

【文献综述】

董秀芬 钟华

血管成像 (angiography) 型的、无创性的眼底黄斑区及视盘提供高并且 Angio-OCT 首次的血流分析达到组织研究及诊疗提供证据。床眼科中的应用等进

血流、血细胞运动信号和去相关信号, 所得结果包含了视网膜表层血管、视网膜深层血管、脉络膜血管等血管的所有信息。在横向扫描中, 血流和血细胞运动引起变化, 去相关信号测量这种运动变化所导致的对比, 从中直观地显示出视网膜和脉络膜血管的三维结构, 用来区分运动的血管组织和静态的周围组织, 我们认为眼组织中唯一运动信号来自血管中的红细胞, 所以这些去相干信号认为是血管的红细胞运动信号, 这些信号可能在眼球非常小的运动后导致小结构在扫描中产生变化, 进而产生了去相关信号。去相关信号响应血流运动时具有一定的动态范围, 去相干信号越大, 血管信号越大, 有最大和最小值的限度, 所以去相干信号存在灵敏度极限 (最慢的血流) 和饱和极限 (最快的血流), 所以即使存在血管, 血流慢的小血管和血流快的大血管在低于灵敏

度极限和高于饱和极限时,均无法形成去相干信号,即血管在Angio-OCT上不可见^[2]。

与传统的OCT相比,Angio-OCT系统最突出的优势在于应用了SSADA算法^[2],与其他运算法相比,如全谱算法,如果达到与SSADA同样的效果它需要更高频的OCT,并产生更多的伪影及噪声,所以SSADA算法极大提高了信噪比的流量检测和毛细血管网的连贯性;另一个最大的优势在于分层扫描(En-face)后获得三维数据图像,其数据采集的特点可以在任意方位显示一系列二维横断面图像,分别包括和视网膜表面的X-Y面平行的en-face图像、X-Z平面和Y-Z平面的扫描图像。En-face图像能显示视网膜各个层面的信息,如视网膜神经纤维层(RNFL)、内丛状层(IPL)、外丛状层(OPL)、内层视网膜、外层视网膜、视网膜色素上皮(RPE)、脉络膜,所以en-face图像有助于检测和评价视网膜。

与传统的血管造影法相比,Angio-OCT的优势为无创性、无需注射任何造影剂、不受时间影响,所以Angio-OCT可成为传统眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)的一种替代选择,应用于多种疾病,如视网膜血管疾病、黄斑疾病、脉络膜新生血管、青光眼等。

2 Angio-OCT与FFA、吲哚青绿血管造影的区别

FFA作为检查视网膜循环的主要手段,而吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)主要检查脉络膜循环及血管结构,FFA及ICGA目前仍是临床检查眼底血管病变的金标准,如脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、视网膜新生血管、视盘新生血管等,但两种检查方法都需要注射造影剂,而眼底血管图像于注射造影剂10~30 s后显现,荧光素的渗漏及着染、染料积存等提示视网膜血管异常,允许在宽视野下动态观察血液流动,同时渗漏的荧光素却模糊了眼底图像及新生血管的边界^[3-5]。由于FFA提供的是2D血管造影图像,不能够划分视网膜血管结构层次以至于不能辨别病变发生深度,所以辨别病变组织的轴向位置时需要理解阻塞和渗漏方式,如由于视网膜色素上皮层具有生理屏障阻断荧光素渗漏的作用,所以I型CNV发生荧光素渗漏之前病变部位需要大量荧光素堆积。因此,渗漏的荧光素和立体观测差的原因使定位病变深度及鉴定新生血管大小变得困难,在FFA和ICGA的检查中很难做到常规地对不同层次结构的分割。FFA和ICGA的另一个缺点由于其有创性、耗时性的特点不能作为理想的常规检查及随访检查手段,尽管它们都属于相对安全,但是注射造影剂后仍可能会发生恶心、过敏反应等不良反应的风险^[4]。

与FFA相比,Angio-OCT无需注射任何造影剂或显影剂,需要容积血管信息就能观察到视网膜所

有层面的血管和毛细血管以及脉络膜血管^[6], en-face图像从内界膜(ILM)层到脉络膜层由外向内观察单一的血管丛并可将其分割为:内层视网膜、外层视网膜、脉络膜血管。但Angio-OCT观察范围小,局限于后极部黄斑区及视盘,不能动态观察造影剂的渗漏。眼球运动后或血细胞运动阴影所产生的伪影影响图像结果的判读,此外Angio-OCT可能会遗漏流速慢的毛细血管。

传统的眼底血管造影由于其特有的荧光素渗漏等特点,仍然是检查视网膜血管疾病的金标准,数十年来其在眼科的应用价值得到大家的广泛认可,目前没有任何检查可完全替代传统的FFA检查。而Angio-OCT是近年来发展最快速的眼底血管成像技术,两者实际上在血管成像上互有长短。许多临床证实,与传统造影方法相比,Angio-OCT在眼科临床中的价值及优势在于:对比慢性中心性浆液性脉络膜视网膜病变(chronic central serous chorioretinopathy, CSC)的Angio-OCT图像及ICGA图像,CSC的主要病理特征为异常的脉络膜血流。对CSC患者及正常人进行了Angio-OCT及ICGA检查观察脉络膜血流图像,Angio-OCT显示的脉络膜异常血管图像为高灌注区域周围伴有点灶状血流减少,这些异常区域与ICGA的异常脉络膜血管位置吻合,同时发现围绕高灌注区周围的脉络膜毛细血管缺血可能导致视网膜下液体渗漏^[7]。应用FFA及Angio-OCT对比检测BRVO伴有黄斑水肿患者毛细血管结构的能力,利用FFA及Angio-OCT分别检测出无灌注区患者为18眼、28眼,观察浅层毛细血管丛时,两者检测出毛细血管扩张及侧支循环形成、微血管瘤等无明显差别,但观察深层毛细血管丛时Angio-OCT明显优于FFA,所以认为Angio-OCT更有助于分层分析及检测BRVO毛细血管结构的改变,但是结合两种检查更有利于评估BRVO的异常状态^[8]。此外为了研究FFA及Angio-OCT分析视网膜血管层次的不同,研究募集了12名正常人观察不同层次的毛细血管结构,结果发现FFA不能观察SSADA图像能捕捉的视盘旁放射状毛细血管结构,而Angio-OCT无需注射造影剂或对比剂却能观察所有层次的视网膜血管结构^[6]。

3 Angio-OCT测量黄斑灌注及视盘灌注

应用Angio-OCT检测黄斑灌注时的测量范围包括黄斑中心凹旁和中心凹周围区域,中心凹旁界定是以黄斑无血管区为中心的内、外径分别为0.6 mm、1.0 mm的环形区域,其中心0.6 mm区域在正常人表现为黄斑中心无血管区(foveal avascular zone, FAZ)^[9]。视盘灌注的测量包括两个区域:视盘及视盘旁视网膜,测量视盘灌注时首先需要沿着视神经管开口或者在横向扫描图像中视网膜色素上皮层或Bruch膜的止端界定视盘边界。视盘旁视网膜^[11]界定为视盘边界向外延伸700 μm 宽的环形区

域。视网膜及脉络膜血液循环为两个不同的血管床,由于 Angio-OCT 的 3D 特性实现了在相同一次体积扫描后可分开观察两个血液循环。正常人的黄斑区血流包括浅层毛细血管、深层毛细血管两个视网膜血管丛及脉络膜血管丛。正常人的视网膜循环分层为内界膜至外丛状层(outer plexiform layer, OPL)之间,脉络膜循环位于 Bruch 膜之下,而玻璃体(ILM 层之上)及外层视网膜(OPL 与 Bruch 膜层之间)为无血管区。通过 Angio-OCT 的 en-face 扫描后可单独分析观察视网膜循环及脉络膜循环,并且通过不同颜色标记不同的血管床,而玻璃体及外层视网膜在 en-face 图像中为黑色区域^[3]。

En-face 图像直接观察到血细胞运动信号及去相干信号、血管的结构及形态、纹理。首先血流或血细胞运动产生去相干信号形成一定的对比从而可直观地观察视网膜和脉络膜血管的三维结构;其次根据视网膜各层结构观察血管的形状和结构,例如形状可以是规则的或不规则的,结构可能为弯转或扭曲等,血管网络可能稠密、稀疏、扩张、扭曲,依靠上述结构分别评估各层视网膜的 Angio-OCT 结构;最后纹理是描述 Angio-OCT 的新概念,包括粗糙的、颗粒状、微弱的、浅灰色等。所以通过观察上述去相关信号可以得到血管异常信息,如浅灰色的纹理显示毛细血管消失表示组织可能缺血,稀疏的血管网络提示毛细血管减少或消失,还可以直接观察到新生血管的结构及轮廓,表现为比正常邻近血管更加致密、血流更加明显,新生血管轮廓可表现为多种形式,如车轮状、树枝状、球状、螺旋状、碎片状等。

Angio-OCT 除了直接观察眼底血管机构以外,通过 SSADA 算法能够定量测量血流,指标包括:血流指数(flow index, FI),指计算选定区域内平均去相干值,FI 大小与血管内流速相关,测定的为该区域内大血管的面积和毛细血管的流速;血管密度计算选定区域内被血管和毛细血管所占的面积百分比;面积测量包括黄斑中心凹无灌注区面积(FAZ 和 CNV 面积)。

4 Angio-OCT 在眼科疾病的临床应用

4.1 CNV CNV 是湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的病理特征,异常血管主要来自脉络膜毛细血管并且可以穿透 Bruch 膜层进入外层视网膜,过去 CNV 诊断主要依靠 FFA 和 ICGA 确诊,而 Angio-OCT 成像后形成的新生血管膜能够使观察者准确评估血管网的延伸及形态,而且不受染料动力学的影响,在纤维组织内部可观察到新生血管的形态及血流,为了提高 CNV 检测的准确性及有效性,在 SSADA 算法的基础上开发了一个基于显著性的自动识别外层视网膜 CNV 的血管造影,该方法通过去除内层视网膜血管的伪影投射并且依靠反射强度清晰地辨别出 CNV 的轮廓,所以 Angio-oct 可用于检测和分类 CNV,并且可

以定量测量新生血管面积^[11-12]。有报道采用 Angio-OCT 和 FFA 于同一天检测 48 例 CNV 和 24 例正常眼,结果表明 Angio-OCT 可以作为无创性检测 CNV 的方法,并且可以提供识别和指导治疗的信息,与 FFA 相比,Angio-OCT 检测 CNV 的特异性更高,未来的研究需要更大的样本量来证实其在 CNV 临床检测应用中更好的灵敏度及特异性^[13]。

4.2 视网膜动脉或静脉阻塞 有文献表明,Angio-OCT 可以很好地描述及应用于视网膜血管阻塞,应用 Angio-OCT 可以很好观察到无灌注区面积、组织缺血的边界和血管异常,如微动脉瘤、毛细血管扩张等^[5]。通过研究视网膜分支静脉阻塞的 Angio-OCT 特点,主要围绕浅层毛细血管和深层毛细血管网观察异常的毛细血管结构及视网膜无灌注区,结果发现 Angio-OCT 可以观察到 FFA 在过去未观察到的血管细节,如毛细血管无灌注区及异常的微血管结构,发现 BRVO 患者的血管密度减少,FAZ 增大、毛细血管无灌注区、微血管异常以及两层毛细血管丛的血管阻塞征象,研究认为 Angio-OCT 可以作为 BRVO 临床诊断及随访的理想检查手段^[14]。还有文献报道运用 Angio-OCT 定量测量 BRVO 患者的血管密度及 FAZ,结果证实浅层、深层毛细血管网的血管密度均降低,并且血管密度及 FAZ 面积与患者视功能明显相关^[15]。而有关半侧视网膜中央静脉阻塞(central retina vein occlusion, CRVO)的 Angio-OCT en-face 图像研究发现,当合并视网膜新生血管(neovascularization elsewhere, NVE)时,Angio-OCT 比 FFA 更早发现 NVE,并且能清晰地显示新生血管芽形态^[16]。有关视网膜分支动脉阻塞(branch retinal artery occlusion, BRAO) Angio-OCT 特征的文献显示血管特征与 FFA 结果一致,并且能够发现 FFA 不能显示的浅层毛细血管的灌注缺损^[17]。

4.3 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)早期以微血管病变为主,增殖期以新生血管及缺血为主,研究证实毛细血管丢失及视网膜新生血管形成导致黄斑水肿和增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR),而二者是 DR 患者视力下降的主要原因。SSADA 能够定量测量旁中心凹和中心凹周围区的 FI 和血管密度评估局部循环情况,研究报道 Angio-OCT 可以观察到 DR 患者 FAZ 扩大以及其他一些 FFA 不能观察到的异常情况,如视网膜无灌注、毛细血管密度减少等毛细血管改变以及早期新生血管形成^[5]。DR 患者的 Angio-OCT 特征的研究中选取了增殖型 PDR 患者,Angio-OCT 能检测到 FAZ 扩大及扭曲变形、视网膜毛细血管丢失、微血管瘤等,结果显示虽然 Angio-OCT 不能显示渗漏,但是能更好地描述毛细血管丢失面积及检测早期视网膜新生血管,未来这种新型的血管造影检查方法可能成为 PDR 及黄斑缺血的常规检查方法^[18]。

4.4 原发性开角型青光眼 青光眼是全球第二大致盲性眼病,是一组以特征性视神经改变为特征的疾病,很长一段时间都普遍认为眼压升高是青光眼唯一的病因,但越来越多的研究表明血管因素在青光眼中的作用,而且这种作用在原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)中尤为明显。大量文献表明血管因素在 POAG 中的作用^[19-20],但是目前临床上缺乏切实有效的方法测量视盘血流,所以 Angio-OCT 的出现为 POAG 的血管学说提供了证据支持。

Angio-OCT 检测 POAG 患者方法通过观察视盘及视盘旁放射状视网膜两个区域的毛细血管网络形态及定量测量视盘灌注的指标,包括 FI 和血管密度。关于 Angio-OCT 测量 POAG 的有效性及准确性,临床已开展了相关的研究。如使用 swept-source OCT 进行了预实验,试验对象为 24 名正常人和 11 例青光眼患者,结果发现正常视盘及视盘周围的视网膜可见一个稠密的毛细血管网络,而在青光眼患者中毛细血管网络显著减弱,并且与正常眼相比,青光眼的视盘血流值 FI 减少 25%^[21]。此外还进行了关于 Angio-OCT 对视盘旁视网膜的测量,主要观察视盘旁视网膜区域的毛细血管形态及测量该区域的 FI 和血管密度,结果显示对该区域毛细血管网络观察后同样发现局部灌注的缺损清晰可见,并且与正常组相比该区域的 FI 与血管密度在 POAG 患者中明显降低,结果与视野 PSD 明显相关,并且三项结果与青光眼严重性明显相关^[10]。我国也作了同样的研究,共收集了正常人及开角型青光眼患者共 82 例,通过视野结果将青光眼患者分为三组:轻度、中度、重度,对比四组对象的视盘眼底照相及 Angio-OCT 图像,结果发现与正常组相比青光眼患者组的 FI 及血流密度降低,视盘毛细血管网稀疏,并且这种降低及毛细血管网稀疏的程度与青光眼的严重性明显相关,同时发现 FI 与血流密度的改变与 MD、RNFL、GCC 厚度相关,由此也间接提示这也可以成为诊断 POAG 的较好指标,并表明了视盘血流与青光眼严重程度有良好的相关性^[22]。所以目前 Angio-OCT 在 POAG 的研究中发现 Angio-OCT 可以作为一个准确定量测量青光眼的方法,成为青光眼结构检测的指标。

参考文献

- [1] ADHI M, DUKER JS. Optical coherence tomography-current and future applications[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013, 24(3): 213-221.
- [2] JIA Y, TAN O, OKAYEA J, POTSAID B, WANG Y, LIU JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography[J]. *Opt Express*, 2012, 20(4): 4710-4725.
- [3] JIA Y, BAILEY ST, HWANG TS, MCCLINTIC SM, GAO SS, PENNESI ME, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(18): 2395-2402.
- [4] TRINIDADE-PORTO C, ALONSO-LLAMAZARES A, ROBLEDO T, CHAMORRO M, DOMINGUEZ J, PLAZA A, et al. Fluorescein-induced adverse reaction[J]. *Allergy*, 1999, 54(11): 1230.
- [5] DE CARLO, ROMANO A, WAHEED NK, DULER JS. A review of optical coherence tomography angiography[J]. *Int J Retina Vitre*, 2015, 1(1): 5.
- [6] 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.
- [7] TEUSSINK MM, BREUKINK MB, VAN GRINSVEN MJ, HOYNG CB, KLEVERING BJ, BOON CJ, et al. OCT angiography compared to fluorescein and indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5229-5237.
- [8] SUZUKI N, HIRANO Y, YOSHIDA M, TOMIYASU T, UEMURA A, YASUKAWA T, et al. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 161(2): 126-132.
- [9] WANG X, JIA Y, SPAIN R, POTSAID B, LIU JJ, BAUMANN B, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(10): 1368-1373.
- [10] LIU L, JIA Y, TAKUSAGAWA HL, PECHAUER AD, EDMUNDS B, LOMBARDI L, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1045-1052.
- [11] LIU L, GAO SS, BAILEY ST, HUANG D, LI D, JIA Y. Automated choroidal neovascularization detection algorithm for optical coherence tomography angiography[J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(9): 3564-3576.
- [12] ZHANG M, WANG J, PECHAUER AD, HWANG TS, GAO SS, LIU L, et al. Advanced image processing for optical coherence tomographic angiography of macular diseases[J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(12): 4661-4675.
- [13] DE CARLO TE, BONINI FMA, CHIN AT, AdDHI M, FERRARA D, BAUMAL CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1228-1238.
- [14] RISPOLI M, SAVASTANO MC, LUMBROSO B. Capillary network anomalies in branch retinal vein occlusion on optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2332-2338.
- [15] SAMARA WA, SHAHLAE A, SRIDHAR J, KHAN MA, HO AC, HSU J. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 166(1): 76-83.
- [16] SOGAWA K, NAGAOKA T, ISHIBAZAWA A, TAKAHASHI A, TANI T, YOSHIDA A. En-face optical coherence tomography angiography of neovascularization elsewhere in hemispherical retinal vein occlusion[J]. *Int Med Case Rep J*, 2015, 8(2): 263-266.
- [17] De CASTRO-ABEGER AH, DE CARLO TE, DUKER JS, BAUMAL CR. Optical coherence tomography angiography compared to fluorescein angiography in branch retinal artery occlusion[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015, 46(10): 1052-1054.
- [18] HWANG TS, JIA Y, GAO SS, BAILEY ST, LAUER AK, FLAXEL CJ, et al. OPTICAL Coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2371-2376.
- [19] FLAMMER J, ORGÜL S, COSTA VP, ORZALESI N, KRIEGLSTEIN GK, SERRA LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(4): 359-393.
- [20] GRIWSHABER MC, MOZAFFARIEH M, FLAMMER J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma[J]? *Surv Ophthalmol*, 2007, 52(6): 144-154.
- [21] JIA Y, WEI E, WANG X, ZHANG X, MORRISON JC, PARIKH M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1322-1332.
- [22] WANG X, JIANG C, KO T, KONG X, YU X, MIN W, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(9): 1557-1564.