

视觉诱发电位分离格栅模式对原发性开角型青光眼的诊断效能分析

余乔^{1,2}, 刘歆², 胡倩², 刘万凝³, 曲勃¹

(1. 中国医科大学附属第四医院眼科, 中国医科大学眼科医院, 辽宁省晶状体学重点实验室, 沈阳 110005; 2. 贵州省人民医院眼科, 贵阳 550000; 3. 山东财经大学统计交叉科学研究中心, 济南 250000)

摘要 目的 评价视觉诱发电位分离格栅模式(Ic-VEP)在原发性开角型青光眼(POAG)诊断中的准确度、灵敏度及特异度。方法 选取自2014年11月至2023年2月就诊于中国医科大学附属第四医院眼科的POAG患者52例(104眼)作为POAG组,按照单纯随机抽样原则抽取同时段非青光眼患者40例(80眼)作为对照组。采用柯谛亚视觉电生理检测仪及Humphery自动视野计检测Ic-VEP信噪比和平均偏差等指标。通过绘制受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评估Ic-VEP在POAG中的诊断效能。结果 Ic-VEP定性检查的灵敏度为92.3%,特异度为80.0%,准确度为88.0%,AUC为0.873(95%CI:0.793~0.953);Ic-VEP定量检查的灵敏度为91.3%,特异度为81.3%,准确度为87.0%,AUC为0.863(95%CI:0.804~0.922);Ic-VEP定性、定量检查结果分析显示,早期POAG灵敏度(81.3%,88.4%)均略低于中晚期(82.0%,93.4%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.001, P=0.981$; $\chi^2=0.037, P=0.847$)。结论 Ic-VEP对POAG具有良好的诊断效能,不仅对中晚期POAG具有诊断意义,还可早期发现POAG。

关键词 视觉诱发电位分离格栅模式;原发性开角型青光眼;诊断效能

中图分类号 R775 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)10-0934-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241009.1616.024>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.10.011

Diagnostic efficiency evaluation of isolated-check visual evoked potential on primary open-angle glaucoma

YU Qiao^{1,2}, LIU Xin², HU Qian², LIU Wanning³, QU Bo¹

(1. Department of Ophthalmology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, China Medical University Eye Hospital, Liaoning Key Laboratory of Lens, Shenyang 110005, China; 2. Department of Ophthalmology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, China; 3. School of Statistics and Mathematics, Shandong University of Finance and Economics, Jinan 250000, China)

Abstract Objective To evaluate the accuracy, sensitivity, and specificity of isolated-check visual evoked potential (Ic-VEP) in the diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). **Methods** The participants were 52 patients (104 eyes) with POAG and 40 healthy controls (80 eyes). All participants were examined using Ic-VEP and Humphrey perimetry to record the signal-to-noise ratio and mean deviation. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to characterize the diagnostic performance of Ic-VEP in POAG. **Results** The sensitivity, specificity, and accuracy of the Ic-VEP qualitative examination were 92.3%, 80.0%, and 88.0%, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.873 (95%CI:0.793–0.953). The sensitivity, specificity, and accuracy of the Ic-VEP quantitative examination were 91.3%, 81.3%, and 87.0%, respectively. The AUC was 0.863 (95%CI:0.804–0.922). The sensitivity of Ic-VEP in the early stage of POAG (81.3%) was slightly lower than that in the middle and late stages (82.0%), but the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.001, P=0.981$). The sensitivity of Ic-VEP quantitative examination in the early stage of POAG (88.4%) was slightly lower than that in the middle and late stages (93.4%); however, the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.037, P=0.847$). **Conclusion** Ic-VEP is an effective diagnostic instrument for middle-late and early stages of POAG.

Keywords isolated-check visual evoked potential; primary open-angle glaucoma; diagnostic efficiency

青光眼是一种主要累及视网膜神经节细胞(re-

tinal ganglion cell, RGC)的不可逆性致盲眼病^[1],其早期筛查尤为重要。早期青光眼具有特异性的M通路功能损害^[2-3],检测M通路功能有利于早期发现青光眼。视觉诱发电位分离格栅模式(isolated-check visual evoked potential, Ic-VEP)是在传统图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, PVEP)的基础

基金项目:沈阳市科学技术计划(20-205-4-042)

作者简介:余乔(1988-),女,主治医师,硕士。

通信作者:曲勃, E-mail: dolphinemu@hotmail.com

收稿日期:2024-01-18

网络出版时间:2024-10-10 14:53:44

上,通过分离格栅技术,以信噪比(signal-to-noise ratio, SNR)为观察指标,探测M通路信号,对视觉通路的电位变化进行测量,客观无损地评价从视网膜到视觉中枢整个通路的功能状态,有助于判断有无青光眼性视神经损伤及其严重程度。柯蒂亚视觉电生理检测仪是湖州美科沃华医疗技术有限公司开发的一种新型电生理设备,可定性、定量检测Ic-VEP。本研究拟评估柯蒂亚视觉电生理检测仪检测的Ic-VEP对原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的诊断效能。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2014年11月至2023年2月于中国医科大学附属第四医院眼科确诊的POAG患者52例(104眼)作为POAG组,并参照Hodapp-Anderson-Parrish(HAP)分级标准^[5],按视野分级分为早期[视野平均偏差(mean deviation of field of view, MD) ≥ -6 dB]和中晚期(MD < -6 dB)。纳入标准:年龄20~70岁;符合POAG的诊断标准^[4],即房角开放,眼压升高(峰值眼压 >21 mmHg),或24 h眼压波动范围 >8 mmHg,或双眼眼压差 >5 mmHg,有视盘青光眼性特征改变和相应视野缺损;裸眼视力或矫正视力 ≥ 0.6 (国际标准远视力表);等效球镜 -6.0 D~ $+3.0$ D。排除标准:各种类型的继发性青光眼;伴有其他眼底病变及视神经病变;合并屈光介质混浊而影响眼底观察;固视困难;近3个月内有眼部感染;中心注视点5度的视觉缺损;合并严重全身系统性疾病;脑部有植入金属;除青光眼以外其他疾病引起的视野异常。

按照单纯随机抽样原则抽取同时段非青光眼患者(40例80眼)作为对照组。纳入标准:最佳矫正视力 ≥ 0.6 (国际标准远视力表);等效球镜 -6.0 D~ $+3.0$ D;眼前节及眼底未见异常。

本研究获得中国医科大学附属第四医院医学伦理委员会批准(审批号EC-2023-KS-035)。所有研究对象均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 常规检查:所有研究对象均接受裂隙灯显微镜、视力、自动验光、眼压、房角镜、视盘立体彩色照相、光学相干断层扫描、超声生物显微镜及眼底照相等眼科常规检查,排除眼底其他视神经及视网膜

疾病。

1.2.2 Ic-VEP检查:采用柯蒂亚视觉电生理检测仪(湖州美科沃华医疗技术有限公司)分离格栅模式,灵活构建时间频率、空间频率和对比度变化参数,区分刺激不同细胞通路。定性检查采用7.5%对比度刺激,时间频率10.00 Hz,空间频率1.2周/度。定量检查逐级给予1%、2%、4%、8%、16%、32%对比度,时间频率10.00 Hz,空间频率1周/度。检查时受检者瞳孔处于自然状态,双眼分别检查,活动电极置于枕骨粗隆处中部上方2~3 cm的位置,参考电极置于头顶位于鼻根和枕骨粗隆的中间,接地电极置于前2个电极中间。受检者在提示音响起时注视中央十字,检查者观察左下角窗口背景脑电(electroencephalogram, EEG)信号质量,波动 <50 μ V并处于平稳状态后,点击开始,仪器进行自动检测,检测10次(预设值)后显示统计结果。

Ic-VEP定性检查评判标准:SNR ≤ 1 时,诊断为POAG(阳性),表明VEP信号探测失败,视神经通路存在青光源性损害。SNR >1 时,诊断为非POAG(阴性),表明VEP信号探测成功,提示视神经通路无障碍。

Ic-VEP定量检查评判标准:8%或16%任意一种对比度参数下,SNR ≤ 1 时,诊断为POAG(阳性)。8%和16%对比度参数下,同时得到SNR >1 时,诊断为非POAG(阴性)。

1.2.3 视野检查:使用Humphery自动视野计(德国Carl Zeiss AG)进行常规视野检查。有临床意义的视野缺损符合以下标准:青光眼半野检查(glaucoma hemifield examination, GHT)异常;青光眼的典型部位出现至少3个丛聚性缺损点,即在模式偏差概率图上至少3个相邻点 $P < 5\%$,其中至少1个缺损点 $P < 1\%$ 。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。符合正态分布且方差齐的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行比较。计数资料用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算ROC曲线下面积(area under the curve, AUC),评估Ic-VEP的诊断效能。

2 结果

2.1 一般资料比较

POAG组平均年龄(55.16 ± 12.97)岁,男30例,女22例;对照组平均年龄(53.94 ± 18.22)岁,男20例,女20例。2组年龄、性别比较差异无统计学意义($P = 0.112, P = 0.463$),具有可比性。

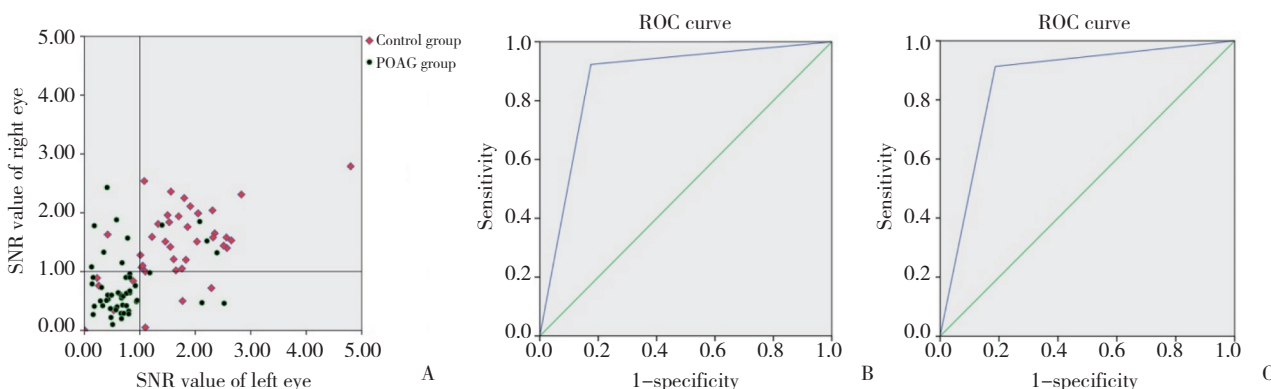
2.2 Ic-VEP定性检查结果比较

POAG组SNR值(0.77 ± 0.53)明显小于对照组(1.60 ± 0.73),差异有统计学意义($P < 0.001$)。右眼SNR值和左眼SNR值的数据点包括52对POAG患者和40对对照者,大部分POAG组患者(4例除外)的数

据点(黑色圆点)落于失败区域(即除右上角以外的其他区域)。大部分对照组患者(7例除外)的数据点(红色菱形)落于成功区域(即右上角区域)。说明以SNR=1作为标准,灵敏度为92.3%,特异度为80.0%,准确度为88.0%,ROC的AUC为0.873,95%CI为0.793~0.953,见图1。

POAG组患者按视野缺损严重程度进行分级,早期、中晚期分别占41.3%(43/104)、58.7%(61/104)。定性检查下,POAG早期组的灵敏度(81.4%)略低于中晚期组(82.0%),但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001, P = 0.981$)。

2.3 Ic-VEP定量检查结果比较



A, coordinate plots of binocular SNR values for the control and POAG groups; B, plot of area under the curve for qualitatively examined subjects; C, plot of area under the curve for quantitatively examined subjects.

图1 2组Ic-VEP定性及定量检查结果

Fig.1 Qualitative and quantitative results of Ic-VEP in 2 groups

比较对照组与POAG组在8%、16%、32%对比度参数下的SNR值,结果表明,随着对比度刺激的增强,SNR值逐渐增大(POAG组 $F = 20.980, P < 0.001$;

对照组 $F = 37.814, P < 0.001$)。POAG组和对照组间各对比度刺激下所得SNR值均存在统计学差异($P < 0.001$)。见表1。

表1 对照组和POAG组SNR比较

Tab.1 Comparison of SNR between control and POAG groups

Degree of contrast	Control group	POAG group	P
8%SNR	1.49 ± 0.74	0.66 ± 0.45	<0.001
16%SNR	2.32 ± 1.23	0.97 ± 0.86	<0.001
32%SNR	3.16 ± 1.55	1.37 ± 1.01	<0.001

Ic-VEP定量检查结果显示,POAG组(104眼)中9眼为阴性,正常组(80眼)中15眼为阳性,灵敏度为91.3%(95/104),特异度为81.3%,准确度为87.0%,ROC的AUC为0.863(95%CI:0.804~0.922)。见图1C。

POAG早期组的灵敏度(88.4%, 38/43)低于中晚期组(93.4%, 57/61),但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.037, P = 0.847$)。

3 讨论

世界视力报告^[6-7]指出,到2040年,全球青光眼患者将超过1亿。POAG在各类青光眼中的比例有逐年上升的趋势^[8],该病发病隐匿,容易被忽略,常导致严重的视功能损害,甚至发展为不可逆性失明。大多数患者通过规范治疗可延缓和阻止青光眼性损害的进一步发展^[9]。因此,对POAG的早期诊断尤为重要。

青光眼的致病机制为增高的眼压造成RGC及其突触的损害。RGC在黄斑区密度最高^[10],主要包括大细胞和小细胞,分别对应功能不同的传导通路M通路和P通路。M通路和P通路生理学功能差异很大,M通路主要传递亮度信号、低空间频率变化、低对比度变化、高时间频率变化;P通路主要传递色彩信号、高空间频率变化、色彩对比度变化、低时间频率变化^[11]。研究^[12-13]发现早期青光眼首先倾向于损害M通路功能,因此,探测青光眼引起的黄斑区M通路功能损害变化以早期诊断青光眼已成为当前研究的热点。

Ic-VEP通过灵活构建时间频率、空间频率和对比度变化刺激,通过分离格栅刺激模式选择性探测M通路信号,采集RGC的M通路信号,对早期青光眼及POAG进行检查。研究证实,在时间频率10.00 Hz、空间频率1周/度、15%对比度参数刺激下对M通路损伤的影响最大。本研究中,Ic-VEP采用8%对比补偿、时间频率10.00 Hz、空间频率1周/度及空间频率1.2周/度,在4%、8%、16%、32%对比度条件下,分别刺激视网膜M型神经节细胞,使其产生生物电活动,并检测其传导到枕叶视皮质后引起的电信号。Ic-VEP定性检查结果显示,对照组SNR值为 1.60 ± 0.73 ,POAG组为 0.77 ± 0.53 ,证实M通路损伤导致Ic-VEP的信号减弱,振幅降低,SNR值变小;在定量检查中,对照组和POAG组的SNR值均随着对比度的增强相应增大,这与既往的视觉电生理研究^[14-15]相符。但传统的视觉电生理设备不是特异检测视网膜神经节大细胞的损害,而Ic-VEP属于选择性探测大细胞通路的损害,因此,为早期发现POAG提供了客观的依据。

本研究中,无论是应用柯谛亚视觉电生理检测仪进行Ic-VEP定性检查还是定量检查,对POAG的诊断效能均较高。虽然POAG早期组的灵敏度略低

于中晚期组,但2组灵敏度的差异无统计学意义,提示该仪器不仅对中晚期青光眼有诊断意义,对早期青光眼也有较好的诊断意义,证实了该仪器可用于早期POAG筛查。

高眼压造成的视野缺损容易被标准静态自动视野计检查遗漏,从病理生理学角度看,RGC一旦受损就会发生神经电位异常,因此,探索比标准静态自动视野计更佳或能与之互补的检查设备具有积极的临床意义。虽然Ic-VEP目前处于研究阶段,还只能起到辅助提示作用,但以往研究及本研究结果均提示Ic-VEP将为POAG的早期诊断带来突破。

本研究的不足之处在于出现了一些假阳性及假阴性结果,个别是由于操作失误或电极片安放位置出现偏差所致,但仍有操作规范且配合良好的POAG患者出现假阴性结果,对于这一部分患者需要进一步总结其临床特征并分析原因,并在扩大样本量后进行总结分析。由于该设备中小方格对比度较低(<32%),小方格不能在视力较差患者眼中呈现清晰图像,影响刺激效果,局限了该设备在视力低于0.6及部分合并有重度白内障的POAG患者中的应用。另外,本研究中样本量较少,未将中期、晚期青光眼进行分类比较,因此对中期、晚期青光眼的诊断效能未知。本研究未对受试者在短期内进行再次检查,以评估设备前后检查结果的一致性,不能体现出柯谛亚视觉电生理仪检测结果的稳定性,在后续的研究中需继续完善。今后将进一步开展大样本研究,长期随访,以及建立正常值数据库,确立更可行的分析方法和检测指标,从而切实提高Ic-VEP在临床中的应用价值。

在本研究中,柯谛亚视觉电生理检测仪主要具有以下几点优势:第一,该设备是客观的功能性检查,不受主观因素影响;第二,该设备具有较好的准确度、灵敏度及特异度(本研究中>80%),特别对早期POAG人群仍保持较高的灵敏度(本研究中>80%),因而有利于早期青光眼的发现;第三,对环境要求低,信号采集质量高;第四,属于无创性检查,操作方法简便,自动化程度高,检测时间短;第五,该设备具有追踪随访功能,随访POAG患者的病情进展对指导治疗具有重大的临床意义;第六,费用较低,设备便于移动,可进入社区进行大规模筛查。总之,利用柯谛亚视觉电生理检测仪进行Ic-VEP检测是评价

POAG患者视功能状态的一种新的诊断方法。本研究结果提示此方法用于POAG的筛查是可行的,也能满足确诊青光眼患者的随访、检测视功能进展状况等临床工作。如果与其他检查方法联合应用,有望进一步提高临床诊断的准确率,具有较好的临床诊断与筛查应用前景。因此,应用柯蒂亚视觉电生理仪检测Ic-VEP对POAG具有良好的诊断效能,不仅对中晚期POAG有诊断意义,对早期POAG也有较好的诊断意义。

参考文献:

- [1] ZHAO WJ, FAN CL, HU XM, et al. Regulated cell death of retinal ganglion cells in glaucoma: molecular insights and therapeutic potentials [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (7) : 3161-3178. DOI: 10.1007/s10571-023-01373-1.
- [2] 刘丹霞, 余乔, 张旺, 等. 青光眼视神经M通路损害的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23 (10) : 127-129. DOI: 10.7619/jcmp.201910037.
- [3] HUCHZERMEYER C, HORN F, LÄMMER R, et al. Summation of temporal L-cone- and M-cone-contrast in the magno- and parvocellular retino-geniculate systems in glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (6) : 17. DOI: 10.1167/iovs.62.6.17.
- [4] 李海凌. 《中华眼科学》(第3版) 一书出版 [J]. *临床眼科杂志*, 2016, 24 (5) : 468. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2016.05.042.
- [5] WANG MY, SHEN LQ, PASQUALE LR, et al. Artificial intelligence classification of central visual field patterns in glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127 (6) : 731-738. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.004.
- [6] 王宁利, 辛晨, 张敬学, 等. 中国青光眼防治工作展望 [J]. *眼科学报*, 2021, 36 (6) : 400-404. DOI: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.06.06.
- [7] THAM YC, LI X, WONG TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (11) : 2081-2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [8] 覃佐欣. 重庆市青光眼致盲率的流行病学研究 [D]. 重庆: 陆军军医大学, 2022.
- [9] BERTAUD S, ARAGNO V, BAUDOIN C, et al. Primary open-angle glaucoma [J]. *Rev Med Interne*, 2019, 40 (7) : 445-452. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.12.001.
- [10] ANTWI-BOASIAGO K, CARTER-DAWSON L, HARWERTH R, et al. The relationship between macula retinal ganglion cell density and visual function in the nonhuman primate [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62 (1) : 5. DOI: 10.1167/iovs.62.1.5.
- [11] MASRI RA, GRÜNERT U, MARTIN PR. Analysis of parvocellular and magnocellular visual pathways in human retina [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (42) : 8132-8148. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1671-20.2020.
- [12] GLOVINSKY Y, QUIGLEY HA, DUNKELBERGER GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32 (3) : 484-491.
- [13] GLOVINSKY Y, QUIGLEY HA, PEASE ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34 (2) : 395-400.
- [14] FAN X, WU LL, DING AH. Assessing early stage open-angle glaucoma in patients by isolated-check visual evoked potential [J]. *J Vis Exp*, 2020 (159) : e60673. DOI: 10.3791/60673.
- [15] 张恒丽, 唐广贤, 李凡, 等. 分离格栅视觉诱发电位联合HD-OCT对早期原发性开角型青光眼的诊断效能研究 [J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28 (3) : 244-248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2020.03.013.

(编辑 王又冬)

(上接第928页)

- DOI: 10.1002/cam4.5110.
- [6] CHEN L, WANG C, SUN H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22 (2) : 1706-1728. DOI: 10.1093/bib/bbaa001.
- [7] XU X, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Curcumin suppresses the malignancy of non-small cell lung cancer by modulating the circ-PRKCA/miR-384/ITGB1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111439. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111439.
- [8] YAHYA EB, ALQADHI AM. Recent trends in cancer therapy: a review on the current state of gene delivery [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119087. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119087.
- [9] LUKOW DA, SAUSVILLE EL, SURI P, et al. Chromosomal instability accelerates the evolution of resistance to anti-cancer therapies [J]. *Dev Cell*, 2021, 56 (17) : 2427-2439.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.07.009.
- [10] ZHU L, LI H, DU Q, et al. Meta-analysis of risk factors associated with oxaliplatin hypersensitivity reactions in cancer patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (12) : 2194-2204. DOI: 10.1007/s10147-021-02034-3.
- [11] ZANG J, LU D, XU A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98 (1) : 87-97. DOI: 10.1002/jnr.24356.
- [12] WEI J, WEI W, XU H, et al. Circular RNA hsa_circRNA_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27 (2) : 139-145. DOI: 10.3233/CBM-182029.
- [13] FANG J, HONG H, XUE X, et al. A novel circular RNA, circFAT1 (e2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 222-232. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.10.040.
- [14] CHEN Z, JU H, ZHAO T, et al. hsa_circ_0092306 targeting miR-197-3p promotes gastric cancer development by regulating PRKCB in MKN-45 cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 617-626. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.08.012.
- [15] NING T, PENG Z, LI S, et al. miR-455 inhibits cell proliferation and migration via negative regulation of EGFR in human gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38 (1) : 175-182. DOI: 10.3892/or.2017.5657.

(编辑 陈 姜)