

明显。(2)从国际和国内所发表的医学论文总体看,不管是发表数量还是被引篇次都是临床医学和基础医学具有一定的优势。相对较弱的是中医中药、预防医学和卫生学。中医中药是我国的特色学科,预防医学卫生学是关系民生健康长寿的保障,我们应加强这些方面的研究工作。(3)在国际数据系列中,ISTP 收录的是国际会议论文,2008 年我国医学的国际会议论文数只有 1291 篇,占全国此类数的 0.5%。说明我国医务工作者参加国际会议较少,和国际同行的交流不太多。为了提高我们的研究和临床实践水平,需要加强国际交流。(4)我国 2008 年的 SCI 论文数中,有 1195 篇是发表在我国 10 种英文版中,占全部医学 SCI 论文的 9.2%。而我国 SCI 论文在中国科技期刊中发表的论文数已占全部 SCI 论文的 22.5%,究其原因我国医学期刊被国际检索系统收录数量少造成的,而 SCI 检索系统对收录的期刊有较为严密的考核标准,因此,办好我国科技期刊特别是英文版期刊,使中国更多的期刊走向世界应是我们努力的工作。(5)论文发表数主要集中于具一定学科优势,医疗资源丰富的大医院和医学高校。以 2008 SCIE 计,就医院而言,全国数千家医疗单位中,只有 419 家有论文发表,仅发表 1 篇的医院 166 所,2 篇 52 所,3 篇 27 所,4 篇 14 所,即是说,发表 5 篇以下的医院达 259 家,占发表单位数的 61.8%。而发表论文数前 20 位的总数就达 3105 篇,占全部的 44%。(6)从我国被 SCI 收录的医学论文看,数量最多的是药理学类,2008 年已有 2382 篇被收录,占世界 216 种药学期刊论文 29418 篇的 8.1%,达千篇的还有神经科学和肿瘤学。

在各主题学科中,论文比例超 10% 的有男科学和结合和补充医学;学科论文被引比达 50% 的有急救医学和行为科学,达 30% 已有 36 个学科。所有这些都显示出我国医学研究在国际取得的成绩和产生的影响。但我们还需努力,一般来说,影响因子高的期刊对外的影响都比较大,但在此类刊中发表论文的难度也大,从 2008 年看,我国医学科技工作者在此类刊中发表的论文数还较少,以文献类型 Article、Review 计,在各学科影响因子居首位期刊中我国的发表总数还不到 100 篇,所占比例不到 1%。

(注:本文数据主要采集自可进行国际比较,并能进行学术指标评估的 THOMSON 公司出产的 SCI 数据。以上文字和表中所列据 SCI 数,是作者根据这些系统提供的数据加工整理产生的。因学科交叉,部分学科论文数是重复计算)。

参考文献

- 1 Thomson Scientific 2008. ISI Web of Knowledge: Web of Science (DB/OL). Available at http://portal.isiknowledge.com/web_of_science
- 2 Thomson Scientific 2008. ISI Web of Knowledge (DB/OL), journal citation reports 2008. Available at http://portal.isiknowledge.com/journal_citation_reports
- 3 Thomson Scientific ISI 主题学科分类 (DB/OL), Available at <http://portal.isiknowledge.com>
- 4 [http://www.thomsonscientific.com.cn/Web_of_science \(DB/OL\)](http://www.thomsonscientific.com.cn/Web_of_science(DB/OL)), Journal selection process
- 5 中国科学技术信息研究所. 2009 版中国科技期刊引证报告(核心版). 北京:科技文献出版社,2009
- 6 中国科学技术信息研究所. 2008 中国科技论文统计与分析(年度研究报告). 北京:科技文献出版社,2010

(收稿:2010-03-29)

正常角膜、亚临床圆锥角膜及圆锥角膜 角膜生物力学的临床研究

汪晓瑜 陈世豪 王勤美 黄锦海

摘要 目的 比较正常角膜、亚临床圆锥角膜及圆锥角膜的角膜滞后性(CH)和角膜阻力因子(CRF),探讨 CH 及 CRF 与亚临床圆锥角膜的关系及在圆锥角膜诊断中的作用。**方法** 病例对照研究。圆锥角膜 25 眼作为圆锥角膜组,临床前期圆锥角膜 10 眼为亚临床圆锥角膜组,欲行近视激光手术者 39 眼为对照组。用眼反应分析仪(ORA)测定各组眼的 CH 及 CRF,并进行比较分析。组间 CH 及 CRF 比较采用单因素方差分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** CH 与 CRF 在正常对照组为

作者单位:325000 温州医学院

通讯作者:王勤美,电子邮箱:wqm55@hotmail.com

10.14 ± 1.34mmHg 和 9.68 ± 1.66mmHg、亚临床圆锥角膜组为 8.94 ± 0.88mmHg 和 8.63 ± 1.28mmHg 及圆锥角膜组 7.56 ± 1.16mmHg 和 6.68 ± 1.30mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 逐渐下降;CH 与 CRF 在正常对照组明显高于圆锥角膜组及亚临床圆锥角膜组 ($P < 0.01$);相关分析中,CH 与 CRF 在正常角膜组与最小角膜厚度相关 ($r = 0.344, P = 0.032$),在圆锥角膜与亚临床圆锥角膜中与各项角膜参数均不相关 ($P > 0.05$)。圆锥角膜的 CH 和 CRF 的 ROC 曲线下面积为 0.944 ± 0.26 和 0.942 ± 0.31,具有统计学意义。**结论** 亚临床圆锥角膜及圆锥角膜的 CH 和 CRF 较正常组明显下降,CH 和 CRF 对于圆锥角膜有诊断意义,对于亚临床圆锥角膜有提示作用;对屈光手术患者术前进行角膜生物力学测量有助于检测亚临床圆锥角膜,减少手术并发症。

关键词 角膜 圆锥角膜 亚临床圆锥角膜 亚临床 生物力学

A Study on Cornea Biomechanical Properties in Keratoconus, Subclinical Keratoconus and Normal Corneas. Wang Xiaoyu, Chen Shihao, Wang Qinmei, Huang Jinhai. WenZhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To compare the corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) measured with the ocular response analyzer (ORA) in keratoconus, subclinical keratoconus and normal corneas. **Methods** It was a case-control study. We randomly selected 39 normal corneas, 10 subclinical keratoconus and 29 keratoconus in the same period in the study. CH and CRF were compared among groups and the areas under ROC curves of the CH and CRF were calculated. **Results** The mean CH and CRF were 10.14 ± 1.34mmHg and 9.68 ± 1.66mmHg in normal eyes, 8.94 ± 0.88mmHg and 8.63 ± 1.28mmHg in subclinical keratoconus, and 7.56 ± 1.16mmHg and 6.68 ± 1.30mmHg (1mmHg = 0.133kPa) in keratoconus. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). In linear regression analysis, CH and CRF were correlated with minimum corneal thickness in normal eyes ($r = 0.344, P = 0.032$). The areas under ROC curves of the CH and CRF were 0.944 ± 0.26 and 0.942 ± 0.31. **Conclusions** The CH and CRF were significantly lower in keratoconic eyes and subclinical keratoconus than in normal eyes. CH and CRF may be as indicators for detecting keratoconus and subclinical keratoconus.

Key words Cornea; Keratoconus; Subclinical keratoconus; Biomechanics; ROC curve

圆锥角膜是不伴有炎症反应的以角膜基质层进行性变薄、向前突出,引起不规则近视散光 and 不同程度矫正视力下降为特征性疾病。圆锥角膜的发病率在 0.05% ~ 0.23% 之间不等,性别差异不明显^[1,2]。临床上成熟期及进展期圆锥角膜诊断并不困难,但对于矫正视力正常的亚临床期和初期圆锥角膜的诊断还是一个难题^[3]。近年来有研究表明,医源性圆锥角膜的发病率在进行了屈光手术人群中有所上升,可能与角膜屈光手术刺激隐性患者进入活动期或进展期有关^[4-7]。因此将亚临床圆锥角膜患者从屈光手术候选人中排除成为了当务之急。目前,诊断圆锥角膜的辅助方法主要是角膜地形图学,但是因为其容易受到泪膜、眼表疾病、及角膜接触镜佩戴的影响,对于早期圆锥角膜和亚临床圆锥角膜的诊断具有一定的局限性^[8]。圆锥角膜角膜厚度逐渐变薄、角膜形态和结构改变、角膜生物力学也发生变化。眼反应分析仪 (ocular response analyzer, ORA) 能够在不接触角膜的情况下测量角膜滞后性 (corneal hysteresis, CH) 和阻力因子量 (corneal resistance factor, CRF) 反映角膜的生物力学特性。本文比较研究了正常角膜、亚临床圆锥角膜和圆锥角膜的 CH 及 CRF,探讨 CH 及 CRF 与圆锥角膜和亚临床圆锥角膜的关系及对圆锥角膜诊断中的作用。

材料与方法

1. 研究对象:2008 年 10 月 ~ 2009 年 9 月就诊于温州医学院附属眼视光医院圆锥角膜 25 眼,亚临床圆锥角膜 10 眼,欲行近视激光手术者 39 眼 (对照组)。圆锥角膜患者除去角膜地形图的特征性表现外还至少有一项以下临床体征:Axenfeld 征、Munson 征、Vogt 条纹、Fleischer 环、Rizutti's 征、角膜顶部瘢痕、角膜顶点变薄 (裂隙灯)、角膜水肿^[9,10];临床前期圆锥角膜患者:无圆锥角膜临床体征,最佳矫正视力 ≥ 20/20,角膜地形图有特征性的形态改变;下方与上方 3mm 角膜屈光度差值 > 1.26D; 同一患者双眼角膜 SimK 差值 > 0.92D 等^[5,9]。所有入组者均排除眼部其他疾病及外伤、手术史,隐形眼镜配戴者需停止配戴硬镜 1 个月以上;软镜 1 周以上。

2. 检查项目:所有患者均经过病史采集,家族史,裂隙灯显微镜检查、眼底检查、检影检查、主觉验光、Pentacam 眼前节分析仪测量角膜前表面曲率、角膜散光、最小角膜厚度、ORA 测量 CH 和 CRF。ORA (美国 Reichert 公司) 是采用双向压平技术来测量角膜生物力学的仪器。通过射向角膜中央 3mm 的一束喷射气流先后将角膜压平 2 次,2 次角膜压平的压力差为 CH,为角膜滞后性;在此基础上,ORA 通过自身软件计算出 CRF:角膜阻力因子,表示角膜抵抗外力的能力。Pentacam 与 ORA 检查时,受试者坐位,固定合适头位,嘱患者睁大双眼,固视前方指示灯,并于患者眨眼后 6s 之内完成测量,每只眼测量 3 次。

3. 统计学分析方法:结果使用 SPSS16.0 软件进行统计学分析及绘图。组间 CH、CRF、最小角膜厚度,使用单因素方差

分析比较差异,对各组的 CH、CRF、最小角膜厚度(μm)、角膜曲率(D)及角膜散光(D)进行相关及回归分析,绘制 CH 及 CRF 受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线。

结 果

1. 各组角膜的形态学参数:研究测量的角膜形态学参数包括:最小角膜厚度(角膜最薄点厚度)、角膜曲率(最大与最小子午线角膜曲率平均值)、角膜散光(表 1)。

表 1 各组最小角膜厚度(μm)、角膜曲率(D)及角膜散光(D)($\bar{x} \pm s$)

组别	n	最小角膜厚度 (μm)	角膜曲率 (D)	角膜散光 (D)
对照组	39	528.97 $\pm$ 27.27	43.54 $\pm$ 1.54	0.99 $\pm$ 0.52
亚临床圆锥角膜组	10	500.17 $\pm$ 30.75	44.22 $\pm$ 1.98	1.05 $\pm$ 0.65
圆锥角膜组	20	465.76 $\pm$ 30.27	47.43 $\pm$ 3.19	3.91 $\pm$ 2.34

2. 组间 CH、CRF、最小角膜厚度及角膜厚度差比较:CH 和 CRF 在圆锥角膜组为 7.56 $\pm$ 1.16mmHg 和 6.68 $\pm$ 1.30mmHg(1mmHg = 0.133kPa)、亚临床圆锥角膜组 8.94 $\pm$ 0.88mmHg 和 8.63 $\pm$ 1.28mmHg 及对照组 10.14 $\pm$ 1.34mmHg 和 9.68 $\pm$ 1.66mmHg(表 2),绘制各组之间 CH 和 CRF 的箱式图(图 1),CH 与 CRF 在正常对照组、亚临床组及圆锥角膜组成下降趋势。圆锥角膜组的 CH 和 CRF 与亚临床圆锥角膜组及对照组相比具有统计学意义($P < 0.01$;方差分析,组间比较用 Bonferroni 法,下同);最小角膜厚度圆锥角膜组的为 465.76 $\pm$ 30.27 μm 与亚临床圆锥角膜组的 500.17 $\pm$ 30.75 μm 及对照组的 528.97 $\pm$ 27.27 μm 相比具有统计学意义;角膜曲率在圆锥角膜组(47.43 $\pm$ 3.19)D 与亚临床圆锥角膜组(44.22 $\pm$ 1.98)D 之间及圆锥角膜组与对照组(45.54 $\pm$ 1.54)D 间相比具有统计学意义($P < 0.05$)而亚临床圆锥角膜组与对照组之间没有明显统计学差异($P = 1.0$)。角膜散光也表现出相同的趋势在圆锥角膜组(3.91 $\pm$ 1.54)D 与亚临床圆锥角膜组(1.05 $\pm$ 0.65)D 之间及圆锥角膜组与对照组(0.99 $\pm$ 0.52)D 间相比具有统计学意义($P < 0.01$)而亚临床圆锥角膜组与对照组之间没有明显统计学差异($P = 1.0$)。

表 2 各组 CH、CRF 的平均值(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CH	CRF
对照组	39	10.14 $\pm$ 1.34	9.68 $\pm$ 1.66
亚临床圆锥角膜组	10	8.94 $\pm$ 0.88	8.63 $\pm$ 1.28
圆锥角膜组	20	7.56 $\pm$ 1.17	6.69 $\pm$ 1.3

1mmHg = 0.133kPa

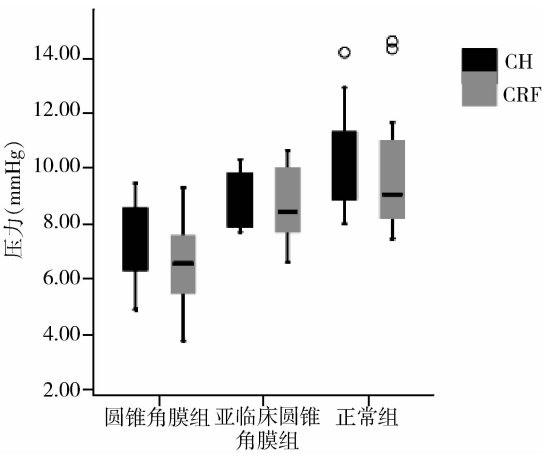


图 1 圆锥角膜、亚临床圆锥角膜及正常角膜 CH、CRF 箱式图

对各组的 CH、CRF、最小角膜厚度、角膜曲率及角膜散光进行相关分析,发现正常角膜的 CH 与最小角膜厚度相关($r = 0.344, P = 0.032$)与角膜曲率及角膜散光不相关($P > 0.05$);CRF 的结果类似:与最小角膜厚度相关($r = 0.421, P < 0.01$)与角膜曲率及角膜散光不相关($P > 0.05$)。而在亚临床角膜组及圆锥角膜组显示 CH 与 CRF 与最小角膜厚度、角膜曲率及角膜散光均不相关($P > 0.05$)。对圆锥角膜和正常角膜的 CH 和 CRF 做 ROC 曲线分析(图 2),两者的 ROC 曲线下面积为 0.944 $\pm$ 0.026 和 0.942 $\pm$ 0.031(表 3)。

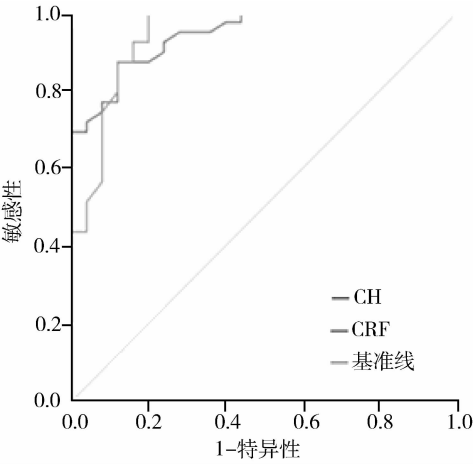


图 2 圆锥角膜 CH、CRF 受试者工作特征(ROC)曲线

表 3 CH 与 CRF 的 ROC 曲线下面积

检测指标	ROC 曲线下面积	标准误	P	95% 可信区间
CH	0.944	0.026	< 0.01	0.894 ~ 0.994
CRF	0.942	0.031	< 0.01	0.880 ~ 1.003

讨 论

圆锥角膜患者通常在青春期起病并进行性发展,直至 40 岁左右病情趋近于稳定,至今还未找到其明确的病因^[10]。报道指出圆锥角膜患者在局部及全身免疫性疾病患者人群中如花粉过敏症、特应性皮炎、哮喘等发病率较高^[11]。长期隐形眼镜佩戴者也是其重要的高发人群^[12]。在病程的早期,角膜前弹力层断裂,上皮的基膜、基底层上皮细胞及中部的实质板层排列不规则,胶原纤维组成紊乱比例失调。角膜中蛋白激酶和其他分解代谢酶水平增加、蛋白激酶抑制物($\alpha-1$ 蛋白激酶抑制物及 $\alpha-2$ 蛋白激酶抑制物)水平的降低角膜交联结构破坏、角膜基质减少,最后角膜的机械强度下降引起角膜膨隆^[2,13]。离体试验表明,圆锥角膜患角膜生物力学指标较正常角膜下降。本研究使用非接触的眼反应分析仪 ORA 测量活体角膜生物力学特性。

本研究表明圆锥角膜会导致角膜生物力学特性 CH 和 CRF 的改变。3 组之间的箱式图显示 CH、CRF 在正常角膜组最高,圆锥角膜组最低,亚临床组居中。进一步行方差分析:圆锥角膜的 CH 和 CRF 较正常角膜的 CH 和 CRF 明显降低。亚临床圆锥角膜在角膜地形图上似乎有类似于圆锥角膜的不对称改变,但角膜曲率、角膜散光与正常角膜没有统计差异,而其 CH 与 CRF 较正常对照组下降,提示 CH 和 CRF 对于亚临床圆锥角膜的筛查有临床意义。

对 CH、CRF 与角膜各参数之间的相关分析显示,正常角膜的 CH 和 CRF 与角膜厚度正相关,推测角膜厚度是影响角膜 CH 和 CRF 的因素之一。正常角膜的 CH 和 CRF 与角膜厚度相关系数 0.344 和 0.421 较其他研究报道低,并且圆锥角膜组 CH 与角膜厚度无相关性与其他报道不一致,可能与本试验采用的测量参数、测量方法有关,本试验使用 Scheimpflug 原理的 Pentacam 眼前节分析仪测量最小角膜厚度,而不是中央角膜厚度,得到的角膜厚度相对更薄。也可能与实验样本量相对较少或者和入组产生的随机误差有关。另一方面,圆锥角膜和亚临床圆锥角膜的 CH 与 CRF 同角膜厚度相关性缺失在一定程度上与圆锥角膜内部结构的变化,特别是对角膜机械强度起重要作用的角膜基质层交联结构发生紊乱的组织学研究结果一致。从 ROC 曲线可见,CH 和 CRF 的曲线下面积均高于 0.9,说明 CH 和 CRF 的诊断的准确性较高。CH 的曲线下面积 0.944 和 CRF 的曲线下面积 0.942 无明显差异。综合敏感性和特异性两

指标,当 CH 为 8.65mmHg 时,敏感性和特异性分别是 87.2% 和 84%;CRF 为 8.55mmHg 时,敏感性和特异性分别是 74.4% 和 92%;因此 CH 的敏感性较好而 CRF 的特异性较高。

综上所述,本研究结果表明,亚临床圆锥角膜患者的 CH 和 CRF 较正常组下降;圆锥角膜患者的 CH 和 CRF 明显下降。本研究还提示 CH 和 CRF 可以用于圆锥角膜的诊断,同时对亚临床圆锥角膜有一定的提示作用。对屈光手术患者进行角膜生物力学检查,对于排除圆锥角膜避免医源性角膜圆锥有重要的作用。本研究的样本量有限,对于 CH 和 CRF 在临床上的应用,还需要大样本的多中心研究。

参考文献

- 1 Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, 1998, 42 (4): 297-319
- 2 Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*, 1984, 28 (4): 293-322
- 3 Pflugfelder SC, Liu Z, Feuer W, Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lensinduced corneal thinning. *Ophthalmology*, 2002, 109 (12): 2336-2341
- 4 Amoils SP, Deist MB, Gous P, Amoils PM. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than -4.0 to -7.0 diopters of myopia. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26 (7): 967-977
- 5 Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, *et al.* Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg*, 2005, 31 (11): 2035-2038
- 6 Randleman JB, Russell B, Ward MA, *et al.* Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*, 2003, 110 (2): 267-275
- 7 Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*, 2008, 115 (1): 37-50
- 8 Wilson SE, Lin DTC, Klyce SD, *et al.* Topographic changes in contact lens-induced corneal warpage. *Ophthalmology*, 1990, 97 (6): 734-744
- 9 McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, *et al.* A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*, 2006, 25 (7): 794-800
- 10 Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*, 2004, 111 (3): 440-446
- 11 Davies PD, Lobascher D, Menon JA, Rahi AH, Ruben M. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1976, 96 (1): 173-178
- 12 Hartstein J. Corneal warping due to wearing of corneal contact lens; a report of 12 cases. *Am J Ophthalmol*, 1965, 60 (6): 1103-1104
- 13 Sawagamuchi S, Yue BYT, Sugar J, *et al.* Lysosomal abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*, 1989, 107 (10): 1507-1510

(收稿:2010-03-22)