

利用扫频光源光学相干层析成像技术的 施氏管形态测量方法

史国华¹ 王飞¹ 李喜琪¹ 孙兴怀² 姜春晖² 张雨东^{1*}

(¹中国科学院光电技术研究所 中国科学院自适应光学重点实验室, 四川 成都 610209)
²复旦大学附属耳鼻喉科医院, 上海 200031)

摘要 青光眼是全球第二位的致盲疾病。青光眼的发病机理尚未完全明确,但是房水循环受阻引起的高眼压被认为是主要成因。而作为我国发病率最高的青光眼类型,开角型青光眼的其房水循环阻力点一直未能明确。大量的前期动物和离体解剖实验表明,前房角施氏管的形态改变,可能是引起房水受阻的因素。为此,本课题组已研制了专门用于眼前节房角成像的扫频光源光学相干层析成像系统,成功地实现了正常被试者和开角型青光眼患者的施氏管成像,并顺利地开展了一系列的形态学测量与比对研究。回顾了课题组在该方向的研究过程,并对未来的研究进行展望。

关键词 医用光学; 光学相干层析成像; 开角型青光眼; 施氏管

中图分类号 O436 **文献标识码** A **doi:** 10.3788/LOP50.080014

Morphometric Measurement of Schlemm's Canal Using Anterior Segment Swept Source Optical Coherence Tomography

Shi Guohua¹ Wang Fei¹ Li Xiqi¹ Sun Xinghuai² Jiang Chunhui² Zhang Yudong¹

(¹Key Laboratory on Adaptive Optics, Institute of Optics and Electronics, Chinese Academy of Sciences, Chengdu, Sichuan 610209, China)
²Eye, Ear, Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. Though the pathogenesis of glaucoma is not yet fully understood, the high intraocular pressure (IOP) is the leading reason for the formation of glaucoma. But the resistance points of aqueous humour out flow in primary open angle glaucomatous eyes is still unknown. The research in animal and donor eyes demonstrated that the collapse of Schlemm's canal (SC) at higher IOP might be a cause of primary open angle glaucoma (POAG). We have established a tailored anterior segment swept source optical coherence tomography to measure SC morphometric values in living normal and POAG human eyes, and carried out a series of statistical comparison. This paper reviews the research progress and proposes the research prospects in future.

Key words medical optics; optical coherence tomography; primary open angle glaucoma; Schlemm's canal

OCIS codes 170.4500; 170.3880

1 引言

青光眼是全球第二大致盲性疾病^[1],长久以来其形成机理还没有明确。但是高眼压一直是临床确诊青光眼的主要判断因素^[2-3]。眼压受房水循环调控,房水由睫状肌产生,被前房角的小梁网吸收汇集进入施氏

收稿日期: 2013-07-10; **收到修改稿日期:** 2013-07-12; **网络出版日期:** 2013-07-25

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(61108082)、国家重大科学仪器开发专项(2012YQ120080)、中国科学院西部之光联合学者项目

作者简介: 史国华(1981—),男,博士,副研究员,主要从事生物医学光学成像方面的研究。

E-mail: guohua_shi@yahoo.com.cn

* **通信联系人.** E-mail: ioe_eye@126.com

管,然后通过集合管流入房水静脉,实现整个循环过程。对于闭角型青光眼而言,高眼压导致的前房角关闭被认为是房水循环受阻点,从而进一步使眼压升高并最终压迫眼底视网膜,造成神经纤维和神经节细胞损伤,最终导致眼盲。目前,我国的青光眼发病类型已经从传统的闭角型转化为开角型。开角型青光眼(POAG)的房水阻力点一直以来都存在争议。施氏管作为房水循环的中转站,其形态学改变长期以来被猜测是开角型青光眼房水循环受阻的原因之一。早在1970年Nesterov^[4]就推测施氏管管腔随着眼压升高而紧缩,随着眼压降低而扩张。因此,他认为高眼压下的施氏管管腔紧缩是引发高眼压并形成开角青光眼的原因。1999年Allingham等^[5]开展了详细的解剖学比对研究,其研究统计结果表明:施氏管形态与房水流出速度直接相关,施氏管管腔的紧缩可以解释约50%样本的房水流出速度降低,而且开角型青光眼患者的施氏管面积明显小于正常人。但是,长期以来由于成像手段的限制,该项工作一直在动物眼或者尸体眼上面开展。因此,尽早开展活体人眼施氏管的形态学测量,对于开角型青光眼的早期诊断、药物治疗和手术效果评价,具有重要的意义。

常见的眼前节成像技术有裂隙灯和超声。但是裂隙灯不具备层析成像能力,无法识别前房散射组织内部的施氏管。超声虽然已经被证实可对施氏管成像,可是由于成像时需要接触并压迫眼球,因此会造成房角变形,从而无法精确测量施氏管形态参数。光学相干层析技术(OCT)是在20世纪90年代开始发展起来的新型的成像技术,它类似于B型超声成像,将低相干干涉仪和共焦扫描显微术有机结合,运用现代计算机图像处理技术,是高纵向分辨率和高横向分辨率的完美结合,而且具有非接触性,因此在眼科和癌症早期检测等多个领域都有重要的潜在应用。随着傅里叶域OCT的发展,OCT技术的成像速度和灵敏度得到了革命性的提高。Kagemann等^[6]使用谱域OCT对房角的OCT层析图像进行分析,识别了施氏管结构。但是由于该设备的信噪比不足以及成像探头的缺陷,仅提供了一例开角青光眼患者的施氏管图像(成像成功率1/3)。Li等^[7]则利用偏振敏感OCT技术开展了离体眼球的眼压与施氏管的相关性研究。

本课题组研制了专门用于青光眼患者的眼前节扫频光源OCT成像系统(SSOCT)。系统采用1.3 μm中心波长的扫频激光器,有效地提升了对于眼前节混浊组织的成像信噪比,结合采用卧式龙门结构的机械探头,成功地获取了正常被测者与开角型青光眼的施氏管图像,从而使得我们能够开展施氏管的形态学测量与统计学分析。本文介绍了所研制系统的光机械结构组成与测量方法,回顾报道了我们在利用SSOCT开展施氏管形态测量方面的进展,并对下一步的工作进行了展望。

2 实验装置与测量方法

2.1 眼前节SSOCT成像系统

图1(a)是研制的眼前节SSOCT的光路图,图1(b)和(c)分别给出了其机械结构图和实物照片。系统采用1.3 μm中心波长的扫频激光器(HSL-2000, Santec),其扫频范围为110 nm,对应的理论纵向分辨率为6.78 μm(空气中)。扫频激光器的输出光束经过光纤耦合器后,95%的光束进入迈克耳孙干涉仪(MSI, INT-MSI-1300, Thorlabs)。该器件中的50/50耦合器将光束分成两支,即样品臂与参考臂,并被参考反射镜和被测样品反射回耦合器形成干涉信号。最终利用迈克耳孙干涉仪内部的环形器和波分复用器(WDM),滤除干涉信号里面的直流分量,形成平衡探测。考虑到傅里叶域OCT技术中普遍存在的K线性化问题。系统中采用马赫-曾德尔干涉仪(MZI, INT-MZI-1300, Thorlabs)对5%的光束输出光进行K校准。经过K校准后,系统实测的纵向分辨率约8.03 μm(空气中),已经接近于理论值。

系统典型的B-Scan图像含有800条A-Line,每条A-Line由512 pixel组成。通过采用本实验室前期形成的时域插值算法^[8],系统灵敏度达到107~113 dB,而且实现了数据的实时处理,达到了22.5 frame/s的实时处理和显示速度,从而能有效地降低人眼抖动带来的图像模糊。此外,实时的图像显示,也为尽快找到施氏管的位置提供了巨大的方便。表1罗列了研制SSOCT系统的详细参数。

此外,青光眼患者大多是中老年人,耐受能力较差。传统的裂隙灯结构的OCT探头,由于需要患者用下颚支撑,因此其稳定性较差,而且不适用于长时间的动态观测及施氏管位置的寻找。因此,为了提高患者施氏管的成像成功率,系统采用了卧式龙门结构的OCT探头,具体如图1(b)所示。SSOCT除样品臂以外的部分全部安置在样机上方;双轴扫描振镜和成像物镜组成的探头连接在一个三维电动平移台上。平移台

通过样机前面板上的 6 颗按钮,进行左右平移与上交调焦,从而精确地定位到施氏管附近。被测者可以躺着受试,而且在探头内耦合了目标靶,被测者在成像实验中都正视着同一个标靶,从而尽可能保证所有的被测者都处于同样的目视状态。

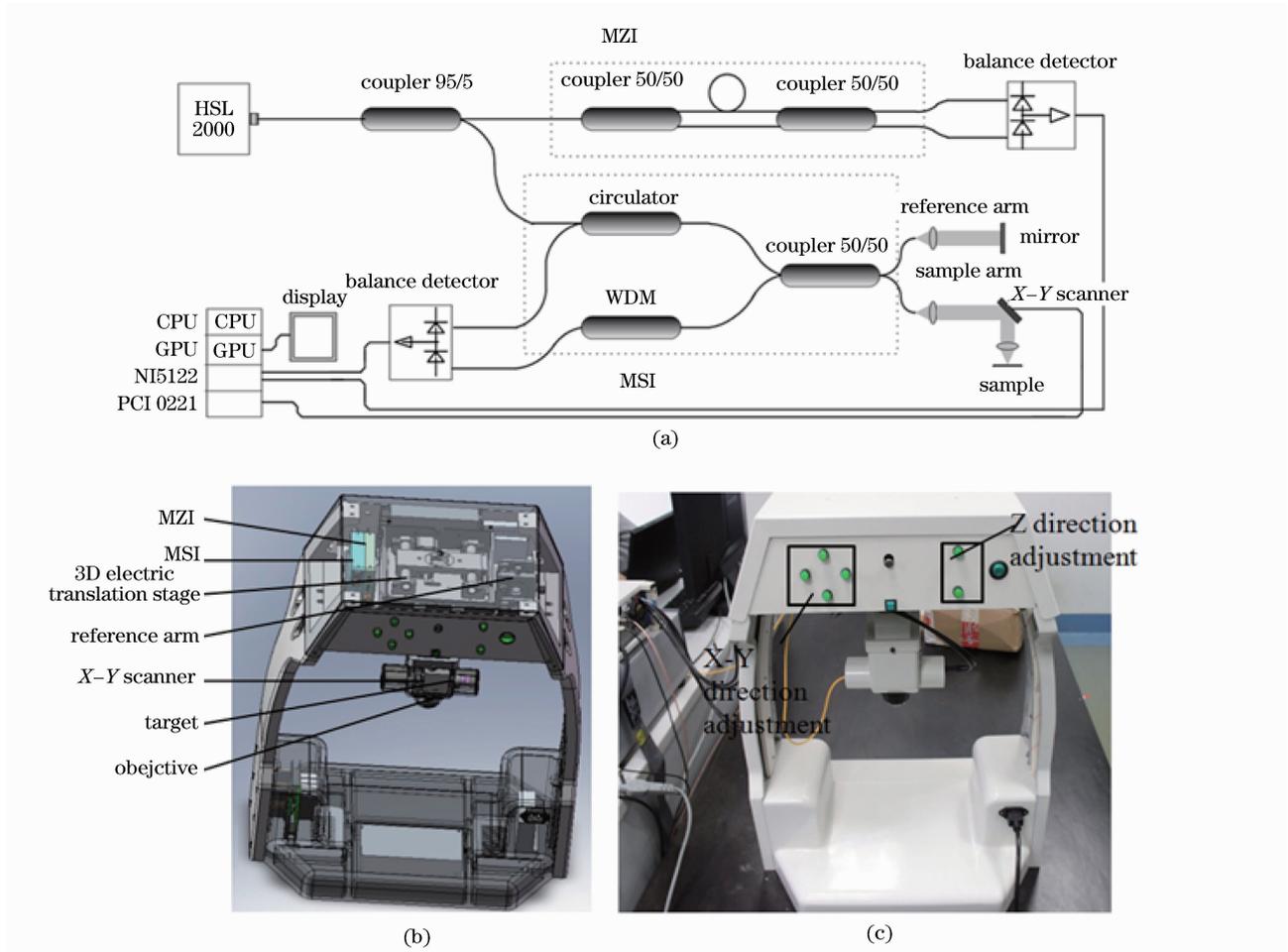


图 1 (a) SSOCT 系统的光路图; (b) SSOCT 的机械结构图; (c) 系统的实物照片

Fig. 1 (a) Schematic of SSOCT system; (b) structure diagram of SSOCT system; (c) picture of SSOCT system

表 1 SSOCT 的系统参数

Table 1 SSOCT specifications

Parameter	Value
Center wavelength /nm	1310
3 dB bandwidth /nm	110
Aiming laser wavelength /nm	660
Axial resolution / μm	8.03 (air); 6 (aqueous)
A scan rate /kHz	20
Signal-to-noise ratio /dB	107~113
Cross-section image format	800 A-lines \times 512 pixel
Frame rate /(frame/s)	22.5
Scan range in air /nm	Axial:2.97 (air); transverse:4.8 (air)
Pixel axial resolution / μm	Axial:5.76 (air); 4.3 (aqueous); transverse: 6 (air)
Power on eye /mW	<1.5

2.2 施氏管形态测量方法

为了能精确地测量施氏管的形态参数,必须要事先对 SSOCT 系统的成像范围和像素分辨率进行精确的标校。因此,事先采用光栅和电动平移台,对横向扫描范围和纵向成像深度进行了标校,得到空气中横向

扫描范围是 4.8 mm,纵向成像深度是 2.97 mm。最后,根据层析图像的格式,得到每像素代表的尺度分辨率。需要指出的是,由于施氏管内充满房水,因此对于施氏管内像素的尺度分辨率计算必须要考虑到房水折射率的影响。

图 2 展示了典型的活体人眼房角施氏管层析图像。为了能够开展形态参数测量,将图像进行放大,然后利用编制的程序,绘制出施氏管的轮廓,这样通过进一步的像素计算,就可以获取施氏管的长径、周长和面积。对于,最重要的面积计算,采用(1)式所示的多边形面积计算方法:

$$S_n = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^M (x_i \times y_{i+1} - x_{i+1} \times y_i) d_x d_y,$$

式中 x 与 y 代表施氏管内的像素坐标, d_x 与 d_y 代表像素分辨率。实验时对志愿者的左右眼鼻侧和颞侧进行图像采样和形态计算;利用 SPSS 13.0 进行统计分析。当 p 值小于 0.05 时,认为具有明显的统计差异性。

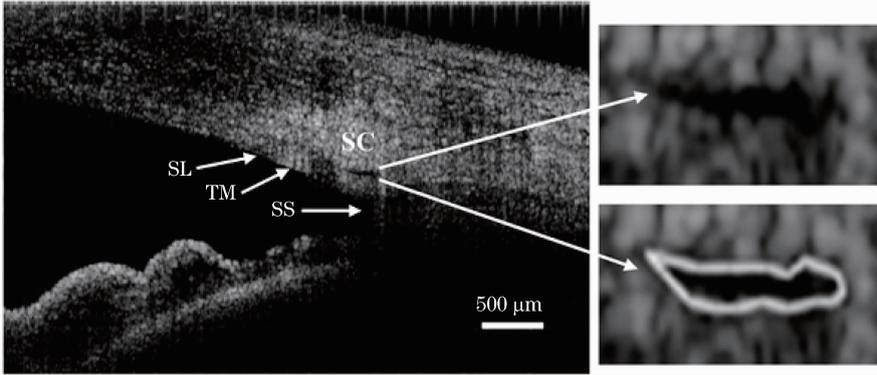


图 2 系统获取的活体人眼的房角施氏管 OCT 图像。SL:许瓦尔贝氏线;TM:小梁网;SS:巩膜突

Fig. 2 OCT image of the anterior segment in living eye. SL: Schwalbe's line; TM: trabecular mesh; SS: scleral spur

3 研究进展

本课题组研制完成 SSOCT 系统后,与复旦大学附属眼耳鼻喉科医院合作,开展了大样本的活体人眼施氏管形态参数测量工作,并基于正常眼和病眼进行多种形式的相关性分析。下面将回顾展示迄今为止的研究进展。

3.1 正常眼的施氏管形态参数统计

为了验证 SSOCT 系统所测量参数的正确性,招募了 50 名无青光眼病变的志愿者,开展了 100 例正常眼的施氏管形态参数统计^[9],其结果如表 2 所示。所有的形态参数都以均值±标准差的形式给出;“右眼鼻侧(ODN)”指所有右眼鼻侧形态参数的平均值;“右眼(OD)”指右眼鼻侧和颞侧全部形态参数的平均值;“平均值”则是指所有各方位的形态参数平均值;其他各值的含义依此类推。表中 ODT 为右眼颞侧;OSN 为左眼鼻侧;OST 为左眼颞侧;OS 为左眼。

表 2 正常人施氏管形态参数的统计值

Table 2 Statistical results of normal subjects

	SC diameter / μm	SC perimeter / μm	SC cross section area / μm^2
ODN	270.66 ± 55.47	573.827 ± 95.22	7972.4 ± 1526.99
ODT	269.88 ± 44.10	570.55 ± 81.22	8116 ± 1626.99
OSN	264.12 ± 51.30	552.98 ± 95.00	7561.12 ± 1343.44
OST	263.19 ± 47.68	556.32 ± 97.13	7904 ± 1362.56
OD	270.27 ± 49.86	572.19 ± 88.06	8044.2 ± 1570.94
OS	263.66 ± 46.28	554.65 ± 96.09	7732.56 ± 1357.18
Nasal	267.39 ± 53.26	563.4 ± 95.7	7766.76 ± 1445.71
Temporal	266.54 ± 45.83	563.45 ± 89.36	8010 ± 1496.29
Average	266.96 ± 49.55	563.42 ± 92.35	7888.38 ± 1472.58

对比没有青光眼病变的尸体眼和正常眼,其长径和面积会随着生理状态的不同发生变化,而周长是唯一不会产生太大变化的参量。Allingham 等^[5]的解剖研究发现,正常尸体眼的施氏管统计周长是 $520 \pm 114 \mu\text{m}$,而统计的周长平均值是 $563.42 \pm 92.35 \mu\text{m}$ 。考虑到尸体眼的组织形成 5% 的缩水,因此两者的统计结果相当接近。这也证明了方法的正确性,为后期的正常眼与病眼的参数比对分析奠定了方法基础。此外,我们还发现鼻侧和颞侧的形态参数的各项 p 值均远大于 0.05,不存在统计差异;同样,左右眼形态参数的各项 p 值也均远大于 0.05,不存在统计差异。

3.2 正常眼的施氏管形态参数的年龄和性别相关性

考虑到 POAG 发病率具有年龄相关性的特点,在验证方法学的正确性之后,进一步扩充了实验志愿者队伍,开展施氏管腔面积参数的性别和年龄相关性分析^[10],具体结果如表 3 所示。

表 3 正常人施氏管面积的性别和年龄统计分析结果

Table 3 Area statistical results of different gender and age groups

Gender	Mean / μm^2	Standard deviation / μm^2
Female	8062.24	1492.304
Male	7714.52	1439.034
$p=0.095$		
Age	Mean / μm^2	Standard deviation / μm^2
21~30	7856.3000	1498.42184
31~40	8157.8000	1610.17889
41~50	7470.5000	1373.66579
51~60	8080.6000	1500.89274
≥ 61	7918.4000	1262.53658
F		Sig.
Analysis of variance		0.253

从表 3 可以看到正常眼的施氏管面积不具有性别统计差异,这与流行病学调查得出的 POAG 不具备性别相关性吻合。同样地,经过对样本的年龄组分段后,利用 ANOVA 统计分析,发现正常眼的施氏管面积也不具有年龄统计差异,这也和解剖的年龄差异性研究结果基本一致。

3.3 正常眼和病眼的施氏管形态参数比对

在医院伦理委员会批准实验的前提下,我们在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院招募 POAG 病人志愿者,开展了正常眼和病眼的统计对比^[11]。招募志愿者前,详细告知实验的内容后,签署了志愿者申明,并对病人进行了眼压测量、视野测试、眼底检测等一系列标准的青光眼检测步骤。最终形成 37 人的样本库,其中 19 人为正常眼志愿者,18 人为初次检查出双眼均患 POAG 病人。

正常组眼压范围是 12~19 mmHg、平均值 $12.53 \pm 1.81 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 133.3 \text{ Pa}$), POAG 组眼压范围是 21~29 mmHg, 平均值 $23.53 \pm 2.30 \text{ mmHg}$ 。可以看到 POAG 组的眼压明显高出正常眼组。病眼组的平均年龄为 49.61 ± 18.58 , 涵盖 POAG 的最高发年龄段。在所有的 148 次房角成像中,仅 6 次失败而未能识别施氏管,其成功率达到 95.9%, 远远超过 Kagemann 等^[6]的实验成功率。

表 4 正常眼和病眼的施氏管形态参数比对

Table 4 Morphometric values of SC in normal and POAG subjects

	SC perimeter / μm	SC cross section area / μm^2	SC diameter / μm
Normal	580.34 ± 87.81	8023.89 ± 1486.10	272.83 ± 49.39
POAG	393.25 ± 98.04	3941.50 ± 1210.69	190.91 ± 46.47
Value of p	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

表 4 是最终的统计结果,可以看到正常组在周长、面积和长径三个形态指标上都具有明显较大的数值,而且其 p 值接近 0,具有明显的统计区别。特别是在管腔面积方面,正常组的平均值达到了 $8023.89 \pm 1486.10 \mu\text{m}^2$,比 POAG 组的平均值 $3941.50 \pm 1210.69 \mu\text{m}^2$, 大出将近一倍。通过对比试验,我们初步证实了 Nesterov^[4]的推测,并为后期 POAG 的诊断以及疗效评价找到了一个特殊的活体监测“窗口”。

4 结束语

本文描述了我们研制的用于房角成像的SSOCT成像装置,详细介绍了其光机结构组成和施氏管参数测量方法,回顾了前期利用该成像装置开展的正常眼和POAG眼的实验测试结果。前期的研究表明,虽然不能够根据施氏管的形态进行POAG的早期诊断,但是施氏管作为房水循环的中间站,可以作为一个活体检测的窗口,从另一种角度获取POAG的发生和发展信息,并在POAG的诊断、药物治疗评价、手术后房水流出道状态观测等领域得到应用。

参 考 文 献

- 1 R N Weinreb, P T Khaw. Primary open-angle glaucoma[J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1711—1720.
- 2 A Sommer, J M Tielsch, J Katz, *et al.*. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey[J]. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109(8): 1090—1095.
- 3 A J Bellezza, C J Rintalan, H W Thompson, *et al.*. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(2): 623—637.
- 4 A P Nesterov. Role of the blockade of Schlemm's canal in pathogenesis of primary open-angle glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 1970, 70(5): 691—696.
- 5 R R Allingham, A W de Kater, C R Ethier. Schlemm's canal and primary open angle glaucoma: correlation between Schlemm's canal dimensions and outflow facility[J]. *Exp Eye Res*, 1996, 62(1): 101—109.
- 6 L Kagemann, G Wollstein, H Ishikawa, *et al.*. Identification and assessment of Schlemm's canal by spectral domain optical coherence tomography[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 4054—4059.
- 7 Peng Li, Roberto Reif, Zhongwei Zhi, *et al.*. Phase-sensitive optical coherence tomography characterization of pulse-induced trabecular meshwork displacement in ex vivo non-human primate eyes[C]. *SPIE*, 2013, 8571: 85711S.
- 8 Xiqi Li, Guohua Shi, Yudong Zhang. Time-domain interpolation on graphics processing unit[J]. *J Innovative Optical Health Sciences*, 2011, 4(1): 89—95.
- 9 Guohua Shi, Fei Wang, Xiqi Li, *et al.*. Morphometric measurement of Schlemm's canal in normal human eye using anterior segment swept source optical coherence tomography[J]. *J Biomed Opt*, 2012, 17(1): 010016.
- 10 G H Shi, F Wang, X Q Li, *et al.*. Assessment of Schlemm's canal in a normal human eye by swept source optical coherence tomography[J]. *Laser Phys Lett*, 2013, 10(7): 075602.
- 11 Fei Wang, Guohua Shi, Xiqi Li, *et al.*. Comparison of Schlemm's canal's biological parameters in primary open-angle glaucoma and normal human eyes with swept source optical[J]. *J Biomed Opt*, 2012, 17(11): 116008.