

多光谱视网膜成像在糖尿病视网膜病变筛查中的价值

龚健杨 夏卫东 高 健 刘 伦 李寿玲

摘要 研究多光谱视网膜成像在糖尿病视网膜病变筛查中的价值。回顾性研究 95 例 2 型糖尿病患者的免散瞳眼底照相和多光谱视网膜成像照片资料,以免散瞳眼底照相为标准,计算其一致性、灵敏度、特异度,并进行 Kappa 检验,评价其筛查价值。同时对照部分病例的眼底造影检查,评价这两种检查方法对糖尿病视网膜病变特征的显示特性。DR 0~1 期为阈值,两种检查一致率为 98%,Kappa 值为 0.95, $P=0.5$,灵敏度为 0.96,特异度为 1.00。DR 2~3 期为阈值,两种检查一致率为 100%。在糖尿病视网膜病变视网膜特征显示方面,多光谱略优于眼底照相,但不能替代眼底荧光造影。多光谱视网膜成像相对于眼底彩照技术,在 DR 筛查中具有一定的优势,但是对于 DR 的眼科介入干预指导方面两者无明显差别。相对眼底荧光造影,多光谱视网膜成像虽然较清晰地显示视网膜血管,但是依然无法全面反应眼底荧光造影所显示的微循环异常,仅仅略优于眼底照相技术。

关键词 多光谱视网膜成像;免散瞳眼底照相;糖尿病视网膜病变

中图分类号 R 770.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)10-1641-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.033

糖尿病(diabetic mellitus, DM)已经成为我国以及全球的高发病,在我国约有 1 亿人口患有该病,而其发病率还在进一步提高^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的眼部并发症之一,早期没有任何临床症状,晚期可造成视功能不可逆性丧失,甚至牵拉性视网膜脱离、新生血管性青光眼等更严重的并发症。DR 致盲患者多在青壮年时期发生,但是属于可预防性眼盲,早期诊断、及时干预可以有效地预防社会性眼盲的结局。DR 的发病早期无症状,只能通过主动的眼底检查进行诊断,但是由于 DM 在我国患病基础量巨大,DR 的早期诊断并需通过筛查的形式进行已为共识,但以何种方式

进行筛查在国内尚无标准,目前多推荐以免散瞳眼底照相技术进行 DR 的初期筛查。多光谱视网膜成像(spectrum spectrum imaging, MSI)是一种对被拍照对象的影像以分光谱形式记录的研究方法,近年被引入眼科的用于脉络膜视网膜病变的诊断的新方法,目前 MSI 在糖尿病视网膜病变眼底改变方面研究少见报道。该研究对 MSI 在糖尿病视网膜病变筛查中的结果和同期进行的免散瞳眼底照相和眼底荧光造影(fundus fluorescein angiograph, FFA)结果进行对比研究,以期判断 MSI 技术在 DR 筛查中的临床价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 11 月~2016 年 2 月在安徽医科大学第一附属医院内分泌科确诊的 2 型糖尿病患者,行 MSI 检查患者 95 例进行回顾性研究。实验组资料纳入标准:① 2 型糖尿病确诊;② 同期眼底免散瞳照相图像清晰;③ 未进行眼部干预性治疗;④ DR 诊断以免散瞳眼底照相结果判断,根据国际分期标准^[2]分为 DR 0~5 期,DR 0 期为有糖尿病未发生视网膜病变,DR 1~3 期为非增殖期糖尿病视网膜病变,DR 5 期为增殖期糖尿病视网膜病变。分组阈值以临床实际需求为标准,即 DR 有无发生的 0~1 期和临床干预标准 2~3 期,划分为 DR 0、1、2 和 3 期以上 4 个组。研究共纳入病例 95 例,其中 DR 0 期组 42 例,男 18 例,女 24 例,年龄 14~82(52.90±14.95)岁;DR 1 期组 41 例,男 23 例,女 16 例,年龄 34~75(56.03±8.82)岁;DR 2 期组 2 例,男性 1 例,59 岁;女性 1 例,27 岁;DR 3 期及以上组 10 例,男 8 例,女 2 例,年龄 27~76(50.20±14.80)岁。

1.2 仪器和检查方法

1.2.1 MSI 采用加拿大 ANNIDIS HEALTH SYSTEMS CORPORATION 生产的多光谱眼底分层成像系统 RHA2020。多光谱眼底分层成像检查由专业人员进行操作,暗室环境下免散瞳完成眼底的图像采集。患者登记调查表,安排编号。

2018-06-14 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81700856)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院眼科,合肥 230022

作者简介:龚健杨,男,博士,副主任医师,责任作者, E-mail: gongjian-

yang07@163.com

1.2.2 免散瞳眼底照相 日本 canon 公司生产的 canon CR-1 免散瞳眼底照相机,暗室环境下免散瞳完成眼底的图像采集。根据调查表,统一编号,结果留存。

1.2.3 FFA 德国高视远望公司生产的海德堡共焦激光同步血管造影系统,患者常规散瞳后行眼底造影检查,结果留存。

1.3 结果判断标准 ① 免散瞳眼底照相和 MSI 在 DR 0~1 期(无病变期组和早期病变组)以及 DR 2~3 期(临床观察期和临床开始干预期)的一致性:两组病例以眼底照相或者多光谱照片的形式随机分配由两个高年资眼底病医师在不知道患者临床诊断的情况下分别判读,归纳汇总,如两人诊断一致记录为一致性结果,如不一致则汇总 MSI 和眼底彩照后,给出最后诊断,记录为不一致,两次诊断不同的方法记录为假阳性/阴性;② 两种技术在 DR 的特征性体征:硬性渗出、微动脉瘤、棉绒斑、出血、新生血管纤维化后形成的增殖膜(晚期)的辨识度的一致性和辨识度。一致性研究分别记录两种检查方法中上述体征的数量并对比,如两组均能识别差异性为 0,如某一处阳性体征仅在一种检查方法中可识别,另一种检查方法中无法识别,则给阳性方法记 1 分(图 1),最终汇总积分,做统计学分析;辨识度以图像的某种体征在两组间有无差异性判断,由研究人员对某一体征在两种结果中分别给出分数:0 分,无法辨别;1 分,可以辨别;2 分,容易分辨;-1 分,无此体征。该项目主观成分较多,结果仅参考,不纳入统计。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 12.0 软件中评价诊断试验的方法,以免散瞳眼底照相的诊断结果为标准,评价 MSI 的筛查结果,计算灵敏度、特异度,并进行 Kappa 检验。

2 结果

通过图像对比和 MSI 的理论推导,研究显示绿色和黄色光谱(550 nm 和 580 nm 波长)对显示视网膜浅层结构较为清晰,对比度强烈。DR 的特征性影像:硬性渗出、微动脉瘤、视网膜出血、机化膜也都在此层面。本研究主要以 550 nm 和 580 nm 波长图谱对照眼底彩照进行研究。

2.1 免散瞳眼底照相和 MSI 在 DR 0~1 期为阈值和 DR 2~3 期为阈值的一致性 DR 0~1 期为阈值

眼底彩照诊断 42 例阳性,MSI 确诊 44 例,两种检查一致率为 98%,Kappa 值为 0.95, P=0.5,灵敏度为 0.96,特异度为 1.00。DR 2~3 期为阈值 DR 0~1 期为阈值眼底彩照诊断 81 例,低于 3 期,10 例在 3 期以上,MSI 结果与之一致,两种检查一致率为 100%。

2.2 免散瞳眼底照相和 MSI 的对 DR 特征的识别度差异研究 两种技术在 DR 的特征性体征一致性差别的观察中,眼底照相技术在观察硬性渗出方面较好,主观评分相差 5 分。MSI 对识别微动脉瘤或微出血较眼底照相更为敏感,主观评分高于眼底照相 40 分,可以发现一些眼底彩照上无法识别出来的微动脉瘤(图 1)。因为是主观评分,结果未进行统计。

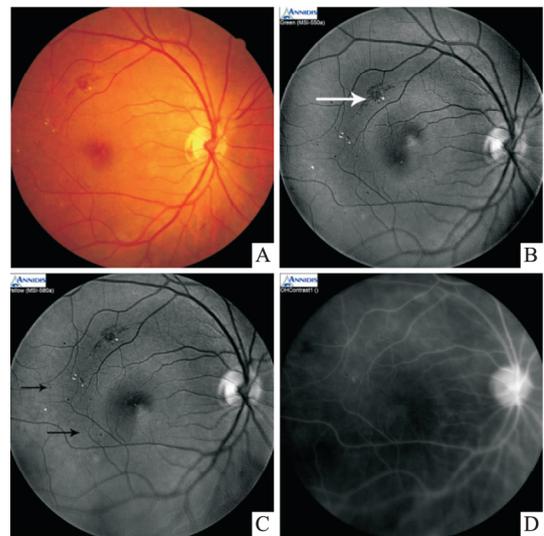


图 1 DR 的特征性体征识别度示意图及记分方法说明

A: 免散瞳眼底照相,可以分辨出多个出血和动脉瘤; B、C: 分别为 Green(550 nm)及 Yellow(580 nm)灰度 MSI 照片,同样区域可见轮廓清晰的微动脉瘤,较眼底照相多识别出 3 个病灶(白、黑箭头),因此多光谱方法较眼底照相记 3 分; D: 高对比图,显示视网膜含氧程度,亦可见数个高亮点状影,可能提示此处为有血管供应的微动脉瘤改变,但右下的这种表现为非特异性,是否确定还有待进一步证实

2.3 FFA 在病变程度诊断中的价值 FFA 为 DR 诊断的金标准,选取部分病例进行了 FFA 检查,结果显示虽然免散瞳眼底照相和 MSI 可以发现早期的硬性渗出、动脉瘤等改变,但是 FFA 则能完全地反应视网膜血流情况,包括所有的动脉瘤,渗出和微出血的识别,以及血管通透性改变。DR 早期的病例,眼底彩照所显示 45 度后极部范围仅仅有少量出血和微动脉瘤,这些改变在 MSI 的 550 nm 和 580 nm 灰度图像上可以更清晰地显示出来,但是 FFA

所显示的视网膜实际微循环状态提示同样范围已经有大量的微动脉瘤产生,可识别的异常远不止前两项检查所表现的程度,因此,眼底彩照和 MSI 可能会出现假阴性结果(图 2)。

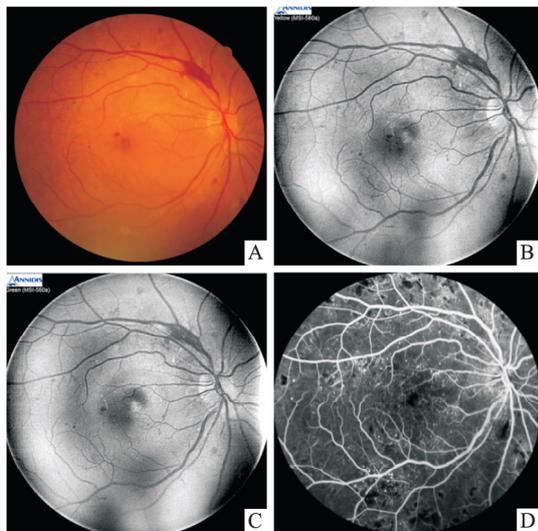


图 2 阳性对照组的免散瞳眼底照相、MSI 和 FFA 结果比较

A: 眼底照相; B、C: 分别为 Green(550 nm) 及 Yellow(580 nm) 灰度 MSI 照片; D: FFA 早中期后极部图像,可识别出大量的微动脉瘤,远多于眼底彩照和 MSI 所能识别的数量

3 讨论

传统的 DR 诊断方法有眼底镜检查 and FFA,这两项检查必须扩大瞳孔后由专业的眼底医师完成,过程须时较长,虽然 FFA 为 DR 诊断的金标准,但属于有创操作,并可能会出现一些不良反应,甚至危及生命,因此这两项检查均不具备筛查所要求的快速、简便的特点。

近年免散瞳眼底数码照相技术迅速发展普及,该技术操作简易直观,可由技师完成,所需成本低,在视网膜疾病的筛查中越来越得到重视。蒋升等^[3]以 FFA 为基准,研究了免散瞳眼底照相和直接眼底镜检查对 DR 的筛查结果比较,发现免散瞳眼底照相对 DR 的灵敏度为 86.8%,特异度为 92.3%,Kappa 值为 0.81。李彬彬等^[4]对 93 例糖尿病患者同样检查,发现单视野免散瞳眼底照相对 DR 的灵敏度和特异度在阈值为 DR 0 期时分别为 80.4% 和 94.7%,Kappa 值为 0.59;当把筛查阈值定于 DR 1 期时,灵敏度和特异度分别提高至 88.9% 和 98.4%,Kappa 值为 0.89。徐鼎等^[5]、冯

旭^[6]等对照眼底彩照和 FFA 也提示瞳眼底照相技术对于 DR 筛查具有比较良好的可靠性。

MSI 的基本原理为利用不同波长光谱对组织的穿透能力不同及组织对不同光谱的吸收能力不同,利用多个单色 LED 光源分别获得多视网膜单色图像,在理论上可以更好地显示出不同层间和不同组织构成的清晰的图像。如 550 nm 绿光主要显示视网膜浅层结构,580 nm 黄光到 740 nm 红光谱系主要显示视网膜神经上皮层的中层和深层,以及视网膜色素上皮层(RPE)异常,更长的波长由于更强的穿透力可以显示深层视网膜、RPE 和脉络膜的异常。视网膜血管中含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白在 580 nm 和 590 nm 波长有吸收峰值,脉络膜血管中的上述两种血红蛋白分别在 760 nm 和 810 nm 波长有显示优势。因此理论上,MSI 不但可以较为清晰地将视网膜的组织分层显示在不同照片上,而且可以特别显示视网膜和脉络膜的血管结构,可以无创地获得近似 FFA 的眼底图像。所以,MSI 理论上对于 DR 筛查具有和 FFA 相似的临床价值,但国内外相关研究报道很少,仅仇长宇等^[7]对 13 例 DM 患者进行 MSI 和 FFA 对照研究,MSI 诊断微血管瘤的灵敏度及特异度分别为 84.0% 及 88.9%,约登指数为 72.9%,阳性似然比及阴性似然比分别为 7.57、0.18。阳性预测值及阴性预测值分别为 91.3%、80.0%。以此认为 MSI 为一种有效的 DR 筛查方法。但是此项研究样本量较小,同时受到疾病严重程度的影响,在研究中仅微动脉瘤的检出率较高可以进行统计学处理,其他 DR 指标因为检出率低而没有研究。

本研究依据以往研究对眼底照相在 DR 筛查中的价值评判良好^[8-9],以此为标准对 MSI 在 DR 筛查中进行评价,在以 DR 0~1 期为阈值的比较中,两种检查方法的一致率为 98%,Kappa 值为 0.95, $P=0.5$,以眼底照相为标准,MSI 对 DR 筛查的灵敏度为 0.96,特异度为 1.00。DR 0~1 期为阈值的临床意义在于筛查 DM 患者是否已经发生了糖尿病视网膜病变,是内分泌临床观察和治疗临界线,也是眼科是否建立随访的标准。MSI 显示出部分眼底彩照中无法识别的病变,提示 MSI 作为筛查手段略优于眼底彩照。DR 2~3 期为阈值的分组是眼科临床上是否开始激光或其他干预介入的指标,对于 DR 患者的视功能保护具有指导意义,本研究两种检查一

致率为 100% ,Kappa 值为 1.0 , $P < 0.05$,以眼底照相为标准 ,MSI 的灵敏度为 1.00 ,特异度为 1.00 ,显示两种检查方法基本上没有差别 ,具有良好的一致性 ,说明在眼科干预介入指导方面 ,两种方法差别不大。

相对 FFA ,MSI 虽然较清晰地显示视网膜血管 ,但是依然无法全面反应 FFA 所显示的微循环异常 ,仅仅略优于眼底照相技术 ,所以理论上可以替代 FFA 的说法在 DR 筛查方面尚未能得到证实。

本研究为回顾性研究 ,所用数据和影像学资料样本量和背景数据的全面性均受到一定的限制 ,因此统计上未将病例做进一步分层分析 ,FFA 的对照也因为获得的资料有限未能纳入统计 ,关于 MSI 在 DR 诊断中的作用还需要大样本前瞻性研究进行证实。作为一种新引进眼科领域的无创性的视网膜检查方法 ,MSI 技术为观察和研究视网膜疾病提供了新的视角和思路 ,其临床价值还有待于进一步的研究和开发。

参考文献

[1] Xu Y , Wang L , He J , et al. Prevalence and control of diabetes in

Chinese adults [J]. *JAMA* , 2013 , 310(9) : 948 - 58.

[2] 许 迅. 糖尿病性视网膜病变新的国际临床分型 [J]. *上海医学* 2005 28(1) : 8 - 9.

[3] 蒋 升,张 莉,克麦尔·艾则孜. 免散瞳眼底照相技术在糖尿病视网膜病变筛查中的应用研究 [J]. *国际眼科杂志* , 2008 , 8(10) : 2037 - 9.

[4] 李彬彬,曾 敏,胡莉群,等. 单视野免散瞳数码眼底照相筛查糖尿病视网膜病变的敏感性和特异性 [J]. *国际眼科杂志* , 2013 , 13(7) : 1334 - 7.

[5] 徐 鼎,张小虎,孙 哲,等. 彩色眼底照相与荧光素眼底血管造影在判断糖尿病视网膜病变临床分期中的关联性研究 [J]. *中华实验眼科杂志* , 2013 , 31(8) : 779 - 82.

[6] 冯 旭. 探讨眼底照相及眼底荧光造影在糖尿病性视网膜病变的临床观察 [J]. *影像研究与医学应用* , 2017 , 1(3) : 96 - 7.

[7] 仇长宇,罗 灵,石圆圆,等. 多光谱眼底成像在糖尿病视网膜病变筛查中的应用 [J]. *解放军医药杂志* , 2017 , 29(5) : 86 - 8.

[8] 王思明. 免散瞳彩色眼底照相相对糖尿病视网膜病变患者的早期诊断价值 [J]. *中国社区医师* , 2017 , 33(34) : 129 - 31.

[9] 乔利亚,李建军. 单张眼底照相用于糖尿病视网膜病变的筛查 [英] / Williams GA // *Ophthalmology* [J]. *国外医学: 眼科学分册* , 2005 29(3) : 214 - 5.

Value of multispectral retina imaging in screening of diabetic retinopathy

Gong Jianyang , Xia Weidong , Gao Jian , et al

(Dept of Ophthalmology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

Abstract To study the value of multispectral retina imaging in screening of diabetic retinopathy(DR) . A retrospective study of 95 patients with type 2 diabetes was conducted to non-mydratic photography and spectrum spectrum imaging(MSI) , so as to avoid the non-mydratic photography as a standard , to calculate its specificity , sensitivity and specificity , and to perform Kappa test to evaluate its screening value of screening. And contrast some cases with fundus fluorescein angiograph(FFA) to evaluate the characteristics of these two methods for diabetic retinopathy. The DR 0 ~ 1 phase was the threshold value. The consistency rate of the two examinations was 98% , Kappa value was 0.95 , $P = 0.5$, sensitivity was 0.96 , specificity was 1.00. The DR 2 ~ 3 phase was the threshold value. The consistency rate of the two examinations was 100% . Multispectral imaging is better than non-mydratic photography in the characterization of diabetic retinopathy , but it can not replace FFA. MSI has some advantages over DR screening , but there is no significant difference in the intervention guidance of DR in the ophthalmologic intervention. Compared with FFA , MSI can not fully reflect the microcirculation abnormalities shown by FFA , but only slightly better than non-mydratic photography.

Key words multiple spectrum imaging; non-mydratic photography; diabetic retinopathy