

· 综 述 ·

自适应光学视网膜成像在糖尿病视网膜病变中的应用进展

王许凡 柏文 姚进

南京医科大学眼科医院, 南京 210029

通信作者: 姚进, Email: dryaojin@126.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者常见的微血管并发症,也是工作年龄段人群视力下降的重要原因。临床检查中,彩色眼底照相、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描和光学相干断层扫描血管成像等传统成像方式主要用于DR的筛查、分级和随访。上述技术虽能显示出血、渗漏、水肿及无灌注区等改变,但对光感受器、毛细血管壁和微动脉瘤腔内结构等细微结构变化的显示仍存在不足。自适应光学(AO)通过测量并校正眼球高阶像差,可提高眼底图像的横向分辨率,使DR早期微血管重塑、局部血流异常和神经视网膜损伤的观察更接近细胞层面。近年研究提示,AO更适合作为常规影像检查后的补充方法,用于精细结构分析、结构与功能关系探讨及治疗反应随访。本文结合现有研究成果,对AO在DR中的应用进展进行整理,分析其与传统影像技术之间的互补价值,并探讨目前存在的局限性。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;自适应光学;微血管;光感受器;视网膜成像;多模态成像

基金项目: 国家自然科学基金(82571243)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260407-00164

Advances in the application of adaptive optics retinal imaging in diabetic retinopathy

Wang Xufan, Bai Wen, Yao Jin

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Yao Jin, Email: dryaojin@126.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication in patients with diabetes. It is also an important cause of visual impairment in working-age adults. Color fundus photography, fundus fluorescein angiography, optical coherence tomography, and optical coherence tomography angiography are commonly used for DR screening, grading, and follow-up. These methods can show hemorrhage, leakage, edema, and nonperfusion areas. However, they are still limited in showing fine structures, including photoreceptors, capillary walls, and the internal structure of microaneurysms. Adaptive optics (AO) measures and corrects higher-order aberrations of the eye. It can improve the lateral resolution of retinal images and allow observation of early microvascular remodeling, local blood flow changes, and retinal neural damage at a near-cellular level. Recent studies suggest that AO is more suitable as a supplementary method after routine imaging rather than a primary screening tool. It can be used for detailed structural analysis, observation of structure-function relationships, and follow-up after treatment. This review summarizes the application of AO in DR, its complementary value with conventional imaging, and its current limitations.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Adaptive optics; Microvasculature; Photoreceptors; Retinal imaging; Multimodal imaging

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82571243)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260407-00164

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由多种因素共同作用引发的视网膜疾病。其病理机制复杂,主要包括微血管内皮受损、周细胞减少、血-视网膜屏障破坏、血流异常和神经退行性改变等^[1]。在临床检查中,彩色眼底照相(color fundus photography, CFP)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和光学相干断层扫描血管成像

(optical coherence tomography angiography, OCTA)常用于DR分级,评估糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和判断无灌注区。然而,这些检查主要显示组织结构或血流灌注的改变,对于毛细血管壁、单个光感受器和微动脉瘤内部等微观结构,显示仍不够充分^[2-4]。

当观察聚焦于细胞和毛细血管层面时,自适应光学(adaptive optics, AO)的补充作用便会显现。AO通过波前传感



器测量眼球像差,再经可变形镜或空间光调制器校正,以此提高视网膜图像的横向分辨率,使图像分辨率更接近细胞水平^[5-6]。借助AO技术,DR影像突破以往仅能观察病灶数量、大小和外观的限制,实现对血管壁重塑、光感受器损伤和血流变化的精细观察,并为分析结构与功能之间的关联提供了可能^[7-9]。

已有综述对AO的基本原理、主要成像方式及其在眼底疾病中的应用进行了介绍。其中与DR相关的内容多集中在视锥细胞、毛细血管形态和微动脉瘤观察等方面^[5-6,10-12]。近几年,相关研究逐渐转向早期毛细血管异常、血管壁定量测量、视锥细胞与视觉功能的关联,以及治疗后微结构的变化等方向^[13-17]。AO与传统影像技术观察的内容不完全相同,适用场景亦存在差别,两者可以相互补充。具体比较见表1。本文在已有研究的基础上,结合CFP、FFA、OCT和OCTA等常规影像检查,整理AO在DR筛查后细节分析、随访观察和疗效评价中的潜在作用。同时,简要分析AO的技术优点、目前存在的问题和未来发展方向。

1 AO视网膜成像的主要技术模式及其特点

AO并非一种完全独立的眼底检查方式,更准确地说,它是一类用于波前校正的技术模块。其主要作用是测量并校正眼球高阶像差,从而提高眼底成像系统的横向分辨率。在实际应用中,AO通常需要与已有成像平台结合。目前常用的AO成像

模式有:AO泛光眼底成像(adaptive optics flood illumination ophthalmoscopy, AOFIO)、AO扫描激光检眼镜(adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy, AOSLO)和AO光学相干断层扫描/光学相干断层扫描血管成像(adaptive optics optical coherence tomography/angiography, AOCT/AOOCTA)等^[2-3,21-22]。

不同AO成像模式的差异主要与光路结构、扫描方式及探测方法有关。AOFIO发展较早,具有视野相对较大、图像获取速度较快的特点,适用于观察视锥细胞镶嵌结构、血管壁形态及部分硬性渗出。AOSLO采用点扫描成像,并可结合共焦或非共焦探测,横向分辨能力较强,可用于观察单个红细胞运动、毛细血管灌注情况、血管壁结构和光感受器排列形态。AOCT/AOOCTA更强调深度分辨能力和三维结构显示效果,在层面信息和局部血流评估方面具有一定优势,也可在一定程度上弥补AOFIO和AOSLO层面信息呈现上的不足^[6,9,21]。

从具体研究场景看,AOFIO更适用于较快速的二维高分辨率观察,AOSLO更适合分析细胞和毛细血管层面的动态变化,AOCT/AOOCTA则更便于开展结构和血流的联合评估。3种方法并非简单的替代关系,需根据不同的研究问题,选择适宜的技术路径。AOFIO、AOSLO和AOCT/AOOCTA的主要特点及其在DR研究中的适用方向见表2。

2 AO成像技术在DR微血管形态学改变研究中的应用

DR在病程早期就可能出现微循环变化,但常规成像技术

表1 AO与传统DR影像技术的特点比较

影像技术	主要观察对象	优势	局限性	在DR管理中的定位
CFP	出血、棉絮斑、硬性渗出等可见病灶	成本低、可重复、适合筛查和分级	对早期毛细血管壁和细胞改变不敏感	基层筛查、随访和分级 ^[18-19]
FFA	血管渗漏、无灌注区、新生血管等	动态显示渗漏和灌注,判断渗漏的金标准	有创、需造影剂,难以解析细胞结构	疑难病例、激光治疗前评估 ^[18,20]
OCT	视网膜结构完整性与连续性、黄斑水肿、黄斑出血等	无创、层面信息清楚,适合随访	对毛细血管灌注和细胞结构分辨力有限	DME诊断和疗效监测核心工具 ^[19-20]
OCTA	毛细血管密度、黄斑中心凹无血管区、无灌注区、新生血管等	无创、三维血管层面信息,适合随访	流速阈值、伪影和分割误差影响结果	无灌注区、血管密度和新生血管观察 ^[7,20]
AO	视锥细胞、毛细血管壁、壁腔比、微动脉瘤内部结构、单血管血流灌注等	细胞级分辨,可进行精细表型和结构-功能关联分析	视野小、成本高、操作复杂,标准化和自动化不足	科研、专科中心精细评估、早期机制和疗效指标探索 ^[6,15]

注:AO:自适应光学;DR:糖尿病视网膜病变;CFP:彩色眼底照相;FFA:荧光素眼底血管造影;OCT:光学相干断层扫描;DME:糖尿病性黄斑水肿;OCTA:光学相干断层扫描血管成像

表2 不同AO视网膜成像方式的比较

成像模式	成像方式与特点	成像部位	在DR研究中的作用
AOFIO	泛光照明成像;扫描速度快;视野相对较大;商业化程度高	视网膜表层结构;光感受器细胞	视锥细胞计数与排列;渗出形态及动态变化;适合结构随访 ^[4,23]
AOSLO	逐点激光扫描成像;扫描速度慢;视野相对较小;科研价值较大	视锥细胞;毛细血管;微动脉瘤;血管壁;血流状态	视锥细胞计数与排列;毛细血管闭塞情况;微动脉瘤形态;血管壁重塑及血细胞运动;适合微循环研究 ^[3,9]
AOCT/AOOCTA	AO校正OCT/OCTA;轴向分辨率高;三维成像能力强;兼顾结构与血流信息	视网膜分层结构;微动脉瘤内部结构;毛细血管网;局部无灌注区	微动脉瘤腔内结构;微动脉瘤局部灌注状态;视网膜内外层结构改变;适合结构-血流联合评估 ^[9,21]

注:AO:自适应光学;DR:糖尿病视网膜病变;AOFIO:AO泛光眼底成像;AOSLO:AO扫描激光检眼镜;AOCT:AO光学相干断层扫描;AOCTA:AO光学相干断层扫描血管成像;OCT:光学相干断层扫描;OCTA:光学相干断层扫描血管成像

难以清晰显示。AO可以将传统影像中较宏观的表现分解为管腔、管壁、血管分支和局部灌注等信息,检查者也能够对这些内容进行定量测量。需要说明的是,目前的研究多为单中心、小样本或横断面研究。血压、血糖控制情况、糖尿病病程、屈光介质状态和扫描位置等均可能影响扫描结果。因此,AO目前更适合用作补充检查手段,不宜仅根据AO结果单独判断病情。

2.1 血管形态与几何参数的精确量化

2.1.1 血管直径 AO成像可以显示视网膜血管的内壁和外壁。在局部区域内,AO能够测量管腔直径(lumen diameter, LD)、外径或总直径以及血管壁厚度(wall thickness, WT)^[24-28]。在毛细血管层面,Burns等^[27]发现,即使是尚无临床DR(no diabetic retinopathy, NDR)表现的糖尿病眼,毛细血管直径也可能已经发生变化。Lombardo等^[26]在早期非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者中发现其黄斑旁毛细血管管腔变窄。这提示糖尿病相关微血管变化可能比临床可见的DR病灶出现得更早。视网膜小动脉和静脉也可能出现阶段性的改变。Baltá等^[29]将AO与OCTA结合后发现,DR的微循环参数并非与DR严重程度及分级始终一致。病程发展到增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)后,血管直径可能从扩张趋势转为狭窄趋势,这可能与毛细血管闭塞等终末期变化有关。Ueno等^[30]也指出,视网膜血管直径与眼部血流状态有关。由此可见,血管直径不仅是一项反映血管结构的数值指标,还可反映血管壁重塑、灌注压力和血液流变学等方面的变化。

2.1.2 壁腔比 壁腔比(wall-to-lumen ratio, WLR)反映的是血管壁厚度和管腔直径之间的关系,通常可按公式 $WLR=2WT/LD$ 计算。该指标可用于评估视网膜小血管壁是否发生重塑。已有研究提示,糖尿病患者尚无临床可见DR时即可出现视网膜小动脉壁厚度或WLR改变;在DR患者中,该类重塑表现可能更明显^[17,24,27,31]。有研究在轻度NPDR患者中观察到视网膜小动脉WLR升高^[29]。不同DR分期的WLR变化尚不完全一致,现有研究提示其可能随病程进展而加重,仍需大样本纵向研究验证^[17,24,29]。这些结果说明,DR较早阶段可能已存在视网膜血管壁重塑。因此,WLR可补充反映不同阶段的微血管结构变化;但其对NDR患者后续病程的预测价值仍需前瞻性研究验证^[17,24,31]。

WLR不仅可用于观察DR的进展情况,还可用于比较治疗前后血管结构的变化。部分研究将视网膜血管分支、动脉壁厚度和AO测量参数联合分析,用于评价糖尿病相关的血管重塑^[32-34]。Pieczyński等^[14]观察DME患者接受抗血管内皮生长因子治疗后,视网膜组织和全身血管相关指标的变化。研究结果提示,AO参数可以在一定程度上反映血管重塑。由此来看,WLR及相关AO指标既能描述血管结构异常,也可能用于疗效随访。

解读WLR时,还需要同时考虑患者全身情况。年龄、血压和体重指数等因素,均可能与WLR的变化有关^[24,31]。糖尿病合并高血压的患者,WLR升高往往更明显。这说明高血糖和高血压可能协同参与视网膜微血管损伤^[31]。在临床判断中,血糖

控制情况、血压、病程和其他全身危险因素均应一起考虑。若仅依据WLR,容易把复杂的血管重塑改变简单化。

2.1.3 血管迂曲度 血管迂曲度主要用来描述血管走行偏离直线的程度,也常用于判断视网膜血管形态是否发生改变。血流剪切应力异常、血液黏滞度升高和血管壁重塑等多种因素,都可能使血管走行发生变化。血管可表现为弯曲程度增加、形态不规则或分支角度变化^[24]。在DR研究中,血管迂曲度的变化可能与微循环异常、神经血管单元功能受损有关。

AO可清晰显示小血管形态,因此可用于观察血管走行、分支角度等形态学特征。在不同DR阶段中,血管迂曲度的变化趋势及其与病情严重程度的相关性尚不一致,现有AO研究仍以探索性分析为主^[24,32]。当缺血加重或新生血管形成时,局部血管可呈现更不规则的走行;但其临床阈值、检测重复性及预测价值仍需进一步验证。AO不仅可以测量血管迂曲度,还可以观察新生血管的紊乱形态。

2.2 特征性病灶的微观结构解析

AO除了反映血管直径、WLR和迂曲度等血管形态的变化外,还能够结合OCT/OCTA进一步观察病灶内部的结构,并观察结构随病程进展的变化。

2.2.1 毛细血管闭塞与无灌注区 毛细血管闭塞在DR缺血进展中具有重要作用。FFA和OCTA图像可以显示范围较大的无灌注区域,但对于单根毛细血管早期闭塞,显示仍有一定不足。AOSLO可以追踪红细胞运动,从而判断局部血管内血流情况。Tam等^[35]在2型糖尿病NDR患者中观察到其黄斑旁毛细血管网络已出现损伤。Chui等^[36]采用纵向AOSLO跟踪,记录了PDR患眼微血管重塑、再通和异常连接的形成过程,这提示闭塞毛细血管的转归具有多元化特征。

多模态AO研究使这类观察更为具体。Torm等^[9]联合应用AOSLO、AOOCT和AOOCTA,在轻至中度NPDR患者中观察到毛细血管祥、血管扩张、微动脉瘤和部分鬼影血管,其虽形态尚存,但血流灌注显著减少甚至完全缺失。Balas等^[15]的前瞻性队列研究提示,AO的优点是能显示常规影像不易分辨的细胞级和毛细血管级变化;另有研究利用AO眼底相机观察到不同类型DR病灶的精细形态^[37]。近年的在体细胞级研究还发现,视网膜血管壁细胞(包括周细胞)改变与DR微血管损伤及血管渗漏有关^[38-39]。这些结果使无灌注区的观察不再局限于区域层面,还可进一步观察到单根血管的病理改变。

从机制研究和局部风险评估来看,AO识别无灌注毛细血管的意义更为显著。若同一区域在随访中由单个闭塞点逐渐扩大,最后形成OCTA能较清楚显示的无灌注区,提示缺血仍在进展。相反,若观察到血管再通或侧支循环形成,则有助于了解DR微循环的代偿过程。另外,AO对无灌注毛细血管的精细定位可为局部病灶的机制研究和纵向观察提供补充信息,但其用于具体治疗决策或激光靶点选择的临床价值仍需进一步验证^[9,15,36]。

2.2.2 微动脉瘤的内部结构与动态演变 微动脉瘤是DR早期较为常见的病灶。传统检查中,CFP和FFA多用于记录微动脉瘤的数量、位置及渗漏情况。AO则能进一步观察其几何形态、

腔内反射特征和局部血流方向。Dubow等^[40]基于AOSLO-FFA,将微动脉瘤分为囊状、梭形、球状和芽状等类型。Hafner等^[41]采用AOCT观察发现,微动脉瘤腔内可出现不同的反射表现。这提示腔内成分可能具有异质性,例如血浆充填、血栓形成或附壁成分。

除了观察病灶形态,AO还可以和计算模型结合,用于分析微动脉瘤的血流情况。Bernabeu等^[42]将AO图像与计算流体力学模型结合,估算微动脉瘤的灌注参数和壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)。这类研究或许可从另一视角解释微动脉瘤不同转归(如渗漏、退化或继续扩张等)发生的病理基础,同时提示微动脉瘤或是一类具有动态变化特征的病灶而非静止性病灶。

在临床应用中,AO对微动脉瘤的作用主要是描述局部表型,并与随访结果进行比较。当OCT提示局限性水肿、FFA提示局灶性渗漏时,AO可以补充腔内结构和血流状态方面的信息。这些信息有助于观察靶向激光或抗血管内皮生长因子治疗后的局部反应。然而,AO尚不能代替FFA对广泛渗漏范围的判断,其适合作为观察局部细微结构变化的辅助方法。

2.2.3 渗出物的精细观察 DR硬性渗出在AO图像中常表现为圆形颗粒聚集型或不规则高反射沉积型。Loganadane等^[43]观察到,不同形态的硬性渗出可出现碎裂、迁移、消退和相互转化。这提示硬性渗出可能并非单纯静止的沉积物,其形态变化可能与脂质吸收、视网膜厚度变化以及治疗反应有关。

把这些病灶置于同一个局部环境中观察,可更直观地显示它们之间的差别。毛细血管闭塞多提示局部低灌注;微动脉瘤常提示血管壁较薄弱,并伴有局部血流异常;硬性渗出多与血-视网膜屏障破坏后形成的脂质、蛋白沉积有关。AO的视野虽然不大,但能够把这些微观改变与局部水肿、渗漏或光感受器异常联系起来。这也有助于解释DR分级相同患者水肿程度、渗漏表现和功能损害方面存在异质性的原因。

3 AO成像在DR微血管功能与血流动力学改变研究中的应用

形态改变并不一定能反映组织灌注状态。除血管管径、WLR和局部病灶外,研究者还需要明确血流速度、血流量,以及血流对血管壁产生的力学作用。AO可通过红细胞运动追踪和流体力学计算,评估血流速度、血流量和WSS等功能指标,使DR研究从静态结构观察逐步转向动态小血管循环分析。

3.1 血流速度的测量

AOSLO可以记录单个红细胞通过毛细血管时形成的时空条纹,再根据这些条纹的斜率计算局部血流速度^[44]。Palochak等^[44]发现,早期糖尿病和DR眼的视网膜血流速度与血流量可能下降。Czaja等^[45]通过重建微动脉瘤模型提出,糖尿病相关的红细胞硬化可能改变局部WSS,并影响微动脉瘤内的血流状态。这些血流参数的变化,能够将结构异常和功能异常联系起来,为观察早期微循环损伤提供了可以量化的指标。

近几年,研究者更关注AO血流测量的重复性和方法学可靠性。Raghavendra等^[46]在健康志愿者中验证了多模态AO系统测量血管口径和视网膜血流速度的重复性,为以后在DR患

者中开展定量血流研究提供了方法学参考。然而,临床检查比实验环境更复杂。成像时间、眼动情况、所选血管段、算法差异和全身循环状态等因素,都可能影响测量结果。目前,AO血流速度还没有统一的正常参考范围,也缺少能直接用于临床判断的阈值。

局部血流速度下降,可能与微循环阻力增加、内皮功能异常或血液流变学改变有关,但不能直接说明病情一定加重。血压、眼压、心率、检查时的血糖水平和用药情况,都可能改变测量结果^[44-45]。后续研究需加强同一受试者的重复测量,同时应尽量将AO血流参数与OCT灌注密度、OCT视网膜厚度和功能检查结果进行同步配准。只有尽量控制这些影响因素,血流速度这一指标才具有临床解释性与可比性。

3.2 其他血流动力学参数

除了血管直径和血流速度等基础指标外,AO还可结合流体力学模型估算WSS等参数。WSS是血流作用在血管壁上的切向力,与内皮细胞功能和血管壁稳定性有一定关系。已有研究使用AO图像重建微动脉瘤及周围血管结构,并估算了局部WSS的分布。结果提示,微动脉瘤内部和邻近区域可能存在异常的血流环境^[42,45]。若同时获取毛细血管网络连接情况、血管直径和血流速度等信息,还可进一步分析局部血流阻力和灌注效率。需要注意的是,这类参数的计算高度依赖图像分割、血管几何重建和模型假设。边界条件设定、血液黏度取值和血管壁属性简化等因素,都可能影响结果。因此,这些参数目前更适合用于机制研究,与常规临床判断还存在一定距离。

4 AO成像在DR神经损伤中的应用

DR并非单纯的微血管病变。长期高糖、炎症反应、局部缺血和胶质细胞改变,都可能影响光感受器和内层神经视网膜。因此,神经退行性改变也是DR病程中不能忽视的一部分。AO可以显示视锥细胞的密度、间距、排列规则性和反射强度等细胞级变化,为分析DR相关神经视网膜损伤提供直接的影像学资料。

4.1 视锥细胞结构改变

既往研究发现,DR患者可出现视锥细胞数量减少、镶嵌结构规则性下降和反射特性异常^[23,47-48]。其中,局灶性暗区较为常见。在视锥细胞镶嵌图像中,该区域表现为局部反射信号减弱或缺失。这种现象可能与细胞排列紊乱、波导功能异常或局部微环境改变有关。Grad等^[8]的系统回顾显示,糖尿病患者的AO光感受器图像也可观察到这些变化,提示光感受器损伤可能早于DR的明确诊断。Matuszewski等^[12]在1型糖尿病患者中同时观察视锥细胞和视网膜动脉,发现二者的损伤在空间位置上存在一定一致性。Balas等^[16]和Su等^[17]的近年研究也讨论了视锥细胞参数、血管参数与DR分期的关系。这些结果提示,神经视网膜损伤和微血管改变可能同时存在。由于标准尚未统一且大样本研究仍缺乏,视锥细胞密度和排列规则性目前更适合作为候选影像学生物标志物。

4.2 视锥细胞结构与视网膜功能关联性

AO获取的细胞结构信息可与功能指标配准,用于分析视

锥细胞结构和视网膜功能之间的对应关系。实际检查中,研究者通常借助血管分叉、黄斑中心凹和视盘边缘等解剖标志进行定位。之后,可利用内置软件或算法完成视锥细胞分割、血管和管壁识别、微动脉瘤形态分类以及纵向病灶追踪。Lammer等^[47]报道,视锥细胞不规则性与DR的严重程度和黄斑水肿有关。Ro-Mase等^[49]的研究提示,糖尿病患者脉络膜毛细血管循环的改变,可能与视觉功能和视锥细胞指标存在关联。Vaughan等^[10]分析视锥细胞波导特性和色觉的关系后发现,不同偏心度的视锥细胞改变可能与黄蓝色觉阈值升高有关。Parravano等^[13]将代谢、微血管和结构指标与长期多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)功能变化进行联合分析,4年随访结果显示,结构参数和功能参数存在显著相关。中央凹功能会受感光细胞堆积指数和脉络膜血流空缺百分比影响,旁中央凹功能主要受感光细胞堆积指数影响。感光细胞堆积指数下降与振幅降低、潜伏时间延长和脉络膜血流空缺百分比有关。光感受器间距指数增大同样与功能减退有关^[16,50]。这些结果使结构和功能之间的联系更易被观察,但临床解读时还要结合黄斑水肿程度、局部灌注状态和全身代谢控制情况。

DR影像相关人工智能研究已从单纯分级逐渐扩展至多模态图像质量提升、病灶识别、风险预测和个体化管理等方向^[51]。这一变化也为AO提供了新的应用空间。未来若能在同一坐标系下配准AO、OCTA、OCT和功能检查结果,研究者可以先通过CFP和OCTA找到毛细血管灌注异常区域,再将AO视锥细胞图像定位到相同的视网膜位置。之后还可以结合mfERG、微视野分析和色觉阈值检查,评价局部视网膜功能。只有尽量统一空间位置和随访时间,并控制全身危险因素,对结构和功能关系的解读才会更可靠。

5 AO技术的优点与局限性

AO在DR研究中的优点,主要在于其具有细胞级和毛细血管级的分辨能力。在活体状态下,AO可以用于观察视锥细胞、毛细血管壁、WLR、微动脉瘤腔内结构和红细胞运动。传统影像学检查较难直接得到这些微观信息,因此AO可为DR病理机制研究提供补充证据。部分AO参数可以在同一个区域反复测量,故可用于纵向随访,并比较治疗前后的变化。将AO与OCT、OCTA、FFA、mfERG和微视野等检查结合后,还可能帮助解释传统影像中局部结构和功能不一致的情况^[49]。

AO也有较明显的局限性,其视野较小,并且对眼动控制和屈光介质透明度要求较高。白内障、玻璃体混浊、固视不佳和严重黄斑水肿等情况,都可能影响图像质量^[18]。AO设备成本较高,操作要求较多,检查耗时相对较长,因此目前不适合在基层进行大规模筛查^[19]。AO图像分割和定量分析仍需较多人工校正。血管壁、视锥细胞和微动脉瘤边界的识别也可能存在观察者之间的差异。不同年龄、屈光状态、种族和扫描偏心度下的正常参考值体系还不够完整。WLR、视锥细胞规则性和血流速度等指标,同样缺少统一的测量方法^[20,52]。AOFIO和AOSLO的深度分辨能力有限。AOCT虽有层析方面的优点,但系统较复杂,成像速度、视野范围和配准稳定性仍需继续改进。相

关综述也指出,AO眼底成像在扩大视场、图像配准、质量控制和自动化分析等方面,仍有提升空间^[6,53]。

目前,AO在DR管理中的作用仍需要谨慎看待。其不适合作为单独的筛查工具,亦不能代替CFP、OCTA、OCT或FFA,但较适用于专科中心的早期机制研究、疑难病灶细节分析、结构与功能关系研究,以及治疗反应的辅助观察。联合AO的时机,不宜按照DR分期机械决定,而应以常规影像未能解决且检查结果可能改变临床管理的问题为出发点。当CFP或OCTA结果与视力及其他功能检查结果不一致,需要进一步辨认单根毛细血管闭塞、微动脉瘤腔内结构、血管壁重塑或光感受器损伤,或需要对可疑早期病变及治疗前后的同一部位进行精细定量随访时,可考虑加用AO。若AO结果不会改变随访频率、疗效判断或治疗决策,或患者存在固视不佳、屈光介质混浊及严重黄斑水肿等影响成像质量的因素,则不宜联合使用。但目前尚未形成公认的AO成本效益临界点,其临床经济性仍需通过前瞻性、多中心研究及卫生经济学评价进一步验证。同时,需要逐步建立不同设备之间可比较的正常数据库和自动化分析流程。只有这些工作不断完善,AO才可能从研究工具逐渐进入更广泛的临床应用。

6 总结

AO视网膜成像把DR研究推进到细胞和毛细血管尺度。在早期毛细血管异常识别、血管和管壁量化、血流速度测量、视锥细胞结构观察以及结构和功能关系分析等方面,AO提供了新的观察方法。通过这些信息,研究者可以更具体地了解DR从微循环异常到神经视网膜损伤的连续变化过程。

目前,相关证据仍主要来自小样本、单中心和探索性研究,这在一定程度上限制了因果判断和临床推广应用。后续研究需要扩大样本量,建立统一的采集和量化标准,并开展多中心纵向随访研究。正常参考值和质量控制体系也需要进一步完善。同时,还应推动AO与OCT/OCTA、FFA、mfERG、微视野及人工智能分析的结合。共享数据库、跨设备验证和算法可解释性也会影响AO相关指标之间的可比性。这些问题逐步解决后,AO更可能成为DR精准评估体系中的重要补充工具,而非单一评价工具。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙书园,徐莎,江珍红,等.糖尿病视网膜病变的发病机制与治疗研究进展[J].中国药理学杂志,2026,61(3):231-239. DOI: 10.11669/epj.2026.03.001.
Sun SY, Xu S, Jiang ZH, et al. Recent progress of mechanisms and therapeutic approaches in diabetic retinopathy[J]. Chin Pharm J, 2026, 61(3): 231-239. DOI: 10.11669/epj.2026.03.001.
- [2] 钱玖林,廖萱,兰长骏.自适应光学技术在眼科的应用进展[J].中华实验眼科杂志,2022,40(3):284-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200801-00550.
Qian JL, Liao X, Lan CJ. Progress of application of adaptive optics in ophthalmology[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(3): 284-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200801-00550.
- [3] 张剑平,张美霞.自适应光学扫描技术在眼底检查中的应用进展[J].中华眼底病杂志,2019,35(6):621-623. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.1005-1015.2019.06.025.
- Zhang JP, Zhang MX. The clinical applications of adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35(6): 621-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.06.025.
- [4] 张影, 张荟颖, 姚进. 基于自适应光学的视网膜成像技术应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(12): 1978-1982. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.08.
- Zhang Y, Zhang HY, Yao J. Advancements in the application of adaptive optics-based retinal imaging technology[J]. *Int Eye Sci*, 2023, 23(12): 1978-1982. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.08.
- [5] 安广琪, 赵旭华, 金学民, 等. 自适应光学成像在黄斑区光感受器细胞观察中的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2025, 61(10): 826-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20241106-00498.
- An GQ, Zhao XH, Jin XM, et al. Advances in adaptive optical imaging of photoreceptor cell observation in the macula[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2025, 61(10): 826-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20241106-00498.
- [6] Mirescu AE, Deleanu DG, Baltă G, et al. Adaptive optics imaging in diabetic retinopathy: a comprehensive review[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2025, 69(3): 299-309. DOI: 10.22336/rjo.2025.49.
- [7] Vaughan M, Denmead P, Tay N, et al. How early can we detect diabetic retinopathy? A narrative review of imaging tools for structural assessment of the retina[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 263(9): 2413-2425. DOI: 10.1007/s00417-025-06828-3.
- [8] Grad J, Hatamnejad A, Pattathil N, et al. Photoreceptor characteristics in diabetic retinopathy vs controls using adaptive optics imaging: systematic review[J]. *J Vitreoretin Dis*, 2024: 24741264241286682. DOI: 10.1177/24741264241286682.
- [9] Torm M, Pircher M, Bonnin S, et al. Detection of capillary abnormalities in early diabetic retinopathy using scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography combined with adaptive optics[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13450. DOI: 10.1038/s41598-024-63749-7.
- [10] Vaughan M, Tay N, Kalitzeos A, et al. Changes in waveguiding cone photoreceptors and color vision in patients with diabetes mellitus[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(14): 28. DOI: 10.1167/iops.65.14.28.
- [11] Lai C, Su T, Cao J, et al. Retinal neurovascular impairment in full-course diabetic retinopathy: the Guangdong diabetic retinopathy multiple-omics study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(14): 20. DOI: 10.1167/iops.65.14.20.
- [12] Matuszewski W, Szklarz M, Wołos-Kłosowicz K, et al. High-resolution imaging of cones and retinal arteries in patients with diabetes mellitus type 1 using adaptive optics (rtx1)[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(4): 863. DOI: 10.3390/biomedicine12040863.
- [13] Parravano M, Fragiotta S, Costanzo E, et al. Metabolic, microvascular, and structural predictors of long-term functional changes evaluated by multifocal electroretinogram in type 1 diabetes[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(11): 2614. DOI: 10.3390/biomedicine12112614.
- [14] Pieczyński J, Berlińska A, Harasny JM. Retinal organisation and systemic vascular changes assessed by adaptive optics and doppler ultrasonography following anti-VEGF therapy in patients with diabetic macular oedema[J]. *Biomedicine*, 2026, 14(1): 124. DOI: 10.3390/biomedicine14010124.
- [15] Balas M, Issa M, Popovic MM, et al. Adaptive optics imaging in diabetic retinopathy: a prospective cohort study[J]. *Retina*, 2024, 44(7): 1115-1123. DOI: 10.1097/IAE.00000000000004088.
- [16] Balas M, Issa M, Popovic MM, et al. Correlation between photoreceptor and vascular parameters in diabetic retinopathy using adaptive optics [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2025, 56(3): 150-158. DOI: 10.3928/23258160-20241015-03.
- [17] Su T, Lai C, Du Z, et al. Retinal photoreceptors and arterioles alterations detected using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in diabetes and diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2026, 46(1): 163-170. DOI: 10.1097/IAE.00000000000004647.
- [18] Tran K, Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(6): 566-575. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000524.
- [19] Cole ED, Novais EA, Louzada RN, et al. Contemporary retinal imaging techniques in diabetic retinopathy: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 289-299. DOI: 10.1111/ceo.12711.
- [20] Nanegrungsunk O, Patikulsila D, Sadda SR. Ophthalmic imaging in diabetic retinopathy: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 50(9): 1082-1096. DOI: 10.1111/ceo.14170.
- [21] Brunner E, Kunze L, Laidlaw V, et al. Improvements on speed, stability and field of view in adaptive optics OCT for anterior retinal imaging using a pyramid wavefront sensor[J]. *Biomed Opt Express*, 2024, 15(10): 6098-6116. DOI: 10.1364/BOE.533451.
- [22] Mujat M, Sampani K, Patel AH, et al. Cellular-level analysis of retinal blood vessel walls based on phase gradient images[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(22): 3399. DOI: 10.3390/diagnostics13223399.
- [23] Soliman MK, Sadiq MA, Agarwal A, et al. High-resolution imaging of parafoveal cones in different stages of diabetic retinopathy using adaptive optics fundus camera[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152788[2026-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057752/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0152788.
- [24] Sapoznik KA, Gast TJ, Carmichael-Martins A, et al. Retinal arteriolar wall remodeling in diabetes captured with AOSLO[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2023, 12(11): 16. DOI: 10.1167/tvst.12.11.16.
- [25] AbdelAl O, Ashraf M, Sampani K, et al. "For Mass Eye and Ear Special Issue" adaptive optics in the evaluation of diabetic retinopathy[J]. *Semin Ophthalmol*, 2019, 34(4): 189-197. DOI: 10.1080/08820538.2019.1620794.
- [26] Lombardo M, Parravano M, Serrao S, et al. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging[J]. *Retina*, 2013, 33(8): 1630-1639. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182899326.
- [27] Burns SA, Elsner AE, Chui TY, et al. In vivo adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy[J]. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(3): 961-974. DOI: 10.1364/BOE.5.000961.
- [28] Sampani K, Mujat M, Patel AH, et al. Characterizing vascular wall and lumen caliber in eyes with diabetic retinopathy based on adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(18): 2020. DOI: 10.3390/diagnostics14182020.
- [29] Baltă F, Cristescu IE, Mirescu AE, et al. Investigation of retinal microcirculation in diabetic patients using adaptive optics ophthalmoscopy and optical coherence angiography[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 1516668. DOI: 10.1155/2022/1516668.
- [30] Ueno Y, Iwase T, Goto K, et al. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4653. DOI: 10.1038/s41598-021-84067-2.
- [31] Huang BB, Fawzi AA. Hypertension likely drives arteriolar wall thickening in preclinical diabetic retinopathy while diabetes drives wall thickness in clinical retinopathy[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2024, 13(6): 8. DOI: 10.1167/tvst.13.6.8.
- [32] Luo T, Gast TJ, Vermeer TJ, et al. Retinal vascular branching in healthy and diabetic subjects[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(5): 2685-2694. DOI: 10.1167/iops.17-21653.
- [33] Arichika S, Uji A, Murakami T, et al. Correlation of retinal arterial wall thickness with atherosclerosis predictors in type 2 diabetes without clinical retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(1): 69-74. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309612.
- [34] Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak ZM, Dąbrowska A, et al. Adaptive optics (rtx1) high-resolution imaging of photoreceptors and retinal arteries in patients with diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9548324. DOI: 10.1155/2019/9548324.
- [35] Tam J, Dhamdhere KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9257-9266. DOI: 10.1167/iops.11-8481.
- [36] Chui TY, Pinhas A, Gan A, et al. Longitudinal imaging of microvascular remodelling in proliferative diabetic retinopathy using adaptive optics scanning light ophthalmoscopy[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2016, 36(3):

- 290-302. DOI: 10.1111/opo.12273.
- [37] Cristescu IE, Ochinciu R, Balta F, et al. High-resolution imaging of diabetic retinopathy lesions using an adaptive optics retinal camera[J]. Rom J Ophthalmol, 2019, 63(1): 29-34.
- [38] Huang BB, Fukuyama H, Burns SA, et al. Imaging the retinal vascular mural cells *in vivo*: elucidating the timeline of their loss in diabetic retinopathy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(2): 465-476. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.320169.
- [39] Decker NL, Huang BB, Moonjely J, et al. Quantifying capillary pericytes *in vivo* links them to retinal vascular leakage and potentially albuminuria: a pilot study in diabetes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2025, 45(12): 2277-2291. DOI: 10.1161/ATVBAHA.125.323278.
- [40] Dubow M, Pinhas A, Shah N, et al. Classification of human retinal microaneurysms using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(3): 1299-1309. DOI: 10.1167/iovs.13-13122.
- [41] Hafner J, Salas M, Scholda C, et al. Dynamic changes of retinal microaneurysms in diabetes imaged with *in vivo* adaptive optics optical coherence tomography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(15): 5932-5940. DOI: 10.1167/iovs.18-24573.
- [42] Bernabeu MO, Lu Y, Abu-Qamar O, et al. Estimation of diabetic retinal microaneurysm perfusion parameters based on computational fluid dynamics modeling of adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy[J]. Front Physiol, 2018, 9: 989. DOI: 10.3389/fphys.2018.00989.
- [43] Loganadane P, Delbosc B, Saleh M. Short-term progression of diabetic hard exudates monitored with high-resolution camera[J]. Ophthalmic Res, 2019, 61(1): 3-9. DOI: 10.1159/000493858.
- [44] Palochak C, Lee HE, Song J, et al. Retinal blood velocity and flow in early diabetes and diabetic retinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy[J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1165. DOI: 10.3390/jcm8081165.
- [45] Czaja B, de Bouter J, Heisler M, et al. The effect of stiffened diabetic red blood cells on wall shear stress in a reconstructed 3D microaneurysm[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2022, 25(15): 1691-1709. DOI: 10.1080/10255842.2022.2034794.
- [46] Raghavendra AJ, Damani A, Oechsli S, et al. Measurement of retinal blood flow precision in the human eye with multimodal adaptive optics imaging[J]. Biomed Opt Express, 2024, 15(8): 4625-4641. DOI: 10.1364/BOE.524944.
- [47] Lammer J, Prager SG, Cheney MC, et al. Cone photoreceptor irregularity on adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy correlates with severity of diabetic retinopathy and macular edema[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(15): 6624-6632. DOI: 10.1167/iovs.16-19537.
- [48] Lombardo M, Parravano M, Serrao S, et al. Investigation of adaptive optics imaging biomarkers for detecting pathological changes of the cone mosaic in patients with type 1 diabetes mellitus[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151380[2026-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963392/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0151380.
- [49] Ro-Mase T, Ishiko S, Omae T, et al. Association between alterations of the choriocapillaris microcirculation and visual function and cone photoreceptors in patients with diabetes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(6): 1. DOI: 10.1167/iovs.61.6.1.
- [50] Gu Q, Pan T, Cheng R, et al. Macular vascular and photoreceptor changes for diabetic macular edema at early stage[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20544. DOI: 10.1038/s41598-024-71286-6.
- [51] 赵紫昱, 张钊君, 王绪泉, 等. 糖尿病视网膜病变变光学成像与人工智能评估技术的研究进展[J]. 科学通报, 2026, 71(19): 4537-4557. Zhao ZY, Zhang ZJ, Wang XQ, et al. Research progress on optical imaging and artificial intelligence assessment technologies for diabetic retinopathy[J]. Chin Sci Bull, 2026, 71(19): 4537-4557.
- [52] Attiku Y, He Y, Nittala MG, et al. Current status and future possibilities of retinal imaging in diabetic retinopathy care applicable to low- and medium-income countries[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(11): 2968-2976. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1212_21.
- [53] 宁岸, 叶夏笛, 杨建文, 等. 自适应光学眼底高分辨成像技术与应用[J]. 光电工程, 2025, 52(12): 139-162. DOI: 10.12086/oe.2025.250360. Ning A, Ye XD, Yang JW, et al. Techniques and applications of adaptive optics-based high-resolution fundus imaging[J]. Opto-Electron Eng, 2025, 52(12): 139-162. DOI: 10.12086/oe.2025.250360.

(收稿日期:2026-04-07 修回日期:2026-08-11)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

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 ;中位数用英文斜体大写 M ,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)。

(本刊编辑部)

