

# 多模态影像的非增殖期糖尿病视网膜病变进展 风险分层研究综述

杨美玲, 马华峰\*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘要

非增殖期糖尿病视网膜病变(Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, NPDR)的进展在临床中存在着明显的个体差异, 在临床随访决策中有很多不确定性。多模态影像的迅速发展为我们从视网膜结构与微血管灌注层面理解这种差异提供了新的视角。传统的糖尿病视网膜病变早期治疗研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)分级体系在群体中的评估有着重要的参考价值, 但在个体层面这个体系的预测能力是有限的。通过光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)、光学相干断层扫描血管成像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA)、超广角成像(Ultra-Widefield Imaging, UWF)等技术获得的定量参数既能反映眼底的当前病理状态, 也包含有关未来进展风险的重要信号, 逐步将影像学特征整合用于风险分层, 能够在传统分级之外更准确地识别出高危个体, 从而为随访频率与干预时机的制定提供参考, 但其最终价值还需通过更大规模的前瞻性研究与真实世界验证来进一步明确。

## 关键词

非增殖期糖尿病视网膜病变, 风险分层, 多模态影像, 光学相干断层扫描, OCTA, 生物标志物

## A Review of Multimodal Imaging-Based Risk Stratification for Progression in Non-Proliferative Diabetic Retinopathy

Meiling Yang, Huafeng Ma\*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 杨美玲, 马华峰. 多模态影像的非增殖期糖尿病视网膜病变进展风险分层研究综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 330-341. DOI: 10.12677/acm.2026.1641256

## Abstract

There are obvious individual differences in the progress of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) in clinic, and there are many uncertainties in clinical follow-up decision. The rapid development of multimodal images provides us with a new perspective to understand this difference from the aspects of retinal structure and microvascular perfusion. The traditional grading system of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) has important reference value in the evaluation of the population, but its predictive ability is limited at the individual level. Optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA), ultra-widefield imaging (UWF) and other technologies can not only reflect the current pathological state of the fundus, but also contain important signals about the risk of future progress. Gradually integrating imaging features into risk stratification can identify high-risk individuals more accurately than traditional classification, thus providing reference for the formulation of follow-up frequency and intervention opportunity, but its final value needs to be further clarified through larger-scale prospective research and real-world verification.

## Keywords

Nonproliferative Diabetic Retinopathy, Risk Stratification, Multimodal Image, Optical Coherence Tomography, OCTA, Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是全球工作年龄人群发生不可逆性视力丧失的重要原因之一[1]-[3]。流行病学数据显示大约三分之一的糖尿病患者会发展为DR,其中NPDR则是DR自然病程中持续时间最长、患者数量最大的阶段[2]。随着糖尿病患病率持续上升和人口老龄化进程加快,NPDR的长期管理与结局改善已经成为我国一项亟待解决的公共卫生问题[4]。目前DR的临床管理策略主要是根据ETDRS建立的严重程度分级系统(Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS)来制定的,这个体系是根据彩色眼底照相所见的微动脉瘤、出血、渗出等特征性改变来为疾病的标准化描述及分期提供参考标准[5]。但长期临床观察与真实世界队列研究发现虽然是相同DRSS分级的患者,疾病的发展速度和最终结局可能大不相同,这就是所谓的“同分级、异预后”现象[6]。所以单纯依赖形态学分级,难以充分识别NPDR阶段潜在的微循环障碍、缺血负荷累积以及神经退行性变等关键病理过程。近年来多模态影像技术的快速发展为识别NPDR的早期病理改变提供了新的研究工具及视角[7]-[9]。光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)可以显示准确的视网膜的各层结构;光学相干断层扫描血管成像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA)能以无创的方式获得三维的视网膜微血管网络[10][11];超广角成像(Ultra-Widefield Imaging, UWF)则扩展了视网膜周边部的观察范围[12][13]。越来越多的研究表明通过这些技术获得的数据反映了当前疾病的状态,还能预测NPDR向增殖期糖尿病视网膜病变(Proliferative Diabetic Retinopathy, PDR)或糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema, DME)等阶段的进展[14]-[16]。本文围绕多模态影像在NPDR进展风险分层展开研究,对相关研究进展进行梳理,一是要阐明风险分层的定义与临床价值;二是评述各影像模态所揭示的、具有预测意义

的生物标志物及其证据基础; 三是探讨信息整合以构建风险预测模型或表型的研究进展与前景, 最终结合真实临床场景讨论随访的频率和干预的时机。

## 2. 风险分层的基石: 进展终点界定与当前评估体系的价值与局限

### 2.1. 进展终点的界定

构建一个有效的风险分层模型要先明确疾病的进展过程, 再选定合适的、量化的临床观察终点[17][18]。NPDR 的进展通常根据以下列终点事件来判断: 1) 进展为增殖期糖尿病视网膜病变(PDR); 2) 发生具有临床意义的糖尿病性黄斑水肿(CI-DME); 3) 糖尿病视网膜病变严重程度量表 DRSS 评估显示病情分级加重[3][5][19]。而真实世界队列研究表明这些终点事件的发生并不是完全同步的, 一些患者可能先出现 CI-DME 而没有进展为 PDR, 另一些患者 DRSS 分级升高但还没发生黄斑水肿[20]。这种时间上的差异反映了 NPDR 疾病演进路径的复杂性, 同时也说明如果能构建一个能整合多种互补终点的风险预测模型是具有重要的现实意义。

### 2.2. ETDRS 分级体系的预测价值与内在局限

通过 ETDRS 确立的 DRSS 分级体系长期以来都是糖尿病视网膜病变的临床实践和研究的标准分类和分期依据[5], 该体系在群体的预测能力已得到广泛验证, DRSS 分级越高, 患者进展为 PDR 的风险也相应增加, 这个体系为制定公共卫生策略和确定随访周期提供了重要依据[3]。但该体系用于个体患者的预后评估时存在一定局限, 尤其是在 NPDR 阶段。临床观察发现即使处于相同 DRSS 分级的患者, 病情发展速度和最终临床结局也大不相同[19][21], 这种同分级、异预后的现象出现的原因在于 DRSS 分级主要依赖于彩色眼底照相所显示的微动脉瘤、出血、渗出等二维形态学特征, 难以充分捕捉 NPDR 早期改变, 如视网膜毛细血管无灌注所代表的微循环障碍、血-视网膜屏障功能损害导致的血管渗漏和糖尿病相关的神经退行性改变等[22], 这些早期的病理过程在传统的分级体系中往往无法被直接识别, 随着糖尿病视网膜病变临床管理目标逐渐转向对高风险进展的早期预防, 只依赖 DRSS 分级是难以实现对患者精准化、个体化的管理。所以当前发展的风险分层策略并不是要取代经典的分级体系, 而是对传统分级的重要补充来实现对 NPDR 进展风险更为准确的评估。

## 3. OCT 在 NPDR 风险分层中的临床价值

### 3.1. 结构与屏障功能维度的进展风险识别

OCT 在临床中的应用从原来的对 DME 的诊断和随访扩展到了 DR 的早期风险评估。随着影像技术的进步, OCT 在显著的黄斑水肿出现之前就能识别出具有提示意义的结构改变, 这些变化为评估疾病进展风险提供了重要的影像学生物标志物[8]。

#### 3.1.1. 视网膜内层结构紊乱的临床意义

视网膜内层结构紊乱(Disorganization of the Retinal Inner Layers, DRIL)是指 OCT 图像中神经节细胞层至内核层之间的正常结构边界变得模糊、无法清晰地辨识的一种状态, 提示了神经元、胶质细胞和微血管之间的空间结构遭到破坏并导致神经血管单元功能失衡。从病理生理学角度来看 DRIL 反映了神经元损伤、轴突功能异常及胶质细胞活化等异常, 这些异常多发生在显著的微血管渗漏之前[9]。多项纵向研究认为 DRIL 的存在及其范围大小和患者基线视力及随访期间的视力结局均呈显著负相关, 也能显著预测随访期间的视力结局[22]。就算是在中心视网膜厚度保持相对稳定的患者中, DRIL 的恶化依然是疾病恶化的独立预测因素, 所以 DRIL 可能代表了一条以神经退行性改变主导的病理通路, 在识别神经退行主导型高风险 NPDR 亚群中具有重要价值。

### 3.1.2. 高反射点的临床相关性

高反射点(Hyperreflective Foci, HRF)是指 OCT 图像中分布于不同视网膜层次的点状高反射信号, 是一类具有重要临床意义的影像学生物标志物。目前认为 HRF 可能是源于活化的小胶质细胞、蛋白质聚集或脂质渗出, 代表了局部炎症反应活跃和血-视网膜屏障通透性增加。临床观察发现即使在未发生临床显著性黄斑水肿的 NPDR 患眼中, HRF 数量显著高于健康对照且随着 DR 严重程度增加而升高。纵向研究的证据进一步能支持基线期 HRF 负荷较高的患者, 在随访中进展为 CI-DME 的风险更高[22], 所以可以将 HRF 视为亚临床渗漏的影像学标志物, 提示血-视网膜屏障功能可能处于失代偿的临界点。

### 3.1.3. 视网膜厚度参数的综合解读

视网膜厚度是 OCT 的一个常用的量化指标, 在 NPDR 风险评估中的临床意义要结合具体的疾病阶段和病理变化来评估。局灶性或弥漫性的视网膜增厚通常提示液体异常滞留, 这和血-视网膜屏障破坏相关的渗漏性病理过程密切相关; 内层视网膜变薄则反映了慢性缺血导致的神经元丢失和轴突变性, 是神经退行性改变的重要形态学表现[9], 这种视网膜的厚度变化体现了 DR 病理机制的复杂, 故在风险分层中仅依靠单独解读厚度参数往往难以反映全面的病情特征, 需要和 DRIL、HRF 等生物标志物进行联合分析。视网膜增厚和 HRF 增多的患眼更符合渗漏/炎症主导型; 内层视网膜变薄并伴有明显 DRIL 的患眼则更符合神经退行/缺血主导型; 这种联合分析使临床医生能更准确识别并区分 NPDR 不同内在表型, 来实现临床风险分层的精细化管理。

### 3.1.4. 应用价值与局限性

OCT 能够以无创、可重复的方式观察视网膜微观结构, 在识别神经退行性改变和评估血-视网膜屏障稳定性方面具有明显优势[11] [14]。但 OCT 技术在动态评估视网膜微循环灌注状态方面仍存在局限, 而缺血又是推动糖尿病视网膜病变进展的关键机制之一, 所以 OCT 在风险分层中的最佳应用是作为评估的基础和能够直接量化毛细血管灌注的 OCTA 形成互补[10], 将二者进行整合来构建更高预测效能的 NPDR 风险分层模型。

## 3.2. 微循环与灌注维度: OCTA 在疾病进展风险评估中的量化指标

OCTA 以无创的方式实现了视网膜微血管网络的三维可视化, 这项技术能直接观测 NPDR 患者眼底微循环功能障碍的细节和缺血负荷的累积[11] [14]。研究认为早期识别微血管灌注异常与缺血负荷对预测 NPDR 的后续进展至关重要, 而 OCTA 正是实现这种量化评估的关键工具。

### 3.2.1. 血管密度的临床意义

血流密度(Vessel Density, VD)是 OCTA 参数中应用最广泛且循证证据最充分的指标, 分别评估了视网膜浅层和深层毛细血管丛的灌注状态。横断面研究证实在轻至中度 NPDR 患者中视网膜血流密度已出现显著下降, 且深层毛细血管丛的受损通常早于、也重于浅层毛细血管丛[23] [24]。从病理生理机制来看, 深层毛细血管丛位于代谢旺盛的内核层区域, 对慢性高血糖、缺氧及微血管内皮功能异常等损害因素尤为敏感, 常常是糖尿病微血管病变最早累及的部位, 纵向随访研究进一步指出, 深层毛细血管丛血流密度的降低提示了糖尿病视网膜病变严重程度加重; 在一些多变量分析模型中预测效能甚至超过了传统的 DRSS 分级[11] [16]。这说明深层毛细血管丛血流密度不仅是对当前微循环状态的反映, 更是预测疾病未来演进方向的前瞻性信息, 可以作为识别缺血主导型高风险 NPDR 患者的核心指标。

### 3.2.2. 黄斑无血管区的评估价值

黄斑无血管区是 OCTA 评估中心凹区域无血管结构形态与面积的重要量化参数。这个区域面积的扩

大、边界变得不规则或形态复杂化都提示中心凹微循环受损。研究发现 NPDR 患者的黄斑无血管区面积通常比健康对照组大, 且形态更不规则。该区域的异常可以认为是反映了视网膜整体微循环功能障碍的一个关键参数。有证据表明黄斑无血管区的扩大和糖尿病视网膜病变的严重程度及其进展风险呈正相关, 这种变化在患者自觉视力明显下降之前就可被检测到[24] [25]。因此黄斑无血管区参数的定量评估有助于识别中心区域潜在的缺血负荷, 为早期发现进展风险更高的患者群体提供依据。

### 3.2.3. 无灌注区的临床警示意义

相较于血流密度所反映的弥漫性的灌注降低, 毛细血管无灌注区则代表了更严重、且已不可逆的微血管结构丧失, OCTA 技术能以无创的方式精确识别并计算这些区域来实现缺血负荷的定量分析。研究指出在 NPDR 阶段检测到的局灶性或广泛性无灌注区和后续的视网膜新生血管形成和进展为增殖期病变的风险密切相关[13] [16], 病理机制中无灌注区标志着局部视网膜组织长期处于严重缺氧状态, 这种环境容易诱导血管内皮生长因子等促血管生成因子上调来启动病理性新生血管生成。所以无灌注区的存在及其范围的动态扩展被视为预测疾病可能快速进展的重要预警信号。

### 3.2.4. OCTA 在综合风险评估中的角色

OCTA 能通过直接量化微循环缺血这一糖尿病视网膜病变进展的核心病理机制来解释为何相同 DRSS 分级患者却出现迥异临床结局, 深层毛细血管丛血流密度、黄斑无血管区形态和无灌注区范围共同构成了 OCTA 角度来评估 NPDR 缺血风险的核心维度[23] [24] [26]。但必须认识到 OCTA 在现阶段临床应用中仍存在一定局限, 比如扫描范围相对有限、不同设备厂商的影像算法存在差异, 对图像质量要求较高等[11] [14]。在风险分层体系中 OCTA 的最佳定位不是取代 OCT 而是作为重要的补充整合 OCT 提供的信息来构建一个多维度、以病理生理机制为导向的 NPDR 风险评估框架[8]。

## 3.3. 全视网膜评估维度: 超广角成像对周边缺血与整体进展风险的揭示

传统的标准眼底照相、OCT 及 OCTA 扫描主要集中于黄斑及后极部视网膜难以全面评估糖尿病视网膜病变的整体缺血负荷, 而超广角成像技术则能在单次扫描中覆盖约 200°的视网膜范围来全面呈现周边视网膜的病变情况拓展了对 NPDR 进展风险的评估视野[15]。

### 3.3.1. 周边无灌注区与疾病进展风险的关联

超广角荧光素血管造影的相关研究表明广泛分布在周边视网膜的无灌注区与糖尿病视网膜病变的进展风险存在密切关联, 有一部分患者在标准的 ETDRS 七视野成像下仅被判定为中度 NPDR, 但超广角检查却可以发现其周边视网膜存在显著的无灌注区, 这类患者发生 DR 分级加重或进展为增殖期病变的风险显著升高[13]。如果只依赖后极部区域的评估可能会导致低估患者的真实缺血程度, 而周边视网膜作为重要的缺血储备区域, 长期的灌注不足可能通过导致持续释放促血管生成因子来加速整个糖尿病视网膜病变的病程进展。

### 3.3.2. 隐匿性高风险个体的识别价值

临床上有一部分 NPDR 患者有进展风险的病理改变主要分布于周边视网膜而不是黄斑区和后极部, 按照传统的以眼底后极部表现为主的评估体系部分患者常被归类在中低风险人群中, 但超广角成像技术的应用可以将识别此类患者周边视网膜潜在的缺血负荷。研究表明评估体系通过纳入将周边无灌注区的大小、形态以及其与后极部病变范围的比值等特征就能提高对病变进展预测的准确性[13] [15], 还为临床上观察到的相同 DRSS 分级患者却出现不同预后的现象提供了一个基于全面缺血分布差异的病理生理学解释。

### 3.3.3. 超广角 OCTA 的应用潜力

成像技术的持续革新推动着超广角 OCTA 走向临床来实现对全视网膜微循环网络进行定量、无创的评估。和传统的超广角荧光素血管造影相比超广角 OCTA 同样能精准地定位周边视网膜的无灌注区, 还能分析周边区域的微血管密度与拓扑网络结构来动态监测缺血负荷的变化及其进展[11][27][28]。当前超广角 OCTA 在一些方面还有待加强, 比如大范围扫描下的图像拼接伪影、相对较长的采集时间、不同设备平台间定量结果标准化不一致等问题。不过其在 NPDR 风险评估领域展现出的潜力已通过初步验证。

### 3.3.4. 全景信息在风险分层体系中的定位

超广角成像的核心价值在于提供了全视网膜的空间信息将 NPDR 的风险评估视角从过去聚焦于黄斑及后极部的局部结构提升到了评估整体视网膜缺血负荷的高度。对一些中心区域结构与灌注指标看似稳定的患者来说周边视网膜是否存在缺血及其严重程度常常是区分其进展风险高低的关键。超广角成像主要擅长于揭示缺血负荷的空间分布特征, 但各项测量指标的标准化和不同时间点复查片子之间能不能精确对比是这项技术需要继续完善的方向[15][29]。所以构建多模态影像风险分层体系时超广角成像最为合理的定位是作为 OCT 与 OCTA 这两种核心的后极部评估手段的重要补充。通过将中心区的精细结构、灌注信息和周边视网膜的整体缺血空间分布相结合来构建起一个视野更完整、评估更立体的 NPDR 综合风险评估框架。

## 4. 从影像标志物到风险表型: 预测模型的构建与验证研究

多模态影像技术的发展使 NPDR 的评估方式发生了转变, 从之前依赖单一的结构到功能指标转向对多维信息进行综合解读。但孤立地分析不同影像模态中的生物标志物对临床决策的指导价值是有限的, 精准风险分层的关键是将反映视网膜结构损伤、微循环功能障碍以及病变空间分布特征的信息有效整合, 来构建出具有稳健预测能力的组合, 风险表型这一概念就应运而生, 核心是通过多模态影像标志物的特定组合模式对 NPDR 患者主导的病理生理通路及其可能的疾病演变轨迹进行归纳与推演。是在传统分级体系之上建立一个更具前瞻性的个体化风险评估框架。

### 4.1. NPDR 风险表型的概念与理论基础

风险表型并不是对单一影像学指标进行简单的高低排序而在于根据多项标志物之间相互作用所形成的模式从机制层面来解释患者之间进展风险的差异, 在 NPDR 复杂的疾病进程中, 病情恶化很少由单一病理机制驱动往往是多条通路作用的结果, 其中以微循环灌注进行性下降和缺血负荷累积为特征的缺血通路、以血-视网膜屏障破坏及相关炎症反应为核心的渗漏/炎症通路、以神经元损伤与轴突变性为突出表现的神经退行性通路是当前三条主要的演进路径。单一的影像学参数一般只能捕捉这些复杂病理过程的某一个侧面, 而风险表型的研究正是通过整合来自 OCT、OCTA 及超广角成像等多模态影像信息来识别在个体患者中占主导地位的病理通路, 目前有研究人员已开始运用无监督聚类分析等多变量统计方法对大量多模态影像参数进行整合分析来识别出一些具有潜在临床意义的 NPDR 风险表型。这一进展标志着风险分层策略正从多个指标的并列罗列向基于内在病理生理机制的综合解读迈出了关键一步[7][30]。

### 4.2. 不同风险表型的临床进展途径

风险表型临床价值的最终验证依赖于纵向随访研究提供的证据, 现有证据表明处于相同的 DRSS 分级归属于不同风险表型的患者在随访期间的疾病发展速度与最终临床结局也存在差异[20]。

#### 4.2.1. 缺血主导型

该表型的主要影像学特征表现为深层毛细血管丛血流密度的显著降低、黄斑无血管区的扩大以及周

边视网膜出现了广泛的无灌注区。前瞻性研究数据提示在中重度 NPDR 患者中具备缺血主导型特征的患者在随后 2 至 3 年的随访期内发生 DR 等级进展的风险增高[16], 一项大型随机对照试验也提示这类患者可能是接受预防性抗 VEGF 治疗后最有效的群体[20]。持续的微循环障碍导致组织慢性缺氧进而损害血管内皮功能并持续激活血管内皮生长因子信号通路最终驱动病理性新生血管形成。故缺血主导型被普遍视为 NPDR 人群中进展风险最高、最需要密切监测与积极干预的表型。

#### 4.2.2. 渗漏/炎症主导型

此表型的特征主要是 OCT 影像上提示血-视网膜屏障功能失代偿的结构异常包括视网膜厚度增加、高反射点数量增多等[25]。随访研究观察到此类患者虽然进展为增殖期病变的风险相对较低更容易发生临床有意义的糖尿病性黄斑水肿[20], 对于这类患者的临床管理重点, 应侧重于对黄斑水肿的严密监测与及时治疗而不是以预防新生血管形成为主。

#### 4.2.3. 神经退行型

该表型的核心特征是 OCT 显示的内层视网膜变薄和视网膜内层结构紊乱。现有证据表明此类患者可能在疾病早期就出现显著的神经元损伤, 侧重于神经视网膜结构的早期退行性改变, 发展轨迹和缺血型或渗漏型存在明显的区别[9] [10], 但该表型是否独立于微血管病变及其是否能直接导致较低的 PDR 发生风险仍需要大规模前瞻性研究验证。现有线索提示此类患者可能和长期、缓慢进行的视功能下降更相关, 为探索针对性的神经保护治疗策略提供了潜在的理论依据。

### 4.3. 真实世界数据对表型的验证与临床应用

来自多中心的真实世界研究数据为风险表型的可靠性与实用性提供了证明, 这些研究证实基于多模态影像定义的风险分层模型能在临床中有效地鉴别出不同的患者亚组[31] [32], 真实世界研究提示不同风险表型对应着不同的临床管理需求, 对于渗漏/炎症主导型患者管理策略自然侧重于应用抗 VEGF 药物或局灶激光治疗来积极预防和控制中心累及性黄斑水肿的发生与发展[33]。风险表型不仅具有理论预测价值, 更与未来制定个体化、精准化的临床决策息息相关。

### 4.4. 风险表型的生物学基础

从机制层面来看不同的风险表型反映了神经血管单元受损的模式和主导的病理通路。**缺血主导型**的病理核心是进行性的微循环灌注障碍, 慢性毛细血管闭塞与无灌注区的形成导致视网膜组织陷入持续缺氧状态, 这种缺氧微环境会强力诱导血管内皮生长因子等促血管生成因子的表达上调来驱动病理性新生血管形成构成其向增殖期病变发展的直接驱动机制[10] [34]; **渗漏/炎症主导型**的表型主要是因为血-视网膜屏障结构与功能受到严重破坏, 其中周细胞丢失、内皮细胞连接功能异常、被激活的局部炎症反应共同造成了血管通透性急剧增高而引发了视网膜内液体的异常积聚构成了临床显著性黄斑水肿发生与发展的中心环节[21] [25]; **神经退行型**早期主要是神经元的损伤和胶质细胞的活化, 这种原发性的神经退行性改变可能通过改变局部能量代谢需求、损害神经血管耦合的生理调节功能、局部的炎症微环境等多种方式与上述血管性病理过程产生复杂的双向相互作用, 共同参与并加速糖尿病视网膜病变的整体进展[9]。风险表型概念的意义在于为上述错综复杂的病理生理网络提供了一个基于影像的、可操作、可量化的评估与分类框架[7]。大量来自纵向队列和真实世界的研究证据也证实不同的风险表型确实关联着不同的疾病演进轨迹和差异化的临床管理需求[20] [31]。任何风险分层工具的最终价值必须落脚于其提升临床决策和改善患者结局的实际能力。下文将进一步探讨如何将风险表型的评估结果整合到具体的患者随访和干预策略之中。

#### 4.5. 核心影像生物标志物的参考界值与综合风险评估

为了使多模态影像风险分层更具有临床操作性,可以在现有的循证医学证据基础上,为几项核心影像学生物标志物设定初步的参考界值,并依据其与不良结局的预测关联强度,构建一个简化的综合风险评估体系[20]。

从缺血相关改变来看,深层毛细血管从血流密度下降通常是较早且较稳定的危险信号,如果较同设备、同年龄参考范围下降约 20%及以上可提示较高风险[6] [23] [27];毛细血管无灌注区占比若达到约 10%甚至更高,同时伴有周边大片持续性无灌注时就提示缺血负荷已经明显加重,进展为增殖期糖尿病视网膜病变的风险也随之增高[11] [13];从结构性指标来看,视网膜内层结构紊乱在中心凹 1 mm 区域内的累积长度约 250  $\mu\text{m}$  或以上说明神经血管单元的结构完整性已受到较明显损害[9] [22];高反射点数量在中心区域达到约 15 个或以上常常提示亚临床渗漏活动增强[21];黄斑无血管区面积达到约 0.35  $\text{mm}^2$  或较同年龄正常值显著增大时,可作为风险分层的依据之一[24];可根据这些指标来构建一个简化的综合风险评分[20],深层毛细血管从血流密度显著下降和毛细血管无灌注区占比升高赋予较高权重,各计 3 分;DRIL 计 2 分;HRF 负荷升高计 1.5 分;FAZ 扩大计 1 分,如果超广角成像提示存在跨象限的大面积周边无灌注区再计 2.5 分[13] [15],分值累加后将患者初步分为低风险、中风险和高风险三组,总分不超过 2 分者暂时归为低风险人群,建议常规随访;总分在 2.5 分到 4.5 分之间的患者归为中风险人群,建议缩短复查间隔并强化全身代谢管理;总分达到 5 分及以上者可归为高风险人群,建议在更密切监测的同时结合临床情况评估是否需要更积极的前瞻性干预[1] [20];但上述临界值和权重主要是根据现有文献证据提出的,在实际应用于临床前需要结合不同影像设备、分析算法以及人群特征来进行严格的本地化验证和校准[14] [20]。

#### 4.6. 深度学习在 OCT/OCTA 自动定量、多模态配准及风险预测中的进展

深度学习技术的引入在推动 NPDR 风险分层研究的发展,目前相关的研究主要集中在三个方向上[30] [32],一个方向是自动提取 OCT 和 OCTA 的定量参数后通过深度学习模型来完成视网膜层分割、血管分割和病灶识别后快速输出 DRIL 的长度、HRF 的数量、FAZ 的面积、血流密度和无灌注区范围等关键指标,这种做法并不只是节省了时间还减少了人工测量带来的主观误差[32] [35];另一个方向称为多模态图像空间配准,深度学习模型把来自不同设备和模态的 OCT、OCTA 与超广角图像精准配准到同一空间坐标系下把结构性损伤和灌注异常放到同一个位置上来理解,对分析不同病理过程之间的联系会更准确[30] [35];还有一个方向是构建端到端的风险预测模型就是直接利用原始的影像或者已经自动提取的高级特征来预测患者在未来特定时间内进展为 PDR 或发生具有临床意义的黄斑水肿的概率,一些发表的模型在内部及外部验证中展现出了良好的判断能力说明未来有可能成为风险分层体系中的重要辅助工具[32] [35]。但临床应用依然面临诸多的挑战如不同的设备和扫描协议导致的影像标准化问题、训练数据来源单一和模型预测结果的黑箱特性导致临床解释性不足[30] [35]。所以未来的研究不仅需要持续优化算法性能,更要开展大量多中心、真实世界数据的外部验证来验证该模型在不同人群和医疗环境中的适用范围与效能。深度学习技术并不是为了取代临床医生的综合判断而是多模态影像信息整合的高效率来建立更精准、更动态、也更符合个体差异的 NPDR 风险预测体系[30] [32] [35]。

### 5. 临床转化: 基于风险分层的个体化患者管理方案

多模态影像学在风险分层领域的研究最终目标是跨越理论与实践的鸿沟,把研究中识别的影像学生物标志物与构建的预测模型转化为能够指导日常临床实践的管理策略。长期以来 NPDR 的管理主要还是遵循分级-固定随访-被动干预模式,但这种模式难以应对患者个体间的进展差异,而引入风险分层理

念为推动临床管理从标准化随访迈向个性化决策提供了新的机会。

### 5.1. 个性化随访策略的风险分层依据

制定非增殖期糖尿病视网膜病变随访计划的核心依据仍是糖尿病视网膜病变严重程度量表分级, 随访周期通常与该分级直接相关。但大量临床随访数据表明处于同一分级的患者病情进展与最终结局也可能不一样, 单纯依赖分级制定随访方案存在局限性[3][19], 多模态影像所提供的风险分层指标为精细化、个性化地调整随访策略提供了有力的决策支持[1][35], 可行的路径是在现有分级体系框架内融入风险表型或关键影像标志物的评估来构建一种以分级为基础, 以分层为优化的动态管理模式。同一分级的患者如果影像学评估显示有深层毛细血管丛血流密度的显著降低或广泛的周边视网膜无灌注区等改变则提示属于缺血主导型高风险表型, 可考虑将随访问隔缩短至每3至6个月一次[10][16], 对于影像表现稳定且缺乏明确高危特征的患者, 则可将随访问隔适当延长至6至12个月[3]。这种风险分层随访模式有助于合理分配有限医疗资源的同时还要实现对真正高危人群的重点监控。

### 5.2. 高危人群早期干预与循证医学支持

风险分层不仅能优化随访策略, 更能判断治疗的干预时机。传统的NPDR管理主要是血糖控制和定期随访, 通常待病变进展至增殖期或出现有临床意义的黄斑水肿后方才会被发现并进行积极治疗[17]。随着影像学技术的发展使这种相对被动的等待观察模式受到审视, 近年来多项高质量随机对照试验提供了循证的医学证据, 研究证实对于通过评估确认为高风险的中重度NPDR患者预防性给予抗血管内皮生长因子治疗能降低进展为PDR或发生有临床意义黄斑水肿的风险[20], 但倡导早期干预并不是意味着对所有患者进行普遍治疗, 风险分层在此过程中的核心价值在于其能够精准识别出最有可能从干预中获益的特定亚群来避免过度医疗, 实现良好收益。

### 5.3. 临床实践中实施风险分层的现实挑战

多模态影像风险分层在真实世界临床场景中的广泛推广与应用仍面临一系列现实挑战, 不同厂商的影像设备、采用的扫描参数、后续的数据处理算法之间存在的差异可能会影响定量生物标志物测量结果, 为标准化的风险评估带来困难[11][36]; 多模态影像检查对硬件设备、操作人员的技术水平及图像判读能力都有较高的要求, 普及程度在医疗资源分布尚不均衡的现在受到制约[13]; 将风险评估的结果高效地准确整合到现有的临床诊疗工作流程中并转化为可执行的具体随访或治疗建议是决定其能否真正落地应用的关键环节, 推动建立业界广泛认可的规范化影像采集与评估流程、统一的量化报告标准及清晰、可操作的临床决策支持路径是实现风险分层真正临床转化的必经之路与重要前提[1][30]。

### 5.4. 适应中国国情的实施路径探索

结合我国分级诊疗的制度特点与医疗资源分布的实际情况来探索一条切实可行的风险分层实施方式很重要[37], 采用分层筛查、集中评估的策略在基层医疗机构继续以操作简便、成本较低的标准眼底照相结合分级系统作为初筛工具主要用于发现随访中病情变化明显或疑似存在较高进展风险的患者[3], 对于这些经初筛提示风险较高的个体可通过转诊机制至具备相应硬件和技术条件的区域性眼科诊疗中心, 患者完成包括光学相干断层扫描、光学相干断层扫描血管成像乃至超广角成像在内的影像检查[3][38], 最终由专科医生在全面整合多维影像信息与临床资料的基础上完成风险分层并制定个性化的随访频率或干预方案[39], 这种模式的优势是在基层保留了传统分级体系简单、易行的优点保证了筛查的覆盖面, 同时在专科层面集中资源进行精准的深度评估与决策实现了对高风险人群的精细化管理。

## 6. 结语

NPDR 阶段的疾病差异性决定了其临床管理的方式会直接影响患者的长期视力预后, 以 DRSS 分级为代表的传统评估体系为群体的风险判断打下了基础, 在个体的进展预测与干预时机方面有一定的局限性, 本文通过对多模态影像技术在 NPDR 风险分层领域中的最新进展梳理出了一条从影像学生物标志物到风险预测模型的构建, 最终优化了临床决策。现有证据表明 OCT、OCTA 与超广角成像等技术所提供的影像信息形成互补, OCT 展现出视网膜的微观结构改变来评估神经血管单元的功能状态与血-视网膜屏障的完整性; OCTA 则能无创、定量地测定微循环灌注水平来识别出以缺血为主导的高危人群; 超广角成像从空间维度拓展了评估视野, 通过呈现周边视网膜的缺血分布来弥补传统后极部评估的不足。从早期对孤立指标的简单叠加转向对缺血主导、渗漏/炎症主导及神经退行主导等潜在核心病理通路的系统性归纳, 不同的风险表型来指导临床管理。大量临床试验与真实世界数据也初步证明这种基于表型的风险分层确实有助于优化随访策略。但要这一模型进行广泛的临床应用, 仍有一系列关键问题亟待探索与解决。证据层面未来需要通过设计严谨的大规模、多中心前瞻性队列研究在不同人群与多样化的医疗场景中进一步验证各类影像生物标志物及风险表型的预测效能与普适性来建立真正符合我国人群特征的高质量影像数据库。技术标准化层面推动建立跨平台、跨设备的统一影像采集规范、自动分割算法与定量分析标准是实现其在不同机构间可比、可推广应用的先决条件。人工智能与机器学习技术在多模态数据的融合、自动化提取及动态风险预测模型构建方面展现出不小的潜力, 综上所述, 基于多模态影像的风险分层并不是为了替代经典的糖尿病视网膜病变严重程度量表分级体系, 而是对其进行重要的拓展与补充。随着未来更多循证医学证据的增加和相关影像技术与分析方法的更新, 这种以病理机制为导向、以个体风险为核心的评估管理模式有望为非增殖期糖尿病视网膜病变的精准防治提供可靠的个性化决策, 为改善广大糖尿病视网膜患者的长期视力结局贡献力量。

## 参考文献

- [1] Wong, T.Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V.C., *et al.* (2018) Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-Up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, **125**, 1608-1622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
- [2] Teo, Z.L., Tham, Y., Yu, M., Chee, M.L., Rim, T.H., Cheung, N., *et al.* (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [3] Yau, J.W.Y., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., *et al.* (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **35**, 556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- [4] Chen, D.J., Kuo, J.C., Wright, A.J., Chuang, A.Z., Chan, W., Feldman, R.M., *et al.* (2021) Determining Risk Factors That Affect Progression in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Journal of Ophthalmology*, **2021**, Article ID: 6064525. <https://doi.org/10.1155/2021/6064525>
- [5] Lee, C.S., Lee, A.Y., Baughman, D., Sim, D., Akelere, T., Brand, C., *et al.* (2017) The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group: Report 3: Baseline Retinopathy and Clinical Features Predict Progression of Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **180**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.05.020>
- [6] Amir Hamzah, N.A., Wan Zaki, W.M.D., Wan Abdul Halim, W.H., Mustafar, R. and Saad, A.H. (2024) Evaluating the Potential of Retinal Photography in Chronic Kidney Disease Detection: A Review. *PeerJ*, **12**, e17786. <https://doi.org/10.7717/peerj.17786>
- [7] Chan, E.W., Eldeeb, M., Sun, V., Thomas, D., Omar, A., Kapusta, M.A., *et al.* (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology Retina*, **3**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.07.008>
- [8] Cunha-Vaz, J., Ribeiro, L. and Lobo, C. (2014) Phenotypes and Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **41**, 90-111. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.03.003>
- [9] Sohn, E.H., van Dijk, H.W., Jiao, C., Kok, P.H.B., Jeong, W., Demirkaya, N., *et al.* (2016) Retinal Neurodegeneration

- May Precede Microvascular Changes Characteristic of Diabetic Retinopathy in Diabetes Mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, E2655-E2664. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522014113>
- [10] Barber, A.J. (2003) A New View of Diabetic Retinopathy: A Neurodegenerative Disease of the Eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **27**, 283-290. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(03\)00023-x](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(03)00023-x)
- [11] Hwang, T.S., Gao, S.S., Liu, L., Lauer, A.K., Bailey, S.T., Flaxel, C.J., *et al.* (2016) Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, **134**, 367-373. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5658>
- [12] Nesper, P.L., Soetikno, B.T., Zhang, H.F. and Fawzi, A.A. (2017) OCT Angiography and Visible-Light OCT in Diabetic Retinopathy. *Vision Research*, **139**, 191-203. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.05.006>
- [13] Silva, P.S., Cavallerano, J.D., Haddad, N.M.N., Kwak, H., Dyer, K.H., Omar, A.F., *et al.* (2015) Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology*, **122**, 949-956. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.008>
- [14] Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., Sadda, S.R. and Staurengi, G. (2018) Optical Coherence Tomography Angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, **64**, 1-55. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>
- [15] Wessel, M.M., Aaker, G.D., Parlitsis, G., Cho, M., D'Amico, D.J. and Kiss, S. (2012) Ultra-Wide-Field Angiography Improves the Detection and Classification of Diabetic Retinopathy. *Retina*, **32**, 785-791. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3182278b64>
- [16] Ong, J.X., Konopek, N., Fukuyama, H. and Fawzi, A.A. (2023) Deep Capillary Nonperfusion on OCT Angiography Predicts Complications in Eyes with Referable Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology Retina*, **7**, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.06.018>
- [17] (1991) Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, **98**, 766-785.
- [18] Relhan, N. and Flynn, H.W. (2017) The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Historical Review and Relevance to Today's Management of Diabetic Macular Edema. *Current Opinion in Ophthalmology*, **28**, 205-212. <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000362>
- [19] (1991) Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification. ETDRS Report Number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, **98**, 786-806.
- [20] Marques, I.P., Madeira, M.H., Messias, A.L., Martinho, A.C., Santos, T., Sousa, D.C., *et al.* (2020) Different Retinopathy Phenotypes in Type 2 Diabetes Predict Retinopathy Progression. *Acta Diabetologica*, **58**, 197-205. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01602-9>
- [21] Maturi, R.K., Glassman, A.R., Josic, K., Antoszyk, A.N., Blodi, B.A., Jampol, L.M., *et al.* (2021) Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor vs Sham Treatment for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy: The Protocol W Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **139**, Article No. 701. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.0606>
- [22] Sun, J.K., Lin, M.M., Lammer, J., Prager, S., Sarangi, R., Silva, P.S., *et al.* (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
- [23] Kim, A.Y., Chu, Z., Shahidzadeh, A., Wang, R.K., Puliafito, C.A. and Kashani, A.H. (2016) Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, OCT362-OCT370. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18904>
- [24] Couturier, A., Mané, V., Bonnin, S., Erginay, A., Massin, P., Gaudric, A., *et al.* (2015) Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **35**, 2384-2391. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000859>
- [25] Takase, N., Nozaki, M., Kato, A., Ozeki, H., Yoshida, M. and Ogura, Y. (2015) Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluated by Enface Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **35**, 2377-2383. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000849>
- [26] Santos, T., Santos, A.R., Almeida, A.C., Rocha, A.C., Reste-Ferreira, D., Marques, I.P., *et al.* (2023) Retinal Capillary Nonperfusion in Preclinical Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Research*, **66**, 1327-1334. <https://doi.org/10.1159/000534553>
- [27] Hwang, T.S., Zhang, M., Bhavsar, K., Zhang, X., Campbell, J.P., Lin, P., *et al.* (2016) Visualization of 3 Distinct Retinal Plexuses by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, **134**, Article No. 1411. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4272>
- [28] 毛明珠, 黎梦宇, 韦丁杨, 等. 超广域 SS-OCTA 联合超广角激光扫描眼底成像对糖尿病视网膜病变的诊断价值[J]. *眼科新进展*, 2024, 44(4): 291-296.

- [29] 董文韬, 刘三梅, 李杰, 等. 增生早期糖尿病视网膜病变患者视网膜及视盘新生血管的超广角 OCTA 与 FFA 检测结果对比分析[J]. 眼科新进展, 2023, 43(4): 294-297.
- [30] Talcott, K.E., Kim, J.E., Modi, Y., Moshfeghi, D.M. and Singh, R.P. (2020) The American Society of Retina Specialists Artificial Intelligence Task Force Report. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, **4**, 312-319. <https://doi.org/10.1177/2474126420914168>
- [31] Wang, L., Gao, P., Zhang, M., Huang, Z., Zhang, D., Deng, Q., *et al.* (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*, **317**, 2515-2523. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [32] Ting, D.S.W., Cheung, C.Y., Lim, G., Tan, G.S.W., Quang, N.D., Gan, A., *et al.* (2017) Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images from Multiethnic Populations with Diabetes. *JAMA*, **318**, 2211-2223. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18152>
- [33] 谭心格, 高自清. 基于 OCTA 观察眼底不同分期的 2 型糖尿病患者黄斑区脉络膜及视网膜血流密度变化[J]. 眼科新进展, 2023, 43(3): 230-233.
- [34] Bahr, T.A. and Bakri, S.J. (2023) Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-Vegf Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and Proliferative Retinopathy. *Life*, **13**, Article No. 1098. <https://doi.org/10.3390/life13051098>
- [35] Ting, D.S.W., Pasquale, L.R., Peng, L., Campbell, J.P., Lee, A.Y., Raman, R., *et al.* (2018) Artificial Intelligence and Deep Learning in Ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, **103**, 167-175. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173>
- [36] Antonetti, D.A., Klein, R. and Gardner, T.W. (2012) Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1227-1239. <https://doi.org/10.1056/nejmra1005073>
- [37] Sabanayagam, C., Yip, W., Ting, D.S.W., Tan, G. and Wong, T.Y. (2016) Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiology*, **23**, 209-222. <https://doi.org/10.1080/09286586.2016.1193618>
- [38] Aiello, L.P., Edwards, A.R., Beck, R.W., Bressler, N.M., Davis, M.D., Ferris, F., *et al.* (2010) Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **117**, 946-953. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.002>
- [39] 唐淼, 李淑婷. 光学相干断层血管造影成像应用于非增殖期糖尿病视网膜病变微血管的临床筛查[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(2): 271-274.