

# 糖尿病视网膜病变早期诊断技术及其应用

尹玉如<sup>1</sup>, 赵博军<sup>1,2</sup>

引用: 尹玉如, 赵博军. 糖尿病视网膜病变早期诊断技术及其应用. 国际眼科杂志 2022;22(3):438-442

基金项目: 山东省自然科学基金项目 (No.ZR2019MH111)

作者单位:<sup>1</sup>(250100) 中国山东省济南市, 山东大学;<sup>2</sup>(250021) 中国山东省济南市, 山东省立医院眼科

作者简介: 尹玉如, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病学。

通讯作者: 赵博军, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病学. 15168860708@163.com

收稿日期: 2021-01-16 修回日期: 2022-01-21

## 摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是一种高血糖引起的, 以视网膜微血管损伤、神经退行性病变等为特征的临床常见疾病。近年来随着新技术的发展, 手持式免散瞳视觉电生理诊断设备 (RETeval)、光学相干断层扫描 (OCT) 及光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 技术凭借其无创性、可定量、方便快捷等优势已成为研究的热点及 DR 早期诊断的重要辅助手段。本文就 RETeval、OCT 及 OCTA 的原理及其在 DR 中的应用进行综述。

**关键词:** 手持式免散瞳视觉电生理诊断设备; 光学相干断层扫描; 光学相干断层扫描血管成像; 糖尿病视网膜病变  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.3.18

## Techniques and application of early diagnosis of diabetic retinopathy

Yu-Ru Yin<sup>1</sup>, Bo-Jun Zhao<sup>1,2</sup>

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Shandong Province (No.ZR2019MH111)

<sup>1</sup>Shandong University, Jinan 250100, Shandong Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Bo-Jun Zhao. Shandong University, Jinan 250100, Shandong Province, China; Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China. 15168860708@163.com

Received: 2021-01-16 Accepted: 2022-01-21

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a common clinical condition caused by hyperglycemia, leading to retinal microvascular damage and neurodegeneration. With the development of advanced technologies, handheld electrophysiology (RETeval), optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) have been extensively studied and applied in early diagnosis of DR. These technologies are non-invasive and quantifiable, assisting in DR diagnosis in a fast and convenient manner. In this review, the

principles and applications of RETeval, OCT and OCTA will be discussed in detail.

• **KEYWORDS:** RETeval; optical coherence tomography; optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy

**Citation:** Yin YR, Zhao BJ. Techniques and application of early diagnosis of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(3):438-442

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 严重的眼部并发症, 具有高发病率、高致盲率的特点。糖尿病视网膜病变早期防治研究组 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 研究表明, 90.0% DR 患者可通过对 DR 的早期诊断与及时有效的干预避免发生视力的严重下降, 改善其视力预后<sup>[1]</sup>, 因此 DR 的筛查及早期诊断对患者的预后及治疗效果有重要意义。随着对神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 概念的提出及检测手段的不断更新, 已有许多研究认为 DR 患者在病变早期, 甚至是微血管受到损伤之前就已经发生了视网膜神经节细胞、胶质细胞等神经组织的退行性病变<sup>[2-4]</sup>。研究提示我们应将视网膜的神经级血管视为一个相互作用的整体, 结合视网膜电生理功能、神经及血管组织的改变全面分析, 从而实现对 DR 的早期诊断及治疗。

根据 ETDRS 发布的糖尿病视网膜病变防治指南, DR 被认为是一种 DM 引起的慢性进展性微血管病变, 不同程度的微血管病变是 DR 诊断、分类及治疗的主要依据<sup>[1]</sup>。临床上针对 DR 的传统检查主要包括眼底镜、眼底照相及荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA), 这些检查存在着一定的局限性。眼底镜检查及眼底照相只能定性地观察视网膜形态学变化, 而无法定量分析视网膜的厚度变化, 具有主观性强、无法发现早期病变等局限; FFA 虽是目前 DR 诊断的金标准, 但 FFA 不能分层成像, 存在荧光素渗漏而影响对血管的观察; 同时 FFA 检测时间较长且具有侵入性, 对患者的全身情况有一定限制, 不利于患者的依从性<sup>[5-6]</sup>。因此, 手持式免散瞳视觉电生理诊断设备 (RETeval)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 及光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 凭借其无创性、可量化性、扫描速度快、轴向分辨率高等优势, 近年来已成为 DR 的重要检查。随着技术的进步, 人们对 DR 的认识逐渐加深。然而目前尚缺乏一种被广泛认可的亚临床期诊断指标, 因此利用多种检测手段对 DR 进行早期评估是最可靠的诊断方法。

## 1 RETeval 的原理及优势

视网膜电流图 (electroretinogram, ERG) 是一种临床广



图 1 RETeval 组成示意图 RETeval 主要由光照刺激发生器、记录器、分析系统为一体的仪器及与受检者相连的皮肤电极片组成。

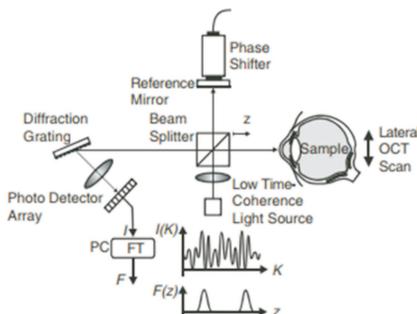


图 2 OCT 原理示意图。

泛使用的视网膜电生理功能检测方法,其主要原理是通过记录整个视网膜神经元对不同照度闪烁光刺激所引发的电位变化情况,对视网膜电生理功能进行评估,而视网膜电生理功能的改变一定程度上可以反映视网膜神经系统生理情况。ERG 波形的参数包括隐式时间和振幅<sup>[7]</sup>。研究发现在 DM 患者中,ERG 的隐式时间延长,振幅降低出现在特征性的微血管改变之前<sup>[8]</sup>,因此认为 ERG 可作为 DR 筛查的检测手段。然而传统的 ERG 检测过程繁琐,检查前需要对受检者进行散瞳和局部麻醉,且检测时长较长,不适合用于对 DM 患者进行筛查。

近年来,一种称为 RETeval 的手持免散瞳便携 ERG 记录装置被引入临床,RETeval 设备是一种便携、非侵入、非散瞳的全视野视网膜电生理(ERG)检测仪器。RETeval 主要由红外检测系统、红外敏感型摄像头、皮肤电极片构成(图 1<sup>[9]</sup>)。刺激闪光由 RGB(红色、绿色、蓝色)组合而成,闪光包括两个强度的照度,即 16Td·s 和 32Td·s;频率为 28.3Hz;强度为 3.0(cd·s)/m<sup>2</sup>;脉冲时间为 1ms。检测时将电极贴片与设备连接,皮肤电极贴片贴于受检者下睑下方约 1cm 处,由检测者手持设备,将设备放置于待检测眼前方,嘱受检者注视设备中作为引导的红色固视灯,红外摄像头将受检者瞳孔大小对不同闪烁光照度的反应进行摄像并分析,检测过程约 3min。RETeval 对受检者的检测指标包括 16Td·s 和 32Td·s 照度下的视网膜电生理振幅、隐式时间及瞳孔面积,通过“DR 评估”模式进行分析检测结果得到一个综合数据结果,即 RETeval 的“DR 评估得分”,设定正常范围为 7.0~19.9 分<sup>[9-10]</sup>。

## 2 OCT 及 OCTA 的原理及优势

OCT 的出现彻底改变了玻璃体视网膜状况的临床评估和研究<sup>[11]</sup>,现已被广泛运用于临床。OCT 是基于光学技术和计算机图像分析等技术,由低相干光源和 Michelson 光纤干涉仪组成,利用低相干光源对眼内不同组织横截面进行扫描的技术(图 2<sup>[12]</sup>)。OCT 通过光敏测量仪对干涉光进行探测转化为数字,并经计算机处理生成图形及数字,提供定性的视网膜三维断层图像、

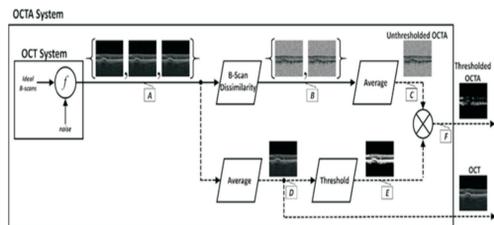


图 3 OCTA 原理示意图。

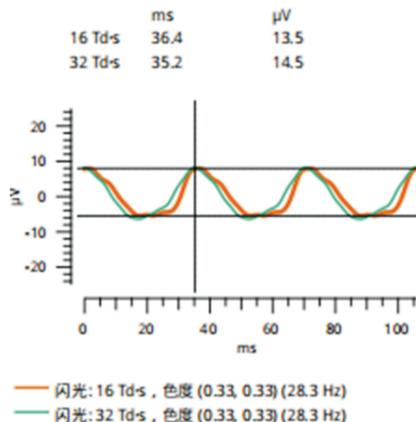


图 4 RETeval 运用“DR 评估程序”显示的 ERG 波形 红线: 16Td·s 照度下受检者的隐式时间(ms)和振幅(µV);绿线: 32Td·s 照度下受检者的隐式时间(ms)和振幅(µV)。

显示视网膜各层结构,并可定量测量黄斑水肿厚度,视网膜、视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度等。

近年来在 OCT 技术发展的基础上,衍生出了 OCTA。OCTA 利用视网膜血管中流动的红细胞与其周围相对静态组织所产生随机干涉光谱的差别,通过对同一个部位进行连续多次扫描,对同一点多次 OCT 信号强度进行处理后构建出视网膜微血管网(图 3<sup>[12]</sup>),是一种无需造影剂的、非侵入性的血管成像技术<sup>[13]</sup>。OCTA 可观察视网膜及脉络膜的血管形态、量化血流密度、显示黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)的大小和形状、形成的新生血管,同时还能对黄斑区视网膜各层结构进行分层、定量检测视网膜各层厚度。

OCT 及 OCTA 检查在操作上无创、快捷、可重复性强,有利于提高患者依从性,可用于早期筛查,同时能直观地观察视网膜各层血管形态,提供血管及神经可量化的客观数据,对 DR 的临床诊断、随访、疗效评价及相关研究有重要意义。OCT 及 OCTA 检查与 FFA 检查的优势及局限见表 1。

## 3 RETeval 在 DR 中的应用

RETeval 是一种手持式的 ERG 检测仪器,能对受检者对光刺激产生的电信号振幅、隐式时间、闪烁 ERG 波形及瞳孔面积进行测量,并通过自带程序对这些检查结果进行实时分析,即时报告受检者对应的“DR 评估得分”,以达到评估视网膜的电生理功能的目的,进而反映视网膜神经组织的情况。

RETeval 设备带有“DR 评估得分”,该程序可通过综合分析受检者振幅、隐式时间及瞳孔面积,得出一个综合数据结果,作为“DR 评估得分”(图 4)。Maa 等<sup>[14]</sup>通过对 5 组视网膜病变严重程度不同的 DM 患者 468 例研究显示,当“DR 评估得分”的正常值设定为 7.0~19.9 分时,对

表1 OCT及OCTA检查与FFA检查的优势及局限

检查	优势	局限
OCT及OCTA	(1)非侵入性 (2)可重复性 (3)可三维重建 (4)可量化 (5)分辨率、灵敏度高 (6)操作方便、扫描速度快	(1)屈光介质混浊对检测影响较大;对患者的固视和配合度要求较高,患者移动或眨眼等可导致图像出现伪影 (2)采样范围有限 (3)不能观察血视网膜血管屏障功能的情况 (4)OCTA可能会遗漏血流缓慢的区域
FFA	(1)可动态观察造影剂的循环和渗漏 (2)特异性较高 (3)可通过荧光素渗漏观察血视网膜血管屏障功能	(1)需要静脉注射造影剂,部分患者发生不良反应 (2)存在造影剂的渗漏或着染,不能清晰显示视网膜深层及脉络膜层的血管结构 (3)二维血管造影图像,不能区分视网膜浅层和深层毛细血管 (4)定量分析存在局限性

DR检测的灵敏度为83%,特异性为78%,阴性预测值达99%;Fukuo等<sup>[15]</sup>通过对118例不同严重程度DR患者进行RETeval检测,结果表明,DR的严重程度与隐式时间和幅度之间存在显著相关性;Al-Otaibi等<sup>[16]</sup>通过分析400例DM患者的RETeval检测数据发现该装置的灵敏度高达95.4%;Zeng等<sup>[17]</sup>发现“DR评估得分”与HbA1c的升高显著相关。上述研究表明DM患者早期电生理功能即出现损伤,表现为振幅、隐式时间、闪烁ERG波形及瞳孔面积的改变。RETeval可通过对这些改变的检测及定量分析视网膜电生理功能的损伤程度,间接提示视网膜尤其是视网膜神经节细胞的功能完整性情况。同时RETeval的检测过程为非侵入性、免散瞳,对操作者的技术水平要求较低且能够即时报告检测结果。因此,RETeval可作为首选筛选工具为临床DR筛查提供更快更准确的检测信息,是适用于大规模DR筛查的新兴检测手段。然而,RETeval仍存在一定的局限性,如特异度较低、仅对电生理功能信息进行分析等。因此应将其与OCT、OCTA联合应用,排除视神经等相关疾病的影响,客观且全面地对视网膜情况进行评估。

#### 4 OCT及OCTA在DR中的应用

**4.1 OCT** OCT问世以来已经成为临床上针对DR患者黄斑区改变的重要检测工具,其对黄斑水肿程度及范围的检测有利于对DR病程的判断及治疗效果的评价。同时,随着技术的发展,临床及科研工作者逐渐开始利用其对视网膜黄斑以外的病变进行研究,对视网膜各层的形态学检查及定量的厚度检测已经成为新的研究热点。OCT对黄斑情况及视网膜各层厚度的检测有利于DR的早期诊断及治疗,同时也为视网膜神经退行性病变的研究提供了更多的信息和新的思路。

**4.1.1 糖尿病性黄斑水肿** 糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)指黄斑区毛细血管渗漏所导致的黄斑中心2个视盘直径范围内的视网膜增厚,是发达国家影响DM患者视力的最主要原因。OCT能对黄斑的水肿范围、水肿程度以及各层视网膜组织形态改变进行定性、定量分析<sup>[18]</sup>。

Arf等<sup>[19]</sup>回顾性评估了309例406眼DME患者的情况,发现囊样水肿是DME最常见的类型,同时发现黄斑水肿程度与最佳矫正视力呈负相关;Boyer等<sup>[20]</sup>将1048例DME患者分为3组,分别给予地塞米松(Dexamethasone,

DEX)0.7、0.35mg和假性治疗,应用OCT记录了DEX植入后中央黄斑厚度(central macular retinal thickness, CRT)的变化情况,每3mo对治疗后的DME患者进行1次OCT检测,平均随访时间为24.9(中位数16)mo,发现DEX植入物剂量0.7mg组CRT平均降低的均值为-111.6 $\mu$ m,DEX植入物剂量0.35mg组为-107.9 $\mu$ m,DEX植入物0.7mg组和0.35mg组较假性治疗组(-49.6 $\mu$ m)CRT平均降低的均值明显较大(均 $P<0.001$ )。

OCT可定量检测黄斑水肿的范围及厚度,其可重复性为临床横向对比及纵向分析提供了可能,为DME治疗方案的研究提供了重要工具。目前OCT已被广泛运用于临床及科研,已成为DME治疗指南中推荐的检查,运用OCT对DME进行人工智能的筛查及随诊已成为研究新热点<sup>[21]</sup>。

**4.1.2 视网膜各层厚度** 研究发现,在眼底出现可见的微血管病变之前已经发生视网膜神经病变<sup>[22-25]</sup>。视网膜厚度可以间接反映神经节细胞及其轴突等的数量变化,因而通过检测其厚度,可以间接反映细胞的活性,判断视网膜的健康程度<sup>[22]</sup>。Park等<sup>[23]</sup>对无DR的2型DM患者与正常健康人群进行OCT检测,发现与正常健康人群相比DM患者RNFL厚度明显变薄,提示OCT可以检测无DR的DM患者早期视网膜损伤情况;史强等<sup>[24]</sup>研究表明DM患者在发生DR前会出现RNFL变薄、视功能对比敏感度下降;尹玉如等<sup>[25]</sup>研究发现无DR的DM患者视盘周围RNFL厚度显著变薄,非增殖性糖尿病视网膜病(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组的RNFL厚度和放射状视盘周围毛细血管丛(radial peripapillary capillaries, RPC)血流密度显著降低。因此利用OCT对视网膜各层厚度进行定量研究,可以间接反映视网膜神经组织的情况,具有早期诊断、早期防治的重要意义。

**4.2 OCTA** OCTA现已成为对DR患者视网膜血管情况评估的重要检查,广泛运用于临床,为DR的诊断及疗效分析提供全面且可定量的信息。目前OCTA对DR的检测主要集中于视网膜微血管改变,包括视网膜微血管瘤、视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)及视网膜缺血情况,如FAZ面积及视网膜毛细血管密度等。OCTA可对无法在FFA上观察到的RPC情况进行评估,并一定程度反映DR患者视网膜神经的早期病变,其对

DR 患者血管改变的评估不仅可以作为 FFA 的补充为诊疗提供更全面的信息,还有利于阐明 DM 对视网膜血管的影响,发现 DR 的早期病变,并为 DR 的治疗提供更多思路。

**4.2.1 黄斑中心凹无血管区** 受 DR 影响,黄斑旁中心凹的血管组织异常代谢,引起 FAZ 的扩大及变形,这一改变也被认为是 DR 最早出现的临床体征。有研究应用 FFA 与 OCTA 同时检测 DR 患者的 FAZ 面积,发现两者有较高的一致性,证明 OCTA 技术的可靠性<sup>[26]</sup>。Takase 等<sup>[27]</sup>应用 OCTA 测量 63 例患者 FAZ 面积,得出表层血管网中 FAZ 面积在健康对照组、无 DR 的 DM 组、DR 组中分别为  $0.25 \pm 0.06$ 、 $0.37 \pm 0.07$ 、 $0.38 \pm 0.11 \text{mm}^2$ ,发现在眼底未出现临床征象视网膜病变的 DM 患者中 FAZ 面积较健康对照组增加,表明即使在视网膜病变发生之前,糖尿病患者眼部就已经显示出黄斑部的视网膜微循环损伤。提示 OCTA 可通过对 FAZ 面积的量化监测其改变,有助于对 DR 进行筛查及早期诊断,便于随访及疗效评价。

**4.2.2 视网膜微动脉瘤** 根据 DR 诊断标准,视网膜微动脉瘤(retinal microaneurysms, RMA)是 DR 早期形态学的特征性改变,RMA 是由于血管壁损伤后抗压能力降低而导致的局部扩张。

Mendis 等<sup>[28]</sup>运用 FFA 对 10 名健康受试者进行检测,并对 5 只尸体眼进行组织学研究,对两组中来自等效视网膜区域的毛细血管进行形态学和定量分析。在组织学标本中,浅表毛细血管网的密度显著大于深层毛细血管网的密度,但仅 30% 的 FFA 图像提供了与组织学相匹配的清晰毛细血管图像,FFA 图像中的毛细血管网络密度始终低于组织学图像,其提供的有关浅表毛细血管网络的形态学信息不完整,而有关深层毛细血管网络的信息则更少;Haritoglou 等<sup>[29]</sup>研究发现 RMA 与 DME 形成密切相关,RMA 可能是 DME 发生的预兆。由于 OCTA 不存在荧光素渗漏,RMA 的形态及大小较准确,其可作为 FFA 检查的初步检测,有利于完整、准确地观察并量化 RMA 病变。同时提示临床可对 RMA 进行监测从而提前预防 DME 的发生。

**4.2.3 视网膜新生血管** RNV 是由于缺氧、缺血、创伤和肿瘤等原因使得促血管生长因子与血管生成抑制因子之间的平衡被打破而出现的增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)特征性体征,可导致玻璃体出血、视网膜脱离和视力丧失<sup>[30]</sup>。

Lee 等<sup>[31]</sup>通过对 8 例 DM 患者的 23 处视网膜病变进行观察,发现 OCTA 在观察 RNV 时相对于 FFA 更为清晰且检出率更高;Russell 等<sup>[32]</sup>通过对 PDR 患者 651 眼的 FFA 及 OCTA 检查结果进行回顾性分析发现,OCTA 有利于观察新生血管的细微变化,可显示 FFA 无法显示的病变。由于 OCTA 的分辨率较高,可检测到 FFA 无法显示的新生血管病变的细微变化,显像清晰,可重复性强,检出率高,在 RNV 的检测及疗效分析中有独特优势。

**4.2.4 视网膜毛细血管密度** RPC 是视盘区域特殊的毛细血管丛,具有血管较长、直及分支少等解剖特点,对高糖及缺血缺氧等病理刺激较敏感<sup>[33]</sup>,OCTA 可对无法在 FFA 上观察到的 RPC 的情况进行评估,并一定程度反映 DR 患者视网膜神经的早期病变。Rabiolo 等通过 OCTA 检测

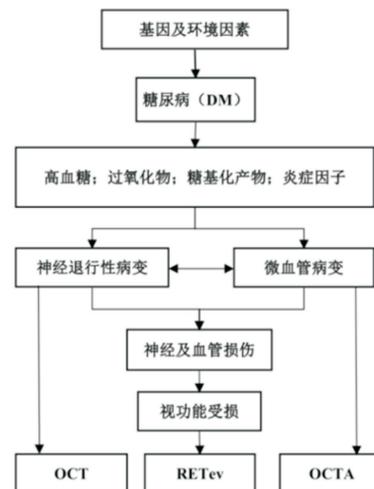


图 5 DR 病变过程及检测手段。

发现对照组(健康人群)、DM 组的 RPC 血流密度分别为  $0.466 \pm 0.015$ 、 $0.448 \pm 0.043$  ( $P < 0.001$ ),与正常对照组相比,没有观察到 DR 临床指征的 DM 患者 RPC 灌注密度更低<sup>[34]</sup>。Cao 等<sup>[35]</sup>研究发现 RPC 血管密度与 RNFL 厚度及最佳矫正视力呈负相关;李海东等<sup>[36]</sup>发现与健康体检者比较,NDR 组患眼平均及各象限 RPC 血流密度均降低。

目前临床上 OCTA 主要运用 RMA、RNV 等指标评价较晚期 DR 病变,而 RPC 主要用于青光眼、前部缺血性视神经病变等疾病中对于神经系统病变的检测。近年来对 RPC 的研究提示在 DR 视网膜黄斑区发生微血管改变之前,RPC 的血流灌注已经受到影响。OCTA 提供的 RPC 情况,在没有出现 DR 诊断指征的 DM 患者中视网膜的血流灌注已经出现了损伤,同时血流密度的改变与视网膜神经组织的损伤存在一定的相关性,提示 RPC 血流密度的改变可以在一定程度反映 DM 患者视网膜神经的早期病变。

## 5 小结及展望

DR 对神经及血管的损伤较难逆转,如何实现 DR 早期诊断、早期治疗是一项重要的社会课题。现阶段实现 DR 的早期诊断仍有困难。一方面,昂贵的检测费用以及现有技术手段限制了对 DR 的筛查,如临床上的 DR 患者多合并有心脏、肾脏等方面的全身疾病,一部分患者不适合行 FFA 等检查;眼底检查等操作不可量化、对技术要求较好,不适用于基层医院及内分泌等相关科室的筛查。另一方面,目前临床对 DR 患者的检测及诊治主要针对于微血管损伤及视功能发生损害之后,视功能受到损害之前患者对眼底的检查不够重视。

OCT、OCTA 以及 RETeval 等检查方便快捷、非侵入、依从性高,其检测结果可量化、结果解释简单,可全面、便捷地提供神经组织、血管组织、电生理功能等可定量信息(图 5)。在疾病诊断方面,这三种检测手段可重复性强,检测结果可量化,为未来 AI 诊治及远程诊断提供可能性;在治疗方面,这三种检测手段可以分别从神经、血流及视网膜电生理方面,以 NVU 作为整体反映 DR 患者视网膜的早期病理性改变,灵敏全面地在 DM 患者眼底出现不可逆病变之前,检测高血糖对视网膜造成的损伤,在视网膜神经系统受到不可逆损伤前进行临床干预。研究神经血管损伤及其与 DR 危险因素的相关性,为 DR 的早期诊断及治疗提供了新的思路,对 DR 患者的预后改善具有重大意义。

## 参考文献

- 1 Relhan N, Flynn HW Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(3):205-212
- 2 Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal neurodegeneration in the course of diabetes - pathogenesis and clinical perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(8):805-809
- 3 Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23-33
- 4 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *PNAS* 2016;113(19):E2655-E2664
- 5 Wang SH, Zuo YQ, Wang N, et al. Fundus fluorescence angiography in diagnosing diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* 2017; 33(6):1328-1332
- 6 Lee CS, Lee AY, Sim DA, et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):101-10.e1
- 7 Kato K, Kondo M, Sugimoto M, et al. Effect of pupil size on flicker ERGs recorded with RETeval system: new mydriasis-free full-field ERG system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3684-3690
- 8 Fukuo M, Kondo M, Hirose A, et al. Screening for diabetic retinopathy using new mydriasis-free, full-field flicker ERG recording device. *Sci Rep* 2016;6:36591
- 9 Değirmenci MFK, Demirel S, Batoğlu F, et al. Role of a mydriasis-free, full-field flicker ERG device in the detection of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2018;137(3):131-141
- 10 Zeng Y, Cao D, Yang D, et al. Screening for diabetic retinopathy in diabetic patients with a mydriasis-free, full-field flicker electroretinogram recording device. *Doc Ophthalmol* 2020; 140(3):211-220
- 11 Laíns I, Wang JC, Cui Y, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res* 2021;84:100951
- 12 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2161-2162
- 13 Sambhav K, Grover S, Chalam KV. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol* 2017;62(6):838-866
- 14 Maa AY, Feuer WJ, Davis CQ, et al. A novel device for accurate and efficient testing for vision-threatening diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2016;30(3):524-532
- 15 Fukuo M, Kondo M, Hirose A, et al. Screening for diabetic retinopathy using new mydriasis-free, full-field flicker ERG recording device. *Sci Rep* 2016;6:36591
- 16 Al-Otaibi H, Al-Otaibi MD, Khandekar R, et al. Validity, usefulness and cost of RET eval system for diabetic retinopathy screening. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6(3):3
- 17 Zeng YK, Cao D, Yu HH, et al. Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103(12):1747-1752
- 18 Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography—current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(3):213-221
- 19 Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M, et al. Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(6):1165-1172
- 20 Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914
- 21 Ozcaliskan S, Balci S, Karasu B, et al. Effect of optical coherence tomography patterns on one-year outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30(2):149-153
- 22 Kapoor R, Whigham BT, Al-Aswad LA. Artificial intelligence and optical coherence tomography imaging. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(2):187-194
- 23 Park HYL, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95(9):1223-1228
- 24 史强, 董晓敏, 张明, 等. 早期糖尿病眼底黄斑区形态及视功能改变的临床研究. *国际眼科杂志* 2020;20(9):1519-1523
- 25 尹玉如, 焦万珍, 赵博军. 糖尿病患者视网膜神经组织变性及其血管损伤研究. *中华眼底病杂志* 2022;38(1):27-33
- 26 Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(7):695-702
- 27 Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-2383
- 28 Mendis KR, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5864-5869
- 29 Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014; 34(1):157-164
- 30 Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6(3):489-499
- 31 Lee CS, Lee AY, Sim DA, et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):101-110.e1
- 32 Russell JF, Flynn HW Jr, Sridhar J, et al. Distribution of diabetic neovascularization on ultra-widefield fluorescein angiography and on simulated widefield OCT angiography. *Am J Ophthalmol* 2019; 207:110-120
- 33 Yu PK, Cringle SJ, Yu DY. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fibre layer in the normal human retina. *Exp Eye Res* 2014;129:83-92
- 34 Lee MW, Lee WH, Ryu CK, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer and microvasculature in prolonged type 2 diabetes patients without clinical diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(2):9
- 35 Cao D, Yang DW, Yu HH, et al. Optic nerve head perfusion changes preceding peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in preclinical diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47(2):219-225
- 36 李海东, 方伟, 吴素兰, 等. OCTA 定量分析无临床可见糖尿病视网膜病变的 2 型糖尿病患者视盘旁血流密度. *国际眼科杂志* 2021; 21(5):915-918