

# 光学相干断层扫描血管成像生物图像的量化分析在早期1型糖尿病视网膜病变微血管变化中的应用

施彦 林鹏耀 华闪闪 阮慧蒙 李波

**[摘要]** **目的** 应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)的生物图像进行量化分析早期1型糖尿病视网膜病变(DR)患者黄斑区微血管的变化。**方法** 采用前瞻性病例研究,选择35例60眼的1型糖尿病受试者,行眼底荧光血管造影(FFA)后并根据DR国际分级标准分为:无糖尿病视网膜病变30眼(NoDR组),非增殖糖尿病视网膜病变30眼(NPDR组)。另外再选取与年龄相匹配的18例30眼健康受试者作为对照组。比较三组黄斑部的视网膜微循环的变化差异。**结果** NPDR组与NoDR组的黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积大于对照组,FAZ圆度指数(CI)、区域内分支数量(NoB)和区域内单个分支长度的总和(tBL)指标均低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-2.45、-10.10、2.31、12.80、10.90、11.31、2.69、15.94,  $P$ 均 $<0.05$ );且NPDR组的FAZ面积大于NoDR组,FAZ CI、NoB和tBL指标低于NoDR组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-0.83、12.29、3.45、15.03,  $P$ 均 $<0.05$ )。黄斑区OCTA图像显示,从对照组、NoDR组到NPDR组,随着病程的进展,黄斑区OCTA图像的FAZ面积逐渐变大,FAZ CI逐渐下降,即从规则图形变化为不规则图形,区域内的分支血管网结构逐渐稀疏化,均出现了不同程度的改变。**结论** 1型糖尿病患者在眼底还没出现改变时,黄斑部的视网膜微循环已经开始出现变化,且随着病情的进展而变化。可以通过OCTA进行量化分析1型糖尿病患者早期的视网膜变化。

**[关键词]** 光学相干断层扫描血管成像; 量化分析; 1型糖尿病视网膜病变

**Application of quantification analysis biological image of optical coherence tomography angiography in the observation of microvascular changes in early type 1 diabetic retinopathy** SHI Yan, LIN Pengyao, HUA Shanshan, et al. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze the changes of macular microvessels in patients with early type 1 diabetic retinopathy (DR) using optical coherence tomography angiography (OCTA). **Methods** A prospective case study was conducted in 35 patients with type 1 diabetes with 60 eyes who underwent fundus fluorescence angiography (FFA), and they were divided into 30 eyes without diabetic retinopathy (NoDR group) and 30 eyes without proliferative diabetic retinopathy (NPDR group) according to the international classification standard of DR. In addition, 18 age-matched healthy subjects with 30 eyes were selected as the control group. The changes of retinal microcirculation in macula were compared among the three groups. **Results** The FAZ area of NPDR and NoDR groups were larger than those of control group, and the FAZ CI, NoB and tBL indexes were lower than those of control group with statistical significance ( $t=-2.45, -10.10, 2.31, 12.80, 10.90, 11.31, 2.69, 15.94, P<0.05$ ). In addition, FAZ area of NPDR group was higher than that in NoDR group, and FAZ CI, NoB and tBL indexes were lower than those in NoDR group with statistical significance ( $t=-0.83, 12.29, 3.45, 15.03, P<0.05$ ). OCTA images of the macular region show that with the progression of disease, the FAZ area of OCTA images of macular region gradually increased, and the FAZCI gradually decreased, that is mean the pattern changed from regular pattern to irregular pattern, and the structure of branch blood vessel network in the region gradually sparse, with varying degrees of change. **Conclusion** In patients with type 1 diabetes, the retinal microcirculation in the macula has

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.011.003

基金项目:宁波市自然科学基金项目(2018A610362)

作者单位:315010 浙江宁波,宁波大学附属第一医院  
眼科中心

begun to change when the fundus has not changed, and changes as the disease progresses. OCTA enables quantitative analysis of early retinal changes in patients with type 1 diabetes.

**[Key words]** optical coherence tomography angiography; quantitative analysis; type 1 diabetic retinopathy

研究表明,在过去20年里,我国1型糖尿病患者的发病数量飞速增长,1型糖尿病绝对患病人数现已居世界第4位<sup>[1]</sup>。虽然1型糖尿病患者所占糖尿病总数比例较小,但1型糖尿病患者视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生率远高于2型糖尿病患者<sup>[2]</sup>。因为1型糖尿病患者以年轻人为主,同时发病较早,所以早期诊断早期预防显得更加重要。

近年来发展的光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一项非侵入性的血流成像技术,具有快速、无创、高分辨率,且有可重复性和一致性等优点<sup>[3]</sup>。目前国外已有部分学者应用OCTA机器自带程序进行DR分析,但均以2型糖尿病为主。国内目前尚无应用OCTA及生物图像软件对早期1型糖尿病患者黄斑区域微血管改变进行评估的案例。本次研究应用OCTA对1型糖尿病患者黄斑区图像特征进行评估,同时为其提供早期眼底筛查手段。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本次研究为前瞻性病例研究,选择2020年6月至2021年12月宁波大学附属第一医院收治的35例1型糖尿病受试者(共60眼),其中男性17例30眼、女性18例30眼;年龄19~41岁,平均年龄(29.50±6.06)岁。所有患者均行眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)。排除标准包括:①眼底镜及FFA检查具有增殖期DR;②合并影响黄斑部的其他眼病如青光眼、葡萄膜炎等;③曾行白内障、眼内注药等任何形式的眼内手术或屈光介质混浊;④合并全身疾病可能引起的视网膜血管性疾病。由两名经验丰富的眼底病专业医师进行FFA读片审核确认,并进行分组,其中无糖尿病视网膜病变(no diabetic retinopathy, NoDR)30眼,非增殖糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)30眼。另外选取同期与年龄相匹配的18例健康受试者(共30眼)作为对照组。本次研究中的所有受试者及其家属签署了知情同意书,且本次研究通过医院医学伦理委员会的批准。三组年龄、眼压、视力比较见表1。三组比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

表1 三组基本临床特征

| 组别    | 年龄/岁       | 眼压/mmHg    | 视力        |
|-------|------------|------------|-----------|
| NPDR组 | 29.70±5.71 | 14.07±3.62 | 0.00±0.07 |
| NoDR组 | 30.20±6.28 | 14.23±3.40 | 0.01±0.07 |
| 对照组   | 28.60±6.26 | 14.27±3.32 | 0.01±0.07 |

### 1.2 方法

所有入选的受试者均接受最佳矫正视力、眼压、验光、裂隙灯和散瞳下90D前置镜眼底检查、FFA与OCTA检查。同一受试者的FFA和OCTA检查均在同一天由同一名熟练的眼底病专业医师完成。OCTA检查时所有受试者均在检查前用复方托吡卡胺滴眼液进行散瞳,采集OCTA图像3次,选取最佳图像。

### 1.3 生物图像量化分析

采用Image J分析法<sup>[4]</sup>。选取表层毛细血管层(superficial capillary plexus, SCP)指标,插入SCP图像,手工勾勒出FAZ轮廓线形,软件自动分析,计算出黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)的周长和面积,及FAZ圆度指数(circularity index, CI)。FAZ CI=(4π×面积)/周长<sup>2</sup>。CI是形状规律性的表达,其值越接近1,形状越相似。将图像转化为8-bit及二值化,并将图像骨骼化进行分析,并记录区域内分支数量(number of branches in the area, NoB)和区域内单个分支长度的总和(total sum of the single branches' length in the area, tBL)<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示。组间计量资料比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组黄斑区参数指标比较见表2

表2 三组黄斑区参数指标比较

| 组别    | FAZ面积/<br>mm <sup>2</sup> | FAZ CI                  | NoB                          | tBL×10 <sup>7</sup>     |
|-------|---------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| NPDR组 | 0.40±0.04* <sup>#</sup>   | 0.74±0.02* <sup>#</sup> | 2940.80±438.39* <sup>#</sup> | 3.19±0.17* <sup>#</sup> |
| NoDR组 | 0.33±0.03*                | 0.83±0.03*              | 3267.47±276.98*              | 3.86±0.19*              |
| 对照组   | 0.31±0.02                 | 0.85±0.04               | 3905.67±161.63               | 4.00±0.23               |

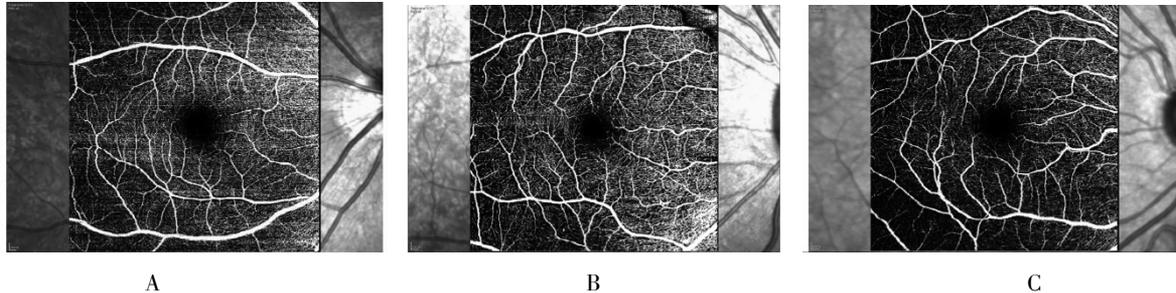
注:\*:与对照组比较, $P<0.05$ ;#:与NoDR组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见, NPDR组与NoDR组的FAZ面积大

于对照组,FAZ CI、NoB和tBL指标均低于对照组( $t$ 分别=-2.45、-10.10、2.31、12.80、10.90、11.31、2.69、15.94,  $P$ 均 $<0.05$ );且NPDR组的FAZ面积大于

NoDR组,FAZ CI、NoB和tBL指标低于NoDR组( $t$ 分别=-0.83、12.29、3.45、15.03,  $P$ 均 $<0.05$ )。

## 2.2 三组的黄斑区OCTA图像见图1



注:A:正常组;B:NoDR组;C:NPDR组。

图1 三组黄斑区OCTA图像

由图1可见,从对照组、NoDR组到NPDR组,随着DR病程的进展,黄斑区OCTA图像的FAZ面积逐渐变大,FAZ CI逐渐下降,即从规则图形变化为不规则图形,区域内的分支血管网结构逐渐稀疏化,均出现了不同程度的改变。

## 3 讨论

既往应用FFA对DR血管形态进行眼底照相,进而对DR进行分期。FFA是一种血管侵入性技术,只产生全血管的图像,模糊了单个血管层的细节,存在一定的局限性。OCTA技术是一项非侵入性的操作,极大地优化了眼科DR患者的诊断方法。目前大部分眼科学者把早期DR的OCTA诊断研究重心放在2型糖尿病患者<sup>[6]</sup>,但1型糖尿病起病多数较早,常发生于儿童和青少年,病程发展迅速,血糖水平高且常有酮症倾向,全身合并症重,DR的发生率更是远大于2型糖尿病患者<sup>[2]</sup>。所以对于1型糖尿病患者的眼底检查尤为重要。且2型糖尿病患者多为老年患者,晶状体和玻璃体等屈光介质均存在不同程度的浑浊,在光学图像成像质量上存在一定的影响,即在OCTA转换为生物图像评估上存在不一致性,可能会对结果产生偏差。而1型糖尿病患者多为年轻人,屈光介质往往是透明的,所以应用OCTA研究1型糖尿病患者早期DR的微血管病变更为适宜。

黄斑缺血是DR的重要特征,主要以中心凹毛细血管网减少为特征,被认为是黄斑区毛细血管网阻塞、丢失或退化等原因所致<sup>[7]</sup>。在国外一项研究中证实了在1型糖尿病DR的临床前期,FAZ并非是一个敏感的标记<sup>[8]</sup>。本次研究结果显示,NPDR组与NoDR组的FAZ面积大于对照组,且NPDR组的FAZ面积大于NoDR组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<$

0.05),提示了没有眼底改变的早期1型糖尿病的黄斑区毛细血管的闭塞和无灌注状态并不十分明显,仅可凭借OCTA等设备进行识别,这也是本次研究的目的所在。但随着疾病的进展,FAZ面积明显扩大,黄斑区微血管循环病变程度越严重,也提示1型糖尿病的病程或许是影响黄斑区视网膜微循环的因素之一。同时国外也有多项研究支持本次研究部分观点,证明糖尿病患者与对照组相比,FAZ区域更大<sup>[9-11]</sup>,这与本次研究内容较接近。同时本次研究引入FAZ CI作为另一个评价FAZ的定量变化参数<sup>[12,13]</sup>,研究显示,NPDR组与NoDR组的FAZ CI低于对照组,且NPDR组的FAZ CI低于NoDR组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),黄斑区OCTA图像发现从对照组到NoDR组和NPDR组FAZ CI都有明显的下降趋势,这意味着随着1型糖尿病引起的视网膜微血管损伤的进展,FAZ CI规律性逐渐消失,从规则图形变化为不规则图形。以上均表明FAZ的测量可作为黄斑区微血管损伤的标记。

有学者发表的OCTA研究使用了分形维数的测定,来分析黄斑区域视网膜微血管的复杂性<sup>[14,15]</sup>。与健康受试者相比,糖尿病患者的分形维数明显改变,可能与DR的严重程度增加相关。在本次研究中引入了新的NoB和tBL参数,结果显示NPDR组与NoDR组的NoB和tBL指标低于对照组,且NPDR组的NoB和tBL指标低于NoDR组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。结果提示NoB和tBL的减少可能是小分支血管丢失导致视网膜血管分支复杂性降低。与Vujosevic等<sup>[5]</sup>对黄斑区域血管复杂性评估研究结果一致。因此,这也支持了即黄斑区微血管的复杂程度随着1型糖尿病严重程度的增加而逐渐降低的假设。

本次研究也具有一定的局限性,研究中只观察黄斑部SCP层,对于视网膜深层结构并未选择图像,这与深层图像成像欠清晰,可能影响图像分析有关。提示要进一步收集更深层的OCTA图像来验证该结论。同时也存在着样本量偏小,部分1型糖尿病患者的病程不够长的局限性。

综上所述,1型糖尿病患者眼底还没出现改变时,黄斑部的视网膜微循环已经开始出现变化,且随着病情的进展而变化。可以通过OCTA进行量化分析1型糖尿病患者早期的视网膜变化。这为1型糖尿病患者出现临床可观察的眼底改变之前提供新的眼部筛查手段,从而对1型糖尿病患者做到及时眼底监测并早期进行疾病的诊治。

#### 参考文献

- 1 Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010–13: Population based study[J]. *The BMJ*, 2018, 8135(360):1–9.
- 2 Aroca PR, Gil RN, Mateu AV, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: A nine-year follow-up study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(10):1346–1351.
- 3 Masteropasqua R, Toto L, Masteropasqua A, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(10):1545–1551.
- 4 Sadikan MZ, Lambuk L, Alimah N. The use of Fiji image J as an image analysis tool for measuring retinal vessel diameter in rodent model of diabetic retinopathy[J]. *Asian J Med Biomed*, 2021, 5(1):61–66.
- 5 Vujosevic S, Toma C, Gatti V, et al. Early detection of microvascular changes in patients with diabetes mellitus without and with diabetic retinopathy: Comparison between different swept-source OCT-A instruments[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 29(3):22–23.
- 6 Li Z, Mohammad A, Xiao J, et al. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(10):1075–1082.
- 7 Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(1):45–50.
- 8 Sousa DC, Leal I, Moreira S, et al. Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy[J]. *Eye*, 2019, 34(2):307–311.
- 9 Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2019, 39(3):435–445.
- 10 Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy[J]. *Investig Ophthalmol Visual Sci*, 2017, 58(1):190–196.
- 11 Gong D, Yu W, Zhang X, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography[J]. *Graef Arch Clin Exp*, 2016, 254(5):873–879.
- 12 Giray EM, Mumin H, Sayman MI, et al. Quantitative assessment of the foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography before and after surgery for idiopathic epiretinal membrane[J]. *Retina*, 2021, 41(1):54–59.
- 13 Minhaj A, Yue Z, Jennifer IL, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features for objective classification and staging of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2020, 40(2):322–332.
- 14 Zhu T, Ma J, Li J, et al. Multifractal and lacunarity analyses of microvascular morphology in eyes with diabetic retinopathy: A projection artifact resolved optical coherence tomography angiography study[J]. *Microcirculation*, 2019, 26(3):e12519.
- 15 Gao W, Li B, Chen S, et al. Detection of diabetic retinopathy in its early stages using textural features of optical coherence tomography angiography[J]. *J Innov Opt Heal Sci*, 2022, 15(1):156–165.

(收稿日期 2023-07-17)

(本文编辑 高金莲)