

论 著

MRI特征评估增殖性糖尿病视网膜病变黄斑病变的价值研究*

杨阿莉¹ 胡雅婷^{1,*} 郭松岩²

1.咸阳市第一人民医院内分泌科

(陕西 咸阳 712000)

2.陕西省人民医院内分泌科(陕西 咸阳712100)

【摘要】目的 应用动态增强磁共振成像(DCE-MRI)技术评估糖尿病视网膜病变患者黄斑病变。方法 纳入糖尿病视网膜病变(DR)患者20例,正常对照组(NC)20例。在MRI上采用快速增强梯度回波序列进行动态增强,对黄斑区、视乳头和鼻侧视网膜进行定量DCE-MRI检查。结果 DR组和对照组最大浓度,浓度时间曲线下面积(AUC)和糖尿病视网膜病变患者黄斑区最大斜率有差异($P=0.080, 0.000, 0.023$)。受试者工作特征曲线分析显示,AUC浓度-时间下面积为 0.729 ± 0.058 ,临界值为 $1.479 \text{ mmol} \cdot \text{min}$,敏感性为80.00%,特异性为62.50%。结论 定量DCE-MRI技术可用于评价糖尿病视网膜病变的黄斑病变。

【关键词】动态增强磁共振成像;
糖尿病视网膜病变;
黄斑病变

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(32371456);
陕西省2022年度卫生健康
科研项目(2022D049)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.013

MRI Evaluation of Macular Degeneration in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy*

YANG A-Li¹, HU Ya-ting^{1,*}, GUO Song-yan².

1.Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

2.Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xianyang 712100, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate macular degeneration in diabetic retinopathy patients with dynamic enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). **Methods** 20 patients with diabetic retinopathy (DR) and 20 normal control group (NC) were included. Quantitative DCE-MRI was performed on macular area, optic papilla and nasal retina by dynamic enhancement of rapid enhanced gradient echo sequences on MRI. **Results** The maximum concentration, area under concentration time curve (AUC) in DR Group and control group, and the maximum slope of macular region in diabetic retinopathy patients were($P=0.080, 0.000, 0.023$). Subject operating characteristic curve analysis showed that the AUC concentration - time area was 0.729 ± 0.058 , the critical value was $1.479 \text{ mmol} \cdot \text{min}$, the sensitivity was 80.00%, and the specificity was 62.50%. **Conclusion** Quantitative DCE-MRI can be used to evaluate macular degeneration in diabetic retinopathy.

Keywords: Dynamic Enhanced Magnetic Resonance Imaging; Diabetic Retinopathy; Maculopathy

约1/3的糖尿病患者有糖尿病视网膜病变^[1],继发性黄斑水肿是视力损害的主要原因,黄斑中心凹增厚的时间和渗出程度是导致视力下降的因素^[2]。糖尿病患者视网膜增厚的原因可能与血-视网膜屏障(BRB)通透性增加有关。虽然裂隙灯活体显微镜、眼底镜、光学相干断层扫描和荧光血管造影术常用于评估视网膜增厚和BRB的通透性,其结果会受到联合、玻璃体出血、角膜混浊和晶状体混浊的影响^[3]。在对糖尿病视网膜病变临床期和临床期BRB通透性研究的基础上,利用动态增强磁共振成像(DCE-MRI)对非增殖型糖尿病视网膜病变患者的BRB通透性进行了初步的定量研究,表明DCE-MRI不仅可以定量显示糖尿病黄斑水肿所致的BRB破裂,而且提供了一种不受屈光介质干扰的二维成像方法^[4]。随着BRB通透性的增加,在正常情况下不能通过的造影剂可以流出到视网膜的前部玻璃体空间,这可以增加前部玻璃体空间的信号强度,并被DCE-MRI检测到^[5]。因此,本研究旨在应用动态增强磁共振成像(DCE-MRI)技术评估糖尿病视网膜病变患者黄斑病变。

1 资料与方法

1.1 研究资料 纳入医院2023年7月至2023年12月收治的糖尿病视网膜病变(DR)患者20例,男13例,女7例,年龄30~68岁,平均(54.65 ± 8.80)岁。

纳入标准如下:经眼底镜和/或荧光素眼底血管造影诊断为双眼视网膜增生的糖尿病视网膜病变患者;伴有黄斑水肿。排除标准如下:可能影响视网膜厚度的系统障碍患者;近6个月内接受过白内障手术或近12个月内接受过视网膜和黄斑光凝手术的眼科手术患者;非增殖性糖尿病视网膜病变患者。另外纳入健康志愿者20例,男11例,女9例,年龄29~68岁,平均(56.7 ± 11.27)岁。排除标准与患者组相同。研究方案经医院伦理委员会批准,符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 研究方法 MRI数据来自GE3.0T MR系统,患者仰卧位,头部用海绵垫固定。扫描前,建议患者闭上眼睛,保持眼球不动。MR成像序列包括^[3,6]:(1)脂肪抑制轴位T₂WI:重复时间3940ms,回声时间86ms,视野22cm×22cm,矩阵384×288,层厚3mm,层间距3mm,激发次数(NEX)3;(2)采用三维快速破坏梯度回波序列(FSPGR)进行动态增强扫描:重复时间5.3ms,回声时间1.9ms,翻转角度12度,视野22cm×22cm,矩阵256×256,层厚3mm,层间距1.5mm, NEX 0.75。扫描时相总数为160个,扫描时间为16分钟。造影剂为加多二胺。用Omni-Kinetics(V2.2.0R, GE Healthcare, LifeScience, 中国)对动态增强的T₂WI数据进行分析。图像处理步骤如下:(1)使用REG工具插件进行眼动校正;(2)将动态增强的T₂WI加权图像导入Omni-Kinetics软件,沿黄斑区、视乳头和鼻侧视网膜的脉络膜复合体绘制感兴趣区(ROI),大小约为4~6mm²;(3)在峰值时间(TTP)图、最大浓度图、浓度-时间曲线下面积(AUC-时间)图和最大斜率图上自动放置相同位置和大小感兴趣区,并利用Omni-Kinetics软件自动提取相应的值。

1.3 统计学方法 正态分布数据用均值±标准差表示,非正态分布数据用中位数(最小值、最大值)表示。正态分布资料采用独立样本t检验,非正态分布资料采用Mann-Whitney U检验。为了评价DCE-MRI的诊断效果,对DCE-MRI的最大浓度、黄斑区浓度-时间曲线下面积(AUC)、黄斑区和鼻侧视网膜的最大斜率等变量进行了受试者操作特征曲线

【第一作者】杨阿莉,女,副主任医师,主要研究方向:内分泌及代谢性疾病。E-mail: fsf46093@126.com

【通讯作者】胡雅婷,女,副主任医师,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: huyatin1986@163.com

(ROC)分析。ROC曲线下面积(AUC)>0.70对诊断有价值。经统计学分析, $P<0.05$ 为统计学差异。

2 结果

2.1 MR动态增强T₁WI前处理 具体如图1所示, MR动态增强T₁WI的前处理。感兴趣区位于黄斑区(第1圈)、视乳头(第2圈)和鼻侧视网膜(第3圈), 沿视网膜-脉络膜复杂性(A), 自动生成达峰时间图(B)、最大浓度图(C)、浓度-时间曲线图下面积(D)和最大斜率(E)。

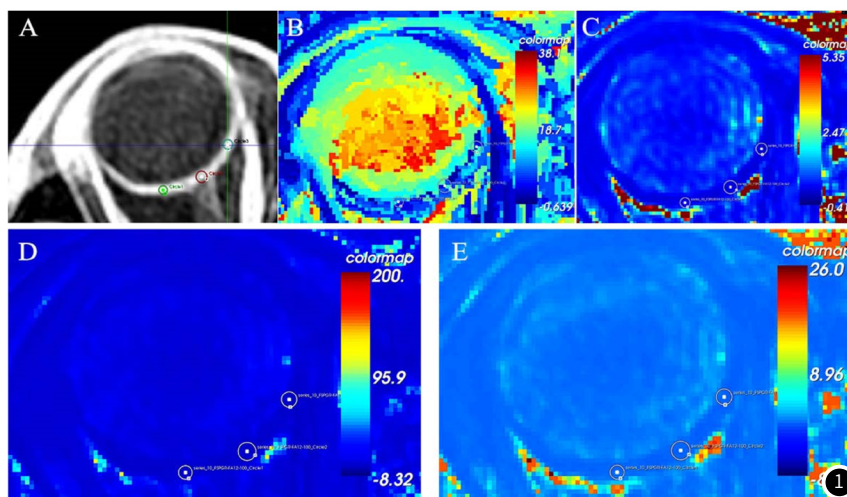


图1 MR动态增强T₁WI的前处理。

2.2 黄斑病变的DCE-MRI定量研究 具体如图2所示, 正常对照组黄斑区最大血药浓度为0.169(0.03, 0.72)mmol/min, AUC为1.25(0.13, 10.41)mmol/min, 黄斑区最大斜率为0.245(0.06, 1.34)mmol/min, DR组黄斑区最大血药浓度、AUC浓度-时间和最大斜率分别为0.270(0.03, 1.20)mmol/100mL, 2.71(0.04, 9.91)mmol/min和0.38(0.06, 3.18)mmol/min, 差异有统计学意义(U值=0.006, $P=0.006$)。U值=433.00和P值=0.000, U值=563.00和P值=0.023。糖尿病视网膜病变与正常对照组TTP差异无统计学意义(U值=618.0, P 值=0.080)。视网膜乳头和鼻侧视网膜的TTP、最大浓度和AUC浓度-时间在DR组和NC组之间差异无统计学意义

($P>0.05$)。视网膜最大斜率: 糖尿病视网膜病变组[0.306(0.002, 1.26)mmol/m in]显著高于正常对照组[0.222(0.002, 0.48)mol/m in](U值=0.09, $P=0.028$), 而视乳头最大斜率在糖尿病视网膜病变组和正常对照组之间无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 ROC分析 具体如图3所示, 黄斑区最大浓度、AUC浓度-时间、黄斑区最大斜率和鼻侧视网膜最大斜率的AUC值分别为0.678±0.061、0.729±0.058、0.648±0.063和0.643±0.063。黄斑AUC浓度-时间临界值为1.479mmol/min, 敏感性为80.00%, 特异性为62.50%。

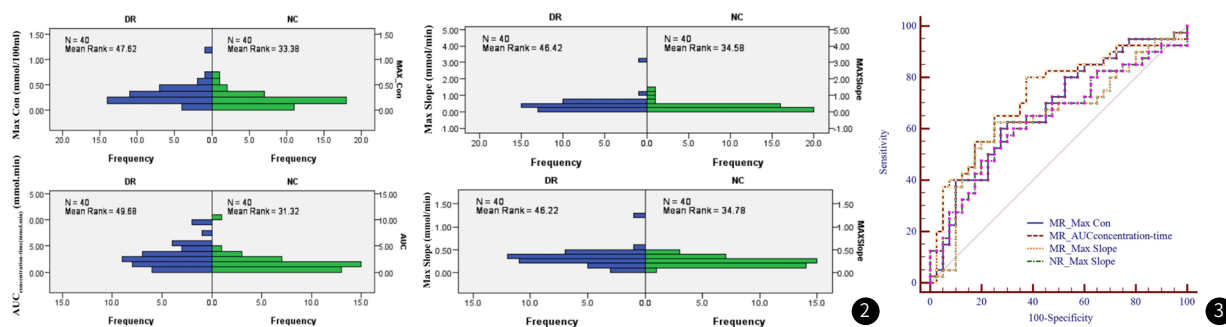


图2 糖尿病视网膜病变患者黄斑区最大浓度、浓度-时间曲线下和最大斜率、鼻侧视网膜最大斜率的比较。MAX-CON, 最大浓度; AUC, 浓度-时间曲线下面积; DR, 糖尿病视网膜病变; NC, 正常对照组。

图3 ROC分析。MR-MAX CON, 黄斑区的最大浓度; MR-AUC, 黄斑区浓度-时间曲线下面积; MR-MAX斜率, 黄斑区最大斜率; NR-MAX斜率, 鼻侧视网膜最大斜率。

3 讨论

正常视网膜由内(神经层)和外层(视网膜色素上皮[RPE])组成, 由内界膜、神经纤维层、神经节细胞层、内网状层(IPL)、内核层(INL)、外网状层(OPL)、外核层(ONL)、外界膜和视觉细胞层(视觉细胞层由内、外节段组成)组成^[7]。BRB由内部组件和外部组件(内部BRB[iBRB]和外部BRB[oBRB])组成^[8]。IBRB是通过相邻视网膜内皮细胞之间的紧密连接建立的, oBRB是通过相邻RPE细胞之间的紧密连接建立的, 这可能具有屏障的功能^[9]。在糖尿病视网膜病变中, 血管内皮生长因子和促炎性细胞因子可破坏紧密连接蛋白, 增加视网膜色素上皮的通透性, 进而导致视网膜色素上皮血管渗漏, 导致黄斑水肿^[10]。此外, 增殖期的视网膜新生

血管由于其不完全性可能具有较高的通透性^[11]。以前的研究报道了视网膜血流量和其他视网膜血屏障参数的评估, 本研究使用DCE-MRI来评估视网膜的通透性^[12]。

BRB通透性增加导致视网膜实质细胞外液增多, 黄斑水肿的细胞外液主要积聚在视网膜中央层和视网膜中央层^[13]。在浆液性视网膜脱离的情况下, 细胞外液体主要积聚在外段和RPE之间^[14]。因此, 可以推测对比剂通过BRB注入后流入视网膜实质, DCE-MRI可以检测到视网膜脉络膜复合体的异常强化^[15]。在本研究中, DR黄斑区的最大浓度、AUC浓度时间和最大斜率显著高于NC($P<0.05$), 而视乳头和鼻视网膜无显著差异($P>0.05$), 提示增

殖性糖尿病视网膜病变患者黄斑区BRB通透性显著增加,而糖尿病视网膜病变患者可以避免视乳头和鼻视网膜的通透性增加^[16]。因此,这些发现可以解释除黄斑前部玻璃体区域外,颞侧视网膜和鼻侧视网膜有广泛的增强,这可能是由于扫描延迟较长所致,最大斜率出现在注射造影剂后30分钟-50分钟^[17]。糖尿病视网膜病变患者的鼻侧视网膜最大斜率明显高于正常对照组,这可能是由于视网膜新生血管和渗出物增多所致。为了评价黄斑区最大浓度、AUC浓度-时间、黄斑区最大斜率和鼻侧视网膜最大斜率的诊断效果,根据黄斑区的形态和曲线下面积进行ROC分析,进行定量评价^[18]。黄斑区AUC集中时间为 0.729 ± 0.058 ,有助于DR黄斑病变的诊断($AUC > 0.7$)。临界值为 1.479 mmol/min ,即对比剂增强浓度大于或等于 1.479 mmol/min 提示黄斑水肿的存在。这项研究还表明^[19],造影剂浓度越高,黄斑水肿越严重,这与锰增强磁共振(MEMRI)研究的结果相似。在这些研究中,使用MEMRI对大鼠的新生血管进行了研究,结果表明,在大鼠新生血管模型中, Mn^{2+} 显著增加,新生血管的严重程度与 Mn^{2+} 摄取时间的延长成正比^[20]。糖尿病视网膜病变与黄斑增厚相关,因此治疗黄斑水肿具有重要意义^[21]。本研究提示DCE-MRI可用于定量评价糖尿病视网膜病变患者治疗前后黄斑水肿的程度^[22]。

综上所述,DCE-MRI可为增殖型糖尿病视网膜病变患者提供黄斑水肿的定量信息,可作为临床诊断和评价糖尿病黄斑水肿的无创性方法。

参考文献

- [1] Xie X, Lian C, Zhang Z, et al. Aflibercept for long-term treatment of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1144422.
- [2] Konno A, Ishibazawa A, De Pretto L, et al. Relationship between nonperfusion area from widefield optical coherence tomography angiography and macular vascular parameters in diabetic retinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(12): 4803-4814.
- [3] Chen Y, Zhu Z, Cheng W, et al. Choriocapillaris flow deficit as a biomarker for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: 3-year longitudinal cohort[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 248: 76-86.
- [4] Liew G, Tsang T, Marshall B, et al. Proportion of people with diabetic retinopathy and macular oedema varies by ethnicity in a tertiary retinal clinic in Australia: findings from the Liverpool Eye and Diabetes Study (LEADS) [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(2): e55404.
- [5] Andres-Blasco I, Gallego-Martinez A, Machado X, et al. Oxidative stress, inflammatory, angiogenic, and apoptotic molecules in proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9).
- [6] Hu B, Ma J X, Duerfeldt A S. The cGAS-STING pathway in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration[J]. *Future Med Chem*, 2023, 15(8): 717-729.
- [7] Rodrigues M V, Garcia J, Pacheco K D, et al. Pseudophakic macular edema in nondiabetic and diabetic patients without diabetic retinopathy treated with intravitreal dexamethasone implant[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2023, 9(1): 56.
- [8] Sundaram S, Selvamani M, Raju S K, et al. Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema detection using ensemble based convolutional neural networks[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(5).
- [9] Perez-Peralta L, Parra D R, Graue-Hernandez E, et al. Visual impairment associated with diabetic retinopathy and macular edema: a hospital-based study[J]. *Gac Med Mex*, 2023, 159(3): 202-209.
- [10] Talcott K E, Valentim C, Hill L, et al. Baseline diabetic retinopathy severity and time to diabetic macular edema resolution with ranibizumab treatment: a meta-analysis[J]. *Ophthalmol Retina*, 2023, 7(7): 605-611.
- [11] Nemcansky J, Studnicka J, Vyslouzilova D, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema - screening[J]. *Cesk Slov Oftalmol*, 2023, 79(5): 250-255.
- [12] Sabnis R W. Novel plasma kallikrein inhibitors for treating hereditary angioedema, diabetic macular edema, and diabetic retinopathy[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(11): 1491-1492.
- [13] Bandello F, Borrelli E, Trevisi M, et al. Imaging biomarkers of mesopic and dark-adapted macular functions in eyes with treatment-naïve mild diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 253: 56-64.
- [14] Vofo B N, Chowdhury I. Suppressing Inflammation for the treatment of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration: dazdotuifide as a potential new multitarget therapeutic candidate[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6).
- [15] Choubey M, Bora P. Emerging role of Adiponectin/AdipoRs signaling in choroidal neovascularization, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6).
- [16] Suzuki Y, Kiyosawa M. Relationship between diabetic nephropathy and development of diabetic macular edema in addition to diabetic retinopathy[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5).
- [17] Wang W, Sun G, Xu A, et al. Proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema are two factors that increase macrophage-like cell density characterized by en face optical coherence tomography[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 46.
- [18] Tsui M C, Yang C M, Wang L C. Characteristics and outcomes of full-thickness macular holes created during vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(10): 3479-3490.
- [19] Wang L, Jin L, Wang W, et al. Association of renal function with diabetic retinopathy and macular oedema among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(8): 1538-1544.
- [20] Guo X, Chen Y, Bulloch G, et al. Parapapillary choroidal microvasculature predicts diabetic retinopathy progression and diabetic macular edema development: a three-year prospective study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 245: 164-173.
- [21] Abu S H, Taha M, Abuawwad M T, et al. Safety and efficacy of brolucizumab in the treatment of diabetic macular edema and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Ophthalmol*, 2023: 1-10.
- [22] Yao H, Yang Z, Cheng Y, et al. Macular changes following cataract surgery in eyes with early diabetic retinopathy: an OCT and OCT angiography study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1290599.

(收稿日期: 2024-07-19)

(校对编辑: 翁佳鸿)