

OCT 诊断原发性青光眼价值的 Meta 分析

刘 珊¹, 易湘龙²

作者单位:¹(830001)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区人民医院;²(830054)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介:刘珊,女,毕业于新疆医科大学,硕士,住院医师,研究方向:青光眼。

通讯作者:易湘龙,男,毕业于中山大学,博士,副主任医师,研究方向:眼视光学、眼底病。xly1010@sina.com

收稿日期:2014-06-25 修回日期:2014-10-27

Diagnostic value of OCT for primary glaucoma: a meta analysis

Shan Liu¹, Xiang-Long Yi²

¹The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiang-Long Yi. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xly1010@sina.com

Received:2014-06-25 Accepted:2014-10-27

Abstract

• **AIM:** To analyze the the ability of optical coherence tomography (OCT) in diagnosis of primary glaucoma through evidence-based medicine, the application of a variety of evaluation and statistical analysis model, provide a reasonable selection of reference to clinicians diagnose glaucoma diagnostic method.

• **METHODS:** The method according to Cochrane systematic reviews, systematic and comprehensive literature was searched PubMed, Web of Science, Medalink, CNKI, CBM, Wanfang Data. Collect all OCT relevant diagnostic test, the quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS) items were used to assess the quality of the included studies. The Meta-Disc software was used to analyze the data.

• **RESULTS:** A total of 16 trials were included, The results of Meta-analyses showed that the summary sensitivity, specificity and 95% CI were 0.86 (0.84 ~ 0.88), 0.90 (0.88 ~ 0.92). The SROC area under curve (AUC) was for 0.9517.

• **CONCLUSION:** OCT for diagnosis of primary glaucoma has higher sensitivity and specific degree, has great value in clinical application.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography; glaucoma; diagnostic test; Meta-analysis

Citation: Liu S, Yi XL. Diagnostic value of OCT for primary glaucoma: a meta analysis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014; 14(11):1963-1967

摘要

目的:通过循证医学理论指导,应用多种评价指标和统计分析模型,分析光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)诊断原发性青光眼的的能力,为临床医生诊断青光眼合理选用诊断方法提供参考依据。

方法:按照 Cochrane 系统评价的方法,应用计算机检索 PubMed、Web of Science、超星 Medalink、CNKI 数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库。收集所有 OCT 相关的诊断性试验,应用 QUADAS 质量评价标准对纳入研究进行质量评估后,采用 Meta-Disc 分析软件进行 Meta 分析。

结果:共纳入 16 个研究,Meta 分析结果显示其合并敏感度、特异度及 95% CI 分别为 0.86 (0.84 ~ 0.88)、0.90 (0.88 ~ 0.92)。其 SROC 的曲线下面积(AUC)为 0.9517。

结论:OCT 对原发性青光眼诊断有较高敏感度和特异度,具有很好的临床应用价值。

关键词:光学相干断层扫描;青光眼;诊断性试验;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.13

引用:刘珊,易湘龙. OCT 诊断原发性青光眼价值的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2014;14(11):1963-1967

0 引言

青光眼是一类具有病理性高眼压合并视乳头、视网膜神经纤维损害以及青光眼视野改变的一种致盲眼病。随着我国人口平均寿命的延长和传染性眼病的控制,青光眼也已经处于我国致盲眼病的第二位^[1],另据 Quigley HA(2006 年)^[2]估计到 2020 年全世界青光眼的患者数将达到 7960 万,其中 74% 为开角型青光眼,但在亚洲人种和女性中以闭角型青光眼高发。对于许多类型的青光眼,至今尚无任何预防其发生的方法,也无恢复晚期青光眼视功能的有效措施。因此,青光眼防治的关键在于早期诊断,这对青光眼的治疗和预后起决定性作用。

青光眼的病理学特征表现为视网膜神经节细胞的凋亡和神经纤维的不断丢失,有研究发现其视网膜神经纤维层(RNFL)厚度的改变先于临床可见的视盘及视野改变^[3],即在青光眼发生的早期,RNFL 会出现局限性变薄,因此对 RNFL 的测量可在青光眼不可逆性改变之前进行早期诊断,对于保护患者视功能有着重要的意义。光学相干断层扫描(OCT)是一种新兴的非接触式、非侵入性、高敏感性的眼科影像诊断技术,可对眼组织进行断层成像。OCT 成像的原理与 B 型超声相似,不同的是 OCT 用

光波代替声波;其是一种定量的、客观的检测方法,类似于活体的病理检查。其可对视网膜进行横断面图像,可客观、定量地测量 RNFL 厚度及视盘结构参数,早期发现 RNFL 变薄或缺损及视盘盘沿组织的丧失^[4]。近几年,许多临床试验进一步证明了 OCT 测量 RNFL 厚度诊断青光眼的灵敏度及特异度较高,可作为早期发现及诊断的方法,并且有助于诊断各期青光眼^[5-7]。

本研究采用系统评价的方法评价 OCT 对青光眼诊断效能,通过对相关文献进行诊断性的系统评价,以期对临床工作提供有益启示。

1 对象和方法

1.1 对象 已有明显视野缺损的各种类型青光眼;包括原发性开角型青光眼、原发性闭角型青光眼、激素型青光眼及正常眼压性青光眼。无年龄、种族、性别限制。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 OCT 诊断为青光眼且与金标准进行比较并有分层对应数据的诊断性试验,无论是否采用盲法。以眼底的变化(检眼镜或眼底立体照相)和/或标准自动视野计(Humphrey 或 Octopus)的异常结果为“金标准”。

1.2.2 评价指标 合并敏感度(SEN)、合并特异度(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断性试验比值比(DOR)和合并受试者工作特征曲线(SROC)下面积(AUC)等。

1.2.3 排除标准 (1)未设正常对照组的研究;(2)重复报道;(3)动物实验;(4)数据报道有误或不完整,无法提取四格表的文献。

1.2.4 检索策略 电子检索 CBM、PubMed、超星 Medalink、Web of Science、CNKI、万方数据库。文献检索年限为 2001-01/2013-01。文献语种限制为中英文。英文检索词包括“optical coherence tomography”、“glaucoma”、“sensitivity”、“specificity”、“diagnoses”。中文检索词包括“光学相干断层扫描”、“OCT”、“青光眼”、“灵敏度”、“特异度”、“诊断”。如在 PubMed 中检索文献的检索式为:("optical coherence tomography"[MeSH Terms] OR "optical coherence tomography"[All Fields], # 1) AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields], # 2) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] AND "sensitivity and specificity"[MeSH Terms], # 3)。根据具体数据库调整改变,采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。为了尽量减少漏查文献,同时结合手工检索,并对纳入文献的参考文献进行二次检索。若发现文献再次报道,则纳入最近发表的文献。

1.2.5 文献筛选和资料提取 由两名评价者独立按照预先制定的纳入、排除标准筛选文献,首先阅读所获文献的摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献全文阅读,以确定是否符合纳入标准。在筛选文献过程中,如有不一致,通过协商解决或与第三者讨论解决。提取的信息主要包括:作者、国家、时间、性别、年龄、纳入样本数、试验方法、诊断标准、结果指标(直接或间接通过文章原始数据查到或计算出的敏感度、特异度、真阴性数、假阳性数)。

1.2.6 文献的质量评价 临床试验的方法学质量评价按照 Penny 等制定的 QUADAS 14 个条目评价文献质量^[8],该量表为评价研究诊断试验准确性文献质量的工具。每

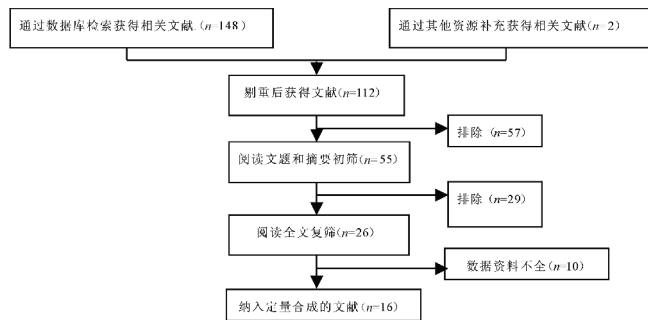


图1 文献检索流程与结果。

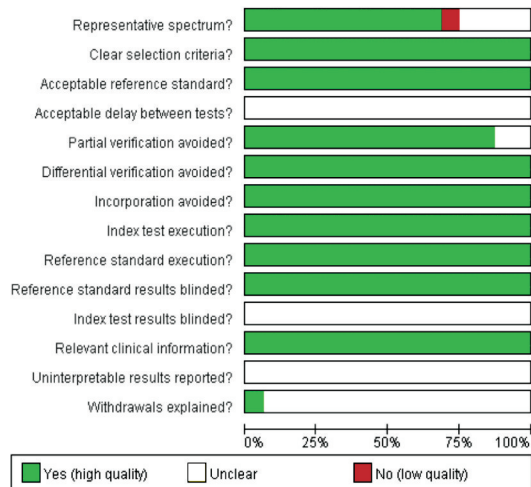


图2 纳入研究的文献质量评价。

一个条目以“是”、“否”、“不清楚”评价,“是”为满足此条标准,“否”为不满足或未提及,部分满足或者从文献中无法得到足够信息的计为“不清楚”。QUADAS 量表是从偏倚(条目 3~7, 10~12, 14)、变异(条目 1, 2)、报告质量(条目 8, 9, 13)三方面对文献进行评价,找出各种偏倚和变异产生的原因。

统计学分析:采用 Meta-Disc 软件进行 Meta 分析。首先进行异质性分析,对各纳入研究结果进行 χ^2 检验,用 I^2 评估异质性的。若各研究间存在异质性较小,则用 Meta-Disc 软件绘制 SROC 曲线,并分析获得相应的 SEN_{合并}、SPE_{合并}、+LR_{合并}、-LR_{合并}、DOR_{合并} 及相应的 95% 可信区间。如存在异质性,用 Meta 回归分析异质性的来源;最后用敏感性分析对所纳入研究稳定性进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检出相关文献 148 篇,符合纳入标准的文献 26 篇,剔除数据资料不全的文章,最终纳入 16 篇^[9-24] 文献均为临床对照试验。文献筛选流程与结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 符合纳入标准的 16 篇文献中,共包括 2310 例受试者,共 2427 眼。其中青光眼组 1136 例 1191 眼,正常对照组 1174 例 1236 眼。纳入研究均采用 OCT 检测 RNFL 厚度,能够获得真阳性、假阴性、假阳性、真阴性、敏感性、特异性,或报道了其中的部分值可推算出敏感性和特异性。如表 1 所示。

2.3 纳入研究的质量评价 根据 QUADAS 质量评价方法评价,并利用 Revman5.0 软件作出柱状图,便于直观地了解文献质量,结果见图 2。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	青光眼组	正常对照组	真阳性	假阳性	真阴性	假阴性
Michael 等	50	39	40	4	35	10
Akiyasu 等	91	81	74	3	78	17
Kouros 等	59	50	50	5	45	9
Budenz 等	63	109	58	16	93	5
Felipe 等	88	78	80	4	74	8
Huang M 等	90	130	78	11	119	12
Jin 等	55	62	47	2	60	8
Eliasb 等	47	42	45	3	39	2
季宝玲	64	101	55	3	98	9
杨昌全等	71	63	65	9	54	6
王晓贞等	67	62	60	12	50	7
吴西施等	53	53	50	2	51	3
Pueyo 等	73	66	48	6	60	25
Christpher	116	113	109	12	101	7
Chen HY 等	80	80	72	16	64	8
Leung 等	124	107	91	16	91	33

2.4 统计分析结果

2.4.1 纳入研究的异质性分析 本研究中统计数据经 Meta-Disc 1.4 软件输出的 ROC 平面散点图呈不典型“肩臂形”(图 3), Spearman 相关系数=0.041, P=0.880, 提示 SEN 与 1 - SPE 呈阴性关联, 不存在阈值效应。进一步需通过计算诊断比值比来讨论是否存在非阈值效应引起的异质性; 该研究的诊断比值比的结果(图 4), 每一个纳入研究的诊断比值比与合并诊断比值比并不在一条直线上分布, 并且可计算出同时 Cochran-Q = 42.64, P = 0.0002, 表明存在非阈值效应引起的异质性。通过 Meta 回归来探讨异质性的来源, 主要是与研究有关的复合变量有关, 本研究主要从试验设计、是否采用盲法、文献质量者三个方面进行讨论, 通过分析计算, 按照所得 P 值的大小逐个剔除后, 最终发现研究间的异质性来源与试验设计有关, 其 RDOR = 2.06, 95% CI 为 (0.24, 18.06)。

2.4.2 Meta 分析结果 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, SEN_{合并}、SPE_{合并}、+LR_{合并}、-LR_{合并}、DOR_{合并}、SROC AUC 分别为 0.86 [95% CI (0.84, 0.88)], 0.90 [95% CI (0.88, 0.92)], 8.61 [95% CI (6.50, 11.40)], 0.14 [95% CI (0.1, 0.2)], 69.28 [95% CI (43.23, 111.03)], 0.9517, 见图 5~9。

2.4.3 敏感度分析 在进行数据资料分析后, 再进行敏感度分析。就是将所纳入的文献数据资料逐个排除后, 再次进行数据分析, 经过将各个研究数据对比发现, 敏感度及特异度的数值变化不大, 说明纳入研究的稳定性较好。

3 讨论

标准自动视野检查 (standard automated perimetry, SAP) 是目前广泛并统一标准化应用的检测手段, 能够精确检测出平均视野缺损的情况, 是诊断原发性青光眼的功能损伤的重要指标^[25]。但青光眼早期视野改变如局限性视野缺损和区域特征性视野缺损仅利用平均视野缺损值这一定量指标观察不够灵敏, 另一方面直接眼底镜检查 and 眼底立体照相为视乳头和 RNFL 形态学诊断方法^[26], 但形态学诊断方法易受检查者工作经验及个人理解等主观

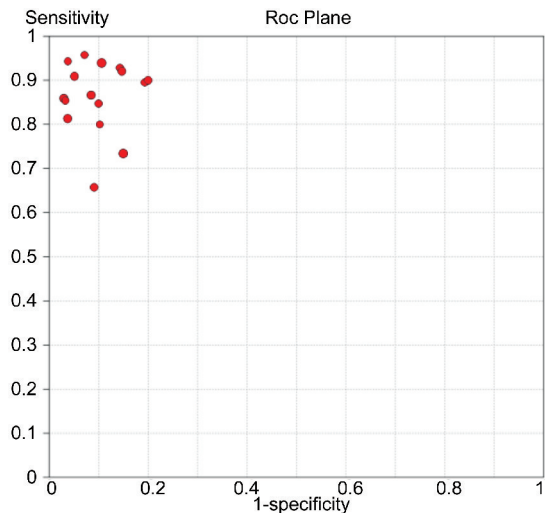


图 3 纳入研究的 ROC 曲线。

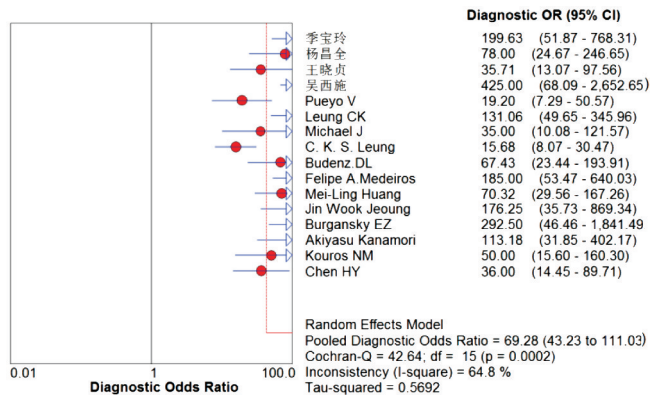


图 4 纳入研究的诊断比值比合并分析。

因素影响, 难以掌握建立统一的检测标准。与既往检查方法相比, OCT 因其有分辨率高、非侵入性、可重复性强等优点, 目前广泛用于青光眼的早期诊断。

本研究纳入文献的质量评价结果表明, 在有关变异的 2 个条目中 (条目 1, 2), 条目 1 (疾病谱组成) 评价为“是”

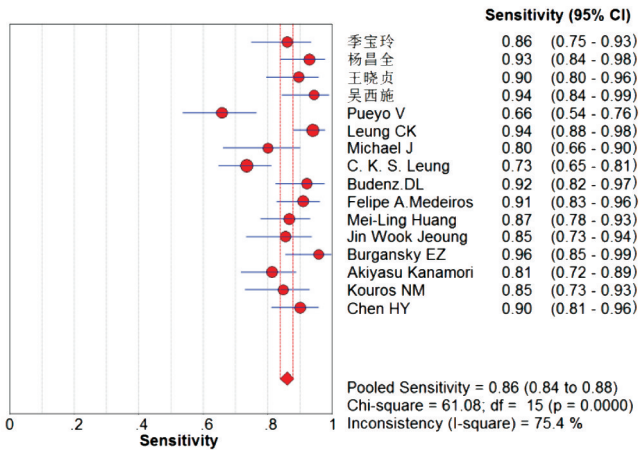


图5 纳入研究的敏感度合并分析。

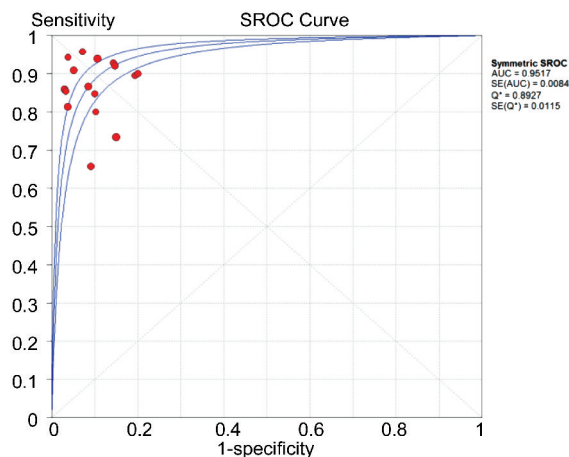


图9 综合受试者工作特征曲线。

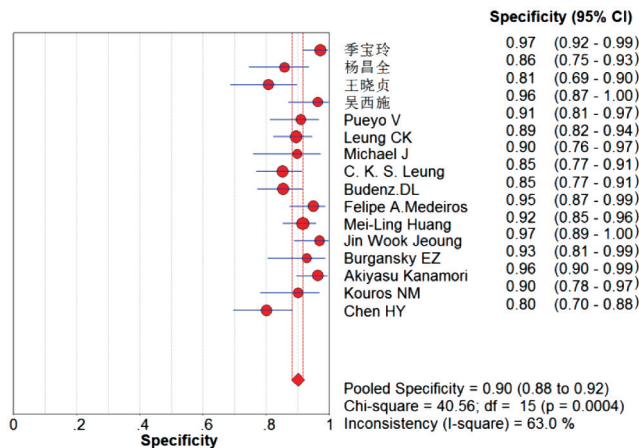


图6 纳入研究的特异度合并分析。

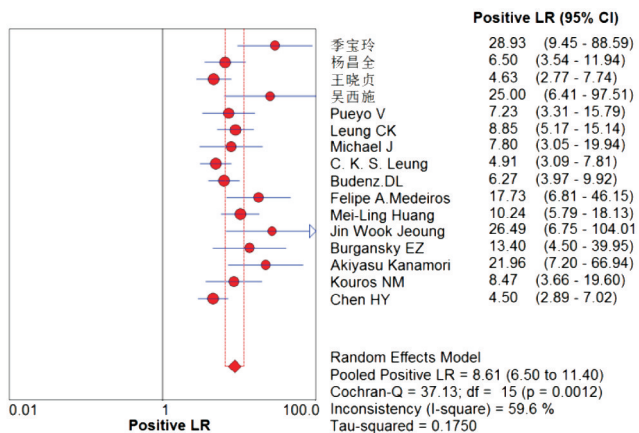


图7 纳入研究的阳性似然比合并分析。

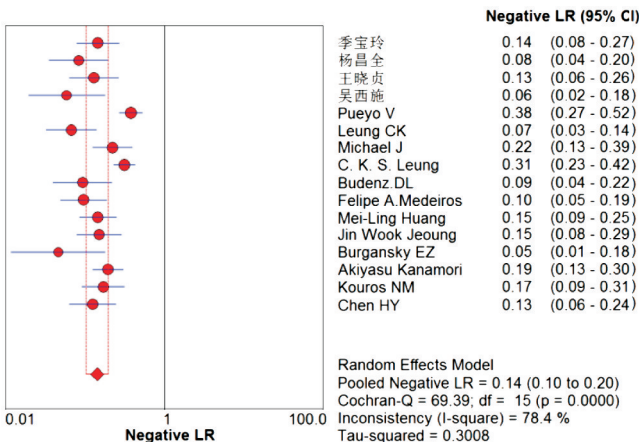


图8 纳入研究的阴性似然比合并分析。

的文献占69%，说明对疾病程度、纳入人群的年龄、性别描述较好，对条目2（选择标准），所有文献均对纳入研究人群的纳入标准和排除标准描述较好。在有关偏倚的9个条目（3~7, 10~12, 14）中：条目3, 6, 7, 10, 12评价为“是”的文献占100%，即在金标准选择、多重参照、待评价试验独立于金标准、待评价试验解释，以及临床判断方面，较好地控制了偏倚；条目4（疾病进展偏倚），其评价为“不清楚”的文献占100%，说明这类偏倚发生的可能性较大；条目5（部分参照偏倚）其评价为“是”的文献占87.5%，说明此类偏倚发生的可能性较小，条目11（金标准解读偏倚）和条目14（退出偏倚）其评价为“不清楚”的文献各占100%和94%，说明在这两方面发生偏倚的可能性较大。在有关报告质量的3个条目评价中，条目8（待评价试验的实施实施）和条目9（金标准实施），评价为“是”的文献均占100%，说明所有文献均报道了试验的实施和操作情况；条目13（无法解释的试验结果的偏倚）其评价为“不清楚”的文献占100%，说明在此方面可能会出现偏倚。

本次 Meta 分析纳入研究间存在异质性，考虑可能为有的病例组和对照组设计上存在一定差异，部分文献包括易混淆病例。此外，研究对象的种族、就医条件、疾病进展程度、是否接受过治疗等差异也可产生异质性。同时检测仪器、操作程序、质量控制以及操作人员操作规程方面每个组成的改变同样会影响结果的准确性。因国际国内关于 OCT 的文献主要是断面研究和病例对照研究，尚缺乏对其鉴别正常、疑似、青光眼患者或早期青光眼效能的长期、多中心、大样本的前瞻性研究，因此希望临床医师对该试验进一步的更加深入的研究。通过本研究可知 OCT 对于原发性青光眼的诊断有较高的敏感性（86%）及特异性（90%）；阳性值表明有患病的可能性，疑似病例的漏诊率仅为14%，对疾病的诊断及筛查有帮助；检测结果为阴性时并不能排除患病的可能性；SROC 曲线下面积为0.9517，根据 SROC AUC 越接近1.0，诊断效能越高，越接近0.5，诊断效能越低^[27]，可见其诊断效能较高，可作为一种早期诊断及筛查手段。

参考文献

1 李凤鸣. 中华眼科学. 北京: 人民卫生出版社 2005; 1583
 2 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma

- worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 3 曹东,贺翔鸽,刘蕊,等. OCT 和 SLP 定量检测视网膜神经纤维层的研究进展. *国际眼科杂志* 2008;8(3):571-574
- 4 成云翠,段宣初,高莉荣,等. OCT3 和 HRT-II 检测视盘参数在青光眼早期诊断中的应用价值. *眼视光学杂志* 2007;9(6):364-368
- 5 Sung KR, Kim DY, Park SB, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116(7):1264-1270
- 6 Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, et al. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(12):2294-2299
- 7 Sihota R, Sony P, Gupta V, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):2006-2010
- 8 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. QUADAS 的制定:用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具. *中国循证医学杂志* 2007;7(4):296-306
- 9 季宝玲. 光学相干断层成像术测量视网膜神经纤维层厚度在青光眼早期诊断中的意义. *国际眼科杂志* 2007;7(4):1019-1021
- 10 杨昌全,周明敏,夏朝华. 光学相干断层扫描仪测量视网膜视盘周边区神经纤维层与黄斑厚度对青光眼的诊断价值. *中国现代医学杂志* 2011;21(11):1404-1406,1409
- 11 王晓贞,李树宁,吴葛玮,等. 频域 OCT 视盘形态及神经纤维层厚度参数在青光眼诊断中的作用. *中华实验眼科杂志* 2011;29(9):820-824
- 12 吴西施,徐亮,张莉,等. 用谱域 OCT 检测青光眼局限性视网膜神经纤维层缺损. *眼科* 2010;19(1):14-18
- 13 Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg retina tomograph, optical coherence tomograph, and scanning laser polarimeter in open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16(2):173-177
- 14 Leung CK, Choi N, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117(12):2337-2344
- 15 Chen HY, Huang ML, Hung PT. Logistic regression analysis for glaucoma diagnosis using Stratus Optical Coherence Tomography. *Optom Vis Sci* 2006;83(7):527-534
- 16 Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, et al. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):140-145
- 17 Leung CK, Yung WH, Ng AC, et al. Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2004;13(6):479-485
- 18 Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112(1):3-9
- 19 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
- 20 Huang ML, Huang JJ. Glaucoma detection using adaptive neuro-fuzzy inference system. *Expert Syst Appl* 2007;32(2):458-468
- 21 Jeoung JW, Park KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005;112(12):2157-2163
- 22 Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Chu T, et al. Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: a preliminary study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4147-4152
- 23 Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):513-520
- 24 Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, et al. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137(2):228-235
- 25 Weinreb RN, Zangwill LM. Imaging technologies for assessing neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 1999;9 Suppl 1:S40-43
- 26 Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43(4):293-320
- 27 Miller SW, Sinha D, Slate EH, et al. Bayesian adaptation of the summary ROC curve method for meta-analysis of diagnostic test performance. *J Data Sci* 2009;7(3):349-364