

视网膜血管床面积在糖尿病视网膜病变中的应用研究进展

蔡立维, 苏钰, 陈长征

引用: 蔡立维, 苏钰, 陈长征. 视网膜血管床面积在糖尿病视网膜病变中的应用研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(12): 2012-2016

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科
作者简介: 蔡立维, 武汉大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 陈长征, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. whuchenchzh@163.com
收稿日期: 2023-05-18 修回日期: 2023-10-26

摘要

视网膜血管床面积 (RVBA) 是在超广角荧光素血管造影 (UWFA) 图像中分割出的视网膜血管的面积总和, 是一个以平方毫米为单位的绝对值, 客观性较强。RVBA 主要受视网膜血管直径和长度的影响, 其增加或减少取决于局部缺血和血管生成之间的“竞争”, 可以提示视网膜血管形态上的细微改变。作为研究视网膜血管性疾病的新指标, 与既往常用的缺血指数 (ISI)、无灌注区面积 (NPA) 等相比, RVBA 可能具有更高的稳定性和准确性。目前, RVBA 主要被用于评估糖尿病视网膜病变 (DR) 的病程进展和疗效预后。与正常眼相比, DR 眼的视网膜总 RVBA 更大; 在抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗后 DR 眼的视网膜总 RVBA 下降。这些发现为研究 DR 中的微血管病变提供了有利支持。本文就 RVBA 在 DR 中的应用作一综述, 为 RVBA 在视网膜静脉阻塞 (RVO) 等其它视网膜血管性疾病中的临床研究提供参考。

关键词: 视网膜血管床面积; 糖尿病视网膜病变; 超广角荧光素血管造影

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.14

Research progress on the application of retinal vascular bed area in diabetic retinopathy

Li-Wei Cai, Yu Su, Chang-Zheng Chen

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang - Zheng Chen. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. whuchenchzh@163.com

Received: 2023-05-18 Accepted: 2023-10-26

Abstract

• Retinal vascular bed area (RVBA) is the total area of

retinal vasculature segmented by ultra - widefield fluorescein angiography (UWFA) images, and is an objective absolute value in square millimeter. RVBA is mainly affected by the diameter and length of retinal vessels, and whether RVBA increases or decreases depends on the “competition” between ischemia and angiogenesis, indicating subtle changes in retinal vascular morphology. As a new indicator for the study of retinal vascular diseases, RVBA may have higher stability and accuracy than the ischemia index (ISI) and non-perfusion area (NPA). RVBA is currently mainly used to evaluate the progression and prognosis of diabetic retinopathy (DR). It was found that retinal total RVBA in DR eyes was greater than the normal eyes and it decreased in DR eyes after anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment. These findings provide favorable support for the study of microvascular lesions in DR. In this article, the application of RVBA in DR was reviewed to provide a reference for the clinical study of RVBA in other retinal vascular diseases such as retinal vein occlusion (RVO).

• KEYWORDS: retinal vascular bed area; diabetic retinopathy; ultra-widefield fluorescein angiography

Citation: Cai LW, Su Y, Chen CZ. Research progress on the application of retinal vascular bed area in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):2012-2016

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是最常见的威胁视力的视网膜血管性疾病之一, 是工业化地区成人失明的主要原因^[1]。到 2040 年, 全球患病率预计将上升到 10.4%^[2]。作为 DR 常见的并发症, 糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是导致 DR 患者视力丧失和视力相关生活质量下降最常见的原因^[3]。因此, DR 和 DME 的病理生理机制、疾病进程和疗效预后一直是研究热点。既往常用的缺血指数 (ischemic index, ISI)、无灌注区面积 (nonperfusion area, NPA) 等由于图像失真、视网膜血管的变异性等会产生较大的测量误差, 影响与疾病相关性的评估^[4-5]。近年来, 有研究提出了视网膜血管床面积 (retinal vascular bed area, RVBA) 这一新指标^[6]。相较于 ISI、NPA 等, RVBA 可能具有更高的稳定性和准确性。目前, RVBA 多用于 DR 的相关研究中, 显示出良好的应用前景^[7-10]。因此, 本文就 RVBA 在 DR 中的研究作一综述, 以期为 RVBA 在各种视网膜血管性疾病中的临床研究提供参考。

1 RVBA 概述

视网膜血管的异常通常会影响到患者的视力,而视网膜缺血是许多视网膜血管性疾病的重要病理机制之一^[11]。过去在评估视网膜周边无灌注区时,使用 ISI(视网膜无灌注区面积/视网膜总面积)等比值来量化灌注减少的严重程度,以评估 DR 和 DME 的发生和进展^[12-18]。但是,由于视网膜是一个具有曲面的三维结构,因此任何二维的视网膜图像都存在失真。因为在将一个三维的对象转为二维的投影时,自然会将图像的外围区域“拉伸”,从而导致图像周边的像素比中心的像素更小^[12,19]。在小视野图像(如眼底标准 30 度图像)中,这种差异通常很小,因此可以被忽略。但在超广角(ultra-widefield, UWF)图像中,这种差异将导致测量结果产生较大误差^[12,19]。在这种情况下,ISI 的计算误差无法避免,因此其在临床研究中运用的有效性和可重复性受到质疑。

为了解决这个问题,Fan 等^[6]在 2018 年首次提出了 RVBA 的概念。RVBA 是在已经进行过周边矫正的 UWF 荧光素血管造影(ultra-widefield fluorescein angiography, UWFA)图像中对视网膜血管进行分割,然后计算出的视网膜血管的面积总和^[6]。它是通过 Optos 开发的一项立体投影软件来实现的。这个软件可以在保持视网膜角度的同时生成视网膜的二维 UWF 图像^[12],从而做到在图像中精确测量感兴趣的区域或病变,并将结果以平方毫米输出^[20]。RVBA 是通过 Optos 投影软件自动生成的指标^[6]。首先需要在血管造影的早期(45")、中期(2'30")和晚期(5')捕获以中心凹为中心的 UWF200°FA 图像,同时在引导眼位(鼻、颞、上和下)下拍摄每个时期的周边视网膜图像。使用软件将早期造影图像转换为立体投影图像。这种投影技术是通过 Optos 200Tx 和轴长为 24mm 的 Navarro UWF 眼睛模型的组合光学模型对每个像素进行光线追踪来实现的^[21]。投影通过保留角度来保持视网膜形状,从而校正 UWF 图像上的外围失真,保证在二维投影图像上测量的角度与在视网膜上测量的角度相同^[12]。并用该软件将 4 幅引导眼位图像自动拼接到标准图像上,从而得到造影早期所有图像的蒙太奇图像。最后,通过 Image J 软件对 UWFA 早期矫正后的蒙太奇图像进行二值化处理,使用 Optos 的软件将分割出的视网膜血管图像的所有像素相加得到 RVBA,结果以平方毫米输出。因此,RVBA 是一个自动生成的以平方毫米为单位的绝对值,客观性较强,主要反映视网膜血管的直径和长度这两种变量,提示视网膜血管形态上的细微改变。

由于改进的投影和测量方法,RVBA 更能精准地指示视网膜血管床,尤其是周边视网膜血管床的变化,可以用来研究视网膜血管性疾病的主要病理机制。那是否能将此技术应用于 ISI 等指标的测量呢? Singer 等^[22]指出,当使用这种方法测量正常人的视网膜时,由于周边血管边界的位置存在一些变异性,并不能得出一个稳定和一致的正常视网膜周边血管的范围,影响后续的 NPA 或 ISI 等参数的测量。并且在视网膜血管性疾病中,无灌注区可能涉及到远周部视网膜,从而导致远周部血管边界完全消失。由于无法精确测量单个患眼的血管系统的原始生理边界,对 NPA 或 ISI 计算会带来巨大且不可接受的误差^[4,23]。

因此,相对 ISI 和 NPA 等指标,RVBA 的一致性更好,是更稳定地反映视网膜血管循环的测量指标。已有研究证明,RVBA 也许可以作为一个更强大的生物标志物,来弥补上述指标中的缺陷^[6]。

2 RVBA 在正常眼中的应用

在 Fan 等^[6]对正常眼研究中,将视网膜分为以视盘中心为中心的四个象限:颞上象限、颞下象限、鼻上象限和鼻下象限;还用两个以中心凹为中心、半径为 10 和 15mm 的圆将 UWFA 图像划分为三个区域:后极部(半径为 10mm)、中周部(10~15mm)和远周部(>15mm),以评估 RVBA 在各区域中的分布。整个视网膜的平均 RVBA 为 42.3mm²,颞侧视网膜的 RVBA 最大,鼻侧视网膜最小。后极部视网膜的 RVBA 大于中周部和远周部。RVBA 与年龄呈负相关,65 岁以上受试者 RVBA 呈减小的趋势。未发现 RVBA 与性别、眼别、屈光不正、血压或眼压之间有任何关联。这一结果表明,基于 UWFA 的 RVBA 也许可以作为一个稳定的生物标志物,在 DR 等视网膜血管性疾病中得到有效应用。需要注意的是,这种矫正视网膜图像的方法只包含了轴长为 24mm 的模型眼,所以在轴长更长或更短的眼球中计算出的 RVBA 数值可能会产生一些测量误差。Min 等^[24]研究中也证实了这一点。对于轴长为 22.56mm 的受试者,当投影模型中不结合轴长信息时,其测量的视网膜面积的百分比误差将从 1.11% 上升到 13.41%。而使用结合轴长信息的立体投影技术,则可以更精确地测量视网膜特征。因此,在未来需要对眼底图像进行定量分析的研究中,应该尝试使用结合轴长信息的立体图形投影的算法,以获得更加精确的测量数据。

3 RVBA 在 DR 中的应用

3.1 RVBA 可反映 DR 的严重程度 DR 是一种常见的、威胁视力的视网膜血管性疾病,在糖尿病患者中患病率约为 35%^[25]。Fan 等^[7]对 62 只 DR 眼进行研究后发现,与正常眼相比,DR 眼的视网膜总 RVBA 更大。既往的研究发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的视网膜小动脉和小静脉口径更大;有视网膜病变的患者除了血管直径增加外,动静脉的迂曲程度也增加^[26]。在轻度和中度非增殖型 DR(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)中,普遍存在着毛细血管的迂曲、扩张,其它的改变还包括不规则的视网膜血管分支的形成,出现分流血管和毛细血管芽等^[27]。DR 中的这些微血管病变,包括微血管瘤(microaneurysms, MAs)、视网膜内微血管异常(intraretinal microvascular abnormalities, IRMAs)、静脉串珠、新生血管等,都可能被归入视网膜总 RVBA 中。因此,与正常眼相比,DR 眼的总 RVBA 增加。但是,DR 发生视网膜毛细血管的闭塞是病程发展的必然,将造成视网膜的缺血^[11]。从研究结果来看,可能是由于这些微血管病变增加了视网膜血管的总直径和总长度,抵消了无灌注造成的血管减少,最终视网膜总 RVBA 增加。

然而,与在光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)中 DR 眼中心凹周围血管密度降低的这一结果相反^[28-29],在以中心凹为中心,半径为 3mm 的区域内,DR 眼的 RVBA 也较正常对照组增加^[7]。这种差异可能是由于 RVBA 倾向于反映血

管形态,而 OCTA 主要检测血液的流动,并且它只能检测到比 0.3mm/s 的检测速度更快的血流^[30]。在这个区域内发生的微血管病变使 DR 中的 RVBA 增加,而在 OCTA 中血管密度降低可能是由于毛细血管血流速度的减慢以及在 OCTA 扫描所需的几秒钟内,一些毛细血管段内红细胞的移动刚好发生了间歇性暂停^[31-32]。

同时,他们的研究中还报道了 RVBA 与 DR 的严重程度相关^[7]。增殖型 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 眼的视网膜总 RVBA 高于 NPDR 眼, RVBA 由 56.2mm²增加到 66.1mm²^[7]。这可能是由于与 NPDR 相比, PDR 中有较多视网膜新生血管形成。有视盘新生血管(neovascularization of the optic disc, NVD)的眼比没有 NVD 的眼 RVBA 更大,表明 RVBA 确实与 DR 中的血管生成相关^[7]。PDR 眼的 RVBA 在后极部比 NPDR 眼大,但在中周部和远周部两组没有显著差异。这可能是因为 PDR 中存在大量的无灌注区,且主要位于周边,抵消了该区域中部分血管生成引起的 RVBA 的增加,因此两组的 RVBA 在中周部和远周部相似。值得注意的是,研究中排除了有玻璃体积血等可能影响图片质量的 PDR 眼。由于玻璃体积血会遮挡造影过程中的部分视网膜血管,从而可能导致 PDR 眼的 RVBA 降低,并且其降低程度可能随着积血范围的增大而增加,甚至低于 NPDR 眼。因此,对于能否直接得出 PDR 眼的视网膜总 RVBA 高于 NPDR 眼这一结论应持谨慎态度。并且,随着病程的发展,重度 NPDR 常常已经开始出现大量无灌注区^[17],会抵消一部分由于血管扩张和/或新生血管的形成引起的 RVBA 的增加,此时重度 NPDR 的视网膜总 RVBA 是否仍大于轻、中度 NPDR 仍有待探索。未来可能需要进一步的研究,对 NPDR 的各个时期、PDR 的早期和发生玻璃体积血后的视网膜总 RVBA 以及每个时期视网膜不同区域的 RVBA 分别进行定量评估,使 RVBA 能更精准地反映 DR 的严重程度。

3.2 RVBA 可用于监测 DME 的发生和进展 DME 是 DR 视力损害的主要原因。在糖尿病超过 20a 的患者中有 29% 会发生 DME^[33]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的通路在 DME 的发病机制中起着重要作用^[34]。视网膜血管异常可能是 VEGF 过表达的原因和后果,直接反映了视网膜的循环状态^[35]。因此,视网膜血管形态的变化与 DME 发生进展之间可能具有潜在的关系。在 Fan 等^[8]一项研究中,与健康对照组相比, DME 患者视网膜的总 RVBA 增加,为 54.7mm²,并与黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)或黄斑体积(macular volume, MV)呈正相关。研究证实 DR 在发生 DME 前,视网膜小动脉和小静脉会出现明显扩张和延长^[36]。Kurt 等^[37]也发现,在患有 DME 的眼中,玻璃体内和皮下注射曲安奈德都会导致视网膜动脉和静脉的显著收缩, CMT 降低。颞侧视网膜的 RVBA 大于鼻侧视网膜。这可能是因为与鼻侧相比, MAs、IRMAs 和新生血管等多发生在颞侧视网膜^[38]。

另外,不论是在对 DR 的严重程度还是在对 DME 的研究中,均没有发现视网膜的 RVBA 与 NPA 或 ISI 的相关性^[7-8]。因此, RVBA 可能不能作为指示缺血严重程度的

替代指标。这可能也是因为 RVBA 的增加或减少取决于局部缺血和血管生成之间的“竞争”,而不单单受缺血影响。虽然一些区域发生了无灌注,但 RVBA 可能由于邻近区域的血管扩张和/或新生血管的形成反而增加。血液供应的补偿抵消了血管的损失,因此 RVBA 的大小与无灌注的严重程度并不平行。但是, NPA 或 ISI 可能也不是反映 DR 缺血程度的准确指标。如前所述,在 DR 等视网膜血管性疾病中,无灌注区可能涉及到远周部视网膜,从而导致远周部血管边界完全消失。由于无法精确测量单个患眼的血管系统的原始生理边界,对 NPA 或 ISI 计算会带来巨大的误差^[4,23]。另外, DR 患者眼中视网膜大部分的氧合/血液供应可能都减少,而不仅仅是无灌注区^[39]。因此, RVBA 这一新的指标能否更准确地描述视网膜血管的灌注状态,需要在更大队列中进行进一步研究。NPA 或 ISI 的量化方式也需要进一步精进,从而更准确地反映视网膜血管性疾病的缺血程度,监测疾病的发展。

3.3 RVBA 可用于监测抗 VEGF 药物治疗的效果 多项临床研究表明,抗 VEGF 药物可以有效地促进 PDR 患者新生血管的消退和 DR 严重程度改善^[40-41],在治疗 DME 方面也显示出良好的视觉效果^[34]。Fan 等^[9]在治疗 PDR 的研究表明,抗 VEGF 治疗 6mo 后,视网膜的总 RVBA 从 67.1mm²下降到 43.6mm²,并且在后极部、中周部、远周部均呈现出相似的趋势。VEGF 有助于稳定和维持较小的血管的功能,并且它是促进新生毛细血管形成的主要因素^[42]。因此本研究中抗 VEGF 治疗后 RVBA 的下降可能主要是由于新生血管等微血管病变得到了改善^[43]。

在另一项关于抗 VEGF 药物治疗 DME 的研究表明,基线时较大的视网膜总 RVBA 和更差的 DME 预后之间存在显著相关性^[10],并且这种相关性也存在于上方、下方、颞下和鼻上视网膜。如前所述, RVBA 增加表示视网膜血管床增加,这可能是由于血管扩张或延长或两者兼之。而 DME 的发生、发展或消退与血管形态变化之间的确实存在着联系。在发生 DME 之前,视网膜血管存在显著的扩张和延长^[36]。在患有 DME 的眼睛中单次注射雷珠单抗或贝伐单抗都会显著缩小视网膜血管直径^[44]。这些结果表明, RVBA 也许可以作为接受抗 VEGF 治疗的 DME 的长期解剖结果的独立预测因子。

4 不足与展望

RVBA 具有稳定、变异性小、受生理因素影响少等优势;并且图像通过软件进行自动矫正和测量,结果的客观性较强,在研究 DR 等视网膜血管性病变中具有广泛的应用前景。然而, RVBA 的研究也有一定的局限性:(1) RVBA 的测量技术仍待进一步改善。RVBA 的测量基于二值化。由于小直径的毛细血管与背景对比度较低,不能被提取并纳入定量, RVBA 的测量主要由较大直径的血管组成,导致结果存在一定的误差。(2) 对于 RVBA 能否作为反映视网膜缺血的新指标,需要在更大队列中进行进一步研究。既往的研究表明 RVBA 与 DR 进展中的 NPA 或 ISI 无关。这可能是因为 RVBA 倾向于反映实际的血管形态,而不是血流动力学。虽然某些区域发生无灌注时,但由于相邻区域的血管扩张和/或新生血管形成,视网膜

RVBA 可能增加。血液供应的补偿反过来减少了一部分无灌注,导致 RVBA 的大小与视网膜无灌注的严重程度并不一致^[7]。(3)虽然与 OCTA 的指标相比,RVBA 有一定程度的优势,但是由于造影是一项有创性的操作,有许多禁忌证及风险,且检查耗时更多,因此其在临床研究中的运用也受到一定的限制。最后,需要更多的研究将 RVBA 用于视网膜血管性疾病中大血管的改变。目前关于 RVBA 的研究主要在 DR 中进行,而 DR 主要涉及微血管病变。在视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等涉及大血管病变的视网膜血管性疾病中,RVBA 的相关研究仍显不足。未来的研究也许可以将 RVBA 用于非缺血性和缺血性 RVO 的定量评估,以预测疾病的进展。

目前,RVBA 在临床上主要用于 DR 的研究,它倾向于反映实际的血管形态,其增加或减少取决于局部缺血和血管生成之间的“竞争”。与 ISI、NPA 等指标相比,RVBA 可能具有更高的稳定性和准确性。在未来的研究中,可以尝试使用结合眼球轴长信息的立体投影技术,以获得更加精确的 RVBA 测量数据。同时,为了使 RVBA 更精准地反映 DR 的严重程度,可以对 NPDR 的各个时期、PDR 的早期和发生玻璃体积血后的视网膜总 RVBA 以及每个时期视网膜不同区域的 RVBA 分别进行定量评估。另外,RVBA 这一新的指标能否更准确地描述视网膜的缺血程度,需要在更大队列中进行进一步研究。总之,作为视网膜血管性疾病背景下的潜在生物标志物,我们期待未来 RVBA 在 DR、RVO 等视网膜血管性疾病中提供更多有用的参考价值。

参考文献

- 1 Teo ZL, Tham YC, Yu M, *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045:systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128(11):1580-1591
- 2 Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, *et al.* IDF Diabetes Atlas; global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40-50
- 3 Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C, *et al.* Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal aflibercept; the AQUA study. *Ophthalmol Retina* 2019;3(7):567-575
- 4 Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, *et al.* Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology* 2015;122(12):2465-2472
- 5 Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, *et al.* Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging; distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 2013;120(12):2587-2595
- 6 Fan W, Uji A, Borrelli E, *et al.* Precise measurement of retinal vascular bed area and density on ultra-wide fluorescein angiography in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2018;188:155-163
- 7 Fan WY, Uji A, Nittala M, *et al.* Retinal vascular bed area on ultra-wide field fluorescein angiography indicates the severity of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2022;106(8):1126-1131
- 8 Fan WY, Uji A, Wang K, *et al.* Severity of diabetic macular edema correlates with retinal vascular bed area on ultra-wide field fluorescein angiography. *Retina* 2020;40(6):1029-1037
- 9 Fan WY, Nittala MG, Wykoff CC, *et al.* New biomarker quantifying the effect of anti-vegf therapy in eyes with proliferative diabetic retinopathy on ultrawide field fluorescein angiography. *Retina* 2022;42(3):426-433

- 10 Fan WY, Uji A, Wykoff CC, *et al.* Baseline retinal vascular bed area on ultra-wide field fluorescein angiography correlates with the anatomical outcome of diabetic macular oedema to ranibizumab therapy: two-year analysis of the DAVE Study. *Eye* 2023;37(4):678-683
- 11 Youngblood H, Robinson R, Sharma A, *et al.* Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4755
- 12 Tan CS, Chew MC, van Hemert J, *et al.* Measuring the precise area of peripheral retinal non-perfusion using ultra-widefield imaging and its correlation with the ischaemic index. *Br J Ophthalmol* 2016;100(2):235-239
- 13 Thomas AS, Thomas MK, Finn AP, *et al.* Use of the ischemic index on widefield fluorescein angiography to characterize a central retinal vein occlusion as ischemic or nonischemic. *Retina* 2019;39(6):1033-1038
- 14 Wessel MM, Nair N, Aaker GD, *et al.* Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):694-698
- 15 Singer M, Tan CS, Bell D, *et al.* Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34(9):1736-1742
- 16 Couturier A, Rey PA, Erginay A, *et al.* Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology* 2019;126(12):1685-1694
- 17 Mohite AA, Perais JA, McCullough P, *et al.* Retinal ischaemia in diabetic retinopathy: understanding and overcoming a therapeutic challenge. *J Clin Med* 2023;12(6):2406
- 18 Lange J, Hadziahmetovic M, Zhang J, *et al.* Region-specific ischemia, neovascularization and macular oedema in treatment-naïve proliferative diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(7):757-766
- 19 Kim JH, Jung HG, Chung HJ, *et al.* Simplified correction of ischemic index in diabetic retinopathy evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(3):168-172
- 20 Croft DE, van Hemert J, Wykoff CC, *et al.* Precise montaging and metric quantification of retinal surface area from ultra-widefield fundus photography and fluorescein angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(4):312-317
- 21 Escudero-Sanz I, Navarro R. Off-axis aberrations of a wide-angle schematic eye model. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1999;16(8):1881-1891
- 22 Singer M, Min SG, van Hemert J, *et al.* Ultra-widefield imaging of the peripheral retinal vasculature in normal subjects. *Ophthalmology* 2016;123(5):1053-1059
- 23 Fan W, Wang K, Ghasemi Falavarjani K, *et al.* Distribution of nonperfusion area on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes with diabetic macular edema: DAVE study. *Am J Ophthalmol* 2017;180:110-116
- 24 Min SG, van Hemert J, Olmos de Koo LC, *et al.* Assessment of accuracy and precision of quantification of ultra-widefield images. *Ophthalmology* 2015;122(4):864-866
- 25 Song PG, Yu JY, Chan KY, *et al.* Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018;8(1):010803
- 26 Cheung CYL, Lamoureux E, Ikram MK, *et al.* Retinal vascular geometry in Asian persons with diabetes and retinopathy. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(3):595-605

27 Burns SA, Elsner AE, Chui TY, *et al.* *In vivo* adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express* 2014;5(3):961-974
28 鲁鑫, 赵星星, 伊恩晖, 等. OCTA 定量分析糖尿病视网膜病变患者黄斑区微循环变化. *国际眼科杂志* 2023;23(6):1033-1039
29 Sun Z, Yang D, Tang Z, *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)* 2021;35(1):149-161
30 Tokayer J, Jia YL, Dhalla AH, *et al.* Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;4(10):1909-1924
31 Arend O, Wolf S, Harris A, *et al.* The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):610-614
32 Flower R, Peiretti E, Magnani M, *et al.* Observation of erythrocyte dynamics in the retinal capillaries and choriocapillaris using ICG-loaded erythrocyte ghost cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5510-5516
33 Im JHB, Jin YP, Chow R, *et al.* Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2022;67(4):1244-1251
34 Tetikoğlu M, Yüksel Z, Aktas S, *et al.* VEGF-A gene polymorphisms and responses to intravitreal ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2018;38(6):2381-2388
35 Zhang JF, Zhang JX, Zhang CY, *et al.* Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic

implications. *Cells* 2022;11(21):3362
36 Kristinsson JK, Gottfredsdóttir MS, Stefánsson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1997;81(4):274-278
37 Kurt MM, Çekiç O, Akpolat C, *et al.* Vessel diameter study: intravitreal vs posterior subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2017;31(8):1155-1162
38 Tang J, Mohr S, Du YP, *et al.* Non-uniform distribution of lesions and biochemical abnormalities within the retina of diabetic humans. *Curr Eye Res* 2003;27(1):7-13
39 Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. *Redox Biol* 2014;2:661-666
40 Salam A, Mathew R, Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents. *Acta Ophthalmol* 2011;89(5):405-411
41 邓玲, 潘颖喆, 王慧. 糖尿病性视网膜病变的治疗进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):248-250
42 Cai J, Kehoe O, Smith GM, *et al.* The angiopoietin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):2163-2171
43 Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, *et al.* The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:728325
44 Kurt MM, Çekiç O, Akpolat Ç, *et al.* Effects of intravitreal ranibizumab and bevacizumab on the retinal vessel size in diabetic macular edema. *Retina* 2018;38(6):1120-1126