

超高分辨率 OCT 测量角膜上皮层厚度 在圆锥角膜诊断中的价值

彭梅 胡磬 姬戎媛 许哲 姜珺 沈梅晓 瞿佳 吕帆

【摘要】 目的 探讨超高分辨率 OCT 测量的角膜上皮层厚度参数在圆锥角膜诊断中的价值。
方法 横断面研究。选取圆锥角膜患者 20 例(20 眼)和同期健康志愿者 20 例(20 眼)。应用自行搭建的超高分辨率 OCT 测量所有受检者的角膜上皮层厚度, 获取垂直子午线上全角膜上皮厚度平均值(MEAN)、角膜上皮下方厚度最小值(MIN)、角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度平均值 $\times 100$ (EEI)、角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度最大值 $\times 100$ (EEI-MAX)、以自身平均值为标准的各区域差值均方根(ESV)等 5 个诊断参数。采用独立样本 t 检验对数据进行统计比较, 通过受检者工作特征(ROC)曲线对测量参数的诊断性能和诊断价值进行评估。**结果** 角膜上皮层厚度参数中正常组的 MEAN、MIN、EEI、EEI-MAX、ESV 值分别为(52.52 \pm 2.64) μm 、(50.05 \pm 3.38) μm 、97.93 \pm 4.59、91.60 \pm 4.54、2.94 \pm 0.56。圆锥角膜组则分别为(51.33 \pm 3.78) μm 、(38.86 \pm 5.45) μm 、77.13 \pm 10.59、67.45 \pm 12.64、7.02 \pm 2.55。其中 ESV 值的诊断性能和诊断价值最高, 其 ROC 曲线下面积和阳性预测值均达到最大值 1.000。MIN、EEI、EEI-MAX 次之, 其 ROC 曲线下面积分别为 0.955、0.945、0.950, 阳性预测值分别为 0.900、0.900、0.950, 均 \geq 0.900。**结论** 圆锥角膜患者的垂直子午线上全角膜上皮层厚度在中央以及下方偏中央区域变薄, 下方周边增厚。OCT 角膜上皮层厚度参数在圆锥角膜诊断中有一定的临床指导价值。其中 ESV 值的诊断性能和诊断价值最高。

【关键词】 圆锥角膜; 体层摄影术, 光学相干; 角膜上皮层厚度参数

The role of the corneal epithelial thickness parameters measured with ultra-high resolution optical coherence tomography in the diagnosis of keratoconus Peng Mei, Hu Di, Ji Rongyuan, Xu Zhe, Jiang Jun, Shen Meixiao, Qu Jia, Lyu Fan. Eye Hospital, School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Lyu Fan, Email: lufan@mail.eye.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the role of the corneal epithelial thickness (EP) parameters measured with ultra-high resolution optical coherence tomography (UHR-OCT) in the diagnosis of keratoconus. **Methods** In this cross-sectional observational study, 20 patients with keratoconus (20 eyes) and 20 normal volunteers (20 eyes) were recruited in the study. Corneal epithelial thickness profiles were taken from all subjects. The parameters included mean thickness (MEAN), minimum thickness (MIN), epithelial ectasia index (EEI), defined as epithelial thickness minimum thickness of the inferior half of the cornea divided by corneal epithelial thickness average thickness of the superior half of the cornea multiplied by 100, maximal epithelial ectasia index (EEI-MAX), defined as corneal epithelial thickness minimum thickness of the inferior half of the cornea divided by corneal epithelial thickness maximum thickness of the superior half of the cornea multiplied by 100, epithelium standard variation (ESV). Statistical analysis methods included independent samples t -test and receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** In normal eyes, the MEAN, MIN, EEI, EEI-MAX, ESV were 52.52 \pm 2.64 μm , 50.05 \pm 3.38 μm , 97.93 \pm 4.59, 91.60 \pm 4.54, 2.94 \pm 0.56. In keratoconic eyes, they were 51.33 \pm 3.78 μm , 38.86 \pm 5.45 μm , 77.13 \pm 10.59, 67.45 \pm 12.64, 7.02 \pm 2.55.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.01.003

基金项目:浙江省自然科学基金(LY13H180014);浙江省医药卫生科技计划项目(2013KYA132);温州市科技计划项目(Y20130116)

作者单位:325027 温州医科大学附属眼视光医院

通信作者:吕帆,Email:lufan@mail.eye.ac.cn

Among the epithelial pachymetry parameters, ESV showed highest diagnostic efficiency and diagnostic value for keratoconus, the area under the ROC curve (AUC) was 1.000 and the positive predictive value was 1.000. MIN, EEI, EEI-MAX also have high diagnostic efficiency and diagnostic value, the AUC were 0.955, 0.945, 0.950, and the positive predictive value were 0.900, 0.900, 0.950.

Conclusion keratoconus is characterized by central and inferior epithelial thinning surrounded by thickened epithelium. The epithelial pachymetry parameters show excellent accuracy, sensitivity, and specificity in the diagnosis of keratoconus, especially the ESV.

【Key words】 Keratoconus; Tomography, optical coherence; Corneal epithelial thickness parameters

圆锥角膜是一种以双眼、不对称性的角膜局限性圆锥样突起,伴突起区基质变薄的原发性变性疾病^[1-2]。漏诊的圆锥角膜患者若行屈光手术易致术后医源性角膜扩张^[3-4]。因此,提高圆锥角膜的诊断率具有重要的临床意义。

目前圆锥角膜的主要诊断方法为角膜地形图。但是易与角膜瘢痕、上皮下沉积等其他角膜异常混淆且受泪液、眼睑及配戴接触镜等影响^[5];其次只能检测到角膜的前表面曲率变化,不能早期发现后部型圆锥角膜^[6]。

OCT 具有较高的轴向分辨率及快速、非接触、重复性高等优点^[7-9],临床应用范围日益推广。Li 等^[10]通过 RTVue-OCT 发现圆锥角膜的上皮层在下方明显变薄,上、下方上皮层厚度差异(S-I)具有明显的统计学意义和一定的诊断敏感性,但其成像范围仅限角膜中央 6 mm。Brautaset 等^[11]研究结果证实圆锥角膜的病灶可能不仅局限于角膜中央区域,角膜厚度在周边 10 mm 范围内与正常人比较仍有统计学差异,对周边角膜细微结构的形态进行监测可能更有利于提高圆锥角膜的诊断。

我们的前期研究已表明超高分辨率 OCT (ultra-high resolution OCT, UHR-OCT) 可以对 12 mm 范围内的角膜上皮、前弹力层等细微结构进行清晰的成像^[12-13]。因此,本次研究主要目的是应用自行搭建的 UHR-OCT 研究圆锥角膜在垂直子午线方向全角膜上皮层的厚度分布变化,并探讨其在圆锥角膜临床诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

圆锥角膜诊断标准:①有近视、散光病史;②矫正视力 <1.0 ;③异常角膜地形图改变:角膜前表面中央屈光度 >47 D,角膜中心下方 3 mm 处与上方 3 mm 处屈光度差值 >3 D,双眼角膜中央前表面屈光度差值 >1 D;④裂隙灯显微镜检查中以下体征至少 1 项阳性:角膜基质变薄、锥状向前膨隆、Fleischer 环、

Vogt 线、上皮或上皮下瘢痕。

正常对照者筛查标准:①临床无明确诊断指征;②近视 <-6.00 D,散光 <2.00 D;③接触镜配戴者硬镜停戴 ≥ 3 周,软镜停戴 ≥ 1 周。

排除标准:①眼部有手术史、外伤史;②其他相关眼病史:角膜病、青光眼、视网膜疾病等;③严重的干眼、结膜炎及翼状胬肉等影响成像的眼部疾病;④固视不良和不能配合检查者;⑤手术或其他因素导致的继发性角膜扩张性疾病。

本实验选取 2014 年 3 月至 2014 年 9 月期间于温州医科大学附属眼视光医院就诊的圆锥角膜患者 20 例(20 眼),男女各 10 例,年龄 16~37 岁,平均 (23.5 ± 5.5) 岁。选择同期健康志愿者 20 例(20 眼)作为正常组,男女各 10 例,年龄 20~33 岁,平均 (24.9 ± 3.1) 岁。研究方案符合 1964 年赫尔辛基宣言中的伦理学标准,参与者在实验前签署知情同意书。

1.2 检查仪器及检查方法

所有患者和健康受检者依次行视力、裂隙灯显微镜,非接触式眼压计,主觉验光,MedmontE300 (Victoria, 澳大利亚)角膜地形图及 UHR-OCT 检查。以上所有眼科检查均由技术熟练的医师完成。

实验室自行搭建的 UHR-OCT 光源的中心波长为 840 nm,角膜组织中轴向分辨率达 3 μm ,空气中扫描深度为 8.66 mm,宽度为 2.02 mm,最快扫描速度为每秒 24 000 线。采用二维扫描模式沿角膜中央垂直子午线方向行上方、中央、下方 3 次扫描,并将图像拼接得到垂直子午线全角膜上皮形态图。图像处理通过自行编写的基于 Matlab 平台的程序代码进行分析。图像分析过程:首先探测扫描图像 4.2 mm(中央及上、下方前弹力层止点起 1 000 个像素点)范围内上皮界面,并把每 100 个像素点定义为一个测量区。然后将所有测量区角膜上皮平均厚度值进行统计学数据处理及分析。角膜上皮厚度测量参数包括:垂直子午线上全角膜上皮厚度平均(mean thickness, MEAN)值、角膜上皮下方厚度最小(minimum thickness, MIN)值、角膜上皮下方厚度最

小值/上方厚度平均值×100(epithelial ectasia index, EEI) 值、角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度最大值×100(maximal epithelial ectasia index, EEI-MAX) 值、以自身平均值为标准的各区域差值均方根(epithelium standard variation, ESV)值。

$$ESV = \sqrt{\frac{\sum [P_i - \text{mean}(Y)]^2}{30}}$$

P_i 代表同一受检者所有测量区上皮层厚度平均值。

1.3 统计学方法

横断面研究。采用 SPSS 17.0 软件包进行数据分析。采用独立样本 *t* 检验对正常对照组和圆锥角膜组间的上皮层厚度参数的差异进行比较, 并将差异有统计学意义的指标绘制受检者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线及计算曲线下面积。确定这些参数在区分圆锥角膜组和正常组时的临界值、敏感度和特异度。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。在对 2 组角膜上皮厚度测量参数进行比较时涉及同一数据集上同时检验 5 个独立的假设, 采用 Bonferroni 校正, 即以 *P* < 0.01 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组垂直子午线上全角膜上皮层厚度分布比较

表 1 为圆锥角膜组及正常组的基本信息及 Medmont 角膜地形图检查结果。2 组间的年龄与性别相比差异无统计学意义。圆锥角膜组的 BCVA 低于正常组, 角膜前表面曲率最大值与最小值的平均值(AvgK)、角膜前表面曲率最大值与最小值的差值(AstK)高于正常组, 差异均有统计学意义。图 1 为正常组及圆锥角膜组垂直子午线上全角膜上皮层厚度分布图。从图中可以知道, 圆锥角膜的上皮

表 1 2 组的基本信息及角膜地形图结果($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	年龄(岁)	BCVA	AvgK(D)	AstK(D)
正常组	20	24.9±3.1	5.0±0.1	43.7±1.0	1.0±0.5
圆锥角膜组	20	23.5±5.5	4.7±0.3	48.5±3.6	4.8±3.0
<i>t</i>		0.94	6.10	5.47	5.51
<i>P</i>		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

注: AvgK 代表角膜前表面曲率最大值与最小值的平均值, AstK 代表角膜前表面曲率最大值与最小值的差值, BCVA 用 5 分记录法表达

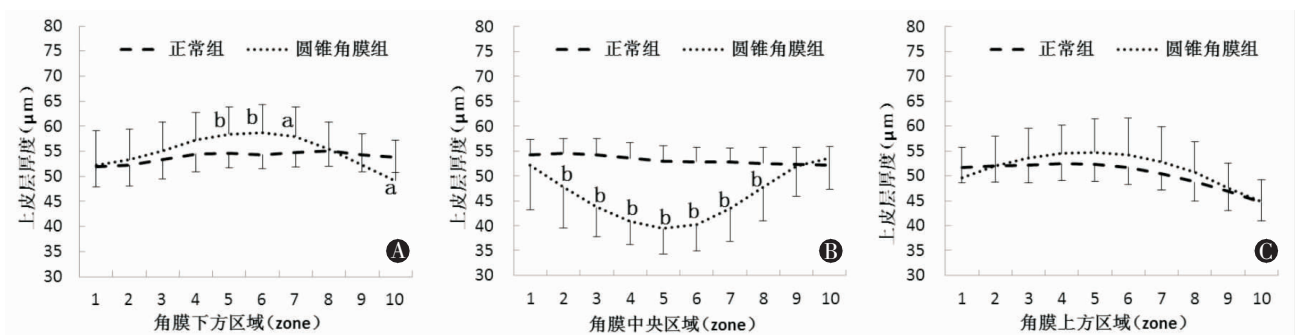
层呈中央以及下方偏中央区域变薄, 但下部周边增厚的表现。

2.2 2 组间 OCT 角膜上皮层厚度参数的比较

表 2 为正常组及圆锥角膜组间 OCT 角膜上皮层厚度参数的比较结果。从表中可以知道, 圆锥角膜组的 MEAN 值与正常组间差异无统计学意义。上皮层厚度最薄点的值以及表示上、下方厚度不对称性的参数 EEI、EEI-MAX 低于正常组(*P* < 0.01), 表示整体厚度分布不规则性的参数 ESV 高于正常组(*P* < 0.01)。

2.3 OCT 角膜上皮层厚度参数的 ROC 曲线

对差异有统计学意义的参数进行 ROC 曲线分析并计算 ROC 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 及阳性预测值。从表 3 和图 2 中可以知道, ESV 的诊断性能最高, 其 AUC 及敏感性、特异性均达到最大值 1.000, 区分圆锥角膜组与正常组的临界值为 4.08。MIN、EEI、EEI-MAX 次之, 其 AUC 分别为 0.955、0.945、0.950; 敏感性分别为 0.900、0.900、0.950; 特异性分别为 0.900、0.950、1.000, 均 ≥ 0.900。区分圆锥角膜组与正常组的临界值分别为 45.02 μm、87.66、79.37。ESV 的诊断价值最高, 其阳性预测值达到最大值 1.000, MIN、EEI、EEI-MAX 次之, 其阳性预测值 ≥ 0.900。



A, 角膜下方区域的上皮层厚度分布轮廓图; B, 角膜中央区域的上皮层厚度分布轮廓图; C, 角膜上方区域的上皮层厚度分布轮廓图。每个角膜区域 1 000 个像素点, 分为 10 个测量区。a, b 代表该区域 2 组间的上皮层厚度差异有统计学意义, a 示 *P* < 0.05, b 示 *P* < 0.01

图 1 正常组及圆锥角膜组垂直子午线上全角膜上皮层厚度分布图

表 2 2 组 OCT 角膜上皮层厚度参数的比较结果 ($\bar{x}\pm s$)

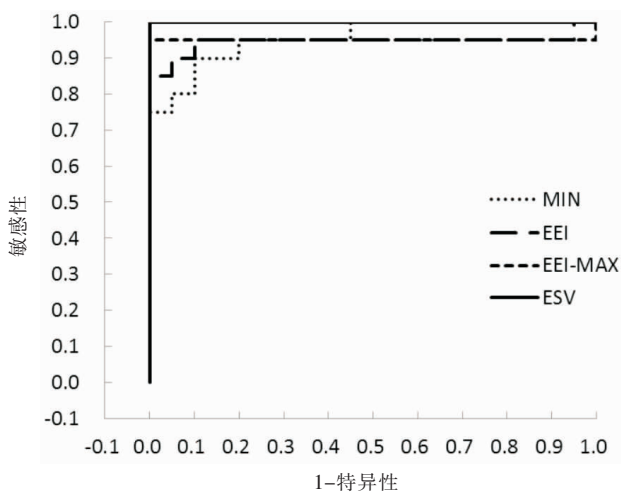
组别	眼数	MEAN(μm)	MIN(μm)	EEI	EEI-MAX	ESV
正常组	20	52.52 \pm 2.64	50.05 \pm 3.38	97.93 \pm 4.59	91.60 \pm 4.54	2.94 \pm 0.56
圆锥角膜组	20	51.33 \pm 3.78	38.86 \pm 5.45	77.13 \pm 10.59	67.45 \pm 12.64	7.02 \pm 2.55
<i>t</i>		1.16	7.81	8.06	8.04	7.00
<i>P</i>		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:MEAN 为垂直子午线上全角膜上皮厚度平均值,MIN 为角膜上皮下方厚度最小值,EEI 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度平均值 \times 100,EEI-MAX 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度最大值 \times 100,ESV 为以自身平均值为标准的各区域差值均方根值

表 3 OCT 角膜上皮层厚度参数的 ROC 曲线分析结果 (20 眼)

参数	AUC	临界值	敏感性	特异性	阳性预测值
MIN	0.955	45.02	0.900	0.900	0.900
EEI	0.945	87.66	0.900	0.950	0.900
EEI-MAX	0.950	79.37	0.950	1.000	0.950
ESV	1.000	4.08	1.000	1.000	1.000

注:MIN 为角膜上皮下方厚度最小值,EEI 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度平均值 \times 100,EEI-MAX 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度最大值 \times 100,ESV 为以自身平均值为标准的各区域差值均方根值



MIN 为角膜上皮下方厚度最小值,EEI 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度平均值 \times 100,EEI-MAX 为角膜上皮下方厚度最小值/上方厚度最大值 \times 100,ESV 为以自身平均值为标准的各区域差值均方根值

图 2 OCT 角膜上皮层厚度参数区分圆锥角膜组和正常组的 ROC 曲线

3 讨论

本实验采用 UHR-OCT 获取正常组和圆锥角膜组的角膜上皮图像,并对图像进行处理获得相应的厚度参数。实验结果通过独立样本 *t* 检验、ROC 曲线分析等处理,得到 MIN、EEI、EEI-MAX、ESV 等诊断性能较好的圆锥角膜诊断参数,这些结果表明 UHR-OCT 可以用于圆锥角膜的诊断,且 ESV 的诊断性能和诊断价值最高。

本研究首次获取了垂直子午线上圆锥角膜患者的全角膜上皮厚度分布图。从图 1 中结果得出,圆锥角膜的上皮层表现为中央以及下方偏中央区域变薄,但下部周边增厚。Yadav 等^[14]曾用 UHR-OCT 检测圆锥角膜患者发现其垂直子午线上中央 4 mm 范围内上皮层厚度明显变薄,Reinstein 等^[15]曾用超高频数字超音波(very high-frequency, VHF)检测圆锥角膜患者发现其整个角膜 10 mm 范围内包括垂直子午线方向上的上皮层在颞下方区域局部变薄,周边增厚。我们的实验结果与他们基本一致。

所有的 OCT 角膜上皮层厚度参数除 MEAN 外,MIN、EEI、EEI-MAX、ESV 差异均有统计学意义。从表 2 中可以看出,圆锥角膜患者垂直子午线上全角膜上皮层厚度的平均值与正常组之间差异无统计学意义,上皮层厚度的最小值低于正常组,表示圆锥角膜的上皮层表现为局限性变薄。EEI、EEI-MAX 值低于正常组,表示其上皮层的上、下方厚度的不对称性增加。圆锥角膜患者的 ESV 值高于正常组,表示其上皮层的整体厚度分布不规则性增加。统计学方法中,通过 ROC 曲线可以综合评价 OCT 角膜上皮层厚度参数在圆锥角膜诊断中的诊断性能,其中,AUC 是主要的评价统计量。AUC<0.7,表示诊断效能较低,在 0.7~0.9 之间,表示诊断效能中等,AUC>0.9,表示诊断性能较好。本研究结果表明,MIN、EEI、EEI-MAX、ESV 均具有较好的诊断性能。其中,ESV 的诊断性能最高,其 AUC 及诊断敏感性、特异性均达到最大值 1。MIN、EEI、EEI-MAX 次之,其 AUC 及诊断敏感性、特异性均 \geq 0.900。通过阳性预测值可以评估诊断参数的诊断价值。其中,ESV 的诊断价值最高,其阳性预测值达到最大值 1.000,MIN、EEI、EEI-MAX 次之,其阳性预测值均 \geq 0.900。Li 等^[10]根据 RTVue-OCT 得到的中央 6 mm 范围内上皮层厚度分布结果提出的具有较高敏感性的诊断指标中,自身差异均方根值和标准差异均方根值的诊断价值最高,其表示整体厚度分布不规则性,与 ESV 有相同的诊断性意义,表示圆锥角膜的临床发病过程中角膜上皮呈不规则性进展。

本实验也存在一定的局限性。首先,本研究仅对圆锥角膜患者垂直子午线上的全角膜上皮层成像,不能检测到三维全角膜的上皮层变化,在后期的研究中,我们将会通过进一步完善图像采集系统和图像分析代码程序等,对整个角膜的上皮层进行三维成像。其次,我们将纳入更多不同病程阶段的圆锥角膜病例,并检验相应参数对不同阶段圆锥角膜的鉴别效率。期待通过 UHR-OCT 测量的角膜上皮层厚度参数建立圆锥角膜不同病程阶段分级标准。

综上所述,本研究发现圆锥角膜患者的垂直子午线上全角膜上皮层厚度分布存在差异,呈不规则性的中央以及下方偏中央区域变薄,下方周边增厚变化趋势。基于 OCT 获取的角膜上皮层厚度参数对圆锥角膜的确诊有一定的诊断性能和诊断价值,其中敏感性和特异性最好的参数是 ESV 值,可以有效地诊断圆锥角膜。

参考文献:

- [1] Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2010, 33(4): 157-166.
- [2] Rabinowitz YS. Keratoconus[J]. Surv Ophthalmol, 1998, 42(4): 297-319.
- [3] Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 33(12): 2035-2340.
- [4] Bardocci A, Abad JC, Tamburrelli C, et al. Early onset keratectasia after photorefractive keratectomy in a case showing Vertical D topographic pattern[J]. Semin Ophthalmol, 2012, 27(3-4): 52-55.
- [5] Cheng HC, Lin KK, Chen YF, et al. Pseudokeratoconus in a patient with soft contact lens-induced keratopathy: assessment with Orbscan I[J]. J Cataract Refract Surg, 2004, 30(4): 925-928.
- [6] Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus[J]. Ophthalmology, 2004, 111(5): 867-874.
- [7] Zhu D, Shen M, Jiang H, et al. Broadband superluminescent diode-based ultrahigh resolution optical coherence tomography for ophthalmic imaging[J]. J Biomed Opt, 2011, 16(12): 126006.
- [8] Wang J, Shousha MA, Perez VL, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography for imaging the anterior segment of the eye[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2011, 42(4): S15-27.
- [9] 沈梅晓, 彭梅, 姬戎媛, 等. 长扫描深度谱域 OCT 测量圆锥角膜患者全角膜厚度的重复性和再现性[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(6): 354-358.
- [10] Li Y, Tan O, Brass R, et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes[J]. Ophthalmology, 2012, 119(12): 2425-2433.
- [11] Brautaset RL, Nilsson M, Miller WL, et al. Central and peripheral corneal thinning in keratoconus[J]. Cornea, 2013, 32(3): 257-261.
- [12] Lian Y, Shen M, Jiang J, et al. Vertical and horizontal thickness profiles of the corneal epithelium and Bowman's layer after orthokeratology[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 691-696.
- [13] Tao A, Wang J, Chen Q, et al. Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3901-3907.
- [14] Yadav R, Kottaiyan R, Ahmad K, et al. Epithelium and Bowman's layer thickness and light scatter in keratoconic cornea evaluated using ultrahigh resolution optical coherence tomography[J]. J Biomed Opt, 2012, 17(11): 116010.
- [15] Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, et al. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound[J]. J Refract Surg, 2010, 26(4): 259-271.

(收稿日期: 2014-11-06)

(本文编辑: 毛文明)

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中图表的写作要求

图表均随文列出,文章中所有插图(包括照片)应有图序、图的题名;说明文字置于图下方注释中,并标明图中使用的全部非公知公用的缩写、放大倍数、染色方法或引自他刊的出处等;照片应清晰,对比度好;图片要求有良好的清晰度和对比度,若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分,大体标本照片在图内应有尺度标记。

文章中所有表格一律采用三横线表(顶线、表头线、底线),应有表序、表题;说明文字置于表下方注释中,如有统计学处理结果(如 t 值、 P 值等),一般在表底线下面注明,统一用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ 表示,表内相应数据右上方也需标明相应符号(a 或 b), $P > 0.05$ 者一律省略不用符号注明。