹 3D CVI 较无 DR 眼明显下降;PDR 眼旁中心凹 3D CVI 较无 DR 眼明显下降,这些发现提示随着 DR 进展黄斑中心凹及旁中心凹脉络膜血管存在异常。Wang



等^[15]发现严重 DR 患者 CVD 和 CVV 均降低;最近 Nakano 等^[2]也发现 NPDR 合并 DME 和 PDR 患者的 CVD 低于对照组,认为 CVD 随着 DR 严重程度增加而降低。这 2 项研究均提示严重 DR 患者脉络膜血管存在异常,这与本研究结果一致,推测严重 PDR 患者 3D CVI 的降低可能与脉络膜血管迂曲、狭窄、灌注减少有关。另外本课题组发现,与对照组相比,无 DR 组 3D CVI 无明显下降趋势,而合并 DME 的 NPDR 眼以及 PDR 眼中黄斑中心凹 3D CVI 显著降低,但旁中心凹 3D CVI 仅在 PDR 眼明显下降,表明黄斑中心凹下脉络膜中大血管改变出现在 DR 中晚期,随着病变进展逐渐出现旁中心凹脉络膜血管改变,提示糖尿病患者脉络膜中大血管改变可能在 DR 之后发生。

本研究对各组旁中心凹 3D CVI 的比较发现,PDR 组旁中心凹各象限 3D CVI 明显下降,以下方、鼻侧象限降低显著,这种变化与脉络膜血流减少有关,表明进入增生期,下方及鼻侧旁中心凹脉络膜血管结构发生了明显改变,而脉络膜血管变化可引起 RPE 细胞缺氧,并上调 VEGF 表达,从而刺激新生血管产生^[16]。本研究还发现,无论是 DR 组还是对照组,颞侧旁中心凹 3D CVI 均较低,这与 Goud 等^[17]研究不同,他们发现健康人群 CVI 在 ETDRS 网格不同象限中差异无统计学意义;然而,Gujar 等^[18]研究 DR 眼 CVI 发现,黄斑中心凹区域 CVI 最低,鼻侧旁中心凹最高。上述差异的出现可能与 CVI 测量方法不同有关,以上几项研究均在二维平面进行测量,而本研究是在 3D 形态下的量化。关于 DR 眼 ChT 的变化,不同研究得出了不同的结果:一些研究认为与无 DR 眼相比,DR 眼脉络膜变薄^[8,11,19];而部分研究认为增厚或变化不明显^[13,20]。最近,Ghassemi 等^[21]研究发现,ChT 从 DR 早期阶段到 NPDR 阶段变薄,PDR 阶段增厚。本研究发现 ChT、CSV 在非增生期均随 DR 进展轻度下降,并在增生期增加,提示 ChT 与脉络膜基质成分变化一致,其可能原因是进入增生期后 VEGF 升高引起脉络膜新生血管增生导致脉络膜基质成分增加,同时增加了脉络膜血管通透性,导致 ChT 增加^[22]。

本研究还发现,HbA1c 是影响糖尿病患者中心凹 3D CVI 的因素,最近一项横断面研究也发现糖尿病患者的病程、HbA1c 水平均与 CVI 呈中等负相关^[23],表明糖尿病患者血糖控制有助于脉络膜血流改善。然而 Obadă 等^[14]认为 DR 患者脉络膜参数变化与血糖控制、糖尿病持续时间和高血压均无显著关联;Wang 等^[4]采用深度学习模型研究脉络膜结构和血管变化与 DR 的关系,发现 CVI 与 DR 严重程度呈显著负相

关,且该相关性与其他生理参数变化无关,但这 2 项关于 CVI 的研究均在二维平面。

本研究有以下优势:首先,本研究招募了相对大量的入组患者,并按 DR 病变程度进行分组;其次,脉络膜血流的相关数据来自高分辨率 SS-OCTA;同时,在图像采集中利用眼动追踪程序,以消除伪影从而获得准确的脉络膜血流图像;另外,本研究仅纳入了单眼,避开了双眼的交互作用,在选择 DR 病例时还排除了注射抗 VEGF 药物或者进行了全视网膜激光光凝的患者,避免了这些操作对脉络膜血流的潜在影响,结果更可靠。本研究的局限性在于入组年龄方面存在基线差异,但在统计分析中校正年龄后,并未发现与 3D CVI 存在统计学意义的关联。总之,本研究发现中重度 DR 患者黄斑区 3D CVI 显著降低,中心凹 3D CVI 与 DR 严重程度有关,黄斑区脉络膜中大血管 3D 血管指数的降低可能是 DR 加重的敏感指标,3D CVI 定量评估脉络膜血流可能有助于揭示脉络膜改变在 DR 中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 纪风涛:参与选题、研究设计、实施研究、采集/分析/解释数据、论文撰写及修改;王慧:参与选题、实施研究、对文章知识性内容的审阅;李永蓉:分析/解释数据、对文章知识性内容的审阅;戴维:眼部生物学参数测量、数据采集;魏科、王志敏:实施研究、对文章知识性内容的审阅;廖荣丰:参与选题、研究设计、数据分析、论文修改及定稿

志谢 感谢安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室范引光老师的指导和帮助

参考文献

- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (3) : 556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- Nakano H, Hasebe H, Murakami K, et al. Choroidal vascular density in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography [J]. Retina, 2023, 43 (1) : 34–41. DOI: 10.1097/IAE.000000000003644.
- Marques JH, Marta A, Castro C, et al. Choroidal changes and associations with visual acuity in diabetic patients [J/OL]. Int J Retina Vitreous, 2022, 8 (1) : 6 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998439/>. DOI: 10.1186/s40942-021-00355-z.
- Wang X, Li R, Chen J, et al. Choroidal vascularity index (CVI)-Net-based automatic assessment of diabetic retinopathy severity using CVI in optical coherence tomography images [J/OL]. J Biophotonics, 2023, 16 (6) : e202200370 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633529/>. DOI: 10.1002/jbio.202200370.
- 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.
- Dodo Y, Suzuma K, Ishihara K, et al. Clinical relevance of reduced decorrelation signals in the diabetic inner choroid on optical coherence tomography angiography [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 5227 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701715/>. DOI: 10.1038/s41598-017-05663-9.
- Motaghiannezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,

- 2012, 53(4) : 2337–2348. DOI: 10.1167/iovs.11-7823.
- [8] Xu F, Li Z, Yang X, et al. Assessment of choroidal structural changes in patients with pre- and early-stage clinical diabetic retinopathy using wide-field SS-OCTA [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13 : 1036625 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36743939/>. DOI: 10.3389/fendo.2022.1036625.
- [9] Tan B, Wong D, Yow AP, et al. Three-dimensional choroidal vessel network quantification using swept source optical coherence tomography [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2020, 2020 : 1883–1886. DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9175242.
- [10] Liu L, Zhu C, Yuan Y, et al. Three-dimensional choroidal vascularity index in high myopia using swept-source optical coherence tomography [J]. Curr Eye Res, 2022, 47(3) : 484–492. DOI: 10.1080/02713683.2021.2006236.
- [11] Wang W, Liu S, Qiu Z, et al. Choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy: a swept source OCT study [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(4) : 29 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324858/>. DOI: 10.1167/iovs.61.4.29.
- [12] Kapti HB, Sahin AK, Ozdemir O. Evaluation of retinal and choroidal thicknesses in patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy: a comparative study [J]. Niger J Clin Pract, 2022, 25(9) : 1495–1500. DOI: 10.4103/njcp.njcp_1960_21.
- [13] Fernández-Espinosa G, Orduna-Hospital E, Boned-Murillo A, et al. Choroidal and retinal thicknesses in type 2 diabetes mellitus with moderate diabetic retinopathy measured by swept source OCT [J/OL]. Biomedicines, 2022, 10(9) : 2314 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140415/>. DOI: 10.3390/biomedicines10092314.
- [14] Obadă O, Pantalon AD, Rusu-Zota G, et al. Choroidal assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and non-proliferative diabetic retinopathy by swept-source ocular coherence tomography and image binarization [J/OL]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(7) : 918 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35888637/>. DOI: 10.3390/medicina58070918.
- [15] Wang JC, Laíns I, Providência J, et al. Diabetic choroidopathy: choroidal vascular density and volume in diabetic retinopathy with swept-source optical coherence tomography [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 184 : 75–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.09.030.
- [16] Lutty GA. Diabetic choroidopathy [J]. Vision Res, 2017, 139 : 161–167. DOI: 10.1016/j.visres.2017.04.011.
- [17] Goud A, Singh SR, Sahoo NK, et al. New insights on choroidal vascularity: a comprehensive topographic approach [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(10) : 3563–3569. DOI: 10.1167/iovs.18-26381.
- [18] Gujar R, Cagini C, Fruttini D, et al. Choroidal vascularity profile in diabetic eyes using wide field optical coherence tomography [J/OL]. Eur J Ophthalmol, 2022 : 11206721221143161 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457221/>. DOI: 10.1177/11206721221143161.
- [19] Horváth H, Kovács I, Sándor GL, et al. Choroidal thickness changes in non-treated eyes of patients with diabetes: swept-source optical coherence tomography study [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(9) : 927–934. DOI: 10.1007/s00592-018-1169-0.
- [20] Endo H, Kase S, Takahashi M, et al. Alteration of layer thickness in the choroid of diabetic patients [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46(8) : 926–933. DOI: 10.1111/ceo.13299.
- [21] Ghassemi F, Berijani S, Babeli A, et al. The quantitative measurements of choroidal thickness and volume in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography; correlation with vision and foveal avascular zone [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1) : 3 [2023-12-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980024/>. DOI: 10.1186/s12886-021-02178-w.
- [22] Gupta P, Thakku SG, Sabanayagam C, et al. Characterisation of choroidal morphological and vascular features in diabetes and diabetic retinopathy [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(8) : 1038–1044. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309366.
- [23] Temel E, Özcan G, Yanık Ö, et al. Choroidal structural alterations in diabetic patients in association with disease duration, HbA1c level, and presence of retinopathy [J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(12) : 3661–3672. DOI: 10.1007/s10792-022-02363-w.

(收稿日期:2024-01-09 修回日期:2024-06-11)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

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)4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。其中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。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。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、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。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文题(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)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请在另起一行处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-statement.org/home>)。

(本刊编辑部)