

角膜滞后量在青光眼中的作用

罗茜,张春巍

引用:罗茜,张春巍.角膜滞后量在青光眼中的作用.国际眼科杂志 2022;22(12):2001-2004

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(No.LH2020H041);哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金项目(No.2020M23)

作者单位:(150000)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介:罗茜,哈尔滨医科大学在读硕士研究生,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:张春巍,眼科学博士,博士后,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、眼表及眼底疾病的诊断与治疗. zcw1229@163.com

收稿日期:2022-01-24 修回日期:2022-11-08

摘要

青光眼是全球首位不可逆致盲性眼病,其具体发病机制尚不清楚,但颇受重视的是眼压和房水流出通道等方面。近年,研究人员开始越来越多地关注非压力依赖因素如角膜滞后量(CH)在青光眼中的作用。CH是角膜的生物力学参数,它反映了角膜的黏性阻力,即吸收和分散能量的能力。CH在临床上很容易获得,可作为眼后部组织生物力学特性的替代标志物,如筛板和乳头周围巩膜,这些组织可能与青光眼损伤的易感性有关。有研究提供了CH与青光眼临床相关结果之间的联系。本文综述了CH在青光眼中的作用的最新发现,从CH的测量方法、CH与中央角膜厚度、青光眼性视野进展、视盘损害、视网膜神经纤维层缺失等方面进行了归纳和总结。

关键词:角膜滞后量;青光眼;角膜生物力学;视神经损伤;眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.13

Role of corneal hysteresis in glaucoma

Xi Luo, Chun-Wei Zhang

Foundation items: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No.LH2020H041); Scientific Research and Innovation Foundation of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (No.2020M23)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Chun-Wei Zhang. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. zcw1229@163.com

Received: 2022-01-24 Accepted: 2022-11-08

Abstract

• Glaucoma is a leading cause of irreversible blindness in the world and its specific pathogenesis is not clear. More

attention has been paid to intraocular pressure and aqueous outflow channel. In recent years, scholars began to attach more importance to the role of non-pressure dependent factors, such as corneal hysteresis (CH), in glaucoma. CH is a biomechanical parameter of cornea, which reflects the viscous resistance of cornea, *i.e.*, the ability to absorb and disperse energy. CH can be easily acquired clinically and may serve as surrogate markers for biomechanical properties of tissues in the back of the eye, like the lamina cribrosa and peripapillary sclera, which may be related to the susceptibility of glaucomatous damage. Several studies have provided evidence of the associations between CH and clinically relevant outcomes in glaucoma. This article reviews the latest findings on CH and summarizes the measurement methods of CH, relations between CH and central corneal thickness, glaucomatous visual field progress, optic disc damage, retinal nerve fiber layer loss, *etc.*

• KEYWORDS: corneal hysteresis; glaucoma; corneal biomechanics; optic nerve injury; intraocular pressure

Citation: Luo X, Zhang CW. Role of corneal hysteresis in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22 (12): 2001-2004

0 引言

青光眼是一组以特征性视神经纤维层缺失、进行性视盘损害和视野缺损为共同特征的不可逆性致盲性眼病。目前已证实,眼压是与青光眼视神经损害直接相关的危险因素,但并不是唯一的危险因素。据报道,青光眼患者尽管眼压平均下降25%,但仍有45%的患者发生了进行性视野缺损^[1]。这提示除了眼压之外,还有其他因素参与青光眼的发生与进展。目前已有研究报道角膜生物力学在青光眼中的作用,角膜生物力学特性在一定程度上可以反映眼球解剖结构的特点,如角膜迟滞的值越大,眼部结构应对外力的内在能力就越强,因此,筛板区域视神经乳头的应力增加导致神经损伤的可能性就越低^[2]。

已有研究表明低角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)与青光眼的发生发展有关^[3-4]。CH是角膜的生物力学参数之一,其反映角膜的黏弹性阻力,代表角膜吸收和分散能量的能力。正常人平均CH值为 10.24 ± 1.54 mmHg。CH相当于眼球的减震器,当眼压升高时角膜吸收和分散一部分能量,减少眼压对视盘和视神经的压迫,以减少其损伤,对眼底结构具有一定的保护作用。当CH值减少时,这种保护作用减弱,这可能是造成青光眼性眼底损伤的机制之一。

1 CH的测量

1.1 眼反应分析仪测量 2005年, Lucebl首次报道了用眼反应分析仪(Reichert ocular response analyzer, ORA)测量

眼压。它是一种非接触喷气式眼压计,通过动态双向压平过程测量眼压,不仅使测得的眼压值真实可靠,而且可以得到反映角膜生物力学特征的新指标—CH。测量过程中,一股空气喷射到角膜上,这股气流把角膜从一个凸面压成了凹面,之后又恢复到原来的凸面,在角膜向内凹陷及恢复的运动过程中记录2个压力测量值(图1^[5])。角膜在被空气脉冲压平的过程中吸收一定的能量导致第二次压力测量值低于初始测量值,这两个值之间的差异被称为“滞后”即CH,反映了角膜的黏弹性性质。

1.2 角膜可视化测量 可视化角膜生物力学分析仪(Corvis ST)是由德国 OCULUS 公司生产的一款非接触式眼压测量仪,它使用连续的脉冲气流冲击角膜,使角膜被压平至凹陷再恢复原始状态,这个过程被 Scheimpflug 超高速摄像机在30ms内以每秒4300帧的速度记录。记录的140张图片完整地描述了角膜生物力学反应的全过程,这使得角膜生物力学的测量可视化且提供了大量的生物力学形变反应参数用于精确测量角膜对空气脉冲的生物力学反应^[6]。

2 CH 和中央角膜厚度与青光眼

角膜生物学特性与青光眼的发生和进展有着重要的关系。角膜生物学特征是指角膜本身的性质,包括CH和中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)等。已有研究发现,青光眼患者的CCT比正常人低^[7],较薄的CCT使得测得的眼压值低于实际眼压值,而厚的CCT可高估眼压的测量值,高眼压治疗研究验证了较薄的CCT是预测疑似青光眼向原发性开角型青光眼转化的重要指标。

CH和CCT均对青光眼的发生和进展有重要影响,且CH与CCT之间存在着一定的关系。Pensyl等^[8]研究表明在原发性开角型青光眼和高眼压症患者中,CH和CCT呈中等相关。Jiménez-Santos等^[9]研究也表明CH与CCT具有协同作用,随CCT值的增加,CH值也增加,二者产生的协同作用减缓了青光眼进展的风险。Medeiros等^[10]发现17.4%青光眼患者的视野进展与CH有关,而只有5.2%青光眼患者的视野进展与CCT有关,CH对青光眼视野进展的影响是CCT的3倍。与单独CCT相比,CH能更详细具体地描述角膜的特性,且有研究发现在疑似青光眼患者中,联合应用CH和CCT评估青光眼风险优于单独应用其中任何一种,提高了对青光眼的诊断能力^[8,11]。但也有部分研究认为CH与CCT无明显相关性,CH和CCT两者之间哪项指标对青光眼的预测意义更大这一问题还有待进一步研究。

3 CH 与青光眼在结构上的联系

角膜和巩膜筛板之间在组织结构上存在联系^[12-14],CH可能是眼后部组织如巩膜筛板的生物力学特性的替代生物标志物^[15]。巩膜筛板是填充于后巩膜孔的网状筛状结构,无髓的视网膜神经节细胞轴突穿过筛板汇聚成视神经。角膜和巩膜均由胶原纤维组成,角膜基质中的胶原与巩膜和筛板中的胶原连续。因此,角膜和巩膜筛板具有相似的生物学特性。研究发现巩膜筛板处易发生视神经轴突转运障碍,从而导致青光眼轴索损害^[16]。因此,检测巩膜筛板的结构特征有助于评估青光眼的严重程度。CH作为巩膜筛板的替代生物标志物也能反映青光眼的发展进程。

4 青光眼中的角膜滞后现象

2010年,Abitbol等^[17]提出低CH值可能是青光眼视

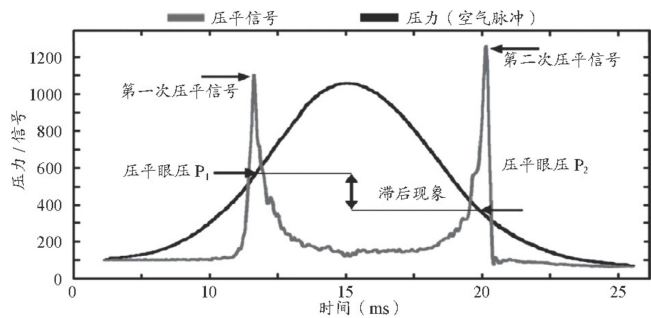


图1 眼反应分析仪测量信号。

神经损伤易感性的一个标志,即低CH更易发生青光眼视神经损伤。Del Buey-Sayas等^[18]研究再次印证了这一观点。目前,关于青光眼中角膜滞后现象的研究表明原发性开角型青光眼患者的CH值明显低于正常人^[19]。在其他类型的青光眼患者中也有相同发现,如原发性闭角型青光眼^[20]、正常眼压性青光眼^[21]、假性剥脱性青光眼^[22]患者的CH值均明显低于正常人。但是否所有类型青光眼患者均存在角膜滞后现象呢?解决这一问题还需要进一步扩大样本进行研究。

5 CH 与青光眼视盘改变

研究表明,在青光眼病程中结构改变先于功能改变^[23],评估青光眼的进展、考虑结构改变的危险因素可以帮助临床医生制订高效的治疗方案,以避免功能障碍的发生。已有研究发现CH与视神经乳头表面凹陷之间的联系。Khawaja等^[24]研究证明CH值与青光眼杯盘比呈负相关($P < 0.001$),Prata等^[25]研究也得出相似结论。Bochmann等^[26]报告称合并获得性视神经凹陷的原发性开角型青光眼患者CH值明显低于无视盘结构改变的原发性开角型青光眼患者。Xu等^[27]前瞻性研究结果表明,基线CH值每降低1mmHg,发生视神经乳头表面凹陷的风险增加29%,视野进展的危险增加46%,该研究证明CH与视神经乳头表面凹陷和视野进展有显著相关性。上述研究结果提示CH可能参与青光眼视神经病变的发病机制。

6 CH 对视网膜神经纤维层和神经节细胞损害的影响

2016年,Zhang等^[28]进行的一项大样本前瞻性研究评估CH与视网膜神经纤维层厚度变化之间的关系,结果表明CH对视网膜神经纤维层损失率有显著影响。在单变量和多变量模型中,CH作为预测因子每降低1mmHg,视网膜神经纤维层损失率分别是0.13、0.13 $\mu\text{m}/\text{a}$ ($P = 0.011, 0.015$),提示低CH值的青光眼患者视网膜神经纤维层显著丢失,病情进展迅速。Park等^[29]研究结果也表明较低的CH值与较薄的视网膜神经纤维层有关。Potop等^[30]研究发现原发性开角型青光眼患者的神经节细胞复合体厚度明显低于高眼压症患者和正常人,神经节细胞复合体厚度与CH值呈正相关,并提出在青光眼中首先受影响的细胞类型是视网膜神经节细胞,但该结论还需要大量的研究结果支持。

7 CH 与青光眼视野进展

2006年,Congdon和Broman等首次提出低CH值与青光眼的视野进展有关的猜测,从此开启了研究CH与青光眼进展之间关系的新世界的大门。为进一步确定CH与青光眼视野进展之间的具体关系,Medeiros等^[10]进行了一项前瞻性观察性队列研究,结果表明在单变量模型中,CH

作为唯一的预测因子,随着时间的推移和它们之间的相互作用,CH 值每降低 1mmHg,视野丢失速度每年加快 0.25% ($P<0.001$)。Bolivar 等^[31]研究也得到同样结论,即低 CH 值青光眼患者视野进展加快,视野缺失更多,且具有统计学意义。Hong 等^[32]从反面印证了 CH 值与青光眼视野进展之间的关系,该研究纳入患者 56 例 82 眼,根据 3a 以上视野变化将纳入患者分为 4 组,观察较慢进展组和快速进展组的角膜生物力学特征发现,快速进展组患者 CH 值 (8.4mmHg) 显著低于较慢进展组 (9.3mmHg)。上述研究结果提示,低 CH 值青光眼患者视野进展迅速,CH 与青光眼进展密切相关。因此,对于低 CH 值青光眼患者,临床随访中应该予以更多关注,采取更加积极的预防措施。

8 CH 与青光眼的治疗

青光眼的治疗是临床医师关注的重要问题,目前青光眼的治疗措施均是针对眼压进行的。因此探讨 CH 与眼压的关系对于指导青光眼的治疗有重要意义。研究表明,无论是通过药物还是手术实现的眼压降低均会影响角膜的生物力学参数 CH^[33]。2018 年,Zareei 等^[34]进行的一项回顾性观察性研究发现,正常人和青光眼患者的 CH 值与眼压均呈负相关,即低 CH 值与高眼压相关,反之亦然。Meda 等^[35]和 Wu 等^[36]研究均发现前列腺素药物治疗后青光眼患眼眼压降低而 CH 值增加。此外,Kaderli 等^[37]研究发现青光眼小梁切除术和青光眼阀植入术后 CH 值均升高。另有研究探索了其他青光眼手术引起的角膜生物力学的变化,如 Ahmed 青光眼瓣膜植入术后 3mo CH 值显著增加。

此外,CH 与治疗后的眼压降低的幅度有关。Bolivar 等^[38]评价了原发性开角型青光眼患者和高眼压症患者在接受药物治疗后 CH 的可能变化,结果发现低 CH 值青光眼患者用药后眼压降低幅度更大,Hirneiß 等^[39]研究也表明低 CH 值与选择性激光小梁成形术后眼压下降更大有关。说明 CH 可能预测患者对降眼压治疗的反应,即低 CH 值患者降眼压药物和青光眼术后眼压降低幅度更大。

9 小结

CH 可能是评估青光眼的潜在生物学标志物,低 CH 值与青光眼的发生进展密切相关。虽然 CH 对青光眼的具体作用仍需进一步研究,但低 CH 值与青光眼的病情进展显著相关已被证实,因此在管理青光眼和评估青光眼进展风险时应将 CH 考虑在内,尤其是低 CH 值伴高眼压的青光眼患者需要更多的关注和密切随访及更积极的治疗。

参考文献

- 1 Susanna BN, Ogata NG, Jammal AA, et al. Corneal biomechanics and visual field progression in eyes with seemingly well-controlled intraocular pressure. *Ophthalmology* 2019; 126(12): 1640-1646
- 2 Murtagh P, O'Brien C. Corneal hysteresis, intraocular pressure, and progression of glaucoma: Time for a "Hyst-Oric" Change in Clinical Practice? *J Clin Med* 2022; 11(10): 2895
- 3 Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, et al. A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2018; 187: 148-152
- 4 Zimprich L, Diedrich J, Bleeker A, et al. Corneal hysteresis as a biomarker of glaucoma: current insights. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 2255-2264
- 5 Muhammad Ahmad Khan, 郝蕴, 李贝, 等. 眼反应分析仪在角膜屈光手术中的应用. *中国医疗设备* 2016; 31(3): 76-79, 92
- 6 Roberts CJ, Mahmoud AM, Bons JP, et al. Introduction of two novel

- stiffness parameters and interpretation of air puff-induced biomechanical deformation parameters with a dynamic scheimpflug analyzer. *J Refract Surg* 2017; 33(4): 266-273
- 7 Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye* 2018; 32(5): 915-923
- 8 Pensyl D, Sullivan - Mee M, Torres - Monte M, et al. Combining corneal hysteresis with central corneal thickness and intraocular pressure for glaucoma risk assessment. *Eye* 2012; 26(10): 1349-1356
- 9 Jiménez - Santos MA, Saézn - Francés F, Sánchez - Jean R, et al. Synergic effect of corneal hysteresis and central corneal thickness in the risk of early-stage primary open-angle glaucoma progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(9): 2743-2751
- 10 Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120(8): 1533-1540
- 11 Potop V, Corbu C, Coviltir V, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect—a review. *Rom J Ophthalmol* 2019; 63(4): 321-326
- 12 Lanzagorta - Aresti A, Perez - Lopez M, Palacios - Pozo E, et al. Relationship between corneal hysteresis and lamina cribrosa displacement after medical reduction of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(3): 290-294
- 13 Lee KM, Kim TW, Lee EJ, et al. Association of corneal hysteresis with lamina cribrosa curvature in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(13): 4171-4177
- 14 何理焯, 梁亮, 朱梦男. 角膜滞后量在青光眼诊断和治疗中的应用价值. *中华眼科杂志* 2017; 53(2): 140-143
- 15 Gizzi C, Cellini M, Campos EC. *In vivo* assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 481-492
- 16 Tian HJ, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater* 2017; 55: 340-348
- 17 Abitbol O, Bouden J, Doan S, et al. Corneal hysteresis measured with the ocular response analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(1): 116-119
- 18 Del Buey - Sayas MÁ, Lanchares - Sancho E, Campins - Falcó P, et al. Corneal biomechanical parameters and central corneal thickness in glaucoma patients, glaucoma suspects, and a healthy population. *J Clin Med* 2021; 10(12): 2637
- 19 Kaushik S, Pandav SS, Banger A, et al. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 840-849.e2
- 20 Narayanaswamy A, Su DH, Baskaran M, et al. Comparison of ocular response analyzer parameters in Chinese subjects with primary angle-closure and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(4): 429-434
- 21 Grise - Dulac A, Saad A, Abitbol O, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma* 2012; 21(7): 486-489
- 22 Yazgan S, Celik U, Alagöz N, et al. Corneal biomechanical comparison of pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma and healthy subjects. *Curr Eye Res* 2015; 40(5): 470-475
- 23 Xu GH, Weinreb RN, Leung CKS. Optic nerve head deformation in glaucoma: the temporal relationship between optic nerve head surface depression and retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2362-2370

- 24 Khawaja AP, Chan MPY, Broadway DC, *et al.* Corneal biomechanical properties and glaucoma-related quantitative traits in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 117-124
- 25 Prata TS, Lima VC, Guedes LM, *et al.* Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(7): 682-688
- 26 Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(5):735-738
- 27 Xu GH, Chen ZL. Corneal hysteresis as a risk factor for optic nerve head surface depression and retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma patients. *Sci Rep* 2021; 11: 11677
- 28 Zhang CW, Tatham AJ, Abe RY, *et al.* Corneal hysteresis and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016; 166: 29-36
- 29 Park K, Shin J, Lee J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 7
- 30 Potop V, Coviltir V, Schmitzer S, *et al.* The relationship between corneal hysteresis and retinal ganglion cells - A step forward in early glaucoma diagnosis. *Med Sci Monit* 2020; 26: e924672
- 31 Bolivar G, Sanchez-Barahona C, Ketabi S, *et al.* Corneal factors associated with the amount of visual field damage in eyes with newly diagnosed, untreated, open-angle glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2021; 10(3): 669-676
- 32 Hong Y, Shoji N, Morita T, *et al.* Comparison of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma patients with different visual field progression speed. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(7): 973-978
- 33 Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(2): 96-102
- 34 Zareei A, Razeghinejad MR, Salouti R. Corneal biomechanical properties and thickness in primary congenital glaucoma and normal eyes: a comparative study. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018; 7(2): 68-72
- 35 Meda R, Wang QQ, Paoloni D, *et al.* The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(2): 120-125
- 36 Wu N, Chen YH, Yang YP, *et al.* The changes of corneal biomechanical properties with long-term treatment of prostaglandin analogue measured by Corvis ST. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 422
- 37 Kaderli A, Demirok G, Kaderli ST, *et al.* Effect of trabeculectomy and Ahmed glaucoma valve implantation surgery on corneal biomechanical changes. *Int Ophthalmol* 2020; 40(8): 1941-1947
- 38 Bolívar G, Sánchez-Barahona C, Teus M, *et al.* Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(6): e495-e498
- 39 Hirneiß C, Sekura K, Brandlhuber U, *et al.* Corneal biomechanics predict the outcome of selective laser trabeculoplasty in medically uncontrolled glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(10): 2383-2388