· 临床研究 ·

超长深度扫描 OCT 测量人工晶状体眼调节下眼轴变化的重复性评价

胡磾 邵一磊 袁一民 陈绮 冷林 陈鼎 吕帆 沈梅晓

【摘要】背景 调节是指人眼为看清近物改变屈光力的能力,调节过程中眼轴长度(AL)的变化一直是研究难点。 目的 本研究中利用超长深度扫描 OCT(UL-OCT)对人工晶状体(IOL)眼调节下 AL 变化的重复性进行评价,为研究眼轴变化与眼调节的关系提供参考。 方法 采用前瞻性研究设计。纳入 2014 年 10 月至 2015 年 1 月在温州医科大学附属眼视光医院行白内障摘出联合单焦点 IOL 植入术的年龄相关性白内障患者 12 例 20 眼,年龄 56~84 岁,平均(69.9±7.6)岁,用自主研发的 UL-OCT 经瞳孔对放松状态或调节状态下的全眼图像进行拍摄。UL-OCT 光源中心波长为 840 nm,轴向分辨率为 7 μm,扫描深度为 37.71 mm(空气中),采用自主开发设计软件对所得图像进行分析计算,获得中央角膜厚度(CCT)、前房深度(ACD)、IOL厚度、玻璃体深度(VL)及 AL,放松状态下和调节状态下均测量 2 次,计算 2 次测量的重复性系数(COR)百分比;采用 Bland-Altman 一致性检验分析重复测量结果的一致性。 结果 调节放松状态下 2 次重复测量的 AL平均值为(23.241±0.882)mm,重复测量的差值为(-0.008±0.026)mm,2 次重复测量比较差异无统计学意义(P=0.283);调节状态下 2 次重复测量的 AL平均值为(23.274±0.889)mm,重复测量的差值为(0.002±0.028)mm,2 次重复测量比较差异无统计学意义(P=0.724)。调节过程中,AL 较放松状态下增加约(32±35)μm。COR数值在放松状态和调节状态分别为 0.222 和 0.240,COR%分别为 1.03% 和 0.96%。一致性检验显示,各参数 2次重复测量 95% LoA 范围较窄,一致性良好。 结论 UL-OCT 重复测量 CCT、ACD、IOL 厚度、VL 及 AL 的可重复性良好,是观察 IOL 眼 AL 随调节变化的有用工具。

【关键词】 生物测量;人工晶状体眼;调节;眼轴长度;体层摄影术,光学相干

Repeatability of axial length measurement under the accommodation in pseudophakic patients using ultralong scan depth OCT Hu Di, Shao Yilei, Yuan Yimin, Chen Qi, Leng Lin, Chen Ding, Lyu Fan, Shen Meixiao. The Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China Corresponding author; Shen Meixiao, Email; shenmeixiao7@hotmail.com

[Abstract] Background Accommodation is the ability of human eye to change refractive power to see near target clearly. Objective This study was to investigate the repeatability of imaging axial length (AL) under the pilocarpine-induced accommodation in pseudophakic patients using ultra-long scan depth OCT (UL-OCT). Methods A prospective study was carried out. Twenty eyes of 12 subjects who received monofocal intraocular lens (IOL) implantation were incuded in the Eye Hospital of Wenzhou Medical University from October 2014 to January 2015. The patients aged from 56 to 84 years (mean:[69.9±7.6] years). A self-built UL-OCT, with center wave length 840 nm and the axial resolution 7 µm and scan depth 37.71 mm (in the air), was employed to image the whole eye picture through the pupil in relax and accommodative states. The images were analyzed by a self-developed software to acquire the central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), IOL thickness, vitreous length (VL) and AL. The parameters were repeatly measured for two times, and the percentage of coefficient of repeatability (COR) was calculated. The consistency between the two measurements was evaluated by Bland-Altman agreement test. Results The average AL value was (23. 241±0. 882) mm, and the difference of repeated measurement values

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.013

基金项目:国家自然科学基金项目(81400441、81200672)

作者单位:325027 温州医科大学附属眼视光医院

通信作者:沈梅晓, Email: shenmeixiao7@hotmail.com

was (-0.008 ± 0.026) mm under the relax state, without statistical difference between two measurements (P = 0.283). The average AL value was (23.274 ± 0.889) mm, and the difference of repeated measurement values was (0.002 ± 0.028) mm under the accommodation state, without statistical difference between two measurement values (P = 0.724). AL increased by (32 ± 35) μ m after the accommodation. The CORs were 0.222 and 0.240, and the COR percentages were 1.03% and 0.96% under the relax condition and accommodation condition, respectively. The Bland-Altman plots showed that the mean differences between the two repeated measurement values were close to zero in the relax condition and accommodation condition. **Conclusions** UL-OCT is a potential tool of obtaining AL of whole eye in pseudophakic eyes.

[Key words] Biomeasurement; Pseudophakic; Accommodation; Axial length; Tomography, optical coherence

调节是指人眼为看清近距离物体而改变屈光力的 能力[1]。调节机制一直是众多学者关注的焦点。随着 眼科成像技术的发展,使得对调节过程中眼前节结构形 态学变化的观察成为可能[2],然而调节过程中全眼眼轴 变化的测量仍是难点问题,其中测量精度的限制以及调 节过程中晶状体折射率变化引起的测量误差是眼轴变 化难以判定的主要原因。我们前期的研究利用超长深 度扫描 OCT(ultra-long scan depth OCT, UL-OCT) 对正常 人眼进行全眼成像,具有良好的准确性和可重复性[3],并 且发现调节过程中眼轴增长 26 μm^[4]。由于无法排除 调节过程中晶状体折射率的变化以及可能存在的测 量误差,故无法判定这种细微的眼轴增长的变化是 否真实存在,因而影响测量方法的精确性。本研究 中纳入人工晶状体(intraocluar lens, IOL) 眼患者以获 得恒定 IOL 的折射率,从而排除测量过程中 IOL 变 化对测量结果的影响。然而目前缺乏关于 UL-OCT 对调节过程中 IOL 眼眼轴长度 (axial length, AL) 变 化测量重复性的研究。本研究旨在评估自主研发设 计的 UL-OCT 行 IOL 眼调节时测量 AL 变化的重复性。

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 10 月至 2015年 1 月在温州医科大学附属眼视光医院行超声乳化白内障摘出联合单焦点 IOL 植入术的年龄相关性白内障患者 12 例 20 眼,其中男 5 例 8 眼,女 7 例 12 眼;年龄 56~84岁,平均(69.9±7.6)岁。纳入标准:植入的 IOL类型为 Akreos MI 60 非球面微切口 IOL(美国 BAUSCH LOMB 公司)者;矫正远视力≥0.5者;手术过程顺利且术后恢复好,眼压正常者;眼位正常,可固视者。排除标准:有眼外伤或其他眼部手术史

角膜虹膜IOL

图 1 UL-OCT 拍摄的全眼成像 图 IOL:人工晶状体

视网膜

者;有青光眼、视网膜疾病等其他任何眼部疾病患者; 无法配合检查或瞳孔异常者。本研究经温州医科大学 研究伦理委员会批准,实验内容均符合《赫尔辛基宣 言》伦理学标准。患者均口头知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检查仪器 采用课题组自行研发的 UL-OCT 以实现从角膜前表面到视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 的全眼成像, UL-OCT 由光源、光谱仪、参考臂和样品臂 4 部分组成,光源采用中心波长为 840 nm、带宽为 50 nm 的超发光二极管,聚焦于眼前段的能量为 1.3 mW,在人体安全范围内。光谱仪的设计包括 1 800 dpi/mm 的透射光栅、焦距为 240 mm的透镜和互补性氧化金属半导体 (complementary metal oxide semiconductor, CMOS) 快速相机,实际扫描深度为 12.57 mm,纵向分辨率为 7 μm,扫描速度为 70 000次/s。SLD 发出的光线经 50:50 光纤耦合器被分光射入样品臂和参考臂。为了扩展有效扫描深度,我们设计了切换式参考臂,配有三面反射镜和 1 个电控振镜系统。扫描过程中,电控振镜会将光束快速在三面反射镜之间进行切换。由于三面反射镜

的相对距离不同,使得 OCT 零平面也依次被置于样品臂端的不同深度处。本研究中通过调整反射镜的位置,使得零平面分别置于角膜前表面、晶状体后表面及视网膜平面附近,以获得清晰的角膜、晶状体和视网膜图像。此时 UL-OCT 的有效扫描深度为 37.71 mm(空气中)。样品臂(探头)放置1个0.4大小、黑底白色的字母"E"作为注视视标,OCT 探测光路与视标光路经一面半反半透镜整合并保持同轴,以保证测量过程中患者注视视标时测量光线与视轴重合并对准黄斑中心凹(图1)。

1.2.2 检查流程 采集患者基本信息,

行视力、眼压、裂隙灯显微镜检查及眼底检查。检查均 在同一天由同一名技术熟练的医师操作,且均在暗室 环境下进行。当一眼检查时,遮盖另一眼。患者在调 节放松状态下端坐于 UL-OCT 系统前,调整座椅以及 仪器高度。嘱患者头部固定于额托架,眼位于可操作 平面,固视远处视标 E,确保测量光轴沿视轴对准黄斑 中心凹,拍摄过程中通过水平-垂直两子午线方向实 时监测,避免眼球转动。检查者调整操纵杆,使图像聚 焦清晰后进行图像拍摄,拍摄过程中保持画面中的虹 膜水平。每眼拍摄2次,取其平均值,然后同法行第2 次测量。应用质量分数 2% 硝酸毛果芸香碱滴眼液 (山东博士伦福瑞达制药有限公司)点眼1滴以激发 患者的调节^[5],5 min 后点第2滴,嘱患者闭眼。首次 点眼后 30 min,利用 UL-OCT 拍摄患者调节状态下全 眼图像,过程同上。每眼拍摄2次,取其平均值,然后 同法行第2次测量。

1.2.3 图像分析处理 采用自主研发的软件对 ULOCT 拍摄的图片进行处理,首先将 ULOCT 一次采集所获得的 3 帧不同零平面的图像拼合为 1 帧从角膜前表面到视网膜的清晰、完整图像,并自动探测出眼球各屈光界面的位置,包括角膜前后表面、IOL 前后表面和RPE。利用 Snell 定律对 OCT 图像进行校正,以避免因屈光介质的折射率不同和位移造成的图像畸变,最终得到各个眼球轴向参数,包括中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)、前房深度(anterior chamber depth, ACD)、IOL 厚度、玻璃体深度(vitreous length, VL) 和 AL。定义重复性系数(coefficient of repeatability, COR)为 2 次重复测量差值的 2 倍标准差,重复性系数百分比(COR%)定义为 COR 除以 2 次测量的平均值,同时绘制 Bland-Altman 散点图。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件对测量数据进行统计分析。本研究中测量指标的数据资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。患者在调节前后各眼轴向参数变化的差异比较均采用配对 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。采用 COR评估同一操作者对相同受检眼 2 次测量结果的重复性;采用 Bland-Altman 一致性检验评价各参数 2 次检测结果的一致性。

2 结果

2.1 眼放松状态下 UL-OCT 连续 2 次测量的重复性 患者放松状态下 UL-OCT 连续 2 次重复测量间 CCT、ACD、IOL 厚度、VL、和 AL 的差异均无统计学意义(P=0.744、0.907、0.990、0.503、0.283)(表1)。

表 1 放松状态下全眼轴向参数 2 次重复测量结果 $(\bar{x}\pm s, mm)$

| 测量次数 | 例数 | CCT | ACD | IOL 厚度 | VL | AL |
|------|----|----------------|---------------|--------------|----------------|----------------|
| 第1次 | 20 | 0. 536±0. 028 | 4. 176±0. 366 | 0.841±0.051 | 17. 683±0. 931 | 23. 238±0. 879 |
| 第2次 | 20 | 0.537±0.028 | 4. 175±0. 370 | 0.842±0.046 | 17. 690±0. 955 | 23. 244±0. 884 |
| 平均值 | | 0.536±0.027 | 4. 176±0. 368 | 0.842±0.047 | 17. 687±0. 943 | 23. 241±0. 882 |
| 差值 | | -0. 001±0. 009 | 0.002±0.039 | -0.002±0.023 | -0.007±0.044 | -0.008±0.026 |
| t | | -0.332 | 0.118 | -0.013 | -0.682 | -1. 104 |
| P | | 0.744 | 0. 907 | 0.990 | 0. 503 | 0. 283 |

注:CCT:中央角膜厚度;ACD:前房深度;IOL:人工晶状体;VL:玻璃体深度;AL:眼轴长度(配对 t 检验)

2.2 眼调节情况下 UL-OCT 连续 2 次测量的重复性

患者调节状态下 UL-OCT 连续 2 次重复测量间 CCT、ACD、IOL 厚度、VL、和 AL 的差异均无统计学意义(P=0.829、0.932、0.571、0.461、0.724)(表 2)。调节过程中,AL 由平均(23.241 ± 0.882) mm 增加为(23.274±0.889) mm, IOL 眼 AL 平均增加(32±35) μ m,差异有统计学意义(t=-0.036,P<0.001),在放松状态和调节状态 COR 数值分别为 0.222 和 0.240, COR%分别为 1.03% 和 0.96%。

表 2 调节状态下全眼轴向参数 2 次重复测量结果 $(\bar{x}\pm s, mm)$

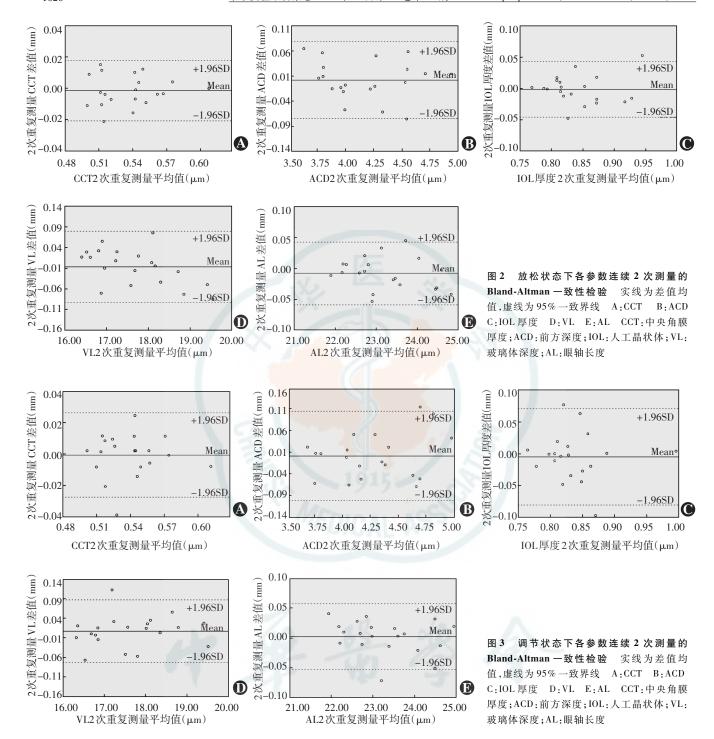
| 测量次数 | 例数 | CCT | ACD | IOL 厚度 | VL | AL |
|-------|-----|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| 第1次 | 20 | 0. 539±0. 027 | 4. 273±0. 389 | 0. 834±0. 051 | 17. 629±0. 972 | 23. 275±0. 885 |
| 第 2 次 | 20 | 0. 540±0. 027 | 4. 272±0. 376 | 0.839±0.053 | 17. 622±0. 967 | 23. 273±0. 893 |
| 平均值 | | 0.540±0.026 | 4. 273±0. 382 | 0.836±0.048 | 17. 625±0. 969 | 23. 274±0. 889 |
| 差值 | | -0.001±0.014 | 0.001±0.052 | -0.005±0.038 | 0.007±0.041 | 0.002±0.028 |
| t | - 7 | -0. 219 | 0.086 | -0. 577 | 0. 752 | 0. 358 |
| P | | 0.829 | 0.932 | 0.571 | 0.461 | 0.724 |

注:CCT:中央角膜厚度;ACD:前房深度;IOL:人工晶状体;VL:玻璃体深度;AL:眼轴长度(配对 t 检验)

- 2.3 眼放松状态下 UL-OCT 连续 2 次测量的一致性 Bland-Altman 一致性检验显示的各参数 2 次重复 测量 95% LoA 范围较窄,一致性良好(图 2)。
- 2.4 眼调节状态下 UL-OCT 连续 2 次测量的一致性 一致性检验显示各参数 2 次重复测量的 95% LoA 范围较窄,一致性良好(图 3)。

3 讨论

调节过程中眼部发生的变化是精小细微的,因此 在调节过程中使用的测量仪器有较好的重复性是非常 重要的。既往文献报道的用于全眼结构轴向测量的成



像技术主要有超声技术和光学低相干反射技术。既往研究中,A型超声是测量 AL的金标准,然而也存在显著缺陷:其一,A型超声为接触性测量方法,需要通过眼用耦合剂直接与眼球接触以传递声波达到眼轴测量的目的。其二,A型超声分辨率不高,最高精确率仅为0.1 mm^[6]。近年以光学低相干反射为基础的成像设备,如IOLMaster 和 Lenstar^[7]成为测量 AL的另一种选择,其不需与眼球直接接触,且测量精度是 A型超声的 10 倍。Sheng 等^[8]对 A型超声以及 IOLMaster 两者

眼轴测量的重复性进行比较,发现 95% LoA 分别为 -0.11~+0.07 mm 以及-0.25~+0.35 mm,同时发现相对于 A 型超声,IOLMaster 的重复性更好。但以上技术皆为类似于 A 型超声的单一轴向扫描方法,而 OCT 具有二维或三维成像的优势,并具有超高速、超高分辨率和非接触成像的特点。随着技术的发展,目前 OCT 也可以进行全眼扫描从而进行 AL 测量^[4,9],我们以往研究中对 37 例成年患者 AL 行 UL-OCT 测量,重复测量值未发现差异^[10]。

利用 UL-OCT 对眼调节过程中患者 AL 及其他参 数变化进行准确测量对研究调节过程发生的机制及其 影响因素具有重要的临床意义。眼调节过程中晶状体 发生形变,导致折射率随之改变,然而其具体变化仍存 在争议。Dubbelman等[11]发现调节反应每增加1D, 晶状体折射率随之增加 0.001。但 Hermans 等[12] 发现 如将调节滞后因素考虑在内,晶状体等效折射率并未 伴随调节而发生变化。Jones 等[13] 报道晶状体中心部 分折射率在调节过程中会稍减少。既往对测量调节中 眼轴变化的研究并未排除晶状体折射率伴随调节变化 的可能性,而是利用平均折射率将光程差转换为物理 距离来获取晶状体厚度。因此,本研究中选取 IOL 眼 患者以获得恒定晶状体,消除晶状体折射率在调节过 程中引起的 AL 测量误差。研究证实,人眼的调节能 力随年龄的增长而下降[14],但睫状肌收缩功能并不随 年龄的变化而改变,为了消除年龄对测量结果的影响, 本研究中患者年龄限定在56~84岁。此外,为确保调 节的发生,本研究中采用硝酸毛果芸香碱滴眼液诱导睫 状肌的收缩达到最大值[15],测量调节状态下眼轴变化, 为研究 AL 变化与眼调节的关系提供方法学基础。

Drexler 等[16]曾利用 PCI 技术测量调节过程中人 AL的变化,发现近视眼和正视眼中 AL 伴随调节分别 增加了 12.7 μm 和 5.2 μm,推断晶状体厚度以及 ACD 将会导致 20 μm 的测量误差,因此不能确定 AL 的微 小增长量是否是测量误差所致。Zhong 等[3] 利用 UL-OCT 测量 37 名正常人的 AL, 发现调节过程中 AL 增 长了 26 µm,与本研究结果一致,但其并未排除调节过 程中晶状体折射率变化引起的 AL 测量误差。本研究 中发现 AL 随着调节增长了 32 μm, 眼在放松与调节状 态下 UL-OCT 的测量精度良好,提示伴随着调节过程 AL的增加是存在的。人近视眼在调节过程中相对正 视眼具有更大的眼轴增长量[17]。众所周知,眼轴增长 是近视发生的决定因素之一,调节因素同样与近视的 发生和发展有关[18],因此了解调节过程中的眼轴是否 增长可能有助于理解近视的发生机制。单次调节过程 中的眼轴增长量较小,但长期的调节累积效应对眼轴 及近视产生的影响尚有待进一步研究,我们将进一步 研究眼轴发生和增长的来源因素和全眼调节前后各因 素变化的相关性。上述研究结果和方法均是本研究方 法学设计的理论基础,以排除由测量误差引发眼轴测 量值变化的可能性。

综上所述,本研究中利用自主设计的 UL-OCT 对 IOL 眼实现全眼结构的有效成像,且其重复测量的结 果可重复性良好,是观察 IOL 眼全眼轴向参数随调节 变化的有用工具。

参考文献

- [1] 瞿佳. 眼科学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2009:81.
- [2] Shao Y, Tao A, Jiang H, et al. Simultaneous real-time imaging of the ocular anterior segment including the ciliary muscle during accommodation [J]. Biomed Opt Express, 2013, 4(3): 466-480. doi: 10.1364/BOE.4.000466.
- [3] Zhong J, Shao Y, Tao A, et al. Axial biometry of the entire eye using ultra-long scan depth optical coherence tomography[J]. Am J Ophthalmol. 2014, 157(2):412-420. doi:10.1016/j.ajo.2013.09.033.
- [4] Zhong J, Tao A, Xu Z, et al. Whole eye axial biometry during accommodation using ultra-long scan depth optical coherence tomography[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157 (5): 1064-1069. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.016.
- [5] Koeppl C, Findl O, Kriechbaum K, et al. Comparison of pilocarpineinduced and stimulus-driven accommodation in phakic eyes [J]. Exp Eye Res, 2005, 80(6):795-800. doi:10.1016/j. exer. 2004. 12.004.
- [6] Krogsaa B, Fledelius H, Larsen J, et al. Photometric oculometry. II. Measurement of axial ocular distances with slit-lamp microscopy. Clinical evaluation, and comparison with ultrasonography [J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1984, 62(2):290-299.
- [7] Buckhurst PJ, Wolffsohn JS, Shah S, et al. A new optical low coherence reflectometry device for ocular biometry in cataract patients [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93 (7): 949-953. doi:10.1136/bjo.2008.156554.
- [8] Sheng H, Bottjer CA, Bullimore MA, et al. Ocular component measurement using the Zeiss IOLMaster[J]. Optom Vis Sci, 2004, 1:27-34.
- [9] Ruggeri M, Uhlhorn SR, De Freitas C, et al. Imaging and full-length biometry of the eye during accommodation using spectral domain OCT with an optical switch[J]. Biomed Opt Express, 2012, 3(7):1506-1520. doi:10.1364/BOE.3.001506.
- [10] Zhong J, Shao Y, Tao A, et al. Axial biometry of the entire eye using ultra-long scan depth optical coherence tomography [J]. Am J Ophthalmol, 2014.157:412-420.
- [11] Dubbelman M, Van der Heijde GL, Weeber HA. Change in shape of the aging human crystalline lens with accommodation [J]. Vision Res, 2005,45(1):117-132. doi:10.1016/j.visres.2004.07.032.
- [12] Hermans EA, Dubbelman M, Van der Heijde R, et al. Equivalent refractive index of the human lens upon accommodative response [J]. Optom Vis Sci, 2008, 85 (12): 1179 - 1184. doi: 10. 1097/OPX. 0b013e31818e8d57.
- [13] Jones CE, Atchison DA, Pope JM. Changes in lens dimensions and refractive index with age and accommodation [J]. Optom Vis Sci, 2007, 84(10):990-995.
- [14] Wyatt HJ. Application of a simple mechanical model of accommodation to the aging eye[J]. Vision Res, 1993, 33 (5-6): 731-738. doi:10. 1016/0042-6989(93)90193-Z.
- [15] Croft MA, McDonald JP, Katz A, et al. Extralenticular and lenticular aspects of accommodation and presbyopia in human versus monkey eyes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (7): 5035-5048. doi: 10.1167/iovs.12-10846.
- [16] Drexler W, Findl O, Menapace R, et al. Partial coherence interferometry; a novel approach to biometry in cataract surgery [J]. Am J Ophthalmol, 1998, 126(4):524-534.
- [17] Read SA, Collins MJ, Woodman EC, et al. Axial length changes during accommodation in myopes and emmetropes [J]. Optom Vis Sci, 2010, 87(9):656-662. doi:10.1097/OPX.0b013e3181e87dd3.
- [18] Chen JC, Schmid KL, Brown B. The autonomic control of accommodation and implications for human myopia development; a review [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2003, 23(5):401-422. doi:10.1046/j.1475-1313.2003.00135.x.

(收稿日期:2015-04-22)

(本文编辑:尹卫靖)