

# 光学相干断层扫描血管成像在 DR 中的诊疗进展

苏 筠, 胡仔仲, 袁冬青, 袁松涛, 刘庆淮

引用: 苏筠, 胡仔仲, 袁冬青, 等. 光学相干断层扫描血管成像在 DR 中的诊疗进展. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 766-770

基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2017YFA0104101)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 苏筠, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘庆淮, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. liuqh@njmu.edu.cn

收稿日期: 2018-11-12 修回日期: 2019-03-29

## 摘要

光学相干断层扫描成像 (OCT) 是眼科影像学中发展最快的技术之一。随着 OCT 技术逐步改良更新, 光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 随之出现, OCTA 在视网膜和脉络膜血流成像中能为多种眼底血管性疾病提供诊疗价值。本文综述了 OCTA 的原理, 以及 OCTA 观察糖尿病患者眼底的微动脉瘤 (MAs)、视网膜缺血、视网膜新生血管 (RNV) 及其在 DR 各期组织病理改变的特征、OCTA 的局限性及其发展前景。

**关键词:** 光学相干断层扫描血管成像; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病; 综述

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.13

## Application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy

Yun Su, Zi-Zhong Hu, Dong-Qing Yuan, Song-Tao Yuan, Qing-Huai Liu

**Foundation item:** National Key R&D Program of China (No. 2017YFA0104101)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Qing-Huai Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. liuqh@njmu.edu.cn

Received: 2018-11-12 Accepted: 2019-03-29

## Abstract

• Optical coherence tomography (OCT) is one of the

fastest growing techniques in ophthalmic imaging field. With the gradual improvement and update of OCT technology, optical coherence tomography angiography (OCTA) has emerged. It serves as a valuable diagnostic tool for retinal and choroidal neovascularization-related disease. This article reviews the principles of OCTA, OCTA imaging of microaneurysms (MAs), retinal ischemia, retinal neovascularization (RNV) in patient with different stages of diabetic retinopathy, and the limitations and future prospects of OCTA.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; diabetes mellitus; review

**Citation:** Su Y, Hu ZZ, Yuan DQ, et al. Application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 766-770

## 0 引言

糖尿病所引起的并发症与机体内许多血管性疾病相关, 阻碍了系统内的微循环功能<sup>[1]</sup>。其中糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是眼部最严重的并发症。长期高血糖是导致 DR 的直接原因, 其损害了视网膜毛细血管, 引起毛细血管的渗漏和闭塞, 最终形成晚期视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 的眼底改变。DR 引起的视力下降是中老年人群致盲的主要原因之一<sup>[2]</sup>。有研究表明, 我国 20 岁以上人群中糖尿病患者已经超过 9 200 万人, 是目前糖尿病患者人数较多的国家<sup>[3]</sup>。临床上主要依据检眼镜检查、眼底照相、光学相干断层扫描成像 (OCT)、眼底荧光素血管造影 (FFA) 来评估糖尿病患者眼底血管特征的病情程度<sup>[4]</sup>。DR 早期发生的主要部位多位于深层毛细血管层 (deep capillary plexus, DCP)<sup>[5]</sup>, 早期的发现可以预防或者延缓视力的恶化, 避免失明。

近年来光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 在 DR 的研究中不断有新的研究成果。我们搜索了近 5a 内在 Pubmed 发表的文章, 并以 “optical coherence tomography angiography OR OCTA OR Angio - OCT OR OCT Angiography” AND “diabetic retinopathy OR diabetes OR DR OR diabetes mellitus” 作为关键词, 发现近 5a 来文章增长迅速 (2014 年 1 篇, 2015 年 13 篇, 2016 年 28 篇, 2017 年 41 篇, 2018 年 50 篇, 图 1)。因此我们以 2018-11-06 为时间节点, 归纳总结了近 5a 内的相关研究, 从微动脉瘤 (microaneurysms, MAs)、视网膜缺血 (retinal ischemia) 和 RNV 等几个方面阐述 OCTA 在 DR 中的最新研究进展。

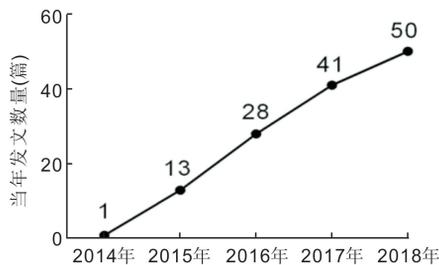


图1 DR于5a内在OCTA的相关发文数量。

## 1 Angio OCT 原理

OCT技术是近年来在眼科影像学领域中发展最迅速的一项革命新技术,无需组织切片即可无创地观察到眼部组织结构的横断面。自1991年Huang等<sup>[6]</sup>发明了第一代OCT开始,不断地改进扫描速度、提高分辨率。OCTA是一种源于结构OCT基础上的血管成像技术,有更快的扫描速度和三维立体成像的优势。目前的商用OCTA算法主要分为全频谱带幅度法、分频幅去相关血管成像(SSADA)、OCT血流成像比率分析(OCTARA)以及光微血管成像(OMAG),其中较为常见的ZEISS Angio P1ex及Nidek Angio Scan均采用OMAG算法,Optovue Angio vue™ OCTA采用SSADA算法,Topcon Triton SS OCT Angio™采用OCTARA算法<sup>[7]</sup>。以Optovue Angio vue™ OCTA系统为例,它是基于分光谱幅度去相关血管造影(split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA)算法,在同一横断面采集几个连续的B扫描,可视化地观察红细胞运动和检测眼底血管中的血流变化<sup>[8]</sup>,能够高分辨率地呈现出视网膜所有血管层的血流图像,提供重要的眼部结构信息。此外,OCTA中的en face模式可以将三维血流图像可视化地转换为视网膜各层的二维血流图像,经过软件自动分层后分为浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)、深层毛细血管丛(DCP)和脉络膜毛细血管丛(choroid capillary plexus)。还可以通过手动调节来矫正软件参考层面,从而获得特定深度的截面图。当观察界面调整至玻璃体层面之间时,可以清晰地观察到增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者的RNV。OCTA是一种客观、定性、定量的检查技术,操作简单,有利于患者更快速地进行检查,便捷地追踪病情发展变化,提供客观的疾病评估。

## 2 OCTA检测微动脉瘤

DR早期的病理改变是周细胞的丧失和内皮细胞的增殖,导致血管壁变弱后形成MAs<sup>[9]</sup>。MAs的渗漏常引起黄斑水肿(DME),在OCTA上能观察到囊状、梭形的血管扩张<sup>[10]</sup>,是造成与DR相关视力丧失的常见原因<sup>[11]</sup>。Ishibazawa等均比较了MAs分别在FFA与OCTA的特征,发现在OCTA上只能观察到FFA所能观察到的约一半的MAs,并且大部分位于DCP和视网膜无灌注区(retinal nonperfusion areas, RNPAs),说明FFA在检测MAs方面比OCTA更敏感<sup>[10,12-14]</sup>。随后2017年Parravano等<sup>[15]</sup>对16例无DME的非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者行OCTA和SD-OCT检查,结果发现OCTA在低反射率MAs中检出率

较SD-OCT低下。OCTA上探及的MAs(56.3%)大多数是孤立的,主要位于DCP中,高反射率MAs更容易在DCP上被检测到<sup>[15]</sup>。基于以往的研究报道,SSADA算法很难检测到低于0.3mm/s的血液流速,对该结果的一种解释可能是在SD-OCT上出现低反射率的MAs可能低于OCTA中所能检测到最小血液流速的阈值<sup>[16]</sup>。另一种可能原因是,MAs只含有血浆而不含红细胞,导致在OCTA中不具有反射性。但是,OCTA相较于FFA具有无创性、重复性好的优势,在高反射率的MAs检出和临床应用中意义重大。2018年Parravano等<sup>[17]</sup>利用SD-OCT和OCTA对NPDR患者中的MAs进行1a的随访观察,研究发现127个MAs中有89个(70%)在SD-OCT上仍然可以观察到,其中18%的低反射率MAs与66%的高反射率MAs在1a内出现了视网膜外液积聚的表现。因此,高反射率MAs更容易引起DME的发生,数量越多,疾病进展的风险越高。利用OCTA在DR患者中观察到的MAs特征,可以更好地评估患者视力预后和疗效。

## 3 OCTA检测视网膜缺血

### 3.1 黄斑中心凹无血管区

健康眼中黄斑中心凹无血管区域(foveal avascular zone)称为FAZ。Shahlaee等<sup>[18]</sup>观察到在健康人群中,随着年龄增长,黄斑区血管密度逐渐下降。Di等<sup>[19]</sup>使用OCTA对糖尿病患者、无DR的糖尿病患者与DR患者进行FAZ的面积、垂直半径(vertical radius, VR)和水平半径(horizontal radius, HR)的分析。研究发现糖尿病患者在FAZ的面积、VR和HR相较于健康眼更大,并且随着DR病程加重,FAZ面积也逐渐扩大。另一方面,无DR的糖尿病患者FAZ面积大于健康眼,其余方面并无明显差异。临床工作中,我们可以应用OCTA来量化糖尿病患者在FAZ的异常变化,便于日后随访观察。Hwang等<sup>[20]</sup>和Samara等<sup>[21]</sup>使用OCTA量化DR患者的浅层和深层视网膜血管密度,与正常对照组相比均有明显的降低。此外,DR患者的FAZ面积均大于健康对照组。Samara等<sup>[21]</sup>还观察到无DME时,DR患者的FAZ面积以及黄斑部血管密度与视力有明显相关性,有助于我们早期发现糖尿病患者视网膜微血管改变。Goudot等<sup>[22]</sup>利用OCTA对22例无DR的糖尿病患者进行定量分析,测量FAZ面积、旁中心凹血管密度(parafoveal vessel density, PRVD)及SCP到DCP之间的FAZ面积,结果发现无DR的糖尿病患者与非糖尿病对照组相比在定性和定量方面无统计学意义。Mastropasqua等<sup>[23]</sup>利用OCTA测量在DR不同时期的FAZ区域及PRVD,结果发现无论是浅层或深层毛细血管网,晚期NPDR和PDR与健康眼对比FAZ均明显增大,PRVD与健康眼相比差异有统计学意义<sup>[23]</sup>。随着病程进展,SCP和DCP的FAZ区域逐渐增加,PRVD逐渐减少,还证明了OCTA在测量FAZ区域和PRVD具有高重复性。La Mantia等<sup>[24]</sup>利用FFA与SS-OCTA同时测量DR患者的FAZ面积,测量结果为,FAZ在FFA与OCTA(3mm×3mm、4.5mm×4.5mm)的面积分别为0.695mm<sup>2</sup>与0.627mm<sup>2</sup>、0.701mm<sup>2</sup>,相关性分析后发现FFA与OCTA在检测FAZ上具有很高的一致性。综上,OCTA

可以定量测量不同 DR 时期的视网膜各层的毛细血管密度和 FAZ 面积,为 DR 的病情进展提供一个很好的分级,相较于主观评估 DR 分期的眼底图像和有创的 FFA 检查, OCTA 显得更加客观并且无创,其在定性和定量检测 DR 方面的重复性更好。

**3.2 糖尿病黄斑区缺血** 有研究认为糖尿病黄斑区缺血 (diabetic macular ischemia, DMI) 患者往往比具有正常视网膜灌注的糖尿病患者更早出现 RNV 等晚期并发症<sup>[25]</sup>。Bradley 等<sup>[26]</sup>和 Cennamo 等<sup>[27]</sup>根据 ETDRS 标准评估视网膜毛细血管丛的图像,均发现 FFA 和 OCTA 在评估 DMI 分级结果上有较好的一致性,表明 OCTA 在量化 DMI 和观察 DR 疾病进展方面的适用性。然而,La Mantia 等<sup>[24]</sup>应用 SS-OCTA 和 FFA 检查对 21 例 41 眼糖尿病患者进行检查,结果发现 FFA 在 DMI 分级比 SS-OCTA 更一致。可能的原因,相较于 FFA 而言 OCTA 扫描波长更长,更适合用于 SCP 的检测。未来还需要更大的样本量来确定 OCTA 在评估 DMI 的可靠性及其与 FFA 之间的一致性。

**3.3 视网膜无灌注区** 视网膜毛细血管无灌注是 DR 增殖前期特征。Couturier 等<sup>[14]</sup>利用 OCTA 与 FFA 检测 DR 患者在浅层与深层的无灌注区,在 SCP 中 OCTA 能观察到 FFA 上未检测到的 RNPA,在 DCP 中只有 35% (7/20) 的眼睛可见 RNPA。OCTA 对评估浅层 RNPA 的准确性较 FFA 更好,可以进一步研究 DR 不同时期的眼底灌注情况,检测疾病进展。Agemy 等<sup>[28]</sup>使用 OCTA 观察 NPDR 和 PDR 各期患者在 SCP、DCP 和脉络膜层的毛细血管灌注密度 (CPD),观察范围采用 3mm×3mm 及 6mm×6mm,研究发现,与健康眼相比,无论是哪一时期的 DR 患者, OCTA 上 SCP、DCP 及脉络膜层的 CPD 均降低<sup>[28]</sup>, CPD 的指标与 DR 病情程度的相关性或许可以成为监测 DR 疾病进展指标之一。Dodo 等<sup>[29]</sup>利用 OCTA 和 OCT 分析 69 例 101 眼 DR 患者,分析 SCP 和 DCP 的无灌注区域的横向长度,发现 DCP 无灌注区的横向长度与内核层 (INL) 或 Henle 纤维层的囊腔长度相关,说明 OCTA 对于评估 SCP 和 DCP 在 RNPA 方面的可行性。未来我们还需要更多的研究来证实 DR 患者无灌注区域的参数在临床实践中的适用性。

**3.4 糖尿病视乳头灌注** 既往的研究报道在无 DR 的糖尿病患者中视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度相较于正常人降低<sup>[30]</sup>。Cao 等<sup>[31]</sup>应用 OCTA 对 60 例无 DR 糖尿病患者进行视乳头 (optic nerve head, ONH) 血流灌注变化分析,发现无 DR 的糖尿病患者在视乳头及其周围的血流密度均低于正常人 ( $P < 0.05$ ),并且视乳头周围的鼻侧 RNFL 厚度也低于正常人。该作者认为视乳头的微循环改变可能更早于视乳头周围神经纤维层的改变。此外, Li 等<sup>[32]</sup>利用 OCTA 对无 DR 的糖尿病患者 44 眼进行分析,发现视盘内的毛细血管密度相较于正常人有显著的下降 ( $P = 0.003$ )。该作者认为可以通过 OCTA 检测视乳头血管密度变化来分析早期无 DR 的糖尿病患者在视网膜微循环上的损害,这对于我们如何使用 OCTA 有所启发。

## 4 OCTA 检测视网膜新生血管

PDR 的临床表现为视网膜长期的缺血缺氧和血管内皮生长因子 (VEGF) 的异常激活,最终导致异常新生血管网发生。Choi 等<sup>[33]</sup>利用 SS-OCTA 清晰地观察到 RNV 边缘,可以清楚地辨别新生血管形成区域在抗 VEGF 或视网膜激光光凝后范围缩小,有利于日后对新生血管缩小区域进行随访观察。Pan 等<sup>[34]</sup>利用 OCTA 血管成像特点,将 75 眼患者的 RNV 图像分为三种类型:类型 1 来源于静脉,似树枝状 (32 眼, 43%);类型 2 来源于毛细血管,似章鱼状 (30 眼, 40%);类型 3 来源于无灌注区,似海扇状 (13 眼, 17%)。OCTA 可以很好地识别 PDR 时期新生血管形成的起源与形态。RNV 形态的分类有助于更好地指导我们了解 DR 在病理生理方面的机制和治疗措施<sup>[34]</sup>。

视盘新生血管 (neovascularization of the optic disc, NVD) 通常位于视乳头上和视乳头周围,属于 PDR 增生早期 (IV 期)。Savastano 等<sup>[35]</sup>通过 FFA 确诊了 10 眼 NVD 患者,进行 FFA 与 OCTA 比较后发现 OCTA 可以更清晰地观察到 NVD 的形态、发生位置、数量和大小,这是相比于 FFA 所没有的功能,能够更好地将 NVD 可视化。

## 5 脉络膜毛细血管灌注

视网膜外层通过视网膜和脉络膜血管获得营养,睫状后短动脉在 Haller 层和 Sattler 层中的血管分叉处进入脉络膜毛细血管层,起到提供视网膜外层营养的作用。Farkas 等<sup>[36]</sup>已经证实,在组织病理学切片上发现的糖尿病患者的脉络膜毛细血管中的无灌注区,该结果同样可以在 OCTA 上观察到。Cole 等<sup>[37]</sup>采用 OCTA、en face、OCT 和眼底照相相结合的方法分析了 8 例 DME 患者的 28 处激光光凝后瘢痕。该作者对视网膜色素上皮 (RPE)、脉络膜和绒毛膜毛细血管层的改变进行评分,并将 OCTA 上检测到脉络膜毛细血管层的改变归类为 DCP,反之则归类为 SCP,最终有 13 处为 SCP, 15 处为 DCP<sup>[37]</sup>。因此, OCTA 能够具体地评估脉络膜毛细血管层的变化。Agemy 等<sup>[28]</sup>和 Conti 等<sup>[38]</sup>均使用 OCTA 定量分析糖尿病患者的脉络膜 CPD,结果发现与健康眼相比, NPDR 和 PDR 的眼睛显示出脉络膜 CPD 减少,并且 Conti 等还发现无 DR 的糖尿病患者的 DCP 与健康眼相比未显示出显著的统计学差异。Wang 等<sup>[39]</sup>使用 SS-OCTA 对 DR 患者的眼睛进行了脉络膜 CPD 和体积的测量,还计算了黄斑区域 (6mm×6mm) 脉络膜毛细血管所占百分比,研究发现脉络膜 CPD 和体积在 DR 的晚期明显降低。CPD 可以反映脉络膜血管网的完整性,作为评估和监测糖尿病眼部疾病进展的指标。

## 6 OCTA 的研究前景

OCTA 作为一项新兴技术,仍然处于探索阶段,目前仍存在一些局限性:(1)扫描范围有限:随着 OCTA 软件的改良,在保证原有图像清晰度上扩大了扫描区域,但在目前的商业设备上,检查视野仍小于 FFA<sup>[40-41]</sup>、超广角眼底荧光造影 (UFA)<sup>[42]</sup>和超广角眼底成像<sup>[43]</sup>技术;(2)软件自动分割视网膜结构分层仍存在缺陷:目前视网膜层间

分割方法和定义并没有统一标准化,研究者只能依据研究内容来主观调整观察横断面,这可能是造成研究之间存在差异的原因;(3)血流投射的伪影导致一定深度血管结构判断误差;虽然商业 OCTA 设备能够进行运动校正和眼动追踪,运动伪影仍然可以显著影响数据的可用性和质量;(4)检测到的最低血流信号有限:部分血流信号过低的血管很难被 OCTA 探及,影响我们对于疾病治疗的判断。

OCTA 提供了高分辨率、视网膜深层的血流信息,无创地将 MAs、视网膜缺血、RNV 等临床表现可视化,还可以很好地检测到无 DR 的糖尿病患者微循环的变化。OCTA 无荧光染料渗漏的干扰,可以清晰地反映到 PDR 患者新生血管区域的结构和形态走向。尽管 OCTA 成像上还存在某些缺陷,但我们相信在未来仍然有很大的发展前景,可以给我们提供更多的诊疗信息。

#### 参考文献

1 Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733) : 2215-2222

2 Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13) :1227-1239

3 Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12) :1090-1101

4 Wilkinson CP, Ferris FR, Klein RE, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9) :1677-1682

5 Moore J, Bagley S, Ireland G, *et al.* Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat* 1999;194(Pt1) : 89-100

6 Huang D, Swanson EA, Lin CP, *et al.* Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035) :1178-1181

7 俞素勤,李欣馨,许迅. OCT 血流成像技术的现在与未来. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017;19(10) :577-585

8 Jia Y, Tan O, Tokayer J, *et al.* Split - spectrum amplitude - decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20(4) :4710-4725

9 Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2005;37 (Suppl 1) :39-43

10 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1) :35-44

11 Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, *et al.* Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(2) :359-367

12 Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, *et al.* Relationship between Functional and Structural Changes in Diabetic Vessels in Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2016;6:29064

13 Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, *et al.* Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept - Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6) :644-650

14 Couturier A, Mane V, Bonnin S, *et al.* Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015;35(11) :2384-2391

15 Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, *et al.* Diabetic Microaneurysms Internal Reflectivity on Spectral - Domain Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Detection. *Am J Ophthalmol* 2017;179:90-96

16 Tokayer J, Jia Y, 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

17 Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, *et al.* Progression of diabetic microaneurysms according to the internal reflectivity on structural OCT and visibility on OCT angiography. *Am J Ophthalmol* 2019;198: 8-16

18 Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, *et al.* In Vivo Assessment of Macular Vascular Density in Healthy Human Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;165:39-46

19 Di G, Weihong Y, Xiao Z, *et al.* A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254 (5) :873-879

20 Hwang TS, Gao SS, Liu L, *et al.* Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(4) : 367-373

21 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

22 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

23 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

24 La Mantia A, Kurt RA, Mejor S, *et al.* Comparing Fundus Fluorescein Aagiography and Swept - Source Optical Coherence Tomography Angiography in the Evaluation of Diabetic Macular Perfusion. *Retina* 2018[Epub ahead of print]

25 Ip MS, Domalpally A, Sun JK, *et al.* Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015;122(2) :367-374

26 Bradley PD, Sim DA, Keane PA, *et al.* The Evaluation of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(2) :626-631

27 Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G, *et al.* Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1) :e36-e42

28 Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, *et al.* Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normals and Diabetic Retinopathy Patients. *Retina* 2015; 35(11) :2353-2363

29 Dodo Y, Murakami T, Suzuma K, *et al.* Diabetic Neuroglial Changes in the Superficial and Deep Nonperfused Areas on Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (13) : 5870-5879

30 Chen X, Nie C, Gong Y, *et al.* Peripapillary retinal nerve fiber layer changes in preclinical diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5):e125919

31 Cao D, Yang D, Yu H, *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

32 Li Z, Alzogool M, Xiao J, *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

33 Choi W, Waheed NK, Moulton EM, *et al.* Ultrahigh Speed Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal and Choriocapillaris Alterations in Diabetic Patients with and Without Retinopathy. *Retina* 2017;37(1):11-21

34 Pan J, Chen D, Yang X, *et al.* Characteristics of Neovascularization in Early Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2018;192:146-156

35 Savastano MC, Federici M, Falsini B, *et al.* Detecting papillary neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3): 321-323

36 Farkas TG, Sylvester V, Archer D. An electron microscopic study of the choriocapillaris and Bruch's membrane in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1970;90:657-668

37 Cole ED, Novais EA, Louzada RN, *et al.* Visualization of Changes in

the Choriocapillaris, Choroidal Vessels, and Retinal Morphology After Focal Laser Photocoagulation Using OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):T356-T361

38 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

39 Wang JC, Lains I, Providencia J, *et al.* Diabetic Choroidopathy: Choroidal Vascular Density and Volume in Diabetic Retinopathy With Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2017; 184:75-83

40 Nagiel A, Lalane RA, Sadda SR, *et al.* Ultra-Widefield Fundus Imaging: A Review of Clinical Applications and Future Trends. *Retina* 2016;36(4):660-678

41 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

42 Sawada O, Ichiyama Y, Obata S, *et al.* Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(7): 1275-1280

43 沈杭启,许迅. 超广角眼底成像在糖尿病性视网膜病变中的诊疗价值及应用进展. *上海交通大学学报(医学版)* 2018;38(7): 793-796