

荧光素血管造影与光学相干断层扫描血管成像 对比研究糖尿病视网膜病变

李小凤 高 健 廖荣丰

摘要 目的 比较眼底荧光素血管造影(FFA)与光学相干断层扫描血管成像(OCTA)在糖尿病视网膜病变(DR)诊断中的特点,分析两者对DR病变检出一致性。方法 选取该医院眼科就诊的糖尿病患者86例(166眼),进行FFA和OCTA检查,进一步将FFA检查后未见眼底改变的糖尿病患者26例(26眼)纳入实验组,另选取年龄、性别相匹配的无眼底疾病者15例(25眼)作为对照组,进行OCTA检查。获得两种检查图像以及两组OCTA旁中心凹300 μm 血流密度(FD-300)、旁中心凹浅层及深层视网膜、视盘周围区域血流密度等一系列参数。结果 FFA与OCTA诊断DR一致性一般($\text{Kappa}=0.514$, $P<0.001$);FFA检出黄斑区拱环结构改变、黄斑水肿、视网膜微血管瘤、视网膜新生血管、无灌注区分别是74、59、138、112、115只眼,OCTA分别是81、52、125、103、101只眼,差异无统计学意义($P>0.05$)。其中实验组与对照组OCTA比较,FD-300、浅层旁中心凹血流密度、深层旁中心凹血流密度及视盘周围区域血流密度均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 FFA与OCTA诊断糖尿病视网膜病变的病变一致性一般,而OCTA可检出无眼底改变的糖尿病患者部分血流参数变化,可为早期无眼底改变的糖尿病患者提供新的观察指标。

关键词 糖尿病视网膜病变;眼底荧光素血管造影;光学相干断层扫描血管成像

中图分类号 R 774.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)08-1290-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.028

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种临床常见的慢性内分泌疾病,近年来发病率有逐渐升高的趋势,其并发症会明显影响生活质量甚至威胁生命健康,其中眼部并发症中糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)属于较为常见的一种,作为严重

的致盲性疾病,及早诊断和处理是治疗的重要原则,眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)作为DR诊断的金标准,能够清楚地显示DR的眼底各种表现,如微血管瘤、毛细血管无灌注区、视网膜新生血管及毛细血管渗漏。但FFA因需要静脉注射造影剂,属于有创检查,存在恶心呕吐、过敏甚至休克等不良反应的风险。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一项无创血流成像技术,具有快速、便捷、高分辨率的特点,可运用于多种眼底疾病的诊断,为DR的诊断提供了新的途径。该研究将DR的FFA与OCTA的影像学特征做出对比,分析两者的图像特征及诊断一致性。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2017年12月~2020年1月于安徽医科大学第一附属医院眼科就诊的DM患者86例(166眼),其中男51例(59.3%),女35例(40.7%),年龄35~71(53.01 ± 7.17)岁。患者DM病程:6个月~15.5(5.13 ± 1.16)年,本研究进一步将FFA中未检出眼底改变的DM患者26例(26只眼)纳入实验组,另选取年龄、性别相匹配的无眼底疾病者15例(25只眼)为对照组,男9例(15只眼,60.0%),女6例(10只眼,40%),年龄36~62(52.71 ± 7.01)岁,两组年龄、性别间差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:①于眼科就诊的DM患者,能较好地配合所需检查;②均接受FFA和OCTA检查。排除标准:①眼部手术史和外伤史;②葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞、老年黄斑变性、青光眼等眼部其他疾病;③其他全身疾病;屈光间质浑浊。本研究在患者和家属知情同意后,并经医院伦理委员会批准。

1.3 方法

1.3.1 FFA检查 检查前向患者及其家属详细讲述检查的目的、方法和可能出现的不良反应,所有

2020-02-23 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:1808085QH280)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院眼科,合肥 230022

作者简介:李小凤,女,硕士研究生,住院医师;

廖荣丰,男,硕士生导师,主任医师,责任作者, E-mail: li-aorayfy@126.com

患者及其家属均知情同意,并签署知情同意书。检查前嘱患者口服 4 mg 马来酸氯苯那敏、10 mg 甲氧氯普胺,运用复方托吡卡胺滴眼液对患者进行散瞳,0.5~1 h 后,双眼瞳孔直径为 6~8 mm 后,采用 Topcon(日本拓普康公司)眼底照相机进行拍照检查,Heidelberg HRA(德国海德堡公司)眼底造影机器进行自发荧光和无赤光拍摄,用 5 ml 稀释荧光素钠注射液静脉注射,进行过敏试验,若 10 min 后无异常,则开始检查,5 s 内静脉注射 3 ml 荧光素钠注射液,并按下计时,进行眼底拍摄,连续拍摄 1 min,主照眼为病变较重的眼,拍摄后极部、上方、下方、颞侧、颞上、颞下、鼻侧、鼻上、鼻下 9 个方位,然后两眼交替拍摄,拍摄时间为 15 min。

1.3.2 OCTA 检查 嘱患者正坐于 OCTA 仪器前,采用内注视法检查,运用 Avanti RTVue XR(美国 Optovue 公司)OCTA 机器中的 Angio Vue Retina 6 mm×6 mm 扫描模式,视盘 4.5 mm×4.5 mm 扫描模式对患者进行黄斑及视盘扫描,所有 FFA 和 OCTA 检查均由同 1 名操作熟练的眼科技师完成,所有影像资料结果送由同 1 名眼底病医师进行阅片,以保证检查以及读片的一致性。

1.3.3 诊断标准 参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[1]中 DR 诊断标准,分为非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative DR, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative-DR, PDR)。NPDR 分为:Ⅰ期(轻度 NPDR):仅有毛细血管样膨出改变;Ⅱ期(中度 NPDR):介于轻度到重度之间的视网膜病变,可合并视网膜出血、硬渗和(或)棉絮斑;Ⅲ期(重度 NPDR):每象限视网膜内出血≥20 个出血点,或者至少 2 个象限已有明确的静脉串珠样改变,或者至少 1 个象限视网膜内微血管异常。PDR 分为:Ⅳ期视网膜或视乳头新生血管;Ⅴ期出现纤维增殖;Ⅵ期牵拉性视网膜脱离;Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ期可合并或不合并玻璃体出血。

1.3.4 观察指标 ①比较两种检查诊断 DR 的病例数;②比较 FFA 和 OCTA 检出 DR 黄斑区拱环结构改变、黄斑水肿、视网膜微血管瘤、视网膜新生血管、无灌注区的病例数;③对比实验组与对照组 OCTA 黄斑区 FD-300,旁中心凹浅层、深层血流密度和视盘周围区域血流密度。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 17.0 进行检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示正态计量资料,两组间比较

采用独立样本 t 检验,计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验,运用加权 Kappa 一致性检验来评价 OCTA 和 FFA 检查的一致性。 $0.75 \leq \text{Kappa} < 1.0$ 时,两者一致性较好; $0.40 \leq \text{Kappa} < 0.75$ 时两者一致性一般; $0 < \text{Kappa} < 0.40$ 时,两者一致性较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FFA 与 OCTA 关于 DR 诊断分析对比 参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[1]中 DR 诊断标准,86 例(166 只眼)DM 患者在接受 FFA 检查后,存在 DR 的有 140 只眼,余 26 只眼经 FFA 检查无明显眼底改变;在接受 OCTA 检查后存在 DR 的有 135 只眼,余 31 例未见明显眼底改变,FFA 与 OCTA 诊断 DR 一致性一般($\text{Kappa} = 0.514, P < 0.001$)。见表 1。

表 1 FFA 和 OCTA 对 DR 的诊断结果分析(只)

检查方法	诊断结果	FFA		合计
		阳性	阴性	
OCTA	阳性	126	9	135
	阴性	14	17	31
合计		140	26	166

2.2 FFA 和 OCTA 检出 5 种 DR 眼底改变图像和例数比较 两种检查方式均能够观察到黄斑区拱环改变、黄斑水肿、微血管瘤、新生血管和无灌注区,见图 1。5 种眼底改变检出的例数比较,两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 FFA 与 OCTA 检出 DR 眼底病变比较(只)

检查方法	黄斑区拱环	黄斑	微血	新生	无灌
	改变	水肿	管瘤	血管	注区
FFA	74	59	138	112	115
OCTA	81	52	125	103	101
χ^2 值	1.336				
P 值	0.855				

2.3 两组黄斑区和视盘周围区域血流参数对比 将 FFA 未检查出眼底改变的 26 只眼纳为实验组,与对照组 25 眼无眼底疾病者 OCTA 做比较,OCTA 检查结果定量分析显示,实验组与对照组比较,FD-300、浅层旁中心凹血流密度、深层旁中心凹血流密度及视盘周围区域血流密度均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),OCTA 能够检测出 FFA 未能发现

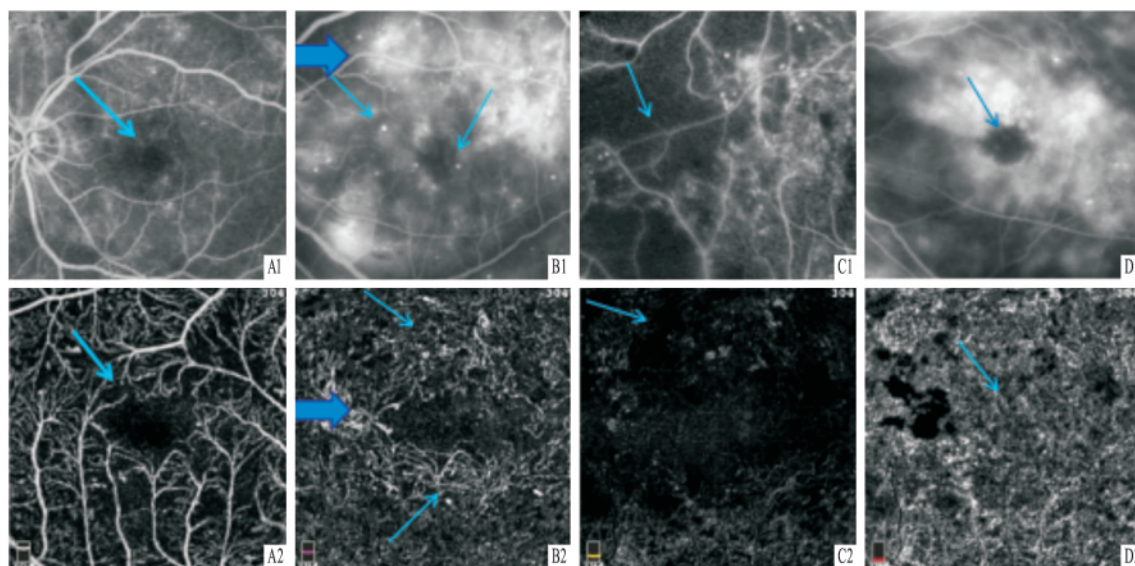


图1 糖尿病视网膜病变的 FFA 和 OCTA 图像

A: 黄斑拱环结构改变; B: 微血管瘤(细箭头处)和新生血管(粗箭头处); C: 无灌注区; D: 黄斑水肿; 1: FFA 图像; 2: OCTA 图像

的黄斑区和视盘周围区域血流密度改变。见表3。

表3 两组间 FD-300、视网膜旁中心凹血流密度和
视盘周围区域血流密度($\bar{x} \pm s$)

血流密度分区	实验组	对照组	F 值	P 值
FD-300	44.66 ± 4.77	48.34 ± 5.10	6.928	0.011
浅层视网膜旁中心凹血流密度	41.40 ± 4.23	47.81 ± 5.10	23.293	<0.001
深层视网膜旁中心凹血流密度	48.46 ± 4.70	49.72 ± 4.25	1.332	0.024
视盘周围区域血流密度	49.01 ± 5.29	52.98 ± 3.13	10.410	0.002

3 讨论

目前 DM 在全球范围内的患病率和发病率急剧攀升,根据国际糖尿病联盟(IDF) 2017 年统计数据显示:全球 DM 成人患者约有 4.25 亿,预计到 2045 年,DM 患者 6.29 亿,DR 作为 DM 常见并发症,是一种严重的致盲性疾病,极大的影响到了患者的生活,尽早的为患者选择合适的治疗方案,对患者的预后及治疗起到至关重要的作用^[2-3],所以早期的发现和诊断尤为重要。

FFA 作为诊断 DR 的金标准,它利用荧光素钠做为造影剂,前臂静脉快速注入,然后通过眼底照相仪器拍摄或录像的一种手段,病变在检查中以点状荧光、毛细血管充盈缺损、毛细血管局限性扩张、荧光渗漏等为主要表现形式^[4]。同时,通过 FFA 检

查,能够对患者眼底改变趋势有一个全面的了解,能够观察到患者是否存在微血管瘤数目增多、毛细血管无灌注区有无增大、荧光素渗漏程度等诸多情况^[5]。但由于 FFA 需要静脉注射造影剂,属于侵入性检查,其存在过敏等风险,且 FFA 图像相对于 OCTA,分辨率较低,容易受荧光渗漏等影响,检查时间通常需要 10 ~ 30 min。而近年来兴起的 OCTA 将这一问题得到了良好的解决,它利用弱相干光干涉仪的基本原理,检测生物组织不同深度层面对入射弱相干光的背向反射或几次散射信号,通过扫描,可得到生物组织二维或三维结构图像。OCTA 检查方便快捷,分辨率高,还可进一步量化血流参数。但 OCTA 观察视网膜范围有限,且扫描范围越大,成像效果越差;而且 OCTA 因为没有造影剂渗漏,降低了其对视网膜血管屏障功能的观察能力^[6]。

本研究中,FFA 与 OCTA 对于 DR 诊断一致性一般,对于眼底病变检出具有一致性,这与相关研究^[7-9]的结果相符。两者检查方式的图像各有其特点,其中黄斑区拱环结构改变,FFA 图像显示欠佳,易受荧光渗漏影响;对于黄斑水肿 FFA 与 OCTA 图像形态较为相似,但由于荧光剂渗漏影响 FFA 图像清晰度;视网膜微血管瘤则在 FFA 中显示较为清楚,较为敏感^[10],FFA 显示得部分微血管瘤在 OCTA 未能观察到,OCTA 确定的微动脉瘤比 FFA 少,这与 Salz et al^[11]的研究相符合;对于视网膜新生血管,

FFA 与 OCTA 则显示范围大体一致,但 OCTA 显示较为清晰,能够大致显示出新生血管形态;无灌注区在 OCTA 显示比较局限,范围小,而 FFA 显示范围大,清晰,可以很好地指导利用视网膜光凝术对 DR 患者进行后续的治疗。

本研究中,将 FFA 未发现黄斑区和视盘区眼底改变的 DM 患者纳入实验组,与对照组比较,黄斑区 FD-300、浅层旁中心凹血流密度、深层旁中心凹血流密度和视盘周围区域血流密度均减少,这表明实验组与正常人比较,黄斑区和视盘区有缺血性改变,说明 OCTA 能够检测出 FFA 未发现黄斑区和视盘周围区域血流改变。郑丹等^[12]研究也佐证了这一说法。Gildea^[13]的研究表明 OCTA 能够定量评估糖尿病眼的微血管系统。它已经显示出在有或没有临床上明显的 DR 的眼睛中检测早期微血管变化的能力。还显示它可以检测到旁中心凹无血管区域的进行性变化和血流灌注密度。它提供了单个视网膜血管网络的三维可视化,从而增强了我们对深层脉管系统在 DR 和黄斑病变发病机理中的作用的理。所以运用 OCTA 可以为早期 DM 患者的眼底改变提供新的观察指标。

综上,OCTA 与 FFA 在 DR 检查和诊断中相辅相成,OCTA 不能代替 FFA,但对 FFA 有较好的补充和完善作用,这为 DR 提供了新的观察指标和诊断筛查方法,对医生评估患者病情、制定治疗方案及调整预后干预措施等均有重要意义。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-65.
- [2] 陈艳峰,原武红,师静梅. 眼底荧光造影检查对筛检糖尿病眼底病变的临床价值[J]. 中国医药指南, 2015, 13(12): 59-60.
- [3] 徐鼎,张小虎,孙哲,等. 彩色眼底照相与荧光素眼底血管造影在判断糖尿病视网膜病变临床分期中的关联性研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(8): 779-82.
- [4] 赫红丹,王洁,郝寒,等. 荧光素眼底血管造影在早期视网膜分支静脉阻塞诊断中的应用[J]. 黑龙江医学, 2015, 29(8): 929-30.
- [5] 李滢,邱旭,焦健. 糖尿病患者荧光素眼底血管造影分析[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(16): 101-2.
- [6] Gao S S, Liu G J, Huang D, et al. Optimization of the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system[J]. Opt Lett, 2015, 40(10): 2305-8.
- [7] 刘青,艾明. 光学相干断层扫描血管成像(OCTA)和荧光素血管造影(FFA)对比观察增生型糖尿病视网膜病变(PDR) [J]. 眼科新进展, 2017, 37(1): 52-5.
- [8] 潘艳杰,查俊华,杨云祥,等. 两种影像技术在糖尿病视网膜病变中的诊断价值比较[J]. 河南医学研究, 2019, 28(20): 3684-5.
- [9] 李贵洲. 光学相干断层扫描血管成像(OCTA)和荧光素血管造影(FFA)对比观察糖尿病黄斑水肿的一致性研究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(23): 187-8.
- [10] La Mantia A, Kurt R A, Mejor S, et al. Comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of macular perfusion[J]. Retina, 2019, 39(5): 926-37.
- [11] Salz D A, De Carlo T E, Adhi M, et al. Select Features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes[J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(6): 644-50.
- [12] 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): 548-52.
- [13] Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(10): 2413-33.

A comparative study of fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy

Li Xiaofeng, Gao Jian, Liao Rongfeng

(Dept of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To compare the fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography angiography (OCTA) in diabetic retinopathy (DR) in the diagnosis of characteristics, and to analyze the consistency in the detection of DR lesions between the two methods. **Methods** FFA and OCTA examination was carried out

CD155 蛋白在胰腺癌组织和细胞系中的表达及其临床意义

周海波^{1,2}, 陈炯^{1,2}, 鄢高华^{1,2}, 胡丕波^{1,2}, 何俊飞^{1,2}

摘要 目的 研究 CD155 蛋白在胰腺导管腺癌组织和癌旁正常组织以及在胰腺癌细胞系中的表达及其临床意义。方法 采用免疫组织化学方法检测 92 例胰腺导管腺癌配对的石蜡包埋组织和癌旁正常组织中 CD155 蛋白的表达情况, 并研究 CD155 与胰腺导管腺癌患者临床病理参数之间的关系, 同时利用 Western blot 和 qRT-PCR 法检测正常胰腺细胞 (HPDE6-C7) 和 3 株胰腺癌细胞 (Panc-1、BxPC-3、AsPC-1) 中 CD155 的表达情况。结果 免疫组化结果显示, CD155 主要表达于胰腺导管腺癌组织的细胞膜上, CD155 在胰腺导管腺癌组织中阳性表达率为 65.22% (60/92), 而在癌旁正常组织中阳性表达率为 38.04% (35/92), 两组阳性表达的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.60, P < 0.01$); CD155 表达与分化程度 ($P < 0.001$)、神经浸润 ($P < 0.001$)、淋巴结转移 ($P = 0.001$) 均有相关性; Western blot 及 qRT-PCR 结果显示, 3 株胰腺癌细胞中 CD155 蛋白及 mRNA 的表达量均高于正常胰

腺细胞, 其差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 CD155 的表达与胰腺导管腺癌的分化程度、神经浸润及淋巴结转移均相关, CD155 的检测有助于胰腺导管腺癌患者病情的严重程度评估, 同时鉴于 CD155 在胰腺癌细胞中的高表达, 利用 CD155 与免疫细胞活化性受体 DNAM-1 结合, 启动免疫细胞对胰腺癌的活化杀伤作用, 为胰腺癌的免疫治疗提供新思路。

关键词 CD155; 胰腺癌; 免疫组织化学; Western blot; qRT-PCR

中图分类号 R 735.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)08-1294-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.029

胰腺癌是一种恶性程度高的消化系统肿瘤, 早期无特异性症状, 大多数患者在临床确诊时已处于晚期阶段, 虽然目前胰腺癌的治疗手段有了进步, 但其 5 年生存率仅有 9%, 胰腺癌已成为全球第 7 大致死癌症^[1-2]。CD155 蛋白 (又称人类脊髓灰质炎病毒受体, poliovirus receptor, PVR) 是 Nectin 样分子家族中的第 5 个成员, 也属于免疫球蛋白超家族成员, 是 DNAX 辅助分子-1 (DNAX accessory molecule-1, DNAM-1) 的配体, 研究表明其在结肠癌、肺癌多种恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤的进展、侵袭、转移及

2020-04-02 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81071985); 安徽省国际科技合作项目 (编号: 1008070038)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院¹ 普外科、² 肝胆胰外科实验室, 合肥 230001

作者简介: 周海波, 男, 硕士研究生;

陈炯, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: ch_jiong@126.com

in 86 diabetic patients (166 eyes), and 26 diabetic patients (26 eyes) who had no eye fundus changes after FFA examination were included in the experimental group, and 15 patients (25 eyes) with age and sex matching without fundus disease were selected as the control group for OCTA examination. Two examination images were obtained, as well as a series of parameters such as blood flow density of 300 μm paracentral fovea (FD-300), central fovea shallow layer, deep blood flow density and surrounding area of optic disc blood flow density. **Results** FFA was consistent with OCTA diagnosis DR ($\text{Kappa} = 0.514, P < 0.001$). Based on FFA, foveal avascular zone change was found in 74 eyes, macular edema was found in 59 eyes, retinal microhemangioma was found in 138 eyes, retinal neovascularization was found in 112 eyes, nonperfused areas was found in 115 eyes. Based on OCTA, the above fundus diseases were found in 81, 52, 125, 103, 101 eyes, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Compared with the control group, the density of FD-300, the blood flow density in the shallow layer, the density of the blood flow in the central fovea concave depression and the surrounding area of optic disc decreased, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** FFA and OCTA were generally consistent in diagnosing diabetic retinopathy, while OCTA can detect the changes of partial blood flow parameters of DR without detecting macular and optic disc lesions in FFA, providing a new index for early DM patients without changes of fundus.

Key words diabetic retinopathy; fundus fluorescein angiography; optical coherence tomography angiography