

可视化角膜生物力学分析联合 Pentacam 对不同分期圆锥角膜的诊断效能评价

李 栋¹, 盛迅伦²

引用:李栋,盛迅伦. 可视化角膜生物力学分析联合 Pentacam 对不同分期圆锥角膜的诊断效能评价. 国际眼科杂志, 2024, 24(10):1551-1557.

作者单位:¹(221000)中国江苏省徐州市,徐州医科大学附属医院立医院 徐州市第一人民医院;²(730050)中国甘肃省兰州市,甘肃爱尔眼视光医院眼屈光科

作者简介:李栋,毕业于西北民族大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼屈光学。

通讯作者:盛迅伦,毕业于河南医科大学,硕士研究生,主任医师,院长,研究方向:屈光及遗传性眼病. shengxunlun@163.com

收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-08-22

摘要

目的:探讨可视化角膜生物力学分析联合 Pentacam 相关指数在诊断亚临床期圆锥角膜及顿挫期圆锥角膜中的诊断价值,为早期圆锥角膜筛查及诊断提供依据。

方法:采用诊断试验研究设计,纳入 2018-11/2019-11 期间在宁夏眼科医院的圆锥角膜患者 65 例 128 眼,根据病程程度分别将这些眼分为临床期、亚临床及顿挫期组。选取同时期接受屈光术前检查者 89 例 89 眼为正常对照组。应用 Pentacam 联合 Corvis ST 进行检测,记录角膜扩张的指标(BAD-D、TP、Kmax、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh)、角膜生物力学指标(CBI、DA Ratio、SP-A1、Integrated radius)、bIOP 及 TBI。对不同圆锥角膜分期进行统计分析,依据受试者工作曲线探讨 TBI、CBI 及 BAD-D 的诊断阈值,评估各参数的诊断价值。

结果:临床期圆锥角膜组 TBI、BAD-D、TP、Kmax、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh、CBI、SP-A1 具有较强诊断能力。亚临床期圆锥角膜组 BAD-D、Da、Dp、TP、TBI、CBI、ARTh、Integrated radius 具有较强诊断能力。顿挫期圆锥角膜组 BAD-D、Dp、TBI 具有一定的诊断预测能力。

结论:TBI、BAD-D、Dp 等指数对早期圆锥角膜诊断具有一定的敏感性和特异性,诊断能力较强,可以用于圆锥角膜的筛查和早期诊断。

关键词:圆锥角膜;生物学测量;角膜生物力学;Pentacam;可视化角膜生物力学;灵敏度;特异度;诊断试验

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.06

Diagnostic efficiency evaluation of visualized corneal biomechanical analysis combined with Pentacam on different stages of keratoconus

Li Dong¹, Sheng Xunlun²

¹Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University; Xuzhou No. 1

People's Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China; ²Department of Refraction, Gansu Aier Ophthalmology Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Sheng Xunlun. Department of Refraction, Gansu Aier Ophthalmology Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. shengxunlun@163.com

Received:2024-01-19 Accepted:2024-08-22

Abstract

• **AIM:** To explore the diagnostic value of visualized corneal biomechanical analysis combined with Pentacam related-index in the diagnosis of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus, and to provide evidence for early screening and diagnosis of keratoconus.

• **METHODS:** A total of 65 patients (128 eyes) with keratoconus in Ningxia Eye Hospital from November 2018 to November 2019 were enrolled in a diagnostic trial design. According to the course of disease, these eyes were divided into clinical, subclinical and forme fruste groups. A total of 89 subjects (89 eyes) who received preoperative refractive examination at the same period were selected as the normal control group. Pentacam combined with Corvis ST was used for detection. Corneal dilatation indexes, including belin/ambrosio enhanced ectasia display (BAD-D), the thinnest point thickness (TP), max keratometry (Kmax), deviation of normality of the front elevation (Df), deviation of normality of the back elevation (Db), deviation of normality of pachymetric progression (Dp), deviation of normality of corneal thinnest point (Dt), deviation of normality of relational thickness (Da), and Ambrósio relational thickness horizontal (ARTh), corneal biomechanical indexes, including Corvis biomechanical index (CBI), deformation amplitude ratio (DA Ratio), stiffness parameters at applanation 1 (SP-A1) and Integrated radius, biomechanical intraocular pressure (bIOP) and tomographic and biomechanical index (TBI) were recorded. The keratoconus at different stages was statistically analyzed, the diagnostic value of TBI, CBI and BAD-D was explored by receiver operating curve, and the diagnostic value of each parameters was evaluated.

• **RESULTS:** The TBI, BAD-D, TP, Kmax, Df, Db, Dp, Dt, Da, ARTh, CBI and SP-A1 of the clinical keratoconus group had strong diagnostic ability, the BAD-D, Da, Dp, TP, TBI, CBI, ARTh and Integrated radius of the subclinical keratoconus group had strong diagnostic ability, and the BAD-D, Dp and TBI of the forme fruste keratoconus group had certain diagnostic and predictive ability.

• **CONCLUSION:** TBI, BAD-D, Dp and other index have a

certain sensitivity and specificity for early keratoconus diagnosis, and can be used for screening and early diagnosis of keratoconus.

• KEYWORDS: keratoconus; biological measurement; corneal biomechanics; Pentacam; visual corneal biomechanics; sensitivity; specificity; diagnostic test

Citation: Li D, Sheng XL. Diagnostic efficiency evaluation of visualized corneal biomechanical analysis combined with Pentacam on different stages of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(10): 1551-1557.

0 引言

圆锥角膜是以角膜中央或近中央扩张、变薄、向前锥形突出为特征的眼病。常引起高度不规则散光,临床期时视力可显著下降甚至致盲;部分患者会出现急性角膜水肿,水肿消退后常留下瘢痕。该病多青春期时发病,为重要的致盲性眼病之一^[1]。目前,现有诊断方法对于临床期圆锥角膜的诊断并不困难,但对于矫正视力正常,无明显临床特征的顿挫期及亚临床圆锥角膜的诊断仍是一个令临床医生困惑的难题。近年来,随着角膜屈光性手术的广泛开展,作为屈光手术最主要的禁忌证,圆锥角膜的筛查和诊断也受到了越来越多重视。术前如何从屈光手术候选人中准确筛查出顿挫期及亚临床期圆锥角膜患者成了目前临床工作的当务之急。由于圆锥角膜的发病机制不明,且早期临床表现不典型,所以临床上不存在统一的权威诊断标准。角膜形态检测是目前诊断圆锥角膜的最主流的方法之一,Pentacam采用Scheimpflug成像原理,可以提供角膜前、后表面的形态参数^[2],主要参数有:前表面、后表面厚度及BAD(belin/ambrosio enhanced ectasia)早期角膜扩张参数[前表面高度的标准偏差(deviation of normality of the front elevation, Df)、后表面高度的标准偏差(deviation of normality of the back elevation, Db)、厚度变化率的标准偏差(deviation of normality of pachymetric progression, Dp)、最薄点厚度的标准偏差(deviation of normality of corneal thinnest point, Dt)、最薄点相对厚度的标准偏差(deviation of normality of relational thickness, Da)、综合偏差分析(D)、Ambrósio水平方向上相关角膜厚度(ARTH)等,目前已有大量研究表明早期角膜扩张参数在区别临床期圆锥及正常角膜有较高的敏感性及特异性。很多研究发现圆锥角膜发生时,角膜在形态学改变的同时也伴随着角膜生物力学改变^[3-4]。Corvis角膜生物力学指数(Corvis biomechanical index, CBI)是Corvis ST测量动态角膜反应参数中的一个综合参数,有研究表明CBI可用于区分圆锥角膜和正常角膜^[5]。国外有研究发现CBI指数诊断圆锥角膜的灵敏度为98.4%,特异度为100%^[6]。国内对于CBI指数用于圆锥角膜诊断的研究较多,但对于不同时期圆锥角膜的研究却较少。为了更好的诊断早期圆锥角膜,近年来在角膜生物力学基础上结合了角膜形态学检测,由此产生了新的生物力学指数,提高了圆锥角膜诊断的准确率^[7-8]。角膜断层摄影和生物力学指数(tomographic and biomechanical index, TBI)是基于一种人工智能方法由断层扫描和生物力学参数来计算的一个指

数,能够更好地分辨潜在角膜扩张。很多研究发现TBI指数对圆锥角膜诊断有较高敏感性及特异性,其准确性比以往所有指标都更为准确。TBI指数在很多研究中被证实了对区分正常眼和临床期圆锥角膜眼有高敏感性及特异性,但其在区分正常眼与早期圆锥角膜(顿挫期圆锥角膜)的敏感性及特异性如何尚待进一步研究。本研究采用Pentacam眼前节分析系统及Corvis ST角膜生物力学检查系统分别对正常角膜、顿挫期圆锥角膜、亚临床期圆锥角膜及临床期圆锥角膜进行测量,评价相关检测参数和指数在早期圆锥角膜诊断中的预测诊断价值。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为病例对照及诊断试验研究,连续收集2018-11/2019-11就诊于宁夏眼科医院的圆锥角膜患者65例128眼(有2眼为晚期圆锥角膜患者,由于病变程度过重,角膜形态极度异常,生成数值质量不可靠已排除)。圆锥角膜患者中男36例,女29例,平均年龄 36.37 ± 10.13 岁。根据病程程度分别将这些眼分为临床期、亚临床期及顿挫期组。顿挫期圆锥角膜患者34眼,亚临床期圆锥角膜患者50眼,临床期圆锥角膜44眼。选取拟行近视激光手术患者(正常对照组)89例89眼,平均年龄 29.58 ± 7.62 岁,其中男38例,女51例。纳入标准:参照Amsler及McMahon圆锥角膜病程发展分期^[9-10]及Rabinowitz诊断标准^[11],符合2015年全球圆锥角膜诊断共识^[12]。(1)正常对照组纳入标准:除有散光、近视外无其他眼科疾病,每位患者随机选择其中一只眼,双眼角膜地形图检查均为正常,矫正视力到1.0或以上。(2)顿挫期圆锥角膜纳入标准:患眼仅有屈光不正,无其他症状及体征,裂隙灯及角膜地形图检查均正常。本研究所纳入的顿挫期圆锥角膜患者为一眼已确诊为临床期圆锥角膜的对侧较好眼,且对侧较好眼角膜地形图未见异常(角膜前表面最高屈光度 ≤ 46.5 D),最佳矫正视力 ≥ 0.8 ,裂隙灯检查无圆锥角膜体征。(3)亚临床期圆锥角膜组纳入标准:患眼有屈光不正史,无其他症状、体征,经裂隙灯检查无明显异常,最佳矫正视力 ≥ 0.8 ,但角膜地形图检查有圆锥角膜表现(角膜前表面中央屈光度 > 47 D;角膜中央3 mm与下方3 mm屈光度差值 > 1.26 D;双眼角膜中央前表面屈光度差值 > 0.92 D)。(4)临床期圆锥角膜组纳入标准:有屈光不正病史,最佳矫正视力 < 1.0 ,有圆锥角膜典型的角膜地形图改变且具有至少其中一项体征:Fleischer环、Vogt条纹、角膜基质变薄、角膜顶部瘢痕、角膜向前膨隆等。软性隐形眼镜需停戴至少1 wk以上,硬性隐形眼镜需至少停戴3 wk以上。排除标准:有眼部其他疾病如青光眼或进行过眼部相关手术、眼外伤史、眼部炎症、角膜混浊、角膜瘢痕、怀孕或哺乳、过敏及有某些全身系统可造成眼部及角膜病理改变的其他相关疾病。所有参与者均阅读并签署参与研究知情同意书,且已通过医院伦理委员会审核(批文号2018[037])。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有纳入者均经过病史采集、家族史、视力(标准对数视力表GB11533-2011)、裂隙灯(SL-1E)、验光(VT-10)、眼压(CT-800)、眼底(散瞳后三面镜检查)。

1.2.2 检查设备 Pentacam:角膜断层扫描层析成像仪器,用于获取角膜断层图像,利用高速的 Scheimpflug 相机经过数据分析处理得到角膜的各个相关参数并建立立体的眼前节形态,得到角膜特征性数据。操作方法:在暗室环境下让患者取坐位,将患者下颌置于下颌托架上,前额紧贴住额头带,调整好下颌托高度后嘱患者睁开双眼充分暴露角膜,操作设备得到数据。Corvis ST:可视化角膜生物力学检查仪器,其利用画面超高拍摄技术,实时对角膜进行动态监测,捕捉角膜的形变反应,通过计算机分析将此过程中动态的形变参数收集并转换成各种角膜生物力学参数。操作方法:嘱患者坐位,将患者下颌置于下颌托上,前额紧贴于头带,调整好下颌托高度后嘱患者睁开双眼充分暴露角膜,注视前方视标,操作设备得到数据。

1.2.3 评价指标 Pentacam 眼前节分析系统参数:最薄角膜厚度(the thinnest point thickness, TP)、最大角膜曲率(max keratometry, Kmax)、BAD-D 值[根据断层扫描指数(前后表面高度及厚度)的线性回归分析计算而来的参数]、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh。

Corvis ST 参数:CBI,基于角膜厚度分布及形变特点的6个不同 Corvis ST 参数计算得来;角膜顶点形变幅度和与距离角膜顶点1或者2 mm 范围内形变幅度的之比的最大值(deformation amplitude ratio, DA ratios),越软的角膜 DA ratio 增加的越多;硬度参数(adjusted AP1-bIOP, SP-A1),在第一次压平状态校正外部空气压力减去生物力学校正眼压,再除以偏移的角膜顶点幅度得来,值越小说明角膜扩张风险越大;Integrated radius 指数:角膜凹陷期间反曲率半径下的面积参数。

其他参数:TBI,整合断层扫描和生物力学分析计算得来的检测数据;生物力学矫正眼内压(biomechanical intraocular pressure, bIOP)。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 22.0 进行分析。采用 K-S 检验数据是否符合正态分布,采用 Levene 检验

方法评估组间数据方差齐。符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 *t* 检验;多组间的比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较方差齐采用 LSD-*t* 检验,方差不齐采用 Dunnett's T3 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用诊断试验 ROC 曲线分析,对比分析数据曲线下面积(AUC),根据指标敏感性及特异性确定出最佳诊断界点并评价指标诊断价值。 $AUC \geq 90\%$,表示该指标有很强的预测诊断能力; $80\% \leq AUC < 90\%$ 表示指标有良好的诊断预测能力; $70\% \leq AUC < 80\%$ 表示该参数有一般的预测诊断能力; $60\% \leq AUC < 70\%$ 表示该指数预测诊断能力较差; $AUC < 60\%$ 说明该参数无预测诊断能力。

2 结果

2.1 四组间各参数比较 正常对照组与圆锥角膜组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P = 0.292, 0.31$)。四组间 BAD-D、TP、Kmax、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh、CBI、Integrated radius、SP-A1、DA Ratio、bIOP、TBI 比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表 1)。正常对照组 TP、BAD-D、Dp、Da、Dt、Kmax、TBI 与顿挫期圆锥角膜组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),bIOP、Df、Db、ARTh、CBI、Integrated radius、SP-A1、DA Ratio 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。正常对照组与亚临床期、临床期圆锥角膜组比较除 bIOP 外, BAD-D、TP、TBI、Kmax、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh、CBI、Integrated radius、SP-A1、DA Ratio 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。顿挫期组与亚临床期、临床期圆锥角膜组比较,本研究纳入的所有参数差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。亚临床期圆锥角膜组 TP、Df、Db、Da、Kmax、ARTh、SP-A1 参数与临床期圆锥角膜组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),bIOP、BAD-D、TBI、Dp、Dt、CBI、Integrated radius、DA Ratio 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 1 四组间 Pentacam、Corvis ST 各参数的比较

参数	正常对照组	顿挫期组	亚临床期组	临床期组	<i>P</i>
TP($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)	544.47±59.26	514.97±32.73	474.36±46.91	442.55±59.26	<0.01
BAD-D[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.25(1.00, 1.48)	1.77(1.32, 2.23)	3.91(2.96, 5.57)	9.75(5.75, 13.48)	<0.01
Df[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.11(-0.59, 0.72)	0.78(-0.47, 1.58)	3.44(1.76, 5.74)	11.29(4.46, 18.1)	<0.01
Db[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(-0.69, 0.65)	0.36(-0.35, 1.18)	3.01(0.61, 5.33)	10.03(4.02, 14.16)	<0.01
Dp[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.09(0.58, 1.62)	2.00(1.48, 3.10)	4.24(2.29, 6.71)	8.7(5.06, 12.22)	<0.01
Dt[$M(P_{25}, P_{75})$]	-0.07(-0.58, 1.62)	0.65(-0.87, 1.45)	2.35(0.58, 3.12)	3.02(2.04, 4.16)	<0.01
Da[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.92(0.43, 1.19)	1.42(1.09, 1.78)	2.41(1.75, 2.84)	3.14(2.77, 3.46)	<0.01
Kmax[$M(P_{25}, P_{75}), D$]	44.20(43.65, 45.4)	45.25(44.60, 46.2)	47.90(45.85, 49.7)	57.65(52.37, 57.65)	<0.01
ARTh($\bar{x} \pm s$)	494.63±82.02	452.60±88.16	298.55±114.02	206.07±123.53	<0.01
CBI[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.01(0.00, 0.20)	0.06(0.01, 0.31)	0.87(0.45, 1.0)	1.0(0.98, 1.0)	<0.01
TBI[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.23(0.02, 0.33)	0.36(0.25, 0.69)	1.0(1.0, 1.0)	1.0(1.0, 1.0)	<0.01
Integrated radius[$M(P_{25}, P_{75})$]	7.60(7.00, 8.00)	8.05(7.50, 8.93)	9.50(8.40, 10.10)	10.60(9.3, 12.28)	<0.01
DA Ratio[$M(P_{25}, P_{75})$]	4.20(3.95, 4.20)	4.30(4.08, 4.70)	4.80(4.60, 5.32)	5.40(4.93, 6.28)	<0.01
bIOP($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	16.69±2.03	17.36±2.48	16.29±2.57	15.30±3.08	0.02
SP-A1($\bar{x} \pm s$)	89.57±20.26	98.06±15.27	80.04±14.51	68.43±20.53	<0.01

注:正常对照组为拟行近视激光手术的患者。

2.2 各参数对各期圆锥角膜诊断能力的 ROC 曲线分析

临床期圆锥角膜组中 BAD-D、TBI、Kmax、Df、Db、Dp、Dt、Da、ARTh、CBI、SP-A1、TP 参数 AUC 均大于 0.9, 结合敏感度、特异度及 AUC 诊断能力最强的参数为 BAD-D, 其次为 Da、TP(表 3)。所有参数对于顿挫期圆锥角膜的诊断能力均下降, 诊断能力最强的参数为 BAD-D, 其次为 Dp、TBI。BAD-D、TBI、Kmax、Dp、Dt、Integrated radius 参数 AUC 在 0.7-0.8, 对顿挫期圆锥角膜的诊断仅具有一般的诊断能力(表 4)。亚临床期圆锥角膜组 BAD-D、TBI、CBI、ARTh、TP、Integrated radius、Da、Dp 参数 AUC>0.9, 其中 TBI 诊断能力最强, DA Ratio、SP-A1、Db、Df、Dt、Kmax 参数 AUC>0.8(表 5)。顿挫期圆锥角膜组中 AUC 排名前六的参数为 BAD-D、TBI、Dp、Kmax、Dt、Integrated radius; 亚临床期圆锥角膜组中 AUC 排名前六的参数为 TBI、BAD-D、Da、TP、ARTh、CBI; 临床期圆锥角膜组中诊断能力前六的参数为 TBI、BAD-D、Da、TP、CBI、Kmax, 各个圆锥角膜分期中

BAD-D、CBI、TBI 三大参数 AUC 曲线对比, 见图 1。

3 讨论

由于早期圆锥角膜在地形图及临床体征上表现并不明显, 以及与一些形态异常、厚度较薄的正常角膜在临床上特异性指标的重叠及低敏感性, 故对于早期圆锥角膜的诊断一直是眼科医生面临的难题。目前针对于早期圆锥角膜的诊断虽有了很多新设备且衍生出很多新参数指标, 但对于早期圆锥角膜的诊断仍然存在不足。有研究表明虽然早期的圆锥角膜地形图无异常, 但是由于角膜自身内部结构改变导致角膜的黏弹性发生变化而引起角膜自身的生物力学的变化, 这种变化直接或者间接和角膜的胶原合成相关^[13]。Kara 等^[14]认为圆锥角膜早期没有形态学上的异常, 却一般都会有生物力学的异常。本研究为评估可视化角膜生物力学分析联合 Pentacam 相关指数在早期圆锥角膜诊断中的能力, 将 Pentacam 及 Corvis ST 部分参数纳入。

表 2 各组间两两比较的 P 值

参数	正常对照组 vs	正常对照组 vs	正常对照组 vs	顿挫期组 vs	顿挫期组 vs	亚临床期组 vs
	顿挫期组	亚临床期组	临床期组	亚临床期组	临床期组	临床期组
TP	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.032
BAD-D	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.094
Df	0.193	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.030
Db	1.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.036
Dp	0.007	<0.01	<0.01	0.008	<0.01	0.068
Dt	0.017	<0.01	<0.01	0.013	<0.01	0.133
Da	0.006	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.043
Kmax	0.002	<0.01	<0.01	0.021	<0.01	0.002
ARTh	0.113	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
CBI	1.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.111
TBI	0.023	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.0
Integrated radius	0.832	<0.01	<0.01	0.003	<0.01	1.0
DA Ratio	0.125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.685
hIOP	0.184	0.359	0.029	0.002	<0.01	0.053
SP-A1	0.650	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.015

表 3 临床期圆锥角膜组相关参数的 ROC 曲线分析

参数	诊断界值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	Youden index	P
TBI	0.75	97.73	95.51	0.990	0.967-1.000	0.9323	<0.0001
CBI	0.70	97.73	98.88	0.981	0.941-0.997	0.9660	<0.0001
ARTh	355	86.36	98.88	0.966	0.933-0.980	0.8524	<0.0001
DA Ratio	4.60	79.55	94.38	0.895	0.937-0.989	0.7393	<0.0001
SP-A1	90.1	81.91	89.89	0.908	0.872-0.927	0.7180	<0.0001
Integrated radius	9.10	79.55	98.88	0.887	0.854-0.901	0.7842	<0.0001
hIOP	16.4	75.00	51.69	0.646	0.590-0.713	0.2669	0.0062
BAD-D	2.60	100	96.63	0.997	0.955-1.000	0.9663	<0.0001
Da	1.42	100	94.38	0.996	0.970-0.998	0.9438	<0.0001
Db	1.64	86.36	95.51	0.949	0.928-0.962	0.8187	<0.0001
Dp	2.42	93.18	97.75	0.967	0.946-0.983	0.9093	<0.0001
Df	2.40	86.36	100	0.961	0.939-0.980	0.8636	<0.0001
Dt	1.52	84.09	98.88	0.975	0.952-0.985	0.8297	<0.0001
Kmax	46.9	90.91	96.63	0.978	0.969-0.986	0.8754	<0.0001
TP	505	97.73	93.26	0.991	0.938-0.994	0.9099	<0.0001

表 4 顿挫期圆锥角膜组相关参数的 ROC 曲线分析

参数	诊断界值	敏感度	特异度	AUC	95%CI	Youden index	P
TBI	0.32	67.65	75.28	0.774	0.652-0.815	0.4293	<0.0001
CBI	0.001	82.35	38.20	0.621	0.597-0.709	0.2056	0.0300
ARTh	387.9	29.41	93.26	0.623	0.563-0.682	0.2267	0.0410
DA Ratio	4.60	26.47	94.38	0.608	0.538-0.656	0.2085	0.0787
Integrated radius	8.30	47.06	87.64	0.700	0.617-0.790	0.3470	<0.0001
SP-A1	91.7	41.18	86.52	0.626	0.514-0.677	0.2769	0.0323
bIOP	16.5	70.59	53.95	0.591	0.508-0.644	0.2452	0.1296
BAD-D	1.59	64.71	84.27	0.781	0.698-0.851	0.4898	<0.0001
Da	1.22	55.88	82.02	0.684	0.643-0.719	0.6368	<0.0001
Db	0.21	58.82	62.92	0.615	0.582-0.648	0.2174	0.0422
Dp	1.67	67.65	80.90	0.774	0.640-0.796	0.3790	0.0024
Df	0.66	58.82	71.91	0.682	0.624-0.725	0.3073	0.0011
Dt	0.17	73.53	64.04	0.707	0.652-0.763	0.3757	<0.0001
Kmax	44.3	85.29	51.69	0.727	0.660-0.785	0.3698	<0.0001
TP	531	58.82	71.91	0.686	0.598-0.722	0.3073	<0.0001

表 5 亚临床期圆锥角膜组相关参数的 ROC 曲线分析

参数	诊断界值	敏感度	特异度	AUC	95%CI	Youden index	P
TBI	0.68	96.00	98.88	0.980	0.955-0.980	0.9488	<0.0001
CBI	0.40	80.00	98.88	0.917	0.831-0.994	0.7888	<0.0001
ARTh	400.5	90.00	89.89	0.929	0.865-0.968	0.7989	<0.0001
DA Ratio	4.50	78.00	87.64	0.880	0.859-0.895	0.6564	<0.0001
SP-A1	91.7	82.00	86.52	0.892	0.833-0.899	0.6852	<0.0001
Integrated radius	8.0	90.00	78.65	0.917	0.857-0.930	0.6865	<0.0001
bIOP	15.6	46.00	69.66	0.570	0.472-0.663	0.1566	0.1877
BAD-D	2.17	92.00	97.75	0.971	0.956-0.979	0.8975	<0.0001
Da	1.42	90.00	94.38	0.950	0.901-0.964	0.8438	<0.0001
Db	1.52	68.00	94.38	0.863	0.806-0.899	0.6238	<0.0001
Dp	2.34	74.00	96.63	0.906	0.877-0.925	0.7063	<0.0001
Df	1.43	72.00	97.75	0.885	0.838-0.894	0.6975	<0.0001
Dt	1.52	84.09	98.88	0.878	0.846-0.893	0.8297	<0.0001
Kmax	45.5	82.00	78.65	0.899	0.851-0.902	0.6065	<0.0001
TP	498	74.00	98.88	0.917	0.866-0.931	0.7288	<0.0001

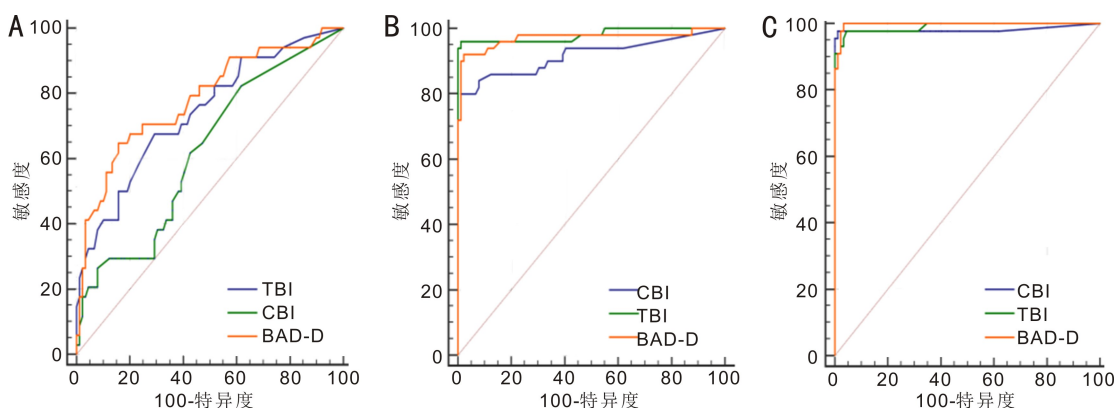


图 1 各期圆锥角膜 CBI、TBI、BAD-D 三大参数 AUC 曲线对比 A:顿挫期;B:亚临床期;C:临床期。

在角膜形态学参数中,BAD-D 作为 Pentacam 的综合性指标,Hashemi 等^[15]发现 Pentacam 的 BAD-D 是检测早期圆锥角膜和临床期圆锥角膜的最强指标,此观点与本研究结论大致相同,本次研究中 BAD-D 在顿挫期圆锥角膜

及临床期圆锥角膜诊断中的鉴别能力均最高,同时在亚临床期圆锥角膜组中其诊断能力仅次于 TBI。在顿挫期圆锥角膜诊断时 BAD-D 界点为 1.59,非常接近 Ambrósio 等^[16]得出的 1.54 的 BAD-D 界值点。BAD-D 比 BAD 单

指标(Df、Da、Dt、Db、Dp)的诊断准确性更高,故对于顿挫期的圆锥角膜的诊断BAD-D可能更为有意义,此与Reinstein等的一些研究结果一致^[17-18]。原因可能为BAD-D结合了角膜厚度、厚度变化率、角膜前后高度、最薄点位置以及曲率等16个参数共同分析得来^[19]。除BAD-D外,在顿挫期圆锥角膜诊断中Dp、Dt、Kmax也具有诊断力,故角膜曲率、后表面高度在圆锥角膜顿挫期可能已开始发生变化,其中Dp(AUC=0.774)对于顿挫期圆锥角膜可能有较好的诊断能力。BAD的五个单指标参数中Dt、Dp的AUC较大(AUC>0.7),表示Dt、Dp对于顿挫期圆锥角膜的诊断预测诊断能力相对较高,意味着角膜厚度相关指数尤其角膜后表面相关参数在评价顿挫期圆锥角膜中可能起到了一定的作用^[20-21]。亚临床期圆锥角膜诊断中TBI、BAD-D、Da、TP、ARTh、CBI的AUC均大于0.9,说明Pentacam相关参数对亚临床期圆锥角膜有较好的诊断能力。其中BAD-D对于顿挫期圆锥角膜诊断能力最强,故BAD参数对于早期圆锥角膜的诊断可能具有重要的意义^[16-22]。

在角膜生物力学参数中,亚临床期圆锥角膜组角膜生物力学参数均有较高的诊断能力,DA ratio、CBI、SP-A1和Integrated radius指数AUC均大于0.8。其中诊断能力最高的参数为CBI(AUC=0.917, $P<0.0001$, 敏感度80.00%, 特异度98.88%),其用于亚临床期圆锥角膜患者的筛查具有很高的诊断能力。其次为Integrated radius(AUC=0.917, $P<0.0001$, 敏感度90.00%, 特异度78.65%),SP-A1(AUC=0.892, $P<0.0001$, 敏感度82.00%, 特异度86.52%)。虽然CBI及Integrated radius AUC面积相当(均>0.9),但CBI的约登指数及特异度却明显高于Integrated radius,说明CBI在对于亚临床期圆锥角膜的诊断更为可靠。顿挫期圆锥角膜组中,CBI敏感度82.35%, 特异度仅为38.20%, AUC为0.621($P=0.030$, Youden index为0.2056),在区别正常角膜与顿挫期圆锥角膜时敏感性高于TBI指数,但特异度明显低于TBI指数,且正常角膜与顿挫期圆锥角膜CBI比较无差异($P>0.05$),故可认为其对于顿挫期圆锥角膜患者的筛查无有效诊断能力。纳入生物力学参数中只有Integrated radius AUC面积大于0.7,但敏感度仅为47.06%,说明生物力学参数对于顿挫期圆锥角膜诊断能力较差。直接或间接证实了生物力学部分参数对于早期圆锥角膜的诊断并不是十分可靠^[23],故本次研究认为Corvis ST对于顿挫期圆锥角膜的诊断生物力学的动态角膜反应并没有表现出较高的检测能力^[24-25]。主要原因考虑为早期圆锥角膜尤其顿挫期圆锥角膜生物力学改变较轻微或生物力学受角膜厚度及不同个体差异影响较大,故单纯力学参数对顿挫期圆锥筛查能力较弱。

目前大量研究证实Pentacam联合Corvis ST在诊断圆锥角膜的可靠性^[26-28],亚临床期圆锥角膜组中,TBI诊断能力最高(AUC=0.980, 敏感度为96.00%, 特异度为98.88%, $P<0.0001$),说明其比断层扫描及生物力学指数更敏感,能更好地分辨正常角膜与亚临床期圆锥角膜。但在顿挫期圆锥角膜组中,TBI敏感度仅67.65%,特异度

75.28%(AUC=0.774, $P<0.0001$, Youden index为0.4293),说明TBI指数虽然对筛查早期圆锥角膜有一定的参考价值,但在区别顿挫期圆锥角膜时敏感度和特异度较低,故用于顿挫期圆锥角膜患者的筛查诊断能力并不理想。TBI对早期圆锥角膜的诊断能力已在很多研究中被证实,有研究发现TBI对顿挫期及亚临床期圆锥角膜的诊断能力显著高于BAD及CBI^[29],与本研究部分结果相符,在本研究中对于亚临床期圆锥角膜的诊断TBI要优于及BAD-D、CBI,但在临床期和顿挫期圆锥角膜的诊断中BAD-D高于TBI。

综上所述,本研究发现在早期圆锥角膜的诊断中生物力学参数对临床期及亚临床期圆锥角膜都有较为优秀的诊断能力,但对顿挫期圆锥角膜诊断效果较差,而Pentacam参数如BAD-D、Dp、Dt等参数对于顿挫期圆锥角膜的诊断能力优于Corvis ST多数参数。Pentacam与Corvis ST的联合参数TBI对于亚临床期及临床期圆锥角膜都具有卓越的诊断能力,同时对于顿挫期圆锥角膜的诊断也有一般的诊断能力。故当两种机器一起联合诊断会提高对早期圆锥角膜的判别能力。本研究对圆锥角膜的各个进展阶段进行了诊断能力的评估,对临床工作中早期圆锥角膜的诊断提供了参考,但与目前一些研究结果存在一定差异,原因可能由于选取圆锥角膜分期标准不同、样本量及人种个体差异等有关,本研究未对圆锥角膜新分级标准进行进一步分级比较,故仍需进一步研究以明确早期圆锥角膜的诊断标准。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年). 中华眼科杂志, 2019,55(12):891-895.
- [2] 祖培培, 王雁, 左彤, 等. 角膜生物力学眼压分析仪Corvis ST测量值的重复性与一致性研究. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2013, 15(5):261-265.
- [3] Dorrnsoro C, Pascual D, Pérez-Merino P, et al. Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. Biomed Opt Express, 2012,3(3):473-487.
- [4] Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, et al. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic scheinplugg-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotonometer device. Cornea, 2015,34(1):71-77.
- [5] Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. Refract Corneal Surg, 1989,5(6):400-408.
- [6] Vinciguerra R, Ambrosio R Jr, Elsheikh A, et al. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. Refract Surg, 2016, 32(12):803-810.
- [7] Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Roberts CJ, et al. Biomechanical characterization of subclinical keratoconus without topographic or tomographic abnormalities. J Refract Surg, 2017,33(6):399-407.
- [8] Luz A, Lopes B, Hallahan KM, et al. Enhanced combined tomography and biomechanics data for distinguishing forme fruste keratoconus. J Refract Surg, 2016,32(7):479-494.
- [9] Amsler M. Kératocne classique et kératocne fruste; argument sunitaires. Ophthalmologica, 1946,111:96-101.
- [10] McMahon TT, Robin JB, Scarpulla KM, et al. The spectrum of topography found in keratoconus. CLAO J, 1991,17(3):198-204.

- [11] Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg*, 1995,11(5):371–379.
- [12] Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015,34(4):359–369.
- [13] Shetty R, Arora V, Jayadev C, et al. Repeatability and agreement of three Scheimpflug – based imaging systems for measuring anterior segment parameters in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(8):5263–5268.
- [14] Kara N, Bozkurt E, Baz O, et al. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure measurement in Marfan patients. *J Cataract Refract Surg*, 2012,38(2):309–314.
- [15] Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, et al. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol*, 2016,28(1):21–26.
- [16] Ambrósio R, Ramos I, Luz A, et al. Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Brasoftalmol*, 2013,72(2):99–102.
- [17] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Stability of LASIK in topographically suspect keratoconus confirmed non – keratoconic by Artemis VHF digital ultrasound epithelial thickness mapping; 1 – year follow-up. *J Refract Surg*, 2009,25(7):569–577.
- [18] Belin MW, Ambrósio R. Enhanced screening for ectasia risk prior to laser vision correction. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 2017,6(1):23–33.
- [19] Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*, 2013,61(8):401–406.
- [20] Peña–García P, Peris–Martínez C, Abbouda A, et al. Detection of subclinical keratoconus through non – contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. *J Biomech*, 2016, 49 (3): 353–363.
- [21] Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. *J Curr Ophthalmol*, 2017,29(3):175–181.
- [22] Ramos I, Correia FF, Lopes B, et al. Topometric and tomographic indices for the diagnosis of keratoconus. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*, 2012,1(2):92–99.
- [23] Asano S, Asaoka R, Yamashita T, et al. Correlation between the myopic retinal deformation and corneal biomechanical characteristics measured with the corvis ST tonometry. *Trans Vis Sci Tech*, 2019,8(4):26.
- [24] Peña–García P, Peris–Martínez C, Abbouda A, et al. Detection of subclinical keratoconus through non–contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. *J Biomech*, 2016,49:353–363.
- [25] Steinberg J, Katz T, Lücke K, et al. Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical *in vivo* scheimpflug analyses. *Cornea*, 2015,34(11):1404–1412.
- [26] Uçakhan ÖÖ, Çetinkor V, Özkan M, et al. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2011,37(6):1116–1124.
- [27] Ruiseñor Vázquez PR, Galletti JD, Minguez N, et al. Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases. *Am J Ophthalmol*, 2014,158:32–40.
- [28] Bae GH, Kim JR, Kim CH, et al. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol*, 2014,157(1):103–109.
- [29] Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria–Correia F, et al. Integration of scheimpflug – based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg*, 2017,33(7):434–443.