

常年过敏性结膜炎和春季角结膜炎患者角膜生物力学的变化

李天坤 包芳军 洪雨欣 于新新 戴琦 傅亚娜

【摘要】目的 探讨常年过敏性结膜炎(PAC)和春季角结膜炎(VKC)患者角膜生物力学的特征和变化。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2021 年 2 月在温州医科大学附属眼视光医院杭州院区就诊的过敏性结膜炎患者 39 例 78 眼,其中 PAC 患者 22 例 44 眼(PAC 组),VKC 患者 17 例 34 眼(VKC 组);另选取同期本院健康员工及家属 23 例 46 眼作为对照组。采用可视化角膜生物力学分析仪测量受试者双眼的角膜生物力学参数,包括角膜硬度参数(SP-A1)、整合半径(IR)、1 mm 水平位置最大形变振幅率(DAR₁)、2 mm 水平位置最大形变振幅率(DAR₂)、最大形变幅度(DA)、峰距(PD)、Corvis 角膜生物力学指数(CBI)以及矫正生物力学因素的指标包括矫正生物力学因素的眼压(bIOP)和中央角膜厚度(CCT)。以 bIOP 和 CCT 为协变量,构建线性混合效应模型分析 3 组间 SP-A1、IR、DAR₁、DAR₂、DA、PD 的差异,两两比较采用 Bonferroni 校正;构建广义估计方程分析 3 组间 CBI 的差异。**结果** 3 组受试者 SP-A1、DAR₁、DAR₂、PD、bIOP 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两两比较发现,PAC 组患者 SP-A1、PD 均低于对照组,VKC 组患者 SP-A1、DAR₁、DAR₂、PD、bIOP 均低于对照组,PAC 组 bIOP 高于 VKC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** PAC 和 VKC 患者均表现出角膜硬度的降低,而 VKC 患者还出现了角膜黏弹特性的改变,VKC 相比 PAC 有更高的发生圆锥角膜的风险。相对于 PAC 患者,VKC 患者更有必要定期进行角膜生物力学的检测,以及时发现和预防圆锥角膜的发生。

【关键词】 角膜生物力学 常年性过敏性结膜炎 春季角结膜炎 可视化角膜生物力学分析仪

Changes of corneal biomechanics in perennial allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis LI Tiankun, BAO Fangjun, HONG Yuxin, YU Xinxin, DAI Qi, FU Yana. Corneal and Refractive Center, Hangzhou Branch of the Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Hangzhou 310020, China

Corresponding author: FU Yana, E-mail: 27771310@qq.com

【Abstract】Objective To investigate changes of corneal biomechanical parameters in perennial allergic conjunctivitis (PAC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC). **Methods** Twenty-two PAC patients (44 eyes), 17 VKC patients (34 eyes) and 23 healthy subjects (46 eyes) were recruited from Hangzhou Branch of the Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University from August 2019 to February 2021. Corneal biomechanical parameters including SP-A1, IR, DAR₁, DAR₂, DA, PD, CBI, bIOP and CCT were measured by Corvis ST. The SP-A1, IR, DAR₁, DAR₂, DA, PD were analyzed using the linear mixed effects model with CCT and bIOP as covariates. Bonferroni correction was adopted, a generalized estimation equation was used to analyze the difference of CBI among 3 groups. **Results** Differences in SP-A1, DAR₁, DAR₂, PD, bIOP among three groups were significant (all $P < 0.05$). SP-A1 and PD in PAC and VKC group were at a lower level compared with the control group. SP-A1, DAR₁, DAR₂, PD, bIOP in VKC group were lower than those of the control group. The bIOP in PAC group was significantly higher compared with the VKC group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Both PAC and VKC patients showed decreased corneal stiffness. Significant changes of corneal viscoelasticity showed in VKC patients indicating a higher risk of keratoconus compared with PAC patients. Compared to PAC patients the analysis of corneal biomechanical parameters is of higher value to VKC patients in detecting early signs of keratoconus.

【Key words】 Corneal biomechanics Perennial allergic conjunctivitis Vernal keratoconjunctivitis Corvis ST

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.13.2021-1601

基金项目:国家自然科学基金项目(31771020);浙江省自然科学基金项目(LQ18H120007);浙江省新苗人才计划(2021R413005)

作者单位:310020 温州医科大学附属眼视光医院杭州院区角膜与屈光中心(李天坤、包芳军、洪雨欣、于新新、戴琦),干眼专科(傅亚娜)

通信作者:傅亚娜, E-mail: 27771310@qq.com

过敏性结膜炎在儿童和青少年人群中发病率较高,其中最常见的是 I 型超敏免疫反应介导的季节性过敏性结膜炎(seasonal allergic conjunctivitis, SAC),当 SAC 迁延不愈,易变成常年过敏性结膜炎(perennial allergic conjunctivitis, PAC)。而 IV 型超敏反应和 I 型超敏反应共同介导的春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)发病率虽然较低,但由于其病情严重,往往累及角膜,易造成圆锥角膜、角膜炎症等并发症^[1-2]。研究发现过敏性结膜炎患儿圆锥角膜发病率明显增加,其中以 VKC 患儿发病率最高,可达 15%^[3]。过敏性结膜炎被认为是圆锥角膜的危险因素,其可能的作用机制是长期揉眼导致眼表的炎症介质如基质金属蛋白酶 9、IL-4、IL-5、IL-10、IFN- γ 等释放增加,促进角膜细胞凋亡,导致角膜变薄、角膜硬度降低和组织重塑,从而改变角膜的曲率^[4-5]。角膜变薄和角膜曲率增加是圆锥角膜的临床特征性表现。但近年来的研究发现角膜生物力学性质的改变是圆锥角膜发生的根本原因,它的发生要更早于临床表现,因此也被作为圆锥角膜筛查和早期诊断的指标之一。目前仅有少量的文献报道了 VKC 患者的角膜生物力学的改变^[6],对于同样存在长期揉眼的 PAC 患者的角膜生物力学指标是否发生与 VKC 患者类似的改变,缺乏相关研究。可视化角膜生物力学分析仪(corneal visualization scheimpflug technology, Corvis ST)是一种联合 Scheimpflug 高速摄像和气冲冲压技术测量角膜生物力学的新设备,能实时动态记录角膜受压形变的整个过程,生成形变参数以反映角膜的生物力学特性。本研究应用 Corvis ST 测量 PAC、VKC 和正常对照组患者的角膜生物力学参数,探讨 PAC 和 VKC 患者角膜生物力学的特征和变化。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2019 年 8 月至 2021 年 2 月在温州医科大学附属眼视光医院杭州院区就诊的过敏性结膜炎患者 39 例 78 眼,其中 PAC 患者 22 例 44 眼(PAC 组),VKC 患者 17 例 34 眼(VKC 组)。PAC 组男 11 例 22 眼,女 11 例 22 眼;年龄 5~35(18.14 $\pm$ 12.85)岁。VKC 组男 8 例 16 眼,女 9 例 18 眼;年龄 7~35(15.64 $\pm$ 11.75)岁。选取同期本院健康员工及家属 23 例 46 眼作为对照组,男 11 例 22 眼,女 12 例 24 眼;年龄 13~26(18.96 $\pm$ 3.69)岁。3 组受试者性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。纳入标准:PAC 组:(1)年龄 <35 周岁;(2)符合 PAC 的诊断标准^[7],即患者主诉眼痒或眼红,症状不仅仅发生在春季和夏季,病程 ≥ 1 年;(3)裂隙灯检查有

结膜充血、结膜乳头、结膜滤泡等体征。VKC 组:(1)年龄 <35 周岁;(2)符合 VKC 的诊断标准^[7],即患者主诉眼部奇痒,伴有或不伴有畏光、异物感、流泪症状;(3)裂隙灯检查,上睑结膜出现铺路石样巨大乳头、Trantas 结节、 $>1/2$ 周的角膜缘胶质样病变。对照组:年龄 <35 周岁,排除过敏性疾病史。排除标准:(1)合并有其他眼科疾病;(2)有眼部手术史;(3)近期有隐形眼镜配戴史;(4)有中高度屈光不正(等效球镜 >3.00 D)^[8];(5)眼压 >21 mmHg;(6)合并全身或精神系统疾病者。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有入选者均签署知情同意书。

1.2 检查方法 应用 Corvis ST(德国 OCULUS Optikgerate GmbH 公司,型号:72100,软件编号:1.5 r1902)检测受试者的角膜生物力学参数。Corvis ST 配备高速 Scheimpflug 照相机以超过 4 300 帧/s 的速度捕捉并分析角膜对吹气脉冲产生的形变,并在第一个平坦阶段、最高凹度阶段和第二个平坦阶段收集反映角膜生物力学性质的相关形变参数:包括角膜硬度参数(stiffness parameter-A1, SP-A1)、整合半径(integrated radius, IR),1 mm 水平位置最大形变振幅率(maximum deformation amplitude ratio at 1 mm, DAR₁)、2 mm 水平位置最大形变振幅率(maximum deformation amplitude ratio at 2 mm, DAR₂)、最大形变幅度(deformation amplitude, DA)、峰距(distance between both non-deformed peaks, PD)、Corvis 角膜生物力学指数(Corvis biomechanical index, CBI)、矫正生物力学因素的眼压(biomechanical corrected intraocular pressure, bIOP)。Corvis ST 还可根据气压脉冲大小、第一次及第二次压平时间获得眼压值,并提供基于角膜厚度的矫正眼压值。根据初始状态中央水平截面图测量截面角膜顶点处角膜前后表面垂直距离,得到中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)值。每例受试者均重复测量 3 次,每次测量时间间隔 1 min,只有被机器评级为“OK”的测量结果才能纳入研究,取平均值进行统计^[9]。每次测量均由同一位有经验的测量者进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。构建线性混合效应模型分析 3 组间 bIOP、CCT 的差异,两两比较采用 Bonferroni 校正。进一步以 bIOP 和 CCT 为协变量,构建线性混合效应模型分析 3 组间 SP-A1、IR、DAR₁、DAR₂、DA、PD 的差异,两两比较采用 Bonferroni 校正;构建广义估计方程分析 3 组间 CBI 的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组受试者 SP-A1、DAR₁、DAR₂、PD、bIOP 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两两比较发现,PAC 组患者 SP-A1、PD 均低于对照组,VKC 组患者 SP-A1、DAR₁、DAR₂、PD、bIOP 均低于对照组,PAC 组患者 bIOP 高于 VKC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3 组受试者 IR、DA 和 CBI 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

3 讨论

研究发现 VKC 患者圆锥角膜的高发生率与炎症和揉眼有关^[10-11]。眼部剧烈瘙痒导致的揉眼,会对角膜产生明显的剪切力,升高局部温度,可通过多种途径导致角膜硬度降低^[12-14]。PAC 和 VKC 同样具有剧烈瘙痒的症状,但是据调查在欧洲等 PAC 高发地区却并没有出现圆锥角膜发生率显著增加^[15],这提示 PAC 和 VKC 对角膜生物力学的改变可能存在一些区别。关于过敏性结膜炎患者的角膜生物力学的研究并不多见。Emre 等^[16]采用眼反应分析仪分析 VKC 患者的角膜生物力学的变化,发现角膜阻力系数(CRF)这一反映角膜弹性的参数发生了显著的变化,该结果与本研究 VKC 组 DAR₂、DAR₁ 的变化相吻合。本研究使用了 Corvis ST 设备,并采用软件更新后得到的最新参数进行研究,其重复性较旧参数明显提高^[17]。其中 SP-A1 能够灵敏地监测角膜生物力学的变化,区分亚临床的圆锥角膜与正常眼的诊断效能较好^[17]。本研究结果表明,与对照组比较,PAC 组和 VKC 组患者 SP-A1 均下降,而 PAC 组和 VKC 组 SP-A1 比较差异无统计学意义,表明 PAC 和 VKC 患者的

角膜硬度下降的程度类似。另一方面,VKC 组患者角膜黏弹性参数 DAR₁、DAR₂ 均低于对照组,而 PAC 组与对照组相比则差异均无统计学意义,说明了 VKC 组的角膜生物力学特性出现了更广泛的改变,这可能是 VKC 发生圆锥角膜风险增加的因素之一。

PAC 是 IgE 介导的 I 型超敏反应。肥大细胞及活化的嗜酸性粒细胞释放一系列血管活性因子、酶和上皮毒性因子,导致角膜上皮和基底膜的破坏、角膜 IV 型胶原的降解,从而使角膜的硬度降低^[4-5,13,18-19]。除了上述 I 型超敏反应之外,VKC 同时伴有 T 细胞介导的 IV 型超敏反应。Th1 细胞释放多种细胞因子使巨噬细胞活化,进一步释放 IL-1、IL-6 等多种炎症因子,促进基质金属蛋白酶的释放,加速角膜基质细胞凋亡,导致角膜厚度变薄^[20-21]。因此,除揉眼之外,VKC 和 PAC 本身的致病机制不同,也会导致两者角膜结构的破坏程度不同,最终导致不同的角膜生物力学的改变。

影响角膜生物力学的因素有很多,比如年龄、屈光度、眼压、角膜厚度等。Vinciguerra 等^[22]证实 CCT 及 bIOP 与角膜硬度等角膜生物力学参数具有相关性,影响角膜生物力学性能的基本参数。本文的纳入人群限制了年龄和屈光度等因素,同时以构建线性混合效应模型和广义估计方程作为统计方法,以 CCT 及 bIOP 作为协变量进行分析,最大程度去除了这些因素可能对结果产生的影响。

综上所述,PAC 和 VKC 患者均表现出角膜硬度的降低,而 VKC 患者还出现了角膜黏弹性的变化,说明 VKC 相比 PAC 有更高的发生圆锥角膜的风险。相对于 PAC 患者,VKC 患者更有必要定期进行角膜生物力学的检测,以及时发现和预防圆锥角膜的发生。

表 1 3 组受试者角膜生物力学参数比较

组别	<i>n</i>	SP-A1	IR(mm ⁻¹)	DAR ₁	DAR ₂	DA(mm)
PAC 组	44	98.933 ± 16.632*	8.931 ± 1.121	1.546 ± 0.051	4.253 ± 0.469	1.054 ± 0.099
VKC 组	34	96.168 ± 22.005*	8.716 ± 0.965	1.533 ± 0.044*	4.156 ± 0.434*	1.049 ± 0.097
对照组	46	104.259 ± 18.014	8.909 ± 1.295	1.559 ± 0.058	4.364 ± 0.516	1.050 ± 0.105
<i>P</i> 值		0.000	0.568	0.003	0.020	0.920

组别	<i>n</i>	PD(mm)	CBI	bIOP(mmHg)	CCT(μm)
PAC 组	44	4.816 ± 0.297*	0.119(0.007, 0.603)	15.402 ± 2.144 ^Δ	547.643 ± 37.835
VKC 组	34	4.820 ± 0.228*	0.147(0.002, 0.398)	13.712 ± 1.936*	555.352 ± 42.057
对照组	46	4.979 ± 0.286	0.214(0.010, 0.512)	15.557 ± 2.274	544.373 ± 34.421
<i>P</i> 值		0.002	0.754	0.001	0.480

注:PAC 为常年过敏性结膜炎;VKC 为春季角结膜炎;SP-A1 为角膜硬度参数;IR 为整合半径;DAR₁ 为 1 mm 水平位置最大形变振幅率;DAR₂ 为 2 mm 水平位置最大形变振幅率;DA 为最大形变幅度;PD 为峰距;CBI 为 Corvis 角膜生物力学指数;bIOP 为矫正生物力学因素的眼压;CCT 为中央角膜厚度;与对照组比较,* $P < 0.05$;与 VKC 组比较,^Δ $P < 0.05$

4 参考文献

- [1] Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review[J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(2):133–147. DOI:10.1111/j.1755-3768.2008.01347.x.
- [2] Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, et al. Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(11):2018–2023. DOI:10.1016/s0161-6420(02)01218-6.
- [3] Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15(5):489–494. DOI:10.1097/ACI.0000000000000202.
- [4] Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics—a review [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017, 37(3):240–252. DOI:10.1111/opo.12345.
- [5] Leonardi A. The central role of conjunctival mast cells in the pathogenesis of ocular allergy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002, 2(4): 325–331. DOI:10.1007/s11882-002-0061-7.
- [6] Emre S, Baser E, Ozturk B, et al. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(2):555–558. DOI:10.1007/s00417-012-2089-2.
- [7] La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39: 18. DOI:10.1186/1824-7288-39-18.
- [8] Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Azimi A, et al. Corneal biomechanical properties in varying severities of myopia[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:595330. DOI:10.3389/fbioe.2020.595330.
- [9] Matsuura M, Murata H, Fujino Y, et al. Repeatability of the novel intraocular pressure measurement from Corvis ST[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(3):48. DOI:10.1167/tvst.8.3.48.
- [10] Totan Y, Hepsen IF, Cekic O, et al. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(4):824–827. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00664-3.
- [11] Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(8):834–836. DOI:10.1136/bjo.84.8.834.
- [12] Liu WC, Lee SM, Graham AD, et al. Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure[J]. *Cornea*, 2011, 30(8):855–860. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182032b21.
- [13] Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(5):526–534. DOI:10.1097/ACI.0000000000000571.
- [14] McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2012, 35(4):148–154. DOI:10.1016/j.clae.2012.01.001.
- [15] Ahmed AS, El-Agha MH, Khaled MO, et al. The prevalence of keratoconus in children with allergic eye disease in an Egyptian population[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020:1120672120942691. DOI:10.1177/1120672120942691.
- [16] Emre S, Başer E, Oztürk B, et al. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251:555–558. DOI:10.1007/s00417-012-2089-2.
- [17] Yang K, Xu L, Fan Q, et al. Repeatability and comparison of new Corvis ST parameters in normal and keratoconus eyes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):15379. DOI:10.1038/s41598-019-51502-4.
- [18] Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(6):470–473. DOI:10.2500/aap.2019.40.4274.
- [19] Ma J, Wang Y, Wei P, et al. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders[J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(6):851–861. DOI:10.1016/j.survophthal.2018.05.004.
- [20] Vichayanond P, Pacharn P, Pleyer U, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(4):314–322. DOI:10.1111/pai.12197.
- [21] Gautam V, Chaudhary M, Sharma AK, et al. Topographic corneal changes in children with vernal keratoconjunctivitis: a report from Kathmandu, Nepal[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(6): 461–465. DOI:10.1016/j.clae.2015.05.013.
- [22] Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, et al. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients[J]. *J Refract Surg*, 2016, 32(8): 550–561. DOI:10.3928/1081597X-20160524-01.

(收稿日期:2021-05-21)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 1376 页)

- canalicular export of accumulated bile[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:522. DOI:10.3389/fphar.2019.00522.
- [35] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97–101. DOI:10.1038/nature12347.
- [36] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL #3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with

cirrhosis: a randomized, controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2014,147(6):1327–1337. DOI:10.1053/j.gastro.2014.08.031.

- [37] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy:a randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6):1727–1738. DOI:10.1002/hep.29306.

(收稿日期:2021-03-19)

(本文编辑:陈丽)