

· 临床研究 ·

计算机辅助光学相干断层扫描探究病理性近视继发的脉络膜新生血管的形态学改变

王 敏, 谢可人, 袁松涛*

南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:利用计算机辅助光学相干断层扫描(optical coherence tomographic, OCT)探究病理性近视继发的脉络膜新生血管(myopic choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia, PM-CNV)在接受玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)治疗后,视网膜及PM-CNV的形态学改变。方法:15例PM-CNV患者(15只眼)按1+PRN方案接受IVR治疗3个月,测量患者治疗前后最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),借助计算机辅助OCT得出视网膜及PM-CNV的各项形态学参数,使用SPSS 22.0软件统计分析治疗前后各项参数的变化。结果:治疗后眼视力提高($P=0.005$),除内环鼻侧象限平均厚度治疗前后差异无统计学意义($P=0.066$)外,中心凹及内环的上、下、颞侧平均厚度的下降具有统计学差异($P=0.001$ 、 0.027 、 0.008 、 0.031)。中心脉络膜厚度(central choroidal thickness, CCT)在治疗后也有所降低($P=0.007$)。PM-CNV的宽度、高度、面积、体积及平均像素强度(mean pixel intensity, MPI)在治疗前后的差异具有统计学意义($P=0.003$ 、 0.012 、 0.014 、 0.022 、 0.007)。结论:患者在按照1+PRN方案接受IVR治疗3个月后,黄斑区视网膜厚度降低,CNV本身缩小,其间的渗出水肿减少。

[关键词] 近视性脉络膜新生血管;光学相干断层成像;形态学变化;平均像素强度

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-739-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190523

既往研究表明在病理性近视(pathologic myopia, PM)的各项并发症中,病理性近视继发的脉络膜新生血管(myopic choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia, PM-CNV)的患病率为5.2%~11.3%,约15%的患者为双侧发病^[1]。PM-CNV是PM患者视力丧失的重要原因之一。眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)仍然被认为是诊断PM-CNV的金标准。计算机辅助光学相干断层扫描(optical coherence tomographic, OCT)则是患者随访期间的主要选择。目前建议新诊断的PM-CNV患者,前3个月每月复查OCT,之后2~3个月复查1次,以监测PM-CNV的活动性变化^[2]。在进行OCT随访时,一些反映眼底情况的参数可以直接通过OCT获得,例如中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)和中心脉络膜厚度(central choroidal thickness, CCT)等。但一些直接反映PM-CNV形态学

改变的参数无法由OCT直接得到,希望借助计算机辅助OCT进一步探究视网膜和PM-CNV在接受雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)后形态学改变。

1 对象和方法

1.1 对象

收集自2013年1月—2014年12月于南京医科大学第一附属医院眼科就诊,经FFA及OCT诊断为PM-CNV的15例患者(15只眼),年龄(57.40 ± 9.26)岁,均为女性。纳入标准:①屈光度 $\geq 6.0D$ (如果存在与PM一致的脉络膜视网膜异常,如漆样裂纹、脉络膜视网膜萎缩、后巩膜葡萄肿、近视弧等,或眼轴长度 ≥ 26.5 mm,即使屈光度 $< 6.0D$ 的眼睛也可纳入研究);②PM-CNV经眼底镜检查、彩色眼底照像、OCT(Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, 日本)及FFA(Heidelberg Engineering, Heidelberg, 德国)确定为活动期;③未经治疗的PM-CNV;④对IVR治疗无禁忌证,同意接受IVR,且签署知情同意书的患者。排除标准:①注射前6个月内接受任何种类的内眼手术;②任何能够影响临床眼科检查的眼部疾病,包括中重度白内障、玻璃体视网膜牵引和近视性黄

[基金项目] 国家自然科学基金(81870694);江苏省自然科学基金面上项目(BK20151586);江苏省“六大人才高峰”第十二批高层次人才选拔培养资助计划(WSW-027)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yuansongtao@vip.163.com

斑裂孔等;③高眼压或青光眼;④未受控制的系统性高血压、周边血管疾病、血栓栓塞史、缺血性心脏病或中风、怀孕;⑤对IVR治疗有禁忌证,或拒绝接受IVR治疗的患者。

1.2 方法

患者确诊后2周内接受第1次IVR治疗,此后根据每月的随访情况按需治疗。患者在无菌条件下接受IVR 0.5 mg。研究眼使用局部麻醉剂后使用5%聚维酮碘擦洗眼睑和睫毛。在眼睑之间放置无菌开睑器,然后将配有30号针头的IVR(0.5 mg)于角膜缘后3.5 mm,通过睫状体平坦部注射到玻璃体腔。用无菌棉签按压注射部位1 min,以防渗漏并降低眼内压。注射后,指导患者每天3次将抗生素滴剂使用于研究眼,持续1周。

患者第1次治疗前接受眼科检查作为基线资料,随后每月进行随访至第3个月。随访包括裂隙灯显微镜检查、眼压、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、OCT、FFA等,过程中根据OCT或(和)FFA评估治疗效果。如果在OCT上检测到持续性视网膜内或视网膜下积液、原有病灶扩大、有新病灶生成或(和)FFA上观察到持续渗漏,则按照需要行IVR。每次注药间隔不小于1个月。

OCT检查选择黄斑区512×128扫描模式,测量范围为以黄斑中心凹为中心的6 mm×6 mm矩形区域。扫描区域按照ETDRS分区进行划分,即:以黄斑中心凹为中心,黄斑区被划分为3个直径分别为1、3、6 mm的同心圆,将3个区域分别定义为中心凹、内环、外环;内环及外环被等分为上、鼻、下、颞4个象限。由于本研究纳入的研究眼的眼轴较长,OCT图像周边区域经常发生反折重叠,导致外环数据不准确,故本研究对外环数据不作统计分析。

所有OCT随访数据,按DICOM格式导出,转换为BMP格式,所有图像经1位眼科医生使用Photoshop软件手工分割出CNV轮廓(图1)。绘图结果经过1位高年资眼科专家进行审核。审核通过的图像交由南京理工大学计算机科学与技术学院处理。

由于手动分割仅仅标注了病变区域的轮廓,不能直接从轮廓得到想要的病变区域的数据。如图2所示,为了将手动分割的图像转化为更加方便统计的图像,首先使用图像处理中的边缘检测算法,将分割线转化为只有边缘信息的二值图像(二值图像:边缘部分为1,其他区域为0)。然后继续使用区域填充的算法将边缘二值图填充为完整的病变区域二值图。在病变区域二值图上,可以直接通过统计值为1的像素点的个数来获得病变区域的体积和面积,也可以通过该二值图像获得原图像中对应区域的平均像素强度(mean pixel intensity, MPI)等一系列参数。

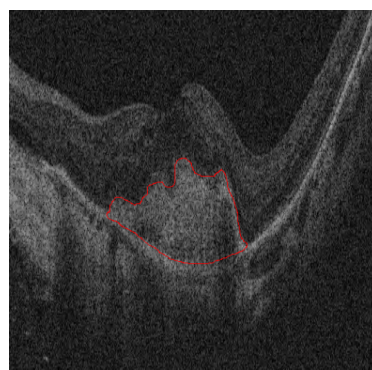


图1 OCT图像的医师手动分割结果

1.3 统计学方法

统计学分析采用IBM SPSS statistics 22软件进行,通过配对t检验确定IVR治疗前后CNV大小、视网膜及中心凹下脉络膜厚度、BCVA变化的显著性。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究眼接受IVR治疗前后视网膜黄斑区的形态学变化

15例均完成3个月的随访。随访期间平均接受IVR治疗为 (2.73 ± 0.46) 针(4例2针,11例3针)。视网膜黄斑区厚度整体变薄,除内环鼻侧象限外,其他象限视网膜厚度的下降具有统计学差异。另外CCT也有所降低($P=0.007$,表1)。

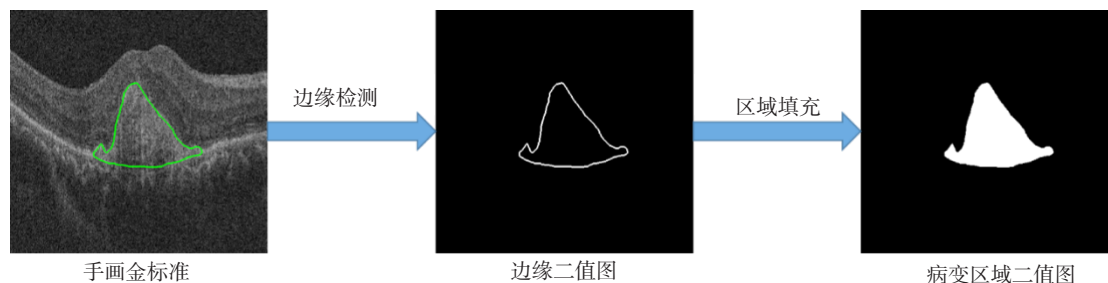


图2 二值图转化过程

表1 PM-CNV接受IVR治疗前后视网膜的功能及形态学结果

($\bar{x} \pm s$)

指标	基线	3个月	P值
CFT(μm)	338.80 ± 117.33	269.93 ± 96.39	0.001
ETDRS分区平均厚度(μm)			
中心凹	341.47 ± 91.20	285.93 ± 73.04	<0.001
内环上方	311.73 ± 43.30	282.60 ± 28.48	0.027
内环鼻侧	316.87 ± 67.26	289.33 ± 35.02	0.066
内环下方	291.13 ± 37.45	279.07 ± 35.45	0.008
内环颞侧	315.60 ± 84.03	274.07 ± 43.24	0.031
CCT(μm)	71.60 ± 32.00	55.60 ± 20.63	0.007

2.2 研究眼PM-CNV接受IVR治疗前后的形态学参数变化

PM-CNV从高度、宽度、面积、体积上评估,IVR治疗前后的变化具有统计学差异($P=0.012, 0.003, 0.014, 0.022$)。PM-CNV整体缩小,另外MPI升高($P=0.007$,表2)。

表2 PM-CNV接受IVR治疗前后的形态学变化

($\bar{x} \pm s$)

指标	基线	3个月	P值
高度(μm)	34.48 ± 15.53	27.51 ± 16.42	0.012
最大宽度(μm)	164.77 ± 66.72	123.13 ± 63.57	0.003
面积(mm^2)	1.61 ± 1.30	1.13 ± 1.08	0.014
体积(mm^3)	0.25 ± 0.23	0.14 ± 0.16	0.022
MPI	72.89 ± 10.60	82.36 ± 7.65	0.007

2.3 研究眼PM-CNV接受IVR治疗前后BCVA变化

15例基线平均BCVA为(1.04 ± 0.38)lgMAR,最终BCVA为(0.79 ± 0.44)lgMAR($P=0.005$)。12例(80%)视力提高,2例(13.3%)视力不变,1例(6.7%)视力下降。

3 讨论

由于本研究纳入的研究对象皆为女性,查阅文献发现目前已知的可影响PM-CNV预后的因素包括基线视力^[3-4]、PM-CNV大小^[3-4]、持续时间^[3]及伴随的视网膜脉络膜萎缩的程度^[5-6]等,尚未发现性别对预后有影响。

目前,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)已经成为PM-CNV的一线治疗方法。既往研究表明,PM-CNV接受anti-VEGF治疗后,视网膜的功能和结构都有所改善^[7]。2年的抗VEGF治疗可平均提高两行视力^[8],另外微视野检查也可发现治疗后中心视网膜敏感度提高^[9]。本研究显示在按1+PRN方案治疗3个月后,患者视力的提高具有统计学差异。黄

斑区ETDRS分区的中心凹及内环的上、下,颞侧象限的平均厚度下降($P < 0.05$),鼻侧象限平均厚度下降,但不具有统计学意义($P=0.066$),可能是样本数较少造成的。既往针对PM-CNV具体的形态学参数进行讨论的研究较少。本研究通过计算机辅助OCT的方法,首先人工分割PM-CNV轮廓,再通过计算机精确计算PM-CNV形态学参数进行统计研究,发现PM-CNV的宽度、高度、面积及体积的变化皆具有统计学差异。另外,本研究还引进了图形参数MPI,既往已有研究通过对MRI图像的MPI进行统计分析,以探究大腿肌肉的面肩肱型营养不良^[10]。MPI体现的是像素亮度,在OCT图像中像素亮度较暗表明该区密度较小,含水较多,如囊样水肿。所以通过MPI可以间接体现PM-CNV的渗漏情况及其水肿情况。本研究通过统计发现接受IVR治疗后,PM-CNV的MPI升高具有统计学意义($P=0.007$),说明PM-CNV在治疗后密度变大,其间的水肿渗出减少。由于FFA为一项侵入性检查,且具有一定风险,可考虑将MPI引入临床OCT随访,交由计算机通过MPI发现人眼不能识别的PM-CNV水肿及渗漏情况的变化,间接反映其活动性,可在一定程度上代替FFA。将MPI引入临床理论上可减少FFA的检查次数,降低风险,使患者受益。MPI的使用一定程度受检查场所的亮度及患者检查眼屈光系统的透光度影响,所以要进行前后对比时,若两者有较大变化,则需要通过计算机进行图像后期处理校准。目前人工智能在医学领域,包括眼科^[11-12],迅速发展,之后会进一步通过机器学习、机器分割的方法,自动得出图像的各项参数,应用于临床,使包括PM-CNV在内的各种眼底疾病治疗后的随访更加便捷,使图像进一步转化得出更加直观的参数,给临床医生的诊疗提供可参考的意见。本研究也存在缺陷,纳入研究的样本较少,之后还需要扩大样本量,延

(下转第755页)

- ible encephalopathy syndrome in a child with post-transplant HHV-6B encephalitis[J]. Bone Marrow Transplant, 2012,47:1381-1382
- [4] Gavrilovici C, Miron I, Voroneanu L, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2017,49:1793-1800
- [5] Raman R, Devarmane R, Jagadish GM, et al. Various imaging manifestations of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) on magnetic resonance imaging (MRI)[J]. Pol J Radiol, 2017,82(1):64-70
- [6] Emeksiz S, Kutlu NO, Caksen H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: a case series [J]. Turk Pediatri Ars, 2016,51(4):217-220
- [7] Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses[J]. Med Hypotheses, 2014,82(5):619-622
- [8] Toledano M, Fugate JE. Posterior reversible encephalopathy in the intensive care unit [J]. Handb Clin Neurol, 2017,141:467-483
- [9] Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. J Neurol, 2017, 264(8):1608-1616
- [10] Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2013,88(4):301-305
- [收稿日期] 2018-06-19

(上接第741页)

长随访时间进一步研究。

PM-CNV在按照1+PRN方案接受IVR治疗3个月后,黄斑区视网膜厚度降低,CNV本身的宽度、高度、面积、体积下降,其间的水肿减少。MPI在OCT图像中的应用将给眼科医生的临床工作提供便利。

[参考文献]

- [1] Dolgin E. The myopia boom [J]. Nature, 2015, 519(7543):276-278
- [2] Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, et al. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia [J]. Prog Retin Eye Res, 2018,63(1):92-106
- [3] Traversi C, Nuti E, Marigliani D, et al. Forty-two-month outcome of intravitreal bevacizumab in myopic choroidal neovascularization [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015,253(4):511-517
- [4] Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, et al. Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization [J]. Eye (Lond), 2011,25(3):375-381
- [5] Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia [J]. Ophthalmology, 2014,121(1):225-233
- [6] Chan WM, Lai TYY, Liu DTL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization. Six-month results of a prospective pilot study [J]. Ophthalmology, 2007,114:2190-2196
- [7] Pece A, Milani P, Monteleone C, et al. A randomized trial of intravitreal bevacizumab vs. ranibizumab for myopic CNV [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(11):1867-1872
- [8] Wang E, Chen Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis [J]. Retina, 2013,33(7):1375-1392
- [9] Yodoi Y, Tsujikawa A, Nakanishi H, et al. Central retinal sensitivity after intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization [J]. Am J Ophthalmol, 2009,147(5):816-824
- [10] Fatehi F, Salort-Campana E, Le Troter A, et al. Long-term follow-up of MRI changes in thigh muscles of patients with Facioscapulohumeral dystrophy: A quantitative study [J]. PLoS One, 2017,12(8):e0183825
- [11] Li Z, Keel S, Liu C, et al. Can artificial intelligence make screening faster, more accurate, and more accessible? [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018,7(6):436-441
- [12] Du XL, Li WB, Hu BJ. Application of artificial intelligence in ophthalmology [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(9):1555-1561
- [收稿日期] 2019-01-09