

· 临床研究 ·

基于OCTA的原发性开角型青光眼黄斑区微血管几何形态分析

方子哥 杨泽锋 刘潇逸 谢彬 彭钰莹 刘玉红 梁小红 林凤彬 宋云河 张秀兰
中山大学中山眼科中心 眼病防治全国重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室
广东省眼部疾病临床医学研究中心, 广州 510060
通信作者: 张秀兰, Email: zhangxl2@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 采用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)评估原发性开角型青光眼(POAG)患者黄斑区微血管分形维数(FD)与血管迂曲度(BVT)的变化。**方法** 采用横断面研究设计, 纳入2016年7月至2023年7月在中山大学中山眼科中心接受OCTA检查的早期POAG患者101例101眼和健康受试者518例518眼。采用OCTA获取黄斑区浅层毛细血管丛(SCP)和深层毛细血管丛(DCP)的血管几何形态参数, 并比较各参数在2个组人群中的差异。采用单因素及多因素回归模型分析FD和BVT的相关眼部因素。**结果** 与健康对照组相比, POAG组SCP内FD降低、SCP及DCP内BVT升高, 差异均有统计学意义($t=-5.947$ 、 5.028 、 3.926 , 均 $P<0.001$)。在多因素模型中, 青光眼诊断、图像质量评分(IQS)是SCP内FD的影响因素[青光眼诊断: $\beta=-4.99$, 95%置信区间(CI): $-8.06\sim-1.93$, $P=0.001$; IQS: $\beta=0.73$, 95%CI: $0.57\sim0.90$, $P<0.001$]。青光眼诊断、IQS亦是DCP内BVT的影响因素[青光眼诊断: $\beta=0.12$, 95%CI: $0.03\sim0.21$, $P=0.008$; IQS: $\beta=-0.007$, 95%CI: $-0.012\sim-0.002$, $P<0.001$]。**结论** 与健康受试者相比, 早期POAG患者黄斑区微血管FD及BVT存在显著差异, 且POAG诊断与黄斑区微血管几何参数变化有关。

【关键词】 青光眼; 光学相干断层扫描血管成像; 分形维数; 血管迂曲度; 影响因素

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82401251); 中国博士后科学基金(2023M744052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260212-00077

Analysis of the geometric morphology of macular microvessels in primary open-angle glaucoma based on OCTA

Fang Zige, Yang Zefeng, Liu Xiaoyi, Xie Bin, Peng Yuying, Liu Yuhong, Liang Xiaohong, Lin Fengbin, Song Yunhe, Zhang Xiulan

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Ocular Diseases, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Zhang Xiulan, Email: zhangxl2@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] Objective To evaluate alterations in macular microvascular fractal dimension (FD) and blood vessel tortuosity (BVT) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) using optical coherence tomography angiography (OCTA). **Methods** A cross-sectional study was conducted. Early POAG patients (101 cases, 101 eyes) and healthy subjects (518 cases, 518 eyes) who underwent OCTA at Zhongshan Ophthalmic Center between July 2016 and July 2023 were included. Macular microvascular geometric parameters of the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) were obtained from OCTA images and compared between two groups. Univariate and multivariate regression models were used to identify ocular factors associated with FD and BVT. This study followed the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University (No. 2023 KYPJ356-4), and all subjects signed the informed consent form. **Results** Compared with healthy control group, POAG group showed significantly lower FD in the SCP and higher BVT in both the SCP and DCP ($t=-5.947$ 、 5.028 、 3.926 ; all $P<0.001$). In the multivariate model, diagnosis of glaucoma and image quality score (IQS) were influencing factors for FD in the SCP (diagnosis of glaucoma: $\beta=-4.99$, 95% confidence interval [CI]: $-8.06\sim-1.93$, $P=0.001$; IQS: $\beta=0.73$, 95%CI: $0.57\sim0.90$, $P<0.001$) and BVT in the DCP (diagnosis of glaucoma: $\beta=0.12$, 95%CI: $0.03\sim0.21$, $P=0.008$; IQS: $\beta=-0.007$, 95%CI: $-0.012\sim-0.002$, $P<0.001$).



Conclusions Compared with healthy controls, there were significant differences in FD and BVT of macular microvessels in patients with early POAG, and the diagnosis of POAG is associated with macular microvascular geometry parameters.

[Key words] Glaucoma; Optical coherence tomography angiography; Fractal dimension; Blood vessel tortuosity; Determinants

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82401251); China Postdoctoral Science Foundation (2023M744052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260212-00077

青光眼是全球首位不可逆致盲眼病^[1-2]。血流灌注不足已被证实是原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的潜在致病因素^[3-4]。血管密度降低与 POAG 密切相关已得到广泛认可^[5-8]。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)相关研究表明,较低的基线血管密度与疾病加速进展显著相关,且该血管变化先于可检测到的视野损害或视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)变薄^[5,9-11]。这提示了视网膜微血管参数的早期变化对青光眼血管相关因素的诊断具有重要的临床价值,是一项反映青光眼进展与严重程度的潜在指标。

除血管密度外,青光眼患者常伴有视网膜血管结构的几何学改变。视网膜血管分形维数(fractal dimension, FD)和血管迂曲度(blood vessel tortuosity, BVT)等血管几何形态参数,可定量反映视网膜血管分支的复杂度^[12-13],被视为潜在的生物标志物^[14-15]。研究表明,无论是在 POAG^[16]、闭角型青光眼^[17]、正常眼压性青光眼^[13]还是先天性青光眼患者^[18]中,其视网膜毛细血管的 FD 值均较正常人减少,提示其作为评估青光眼血管损伤的生物标志物的潜在价值。然而,目前关于血管几何形态与青光眼发病机制关系的研究仍然有限,且多为小样本量研究。同时,基于眼底照相的方法主要评估视网膜大血管,难以全面观察微血管层面的改变。

因此,本研究拟利用扫频源(swept-source, SS)-OCTA 技术,量化和比较 POAG 患者与正常受试者间黄斑区 FD 和 BVT 的差异,并探讨其影响因素,以期对青光眼早期诊断提供新型、无创的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究设计,收集 2016 年 7 月至 2023 年 7 月就诊于中山大学中山眼科中心的 POAG 患者 101 例 101 眼及健康受试者 518 例 518 眼,年龄 >30 岁。POAG 患者纳入标准:(1)房角镜检查显示房角开放;

(2)眼压 ≥ 21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(3)立体眼底照相提示青光眼性视神经病变(杯盘比增大或双眼杯盘比差值 >0.2 、视盘盘沿变薄、RNFL 缺损),或光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示局限性 RNFL 缺损,以及视野计检查显示青光眼性视野缺损,如鼻侧阶梯、旁中心暗点或弓形暗点。健康受试者纳入标准:双眼无异常,且无可能影响 OCTA 图像的其他系统性疾病者。排除标准:(1)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) $<20/40$ 者;(2)高度近视或远视,等效球镜度 $>+6.0$ D 或 <-6.0 D,眼轴长度(axial length, AL) ≥ 26 mm 者;(3)既往或当前有眼部疾病史(如角膜疾病、白内障、葡萄膜炎、眼外伤、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离)或眼部手术史者;(4)有系统性心血管、代谢性疾病或神经退行性疾病史者(如高血压、糖尿病、高脂血症、缺血性卒中、阿尔茨海默病);(5)视野平均偏差(mean deviation, MD) <-6.0 dB 的中晚期 POAG 患者;(6)OCT 或 OCTA 扫描图像质量不可靠者。健康受试者纳入右眼;POAG 患者仅一眼符合纳入标准时纳入该眼,双眼均符合纳入标准时采用随机数字法选取一眼。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经中山大学中山眼科中心伦理委员会批准(批文号:2023KYPJ356-4),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查 所有受试者均接受全面的眼科专科检查。采用裂隙灯生物显微镜(BQ-900,瑞士 Haag-Streit 公司)和间接检眼镜(Ocular 90D Slit Lamp Lenses,美国 Ocular 公司)分别进行眼前节与眼底评估;采用 ETDRS 视力表(美国 Precision Vision 公司)检测 BCVA;采用 Goldmann 压平式眼压计(AT900,瑞士 Haag-Streit 公司)测量眼压,记录连续 3 次测量的平均值;采用眼球生物学测量仪(IOLMaster 700,德国 Carl Zeiss 公司)检测眼部生物参数,包括 AL、中央角膜厚度、晶状体厚度和前房深度。

1.2.2 SS-OCT 和 SS-OCTA 成像 所有 OCT 图像均于暗室扩瞳后使用 SS-OCT 设备(Triton, DRI-OCT-2,日

本 Topcon 公司)采集。设备波长为 1 050 nm,扫描速度为 100 000 A 扫描/s,轴向分辨率为 8 μm ,横向分辨率为 20 μm 。扫描范围分别为以黄斑中心凹为中心的 6 mm×6 mm 区域和以视盘为中心的 7 mm×7 mm 区域,A 扫描矩阵为 320×320 像素。使用设备预装软件自动分割并测量视盘周围神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)及黄斑区神经节细胞-内丛状层(macular ganglion cell-inner plexiform layer, mGC-IPL)厚度。使用设备内置眼球追踪功能消除 OCTA 图像伪影。使用 IMAGENET 6 软件(版本 1.23,日本 Topcon 公司)进行图像自动分割,并获得 0~100 分的图像质量评分(image quality score, IQS)。此外,由 2 名 5 年以上眼科临床工作经验的医师对 OCTA 图像进行独立的质量控制,排除 IQS<40 分以及存在明显运动伪影、分层错误、扫描偏心、瞬目、遮挡或失焦的图像,若存在分歧则由第 3 位上级医师进行最终裁定。

1.2.3 FD 和 BVT 的量化方法 使用 IMAGENET 6 软件的伪影去除功能后,应用 Littmann 和 Bennett 公式校正放大倍率(图 1)。使用 ImageJ 软件(美国国立卫生研究院),采用“Huang”阈值分割法对图像进行自动二值化处理,并进行骨架化,通过盒计数法计算 FD。计数骨架化 OCTA 图像上血管结构所占的正方形数量,不断缩小正方形网格尺寸并重复计数,通过线性拟合回归分析所得的斜率值定义为 FD 值(图 2)。骨架化图像上两点间实际距离与直线距离之比(即实际分支长度总和除以假想直线距离总和)定义为 BVT 值(图 3)。计算受检眼黄斑区浅层毛细血管层丛(superficial capillary plexus, SCP)和深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)内的 FD 和 BVT。

1.3 统计学方法

采用 Stata MP 16.0 统计学软件(美国 StataCorp 公司)进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态

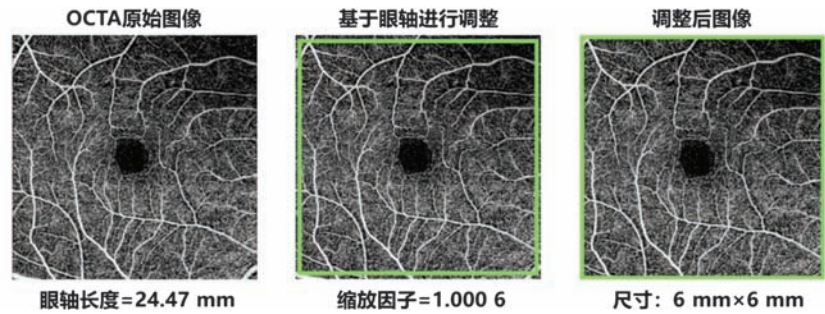


图 1 基于 Littmann 和 Bennett 公式的放大倍率校正 缩放因子=3.382×0.013 062×(AL-1.82)。若 AL=23.82 mm,则缩放因子等于 1。图中展示了 AL=24.47 mm 时黄斑区浅层毛细血管丛的 en-face 图像,缩放因子计算为 1.000 06。绿色方块表示对应于 6 mm×6 mm 大小的实际图像尺寸。经校正后的图像纳入后续分析 OCTA:光学相干断层扫描血管成像;AL:眼轴长度

Figure 1 Magnification correction by using Littmann and Bennett formula Scaling factor=3.382×0.013 062×(AL-1.82). The scaling factor was 1 if AL= 23.82 mm. En-face image of superficial capillary plexus at macula with AL=24.47 mm was presented and the scaling factor was calculated as 1.00 006. The green square corresponded to the actual image to the size of 6 mm×6 mm. The cropped images were involved in the final analysis OCTA: optical coherence tomography angiography; AL: axial length

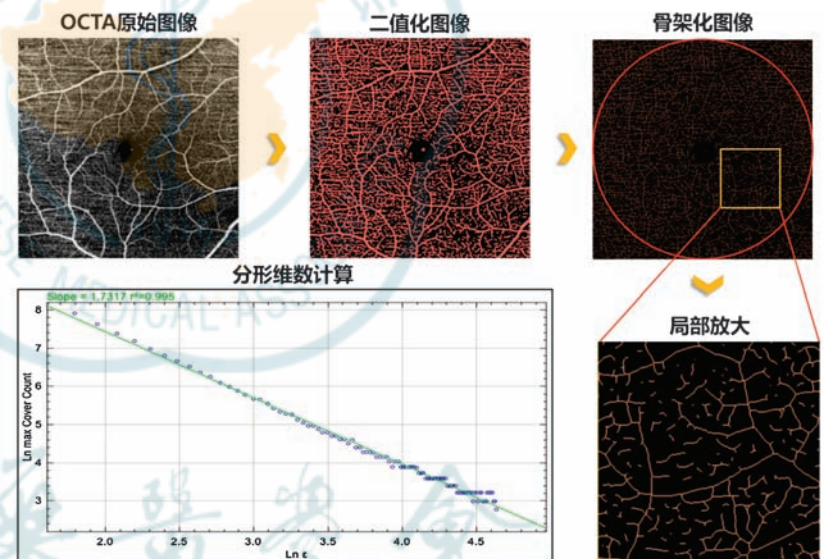


图 2 视网膜微血管分形维数测量和参数提取示意图 在 B 扫描中自动定位黄斑区后确定 OCTA 图像,获取扫描尺寸为 6 mm×6 mm 的浅层和深层视网膜血流的 en-face 图像。去除投影伪影后,得到相同扫描尺寸的原图像。随后对图像进行二值化和骨架化处理,得到毛细血管图像。对数-对数图中,蓝点代表此图像实际 OCTA 数据,绿线表示最优对数-对数拟合线;x 轴表示以像素为单位的盒子大小的自然对数,y 轴表示包含 OCTA 图案的盒子数量的自然对数;图中呈现线性关系,表示黄斑区视网膜微血管网络优秀的自相似性 OCTA:光学相干断层扫描血管成像

Figure 2 Schematic illustration of the retinal microvascular fractal dimension measurement and parameter extraction OCTA images and the macula were automatically determined in B-scan images. Scan size of 6 mm×6 mm of an en-face blood flow image of both superficial and deep retinas were stratified. Original images with same scan size following projection artifacts removal were obtained. Then binarized and skeletonized capillary images were calculated. In the log-log plot, the blue dot represented actual OCTA data for this image, while the green line displayed the closest fitting fractal log-log line. The x-axis indicated the log base e of the size of the boxes in pixels, while the y-axis represented the log base e of the number boxes subtending the OCTA pattern. Thus, a linear relationship in the log-log plot indicating the good self-similarity of the macular retinal microvascular network OCTA: optical coherence tomography angiography

分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。2个组间各参数比较采用独立样本 t 检验。计数资料以频数及百分比表示,2个组间各参数比较采用 χ^2 检验。为便于统计,FD和BVT值均扩大1 000倍。采用单因素和逐步多因素回归模型分析视网膜微血管几何形态参数的影响因素。首先进行单因素回归分析,将其中 $P<0.10$ 的变量纳入后续的逐步多因素回归模型。逐步多因素回归采用向后剔除法筛选独立影响因素。对多因素回归模型中的变量进行共线性诊断,以方差膨胀因子 <3 为无明显共线性。逐步回归过程中,剔除存在高共线性的变量。采用双尾检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。针对4个主要微血管结局指标的多重检验,采用Bonferroni法校正,双侧 $P<0.0125(0.05/4)$ 为差异有统计学意义。

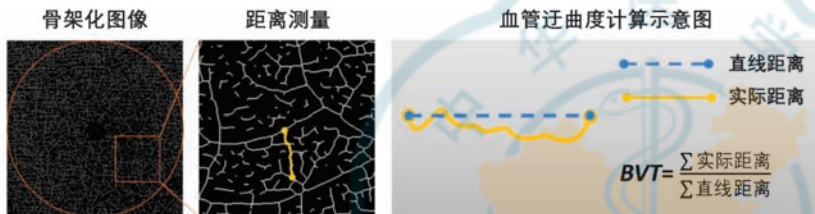


图3 视网膜微血管迂曲度测量和参数提取示意图 在对毛细血管OCTA图像进行二值化和骨架化处理,提取用于计算血管迂曲度的距离参数。血管迂曲度计算方法为血管分支的实际路径长度之和除以其直线距离之和 BVT:血管迂曲度;OCTA:光学相干断层扫描血管成像

Figure 3 Schematic illustration of the retinal microvascular blood vessel tortuosity measurement and parameter extraction After binarization and skeletonization of the capillary OCTA images, distance parameters for calculating blood vessel tortuosity were extracted. Blood vessel tortuosity was calculated as the sum of the actual path lengths of the vessel branches divided by the sum of their straight-line distances BVT: blood vessel tortuosity; OCTA: optical coherence tomography angiography

2 结果

2.1 2个组受试者临床特征相关参数比较

与健康对照组相比,POAG组眼压明显升高,前房深度明显增加,中央角膜厚度、平均mGC-IPL厚度和平均pRNFL厚度明显变薄,IQS明显降低,差异均有统计学意义($t=4.023, 3.133, -2.268, -7.626, -6.923, -4.277$, 均 $P<0.05$)。2个组间年龄、性别构成、晶状体厚度及AL比较差异均无统计学意义($t=1.245, \chi^2=0.188, t=1.209, -1.736$, 均 $P>0.05$)(表1)。

2.2 2个组FD与BVT比较

与健康对照组相比,POAG组SCP内FD显著降低,差异有统计学意义($t=-5.947, P<0.001$);2个组间DCP内FD比较差异无统计学意义($t=-1.446, P=0.15$)(表1)。POAG组SCP内BVT和DCP内BVT均显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($t=5.028, 3.926$, 均 $P<0.001$)(表1)。

2.3 各层次FD的眼部影响因素分析

在单因素回归中,青光眼诊断、年龄、眼压、平均mGC-IPL厚度、平均pRNFL厚度及IQS是SCP内FD的影响因素(均 $P<0.05$)。前房深度、平均mGC-IPL厚度及IQS是DCP内FD的影响因素(均 $P<0.05$)(表2)。

在校正潜在混杂因素后的多因素回

表1 POAG组与健康对照组临床特征相关参数比较
Table 1 Comparison of clinical characteristics-related parameters between POAG group and healthy control group

组别	例数/眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁) ^a	男性[n(%)] ^b	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg) ^a	中央角膜厚度($\bar{x}\pm s$, μm) ^a	前房深度($\bar{x}\pm s$,mm) ^a	晶状体厚度($\bar{x}\pm s$,mm) ^a	AL($\bar{x}\pm s$,mm) ^a
健康对照组	518/518	43.95 $\pm$ 9.06	284(54.8)	15.62 $\pm$ 2.97	546.23 $\pm$ 33.04	3.25 $\pm$ 0.44	4.12 $\pm$ 0.39	25.52 $\pm$ 1.12
POAG组	101/101	45.21 $\pm$ 10.50	53(52.5)	17.54 $\pm$ 3.68	537.99 $\pm$ 35.16	3.37 $\pm$ 0.32	4.17 $\pm$ 0.39	25.31 $\pm$ 1.17
t/χ^2 值		1.245	0.188	4.023	-2.268	3.133	1.209	-1.736
P值		0.21	0.66	<0.001	0.02	0.002	0.23	0.08

组别	例数/眼数	平均mGC-IPL厚度($\bar{x}\pm s$, μm) ^a	平均pRNFL厚度($\bar{x}\pm s$, μm) ^a	SCP内FD($\bar{x}\pm s$) ^a	DCP内FD($\bar{x}\pm s$) ^a	SCP内BVT($\bar{x}\pm s$) ^a	DCP内BVT($\bar{x}\pm s$) ^a	IQS($\bar{x}\pm s$,分) ^a
健康对照组	518/518	69.41 $\pm$ 4.77	105.46 $\pm$ 11.97	1 796.03 $\pm$ 5.87	1 866.15 $\pm$ 2.52	1 006.36 $\pm$ 1.20	1 004.46 $\pm$ 0.17	72.18 $\pm$ 4.11
POAG组	101/101	61.00 $\pm$ 6.78	81.70 $\pm$ 21.31	1 790.23 $\pm$ 9.47	1 865.75 $\pm$ 2.70	1 007.60 $\pm$ 2.42	1 004.56 $\pm$ 0.24	69.80 $\pm$ 5.29
t/χ^2 值		-7.626	-6.923	-5.947	-1.446	5.028	3.926	-4.277
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.15	<0.001	<0.001	<0.001

注:(a:独立样本 t 检验;b: χ^2 检验) POAG:原发性开角型青光眼;AL:眼轴长度;mGC-IPL:黄斑区神经节细胞-内丛状层;pRNFL:视盘周围视网膜神经纤维层;SCP:黄斑区浅层毛细血管丛;FD:分形维数;DCP:黄斑区深层毛细血管丛;BVT:血管迂曲度;IQS:图像质量评分 1 mmHg=0.133 kPa

Note: (a: Independent samples t -test; b: χ^2 test) POAG: primary open-angle glaucoma; AL: axial length; mGC-IPL: macular ganglion cell-inner plexiform layer; pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer; SCP: superficial capillary plexus; FD: fractal dimension; DCP: deep capillary plexus; BVT: blood vessel tortuosity; IQS: Image quality score 1 mmHg=0.133 kPa

归模型中,青光眼诊断、IQS是SCP内FD的影响因素(青光眼诊断: $\beta=-4.99$, 95%CI: $-8.06 \sim -1.93$, $P=0.001$; IQS: $\beta=0.73$, 95%CI: $0.57 \sim 0.90$, $P<0.001$); IQS是DCP内FD的影响因素($\beta=0.25$, 95%CI: $0.19 \sim 0.31$, $P<0.001$)。年龄、眼压、前房深度、平均mGC-IPL厚度及平均pRNFL厚度不是SCP内和DCP内FD的影响因素(均 $P>0.05$)(表2)。

2.4 各层次BVT的眼部影响因素分析

在单因素回归中,青光眼诊断、年龄、平均pRNFL

厚度及IQS是SCP内BVT的影响因素(均 $P<0.05$)。青光眼诊断、平均mGC-IPL厚度、平均pRNFL厚度及IQS是DCP内BVT的影响因素(均 $P<0.01$)。

在校正潜在混杂因素后的多因素回归模型中, IQS是SCP内BVT的影响因素($\beta=-0.12$, 95%CI: $-0.16 \sim -0.02$, $P<0.001$);同时青光眼诊断、IQS是DCP内BVT的影响因素(青光眼诊断: $\beta=0.12$, 95%CI: $0.03 \sim 0.21$, $P=0.008$; $\beta=-0.007$, 95%CI: $-0.012 \sim -0.002$, $P<0.001$)(表2)。

表2 浅层及深层分形维数、血管迂曲度的单因素与多因素回归分析

Table 2 Univariate and multivariate regression analysis for superficial and deep fractal dimension and blood vessel tortuosity

因素	分形维数				血管迂曲度			
	单因素回归		多因素回归		单因素回归		多因素回归	
	非标准化回归系数(95%CI)	P值	非标准化回归系数(95%CI)	P值	非标准化回归系数(95%CI)	P值	非标准化回归系数(95%CI)	P值
SCP								
青光眼诊断	-5.81(-7.21, -4.40)	<0.001	-4.99(-8.06, -1.93)	0.001	1.24(0.92, 1.55)	<0.001	0.59(-0.03, 1.22)	0.060
年龄(岁)	-0.07(-1.12, -0.01)	0.029	-0.003(-0.130, 0.070)	0.608	0.020(0.002, 0.029)	0.019	0.020(0.002, 0.032)	0.023
男性	0.21(-0.89, 1.31)	0.708			0.004(-0.240, 0.248)	0.972		
眼压(mmHg)	-0.31(-0.52, -0.10)	0.004	-0.19(-0.42, 0.04)	0.099	0.042(-0.001, 0.084)	0.056		
中央角膜厚度(μm)	0.003(-0.012, 0.020)	0.652			-0.003(-0.006, 0.000)	0.147		
前房深度(mm)	-0.09(-1.37, 1.19)	0.889			-0.041(-0.327, 0.243)	0.774		
晶状体厚度(mm)	-0.61(-2.01, 0.78)	0.390			0.15(-0.16, 0.46)	0.331		
AL(mm)	0.35(-0.13, 0.83)	0.154			-0.08(-0.18, 0.03)	0.158		
平均mGC-IPL厚度(μm)	0.18(0.05, 0.30)	0.005	-0.09(-0.25, 0.07)	0.283	-0.02(-0.04, 0.00)	0.142		
平均pRNFL厚度(μm)	0.09(0.04, 0.13)	<0.001	-0.01(-0.07, 0.05)	0.845	-0.01(-0.02, 0.00)	0.016	0.01(-0.01, 0.02)	0.349
IQS(分)	0.69(0.58, 0.80)	<0.001	0.73(0.57, 0.90)	<0.001	-0.12(-0.15, -0.09)	<0.001	-0.12(-0.16, -0.02)	<0.001
DCP								
青光眼诊断	-0.40(-0.94, 0.14)	0.149			0.10(0.06, 0.14)	<0.001	0.12(0.03, 0.21)	0.008
年龄(岁)	0.01(-0.01, 0.03)	0.227			0.001(-0.001, 0.002)	0.436		
男性	0.08(-0.32, 0.49)	0.410			-0.004(-0.032, 0.025)	0.794		
眼压(mmHg)	0.05(-0.13, 0.03)	0.240			0.004 0(-0.000 7, 0.010 4)	0.087		
中央角膜厚度(μm)	-0.002(-0.008, 0.004)	0.469			-0.000 1(-0.000 6, 0.000 2)	0.380		
前房深度(mm)	-0.64(-1.11, -0.17)	0.008	-0.09(-0.63, 0.45)	0.751	0.01(-0.02, 0.04)	0.454		
晶状体厚度(mm)	0.21(-0.30, 0.73)	0.421			0.02(-0.02, 0.05)	0.417		
AL(mm)	-0.12(-0.30, 0.06)	0.197			-0.01(-0.02, 0.01)	0.395		
平均mGC-IPL厚度(μm)	0.050(0.003, 0.096)	0.036	-0.01(-0.05, 0.04)	0.783	-0.005(-0.008, -0.002)	<0.001	-0.001(-0.006, 0.003)	0.530
平均pRNFL厚度(μm)	0.01(-0.01, 0.03)	0.290			-0.002 0(-0.002 7, -0.000 4)	0.008	0.000 4(-0.001 3, 0.002 3)	0.626
IQS(分)	0.21(0.17, 0.25)	<0.001	0.25(0.19, 0.31)	<0.001	-0.009(-0.013, 0.006)	<0.001	-0.007(-0.012, -0.002)	<0.001

注:多因素回归P值经Bonferroni校正($\alpha=0.05/4=0.0125$) SCP:黄斑区浅层毛细血管丛;CI:置信区间;AL:眼轴长度;mGC-IPL:黄斑区神经节细胞-内丛状层;pRNFL:视盘周围视网膜神经纤维层;IQS:图像质量评分;DCP:黄斑区深层毛细血管丛 1 mmHg=0.133 kPa

Note: P values in multivariate regression were adjusted using Bonferroni correction ($\alpha=0.05/4=0.0125$) SCP: superficial capillary plexus; CI: confidence intervals; AL: axial length; mGC-IPL: macular ganglion cell-inner plexiform layer; pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer; IQS: Image quality score; DCP: deep capillary plexus 1 mmHg=0.133 kPa



3 讨论

本研究在国内大样本队列中,应用OCTA对比了POAG患者与健康受试者黄斑区微血管几何形态参数的差异。结果显示,与健康对照组受检眼相比,POAG患眼SCP内FD明显降低,而SCP内BVT以及DCP内BVT显著升高。进一步的多因素回归分析结果显示,青光眼诊断是SCP内FD和DCP内BVT的影响因素。上述结果表明黄斑区微血管几何形态参数可为探索青光眼相关微循环改变提供参考。

既往研究提示,青光患者的视网膜血管形态与几何参数发生改变,但结论尚不一致。有研究显示,与正常对照相比,POAG眼FD值降低,而静脉迂曲度及动、静脉血管管径差异无统计学意义^[16,19]。Ciancaglini等^[14]在晚期POAG患者中发现,视盘区域FD值显著降低,且与视盘损害程度相关。然而,Popovic等^[20]采用高分辨率眼底照相技术,未发现青光眼患眼与正常对照间FD值存在显著差异。Cheng等^[21]基于OCTA的研究显示,黄斑血管分支结构与视野缺损严重程度无明显相关性,仅在合并高血压的患者中出现降低。上述研究结论的差异可能与受试者疾病阶段、研究使用的成像设备、图像分辨率及血管层次划分方法不同有关。本研究采用分层成像的OCTA,系统评估了SCP及DCP内FD与BVT变化,一定程度上弥补了传统眼底照相在微血管分辨率和视网膜分层方面的不足。结果显示,POAG眼黄斑区SCP内FD显著降低、BVT升高,且DCP内BVT升高。这些发现提供了更为精细、层次化的微血管几何形态数据,为深入理解青光眼微循环改变的层次特异性提供了新证据。

多因素回归分析结果进一步提示,眼压不是SCP内BVT以及DCP内FD和BVT的影响因素。值得注意的是,本研究中POAG患者的平均眼压虽高于健康对照组,但仍处于临床正常范围,因此该结果不宜外推至眼压升高的青光眼患者。眼压是青光眼发生和发展的关键危险因素,但受横断面研究设计所限,本研究无法推断眼压与血管几何形态之间的因果关系。既往关于眼压与血管几何形态关系的研究结果不一致。Wu等^[15]研究发现,FD降低与高眼压征独立相关,但该研究未直接证实高眼压与血管复杂度之间存在线性关系。Cheng等^[21]在正常眼压性青光眼中未发现眼压是FD的独立影响因素。而在一项离体猪眼的实验中,随着眼压升高,BVT显著降低,提示眼压可能对血管结构产生直接影响^[22]。这些结果提示眼压与微血管几何形态的关系仍有待进一步研究阐明。

RNFL和GC-IPL厚度是评估青光眼结构性损伤的重要指标,但其与微血管几何形态之间的关联尚未完全明确。Tham等^[23]基于眼底照相的研究发现,在非青光眼中,FD降低、血管变窄及静脉迂曲度下降均与RNFL变薄独立相关;且FD降低和静脉迂曲度下降亦与GC-IPL变薄独立相关。本研究则采用OCTA技术对视网膜微血管进行分层分析,获得了SCP和DCP层面的微血管信息,且纳入对象为早期POAG患者。单因素回归分析显示,平均RNFL厚度和平均mGC-IPL厚度与部分FD及BVT参数存在显著关联;但经多因素校正后,这些关联均未达到统计学显著性。这一结果提示,结构性参数与微血管几何形态之间的关联可能受到图像质量、血管层次差异等多种混杂因素的影响。尽管2个组间IQS存在统计学差异,但本研究仅纳入IQS>40分的高质量图像,并在多因素回归模型中校正了IQS,因此图像质量差异对结果的影响得到一定控制,但仍不能完全排除其干扰。总体而言,本研究提示视网膜大血管与微血管网络的几何形态改变可能遵循不同的病理生理模式,且其与结构性损伤的关联可能受检测技术与血管层次的影响。

本研究具有如下优势:首先,本研究基于中国人群的大样本队列,发现SCP内FD与BVT,以及DCP内BVT均与POAG有关联。其次,本研究采用SS-OCTA技术,其更快的扫描速度能够支持获取相对较大的黄斑区扫描范围(6 mm×6 mm),并实现视网膜分层成像能力和微血管可视化,为微血管几何形态评估提供了更丰富的信息。此外,本研究系统研究了可能影响微血管几何形态的眼部因素。

然而,本研究也存在一些局限性。首先,本研究为单中心横断面研究,无法确定微血管几何参数改变与青光眼之间的因果关系,这些参数究竟是疾病的早期标志还是损伤的结果,尚需纵向研究阐明。其次,本研究部分参数虽在2个组间存在统计学差异,但其在个体POAG临床诊断中的实际应用价值尚需进一步验证。此外,本研究仅纳入眼压处于正常范围内的早期POAG患者,因此结果无法外推至中晚期青光眼患者,也无法评估微血管参数与未经治疗的高眼压、疾病自然病程之间的直接关系。同时,尽管本研究已经进行了图像质量控制,但2个组间IQS仍存在统计学差异,可能会对结果产生一定干扰。未来研究应进一步优化图像采集与质控流程,以最大程度减少图像质量可能对微血管参数评估的混杂影响。最后,本研究仅纳入了中国受试者,其结论在其他种族人群的适用性仍需进一步评估。

综上所述,本横断面研究观察到,与健康对照眼相比,早期POAG患者SCP内FD显著降低,而SCP及DCP内BVT明显升高,且POAG诊断与黄斑区微血管几何参数变化有关。由于横断面研究设计无法确定因果关系,这些参数对POAG辅助诊断、预测疾病进展风险的价值,有待通过前瞻性队列研究予以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 方子哥:参与研究资料整理、数据收集、数据分析/解释、论文撰写及修改;杨泽锋、刘潇逸、谢彬、彭钰莹、刘玉红、梁小红、林凤彬、宋云河:参与患者随访、数据采集、数据整理和分析;张秀兰:参与研究选题、研究设计、研究实施、论文修改及定稿

参考文献

- [1] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, et al. Glaucoma: now and beyond [J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1788–1801. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01289-8.
- [2] Taylor HR. Global blindness: the progress we are making and still need to make[J]. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila), 2019, 8(6): 424–428. DOI: 10.1097/APO.0000000000000264.
- [3] Moghimi S, Hou H, Rao HL, et al. Optical coherence tomography angiography and glaucoma: a brief review[J]. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila), 2019, 8(2): 115–125. DOI: 10.22608/APO.201914.
- [4] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(12): 2498–2508. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.041.
- [5] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with glaucoma and single-hemifield visual field defect[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(5): 709–719. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.01.004.
- [6] Shin JW, Lee J, Kwon J, et al. Relationship between macular vessel density and central visual field sensitivity at different glaucoma stages [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(12): 1827–1833. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313019.
- [7] Lin F, Li F, Gao K, et al. Longitudinal changes in macular optical coherence tomography angiography metrics in primary open-angle glaucoma with high myopia: a prospective study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(1): 30. DOI: 10.1167/iov.62.1.30.
- [8] Li F, Lin F, Gao K, et al. Association of foveal avascular zone area with structural and functional progression in glaucoma patients[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(9): 1245–1251. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318065.
- [9] Rao HL, Dasari S, Puttaiah NK, et al. Optical microangiography and progressive ganglion cell-inner plexiform layer loss in primary open-angle glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 238: 36–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.029.
- [10] Rao HL, Dasari S, Puttaiah NK, et al. Optical microangiography and progressive retinal nerve fiber layer loss in primary open angle glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 233: 171–179. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.07.023.
- [11] Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion cell complex thickness and macular vessel density loss in primary open-angle glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(8): 1043–1052. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.030.
- [12] Chan K, Tang F, Tham C, et al. Retinal vasculature in glaucoma: a review[J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2017, 1(1): e000032[2026-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354699/>. DOI: 10.1136/bmjophth-2016-000032.
- [13] Lin T, Wang YM, Ho K, et al. Global assessment of arteriolar, venular and capillary changes in normal tension glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19222. DOI: 10.1038/s41598-020-75784-1.
- [14] Ciancaglini M, Guerra G, Agnifili L, et al. Fractal dimension as a new tool to analyze optic nerve head vasculature in primary open angle glaucoma[J]. *In Vivo*, 2015, 29(2): 273–279.
- [15] Wu R, Cheung CY, Saw SM, et al. Retinal vascular geometry and glaucoma: the Singapore Malay Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(1): 77–83. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.063.
- [16] Song CH, Kim SH, Lee KM. Fractal dimension of peripapillary vasculature in primary open-angle glaucoma[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2022, 36(6): 518–526. DOI: 10.3341/kjo.2022.0089.
- [17] Shen R, Wang YM, Cheung CY, et al. Comparison of optical coherence tomography angiography metrics in primary angle-closure glaucoma and normal-tension glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23136. DOI: 10.1038/s41598-021-02296-x.
- [18] Tam EK, Ji MH, Fayed AE, et al. Fractal dimension analysis of peripapillary microvasculature in primary congenital glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2025, 34(8): 625–629. DOI: 10.1097/IJG.0000000000002566.
- [19] Chiquet C, Gavard O, Arnould L, et al. Retinal vessel phenotype in patients with primary open-angle glaucoma[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(1): e88–e93[2026-02-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31359603>. DOI: 10.1111/aos.14192.
- [20] Popovic N, Vujosevic S, Popovic T. Regional patterns in retinal microvascular network geometry in health and disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16340. DOI: 10.1038/s41598-019-52659-8.
- [21] Cheng K, Tan BL, Brown L, et al. Macular vessel density, branching complexity and foveal avascular zone size in normal tension glaucoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1056. DOI: 10.1038/s41598-020-80080-z.
- [22] Brazile BL, Yang B, Waxman S, et al. Lamina cribrosa capillaries straighten as intraocular pressure increases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 2. DOI: 10.1167/iov.61.12.2.
- [23] Tham YC, Cheng CY, Zheng Y, et al. Relationship between retinal vascular geometry with retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in nonglaucomatous eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7309–7316. DOI: 10.1167/iov.13-12796.

(收稿日期:2026-02-12 修回日期:2026-07-26)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)