

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.11.007

文章编号: 1005-8982 (2024) 11-0043-08

实验研究·论著

多模影像对糖尿病小鼠眼底特征的实验研究*

赵春林¹, 马广成¹, 陶思翰¹, 陈卓琳¹, 王明月¹, 方祎鸣¹, 施炜²

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院
眼科, 江苏 南京 210029)

摘要: 目的 观察糖尿病小鼠视网膜影像改变特征, 为糖尿病小鼠视网膜病理改变特征提供影像学依据。**方法** 8周龄C57BL/6J小鼠连续5 d腹腔注射链脲佐菌素STZ(50 mg/kg), 1周后测量小鼠空腹血糖浓度, 模型复制成功的糖尿病小鼠(模型组)与正常小鼠(对照组)喂养5个月, 5个月后对正常小鼠和糖尿病小鼠进行双光学相干断层扫描/光学相干断层扫描血管造影(OCT/OCTA)及眼底荧光血管造影(FFA)检测, 采用图湃软件和Image J软件得出眼底视网膜厚度, 血管密度、形态及管径大小, 以及荧光素渗漏情况等数据, 最后用GraphPad Prism进行统计学分析。**结果** 对照组内层内环视网膜厚度大于模型组($P < 0.05$), 对照组内层中、外环及外层内、中、外环厚度与模型组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组表层及深层内、中、外环视网膜血管密度与模型组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组一、二级血管管径值均窄于模型组($P < 0.05$)。应用多模影像技术可以明确糖尿病视网膜病变(DR)的具体部位及捕捉DR的病变特征, 包括微血管瘤、视网膜薄变、小血管迂曲扩张, 以及迂曲扩张的小血管周围毛细血管网间隙增宽和囊样暗腔样改变。**结论** OCT/OCTA及FFA的多模影像相结合, 可以活体监测DR小鼠视网膜早期损伤及毛细血管早期特征改变, 对DR基础研究发挥一定作用。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 光学相干断层扫描; 光学相干断层扫描血管造影; 眼底荧光血管造影

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Experimental study of fundus features of diabetic mice with multimodal imaging*

Zhao Chun-lin¹, Ma Guang-cheng¹, Tao Si-han¹, Chen Zhuo-lin¹, Wang Ming-yue¹, Fang Yi-ming¹, Shi Wei²
(1. First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective The characteristics of retinal imaging changes in aged diabetic mice were observed by OCT/OCTA as well as FFA assays, which provided an imaging basis for the characteristics of pathological changes in the retina of diabetic mice. **Methods** The experimental method was to routinely feed C57BL/6J diabetic mice at 8 weeks of age with 5 consecutive days of intraperitoneal injection of STZ for 5 days and C57BL/6J normal mice at 8 weeks of age with intraperitoneal injection of normal saline for 5 consecutive days. After 5 months, all mice were tested with OCT/OCTA and FFA in both eyes, and the data of fundus retinal thickness, blood vessel density, morphology and tube diameter, and fluorescein leakage were obtained by Tupai software and Image J software, and finally statistical analysis was performed with GraphPad Prism software. This experiment meets the ethical requirements of experimental animals of Nanjing University of Chinese Medicine, ethics number 2022DW-333-02.

收稿日期: 2023-12-02

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81904256); 江苏省中医药科技发展计划项目(No:YB201953); 溧阳市科技项目(No:LC2019001)

[通信作者] 施炜, E-mail: shiwei-1218@163.com; Tel: 13611578579

Results The thickness of the inner inner-ring retina in the normal group was greater than that in the diabetic group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), while the thickness of the inner middle and outer rings and the outer inner and middle outer rings in the normal group did not differ significantly from that in the diabetic group, and none of them were statistically significant ($P > 0.05$). The superficial and deep inner, middle, and outer retinal vessel densities in the normal group were not statistically different from those in the diabetic group ($P > 0.05$). The values of primary and secondary vessel diameters in the normal group were narrower than those in the diabetic group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In addition, the application of multimodal imaging technology can clarify the specific location of diabetic retinopathy (DR) and capture the characteristics of DR, including microangiomas, retinal thinning, tortuous dilatation of small blood vessels, and widening of the capillary network gaps and cystic dark-cavity-like changes around tortuous dilatation of small blood vessels. **Conclusion** Combined multimodal imaging with OCT/OCTA and FFA allows in vivo monitoring of early retinal damage and early capillary characterization in DR mice, playing a role in basic DR research.

Keywords: diabetic retinopathy; optical coherence tomography; optical coherence tomography angiography; fundus fluorescein angiography

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 为糖尿病常见并发症,是致盲的主要原因之一^[1-2]。眼底荧光血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 在临床被认为是诊断 DR 的金标准,而光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和 OCT 血管造影 (OCT angiography, OCTA) 作为一种无创、快速的眼底血管成像技术,可以敏锐地发现眼底血管密度变化,有望成为早期筛查和诊断 DR 的新方法^[3-6]。FFA 和 OCT/OCTA 在临床应用广泛且成熟,但在 DR 基础研究方面应用较少。目前 DR 实验研究基本都是通过腹腔注射链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 的方式复制糖尿病模型,摘眼球后采取一系列离体实验的方式,如 HE 染色或者视网膜铺片等来证明糖尿病模型发生视网膜病变,故十分缺乏糖尿病动物活体影像学指征来直接证实视网膜发生 DR 相关眼底改变^[7-9]。本研究旨在通过 FFA 及 OCT/OCTA 检测分析正常小鼠与糖尿病小鼠眼底影像学变化情况,以期为推动 DR 动物基础研究开拓新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 20 只 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠,8 周龄,体重 20 ~ 25 g,购于斯贝福(北京)生物技术有限公司[实验动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010],饲养于南京中医药大学附属医院动物实验中心[实验动物使用许可证号:SYXK(苏)2017-0069],温度(24 ± 2)℃,相对湿度为 45% ~ 55%,每日光照

时长 12 h,昼夜交替,水食不限。本实验符合南京中医药大学实验动物伦理要求(伦理号:2022DW-333-02)。

1.1.2 主要试剂及仪器 STZ(美国 Sigma 公司, S0130),柠檬酸钠缓冲溶液(福州飞净生物科技有限公司,20221120),三溴乙醇(南京易核科学仪器有限公司,2095A),复方托吡卡胺滴眼液(廊坊永光制药有限公司,0042218),10% 荧光素钠(美国爱尔康公司,30734),爱维粘弹剂(德国博士伦公司,01322),血糖试纸(上海罗氏血糖健康医护公司,670175),血糖仪(上海罗氏血糖健康医护公司,400552),OCT/OCTA 仪(北京图湃医疗科技有限公司, BM-400K),共焦激光眼底造影系统(德国海德堡血管造影系统, Spectralis HRA)。

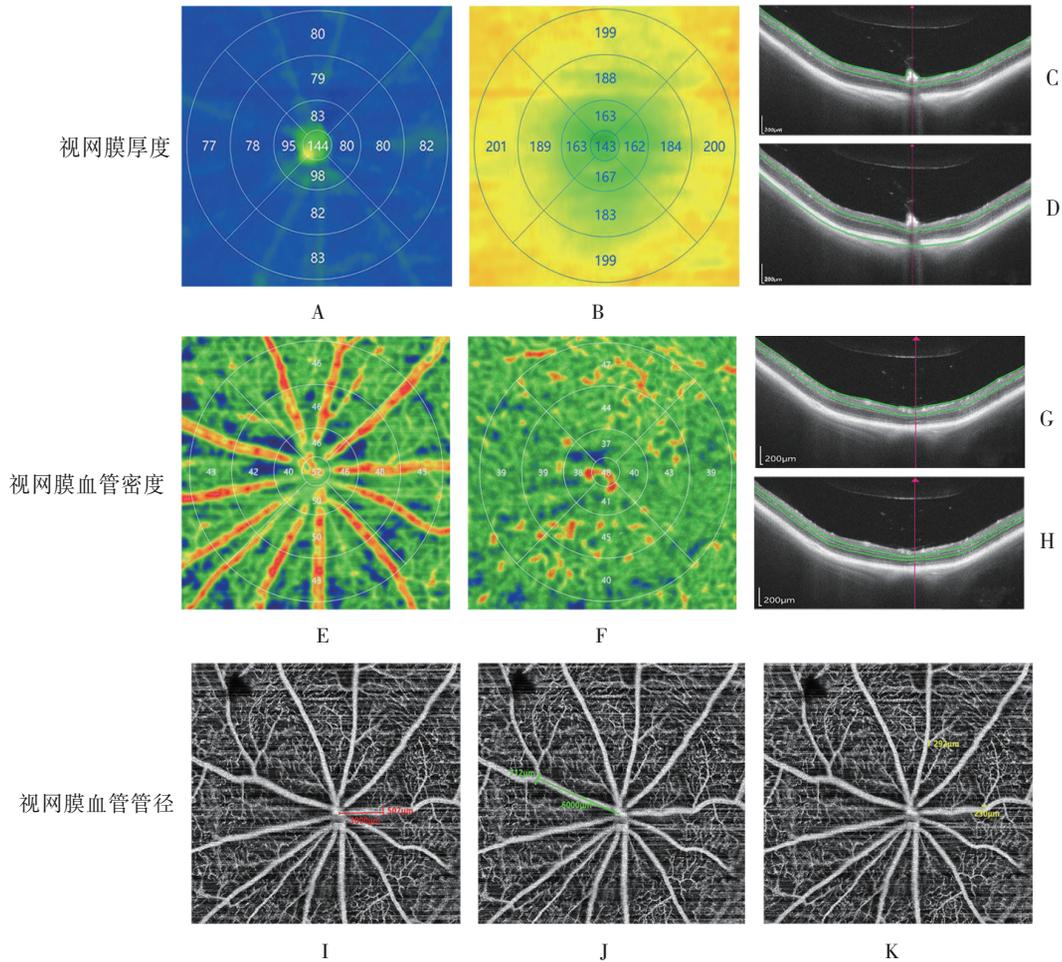
1.2 方法

1.2.1 模型分组及给药 20 只小鼠随机分为对照组与模型组,每组 10 只。模型组连续 5 d 腹腔注射 STZ 溶液(50 mg/kg,以 pH = 4.5 柠檬酸钠缓冲液低温避光配制),对照组腹腔注射等体积柠檬酸钠缓冲液。1 周后连续 3 d 对小鼠尾静脉采血,进行空腹 6 h 血糖测定,3 次测量血糖值均 ≥ 16.7 mmol/L 的小鼠为模型复制成功的 2 型糖尿病小鼠^[10]。

1.2.2 OCT/OCTA 检测视网膜厚度、血管密度及一、二级血管管径大小 小鼠喂养 5 个月后进行 OCT/OCTA 检查,选择以视盘为中心的 24 mm × 20 mm 扫描模式。所有图像由同一位技术员采集,且由同一位医师进行图像分析。小鼠双眼滴复方托吡卡胺滴眼液散瞳,腹腔注射三溴乙醇(0.1 mL/10 g)

诱导麻醉,生理盐水点双眼保护角膜,拍摄前将小鼠平放于动物操作台面,固定小鼠眼位头位进行图像采集操作。采集图像结束后,用 24 mm × 20 mm 图游仪器自带软件对表层毛细血管层和深层毛细血管层图像进行分析,每层均以视盘为圆

心分为不同的圆环区域,以中央直径 ≤ 1 mm 的圆为视盘区, > 1 ~ 3 mm 为内环, > 3 ~ 6 mm 为中环, > 6 ~ 9 mm 为外环,比较各环的视网膜厚度、视网膜血管密度及视网膜表层毛细血管层一、二级血管管径。见图 1。



A、B: 内层和外层毛细血管视盘区、内环、中环及外环的厚度; C、D: 绿色线条之间的区域分别代表内层和外层的具体定位; E、F: 表层和深层毛细血管视盘区、内环、中环及外环的血管密度占比; G、H: 绿色线条之间的区域分别代表表层和深层的具体定位; I: 距视盘 3 mm 处的一级血管管径测量数值; J: 距视盘 6 mm 处的一级血管管径测量数值; K: 二级血管管径测量数值。

图 1 视网膜厚度、血管密度及血管管径示意图

1.2.3 FFA 检测眼底后极部视网膜血管情况 第 5 个月完成 OCT/OCTA 检测后,进行 FFA 检测。散瞳、麻醉,双眼角膜厚涂爱维黏弹剂,并覆盖盖玻片以保护角膜。然后腹腔注射 0.1 mL 10% 荧光素钠,完成小鼠眼底后极部 FFA 图像采集。利用 Image J 软件对眼底后极部视网膜血管进行分析。将血管分为三级,包括从视盘分出的一级血管、一级血管的分支二级血管及其余微毛细血管网,分别比较各级血管的数量、形态及荧光素渗漏情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 8.0.1 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型复制结果

本实验剔除 1 只模型复制失败小鼠,最终确认 19 只小鼠用于后续实验,其中包含对照组 10 只,模

型组 9 只,模型复制的成功率为 90.00%。麻醉过程中,对照组死亡 1 只,模型组死亡 1 只。腹腔注射荧光素钠过程中,模型组死亡 2 只。最终剩余 15 只小鼠,其中对照组 9 只,模型组 6 只。

2.2 两组内、中、外环视网膜厚度、血管密度及一、二级血管管径值的比较

对照组与模型组内层内环视网膜厚度比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);对照组内层内环视网膜厚度大于模型组。对照组与模型组

内层中环、外环视网膜厚度比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组与模型组外层内环、中环、外环视网膜厚度比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。对照组与模型组表层内环、中环、外环视网膜血管密度比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。对照组与模型组深层内环、中环、外环视网膜血管密度比较,经 *t* 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 1 两组小鼠内层和外层视网膜厚度的比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	内层厚度			外层厚度		
		内环	中环	外环	内环	中环	外环
对照组	9	88.58 ± 9.49	80.62 ± 3.67	78.96 ± 2.25	176.71 ± 6.62	193.00 ± 5.07	201.83 ± 4.24
模型组	6	79.17 ± 5.11	76.17 ± 3.74	77.54 ± 3.47	174.83 ± 4.87	192.17 ± 2.55	202.88 ± 5.27
差值		9.390	4.450	1.420	1.880	0.830	-1.050
<i>t</i> 值		2.141	2.084	0.839	0.559	0.360	-0.409
<i>P</i> 值		0.049	0.962	0.106	0.241	0.086	0.278

表 2 两组小鼠表层与深层视网膜血管密度的比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	表层			深层		
		内环	中环	外环	内环	中环	外环
对照组	9	42.50 ± 3.12	42.08 ± 2.87	40.88 ± 4.10	42.75 ± 4.99	41.71 ± 6.04	41.62 ± 5.07
模型组	6	42.08 ± 3.29	41.75 ± 3.65	41.42 ± 2.88	42.25 ± 7.73	40.17 ± 6.56	40.88 ± 3.61
差值		0.420	0.330	-0.540	0.500	1.540	0.740
<i>t</i> 值		0.225	0.176	-0.265	0.133	0.424	0.295
<i>P</i> 值		0.736	0.478	0.541	0.379	0.884	0.534

本实验所用的图湃仪器按照人眼的参数将眼底大小默认设定为 24 mm × 20 mm,而小鼠的眼底大小应按照公式 $s = (l - \frac{5.7}{22.9} \times l) \times 2 \times \frac{\theta}{180} \times \Pi$ (其中 *l* 为小鼠眼轴,查阅文献可知小鼠平均眼轴约为 3 mm^[11-12]; θ 为角度,图湃仪器设置的角度分别为 80° 和 67°) 计算^[13],计算后可知小鼠的眼底大小被设定为 3.15 mm × 2.64 mm。那么,小鼠的真实血管管径数值将被放大 $\frac{24 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}}{3.15 \text{ mm} \times 2.64 \text{ mm}} = 57.22$ 倍。故小鼠真实血管管径数值=血管管径测量数值/放大倍数(其中血管管径测量数值如图 1 中 I、J 和 K 所示,放大倍数为 57.22)。

对照组与模型组 3 和 6 mm 处的一级血管管径

值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);对照组 3 和 6 mm 处的一级血管管径值均小于模型组。对照组与模型组二级血管管径值比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);对照组二级血管管径值小于模型组。见表 3。

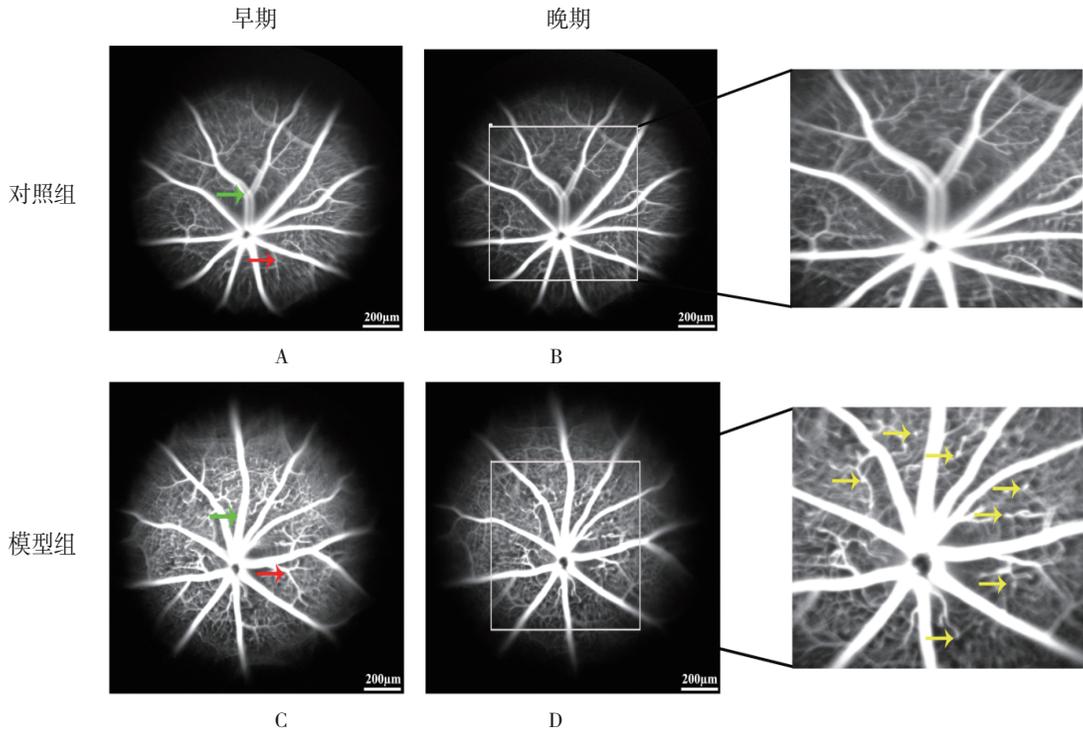
表 3 两组小鼠一、二级血管管径值的比较 (μm , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	一级血管管径值		二级血管管径值
		距中心 3 mm	距中心 6 mm	
对照组	9	9.85 ± 0.29	11.57 ± 0.26	4.80 ± 0.25
模型组	6	13.05 ± 0.21	17.27 ± 0.17	6.93 ± 0.17
<i>t</i> 值		-8.791	-18.470	-6.946
<i>P</i> 值		0.023	0.004	0.000

2.3 两组眼底后极部视网膜血管情况

对造影早晚期后极部视网膜血管数量、粗细、迂曲程度及荧光素渗漏情况进行分析后发现,与对照组相比,模型组小鼠一级血管数量、粗细、迂曲程度及造影过程荧光素渗漏情况均无差异(图 2 A、C 绿色箭头所指的一级血管差异不大,且 A、B 两图均未见渗漏表现);而二级血管则数量明显增多,管径明显增粗,形态明显迂曲扩张,且血管末梢有大量微血管瘤出现,但随造影过程荧光素未

见明显渗漏,早晚期未出现无明显差异(图 2A、C 红色箭头所指的二级血管数量、形态差异明显,但图 2C、D 均未见渗漏表现);三级血管分布更为密集,且血管管径有稍增粗表现,但数量未见明显区别,且荧光素渗漏不明显,早晚期区别不大。此外,造影过程中,未发现糖尿病小鼠有除外微血管瘤的其他特征性糖尿病视网膜病变表现,比如出血,无灌注及新生血管等(黄色箭头所指均为微血管瘤特征影像)。



A、B: 对照组早期与晚期 FFA 影像; C、D: 模型组早期与晚期 FFA 影像,其中绿箭头指向一级血管,红箭头指向二级血管,黄箭头指向类似微血管瘤的 FFA 影像。最右边两张图放大倍数为 $\times 3$ 。

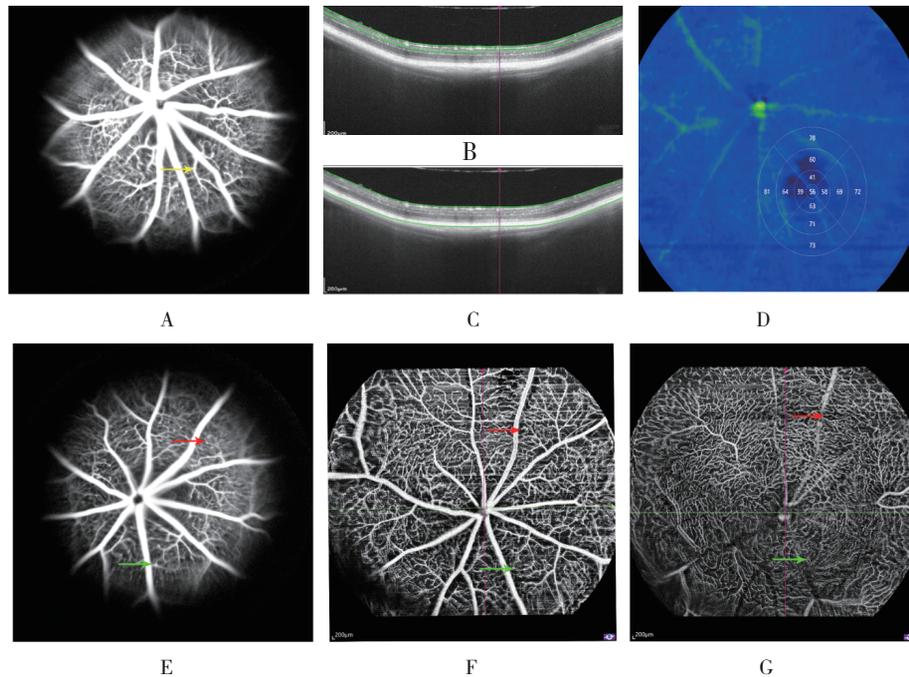
图 2 对照组与模型组 FFA 图像

2.4 DR 小鼠模型中 OCT/OCTA 与 FFA 多模影像的一致性结果

以 FFA 为参照标准,应用多模影像技术(包括 OCT/OCTA、FFA)对 5 个月糖尿病小鼠视网膜眼底影像进行比对后发现,FFA 检测到图 3A 图箭头处有小血管迂曲扩张表现,通过 OCT 定位后发现,该处内层视网膜出现明显薄变现象(见图 3B),但除内层外,其余视网膜薄变并不明显(见图 3C),结合 OCTA 分析血管密度后发现,该迂曲扩张的小血管周围 6 mm 范围内血管密度有降低现象(如图 3D 内环与中环所对应区域的血管密度值所

示),表明 DR 鼠有小血管迂曲扩张、内层视网膜薄变、迂曲扩张的小血管周围毛细血管网间隙增宽及囊样暗腔存在;此外,图 3E 红、绿色箭头处有类似于微血管瘤的特征性 FFA 表现,结合该处表层及深层 OCTA 的血管影像图可以确定图 3E 绿色箭头所示的微血管瘤 FFA 影像属于表层微血管病变(如图 3F 绿色箭头处可见到梭形亮影),而非深层微血管病变(如图 3G 绿色箭头处未见病理改变);而图 3E 红色箭头处的类似于微血管瘤的 FFA 影像表现在表层或深层均无法在相同位置的 OCTA 影像上找到病灶表现(如图 3 F、G 红色箭头

处均未发现病理改变)。



A、E:糖尿病小鼠 FFA 影像,图 A 中黄色箭头所示为迂曲扩张的血管,图 E 中红绿色箭头所示为类似微血管瘤的 FFA 影像改变点; B、C:为图 A 箭头所示区域的内层和全视网膜的 OCT 扫描图; D:为图 A 箭头所示区域的血流密度值; F、G:为图 E 中箭头所示区域的表层和深层血流影像图。

图 3 糖尿病小鼠 OCT/OCTA 与 FFA 多模影像结果

3 讨论

在目前的基础研究中,DR 小鼠病变特征的确定,包括视网膜薄变,视网膜血管通透性高、走行迂曲、渗出,以及新生血管等,主要依赖于一系列离体实验,包括 HE 染色、视网膜铺片及血管灌注造影等^[14-17]。临床 DR 患者病变特征的确定,包括微血管瘤,视网膜血管密度低,无灌注区、出血渗出及新生血管等,却主要依赖于影像学检测,包括 FFA、OCTA 及 OCT 等^[18-19]。因此,补齐 DR 动物实验基础研究中影像学改变显得尤为重要。本研究通过活体影像学检测,确定糖尿病 5 月小鼠视网膜病变特征;通过对比分析既往研究成果,为多模影像对比分析模式在进一步的 DR 基础研究中提供参考。

本研究通过 OCTA/OCT 及 FFA 多模影像对比分析,发现糖尿病 5 个月小鼠视网膜迂曲扩张小血管周围的毛细血管网间隙增宽,且囊样暗腔改变,同时发现糖尿病 5 个月小鼠视网膜薄变部位位于视网膜内层内环,而外环和中环未见明显薄变。

有研究表明,高糖环境及糖基化终末产物积累会促使周细胞的减少或消失,内皮细胞增殖和迁移,血管壁正常结构和功能受损,小血管迂曲扩张发生^[20-22]。而小鼠视网膜总血细胞通量及毛细血管总灌注量在血糖升高 3 月后并不会发生改变^[23]。所以,笔者推测,迂曲扩张小血管周围的毛细血管网间隙增宽以及囊样暗腔可能与迂曲扩张小血管血细胞通量及灌注量变大,其周围毛细血管网血细胞通量及灌注量代偿性减少相关。当这种代偿机制超出阈值,则可能会发展为血管密度降低。因此,毛细血管网间隙增宽和囊样暗腔可能是血管密度降低的早期表现。此外,有学者对 DR 患者行 OCTA 检测后发现,DR 患者视网膜血管密度降低首先发生于表层视网膜血管,且以视盘周围表现更为显著^[24-27],本次实验发现,糖尿病 5 个月小鼠视网膜薄变发生在视网膜内层内环,与人眼改变相一致。进一步说明血管密度降低与视网膜薄变具有一定联系,而且视网膜薄变在视网膜血管密度降低前的代偿阶段就已存在,具体机制有待进一步研究。

本研究中,微血管瘤虽能检出,但 FFA 与 OCTA 的检出率却存在明显差异。分析其原因可能与二者不同的工作原理相关。FFA 检测是通过积存的荧光素直接识别血管,而 OCTA 是通过多普勒技术识别运动的血细胞从而间接识别血管。所以,在微血管瘤的检测上,FFA 可以检测出更多的微血管瘤,而 OCTA 能更清楚地分辨病灶发生在浅层还是深层^[28]。此外,不排除在造影过程中由于 DR 小鼠眼睛抖动导致 FFA 检测出微血管瘤伪影,形成假阳性表现,最终导致检出率发生差异。说明 FFA 与 OCTA 相互结合、对比验证才能有效筛查、鉴别并定位微血管瘤^[29-30]。

而人眼中部分 DR 特征性病变,如出血渗出、无灌注区或新生血管等现象^[31],在本次动物实验中均未被发现。推测其原因可能与 DR 病变阶段有关,糖尿病 5 个月小鼠可能尚属于 DR 病变早期,故无法检测到出血渗出、无灌注区或新生血管等晚期 DR 患者所具有的眼底影像学病变特征。有学者认为,DR 小鼠离体检测操作过程中存在诸多干扰因素,譬如眼球压迫、液体灌注压对视网膜血管的损伤,以及铺片制作过程中器械对视网膜血管的损伤,均可能对检测结果产生一定影响^[32]。因此,活体实时检测更能模拟糖尿病视网膜血管实时变化。

综上所述,多模影像对比分析可以明确 DR 小鼠影像学病变特征,对监测 DR 小鼠病情严重程度及病变发展阶段,推动 DR 小鼠基础研究具有重要意义。但本研究检测时间节点较单一,后期尚需增加时间节点,动态监测活体 DR 小鼠的病变发展全过程。

参 考 文 献 :

- [1] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
- [2] PU M L. Understanding diabetic retinopathy[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(6): 519-520.
- [3] SPAIDE R F, FUJIMOTO J G, WAHEED N K, et al. Optical coherence tomography angiography[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 64: 1-55.
- [4] 周双双, 谭钢, 邵毅. 扫频光学相干断层扫描在眼科的应用进展[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(8): 788-792.
- [5] 夏颖, 施梅, 张铭. 糖尿病视网膜病患者视网膜微循环障碍光学相干断层扫描血管成像早期筛查价值[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(28): 144-146.
- [6] 冷红梅, 钟捷, 李杰. SS-OCTA 在视网膜脉络膜疾病中的应用进展[J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2023, 13(2): 113-115.
- [7] LAI A K W, LO A C Y. Animal models of diabetic retinopathy: summary and comparison[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 106594.
- [8] 高鑫, 宋洪元, 沈炜. 链脲佐菌素诱导的小鼠糖尿病视网膜病变模型的构建[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(12): 1360-1363.
- [9] QIU A W, HUANG D R, LI B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1057.
- [10] 庄梅琳, 程晶, 周亚明. 链脲佐菌素诱导建立糖尿病小鼠模型的给药方案研究[J]. *健康之路*, 2018, 17(6): 21-22.
- [11] VELEZ G, TSANG S H, TSAI Y T, et al. Gene therapy restores Mfrp and corrects axial eye length[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16151.
- [12] JIANG M S, WU P C, FINI M E, et al. Single-shot dimension measurements of the mouse eye using SD-OCT[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2012, 43(3): 252-256.
- [13] SAMPSON W G. Applied optical principles: keratometry[J]. *Ophthalmology*, 1979, 86(3): 347-351.
- [14] KIM J H, KIM J H, YU Y S, et al. Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(3): 621-628.
- [15] KIM Y H, KIM Y S, ROH G S, et al. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas[J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(1): e31-e37.
- [16] SU L D, JI J, BIAN J Y, et al. Tacrolimus (FK506) prevents early retinal neovascularization in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 606-612.
- [17] 余增洋, 陆宾, 龚陈媛, 等. 链脲佐菌素诱导的小鼠糖尿病视网膜病模型及促血管新生分子的表达(英文)[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(1): 1-6.
- [18] 霍倩倩, 张金燕, 杨凯莉, 等. 不同分层、不同区域增生型糖尿病视网膜病变患视网膜毛细血管无灌注区的分布特征:基于全域 SS-OCTA 的研究[J]. *眼科新进展*, 2023, 43(6): 472-475.
- [19] 巨朝娟, 张骞颖, 邢朋欣, 等. 抗血管内皮细胞生长因子治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及光学相干断层扫描血管造影结果分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(10): 36-41.
- [20] 李杨, 潘妙霞, 蔡兴莉, 等. Circ_0080425 通过 miR-1182/FGF9 轴影响高糖环境下血管内皮细胞功能[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(4): 691-696.
- [21] 王晓赐, 李沙沙, 余旭, 等. 金丝桃苷对高糖诱导视网膜周细胞损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(7): 839-845.
- [22] ESHAQ R S, ALDALATI A M Z, ALEXANDER J S, et al. Diabetic retinopathy: breaking the barrier[J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(4): 229-241.
- [23] DHOLAKIA K Y, GUEVARA-TORRES A, FENG G P, et al. *In vivo* capillary structure and blood cell flux in the normal and diabetic mouse eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(2): 18.

- [24] 刘伦. 光学相干断层扫描血管成像技术在观察分析糖尿病视网膜病变患者眼底微血管异常中的应用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [25] 余海跃, 滕娟, 朱光. 定量分析糖尿病视网膜病变患者视盘周围视网膜和脉络膜血流灌注[J]. 眼科新进展, 2023, 43(1): 44-46.
- [26] 于琼, 余海跃, 李新. 视盘周围血流密度与糖尿病视网膜病变严重程度相关性的研究[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(17): 21-24.
- [27] 李海东, 方伟, 吴素兰, 等. OCTA定量分析无临床可见糖尿病视网膜病变的2型糖尿病患者视盘旁血流密度[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(5): 915-918.
- [28] 李小凤, 高健, 廖荣丰. 荧光素血管造影与光学相干断层扫描血管成像对比研究糖尿病视网膜病变[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1290-1294.
- [29] 龚玉静, 武炳慧, 索琰, 等. 脉络膜新生血管的光学相干断层扫描血管成像和荧光素血管造影的特征分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(22): 14-16.
- [30] 刘青, 艾明. 光学相干断层扫描血管成像(OCTA)和荧光素血管造影(FFA)对比观察增生型糖尿病视网膜病变(PDR)[J]. 眼科新进展, 2017, 37(1): 52-55.
- [31] 尚彦霞, 解世朋, 曹晓祿, 等. 多点扫描矩阵激光联合康柏西普治疗重度非增殖型糖尿病视网膜病变的临床效果观察[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(1): 19-23.
- [32] 马红婕, 张欣, 唐仕波, 等. 活体荧光眼底造影对长期2型糖尿病小鼠视网膜血管损害的观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(24): 24-26.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 赵春林, 马广成, 陶思翰, 等. 多模影像对糖尿病小鼠眼底特征的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(11): 43-50.

Cite this article as: ZHAO C L, MA G C, TAO S H, et al. Experimental study of fundus features of diabetic mice with multimodal imaging[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(11): 43-50.