

# OCTA 在无视网膜病变的糖尿病患者中应用的 Meta 分析

刘自强<sup>1</sup>, 邓宇<sup>1</sup>, 接传红<sup>1</sup>, 王建伟<sup>1</sup>, 宋小花<sup>1</sup>, 陈韵如<sup>2</sup>, 李媛媛<sup>1</sup>

引用:刘自强,邓宇,接传红,等. OCTA 在无视网膜病变的糖尿病患者中应用的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022; 22(11): 1836-1843

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81874494);首都卫生发展科研专项(No.2020-2-4182,2020-3-4184);北京市中医药科技发展资金项目(No.JCZX-2020-14);中国中医科学院科技创新工程(No.CI2021A02604)

作者单位:<sup>1</sup>(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;  
<sup>2</sup>(100029)中国北京市,北京中医药大学循证医学中心

作者简介:刘自强,在读博士研究生,研究方向:糖尿病眼病。

通讯作者:接传红,毕业于中国中医科学院,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,糖尿病眼病科主任,研究方向:糖尿病眼病. jiechuanhong@163.com

收稿日期:2021-12-07 修回日期:2022-10-19

## 摘要

**目的:**采用 Meta 分析方法评价光学相干断层扫描血管成像(OCTA)在无视网膜病变的糖尿病(NDR)患者中的应用。

**方法:**计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、CBM、PubMed、Embase 数据库以查找相关研究,检索时间为建库至 2021-10。两名研究者独立筛选文献、提取资料,并采用 NOS 量表评价纳入研究质量,使用 RevMan 5.3 软件和 STATA 软件进行 Meta 分析和发表偏倚评价,对异质性较大的结果进行敏感性分析,确保结果的准确性。

**结果:**共纳入 44 项研究,包括 NDR 患者 2053 例 2600 眼,健康对照组患者 1775 例 2117 眼,对黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积、周长,FAZ 旁 300 $\mu$ m 内的血流密度(FD300)、非圆指数(AI)、黄斑区血流密度(VD)、神经节细胞复合体(GCC)厚度和视网膜神经纤维层(RNFL)厚度等 17 个指标进行了 Meta 分析,Meta 分析结果显示:NDR 组的 FAZ 浅层毛细血管丛(SCP)、深层毛细血管丛(DCP)面积、周长均高于健康对照组,FD300、黄斑区 VD、RNFL 厚度均低于健康对照组(均  $P < 0.05$ );NDR 组的 AI 值略高于健康对照组,GCC 厚度、视乳头周围 VD 低于健康对照组,但组间均无差异( $P > 0.05$ )。

**结论:**相比对健康对照组,NDR 患者 FAZ 面积、周长增大,黄斑区 VD、RNFL 厚度降低,存在早期视网膜微血管损伤和神经退行性病变,OCTA 可以作为 DR 早期诊断的辅助工具。

**关键词:**光学相干断层扫描血管成像(OCTA);糖尿病;无视网膜病变;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.15

## Meta-analysis of OCTA in diabetic patients without retinopathy

Zi-Qiang Liu<sup>1</sup>, Yu Deng<sup>1</sup>, Chuan-Hong Jie<sup>1</sup>, Jian-Wei Wang<sup>1</sup>, Xiao-Hua Song<sup>1</sup>, Yun-Ru Chen<sup>2</sup>, Yuan-Yuan Li<sup>1</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81874494); Capital Health Development Research Project (No.2020-2-4182, 2020-3-4184); Beijing Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Fund (No. JCZX-2020-14); Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No.CI2021A02604)

<sup>1</sup>Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; <sup>2</sup>Center for Evidence-based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Correspondence to:** Chuan-Hong Jie. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. jiechuanhong@163.com

Received: 2021-12-07 Accepted: 2022-10-19

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the application of optical coherence tomography angiography (OCTA) in diabetic patients without retinopathy (NDR) by Meta-analysis.

• **METHODS:** CNKI, WanFang Data, VIP, CBM, PubMed, and Embase databases were searched for relevant studies. The retrieval time was from the establishment of the database to October 2021. Two investigators independently screened the literature, extracted data and evaluated the quality of the included studies using the NOS scale. Meta-analysis and publication bias evaluation was performed using RevMan 5.3 and STATA, and sensitivity analysis was performed for results with large heterogeneity to ensure the accuracy of the results.

• **RESULTS:** A total of 44 studies, including 2053 patients (2600 eyes) with NDR and 1775 healthy control patients (2117 eyes), were included. The Meta-analysis was performed on 17 indexes including the area and perimeters of the foveal avascular zone (FAZ), the vascular density (VD) of FAZ-300 $\mu$ m (FD300), acircularity index (AI), VD of macular area, ganglion cell complex (GCC) thickness and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. Meta-analysis results showed that the area and perimeter of FAZ in superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) in the NDR group were higher than those of healthy control patients, and FD300, VD of macular area and RNFL thickness were all

lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ); The AI values in the NDR group were slightly higher than those in the normal control group, and the GCC thickness and VD of peri-optic papillary were lower than those in the control group, but there was no differences between the groups ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSIONS:** Compared to the healthy control group, NDR patients had increased FAZ area and perimetry, decreased VD of macular area and RNFL thickness and early retinal microvascular damage and neurodegenerative lesions. OCTA could be used as an auxiliary tool for early diagnosis of DR.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography (OCTA); diabetes; no retinopathy; Meta-analysis

**Citation:** Liu ZQ, Deng Y, Jie CH, et al. Meta-analysis of OCTA in diabetic patients without retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(11):1836-1843

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的并发症之一,是全球工作年龄阶段人群失明的主要原因<sup>[1]</sup>。而预防视力丧失的关键是早期发现 DR。现阶段,筛查 DR 主要是基于眼底检查,即检查 DR 的早期视网膜体征,如微动脉瘤、视网膜出血、渗出等<sup>[2]</sup>。然而研究发现,DR 视网膜微血管损伤和神经退行性病变的发生远远早于眼底检查中发现的视网膜病变<sup>[3]</sup>,因此 DR 临床前期的标志物和临床特征成为当今研究的热点。目前眼底荧光造影检查(fundus fluoresceography, FFA)是 DR 诊断和分级的金标准,而相比于传统的 FFA 而言,光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种较新的无创成像技术,可以通过收集反射的 OCT 信号幅度的变化,探测血管腔内的血细胞的运动,并逐层显示视网膜神经丛、量化微血管参数,将它们与视网膜功能和形态数据相关联,具有不需要注射荧光染料、检查速度快、可提供高清三维视图等多种优点,目前广泛应用于眼科临床<sup>[4]</sup>。在 DR 的应用方面,OCTA 可用于临床 DR 的诊断,甚至在 DR 临床前期检测到视网膜微血管系统和神经的改变,并对视网膜各层血流密度(vascular density, VD)、黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)面积、周长、视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度等进行定量分析<sup>[5]</sup>。目前有关于 OCTA 在 DR 临床前期中应用的荟萃分析尚不完善,本文搜集了关于 OCTA 在无视网膜病变的 DM(NDR)患者中应用的研究,并对结果进行 Meta 分析,评估 NDR 患者的视网膜微血管和神经变化,为 OCTA 在 DR 的早期应用提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

1.1.1 纳入标准 (1)中文或英文文章;(2)试验组为 NDR 患者或 DR 临床前期的患者;(3)对照组为健康人群;(4)以 OCTA 为检查方法;(5)可提供原始数据进行统计分析。

1.1.2 排除标准 (1)研究类型无对照,无法得出因果关系的结论;(2)文献综述、动物实验、会议文献等;(3)重复发表的文献;(4)无法提取数据的文献。

## 1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 本研究在 CNKI、WanFang Data、VIP、CBM、PubMed、EMbase 数据库检索 OCTA 在 NDR 患者中应用的相关文献,检索时间为建库至 2021-10。检索策略采用主题词和自由词相结合进行检索,英文关键词包括:“diabetic”“diabetes”“diabetes mellitus”“DM”“optical coherence tomography angiography”“OCT angiography”“OCTA”“angio-OCT”;中文关键词包括:“糖尿病”“DM”“光学相干断层扫描血管成像”“OCT 血管成像”“OCTA”等。

1.2.2 文献筛选与资料提取 文献筛选由 2 名研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧,则通过 2 名研究者讨论或由第三方仲裁解决;根据 OCTA 在 NDR 患者中的应用,提取纳入文献的资料。

1.2.3 纳入研究质量评价 由 2 名研究者独立采用 NOS 评分对纳入的文献进行质量评价,如遇分歧,则通过 2 名研究者讨论或由第三方仲裁解决。

统计学分析:统计软件采用 Revman5.3 软件和 STATA 软件。连续性变量使用均数差(MD)和 95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)作为疗效统计量。结合  $I^2$ 、 $P$  值检验研究间的异质性,若异质性较大,使用随机效应模型合并效应值,并采用敏感性分析进一步检验。为控制方法学的异质性,采用 Egger 法评估文献的发表偏倚。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 本次 Meta 分析共检索到文献 2546 篇,经过筛选,最终纳入文献 44 篇,合计 NDR 患者 2053 例 2600 眼,健康对照组患者 1775 例 2117 眼,文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本特点 纳入文献基本特点见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价 采用 NOS 量表对纳入的 44 项研究进行质量评价,质量评价的结果见表 1。有 1 项研究得了 9 分,27 项研究 8 分,11 项研究 7 分,4 项研究 6 分,1 项研究 5 分。NOS 得分表明大多数纳入的研究质量较高。

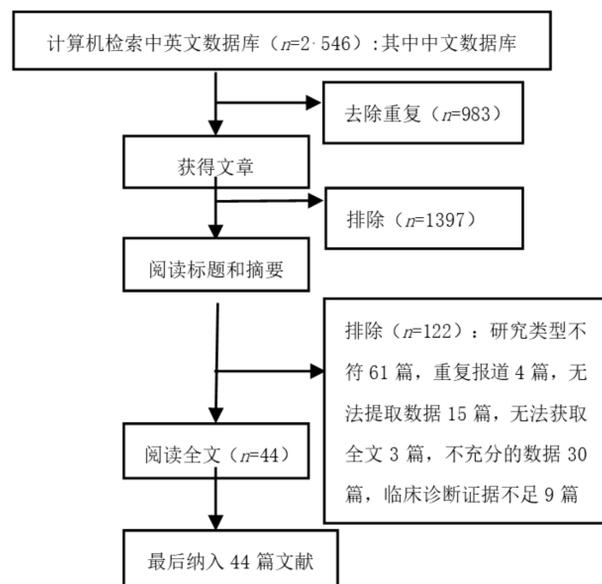


图 1 文献筛查流程图。

表1 纳入文献基本特点

纳入研究	国家	年龄(岁)		性别(男/女,例)		DM 类型	DM 病程 (a)	设备型号	扫描 范围	NOS (分)
		NDR 组	对照组	NDR 组	对照组					
杨晋 2021 <sup>[6]</sup>	中国	49.27±11.07	16.39±2.22	26/37	16/14	2	-	Optovue	M3	8
李晓东 2021 <sup>[7]</sup>	中国	51.38±8.2	53.44±7.03	16/14	16/24	2	9.06±3.97	Optovue	M6	8
李栋 2021 <sup>[8]</sup>	中国	49.1±2.2	49.3±2.1	60/38	60/40	2	-	-	M3	5
Oliverio 2021 <sup>[2]</sup>	意大利	34.1±14.8	49.5±16.8	-	-	1	11.4±10.4	Optovue	M3	8
		61.5±9.2	49.5±16.8	-	-	2	8.6±5.9	-	-	-
Temel 2021 <sup>[9]</sup>	土耳其	52.6±14.4	47.8±12.0	14/16	14/13	1/2	12.5±13.3	Optovue	M6	7
Agra 2021 <sup>[10]</sup>	巴西	60±8	60.0±11.0	20/10	21/9	2	-	Optovue	M6	7
Stulova 2021 <sup>[11]</sup>	俄罗斯	-	-	-	-	1	10.5	Optovue	M3	8
Chen 2021 <sup>[12]</sup>	中国	22.69±3.5	23.94±2.3	12/24	18/16	1	13.43±5.44	Optovue	M6	8
Bontzos 2021 <sup>[13]</sup>	英国	53.07±8.84	48.22±10.71	28/26	27/27	-	4.62±2.16	Optovue	M6	8
Li 2021 <sup>[14]</sup>	中国	53±10	53±11	-	10/25	2	9.2±6.0	Optovue	M3	7
胡云燕 2020 <sup>[15]</sup>	中国	58.77±12.13	55.16±12.50	38/28	31/31	2	-	Optovue	M6 O4.5	8
谢可人 2020 <sup>[16]</sup>	中国	31.65±8.54	30.35±6.64	9/11	5/15	1	7.80±6.70	Optovue	M3	8
曾运考 2020 <sup>[17]</sup>	中国	57.88±11.24	55.53±13.85	12/15	17/23	2	8.95±3.86	Optovue	M6	8
张佳慧 2020 <sup>[18]</sup>	中国	-	50.3±13.6	-	4/4	2	-	Zeiss	M3	7
Park 2020 <sup>[19]</sup>	韩国	61±9.34	62.9±11.2	36/28	26/22	2	7.85±4.37	Optovue	M3	6
Ragkousis 2020 <sup>[20]</sup>	希腊	60.25±11.64	60.74±8.20	-	-	1/2	11.75±8.95	Optovue	M3/6	8
Forte 2020 <sup>[21]</sup> *	西班牙	34.52±11.05	41.82±8.97	-	-	1	15.23±10.51	Optovue	M3/6	8
		48.76±3.26	41.82±8.97	-	-	2	8.08±3.96	-	-	-
Choi 2020 <sup>[22]</sup>	韩国	62.5±12.1	62.9±12.9	33/22	24/24	2	17.9±7.7	Zeiss	M6	8
Fleissig 2020 <sup>[23]</sup> *	美国	49.6±14.39	50.5±13.48	-	-	1	30.3±10.29	Zeiss	M3	8
		55.75±12.12	50.5±13.48	-	-	2	12.31±9.7	-	-	-
Sousa 2020 <sup>[24]</sup>	葡萄牙	35.6±10.4	31.8±8.2	-	-	1	-	Optovue	-	7
Yang 2020 <sup>[25]</sup>	中国	68.6±8.2	66.8±7.8	-	-	2	15.1±5.2	Optovue	M3 O4.5	8
Zhu 2019 <sup>[26]</sup>	中国	61.53±7.7	58.54±8.66	17/17	12/23	2	7.74±5.11	Optovue	M3	8
杨军兴 2019 <sup>[27]</sup>	中国	-	-	20/23	13/13	2	-	Optovue	M3	6
Conti 2019 <sup>[28]</sup>	美国	64.3	64.8	16/15	17/20	-	-	Optovue	-	6
Meshi 2019 <sup>[29]</sup>	美国	58.5±14.6	58.9±9.0	18/17	12/19	1/2	9.23±9.3	Optovue	M3	8
Palochak 2019 <sup>[30]</sup>	美国	-	-	11/10	4/13	1/2	9.3±7.6	Optovue	M3	8
Rosen 2019 <sup>[31]</sup>	美国	57.69±9.59	59.7±7.89	18/18	20/20	1/2	-	Optovue	M3	7
Tan 2019 <sup>[32]</sup>	中国	52.7±11.91	52.5±9.11	46/44	31/55	2	5.47±5.34	Optovue	M3	8
郑丹 2018 <sup>[33]</sup>	中国	-	52.00±7.44	-	14/12	2	-	Optovue	M3	8
Onishi 2018 <sup>[34]</sup>	美国	57.24±9.76	49.99±17.51	16/40	7/2	-	11.00±14.71	Optovue	M3	7
Cao 2018 <sup>[35]</sup>	中国	57.4±13.5	53.7±9.4	33/38	34/33	2	6.6±1.9	Optovue	M6	8
Lee 2018 <sup>[36]</sup>	韩国	56.6±12.8	60.1±13.1	44/30	16/18	2	3.1	Optovue	M3	8
Lee 2018 <sup>[37]</sup>	韩国	58.5±12.1	57.4±11.2	12/19	15/15	-	9.6±5.4	Zeiss	M3	7
Lei 2018 <sup>[38]</sup>	中国	61±9	45.3±13.5	-	23/36	-	-	Zeiss	M3	7
Li 2018 <sup>[39]</sup>	中国	54.45±7.24	54.05±7.39	20/24	14/26	2	6.64±4.24	Optovue	M3/6 O4.5	9
Yasin 2018 <sup>[40]</sup>	英国	54±10.7	48±17.8	-	-	-	-	Optovue	M3	7
王健 2017 <sup>[41]</sup>	中国	54.6±1.4	54.1±1.3	11/11	18/22	2	10.7±0.5	Optovue	M3/6	8
Roberts 2017 <sup>[42]</sup>	美国	57±10	50±18	20/7	10/16	1/2	11±15	Optovue	M3	8
Carnevali 2017 <sup>[43]</sup>	意大利	22±2	23±2	14/11	14/11	1	11±4	Zeiss	M3	8
Goudot 2017 <sup>[44]</sup>	法国	51±17	51±17	7/15	7/15	1/2	4.8±4.1	Optovue	M3	8
Mastropasqua 2017 <sup>[45]</sup>	意大利	-	64.5±7.6	-	-	2	-	Optovue	M3	8
Nesper 2017 <sup>[46]</sup>	美国	50±18	57±10	20/7	10/16	1/2	11±15	Optovue	M3	8
de Carlo 2015 <sup>[47]</sup>	英国	60±20.55	54±11.61	18/21	11/11	1/2	-	Optovue	M3	7
Takase 2015 <sup>[48]</sup>	日本	62.9±9.8	62.8±11.3	10/14	9/10	-	-	Optovue	M3	6

注:对照组:健康人群。M3:图像扫描模式为中心凹 3mm×3mm 血流模式;M6:图像扫描模式为中心凹 6mm×6mm 血流模式;O4.5:视盘 4.5mm×4.5mm 血流模式;\*:此临床研究数据按糖尿病类型分开描述。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 FAZ** 在 FAZ 面积的 Meta 分析上,SCP 层纳入 38 项研究,DCP 层纳入 10 项研究,两组 Meta 分析数据均表明:NDR 组 SCP 层、DCP 层 FAZ 面积均大于健康对照组,差异具有统计学意义[ $MD=0.03,95\%CI(0.02\sim 0.05)$ ]; $MD=0.07,95\%CI(0.02\sim 0.11)$ ],森林图见图 2、3;关于 FAZ 周长的 Meta 分析,SCP 层纳入 9 项研究,DCP 层纳入 7 项研究,数据表明:NDR 组 SCP 层、DCP 层 FAZ 周长均大于健康对照组,差异具有统计学意义[ $MD=0.13,95\%CI(0.04\sim 0.22)$ ]; $MD=0.11,95\%CI(0.04\sim 0.18)$ ];在 FD300 的 Meta 分析上,共纳入 9 项研究,结果显示:NDR 组 FD300 低于健康对照组[ $MD=-2.08,95\%CI(-3.10\sim -1.07)$ ],差异有统计学意义( $P<0.0001$ );在非圆度指数(acircularity index, AI)的 Meta 分析上,共纳入 7 项研究,结果显示:NDR 组 AI 略高于健康对照组[ $MD=0.01,95\%CI(-0.00\sim 0.03)$ ],但两组差异无统计学意义( $P=0.09$ ),见表 2。进一步对异质性较大的 FAZ 面积-SCP、FAZ 面积-DCP、FAZ 周长-SCP、FD300 指标进行敏感性分析,逐一剔除研究后发现异质性均无明显下降;AI 指数剔除 Stulova 2021 研究后异质性较前明显下降,但两组间差异仍无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.4.2 血流密度** 对黄斑区整体、黄斑中心凹、黄斑旁中心凹、黄斑中心凹周围区 VD 的 SCP 和 DCP 层进行 Meta 分析,结果显示:NDR 组在黄斑各区域、浅层和深层的 VD 均低于健康对照组,且差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。进一步对异质性较大的黄斑区整体 VD-SCP、黄斑区整体 VD-DCP、黄斑旁中心凹 VD-DCP 指标进行敏感性分析,逐一剔除研究后发现异质性均无明显下降。

**2.4.3 视神经相关指标** NDR 组和健康对照组的神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)层厚度的 Meta 分析共纳入 4 项研究,结果显示:NDR 组 GCC 厚度低于健康对照组[ $MD=-0.85,95\%CI(-3.37\sim 1.67)$ ],但两组差异无统计学意义( $P=0.51$ );RNFL 厚度的 Meta 分析共纳入 2 项研究,结果显示:NDR 组 RNFL 厚度低于健康对照组[ $MD=-4.60,95\%CI(-7.66\sim -1.55)$ ],但两组差异无统计学意义( $P=0.003$ );视乳头周围 VD 的 Meta 分析共纳入 3 项研究,结果显示:NDR 组视乳头周围 VD 低于健康对照组[ $MD=-1.31,95\%CI(-2.52\sim 0.26)$ ],但两组差异无统计学意义( $P=0.11$ ),见表 4。

**2.5 发表性偏倚** 使用 Egger 检验评估纳入文献的发表性偏倚,其中 SCP 层 FAZ 面积、周长和 DCP 层黄斑区整体 VD 的漏斗图不对称(图 4~6),同时进行 Egger 偏倚检验  $P<0.05$ ,提示存在一定的发表偏倚,其余 13 项研究 Egger 结果均大于 0.05,提示不存在明显的发表偏倚。

## 3 讨论

DR 是一种可导致视力丧失的血管神经性疾病,其发病机制尚不完全明确,多数研究认为其病理过程主要包括周细胞及内皮细胞丢失、基底膜增厚、管腔狭窄或闭塞、新生血管形成、视神经损伤等<sup>[49]</sup>。目前有研究发现视网膜微血管损害和神经损伤发生于 DR 的早期阶段,甚至可能早于临床可见的视网膜损伤<sup>[50]</sup>。因此,如何检测和量化 NDR 患者的血管神经变化成为目前研究的热点和难点。而 OCTA 是一种新型非侵入性的成像技术,它通过分析管腔内红细胞运动的反射率和散射差异,能对 FAZ 形态大小、黄斑区 VD、RNFL 层厚度等进行定量测量,这为 NDR

患者的早期微血管和神经检测提供可能<sup>[51]</sup>。

FAZ 是由浅层毛细血管、深层毛细血管共同划定的区域,呈圆形或椭圆形,面积约为  $0.231\sim 0.280\text{mm}^2$ ,其大小形态的变化和周围毛细血管的 VD 可反映视网膜缺血的程度<sup>[52-53]</sup>。研究表明,DR 患者 FAZ 结构发生变化,主要表现为 FAZ 面积和周长的扩大、中心凹毛细血管丛稀疏等,并与 DR 病情严重程度呈正相关<sup>[54-55]</sup>。然而目前 FAZ 大小、形态等的变化在 NDR 患者中尚存在争议。本次 Meta 分析结果发现 NDR 患者 SCP、DCP 层的 FAZ 面积和周长均高于健康对照组,分析可能与 NDR 患者黄斑区进行性毛细血管脱落、闭合等有关<sup>[56]</sup>。但 Gołębiewska 等<sup>[57]</sup>、de Carlo 等<sup>[47]</sup> 研究发现 FAZ 面积在 NDR 患者中无显著变化,考虑 FAZ 大小存在个体差异,与糖尿病类型、年龄、早产史等多种因素密切相关<sup>[58]</sup>。因此, OCTA 中 FAZ 大小可能不能作为 NDR 的敏感生物标志物<sup>[59]</sup>。AI 代表 FAZ 形态的不规则性,是评价 FAZ 区域毛细血管损伤及黄斑缺血程度的指标。Li 等<sup>[53]</sup> 通过临床研究发现,相比于健康人群, NDR 患者中 AI 增大,并随着 DR 严重程度增加。但本次 Meta 分析中 NDR 组的 AI 仅略高于正常对照组,且结果无统计学意义, AI 可能不是检测 NDR 中微血管改变的敏感指标,但因当前的研究中对该指标涉及较少,将来需要更多高质量研究对此结论做进一步论证。此外,由于靠近 FAZ 的毛细血管呈单层分布, DM 患者内皮细胞丢失导致的毛细血管脱离更容易在 FAZ 附近检测到,因此 FD300 可以敏锐反映黄斑中心凹附近 VD 的变化<sup>[60]</sup>。本次 Meta 分析发现 NDR 患者 FD300 明显低于健康对照组,这与既往多数研究结论基本一致。因此, FD300 可作为 DR 临床前期的敏感指标。

视网膜 VD 是 DR 早期的病理改变之一,其主要表现为黄斑区 VD 的下降,甚至形成完全的无灌注区,这与高糖状态下黄斑区毛细血管网持续性缺血缺氧、组织丧失和功能受损等密切相关<sup>[61]</sup>。本次 Meta 分析对黄斑区浅层、深层、整体、中心凹、旁中心凹、周围区 VD 进行统计分析,发现相比于健康对照组, NDR 患者黄斑各区域、深层、浅层 VD 均显著下降,且结果具有统计学意义,这与绝大多数临床研究结果一致。Wang 等<sup>[62]</sup> 进一步通过临床研究发现黄斑 DCP 血流密度的改变主要出现在无到早期 DR 患者中,而在晚期 DR 患者中, VD 的改变主要出现在 SCP 层。但在本次 Meta 分析中 NDR 患者 SCP 及 DCP 均存在 VD 的显著下降,而对于两者的差异性未能行进一步分析比较。此外,此次结果中 SCP 层、DCP 层黄斑区整体 VD 和黄斑旁中心凹 DCP 层 VD 结果异质性较大,逐一剔除研究后异质性均无明显下降,可能异质性是由于不同的 OCTA 设备计算方式有误差,或者不同国家、不同人种的患者血流密度存在差异所致。总的来说, OCTA 可以评估 NDR 患者与视网膜黄斑 VD 改变之间的关系,为临床早期诊断 NDR 提供帮助。

视网膜的神经元、神经节细胞和 RNFL 与毛细血管网紧密连接,进一步与神经胶质细胞、周细胞和内皮细胞共同形成功能性血管神经单元。同时神经组织的血供主要来源于视网膜毛细血管网络,因此在 DR 临床前期,微血管损伤的同时亦伴有视网膜神经退行性改变。研究表明, DR 的神经退行性改变主要包括视网膜神经元凋亡、GCC 层和 RNFL 层变薄。本次 Meta 分析对 GCC 厚度、RNFL 厚度和视乳头 VD 分别纳入了 4 篇、2 篇和 3 篇研究,发现

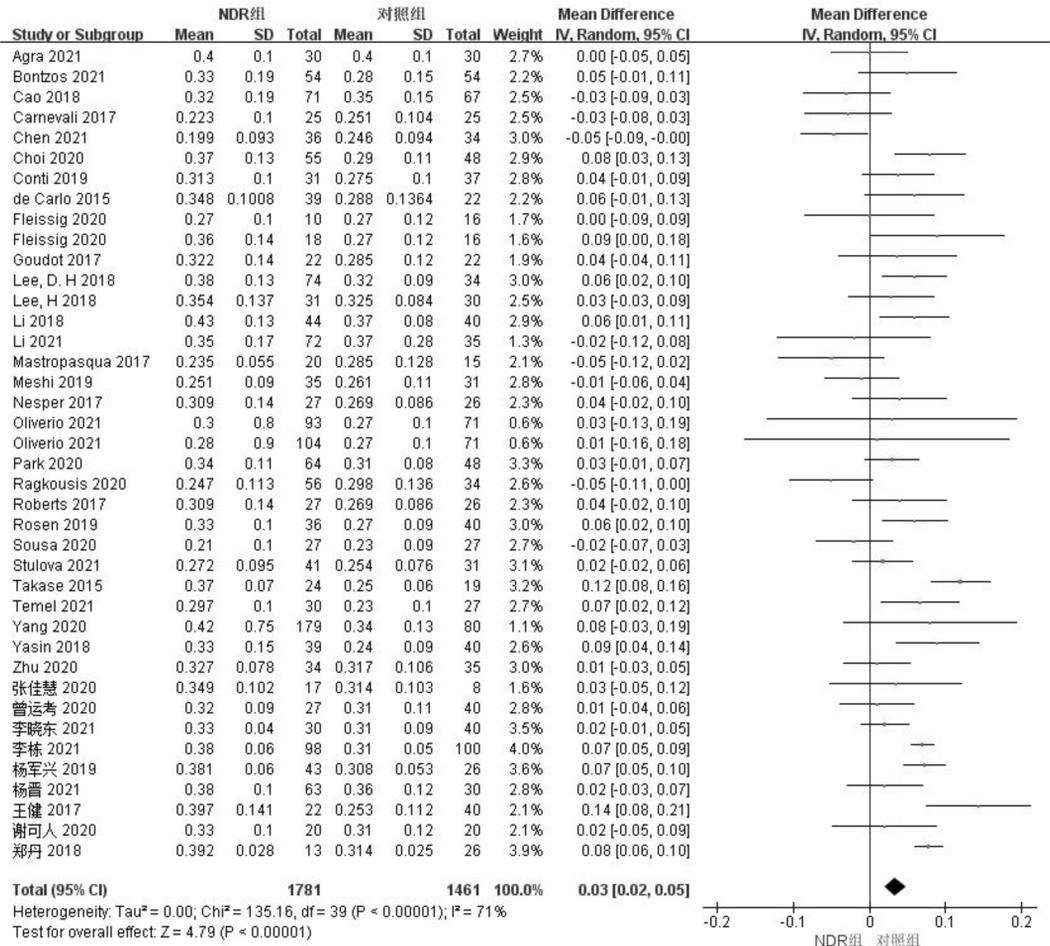


图2 NDR组和对照组的FAZ面积-SCP的Meta分析。

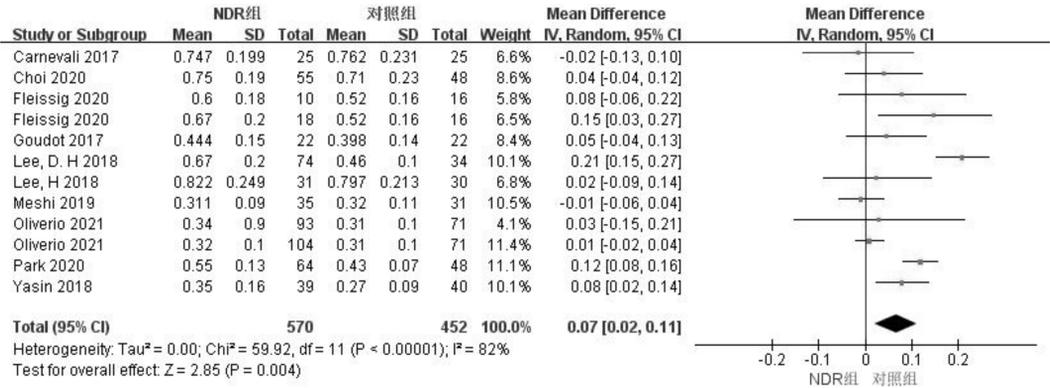


图3 NDR组和对照组的FAZ面积-DCP的Meta分析。

表2 NDR组和对照组FAZ相关指标的Meta分析汇总表

评价指标	研究文献量(篇)	样本量(NDR/对照组,例)	异质性检验		统计学方法	Meta分析结果		Egger P
			I <sup>2</sup> (%)	P		合并效应值及95%CI	P	
FAZ面积-SCP	38	1781/1461	71	<0.00001	Random(IV)	0.03(0.02~0.05)	<0.00001	0.01
FAZ面积-DCP	10	570/452	82	<0.00001	Random(IV)	0.07(0.02~0.11)	0.004	0.764
FAZ周长-SCP	9	299/329	67	0.002	Random(IV)	0.13(0.04~0.22)	0.005	0.015
FAZ周长-DCP	7	232/259	0	0.59	Fixed(IV)	0.11(0.04~0.18)	0.002	0.915
FD300	9	549/375	73	0.0003	Random(IV)	-2.08(-3.10~-1.07)	<0.0001	0.433
AI	7	281/260	57	0.03	Random(IV)	0.01(-0.00~0.03)	0.09	0.106

注:对照组:健康人群。Random(IV):随机效应模型;Fixed(IV):固定效应模型。

NDR组的指标均低于健康对照组,其中RNFL厚度组间具有显著差异,而GCC层厚度和视乳头周围VD差异不显著。其中RNFL主要是由视神经节细胞的轴突构成,而轴

突大多无髓鞘,需要较多的能量供应,因此更容易受到视网膜缺血损伤<sup>[63]</sup>。本次Meta结果发现RNFL在DR临床前期出现显著变薄,这与Jia等<sup>[64]</sup>、Chai等<sup>[65]</sup>研究结果

表3 NDR组和对照组黄斑区血流密度的Meta分析

评价指标	研究 文献量(篇)	样本量 (NDR/对照组,例)	异质性检验		Meta分析结果			Egger P
			$I^2$ (%)	P	统计学方法	合并效应值及95%CI	P	
黄斑区整体 VD-SCP	25	1358/1148	93	<0.00001	Random(IV)	-1.51(-2.24~-0.77)	<0.0001	0.308
黄斑区整体 VD-DCP	22	1297/1012	82	<0.00001	Random(IV)	-1.46(-2.04~-0.88)	<0.00001	0.015
黄斑中心凹 VD-SCP	9	698/487	47	0.04	Fixed(IV)	-1.47(-2.05~-0.88)	<0.00001	0.959
黄斑中心凹 VD-DCP	6	444/330	28	0.2	Fixed(IV)	-1.35(-2.16~-0.55)	0.001	0.701
黄斑旁中心凹 VD-SCP	15	717/510	13	0.31	Fixed(IV)	-2.06(-2.47~-1.66)	<0.00001	0.517
黄斑旁中心凹 VD-DCP	15	757/540	77	<0.00001	Random(IV)	-1.70(-2.49~-0.90)	<0.0001	0.064
黄斑周围区 VD-SCP	6	388/260	0	0.71	Fixed(IV)	-2.12(-2.71~-1.53)	<0.00001	0.241
黄斑周围区 VD-DCP	6	218/187	27	0.24	Fixed(IV)	-2.63(-3.69~-1.57)	<0.00001	0.859

注:对照组:健康人群。

表4 NDR组和对照组GCC厚度、RNFL厚度、视乳头周围VD的Meta分析

评价指标	研究 文献量(篇)	样本量 (NDR/对照组,例)	异质性检验		Meta分析结果			Egger P
			$I^2$ (%)	P	统计学方法	效应量及95%CI	P	
GCC厚度	4	221/160	72	0.01	Random(IV)	-0.85(-3.37~1.67)	0.51	0.764
RNFL厚度	2	129/92	0	0.61	Fixed(IV)	-4.60(-7.66~-1.55)	0.003	-
视乳头周围VD	3	289/182	79	0.008	Random(IV)	-1.31(-2.52~0.26)	0.11	0.897

注:对照组:健康人群。

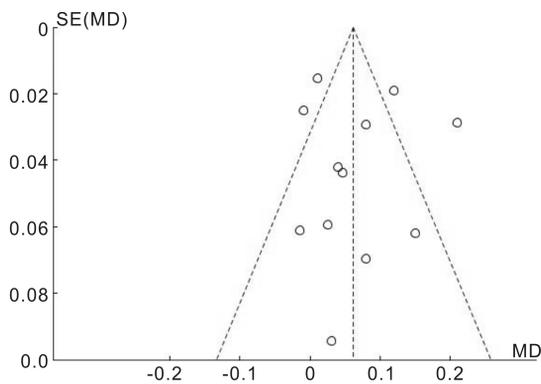


图4 FAZ面积-SCP的漏斗图。

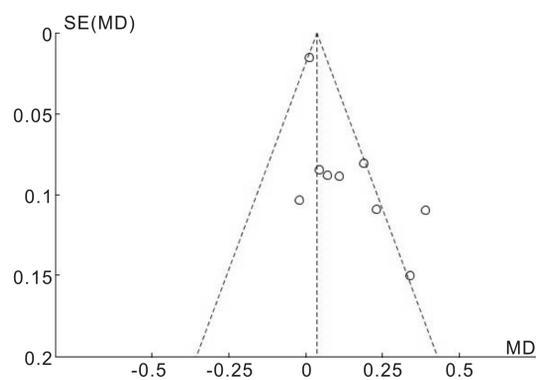


图5 FAZ周长-SCP的漏斗图。

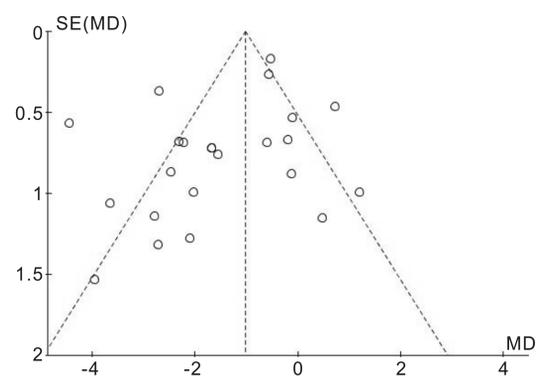


图6 黄斑区整体VD-DCP的漏斗图。

相一致,尽管有研究提出NDR患者的平均RNFL厚度没有显著变化<sup>[66]</sup>。而GCC厚度的变化一定程度上反映了视网膜细胞体、轴突及树突的改变,盘周VD的改变能够反映视网膜神经上皮层的灌注情况,尹玉如等<sup>[67]</sup>、Lee等<sup>[68]</sup>多个团队发现NDR患者存在黄斑GCC厚度变薄和盘周VD降低,与本次Meta结果不相一致,考虑可能与本次Meta纳入研究数目和样本量过少、研究间异质性较大有关,应进一步扩大样本量进行验证。

综上,本次Meta分析发现:相比于健康对照组,NDR患者FAZ面积、周长增大,黄斑区VD、RNFL厚度降低,提示NDR患者存在早期视网膜微血管损伤和神经退行性病变。但本次研究也存在研究样本量少、指标异质性较大、部分Meta结果存在一定发表性偏倚等局限性,建议后期多开展关于OCTA在DR患者临床前期中应用的相关研究,为OCTA在DR早期的临床应用提供可靠依据。

## 参考文献

- 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). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
- Oliverio GW, Ceravolo I, Bhatti A, et al. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2021;41(2):649-658
- Barot M, Gokulgandhi MR, Patel S, et al. Microvascular complications and diabetic retinopathy: recent advances and future implications. *Future Med Chem* 2013;5(3):301-314
- Suciu CI, Suciu VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2020;2020:6655021
- Borrelli E, Battista M, Sacconi R, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2021;10(1):20-25
- 杨晋, 贾凡, 王淑娜, 等. 无视网膜病变的糖尿病患者视网膜血管和神经变化分析:基于OCTA的研究. *眼科新进展* 2021;41(8):765-769
- 李晓东, 高彦, 王艳青, 等. 不同程度糖尿病视网膜病变患者黄斑

区血流的变化及意义:基于 OCTA 的评价. 眼科新进展 2021;41(4):338-342

8 李栋. 光学相干断层扫描血管成像在评估无视网膜病变糖尿病患者中的应用准确性分析. 中国药物与临床 2021;21(13):2320-2321

9 Temel E, Batioğlu F. Optical coherence tomography angiography findings of diabetic patients with and without retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(6):3124-3132

10 Agra CLDM, Lira RPC, Pinheiro FG, *et al.* Optical coherence tomography angiography: microvascular alterations in diabetic eyes without diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2021;84(2):149-157

11 Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, *et al.* OCTA and functional signs of preclinical retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2021;52(S1):S30-S34

12 Chen YJ, Khouri AS, Zarbin MA, *et al.* Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy. *Retina* 2021;41(7):1478-1486

13 Bontzos G, Kabanarou SA, Gkizis I, *et al.* Retinal neurodegeneration, macular circulation and morphology of the foveal avascular zone in diabetic patients: quantitative cross-sectional study using OCTA. *Acta Ophthalmol* 2021;99(7):e1135-e1140

14 Li H, Yu XB, Zheng BD, *et al.* Early neurovascular changes in the retina in preclinical diabetic retinopathy and its relation with blood glucose. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):220

15 胡云燕, 曾运考, 曹丹, 等. 无视网膜病变的糖尿病患者视网膜神经与血管损害及其相关性分析. 眼科新进展 2020;40(10):957-962

16 谢可人, 方英, 蒋琳, 等. OCTA 评估早期 1 型糖尿病患者视网膜血流改变. 国际眼科杂志 2020;20(5):891-895

17 曾运考, 杨大卫, 曹丹, 等. 早期不同分期糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度及血管结构改变. 中华实验眼科杂志 2020;38(9):783-787

18 张佳慧, 陈晓隆. 2 型糖尿病患者黄斑区结构改变与视力的相关性分析. 中华眼底病杂志 2020;36(5):370-373

19 Park YG, Kim M, Roh YJ. Evaluation of foveal and parafoveal microvascular changes using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes patients without clinical diabetic retinopathy in south Korea. *J Diabetes Res* 2020;2020:6210865

20 Raghkousis A, Kozobolis V, Kabanarou S, *et al.* Vessel density around foveal avascular zone as a potential imaging biomarker for detecting preclinical diabetic retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. *Semin Ophthalmol* 2020;35(5-6):316-323

21 Forte R, Haulani H, Jürgens I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina* 2020;40(2):333-344

22 Choi EY, Park SE, Lee SC, *et al.* Association between clinical biomarkers and optical coherence tomography angiography parameters in type 2 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(3):4

23 Fleissig E, Adhi M, Sigford DK, *et al.* Foveal vasculature changes and nonperfusion in patients with diabetes types I and II with no evidence of diabetic retinopathy. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol* 2020;258(3):551-556

24 Sousa DC, Leal I, Moreira S, *et al.* Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy. *Eye* 2020;34(2):307-311

25 Yang JY, Wang Q, Yan YN, *et al.* Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258

(3):513-520

26 Zhu TP, Li EH, Li JY, *et al.* Comparison of projection-resolved optical coherence tomography angiography-based metrics for the early detection of retinal microvascular impairments in diabetes mellitus. *Retina* 2020;40(9):1783-1792

27 杨军兴, 王淑娜, 胡玮, 等. 光学相干断层扫描血管成像在评估无视网膜病变糖尿病患者中的应用. 潍坊医学院学报 2019;41(2):139-141

28 Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, *et al.* Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):452-456

29 Meshi A, Chen KC, You QS, *et al.* Anatomical and functional testing in diabetic patients without retinopathy: results of optical coherence tomography angiography and visual acuity under varying contrast and luminance conditions. *Retina* 2019;39(10):2022-2031

30 Palochak CMA, Lee HE, Song J, *et al.* Retinal blood velocity and flow in early diabetes and diabetic retinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *J Clin Med* 2019;8(8):1165

31 Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, *et al.* Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density. *Am J Ophthalmol* 2019;203:103-115

32 Tan F, Chen Q, Zhuang XR, *et al.* Associated risk factors in the early stage of diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond)* 2019;6:23

33 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. 眼科新进展 2018;38(6):548-552

34 Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, *et al.* Importance of considering the middle capillary plexus on OCT angiography in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):2167-2176

35 Cao D, Yang DW, Huang ZN, *et al.* Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(5):469-477

36 Lee DH, Yi HC, Bae SH, *et al.* Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One* 2018;13(8):e0202103

37 Lee H, Lee M, Chung H, *et al.* Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2018;38(5):976-985

38 Lei JQ, Yi EH, Suo Y, *et al.* Distinctive analysis of macular superficial capillaries and large vessels using optical coherence tomographic angiography in healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):1937-1943

39 Li ZJ, Alzogool M, Xiao JH, *et al.* Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(10):1075-1082

40 Yasin Alibhai A, Moulton EM, Shahzad R, *et al.* Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy. *Ophthalmol Retina* 2018;2(5):418-427

41 王健, 陈松, 何广辉, 等. 无明显糖尿病视网膜病变的 2 型糖尿病患者黄斑区微血管改变的光相干断层扫描血管成像观察. 中华眼底病杂志 2017;33(1):15-18

42 Roberts P, Nesper PL, Onishi A, *et al.* Quantifying microvascular abnormalities with increasing disease severity in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1865

- 43 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
- 44 Goudot MM, Sikorav A, Semoun O, *et al.* Parafoveal OCT angiography features in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy: a qualitative and quantitative analysis. *J Ophthalmol* 2017; 2017:8676091
- 45 Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, *et al.* Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol* 2017;10(10):1545-1551
- 46 Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, *et al.* Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(6):BIO307-BIO315
- 47 de Carlo T, Chin A, Bonini Filho M, *et al.* Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa* 2015;35(11):2364-2370
- 48 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
- 49 Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vis Res* 2017;139:7-14
- 50 Tiedeman JS, Kirk SE, Srinivas S, *et al.* Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology* 1998;105(1):31-36
- 51 Le P, Zehden J, Zhang AY. Role of optical coherence tomography angiography imaging in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2021;21(10):42
- 52 Tick S, Rossant F, Ghorbel I, *et al.* Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5105-5110
- 53 Li H, Yu X, Zheng B, *et al.* Early neurovascular changes in the retina in preclinical diabetic retinopathy and its relation with blood glucose. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):220
- 54 Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, *et al.* Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology* 2017;124(2):235-244
- 55 Tang FY, Ng DS, Lam A, *et al.* Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep* 2017;7(1):2575
- 56 Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, *et al.* Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 2019;207:37-44
- 57 Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, *et al.* Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One* 2017;12(10):e0186479
- 58 Abay RN, Akdeniz GŞ, Katipoğlu Z, *et al.* Normative data assessment of age-related changes in macular and optic nerve head vessel density using optical coherence tomography angiography. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022;37:102624
- 59 Mahjoub A, Cherni I, Khayrallah O, *et al.* Contribution of optical coherence tomography angiography OCT-a in diabetic maculopathy. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;70:102904
- 60 Zhao S, He J, Qiu M, *et al.* Changes of blood flow in macular zone of patients with diabetic retinopathy at different stages evaluated by optical coherence tomography angiography. *J Fr Ophthalmol* 2022; 45(7):728-734
- 61 Sun ZH, Yang DW, Tang ZQ, *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye* 2021;35(1):149-161
- 62 Wang XG, Han YQ, Sun G, *et al.* Detection of the microvascular changes of diabetic retinopathy progression using optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2021;10(7):31
- 63 Wang L, Dong J, Cull G, *et al.* Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman Primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):2-9
- 64 Jia X, Zhong Z, Bao T, *et al.* Evaluation of Early Retinal Nerve Injury in Type 2 Diabetes Patients Without Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:475672
- 65 Chai QN, Yao YM, Guo CR, *et al.* Structural and functional retinal changes in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Ann Med* 2022;54(1):1816-1825
- 66 Chhablani J, Sharma A, Goud A, *et al.* Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6333-6338
- 67 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微血管损伤研究. *中华眼底病杂志* 2022;38(1):27-33
- 68 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