

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.08
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.08>

分离格栅视觉诱发电位和光学相干断层扫描血管成像术在原发性开角型青光眼早期诊断中的相关性

张恒丽¹, 李树宁², 闫晓伟¹, 耿玉磊¹, 马丽华¹, 李凡¹, 唐广贤¹

(1. 石家庄市人民医院, 石家庄市第一眼科医院青光眼科, 石家庄 050000; 2. 北京同仁眼科中心, 北京同仁医院, 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 首都医科大学, 北京 100005)

[摘要] 目的: 分析、评估分离格栅视觉诱发电位(isolated-check visual evoked potential, IC-VEP)和光学相干断层扫描血管成像术(optical coherence tomography angiography, OCTA)在原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)早期诊断中的相关性, 为提高POAG早期诊断效能和速率提供理论依据。方法: 病例对照研究。回顾性分析2018年3月至2019年1月在石家庄市人民医院(石家庄市第一眼科医院)就诊的早期POAG患者31例31只眼, 设为观察组, 年龄(43.11 ± 5.34)岁; 正常对照者30例30只眼, 设为对照组, 年龄(42.88 ± 5.15)岁。所有受试者行视野、IC-VEP及OCTA检测, 统计分析两组受试者基线资料, 分析信噪比(signal-to-noise, SNR)和乳头周围血管密度变化及相关性, 评估诊断效能。结果: 两组性别、年龄、最佳矫正视力、屈光度、中央角膜厚度差异均无统计学意义($P>0.05$), 视野平均缺损差异有统计学意义($P<0.001$)。早期POAG患者IC-VEP及乳头周围血管密度的敏感性和特异性分别为83.87%和90%, 87.1%和86.67%, 组间差异均有统计学意义($P>0.05$)。两组受试者的一致性检测率为67.21%。观察组和对照组SNR值分别为 0.92 ± 0.05 和 1.37 ± 0.16 , 差异有统计学意义($t=3.15$, $P=0.004$)。观察组乳头周围血管密度明显降低($P<0.05$)。观察组SNR和乳头周围血管密度呈正相关($r=0.79$, $P<0.001$)。结论: IC-VEP和OCTA在POAG早期的一致性变化, 将进一步提高POAG早期诊断效能和速率, 降低青光眼致盲率。

[关键词] 原发性开角型青光眼; 早期诊断; 光学相干断层扫描血管成像; 分离格栅视觉诱发电位; 相关性

Correlation between isolated-check visual evoked potential and optical coherence tomography angiography in early diagnosis of primary open-angle glaucoma

ZHANG Hengli¹, LI Shuning², YAN Xiaowei¹, GENG Yulei¹, MA Lihua¹, LI Fan¹, TANG Guangxian¹

(1. Department of Glaucoma, Shijiazhuang People's Hospital, the First Eye Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; 2. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Beijing Ophthalmology & Visual Science Key Lab, Capital Medical University, Beijing 100005, China)

Abstract **Objective:** To analyze and evaluate the correlation between the isolated-check visual evoked potential (IC-VEP)

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-31

通信作者 (Corresponding author): 唐广贤, Email: gxtkyy@126.com

基金项目 (Foundation item): 河北省科技计划项目 (17277751D)。This work was supported by the Science and Technology Planning Project of Hebei Province, China (17277751D).

and optical coherence tomography angiography (OCTA) in early diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG) and provide theoretical evidence for improving the efficiency of diagnosis in early POAG. **Methods:** A clinical case-control study. Thirty-one eyes of 31 patients with early stage of POAG (observation group) and 30 eyes of 30 normal individuals (control group) were retrospectively collected in Shijiazhuang People's Hospital from March 2018 to April 2019. The age was (43.11 ± 5.34) years and (42.88 ± 5.15) years in the observation group and control group, respectively. The visual field, IC-VEP, and OCTA were performed for all subjects. The baseline data were statistically analyzed between two groups. The correlation and the changes in signal-to-noise (SNR) and peripapillary capillary density were analyzed, and the diagnostic efficacy was evaluated. **Results:** There was no statistical significance in gender, age, best corrected visual acuity, refractive diopter, and central corneal thickness between two groups (all $P > 0.05$). Statistical significance was found in MD between two groups ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of IC-VEP and peripapillary capillary density in early POAG patients were 83.87% and 90%, 87.1% and 86.67%, respectively. No statistical significance was observed ($P > 0.05$). The detection rate of consistency was 67.21% between two groups. The SNR values in the observation and control groups were 0.92 ± 0.05 and 1.37 ± 0.16 , with statistical significance between two groups ($t = 3.15$, $P = 0.004$). In the observation group, the peripapillary capillary density was notably decreased ($P < 0.05$). Positive correlation was noted between SNR and peripapillary capillary density in the observation group ($r = 0.79$, $P < 0.001$). **Conclusion:** The consistent changes in the visual evoked potential and OCTA at the early stage of POAG will further improve the early diagnostic efficiency and rate of POAG and reduce the blindness rate of glaucoma.

Keywords primary open-angle glaucoma; early diagnosis; optical coherence tomography angiography; isolated-check visual evoked potential; correlation

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 出现特征性视神经病变和视野缺损时, 表明视功能已严重受损^[1-2]。早发现、早诊断和早治疗对预防疾病发生发展和降低致盲率至关重要。研究^[3-5]显示: POAG 早期视网膜神经节 M 细胞更容易受害。分离格栅视觉诱发电位 (isolated-check visual evoked potential, IC-VEP) 通过格栅技术选择性刺激中央 12° 范围内的 M 细胞, 系统自动统计分析后得出信噪比 (signal-to-noise, SNR), 以该 SNR 为评价指标有利于发现早期青光眼改变^[2]。光学相干断层扫描血管成像术 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 能够客观、准确、非侵入性定量分析视乳头局部血管, 能更早期检测到青光眼的发生、发展^[6]。目前, 将上述两项指标结合起来评价早期 POAG 诊断效能的报道甚少, 因此, 本研究通过分析、评估 IC-VEP 和 OCTA 在早期 POAG 诊断中的相关性, 旨在为临幊上提高 POAG 早期诊断效能和速率提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性收集 2018 年 3 月至 2019 年 1 月在石家庄市人民医院 (石家庄市第一眼科医院) 就诊的早期 POAG 患者, 设为观察组, 包括 31 例 31 眼, 其中男 17 例 17 眼, 女 14 例 14 眼; 若患者双眼均符合 POAG 早期诊断标准, 则随机选取其中一眼入组。年龄、性别、屈光状态均匹配的正常志愿者为对照组, 包括 30 例 30 眼, 其中男 14 例 14 眼, 女 16 例 16 眼。本研究经石家庄市人民医院医学伦理委员会批准, 所有受试者知情同意。

POAG 诊断标准^[7-10]: 1) 房角镜检查示房角开放; 2) 眼底立体照相示青光眼性视神经病变, C/D ≥ 0.6 或两侧眼垂直径 C/D 不对称性 ≥ 0.2 ; 3) 校正中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 后, 眼内压 (intraocular pressure, IOP) $> 21 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); 4) 视野: 青光眼半视野 (glaucoma hemifield test, GHT) 2 次异常, 视

野平均缺损(mean deviation, MD)≤6 dB, ≥3个相邻点视野丢失≥5 dB或2个相邻点视野丢失≥10 dB, 模式标准差(pattern standard deviation, PSD)图中非边缘性缺损≥3个相邻点P<5%或其中≥1个位点P<1%。5)POAG分期: 根据Hodapp-Anderson-Parris分期方法及Advanced Glaucoma intervention study (AGIS)评分系统符合早期POAG诊断标准。

正常对照者纳入标准: 1)年龄18岁, 无青光眼家族史; 2)CCT >500 μm, IOP <21 mmHg; 3)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)及视野无异常; 4)眼底立体照相示视神经乳头和视网膜神经纤维层无异常; 5)受试者知情同意。

排除标准: 1)POAG中晚期、视神经或视野严重缺损者; 2)患有严重心脑血管疾病或糖尿病者; 3)屈光间质混浊影响观察视盘者; 4)有眼睑、结膜或角膜疾病者; 5)眼视力≤0.2影响视野检查者; 6)有内眼手术史、弱视、糖尿病性视网膜病变、黄斑水肿等黄斑病变、缺血性视神经病变等; 7)屈光度(refractive diopter, RD)>±5.00D球镜或>±2.00D柱镜; 8)瞳孔直径<2.5 mm; 9)中、重度干眼症者; 10)BCVA<4/40。

1.2 方法

1.2.1 眼科常规检查

采用Snellen视力表检查视力, BCVA用最小分辨角对数(logarithmic minimum angle of resolution, logMAR)表示。IOP检查采用校正过的Icare电子压平眼压计(芬兰PRO公司), 房角检查采用Ocular单面房角镜(美国Bellevue公司), 眼前节及眼底检查包括C/D采用裂隙灯检查、立体照相机(Kowa nonmyd WX 3D)及裂隙灯下前置镜检查。CCT检查采用角膜测厚仪(TOMEY SP-100, 日本)。

1.2.2 视野检查

应用Humphrey-750i视野分析仪(美国蔡司), 选择30-2阈值程序及SITA-FAST检测策略, III号视标、光标及背景光为白色。可信度标准: 视野固视丢失<20%, 假阴性率及假阳性率均<15%。视野和HD-OCT在同1个月内完成者纳入

统计学分析。

1.2.3 IC-VEP 检测 SNR

采用柯谛亚视觉电生理仪二代机(湖州美科沃华医疗技术有限公司)进行检测, SNR>1, 0.85≤SNR≤1, SNR<0.85分别提示M通路无损伤, 轻度异常, 功能异常、开角型青光眼待查^[11]。敏感性: 发现阳性病例的能力, 即在结构或功能测试中青光眼所占百分比。特异性是发现阴性病例的能力, 即在结构或功能测试中正常对照眼所占百分比。

1.2.4 OCTA 检测

所有受检者均采用Angio-OCT (RTVue XR Avanti, 美国Optovue公司)量化标准2.0(HD-AngioDisc)程序, 以视乳头为中心、扫描区域4.5 mm×4.5 mm, 定量检测视盘不同区域血管密度, 获取放射状盘周毛细血管(radial peripapillary capillaries, RPC)层血管分布图像。根据信号强度值(signal strength index, SSI)确定血流图像质量, SSI>50入选。检测参数为视乳头周围血管密度。根据Hodapp-Anderson-Parris分期方法及AGIS评分系统, 符合早期POAG诊断标准、且血管密度低于正常标准为视乳头周围血管密度阳性(异常); 符合早期POAG诊断标准、血管密度正常, 为视乳头周围血管密度阴性。视乳头周围定义为2~4 mm的环形区, 视网膜血管密度则定义为血管在视网膜OCTA图上所占比例。

所有眼部检查由经验丰富的眼科高年资主任医师和特检技师完成。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。数据经Shapiro-Wilk检验呈正态分布, 经Levene检验方差齐, 性别构成比及计数资料比较采用χ²检验, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用un-paired t-test。采用McNemar test比较OCTA和IC-VEP的敏感性和特异性; SNR和乳头周围血管密度两组数据经Shapiro-Wilk检验均呈正态分布、散点图分析呈直线趋势, 二者相关性检测采用Pearson相关分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组性别、年龄、BCVA、RD、CCT差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 MD 比较

观察组和对照组MD分别为 (-3.23 ± 0.28) dB和 (-1.04 ± 0.19) dB, 差异有统计学意义($t=2.99$, $P<0.001$)。

2.3 SNR 和乳头周围血管密度检测早期POAG的敏感性 / 特异性比较

早期POAG患者SNR检查敏感性为83.87%, 特异性为90%; 盘周毛细血管层的乳头周围血管密度检测敏感性87.1%, 特异性86.67%, 敏感性和特

异性差异均无统计学意义($P=0.80$, 0.89 , 表2)。所有受试者中, 41眼(67.21%)IC-VEP和乳头周围血管密度检测结果一致, 20眼(32.79%)检测结果不同(11眼IC-VEP异常、乳头周围血管密度正常, 9眼IC-VEP正常、乳头周围血管密度异常)。

2.4 两组 SNR 和乳头周围血管密度比较

观察组和对照组SNR值分别为 0.92 ± 0.05 和 1.37 ± 0.16 , 组间比较差异有统计学意义($t=3.15$, $P=0.004$)。观察组和对照组乳头周围血管密度分别为 $(60.21\pm3.50)\%$ 和 $(50.39\pm4.02)\%$, 差异有统计学意义($t=3.34$, $P=0.002$, 图1)。

2.5 观察组 SNR 和乳头周围血管密度相关性

相关性分析结果显示: SNR和乳头周围血管密度显著相关($r=0.79$, $P<0.001$)。

表1 两组基线资料比较

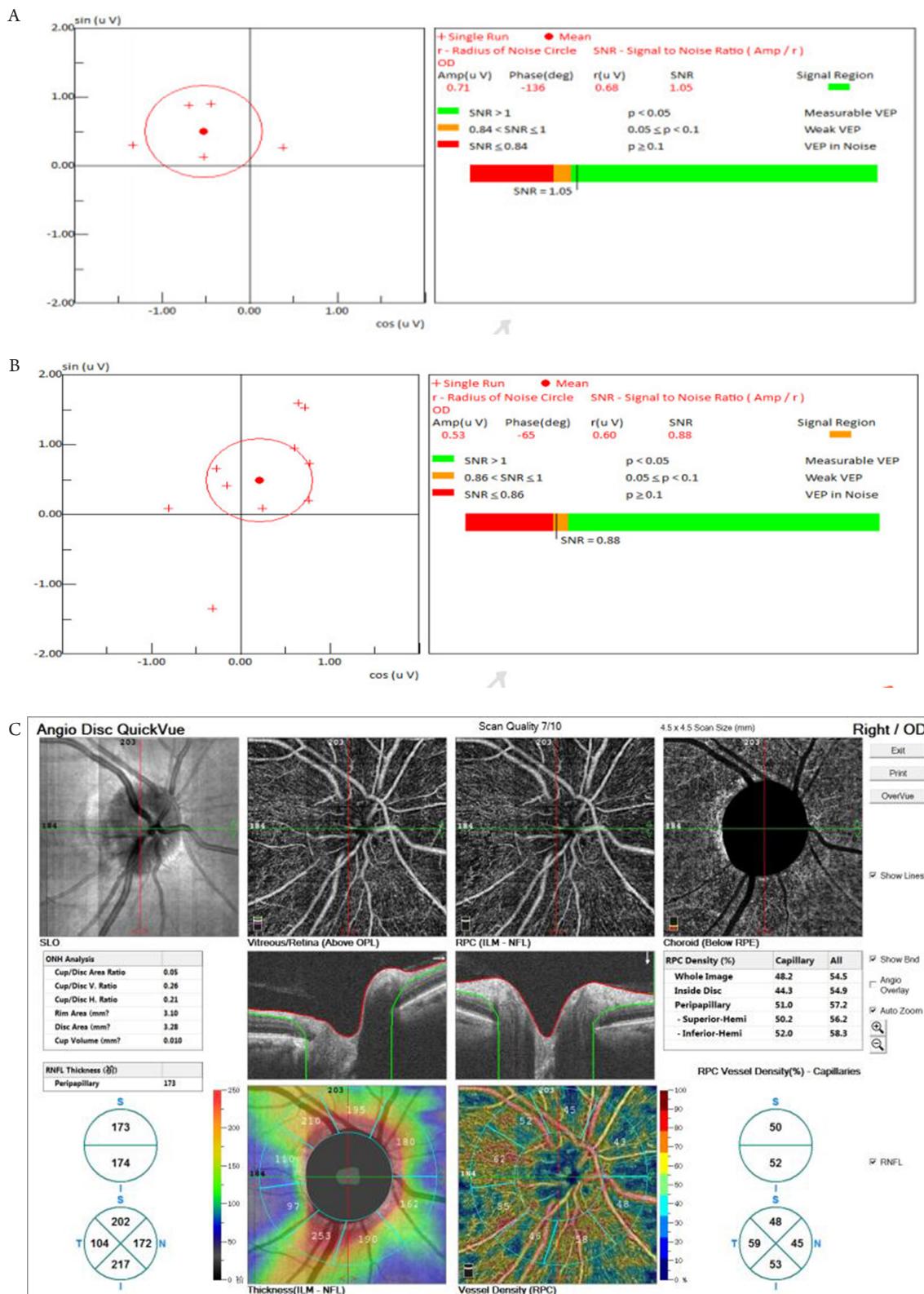
Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	BCVA (LogMAR)	CCT/ μ m	RD/D
观察组	31	17/14	43.11 ± 5.34	0.24 ± 0.20	535.24 ± 20.38	-2.88 ± 0.53
对照组	30	14/16	42.88 ± 5.15	0.23 ± 0.17	540.48 ± 22.17	-2.71 ± 0.40
χ^2/t		0.16	0.49	0.23	0.08	0.36
<i>P</i>		0.87	0.58	0.81	0.93	0.86

表2 SNR和乳头周围血管密度检测早期POAG的敏感性/特异性比较

Table 2 Comparison of the sensitivity/specificity of SNR and peripheral blood vessel density in detecting early POAG

组别	<i>n</i>	SNR				乳头周围血管密度			
		阳性	阴性	敏感性/%	特异性/%	阳性	阴性	敏感性/%	特异性/%
观察组	31	26	5	83.87	16.13	27	4	87.1	12.9
对照组	30	3	27	10	90	6	24	13.33	86.67



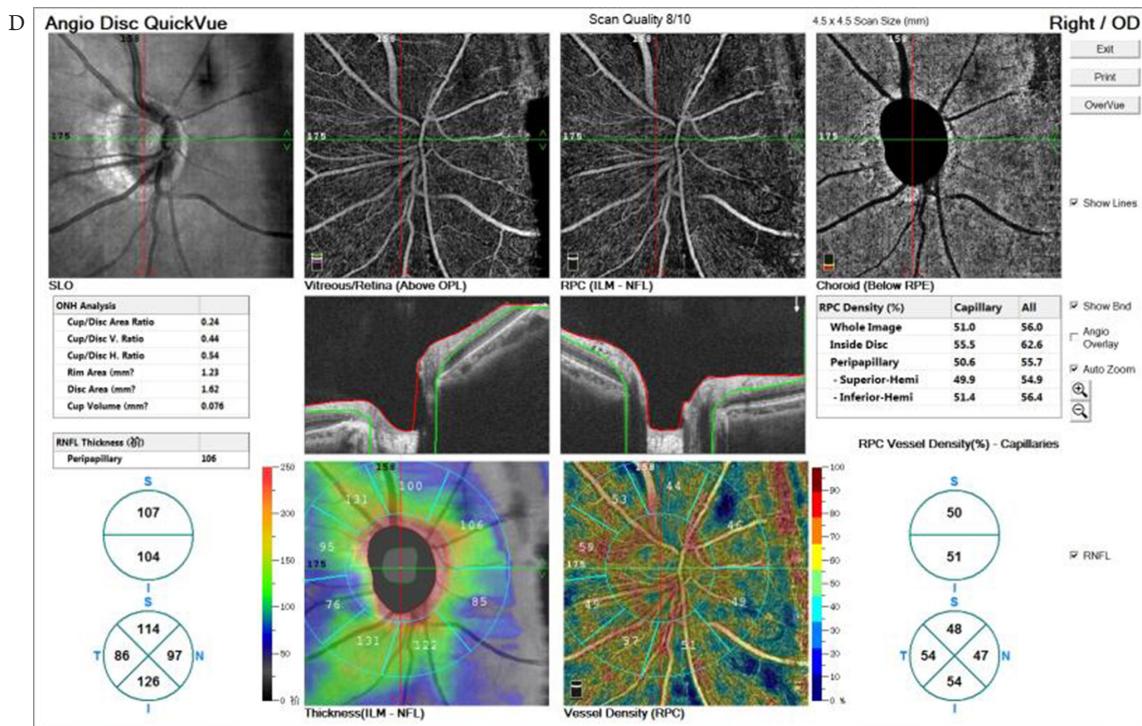


图1 IC-VEP和OCTA在对照组和观察组中的变化

Figure 1 Changes in IC-VEP and OCTA between control group and observation group

(A)对照组IC-VEP; (B)观察组IC-VEP; (C)对照组OCTA; (D)观察组OCTA。

(A) IC-VEP for control group; (B) IC-VEP for observation group; (C) OCTA for control group; (D) OCTA for observation group.

3 讨论

POAG发病隐匿，主要损伤视神经及视网膜神经节细胞导致特征性视功能损害。临幊上发现病变时，视功能往往已严重受损，早发现和诊断，及时、有效的个体化治疗，对控制、延缓病情进展，降低POAG致盲率至关重要。

OCTA作为近年出现的新技术，能够快速、定量、非侵入性扫描眼部血管的分层和分布状态，评估视网膜和脉络膜的微循环，反应眼部血管密度，用于预测、评估、观察和追踪POAG早期的视盘损伤，从而更早发现青光眼^[6]。RPC是位于视网膜神经纤维层下方的最表层毛细血管，营养视盘旁神经纤维层，在青光眼病程中容易发生损害，表现为Bjerrum暗点。莫逆等^[6]研究显示：RPC层视乳头周围毛细血管密度对POAG的诊断价值较高，Rao等^[12]和Chen等^[13]通过分析正常眼和青光眼视乳头周围血管密度，也得出同样结论，视乳头周围血管密度对青光眼的诊断效能明显高于全区

域毛细血管密度、全区域血管密度和视盘内毛细血管密度。本研究通过获取RPC层血管密度并进行定量分析，观察青光眼视乳头周围血管密度和SNR的变化，评估二者在POAG早期诊断中的相关性。既往研究^[6]显示：视盘区血管密度和C/D比值、视野指数MD，PSD呈显著负相关性，随青光眼疾病病情进展，患者视乳头周围血管密度降低，与本研究结果POAG早期乳头周围血管密度显著低于正常对照组一致。

视野是评价青光眼视神经功能损伤的金标准，但在POAG早期视野变化不易发现^[14]。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)基于细胞的形态、光学特性、感受野大小等被分为大神经节细胞(M细胞)、小神经节细胞(P细胞)及其他细胞，M细胞约占RGCs总数的10%，P细胞约占80%。M细胞感受野较大，对高时间频率、低空间频率和低对比度敏感。Quigley等^[15]研究发现早期青光眼最先累及M细胞。因此，监测早期POAG引起的黄斑区M细胞所在通路功能异常对诊断早期

POAG功能改变具有重要意义。

柯谛亚视觉电生理仪IC-VEP利用Isolated check刺激图形区分刺激黄斑中央12°范围内的RGC通路、通过高时间频率(10 Hz)、低亮对比度变化(15%)、低空间频率(2.4 cpd)探测M细胞所在区域的通路，进而通过特殊统计分析方法，得出SNR值作为评价指标，如果M细胞异常或受损，向视皮质传递信号减弱，SNR值则下降，因此，一旦SNR显著降低，提示RGCs的M细胞及其通路功能受损，有利于发现早期POAG功能损害。在前期研究中，已经对IC-VEP和OCT在正常人群及早期POAG患者的诊断效能方面进行了对比研究，结果显示8%SNR组间比较和视网膜神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL)组间比较差异均具有统计学意义，8%SNR和平均RNFL的ROC曲线面积在早期POAG分别为0.898, 0.969^[16]，提示OCT和IC-VEP对早期POAG的诊断效能较高。

周龙芳等^[17]研究发现POAG患者SNR值较正常人显著变小，与本研究结果一致。另外，本研究还显示：IC-VEP检查早期POAG敏感性为83.87%、特异性为90%，与国内学者^[16]报道的结果相近；与OCTA检测乳头周围血管密度相比，两者敏感性及特异性比较差异均无统计学意义，表明SNR降低和乳头周围血管密度降低均为早期POAG检测的敏感性指标。本研究显示：IC-VEP和乳头周围血管密度一致性检测率为67.21%，二者呈显著正相关，提示二者联合对早期POAG的诊断价值较高，可为POAG早期诊断提供帮助和理论支持。

综上所述，视觉诱发电位和乳头周围血管密度在POAG早期的一致性变化，将进一步提高POAG早期诊断效能和速率，延缓并降低青光眼致盲率。

参考文献

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 1989, 107(5): 453-464.
2. Zemon V, Tsai JC, Forbes M, et al. Novel electrophysiological instrument for rapid and objective assessment of magnocellular deficits associated with glaucoma[J]. Doc Ophthalmol, 2008, 117(3): 233-243.
3. Xu LJ, Zhang L, Li SL, et al. Accuracy of isolated check visual evoked potential technique for diagnosing primary open-angle glaucoma[J]. Doc Ophthalmol, 2017, 135(2): 107-119.
4. Wen W, Zhang P, Liu T, et al. A Novel motion-on-color Paradigm for isolating magnocellular pathway function in pre-perimetric glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(8): 4439-4446.
5. 刘杏, 徐晓宇. 频域OCT测量黄斑区节细胞-内丛状层厚度在青光眼早期诊断中的应用[J]. 眼科, 2016, 25(1): 1-5.
LIU Xing, XU Xiaoyu. The application of frequency-domain OCT measurement of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in the early diagnosis of glaucoma[J]. Ophthalmology, 2016, 25(1): 1-5.
6. 莫逆, 钟华. OCTA在原发性开角型青光眼中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(5): 791-795.
MO Ni, ZHONG Hua. Application of OCTA in primary open-angle glaucoma[J]. International Journal of Ophthalmology, 2020, 20(5): 791-795.
7. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability[J]. Ophthalmology, 1994, 101(8): 1445-1455.
8. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, et al. Comparison of glaucomatous visual field defects using standard full threshold and Swedish interactive threshold algorithms[J]. Archives of Ophthalmology, 2002, 120(9): 1136-1141.
9. Mayama C, Saito H, Hirasawa H, et al. Diagnosis of early-stage glaucoma by grid-wise macular inner retinal layer thickness measurement and effect of compensation of disc-fovea inclination[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5681-5690.
10. Chen X, Zhao Y. Diagnostic performance of isolated-check visual evoked potential versus retinal ganglion cell-inner plexiform layer analysis in early primary open-angle glaucoma[J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1): 77-84.
11. Zemon V, Gordon J. Luminance-contrast mechanisms in humans: visual evoked potentials and a nonlinear model[J]. Vision Res, 2006, 46(24): 4163-4180.
12. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, et al. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open angle and angle closure glaucoma[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(8): 1066-1070.
13. Chen HS, Liu CH, Wu WC, et al. Optical coherence tomography angiography of the superficial microvasculature in the macular and peripapillary areas in glaucomatous and healthy eyes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(9): 3637-3645.
14. 段晓燕, 刘丹岩, 段佳良, 等. 光学相干断层扫描在原发性开角型青光眼早期诊断中的应用[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(5):

- 570-574.
- DUAN Xiaoyan, LIU Danyan, DUAN Jialiang, et al. Application of optical coherence tomography in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma[J]. Journal of Hebei Medical University, 2017, 38(5): 570-574.
15. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 1989, 107(5): 453-464.
16. 张青, 唐广贤, 王民, 等. OCT联合分离格栅视觉诱发电位在POAG诊治中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(1): 86-89.
- ZHANG Qing, TANG Guangxian, WANG Min, et al. Application of OCT combined with separated grid visual evoked potential in diagnosis and treatment of POAG[J]. International Journal of Ophthalmology, 2019, 19(1): 86-89.
17. 周龙芳, 张宪, 严晓琴, 等. 分离格栅视觉诱发电位在开角型青光眼诊断中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 71-75.
- ZHOU Longfang, ZHANG Xian, YAN Xiaoqin, et al. Application of separated grid visual evoked potential in the diagnosis of open-angle glaucoma[J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2016, 20(19): 71-75.

本文引用: 张恒丽, 李树宁, 闫晓伟, 耿玉磊, 马丽华, 李凡, 唐广贤. 分离格栅视觉诱发电位和光学相干断层扫描血管成像术在原发性开角型青光眼早期诊断中的相关性[J]. 眼科学报, 2020, 35(6): 405-412. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.08

Cite this article as: ZHANG Hengli, LI Shuning, YAN Xiaowei, GENG Yulei, MA Lihua, LI Fan, TANG Guangxian. Correlation between isolated-check visual evoked potential and optical coherence tomography angiography in early diagnosis of primary open-angle glaucoma[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(6): 405-412. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.12.08