

正常人脉络膜厚度分布特征及肥厚型脉络膜诊断界线值

张新媛¹ 邱冰洁¹ 王艳红² 李志清³ 曾依云¹ 陈晓思¹

¹首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730; ²中国医学科学院基础医学研究所流行病学与卫生统计学系, 北京 100005; ³天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384
通信作者: 张新媛, Email: mmzxy2010@163.com

【摘要】 目的 探讨正常人脉络膜厚度的分布情况并界定肥厚型脉络膜的诊断值。方法 采用横断面研究设计, 对 2018 年 4 月至 2021 年 6 月在北京同仁医院招募的肥厚型脉络膜谱系疾病 (PCD) 以及正常人研究队列中正常者 230 人 446 眼进行脉络膜厚度分布分析, 并选取其中屈光度、年龄及性别与 PCD 组匹配者 199 人 382 眼进行似然比分析。纳入 PCD 患者 274 例 314 眼作为 PCD 组, 包括中心性浆液性视网膜脉络膜病变患者 133 例 149 眼、息肉样脉络膜血管病变患者 81 例 95 眼、新生血管性年龄相关性黄斑变性患者 60 例 70 眼进行肥厚型脉络膜的诊断界线研究。所有受试者接受视力、眼压、裂隙灯显微镜、扩瞳眼底检查和彩色眼底照相; 采用扫频源光相干断层扫描成像技术采集黄斑区 9 mm×9 mm 范围 B 扫描图像, 用仪器自带 TABS 软件获取早期糖尿病视网膜病变干预研究分区的黄斑中心凹下脉络膜厚度 (SFCT) 值; 采用 Pearson 线性相关分析、Spearman 秩相关分析评估 SFCT 与年龄和屈光度的相关性; 采用多重线性回归模型分析 SFCT 的影响因素; 采用似然比检验界定校正年龄及屈光度后肥厚型脉络膜的诊断值。结果 Pearson 线性相关分析显示, 正常眼 SFCT 与年龄呈负相关 ($r = -0.34, P < 0.001$), 男性及女性正常人 SFCT 与年龄均呈负相关 ($r = -0.43, P < 0.001; r = -0.38, P < 0.001$)。Spearman 秩相关分析显示, 近视度数与 SFCT 呈弱正相关 ($r_s = 0.19, P < 0.001$)。多重线性回归分析显示, 年龄和屈光度是正常人 SFCT 的影响因素 (均 $P < 0.001$)。20~39 岁组、40~59 岁组、60~79 岁组、≥80 岁组正常人肥厚型脉络膜的临界诊断值分别为 320~330、330~340、250~275、200~225 μm。正常人 20~39 岁、40~59 岁和 ≥60 岁组中肥厚型脉络膜的占比分别为 14.71% (10/68)、24.48% (47/192) 和 28.89% (55/184), 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.170, P = 0.046; LR = 6.579, P = 0.037$), 其中 ≥60 岁组占比明显高于 20~39 岁组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.982, P = 0.014; LR = 6.479, P = 0.011$)。

结论 正常人不同年龄中肥厚型脉络膜的分布特点不同, 年龄和屈光度是 SFCT 变化的独立影响因素。

【关键词】 肥厚型脉络膜疾病; 脉络膜厚度; 扫频源光相干断层扫描技术; 似然比检验; 正常人; 诊断界线值

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81570850、82070988); 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病预防研究项目 (2016YFC1305600)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220401-00127

Distribution characteristics of choroidal thickness in normal population and the diagnostic cut-off value for pachychoroid

Zhang Xinyuan¹, Qiu Bingjie¹, Wang Yanhong², Li Zhiqing³, Zeng Yiyun¹, Chen Xiaosi¹

¹Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Institute of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences & School of Basic Medicine Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; ³Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Zhang Xinyuan, Email: mmzxy2010@163.com

[Abstract] Objective To characterize the distribution characteristics of choroidal thickness in healthy normal subjects and to define the diagnostic cut-off value for pachychoroid. **Methods** A cross-sectional study design was carried out. Four hundred and forty-six eyes of 230 healthy subjects from the pachychoroid disease spectrum (PCD) cohort in Beijing Tongren Hospital from April 2018 to June 2021, were enrolled for the choroidal thickness distribution analysis. Three hundred and fourteen eyes of 274 patients with PCD including 149 eyes of 113 patients with central serous chorioretinopathy, 95 eyes of 81 patients with polypoid choroidal vasculopathy, 70 eyes of 60 patients with neovascular age-related macular degeneration, along with 382 eyes of 199 normal subjects matched for refractive error, age and gender with PCD were selected for likelihood ratio analysis. Routine eye examinations including the best corrected visual acuity, intraocular pressure, slit-lamp microscopy, dilated fundus examination and color fundus photography were performed in all subjects. Swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) of 9 mm×9 mm scanning mode was used to measure the subfoveal choroidal thickness (SFCT) automatically in nine macular regions according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study classification system using TOPCON Advanced Boundary Segmentation (TABS) software. Pearson linear correlation analysis and Spearman rank correlation analysis were adopted to evaluate the correlations between SFCT and age, diopter. Multiple linear regression was employed to analyze the factors affecting SFCT. After age and refractive error adjustment, the likelihood ratio test was used to determine the diagnostic cut-off value for pachychoroid. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital (No. TRECKY2016-054). Written informed consent was obtained from each subject prior to entering the cohort. **Results** A negative correlation was found between SFCT and age in normal eyes ($r = -0.34, P < 0.001$), in both normal male and female subjects ($r = -0.43, P < 0.001; r = -0.38; P < 0.001$). A weak positive correlation was found between SFCT and diopter ($r_s = 0.19, P < 0.001$). It was found that age and diopter were strongly correlated with SFCT (both at $P < 0.001$). The cut-off values for pachychoroid in 20–39 years group, 40–59 years group, 60–79 years group and ≥ 80 years group were 320–330 μm , 330–340 μm , 250–275 μm and 200–225 μm , respectively. The percentages of eyes with pachychoroid in 20–39 years group, 40–59 years group and ≥ 60 years group were 14.71% (10/68), 24.48% (47/192) and 28.89% (55/184), respectively, showing statistically significant differences among them ($\chi^2 = 6.170, P = 0.046; LR = 6.579, P = 0.037$). The proportion of pachychoroid in ≥ 60 years group was significantly higher than that of 20–39 years group, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 5.982, P = 0.014; LR = 6.479, P = 0.011$). **Conclusions** The distribution characteristics of pachychoroid vary in normal subjects over age. Age and diopter are the independent influencing factors of SFCT.

[Key words] Pachychoroid disease spectrum; Choroidal thickness; Tomography, optical coherence, swept source; Likelihood ratio test; Normal subject; Cut-off value

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570850, 82070988); The Ministry of Science and Technology Foundation of China (2016YFC1305600)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220401-00127

肥厚型脉络膜谱系疾病 (pachychoroid disease spectrum, PCD) 是以脉络膜慢性增厚以及脉络膜血管功能失代偿为基本病理特征的一组疾病, 是近年来随着眼底成像技术, 特别是光相干断层扫描 (optical coherent tomography, OCT) 技术的巨大进步提出的新概念^[1-2]。2017 年, 本研究团队首次将 PCD 的概念引入国内并规范了其中文命名^[2]。作为感光细胞的主要营养来源, 脉络膜的结构和功能变化在多种视网膜脉络膜疾病的发病机制中起重要作用。近年来随着眼底影像学技术的不断进步, 脉络膜生物学参数的测量、定量及其与眼病的关系受到普遍关注, 对多种视网膜脉络膜疾病的发病机制有了更深入的认识, 其中脉络膜厚度参数能更直观地显示脉络膜的形态学变化, 可

作为视网膜脉络膜疾病诊断、干预效果评估及随访监测的重要影像学指标。自 1979 年以来, 已有多种检查方法用于脉络膜厚度的测量, 如超声检查法、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和 OCT。相较于超声检查法和 MRI, OCT 测量, 特别是扫频源 OCT (swept source OCT, SS-OCT) 不仅方便、快捷, 在定量测量的准确性方面也有不可比拟的优点^[3-4]。随着 OCT 扫描分辨率的提高, 脉络膜结构成像, 特别是脉络膜-巩膜边界和脉络膜血管的成像更为清晰。目前根据 OCT 设备性能的不同, 脉络膜厚度的测量主要有手动法和自动分割法^[5], 肥厚型脉络膜诊断值的确定也有采用均值 \pm 标准差等多种方法^[6-7]。由于肥厚型脉络膜的定量诊断尚无统一标准, 给一些疾病的诊断

和治疗评价带来了很大的不确定性,难以进行同类研究的评价和比较,此外相关研究未能考虑屈光状态以及生理因素,如年龄和性别对脉络膜厚度的影响,也未考虑脉络膜厚度测量指标对疾病诊断的灵敏度、准确性、特异性和可重复性等,因此研究结果存在较大的局限性。PCD 仍是一种新认识的谱系疾病,脉络膜厚度的精确测量以及对于肥厚型脉络膜诊断值的界定无疑对其发病机制的理解乃至相关疾病的诊断和防治均具有重要意义,然而,目前国际上尚无对脉络膜厚度参数进行规范获取及准确定量的方法。本研究拟对肥厚型脉络膜进行测量和分析,进而对其诊断临界值进行界定,并进一步探讨我国限定性人群中正常人脉络膜厚度的分布特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究设计,对 2018 年 4 月至 2021 年 6 月在北京同仁医院招募的肥厚型脉络膜谱系疾病以及正常人研究队列中正常者 230 人 446 眼进行脉络膜厚度分布特征分析,其中男 95 人 186 眼,女 135 人 260 眼,年龄 22~88 岁,平均(55.52±15.07)岁;并选取其中屈光度、年龄及性别与 PCD 组匹配者 199 人 382 眼作为正常组进行肥厚型脉络膜厚度诊断值研究,其中男 116 例 221 眼,女 83 例 161 眼,年龄 25~88 岁,平均(56.57±15.53)岁。选取 PCD 患者 274 例 314 眼作为 PCD 组,其中男 176 例 204 眼,女 98 例 110 眼,年龄 24~94 岁,平均(58.68±14.96)岁;包括中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC) 133 例 149 眼、息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 81 例 95 眼、新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 60 例 70 眼。CSC 患者中男 88 例 102 眼,女 45 例 47 眼,年龄 24~73 岁,平均(47.27±10.06)岁;PCV 患者中男 53 例 62 眼,女 28 例 33 眼,年龄 49~94 岁,平均(67.13±10.55)岁;nAMD 患者中男 35 例 40 眼,女 25 例 30 眼,年龄 49~90 岁,平均(69.84±10.46)岁(图 1)。进行似然比检验的健康眼纳入标准为:(1)与 PCD 组患者年龄及性别相匹配;(2)经系统眼科检查无眼部疾病者。健康眼排除标准:(1)存在任何系统性疾病者;(2)依从性差,无法配合相关检查者。PCD

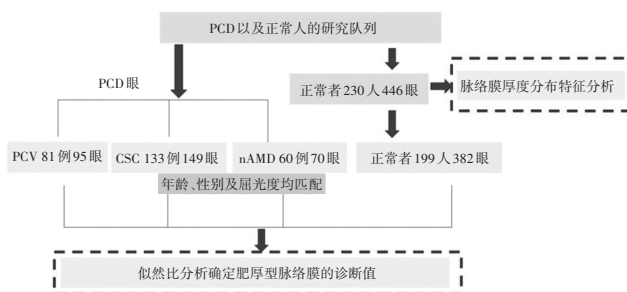


图 1 正常者及 PCD 患者入组流程图 PCD: 肥厚型脉络膜谱系疾病; PCV: 息肉样脉络膜血管病变; CSC: 中心性浆液性脉络膜视网膜病变; nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑变性
Figure 1 Participant enrollment flow chart PCD: pachychoroid disease spectrum; PCV: polypoidal choroidal vasculopathy; CSC: central serous chorioretinopathy; nAMD: neovascular age-related macular degeneration

患者纳入标准:(1)眼科临床检查确诊为 PCV、nAMD 或 CSC 患者,PCV 诊断标准基于 2020 年亚太眼科影像学会 PCV 工作组的专家共识^[8]、EVEREST study II 以及 modified EVEREST 标准;CSC 诊断基于典型的临床表现、荧光素眼底血管造影以及脉络膜造影的表现和 OCT 的典型影像学特征^[9];nAMD 的诊断根据 Spaide 等^[9]发表于 2019 年的《新生血管性年龄相关性黄斑变性的专家共识》。PCD 患者排除标准:(1)诊断为其他影响脉络膜厚度的眼病,如葡萄膜炎、病理性近视引起的脉络膜新生血管、脉络膜血管瘤、糖尿病视网膜膜病变等;(2)开角型青光眼或闭角型青光眼患者;(3)近半年内接受过抗血管内皮生长因子治疗者;(4)黄斑区曾接受过视网膜光凝或光动力疗法者;(5)接受过其他眼后节手术者;(6)屈光间质混浊,无法获得清晰图像者;(7)患有全身严重器质性病变不能耐受检查者。2 个组受检者年龄、女性构成比和屈光度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),PCD 组黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)大于正常组,差异有统计学意义($t = -7.160, P < 0.001$)(表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,

表 1 进行肥厚型脉络膜诊断界值研究的 2 个组受试者一般情况比较
Table 1 Comparison of demographic characteristics between two groups for cut-off value study for pachychoroid

| 组别 | 眼数 | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) ^a | 女性构成比 [n (%)] ^b | 屈光度 [$M(Q_1, Q_3), D$] ^c | SFCT ($\bar{x} \pm s, \mu m$) ^a |
|----------------|-----|---|-----------------------------------|--|---|
| 正常组 | 446 | 56.57±15.53 | 161(42.14) | 0.00(-1.25, 0.00) | 263.26±98.64 |
| PCD 组 | 314 | 58.68±14.96 | 110(35.03) | 0.00(0.00, 0.00) | 327.67±138.16 |
| $t/\chi^2/Z$ 值 | | -1.250 | 3.669 | -1.400 | -7.160 |
| P 值 | | 0.210 | 0.055 | 0.161 | <0.001 |

注:(a: 独立样本 t 检验; b: χ^2 检验; c: Mann-Whitney U 检验) SFCT: 黄斑中心凹下脉络膜厚度; PCD: 肥厚型脉络膜谱系疾病

Note: (a: Independent samples t test; b: χ^2 test; c: Mann-Whitney U test) SFCT: subfoveal choroidal thickness; PCD: pachychoroid disease spectrum

经北京同仁医院伦理委员会批准(批文号: TRECKY2016-054),受检者均了解本研究目的和方法,进入研究队列前均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科常规检查 受检者均接受全面眼科检查,采用 Snellen 视力表对受检眼进行裸眼视力和最佳矫正视力检查;采用全自动非接触式眼压计(TX20,日本参天制药株式会社)测定受检眼眼压;采用裂隙灯显微镜(SL-IE,日本 Topcon 公司)检查受检眼眼前节,包括外眼、角膜、前房及晶状体情况;采用复方托吡卡胺滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼以充分扩瞳,采用 12500 双目间接检眼镜(美国 Keeler 公司)行眼底检查;采用 CR-1 免扩瞳彩色眼底照相机(日本佳能株式会社)行眼底彩色照相。

1.2.2 黄斑区脉络膜厚度测量 所有受检眼采用复方托吡卡胺滴眼液点眼充分扩瞳,采用 SS-OCT(DRI OCT-1 Atlantis 扫描仪,日本 Topcon 公司)对黄斑区进行检查,扫描范围为 9 mm×9 mm,获得 12 个经过黄斑中心凹的脉络膜高分辨 B 扫描图像。采用拓普康自动分层软件(Topcon Advanced Boundary Segmentation, TABS)对得到的 12 个 B 扫描图像自动分析并形成围绕黄斑中心凹的早期糖尿病视网膜病变干预研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)环,各环半径分别为 1、3 和 6 mm。检查仪自动测量黄斑中央区脉络膜厚度值。获取图像,由 2 名经验丰富的医生独立手动辅助测量,以校正软件的自动测量误差。ETDRS 分区将扫描区分为中央区(C)、上方内环区(S1)、上方外环区(S2)、鼻侧内环区(N1)、鼻侧外环区(N2)、下方内环区(I1)、下方外环区(I2)、颞侧内环区(T1)和颞侧外环区(T2),分别测量 ETDRS 分区的脉络膜厚度,依据国际通用方法,主要分析 SFCT 均值,即 C 区测量值。

1.2.3 似然比检验法对肥厚型脉络膜的定量诊断 目前尚缺少关于准确“肥厚型脉络膜”或“非肥厚型脉络膜”的精确定义,采用似然比检验建立其诊断标准。将受检者以 20 岁为间隔分为 20~39 岁组、40~59 岁组、60~79 岁组以及 ≥80 岁组,再将所有受检者 SFCT 从最小值到最大值以 100 μm 为间隔进行测量值区间分层研究,基于不同测量值区间正常组和疾病组人数计算阳性似然比。阳性似然比=(疾病组目的测量值区间眼数/疾病组总眼数)/(正常组目的测量值区间眼数/正常组总眼数)。阳性似然比接近 1 的 SFCT 测量值区间即代表正常组与疾病组 SFCT 鉴别的临界值,在该范围内进一步以 50、25、10 μm 为单位对 SFCT

进行分层,确定不同年龄人群基于 SFCT 对肥厚型脉络膜的诊断标准。

1.2.4 评价指标 (1)正常眼 SFCT 随年龄、屈光度和性别的变化情况;(2)正常眼 SFCT 的影响因素;(3)基于似然比评估 PCD 的 SFCT 诊断临界值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件(美国 IBM 公司)对数据进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态分布检验,正态分布或近似正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间资料经 Levene 检验证实方差齐。正常组与 PCD 组年龄、SFCT 及不同性别间 SFCT 差异比较采用独立样本 *t* 检验;多个组间正态分布计量资料总体差异比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验。非正态分布的计量资料数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 进行表达,正常组与 PCD 组屈光度差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;多个组间非正态分布计量资料总体差异比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,多重比较采用 Nemenyi 检验。计数资料用频数和百分数进行表达,组间计数资料差异比较采用 χ^2 检验。正常人年龄与 SFCT 间相关性评估采用 Pearson 线性相关分析;正常人屈光度与 SFCT 间相关性评估采用 Spearman 秩相关分析;采用相关分析结果中 $P < 0.05$ 的指标并参考临床经验筛选自变量,以 SFCT 作为因变量,屈光度、年龄和性别作为自变量,采用多重线性回归分析模型评估正常人 SFCT 的独立影响因素,其中性别为二分类变量,将女性赋值为 1,男性赋值为 0,并对回归方程进行假设检验。采用似然比检验法筛选不同年龄的正常对照组与疾病组之间 SFCT 的诊断阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常人年龄与 SFCT 的相关性及不同性别 SFCT 比较

正常人随年龄增加 SFCT 逐渐降低, SFCT 与年龄呈负相关($r = -0.34, P < 0.001$)。男性和女性正常人 SFCT 与年龄均呈负相关($r = -0.43, P < 0.001$; $r = -0.38, P < 0.001$) (图 2)。正常男性 SFCT 为 $(257.04 \pm 86.23) \mu\text{m}$, 小于正常女性的 $(259.93 \pm 82.06) \mu\text{m}$, 差异无统计学意义($t = -0.359, P > 0.05$)。

2.2 正常人屈光度与 SFCT 的相关性

正常人受检眼 SFCT 与屈光度呈弱正相关,随近视度数增加, SFCT 逐渐增加($r_s = 0.19, P < 0.001$) (图 3)。

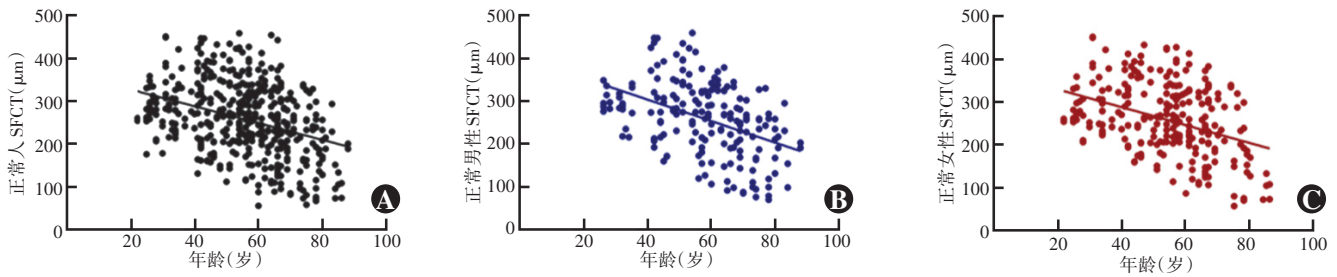


图 2 正常人 SFCT 与年龄的相关性分析 (Pearson 线性相关分析, $n=382$) A: SFCT 与年龄呈负相关 ($r=-0.34, P<0.001$) B: 男性 SFCT 与年龄呈负相关 ($r=-0.43, P<0.001$) C: 女性 SFCT 与年龄呈负相关 ($r=-0.38, P<0.001$) SFCT: 黄斑中心凹下脉络膜厚度

Figure 2 Correlation between SFCT and age in normal subjects (Pearson linear correlation analysis, $n=382$) A: SFCT was negatively correlated with age ($r=-0.34, P<0.001$) B: SFCT of male was negatively correlated with age ($r=-0.43, P<0.001$) C: SFCT of female was negatively correlated with age ($r=-0.38, P<0.001$) SFCT: subfoveal choroidal thickness

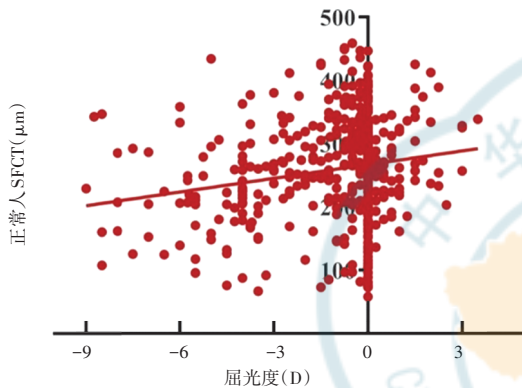


图 3 正常人 SFCT 与屈光度的相关性 (Spearman 秩相关分析, $n=382$) SFCT 与屈光度呈弱正相关 ($r_s=0.19, P<0.001$) SFCT: 黄斑中心凹下脉络膜厚度

Figure 3 Correlation between SFCT and diopter in normal subjects (Spearman rank correlation analysis, $n=382$) SFCT was weakly positively correlated with diopter ($r_s=0.19, P<0.001$) SFCT: subfoveal choroidal thickness

2.3 SFCT 的影响因素分析

以 SFCT 作为因变量, 年龄、性别和屈光度为自变量建立多重线性回归分析模型, 结果显示年龄 ($t=-12.01, P<0.001; 95\% CI: -3.37 \sim -2.42$) 和屈光度 ($t=8.19, P<0.001; 95\% CI: 10.43 \sim 17.02$) 为 SFCT 的独立影响因素。控制年龄和屈光度因素后, 性别不是 SFCT 的独立影响因素 ($\beta=-11.76, 95\% CI: -25.49 \sim 1.98, P=0.093$) (表 2)。

表 2 正常人 SFCT 的影响因素
Table 2 The influencing factors of SFCT in normal subjects

| 因素 | β | SE | 标准化 β | t 值 | P 值 | 95% CI | |
|-----|---------|-------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 常量 | 452.80 | 19.53 | | 23.19 | <0.001 | 414.42 | 491.17 |
| 性别 | -11.76 | 6.99 | -0.07 | -1.68 | 0.093 | -25.49 | 1.98 |
| 年龄 | -2.90 | 0.24 | -0.52 | -12.01 | <0.001 | -3.37 | -2.42 |
| 屈光度 | 13.73 | 1.68 | 0.35 | 8.19 | <0.001 | 10.43 | 17.02 |

注: (多重线性回归分析) SFCT: 黄斑中心凹下脉络膜厚度; SE: 标准误; CI: 置信区间
Note: (Multivariable linear regression analysis) SFCT: subfoveal choroidal thickness; SE: standard error; CI: confidence interval

2.4 肥厚型脉络膜的诊断界值

似然比检验结果显示, 随着年龄增加, SFCT 诊断测量值逐渐下降, 不同年龄组 SFCT 诊断似然比见表 3。根据本研究所确定的诊断值, 通过受试者工作曲线评价似然比检验以及目前研究中主流的研究方法平均值 \pm 标准差的曲线下面积, 似然比的敏感性及特异性均明显高于后者, 特别是在 PCD 与正常人群、CSC 与正常人群以及 PCV 与正常人群中 ($P_{PCD}<0.001, P_{CSC}<0.001, P_{PCV}=0.044$) (表 4)。

表 3 正常人不同年龄组 SFCT 的诊断界值

Table 3 Cut-off values for SFCT in various age groups in normal subjects

| 组别 | SFCT 诊断值 (μm) | LR |
|--------------|----------------------|-------|
| 20~39 岁组 | 320~330 | 1.167 |
| 40~59 岁组 | 330~340 | 1.065 |
| 60~79 岁组 | 250~274 | 1.067 |
| ≥ 80 岁组 | 200~225 | 1.000 |

注: (似然比检验) SFCT: 黄斑中心凹下脉络膜厚度; LR: 似然比值
Note: (Likelihood ratio test) SFCT: subfoveal choroidal thickness; LR: likelihood ratio

2.5 各年龄段正常人肥厚型脉络膜与非肥厚型脉络膜分布比较

正常眼中肥厚型脉络膜的发生比例随年龄的增加逐渐增加。20~39 岁、40~59 岁和 ≥ 60 岁肥厚型脉络膜的眼占比分别为 14.29% (10/70)、24.48% (47/192) 和 29.89% (55/184), 组间总体比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.170, P=0.046$; LR=6.579, $P=0.037$), 其中 ≥ 60 岁组肥厚型脉络膜占比明显高于 20~39 岁组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.982, P=0.014$; LR=6.479, $P=0.011$) (表 5, 图 4)。

表 4 肥厚型脉络膜诊断界值方法对比
Table 4 Comparison of cut-off values for pachychoroid between different groups by different methods

| 项目 | AUC | SE | P 值 | 95% CI 下限 | 95% CI 上限 | ΔAUC | P 值 |
|-------------|-------|-------|--------|-----------|-----------|-------|--------|
| PCD 与正常人 | | | | | | | |
| 似然比获得的脉络膜厚度 | 0.607 | 0.022 | <0.001 | 0.564 | 0.649 | 0.000 | |
| 脉络膜厚度的平均值上限 | 0.507 | 0.022 | 0.735 | 0.464 | 0.551 | 0.100 | 0.001 |
| 脉络膜厚度的平均值下限 | 0.493 | 0.022 | 0.766 | 0.450 | 0.537 | 0.114 | <0.001 |
| PCV 与正常人 | | | | | | | |
| 似然比获得的脉络膜厚度 | 0.567 | 0.033 | 0.044 | 0.501 | 0.632 | 0.000 | |
| 脉络膜厚度的平均值上限 | 0.453 | 0.031 | 0.156 | 0.391 | 0.515 | 0.114 | 0.012 |
| 脉络膜厚度的平均值下限 | 0.431 | 0.034 | 0.038 | 0.364 | 0.498 | 0.136 | 0.004 |
| nAMD 与正常人 | | | | | | | |
| 似然比获得的脉络膜厚度 | 0.438 | 0.036 | 0.101 | 0.369 | 0.508 | 0.000 | |
| 脉络膜厚度的平均值上限 | 0.429 | 0.034 | 0.057 | 0.362 | 0.495 | 0.009 | 0.856 |
| 脉络膜厚度的平均值下限 | 0.382 | 0.039 | 0.002 | 0.305 | 0.458 | 0.056 | 0.291 |
| CSC 与正常人 | | | | | | | |
| 似然比获得的脉络膜厚度 | 0.711 | 0.025 | <0.001 | 0.662 | 0.760 | 0.000 | |
| 脉络膜厚度的平均值上限 | 0.579 | 0.029 | 0.005 | 0.523 | 0.635 | 0.132 | <0.001 |
| 脉络膜厚度的平均值下限 | 0.586 | 0.026 | 0.002 | 0.535 | 0.636 | 0.125 | <0.001 |

注:PCD:肥厚型脉络膜谱系疾病;PCV:息肉样脉络膜血管病变;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;CSC:中心性浆液性脉络膜视网膜病变;AUC:受试者曲线下面积;SE:标准误;CI:置信区间

Note:PCD:pachychoroid disease spectrum;PCV:polypoidal choroidal vasculopathy;nAMD:neovascular age-related macular degeneration;CSC:central serous chorioretinopathy;AUC:area under curve;SE:standard deviation;CI:confidence interval

表 5 正常人不同年龄组间肥厚型脉络膜构成比比较
Table 5 Comparison of proportion of pachychoroid among different age groups in normal subjects

| 比较对象 | 构成比 (%) | LR | P _{LR} | χ ² 值 | P 值 |
|----------------------------------|---------------------------|-------|-----------------|------------------|-------|
| 20-39 岁组 vs. 40-59 岁组 | 14.29 vs. 24.48 | 2.983 | 0.084 | 2.802 | 0.094 |
| 20-39 岁组 vs. ≥60 岁组 | 14.29 vs. 29.89 | 6.479 | 0.011 | 5.982 | 0.014 |
| 40-59 岁组 vs. ≥60 岁组 | 24.48 vs. 29.89 | 1.393 | 0.238 | 1.392 | 0.238 |
| 20-39 岁组 vs. 40-59 岁组 vs. ≥60 岁组 | 14.29 vs. 24.48 vs. 29.89 | 6.579 | 0.037 | 6.170 | 0.046 |

注:(似然比检验,卡方检验) LR:似然比值

Note:(Likelihood ratio test,χ² test) LR:likelihood ratio

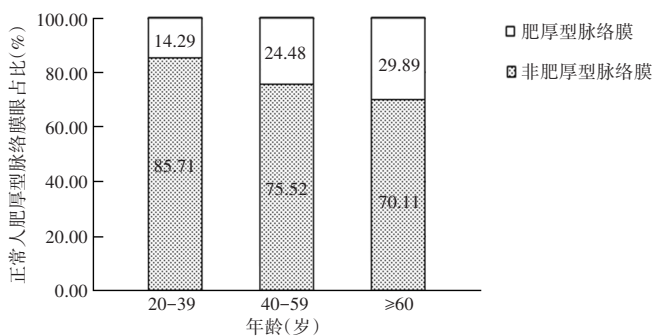


图 4 肥厚型脉络膜在正常人不同年龄段的分布情况

Figure 4 Distribution of pachychoroid in different ages in normal subjects

3 讨论

本研究采用似然比检验,在考虑了屈光度、年龄和性别的影响后首次界定了中国正常人肥厚型脉络膜的诊断值,同时发现年龄及屈光度与 SFCT 均呈负相关,在校正其他影响因素后,本研究中性别并非为 SFCT 的影响因素。另外,本研究还发现,不同年龄组正常人在校正年龄以及屈光度后均存在不同比例的肥厚型脉络膜眼,也提出了下一步的研究方向,即在正常人中的肥厚型脉络膜是否与 PCD 的发病密切相关,是否为其发病的危险因素?

脉络膜厚度作为客观评价脉络膜的指标之一,依赖于机体生理和病理因素,并随年龄、屈光度、眼轴长度或昼夜节律变化而变化,且个体差异较大^[9-13]。在正常生理状态下,根据是否出现视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)脱离,脉络膜厚度定义为 Bruch 膜高反射线至巩膜内层高反射线的垂直距离或 RPE 高反射线至巩膜内层反射线的垂直距离^[14]。此外,不同测量仪器测得的正常脉络膜厚度也有差别。Manjunath 等^[15]采用 SS-OCT(DRI-OCT Triton plus, Topcon)测得的脉络膜厚度略高于谱域 OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)测得的脉络膜厚度,与 Kim 等^[16]和 Ikuno 等^[17]研究结果一致,认为 SS-OCT 比 SD-OCT 能更好地显示脉络膜-巩膜交界面情况。与 SD-OCT 相比,SS-OCT 用波长更长的光源(中心波长为 1 050/1 060 nm)及双平衡光探测器的检测方法,穿透力较强,受 RPE 层光散射和晶状体混浊的影响较小,信号衰减更少,可更好地检测来自深层的信号^[18-19]。SS-OCT 扫描深度可达到

2.6 mm, 最高每秒可获得 40 万次 A 扫描, 轴向分辨率可达 6.3 μm , 因此对脉络膜及巩膜的分辨能力更强, 是目前获得脉络膜厚度数据的理想方法。本研究对正常人年龄以及屈光度进行了校正, 今后还需要对其他更多的相关因素进行研究, 探讨更为客观的方法和结果。

本研究采用多重线性回归分析模型进行研究, 结果提示正常人 SFCT 受年龄、性别以及屈光度的影响, 与下列其他研究得到的结果相一致。Manjunath 等^[15]对平均年龄 51.1 岁的 34 例正常受试者进行研究, 发现平均 SFCT 与年龄呈中等负相关。韩国及日本的相关研究也证实, 年龄是脉络膜厚度的主要影响因素, 其次是屈光度^[16-17]。因此, 在对 SFCT 分析时应考虑到受检者年龄、性别以及屈光度或眼轴长度的影响。

目前国际上对于 OCT 测量脉络膜厚度的方法没有统一的参考标准, 主要分为手动单点或多点测量和自动分割法。由于测量方法不同, 各种研究对肥厚型脉络膜的定义也不相同。为减少测量误差, 本研究采用较为客观的自动分割法, 即利用 Topcon SS-OCT 内置软件依据 ETDRS 标准对脉络膜层自动进行分区。ETDRS 分区以距黄斑中心凹半径 1、3、6 mm 为界将黄斑分为中央区、内环和外环, 并进一步将内外环分为 4 个象限(上方、下方、鼻侧和颞侧)^[20-22]。通过手动矫正, 可以有效减少由于单点测量引起的误差^[5]。本研究主要分析该分区方法下国际上常用的中央区 SFCT 均值。

关于肥厚型脉络膜如何界定尚无高灵敏度及高特异度的评价指标或金标准。Dansingani 等^[23]观察了 33 例 66 眼的 PCD, 将肥厚型脉络膜的阈值界定为 SFCT $\geq 300 \mu\text{m}$ 或脉络膜最厚处厚度大于 SFCT 至少 50 μm 。此外, 厚脉络膜定量标准阈值的其他主要方法包括以 PCV 患眼的中位数为界定脉络膜厚和不厚的分型标准、以脉络膜厚度平均值加 1 个标准差或通过建立 ROC 曲线对 PCV 脉络膜厚度的临界值进行确定^[6-7, 24-26]。然而, 这些研究缺乏与正常人脉络膜厚度的对比, 另外目前仍缺少厚脉络膜诊断的金标准, 因此对肥厚型脉络膜进行客观定量性定义面临挑战。最近, Spaide 等^[27]对正常人、PCD 患者、无疾病肥厚型脉络膜组的 SS-OCT 血管成像中脉络膜毛细血管参数进行观察, 正常眼肥厚型脉络膜定义为脉络膜厚度 \geq 其年龄的上 5 个百分点受试者的脉络膜厚度, 简单以公式表示为: 肥厚型脉络膜_{5%ile} $\geq 525 - 3.25(\text{age})$ 。然而, 上述方法均未考虑年龄、性别以及屈光度等因素的影响, 也未考虑到临界诊断值的灵敏度和特异度。由于年龄是脉络膜厚度改变最主要的影响因素, 因此本

研究采用了似然比检验, 对正常人年龄分层后的 SFCT 与 PCD 眼进行对比分析, 控制了屈光度的影响, 对不同年龄层肥厚型脉络膜进行定量诊断, 通过在人群中的验证, 发现采用似然比评估法较平均值 \pm 标准差评估法对脉络膜厚度的比较差异更为显著。

灵敏度和特异度是临床诊断效能的 2 个重要评价指标。似然比检验通过对 PCD 患眼和正常眼进行诊断, 调整了年龄和屈光度等因素对结果的影响, 此外似然比的计算过程中结合了灵敏度和特异度 2 个指标, 具有更好的临床应用价值^[28]。

本研究中虽然考虑了屈光度和性别对 SFCT 的影响, 但由于样本量不足, 无法进行更细致的多种因素分层研究, 本研究结果仍需在更大样本的横断面研究中进一步验证。

总之, 本研究在考虑了各种影响因素后选择了目前最先进的 SS-OCT 获取脉络膜 B 扫描图像, 使用 OCT 自带软件进行自动分割、手动矫正以减少测量误差, 并首次基于矫正年龄及屈光度后正常人 SFCT 的临界值, 在国际上提出一种更为客观的肥厚型脉络膜的定量诊断标准。肥厚型脉络膜定量的规范定义不仅有助于 PCD 的诊断以及分型, 对未来进一步阐述 PCD 的发病机制以及指导治疗也至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张新媛: 参与选题、研究设计、数据收集及分析、论文撰写、文章智力性内容修改及最终定稿; 邱冰洁: 参与受试者招募、眼部参数测量、数据收集及论文修改; 王艳红: 参与研究设计、研究数据整理和分析、论文修改; 李志清: 参与受试者招募、研究数据分析、论文智力性内容修改; 曾依云、陈晓思: 参与眼部参数测量、研究数据收集和整理、论文修改

参考文献

- [1] Zhang X, Sivaprasad S. Drusen and pachydrusen: the definition, pathogenesis, and clinical significance [J]. Eye (Lond), 2021, 35(1): 121-133. DOI: 10.1038/s41433-020-01265-4.
- [2] 张新媛, 赖旭佑. 关注黄斑区肥厚型脉络膜疾病谱的概念及研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 385-390. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.001.
Zhang XY, Lai XY. Paying attention to the concept and research of pachychoroid disease spectrum [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(5): 385-390. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.001.
- [3] Coleman DJ, Luzzi FL. *In vivo* choroidal thickness measurement [J]. Am J Ophthalmol, 1979, 88(3 Pt 1): 369-375. DOI: 10.1016/0002-9394(79)90635-4.
- [4] Hillenkamp J, Hussain AA, Jackson TL, et al. The influence of path length and matrix components on ageing characteristics of transport between the choroid and the outer retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(5): 1493-1498. DOI: 10.1167/iiov.03-0765.
- [5] Xie R, Qiu B, Chhablani J, et al. Evaluation of choroidal thickness using optical coherent tomography: a review [J/OL]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 783519 [2022-03-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34926529/. DOI: 10.3389/fmed.2021.783519.
- [6] Gupta P, Ting D, Thakku SG, et al. Detailed characterization of choroidal morphologic and vascular features in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Retina, 2017,

- 37(12): 2269–2280. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001481.
- [7] Liu ZY, Li B, Xia S, et al. Analysis of choroidal morphology and comparison of imaging findings of subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy: a new classification system [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(5): 731–736. DOI: 10.18240/ijo.2020.05.06.
- [8] Cheung C, Lai T, Teo K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: consensus nomenclature and non-indocyanine green angiograph diagnostic criteria from the Asia-Pacific Ocular Imaging Society PCV workgroup [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(3): 443–452. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.08.006.
- [9] Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(5): 616–636. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
- [10] Cheung C, Yanagi Y, Akiba M, et al. Improved detection and diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy using a combination of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography [J]. *Retina*, 2019, 39(9): 1655–1663. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002228.
- [11] Iijima H, Iida T, Imai M, et al. Optical coherence tomography of orange-red subretinal lesions in eyes with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(1): 21–26. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00253-6.
- [12] Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, et al. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ammetropy and sex [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(3): 574–583. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.05.035.
- [13] Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(2): 144–168. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
- [14] Moulton EM, Waheed NK, Novais EA, et al. Swept-source optical coherence tomography angiography reveals choriocapillaris alterations in eyes with nascent geographic atrophy and drusen-associated geographic atrophy [J]. *Retina*, 2016, 36 Suppl 1: S2–S11. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001287.
- [15] Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, et al. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(3): 325–329. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.018.
- [16] Kim M, Kim SS, Koh HJ, et al. Choroidal thickness, age, and refractive error in healthy Korean subjects [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(5): 491–496. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000229.
- [17] Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4): 2173–2176. DOI: 10.1167/iovs.09-4383.
- [18] Shin JW, Shin YU, Lee BR. Choroidal thickness and volume mapping by a six radial scan protocol on spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 1017–1023. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.10.029.
- [19] Lim HB, Kim K, Won YK, et al. A comparison of choroidal thicknesses between pachychoroid and normochoroid eyes acquired from wide-field swept-source OCT [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(1): e117–e123 [2022-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573109/>. DOI: 10.1111/aos.14522.
- [20] Jirattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, et al. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(8): 1666–1678. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.021.
- [21] Ruiz-Moreno JM, Flores-Moreno I, Lugo F, et al. Macular choroidal thickness in normal pediatric population measured by swept-source optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 353–359. DOI: 10.1167/iovs.12-10863.
- [22] Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 4971–4978. DOI: 10.1167/iovs.11-7729.
- [23] Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, et al. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2016, 36(3): 499–516. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000742.
- [24] Venkatesh R, Gadde S, Pereira A, et al. Impact of sub-foveal choroidal thickness on clinical features and long-term clinical outcomes in polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(1): 87–97. DOI: 10.1007/s10792-020-01555-6.
- [25] Kong M, Kim SM, Ham DI. Comparison of clinical features and 3-month treatment response among three different choroidal thickness groups in polypoidal choroidal vasculopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184058 [2022-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886052/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0184058.
- [26] Chang YC, Cheng CK. Difference between pachychoroid and nonpachychoroid polypoidal choroidal vasculopathy and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Retina*, 2020, 40(7): 1403–1411. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002583.
- [27] Spaide RF, Ledesma-Gil G. Choriocapillaris vascular parameters in normal eyes and those with pachychoroid with and without disease [J]. *Retina*, 2021, 41(4): 679–685. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002988.
- [28] Hegedus EJ, Stern B. Beyond SpPIN and SnNOUT: considerations with dichotomous tests during assessment of diagnostic accuracy [J/OL]. *J Man Manip Ther*, 2009, 17(1): E1–E5 [2022-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20046556/>. DOI: 10.1179/jmt.2009.17.1.E1.

(收稿日期:2022-04-01 修回日期:2022-05-07)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

读者·作者·编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再评的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知能进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)