

圆锥角膜发病的力学因素及其机制

李玉萍¹, 曾庆延^{1,2,3}

引用:李玉萍,曾庆延.圆锥角膜发病的力学因素及其机制.国际眼科杂志 2022;22(7):1118-1122

基金项目:武汉市卫生健康科技基金项目(No.WX20Q19);湖北科技学院五官医学院专项科技基金项目(No.2020XZ38)

作者单位:¹(410015)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学院;²(430024)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科医院汉口医院角膜眼表科;³(437000)中国湖北省咸宁市,湖北科技学院

作者简介:李玉萍,在读硕士研究生,研究方向:眼表、角膜疾病。

通讯作者:曾庆延,毕业于中国人民解放军海军军医大学,博士,主任医师,业务院长,博士研究生导师,研究方向:眼表、角膜疾病. zengqingyan1972@163.com

收稿日期:2021-10-09 修回日期:2022-05-30

摘要

圆锥角膜是一种以角膜进行性变薄前突为特征的角膜扩张性疾病。其发病机制尚不清楚。体外实验表明力学刺激可能通过升高氧化应激水平和炎症因子浓度而损伤角膜基质细胞,造成角膜细胞外基质降解等一系列变化。大量临床研究证实揉眼、由睡姿引起的眼球压迫等力学因素可能在圆锥角膜发生发展的过程中起重要作用。它们可能通过增加泪液炎症因子水平、造成眼压变化、改变角膜生物力学性能以及机械摩擦直接损伤角膜组织、升高角膜上皮温度等机制对角膜造成影响。本文就力学因素对角膜基质细胞、角膜组织的影响及其在圆锥角膜发病机制中可能的作用进行阐述,以期为预防和管理圆锥角膜提供参考。

关键词:圆锥角膜;力学因素;揉眼;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.10

Mechanical factors and mechanism of keratoconus pathogenesis

Yu-Ping Li¹, Qing-Yan Zeng^{1,2,3}

Foundation items: The Scientific Research Fund of the Health Commission of Wuhan (No.WX20Q19); the Special Research Fund of Ophthalmology and Otorhinolaryngology College of Hubei University of Science and Technology (No.2020XZ38)

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; ²Department of Ocular Surface, Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430024, Hubei Province, China; ³Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Correspondence to: Qing - Yan Zeng. Aier School of

Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; Department of Ocular Surface, Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430024, Hubei Province, China; Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China. zengqingyan1972@163.com

Received: 2021-10-09 Accepted: 2022-05-30

Abstract

• Keratoconus is a corneal ectatic disease characterized by progressive corneal thinning and protrusion. Its pathogenesis remains unclear. *In vitro* experiments have shown that mechanical stimulation may damage corneal stromal cells by increasing oxidative stress level and inflammatory factor concentration, resulting in a series of changes such as degradation of corneal extracellular matrix. Numerous clinical studies have confirmed that mechanical factors, including eye rubbing and eyeball compression caused by sleeping position, may play an important role in the process of keratoconus occurrence and development. They may affect the cornea by increasing the level of inflammatory factors in tear, causing changes in intraocular pressure, changing the biomechanical properties of the cornea, directly damaging corneal tissue by mechanical friction, and increasing the temperature of corneal epithelium. The main aim of this review was to describe the efforts of mechanical factors on corneal stromal cells, corneal tissue, and the possible role of mechanical factors in the pathogenesis of keratoconus, so as to provide a reference for the prevention and management of keratoconus.

• KEYWORDS: keratoconus; mechanical factors; eye rubbing; pathogenesis

Citation: Li YP, Zeng QY. Mechanical factors and mechanism of keratoconus pathogenesis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(7):1118-1122

0 引言

圆锥角膜是一种以角膜进行性变薄、锥形向前突起为特征的扩张性角膜病,变薄突起主要发生在角膜中央和颞下方,引起高度不规则散光和最佳矫正视力下降^[1]。随着角膜地形图、光学相干断层扫描、角膜生物力学分析仪等新设备的广泛应用,圆锥角膜的患病率呈现升高的趋势,1980年代文献报道圆锥角膜在一般人群中的患病率约为54.5/10万^[2],2020年一项研究表明其全球范围内的患病率约为138/10万^[3]。圆锥角膜被认为是一种复杂的多因

素疾病,可能参与其发病的因素主要包括遗传和环境两大类^[1],临床观察发现环境因素中长时间且剧烈的揉眼、由睡姿引起的眼球压迫等力学因素与圆锥角膜发病相关^[4-6]。本文就力学因素对角膜基质细胞、角膜组织及其在圆锥角膜发病机制中可能的作用进行阐述,强调对揉眼行为及不良睡姿进行早期干预和纠正的重要性,以期预防和管理圆锥角膜提供新的思路。

1 力学刺激对角膜基质细胞的影响

角膜由上皮层、前弹力层、基质层、后弹力层及内皮层构成。占角膜90%的基质层是角膜的主要结构,由胶原纤维、基质细胞(包括由其转化而来的成纤维细胞和肌成纤维细胞)及蛋白聚糖等构成。由基质细胞分泌的胶原纤维是其成分,可提供足够的抗张强度以抵抗眼内压及维持角膜的正常形状。因此,基质细胞对力学刺激的响应在细胞外基质的代谢中有着十分重要的作用^[7]。研究发现,相较于其他角膜细胞而言,力学刺激对角膜基质细胞的影响最大,基质细胞在受到力学刺激后会发生多种变化。Feng等^[7]通过对兔角膜成纤维细胞进行体外实验发现,机械牵拉可以促进角膜细胞外基质的降解,增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的表达。同时,机械牵拉与常见于角膜上皮损伤后释放的炎性介质白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)联合作用可以使兔角膜成纤维细胞I型胶原合成减少^[8]。另外,有研究分别对人体正常角膜和圆锥角膜的成纤维细胞进行体外培养后,发现圆锥角膜细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)、IL-1 β 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、MMP-9的表达水平均显著高于正常角膜细胞;而两种细胞经过体外周期性牵拉之后,ROS、相关炎性因子及MMP-9的表达水平均明显增加;并且力学刺激还造成正常角膜成纤维细胞部分抗氧化酶基因表达上调^[9]。可见无论是圆锥角膜还是正常角膜,力学刺激均可能通过升高氧化应激水平和炎症因子浓度而损伤其基质细胞。上述研究说明力学因素可能会改变角膜基质的代谢环境,基质细胞受到牵拉之后,通过使角膜成纤维细胞I型胶原合成减少以及增殖受到抑制、氧化应激水平显著增加、部分炎性因子及基质降解酶的过度表达等多种机制加速细胞外基质的降解,这些最终可能与圆锥角膜的发生发展有关。

2 眼部常见力学刺激及其对角膜影响

2.1 揉眼 揉眼是常见于眼部疲劳、暴露于过敏原或粉尘、配戴角膜接触镜前后、睡觉前后或情绪波动等诸多情况下的一种生理反应^[10-11]。适当力度及频率的揉眼能够在一定程度上缓解各种因素所致的眼部不适感。但当揉眼的频率过高、持续时间过久及强度过于剧烈则属于异常揉眼。异常揉眼可见于春季角膜结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)、过敏性角结膜炎(allergic keratoconjunctivitis, AKC)、Tourette综合征、Leber先天性黑矇症、唐氏综合征、眼睑松弛综合征等多种疾病^[12-15]。揉眼作为一种动态压力外载荷,使角膜法向受压、纵向受拉、表面受剪切力作用^[16]。Hafezi等^[17]测量发现不同圆锥角膜患者在揉眼过程中眼睑所受机械力的差异很大,使

用手指关节揉眼时产生的力量最大,分别是指尖或指甲摩擦的2.2倍和3.7倍。但由于人们揉眼的方式、摩擦的频率和用力的大小有很大的差异,常规研究多未进行细化及量化评估,导致不同研究之间数据差异可能很大^[18],未来还需要对此进行更多的研究以更好地评估揉眼对角膜的影响。

大量研究表明,揉眼是圆锥角膜发病的重要危险因素。2000年,Bawazeer等^[19]通过多元分析发现,在圆锥角膜发病过程中,揉眼是在单变量和多变量水平上均显著的唯一危险因素。2020年一项Meta分析显示,每天有异常揉眼习惯的人发生圆锥角膜的风险是没有该习惯之人的3倍,其比值比(odd ratio, OR)仅次于被认为是最高危险因素的家史^[3]。例如:一名60岁的健康男性患者,由于右手因工作需要被占用,在长期习惯用左手揉搓左眼之后被确诊为左眼的圆锥角膜^[20]。另外,一项圆锥角膜患者434例670眼的回顾性分析发现,特应性综合征(包括过敏性哮喘、特应性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性角结膜炎等)以及与之相关的异常揉眼行为是一个可以触发圆锥角膜的早期表现的因素^[21]。可见,揉眼与圆锥角膜的发生和发展是密切相关的。

2.2 与睡姿相关的眼球压迫 揉眼并非是与圆锥角膜相关的唯一力学因素。早在1991年,Donnenfeld等^[22]便报告了5例与圆锥角膜相关的眼睑松弛综合征,其中1例患者长期脸朝下睡觉而压迫双眼,表现为双眼圆锥角膜;另外4例患者均偏向眼睑松弛综合征更为严重的一侧睡觉,在机械压力的作用下呈现出不同程度的不对称圆锥角膜,他们认为这些发现支持圆锥角膜至少在这部分患者中与眼部受到的机械压力有关。此外,有研究发现在否认有揉眼病史的患者中,睡眠中由手或枕头直接对眼球造成的压迫可能是圆锥角膜进展的重要因素,并且圆锥角膜在睡眠呼吸暂停综合征中的患病率较普通人群更高,因为该群体更喜爱侧卧以减少打鼾或呼吸暂停的倾向^[23]。近来,Mazharian等^[24]在一项病例对照研究中发现错误睡姿与单侧或高度不对称圆锥角膜的发生和发展显著相关。总而言之,这些研究均强调,除了揉眼之外,另外一个导致圆锥角膜发生的重要力学因素可能是在侧睡或者面朝下睡觉时用枕头或手直接挤压眼球,而这通常是一个在圆锥角膜病程中被低估的因素^[25]。未来还需要进一步的研究来证实这些条件之间的联系。

3 力学刺激导致圆锥角膜发病的可能机制

力学刺激引起圆锥角膜发生和发展的具体机制仍然不明,本文根据现有的相关研究推测其可能引起角膜重塑的机制如下。

3.1 泪液中炎症因子水平升高介导细胞凋亡

Balasubramanian等^[26]通过研究发现,正常受试者在持续揉眼60s后,MMP-13、IL-6和TNF- α 的含量明显升高。因而在圆锥角膜患者持续而有力的揉眼过程中,泪液中的蛋白酶、蛋白酶活性和炎症介质增加的程度可能会更大。Ionescu等^[27]发现圆锥角膜及其亲属泪液中的IL-1 β 、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-6、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)

和 TNF- α 的表达与正常人相比均是升高的。Mutlu 等^[28] 研究发现,圆锥角膜患者的泪液中 MMP-9 水平明显升高,并且 MMP-9 升高水平分别与疾病严重程度呈正相关和与角膜厚度呈负相关。另一研究小组^[29] 则发现合并有过敏性眼病的圆锥角膜患者均有异常揉眼的习惯,并且他们泪液中较高水平的 MMP-9 很可能与圆锥角膜的快速进展有关,表现为矫正视力更差、最大角膜曲率值(maximum keratometry, Kmax)更高、角膜厚度更薄。另外, di Martino 等^[30] 指出角膜中 MMPs 活性的失衡可能有助于圆锥角膜的发展。圆锥角膜患者由于角膜受到力学作用后泪液中各种蛋白酶功能的失衡以及炎症因子水平的提高,其角膜中活性氧的水平也会相应地上升,而活性氧的积累不仅可通过与蛋白质、DNA 和膜磷脂反应而对角膜细胞造成极大的损害,还可通过氧化应激介导角膜基质细胞的凋亡,造成角膜细胞结构蛋白的分解与角膜胶原纤维的直接降解,导致角膜结构和功能发生改变^[31-32]。由此可见,圆锥角膜的发生发展是有炎症因素参与的,而既往对圆锥角膜的定义是非炎症性角膜扩张^[33],从而与 Terrin 边缘角膜变性等明显可见炎症改变的疾病相区别。随着技术手段的不断进步,早期轻度炎症的可检测让我们对于圆锥角膜发病机制的认识会不断深入全面甚至更新。

3.2 眼压变化 多项研究报道,通过增加揉眼时施加在眼球表面的压迫力,眼压会明显升高^[34-36]。Turner 等^[36] 对与揉眼相关的眼压升高在清醒的非人类灵长类动物(nonhuman primates, NHP)中进行了体内定量研究,发现 NHP 在揉眼后眼压比基线眼压高 3~310mmHg(1kPa=7.5mmHg),平均比基线眼压高 109mmHg,并且眼压升高的峰值出现在用手背腕部揉眼,而非手指指腹或手指关节。当揉搓发痒的眼睛或擦拭流泪的眼睛时,摩擦带来的剪切力会在角膜上来回传递,直接升高眼压并引起角膜膨胀力增加,会对角膜基质胶原纤维的正常产生及排布造成严重干扰,继而引起角膜表面的曲率发生改变,导致角膜变陡或凸起^[31]。揉眼相关的机械组织创伤和与之相关的眼压及膨胀压力升高可能还会增加圆锥角膜患者发生急性角膜水肿(acute corneal hydrops, ACH)和角膜穿孔的风险,这可能是由于角膜组织变薄和与疾病相关的改变导致角膜对眼压升高的抵抗力下降所致^[37-38]。此外,揉眼引起眼压的显著波动还会对角膜细胞造成间接创伤,继而促进圆锥角膜的发生和发展^[39]。但在一项病例对照研究中发现,圆锥角膜的患者在揉眼之后眼压较对照组的正常受试者而言是显著降低的,这可能和圆锥角膜患者角膜变薄之后硬度的下降有关^[40],也可能与眼压测量距离揉眼的时长不同有关。

3.3 角膜生物力学改变 人类的角膜为黏弹性组织^[41]。眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)是一种测定角膜黏滞性(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)的设备,可用于评估活体角膜生物力学^[42]。CH 反映角膜的黏弹性或阻尼特性,是衡量角膜吸收能量能力的指标,CH 越大,表明角膜越硬,能量吸收能力越强;而 CRF 反映了角膜的整体抗变形能

力^[35,42-43]。有研究发现,揉眼后角膜的生物力学性能发生了显著性改变,主要表现为 CH 和 CRF 的降低,并推测揉眼后 CH 和 CRF 值的降低可能是角膜受到剪切力作用后角膜基质层里的蛋白多糖凝胶基质黏度降低的结果^[35]。Sedaghat 等^[44] 发现圆锥角膜患者的 CH 和 CRF 较正常人而言均是下降的,且与角膜透明边缘变性较为接近,说明圆锥角膜患者角膜的硬度是明显降低的。此外, Ionescu 等^[27] 还发现 CH 和 CRF 与泪液中的 IL-10、IFN- γ 等炎症细胞因子之间有很强的负相关性,即 CH 和 CRF 是随着泪液中炎症细胞因子水平的提高而降低的,这或许有助于解释为何患有眼部过敏性疾病的患者在长期揉眼之后发生了圆锥角膜。

除 ORA 外,可视化角膜生物测量仪(Corvis ST)目前也广泛用于角膜生物力学特性的评估,并能够联合 Pentacam 提供新的角膜生物力学参数及综合评估参数,如 Corvis 生物力学参数(corneal biomechanical index, CBI)和角膜断层形态学联合生物力学指数(tomographic biomechanical index, TBI)。CBI 是综合考虑角膜变形反应指数及角膜厚度信息的生物力学指标;TBI 是基于 Scheimpflug 的角膜断层扫描和生物力学评估得出的一个综合参数。研究发现,CBI 和 TBI 对区分圆锥角膜眼和正常眼均有很高的敏感性和特异性^[45-46]。Wang 等^[47] 运用 Corvis ST 研究发现,揉眼频率更高的过敏性结膜炎组相较于非过敏性结膜炎组而言,表面变异指数(index of surface variance, ISV)、垂直不对称指(index of vertical asymmetry, IVA)、圆锥角膜指数(keratoconus index, Ki)、高度偏心指数(index of height decentration, IHD)和 Belin/Ambrosio 增强型扩张性总偏斜指数(Belin/Ambrosio D value, BAD-D)均明显增高($P<0.05$),且过敏性结膜炎组 TBI 也明显升高($P=0.04$)。这说明长期揉眼后,角膜形态及生物力学均发生相应的改变。

3.4 机械摩擦直接损伤角膜组织 异常揉眼或不正确的睡姿会造成睑结膜与角膜上皮之间的持续机械性摩擦而引起上皮细胞微损伤,导致角膜上皮细胞持续丢失,角膜厚度变薄,随后角膜的硬度下降,引起角膜重塑,继而引起角膜曲率发生改变而变薄前凸^[31,48-49]。圆锥角膜早期常表现为角膜上皮厚度变薄及重塑^[50]。一项研究发现,在正常角膜中,轻度到中度揉眼 15s 后,中央和中周部角膜上皮厚度立即减少 18.4%^[51]。而 Wang 等^[47] 首次发现揉眼较为频繁的过敏性结膜炎患者角膜上皮厚度变薄及角膜厚度分布不均,并且角膜上皮厚度的减少与揉眼次数密切相关。但是,在另外一项研究中又发现揉眼后上皮厚度并没有显著变化^[52]。这可能与两项研究中揉眼的力度、频率、持续时间以及揉眼到检测的时间不同有关。

3.5 角膜上皮温度升高 胶原蛋白结构的生物力学特性在很大程度上还取决于温度。血液的温度为 38 $^{\circ}\text{C}$,而角膜上皮的温度为 33.7 $^{\circ}\text{C}$,揉眼时有着丰富血管的睑结膜会与角膜形成紧密接触,继而将热量传递给角膜,直接引起角膜上皮温度升高;同时,在闭眼条件下还会抑制眼球前表面的热损失而间接提高角膜上皮的温度^[53]。综上所述

述,揉眼通过直接和间接两种方式升高角膜上皮温度,而有文献报道上皮温度增加后可能会导致角膜基质黏度降低,继而引起角膜发生重塑^[31]。

4 小结

综上所述,圆锥角膜是一种病因复杂的眼病,多种因素参与其发病过程,力学因素的作用尤其不应被忽视。所以,很有必要提高个人特别是圆锥角膜患者对揉眼及错误睡姿所含风险的认识。对于正常人应建议尽量避免揉眼和调整错误的睡姿;对于继发于过敏性结膜炎等其他疾病的揉眼行为,应积极治疗原发病;建议避免配戴不必要的角膜接触镜,以减少戴/取镜片时不可避免的摩擦对眼部造成不必要的机械损伤;而对于已经确诊圆锥角膜的患者,停止揉眼或调整睡姿以减缓疾病的进一步进展应该是非手术治疗的第一步。此外,对于有异常揉眼习惯的群体,特别是儿童和青春期过敏患者,尤其需要定期行角膜断层扫描及生物力学检测,以进行早期圆锥角膜的筛查。未来还需要进行更多的研究来探索圆锥角膜的病因及发病机制,从而更好的预防和延缓疾病的发生和发展。

参考文献

- Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus. *Annu Rev Vis Sci* 2020;6:25-46
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48 - year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101 (3) : 267-273
- Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus; a systematic review and meta - analysis. *Cornea* 2020;39(2) :263-270
- Najmi H, Mobarki Y, Mania K, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing; a review. *Int J Ophthalmol* 2019;12(11) : 1775-1781
- Moran S, Gomez L, Zuber K, et al. A case - control study of keratoconus risk factors. *Cornea* 2020;39(6) :697-701
- Perone JM, Conart JB, Bertaux PJ, et al. Mechanical modeling of a keratoconic cornea. *Cornea* 2017;36(10) :1263-1266
- Feng PF, Li XN, Chen WY, et al. Combined effects of interleukin-1 β and cyclic stretching on metalloproteinase expression in corneal fibroblasts *in vitro*. *Biomed Eng Online* 2016;15(1) :63
- 冯鹏飞, 李晓娜, 容烁, 等. 白细胞介素 1 β 与机械牵拉共同作用角膜成纤维细胞 Collagen I 及 Lumican 的表达. *中国组织工程研究* 2018;22(25) :4077-4082
- 李晓娜, 宋一菲, 史佩佩, 等. 机械牵拉对角膜成纤维细胞氧化应激、炎症因子和 MMP-9 表达的影响. *太原理工大学学报* 2019;50(4) :529-535
- Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(5) :526-534
- Shetty R, Sureka S, Kusumgar P, et al. Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(5) :399-402
- Krachmer JH. Eye rubbing can cause keratoconus. *Cornea* 2004;23(6) :539-540
- Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, et al. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. *Can J Ophthalmol* 2011; 46(1) :83-86

- Knutsson KA, Paganoni G, Ambrosio O, et al. Corneal collagen cross-linking for management of keratoconus in patients affected by Tourette syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(5) :2233-2236
- Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Effect of allergic diseases on keratoconus severity. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(3) : 418-423
- 李晓娜, 魏俊超, 王晓君, 等. 角膜力学生物学研究进展. *科技导报* 2018;36(13) :18-22
- Hafezi F, Hafezi NL, Pajic B, et al. Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1) :301
- Masterton S, Ahearne M. Mechanobiology of the corneal epithelium. *Exp Eye Res* 2018;177:122-129
- Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8) :834-836
- Bral N, Termote K. Unilateral keratoconus after chronic eyerubbing by the nondominant hand. *Case Rep Ophthalmol* 2017;8(3) :558-561
- Shajari M, Eberhardt E, Müller M, et al. Effects of atopic syndrome on keratoconus. *Cornea* 2016;35(11) :1416-1420
- Donnenfeld ED, Perry HD, Gibralter RP, et al. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology* 1991;98(11) : 1674-1678
- Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea* 2012;31(6) :595-599
- Mazharian A, Panthier C, Courtin R, et al. Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case - control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(11) :2431-2439
- Gatinel D, Galvis V, Tello A, et al. Obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome and keratoconus: an epiphenomenon related to sleep position? *Cornea* 2020;39(4) :e11-e12
- Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2013;96(2) :214-218
- Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, et al. Overexpression of tear inflammatory cytokines as additional finding in keratoconus patients and their first degree family members. *Mediators Inflamm* 2018; 2018:4285268
- Mutlu M, Sarac O, Çağlı N, et al. Relationship between tear eotaxin-2 and MMP-9 with ocular allergy and corneal topography in keratoconus patients. *Int Ophthalmol* 2020;40(1) :51-57
- Mazzotta C, Traversi C, Mellace P, et al. Keratoconus progression in patients with allergy and elevated surface matrix metalloproteinase 9 point-of-care test. *Eye Contact Lens* 2018;44(Suppl 2) :S48-S53
- di Martino E, Ali M, Inglehearn CF. Matrix metalloproteinases in keratoconus - Too much of a good thing? *Exp Eye Res* 2019;182: 137-143
- McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 2009;28(6) :607-615
- 苏渲迪, 汪阿美, 张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(2) :244-247
- Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34(4) :359-369
- Kelly DJ, Farrell SM. Physiology and role of intraocular pressure in contemporary anesthesia. *Anesth Analg* 2018;126(5) :1551-1562
- Liu WC, Lee SM, Graham AD, et al. Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Cornea* 2011;30(8) :855-860

36 Turner DC, Girkin CA, Downs JC. The magnitude of intraocular pressure elevation associated with eye rubbing. *Ophthalmology* 2019;126(1):171-172

37 McMonnies CW. Mechanisms for acute corneal hydrops and perforation. *Eye Contact Lens* 2014;40(4):257-264

38 Ruiz-Lozano RE, García-de la Rosa G, Bustamante-Arias A, et al. Corneal hydrops associated with keratoconus in a young girl with severe allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(3):1376-1377

39 Winkler M, Shoa G, Xie YL, et al. Three-dimensional distribution of transverse collagen fibers in the anterior human corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7293-7301

40 Henriquez MA, Cerrate M, Hadid MG, et al. Comparison of eye-rubbing effect in keratoconic eyes and healthy eyes using Scheimpflug analysis and a dynamic bidirectional applanation device. *J Cataract Refract Surg* 2019;45(8):1156-1162

41 Lombardo M, Lombardo G, Carbone G, et al. Biomechanics of the anterior human corneal tissue investigated with atomic force microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(2):1050-1057

42 Piñero DP, Alcón N. *In vivo* characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(6):870-887

43 Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics - a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37(3):240-252

44 Sedaghat MR, Ostadi-Moghadam H, Jabbarvand M, et al. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in pellucid marginal degeneration. *J Curr Ophthalmol* 2017;30(1):42-47

45 Sedaghat MR, Momeni - Moghaddam H, Ambrósio R Jr, et al. Diagnostic ability of corneal shape and biomechanical parameters for detecting frank keratoconus. *Cornea* 2018;37(8):1025-1034

46 Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, et al. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *J Refract Surg* 2016;32(12):803-810

47 Wang Q, Deng YQ, Li SQ, et al. Corneal biomechanical changes in allergic conjunctivitis. *Eye Vis (Lond)* 2021;8(1):17

48 Osuagwu UL, Alanazi SA. Eye rubbing - induced changes in intraocular pressure and corneal thickness measured at five locations, in subjects with ocular allergy. *Int J Ophthalmol* 2015;8(1):81-88

49 Chervenkov JV, Hawkes E, Ortiz G, et al. A randomized, fellow eye, comparison of keratometry, aberrometry, tear film, axial length and the anterior chamber depth after eye rubbing in non-keratoconic eyes. *Eye Vis (Lond)* 2017;4:19

50 任亚茹, 徐悦, 庄歆予, 等. 傅里叶域光学相干断层扫描仪测量角膜上皮厚度参数鉴别早期圆锥角膜. *国际眼科杂志* 2022;22(2):200-204

51 McMonnies CW, Alharbi A, Boneham GC. Epithelial responses to rubbing-related mechanical forces. *Cornea* 2010;29(11):1223-1231

52 Prakasam RK, Schwiede M, Hütz WW, et al. Corneal responses to eye rubbing with spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2012;37(1):25-32

53 McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35(4):148-154