

- [11] CHOONG G M, CULLEN G D, O'SULLIVAN C C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 355-374.
- [12] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [13] QUAN M Y, HUANG Y X, WANG C Y, et al. Deep learning radiomics model based on breast ultrasound video to predict HER2 expression status[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1144812.
- [14] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: A dose-expansion, phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 816-826.
- [15] MODI S, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896.
- [16] MODI S N, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 9-20.
- [17] DU Y, LI F, ZHANG M Q, et al. The emergence of the potential therapeutic targets: Ultrasound-based radiomics in the prediction of human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer[J]. Acad Radiol, 2024, 31(7): 2674-2683.
- [18] BOULENGER A, LUO Y W, ZHANG C H, et al. Deep learning-based system for automatic prediction of triple-negative breast cancer from ultrasound images[J]. Med Biol Eng Comput, 2023, 61(2): 567-578.
- [19] XU M L, ZENG S E, LI F, et al. Utilizing grayscale ultrasound-based radiomics nomogram for preoperative identification of triple negative breast cancer[J]. Radiol Med, 2024, 129(1): 29-37.
- [20] LEE S E, HAN K, KWAK J Y, et al. Radiomics of US texture features in differential diagnosis between triple-negative breast cancer and fibroadenoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13546.
- [21] JIANG M, ZHANG D, TANG S C, et al. Deep learning with convolutional neural network in the assessment of breast cancer molecular subtypes based on US images: A multicenter retrospective study[J]. Eur Radiol, 2021, 31(6): 3673-3682.
- [22] LIU W Y, WANG D Y, LIU L, et al. Assessing the influence of B-US, CDFI, SE, and patient age on predicting molecular subtypes in breast lesions using deep learning algorithms[J]. J Ultrasound Med, 2024, 43(8): 1375-1388.
- [23] ZHANG T Y, TAN T, HAN L Y, et al. Predicting breast cancer types on and beyond molecular level in a multi-modal fashion[J]. NPJ Breast Cancer, 2023, 9(1): 16.

收稿日期:2024-09-19

(本文编辑:方能)

宽视野 SS-OCTA 在糖尿病视网膜病变早期筛查的研究进展

叶清清, 龚维坤, 张江南, 余淑婷, 程富明, 戴盈

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.040

【中图分类号】 R714.13; R587.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1677-04

近年来,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率在逐年升高,至 2045 年中国 DM 人数将升至 1.47 亿人^[1],糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 DM 患者最严重的并发症之一,可发生不可逆的视力损害甚至失明。DR 约影响 1/3 的 DM 患者,全球约有 1.45 亿人患有 DR^[2],是工作年龄人群中失明的主要原因。DR 的大部分视力丧失可通过全身危

险因素控制、眼部疾病筛查等干预措施预防^[3-4]。DR 早期治疗效果较好,但自身难以发觉,因此早期筛查、及时发现 DR 尤为重要。光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种新型的眼底检查手段,早期 OCTA 只能检测中央黄斑区域内的变化。而宽视野扫频源光学相干断层扫描血管成像(swept-source OCTA, SS-OCTA)可进行更大视野扫描,在测量微小细血管方面更为精确,较 OCTA 更具有优越性。本文将宽视野 SS-OCTA 在 DR 应用上的优越性和局限性作简要综述。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1600);宁波市眼科临床医学研究中心开放基金项目((2023-Y10))

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院

通信作者: 戴盈, Email: hopemmmz@163.com

1 SS-OCTA 概述

筛查是防治 DR 的基础环节,可显著降低低视力和失明的发生率,不但可以提高治疗效果、患者生活质量和满意度,还能降低开支。与前两代相比,SS-OCTA 作为第三代频域光学相干断层扫描技术,扫描速度更快、图像信噪比更高、穿透深度更深。它应用了长波长的光源,减少了视网膜色素上皮层对脉络膜数据采集信号的影响,得到了更清晰的脉络膜血流图像。SS-OCTA 扫描速率快,有效提高患者采集时的配合度;同时,自动分区分层,减少了手动分区在数据采集时产生的误差^[5]。

2 宽视野 SS-OCTA 和荧光素造影(fluorescein angiophoto, FA)的比较

50 年来,FA 一直用于评估 DR 不同阶段的视网膜浅表血管异常,是目前评估视网膜各类疾病的视网膜毛细血管闭塞的“金标准”^[6]。FA 是一种侵入性、耗时且相对昂贵的技术,也可能产生一些罕见并严重的染料相关不良事件;因此,肾功能受损或妊娠期的 DM 患者无法使用该技术,但这些患者 DR 进展的风险更高。FA 对于观察较大的血管及血管通透性的改变非常有效;但不适于检测微血管系统的早期变化^[7],且无法提供地形 3D 图像;此外,图像分辨率低,难以量化结果。

OCTA 不仅无创且可以检测到 DR 患者的视网膜和脉络膜微血管系统异常。宽视野 SS-OCTA 明显增加了视网膜表面的视野,可能改变当前基于眼底照相,FA 的诊断、分级和 DR 随访的模式^[8]。研究发现宽视野 SS-OCTA 准确性与 FA 相近。Cui 等^[8]纳入了 101 例 DM 的 152 只眼睛,评估图像判定是否存在 DR 病变,发现宽视野 SS-OCTA 在非灌注区和新生血管检测方面表现优异,但微动脉瘤检测较 FA 差。Zeng 等^[9]也得出相同结论。这两项技术在区分 DR 的分期方面具有相当的诊断效果,这说明宽视野 SS-OCTA 具有较高的准确性。并且在毛细血管微血管系统的可视化效果比 FA 更好。

3 宽视野 SS-OCTA 对 DR 的早期筛查的量化指标

DR 造成的损害是不可逆的,进展的风险较高。

因此,临床上无视网膜病变的 DM(DM-NoDR)患者就能检测到早期微血管异常,对于及时干预及减缓 DR 进展具有意义。

3.1 视网膜血管密度 血管密度的降低是 DR 的重要标志^[10],测量血管密度最常见的方法是血管长度密度和血管面积密度。一些研究表明毛细血管降低与非增殖性 DR(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)的严重程度相关^[11]。另有研究表明 DM-NoDR 患者比非 DM 患者的毛细血管密度更大^[12],而 Zhao 等^[13]则发现 DM-NoDR 的浅层视网膜和全视网膜的血管密度显著降低,而深层视网膜的血管密度显著增加。视网膜血流量减少可能是视网膜神经血管的自动调节、毛细血管不灌注、毛细血管脱落或各种机制收缩。血流增加可能是毛细血管扩张的代偿机制,在血流减少时也能满足视网膜代谢需求。这说明 SS-OCTA 可较早发现糖尿病对微血管的影响。

3.2 视网膜厚度 随着 DR 进展,视网膜内层厚度先增大后减小。视网膜增厚可能由于血视网膜屏障破坏引起的,变薄可能是由于视网膜缺血,内部组织的缺血所导致。视网膜厚度可以和灌注区相对应,在非灌注区,视网膜越变薄^[14]。慢性高血糖诱导的慢性炎症、氧化应激和缺血可引起神经凋亡和神经胶质细胞活化,导致视网膜内层变薄,这种高血糖诱导的神经凋亡可能起源于外周,DM-NoDR 中视网膜层的厚度和体积在整体和中央区域都有所增加,而在外周区域则减少^[13]。NPDR 患者的视网膜厚度比健康人显著降低^[15]。

3.3 毛细血管间隙 毛细血管间隙可以较早区分非灌注区^[16]。毛细血管间隙的四个参数,即平均面积、周长、最小直径和最大直径,它们在 DM 患者中的数值明显大于非 DM 患者。面积/周长比 >0.025 的毛细血管间隙数量和 DR 严重程度呈正比,这表明毛细血管间隙的形态变化部分取决于视网膜血管的重塑和阻塞。约一半没有明显视网膜病变的眼睛中,图像上的毛细血管间隙的面积和周长增加^[17]。宽视野 SS-OCTA 可以观测到外周非灌注区,外周非灌注区比黄斑区域非灌注区更容易变化,且与 DR 严重程度和视力相关,因此可用于分期和分层 DR。毛细血管间隙比血管密度更敏感,但它较依赖于图片质量,可变性更大。

3.4 脉络膜血管指数及厚度 直径为 0.5 mm 的中央凹中没有视网膜毛细血管, 脉络膜循环是该区域唯一的血液供应。视网膜外层的椭球体区由脉络膜循环提供^[18-20]。脉络膜血管指数和脉络膜厚度能够定量分析脉络膜循环异常的形态和结构变化, 并可用作许多脉络膜视网膜疾病的早期评估指标。DM-NoDR 和早期 DR 的外周区域(9 ~ 12 mm), 脉络膜血管指数和脉络膜厚度显著降低, 这表明脉络膜微循环参数的监测对 DR 的早期诊断很有意义^[21]。这说明 DR 前期脉络膜血管指数和厚度低于健康人群。

3.5 中央凹缺血区(foveal avascular zone, FAZ)

FAZ 是一个由中央凹毛细血管圈包围的无毛细血管区域, 位于黄斑的中心。由于血管完整性的丧失, FAZ 在 DM 患者眼中增大, FAZ 的圆度指数和轴比也与 DR 的严重程度相关。FAZ 的增加说明非灌注区的增加。DR 患者 FAZ 与视力显著相关^[22]。DM-NoDR 也要比正常人的 FAZ 面积大^[23]。也研究认为 FAZ 面积在 DM-NoDR 无显著变化, 这可能是因为 FAZ 的高度变异性 and 个体间的差异。因此 FAZ 面积在 DM 视网膜早期病变不能为标志性指标。可将 FAZ 的圆度指数与面积相结合进一步评估, 可增加其准确性。

3.6 神经纤维层厚度 神经元功能障碍和微血管结构密切相关, 视网膜神经元细胞变性或凋亡会在 DM 早期发展, 在 DR 中最早发生进展的就是神经纤维层变薄。早期 DR 周围血管密度、毛细血管密度和神经纤维层厚度降低^[24]。研究发现^[25]DM-NoDR 患者颞叶和上椎间盘的神经纤维层厚度降低, 所以神经纤维层变薄是神经退行性病变的早期征象, 早期血糖管理有助于防止神经纤维层厚度变薄。

4 小结

宽视野 SS-OCTA 相较于目前的一些筛查手段可以更加快速、简便、无创, 它通过定量测量视网膜血流、脉络膜血流和厚度、毛细血管间隙等相关指标, 早期监测和筛查 NPDR, 这在临床上还未发生 DR 的 DM 患者非常有意义, 做到早评估、早诊断、早治疗, 减少 DR 的发生率。宽视野 SS-OCTA 增大了观测视野, 更全面发现周边早期的血流改变, 增加了对于 DR 的认识。但其仍具有一定局限性, 如最常见

出现的运动伪影及投射伪影、遮蔽伪影^[26-27], 随着科技的进步, 宽视野 SS-OCTA 可以成为 DR 诊断和管理的重要辅助手段, 具有广阔的前景。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] KLEIN R, KLEIN B E, MOSS S E, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years[J]. Arch Ophthalmol, 1984, 102(4): 520-526.
- [3] SABANAYAGAM C, YIP W, TING D S, et al. Ten emerging trends in the epidemiology of diabetic retinopathy[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2016, 23(4): 209-222.
- [4] TAN T E, WONG T Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1077669.
- [5] 张煜, 庞淑度, 雷艳芸, 等. 应用光学相干断层扫描研究 1 型糖尿病患者视网膜及脉络膜的血流变化[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2024, 26(1): 30-37.
- [6] YAMANA Y, OHNISHI Y, TANIGUCHI Y, et al. Early signs of diabetic retinopathy by fluorescein angiography[J]. Jpn J Ophthalmol, 1983, 27(1): 218-227.
- [7] WEINHAUS R S, BURKE J M, DELORI F C, et al. Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas[J]. Exp Eye Res, 1995, 61(1): 1-16.
- [8] CUI Y, ZHU Y, WANG J C, et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(4): 577-581.
- [9] ZENG Q Z, LI S Y, YAO Y O, et al. Comparison of 24 × 20 mm 2 swept-source OCTA and fluorescein angiography for the evaluation of lesions in diabetic retinopathy[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(11): 1798-1805.
- [10] TRIOLO G, RABIOLO A, SHEMONSKI N D, et al. Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(13): 5713.
- [11] ONG J X, FAWZI A A. Perspectives on diabetic retinopathy from advanced retinal vascular imaging[J]. Eye, 2022, 36: 319-327.
- [12] PRAMIL V, LEVINE E S, WAHEED N K. Macular vessel density in diabetic retinopathy patients: How can we accurately measure and what can it tell us[J]? Clin Ophthalmol, 2021, 15: 1517-1527.
- [13] ZHAO Q, WANG C T, MENG L H, et al. Central and peripheral changes in the retina and choroid in patients with diabetes mellitus without clinical diabetic retinopathy assessed by ultra-wide-field optical coherence tomography angiography[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1194320.

- [14] ITO H, ITO Y, KATAOKA K, et al. Association between retinal layer thickness and perfusion status in extramacular areas in diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 215:25-36.
- [15] LIU T, LIN W, SHI G, et al. Retinal and choroidal vascular perfusion and thickness measurement in diabetic retinopathy patients by the swept-source optical coherence tomography angiography[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 786708.
- [16] KHADAMY J, ABRI AGHDAM K, FALAVARJANI K G. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018, 13(4): 487-497.
- [17] TERADA N, MURAKAMI T, UJI A, et al. The intercapillary space spectrum as a marker of diabetic retinopathy severity on optical coherence tomography angiography[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3089.
- [18] ALVES C H, FERNANDES R, SANTIAGO A R, et al. Microglia contribution to the regulation of the retinal and choroidal vasculature in age-related macular degeneration[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1217.
- [19] LU E S, CUI Y, LE R R, et al. Detection of neovascularisation in the vitreoretinal interface slab using widefield swept-source optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(4): 534-539.
- [20] WAHEED N K, ROSEN R B, JIA Y L, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 97: 101206.
- [21] XU F, LI Z, YANG X, et al. Assessment of choroidal structural changes in patients with pre- and early-stage clinical diabetic retinopathy using wide-field SS-OCTA[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1036625.
- [22] BALARATNASINGAM C, INOUE M, AHN S, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(11): 2352-2367.
- [23] PALMA F, CAMACHO P. The role of optical coherence tomography angiography to detect early microvascular changes in diabetic retinopathy: A systematic review[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2): 1957-1974.
- [24] WANG X N, CAI X, LI T T, et al. Peripapillary vessel density and retinal nerve fiber layer thickness changes in early diabetes retinopathy[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(9): 1488-1495.
- [25] VERMA S, SINGH V K, RANA J, et al. Quantitative measurement of retinal nerve fiber layer thickness and its correlation with optical coherence tomography angiography vascular biomarker changes in preclinical diabetic retinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2024, 72 (suppl 1): S11-S15.
- [26] WICKLEIN R, YAM C, NOLL C, et al. The OSCAR-MP consensus criteria for quality assessment of retinal optical coherence tomography angiography[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10 (6): e200169.
- [27] ENDERS C, LANG G E, DREYHAUPT J, et al. Quantity and quality of image artifacts in optical coherence tomography angiography[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210505.

收稿日期:2024-06-05

(本文编辑:方能)