

# 视网膜神经纤维层及黄斑厚度不对称参数在 POAG 早期诊断中的应用

吴蓉, 周紫霞, 傅培, 李金瑛

基金项目: 深圳市科技计划项目 (No. JCYJ20140415162338819)  
作者单位: (518035) 中国广东省深圳市, 北京大学深圳医院眼科  
作者简介: 吴蓉, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床眼科。  
通讯作者: 李金瑛, 博士, 主任医师, 科室副主任, 研究方向: 白内障屈光手术和青光眼。Ljy19692004@aliyun.com  
收稿日期: 2016-12-13 修回日期: 2017-03-13

## Application of asymmetric parameters of retinal nerve fiber layer and macular thickness in early diagnosis of primary open angle glaucoma

Rong Wu, Zi-Xia Zhou, Pei Fu, Jin-Ying Li

Foundation item: Science and Technology Plan Project (No. JCYJ20140415162338819)

Department of Ophthalmology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-Ying Li. Department of Ophthalmology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China. Ljy19692004@aliyun.com

Received: 2016-12-13 Accepted: 2017-03-13

### Abstract

• AIM: To report the application of asymmetric parameters of retinal nerve fiber layer and macular thickness in early diagnosis of primary open angle glaucoma.

• METHODS: The clinical study included 100 eyes of 50 normal subjects and 100 eyes of 50 unilateral early primary open angle glaucoma. The mean field defect (MD) and pattern standard deviation (PSD) were recorded using a Humphrey perimeter. All eyes underwent Cirrus HD-OCT for thickness of total, inferior, superior retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular, then calculated their intereye difference and intraeye difference respectively (posterior pole asymmetry parameters analysis). The area under curve (AUC) was calculated for all OCT parameters.

• RESULTS: In addition to the difference in the intraocular RNFL thickness around optic disc ( $P = 0.265$ ), the parameters of the RNFL thickness, macular thickness, intereye difference of superior / inferior / total macular thickness, intraocular superior / inferior difference of macular thickness were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AUC of the total thickness of RNFL was 0.827. The sensitivity of the intereye RNFL thickness difference was the highest, with a 95% specificity of 67%. The mean AUC of the total macular thickness was 0.822. The AUC of the intereye difference of macular thickness was 0.777.

• CONCLUSION: The asymmetric analysis of retinal thickness in the posterior pole provides a good diagnostic performance for patients with early POAG, similar to the diagnostic accuracy of RNFL thickness. However, intraocular asymmetric analysis parameters perform poorly and require further refinement before they are used for early unilateral glaucoma diagnosis.

• KEYWORDS: retinal nerve fiber layer; early; glaucoma; asymmetric analysis

Citation: Wu R, Zhou ZX, Fu P, et al. Application of asymmetric parameters of retinal nerve fiber layer and macular thickness in early diagnosis of primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(4):687-690

### 摘要

目的: 研究视网膜神经纤维层及黄斑厚度不对称参数在原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)早期诊断中的应用。

方法: 临床研究对象包括正常受试者 50 例 100 眼和单侧早期 POAG 的患者 50 例 100 眼, 使用 Humphrey 视野计记录视野平均缺损 (MD) 和模式标准差 (PSD)、Cirrus HD-OCT 扫描视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度、黄斑厚度, 并进行后极部不对称参数分析, 后者主要为双眼 RNFL 厚度及黄斑厚度的比较、眼内上/下方 RNFL 厚度的比较, 眼内上/下方黄斑厚度的比较, 并计算所有 OCT 参数的曲线下面积 (AUC)。

结果: 除眼内上/下方视盘 RNFL 厚度差值比较无统计学意义 ( $P = 0.265$ ), 两组研究对象视盘 RNFL 厚度、黄斑厚度、双眼上方/下方/总体 RNFL 厚度或黄斑厚度的不对称性差异、眼内上/下方黄斑厚度的差值均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。视盘 RNFL 总体厚度的 AUC 值为 0.827。视盘 RNFL 总体厚度差值的敏感性最高, 95% 特异性的敏感度为 67%。黄斑总体厚度平均值的 AUC 值为 0.822。黄斑厚度差值的 AUC 值为 0.777。

结论: 后极部视网膜厚度不对称参数分析对早期 POAG 患者提供了良好的诊断效能, 且与 RNFL 厚度的诊断精度相似。然而, 眼内不对称分析参数表现不佳, 需要在其用于早期单侧青光眼诊断之前进一步细化。

关键词: 视网膜神经纤维层; 早期; 青光眼; 不对称性分析  
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.24

引用: 吴蓉, 周紫霞, 傅培, 等. 视网膜神经纤维层及黄斑厚度不对称参数在 POAG 早期诊断中的应用. 国际眼科杂志 2017; 17(4): 687-690

## 0 引言

青光眼的特点为视网膜神经节细胞及其轴突的渐进性变性所导致的视网膜神经纤维层的变薄<sup>[1]</sup>。且当作为“金标准”的标准自动视野计检测到最小暗点之前,通常有30%~50%视网膜神经节细胞已经丢失。由于50%的视网膜神经节细胞位于黄斑区,所以这一区域为检测早期青光眼的重要区域。OCT广泛应用于青光眼的诊断,主要表现在可以客观测量视盘、视网膜神经纤维层(RNFL)厚度及黄斑厚度参数<sup>[2-6]</sup>。Cirrus HD-OCT作为一种最新的高分辨率(8~10 $\mu$ m)的横截面断层扫描影像学检查,还可以进行后极部不对称参数分析,包括双眼不对称性、眼内上下方不对称性、黄斑上方及上方RNFL平均厚度、黄斑下方及下方RNFL平均厚度、总体黄斑厚度、RNFL总体厚度。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)的一个很显著的特点就是双眼结构或功能的不对称改变,包括眼内压<sup>[7]</sup>、中央角膜厚度<sup>[8]</sup>、盘沿宽度<sup>[9]</sup>、视野丢失的程度<sup>[10]</sup>等。较典型的具有早期青光眼诊断意义的不对称改变是一眼视乳头下极的盘沿变窄、双眼C/D之差 $>0.2$ <sup>[11]</sup>,或上/下方视野的视觉敏感度差异<sup>[12]</sup>。由此推测不对称参数更具临床优势,因为这些测量指标是将同一受试者的对侧眼或同一眼对侧结构进行比较,不受年龄、种族、性别、血糖等个体差异情况的影响。但是目前关于后极部不对称参数与早期POAG的相关性分析的文献报道非常有限。由于不对称是本研究的基本前提,我们以单侧早期POAG患者为研究对象,探索后极部不对称参数在早期青光眼患者的诊断效能。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2014-07/2016-06就诊于北京大学深圳医院眼科门诊的早期POAG患者50例100眼,诊断标准:(1)房角开放;(2)青光眼性视盘改变(视杯扩大、视盘切迹、盘沿丢失等);(3)相对应区域的RNFL变薄和青光眼性视野缺损(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 $P<0.01$ ;同时青光眼半视野检查显示异常)。同一受试者双眼中仅1眼满足早期POAG标准,另一眼为正常眼。选取门诊常规眼部检查的年龄匹配的50例100眼作为正常对照组,纳入标准:房角开放、眼压 $<22$ mmHg,过去无高眼压病史,无青光眼家族史、双眼视盘形态及视野正常,正常组的眼别通过随机数字表随机选取。所有患者的检查都由经验丰富的青光眼专家完成,均接受完整的眼科检查,包括最佳矫正视力、屈光度、Goldmann压平眼压计测量、裂隙灯显微镜、前房角镜检查、视盘和视网膜神经纤维层立体照检查、Humphrey视野计标准阈值检测程序。所有病例的纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,视力或矫正视力 $\geq 0.1$ ,房角镜下检查房角开放、正常,无角膜或巩膜病理性改变(因可能影响眼压测量),屈光不正范围为 $\pm 5$ D球镜和 $\pm 3$ D柱镜,无准分子屈光角膜手术或抗青光眼手术史。排除标准:影响成像的屈光间质混浊,最近6mo内曾行眼内手术,除青光眼外的可能影响视野及OCT检测结果的视网膜或神经系统疾病。两组患者性别、年龄比较无统计学差异(均 $P>0.05$ )。与正常对照组比较,早期POAG患者表现出更差的视野指数(包括平均缺损、模式标准差),见表1。

**1.2 方法** 所有图像都通过散瞳后Zeiss Cirrus HD-OCT扫描获得。所有受试者均进行黄斑模块和视盘模块扫描。视盘模块包含200 $\times$ 200个轴向扫描,以视盘为中心,直径3.46mm圆周的RNFL厚度测量。黄斑模块包含512个水

平B扫描,每个B扫描由128个A扫描构成,测量范围6mm $\times$ 6mm。信号强度 $\geq 8$ 的图像才进行分析储存。RNFL厚度及黄斑厚度的主要参数有:上方厚度、下方厚度、总体厚度。后极部视网膜厚度的不对称参数为双眼RNFL厚度及黄斑厚度的比较、眼内上/下方RNFL厚度及黄斑厚度的比较。所有的OCT扫描都需要进行双眼扫描,并根据对侧眼的数据来进行双眼的不对称参数分析。根据入院标准对侧眼一般为正常眼,其数据不需要打印。

统计学分析:采用SPSS19.0软件。正常组与对照组的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。计量资料之间采用独立样本 $t$ 检验,计数资料采用卡方检验。AUC值用于评估各测量参数与早期POAG的关系,并确定特异性在80%和95%时的灵敏度。受试者操作曲线(ROC)被用来描述利用Cirrus HD-OCT从健康眼睛筛选早期青光眼患者的能力。受试者工作特性曲线下面积以敏感度为纵坐标,假阳性率为横坐标,计算各个参数的受试者工作特征曲线下面积(AROC),AROC越大(越接近1)则诊断价值越大,AROC $\leq 0.5$ 则无诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视盘RNFL厚度及不对称参数比较** 两组研究对象视盘RNFL厚度参数的平均值、双眼视盘上方/下方/总体RNFL厚度的不对称性差异及眼内视盘上/下方RNFL厚度的不对称性差异见表2。除眼内视盘RNFL厚度差值无统计学意义( $P=0.265$ ),其余组间各参数均有统计学意义( $P<0.05$ )。曲线下面积(AUC)和所有参数固定的特异性敏感度如表2所示,眼内视盘厚度差值的AUC值为0.558,视盘上方RNFL平均厚度的AUC值为0.952。视盘RNFL总体厚度差值的敏感性最高,95%特异性的敏感度为67%。

**2.2 黄斑厚度及不对称参数比较** 两组研究对象黄斑厚度参数的平均值及黄斑后极部不对称参数的平均值,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。所有黄斑厚度参数及黄斑不对称性参数的AUC值及固定敏感度见表3。眼内黄斑厚度差值平均值的AUC值为0.566,双眼黄斑总体厚度平均值的AUC值为0.822。下方黄斑厚度均值的95%特异性的敏感度最高,为53%。

## 3 讨论

POAG是一类以视网膜神经节细胞及其纤维的进行性丧失为病理基础,引起特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的不可逆性致盲眼病。因其发病隐匿、进展缓慢、不易早期发现,所以如何早期识别POAG及监测其进展是早期治疗、避免不可逆盲的关键。综合国内外文献报道,POAG目前仍没有理想的单一指标或完整的预测和监测方案。目前早期诊断青光眼主要依靠视盘改变和视乳头旁RNFL厚度的变薄。随着高分辨率Cirrus HD-OCT的出现,可以客观、定量地测量RNFL厚度和黄斑厚度,具有良好稳定性与重复性,允许我们在活体上对视网膜进行近似病理学切片的分层观察,为早期诊断青光眼、监测视神经损害及指导青光眼的治疗提供了新的思路。较多的文献已经显示OCT测量视盘周围RNFL厚度和黄斑厚度对早期青光眼具有较好的诊断价值<sup>[13]</sup>,但是,目前已发表的文献中所使用的研究方法都有一个共同点,即以OCT测量的原始数据与性别、年龄、屈光状态相匹配的正常人

表1 两组患者一般资料比较

分组	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别(男:女,例)	MD( $\bar{x}\pm s$ ,dB)	PSD( $\bar{x}\pm s$ ,dB)
早期 POAG	50	41.44±9.92	28 :22	-2.81±1.88	4.35±2.42
正常组	50	42.44±11.33	20 :30	-0.92±0.70	1.43±0.51
$\chi^2/t$		0.47	0.16	6.677	-8.354
<i>P</i>		0.421	0.436	<0.01	<0.01

表2 两组患者视网膜 RNFL 厚度参数、AUC 值及敏感度值

参数	RNFL 厚度( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )		<i>t</i>	<i>P</i>	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度(%)	
	早期 POAG 组	正常组					80% 特异性	95% 特异性
RNFL 总体厚度	82.4±14.7	99.0±10.0	6.61	0.032	0.827	0.747 ~ 0.906	68	52
RNFL 上方厚度	83.4±16.6	122.8±17.4	11.54	0.047	0.952	0.915 ~ 0.988	66	52
RNFL 下方厚度	96.5±29.3	129.2±17.4	6.79	<0.01	0.823	0.739 ~ 0.907	68	66
RNFL 总体厚度差值	12.6±7.1	3.0±2.2	-9.16	<0.01	0.885	0.817 ~ 0.953	79	67
RNFL 上方厚度差值	19.0±12.8	10.3±7.6	-4.14	0.001	0.708	0.605 ~ 0.811	55	40
RNFL 下方厚度差值	19.4±17.4	8.4±7.2	-4.14	<0.01	0.709	0.609 ~ 0.810	49	30
眼内 RNFL 厚度差值	18.7±17.2	15.2±13.5	-1.15	0.265	0.558	0.445 ~ 0.671	23	8

表3 两组患者黄斑厚度参数、AUC 值及敏感度值

参数	黄斑厚度( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )		<i>t</i>	<i>P</i>	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度(%)	
	早期 POAG 组	正常组					80% 特异性	95% 特异性
黄斑总体厚度	261.7±19.8	282.0±11.7	6.25	0.002	0.822	0.738 ~ 0.907	72	55
黄斑上方厚度	261.6±19.8	284.7±12.2	5.62	0.002	0.779	0.687 ~ 0.872	66	45
黄斑下方厚度	248.5±20.7	269.5±11.6	6.25	<0.01	0.808	0.721 ~ 0.895	60	53
黄斑厚度差值	13.8±12.9	5.0±5.0	-4.54	<0.01	0.777	0.686 ~ 0.868	64	39
黄斑上方厚度差值	12.9±9.1	6.8±5.5	-4.08	0.001	0.731	0.632 ~ 0.830	57	38
黄斑下方厚度差值	13.6±13.6	6.4±5.8	-3.46	<0.01	0.656	0.546 ~ 0.767	53	30
眼内黄斑厚度差值	18.8±12.9	15.2±8.9	-1.61	0.043	0.566	0.453 ~ 0.679	34	17

对照<sup>[14]</sup>,关于受试者本身双眼或眼内视网膜厚度及黄斑厚度的不对称改变与 POAG 的相关性分析却鲜见报道。

我们的研究表明,最好的不对称参数与 RNFL 厚度参数同样能较好地早期 POAG 患者从正常受试者区分开来。具体来说,上方 RNFL 厚度、RNFL 总体厚度、双眼黄斑厚度差值、双眼 RNFL 厚度差值的 ROC 曲线下面积均接近 0.8 甚至超过 0.9。识别早期 POAG 患者最敏感的参数是双眼 RNFL 厚度不对称参数(80% 特异性时敏感度为 79%;95% 特异性时敏感度为 67%)。总体来看,视盘周围 RNFL 测量参数比黄斑测量参数有较强的青光眼早期诊断价值,这与 Na 等<sup>[15]</sup>的报道一致。双眼及眼内不对称性差异的最佳参数比较,双眼 RNFL 总体厚度差值的 AUC 值为 0.885,黄斑厚度差值的 AUC 值为 0.777。鉴于 RNFL 总体厚度通常被认为是频域 OCT 在青光眼早期诊断中的有效参数,但双眼 RNFL 厚度不对称性研究在目前已发表的文献中还没有得到足够关注。我们的这项研究表明,RNFL 不对称参数具有与 RNFL 厚度参数相近的诊断效能,标志着 RNFL 不对称参数具有很大的临床前景。如果在其他研究中也得到验证,此参数可以很容易被纳入到临床实践中,因为正常人双眼 RNFL 厚度已经纳入数据库。是否以及如何将 RNFL 厚度参数和 RNFL 不对称参数联合使用或独立应用,从而提高早期 POAG 的诊断效能,在这份研究中因为课题设计的局限还不能得到充分阐述,但这个问题还有进一步的研究前景。相反,眼内 RNFL 和黄斑不对称参数在本研究中的诊断能力最差,前

者的 AUC 值为 0.558(80% 特异性的敏感度为 23%),后者的 AUC 值为 0.556(80% 特异性的敏感度为 34%),这可能与其变异性较高有关,这与之前 Um 等<sup>[16]</sup>及 Inuzuka 等<sup>[17]</sup>的报道相吻合。因此,我们这项研究提示双眼 RNFL 厚度不对称参数对识别早期青光眼有重要的临床作用,而眼内 RNFL 厚度和黄斑厚度不对称参数对协助诊断青光眼意义不大。与之前的报道一致,青光眼组的 RNFL 厚度和黄斑厚度均比正常对照组薄<sup>[18-19]</sup>,黄斑总体厚度的 ROC 曲线下面积与 RNFL 总体厚度的 ROC 曲线下面积相当。双眼黄斑厚度的不对称参数比其他同行报道的黄斑厚度不对称参数的诊断精度要低<sup>[16]</sup>,这种差异可能是因为研究方法有区别,后者将黄斑分成若干内部和外部区域,并将相应的区域与眼内对侧区域对比,我们的研究仅仅使用上方及下方黄斑厚度的差值绝对值进行比较。

总之,我们发现后极部视网膜厚度不对称参数分析对早期 POAG 患者提供了良好的诊断效能,且与 RNFL 厚度的诊断精度相似。而且 Kochendorfer 等<sup>[20]</sup>已经证明了后极部视网膜不对称参数的良好重复性。但是本研究因为病例筛选的局限性,仅选择单眼早期 POAG 的患者作为研究对象,所以存在样本量小等不足之处,因此进一步的深入研究还需要更大、多中心的样本,从而更准确地发现早期 POAG 患者双眼视盘 RNFL 厚度及黄斑厚度的不对称性变化,早期诊断青光眼。

#### 参考文献

1Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, et al. Relationship between visual

field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):258-263

2 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

3 Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, *et al.* Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):39-43

4 Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection by stratus OCT. *J Glaucoma* 2007;16(3):302-306

5 Parikh RS, Parikh S, Sekhar GC, *et al.* Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114(12):2238-2243

6 Nouri MK, Nikkhou K, Hoffman DC, *et al.* Detection of early glaucoma with optical coherence tomography (Stratus OCT). *J Glaucoma* 2008;17(3):183-188

7 Williams AL, Gatla S, Leiby BE, *et al.* The value of intraocular pressure asymmetry in diagnosing glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(3):215-218

8 Iester M, Telani S, Fezzotti P, *et al.* Differences in central corneal thickness between the paired eyes and the severity of the glaucomatous damage. *Eye* 2012;26(11):1424-1430

9 Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43(4):293-320

10 Levine RA, Demirel S, Fan J, *et al.* Asymmetries and visual field summaries as predictors of glaucoma the ocular hypertension treatment study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3896-3903

11 Armaly MF. Cup-disc ratio in early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1969;26(1):526-533

12 Susanna R, Nicoletta MT, Soriano DS, *et al.* Automated perimetry: a study of the glaucoma hemifield test for the detection of early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* 1994;3(1):12-16

13 Seong M, Sung KR, Choi EH, *et al.* Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1446-1452

14 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL. Cirrus OCT Normative Database Group. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *Am J Ophthalmol* 2011;151(3):514-521

15 Na JH, Sung KR, Baek S, *et al.* Macular and retinal nerve fiber layer thickness: which is more helpful in the diagnosis of glaucoma? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8094-8101

16 Um TW, Sung KR, Wollstein G, *et al.* Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1139-1144

17 Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, *et al.* Macular retinal thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. *J Glaucoma* 2013;22(1):60-64

18 Huang JA, Pekmezci M, Mesiwala N, *et al.* Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner layer retinal thickness in glaucoma diagnosis with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20(2):87-94

19 Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, *et al.* Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20(4):252-259

20 Kochendrfer L, Bauer P, Funk J, *et al.* Posterior pole asymmetry analysis with optical coherence tomography. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231(4):368-373