

引文格式:刁莉莉,史雪辉,张丛,姚宁. 糖尿病性黄斑水肿患者黄斑中心凹无血管区形态与视网膜光感受器层完整性的关系[J]. 眼科新进展, 2020,40(1):38-41. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0009

【应用研究】

糖尿病性黄斑水肿患者黄斑中心凹无血管区形态与视网膜光感受器层完整性的关系

刁莉莉 史雪辉 张丛 姚宁

作者简介:刁莉莉,女,1991年10月出生,北京人,硕士,卫生技师。研究方向:眼科临床检查。E-mail: diaolily@yeah.net; ORCID:0000-0003-1668-485X

通信作者:史雪辉,女,1967年1月出生,河北清河人,眼科学博士,主任医师,副教授,中国医药教育学会眼科分会委员,中国女医师协会眼科分会视网膜病学组委员,中华医学会眼科分会会员。参加全军“十五”科研基金资助项目、国家自然科学基金及北京市自然科学基金项目近10项,在核心期刊发表论著30余篇,主编及参编多部眼科学论著。E-mail:shixuehui212@126.com; ORCID:0000-0003-1790-5693

收稿日期:2019-10-19

修回日期:2019-11-14

本文编辑:盛丽娜

作者单位:100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院,北京同仁眼科中心

【摘要】 目的 探究糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)患者黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone,FAZ)形态与光感受器层(外界膜及椭圆体带)完整性的关系。

方法 回顾性病例研究。纳入DME患者65例(100眼)作为研究对象,行最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、裂隙灯生物显微镜、荧光眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)检查,根据ETDRS标准评估FAZ轮廓及大小,根据FAZ轮廓损伤程度的分级不同分为两组,A组≤2级,B组≥3级,并利用频域光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)确定黄斑中心凹1 mm直径范围内外界膜(external limiting membrane,ELM)及椭圆体带(ellipsoid zone,EZ)的连续性及其缺损长度,比较两组患者黄斑区ELM的连续性、EZ的完整性、ELM及EZ的缺损长度、FAZ直径、BCVA有无差异。**结果** A、B两组年龄、糖尿病病程、BCVA、DR分期差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$);A组FAZ直径为(785.32±81.09)μm,B组FAZ直径为(928.75±99.93)μm,两组相比差异有统计学意义($P<0.05$);A组ELM连续31眼,B组ELM连续34眼,A、B两组ELM缺损长度分别为(119.56±65.09)μm、(126.87±61.23)μm;A组EZ完整30眼,B组EZ完整28眼,A、B两组EZ缺损长度分别为(176.46±79.16)μm、(174.35±96.19)μm,两组ELM连续者占比、EZ完整者占比及ELM、EZ缺损长度相比,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。ELM连续者BCVA为(0.37±0.19)logMAR,优于ELM中断者的(0.62±0.16)logMAR,差异有统计学意义($P<0.05$);EZ完整者BCVA(0.44±0.18)logMAR,优于EZ不完整者BCVA(0.64±0.16)logMAR,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ELM和EZ形态是决定DME患者视力的重要因素,与FAZ轮廓完整程度及大小无明显相关性。

【关键词】 黄斑中心凹无血管区;外界膜;椭圆体带;荧光眼底血管造影;光学相干断层扫描

【中图分类号】 R774

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,DME)是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)危及视力的主要并发症之一,及时发现和有效治疗至关重要^[1]。DR进展过程中,视网膜毛细血管无灌注区逐渐扩大,当影响到黄斑区时,黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone,FAZ)面积增大导致黄斑缺血,是引发DME的重要原因。

根据FAZ的组织结构特征,该区域除了光感受器细胞层外,无视网膜内层细胞,其血液供应依赖于脉络膜毛细血管,同时,黄斑中心凹周围毛细血管可通过简单扩散促进黄斑中心凹代谢并提供营养^[2]。当FAZ轮廓不规则或FAZ扩大时,视功能信号的传递可能受到影响,从而影响光感受器层的状态。

荧光眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)是检查DR的重要工具,并被认为是检测FAZ的金标准^[3]。频域光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)技术快速发展,其可以在活体获得高分辨率的视网膜断层图像,对视网膜各层结构进行定性和定量分析^[4]。

本研究对既往DME患者FFA和OCT检查结果

进行分析,探究FAZ轮廓及大小对光感受器形态的影响,为DME的后续治疗及预后判断提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性病例研究。纳入2018年1月至2019年5月在首都医科大学附属北京同仁医院就诊的DME患者65例(100眼),男38例、女27例,年龄31~83(59.54±9.23)岁,糖尿病病程1~25(11.92±4.87)a。100眼中非增生型糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy,NPDR)45眼,增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)55眼。纳入标准:所有患眼均符合黄斑水肿的诊断标准,黄斑中心凹视网膜厚度≥250 μm。排除标准:DME治疗史(包括激光或抗VEGF治疗史等);存在任何其他黄斑病变,如黄斑前膜、黄斑变性等;活动性眼内感染;未控制的青光眼;屈光间质混浊者。

1.2 检查方法 对所有患者进行完整的眼科检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、裂隙灯生物显微镜、FFA和OCT(Spectralis

HRA + OCT,海德堡公司,德国)检查,记录患者的年龄、性别、糖尿病病程、DR 分期等一般资料。为方便统计分析,将视力转化为最小分辨角对数(logarithm of minimum angle of resolution, logMAR)表示。

所有患者同时进行 FFA 和 OCT 检查,FFA 检查按照标准程序进行,用于评估 DR 的严重程度,按照 ETDRS 标准^[5]评估 FAZ 轮廓损伤程度,其中 0 级:正常;1 级:可疑破坏(轮廓不光滑或呈椭圆形);2 级: $\leq 1/2$ FAZ 周长破坏;3 级: $> 1/2$ FAZ 周长破坏;4 级:FAZ 轮廓完全破坏(图 1)。根据 FAZ 轮廓损伤程度的分级不同将纳入研究的 100 眼分为 A、B 两组,其中 A 组 46 眼,FAZ 分级 ≤ 2 级;B 组 54 眼,

FAZ 分级 ≥ 3 级。使用设备自带图像分析软件在早期 FFA 图像上测量水平和垂直 FAZ 直径,以水平和垂直 FAZ 直径的平均值记录,测量 3 次取平均值。OCT 检查通过计算机操作获得清晰图像,黄斑中心凹下常见四条高反射信号带,由内到外分别为外界膜(external limiting membrane, ELM)、椭圆体带(elipsoidal zone, EZ)、嵌合体区、视网膜色素上皮层。观察经过黄斑中心凹水平及垂直扫描的黄斑中心凹 1 mm 范围内的 ELM 连续性及其 EZ 完整性,通过设备自带图像分析软件测量黄斑中心凹 1 mm 范围内 ELM 及 EZ 的缺损长度,以水平和垂直缺损的平均值记录,测量 3 次取平均值。

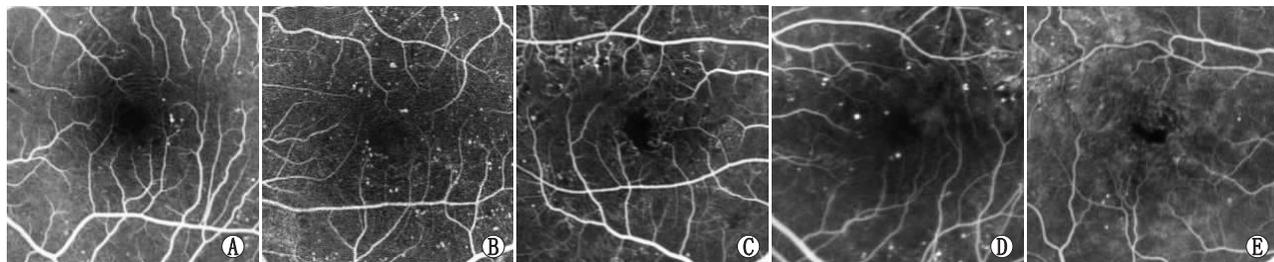


图 1 FAZ 轮廓分级。A:0 级;B:1 级;C:2 级;D:3 级;E:4 级

1.3 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计学处理,计量资料经 K-S 检验呈正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较采用卡方检验。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料分析 A、B 两组患者年龄、糖尿病病程、BCVA 及 DR 分期相比差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料

组别	年龄/岁	糖尿病病程/a	DR 分期(眼) NPDR/PDR	BCVA/logMAR
A 组	58.1 \pm 10.2	11.41 \pm 4.71	20/26	0.42 \pm 0.21
B 组	61.3 \pm 9.1	12.38 \pm 5.23	25/29	0.47 \pm 0.19
<i>P</i> 值	0.21	0.37	0.26	0.12

2.2 FFA 检查结果 A 组 FAZ 直径为(785.32 \pm 81.09) μm ,B 组 FAZ 直径为(928.75 \pm 99.93) μm ,FAZ 轮廓损伤严重的 B 组 FAZ 直径更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 OCT 检查结果 100 眼中,65 眼 ELM 连续,30 眼 ELM 中断,ELM 缺损长度为(124.23 \pm 62.43) μm ;58 眼 EZ 完整,37 眼 EZ 不完整,EZ 缺损长度为(175.65 \pm 87.48) μm ;5 眼 ELM 连续性及其 EZ 完整性无法分辨,其中 A 组 1 眼,B 组 4 眼。ELM 连续及中断者的 BCVA 分别为(0.37 \pm 0.19)logMAR、(0.62 \pm 0.16)logMAR,差异有统计学意义($P <$

0.05);EZ 完整及不完整者的 BCVA 分别为(0.44 \pm 0.18)logMAR、(0.64 \pm 0.16)logMAR,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组间黄斑部光感受器层形态比较 A、B 两组中,ELM 连续者占比、EZ 完整者占比及 ELM、EZ 的缺损长度相比,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组 ELM 连续性及其 EZ 完整性对比

组别	ELM 连续/眼	EZ 完整/眼	ELM 缺损 长度/ μm	EZ 缺损 长度/ μm
A 组	31	30	119.56 \pm 65.09	176.46 \pm 79.16
B 组	34	28	126.87 \pm 61.23	174.35 \pm 96.19
<i>P</i> 值	0.25	0.46	0.19	0.27

3 讨论

DME 是造成糖尿病患者视力下降甚至致盲的重要原因。已有研究报道,黄斑中心凹光感受器层的完整性与 DR 患者的视功能密切相关^[6-7]。DR 最早的病理改变之一是视网膜毛细血管周细胞消失,失去自身调节功能,黄斑中心凹周围毛细血管的压力增加可能导致血管壁破坏,引起缺血;同时,光感受器对氧和营养物质有较高的需求,其在维持感光细胞功能和结构完整性方面有重要作用。然而,目前对于 FAZ 形态与光感受器层完整性的相关性及其与视功能的相关性知之甚少,基于此,我们研究了 FAZ 轮廓及大小是否对光感受器层形态产生影响,进而导致视功能下降。

曾有学者研究了FAZ与光感受器层形态之间的关系。Lee等^[8]研究认为,DME患者黄斑中心凹缺血导致了光感受器层的破坏,与本研究结果不同,可能的原因为其研究方法与本研究存在差异,其在评价黄斑灌注时涉及视盘区域,研究光感受器层破坏长度与FAZ视盘面积比的相关性。Yeung等^[9]未发现黄斑缺血与光感受器层形态之间存在显著相关性,其纳入了曾接受过DME治疗的患者,这可能是一种混杂因素,并可能促成缺血状态。

目前,FAZ径线、面积和轮廓均是研究黄斑灌注广泛被接受的参数^[10-11],但即使在健康受试者中FAZ径线或面积也存在很大差异^[12]。因此,我们的研究主要集中在FAZ轮廓。FAZ轮廓破坏提示毛细血管闭塞或丢失,与FAZ径线相比,FAZ轮廓是反映视网膜潜在供血不足程度的更可靠参数^[13]。Dmichowska等^[14]研究结果表明,FAZ轮廓与ELM的连续性和EZ的完整性无明显相关,其纳入了无临床显著DME表现的DR患者,而本研究入组者均为FFA和OCT检查证实的临床DME患眼,因此,本研究结果更确切,更能反映DME中FAZ与ELM和EZ的相关关系。

本研究结果表明,FAZ轮廓损伤较轻的A组ELM缺损长度为 $(119.56 \pm 65.09) \mu\text{m}$,EZ缺损长度为 $(176.46 \pm 79.16) \mu\text{m}$,与FAZ轮廓损伤较重的B组ELM缺损长度 $(126.87 \pm 61.23) \mu\text{m}$ 、EZ缺损长度 $(174.35 \pm 96.19) \mu\text{m}$ 相比,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。由此说明,DME不同受损程度的FAZ轮廓与光感受器层形态之间,即与ELM的连续性和EZ的完整性间没有显著相关性。分析原因可能是黄斑中心凹周围毛细血管对光感受器细胞代谢的作用不是决定性的。黄斑缺血延长了黄斑中心凹周围毛细血管到黄斑中心凹的距离,并且可能通过简单扩散的方式破坏向感光细胞层的营养物质流动,但似乎不会影响感光细胞的完整性;另一种可能为,即使在DR晚期脉络膜血供也足够,其血流量约占总眼血流量的70%,脉络膜血流频谱特点是高流量和低阻力^[15]。因此,即使脉络膜循环大量减少,也不影响外层视网膜的血供。未来的研究可能会使用吲哚菁绿血管造影评估脉络膜灌注对光感受器层状态的影响,以增加对光感受器层营养来源的了解。

此外,DME患者ELM的连续性和EZ的完整性与视力密切相关,ELM是由感光细胞内节起始端细胞膜和Müller细胞基底细胞膜之间桥粒样连接形成的膜样结构^[16];EZ对应的则是视锥细胞内节的椭圆体段,二者在视网膜内视觉的传递通路中处于关键的位置^[17];与连续的ELM和完整的EZ眼相比,连续性中断的ELM和不完整的EZ眼的BCVA明显较差,在黄斑中心凹处,每一个光感受器细胞与一个双极细胞相连,而一个双极细胞只与一个神经节细胞相连接。这种独有的单线连接在一定程度上可以提

高黄斑中心凹的视敏度,但一旦这种连接方式发生中断,则会对视功能产生较大的影响。Wang等^[7]的研究结果也证实,ELM的连续性和EZ的完整性与BCVA呈正相关。提示ELM的连续性和EZ的完整性可以作为评估DME患者BCVA受损情况以及评估治疗预后情况的重要辅助指标。

目前,FFA是FAZ的最主要检测手段,但其不能区分视网膜浅层和深层毛细血管,近些年发展的光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)能清晰地显示视网膜浅层和深层血管丛的FAZ形态,因此,可进一步研究浅层及深层血流密度降低对光感受器层形态的影响。

近年来,玻璃体内注射抗VEGF药物已成为治疗DME的一线方法,理论上抗VEGF药物可能诱导视网膜小动脉血管的收缩,从而可能扩大FAZ,尤其在既往黄斑缺血的患者中^[18]。本研究结果表明,A、B两组光感受器层连续性及BCVA差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。因此,不能以此说明FAZ轮廓破坏黄斑缺血的患者不能使用抗VEGF药物。未来的前瞻性研究可分析DME患者抗VEGF后FAZ轮廓及大小的改变,以及这些变化是否对视功能产生影响,为后续DME治疗提供更多依据。

参考文献

- [1] KLEIN R, KLEIN B E, MOSS S E. Visual impairment in diabetes[J]. *Ophthalmology*, 1984, 91(1): 1-9.
- [2] WANG B, CAMINO A, PI S, GUO Y, WANG J, HUANG D, et al. Three-dimensional structural and angiographic evaluation of foveal ischemia in diabetic retinopathy: method and validation[J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(7): 3522-3532.
- [3] 郑丹, 庞东渤. 应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA)评估糖尿病患者早期黄斑区视网膜微循环[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(6): 548-552.
- [4] ZHENG D, PANG D B. Evaluation of early macular retinal microcirculation in diabetic patients using optical coherence tomography angiography[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(6): 548-552.
- [5] SONKA M. Quantitative analysis of retinal OCT[J]. *Med Image Anal*, 2016, 33: 165-169.
- [6] EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl): 807-822.
- [7] SHEN Y, LIU K. Correlation between visual function and photoreceptor integrity in diabetic macular edema: Spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(3): 391-399.
- [8] WANG J W, JIE C H, TAO Y J, MENG N, HU Y C, WU Z Z, et al. Macular integrity assessment to determine the association between macular microstructure and functional parameters in diabetic macular edema[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(7): 1185-1191.
- [9] LEE D H, KIM J T, JUNG D W, JOE S G, YOON Y H. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1080-1085.
- [10] YEUNG L, LIMA V C, GARCIA P, LANDA G, ROSEN R B. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1158-1167.
- [11] BATES N M, TIAN J, SMIDDY W E, LEE W H, SOMFAI G M,

- FEUER W J, *et al.* Relationship between the morphology of the foveal avascular zone, retinal structure, and macular circulation in patients with diabetes mellitus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):53-55.
- [11] SIM D A, KEANE P A, ZARRANZI-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.
- [12] WERNER J U, BÖHM F, LANG G E, DREYHAUPT J, LANG G K, ENDERS C. Comparison of foveal avascular zone between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in patients with retinal vein occlusion [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0217849.
- [13] CONRATH J, GIORGI R, RACCAH D. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment [J]. *Eye (Engl)*, 2005, 19(3):322-326.
- [14] DMUCHOWSKA D A, KRASNICKI P, MARIAK Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(5):731-738.
- [15] BORRELLI E, SARRAF D, FREUND K B. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 67:30-55.
- [16] SOLIMAN W, SANDER B, JORGENSEN T M. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85(6):613-617.
- [17] YOCHARMAN J, BITTENCOURT M, SEPAH Y J. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(6):1254-1261.
- [18] CALLIZO J, ATILI A, STRIEBE N A, BEMME S, FELTGEN N, HOERAUF H, *et al.* Bevacizumab versus bevacizumab and macular grid photocoagulation for macular edema in eyes with non-ischemic branch retinal vein occlusion; results from a prospective randomized study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(5):913-920.

Association between morphology of macular foveal avascular zone and integrity of retinal photoreceptor layer in patients with diabetic macular edema

DIAO Lili, SHI Xuehui, ZHANG Cong, YAO Ning

Department of Ophthalmology, the Affiliated Beijing Tongren Hospital of Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: SHI Xuehui, E-mail: shixuehui212@126.com

[Abstract] Objective To investigate the association between morphology of macular foveal avascular zone (FAZ) and integrity of photoreceptor layer (external limiting membrane, ELM and ellipsoidal zone, EZ) in patients with diabetic macular edema (DME). **Methods** Retrospective study was conducted on 65 DME patients (100 eyes). Best corrected vision acuity (BCVA) was detected, slit lamp biomicroscopy and fundus fluorescein angiography (FFA) were performed. The outline and size of FAZ were evaluated according to ETDRS standard. All patients were classified into group A (\leq grade 2) and group B (\geq grade 3) based on the damage degree of macular FAZ contour. Optical coherence tomography (OCT) was used to detect the continuity and defect lengths of ELM and EZ within the diameter of 1mm of macular fovea, and the continuity and defect lengths of ELM and EZ, FAZ diameter in macular region and BCVA were compared between the two groups. **Results** There were no statistically significant differences in age, course of diabetes or BCVA between group A and group B (all $P > 0.05$). FAZ diameters were $(785.32 \pm 81.09) \mu\text{m}$ in group A and $(928.75 \pm 99.93) \mu\text{m}$ in group B, respectively, and significant difference was found ($P < 0.05$). ELM continuity was found in 31 eyes of group A and 34 eyes of group B. The defect lengths of ELM were $(119.56 \pm 65.09) \mu\text{m}$ in group A and $(126.87 \pm 61.23) \mu\text{m}$ in group B, respectively. EZ continuity was 30 eyes in group A and 28 eyes in group B. The defect lengths of EZ were $(176.46 \pm 79.16) \mu\text{m}$ in group A and $(174.35 \pm 96.19) \mu\text{m}$ in group B, respectively. There were no statistical differences in continuity and defect lengths of ELM and EZ between the two groups (all $P > 0.05$). BCVA was $(0.37 \pm 0.19) \text{logMAR}$ for patients with continuous ELM, which was better than $(0.62 \pm 0.16) \text{logMAR}$ in patients with defect ELM, and statistical difference was found ($P < 0.05$). BCVA was $(0.44 \pm 0.18) \text{logMAR}$ in patients with continuous EZ, which was better than $(0.64 \pm 0.16) \text{logMAR}$ in patients with defect EZ, and statistical difference was observed ($P < 0.05$). **Conclusion** The morphology and continuity of ELM and EZ are important factors determining visual acuity of DME patients, and have no obvious correlation with the morphology and size of FAZ.

[Key words] macular foveal avascular zone; external limiting membrane; ellipsoidal zone; fundus fluorescein angiography; optical coherence tomography