

HD-OCT 测量黄斑区神经节细胞层-内丛状层厚度对开角型青光眼诊断的意义

许小兰, 郭竞敏, 陆朵朵, 李 木, 张 虹, 王军明

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81470632)
作者单位: (430030) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学附属同济医院眼科
作者简介: 许小兰, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。
通讯作者: 王军明, 博士, 副主任医师, 同济医院眼科副主任, 研究方向: 青光眼。18571570696@163.com
收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2015-03-25

Diagnostic performance of macular ganglion cell - inner plexiform layer thickness measured by Cirrus HD-OCT in POAG patients

Xiao-Lan Xu, Jing-Min Guo, Duo-Duo Lu, Mu Li, Hong Zhang, Jun-Ming Wang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81470632)

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Huazhong Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Jun-Ming Wang. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Huazhong Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. 18571570696@163.com
Received: 2014-10-18 Accepted: 2015-03-25

Abstract

• AIM: To evaluate the diagnostic accuracy of macular ganglion cell - inner plexiform layer (GCIPL) measurements using high - definition optical coherence tomography (Cirrus HD - OCT) ganglion cell analysis algorithm for detecting early and moderate to severe glaucoma.

• METHODS: Twenty normal control persons, 26 patients with early glaucoma and 29 patients with moderate to severe glaucoma were enrolled in this study. Macular GCIPL, optic nerve head (ONH) parameters and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured in each subject. Then all measured results of each parameter were calculated using SPSS17.0. Areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) of each parameter were calculated to compare the diagnostic accuracy for detecting early and moderate to severe glaucoma.

• RESULTS: For detecting early glaucoma, AUC of average RNFL and seven clock value of RNFL were the biggest (0.871 and 0.896 respectively), the AUC of parameters in GCIPL were also significant, among them,

the average GCIPL showed bigger AUC (0.847) than the minimum GCIPL (0.812). For diagnosing moderate to severe glaucoma, the AUC of rim area was 0.992, which was bigger than that of average RNFL (0.991). The minimum GCIPL showed bigger AUC (0.983) than the average GCIPL (0.967). For early glaucoma diagnosis, the sensitivity of average RNFL was the highest (76.9%), while the average GCIPL has the highest specificity (93.5%).

• CONCLUSION: AS a new diagnostic parameter for detecting glaucoma, GCIPL shows similar diagnostic potential compared with RNFL. For early glaucoma diagnosis, average RNFL is the most important parameter, while screening early glaucoma, average GCIPL should be paid more attention.

• KEYWORDS: macular ganglion cell - inner plexiform layer thickness; high - definition optical coherence tomography; glaucoma diagnosis

Citation: Xu XL, Guo JM, Lu DD, *et al.* Diagnostic performance of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by Cirrus HD-OCT in POAG patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):608-613

摘要

目的: 评估利用高分辨率相干光断层扫描(Cirrus-HD OCT)测量黄斑区神经节细胞层-内丛状层(GCIPL)厚度参数对早期和中晚期青光眼的诊断意义。

方法: 本研究共纳入20例健康个体, 26例早期青光眼患者, 29例中晚期青光眼患者。对所有纳入个体均测量黄斑区GCIPL厚度参数, 视盘(ONH)区参数以及视盘周围神经纤维层(RNFL)厚度参数。最后将所有数据利用SPSS 17.0统计学软件进行分析, 分别计算各参数诊断早期和中晚期青光眼的AUC值, 以比较和评价各参数的诊断意义。

结果: 对于早期青光眼组, AUC值最高的为RNFL平均值(0.871)和7:00位值(0.896), GCIPL各参数也表现出较高的AUC值, 其中GCIPL平均值和最小值相应的AUC值分别为0.847和0.812。对于中晚期青光眼组, AUC值最高为盘沿面积(0.992), 其次为RNFL平均值(0.991), 而GCIPL各参数中平均值与最小值的AUC值分别为0.967和0.983。对于早期青光眼诊断, 灵敏度最高的指标为RNFL平均值(76.9%), 而特异度最高的指标为GCIPL平均值(93.5%)。

结论: GCIPL作为诊断青光眼的新指标在诊断早期和中晚期青光眼时, 具有与RNFL相似的诊断意义。对于早期青

光眼,诊断时应重点观察 RNFL 平均值,而在筛查时应重点观察 GCIPL 的平均值。

关键词:神经节细胞层-内丛状层厚度;高分辨率相干光断层扫描;青光眼诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.10

引用:许小兰,郭竞敏,陆朵朵,等.HD-OCT 测量黄斑区神经节细胞层-内丛状层厚度对开角型青光眼诊断的意义.国际眼科杂志 2015;15(4):608-613

0 引言

青光眼的基本病理损害是神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 及其轴突的损害,而这种损害常常出现在视野的缺失和视盘形态改变之前^[1-3],有报道显示常规视野出现异常改变前有 30% ~ 50% 的视网膜神经节细胞已经丢失^[4]。所以,直接评估节细胞丢失对青光眼的诊断具有重要意义。神经节细胞存在于神经纤维层,节细胞层和内丛状层三层结构之中,此三层结构被称为神经节细胞复合体 (ganglion cell complex, GCC),它随着 RGC 的死亡而变薄,RGC 在视网膜大部分区域仅为一层,而在黄斑区却增加至 8 ~ 10 层,整个视网膜约二分之一的 RGC 位于黄斑区^[5],因此黄斑区成为探测青光眼 RGC 早期缺损以及缺损是否随时间变化较为理想的部位。

随着生物成像技术的进步,黄斑区视网膜各层次的成像成为了可能。早期由于计算机软件及成像时各层次清晰度的限制,人们的研究聚焦点主要在由于节细胞的缺失所导致的黄斑区视网膜总厚度的改变上,许多研究表明青光眼患者黄斑区总的视网膜厚度较之正常人变薄,但是在诊断的敏感度及特异度方面却远远低于传统的视盘周围神经纤维层厚度测量^[6-11]。所以青光眼的精确诊断必须依赖于用 OCT 对黄斑区视网膜内部层次进行测量,之后 OCT 技术的进步让这种测量成为可能。人们开始对神经节细胞复合体 (GCC 即包括了神经纤维层,节细胞层和内丛状层) 的厚度在青光眼患者中的变化进行了研究,许多报道显示黄斑区 GCC 厚度的测量与传统的视盘周围神经纤维层厚度的测量有很接近的诊断意义^[12-15]。人们回顾解剖结构时发现黄斑区神经纤维层的分布具有很明显的个体差异,而节细胞层和内丛状层的分布在个体之间的分布则较稳定^[16],所以神经纤维层的这种分布上的个体差异也许会影响到 GCC 测量的诊断精确度^[17]。ZEISS 公司的 HD-OCT 基于此基础上在测量时排除了神经纤维层,即设计了直接测量节细胞层加内丛状层 (GC+IPL) 的软件模式。测量的可重复性对于一种检查方式的临床作用效能的评估具有重要意义,而 Mwanza 的近期研究显示 HD-OCT 对于 GCIPL 的测量在青光眼患者中具有很好的可重复性^[12,17]。所以本研究利用 HD-OCT 测量 GCIPL 厚度,旨在评估测量 GCIPL 在识别早期青光眼及中晚期青光眼中的诊断效能。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究收集 2013-09/11 期间就诊于武汉同济医院眼科门诊的健康个体 20 例 40 眼,早期开角型青光眼患者 26 例 40 眼和中晚期开角型青光眼患者 29 例 40 眼。该研究遵循赫尔辛基宣言,所有受试者均签署知情同意书。对所有纳入研究的对象均进行如下全面的眼科检查:视力,屈光检查,眼轴长 (ZEISS 的 IOL-MASTER),眼压

表 1 基本信息

| 基本信息 | 正常组 | 早期组 | 中晚期组 |
|---|----------------|---------------|---------------|
| 例数(眼数) | 20(40) | 26(40) | 29(40) |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 36.92 ± 8.16 | 38.63 ± 11.29 | 39.55 ± 7.83 |
| 眼压基线值($\bar{x} \pm s$, mmHg) | 15.82 ± 2.06 | 17.55 ± 3.2 | 18.06 ± 6.3 |
| 角膜厚度($\bar{x} \pm s$, μm) | 545.69 ± 28.66 | 540.3 ± 32.68 | 534.23 ± 33.9 |
| 轴长($\bar{x} \pm s$, mm) | 24.37 ± 1.04 | 24.65 ± 1.51 | 24.87 ± 1.43 |
| 性别 | | | |
| 男(例,%) | 8(40) | 16(61.5) | 18(62.1) |
| 女(例,%) | 12(60) | 10(38.5) | 11(37.9) |
| 视野($\bar{x} \pm s$, MD) | -1.63 ± 0.84 | -2.87 ± 1.5 | -18.81 ± 8.71 |
| PSD($\bar{x} \pm s$) | 1.55 ± 0.47 | 2.58 ± 1.21 | 10.16 ± 2.6 |

(NIDEK 喷气式眼压计),裂隙灯,眼底检查,视盘照相,30-2 视野检查 (Humphrey 视野计),HD-OCT 检查。所有检查在 1wk 内完成。入组的标准为年龄 20 ~ 60 岁,最佳矫正视力大于 0.5,屈光度在 $\pm 6.00\text{D}$ 之内,散光度数在 $\pm 3.00\text{D}$ 之内,无视膜相关的病史如糖尿病视网膜病变,黄斑变性,视网膜脱离,黄斑前膜等,无非青光眼性的视神经损伤,无服用可能对视神经造成损伤的药物史如乙胺丁醇和氯喹等,无激光治疗史,无内眼手术史。青光眼组诊断标准:房角开放,存在青光眼性视野缺损和视盘改变,眼压值则不纳入诊断标准中。青光眼性视野缺损即在模式偏差概率图中至少 3 个相邻位点 $P < 0.05$;或其中至少有一个位点 $P < 0.01$;青光眼性视盘改变即视杯扩大,视盘切迹,盘沿丢失等;所有诊断均由两名有经验的医师单独做出判断,任何一名有异议则排除在外。青光眼的分期参照 Hodapp-Parrish-Anderson 标准^[18]。MD ≥ -6 为早期组, $-12 \leq \text{MD} < -6$ 为中期组, MD < -12 为晚期组。正常人标准:眼压正常,无眼压升高的病史,无青光眼性视盘改变和视野缺损。基本信息见表 1,正常组,早期开角型青光眼组和中晚期青光眼的平均年龄分别为 36.92 ± 8.16 岁,38.63 ± 11.29 岁,39.55 ± 7.83 岁,年龄之间无统计学差异 ($P > 0.05$),三组的轴长,角膜厚度,性别之间无统计学差异,眼压基线值青光眼组均高于正常组 ($P < 0.05$)。而三组视野的 MD 和 PSD 值之间有显著的统计学差异 ($P < 0.05$)。

1.2 方法 HD-OCT 测量:利用 HD-OCT 获得两方面扫描资料,包括黄斑模块 (200 × 200 模式即 200 个水平 B 扫描,每个 B 扫描由 200 个 A 扫描构成) 和视盘模块 (200 × 200 模式) 扫描。扫描由同一检查者在同一天进行,扫描方法按照 Mwanza 所提及的标准方法进行^[17,19],信号强度大于 7 者被采纳。利用该仪器上的节细胞,神经纤维层和视盘分析算法分别自动得到黄斑区 GCIPL 和视盘周围神经纤维层 RNFL 厚度以及视盘参数的数据。观察指标:GCIPL 分析内容:平均值 (average)、最小值 (minimum) 及各区域值上方区域 (superior)、鼻上区域 (superonasal)、鼻下区域 (inferonasal)、下方区域 (inferior)、颞下区域 (inferotemporal) 和颞上区域 (superotemporal)。视盘周围神经纤维层厚度分析内容:平均值 (average thickness)、上方区域 (superior)、下方区域 (inferior)、颞侧区域 (temporal)、鼻侧区域 (nasal),12 个钟点区域。视盘分析内容:盘沿面积,视盘面积,平均杯盘比,垂直杯盘比,杯容积。

统计学分析:所有数据均用 SPSS 17.0 进行分析,三组间的基本数据如年龄,轴长,基线眼压值等间的差异用独立样本 t 检验,性别间的差异用卡方检验,三组间用 HD-

表2 不同组间各参数平均值比较

| 测量参数 | 正常组均值 | 早期组 | | 中晚期 | | | $\bar{x} \pm s$ |
|-------|--------------------------|--------------|--------------|-------|--------------|-------|-----------------|
| | | 均值 | P1 | 均值 | P2 | P3 | |
| | | | | | | | |
| RNFL | 均值(μm) | 105.44±9.58 | 85.33±15.18 | <0.01 | 59.75±10.26 | <0.01 | <0.01 |
| | 上方(μm) | 128.5±22.77 | 105.2±21.40 | <0.01 | 66.58±15.80 | <0.01 | <0.01 |
| | 下方(μm) | 136.26±17.00 | 103.2±31.39 | <0.01 | 63.33±16.57 | <0.01 | <0.01 |
| | 鼻侧(μm) | 66.69±8.0 | 65.55±10.95 | 0.6 | 59.52±8.08 | <0.01 | 0.007 |
| | 颞侧(μm) | 90.00±19.88 | 67.53±13.62 | <0.01 | 49.73±11.20 | <0.01 | <0.01 |
| RNFL | 1:00位 | 119.90±29.87 | 95.45±24.07 | <0.01 | 65.77±18.38 | <0.01 | <0.01 |
| | 2:00位 | 83.74±21.70 | 77.75±16.62 | 0.171 | 63.00±11.26 | <0.01 | <0.01 |
| | 3:00位 | 63.23±12.06 | 55.62±11.40 | 0.005 | 56.78±8.82 | 0.008 | 0.615 |
| | 4:00位 | 62.18±8.98 | 63.25±15.27 | 0.704 | 57.75±9.89 | 0.041 | 0.059 |
| | 5:00位 | 93.85±24.30 | 87.1±28.89 | 0.265 | 61.95±14.89 | <0.01 | <0.01 |
| | 6:00位 | 132.36±34.5 | 113.23±43.22 | 0.033 | 63.75±19.00 | <0.01 | <0.01 |
| | 7:00位 | 159.72±33.94 | 109.30±37.11 | <0.01 | 64.30±22.96 | <0.01 | <0.01 |
| | 8:00位 | 107.51±37.54 | 65.10±17.51 | <0.01 | 51.98±12.97 | <0.01 | <0.01 |
| | 9:00位 | 77.33±23.17 | 58.05±12.58 | <0.01 | 47.9±10.81 | <0.01 | <0.01 |
| | 10:00位 | 98.38±28.55 | 77±21.73 | <0.01 | 50.55±15.28 | <0.01 | <0.01 |
| | 11:00位 | 140.77±31.20 | 118.18±28.27 | 0.001 | 66.58±20.61 | <0.01 | <0.01 |
| | 12:00位 | 125.64±30.82 | 101.88±28.18 | 0.001 | 66.93±19.02 | <0.01 | <0.01 |
| GCIPL | 上方 | 87.64±5.87 | 79.22±9.7 | <0.01 | 61.77±10.68 | <0.01 | <0.01 |
| | 下方 | 84.46±5.28 | 74.28±10.7 | <0.01 | 60.05±9.30 | <0.01 | <0.01 |
| | 鼻上方 | 90.23±7.14 | 82.08±9.81 | <0.01 | 65.7±12.91 | <0.01 | <0.01 |
| | 鼻下方 | 88.05±6.47 | 78.32±9.81 | <0.01 | 63±11.57 | <0.01 | <0.01 |
| | 颞上方 | 86.20±5.32 | 77.8±9.47 | <0.01 | 58.1±10.37 | <0.01 | <0.01 |
| | 颞下方 | 86.48±4.84 | 76.38±11.29 | <0.01 | 58.13±11.32 | <0.01 | <0.01 |
| | 平均值 | 87.18±5.19 | 78.00±9.21 | <0.01 | 61.15±9.93 | <0.01 | <0.01 |
| | 最小值 | 84.44±5.37 | 73.05±12.29 | <0.01 | 52.75±10.06 | <0.01 | <0.01 |
| | 盘沿面积(mm^2) | 1.35±0.21 | 1.06±0.26 | <0.01 | 0.59±0.20 | <0.01 | <0.01 |
| | 视盘面积(mm^2) | 1.72±0.38 | 2.17±0.44 | <0.01 | 1.92±0.55 | 0.062 | 0.025 |
| | 平均杯盘比 | 0.39±0.19 | 0.69±0.13 | <0.01 | 0.81±0.12 | <0.01 | <0.01 |
| | 垂直杯盘比 | 0.34±0.17 | 0.65±0.13 | <0.01 | 0.82±0.11 | <0.01 | <0.01 |
| | 杯容积(mm^3) | 0.10±0.13 | 0.43±0.27 | <0.01 | 0.70±0.45 | <0.01 | 0.02 |
| | 黄斑中心总厚度(μm) | 242.87±15.5 | 248.8±23.44 | 0.188 | 245.3±19.80 | 0.546 | 0.473 |
| | 容积(mm^3) | 10.4±0.44 | 9.76±0.56 | <0.01 | 8.96±0.52 | <0.01 | <0.01 |
| | 平均容积厚度(μm) | 289.10±12.18 | 271.33±15.54 | <0.01 | 248.78±14.42 | <0.01 | <0.01 |
| | 3mm 上方(μm) | 329.90±15.49 | 319.3±21.72 | 0.015 | 292.15±18.16 | <0.01 | <0.01 |
| | 3mm 下方(μm) | 322.10±14.10 | 309.45±20.68 | 0.002 | 285.45±21.64 | <0.01 | <0.01 |
| | 3mm 鼻侧(μm) | 328.08±14.43 | 320.7±23.69 | 0.099 | 300.38±20.10 | <0.01 | <0.01 |
| | 3mm 颞侧(μm) | 312.13±13.51 | 302.65±17.84 | 0.009 | 278.05±18.84 | <0.01 | <0.01 |
| | 6mm 上方(μm) | 292.33±14.56 | 273.9±15.13 | <0.01 | 246.42±12.98 | <0.01 | <0.01 |
| | 6mm 下方(μm) | 274.85±14.42 | 253.25±17.65 | <0.01 | 237.22±16.76 | <0.01 | <0.01 |
| | 6mm 鼻侧(μm) | 311.54±16.32 | 291.65±18.65 | <0.01 | 266.77±19.17 | <0.01 | <0.01 |
| | 6mm 颞侧(μm) | 270.69±12.36 | 256.73±12.48 | <0.01 | 238.98±14.93 | <0.01 | <0.01 |

P1:正常组与早期组比较;P2 正常组与中晚期组比较;P3 早期组与晚期组比较。

OCT 所获得的 GCIPL 和 RNFL 以及视盘分析相应模块数据间的差异用独立样本 *t* 检验进行分析, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。应用 Pearson 相关性分析算法分析了视野 MD 值和 PSD 值与 GCIPL 和 RNFL 相应参数的相关性, 计算出 *r* 值, *r* 值 ≥ 0.8 时, 可以认为两变量间高度相关; *r* 值 ≥ 0.5 且 < 0.8 时, 可以认为两变量中度相关; *r* 值 ≥ 0.3 且 < 0.5 时, 可以认为两变量低度相关。 *r* 值 < 0.3 说明相关程度弱, 基本不相关。用受试者工作特征曲线 ROC 曲线评价 HD-OCT 获得的各项指标将各阶段青光眼从正常人中识别出来的诊断能力, ROC 下的曲线面积为 AUC, 在 $AUC > 0.5$ 的情况下, AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。 AUC 在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7 ~ 0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。 AUC =

0.5 时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值。

2 结果

HD-OCT 测量结果: 各组间 RNFL 均值, 象限值, 钟点位值, GCIPL 各象限值, 平均值, 最小值, 视盘分析各参数, 黄斑区视网膜总厚度及各象限值之间的差异见表 2。正常对照组的 RNFL 均值最高, 青光眼组随青光眼严重程度的增加相应的变薄(正常组为 105.44 μm , 早期组为 85.33 μm , 中晚期组为 59.75 μm , $P < 0.05$)。而 GCIPL 的最小值(正常组为 84.44 μm , 早期组为 73.05 μm , 中晚期组为 52.75 μm , $P < 0.05$)和平均值(正常组为 87.18 μm , 早期组为 78 μm , 中晚期组为 61.15 μm , $P < 0.05$)均呈现出相同的变化趋势。RNFL 象限值中上方, 下方, 颞侧均呈现相同的变化趋势, 但是鼻侧象限在正常组和早期组之间无

表3 各参数与视野 MD 值和 PSD 值相关性计算

| 参数 | MD | | PSD | |
|-----------|--------|-------|--------|-------|
| | R | P | R | P |
| RNFL 平均厚度 | 0.742 | <0.01 | -0.747 | <0.01 |
| 上方 | 0.721 | <0.01 | -0.719 | <0.01 |
| 下方 | 0.684 | <0.01 | -0.698 | 0.009 |
| 鼻侧 | 0.373 | <0.01 | -0.322 | <0.01 |
| 颞侧 | 0.593 | <0.01 | -0.603 | <0.01 |
| GCIPL 平均值 | 0.744 | <0.01 | -0.714 | <0.01 |
| 最小值 | 0.742 | <0.01 | -0.735 | <0.01 |
| 上方 | 0.704 | <0.01 | -0.696 | <0.01 |
| 下方 | 0.695 | <0.01 | -0.684 | <0.01 |
| 鼻上方 | 0.695 | <0.01 | -0.623 | <0.01 |
| 鼻下方 | 0.710 | <0.01 | -0.663 | <0.01 |
| 颞上方 | 0.751 | <0.01 | -0.733 | <0.01 |
| 颞下方 | 0.723 | <0.01 | -0.708 | <0.01 |
| 盘沿面积 | 0.751 | <0.01 | -0.723 | <0.01 |
| 视盘面积 | -0.031 | 0.738 | -0.03 | 0.749 |
| 平均杯盘比 | -0.572 | <0.01 | 0.547 | <0.01 |
| 垂直杯盘比 | -0.617 | <0.01 | 0.618 | <0.01 |
| 杯容积 | -0.527 | <0.01 | 0.437 | <0.01 |

明显统计学差异。RNFL 钟点位值中 2:00,4:00,5:00 位在正常组和早期组间无明显统计学差异,正好与象限值中的鼻侧相对应,余钟点位值也均表现出相同的变化趋势,且有明显的统计学差异。而 GCIPL 各象限值在三组间均呈现明显的统计学差异,表现为逐渐变薄的趋势。视盘分析中各参数也表现出明显的统计学差异:在正常组,早期组和中晚期青光眼组中,盘沿面积呈现逐渐变小的趋势,杯盘比和杯容积则呈现逐渐增大的趋势。黄斑中心总厚度在三组间无显现差异,而黄斑中心容积,平均容积厚度,各象限视网膜总厚度在三组间均有明显统计学差异,呈现逐渐变薄的趋势。

RNFL 和 GCIPL 以及视盘分析各参数与视野 MD 值和 PSD 值之间的相关性见表 3。RNFL 和 GCIPL 各参数以及盘沿面积与 MD 值表现出正相关,与 PSD 值表现出负相关,而杯盘比和杯容积与视野的 MD 值和 PSD 值则表现出相反的相关性。RNFL 平均值,GCIPL 平均值,最小值以及盘沿面积均与 MD 值呈中等程度相关(R 值分别为 0.742, 0.744,0.742,0.751, 均 $P<0.05$)各参数 AUC 值见表 4 和图 1,2。对于早期青光眼组,AUC 值最高的为 RNFL 平均值(0.871)和 7:00 位值(0.896),GCIPL 各参数也表现出较高的 AUC 值,其中 GCIPL 平均值和最小值相应的 AUC 值分别为 0.847 和 0.812,平均值高于最小值。各方位相应 AUC 值中以鼻下方最高(0.847),视盘分析的参数中盘沿面积也表现出较高的 AUC 值(0.807)。对于中晚期青光眼组,AUC 值最高为盘沿面积(0.992),其次为 RNFL 平均值(0.991)和 7:00 钟点位值(0.984),而 GCIPL 各参数中平均值与最小值的 AUC 值分别为 0.967 和 0.983,与早期青光眼组相反,最小值大于平均值。早期青光眼组相对于正常组各参数诊断的灵敏度及特异度见表 5。GCIPL 平均值和最小值的灵敏度均为 69.2%,小于 RNFL 平均值(76.9%),而 GCIPL 平均值的特异度为 93.5%,大于 GCIPL 最小值(91.3%)和 RNFL 平均值(91.3%)。

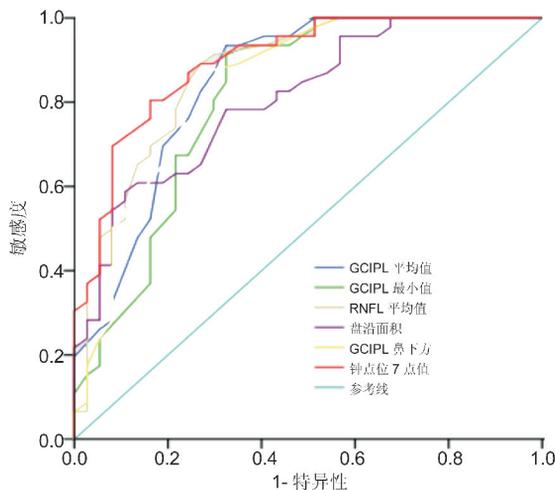


图1 早期青光眼各参数 ROC 曲线。

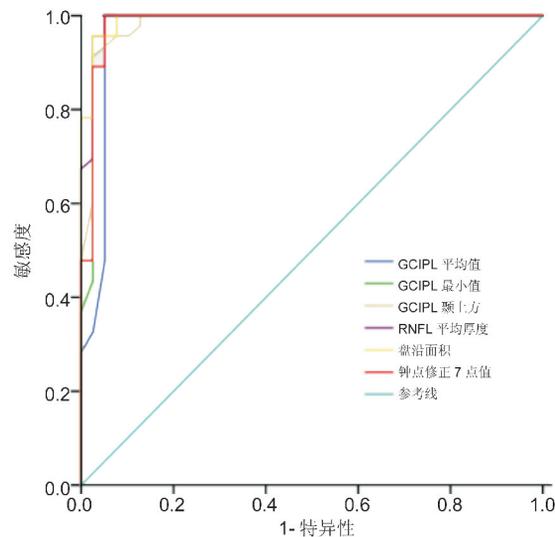


图2 中晚期青光眼各参数 ROC 曲线。

3 讨论

青光眼的共同特征是视神经和视网膜神经节细胞的退行性变性,但是神经节细胞的形态变化并不能在活体上直接观察,通过测量黄斑区视网膜厚度或节细胞复合体的厚度间接反应神经节细胞退行性改变程度成为近年研究的焦点。研究表明黄斑区视网膜厚度测量不及视网膜周围神经纤维层厚度有预见性价^[20],原因在于视网膜由十层构成,神经节细胞只位于其中三层,所以测量黄斑区视网膜总厚度难以精确反应节细胞的退行性改变。随着 OCT 技术的提高,单独测量神经节细胞复合体(GCC)厚度成为可能,研究表明黄斑区 GCC 厚度与视盘周围 RNFL 厚度对青光眼的诊断价值相当^[21]。本文主要利用 HD-OCT 测量黄斑区 GCIPL 各参数评价其对早期和中晚期青光眼的诊断价值。

从上述数据分析可以看出,GCIPL 各参数对于早期和中晚期青光眼均有较高的诊断意义,其 AUC 值与目前已公认的用于青光眼诊断的 RNFL 各参数值均相近,且与视野的 MD 值和 PSD 值均有明确的相关性(图 3)。这与韩国近期较大样本的相关研究所得结论类似,Jeoung 等^[22]在这一总样本量为 425 例的研究中发现:对于早期青光眼的诊断,GCIPL 最小值和 RNFL 平均值的 AUC 值分别为 0.902 和 0.897,GCIPL 最小值的诊断意义与 RNFL

表4 ROC曲线计算各参数相应AUC值 $\bar{x} \pm s$

| 参数 | 早期青光眼 | 中晚期青光眼 | P |
|------------|-------------|-------------|-------|
| RNFL 平均值 | 0.871±0.04 | 0.991±0.009 | <0.01 |
| 上方 | 0.797±0.049 | 0.98±0.013 | <0.01 |
| 鼻侧 | 0.519±0.065 | 0.7±0.058 | <0.01 |
| 下方 | 0.827±0.047 | 0.986±0.01 | <0.01 |
| 颞侧 | 0.802±0.049 | 0.957±0.02 | <0.01 |
| RNFL | | | |
| 1:00位 | 0.747±0.054 | 0.94±0.023 | <0.01 |
| 2:00位 | 0.544±0.065 | 0.78±0.049 | <0.01 |
| 3:00位(鼻侧) | 0.612±0.062 | 0.594±0.062 | 0.24 |
| 4:00位 | 0.464±0.065 | 0.605±0.062 | <0.01 |
| 5:00位 | 0.608±0.065 | 0.907±0.032 | <0.01 |
| 6:00位(下方) | 0.697±0.061 | 0.979±0.013 | <0.01 |
| 7:00位 | 0.896±0.034 | 0.984±0.014 | <0.01 |
| 8:00位 | 0.814±0.046 | 0.952±0.022 | <0.01 |
| 9:00位(颞侧) | 0.745±0.056 | 0.868±0.04 | <0.01 |
| 10:00位 | 0.749±0.054 | 0.94±0.024 | <0.01 |
| 11:00位 | 0.768±0.052 | 0.966±0.018 | <0.01 |
| 12:00(上方) | 0.725±0.057 | 0.953±0.021 | <0.01 |
| GCIPL | | | |
| 鼻上方 | 0.818±0.048 | 0.916±0.038 | <0.01 |
| 上方 | 0.826±0.047 | 0.971±0.017 | <0.01 |
| 颞上方 | 0.793±0.05 | 0.983±0.013 | <0.01 |
| 颞下方 | 0.823±0.048 | 0.953±0.032 | <0.01 |
| 下方 | 0.815±0.05 | 0.971±0.02 | <0.01 |
| 鼻下方 | 0.847±0.045 | 0.955±0.028 | <0.01 |
| 平均值 | 0.847±0.045 | 0.967±0.023 | <0.01 |
| 最小值 | 0.812±0.05 | 0.983±0.016 | <0.01 |
| ONH 参数盘沿面积 | 0.807±0.047 | 0.992±0.006 | <0.01 |
| 视杯容积 | 0.124±0.039 | 0.091±0.033 | <0.01 |
| 平均杯盘比 | 0.083±0.03 | 0.037±0.019 | <0.01 |

表5 早期青光眼组相对于正常组各参数诊断的灵敏度和特异度 %

| 参数 | 灵敏度 | 特异度 |
|--------|------|------|
| GCIPL | | |
| 平均值 | 69.2 | 93.5 |
| 最小值 | 69.2 | 91.3 |
| 上方 | 71.8 | 89.1 |
| 下方 | 66.7 | 95.7 |
| 鼻上方 | 59.0 | 93.5 |
| 鼻下方 | 74.4 | 89.1 |
| 颞上方 | 61.5 | 91.3 |
| 颞下方 | 64.1 | 97.8 |
| RNFL | | |
| 平均值 | 76.9 | 91.3 |
| 上方 | 84.6 | 65.2 |
| 下方 | 61.5 | 97.8 |
| 鼻侧 | 20.5 | 95.7 |
| 颞侧 | 64.1 | 43.5 |
| 1:00位 | 82.1 | 63.0 |
| 2:00位 | 28.2 | 91.3 |
| 3:00位 | 69.2 | 52.2 |
| 4:00位 | 20.5 | 93.5 |
| 5:00位 | 61.5 | 76.1 |
| 6:00位 | 53.8 | 89.1 |
| 7:00位 | 84.6 | 80.4 |
| 8:00位 | 76.9 | 82.6 |
| 9:00位 | 56.4 | 87.0 |
| 10:00位 | 74.4 | 60.9 |
| 11:00位 | 82.1 | 65.2 |
| 12:00位 | 64.1 | 82.6 |
| 盘沿面积 | 89.7 | 58.7 |
| 平均杯盘比 | 92.3 | 80.4 |
| 杯容积 | 89.7 | 78.3 |

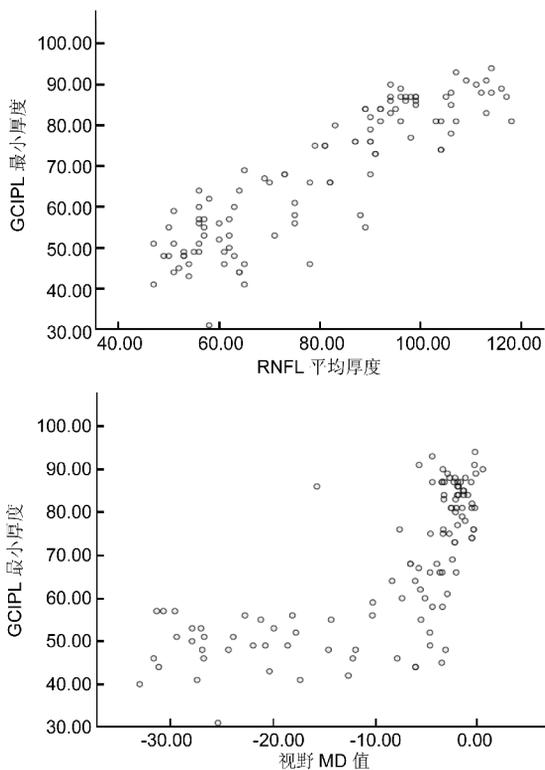


图3 GCIPL最小值与RNFL平均值和MD值相关性分析散点图。

平均值的诊断意义相似,而对于中晚期青光眼,上述两个诊断指标的AUC值分别为0.96和0.958,均体现了同等重要的诊断意义;而GCIPL的参数中,不论是对早期青光眼还是中晚期青光眼的诊断,均以最小值相应的AUC值为最高。Takayama等^[23]的研究也表明对于早期青光眼,GCIPL

的参数中最小值比平均值更有意义,相应AUC值分别为0.896和0.821。本研究中对于早期青光眼和中晚期青光眼,GCIPL各参数和RNFL各参数的AUC值均相近,体现了相似的诊断意义;对于晚期青光眼,GCIPL最小值和平均值相应的AUC值分别为0.983和0.967,说明GCIPL最小值比平均值更有意义,与前人的研究结论一致;但是比较不同的是,对于早期青光眼,本研究中GCIPL平均值的AUC值(0.847)要高于最小值的AUC值(0.812),这种差异可能与样本量相对较少有关,从理论上分析,GCIPL的最小值能够灵敏的体现局部RGC的丢失,而青光眼的损伤若从局部开始发生,GCIPL的象限值和平均值在早期损失较轻时均可被未受损伤的区域的值冲淡这种改变而导致体现不出来,而最小值则不会受这种影响,所以我们应该更关注于GCIPL最小值的改变。虽然目前的研究均表明的是GCIPL各参数值与RNFL各参数值有相似的诊断意义,但并没有明显的优势,为什么我们还需要再多观察一个系列的指标呢?从解剖结构的研究中我们可以得到答案,视盘周围的RNFL仅包括RGC的轴突,而GCIPL包括了RGC的胞体和部分轴突和树突,所以要评估RGC细胞丢失程度这一青光眼病理损伤,单纯只看其中任何一个参数均欠准确,应结合两种参数同时评估。另外,视盘分析中的盘沿面积这一参数相应的AUC值在早期和中晚期

青光眼中分别为 0.807 和 0.992,也表现出了很高的诊断意义,在阅读相关报告时也应关注这一参数。

对于 GCIPL 和 RNFL 各象限值的诊断意义,我们可以观察到 RNFL 下方象限的 AUC 值最大,其次为上方和颞侧,最后为鼻侧。而在正常组和早期青光眼组的各参数对比中,RNFL 鼻侧值在两者之间无明显统计学差异,而相应的钟点位包括 2:00,4:00,5:00 位也均没有统计学差异,说明在早期青光眼中鼻侧 RNFL 不受损或最后受损。GCIPL 各象限中,下方三个象限的 AUC 值(0.847,0.815,0.823)均高于上方的 AUC 值(0.818,0.826,0.793),说明黄斑区下方的节细胞在青光眼更容易受损伤。我们在观察象限值时应重点关注 RNFL 下方和 GCIPL 的下方。这与 Takayama 等^[23]的研究结论也一致。

对于早期青光眼诊断,RNFL 平均值的灵敏度(76.9%)大于 GCIPL 所有参数(59%~74.4%),但是 GCIPL 平均值的特异度(93.5%)大于 RNFL 平均值的特异度(91.3%),所以在青光眼的诊断时应重点观察 RNFL 平均值,而在青光眼的筛查时应重点观察 GCIPL 的平均值。在 Mwanza 等^[24]的研究中,结合 GCIPL 平均值和 RNFL 平均值时计算对于早期青光眼诊断的特异度高达 98%,结合 GCIPL 最小值和上方神经纤维层厚度值是计算对于早期青光眼诊断的特异度最高为 100%。而 GCIPL 最小值和 RNFL 平均值按或者的逻辑关系计算灵敏度是最高,其值高达 94%。在筛查早期青光眼时,同时参考 GCIPL 各参数和 RNFL 各参数可能更有效的筛查出可疑患者,而对于早期青光眼的诊断,单独参考 RNFL 平均值或者 GCIPL 最小值更有意义。

本研究观察了早期和中晚期青光眼相应的 GCIPL 变化数据,覆盖面比较全面,但也存在样本量相对较少的问题,如果能大样本量收集数据观察 GCIPL 各参数的诊断意义可能更具有说服力。另外,如果能随访观察从可疑青光眼到明确出现青光眼相关视野缺损之前的对象的 GCIPL 与 RNFL 出现变化的对比情况,更能确定 GCIPL 是否对于早期青光眼的诊断更具优势。

总的来说,GCIPL 作为新的诊断青光眼的指标,具有与 RNFL 相似的诊断意义。其中 GCIPL 最小值的诊断意义最佳,而平均值和其他象限值也有相似的诊断意义,青光眼的诊断时应重点观察 RNFL 平均值,而在青光眼的筛查时应重点观察 GCIPL 的平均值。

参考文献

- 1 Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992; 99(1):19-28
- 2 Desatnik H, Quigley H A, Glovinsky Y. Study of central retinal ganglion cell loss in experimental glaucoma in monkey eyes. *J Glaucoma* 1996;5(1): 46-53
- 3 Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2242-2250
- 4 Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3): 741-748
- 5 Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier - domain optical coherence tomograph. *Ophthalmology*2009;116(12):2305-2314
- 6 Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003; 110(1):

- 177-189
- 7 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):44-55
- 8 Kanadani FN, Hood DC, Grippo TM, et al. Structural and functional assessment of the macular region in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1393-1397
- 9 Wang M, Hood DC, Cho JS, et al. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7): 875-881
- 10 Leung CKS, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112(3):391-400
- 11 Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138(2):218-225
- 12 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012;119(6):1151-1158
- 13 Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Comparing the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements by Fourier domain OCT to detect glaucoma in high myopia. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8): 1115-1121
- 14 Garas A, Vargha P, Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye* 2010; 25(1): 57-65
- 15 Tan O, Chopra V, Lu ATH, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier - domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116(12):2305-2314
- 16 Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comparative Neurol* 1990;300(1): 5-25
- 17 Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8323-8329
- 18 Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. 1993
- 19 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell - inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):7872-7879
- 20 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):44-55
- 21 Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(9): 4646-4651
- 22 Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, et al. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4422-4429
- 23 Takayama K, Hangai M, Durbin M, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6904-6913
- 24 Mwanza JC, Budenz DL, Godfrey DG, et al. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell - inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121(4):849-854