

· 临床研究 ·

中心视野缺损与周边视野缺损的早期原发性开角型青光眼黄斑区血管密度变化比较

霍妍佼 郭彦 王怀洲 李蕾 王宁利

首都医科大学附属北京同仁医院眼科 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 王宁利, Email: wningli@vip. 163. com

【摘要】 目的 比较伴有中心视野缺损(CVFDs)与周边视野缺损(PVFDs)的早期原发性开角型青光眼(POAG)患者黄斑区血管密度变化。方法 采用横断面研究方法,连续纳入2020年6—12月首次在北京医科大学附属北京同仁医院确诊的早期POAG患者66例66眼,根据视野缺损部位不同将患者分为CVFDs组25例25眼和PVFDs组41例41眼,同期纳入性别、年龄和屈光度匹配的健康志愿者55人55眼作为健康对照组。所有受试者均接受常规眼科检查,采用Humphrey视野计进行24-2视野检查;采用光相干断层扫描血管成像(OCTA)检测黄斑区6 mm×6 mm范围内的血管密度和灌注密度,根据ETDRS环将视网膜分为3个环9个区域,测定中心、内环(上方、下方、颞侧和鼻侧)和外环(上方、下方、颞侧和鼻侧)血流参数。评估并比较CVFDs组与PVFDs组患者黄斑区微血管血流变化及其与视野缺损部位的关联。结果 健康对照组、CVFDs组和PVFDs组受检眼黄斑区总体血管密度分别为18.20(17.50, 18.50)、17.10(16.30, 17.85)和17.20(16.25, 17.90) mm²/mm²,总体灌注密度分别为0.45(0.43, 0.46)、0.42(0.40, 0.44)和0.43(0.40, 0.44) mm²/mm²,总体比较差异均有统计学意义($H=20.84, 16.15$, 均 $P<0.001$),其中CVFDs组和PVFDs组黄斑区总体血管密度和灌注密度均明显低于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。3个组患者受检眼黄斑区外环上方、下方、颞侧和鼻侧血管密度和灌注密度总体比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中与健康对照组比较,CVFDs组受检眼外环各区血管密度和外环上方、下方及鼻侧灌注密度均下降,PVFDs组外环上方、下方和颞侧血管密度和灌注密度均下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);CVFDs组外环鼻侧灌注密度低于PVFDs组,差异有统计学意义($P=0.035$)。结论 早期POAG患者黄斑区血管密度和灌注密度均明显降低,具有CVFDs的早期POAG患者黄斑区外环鼻侧灌注密度低于PVFDs者。

【关键词】 开角型青光眼/诊断; 光相干断层扫描血管成像; 视野; 黄斑血流参数

基金项目: 国家自然科学基金项目(11571031); 北京市属医院科研培育计划项目(PX2020010)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211103-00599

Comparison of macular vessel density changes in early primary open-angle glaucoma with central visual field defects and peripheral visual field defects

Huo Yanjiao, Guo Yan, Wang Huaizhou, Li Lei, Wang Ningli

Beijing Ophthalmology & Visual Science Key Laboratory, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Ningli, Email: wningli@vip. 163. com

[Abstract] **Objective** To compare the change of macular microvasculature in early primary open-angle glaucoma (POAG) patients with central visual field defects (CVFDs) and peripheral visual field defects (PVFDs). **Methods** A cross-sectional study was performed. Sixty-six eyes of 66 consecutive patients with early POAG were enrolled in Beijing Tongren Hospital from June to December 2020. The patients were divided into CVFDs group (25 eyes) and PVFDs group (41 eyes) according to their visual field defect. Another 55 eyes of 55 age-, gender- and spherical equivalent-matched healthy people were set as a normal control group. All subjects underwent routine ophthalmic examination. Humphrey 24-2 visual field test was carried out. Macular vessel density (VD) and perfusion density (PD) of an area of 6 mm×6 mm were measured by optical coherence tomography angiography

(OCTA), and the area was divided into 3 rings and 9 zones, including center, inner ring (superior, inferior, temporal and nasal sectors), and outer ring (superior, inferior, temporal and nasal sectors) according to ETDRS ring. The relationship among VD, PD, and visual field defect was analyzed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by an Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (No. TRECKY2020-103). Written informed consent was obtained from each subject before any examination.

Results The total macular VD of normal control group, CVFDs group and PVFDs group was 18.20 (17.50, 18.50), 17.10 (16.30, 17.85), and 17.20 (16.25, 17.90) mm²/mm², respectively, and there was a significant difference ($H=20.84; P<0.001$). The total macular PD of normal control group, CVFDs group and PVFDs group was 0.45 (0.43, 0.46), 0.42 (0.40, 0.44), and 0.43 (0.40, 0.44) mm²/mm², respectively, with a significant difference ($H=16.15; P<0.001$). The total macular VD and PD of CVFDs and PVFDs groups were significantly lower than those of normal control group, with statistically significant differences (all at $P<0.05$). Significant differences were found in VD and PD of superior, inferior, temporal, and nasal sectors of the outer ring among three groups (all at $P<0.05$). VD of the outer ring and PD of superior, inferior, and nasal sectors of the outer ring were reduced in CVFDs group than normal control group, showing significant differences (all at $P<0.05$). VD and PD of the superior, inferior, and temporal sectors of the outer ring were reduced in PVFDs group compared with normal control group, with significant differences (all at $P<0.05$). A significant difference was found in macular PD of the outer-nasal sector between CVFDs and PVFDs groups ($P=0.035$).

Conclusions Macular VD and PD are reduced in early POAG. Compared with POAG patients with CVFDs, the macular PD of the outer-nasal sector of POAG patients with CVFDs is lower.

[Key words] Glaucoma, open-angle/diagnosis; Tomography, optical coherence/angiography; Visual field; Macular vessel parameters

Fund program: National Natural Science Foundation of China (11571031); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2020010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211103-00599

青光眼损害的特征性表现是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 及其轴突丢失, 继而导致视盘周围视网膜神经纤维层 (peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL) 变薄, 视杯凹陷^[1]。临床中, 眼压升高被认为是原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 的主要危险因素, 降低眼压可有效阻止青光眼视功能损害的进展^[2]。部分青光眼患者虽然眼压控制尚可, 但仍会出现视功能损害的进展, 提示非眼压因素也参与青光眼的发生和发展^[3-4]。黄斑区中心 4.5 mm 范围内分布大量 RGCs, 有研究发现部分青光眼患者早期即出现中心视野缺损 (central visual field defects, CVFDs), 显著影响患者视功能^[5-7]。光相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 是近几年广泛应用的血管成像技术, 可以非侵入性地立体显示视网膜血流信号并进行定量分析。在对青光眼的研究中发现, OCTA 测量的黄斑和视盘区域血管密度较正常人显著下降^[8-11]。本课题组前期对不同视野分期的 POAG 患者进行 OCTA 扫描发现, 随着视野损害进展, 黄斑浅层血管密度出现进行性下降^[12]。目前, 关于局部视野损害对应视网膜微循环改变的研究少见。本研究拟探讨局部视野缺损

与黄斑微循环改变之间的关系, 以期为青光眼的诊断和随访提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法, 于 2020 年 6—12 月在首都医科大学附属北京同仁医院连续纳入确诊为早期 POAG 患者 66 例 66 眼, 根据视野缺损部位不同将患者分为 CVFDs 组 25 例 25 眼和周边视野缺损 (peripheral visual field defects, PVFDs) 组 41 例 41 眼, 同期纳入健康志愿者 55 人 55 眼作为健康对照组, 健康受试者均取右眼纳入研究。早期 POAG 诊断标准: (1) 24 h 眼压出现 ≥ 21 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 并除外继发性原因者; (2) 房角开放; (3) 出现典型青光眼性视神经异常并伴有视野改变, 如裂隙灯显微镜结合前置镜检查或彩色眼底照相呈现弥漫性或局限性盘沿缺损、盘沿出血或视杯视盘直径比扩大和相应区域的 pRNFL 缺损; (4) 视野平均缺损 (mean deviation, MD) > -6 dB^[13]。早期 POAG 患者纳入标准: (1) 符合早期 POAG 诊断标准; (2) 依从性好, 能够配合检查和随访。排除标准: (1) 最佳矫正视力 < 0.1 ; (2) 近 6 个月有眼部手术

史;(3)有屈光间质混浊等干扰眼底成像及 OCT/OCTA 成像,采集信号强度<8 者。健康对照组纳入标准:(1)眼压<21 mmHg;(2)视神经外观正常且无 pRNFL 缺损;(3)视野检查中青光眼半视野检查正常;(4)MD 和模式标准偏差(pattern standard deviation, PSD)均在正常范围。所有受试者最佳矫正视力≥0.1,等效球镜度(spherical equivalent, SE)为-6.00~+6.00 D,无黄斑疾病及其他影响视力、视野的全身系统性疾病,

未应用可能引起眼部血流改变的全身药物(如降血压、降血糖和降血脂药等)。所有研究对象均经 2 位青光眼医生进行筛查,2 人意见一致则入组,如 2 人意见不一致则排除。3 个组间受试者年龄、性别构成比、SE 和中央角膜厚度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。本研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准(批文号: TRECKY2020-103),所有受试者均签署知情同意书。

表 1 各组受试者及受检眼基线特征比较
Table 1 Comparison of demography among three groups

组别	例数/ 眼数	年龄* ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 构成比* (男/女, n)	SE* ($\bar{x}\pm s$, D)	眼压* ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	中央角膜 厚度* ($\bar{x}\pm s$, μm)	降眼压药物 使用数量& ($\bar{x}\pm s$, 支/d)	MD* ($\bar{x}\pm s$, dB)	PSD* ($\bar{x}\pm s$, dB)	mGCIPL 厚度 ($\bar{x}\pm s$, μm)
健康对照组	55/55	41.20±10.94	30/25	-2.18±2.27	16.13±4.48	553.2±31.2	-	-1.11±0.69	1.46±0.25	82.51±4.53
CVFDs 组	25/25	42.64±12.72	12/13	-2.57±2.25	16.61±2.70 ^a	543.1±32.0	1.54±0.98	-3.45±1.61 ^a	4.54±1.99 ^a	67.92±9.82 ^b
PVFDs 组	41/41	41.61±13.60	20/21	-2.48±2.34	19.55±5.66 ^a	545.6±34.8	1.74±0.95	-3.43±1.25 ^a	3.71±2.24 ^a	73.39±7.79 ^a
$F/\chi^2/t$ 值		0.12	0.45	0.32	5.92	1.27	-0.78	15.88	9.71	42.58
P 值		0.888	0.801	0.724	0.004	0.439	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与各自健康对照组比较,^a $P<0.017$ (*:单因素方差分析,LSD- t 检验;#: χ^2 检验;&;独立样本 t 检验) CVFDs:中心视野缺损;PVFDs:周边视野缺损;SE:等效球镜度;MD:平均缺损;PSD:模式标准偏差;mGCIPL:黄斑区节细胞-内丛状层;-:未统计 1 mmHg=0.133 kPa

Note:Compared with respective normal control group,^a $P<0.017$ (*:One-way ANOVA, LSD- t test;#: χ^2 test;&;Independent samples t -test) CVFDs: central visual field defects;PVFDs: peripheral visual field defects;SE: spherical equivalent;MD: mean deviation;PSD: pattern standard deviation; mGCIPL: macular ganglion cell-inner plexiform layer; -:no data 1 mmHg=0.133 kPa

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有受检眼均接受系统眼科检查。采用全自动电脑视力检查仪(MC-3,日本 Topcon 公司)测定视力;采用电脑自动验光仪(日本佳能公司)测定受检眼屈光度;采用非接触眼压计(日本佳能公司)测定眼压;采用裂隙灯显微镜(BM900,瑞士 Haag-Streit 公司)检查眼前节表现;采用裂隙灯显微镜联合前置镜(90D,美国 Volk 公司)检查眼底;采用彩色眼底照相机(日本 Kowa 公司)进行眼底拍照;采用 Cirrus OCT 的前节模块测量受检眼角膜厚度。屈光度和眼压测定均于行 OCTA 检查当日进行,各检查 3 次,取其平均值。SE=球镜度数+1/2 柱镜度数。

1.2.2 视野检查 嘱受检者将下颌放入颌托,注视光标,采用 HFA-860 视野计(德国 Carl Zeiss 公司)SITA 24-2 模式进行视野检查。青光眼视野改变定义为:青光眼半视野检查在正常范围外;概率<5%的连续暗点≥3 个或概率<2%的连续暗点≥2 个。视野缺损须经 2 次连续、可信的检查确认。可信度指标要求假阳性率<15%,假阴性率<15%,固视丢失率<20%。CVFDs 定义为模式偏差图在视野 10°区域内出现≥3 个概率<5%的连续暗点或≥2 个概率<2%的连续暗

点。PVFDs 定义为在视野 10°~24°区域内出现≥3 个概率<5%的暗点或≥2 个概率<2%的暗点(图 1)^[14]。

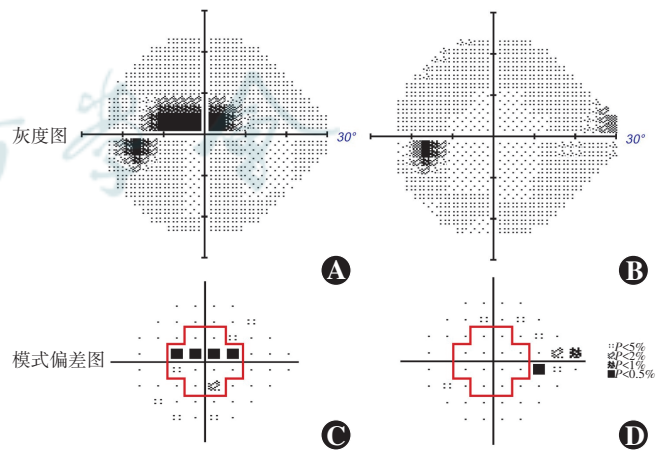


图 1 各组视野灰度图和模式偏差示意图 A:CVFDs 组的灰度图 B:PVFDs 组的灰度图 C:CVFDs 组的模式偏差图 可见中心 10° 区域出现 4 个连续暗点,其概率均<0.5% D:PVFDs 组的模式偏差图 可见 10°~24° 区域出现 4 个连续暗点,其中 3 个点概率<2%, 1 个点<5%

Figure 1 Grayscale maps of visual field and pattern deviation plot of two groups A: Grayscale map of CVFDs group B: Grayscale map of PVFDs group C: Pattern deviation plot of CVFDs group There were four continuous scotomas with P value <0.5% in central 10 degree visual field D: Pattern deviation plot of PVFDs group There were four continuous scotomas between central 10-24 degree of visual field, among which P values of three scotomas were <2% and P value of one scotoma was <5%

1.2.3 OCTA 及 OCT 检查 采用 Cirrus 5000 OCTA 获取黄斑区视网膜浅层血流图像, 波长为 840 nm, 扫描速度为 68 000 A 扫描/s, 扫描范围为黄斑区 6 mm×6 mm, 按照 ETDRS 环将扫描范围分为 3 个环 9 个区域, 获取中心环、内环(上方、下方、颞侧和鼻侧)和外环(上方、下方、颞侧和鼻侧)的浅层视网膜血管密度和灌注密度(图 2)。血管密度定义为单位面积视网膜的总灌注血管长度;灌注密度定义为单位面积视网膜的总灌注血管面积。水平和垂直扫描线的 B 扫描中有 245 个 A 扫描。黄斑区浅层视网膜定义为从内界膜到内丛状层, 包含视网膜神经纤维层、RGCs 层和内丛状层^[15]。采用 Cirrus OCT 自带软件(AngioPlex, 软件版本 10.0)进行所有扫描的定量分析。同时采集黄斑区节细胞-内丛状层(macular ganglion cell-inner plexiform layer, mGCIPL)厚度。所有 OCT 和 OCTA 扫描均由同一位有经验的技术员在同一设备上, 所有扫描图像进行质量评估, 排除固视丢失、分层错误和运动伪像等。

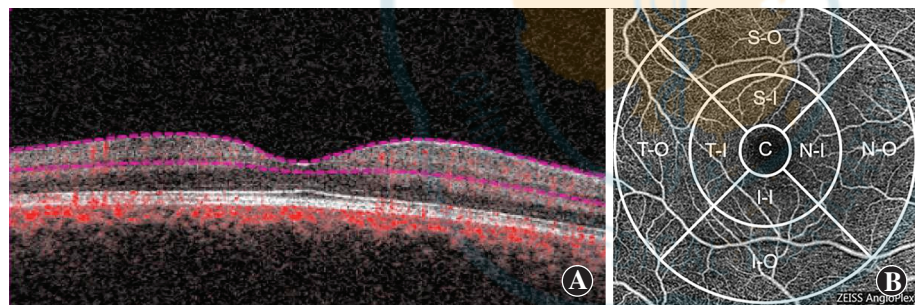


图 2 测量黄斑浅层血流断层和参数分区示意图 A: 黄斑区浅层血流断层图像 2 条红色虚线代表黄斑浅层, 定义为从内界膜到内丛状层, 包含神经纤维层、神经节细胞层和内丛状层 B: OCTA 黄斑浅层血流测量参数分区 黄斑区 6 mm×6 mm 的区域按照 ETDRS 环分为 9 个区域 C 为中心; I-I 为内环下方; I-O 为外环下方; N-I 为内环鼻侧; N-O 为外环鼻侧; S-I 为内环上方; S-O 为外环上方; T-I 为内环颞侧; T-O 为外环颞侧

Figure 2 Microvasculature measurement in the macular region A: Tomography image of macular superficial microvasculature Macular superficial layer was located between two dotted red lines, which was defined from inner limiting membrane to inner plexiform layer, including nerve fiber layer, ganglion cell layer, and inner plexiform layer B: Zoning of macular superficial microvasculature According to ETDRS ring, a 6 mm×6 mm macular area was divided into 9 zones C represented center; I-I represented inferior-inner; I-O represented inferior-outer; N-I represented nasal-inner; N-O represented nasal-outer; S-I represented superior-inner; S-O represented superior-outer; T-I represented temporal-inner; T-O represented temporal-outer

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析。计量资料数据采用 Shapiro-Wilk 检验证实是否呈正态分布, 符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Levene 检验对组间标准差行方差齐性检验。非正态分布的数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; 计数资料以例数及百分数表示。3 个组间正态分布资料评估指标总体差异比较采用单因素方差分析, 检验水准为 $\alpha = 0.05$;

两两比较采用 Bonferroni 检验, $\alpha' = 0.05/3 = 0.017$ 。3 个组间偏态分布数据资料总体差异比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 各组受检者性别构成比比较采用 χ^2 检验; CVFDs 组与 PVFDs 组受检眼使用降眼压药物的数量差异比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组黄斑浅层血管密度比较

健康对照组、CVFDs 组和 PVFDs 组总体血管密度分别为 18.20(17.50, 18.50)、17.10(16.30, 17.85) 和 17.20(16.25, 17.90) mm^2/mm^2 , 总体比较差异有统计学意义 ($H = 20.84, P < 0.001$), 其中 CVFDs 组和 PVFDs 组总体血管密度均低于健康对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$), CVFDs 组与 PVFDs 组总体血管密度比较差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

健康对照组、CVFDs 组和 PVFDs 组受检眼中心血管密度和内环上方、下方、颞侧、鼻侧血管密度总体比较差异均无统计学意义 ($H = 2.89, 3.40, 4.23, 1.58, 5.03$, 均 $P > 0.05$); 3 个组间外环上方、下方、颞侧和鼻侧血管密度总体比较差异均有统计学意义 ($H = 15.81, 30.73, 12.44, 13.35$, 均 $P < 0.01$), 其中与健康对照组比较, CVFDs 组受检眼外环各区血管密度均下降, PVFDs 组外环上方、下方和颞侧象限血管密度均下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 2)。

2.2 各组黄斑浅层灌注密度比较

健康对照组、CVFDs 组和 PVFDs 组总体灌注密度分别为 0.45(0.43, 0.46)、0.42(0.40, 0.44) 和 0.43(0.40, 0.44) mm^2/mm^2 , 组间总体比较差异有统计学意义 ($H = 16.15, P < 0.001$), 其中与健康对照组比较, CVFDs 组和 PVFDs 组受检眼灌注密度值均下降, 差异均有统计学意义 ($P = 0.002, 0.003$), CVFDs 组与 PVFDs 组间灌注密度比较差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

3 个组间黄斑区中心和内环上方、下方、颞侧、鼻侧灌注密度值总体比较差异均无统计学意义 ($H =$

3.22、3.07、1.67、1.44、3.90, 均 $P > 0.05$); 3 个组间外环上方、下方、颞侧和鼻侧灌注密度值总体比较差异均有统计学意义 ($H = 14.13、29.90、9.07、8.19$, 均 $P < 0.05$), 其中与健康对照组比较, CVFDs 组受检眼外环

上方、下方和鼻侧灌注密度值下降, PVFDs 组外环上方、下方和颞侧灌注密度值下降, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), CVFDs 组外环鼻侧灌注密度值低于 PVFDs 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.035$) (表 3)。

表 2 各组受检眼黄斑区血管密度比较 [$M(Q_1, Q_3)$, mm/mm^2]Table 2 Comparison of macular vessel density among different groups ($M[Q_1, Q_3]$, mm/mm^2)

组别	眼数	中心	内环上方	内环下方	内环颞侧	内环鼻侧	外环上方	外环下方	外环颞侧	外环鼻侧
健康对照组	55	8.1(6.8, 9.8)	18.4(17.6, 19.0)	18.4(17.5, 18.8)	17.8(17.1, 18.6)	18.5(17.2, 18.9)	18.6(18.0, 19.1)	18.3(17.4, 18.8)	17.1(16.2, 18.0)	19.8(19.4, 20.3)
CVFDs 组	25	10.1(6.6, 11.9)	18.4(17.5, 19.1)	18.0(15.7, 18.9)	18.1(16.7, 18.6)	18.8(18.2, 19.5)	17.7(16.6, 18.8) ^a	15.2(13.9, 18.1) ^a	16.4(15.1, 17.6) ^a	19.2(17.0, 19.6) ^a
PVFDs 组	41	8.8(6.9, 11.4)	18.0(17.2, 18.6)	17.8(16.5, 18.5)	17.6(16.8, 18.5)	18.2(17.4, 18.9)	17.5(16.9, 18.5) ^a	16.9(14.6, 17.7) ^a	16.1(14.5, 17.2) ^a	19.7(18.9, 20.2)
H 值		2.89	3.40	4.23	1.58	5.03	15.81	30.73	12.44	13.35
P 值		0.235	0.143	0.120	0.454	0.081	<0.001	<0.001	0.002	0.001

注:与各自健康对照组比较, ^a $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis H 检验, Wilcoxon 秩和检验) CVFDs: 中心视野缺损; PVFDs: 周边视野缺损

Note: Compared with respective normal control group, ^a $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis H test, Wilcoxon rank sum test) CVFDs: central visual field defects; PVFDs: peripheral visual field defects

表 3 各组受检眼黄斑区灌注密度比较 [$M(Q_1, Q_3)$, mm^2/mm^2]Table 3 Comparison of macular perfusion density among different groups ($M[Q_1, Q_3]$, mm^2/mm^2)

组别	眼数	中心	内环上方	内环下方	内环颞侧	内环鼻侧	外环上方	外环下方	外环颞侧	外环鼻侧
健康对照组	55	0.18(0.15, 0.22)	0.46(0.43, 0.46)	0.44(0.42, 0.45)	0.43(0.40, 0.44)	0.44(0.41, 0.45)	0.47(0.45, 0.48)	0.46(0.43, 0.48)	0.42(0.40, 0.44)	0.49(0.47, 0.49)
CVFDs 组	25	0.22(0.15, 0.27)	0.44(0.42, 0.47)	0.44(0.38, 0.46)	0.44(0.40, 0.45)	0.45(0.43, 0.46)	0.43(0.42, 0.48) ^a	0.40(0.34, 0.45) ^a	0.40(0.37, 0.44)	0.48(0.42, 0.48) ^a
PVFDs 组	41	0.19(0.16, 0.26)	0.44(0.41, 0.46)	0.43(0.40, 0.45)	0.42(0.40, 0.44)	0.43(0.41, 0.45)	0.44(0.42, 0.46) ^a	0.42(0.36, 0.44) ^a	0.39(0.36, 0.42) ^a	0.49(0.46, 0.50) ^b
H 值		3.22	3.07	1.67	1.44	3.90	14.13	29.90	9.07	8.19
P 值		0.200	0.216	0.435	0.486	0.142	0.001	<0.001	0.011	0.017

注:与各自健康对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 CVFDs 组比较, ^b $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis H 检验, Wilcoxon 秩和检验) CVFDs: 中心视野缺损; PVFDs: 周边视野缺损

Note: Compared with respective normal control group, ^a $P < 0.01$; compared with CVFDs group, ^b $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis H test, Wilcoxon rank sum test) CVFDs: central visual field defects; PVFDs: peripheral visual field defects

3 讨论

本研究发现在早期 POAG 患者中, 无论是否有黄斑区视野缺损, 黄斑区的血流参数与健康对照组相比均显著下降。国内外有研究报道, 早期青光眼患者出现黄斑区血管密度明显下降, 而且这些血流变化与视野敏感度或黄斑结构测量参数显著相关^[16-20]。然而, 这些研究均以整体视野的平均敏感度作为研究对象, 缺乏局部视野缺损的微循环改变研究。最近有研究对视野半侧缺损的 POAG 患者进行视盘旁和黄斑区的血流测量发现, 视野正常半侧对应的视盘旁和黄斑区浅层血管密度、pRNFL 和黄斑内层厚度与正常对照相比均显著下降, 但 2 个组视野 MD 值比较差异无统计学意义^[21]。本研究也发现, 没有黄斑区视野缺损的早期 POAG 患者黄斑血流参数较健康对照组出现明显下降, 主要在 3~6 mm 的外环区域。王晓蕾等^[21]的研究对象为进展期 POAG 患者, MD 均值为 -15.36 dB, 而本

研究的研究对象 MD 均 > -6 dB, 提示视网膜局部血流参数测量值的下降可能出现在视野改变之前。本研究中伴有 CVFDs 的 POAG 患者 mGCIPL 厚度较 PVFDs 者下降明显, 提示黄斑浅层血流与黄斑内层结构和功能之间存在显著相互作用。Hou 等^[22]对 POAG 患者进行 2.6 年随访发现, 黄斑区血管密度的下降速度显著快于黄斑内层厚度的变薄速度, 并且与疾病的严重程度显著相关。以上研究结果均提示, 局部血流参数测量值的下降可能成为早期发现视野缺损和黄斑结构改变的潜在指标, 因此建议青光眼筛查也应进行视网膜血流的监测, 以尽早发现青光眼视神经改变。

本研究发现, CVFDs 与 PVFDs 的 POAG 患者黄斑内环血流参数比较差异无统计学意义, 而 CVFDs 组黄斑外环鼻侧的血流参数测量值较 PVFDs 组出现显著下降, 分析可能主要与视网膜神经纤维走行有关。Hood 等^[23]建立了 Humphrey 视野与视网膜神经纤维层的对应关系。视网膜神经纤维大致分为盘斑束神经

纤维、上下弧形神经纤维和鼻侧放射状神经纤维。盘斑束神经纤维起源于黄斑部,呈直线状直接进入视盘颞侧;上下弧形神经纤维来自黄斑颞侧及上下方,黄斑颞侧的神经纤维必须绕过盘斑束纤维,分别呈弧形从视盘颞侧上方和下方进入。因此,CVFDs 患者易出现黄斑区、黄斑鼻侧及视盘颞侧神经纤维缺损及相应的血流改变;而 PVFDs 患者更易出现黄斑上下区域及视盘上下方向的神经纤维缺损及相应血流改变。本研究采用的黄斑 ETDRS 环可以检测出黄斑区 6 mm×6 mm 区域的血流改变,但是区域更广的血流情况检测还需要 OCTA 设备软件的进一步提升,以便检出 PVFDs 患者的视网膜血流改变。

视网膜血管从视盘发出,呈颞上、颞下、鼻上和鼻下走行,到达黄斑部呈上拱环和下拱环分布,环绕黄斑无血管区。早期青光眼往往起始于 1 个区域或象限,其视野和结构测量具有上下不对称的特点,因此选择 ETDRS 环更易发现其血流的不对称性。Lu 等^[24]研究发现,在早期 POAG 患者中,伴有和不伴有 CVFDs 患者的内环及外环鼻侧和颞侧血管密度比较差异无统计学意义;但外环上方和下方象限的血管密度比较差异有统计学意义,与本研究结果不同。Lu 等^[24]使用的是 10-2 视野模式来判断是否有 CVFDs,而本研究应用 24-2 模式来判断,本研究定义为无 CVFDs 的患者在 10-2 模式中有存在局部暗点的可能性,故推测分组模式不同是造成研究结果差异的原因。尽管研究发现 10-2 视野模式更容易提升 CVFDs 筛查的敏感性,而且与黄斑测量参数相关性可能更好^[25],但临床中更多的应用模式为 24-2 或 30-2,未来可以考虑综合 24-2 和 10-2 这 2 种视野模式对黄斑视野缺损进行全面评估。

本研究存在一定的局限性:(1)尽管本研究推测血流参数下降之后才出现视野损害,但是未来仍需要纵向研究来证实黄斑结构、血流和功能变化之间的先后关系;(2)本研究未行 3 个组之间最佳矫正视力的测量和比较,对于有无黄斑区视野缺损的青光眼患者视敏度的差异仍需进一步研究;(3)本研究 CVFDs 样本量有限,主要原因是早期 POAG 患者中伴有 CVFDs 较少,而且需要与 PVFDs 之间匹配性别、年龄和青光眼程度,以避免混杂因素对黄斑区血流的影响;此外,鉴于有研究发现高度近视患者的黄斑区浅表血管密度降低^[26],本研究纳入的受试者均为中低度近视,且 3 个组之间 SE 差异无统计学意义,尽可能减少了混杂因素对结果的影响;(4)本研究未涉及 mGCIPL 测量厚度分布与血流参数分布的研究,主要原因是 Cirrus OCTA 黄斑区的扫描模式和分区与 mGCIPL 扫描分区

方式不同,无法一一对应,希望今后 OCTA 软件可以匹配 mGCIPL 的扫描模式,以更好地研究两者分布之间的关系。

综上所述,本研究采用 OCTA 发现早期 POAG 患者黄斑区血管密度和灌注密度均明显降低,具有 CVFDs 的早期 POAG 患者黄斑区外环鼻侧灌注密度低于 PVFDs 者,提示黄斑区视网膜浅层血供减少发生于中心视功能降低之前,鼻侧血供减少可能提示中心视野的丢失。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王宁利:参与选题和研究设计、研究过程指导、数据和资料分析、文章主要内容修改和定稿;霍妍佼:参与研究设计和试验实施、收集和分析数据、论文撰写及修改和定稿;郭彦:参与研究的实施、收集和分析数据、文章修改;王怀洲:参与试验的指导、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿;李蕾:参与试验数据的收集和统计分析

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020 年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 573-586. DOI:10.3760/cma.j. cn112142-20200313-00182.
- [2] The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(4): 429-440. DOI:10.1016/s0002-9394(00)00538-9.
- [3] Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, et al. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(12): 2329-2336.
- [4] Galassi F, Sodi A, Ucci F, et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(12): 1711-1715. DOI:10.1001/archophth.121.12.1711.
- [5] Burr JM, Kilonzo M, Vale L, et al. Developing a preference-based Glaucoma Utility Index using a discrete choice experiment [J]. Optom Vis Sci, 2007, 84(8): 797-808. DOI:10.1097/OPX.0b013e3181339f30.
- [6] Aspinall PA, Johnson ZK, Azuara-Blanco A, et al. Evaluation of quality of life and priorities of patients with glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(5): 1907-1915. DOI:10.1167/iovs.07-0559.
- [7] Na JH, Kook MS, Lee Y, et al. Structure-function relationship of the macular visual field sensitivity and the ganglion cell complex thickness in glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(8): 5044-5051. DOI:10.1167/iovs.11-9401.
- [8] Wang X, Jiang C, Ko T, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(9): 1557-1564. DOI:10.1007/s00417-015-3095-y.
- [9] Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma [J]. Ophthalmology, 2016, 123(12): 2498-2508. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.08.041.
- [10] 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. DOI:10.1167/iovs.

- 17-21846.
- [11] 陈小玲, 焦亚, 贺文山, 等. 光相干断层扫描血管成像对开角型青光眼患者视网膜血管密度和视网膜厚度的测量[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(5): 396-401. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200326-00208.
- Chen XL, Jiao Y, He WS, et al. Retinal vessel density and retinal thickness as measured using optical coherence tomography angiography in open angle glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(5): 396-401. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200326-00208.
- [12] Huo Y, Thomas R, Guo Y, et al. Superficial macular vessel density in eyes with mild, moderate, and severe primary open-angle glaucoma[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(7): 1955-1963. DOI: 10. 1007/s00417-021-05120-4.
- [13] 赵灿, 袁援生, 钟华. 青光眼视野缺损分级方法[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(3): 292-297. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 03. 020.
- Zhao C, Yuan YS, Zhong H. Staging visual field damage in glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(3): 292-297. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 03. 020.
- [14] Kwon J, Choi J, Shin JW, et al. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(3): 1637-1645. DOI: 10. 1167/iovs. 16-21079.
- [15] Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, et al. ZEISS angioplex™ spectral domain optical coherence tomography angiography: technical aspects[J]. Dev Ophthalmol, 2016, 56: 18-29. DOI: 10. 1159/000442773.
- [16] Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, et al. Optical coherence tomography angiography in glaucoma[J]. J Glaucoma, 2020, 29(4): 312-321. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000001463.
- [17] Richter GM, Madi I, Chu Z, et al. Structural and functional associations of macular microcirculation in the ganglion cell-inner plexiform layer in glaucoma using optical coherence tomography angiography[J]. J Glaucoma, 2018, 27(3): 281-290. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000888.
- [18] Bojikian KD, Nobrega P, Wen JC, et al. Macular vascular microcirculation in eyes with open-angle glaucoma using different visual field severity classification systems[J]. J Glaucoma, 2019, 28(9): 790-796. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000001308.
- [19] Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, et al. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(8): 1499-1508. DOI: 10. 1007/s00417-018-3965-1.
- [20] 严钰洁, 孙心铨, 陈术, 等. 3D-OCT 对早期原发性青光眼黄斑区视网膜神经节细胞复合体及神经纤维层结构变化的评估[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(8): 739-743. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 016.
- Yan YJ, Sun XQ, Chen S, et al. Evaluation of macular ganglion cell complex and peripheral retinal nerve fiber layer structural damage in early primary glaucomatous eyes by 3D-OCT[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(8): 739-743. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 016.
- [21] 王晓蕾, 孙兴怀. 视野半侧缺损的原发性开角型青光眼视网膜微循环改变的研究[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(3): 201-206. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20201102-00734.
- Wang XL, Sun XH. Retinal vessel density in primary open-angle glaucoma with a hemifield defect[J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(3): 201-206. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20201102-00734.
- [22] Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion cell complex thickness and macular vessel density loss in primary open-angle glaucoma[J]. Ophthalmology, 2020, 127(8): 1043-1052. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 12. 030.
- [23] Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage[J]. Prog Retin Eye Res, 2007, 26(6): 688-710. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2007. 08. 001.
- [24] Lu P, Xiao H, Chen H, et al. Asymmetry of macular vessel density in bilateral early open-angle glaucoma with unilateral central 10-2 visual field loss[J]. J Glaucoma, 2020, 29(10): 926-931. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000001578.
- [25] Park SC, Kung Y, Su D, et al. Parafoveal scotoma progression in glaucoma: humphrey 10-2 versus 24-2 visual field analysis[J]. Ophthalmology, 2013, 120(8): 1546-1550. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 01. 045.
- [26] Milani P, Montesano G, Rossetti L, et al. Vessel density, retinal thickness, and choriocapillaris vascular flow in myopic eyes on OCT angiography[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(8): 1419-1427. DOI: 10. 1007/s00417-018-4012-y.

(收稿日期: 2021-11-03 修回日期: 2022-02-24)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

消息

《眼科学动物实验基础与技术》出版发行

由中山大学中山眼科中心暨眼科学国家重点实验室吴开力教授和黄冰研究员共同主编的《眼科学动物实验基础与技术》一书于 2022 年 3 月由人民卫生出版社正式出版发行。本书全面系统地介绍了眼科学动物实验相关理论与技术, 图文并茂。全书包括 8 章 38 节, 内容包括开展眼科学动物实验所需的场所、动物、设备、人员等管理规范和细则, 常用的实验动物眼结构特征, 动物实验实施中的操作技术详解, 以及九大类 40 余种眼科学实验动物模型的制作方法和特点。本书面向希望开展眼科学动物实验的各类机构以及利用实验动物开展眼科学研究的个人, 还可作为眼科学研究生的动物实验教学用书或专业培训教材。

本书为 16 开精装本, 全书共 74 万字, 473 页, 彩色印刷, 定价 238.00 元。可从全国各大新华书店、专业书店、人卫智慧服务商城、网络书店等购买或邮购。

(本刊编辑部)

