

海德堡视网膜断层扫描仪测量黄斑厚度的可重复性研究

梁远波 徐亮 余秋蓉 陈建华 朱思泉 郭淑珍

【摘要】 目的 对海德堡视网膜断层扫描仪(HRT)黄斑水肿分析软件(MEM)进行黄斑厚度测量的可重复性评价。方法 对 62 名正常人(9~68 岁)用 HRT-Ⅰ 黄斑程序进行检查,对黄斑部视网膜信号宽度、中心凹视网膜信号宽度和黄斑水肿指数进行均数分析、*t* 检验和相关分析,对个体内重复测量的变异性采用变异系数、95% 耐受限(TC)、类内相关系数(ICC)进行研究。结果 正常人的黄斑部视网膜信号宽度为(0.734±0.236) mm,中心凹视网膜信号宽度为(0.781±0.243) mm,平均水肿指数 E=(1.169±0.619)。各参数的重复测量变异系数分别为:视网膜信号宽度(8.7±6.8)%,中心凹视网膜信号宽度(8.5±6.7)%,平均水肿指数(15.6±13.9)%;个体内连续重复测量发生改变的 95%TC 分别为,视网膜信号宽度 0.131(8.9%);中心凹信号宽度 0.137(10.5%);平均水肿指数 0.198(7.4%)。同一操作者对同一个体进行多次重复测量的 ICC 分别为:黄斑区视网膜信号宽度 0.950;中心凹信号宽度 0.949;平均水肿指数 0.898。结论 海德堡视网膜断层扫描仪 MEM 软件,具有无创、快速、可重复性较好等特点,为视网膜厚度相关的黄斑疾病的客观定量监测提供了一种新的手段。

【关键词】 视网膜解剖学和组织学; 黄斑/解剖学和组织学; 显微镜检查,共焦

中图分类号:R322.91 R770.43

Reproducibility of Heidelberg retinal tomograph measuring the macular retinal thickness LIANG Yuan-bo, XU Liang, YU Qiu-rong, et al, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Institute of Ophthalmology, Capital University of Medical Science, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Liang, Email: ybliang@vip.sina.com

【Abstracts】 Objectives To evaluate the reproducibility of Heidelberg retina tomograph (HRT) macular edema module (MEM) measuring the macular retinal thickness. **Methods** Sixty-two healthy volunteers (9-68 years old) were examined by HRT-II procedure. The retinal signal width (SW) at macula and fovea and macular edema index (E) were recorded for *t*-test, Pearson linear-correlation analysis. Intra-subject variation repeatedly measured was analyzed with coefficient of variation, 95% tolerance limits of change (TC), and intra-class coefficient of correlation (ICC). **Results** In healthy individuals, retinal SW was (0.734±0.236) mm at macula, and (0.781±0.243) mm at fovea; macular E was (1.169±0.619). The coefficient of variation repeatedly measured: retinal SW was (8.7±6.8)%, retinal SW at the fovea was (8.5±6.7)%, and the average was (15.6±13.9)%; 95%TC of intra-subject sequential repeated measurement was 0.131 (8.9%) of retinal SW, 0.137 (10.5%) of fovea SW, and 0.198 (7.4%) of average E. ICC of one individual repeatedly measured by one operator was 0.950 of macular SW, 0.949 of fovea SW, and 0.898 of average edema index. **Conclusions** HRT-II MEM is noninvasive, fast and highly reproducible, which provides a new technique to monitor the objective quantification of macular diseases related to retinal thickness.

【Key word】 Retina/anatomy & histology; Macula lutea/anatomy & histology; Microscopy, confocal

黄斑区是视觉功能最为敏感的部位,对黄斑水肿的评价,无论是采用接触性的还是非接触性的立体眼底观察或者裂隙灯前置镜观察方法,均依靠检查者对视网膜厚度的主观解释^[1,2],常不能进行客观量化,因此对于早期的视网膜增厚难以识别,而且主观的视网

膜厚度评价难以判断随访中的变化。1998 年 Hudson^[3]首先报告运用海德堡视网膜断层扫描仪(HRT)进行黄斑视网膜厚度的测量,获得较好的结果,正常人与黄斑水肿患者的视网膜厚度存在较大的差异,但未报告该仪器进行定量测量的可重复性。最近,海德堡公司在 HRT-Ⅰ 的基础上开发了新的黄斑水肿的检测软件(HRT-Ⅰ, MEM)。我们利用该软件

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心(梁远波、徐亮、陈建华、朱思泉);中山大学中山眼科中心(余秋蓉)
通讯作者:徐亮,Email: ybliang@vip.sina.com

于 2002 年 12 月至 2003 年 3 月对一组正常人进行了黄斑的定量检测,对其可重复性进行了评价。

1 对象和方法

1.1 对象

来自同仁眼科中心的正常志愿者,试验前均口头告知关于本试验的目的和可能危害,受试者完全知情并同意参加本试验。入选标准:(1)年龄:8~70 岁;(2)矫正视力在 1.0 以上,屈光度 ± 3.00 D 内;(3)除外角膜混浊、眼底疾病和近期眼部手术史;(4)本人和一级亲属中无糖尿病和青光眼等可能影响视网膜厚度的疾病。剔除标准:患者固视不佳,图像质量不清晰。

共 70 名正常志愿者入选本研究,62 人进入统计分析,另外 8 人中,1 人固视不佳,3 人因图像获取时发现黄斑前玻璃体混浊,4 人图像模糊最终被剔除。入选的 62 人最终被剔除均选取右眼进行分析,年龄为 9~68 岁,平均年龄(36.0 \pm 10.8)岁,屈光度均在 ± 3.00 D 以内,裸眼视力 1.0 以上者 38 只眼(61.2%),裸眼视力 0.6 以上者 49 只眼(79%),4 例患者存在轻度的白内障,但裸眼视力 0.8,矫正视力 1.0~1.2。

1.2 检查方法

采用 HRT-II MEM 对黄斑图像进行采集,每只眼扫描 3 次,图像质量由两位专业人员进行评价,清晰者入选,以右眼为观察眼,观察变量为黄斑区信号宽度(SW)和水肿指数(E)。操作者根据反射图像的黄斑中心凹特征确定中心点后,HRT 自动将以中心凹为圆心、半径以 500 μ m 作为黄斑区观察范围,与糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组推荐的用于判断临床意义的黄斑水肿范围相一致。

1.3 统计学方法

黄斑区视网膜厚度测量参数分布情况进行描述性统计分析,用连续 3 次个体内重复测量的各参数的变异系数(CV)、95%可耐受限(TC)和类内相关系数

(ICC)作为可重复性的表达指标。重复测量时,有两种变异成份存在,即个体间各参数测量值得差异和个体内重复测量值得差异。ICC 的计算公式为: $\sigma_b^2/(\sigma_b^2 + \sigma_e^2)$,其中 σ_b^2 代表个体间测量值的总体方差, σ_e^2 代表个体内测量的总体方差。后者受重复测量间误差的影响,它的值越小,ICC 值越大,表明结果越稳定,在一定程度上反映重复因素间的稳定性^[4,5]。95%TC 是指同一测量指标进行重复测量的标准差除以该指标所有测量值的极差,再乘以 1.96(即 95%的区间),可根据其范围的大小,确定随访测量时的变化是系统测量的正常波动还是真的发生了变化^[6,7]。

2 结果

2.1 正常人黄斑定量测量值及其变异

黄斑部视网膜信号宽度为(0.734 \pm 0.236) mm,正常人群中该参数变异系数为 32.1%,中心黄斑区视网膜信号宽度(0.781 \pm 0.243) mm,正常人群中该参数变异系数为 31.1%,平均水肿指数 E=1.169 \pm 0.619,正常人群中该参数变异系数 52.9%(表 1)。

2.2 个体内重复测量的可重复性

个体内重复测量的变异系数(表 2),分别为:黄斑区视网膜信号宽度(8.7 \pm 6.8)%,中心凹视网膜信号宽度(8.5 \pm 6.7)%,平均水肿指数的变异系数为(15.6 \pm 13.9)%。个体内连续重复测量发生改变的 95%耐受限(95%TC)分别为:黄斑区信号宽度 0.131(8.9%);中心凹信号宽度 0.137(10.5%);平均水肿指数 0.198(7.4%)。同一操作者对同一个体进行多次重复测量的类内相关系数 ICC 分别为:黄斑区信号宽度 0.950;中心凹信号宽度 0.949;黄斑水肿指数 0.898。

3 讨论

HRT 主要用于青光眼的视盘分析,利用的是多层激光聚焦平面的高度信息,进而重建为三维的视盘表

表 1 正常人黄斑厚度测量值及其变异

测量参数	样本量(n)	极差(range)	$\bar{x}\pm s$	变异系数 CV(%)	95%置信区间
平均信号宽度(mm)	62	0.48~1.56	0.734 \pm 0.236	32.2	0.271~1.197
中心凹信号宽度(mm)	62	0.54~1.61	0.781 \pm 0.243	31.1	0.305~1.257
黄斑水肿指数	62	0.48~3.71	1.169 \pm 0.619	52.9	0~2.382

表 2 HRT 重复测量正常人黄斑视网膜厚度的个体内变异

测量参数	样本量(n)	均数(\bar{x})	极差(Range)	标准差(s)	变异系数(%) CV(95%CI)	95%耐受限 (95%TC)	类内相关系数 (ICC)
平均信号宽度(mm)	62	0.734	0.400~1.87	0.067	8.7(0~0.220)	0.131	0.950
中心凹信号宽度(mm)	62	0.781	0.450~1.75	0.070	8.5(0~0.216)	0.137	0.949
平均水肿指数	62	1.169	0.310~5.57	0.198	15.6(0~0.428)	0.198	0.898

面地形图信息。原则上也可用于黄斑区疾病的分析,因此,有文献对黄斑病变进行了分析,并有一些有益的发现^[8-10],但只能根据视网膜表面的相对高度进行观察和分析,不能分析视网膜的厚度。HRT-ILM 软件是专用于黄斑分析的软件,其测量原理与 HRT- I 进行视盘分析的原理不一样;HRT 发射的激光光束随着聚焦平面从玻璃体视网膜内界膜向视网膜沿 Z 轴纵向移动时,光反射信号强度逐渐增加,到达视网膜表面时为最大光反射强度,而在视网膜内层由于漫反射视网膜的信号强度逐渐减弱。有研究发现,当黄斑水肿时,视网膜的光反射信号宽度增加,与视网膜的水肿存在明显的相关性,因而视网膜光反射信号宽度可用于反映视网膜的厚度。

我们研究正常人中,HRT- I MEM 进行黄斑区视网膜厚度测量的参数变异较大。黄斑部平均视网膜信号宽度的变异系数为 32.1%,黄斑中心凹视网膜信号宽度的变异系数为 31.1%,黄斑水肿指数的变异程度为 52.9%。正常人群中黄斑区视网膜的信号宽度最大值可为最小值的 3~4 倍,黄斑水肿指数最大值可为最小值的 8 倍。Hudson 等^[3]的研究中,正常人信号宽度为 0.278~0.444,较本研究值低,但其个体间($n=14$)变异也较大。在光相干断层扫描仪和视网膜厚度分析仪的研究中也同样表明正常人群中黄斑区视网膜厚度的变异为 9.6%~17.2%^[11,12]。因而,单凭上述参数对黄斑水肿的诊断、检查很难得出具有较好的敏感性和特异性的结论。因此,黄斑水肿的检测应重点在于同一患者自身的前后对照。

由同一操作者对同一对象进行连续 3 次检查,得到 HRT-II MEM 的个体内的变异系数(相当于系统可重复性)。其结果分别为:信号宽度(8.7 ± 6.8)%(95%CI 为 0.0%~22.0%),中心凹视网膜信号宽度(8.5 ± 6.7)%(95%CI 为 0.0%~21.6%),平均水肿指数的变异系数为(15.6 ± 13.9)%(95%CI 为 0.0%~42.8%)。由于黄斑水肿指数变异较大,不适宜作为黄斑定量测量的观测指标。为了便于随访,我们采用了 95%TC 这一指标,表 2 说明当下一次随访的数据超出极差的 8.9%~10.5%的范围时,我们便可以 95%的置信程度判断该次患者的病情是否发生了变化。ICC 的结果也显示,个体内进行重复测量的一致性较好。

但是,本研究中有 40.3%进行重复测量的变异系数小于 5%,75.8%重复测量的变异系数小于 10%,说明 HRT 测量的可重复性受个体影响较大,具体原因尚不清楚。因此,在进行 HRT 临床应用时,最好采用个体化随访策略,即对某一个体进行检查时,首次测量

应作多次检查(至少 3 次),以获得个体的重复测量变异范围,随访时,则可根据是否超出重复测量的正常变异范围确定黄斑视网膜的厚度是否发生了改变。

所有定量分析仪器,仅依靠某单一截断点进行判断具有一定的武断性,应与定性分析方法相结合。由于 HRT- I MEM 在图像获取后提供了多种图像,包括平面反射图、地形图、信号宽度图和水肿图。在黄斑水肿的反射图像中,往往可以看到类似眼底照片中黄斑水肿的一些影像,如放射状皱褶、中心凹反光消失;在地形图中,可以看到黄斑中心凹的凹陷变平甚至消失,在黄斑信号宽度图上则可以看到,黄斑区的信号宽度极不规则,而水肿图则可以显示黄斑中央部的高强度信号。因此,利用 HRT-II MEM 进行黄斑水肿诊断时,应结合黄斑区 HRT 反射图进行形态学定性观察,不仅可以帮助判断黄斑水肿的不同原因,并能得到视网膜定量数据。

HRT 为视网膜厚度相关的一些黄斑疾病的三维定量监测以及对黄斑水肿药物或者激光治疗的疗效评价提供一种良好的评价手段,并为黄斑区视网膜形态与多焦-视网膜电图、黄斑定量视野等功能的相关性研究提供了一种研究手段。但是,影响 HRT 测量视网膜厚度的因素较多,应进行进一步的研究,以提高仪器重复测量的稳定性。

4 参考文献

- 1 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group; early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No. 9. *Ophthalmology*, 1991, 98: 766-785.
- 2 Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al. Detection of diabetic macular edema; ophthalmoscopy versus photography. ETDRS report No. 5. *Ophthalmology*, 96: 746-751.
- 3 Hudson C, Flanagan JG, Turner GS, et al. Scanning laser tomography Z profile signal width as an objective index of macular retinal thickening. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82: 121-130.
- 4 Wendy VH, John GF, Williams-Lyn DE et al. Interobserver agreement of Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma*, 1999, 8: 232-237.
- 5 梁远波,刘杏,凌云兰,等.海德堡视网膜断层扫描仪检测青光眼患者视乳头地形图参数的一致性研究. *中华眼科杂志*, 2003, 39: 471-474.
- 6 Parkin B, Shuttleworth G, Costen M, et al. A comparison of stereoscopic and monoscopic evaluation of optic disc topography using a digital optic disc stereo camera. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85: 1347-1351.
- 7 Shuttleworth GN, khong CH, Diamond JP, et al. A new digital optic disc stereo camera; intraobserver and interobserver repeatability of optic disc measurements. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84: 403-407.
- 8 樊莹,张哲,王方,等.共焦激光断层扫描仪对黄斑区病变的检测. *眼科研究*, 2000, 18: 47-50.
- 9 陈松,韩梅,张树立,等.共焦激光断层扫描仪在老年型黄斑变性检查中的应用. *中华眼底病杂志*, 2002, 18: 262-265.
- 10 常青,赵培泉,沈颖,等.共焦激光断层扫描评价黄斑裂孔手术解剖疗效. *中华眼底病杂志*, 2002, 18: 125-127.
- 11 杨智宽,杜蜀华.用视网膜厚度分析仪测定正常眼及青光眼后极部视网膜厚度. *中华眼科杂志*, 2000, 36: 124-128.

(收稿日期:2004-04-15)

(本文编辑:韦纯义)