

引文格式:沈沛阳,孔祥斌,周立军,苏鹏,黄玉娟,周怀胜,等. 康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者黄斑区视网膜微循环的作用:基于光学相干断层扫描血管成像(OCTA)的评价[J]. 眼科新进展,2019,39(12):1056-1059. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2019.0242

【应用研究】

# 康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者黄斑区视网膜微循环的作用:基于光学相干断层扫描血管成像(OCTA)的评价<sup>△</sup>

沈沛阳 孔祥斌 周立军 苏鹏 黄玉娟 周怀胜 陆晓和

## Analysis of the macular retinal microcirculation after intravitreal injection of Conbercept in eyes with diabetic macular edema based on optical coherence tomography angiography

SHEN Pei-Yang, KONG Xiang-Bin, ZHOU Li-Jun, SU Peng, HUANG Yu-Juan, ZHOU Huai-Sheng, LU Xiao-He

**[Abstract] Objective** To observe the clinical therapeutic efficacy of a single intravitreal injection of Conbercept for diabetic macular edema, and to evaluate the macular perfusion status using optical coherence tomography angiography (OCTA).

**Methods** A retrospective study was conducted in 17 patients (20 eyes) and the clinical data were reviewed and analyzed. All patients received the intravitreal injection of Conbercept, and underwent best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness and OCTA measurements before and one month after intravitreal injection.

**Results** The study evaluated 20 eyes of 17 patients with diabetic macular edema [mean (67.2 ± 11.6) years old]. At 1 month after injection, the logarithm of minimum angle of resolution (logMAR) BCVA significantly improved from (0.66 ± 0.23) logMAR to (0.50 ± 0.26) logMAR ( $P < 0.05$ ), and the average central retinal thickness decreased significantly from (497.2 ± 71.6) μm to (341.3 ± 54.2) μm ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found with respect to the foveal avascular zone area and vessel density in the fovea and parafovea (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** This study demonstrated that intravitreal injection of Conbercept can alleviate the diabetic macular edema and restore the visual acuity. The foveal avascular zone area and vessel density remained stable after a single intravitreal anti-VEGF injection.

**[Key words]** optical coherence tomography angiography; spectral-domain optical coherence tomography; Conbercept; diabetic macular edema

**【摘要】目的** 应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)评价康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者黄斑区视网膜微循环的影响。**方法** 回顾性分析17例(20眼)糖尿病黄斑水肿患者资料,所有患者均行玻璃体内注射康柏西普治疗。分析比较术前和术后1个月患者最佳矫正视力、视网膜中央厚度和OCTA测得的视网膜各参数。**结果** 所有患者抗VEGF治疗后随访1个月,效果良好;最佳矫正视力(logMAR)从术前的0.66 ± 0.23提高到0.50 ± 0.26;视网膜中央厚度从术前的(497.2 ± 71.6) μm降至(341.3 ± 54.2) μm,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$ )。OCTA测量的无血管区面积和各毛细血管层的黄斑区血管密度等参数在抗VEGF治疗前后差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$ )。**结论** 玻璃体内注射康柏西普能够有效减轻黄斑水肿、提高视力,且不会加剧黄斑区无灌注程度,不会加重黄斑区微循环障碍。

**【关键词】** 光学相干断层扫描血管成像;康柏西普;糖尿病黄斑水肿

**【中图分类号】** R776.1

糖尿病视网膜病变是目前发达国家工作年龄人群第一位的致盲性疾病<sup>[1]</sup>。美国40岁以上糖尿病人群中,糖尿病视网膜病变与危及视力的糖尿病视网膜病变的患病率分别为28.5%和4.4%<sup>[2]</sup>。随着国民经济的快

作者简介:沈沛阳,男,1984年1月出生,江苏人,博士,副主任医师。主要研究方向:眼底病和眼科流行病学。E-mail: peiyang\_sh2013@163.com; ORCID: 0000-0001-6679-1691

**About SHEN Pei-Yang:** Male, born in January 1984, PhD degree, associate chief physician. E-mail: peiyang\_sh2013@163.com; ORCID: 0000-0001-6679-1691

收稿日期:2019-01-14

修回日期:2019-03-10

本文编辑:董建军

△基金项目:2019广东省医学科学技术研究基金(编号:B2019079);广东省佛山市博士后专项基金(编号:214901);2017白求恩·默克糖尿病研究基金临床研究项目

作者单位:510282 广东省广州市,南方医科大学珠江医院眼科(沈沛阳,陆晓和);528000 广东省佛山市,佛山市第二人民医院(南方医科大学附属佛山医院)(沈沛阳,孔祥斌,周立军,苏鹏,黄玉娟,周怀胜)

通讯作者:陆晓和, E-mail: luxh63@163.com; ORCID: 0000-0002-7788-8349

Received date: Jan 14, 2019

Accepted date: Mar 10, 2019

**Foundation item:** Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No: B2019079); Guangdong Foshan Post-Doctoral Special Fund (No: 214901); Clinical Research Project of 2017 Bethune · Merck Diabetes Research Foundation

From the Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University (SHEN Pei-Yang, LU Xiao-He), Guangzhou 510282, Guangdong Province, China; Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Foshan (Affiliated Foshan Hospital of Southern Medical University) (SHEN Pei-Yang, KONG Xiang-Bin, ZHOU Li-Jun, SU Peng, HUANG Yu-Juan, ZHOU Huai-Sheng), Foshan 528000, Guangdong Province, China

**Responsible author:** LU Xiao-He, E-mail: luxh63@163.com; ORCID: 0000-0002-7788-8349

速增长和人们饮食结构、生活方式的改变,我国糖尿病患者数量迅速增加。根据世界卫生组织 2016 年发布的数据,我国糖尿病患者总数已超过 1 亿人,城市和农村的糖尿病视网膜病变发病率分别约为 27.9%<sup>[3]</sup>和 43.0%<sup>[4]</sup>。

糖尿病黄斑水肿是糖尿病视网膜病变患者视力损害最重要的病因之一。2012 年的一项流行病学研究结果显示全球罹患糖尿病黄斑水肿的患者约 2100 万<sup>[5]</sup>,由于糖尿病黄斑水肿所导致的社会经济负担十分高昂,因此糖尿病黄斑水肿的预防和及时有效治疗已经成为了一个重要的公共卫生问题。目前抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物被逐渐应用于糖尿病黄斑水肿的治疗,由于其能够有效地减轻黄斑水肿,改善大多数患者的视力,已成为糖尿病黄斑水肿的一线治疗药物<sup>[6]</sup>。康柏西普(Conbercept)是新一代的 VEGF 受体-抗体重组融合蛋白,是我国首个获得世界卫生组织国际通用名的拥有完全自主知识产权的生物 1 类新药。由于康柏西普的结构中存在人 VEGFR1 中的免疫球蛋白样区域 2 和 VEGFR2 中的免疫球蛋白样区域 3 和 4,这对与受体发生二聚化以及提高 VEGF 与受体的连接率非常重要<sup>[7]</sup>。目前已有一系列研究表明康柏西普对于治疗增生型糖尿病视网膜病变具有很好的安全性和疗效<sup>[8]</sup>。

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是最新的能够无创显示视网膜及脉络膜血流形态及变化情况的技术。利用这种新技术可以分层观察视网膜毛细血管网,能够更好地发现深层毛细血管网中的病变,对黄斑区毛细血管网的血管密度进行定量分析,以及对黄斑中心无血管区的面积进行测量<sup>[9]</sup>。这项新技术使得对糖尿病视网膜病变患者黄斑区微血管结构改变和无血管区形态进行无创性监测成为可能。本研究使用最新的 OCTA 技术对玻璃体内单次注射康柏西普后的糖尿病黄斑水肿患者的黄斑区微循环结构改变进行监测与评价,并探讨其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析了 2018 年 6 月至 2018 年 12 月在南方医科大学珠江医院进行治疗的糖尿病黄斑水肿患者的临床资料。所有患者均在综合医院被诊断为 2 型糖尿病,接受胰岛素或药物降糖治疗。本研究的纳入标准为:(1)成人 2 型糖尿病患者,内分泌科系统性治疗 > 3 个月,血压小于 150 mmHg/90 mmHg(1 kPa = 7.5 mmHg);(2)未接受过治疗的糖尿病黄斑水肿患者,或在本次治疗前 6 个月内未接受过玻璃体内注药治疗、全视网膜激光光凝治疗或内眼手术;(3)经光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查确诊为黄斑水肿,中心凹视网膜厚度超过 300  $\mu\text{m}$ ,并且黄斑区无

明显的玻璃体视网膜牵拉或黄斑前膜;(4)无出血、增殖、牵拉性视网膜脱离等玻璃体手术适应证。排除标准为:既往眼外伤史、玻璃体手术史、后葡萄膜炎或其他视网膜血管疾病史;严重白内障影响眼底检查;曾接受过玻璃体内或球周注射糖皮质激素治疗的糖尿病黄斑水肿患者;血栓栓塞、凝血功能异常、正在使用抗凝药物(除外阿司匹林),或有其他严重的全身疾病等病史;图像质量较差不能完成图像分析等。

最终本研究共纳入 17 例(20 眼)糖尿病黄斑水肿患者,男 6 例(7 眼),女 11 例(13 眼),年龄 45 ~ 76 (67.2  $\pm$  11.6)岁,所有患者均接受了最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、散瞳下 90 D 前置镜眼底检查,以及眼压测量, OCT 和 OCTA 扫描等检查。在详细解释本研究的目的后,每位受检者均签署了知情同意书。本研究得到了南方医科大学珠江医院伦理审查委员会的批准,符合赫尔辛基宣言中的伦理学标准。

**1.2 OCTA 测量方法** 所有 OCTA 图像均由同一名经验丰富的医生采用 3 mm  $\times$  3 mm Angio Retina 模式,在受检者散瞳后扫描黄斑区获得。检查过程中,受检者被要求直视检查探头中的固视光点 3 s 以上。获取的扫描图像会由仪器自动分为浅层毛细血管丛和深层毛细血管丛。这 2 层的定义分别是:浅层毛细血管丛为内界膜上 3  $\mu\text{m}$  至内丛状层下 15  $\mu\text{m}$ ,深层毛细血管丛为内丛状层下 15 ~ 70  $\mu\text{m}$ 。

黄斑中心无血管区的面积由两名眼科医师分别采用系统自带软件对浅层毛细血管丛的中心凹毛细血管环内界进行描画、测量,取两者的平均值纳入统计分析。利用仪器内置 Angio Analytics 软件分析得到中心凹和旁中心凹区毛细血管网的血管密度,中心凹区是指以黄斑中心为圆心,直径 1 mm 的圆形范围,而旁中心凹区是指以黄斑中心为圆心,内径 1 mm,外径 3 mm 的环形范围。

**1.3 玻璃体内注药及术后复查** 玻璃体内注药手术在眼科无菌层流手术室按常规操作进行。使用随包装附带的 30G 1 mL 注射器抽取康柏西普眼用注射液 0.05 mL,于角膜缘后 4 mm 处穿刺注射。术毕,棉签按压 1 min,涂典必殊眼膏,包扎术眼。

术后第一天复诊行 BCVA、眼压和 90 D 前置镜眼底检查。术后 1 个月时复查 BCVA 并行 OCT 和 OCTA 检查。

**1.4 统计学方法** 采用 Stata 12.0 统计学软件进行数据分析。根据 K-S 检验,所有参数均符合正态分布,用均数  $\pm$  标准差表示。BCVA 检查采用国际标准视力表,并转换为最小分辨角对数(logMAR)视力以便于统计分析。对治疗前后的 BCVA、OCT 测量的视网膜中央厚度、OCTA 测量的无血管区面积及血管密度的比较采用配对资料 *t* 检验,参数之间的比较矫正了年龄、性别等混杂因素。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

本组患者抗 VEGF 治疗后随访 1 个月,效果良好;BCVA 从术前的  $0.66 \pm 0.23$  提高到  $0.50 \pm 0.26$ ;视网膜中央厚度从术前的  $(497.2 \pm 71.6) \mu\text{m}$  降至  $(341.3 \pm 54.2) \mu\text{m}$ ,差异均有统计学意义(均为  $P < 0.05$ )(图 1)。OCTA 测量的无血管区面积和各毛细血管层的黄斑区血管密度等参数在抗 VEGF 治疗前后差异均无统计学意义(均为  $P > 0.05$ ),结果见表 1。

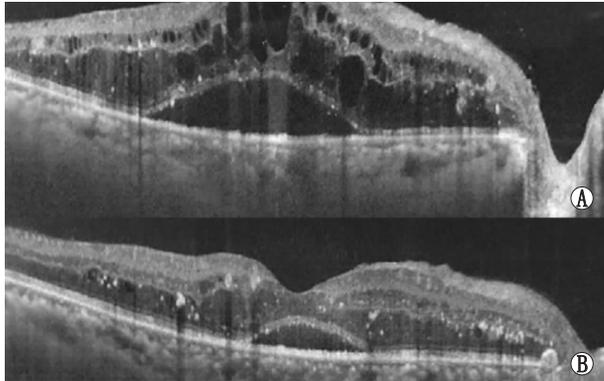


图 1 糖尿病黄斑水肿患者注射康柏西普前后黄斑区视网膜变化。A:该患者注药前 OCT 观察到右眼黄斑区视网膜水肿增厚,层间见多发囊样低反射信号伴颗粒状高反射信号,中心凹处神经上皮层脱离,BCVA 为 0.1,视网膜中央厚度为  $662 \mu\text{m}$ ;B:该患者注射康柏西普后 1 个月复查,黄斑区视网膜水肿增厚明显减轻,中心凹处神经上皮层脱离范围明显缩小,BCVA 为 0.4,视网膜中央厚度为  $319 \mu\text{m}$

表 1 玻璃体内注射康柏西普前后 OCTA 检测到各参数结果的比较

参数	术前	术后 1 个月	P 值
黄斑中心无血管区面积/ $\text{mm}^2$	$0.45 \pm 0.03$	$0.46 \pm 0.03$	0.45
浅层毛细血管丛血管密度/%			
中心凹区	$20.1 \pm 6.4$	$19.3 \pm 7.2$	0.13
旁中心凹区	$38.7 \pm 4.3$	$37.3 \pm 3.8$	0.95
黄斑区整体	$35.4 \pm 3.7$	$34.9 \pm 5.2$	0.90
深层毛细血管丛血管密度/%			
中心凹区	$18.6 \pm 7.2$	$17.2 \pm 7.6$	0.09
旁中心凹区	$40.4 \pm 5.3$	$40.7 \pm 5.8$	0.94
黄斑区整体	$39.7 \pm 6.1$	$39.1 \pm 6.8$	0.91

## 3 讨论

研究表明,糖尿病视网膜病变患者视网膜的广泛无灌注、缺血状态所导致的 VEGF 表达上调,促进了新生血管生成、血管通透性异常增加,进而导致了视网膜水肿。黄斑水肿的严重程度与患者玻璃体内 VEGF 的表达水平呈正相关<sup>[10-11]</sup>。因此,抗 VEGF 治疗能够促进新生血管消退,抑制新生血管再生,减少血管的渗漏,重建血-视网膜屏障,进而减轻黄斑水肿。

糖尿病黄斑水肿患者黄斑区毛细血管网破坏,

出现毛细血管闭塞、丢失,进而导致的黄斑缺血可能是视力受损的一个重要原因。因而监测糖尿病视网膜病变患者黄斑区的微循环结构,特别是传统的眼底血管造影难以发现的深层毛细血管丛的病变,对更进一步研究糖尿病黄斑水肿的发生机制、评估患者的视力预后,以及对抗 VEGF 治疗敏感性的预测非常重要。本研究中,经过康柏西普注射治疗后,糖尿病黄斑水肿患者的视力和解剖学结果较治疗前明显改善,使用最新的 OCTA 技术发现黄斑区血管密度和无血管区面积均无显著变化,说明了康柏西普在抑制新生血管、减轻黄斑水肿的同时,并不会加剧黄斑区毛细血管网的无灌注状态。

Campochiaro 等<sup>[12]</sup>利用眼底血管造影研究继发于视网膜静脉阻塞的黄斑水肿,发现相比对照组,抗 VEGF 治疗能够有效减少毛细血管无灌注,并能促进无灌注区出现再灌注。用同样的方法研究糖尿病黄斑水肿,发现每月进行一次抗 VEGF 治疗,尽管不能完全避免毛细血管无灌注的发生,但能有效减缓疾病进展<sup>[13]</sup>。最新的 OCTA 技术则可无创性地定量观察黄斑区浅层和深层毛细血管丛的变化情况,帮助我们在微血管水平上进一步理解糖尿病视网膜病变的起病和进展机制。

黄斑中心无血管区的面积是糖尿病视网膜病变中视网膜缺血的重要指标,随着糖尿病视网膜病变的进展、黄斑区缺血情况的加重,无血管区面积也会增大<sup>[14]</sup>。既往有报道在眼底血管造影中,糖尿病视网膜病变患者的无血管区面积与黄斑区毛细血管闭塞、无灌注的程度有关,造影中测量的黄斑水肿患者的无血管区面积,在抗 VEGF 治疗后可能会出现扩大,已经很脆弱的毛细血管网的灌注状态进一步受损<sup>[15]</sup>,但也有研究结果并不支持上述结论<sup>[16]</sup>。本研究中,我们利用最新的 OCTA 技术对进行了一次抗 VEGF 治疗后的糖尿病黄斑水肿患者的无血管区面积进行精确测量,发现治疗前后无血管区面积未出现变化。由于糖尿病黄斑水肿中视网膜层间的囊腔样结构会挤压视网膜深层毛细血管移位,从而影响到无血管区边界的定位<sup>[17]</sup>,因此本研究选择浅层毛细血管丛的无血管区面积进行比较。Michaelides 等<sup>[18]</sup>测量了玻璃体内注射了 Bevacizumab 的糖尿病黄斑水肿患眼血管造影图像中的无血管区面积,也发现无血管区面积未出现变化,与本研究的结果相同,进一步印证了抗 VEGF 治疗在减轻黄斑水肿的同时并不会破坏黄斑区的微循环结构,不会加剧黄斑区毛细血管网无灌注的程度。

血管密度是由 OCTA 的内置分析软件计算获得的中心凹和旁中心凹区(分别距离黄斑中心 1 mm 和 3 mm 的圆环内)的血管密度参数,为区域内血管的线性长度与区域面积的比值,可以反映糖尿病视网膜病变患者黄斑区毛细血管网的血流状况和无灌注情况,也反映了黄斑区的缺血状态。既往有研究表

明,对于糖尿病患者,随着视网膜病变的进展,浅层和深层毛细血管丛的血管密度均有下降的趋势<sup>[19-20]</sup>。本研究中各血管层的血管密度在抗 VEGF 治疗 1 个月后均无显著变化,也提示了抗 VEGF 治疗在减轻黄斑水肿的同时并不会加剧黄斑区视网膜无灌注的程度,与 Falavarjani 等<sup>[21]</sup>的研究结果相近。

既往研究通过 OCTA 定量评估黄斑区无血管区面积和血管密度,发现随着糖尿病视网膜病变严重程度加剧,黄斑区的无灌注情况逐渐恶化,微循环障碍逐渐加重<sup>[19-20]</sup>。我们的研究表明,抗 VEGF 治疗能有效减轻黄斑水肿、提高视力,且不会加剧黄斑区无灌注程度,不会加重黄斑区微循环障碍,遏制了糖尿病视网膜病变严重程度的加剧。

## 参考文献

- [1] MOHAMED Q, GILLIES M C, WONG T Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. *JAMA*, 2007, 298 (8): 902-916.
- [2] ZHANG X, SAADDINE J B, CHOU C F, COTCH M F, CHENG Y J, GEISS L S, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008 [J]. *JAMA*, 2010, 304 (6): 649-656.
- [3] XIE X W, XU L, WANG Y X, JONAS J B. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246 (11): 1519-1526.
- [4] WANG F H, LIANG Y B, ZHANG F, WANG J J, WEI W B, TAO Q S, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (3): 461-467.
- [5] YAU J W, ROGERS S L, KAWASAKI R, LAMOUREUX E L, KOWALSKI J W, BEK T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (3): 556-564.
- [6] NGUYEN Q D, BROWN D M, MARCUS D M, BOYER D S, PATEL S, FEINER L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (4): 789-801.
- [7] LI X, XU G, WANG Y, XU X, LIU X, TANG S, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (9): 1740-1747.
- [8] SU L, REN X, WEI H, ZHAO L, ZHANG X, LIU J, et al. Intravitreal conbercept (Kh902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2016, 36 (5): 938-943.
- [9] SPAIDE R F, KLANCNIK J M, COONEY M J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (1): 45-50.
- [10] MILLER J W, LE COUTER J, STRAUSS E C, FERRARA N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (1): 106-114.
- [11] OWEN L A, HARTNETT M E. Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13 (4): 476-480.
- [12] CAMPOCHIARO P A, BHISITKUL R B, SHAPIRO H, RUBIO R G. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (4): 795-802.
- [13] CAMPOCHIARO P A, WYKOFF C C, SHAPIRO H, RUBIO R G, EHRLICH J S. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (9): 1783-1789.
- [14] SIM D A, KEANE P A, ZARRANZ-VENTURA J, BUNCE C V, FRUTTIGER M, PATEL P J, et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156 (4): 684-692.
- [15] CHEN E, HSU J, PARK C H. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009, 40 (1): 68-70.
- [16] COMYN O, SIVAPRASAD S, PETO T, NEVEU M M, HOLDER G E, XING W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study) [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (5): 960-970.
- [17] BABA T, KAKISU M, NIZAWA T, OSHITARI T, YAMAMOTO S. Superficial foveal avascular zone determined by optical coherence tomography angiography before and after macular hole surgery [J]. *Retina*, 2017, 37 (3): 444-450.
- [18] MICHAELIDES M, FRASER-BELL S, HAMILTON R, KAINES A, EGAN C, BUNCE C, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1 [J]. *Retina*, 2010, 30 (5): 781-786.
- [19] NESPER P L, ROBERTS P K, ONISHI A C, CHAI H, LIU L, JAMPOL L M, et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (6): BIO307-BIO315.
- [20] ATTAALLAH H R, MOHAMED A A M, ALI M A. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39 (8): 1845-1859.
- [21] FALAVARJANI K G, IAFE N A, VELEZ F G, SCHWARTZ S D, SADDI S R, SARRAF D, et al. Optical coherence tomography angiography of the fovea in children born preterm [J]. *Retina*, 2017, 37 (12): 2289-2294.