

分频辐去相干影像OCT技术对脉络膜新生血管的定量分析

霍妍佼 杨丽红 魏文斌

【摘要】 背景 脉络膜新生血管(CNV)是多种眼底病变视力损害的主要原因,传统的 CNV 检测和评价方法主要依靠眼底血管造影术,但为有创检查方法。分频辐去相干影像(SSADA)OCT 可快速获得清晰的血管信号,但 SSADA-OCT 对 CNV 的检测价值尚不清楚。目的 利用 SSADA-OCT 检测并定量分析 CNV 的血流信息,评价其在眼科临床的应用价值。方法 纳入 2014 年 6—8 月于首都医科大学附属同仁医院眼科中心确诊的单眼 CNV 患者 13 例,应用高速频域 OCT 系统扫描黄斑中心 6 mm×6 mm 区域,最终得到 SSADA-OCT 血流图像。应用 Photoshop 软件分别在视网膜和脉络膜层面上测量 CNV 面积并计算平均灰度值。结果 SSADA-OCT 可显示视网膜内界膜层、内丛状层、视网膜色素上皮(RPE)层及脉络膜层面血流情况。不同病因 CNV 患者的 SSADA-OCT 表现均呈黄斑区边界清楚的团状高反射信号。13 例 CNV 患者患眼平均 CNV 面积为 $(0.15 \pm 0.09) \text{ mm}^2$,平均灰度值为 75.40 ± 32.35 ,对侧眼选择黄斑中心 $300 \mu\text{m}$ 的区域进行测量,平均灰度值为 26.99 ± 22.87 ,患眼 CNV 平均灰度值明显高于对侧眼,差异有统计学意义($t=6.946, P<0.001$)。结论 OCT 血管影像技术是一种快速、非侵入的视网膜及脉络膜血流观察技术,可对 CNV 的面积和活性进行定量分析。

【关键词】 光学相干断层扫描/方法; 脉络膜新生血管/诊断; 荧光素血管造影; 分频辐去相干影像技术; 视网膜; 黄斑

Quantitative analysis of choroidal neovascularization by split spectrum amplitude decorrelation angiography

OCT Huo Yanjiao, Yang Lihong, Wei Wenbin. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wei Wenbin, Email: weiwbintr@163.com

[Abstract] **Background** Choroidal neovascularization (CNV) is a major cause of visual loss in many fundus diseases. Fundus angiography (FA) is essential for the diagnosis, location and treatment of CNV. However, FA is an invasive examination method. Split spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) OCT can quickly and clearly provide vascular signals. However, whether SSADA-OCT is feasible in the evaluation of CNV remains unclear. **Objective** This study was to detect and quantify CNV using OCT angiography. **Methods** Thirteen patients with unilateral CNV were included in Beijing Tongren Eye Center from June 2014 to August 2014. All affected eyes of the subjects were scanned with a high-speed frequency domain OCT. The SSADA-OCT images were obtained by scanning of macula covered 6 mm×6 mm area. The CNV area and grey scale were computed from the en face OCT images of retinal layer and choroidal layer. This study followed the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital, and written informed consent was obtain from each patient prior to any

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.016

基金项目:国家自然科学基金项目(81272981);北京市自然科学基金项目(7151003、7112031);北京市医院管理局临床医学发展专项经费项目(ZYLX201307)

作者单位:100730 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

通信作者:魏文斌, Email: weiwbintr@163.com

medical examination. **Results** SSADA-OCT angiogram revealed CNV area and location confirmed by fluorescein angiography, and the CNV blood flow information of internal limiting membrane, inner plexiform layer, retinal pigment epithelium, and choroid was exhibited by OCT angiography. All CNVs with different causes showed the well defined and hyperreflected signal in macular region. The average CNV area was $(0.15 \pm 0.09) \text{ mm}^2$, and the average grey scale of CNV was 75.40 ± 32.35 in the affected eyes, and that in the contralateral eyes was 26.99 ± 22.87 in the $300 \mu\text{m}$ area, showing significant elevation in gray scale in the affected eyes compared with the contralateral eyes ($t=6.946$, $P<0.001$). **Conclusions** OCT angiography is a noninvasive observation technique of retinal and choroidal blood flow. It can provide quantitative information and detailed images of CNV.

[Key words] Tomography, optical coherence/methods; Choroidal neovascularization/diagnosis; Fluorescein angiography; Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography; Retina; Macula

脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是一种来源于脉络膜血管层的异常血管, 它可以突破 Bruch 膜延伸至视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层下方或视网膜神经上皮层下方的区域, CNV 会导致出血、渗液及纤维增生, 引起光感受细胞的损害进而导致视力丧失^[1]。CNV 的发生机制并不十分明确, 任何原因造成 RPE 和 Bruch 膜破坏的病理过程都会导致 CNV, 相关的疾病包括年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、病理性近视、眼底血管样条纹、炎症或感染因素 (组织胞浆菌病、结节病、多灶性脉络膜炎、点状内层脉络膜病变)、脉络膜肿瘤 (脉络膜黑色素瘤、血管瘤、骨瘤)、创伤 (脉络膜裂伤、激光光凝术后) 和特发性因素等^[2]。目前, 临床上 CNV 的诊断主要依靠血管荧光造影检查。眼底荧光素血管造影 (fluorescein angiography, FA) 和吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 是重要的诊断方法。然而, 这些检查都需要静脉注射荧光剂, 可能会引起患者恶心, 甚至过敏等不良反应。OCT 具有非侵入、高分辨率和断层扫描的特点, 已广泛应用于眼底疾病的检查, 并已成为多种眼底疾病的诊断依据^[3-4]。但是 OCT 仅对背向散射光源敏感, 并不能探测血流信息, 且 CNV 组织与玻璃膜疣、出血、RPE 及脉络膜组织具有相似的反射强度^[5], 因此, 仅凭 OCT 图像并不能确定 CNV 的精确定位和活动性。分频谱去相干影像 (split spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA) OCT 技术可以在短时间内获得清晰的血流信号, 是目前适合分辨视网膜及脉络膜血流图像的技术^[6], 但目前该技术是否能对不同病因的 CNV 提供分辨信息尚不清楚。本研究旨在观察不同病因 CNV 患者在 SSADA-OCT 影像中的表现并对 CNV 面积及灰度值进行定量分析, 探讨 SSADA-OCT 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究设计。纳入 2014 年 6—8 月于首都医科大学附属同仁医院眼科中心就诊的单眼 CNV 患者 13 例, 所有患者双眼均行视力、眼压、裂隙灯显微镜、眼底照相、FA 和 OCT 检查。纳入标准: (1) OCT 图像显示患眼 RPE 及 RPE 下存在异常组织, 经 FA 检查患眼中存在荧光染料渗漏。(2) 对侧眼的最佳矫正视力 $>20/40$ 。(3) 除白内障手术外无其他内眼手术史。(4) 无影响视力的眼科疾病。排除标准: (1) 视网膜下出血 $>50\%$ 的 CNV 患者。(2) 患眼最佳矫正视力 $<20/200$ 者。(3) 屈光间质混浊干扰 OCT 成像者。本研究遵循赫尔辛基宣言, 并经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 SSADA-OCT 检查 采用高速频域 OCT 系统 SSADA-OCT 成像仪 (美国 Optovue 公司) 进行扫描。患者无需扩瞳, 嘱患者下颌置于颌托上, 固视光标, 按照标准方法进行检查。所有患者均进行 Cross Line、3D Widefield MCT 和 SSADA 3 个模块的扫描。设置轴向扫描速度为 70 kHz, 频扫波长为 $(840 \pm 10) \text{ nm}$, 调频范围为 50 nm, 轴向分辨率为 $5 \mu\text{m}$, 横向分辨率为 $20 \mu\text{m}$, 组织扫描深度为 3 mm。黄斑中心扫描区域为 $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ 以用于血流测量, 含 210×210 个轴向扫描, 每条扫描包含 512 个位点, 最终得到 SSADA-OCT 血流图像。

1.2.2 SSADA-OCT 血流图像的定量分析 SSADA-OCT 的扫描结果中, 去相干值是一种不考虑方向的血流速度函数。血流微粒穿过激光束移动越快, 在一定扫描速度范围内接受的去相干值越高^[6]。采用 Photoshop 软件 (美国 Adobe 公司) 将 SSADA-OCT 血流

图像中反射信号强度转换为像素的灰度值,灰度范围是 0 ~ 255,进而获得对病灶区域的定量描述;测量患眼以及对侧眼黄斑无血管区中心 300 μm²的视网膜或脉络膜(I型 CNV 测量脉络膜层面,II型 CNV 测量视网膜层面)正层面上 CNV 面积及平均灰度值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件(美国 SPSS 公司)进行统计分析。本研究测量指标的数据经 K-S 检验呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用患者双眼分组的实验设计,患眼与对侧眼间 CNV 平均灰度值的差异比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

患者的平均年龄为 (34.89 ± 19.73) 岁;其中男 6 例,女 7 例;中心性渗出性视网膜脉络膜病变患者 5 例,AMD 患者 3 例,病理性近视患者 2 例,外伤引起 CNV 患者 2 例, Vogt - 小柳 - 原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH) 患者 1 例。根据 OCT

影像诊断,13 例患者中 3 例为 I 型 CNV,10 例为 II 型 CNV。

2.2 对侧眼黄斑区 OCT 和 SSADA-OCT 血流成像观察

OCT 图像显示对侧眼结构从内到外分别为视网膜神经纤维层、视网膜神经节细胞层、内丛状层、内核层、外丛状层、外核层、外界膜、光感受器内节与外节、RPE 层和脉络膜层(图 1A),而 SSADA-OCT 图像可显示内界膜层、内丛状层、RPE 及脉络膜层血流情况。SSADA 内界膜图像可显示黄斑区毛细血管网与之前报道的其他 OCT 影像技术类似,流动的像素形成一个连续的视网膜微循环网络,其中心有直径约 600 μm 的无血管区域(图 1B),与已知的解剖结构一致^[7];内丛状层图像血流信号较弱,可能是由于相邻层次视网膜内层血管信号的遮挡所致(图 1C);RPE 层图像中出现类似内界膜层血流的伪影像(图 1D),由于 RPE 层不含血管,此图像为由内层视网膜的去相干光投射到强反射信号组织(RPE)上所致^[6];脉络膜层图像可见由小血管相互交叠的网状结构形成的连续高反射信号(图 1E)。

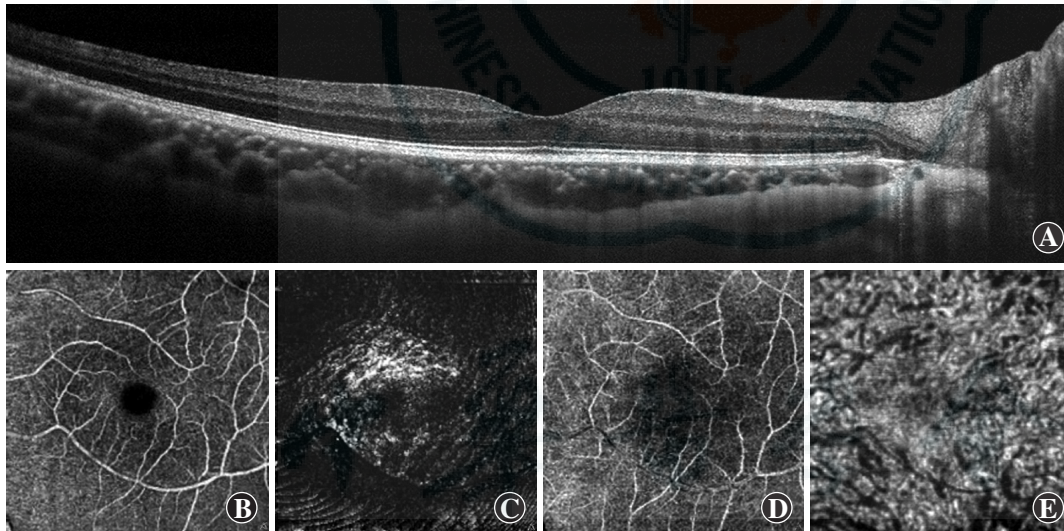


图 1 对侧眼黄斑区的 OCT 图像和 SSADA-OCT 正面图像 A:黄斑区 OCT 图像(10 mm×3 mm) B:内界膜层正面图像(6 mm×6 mm) C:内丛状层正面图像(6 mm×6 mm) D:RPE 层正面图像(6 mm×6 mm) E:脉络膜层正面图像(6 mm×6 mm)

2.3 患眼黄斑 CNV 的 OCT 和 SSADA-OCT 血管影像观察

FA 图像显示典型的 CNV 为早期的高荧光和晚期的荧光素渗漏。SSADA-OCT 成像显示,各种原因导致的 CNV 的表现类似,可见黄斑区边界清楚的、团状的高反射信号,与 FA 中 CNV 早期的高荧光表现类似。CNV 的类型、位置及是否伴有黄斑水肿在 SSADA-OCT 血管造影的不同层次表现不同,当 CNV 主要位于视网膜外层时(图 2A),视网膜层显示视网膜微循环图像正常(图 2B),而在外层视网膜正面图像中出现局部的

高血流信号(图 2C),通常可见于 I 型 CNV;当 CNV 贯穿视网膜内外层时(图 2D),视网膜正面图像显示局部边界清晰,出现团状的血流信号(图 2E),脉络膜正面图像显示局部相应位置信号减弱(图 2F),主要见于 II 型 CNV;当 CNV 合并黄斑水肿时(图 2G),视网膜内层图像显示黄斑无血管区扩大,信号强度低于正常的血管反射光(图 2H),提示局部水肿,而视网膜外层图像局部信号增强,出现团状血流信号,提示为 CNV(图 2I)。

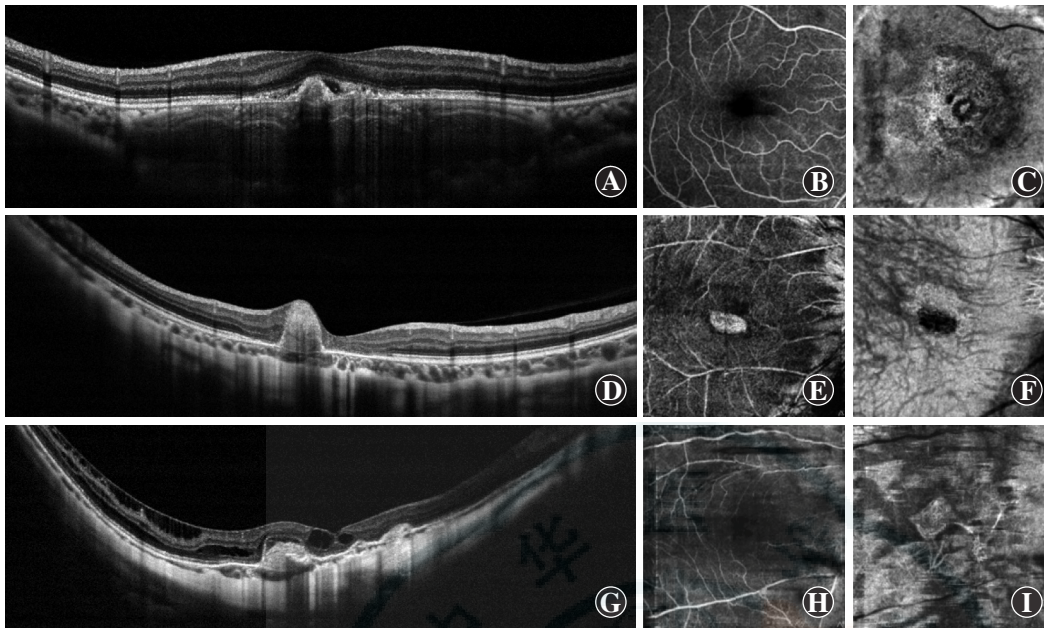


图 2 各种类型 CNV 的 OCT 和 SSADA-OCT 正面图像 A: I 型 CNV 的 OCT 图像,显示局部高信号反射主要存在于视网膜外层 B: I 型 CNV 的 SSADA-OCT 内层视网膜图像,视网膜微循环图像正常 C: I 型 CNV 的 SSADA-OCT 外层视网膜图像显示局部边界清晰的高血流信号 D: II 型 CNV 的 OCT 图像显示局部高信号反射贯穿视网膜内外层 E: II 型 CNV 的 SSADA-OCT 视网膜图像显示局部边界清晰的高血流信号 F: II 型 CNV 的 SSADA-OCT 脉络膜图像显示局部相应区域信号减弱 G: CNV 合并黄斑水肿的 OCT 图像显示局部高信号

反射上方出现低信号囊腔 H: CNV 合并黄斑水肿的 SSADA-OCT 内层视网膜图像显示黄斑区低信号范围扩大 I: CNV 合并黄斑水肿的 SSADA-OCT 外层视网膜图像显示黄斑区局部出现高血流信号

2.4 患眼与对侧眼 SSADA-OCT 图像灰度值的比较

患眼平均 CNV 面积为 $(0.15 \pm 0.09) \text{ mm}^2$, 平均灰度值为 75.40 ± 32.35 , 对侧眼的平均灰度值为 26.99 ± 22.87 , 患眼 CNV 的平均灰度值明显高于对侧眼, 差异有统计学意义 ($t=6.946, P<0.001$) (图 3)。

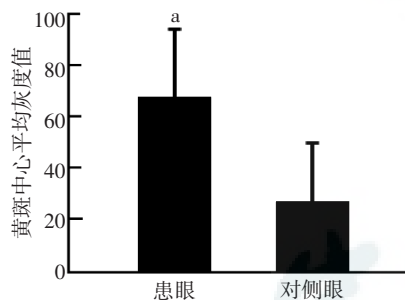


图 3 CNV 患眼与对侧眼黄斑中心平均灰度值比较 与对侧眼比较, $^*P<0.001$ (配对 t 检验, $n=13$)

3 讨论

许多眼底血管性疾病的发生和发展,如糖尿病视网膜病变、干性或湿性 AMD, 都存在黄斑区视网膜或脉络膜血管病变, 导致血液供应发生异常^[8-9], 因此, 在体显示眼底血管图像对疾病的诊断非常重要。目前, 虽然 FA 和 ICGA 对视网膜和脉络膜血管异常具有较好的诊断作用, 患者静脉注射荧光素增加了全身不良反应的风险, 而非侵入性的检查方法可规避全身不良反应。

各种原因导致的 CNV 都会引起视力损害, CNV 作为疾病的进展形式, 是造成视力丧失的主要原

因^[10]。目前主要的 CNV 非侵入性检查方式是 OCT, 但是传统 OCT 只能进行 CNV 定位, 并不能准确检测血流情况。SSADA-OCT 可成功识别 CNV 异常血流, 且较 FA 和 ICGA 简单快速, 有助于对 CNV 进行诊断并评价 CNV 的严重程度和活动情况^[11]。本研究中 13 例 CNV 患者在 SSADA-OCT 检查中均可见到黄斑区边界清楚的异常高血流信号, 与 FA 检查中高荧光的表现和位置相一致, 证实应用 SSADA-OCT 鉴别 CNV 具有一定的可靠性。

SSADA-OCT 技术可以提供不同层次的血流信息, 有助于对不同位置 CNV 的血流情况进行观察。当 CNV 主要位于外层视网膜时, SSADA-OCT 可显示出内层视网膜正常的视网膜微循环, 贯穿视网膜全层或伴有出血的 CNV 可显示视网膜层面的异常的高血流信号, 但其下方层面的脉络膜层则出现相应区域的血管反射信号的丢失, 认为可能是 CNV 及出血所造成的阴影遮挡效应。有研究表明, CNV 可伴有局部毛细血管的萎缩, 且 AMD 中脉络膜异常血流与 CNV 的发生有关^[12]。因此, 如何实现 CNV 脉络膜血管完整成像, 以明确 CNV 与脉络膜血管之间的关系尚待进一步研究。

目前, SSADA-OCT 只能提供图像信息, 无法对 CNV 进行定量分析。因此, 本研究中采取与其他定量分析血流的研究相类似的方法, 利用图像分析软件对 CNV 的面积及灰度值进行定量分析, 从而间接反映 CNV 的活动信息。本研究中测得的 CNV 的平均面积为 $(0.15 \pm 0.09) \text{ mm}^2$, 与 Jia 等^[12] 的研究结果接近。

CNV 主要出现在黄斑区,既往我们对正常眼黄斑无血管区进行灰度分析时发现检测结果存在较大的个体差异,这些差异可能源于屈光间质和 RPE 反射的差异,因此本研究中纳入单眼 CNV 患者,以对侧眼作为对照,尽量避免个体差异。本研究中患眼 CNV 的平均灰度值明显高于对侧眼证实 CNV 内的血流速度明显高于正常组织。CNV 面积和灰度值的测算可以为 CNV 的活动性提供更多信息,可能成为评价相关病变治疗反应的指标。

OCT 血管影像技术具有非侵入性和快速等特点,在临床应用中还具有很多优势,如 OCT 血管影像图像可以在几秒钟内获得,且 OCT 血管影像的 3D 成像技术可以获得组织的深层血流图像,并可以分层评估血管情况。然而,OCT 血管影像不能像 FA 一样提供血管的动态信息,识别和分辨不同病变情况并评价疾病活动性。此外,OCT 血管造影时,CNV 和出血会遮挡其下方血管组织的血流信息,使其临床应用受到限制。

总之,OCT 血管影像技术是一种新的、非侵入性、在体观察视网膜及脉络膜血流的技术,该技术结合现有的 OCT 图像可以为眼底血管性疾病的诊断提供参考。未来 SSADA-OCT 血流参数软件的开发及应用可为 CNV 的研究提供更直接的证据,而该方法在临床的应用价值评估还需进一步研究。

参考文献

[1] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Surv Ophthalmol*,

2003, 48 (3): 257-293.
 [2] Yannuzzi LA, Guyer DR, Green WR. The retina atlas [M]. United Kingdom: St Louis, Mosby, 1995: 602-633.
 [3] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography [J]. *Science*, 1991, 254(5035): 76-82.
 [4] De Bruin DM, Burnes DL, Loewenstein J, et al. In vivo three-dimensional imaging of neovascular age-related macular degeneration using optical frequency domain imaging at 1 050 nm [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (10): 4545-4552. doi: 10.1167/iov.07-1553.
 [5] Giovannini A, Amato GP, Mariotti C, et al. OCT image of choroidal neovascularisation and its role in the determination of patients' eligibility for surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(4): 438-442.
 [6] Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography [J]. *Opt Express*, 2012, 20(4): 4710-4725. doi: 10.1364/OE.20.004710.
 [7] Laatikainen L, Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977, 16(12): 1154-1157.
 [8] Arend O, Remky A, Evans D, et al. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(9): 1819-1824.
 [9] Zhao J, Frambach DA, Lee PP, et al. Delayed macular choriocapillary circulation in age-related macular degeneration [J]. *Int Ophthalmol*, 1995, 19(1): 1-12.
 [10] Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102(11): 1640-1642.
 [11] McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, et al. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (10): 4982-4991. doi: 10.1167/iov.09-3639.
 [12] Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1435-1444. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.034.

(收稿日期:2015-07-26)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者 · 作者 · 编者

常用英文缩略语名词解释

IgG4-RD: IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease)
 CVD: 心脑血管疾病 (cardiovascular disease)
 RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
 AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
 ZO-1: 闭锁小带-1 (zonula occludens-1)
 mTOR: Akt/哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
 RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
 OIR: 氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy)
 PDR: 增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy)
 VCAM-1: 血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1)
 UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscopy)
 DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
 RGCs: 视网膜神经节细胞 (retinal ganglial cells)

ANXA2: 膜联蛋白 A2 (annexin A2)
 CNV: 脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization)
 β-CD: β-环糊精 (β-cyclodextrin)
 MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1)
 CCL-2: CC 趋化因子配体-2 (CC chemokine ligand 2)
 FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescence angiography)
 PDT: 光动力疗法 (photodynamic therapy)
 ICAM-1: 细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1)
 ECM: 细胞外基质 (extracellular matrix)
 PPV: 玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy)
 PIHS: 妊娠高血压综合征 (pregnancy-induced hypertension syndrome)
 BRB: 血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier)
 PlGF: 胎盘生长因子 (placental growth factor)

(本刊编辑部)