文章编号 2095-1531(2018)03-0459-16

生物医学光子学在糖尿病视网膜病变中的应用进展

朱姗姗[1],路 交[1],刘鹤南[2*],陈 硕[1*],曾 柱[3],钱 唯[1],陈晓隆[2]
(1. 东北大学 中荷生物医学与信息工程学院,辽宁 沈阳 110167;
2. 中国医科大学 附属盛京医院眼科,辽宁 沈阳 110004;
3. 贵州医科大学 生物与工程学院,贵州 贵阳 550004)

摘要:随着我国社会经济的发展及国人饮食、生活习惯的改变,糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy,DR)作为糖尿病最为常见的并发症,已成为视力下降甚至致盲的主要原因之一。通过对其早期诊断和及时治疗,超过 50% 的患者的视力损伤及致盲可得到预防。因此,研究 DR 的诊断和治疗方法具有重要的临床意义。由于眼部的结构及光学特性,生物医学光子学技术在 DR 的临床诊断和治疗中已得到了非常广泛的应用并且具有巨大的发展前景。本文综述了目前临床上用于 DR 诊断和治疗的主要生物医学光子学技术的原理及其最新应用进展,并分析对比了各个技术的特点,最后总结并展望了生物医学光子学技术在临床 DR 诊断和治疗的发展趋势。

关 键 词:糖尿病视网膜病变;生物医学光子学;眼底成像;激光光凝
中图分类号:O439 **文献标识码**:A doi:10.3788/CO.20181103.0459

Advances in applications of biomedical photonics in diabetic retinopathy

ZHU Shan-shan[1], LU Jiao[1], LIU He-nan[2*], CHEN Shuo[1*], ZENG Zhu[3], QIAN Wei[1], CHEN Xiao-long[2]
(1. *Sino-Dutch Biomedical and Information Engineering School, Northeastern University, Shenyang* 110167, *China*;
2. *Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang* 110004, *China*;
3. *School of Biology and Engineering, Guizhou Medical University, Guiyang* 550004, *China*)
* *Corresponding authors, E-mail: liuhn@sj-hospital.org, chenshuo@bmie.neu.edu.cn*

Abstract: Diabetic Retinopathy(DR), as the most common complication of diabetes, has become one of the leading cause of vision loss or blindness. More than 50% of the patients with visual impairment or blindness as

收稿日期:2018-01-03;**修订日期**:2018-03-02
基金项目:国家自然科学基金(No. 61605025,No. 61501101);中央高校基本科研业务专项资金(N0. 171902001);辽宁省高等学校创新人才支持计划(No. LR2016031)
Supported by National Natural Science Foundation of China(No. 61605025, No. 61501101); the Fundamental Research Funds for the Central Universities(No. 171902001); Program for Innovation Talents in Universities of Liaoning Province(No. LR2016031)

a result of DR can be prevented by early diagnosis and prompt treatment. Therefore, it is of great clinical significance to study the diagnosis and treatment of DR. Based on the structural and optical properties of eyes, biomedical photonics techniques have been widely used in diagnosis and treatment of DR and show great prospects. In this paper, the principle of biomedical photonics techniques in clinical diagnosis and treatment of DR is reviewed and the characteristics of each technique is analyzed and compared. Finally, the development trend of biomedical photonics technology in clinical DR diagnosis and treatment is prospected.

Key words: diabetic retinopathy; biomedical photonics; fundus photography; retinal laser photocoagulation

1 引 言

随着我国社会经济的发展及国人饮食、生活习惯的改变,糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。在我国成年人口中,预计糖尿病前期患者占人口比例约为50.1%,糖尿病患者占人口比例约为11.6%[1]。糖尿病对人体健康的危害主要源于其多系统并发症。其中,糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy,DR)是最常见的糖尿病微血管并发症之一。长期血糖水平较高会引起眼底组织、神经及血管微循环的改变,进而影响视力甚至致盲[2]。在糖尿病患者中,DR的发病率高达40%,目前国内DR患者总数已超过6 000万[3],已经成为视力损伤和致盲的主要因素之一。

临床上,DR分成两个主要阶段,即非增生性糖尿病视网膜病变(Non-proliferative Diabetic Retinopathy,NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(Proliferative Diabetic Retinopathy,PDR)。NPDR的临床表现主要是微血管瘤和出血,血管的改变进而发展为视网膜毛细血管无灌注,导致临床上特征性出血数量的增加、静脉异常和视网膜内微血管异常。PDR的临床表现除了NPDR的症状外,还包括小动脉和小静脉的闭锁,视盘、视网膜、虹膜和房水滤过的前房角的新生血管。在DR病程中,毛细血管闭塞引起无灌注和缺血,以及血管壁通透性增加引起渗漏,可导致糖尿病黄斑水肿(Diabetic Macular Edema,DME)。DME可发生在DR的任何阶段,分为局灶型和弥漫型,局灶型常伴有环形渗出;弥漫型往往伴有囊样水肿[2]。DR导致视力损伤和致盲的主要原因是PDR和DME[4]。因此,早期诊断、及时治疗可以有效地降低视力损伤及致盲的风险[3]。由于人眼特殊的生理结构和光学特性,生物医学光子学技术已被广泛并成熟地应用于临床眼科的诊断与治疗中。

2 生物医学光子学及其在DR中的应用

生物医学光子学是光学、光电子学、生物学、医学、电子学等诸多领域相互交叉、相互渗透而产生的新兴学科,其应用涉及生物学研究、医学疾病诊断、治疗和预防等宽广的应用范围。对比于传统技术及方法,生物医学光子学技术具有多参量性、高特异性和高时空分辨率等优点,在医治方面又具有微创甚至无创、无电离辐射等优点[5]。近年来,随着激光技术、光谱技术、显微技术等光学手段以及深度学习等人工智能方法的飞速发展,大大推动了生物医学光子学技术在DR诊断和治疗中的应用。

在DR诊断方面,对糖尿病患者进行早期而规律的眼底筛查,可以有效地减少DR的发生,减缓PDR的进程。临床上DR早期筛查、临床诊断、随访观察等方面的主要生物医学光子学手段包括检眼镜检查、眼底照相、荧光素血管造影、光学相干断层扫描等,为眼科医生提供了有效的检测手段并提高了DR诊断的准确率和灵敏度。在DR治疗方面,临床上常用的治疗手段包括视网膜激光光凝术、玻璃体内注射糖皮质激素或抗血管内皮生长因子制剂、玻璃体切除手术等,但后两种方法存在一过性或永久性眼压升高、虹膜红变、玻璃体积血、视网膜脱离甚至眼内感染等风险[6]。其中,视网膜激光光凝术是以光的热效应

使组织蛋白质变性凝固进而阻断出血或渗漏,是治疗 DR 的标准技术,是已确诊 DR 患者最主要的治疗方法,通常用于治疗重度 NPDR、PDR 或临床有意义的糖尿病黄斑水肿(Clinical Diabetic Macular Edema,CDME)[6]。研究表明,视网膜激光光凝术可有效地降低高危 PDR 患者发生严重视力损伤的风险约 50%,适时的局部光凝可降低黄斑水肿中度视力损害风险约 50%[7-9]。近些年,随着激光技术的不断发展,出现了各类新型视网膜激光光凝系统,例如 Pascal 激光、导航激光、以视网膜色素上皮层(Retinal Pigment Epithelium,RPE)为目标的激光等方法,极大地减少了传统方法导致的视力损伤等副作用,并为 DR 提供了更为精准的治疗。

2.1　生物医学光子学在 DR 诊断中的应用

2.1.1　检眼镜

检眼镜(Ophthalmoscopy),又称眼底镜,主要包括照明系统和观察系统两部分。按照是否需要散瞳,其主要分为直接检眼镜和间接检眼镜。直接检眼镜不需要散瞳,可以产生非倒立的约 15 倍大小的眼底像,光线强度不大,不适于屈光介质浑浊的患者,而且观察范围小;间接检眼镜需要充分散瞳,能产生倒置的 2 ~ 5 倍大小的眼底像,光线较明亮,可用于屈光介质浑浊的患者,若配合巩膜压迫器,观察范围可以达到视网膜锯齿缘。检眼镜可直接观察到眼底视网膜血管瘤、视网膜内出血、静脉串珠样改变、新生血管等。作为检查 DR 的最基础工具,具有实用、方便等特点,尤其对于黄斑区的微小病变检查有优势。但是,检眼镜检查往往操作时间长,检查结果无法保存,且诊断具有一定的主观性,其不适用于眼底疾病尤其是 DR 的大规模筛查,正逐步被其他数字化眼底成像技术所取代。

2.1.2　裂隙灯显微镜

裂隙灯显微镜(Slit-lamp Biomicroscopy),简称“裂隙灯”,由照明系统和显微镜系统组成,其原理是基于英国物理学家丁达尔所发现的“丁达尔现象”,是眼科最常用的光学设备之一。裂隙灯通常需要在光线较暗的室内使用,通过聚焦光源照亮眼睛并利用双目显微放大镜观察,医生不仅能够清楚地观察表浅的病变,还可以通过调节焦点、光源宽窄及借助前置镜等辅助设备照射人眼各个部位的透明组织,形成一系列“光学切面”,辨明深部组织的层次结构及微小病变[10]。由于玻璃体视网膜位于眼球后部,只有当人眼的屈光被透镜中和或减弱后才能看到清晰的视网膜图像。因此,在检查后部玻璃体、视网膜以及眼底周边时,需加用前置镜或接触镜,光线射入角减少至 5° ~ 13°或更小,保持裂隙灯、前置镜与被检查眼的瞳孔 3 点在同一直线上。

通过裂隙灯对糖尿病患者进行周边视网膜以及玻璃体检查,尤其是对黄斑区进行对比度较高的成像,有助于发现最早期的视网膜微小病变,辅助 DR 的诊断和分期[3]。Khalaf 等人[11]通过裂隙灯检查对 DR 进行诊断,发现裂隙灯检查诊断 DR 有较高的灵敏度(91.2%)和特异度(97.9%)。Nanda 等人[12]对早期的 DR 患者进行裂隙灯眼底检查,与荧光素眼底血管造影结果进行对照,发现裂隙灯检查诊断 DR 的灵敏度为 89.14%,特异度为 93.6%,Kappa 检验的一致性为 0.83,且有统计学意义,是诊断 DR 的有效工具。

然而,临床上裂隙灯检查主要应用于眼前节检查,视网膜检查时需要加用前置镜或接触镜。虽然裂隙灯眼底成像的对比度和清晰度较好,结果也相对可靠,但往往操作时间长且需要散瞳等,因此不适合应用于 DR 大规模筛查中。

2.1.3　眼底照相

眼底照相(Fundus Photography)可快速获取不同视野范围的眼底图像,直观且诊断准确性较高,能全面地反映后极部视网膜损害,并可用数字化形式记录和保存下来,便于观察、跟踪对比眼底状况。眼底相机通常包括眼底照明系统、避免源自人眼角膜强烈反射光的成像系统以及供医生寻找病变区、照相范围、调焦用的观察瞄准系统[13]。眼底照相以数字化成像、操作方便、图像客观、成像迅速、患者无痛苦、可重复、可储存、可传输等特点成为 DR 早期诊断并指导治疗的有效工具,其筛查诊断的敏感性相对较高,便于开展远程医疗以及大规模筛查,对防盲治盲工作具有重要的意

义。

彩色眼底相机是目前临床上最常用的眼底检测手段之一,其原理类似于间接检眼镜,但可在数码相机或电脑上对图像进行放大观察及存储[14],一般包括低倍显微镜和安装在顶部的照相机,通常可观察 30° ~ 50° 内的视网膜,放大倍率约为 2.5 倍。在使用附加镜头的情况下,放大倍率可达到 5 倍,观察的视网膜范围可扩大至 15° ~ 140°[15]。光线通过一系列镜头之后经过一个类似面包圈样的小孔,通过小孔中心在照相机物镜和视网膜之间形成环面。反射光线通过照明系统的小孔聚焦,最后光线通过低倍放大物镜形成图像[16],如图 1 所示。

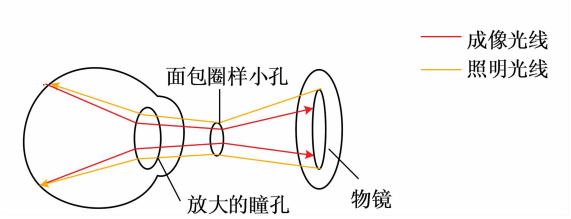

图 1 眼底相机部分光学系统

Fig. 1 Part optical system of fundus camera

李芙蓉等人[17]对 280 例糖尿病患者依病程长短分 4 组,均在散瞳后行直接眼底镜和彩色眼底照相检查,结果发现用彩色眼底照相对 DR 的检出率(50.5%)明显优于直接眼底镜检查(39.0%)。白宁艳等人[18]对 422 例 2 型糖尿病患者进行散瞳下单张彩色眼底照相及荧光素眼底血管造影检查,结果发现彩色眼底照相对 DR 的检出率为 47.9%,与荧光素眼底血管造影结果一致。如果用低强度的红外光作为聚焦照明光源,闪光系统仍是可见光,由于闪光系统速度很快,在拍摄瞬间,受检眼无法作出相应的缩瞳反应,进而可实现在非散瞳的情况下对患者眼底进行成像。目前,临床上常用的彩色眼底相机一般情况下无需散瞳即可发现早期的 DR,对于瞳孔小的患者经眼科医生检查是否存在闭角型青光眼发病机制后可以进行散瞳。张蕾等人[19]通过使用散瞳直接眼底镜检查和免散瞳数码眼底照相对可疑 DR 患者进行检查和比较发现,以 DR Ⅰ期[20]为筛查阈值时直接眼底镜检查和免散瞳眼底照相的灵敏度分别是 63.4%、86.8%,特异度分别是 76.9%、92.3%,Kappa 检验的一致性分别是 0.42、0.81;以 DR Ⅱ期为筛查阈值时,直接眼底镜检查和免散瞳眼底照相的灵敏度分别是 65.5%、93.1%,特异度分别是 94.7%、97.4%,Kappa 检验的一致性分别是 0.39、0.61。因此,免散瞳数码眼底彩色照相可作为 DR 的优化筛查诊断方法。Rosses 等人[21]研究了家庭医生借助眼底相机对免散瞳的患者进行 DR 筛查诊断的有效性,发现家庭医生借助眼底相机诊断 DR 的灵敏度为 82.9%,特异度为 92%,准确率为 90.3%,Kappa 检验的一致性为 0.74。可见,彩色眼底照相可作为 DR 基层防治工作的一种简便易行的检测手段。近年来,随着人工智能诊断方法的迅速发展,眼底相机和深度学习算法结合被用于 DR 的人工智能诊断中。谷歌的研究团队[22]利用 128 175 幅由眼科专家诊断分期后的彩色眼底图像训练成卷积神经网络,并在含有 9 963 幅彩色眼底图像的 EyePACS 数据集和含有 1 748 幅彩色眼底图像的 Messidor 数据集上分别进行 DR 诊断分期的验证。结果发现在 EyePACS 数据集上的灵敏度可达到 97.5%,特异度可达到 93.4%;在 Messidor 数据集上的灵敏度可达到 96.1%,特异度可达到 93.9%。

激光扫描眼底相机是另一种临床上常用的眼底检测手段。1980 年,Webb 等人[23]发明了激光扫描眼底镜(Scanning Laser Ophthalmoscope,SLO),Mainster 等人[24]于 1982 年首次将该技术应用于临床眼科。其原理是激光束通过振镜水平反射并逐点扫描视网膜,从视网膜反射的光线经光束分离器并通过镜头后由探测器采集[24-25]。基于是否采用共聚焦技术,SLO 可分为非共聚焦模式和共聚焦模式。共聚焦激光扫描眼底相机(Confocal SLO,cSLO)可特异性地采集视网膜特定层散射的光信号,可实现眼底的分层成像并极大地提高图像对比度[26-27],因此在眼科临床得到了广泛应用,尤其适用于晶状体混浊的患者[28-29]。2014 年 11 月,东北大学中荷生物医学与信息工程学院与中国医科大学附属盛京医院的内分泌科和眼科联合开展了盛京研究,首次利用

了共聚焦激光扫描眼底相机对糖尿病患者进行 DR 的大规模筛查与人工智能诊断[30]。截至目前,已采集了近 7 000 例糖尿病患者分别以视盘和黄斑为中心的 cSLO 眼底图像,建立了 DR 分期的数据库,并通过基于深度学习的人工智能诊断算法实现了高达91% 的 DR 诊断准确率。除此之外,由于 cSLO 图像的视网膜血管成像的对比度优于传统彩色眼底图像,尤其是微血管末端成像更为清晰,我们利用定量的形态学方法计算其视网膜血管曲率,并发现糖尿病患者的视网膜血管的曲率与 DR 有显著性相关关系[30-32]。

超广角激光眼底相机作为普通激光眼底相机的衍生物,可以在免散瞳,甚至瞳孔直径小至 2 mm的情况下,快速拍摄至 200°视野的眼底。该技术采用双焦点椭面镜装置,利用一个焦点反射的光线必然通过另一个共轭焦点的原理,把激光扫描头和被检眼分别置于两个焦点上,在眼内形成一个虚拟扫描中心,一次可扫描 80% 的视网膜面积,为医生诊断 DR 提供更多的信息。Silva 等人[33]通过比较超广角眼底图像、散瞳后的 ETDRS 标准 7 视野彩色眼底图像以及散瞳后的眼科医生检眼镜检查结果,发现超广角眼底相机能更快速地获得患者眼底图像,并且与 ETDRS 标准 7 视野彩色眼底图像的诊断结果以及与眼科医生检查结果相比,获得 DR 分期的一致性分别为 0.79 和 0.61。Kernt 等人[34]也发现超广角眼底图像在 DR 和临床有意义的黄斑水肿的诊断分期中均与 ETDRS 标准 7 视野彩色眼底图像的诊断结果获得了较高的一致性,分别是 0.79 和 0.73。另外,Hussain 等人[35]验证了超广角眼底相机可在临床内分泌科实现 DR 的早期筛查和分期,能够大大减少 DR 早期筛查的工作负担,对 DR 的治疗有指导意义。

2.1.4　荧光素眼底血管造影

荧光素眼底血管造影(Fundus Fluorescein Angiography,FFA)是利用能发出荧光的物质,如荧光素钠等,注入被检者静脉血管内,经过激发光源照射后,循环到眼内的荧光物质被激发出荧光,同时使用装有特定滤光片组合的眼底相机,观察并拍摄眼底微血管循环的动态过程[36],尤其能显示视网膜血液循环状态、血-视网膜屏障损伤以及 RPE 层的生理、病理信息等。

FFA 有助于 DR 早期诊断率的提高和明确 DR 的分期。糖尿病患者在眼底常规检查尚未发现阳性病征前,FFA 就可发现视网膜早期毛细血管的扩张病变,能发现比检眼镜检查更多的微血管瘤,以及检眼镜常忽视的毛细血管无灌注区、新生血管和轻度黄斑水肿,进而对糖尿视网膜病变和黄斑病变进行准确分期并决定是否需要激光光凝治疗,是视网膜疾病特别是 DR 诊治的“金标准”。王霞等人[37]对比了检眼镜和 FFA 两种方法的 DR 检出率,显示采用检眼镜检出病变率为 56.05%;而经 FFA 检出病变率为 91.94%,可见 FFA 更易于检出糖尿病视网膜早期病变。余兆敏等人[38]比较了 FFA 和彩色眼底照相对黄斑水肿程度和 DR 分期的检查结果,FFA 组 DR 总检出率为 93.33% 高于彩色眼底照相组的 86.11%;FFA 组黄斑水肿的总检出率为 85.14% 高于彩色眼底照相组的 64.86%。Xu 等人[39]也发现 FFA 的 PDR 检出率(42.9%)优于彩色眼底相机的 PDR 检出率(34.9%),可见 FFA 能更早、更准确的检测出 PDR;另外,在评估是否需要进行激光光凝治疗时,FFA 能指导激光光凝手术在更有利的时机对 PDR 进行治疗。

荧光素眼底血管造影通常只能显示 30° ~ 55°的视网膜范围,而与超广角眼底成像技术相结合的超广角眼底荧光素血管造影技术(Ultrawide Field Fundus Fluorescein Angiography,UWF FA),可以一次性覆盖至 200°的视网膜范围,相比标准的 FFA,能更加全面地对 DR 进行评估,尤其是对毛细血管无灌注、新生血管、血管渗漏等。Wessel 等人[40]发现利用超广角眼底荧光素血管造影可以发现与糖尿病黄斑水肿密切相关的更多的周边无灌注区,对 DR 的早期诊断具有重要的临床意义。其他研究[41-43]也表明,周边视网膜无灌注与 DR 中常见的新生血管、黄斑缺血、以及黄斑水肿等症状的发生具有显著的相关性,指出未经治疗的视网膜无灌注促进了新生血管和黄斑水肿的发生。Singer 等人[44]发现在 UWF FA 图像中视网膜缺血与 DR 中常见的黄斑增厚和视网膜血管阻

塞成正相关性。另外,有研究[45]显示 UWF FA 还能用于指导 DR 的管理,并能引导视网膜无灌注区的激光光凝治疗。与 ETDRS 标准 7 视野相比,UWF FA 对 DR 和临床有意义的黄斑水肿的分期评估都具有足够的准确性,但是由于超广角眼底成像技术可覆盖更大的视网膜区域,能够评估整个视网膜上无灌注区的总量,进而为 DR 的诊疗提供了更全面的信息[34]。

总体而言,荧光素眼底血管造影能清楚且动态地显示微血管瘤、毛细血管无灌注区、视网膜新生血管及毛细血管渗透性改变等 DR 的临床病理过程,并且能指导视网膜光凝治疗。但是,该技术有创且操作复杂,并存在造影剂过敏反应等缺点,其并不适用于 DR 的大规模筛查。

2.1.5 *光学相干断层扫描*

光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography,OCT)是 20 世纪 90 年代初期发展起来的一种高分辨率、非接触、无创的生物组织层析成像技术,在眼科临床发展迅速。该技术利用光学相干原理(如图 2 所示),检测视网膜不同深度层面的散射信号,通过扫描得到高分辨率的二维或三维影像。OCT 可分为时域 OCT(TD-OCT)和频域 OCT(FD-OCT)两大类。时域 OCT 是把同一时间内从组织中反射回来的光信号与参照反光镜反射回来的光信号进行叠加、干涉进而成像。频域 OCT 是参考臂的参照反光镜固定不动,通过改变光源的频率来实现信号的干涉进而成像。因此,OCT 检查不仅能清楚的观察视网膜和脉络膜的生理结构,而且能客观定量地测量眼底各层结构

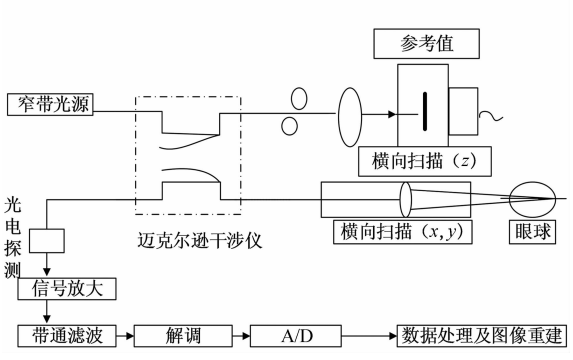

图 2 OCT 工作原理

Fig. 2 Working principle of OCT

的变化、视盘周围视网膜神经纤维层厚度及视盘参数等,为诊断眼底疾病、评估进展提供客观依据[46-47]。

在 DR 诊断方面,刘长秀等人[48]对比了 DR 患者 126 只眼的 FFA 及黄斑区 OCT 图像,其中 OCT 对 DME 的检出率 82.5% 远高于 FFA 对 DME 的检出率 69.8%,并且在 DR Ⅰ期 OCT 对 DME 的检出率 45.8% 远高于 FFA 对 DME 的检出率 16.7%,可见 OCT 检查对早期 DME 敏感性更高。罗洁等人[49]利用频域 OCT 对比了糖尿病正常视网膜组、非增生性糖尿病视网膜病变组及增生性糖尿病视网膜病变组的黄斑部视网膜厚度,发现黄斑区视网膜厚度与 DR 的诊断和分期具有显著的相关性。Spaide 等人[50]的研究表明,OCT 可在无需注射荧光剂的情况下,实现 FFA 无法很好成像的视乳头周围及深层的毛细血管网的显示,为医生提供了更多的诊断依据。另外,近年来血流 OCT[51-52]的迅速发展,让我们能动态地观察视网膜和脉络膜的微血管和血流状态,为评估 DR 提供了更丰富的生理信息。

OCT 能在体、实时、非侵入性、无需散瞳地定量测量显微级别的空间分辨率的视网膜形态,能切面显示视网膜神经纤维层的厚度变化,有助于发现检眼镜、眼底照相和 FFA 不易检测到的与 DR 密切相关的轻微黄斑水肿等,但在屈光介质混浊的情况下很难获得清晰的 OCT 图像,还存在观察视网膜范围有限、观察血-视网膜屏障功能有限、易受患者运动伪影影响等不足。

表 1 为常用的 DR 临床诊断技术的比较。除上述常用的临床诊断技术外,可实现更高空间分辨率的自适应光学眼底成像技术[53-55]、超分辨率眼底成像技术[56]、可获得更丰富生理信息的多光谱眼底成像技术[57-59]、无需造影剂的眼底自发荧光成像技术[60-62]以及低成本、便携式的基于智能手机的眼底成像技术[63,64]等,也可被用于 DR 研究及临床诊断中。生物医学光子学技术的不断发展促进了眼底成像技术的快速进步,为 DR 筛查诊断提供了更加快速、安全、有效的手段及更为可靠的诊断依据,有助于提高 DR 早期诊断的敏感性和准确率,对预防 DR 发生、延缓 DR 的发展进

程及防盲治盲有重要的指导意义。

表 1　常用的 DR 临床诊断技术的比较

Tab. 1　Comparison of clinical diagnosis technologies for DR

DR 诊断技术	优点	缺点
检眼镜	价格低廉、实用、快捷、对黄斑区等细微病变有优势	灵敏度低、需患者高度配合、检查结果无法保存、诊断主观性、不适合大规模筛查
裂隙灯	价格相对低廉、对黄斑水肿的检查有优势	需散瞳、需加用前置镜或接触镜、不适合大规模筛查
眼底照相	非侵入性、数字化成像、操作方便快捷、图像客观、成像迅速、可重复、可储存、可传输、适于大规模筛查和远程医疗	需要大量专业人员进行阅片、无法预测眼底尚未发生改变的患者的 DR 进程、对黄斑水肿引起的视网膜增厚以及发现细微病变没有优越性
荧光素眼底血管造影	DR 诊断的“金标准”、可动态观察视网膜血液循环、血-视网膜屏障、RPE 层的生理和病理信息等、能发现微小病变并确定其范围和部位、能确定黄斑部毛细血管无灌注区、发现导致黄斑水肿的毛细血管渗漏、指导视网膜激光光凝治疗	侵入性、造影剂过敏反应、不适合大规模筛查
OCT	在体、实时、非侵入性、无需散瞳、定量测量显微级别的空间分辨率的视网膜形态、定量测量视网膜厚度、监测黄斑水肿等	费用高、易受屈光介质浑浊、患者运动伪影影响无法获得清晰图像、视网膜检查范围有限、无法确定微小病变

2.2　生物医学光子学在 DR 治疗中的应用

2.2.1　传统的视网膜激光光凝

标准的全视网膜激光光凝(Pan-Retinal Photocoagulation,PRP)范围是从视乳头外 1 ~2 视盘直径至赤道外的眼底,保留视盘黄斑与颞上下血管弓之间的后极部不作光凝。光凝点数 1 200 ~ 1 600点,具体数目由视网膜病变严重程度、无灌注区大小和新生血管范围来决定。光斑大小通常为 500 μm,在颞侧血管弓以内为 200 μm,激光曝光时间多采用 0.1 ~0.2 s,输出功率应为 3 级光斑反应[65]。PRP 成功的关键为:(1)确定其适应症;(2)选择合适的激光波长;(3)确保高比例的视网膜有效光斑[66]。

ETDRS 的研究表明[67]:(1)对于轻、中度 NPDR,须密切随访,不需做 PRP;如出现黄斑囊样水肿,应进行局部光凝;(2)严重 NPDR 及非高危增生性 DR,须做 PRP;如有黄斑囊样水肿,需同时对黄斑部进行局部光凝;(3)高危增生性 DR 须尽快做 PRP,同时进行黄斑部光凝。ETDRS 还提出了糖尿病黄斑水肿的激光光凝指南。在轻度和中度 NPDR 时,建议对硬性渗出环内渗漏的微血管瘤,特别是黄斑区微血管瘤采用直接光凝,对弥漫性黄斑水肿和无灌注的视网膜增厚区采用格栅样光凝。

视网膜光凝术治疗 PDR 的具体机制尚未清楚,人们普遍认为是激光破坏了一部分耗氧量高的色素上皮-光感受器复合体,降低了视网膜的耗氧量,同时增加了脉络膜毛细血管对内层视网膜的供氧,减少了因缺血诱导的新生血管生长因子的合成和释放,抑制了新生血管的生成并促进已形成的新生血管消退,最终延缓了 PDR 的进展[68]。Wolbarsht[69] 及 Stefánsson[70] 的研究指出在激光光凝区视网膜前氧分压增加、视网膜毛细血管减少,光凝治疗区内视网膜的氧含量高于未

治疗区,激光治疗使异常血管总的渗漏区域减小,继而血管内液体向组织间的渗出大大减少,使黄斑水肿消退。另外,Bresnick 等人[71]认为激光光凝术有效是因为重建了新的视网膜色素上皮屏障,光凝后增殖的色素上皮细胞重新铺满光凝区,并且释放抗血管生长因子,最终改善了 DME。Spranger 等人[72]提出激光治疗可能导致视网膜色素上皮细胞抗血管生成因子的释放,从而抑制新生血管的生长。

2.2.2 新型的视网膜激光光凝系统

随着激光技术的不断发展,出现了各种不同的激光光凝治疗方法,例如 Pascal 激光(Pattern scan laser)、导航激光、阈下微脉冲二极管激光(Subthreshold Diode Micropulse Laser,SDM)、视网膜再生疗法(Retinal Rejuvenation Therapy)、选择性视网膜激光(Selective Retina Therapy,SRT)等,可以替代传统的连续波(Continuous Wave,CW)激光治疗,减少其带来的周边视觉下降、视野缩小、暗适应下降、对比敏感度下降、机动车驾驶能力受损、加重 DME、造成永久的中心视力受损、脉络膜新生血管、激光瘢痕扩大等副作用[6]。因此,视网膜激光光凝技术越来越受到眼科医生和糖尿病视网膜病变患者的青睐。

2.2.2.1 Pascal 激光

Pascal 激光,也叫点阵式激光,使用波长为 532 nm 的倍频 Nd:YAG 激光发射系统。操作者可以在电脑屏幕上选择适合的预制模式、形状和大小,能实现程序半自动化并一次发出多个激光光斑到达视网膜上。通过踩一次脚踏开关,就能以单点爆发模式完成预定的点阵式激光扫描,激光光斑更均匀;并将脉冲时间减少到 10 ~ 20 ms,大大减少了弥散到富含感觉神经的深层脉络膜的热量,减轻了患者的疼痛不适及对周围组织的损伤,且可一次性完成 PRP 的治疗,与传统激光器相比具有明显的优势[73]。彭志华等人[74]发现 Pascal 扫描模式的激光的光斑扩大较小、光斑排列均匀、光凝确切、有效光斑面积大,治疗 DR 临床疗效优于传统的 PRP,具有治疗后视野无明显下降、治疗时间明显缩短和疼痛感小的优点。刘卫等人[75]通过 OCT 对 Pascal 光凝治疗 DME 后的视网膜微结构进行观察,发现 Pascal 激光短期内可有效改善 DME 患者黄斑中心凹厚度,对周围正常视网膜结构损伤较小,激光斑易于修复,较传统激光更安全。Mukhear 等人[76]也认为对合并 PDR 和 DME 的患者使用 Pascal 激光进行 PRP 是安全有效的,不仅降低了新生血管形成的风险和并发症,还使患者的视力提高,DME 有所缓解。另外,Chappelow 等人[77]发现在治疗高风险 PDR 患者时,Pascal 激光比传统的激光系统更快,但当两种激光系统对同等病变程度的患者行相近激光点数和光斑大小治疗时,Pascal 对于新生血管的消退、避免其复发的疗效不如传统的氩激光。董如娇等人[78]研究也发现 Pascal 激光较氪离子激光在治疗增生前期糖尿病视网膜病变中有一定优势,但在治疗增生期糖尿病视网膜病变中效果欠佳。

2.2.2.2 导航激光

导航激光,通过把激光光凝和活体眼底成像(彩色眼底成像、红外成像、荧光素眼底血管造影等)相结合,指导视网膜光凝治疗过程。不同于传统的借助裂隙灯的激光光凝治疗,临床医生可以在屏幕上直接观察视网膜图像和荧光素眼底血管造影图像,借助目标辅助系统将激光束自动定位到目标位置,并执行已预先设定好的激光模式和治疗模式[79-80]。在治疗过程中,患者未诉明显疼痛,耐受性良好,且能记录每一次治疗区域并对其进行标注,甚至连阈下激光造成的不可见的激光斑都可标注出来。Chalam 等人[81]利用导航激光系统治疗 DME,指出该系统能准确的定位激光斑的位置,在治疗过程中患者没有明显疼痛,耐受性好,并且没有明显的术后并发症,但仍需要大量的样本进行长时间的随访来进一步验证该系统的安全性。Neubaue 等人[82]对比了导航激光与传统激光治疗 DME 的结果,指出导航黄斑激光光凝是有效的,在治疗 DME 时可考虑用于替代传统的使用裂隙灯测距装置的局部激光光凝,研究还发现导航激光治疗后 8 个月内再治疗率较低,说明导航激光光凝系统的治疗效果较长久。另外,Chhablani 等人[83]提出与传统的激光系统和基于裂隙灯模式的激光系统相比,导航激光可改善患

者的依从性,减少其不适,改善治疗的准确性,并能提供详细的报告,这些优势使的对 DR 患者的管理更高级有效。

2.2.2.3　以 RPE 层为目标的激光光凝(RPE-targeting lasers)

阈下微脉冲半导体激光(SDM)使用一个具有微脉冲和低能量的二极管激光达到低于最低限度的视网膜灼伤,限制了激光对 RPE 层的损伤[84]。与传统的连续波激光治疗相比,SDM 可以有效地避免可见的激光斑[85]。SDM 的治疗机制目前尚未完全清楚,激光可能会改变 RPE 层的细胞因子并启动热休克蛋白的表达[86-87],只影响 RPE 层而不损伤外层视网膜。有研究发现用 SDM 治疗 DME 与传统的氩激光效果相当[88-89],甚至可达到更稳定的治疗效果[90]。Luttrull 等人[91]发现使用 SDM 进行 PRP 治疗严重 NPDR 与传统的 PRP 后发生玻璃体积血以及玻璃体切除术的概率是相似的。另外,Figueira 等人[92]研究表明 SDM 与传统格栅样光凝相比,视敏度没有显著差异,两种激光术后的疗效相同。

视网膜再生疗法是一种使用非连续的能量分布的低能倍频纳秒激光脉冲对视网膜 RPE 层进行刺激治疗的方法。因激光信号可被控制,只有少数激光束才能诱导 RPE 细胞的死亡,这使得激光术后有足够的细胞存活,光感受器可接受充足的营养供应,不用经历二次细胞死亡,因此对 RPE 层进行刺激修复而非破坏。Dphil[93]、Pelosini[94]都发现视网膜再生疗法用于治疗 DME 是安全有效的。

选择性视网膜激光治疗法(SRT)可以选择性的对 RPE 层产生作用而保留了视网膜光感受器复合体和脉络膜,目的是使治疗后的 RPE 层修复再生,不同于传统 PRP 的完全热坏死治疗,SRT 保留了完整的视觉。不同于眼底照相和荧光素眼底血管造影下无法看到 SDM 的激光斑,由于 SRT 造成了 RPE 层的损伤,其激光斑在荧光素眼底血

表 2　不同的 DR 激光治疗技术的比较

Tab. 2　Comparison of different photocoagulation technologies for DR

DR 的激光治疗技术	优点	缺点
传统激光光凝	连续波激光、单点激光、能量高	完全热坏死治疗、可能造成周边视觉下降、视野缩小、暗适应下降、对比敏感度下降、机动车驾驶能力受损、加重 DME、造成永久的中心视力受损、脉络膜新生血管、激光瘢痕扩大等
Pascal 激光光凝	半自动化、多点激光、激光光凝热扩散少、曝光时间短、能量密度低、定位更精准、光斑排列均匀、光凝确切、一次性完成 PRP 、耗时减少、患者疼痛反应减轻、治疗周期短、周围组织的损伤减小、并发症减少、患者依从性好	对于新生血管的消退、避免其复发的疗效不如传统的氩激光、治疗 PDR 效果可能不如传统激光
导航激光光凝	激光光凝和活体眼底成像相结合、可自动定位、可记录、安全性好、患者耐受性好、可重复性、能达到很高的准确性	需大量样本进行长时间的随访来进一步验证其安全性
SDM	微脉冲、低能量、限制了激光对 RPE 层的损伤、没有可见的激光斑	操作费时
视网膜再生疗法	非连续的能量分布的低能倍频纳秒激光脉冲、信号可控制、对 RPE 层刺激修复而非破坏	需深入的临床研究进一步验证其安全性
SRT	选择性治疗、保留了完整的视觉	激光斑可见、需深入的临床研究来进一步证实其有效性和安全性

管造影下可见。然而由于这些被损伤的区域能够被周围的细胞增殖所覆盖,因此激光斑会在后续的荧光素眼底血管造影中消失[95]。有研究显示 SRT 可以选择性地治疗视网膜缺血区以及在荧光素眼底血管造影中显现的渗漏区和无灌注区,并能最小化传统 PRP 的风险及并发症[96]。SRT 治疗视网膜缺血已经在日本广泛应用,SRT 治疗 DR 增生前期无灌注区比传统的 PRP 更能有效地预防 DR 的进展[97],但仍需要更深入的临床研究来进一步证实 SRT 的有效性。

激光技术的不断发展,推动了视网膜激光治疗的精准性进展,以往在临床上受到限制的特定波长或传导方式,现如今均得以解决。激光治疗以成功率高、并发症少和无手术切口等优点,已成为 DR 治疗的主要方法,但对于新的激光技术治疗 DR 的疗效、并发症及与其他治疗方法联合治疗的效果仍需要长期的大样本临床试验来进一步证明。

3 总结与展望

生物医学光子学技术的飞速发展带来了眼底成像技术和激光治疗技术的革新。在 DR 诊断方面,眼底成像技术快速发展,如眼底相机、超广角成像、OCT 技术等为临床医生记录、诊断和监控 DR 进展等提供了巨大的帮助。然而,DR 更为早期的诊断,将有助于指导临床治疗过程进而防止、延缓视力的下降。因此,高分辨率甚至超分辨率眼底成像技术、眼底功能成像技术、多模态相结合的眼底成像技术等是临床眼底成像在今后发展的重要方向。另外,由于 DR 大规模筛查以及远程医疗的需求,低成本、便携式、易操作的眼底成像技术具有较好的发展前景。在 DR 治疗方面,新型的激光光凝系统为延缓和治疗 DR 提供了更多的选择,使治疗更快捷、安全、有效。但是,其治疗机理尚未清楚,且 DR 的疗效、并发症及与其他治疗方法联合治疗的效果仍需要长期的大样本临床试验来进一步证明。另外,更为精准、低损伤的激光治疗方式以及通过与药物治疗方式相结合实现在分子水平上对药物与药效的检测、跟踪及控制,也具有重要的研究意义及临床价值。除此之外,近几年随着人工智能技术的快速发展,其与生物医学光子学技术相结合,使得基于眼底成像的 DR 人工智能诊断成为可能,并可辅助甚至代替医生制定更为精准的 DR 治疗方案。随着生物医学光子学技术的发展,相信其在未来的 DR 诊断和治疗中一定会获得更广阔的应用空间并发挥巨大的作用。

参考文献:

[1] XU Y, WANG L, HE J, *et al*.. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-958.

[2] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
The Chinese Academy of Ophthalmology Eye Disease Study Group. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China(2014)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 50(11): 851-865. (in Chinese)

[3] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy[J]. *The LANCET*, 2010, 376(9735): 126-134.

[4] EBNETR A, ZINKERNAGEL M S. Novelties in diabetic retinopathy[J]. *Endocrine Development*, 2015, 31: 84-96.

[5] 徐可欣, 高峰, 赵会娟. 生物医学光子学(第 2 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
XU K X, GAO F, ZHAO H J. *Biomedical Photonics* (*the second edition*)[M]. Beijing: Science Press, 2011. (in Chinese)

[6] PARK Y G, ROH Y J. New diagnostic and therapeutic approaches for preventing the progression of diabetic retinopathy [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2016(4): 1753584.

[7] The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 1981, 88(7): 583-600.

[8] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5): 766-785.

[9] MOHAMED Q, GILLIES M C, WONG T Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *JAMA*, 2007, 298

(8):902-916.

[10] MARTONY C L,BAHN C F,MEYER R F. *Slit Lamp:Examination and Photography*[M]. Sedona,A Z:Time-One Ink Ltd,2007.

[11] KHALAF S S,ALBDOUR M D,ALTILL M I. Clinical biomicroscopy versus fluorescein angiography:effectiveness and sensitivity in detecting diabetic retinopathy[J]. *European Journal of Ophthalmology*,2007,17(1):84-88.

[12] NANDA D,SARKAR M,SAHU V,*et al*.. Comparing between slit-lamp biomicroscopy and fluorescein angiography in diagnosing diabetic retinopathy[J]. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*,2017,5(1B):108-111.

[13] 崔桂华.眼底照相机光学系统中杂光和鬼像的控制[J].光学技术,2000,26(2):139-141.
CUI G H. Control of ghost and scatter light in retinal camera[J]. *Optical Technique*,2000,26(2):139-141.(in Chinese)

[14] SHIRAKI K,HARIMURA Y,MORIWAKI M,*et al*.. Digital fluoresce in fundus angiography with DFC-512 and IMAGEnet systems[J]. *European Journal of Ophthalmoogyl*,1991,1(1):39-44.

[15] 霍妍佼,魏文斌.眼底成像技术新进展——共聚焦激光扫描检眼镜[J].国际眼科纵览,2015,39(4):224-228.
HUO Y J,WEI W B. Progress in fundus imaging:confocal scanning laser opthalmoscope[J]. *International Review of Ophthalmology*,2015,39(4):224-228.(in Chinese)

[16] FOPS T J B,MMEDSCI C J B. Ophthalmic imaging today:an ophthalmic photographer's viewpoint—a review[J]. *Clinical and Experimental Ophthalmology*,2010,37(1):2-13.

[17] 李芙蓉,袁宏志,张鑫,等.彩色眼底照相在糖尿病视网膜病变早期筛查中的意义[J].宁夏医学杂志,2012,34(9):918-920.
LI F R,YUAN H ZH,ZHANG X,*et al*.. The value of color fundus photography in early diabetic retinopathy screening[J]. *Ningxia Medical Journal*,2012,34(9):918-920.(in Chinese)

[18] 白宁艳,刘雪莲,徐浩,等.眼底彩色照相在糖尿病性视网膜病变筛查中的应用[J].中华实用医药杂志,2009,9(6):449-450.
BAI N Y,LIU X L,XU H,*et al*.. The application of color fundus photography in diabetic retinopathy screening[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*,2009,9(6):449-450.(in Chinese)

[19] 张蕾,许维强,谭荣强,等.糖尿病视网膜病变筛查方式探讨[J].国际眼科杂志,2010,10(3):482-484.
ZHANG L,XU W Q,TAN R Q,*et al*.. Study of diabetic retinopathy screening modes[J]. *International Journal of Ophthalmology*,2010,10(3):482-484.(in Chinese)

[20] 全国眼底病协作组.糖尿病视网膜病变分期标准[J].中华眼科杂志,1985,21:113.
National group of ocular fundus disease. Standard of diabetic retinopathy grading[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*,1985,21:113.(in Chinese)

[21] ROSSES A P O,BEN A J,de SOUZA C F,*et al*.. Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care[J]. *Family Practice*,2017,34(5):546-551.

[22] GULSHAN V,PENG L,CORAM M,*et al*.. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs[J]. *JAMA*,2016,316(22):2402-2410.

[23] WEBB R H,HUGHES G W,POMERANTZEFF O. Flying spot TV ophthalmoscope[J]. *Applied Optics*,1980,19(17):2991-2996.

[24] MAINSTER M A,TIMBERLAKE G T,WEBB R H,*et al*.. Scanning laser ophthalmoscopy:clinical applications[J]. *Ophthalmology*,1982,89(7):852-857.

[25] 冯绍鸿,徐丽.扫描激光检眼镜的基本原理及其临床应用[J].中国实用眼科杂志,1999,15(4):199-201.
FENG SH H,XU L. The basic principle and clinical application of scanning laser ophthalmoscope[J]. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*,1999,15(4):199-201.(in Chinese)

[26] WEBB R H,HUGHES G W,DELORI F C. Confocal scanning laser ophthalmoscope[J]. *Applied Optics*,1987,26(8):1492-1499.

[27] SHARP P F,MANIVANNAN A. The scanning laser ophthalmoscope[J]. *Physics in Medicine and Biology*,1997,42(5):

951-966.

[28] KIRKPATRICK J N, MANIVANNAN A, GUPTA A K, *et al.*. Fundus imaging in patients with cataract: role for a variable wavelength scanning laser ophthalmoscope[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 1995, 79(10): 892-899.

[29] ETTEN P G, BROUWERE D D, WESTERS P, *et al.*. Zero dilation ophthalmoscopy[J]. *The Journal of Ophthalmic Photography*, 2014, 36(2): 55-62.

[30] ZHU S, TRIEST M V, TONG M, *et al.*. Retinal vascular tortuosity in hospitalized patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy in China[J]. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2016, 9(10): 143-154.

[31] BEKKERS E J, ZHANG J, DUITS R, *et al.*. Curvature based biomarkers for diabetic retinopathy via exponential curve fits in SE(2)[C]. Ophthalmic Medical Image Analysis Second International Workshop, Munich, Germany, 2015: 113-120.

[32] ROMENY B M H, BEKKERS E J, ZHANG J, *et al.*. Brain-inspired algorithms for retinal image analysis[J]. *Machine Vision and Applications*, 2016, 27(8): 1117-1135.

[33] SILVA P S, CAVALLERANO J D, SUN J K, *et al.*. Nomydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2012, 154(3): 549-559.

[34] KERNT M, HADI I, PINTER F, *et al.*. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35: 2459-2463.

[35] HUSSAIN N, EDRAKI M, TAHHAN R, *et al.*. Telemedicine for diabetic retinopathy screening using an ultra-widefield fundus camera[J]. *Clinical Ophthalmology*, 2017, 11: 1477-1482.

[36] 葛婧菁. 便携式双波段荧光眼底血管造影仪的光学设计[J]. 中国光学, 2013, 6(2): 223-230.
GE J J. Optical design of portable dual-band fluorescence fundus angiography[J]. *Chinese Optics*, 2013, 6(2): 223-230. (in Chinese)

[37] 王霞, 裴承华, 丁爱东. 眼底荧光血管造影对早期诊断糖尿病性视网膜病变的意义[J]. 中国医药科学, 2014, 10(16): 211-212.
WANG X, PEI CH H, DING A D. Fundus fluorescein angiography in the early diagnosis of diabetic retinopathy significance[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2014, 10(16): 211-212. (in Chinese)

[38] 余兆敏, 宋卫平, 邓晓. 眼底荧光血管造影在糖尿病性视网膜病变中的临床应用[J]. 中国医学工程, 2015(10): 86-89.
YU ZH M, SONG W P, DENG X. Clinical application of fundus fluorescence angiography in diabetic retinopathy[J]. *China Medical Engineering*, 2015(10): 86-89. (in Chinese)

[39] XU D, ZHANG X H, SUN Z, *et al.*. Evaluating fundus photography and fundus fluorescein angiography in the grading of diabetic retinopathy[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2013, 31(8): 779-782.

[40] WESSEL M M, AAKER G D, PARLITSIS G, *et al.*. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2012, 32(4): 785-791.

[41] WESSEL M M, NAIR N, AAKER G D, *et al.*. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2012, 96: 694-698.

[42] PATEL R D, MESSNER L V, TEITELBAUM B, *et al.*. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2013, 155(6): 1038-1044.

[43] SIM D A, KEANE P A, RAJENDRAM R, *et al.*. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2014, 158(1): 144-153.

[44] SINGER M, TAN CS, BELL D, *et al.*. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion[J]. *Retina*, 2014, 34: 1736-1742.

[45] MUQIT M M, MARCELLINO G R, HENSON D B, *et al.*. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal pho-

tocoagulation in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Acta Ophthalmologica*,2013,91:251-258.

[46] SKA M,BERNARDES A B,CARDILLO J A,*et al*.. Retinal nerve fiber layer thickness profile in normal eyes using third-generation optical coherence tomography[J]. *Eye*,2006,20(4):431-439.

[47] ISHIBAZAWA A,NAGAOKA T,TAKAHASHI A,*et al*.. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study[J]. *American Journal of Ophthalmology*,2015,160(1):35-44.

[48] 刘长秀,张丽红,张勤. FFA 与 OCT 对糖尿病性黄斑水肿临床诊断的对比与分析[J]. 中国中医眼科杂志,2014(4):275-277.

LIU CH X,ZHANG L H,ZHANG Q. Correlation between optical coherence tomography and fundus fluorescence angiography for assessment of diabetic macular edema[J]. *Chinese Journal of Chinese Ophthalmology*,2014(4):275-277. (in Chinese)

[49] 罗洁,杨海军,李小平. 频域 OCT 与 FFA 在糖尿病视网膜病变患者中的应用[J]. 眼科新进展,2015,35(5):463-466.

LUO J,YANG H J,LI X P. Application comparative study on frequency domain OCT and FFA in patients with diabetic retinopathy[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*,2015,35(5):463-466. (in Chinese)

[50] SPAIDE R F,JR K J,COONEY M J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography[J]. *Jama Ophthalmology*,2015,133(1):45-50.

[51] GAO S S,LIU G J,HUANG D,*et al*.. Optimization of the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system[J]. *Optics Letters*,2015,40(10):2305-2308.

[52] JIA Y L,TAN O,TOKAYER J,*et al*.. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography[J]. *Optics Express*,2012,20(4):4710-4725.

[53] TAM J,DHAMDHERE K P,TIRUVEEDHULA P,*et al*.. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*,2011,52(12):9257-9266.

[54] LOMBARDO M,PARRAVANO M,SERRAO S,*et al*.. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging[J]. *Retina*,2013,33(8):1630-1639.

[55] ARICHIKA S,UJI A,MURAKAMI T,*et al*.. Correlation of retinal arterial wall thickness with atherosclerosis predictors in type 2 diabetes without clinical retinopathy[J]. *British Journal of Ophthalmology*,2016,69-74.

[56] LIU C,ZHI Y,WANG B,*et al*.. In vivo super-resolution retinal imaging through virtually structured detection[J]. *Journal of Biomedical Optics*,2016,21(12):120502.

[57] ZAMORA G,TRUITT P W,NEMETH S C,*et al*.. Hyperspectral imag analysis for ophthalmic applications[J]. *Proc. SPIE*,2004,5314:138-149.

[58] LI Q,XUE Y,XIAO G,*et al*.. New microscopic pushbroom hyperspectral imaging system for application in diabetic retinopathy research[J]. *Journal of Biomedical Optics*,2007,12(6):0640111-0640114.

[50] TAYYARI F,KHUU L A,FLANAGAN J G,*et al*.. Retinal blood flow and retinal blood oxygen saturation in mild to moderate diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*,2015,56(11):6796-6800.

[60] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.

LI F M. *Chinese Ophthalmology*[M]. Beijing:People's Medical Press,2005. (in Chinese)

[61] MCBAIN V A,FORRESTER J V,LOIS N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema[J]. *British Journal of Ophthalmology*,2008,92(7):946-949.

[62] 张新媛,MARK G,朱晓青,等. 黄斑囊样水肿患者自发荧光与黄斑色素密度的关系[J]. 眼科,2010,19(5):357-360.

ZHANG X Y,MARK G,ZHU X Q,*et al*.. The correlation study of macular autofluorescence and macular pigment in cystoids macular edema[J]. *Ophthalmology in China*,2010,19(5):357-360. (in Chinese)

[63] RUSSO A,MORESCALCHI F,COSTAGLIOLA C,*et al*.. Comparison of smartphone ophthalmoscopy with slit-lamp biomicroscopy for grading diabetic retinopathy[J]. *American Journal of Ophthalmology*,2015,159(2):360-364.

[64] TOY B C,MYUNG D J,HE L,*et al*.. Smartphone-based dilated fundus photography and near visual acuity testing as inexpensive screening tools to detect referral warranted diabetic eye disease[J]. *Retina*,2016,36(5):1000-1008.

[65] 田蓓.糖尿病视网膜病变全视网膜光凝治疗的几个问题[J].眼科,2014,23(4):222-225.
TIAN B. Several problems of photocoagulation for diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology in China*,2014,23(4):222-225.(in Chinese)

[66] 孙心铨,王燕琪.激光全视网膜光凝术[J].中国实用眼科杂志,1998(9):514-516.
SUN X Q,WANG Y Q. Panretinal photocoagulation[J]. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*,1998(9):514-516.(in Chinese)

[67] STRAUBER S F. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1[J]. *Archives of Ophthalmology*,1985,103(12):1796-1806.

[68] PORTA M,BANDELLO F. Diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*,2002,45(12):1617-1634.

[69] WOLBARSHT M L,LANDERS M B. The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy:a review and a model[J]. *Ophthalmic Surgery*,1980,11(4):235-245.

[70] STEFÁNSSON E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy: A theory based on oxygen and vascular physiology[J]. *Acta Ophthalmologic a Scandinavica*,2001,79(5):435-440.

[71] BRESNICK G H. Diabetic maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema[J]. *Ophthalmology*,1983,90(11):1301-1317.

[72] SPRANGER J,HAMMES H P,PREISSNER K T,*et al*.. Release of the angiogenesis inhibitor angiostatin in patients with proliferative diabetic retinopathy:association with retinal photo-coagulation[J]. *Diabetologia*,2000,43(11):1404-1407.

[73] MMK M,HENSON D B,YOUNG L B,*et al*.. Single-session versus multiple-session pattern scanning laser(Pascal) panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy:the manchester pascal, study[J]. *Archives Ophthalmology*,2010,128(5):525-533.

[74] 彭志华,程谷萌,吴岚.Pascal模式扫描光凝治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察[J].国际眼科杂志,2013,13(8):1639-1641.
PENG ZH H,CHENG G M,WU L. Observation of clinical efficacy of pattern scan laser photocoagulation on diabetic retinopathy[J]. *International Joural of Ophthalmology*,2013,13(8):1639-1641.(in Chinese)

[75] 刘卫,张勇进,徐格致.频域相干光断层扫描对PASCAL光凝治疗糖尿病性黄斑水肿后视网膜微结构观察[J].中国眼耳鼻喉杂志,2014,14(4):218-222.
LIU W,ZHANG Y J,XU G ZH. In vivo retinal micro-architecture observation after PASCAL photocoagulation treatment in diabetic macular edema by using spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*,2014,14(4):218-222.(in Chinese)

[76] MUKHEAR A,KHAN M S,JUNEJO M,*et al*.. Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*,2016;32(1):221-224.

[77] CHAPPELOW A V,TAN K,WAHEED N K,*et al*.. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser[J]. *American Journal of Ophthalmology*,2012;153(1):137-142.

[78] 董如娇,陈芳,李冬育,等.PASCAL激光与氪离子激光治疗糖尿病视网膜病变观察分析[J].中国实用眼科杂志,2014,32(7):849-851.
DONG R J,CHEN F,LI D Y,*et al*.. Clinical analysis of PASCAL laser and Krypton ion laser treatment of diabetic retinopathy[J]. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*,2014,32(7):849-851.(in Chinese)

[79] LOCK H J. An update on retinal laser therapy[J]. *Clinical and Experimental Optometry*,2011,94(1):43-51.

[80] KERNT M,CHEUTEU R,VOUNOTRYPIDIS E,*et al*.. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS)[J]. *Acta Ophthalmologica*,2011,89(8):662-664.

[81] CHALAM K V,MURTHY R K,BRAR V,*et al*.. Evaluation of a novel, non-contact, automated focal laser with integrated(NAVILAS) fluorescein angiography for diabetic macular edema[J]. *Middle East African Journal of Ophthalmology*,2012,19(1):158-162.

[82] NEUBAUER A S,LANGER J,LIEGL R,*et al*.. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser[J]. *Clinical Ophthalmology*,2013,7(1):121-128.

[83] CHHABLANI J,KOZAK I,BARTESELLI G,*et al*.. A novel navigated laser system brings new efficacy to the treatment of retinovascular disorders[J]. *Oman Journal of Ophthalmology*,2013,6(1):18-22.

[84] SIVAPRASAD S,ELAGOUZ M,MCHUGH D,*et al*.. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications [J]. *Survey of Ophthalmology*,2010,55(6):516-530.

[85] DORIN G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation[J]. *Seminars in Ophthalmology*,2003,18(3):147-153.

[86] GAO X J,XING D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation[J]. *Journal of Biomedical Science*,2009,16(4):doi:10.1186/1423-0127-16-4.

[87] SRAMEK C,MACKANOS M,SPITLER R,*et al*.. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*,2011,52(3):1780-1787.

[88] LUTTRULL J K,MUSCH D C,MAINSTER M A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular edema[J]. *British Journal of Ophthalmology*,2005,89(1):74-80.

[89] LUTTRULL J K,GIORGIO D. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation(SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema:a review[J]. *Current Diabetes Reviews*,2012,8(4):274-284.

[90] LAURSEN M L,MOELLER F,SANDER B,*et al*.. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular edema[J]. *British Journal of Ophthalmology*,2004,88(9):1173-1179.

[91] LUTTRULL J K,MUSCH D C,SPINK C A. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye*,2008,22(5):607-612.

[92] FIGUEIRA J,KHAN J,NUNES S,*et al*.. Prospective randomized controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular edema[J]. *British Journal of Ophthalmology*,2009,93(10):1341-1344.

[93] DPHIL R J C F,FRANZCO G R,FRANZCO H S N,*et al*.. Pilot randomized trial of a nanopulse retinal laser versus conventional photocoagulation for the treatment of diabetic macular oedema[J]. *Clinical and Experimental Ophthalmology*,2012,40(6):604-610.

[94] PELOSINI L,HAMILTON R,MOHAMED M,*et al*.. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema:a pilot study [J]. *Retina*,2013,33(3):548-558.

[95] PARK Y,SEIFERT E,ROH Y J,*et al*.. Tissue response of selective retina therapy by means of a feedback-controlled energy ramping mode[J]. *Clinical and Experimental Ophthalmology*,2015,42(9):846-855.

[96] REDDY S,HU A,SCHWARTZ S D. Ultra wide field fluorescein angiography guided targeted retinal photocoagulation (TRP)[J]. *Seminars in Ophthalmology*,2009,24(1):9-14.

[97] SATO Y,KOJIMAHARA N,KITANO S,*et al*.. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy[J]. *Japanese Journal of Ophthalmology*,2012,56(1):52-59.

作者简介:

朱姗姗(1986—),女,山东淄博人,博士研究生,2010 年于东北大学获得理学硕士学位,2015 年 9 月开始在东北大学中荷生物医学与信息工程学院就读博士研究生,主要从事生物医学光子学、糖尿病视网膜病变的研究。E-mail: zhu.shanshan111@ outlook. com

刘鹤南(1986—),男,辽宁沈阳人,医学博士,讲师,主治医师,2007 年于中国医科大学获得临床医学学士学位,2010 年于中国医科大学获得眼科学硕士学位,2016 年于中国医科大学获得眼科学博士学位,2013 年至今为中国医科大学附属盛京医院眼科讲师、主治医师,主要从事玻璃体视网膜疾病的临床和基础研究。E-mail:liuhn@ sj-hospital. org

陈　硕(1987—),男,辽宁抚顺人,博士,副教授,硕士生导师,2009 年于上海交通大学获得生物医学工程学士学位,2010 年于德国海德堡大学获得医学物理硕士学位,2015 年于新加坡南洋理工大学获得生物医学工程博士学位,2015 年至今为东北大学中荷生物医学与信息工程学院副教授,主要从事生物医学光学成像、生物医学光谱成像等方面的研究。E-mail: chenshuo@bmie.neu.edu.cn