

视网膜微循环检测技术及其临床应用

张厚检^{1,2}, 葛倩敏¹, 邵毅¹

引用:张厚检,葛倩敏,邵毅. 视网膜微循环检测技术及其临床应用. 国际眼科杂志 2020;20(11):1898-1901

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81660158, 81160118, 81400372);江西省青年科学基金资助项目(No. 20161ACB21017);江西省卫生计生委科技计划(No.20175116)

作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科;²(361102)中国福建省厦门市,厦门大学医学院

作者简介:张厚检,男,厦门大学医学院在读博士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:邵毅,毕业于中山大学眼科中心,医学博士,副主任,主任医师,研究方向:角膜病、眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期:2020-01-04 修回日期:2020-09-29

摘要

各种眼部疾病,尤其是视网膜疾病均可改变视网膜微血管状态。此外,涉及全身血管系统改变的疾病如心血管疾病等也存在视网膜微循环改变。因此视网膜微血管系统的改变除了主要作为眼部疾病的辅助诊断指标外,还有助于评价全身性疾病,是重要的疾病指标。本文简要综述了视网膜微循环检查的检测方法及各项检测方法的临床应用现状。

关键词:视网膜微循环;检测技术;临床应用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.12

Retinal microcirculation detection technology and its clinical application

Hou-Jian Zhang^{1,2}, Qian-Min Ge¹, Yi Shao¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660158, 81160118, 81400372); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No. 20161ACB21017); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No.20175116)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China;

²School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2020-01-04 Accepted:2020-09-29

Abstract

• Various eye diseases, especially retinal disease, can change the retinal microvascular. In addition, the disease

such as cardiovascular disease that involves systemic vascular change also exist the change of retinal microcirculation. Therefore, the change of retinal microvascular system is important diseases index which not only an auxiliary diagnostic index for ocular diseases, but also an important index for the evaluation of systemic diseases. This paper briefly reviews the detection methods of retinal microcirculation examination and the clinical application of these methods.

• KEYWORDS: retinal microcirculation; detection technology; clinical application

Citation: Zhang HJ, Ge QM, Shao Y. Retinal microcirculation detection technology and its clinical application. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(11):1898-1901

0 引言

视网膜微循环由于其可视性,能非侵入性地检查和监视体内的循环系统状况,反映局部及全身血管系统疾病,近年来备受关注。研究表明,糖尿病性视网膜病变、青光眼和年龄相关黄斑变性等眼科疾病均可引起视网膜微循环改变,此外,视网膜微循环与系统性疾病如心血管疾病也有密切关系,视网膜微循环评估可能有助于预测心血管疾病的发生^[1]。随着研究进一步深入,视网膜微循环改变有望成为诊断和评估视网膜乃至全身疾病的重要指标。因此,了解视网膜微循环的检测和评价有重要临床意义。目前视网膜微循环的成像方法包括荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)以及光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)、多普勒血流测量和视网膜功能影像和视网膜血氧测定等无创检测方法。普及与发展视网膜微循环检测手段方法对视网膜疾病诊断与全身性疾病评估有重要价值。

1 视网膜微循环的影响因素

视网膜微循环系统是维持视网膜微环境稳态的重要系统,如上所述,多种眼科疾病均可引起明显的视网膜微循环改变。此外,许多眼外的因素也可轻微影响视网膜微循环。例如,研究表明生活习惯与视网膜微循环状态相关。美国的社区动脉粥样硬化风险(the Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC)研究的数据显示,膳食纤维摄入量的增加可导致视网膜动脉口径增宽和静脉口径狭窄^[2]。另外,缺乏体育锻炼和长时间注视电子屏幕等不良生活习惯也会导致微血管结构的变化,主要表现为小静脉直径增宽^[3-4],研究发现此过程与一氧化氮合成酶抑制剂(ADMA)的作用有关^[5]。还有研究发现炎症因子水平与视网膜小静脉直径呈正相关关系,表明视网膜小静脉直径

扩大可提示系统性炎症反应^[6]。某些物质摄入如长期吸烟也可引起视网膜小静脉口径增大^[7],而有研究发现女性视网膜小动脉直径大于男性,可能与雌激素的影响有关^[8]。有环境流行病学的研究提出,暴露于空气污染可引起微血管功能受损并导致心血管疾病的发病率和死亡率显著增加^[9]。上述研究表明,影响视网膜微循环的因素众多,视网膜微循环改变不仅反映典型的视网膜病变,也提示身体处于特殊状态,利于临床综合评估。

2 视网膜微循环检查技术及临床应用现状

2.1 FFA 检测视网膜微血管改变

FFA 是临床常用的眼底血管造影技术,可较清晰显示视网膜血管。FFA 检查前需静脉注射造影剂,约 10~30s 后出现眼底血管图像,之后每隔一段时间拍摄一次照片,若出现荧光素渗漏和着染提示视网膜血管异常^[10]。

FFA 是目前临床上所有涉及视网膜血管病变的疾病包括糖尿病性视网膜病变、视网膜血管阻塞、青光眼和年龄相关黄斑变性等诊断的金标准。FFA 因为可以观察到荧光素染料渗漏、池化、染色等动态现象,因此不仅可以提示视网膜微循环改变,还有助于评估疾病动态变化^[11]。FFA 虽然是评价视网膜微循环改变的金标准,但是仍有一些局限,例如 FFA 的结果是 2D 图像,无法区分视网膜血管结构层次,故不能分辨病变深度^[11]。此外,尽管 FFA 属于相对安全的检查技术,但是由于其有创且耗时长,故无法作为常规检查和随访手段,且注射造影剂后患者可能发生皮肤瘙痒、恶心、呕吐等不良反应^[11]。

2.2 OCTA 检测视网膜微血管改变

OCTA 是近年来新兴的一种非侵入性血管成像技术,可清晰显示血管的灌注细节,目前临床主要用于视网膜微血管成像。与标准的结构光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT)相比,OCTA 不仅分析反射光的强度,还分析 OCT 信号的时间变化,这也是 OCTA 成像原理,即对视网膜同一位置重复的 OCT 成像,将由运动粒子(如流经血管的红细胞)引起的时间信号变化与其他相对静止的信号变化来源区分开来。因此,灌注血管与周围静态组织的图像对比可清晰呈现。在高频率的扫描下,即获得类似于荧光血管造影图像的 OCTA 图像。与传统的血管染色成像,如 FFA 相比,OCTA 是一种无创的、高效的成像技术,不需要注射任何染料,且可以对视网膜血管系统进行三维成像^[12-13],可以分别清晰显示玻璃体、视网膜和脉络膜内的微血管结构和血流,OCTA 尤其对黄斑部有清晰成像,且将 OCTA 图像进行数字化整合还可进行定量分析^[14]。

临床上,OCTA 可用于辅助诊断各种涉及视网膜微循环改变的疾病,主要有:(1)糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR):根据眼底立体彩色照片将糖尿病性视网膜病变分为不同阶段。其典型特征为小动脉瘤、视网膜出血、视网膜微血管异常、静脉串珠、棉绒斑、硬性渗出和新生血管。过去确诊 DR 的金标准是通过 FFA 显示血管泄漏和灌注情况确诊^[15]。但 FFA 只提供二维图像,浅层和深层毛细血管网络的荧光信号重叠,难以分辨。OCTA 可以对视网膜血管网络进行三维成像,很好地弥补了 FFA 的不足,但因为 OCTA 视野的局限性,因此还未能完全替代 FFA 检查,有待 OCTA 技术的进一步发展^[16]。(2)视网

膜血管阻塞:视网膜血管阻塞仍以 FFA 为诊断和确定治疗方案的金标准,但视网膜阻塞最急迫的并发症是黄斑部水肿,而 OCTA 尤其可对黄斑部有清晰的三维成像,因此可以协助评估。(3)年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD):临床上,OCTA 尤其对新生血管性 ARMD 有很好的辅助诊断作用。OCTA 可清晰呈现黄斑部及周边三维新生血管网络,对新生血管性 ARMD 的诊断和治疗都有重要指导作用^[17]。此外,由于 OCTA 成像分辨率或可成为评估全身状态改变引起的视网膜微循环细微变化的工具,因此 OCTA 可能还有更多临床应用价值有待挖掘。

自从 OCTA 引入临床实践以来,技术本身不断发展,应用范围不断扩大,但是也存在很多局限,例如因为 OCTA 检查过程不涉及血细胞的运动,因此相比于 FFA, OCTA 无法观察到染料渗漏、池化、染色等动态现象^[18],提示 OCTA 在临床应用中可与其他检测技术如 FFA 联合应用,优势互补。

2.3 彩色多普勒血流成像

彩色多普勒成像是一种基于血流的多普勒频移的超声成像技术,不同颜色提示不同的血流状态。许多眼部疾病以视网膜血流动力学改变为初期病理改变,彩色多普勒超声通过监测眼底血管血流动力学的变化,能早期和准确地发现视网膜及脉络膜的改变。

研究表明,糖尿病性视网膜病变患者视网膜中央动脉、眼动脉的搏动指数和阻力指数升高,收缩期峰值血流速度、舒张末期血流速度降低^[19]。且研究发现进展期糖尿病性视网膜病变患者视网膜中央静脉的 Vmax 和 Vmin 显著升高^[20]。此外,Fatima 等用彩色多普勒血流成像技术评估了 71 例来自高加索地区的患有进展型或非进展型青光眼患者,发现进展组和非进展组青光眼患者在眼底微血管血流动力学上有显著差异^[21]。

彩色多普勒超声主要用于测量血流速度,故主要用于研究青光眼、糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性等与血流灌注改变相关的眼部疾病,因此有一定的局限性^[21-22]。但彩色多普勒成像因为无创、重复性强和操作简单等特点而在临床广泛应用。

2.4 视网膜功能影像检查技术

视网膜功能影像(RFI)检查技术是非损伤性功能影像检查技术,可清晰显示人眼底血管中的红细胞动态变化情况,利于监测视网膜血流流速的动态变化。近年来,RFI 在各种眼科疾病诊断中占据越来越重要的地位,尤其是眼底疾病的诊断。Stuebiger 等^[23]用 RFI 检查了 1 例尚未出现糖尿病性视网膜病变的 2 型糖尿病中年女性患者,发现其视网膜微血管走行异常、血管迂曲扩张、微血管瘤、血管数量和血管分支复杂程度减少等。有研究用 RFI 检查 12 例中心性浆液性脉络膜视网膜病变急性发作患者,通过与 12 名正常人对照研究发现中心性浆液性脉络膜视网膜病变患者的视网膜静脉血流流速明显减慢^[24]。

上述研究表明,RFI 检查技术可精确观测微血管结构、视网膜血流流速和灌注情况,故 RFI 检查技术对监测血液循环结构的细微改变有良好应用前景。但 RFI 检查技术也有它的局限性:(1)RFI 图像的生成较慢,至少需要 0.8s,此过程中被检查者眼部不能运动,因为多余眼部运

动会影响所得图像质量;(2)首先 RFI 检查时需要规律的心跳节律,心律失常患者很难检查;(3)RFI 检查技术只能检查中央视网膜 50° 内的范围,周围视网膜病变无法检查^[25]。故 RFI 检查技术仍待改进,未来可在眼部疾病的早期诊断发挥重要作用。

2.5 视网膜血氧测定技术 视网膜组织需高水平氧供维持正常的新陈代谢和功能,因此视网膜对血氧变化十分敏感,采用非侵入性方式获取血氧饱和度值有助于视网膜疾病状态的判断。

非侵入性视网膜血氧测定技术建立在计量氧合血红蛋白和去氧血红蛋白对于不同波长光照射的吸收率不同的基础之上,在传统眼底成像基础上结合了特殊的血氧模块,由于组织有吸收光谱特性,因此可得到不同波长光束下视网膜图像,在光谱光度测量技术与计算机软件分析技术的结合下可测量视网膜血氧饱和度^[26]。

目前已有更多关于人类视网膜血氧测定探索,主要包括制定健康眼和患眼的测量标准,同时包括疾病预测预警方面的前瞻性研究。Hardarson 等检测视网膜分支静脉阻塞患者的静脉血氧饱和度,发现不同患者的血氧饱和度变化较大,有些患者眼底缺氧,而另一些患者并未发现缺氧,这可能因为疾病处于不同阶段^[27]。此外,Vandewalle 等通过测量视网膜血氧饱和度、视网膜神经纤维层视野等,结合形态与功能,证实严重青光眼中静脉血氧饱和度降低和动静脉差异的减少相关^[28]。Hammer 等测定了糖尿病患者和健康人群视网膜颞侧动静脉血氧饱和度,发现糖尿病患者血氧饱和度更高,同时推测其原因是血流在直捷通路分流,在毛细血管网中绕过无灌注区的毛细血管^[29]。Boeckert 等^[30]证明视网膜血氧测定在中央动静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变、前节缺血性视神经病变和早产儿视网膜病变中具有一定的诊断和治疗意义。此外,对于视网膜血氧的测定也有助于评估全身氧代谢状态。

3 总结与展望

综上所述,因为视网膜比较容易观测微循环结构,因此现在的影像学检查可直接以肉眼看到血液的流动且能动态记录视网膜灌注情况、血液流速且能清晰观察微血管结构,视网膜影像技术在有效检测血液循环结构的细微改变方面有良好应用前景,许多涉及视网膜血管改变的疾病有望得到更系统的评估。近年来,眼科检查设备逐渐变得先进,如计算机辅助功能的开发、相机像素的提高和录像功能的使用,视网膜微循环研究前景越来越广阔。未来对于视网膜微循环的研究应不断改进提升,能更深入观察眼底微血管从健康到疾病的变化过程,有望取代传统的有创性检查技术,在临床疾病早期诊断和治疗中发挥重要作用。

参考文献

1 Delia CD, Gabor MS, Akos K. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H201-H212
2 Kan H, Stevens J, Heiss G, et al. Dietary fiber intake and retinal vascular caliber in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1626-1632
3 Lundberg K, Tarp J, Vestergaard AH, et al. Retinal vascular diameters in relation to physical activity in Danish children - The CHAMPS Eye

Study. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:1897-1907
4 Anuradha S, Healy GN, Dunstan DW, et al. Physical activity, television viewing time, and retinal microvascular caliber: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011;173:518-525
5 Hemminki V, Laakso J, Kahonen M, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and retinal vessel diameters in middle-aged men. *Metabolism* 2007;56:1305-1310
6 Douglas AJ, Mark LVN, Garrett T, et al. Association of Systemic Inflammation With Retinal Vascular Caliber in Patients With AIDS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:2218-2225
7 Kifley A, Liew G, Wang JJ, et al. Longterm effects of smoking on retinal microvascular caliber. *Am J Epidemiol* 2007;166:1288-1297
8 Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Does hormone replacement therapy influence retinal microvascular caliber? *Microvasc Res* 2004;67:48-54
9 Caterina L, Antonella P. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018;25:33901-33910
10 Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:2395-2402
11 Carlo D, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreol* 2015;1(1):5
12 Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ, et al. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50
13 Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, et al. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imag Retin* 2014;45(6):510-515
14 Tan PE, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5728-5736
15 Fatemeh B, Mohammad Z, Nazanin E, et al. Ocular Manifestations, Conventional Fundus Fluorescein Angiographic Findings, and Relationship Between Angiographic Findings and Visual Acuity in Behçet's Disease. *Semin Ophthalmol* 2017;32:764-771
16 Jay C, Michael S, Remya P, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Recurrent Central Retinal Vein Occlusions. *Semin Ophthalmol* 2018;33:191-197
17 Roland R, Federico C, Julian W, et al. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. Cham (CH):Springer 2019:6
18 Ryan S, Wilkinson C, Schachat A, et al. Retina. 5th Edition. Amsterdam;Elsevier Inc 2012
19 Krasnicki P, Dmuchowska DA, Proniewska SE, et al. Ocular haemodynamics in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98(5):675-678
20 Neroev VV, Kiseleva TN, Okhotsimskaya TD, et al. Impact of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Vestn Oftalmol* 2018;134:3-10
21 Natalia IK, Olga AP, Ekaterina OS, et al. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res* 2017;42:411-417
22 Marineta M, Adriana S, Liviu VB, et al. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in progressive glaucoma optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol* 2016;60:237-248
23 Stuebiger N, Smiddy W, Wang J, et al. Assessment of conjunctival microangiopathy in a patient with diabetes mellitus using the retinal function imager. *J Clin Exp Ophthalmol* 2015;6:400

24 Beutelspacher S, Serbecic N, Barash H, et al. Central serous chorioretinopathy shows reduced retinal flow circulation in retinal function imaging(RFI). *Acta Ophthalmol* 2011;89:479-482
25 Izhaky D, Nelson DA, Burgansky EZ, et al. The retinal function imager and clinical applications. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:345-351
26 Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH, et al. Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 2012; 53: 5433-5442
27 Rie O, Yuki N, Yukari T, et al. Retinal oximetry in branch retinal

vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2019;97:e896-e901
28 Aumer S, Sunu M, Julia A, et al. Retinal oximetry in glaucoma: investigations and findings reviewed. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: 559-571
29 Šínová I, Chrapek O, Mlčák P, et al. Automatic Retinal Oxymetry in Patients with Diabetic Retinopathy. *Cesk Slov Oftalmol* 2016;72:182-186
30 Boeckaert J, Vandewalle E, Stalmans I. Oximetry: recent insights into retinal vasophthies and glaucoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2012;319: 75-83

国际眼科杂志中文版(IES)近5年影响因子趋势图

