

# Keratograph 眼表综合分析仪与传统方法对泪膜功能评价的一致性分析

沈沛阳, 陈海波, 刘红山, 曾明兵, 黄雄高, 邢健强, 钟兴武

基金项目: 海南省卫生和计划生育委员会普通医学科研项目 (No. 琼卫2014-055)

作者单位: (570311) 中国海南省海口市, 中山大学中山眼科中心海南眼科医院 海南省眼科医院 海南省眼科重点实验室

作者简介: 沈沛阳, 毕业于中山大学, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 眼科流行病学、眼底病学。

通讯作者: 钟兴武, 毕业于中山大学, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病防治、角膜屈光手术。

xingzh88@hotmail.com

收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-04-21

## Consistency analysis of Keratograph and traditional methods to evaluate tear film function

Pei-Yang Shen, Hai-Bo Chen, Hong-Shan Liu, Ming-Bing Zeng, Xiong-Gao Huang, Jian-Qiang Xing, Xing-Wu Zhong

**Foundation item:** Ordinary Medical Scientific Research Project of Health and Family Planning Commission of Hainan Province (No. 2014-055)

Key Laboratory of Ophthalmology, Eye Hospital, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Haikou 570311, Hainan Province, China

**Correspondence to:** Xing - Wu Zhong. Key Laboratory of Ophthalmology, Eye Hospital, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Haikou 570311, Hainan Province, China. xingzh88@hotmail.com

Received: 2015-01-22 Accepted: 2015-04-21

## Abstract

• **AIM:** To investigate repeatability and accuracy of a latest Keratograph for evaluating the tear film stability and to compare its measurements with that of traditional examination methods.

• **METHODS:** The results of noninvasive tear film break-up time (NI-BUT) including the first tear film break-up time (BUT-f) and the average tear film break-up time (BUT-ave) were measured by Keratograph. The repeatability of the measurements was evaluated by coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficient (ICC). Wilcoxon Signed-Rank test was used to

compare NI-BUT with fluorescein tear film break-up time (FBUT) to confirm the correlation between NI-BUT and FBUT, Schirmer I test values. Bland-Altman analysis was used to evaluate consistency.

• **RESULTS:** The study recruited 48 subjects (48 eyes) (mean age  $38.7 \pm 15.2$  years). The CV and ICC of BUT-f were respectively 12.6% and 0.95, those of BUT-ave were 9.8% and 0.96. The value of BUT-f was lower than that of FBUT. The difference had statistical significance ( $6.16 \pm 2.46$ s vs  $7.46 \pm 1.92$ s,  $P < 0.01$ ). There was significant positive correlation between NI-BUT and FBUT, Schirmer I test values ( $P < 0.01$ ). The scope of 95% limits of agreement (LoA) was 4.46s in BUT-f and FBUT, while the scope of LoA was 3.64s in BUT-ave and FBUT.

• **CONCLUSION:** Keratograph can provide NI-BUT data that has a better repeatability and reliability, which has great application prospects in diagnosis and treatment of dry eye and refractive corneal surgery.

• **KEYWORDS:** tear film stability; Keratograph; noninvasive tear film break-up time; fluorescein tear film break-up time

**Citation:** Shen PY, Chen HB, Liu HS, *et al.* Consistency analysis of Keratograph and traditional methods to evaluate tear film function. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(5):846-849

## 摘要

**目的:** 探讨一种最新的眼表综合分析仪 Keratograph 对于泪膜稳定性评估的重复性和准确性, 将其测量值与传统的检查方法进行比较。

**方法:** 采用 Keratograph 测量包括首次泪膜破裂时间 (the first tear film break-up time, BUT-f) 和平均泪膜破裂时间 (the average tear film break-up time, BUT-ave) 在内的非侵入式泪膜破裂时间 (noninvasive tear film break-up time, NI-BUT) 结果。测量结果的重复性使用变异系数 (coefficient of variation, CV) 和组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 进行评价, NI-BUT 与传统的荧光素泪膜破裂时间 (fluorescein tear film break-up time, FBUT) 的比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验, 确定 NI-BUT 与 FBUT, Schirmer I 试验结果的相关关系, 采用 Bland-Altman 分析进行一致性评价。

**结果:** 本研究纳入了 48 个受检者 (48 眼), 平均年龄  $38.7 \pm 15.2$  岁。BUT-f 的 CV 和 ICC 分别为 12.6% 和 0.95, BUT-

ave 的为 9.8% 和 0.96。BUT-f 值低于 FBUT 值, 差异有统计学意义 ( $6.16 \pm 2.46s$  vs  $7.46 \pm 1.92s$ ,  $P < 0.01$ )。NI-BUT 与 FBUT, Schirmer I 试验结果之间存在显著的正相关关系 ( $P < 0.01$ )。BUT-f 与 FBUT 的 95% 一致性界限 (limits of agreement, LoA) 范围为 4.46s, BUT-ave 与 FBUT 的 LoA 范围为 3.64s。

**结论:** Keratograph 能够提供具有较好重复性和可靠性的 NI-BUT 数据, 在干眼诊治和角膜屈光性手术等领域有很好的应用前景。

**关键词:** 泪膜稳定性; Keratograph; 非侵入式泪膜破裂时间; 荧光素泪膜破裂时间

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.27

**引用:** 沈沛阳, 陈海波, 刘红山, 等. Keratograph 眼表综合分析仪与传统方法对泪膜功能评价的一致性分析. 国际眼科杂志 2015; 15(5):846-849

## 0 引言

干眼是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害, 从而导致眼部不适症状及视功能障碍的一类疾病<sup>[1]</sup>。由于泪膜是眼球表面重要的屈光介质, 因此它的完整性和稳定性对于高质量的视觉功能也至关重要。随着现代社会的生活方式逐渐智能化, 眼睛长时间看电脑、手机等电子设备导致用眼过度, 加上空气污染等因素, 干眼的发病率逐年上升, 有研究报告在成年人人群中干眼症的发病率为 14% ~ 22%<sup>[2,3]</sup>, 而在视屏终端 (visual display terminal, VDT) 操作者中干眼症的发病率甚至可达到 76.5%<sup>[4,5]</sup>。

干眼是眼科的常见病之一, 目前临床上普遍采用的评估泪膜功能的方法是利用荧光素行角膜染色, 在裂隙灯下记录荧光素泪膜破裂时间 (fluorescein tear film break-up time, FBUT) 和泪液分泌试验 (Schirmer I test) 等。但传统的 FBUT 检查需要利用荧光素进行染色, 荧光素浓度未能标准化, 荧光素可能导致反射性流泪, 难以对整个角膜平面的泪膜破裂情况同时进行观测等缺陷造成检测结果的重复性过低, 可靠性较差<sup>[6]</sup>。Schirmer I test 需要将试纸放入结膜囊, 受检者舒适度较差, 部分患者难以配合。

眼表综合分析仪 Keratograph 5M (OCULUS, Wetzlar, 德国) 是最新一代可用于无创性泪膜定量检查的角膜地形图仪, 能够在不使用荧光素的情况下测量非侵入式泪膜破裂时间 (noninvasive tear film break-up time, NI-BUT), 并通过颜色标识的泪膜图动态定位泪膜破裂区域。本研究将采用这种最新的眼表分析仪 Keratograph 5M 对在我院门诊进行常规眼科检查的人群进行检查, 通过与传统检查方法的比较评价其对于泪膜功能检查的准确性和可靠性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2014-06/2015-01 在中山大学中山眼科中心海南眼科医院门诊进行眼科常规检查的人群, 有眼部手术史、外伤史或损害视功能的眼部疾病, 如青光眼、视网膜色

**表 1** 眼表综合分析仪 Keratograph 对于泪膜功能参数测量值的重复性

泪膜破裂时间	n	Mean(s)	ICC(95% CI)	SD <sub>within</sub>	CV(%)
BUT-f	48	6.16(2.46)	0.95(0.92~0.97)	0.78	12.6
BUT-ave	48	7.94(2.81)	0.96(0.94~0.98)	0.78	9.8

注: BUT-f = 首次泪膜破裂时间; BUT-ave = 平均泪膜破裂时间; ICC = Intraclass correlation coefficient; CI = Confidence interval; SD<sub>within</sub> = Within-subject standard deviation; CV = Coefficient of variation。

素变性和视网膜脱离等, 或患有脑部或眼部疾病以致固视不良者被排除。在详细解释本研究的目的后, 每位受检者均签署了知情同意书。本研究得到了中山大学中山眼科中心海南眼科医院伦理审查委员会的批准, 符合赫尔辛基宣言中的伦理学标准。共有 48 例 48 眼纳入本研究, 其中男 17 例 17 眼, 女 31 例 31 眼, 年龄 18 ~ 69 (平均 38.7 ± 15.2, 中位数 36) 岁。

## 1.2 方法

**1.2.1 检查流程和指标** 每位受检者均在同一天由同一位检查医生完成检查。首先使用 Keratograph 测量 NI-BUT, 其可细分为首次泪膜破裂时间 (BUT-f) 和平均泪膜破裂时间 (BUT-ave), 重复测量 3 次, 随后行裂隙灯检查, 记录 FBUT 和角膜荧光素染色结果, 最后行 Schirmer I 试验 (Schirmer I test, S I t)。每个检查的间隔时间超过 15min。

**1.2.2 检查方法** Keratograph 是目前最高精度的 Placido 环式角膜地形图仪, 它将 22 个圆环均匀投射到角膜表面, 拥有 22000 个测量分析点, 精度达到 ±0.10D。Keratograph 检查在暗室进行, 受检者下颌置于下颌托上, 注视仪器视标, 检查者按电脑屏幕提示对焦完成后进行摄像、测量。角膜荧光素染色检查使用荧光素钠眼科检测试纸, 用一滴生理盐水稀释后接触于下穹隆, 眨眼后观察, 同时测量 FBUT, 测量 3 次取其平均值。S I t 使用 5mm × 35mm 泪液检测滤纸条, 嘱受检者背光而坐, 室内中等亮度, 不使用表面麻醉药, 嘱受检者向内上方注视, 将试纸一端折弯 5mm 并置于下睑中外 1/3 结膜囊, 其余部分置于皮肤表面, 轻闭双眼, 5min 后取出试纸测量湿长。每位受检者还接受了视力检查、裂隙灯检查、眼底检查、眼压测量等常规眼部检查, 以排除其他眼部疾病。

统计学分析: 仅采取受检者右眼的数据作为每位患者的眼部参数, 以避免同一个体双眼数据间的相关性影响分析结果。采用 Stata 12.0 统计学软件进行数据分析。结果用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。对不服从正态分布的测量结果的比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 相关程度用 Spearman 秩相关系数来表示; 测量结果的重复性采用组内标准差 (Within-subject standard deviation, SD<sub>within</sub>) 和变异系数 (Coefficient of variation, CV) 来分析; 一致性用 Bland-Altman 法进行分析<sup>[7]</sup>。在 Bland-Altman 图中, 95% 的一致性界限 (Limits of agreements, LoA) (LoA = 差异均值 ± 1.96s) 范围越窄, 差异均值越接近零, 表示两种测量方法一致性越高, 反之亦然<sup>[7]</sup>。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

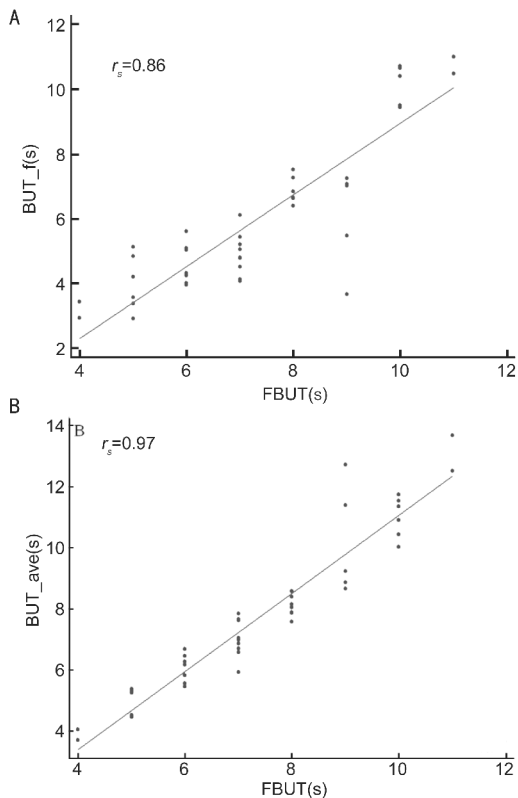


图1 非侵入式泪膜破裂时间与荧光素泪膜破裂时间之间存在显著的正相关关系 A:首次泪膜破裂时间与FBUT之间存在显著的正相关关系( $r_s=0.86$ );B:平均泪膜破裂时间与FBUT之间存在显著的正相关关系( $r_s=0.97$ )。

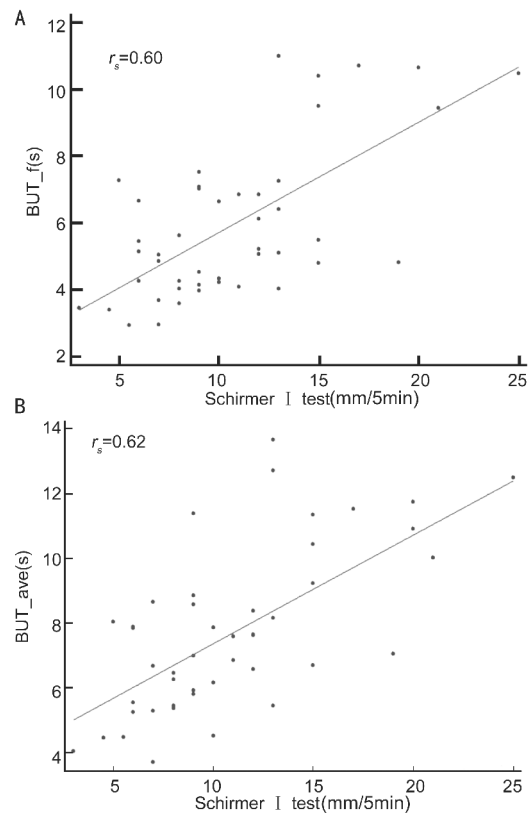


图2 非侵入式泪膜破裂时间与Schirmer I试验结果之间存在显著的正相关关系 A:首次泪膜破裂时间与S I t之间存在显著的正相关关系( $r_s=0.60$ );B: BUT-ave与S I t之间存在显著的正相关关系( $r_s=0.62$ )。

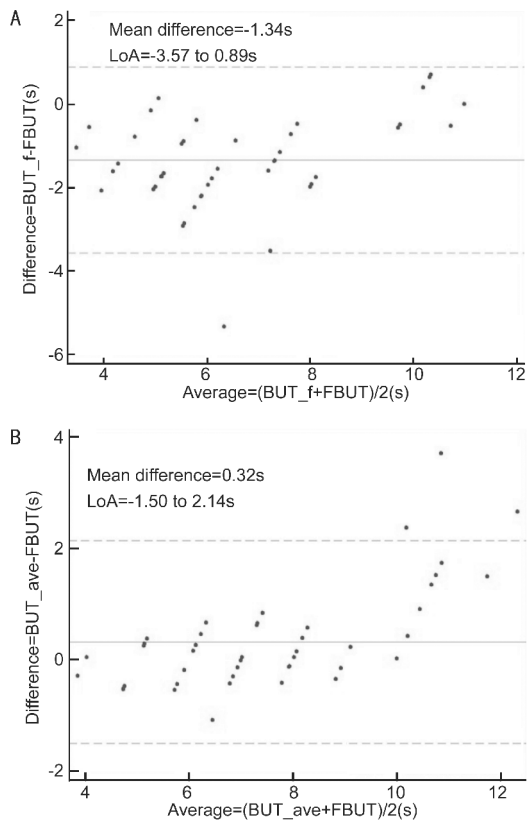


图3 眼表综合分析仪Keratograph测量的非侵入式泪膜破裂时间和FBUT的Bland-Altman图,LoA代表95%的一致界限范围 A: BUT-f vs FBUT;B: BUT-ave vs FBUT。

## 2 结果

Shapiro-Wilk 检验结果提示 FBUT 和 NI-BUT 数据均不服从正态分布( $P<0.05$ )。NI-BUT 数据和重复性结果见表1。所有检查者中 BUT-f 与 FBUT 的差异有统计学意义( $6.16\pm 2.46s$  vs  $7.46\pm 1.92s$ ,  $P<0.01$ ), BUT-ave 与 FBUT 之间则无明显差异( $7.94\pm 2.81s$  vs  $7.46\pm 1.92s$ ,  $P=0.19$ )。Spearman 秩相关系数显示 BUT-f 和 BUT-ave 与 FBUT 之间均存在显著正相关关系 (BUT-f:  $r_s=0.86$ ,  $P<0.01$ ; BUT-ave:  $r_s=0.97$ ,  $P<0.01$ , 图1), BUT-f 和 BUT-ave 与 S I t 之间也存在显著的正相关关系 (BUT-f:  $r_s=0.60$ ,  $P<0.01$ ; BUT-ave:  $r_s=0.62$ ,  $P<0.01$ , 图2)。Bland-Altman 图显示了 BUT-f 和 BUT-ave 与 FBUT 之间的一致性分析结果(图3)。

## 3 讨论

准确可靠的评估泪膜功能对于干眼的诊治、角膜屈光性手术的术前术后评估等至关重要。在本研究中,我们将最新的眼表综合分析仪 Keratograph 与传统检查方法进行比较,发现这种角膜地形图仪提高了患者的舒适度,提供了包括眼红分析、泪河高度、脂质层观察、泪膜破裂时间、睑板腺拍摄的全套干眼诊断方案,尤其是 NI-BUT 的测定,Keratograph 是通过检测 22 个圆环上的测量分析点之间的亮度差异来计算的,无需荧光素染色,也避免了传统测量的药物刺激和人为计时的影响。

应用这种最新系统,我们发现 NI-BUT 的重复性较好,数值与以往研究的重复性结果相近<sup>[8]</sup>。BUT-f 显著小

于 FBUT ( $P < 0.01$ ), 同既往研究结果相同<sup>[8,9]</sup>, 而 BUT-ave 与 FBUT 之间则无明显差异 ( $P = 0.19$ )。Keratograph 是通过角膜地形图分析自动监测泪膜破裂区域, 能够敏感识别每个测量点之间细微的亮度变化, 数据通过数字成像软件自动生成, 整个检查过程为非侵入式, 因而检测可能更为灵敏、准确, 而传统的荧光素染色法只能粗略的判定大概的泪膜破裂时间, 结果与 BUT-ave 相近。

我们的研究发现 Keratograph 测量的 NI-BUT 还与 FBUT 和 S I t 数据存在显著的正相关关系 (图 1, 2), 说明 NI-BUT 能够较准确的反映受检者的泪膜功能。但 BUT-f 和 BUT-ave 与 FBUT 之间的 95% LoA 范围均较大, 分别为 4.46, 3.64s, 提示基于角膜地形图原理的非接触测量方法和相对主观的荧光素染色法一致性较差。Cho 等<sup>[10]</sup>的研究也表明非接触泪膜破裂时间与 FBUT 之间的一致性不佳, 提示传统的泪膜破裂时间检查方法受操作者水平影响较大, 检查结果有较高的变异性, 难以客观判定。

在 Keratograph 的检查过程中, 由于受检者处于自然眨眼的状态, 我们要求受检者在检查过程中保持尽量长的睁眼状态, 因此延迟闭眼导致的反射性流泪可能会对泪膜破裂时间和 Schirmer's test 结果产生影响。尽管研究存在上述缺陷, 我们发现 Keratograph 能够提供 NI-BUT、非侵入式泪河高度、脂质层观察、睑板腺拍摄、泪液动态观察、眼红分析等重要眼表检查, 相比传统的检查方法, Keratograph 的检查更为舒适, 检查结果更为客观, 受检者的依从性更好。但需注意, 由于 Keratograph 在检查过程中需要受检者固视, 因此有眼球震颤、不能固视者难以完成检查。

Keratograph 作为最新的 Placido 环式角膜地形图, 在测量泪膜破裂时间上具有较好的重复性, 与传统的荧光素染色法相比, 检测更为灵敏、客观、可靠。由于 NI-BUT 与

FBUT 结果间没有良好的一致性, 两种方法在测量泪膜破裂时间时不具有可替换性。Keratograph 能更加精确的将 NI-BUT 分为 BUT-f 和 BUT-ave, 对眼表功能的评估更加完善, 能够评估睑板腺功能、观察脂质层, 使其在干眼诊治和角膜屈光性手术等领域有很好的应用前景。

#### 参考文献

- 1 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识 (2013 年). 中华眼科杂志 2013; 49(1): 73-75
- 2 Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(9): 1264-1268
- 3 Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011; 118(12): 2361-2367
- 4 Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 2008; 115(11): 1982-1988
- 5 Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users; the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(4): 759-766
- 6 Gumus K, Crockett CH, Rao K, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 456-461
- 7 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307-310
- 8 Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013; 32(5): 716-721
- 9 Jiang Y, Ye H, Xu J, et al. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. *J Int Med Res* 2014; 42(2): 494-502
- 10 Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optom Vis Sci* 1995; 72(1): 17-22