

· 临床研究 ·

眼前节光相干断层扫描测量下泪新月参数及中央角膜厚度在干眼诊断中的应用

田潇 李冰

山西省眼科医院, 太原 030002

通信作者: 李冰, Email: libingeye@126.com

【摘要】 目的 评价眼前节 OCT(AS-OCT)测量的下泪新月参数在干眼诊断中的应用。方法 采用前瞻性随机临床对照研究,选择 2015 年 5 月至 2016 年 10 月于山西省眼科医院就诊的干眼患者 113 例 226 眼,同期纳入 206 人 410 眼健康志愿者进行对照。应用 RTVue-XR 测量全部受试者的下泪新月高度(LTMH)、下泪新月面积(LTMA)、下泪新月深度(LTMD)、中央 6 mm 内的角膜上皮厚度(CET)及角膜厚度。比较 2 个组受试人群的测量结果并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,将干眼组与对照组分为 >20~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁 4 个年龄段,比较各年龄段 2 个组下泪新月参数变化,通过线性回归方程分析下泪新月随年龄的变化情况。结果 干眼组 LTMH、LTMD、LTMA 值分别为 $(216.08 \pm 67.26) \mu\text{m}$ 、 $(116.50 \pm 29.13) \mu\text{m}$ 、 $(0.0129 \pm 0.0067) \text{mm}^2$,均小于对照组的 $(333.71 \pm 50.38) \mu\text{m}$ 、 $(139.56 \pm 28.76) \mu\text{m}$ 、 $(0.0266 \pm 0.0074) \text{mm}^2$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。干眼组中央 2.2~5 和 5~6 mm 区域内的各个象限 CET 均明显小于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。除中央 5~6 mm 区域内上方、鼻上方 1/8 象限及中央 2~5 mm 范围内上方 1/8 象限于干眼组与对照组的角膜厚度比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),其余各象限于干眼组角膜厚度值均小于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。LTMH、LTMD、LTMA、中央 2 mm CET 和中央 2 mm 角膜厚度截断值分别为 $269.83 \mu\text{m}$ 、 $122.02 \mu\text{m}$ 、 0.0232mm^2 、 $54.16 \mu\text{m}$ 和 $531.50 \mu\text{m}$;灵敏度分别为 85.4%、88.9%、96.5%、77.0% 和 66.8%;特异度分别为 91.7%、70.5%、75.1%、56.8% 和 59.8%。各年龄段干眼组 LTMA、LTMH、LTMD 值均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。线性回归分析结果显示,对照组年龄每增长 1 岁,LTMH 减少 $3.966 \mu\text{m}$,LTMD 减少 $2.381 \mu\text{m}$;干眼组年龄每增长 1 岁,LTMH 减少 $1.293 \mu\text{m}$ 。与对照组比较,干眼组 LTMA 缩小,边界线不同程度模糊且连贯性差,泪液混浊度增加。结论 AS-OCT 能够客观反映下泪新月参数的形态、中央 CET 和中央角膜厚度变化。正常人的 LTMH、LTMD 随年龄的递增有递减趋势。LTMA 和 LTMH 对干眼的诊断效力较高,有望成为干眼筛查的重要方法之一。

【关键词】 眼前节光相干断层扫描;下泪新月参数;中央角膜上皮厚度;中央角膜厚度

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.008

Application of anterior segment optical coherence tomography in the measurement of the parameters of lower tear meniscus and central corneal thickness

Tian Xiao, Li Bing

Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China

Corresponding author: Li Bing, Email: libingeye@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the application of the lower tear meniscus parameters measured by anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) in dry eye diagnosis. **Methods** A prospective randomized clinical controlled study was conducted. One hundred and thirteen dry eye patients (226 eyes) and 206 healthy volunteers (410 eyes) were enrolled from May 2015 to October 2016 in Shanxi Eye Hospital. The lower tear meniscus height (LTMH), lower tear meniscus area (LTMA), lower tear meniscus depth (LTMD), the corneal epithelial thickness (CET) at central 6 mm and the corneal thickness at central 6 mm were measured by RTVue-XR. The measurement results of the two groups were compared and the ROC curve was drawn. The dry eye group and the control group were divided into four age groups: >20-30 years old, >30-40 years old, >40-50 years old and >50-60 years old. The changes of the parameters of the tear crescent in different age groups were compared. The changes of the lower tear meniscus with age were analyzed by linear regression equation. This study was approved by the Ethics

Committee of Shanxi Eye Hospital. All operations were performed in accordance with the Helsinki Declaration, and written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination. **Results** The values of LTMH, LTMD and LTMA in dry eye group were $(216.08 \pm 67.26) \mu\text{m}$, $(116.50 \pm 29.13) \mu\text{m}$, $(0.0129 \pm 0.0067) \text{mm}^2$, respectively, which were lower than $(333.71 \pm 50.38) \mu\text{m}$, $(139.56 \pm 28.76) \mu\text{m}$, $(0.0266 \pm 0.0074) \text{mm}^2$ in control group, with statistical significance between the two groups (all at $P < 0.05$). The CET values of each quadrant in the central area of 2 mm, 2–5 mm and 5–6 mm in the dry eye group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences between the two groups (all at $P < 0.05$). The corneal thickness of central 5–6 mm region, 1/8 above the superior nasal quadrant in the central range of 2–5 mm and 1/8 above the superior quadrant was not statistically significant between the two group (all at $P > 0.05$); the corneal thickness values of the other quadrant in dry eye groups were lower than those in control group, the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). The cut-off values of LTMH, LTMD, LTMA, CET at central 2 mm and corneal thickness at central 2 mm were $269.83 \mu\text{m}$, $122.02 \mu\text{m}$, 0.0232mm^2 , $54.16 \mu\text{m}$, $531.50 \mu\text{m}$, respectively, the sensitivity were 85.4%, 88.9%, 96.5%, 77.0%, 66.8%, respectively; the specificity were 91.7%, 70.5%, 75.1%, 56.8%, 59.8%, respectively. The values of LTMA, LTMH and LTMD in each age group of dry eye group were significantly lower than those of the control group (all at $P < 0.05$). Linear regression analysis showed that LTMH was decreased by $3.966 \mu\text{m}$ and LTMD was decreased by $2.381 \mu\text{m}$ along with the increase of 1 year age in the control group, while LTMH was decreased by $1.293 \mu\text{m}$ along with the increase of 1 year age in the dry eye group. Compared with the control group, the area of the lower tear crescent image in the dry eye group was reduced, the boundary line was blurred and the coherence was poor in varying degrees, and the turbidity of the tear was increased. **Conclusions** AS-OCT can objectively reflect the shape of the lower tear meniscus parameters, central CET and central corneal thickness changes. The LTMH and LTMD of normal people are decreased with the increase of age. LTMA and LTMH have high diagnostic efficacy for dry eye and are expected to become one of the important methods for dry eye screening.

[Key words] Anterior segment optical coherence tomography; Lower tear meniscus parameters; Central corneal epithelial thickness; Central corneal thickness

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.008

泪膜作为眼部的第一道生物屏障,能够滋润、保护、营养眼表组织,其完整性和稳定性对角膜光学界面的形成以及高质量视觉功能的维持至关重要^[1-3]。作为眼部第二道屏障的角膜上皮在维持泪膜稳定性、角膜形态和功能的完整性、良好屈光状态的持久性上发挥着重要作用^[4-6]。上下眼睑与角膜交界处形成的泪新月在一定程度上反映泪液的质和量^[7-10]。所以泪新月参数的测定被认为是干眼诊断一个新的研究方向。随着光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术的不断发展,RTVue-XR 具有更高的图像分辨率和更快的扫描速度,可以实时、精确、快捷、无创地对泪新月参数、角膜厚度及角膜上皮厚度(corneal epithelial thickness, CET)进行客观、定量测量。因此,本研究中通过纳入干眼患者和正常对照者,分析眼前节光相干断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)测量下泪新月参数、中央 CET 和角膜厚度在干眼诊断中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性随机临床对照研究设计。收集 2015 年 5 月至 2016 年 10 月在山西省眼科医院门诊就诊的干眼患者,参照《干眼临床诊疗专家共识(2013)》进行干眼诊断^[11]。干眼患者纳入标准:(1)具有干燥感、疲劳感、异物感、不适感、烧灼感、视力波动等主观症状之一和无表面麻醉的 Schirmer 试验 I (Schirmer test I, S I t) $\leq 5 \text{mm}/5 \text{min}$ 且非接触平均泪膜破裂时间(average noninvasive tear film break-up time, NIBUTav) $\leq 5 \text{s}$ 者;(2)眼睑结构和形态正常、泪小点形态及功能正常,泪道通畅。同期纳入山西省眼科医院招募的健康志愿者。正常受试者纳入标准:(1)无任何干眼主诉,眼睑结构和形态正常、泪小点形态及功能正常,泪道通畅者;(2) NIBUTav $> 10 \text{s}$, S I t $> 10 \text{mm}/5 \text{min}$ 。排除标准:(1)有 Sjögren 综合征、糖尿病及其他全身结缔组织病和自身免疫性疾病史者;(2)局部或全身使用促进或抑制泪液分泌的药物者;(3)有眼部变态反应、感染、外伤、手术、泪小点栓塞者;(4)有药物变态反应史者;(5)眼球震颤、视野缺损、固视不良者;(6)有配戴角膜接触镜史者;(7)检查前 1 h 内使用任何滴眼液者。

对照组纳入 206 人 410 眼,其中男 100 人 200 眼,女 106 人 210 眼(因其中 1 人图像采集时间在 17:06,已超出指定采集时间,故排除),年龄 21 ~ 60 岁,平均年龄为(39.75±11.38)岁;干眼组纳入 113 例 226 眼,其中男 51 例 102 眼,女 62 例 124 眼;年龄 21 ~ 60 岁,平均年龄为(39.86±11.45)岁。干眼组与对照组间的年龄比较,差异无统计学意义($t=0.115, P>0.05$);性别构成比的比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.011, P>0.05$)。将干眼组与对照组分为>20 ~ 30 岁、>30 ~ 40 岁、>40 ~ 50 岁和>50 ~ 60 岁 4 个年龄段。各年龄段干眼组与对照组性别构成比和年龄比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究经山西省眼科医院伦理委员会审核通过(批文号:2019B02),所有操作均遵循赫尔辛基宣言,所有受试者在纳入研究前均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

所有受试者的双眼均进行检测,遵循先右眼后左眼的检查顺序,两眼之间间隔 10 min。按照先无创后有创的原则依次进行病史询问、裂隙灯显微镜眼前节检查、AS-OCT、NIBUTav 和 S I t。各项检查均由同一操作熟练的医师进行。所有的检查时间设定为 9:30 ~ 16:30,温度为 20 ~ 25 ℃,湿度为 30% ~ 50%。受试者进入检查室内 15 min 后开始检查,各项检查项目之间相隔 15 min。

1.2.1 AS-OCT 检查下泪新月参数 采用 RTVue-XR 型 OCT(美国 Optovue 公司),安装随机的角膜适配模块(corneal adaptor module, CAM),选择单线扫描方式,扫描线长度为 3 mm,方向为 -90°;调节至下泪新月反光带居中明亮时嘱受试者瞬目,立即采集图像,连续采集 3 次,测量下泪新月高度(lower tear meniscus height, LTMH)、下泪新月深度(lower tear meniscus depth, LTMD)和下泪新月面积(lower tear meniscus area, LTMA),其中 LTMH 为泪新月分别与角膜、下眼睑交点间的连线,LTMD 为角膜与下眼睑的交点与 LTMH 之间的垂直连线,LTMA 为角膜前缘、下眼睑前界与泪新月构成的类似三角形面积(图 1)。

1.2.2 AS-OCT 检测 CET 和角膜厚度 选择“Pachymetry”模式,调节至角膜反光带明亮居中时,嘱受试者瞬目,立即采集图片,接受质量显示“好”的结果,连续采集 3 次,软件可自动探测并输出直径 6 mm 内的全层角膜厚度和 CET 值,通过色阶相差来显示,将角膜分为 17 个象限:瞳孔区直径 2 mm 的象限;直径 2 ~ 5 mm 内,上方、鼻上、鼻侧、鼻下、下方、颞下、颞侧、颞上 8 个象限;直径 5 ~ 6 mm 内,同样的方法分为 8 个象限。每个象

限角膜厚度及 CET 的平均值在相应区域内标注(图 2)。

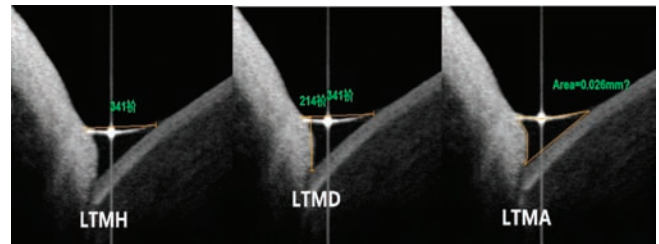


图 1 AS-OCT 测量下泪新月方法示意图 LTMH:下泪新月高度; LTMD:下泪新月深度;LTMA:下泪新月面积

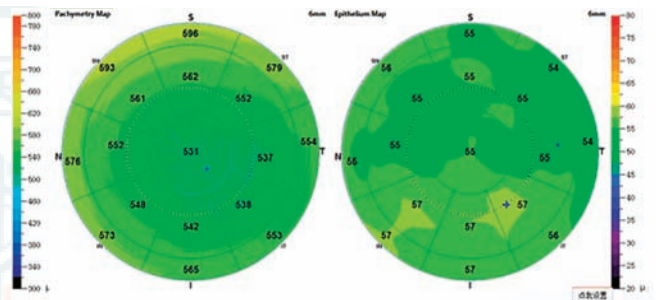


图 2 AS-OCT 自动输出中央 6 mm 内角膜厚度及 CET 值示意图

1.2.3 NIBUTav 测量 利用 Keratograph 5M(德国 OCULUS 公司),调节中心位点对准角膜顶点,嘱受试者瞬目 3 次,待末次瞬目后自然平视至系统记录出 NIBUTav 和位点。连续测量 3 次,取平均值。

1.2.4 S I t 测量 用标准泪液分泌滤纸条(天津晶明公司)将滤纸条末端反折 5 mm,反折端植入下眼睑结膜囊内的中外 1/3 处,使有刻度的一端垂挂在下眼睑外侧,嘱受试者轻轻闭上双眼。5 min 后取出滤纸条,记录被泪液浸湿的滤纸长度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。本研究测量指标的计量资料经 K-S 检验呈正态分布,以 mean±SD 表示。干眼组和对照组各个指标的差异比较采用独立样本 t 检验;平均年龄和性别构成比分别进行独立样本 t 检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 LTMH、LTMD、LTMA 值的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),分析 AS-OCT 在受试者中的诊断值及各自对应的灵敏度、特异度并通过线性回归方程分析下泪新月参数随年龄的变化情况。

2 结果

2.1 干眼组与对照组下泪新月参数及传统干眼诊断指标之间的比较

干眼组的 LTMH、LTMD、LTMA、NIBUTav 和 SIt 均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 1)。

2.2 干眼组与对照组不同象限 CET 比较

干眼患者分别在中央 2 mm、2 ~ 5 mm 和 5 ~ 6 mm 区域内的各个象限 CET 均明显小于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 2 ~ 4)。

表 1 干眼组与对照组下泪新月参数及传统干眼诊断指标的比较 (mean±SD)

| 组别 | 眼数 | LTMH(μm) | LTMD(μm) | LTMA(mm ²) | NIBUTav(s) | SIt(mm/5 mm) |
|------------|-----|--------------|--------------|------------------------|------------|--------------|
| 干眼组 | 226 | 216.08±67.26 | 116.50±29.13 | 0.0129±0.0067 | 3.54±1.22 | 3.22±3.48 |
| 对照组 | 410 | 333.71±50.38 | 139.56±28.76 | 0.0266±0.0074 | 11.74±1.47 | 13.51±2.95 |
| <i>t</i> 值 | | -24.93 | -9.63 | -23.21 | -71.52 | -39.48 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:LTMH:下泪新月高度;LTMD:下泪新月深度;LTMA:下泪新月面积;NIBUTav:非接触平均泪膜破裂时间;SIt:泪液分泌试验 I (独立样本 *t* 检验)

表 2 干眼组与对照组中央 2 mm 区域内 CET 比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 2 mm 区域 CET |
|------------|-----|----------------|
| 干眼组 | 226 | 51.71±3.60 |
| 对照组 | 410 | 54.98±3.71 |
| <i>t</i> 值 | | -10.75 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 |

注:CET:角膜上皮厚度(独立样本 *t* 检验)

表 3 干眼组与对照组中央 2 ~ 5 mm 区域内各象限 CET 比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 2~5 mm 区域内各象限 CET | | | | | | | |
|------------|-----|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 上方 | 鼻上 | 鼻侧 | 鼻下 | 下方 | 颞下 | 颞侧 | 颞上 |
| 干眼组 | 226 | 49.16±4.04 | 50.16±3.67 | 51.11±3.60 | 51.81±3.70 | 52.00±3.94 | 51.54±3.80 | 50.31±3.95 | 49.35±4.12 |
| 对照组 | 410 | 53.88±3.81 | 54.36±3.93 | 54.95±3.91 | 55.59±4.04 | 55.62±4.22 | 51.54±3.80 | 54.78±3.75 | 54.32±3.89 |
| <i>t</i> 值 | | -14.37 | -13.45 | -12.52 | -11.96 | -10.82 | -11.72 | -13.93 | -14.85 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:CET:角膜上皮厚度(独立样本 *t* 检验)

表 4 干眼组与对照组中央 5 ~ 6 mm 区域内各象限 CET 比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 5~6 mm 区域内各象限 CET | | | | | | | |
|------------|-----|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 上方 | 鼻上 | 鼻侧 | 鼻下 | 下方 | 颞下 | 颞侧 | 颞上 |
| 干眼组 | 226 | 47.46±4.82 | 49.23±4.12 | 50.69±3.70 | 51.02±4.53 | 51.27±5.10 | 51.04±5.07 | 49.54±4.12 | 48.11±4.50 |
| 对照组 | 410 | 52.20±3.84 | 53.59±3.83 | 54.66±3.98 | 55.24±4.29 | 55.45±4.48 | 54.93±4.05 | 54.58±4.02 | 53.32±3.75 |
| <i>t</i> 值 | | -12.72 | -13.09 | -12.62 | -11.46 | -10.30 | -9.92 | -14.59 | -14.80 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:CET:角膜上皮厚度(独立样本 *t* 检验)

2.3 干眼组与对照组不同象限下角膜厚度的比较

干眼组患者中央 2 ~ 5 mm 区域内上方 1/8 象限及中央 5 ~ 6 mm 区域内上方、鼻上方 1/8 象限与对照组间角膜厚度比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),其余中央 2 mm、2 ~ 5 mm 和 5 ~ 6 mm 区域内各个象限中角膜厚度均小于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 5 ~ 7)。

表 5 干眼组与对照组中央 2 mm 区域内角膜厚度比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 2 mm 区域角膜厚度 |
|------------|-----|----------------|
| 干眼组 | 226 | 522.26±32.47 |
| 对照组 | 410 | 537.40±30.42 |
| <i>t</i> 值 | | -5.86 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 |

(独立样本 *t* 检验)

表 6 干眼组与对照组中央 2 ~ 5 mm 区域内各象限角膜厚度比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 2~5 mm 区域内各象限角膜厚度 | | | | | | | |
|------------|-----|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 上方 | 鼻上 | 鼻侧 | 鼻下 | 下方 | 颞下 | 颞侧 | 颞上 |
| 干眼组 | 226 | 561.15±37.33 | 556.92±39.75 | 544.05±47.37 | 537.60±32.50 | 530.67±31.42 | 526.88±31.27 | 531.86±32.62 | 547.98±35.02 |
| 对照组 | 410 | 566.97±46.32 | 563.21±34.01 | 553.52±32.62 | 545.44±32.45 | 539.44±32.97 | 536.66±33.30 | 540.66±33.14 | 554.40±34.43 |
| <i>t</i> 值 | | -1.73 | -2.01 | -2.68 | -2.92 | -3.31 | -3.69 | -3.22 | -2.23 |
| <i>P</i> 值 | | 0.08 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

(独立样本 *t* 检验)

表 7 干眼组与对照组中央 5~6 mm 区域内各象限角膜厚度比较 (mean±SD, μm)

| 组别 | 眼数 | 中央 5~6 mm 区域内各象限角膜厚度 | | | | | | | |
|-----|-----|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 上方 | 鼻上 | 鼻侧 | 鼻下 | 下方 | 颞下 | 颞侧 | 颞上 |
| 干眼组 | 226 | 597.42±36.71 | 590.87±39.40 | 574.00±36.76 | 561.62±34.58 | 554.08±33.52 | 547.63±33.81 | 552.03±35.45 | 576.26±39.17 |
| 对照组 | 410 | 596.86±37.12 | 593.86±36.24 | 583.12±37.12 | 572.68±36.01 | 565.15±36.88 | 560.21±38.66 | 563.18±39.80 | 582.56±38.08 |
| t 值 | | -0.16 | -0.94 | -2.98 | -3.81 | -3.84 | -4.27 | -3.63 | -1.96 |
| P 值 | | 0.87 | 0.35 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.05 |

注:(独立样本 t 检验)

2.4 下泪新月参数在干眼诊断中诊断效力的分析

AS-OCT 测得的 5 个指标中,其中以 LTMH 的 AUC 最大,为 0.935;特异度最高,为 91.7%;LTMA 的灵敏度最高,为 96.5%(表 8,图 3)。

表 8 AS-OCT 测量下泪新月参数诊断干眼的诊断效力

| 参数 | AUC | 灵敏度 | 特异度 | 约登指数 | 截断值 |
|---------------|-------|-------|-------|------|-------------------------|
| LTMH | 0.935 | 85.4% | 91.7% | 0.77 | 269.83 μm |
| LTMD | 0.731 | 88.9% | 70.5% | 0.59 | 122.02 μm |
| LTMA | 0.901 | 96.5% | 75.1% | 0.72 | 0.023 2 mm ² |
| 中央 2 mm 内 CET | 0.735 | 77.0% | 56.8% | 0.34 | 54.16 μm |
| 中央 2 mm 内角膜厚度 | 0.641 | 66.8% | 59.8% | 0.27 | 531.50 μm |

注:AS-OCT:眼前节光相断层扫描;AUC:曲线下面积;LTMH:下泪新月高度;LTMD:下泪新月深度;LTMA:下泪新月面积;CET:角膜上皮厚度

2.5 下泪新月参数随年龄变化的表现

每个年龄段干眼组的 LTMA、LTMH、LTMD 值均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 P<0.05)(表 9)。通过线性回归分析得出,对照组 LTMH、

LTMD 随年龄的增长逐渐减少,线性回归方程分别是: LTMH: Y=491.379-3.966X, R²=0.803,即年龄每增长 1 岁, LTMH 减少 3.966 μm; LTMD: Y=234.224-2.381X, R²=0.888,即年龄每增长 1 岁, LTMD 减少 2.381 μm;而干眼组中的 LTMH 随年龄增长而减少,线性回归方程为: Y=270.969-1.293X, R²=0.049,即年龄每增长 1 岁, LTMH 减少 1.293 μm。

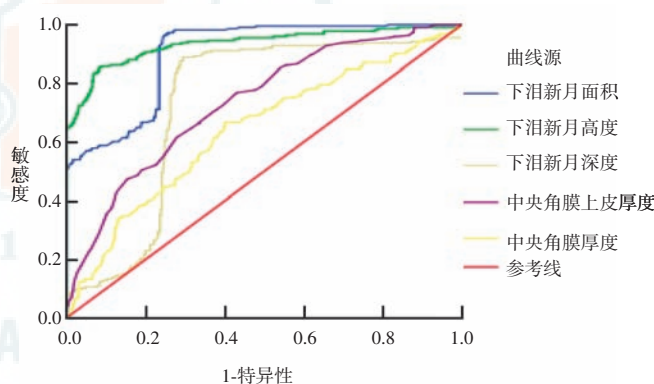


图 3 LTMH、LTMA、LTMD、中央 CET、中央角膜厚度诊断干眼的 ROC 曲线

表 9 4 个年龄段干眼组与对照组下泪新月参数比较 (mean±SD)

| 组别 | 眼数 | 各年龄段 LTMA 值 (mm ²) | | | | 各年龄段 LTMH 值 (μm) | | | | 各年龄段 LTMD 值 (μm) | | | |
|-----|-----|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|-------------|--------------|
| | | >20-30 岁 | >30-40 岁 | >40-50 岁 | >50-60 岁 | >20-30 岁 | >30-40 岁 | >40-50 岁 | >50-60 岁 | >20-30 岁 | >30-40 岁 | >40-50 岁 | >50-60 岁 |
| 干眼组 | 226 | 0.016±0.006 | 0.011±0.006 | 0.013±0.006 | 0.012±0.008 | 237.23±37.65 | 232.58±98.08 | 203.25±59.07 | 202.11±61.54 | 116.20±15.93 | 113.24±11.45 | 113.94±6.21 | 120.30±46.84 |
| 对照组 | 410 | 0.035±0.002 | 0.030±0.001 | 0.015±0.001 | 0.015±0.001 | 398.23±21.69 | 350.44±14.18 | 303.11±14.59 | 275.51±22.03 | 174.76±7.05 | 152.51±6.93 | 126.20±6.23 | 100.13±7.61 |
| t 值 | | -23.09 | -21.77 | -14.30 | -3.71 | -28.16 | -7.94 | -12.23 | -10.03 | -24.89 | -21.16 | -11.71 | -3.76 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:LTMH:下泪新月高度;LTMD:下泪新月深度;LTMA:下泪新月面积(独立样本 t 检验)

AS-OCT 检查结果显示,干眼患者下泪新月边界线模糊、中断、粗细不均,面积不同程度地缩小且反射增强。不同年龄的对照组下泪新月形态随年龄增大有缩小的趋势,而干眼组则无明显变化(图 4)。

3 讨论

近年流行病学调查研究显示,国外干眼患病率为

10.8%~34.0%^[2-4,11]。而中国干眼患病率高达 6.1%~52.4%^[2,12-15]。以往干眼的发病群体主要集中在 40 岁以上人群,随着视频终端职业人群的不断增长和视频终端暴露时间的显著延长、气温调节设备的过度应用、环境的日益恶化、角膜接触镜的频繁使用以及角膜屈光手术的广泛开展,干眼发病率显著升高且呈低龄化趋势^[2]。本研究考虑到老年人多数患有眼脸

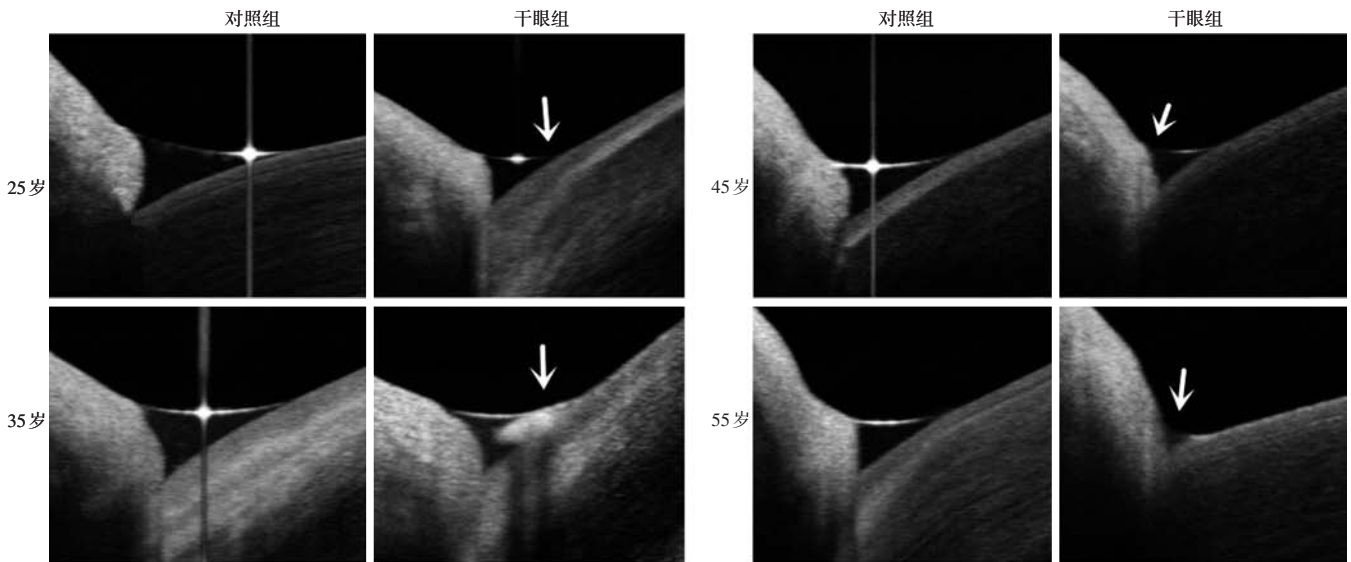


图4 不同年龄干眼组与对照组下泪新月对比 与对照组相比,干眼组边界线模糊、中断、不连续,面积有不同程度地缩小且泪液混浊度增加 箭头所示为干眼组下泪新月

松弛症,未成年人多有配合不佳的问题,故只选取了20~60岁人群作为研究对象。

泪膜是构成眼表结构的重要屈光介质,任何原因引起的泪液质或量或流体动力学的异常,均可导致泪膜的不稳定和/或眼表异常,出现干眼症状^[11,16],导致角膜的结构和功能障碍。所以,针对泪液、泪膜和角膜的检测与分析在干眼诊断中尤为重要。近年来,越来越多的研究开始注意到位于上、下眼睑和眼球表面交界处形成的泪新月^[17-18]。根据物理学原理,新月是指容器内液体表面形成的曲面。液体表面张力与固液黏附力的失衡会导致新月的形成,这一曲面会吸取泪膜中的水分至泪新月中^[19]。通过瞬目可维持泪膜稳定性,还可以平衡因反射性泪液分泌或应用滴眼液后所致的过多泪液分布。研究表明,由于重力、毛细管的虹吸作用及解剖结构等因素的影响,正常人的上泪新月显著小于下泪新月,故下泪新月参数被证明是干眼诊断的有效指标^[9-10,16,20],在一定程度上反映泪液的质和量^[8-10]。研究显示,下泪新月高度的测量受到眼睑灰线位置、眼睑长度、泪小点位置以及睁眼时间的影响^[21-22],故本研究中选择在受试者瞬目的瞬间采集图像,尽量减少延迟瞬目造成的测量误差。

较 RTVue-100, RTVue-XR 扫描速度提高至 70 000 A 扫描/s,轴向分辨率达 3 μm ,扫描深度可达 2.3 mm。实现了展示眼前节的最佳可视效果^[23]。无创检查的测量值可以精确到 1 μm 和 0.001 μm^2 且不依赖检查者的主观判断,使结果更加客观可靠^[24]。研究表明,AS-OCT 测得的下泪新月参数和角膜厚度有较好的可靠性^[25]。研究表明,AS-OCT 较 Pentacam HR、IOL

Master 及超声生物显微镜有更高的重复性和再现性,且 AS-OCT 测量的角膜前后表面曲率值均较 Pentacam HR 和 IOL Master 高^[26]。故本研究中选用 RTVue-XR 作为检测仪器。

3.1 2 个组受试者在干眼诊断指标和 AS-OCT 检测方面的差异

本研究中将干眼组和对照组分别进行 AS-OCT 的测量和传统干眼诊断指标的检查,发现干眼组各测量值均小于对照组,与 Qiu 等^[22]的研究结果一致。

既往研究表明眼别对 CET 的测量无明显影响^[28],故本研究中将符合标准的双眼纳入研究,结果发现,干眼组各个象限角膜厚度和 CET 测量结果均明显低于对照组,这一结果与 Giannaccare 等^[29]结果相符,但与 Villani 等^[30]的研究结果相反。Fabiani 等^[31]研究发现,造模后 7 d 的干眼组小鼠平均中央 CET 较对照组明显增厚,并指出炎症反应及上皮增生在早期干眼患者的平均中央 CET 中发挥重要的作用。本研究认为干眼患者的中央 CET 变化情况与干眼持续时间、严重程度及患者年龄分布和测量仪器的不同有关。故本研究中纳入同时满足 $S I t \leq 5 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 且 $NIBU t \leq 5 \text{ s}$ 的患者。

角膜厚度及 CET 的维系有赖于角膜缘干细胞的不断增生分化,角膜缘干细胞通过水平的向心运动及从基底向浅表的垂直运动不断维持角膜结构的完整和功能的稳定^[32]。Shortt 等^[33]研究表明,角膜缘的上 1/4 区域与下 1/4 区域是角膜缘干细胞最大的存储库,而当干眼发生时,角膜缘 $CD4^+T$ 细胞和泪液中的促炎反应细胞及细胞碎片导致角膜缘微环境的改变,引起

角膜缘干细胞不同程度的损伤和缺失,从而影响角膜缘干细胞的新陈代谢,可能导致角膜厚度及 CET 的变薄。泪膜位于角膜表面,为角膜提供完整的光学界面并湿润和营养角膜。对于水液缺乏型干眼患者而言,泪新月缩小及泪膜缺失也会影响 CET 及角膜厚度^[27],故干眼患者的中央 CET 和中央角膜厚度较正常人薄。

本研究中还发现,干眼组和对照组中央 5 mm 和中央 6 mm 上方 1/8 区域内的 CET 最薄,下方 1/8 区域内的 CET 最厚;而中央 5 mm 和中央 6 mm 上方 1/8 区域内的角膜厚度最厚,颞下方 1/8 区域内的角膜厚度最薄,与本课题组之前研究结果^[34]一致。这一结果的原因可能为:(1)在瞬目过程中,上睑的快速下降对上方角膜上皮有摩擦作用^[35-36],但这一机制尚不能作为独立的证据来证实上方 CET 较下方薄;(2)角膜上皮下的基质层胶原纤维排列不同导致基质层厚度不均^[37],本研究中也发现角膜厚度最厚和最薄处与 CET 的最薄和最厚处相一致,说明角膜上皮在生长过程中通过代偿性增生来动态平衡上皮下的不规则区域,从而维持角膜表面形态的光滑和曲率的稳定,以达到最佳屈光状态;(3)在 AS-OCT 检查的过程中,受试者保持坐姿,意味着可能有重力因素参与。本研究使用的 RTVue-XR 尚不能直接测得泪膜厚度及去除泪膜后的角膜厚度,故结论中的角膜厚度和 CET 实际上包含泪膜厚度,泪膜的分布不均有可能导致角膜及角膜上皮厚度不均,重力因素的影响也可能造成角膜上皮上薄下厚。

3.2 下泪新月参数随年龄的变化情况

通过线性回归方程分析得出,干眼组和对照组的 LTMH 均随年龄的增长而减少,而对照组的减少速率更显著,对照组的 LTMD 也随年龄递增而递减。通过比较发现,各个年龄段的干眼组下泪新月参数均低于对照组,且干眼组各个年龄段间的变化没有对照组显著。通过对 2 个组 AS-OCT 图像的观察亦发现,与对照组相比干眼组的 LTMA 缩小,边界线不同程度地模糊且连贯性差,泪液的混浊度增加。不同年龄正常人的下泪新月图像大小变化较大,而干眼的图像差异甚小。说明年龄构成是影响正常人下泪新月参数的一个重要因素,而对干眼患者则影响不明显。

3.3 AS-OCT 测量参数的诊断效力

LTMH 的 AUC 最大,为 0.935,其次为 LTMA;以 LTMA 的检测灵敏度最高,其次为 LTMD;以 LTMH 的特异度最高,其次为 LTMA。总体而言,LTMA 的综合诊断效力更高,可能是因为较 LTMH、LTMD 而言,LTMA 在结构上属于二维成像,可以减少睑裂宽度等

解剖因素的影响。本研究中初步得出各个指标灵敏度和特异度均较好的界值,LTMA 为 0.023 2 mm²,LTMH 为 269.83 μm,LTMD 为 122.02 μm。而日本学者 Akirama 等^[38]指出 LTMH 低于 191 μm,LTMA 低于 0.012 4 mm²即可诊断干眼。以上差异可能是由地域和人种的差异所致。

综上所述,AS-OCT 测量的 LTMA、LTMH、LTMD 均可作为干眼诊断新的指标,其中,LTMA 与 LTMH 诊断效力更高。虽然 AS-OCT 尚未成为诊断干眼的金标准,但是其较高的诊断效力有望成为干眼筛检的重要方法之一。本研究所涉及的人群不够广泛,样本量有限,且不同受试者的睑裂宽度、眼睑张力、瞬目速率等解剖结构不同。此外,OCT 测量下泪新月参数目前还需人工判断泪新月边界来完成,难免对测试结果造成偏差,因而,本研究得出的结论仅供参考。OCT 图像处理软件的技术有待进一步提高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92.
- [2] 马晓芸,朱剑锋,殷丽红,等.视频终端工作人群干眼流行特征分析[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2014, 16(9): 527-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.09.004.
Ma XY, Zhu JF, Yin LH, et al. Epidemiological characteristics of dry eye of video terminal work population [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 16(9): 527-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.09.004.
- [3] McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(6): 1114-1119. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)96016-X.
- [4] Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study) [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2009, 16(1): 15-21. DOI: 10.1080/09286580802228509.
- [5] 刘李平,宋徽,范银波,等.非甾体类抗炎药联合人工泪液治疗干眼症的疗效分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2011, 29(7): 728-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2011.07.025.
Liu LP, Song H, Fan YB, et al. Efficacy of combined ophthalmic non-steroidal anti-inflammatory preparation and artificial tears on the treatment of dry eye syndrome [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2011, 29(7): 728-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2011.07.025.
- [6] 崔乐乐,吕帆.光学相干断层扫描在人眼泪膜检测和分析中的研究进展[J]. *国际眼科纵览*, 2008, 32(6): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2008.06.010.
Cui LL, Lyu F. The development of optical coherence tomography in measuring and analyzing human tear film [J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2008, 32(6): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2008.06.010.
- [7] 史伟云,王印基,王丽娅,等.干眼[M]//刘祖国.眼表疾病学.人民卫生出版社,2003.
- [8] 王春筱,刘奕志,袁进,等.眼前节相干光断层扫描测量下方泪河高度及其在干眼症诊断中的应用[J]. *中华眼科杂志*, 2009, 45(7): 616-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.07.008.
Wang CX, Liu YZ, Yuan J, et al. Application of anterior segment optical

- coherence tomography for measuring the tear meniscus height in the diagnosis of dry eye diseases [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2009, 45 (7) : 616-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.07.008.
- [9] Doughty MJ, Laiquzzaman M, Oblak E, et al. The tear (lacrimal) meniscus height in human eyes: a useful clinical measure or an unusable variable sign? [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2002, 25 (2) : 57-65.
- [10] Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye [J]. *Curr Eye Res*, 1996, 15 (6) : 653-661.
- [11] 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) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49 (1) : 73-75. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
- [12] 田玉景, 刘焰, 邹海东, 等. 上海市北新泾社区 60 岁及以上人群干眼的流行病学调查 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2009, 27 (7) : 776-780. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.07.031.
- Tian YJ, Liu Y, Zou HD, et al. The epidemiologic study of dry eye in Beixinjing district of Shanghai [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2009, 27 (7) : 776-780. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.07.031.
- [13] Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China [J]. *Cornea*, 2008, 27 (5) : 545-551. DOI:10.1097/ICO.0b013e318165b1b7.
- [14] Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, et al. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand [J]. *Cornea*, 2006, 25 (10) : 1162-1167. DOI:10.1097/01.ico.0000244875.92879.1a.
- [15] Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151 (5) : 792-798. DOI:10.1016/j.ajo.2010.10.032.
- [16] 朱德喜, 王耀增, 陈琦, 等. RTVue 傅里叶 OCT 测量泪新月参数的重复性和再现性评价 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (12) : 1092-1096. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.009.
- Zhu DX, Wang YZ, Chen Q, et al. Repeatability and reproducibility of tear meniscus parameters measured by RTVue Fourier-domain optical coherence tomography [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (12) : 1092-1096. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.009.
- [17] 祁媛媛, 赵少贞, 黄悦, 等. 新型非侵入性眼表综合分析仪在干眼评估中的应用价值 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (2) : 165-169. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.014.
- Qi YY, Zhao SZ, Huang Y, et al. Clinical value evaluation of a new noninvasive ocular analyzer for the assessment of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (2) : 165-169. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.014.
- [18] 李建华, 杨阳, 王大庆, 等. 下泪新月高度与泪液分泌试验之间相关性的研究 [J]. *大家健康: 中旬版*, 2014, 8 (6) : 2-4.
- Li JH, Yang Y, Wang DQ, et al. Correlations among lower tear meniscus height and Schirmer's I test [J]. *For All Health*, 2014, 8 (6) : 2-4.
- [19] Savini G, Prabhawat P, Kojima T, et al. The challenge of dry eye diagnosis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2 (1) : 31-55.
- [20] 吴元, 吴海龙, 李海丽, 等. OCT 前节模块测量的上下泪河数值与干眼的相关性 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (6) : 541-545. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.013.
- Wu Y, Wu HL, Li HL, et al. Correlation between measurement of tear meniscus by anterior segment module of OCT with dry eye signs and symptoms [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (6) : 541-545. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.013.
- [21] Buchwald HJ, Müller A, Kampmeier J, et al. Optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy of conjunctival and eyelid lesions [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2003, 220 (12) : 822-829. DOI:10.1055/s-2003-812563.
- [22] Qiu X, Gong L, Sun X, et al. Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with Fourier-domain anterior segment optical coherence tomography [J]. *Cornea*, 2011, 30 (5) : 543-549. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181fb84ea.
- [23] Chen Q, Zhang X, Cui L, et al. Upper and lower tear menisci in Sjögren's syndrome dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (13) : 9373-9378. DOI:10.1167/iovs.11-7431.
- [24] 托马斯·莱因哈德, 弗兰克·拉金. 角膜影像技术的发展 [M]// 托马斯·莱因哈德. 角膜病最新诊疗技术与应用. 天津科学翻译出版有限公司, 2014 : 58-76.
- [25] Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography-a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 37 (1) : 81-89. DOI:10.1111/j.1442-9071.2008.01823.x.
- [26] Wang Q, Hua Y, Savini G, et al. Corneal power measurement obtained by fourier-domain optical coherence tomography: repeatability, reproducibility, and comparison with scheimpflug and automated keratometry measurements [J]. *Cornea*, 2015, 34 (10) : 1266-1271. DOI:10.1097/ICO.0000000000000564.
- [27] Cui X, Hong J, Wang F, et al. Assessment of corneal epithelial thickness in dry eye patients [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91 (12) : 1446-1454. DOI:10.1097/OPX.0000000000000417.
- [28] El Sanharawi M, Sandali O, Borderie V, et al. In Vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment [J/OL]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (5) : 1116 [2017-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24745713>. DOI:10.1016/j.ajo.2014.01.029.
- [29] Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257 (3) : 583-589. DOI:10.1007/s00417-018-04225-7.
- [30] Villani E, Galimberti D, Viola F, et al. The cornea in Sjögren's syndrome: an in vivo confocal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (5) : 2017-2022. DOI:10.1167/iovs.06-1129.
- [31] Fabiani C, Barabino S, Rashid S, et al. Corneal epithelial proliferation and thickness in a mouse model of dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89 (2) : 166-171. DOI:10.1016/j.exer.2009.03.003.
- [32] Li W, Hayashida Y, Chen YT, et al. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus [J]. *Cell Res*, 2007, 17 (1) : 26-36. DOI:10.1038/sj.cr.7310137.
- [33] Shortt AJ, Tuft SJ, Daniels JT. Corneal stem cells in the eye clinic [J]. *Br Med Bull*, 2011, 100 : 209-225. DOI:10.1093/bmb/ldr041.
- [34] 苏小连, 吴文静, 王雁. Optovue iVue OCT 测量角膜厚度的可重复性及其与 Pentacam Visante OCT 的一致性研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (2) : 135-140. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.008.
- Su XL, Wu WJ, Wang Y. Repeatability of corneal thickness measurement with Optovue iVue OCT and a comparative study with Pentacam and Visante OCT [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (2) : 135-140. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.008.
- [35] Kanellopoulos AJ, Asimellis G. In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study [J]. *Cornea*, 2013, 32 (11) : 1493-1498. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182a15cee.
- [36] Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink [J]. *Am J Ophthalmol*, 1980, 89 (4) : 507-516.
- [37] Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL; is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 789-800. DOI:10.2147/OPHTH.S31524.
- [38] Akiyama R, Usui T, Yamagami S. Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography [J]. *Cornea*, 2015, 34 Suppl 11 : S115-120. DOI:10.1097/ICO.0000000000000583.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2019-04-12)

(本文编辑:张宇)