

# 圆锥角膜发生危险因素的 Meta 分析

伍先慧 李立 胡鹏程 李彦青

重庆医科大学附属第二医院眼科, 重庆 400010

通信作者: 李立, Email: liliyanke@sina.com

**【摘要】** 目的 采用二次文献分析法系统评价圆锥角膜发生的危险因素。方法 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 数据库、中国知网、万方数据和维普中文科技期刊全文数据库自 2000 年 1 月起至 2021 年 5 月发表的与圆锥角膜发生和进展有关的高质量分析性研究设计文献, 提取有效数据, 采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对检索的病例对照和队列研究文献质量进行评价。分类指标的合并效应量采用比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI), 以 Q 检验和  $I^2$  检验评价文献中各结局指标的异质性, 异质性分析  $P > 0.1$  或  $I^2 \leq 50\%$  者采用固定效应模型进行分析;  $I^2 > 50\%$  者采用随机效应模型并谨慎解释研究结果。采用亚组分析及敏感性分析法分析文献中评估指标的异质性来源。采用 Egger 检验、Harbord 检验、Peters 检验及漏斗图综合评价发表偏倚。结果 共纳入 21 篇文献, 包括病例对照研究 18 篇和队列研究 3 篇, 研究资料来自 10 个国家, 纳入圆锥角膜病例共 30 124 例, 对照者 59 012 例, NOS 评分均  $\geq 7$  分。Meta 分析结果显示, 家族史(OR: 8.68, 95% CI: 6.30~11.97)、揉眼(OR: 4.62, 95% CI: 3.75~5.70)、变态反应(OR: 2.34, 95% CI: 1.73~3.16)、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OR: 1.53, 95% CI: 1.12~2.10)和唐氏综合征(OR: 7.09, 95% CI: 4.19~11.99)是圆锥角膜的危险因素, 糖尿病(OR: 0.63, 95% CI: 0.50~0.79)为圆锥角膜的保护因素, 二尖瓣脱垂非圆锥角膜的危险因素( $P > 0.05$ )。亚组分析结果显示, 变态反应的异质性部分来源于具体疾病分类, 糖尿病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的异质性全部由病例来源产生; 敏感性分析显示, 改变分析模型后结果稳健。所纳入的文献间均无发表偏倚。结论 家族史、揉眼、变态反应、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和唐氏综合征为圆锥角膜的危险因素, 糖尿病为圆锥角膜的保护因素。

**【关键词】** 圆锥角膜; 危险因素; Meta 分析

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210617-00363

## Risk factors for keratoconus: a Meta-analysis

Wu Xianhui, Li Li, Hu Pengcheng, Li Yanqing

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Li Li, Email: liliyanke@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the risk factors for keratoconus through a systematic review of secondary literature. **Methods** Analytical studies from Cochrane Library, PubMed, Embase database, CNKI, Wanfang Periodicals Database, VIP Chinese Science and Technology Journal Database published from January 2000 to May 2021 were searched, most of which were about the keratoconus occurrence and progression and the valid data were extracted. The case-control and the cohort studies were evaluated according to the Newcastle-Ottawa Scale. The categorical variables for combined effect size were odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The heterogeneity was evaluated via the Q test and  $I^2$  test. The fixed-effect model was adopted when  $P > 0.1$  or  $I^2 \leq 50\%$ , while the random effect model was adopted when  $I^2 > 50\%$ . The sources of heterogeneity in included evaluation indexes were analyzed through subgroup and sensitivity analysis. The publication bias was evaluated by Egger tests, Harbord tests, Peters tests and funnel plots. **Results** A total of 21 papers with 30 124 keratoconus cases and 59 012 control cases enrolled, including 18 case-control studies and 3 cohort studies, whose data were from 10 countries, were included. The NOS scores of the studies were not less than 7 points. The Meta-analysis results indicated that family history (OR: 8.68, 95% CI: 6.30-11.97), eye rubbing (OR: 4.62, 95% CI: 3.75-5.70), allergy (OR: 2.34, 95% CI: 1.73-3.16), obstructive sleep apnea (OR: 1.53, 95% CI: 1.12-2.10) and Down syndrome (OR: 7.09, 95% CI: 4.19-11.99) were the risk factors for keratoconus, and mitral valve prolapse ( $P > 0.05$ ) was not a risk factor for keratoconus, and diabetes (OR: 0.63, 95% CI: 0.50-0.79) was a protective factor for keratoconus. The subgroup

analysis results indicated that the heterogeneity in allergy was partially due to the specific disease classification, and the heterogeneity in diabetes and obstructive sleep apnea was totally owing to the source of the cases. The sensitivity study showed that the results were robust after changing the analysis model. There was no bias in the included studies. **Conclusions** Family history, eye rubbing, allergy, obstructive sleep apnea and Down syndrome are risk factors for keratoconus, and diabetes is a protective factor for keratoconus.

[Key words] Keratoconus; Risk factors; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210617-00363

圆锥角膜为常见的扩张性角膜疾病,可导致角膜隆起、变薄、不规则散光,甚至角膜瘢痕,若不及时治疗可致盲<sup>[1]</sup>。圆锥角膜的病因复杂,可能受环境、遗传等多因素共同作用,虽然确切的发病机制目前尚未完全阐明,但已有多项研究表明揉眼、变态反应、紫外线暴露、配戴角膜接触镜等与圆锥角膜的发病相关<sup>[2-6]</sup>。此外,圆锥角膜的发病还具有显著的遗传易感性,多项研究证明 *FOXO1*、*ZNF469*、*COL5A1* 等基因在圆锥角膜的发病机制中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>。迄今为止,圆锥角膜发生的危险因素已有较多研究和讨论,然而研究结果间尚有较大差异,亟待进一步综合评价。本研究拟采用二次文献分析法评估圆锥角膜发生的主要危险因素,为临床上对圆锥角膜的早期预防、识别、诊断及治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

由 2 名研究者独立检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 数据库、中国知网、万方数据和维普中文科技期刊全文数据库自 2000 年 1 月起至 2021 年 5 月发表的与圆锥角膜发生和发展有关的高质量分析性研究设计文献。英文检索词包括“keratoconus”、“KC”、“risk factors”、“related factor”、“case-control studies”、“cohort studies”,中文检索词为“圆锥角膜”、“影响因素”、“危险因素”、“队列研究”。以主题词与自由词相结合进行数据库检索,同时进一步人工检索纳入研究的参考文献。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)研究设计类型 关于圆锥角膜危险因素的病例对照研究和队列研究;(2)文献语种 限于中文和英文;(3)研究对象 为由临床经验丰富的眼科医生通过裂隙灯显微镜检查联合角膜地形图等检查明确诊断的圆锥角膜患者,符合圆锥角膜诊断标准<sup>[9]</sup>。圆锥角膜诊断标准为:①裂隙灯显微镜下可见角膜锥状前突和 Fleischer 环、Vogt 线、Munson 征和角膜瘢痕至少 1 种体征;②满足角膜地形图有典型的前后表面异常抬高表现;(4)研究危险因素 生活习惯、

环境及遗传因素、系统性疾病等;(5)研究有可用的原始数据。排除标准:(1)无对照组;(2)无法获得原文;(3)二次研究,如文献综述等;(4)重复报告时,选择样本量较多的文献。

### 1.3 资料提取和文献质量评价

根据已知圆锥角膜可能的危险因素,提取文献来源信息(文献标题、第一作者、文献来源、发表年份、国家等)和研究对象特征(样本量、样本来源、各危险因素分布情况等)。由 2 位研究者分别对纳入文献逐一进行质量评价和资料提取,并交叉核对。采用 Cochrane 手册推荐使用的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对检索的病例对照和队列研究文献进行质量评价。NOS 评分  $\geq 7$  分的研究纳入 Meta 分析。若有分歧,由第 3 位成员介入讨论,共同决定。

### 1.4 统计学方法

采用 Stata 16.0 统计学软件进行 Meta 分析。合并效应量采用分类变量,计数资料通过比值比(odds ratio, OR)值计算,置信区间(confidence interval, CI)设置为 95%,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用  $Q$  检验和  $I^2$  检验评价各因素的异质性,设定  $P > 0.1$  或  $I^2 \leq 50\%$  为同质性较好,采用固定效应模型分析合并效应量;  $I^2 > 50\%$  为具有中、高度异质性,采用随机效应模型并谨慎解释研究结果。若研究因素异质性明显则进一步进行亚组分析及敏感性分析探讨异质性来源。通过改变效应模型进行敏感性分析,若改变模型后结论无实质性改变,说明合并结果较为稳定、可靠。采用 Egger 检验、Harbord 检验、Peters 检验及漏斗图综合评估文献的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

共检索到相关文献 3 490 篇,Endnote 软件去重后得到文献 3 006 篇,经过阅读题目和摘要排除文献 2 918 篇,初筛获得文献 88 篇,阅读全文后排除文献 67 篇,精读复筛最终纳入 21 篇文献。文献涉及 10 个国家,累计圆锥角膜病例共 30 124 例,对照 59 012 例。具体流程见图 1。

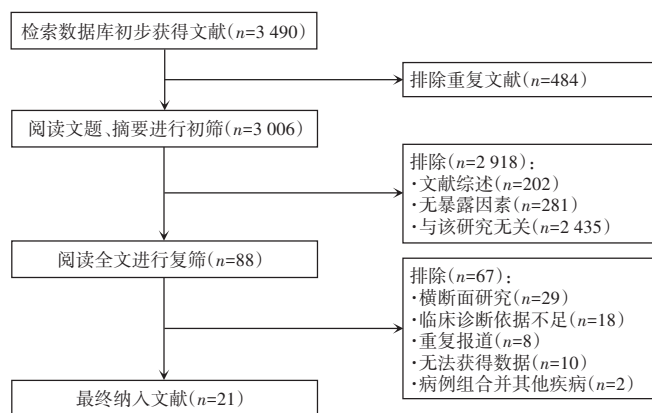


图 1 文献筛选流程图  
Figure 1 Flowchart of study selection

## 2.2 纳入文献基本特点及质量评价

纳入 18 篇病例对照研究, 3 篇队列研究, 依次统计各组受试对象危险因素暴露情况, 纳入文献病例来源、人群特点等基本特征, 文献基本情况及质量评价见表 1。

对纳入文献中圆锥角膜的危险因素进行统计, 共计 17 项, 分别为家族史、揉眼、变态反应、紫外线暴露

时间、近视、散光、配戴角膜接触镜、受教育程度、糖尿病、高脂血症、类风湿关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea, OSA)、唐氏综合征、溃疡性结肠炎、二尖瓣脱垂 (mitral valve prolapse, MVP)、胶原血管病和抑郁, 其中家族史、揉眼、变态反应、糖尿病、OSA、唐氏综合征和 MVP 这 7 个危险因素被提及的文献数  $\geq 4$  篇, 进行进一步分析讨论, 其余 10 个危险因素提及文献数均  $< 4$  篇, 为避免结果产生偏倚, 均予以剔除。

## 2.3 圆锥角膜各危险因素的 Meta 分析

经过异质性检验, 变态反应、糖尿病、OSA 和 MVP 异质性大, 采用随机效应模型。家族史、揉眼和唐氏综合征具有同质性, 采用固定效应模型。家族史、揉眼、变态反应、糖尿病、OSA 和唐氏综合征的 OR 值 (95% CI) 分别为 8.68 (6.30 ~ 11.97)、4.62 (3.75 ~ 5.70)、2.34 (1.73 ~ 3.16)、0.63 (0.50 ~ 0.79)、1.53 (1.12 ~ 2.10) 和 7.09 (4.19 ~ 11.99), 是圆锥角膜发生的危险因素 (表 2, 图 2 ~ 8); MVP 非圆锥角膜发生的危险因素 ( $P > 0.05$ )。

表 1 纳入文献的基本资料及质量评价  
Table 1 Information and quality evaluation of included studies

纳入文献	发表年份 (年)	调查地点	样本量 (病例/对照)	男性人数 (病例/对照)	年龄中位数 (病例/对照, 岁)	病例来源	暴露因素	研究类型	NOS 评分
Gordon-Shaag 等 <sup>[2]</sup>	2015	以色列	73/ 146	47/ 94	27.4/27.0	医院	1-4	病例对照	8
Naderan 等 <sup>[3]</sup>	2017	伊朗	885/ 1 526	520/ 914	24.1/24.4	医院	3	病例对照	7
Bawazeer 等 <sup>[4]</sup>	2000	加拿大	49/ 71	26/ 39	32.7/31.1	医院	1-3	病例对照	7
Seiler 等 <sup>[10]</sup>	2000	德国	571/ 571	399/ 382	28.9/29.5	医院	4	病例对照	7
Kuo 等 <sup>[11]</sup>	2006	美国	284/ 284	131/ 142	N/A	医院	4	病例对照	7
Weed 等 <sup>[12]</sup>	2008	英国	200/ 100	125/ 56	30.9/30.1	医院	3	病例对照	7
Javadi 等 <sup>[13]</sup>	2007	伊朗	62/ 167	43/ 112	28.1/30.0	医院	7	病例对照	7
Nemet 等 <sup>[14]</sup>	2010	以色列	426/ 1 704	242/ 962	37.3/37.3	社区	3	病例对照	7
Saidel 等 <sup>[15]</sup>	2012	美国	92/ 92	48/ 30	37.0/38.7	医院	5	病例对照	7
Gordon-Shaag 等 <sup>[16]</sup>	2013	以色列	70/ 140	36/ 72	25.7/25.7	医院	1-3	病例对照	8
Pihlblad 等 <sup>[17]</sup>	2013	美国	15/ 15	9/ 9	39.1/40.2	医院	5	病例对照	7
Naderan 等 <sup>[18]</sup>	2014	伊朗	1 383/ 1 383	846/ 846	28.8/29.1	医院	4	病例对照	7
Gencer 等 <sup>[19]</sup>	2014	土耳其	146/ 146	85/ 79	25.0/24.0	医院	5	病例对照	7
Naderan 等 <sup>[20]</sup>	2015	伊朗	461/ 461	282/ 282	24.5/25.0	医院	1-4, 6-7	病例对照	7
Naderan 等 <sup>[21]</sup>	2015	伊朗	616/ 616	366/ 366	25.3/25.7	医院	1, 5	病例对照	7
Mostovoy 等 <sup>[22]</sup>	2018	以色列	50/ 72	24/ 35	31.7/33.1	社区	1-2	病例对照	7
Moran 等 <sup>[23]</sup>	2020	法国	202/ 355	149/ 149	32.5/30.7	医院	1-3	病例对照	7
Lin 等 <sup>[24]</sup>	2021	中国	5 055/20 220	2 991/11 964	29.8/29.8	社区	3-6	病例对照	8
Woodward 等 <sup>[25]</sup>	2016	美国	16 053/16 053	9 456/ 9 456	40.4/40.4	社区	3-7	队列研究	8
Lee 等 <sup>[26]</sup>	2020	韩国	575/ 2 875	280/ 1 316	31.1/31.1	社区	4	队列研究	8
Moon 等 <sup>[27]</sup>	2020	韩国	1 552/ 7 760	678/ 3 390	36.5/36.5	社区	3, 5-7	队列研究	8

注: 暴露因素: 1: 家族史; 2: 揉眼; 3: 变态反应; 4: 糖尿病; 5: OSA; 6: 唐氏综合征; 7: MVP NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表; N/A: 不适用  
Note: Exposure factors: 1: family history; 2: eye rubbing; 3: allergy; 4: diabetes; 5: OSA; 6: Down syndrome; 7: MVP NOS: Newcastle-Ottawa Scale; N/A: not applicable



表 2 圆锥角膜危险因素 Meta 分析  
Table 2 A Meta-analysis of risk factors for keratoconus

危险因素	研究篇数	病例数	对照数	异质性检验		模型	合并模型		改变模型	
				$I^2$ (%)	P 值		OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
家族史	7	1 521	1 861	0.0	0.963	固定	8.68(6.30, 11.97)	<0.001	8.46(6.14, 11.65)	<0.001
揉眼	6	345	902	27.1	0.231	固定	4.62(3.75, 5.70)	<0.001	4.79(3.65, 6.30)	<0.001
变态反应	11	25 026	48 536	97.6	<0.001	随机	2.34(1.73, 3.16)	<0.001	1.53(1.47, 1.58)	<0.001
糖尿病	8	24 528	41 941	73.2	<0.001	随机	0.63(0.50, 0.79)	<0.001	0.76(0.74, 0.82)	<0.001
OSA	7	21 730	43 310	51.0	0.057	随机	1.53(1.12, 2.10)	0.008	1.26(1.17, 1.35)	<0.001
唐氏综合征	4	23 121	44 494	0.0	0.771	固定	7.09(4.19, 11.99)	<0.001	6.92(4.15, 11.51)	<0.001
MVP	4	18 128	24 441	76.5	0.005	随机	2.10(0.67, 6.62)	0.206	1.05(0.95, 1.15)	0.338

注: OSA: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; MVP: 二尖瓣脱垂; OR: 比值比; CI: 置信区间  
Note: OSA: obstructive sleep apnea; MVP: mitral valve prolapse; OR: odds ratio; CI: confidence interval

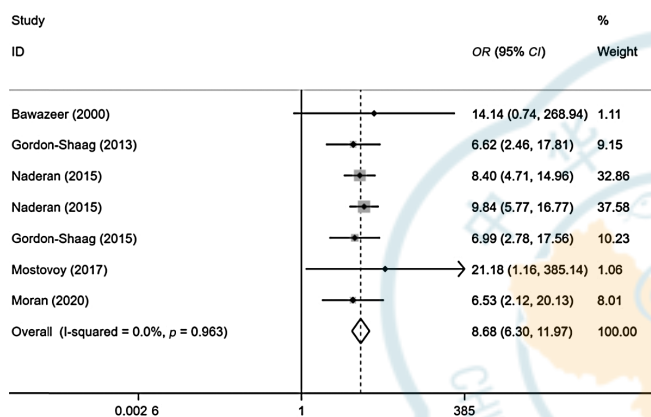


图 2 家族史与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 2 Forest plot of keratoconus and family history OR: odds ratio; CI: confidence interval

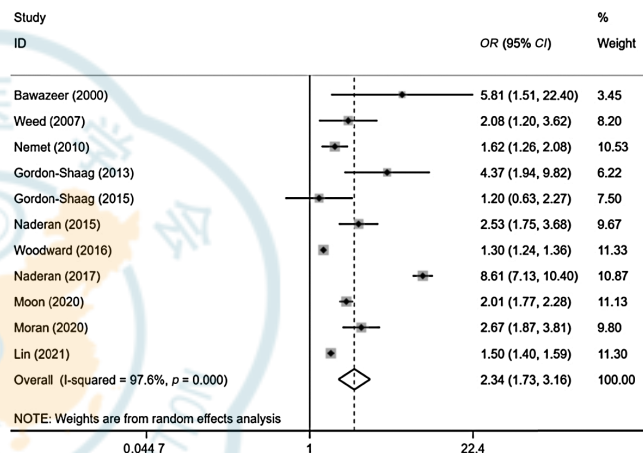


图 4 变态反应与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 4 Forest plot of keratoconus and allergy OR: odds ratio; CI: confidence interval

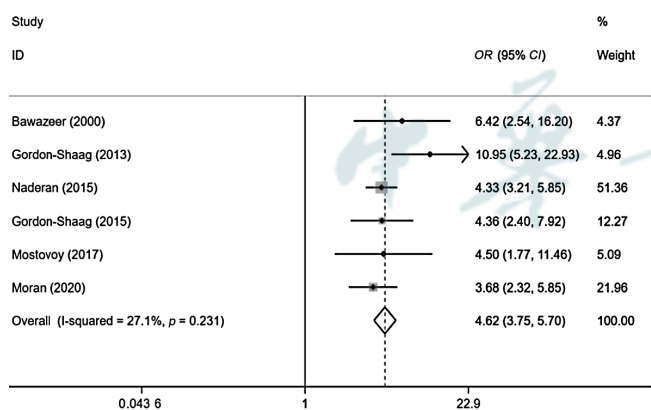


图 3 揉眼与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 3 Forest plot of keratoconus and eye rubbing OR: odds ratio; CI: confidence interval

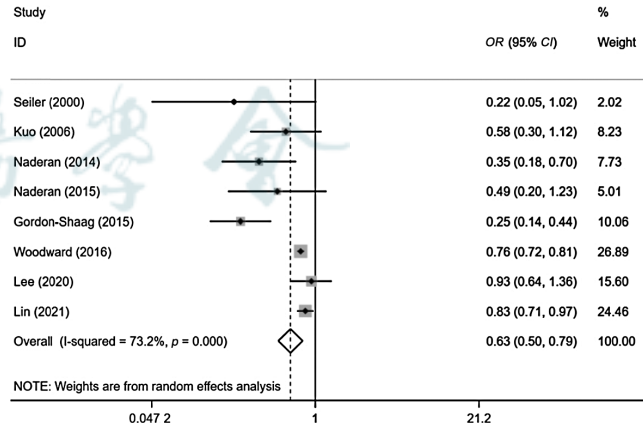


图 5 糖尿病与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 5 Forest plot of keratoconus and diabetes OR: odds ratio; CI: confidence interval

## 2.4 圆锥角膜各危险因素的亚组分析

变态反应按具体疾病分类进行亚组分析, 各亚组异质性均下降, 湿疹、变应性结膜炎组异质性下降至  $I^2 = 0%$ , 说明具体疾病分类贡献了部分异质性, 同时按

照病例来源、年龄等进行亚组分析, 未发现异质性来源。糖尿病、OSA 按照病例来源分组后  $I^2$  分别从 51.0% 和 73.2% 下降至各组均  $I^2 < 50%$ , 说明病例来源贡献了其全部异质性(表 3, 图 9~11)。

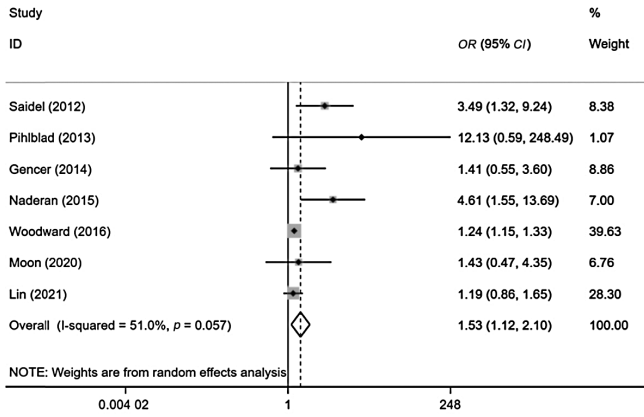


图 6 OSA 与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 6 Forest plot of keratoconus and OSA OR: odds ratio; CI: confidence interval

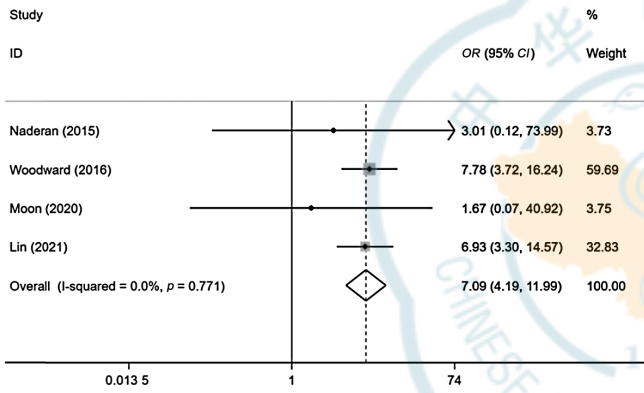


图 7 唐氏综合征与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 7 Forest plot of keratoconus and Down syndrome OR: odds ratio; CI: confidence interval

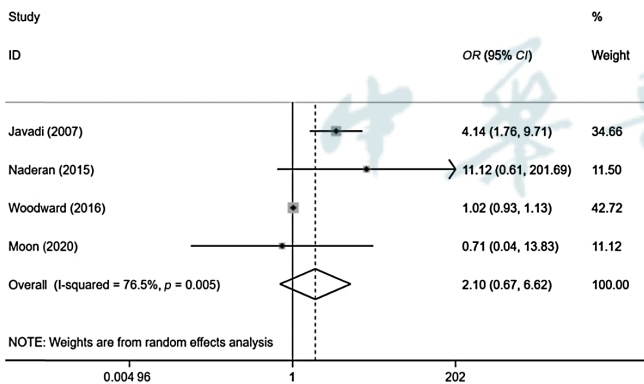


图 8 MVP 与圆锥角膜发病的 Meta 分析森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 8 Forest plot of keratoconus and MVP OR: odds ratio; CI: confidence interval

### 2.5 敏感性分析及发表偏倚检验

对家族史、揉眼、变态反应、糖尿病、OSA、唐氏综合征改变分析模型进行敏感性分析结果显示,分析结果均无实质性改变,表明上述因素的合并结果基本可靠。发表偏倚检验中,为更好地控制 I 类错误,发挥更

好的检验效能,我们对家族史、揉眼、糖尿病、OSA、唐氏综合征(纳入文献<10 篇)行 Egger 检验及 Harbord 检验,结果均无发表偏倚(均  $P > 0.05$ );对变态反应(纳入文献 $\geq 10$  篇)行 Peters 检验及漏斗图分析,散点分布漏斗图两侧稍不对称(图 12),考虑为组间样本量差异较大造成的影响,而变态反应因存在相对高权重而极端阳性的研究,如 Naderan 等<sup>[3]</sup>的影响,不适用于剪补法进一步进行敏感性分析,故仍根据 Peters 检验的结果认为无发表偏倚产生( $P > 0.05$ )。

表 3 圆锥角膜危险因素亚组分析  
Table 3 Subgroup analysis of risk factors for keratoconus

研究因素及分组	研究篇数	亚组分析		异质性检验	
		OR(95% CI)	P 值	I <sup>2</sup> 值(%)	P 值
<b>变态反应</b>					
湿疹	3	3.05 (1.85, 5.03)	<0.001	0.0	0.817
哮喘	6	1.72 (1.39, 2.12)	<0.001	83.3	<0.001
变应性结膜炎	2	8.04 (6.19, 10.44)	<0.001	0.0	0.741
变应性鼻炎	4	1.43 (1.16, 1.77)	0.001	95.4	<0.001
未明确分类	7	2.41 (1.53, 3.79)	<0.001	85.5	<0.001
<b>糖尿病</b>					
医院	5	0.36 (0.26, 0.50)	<0.001	10.3	0.347
社区	3	0.77 (0.73, 0.82)	<0.001	0.5	0.366
<b>OSA</b>					
医院	4	3.00 (1.74, 5.20)	0.002	25.1	0.261
社区	3	1.23 (1.15, 1.33)	<0.001	0.0	0.940

注: OSA: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; OR: 比值比; CI: 置信区间  
Note: OSA: obstructive sleep apnea; OR: odds ratio; CI: confidence interval

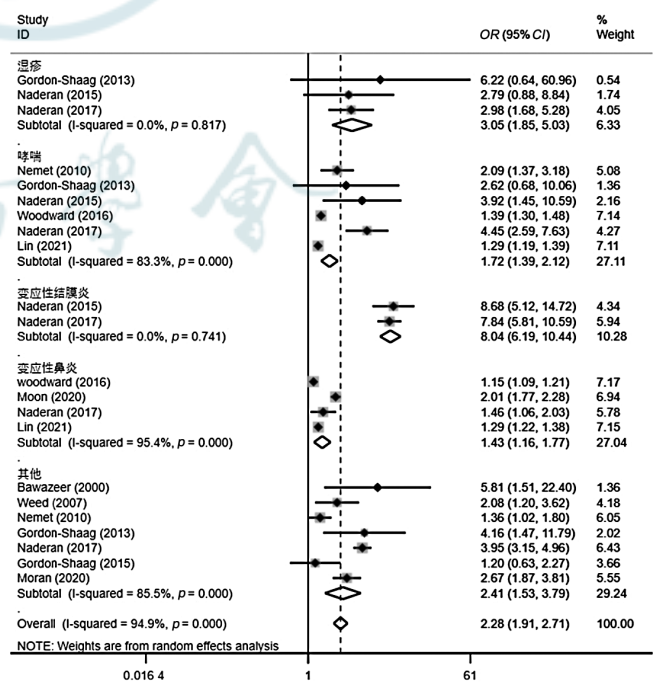


图 9 变态反应以具体疾病分类进行亚组分析的森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 9 Forest plot of subgroup analysis of allergy by specific disease classification OR: odds ratio; CI: confidence interval

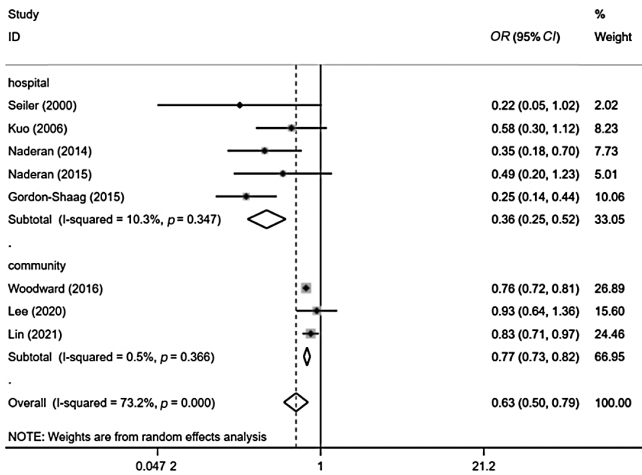


图 10 糖尿病以病例来源不同进行亚组分析的森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 10 Forest plot of subgroup analysis of diabetes by source of cases OR: odds ratio; CI: confidence interval

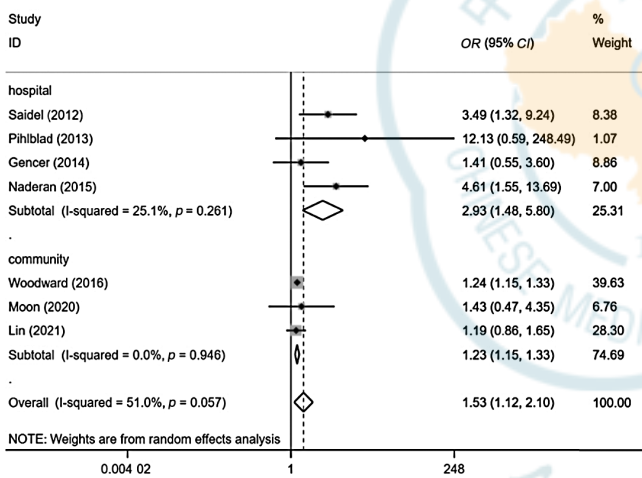


图 11 OSA 以病例来源不同进行亚组分析的森林图 OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 11 Forest plot of subgroup analysis of OSA by source of cases OR: odds ratio; CI: confidence interval

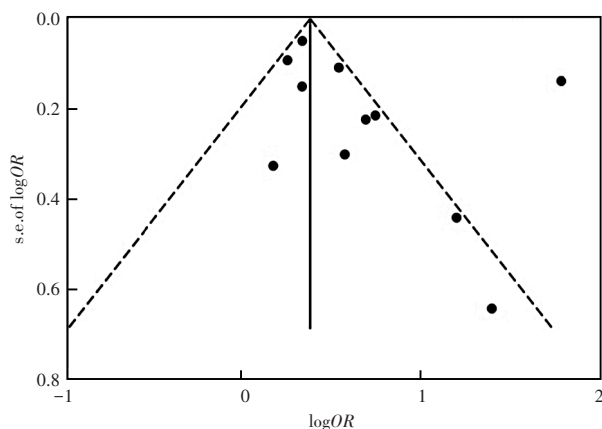


图 12 变态反应的漏斗图 OR: 比值比

Figure 12 Funnel plot for allergy OR: odds ratio

### 3 讨论

本研究收集了 2000 年 1 月起至 2021 年 5 月世界范围内关于圆锥角膜危险因素的报道,全面总结了暴露因素与圆锥角膜发生风险的关联强度,结果显示家族史、揉眼、变态反应、OSA、唐氏综合征均为圆锥角膜发病的危险因素,糖尿病为其保护因素。相比于既往类似的 Meta 分析<sup>[28]</sup>,本研究通过纳入更多新研究、新增危险因素分析及严格的 Meta 分析方法以提供更全面、稳健的关联结果。

本研究 Meta 分析结果显示,家族史是相关性最高的危险因素,合并结果显示其发生圆锥角膜的风险为非暴露组的 8.68 倍。圆锥角膜在家族史阳性群体中的高发可能与家族中存在相关易感基因、家族共同的生活环境及相似的生活习惯有关。同时,本研究结果显示唐氏综合征患者患圆锥角膜的风险为非暴露组的 7.09 倍,唐氏综合征与圆锥角膜患病密切相关,推测与 21 号染色体上的圆锥角膜候选基因有关<sup>[29]</sup>。遗传因素对圆锥角膜发生的影响已有多项研究支持<sup>[29-30]</sup>,本研究结果中,家族史、唐氏综合征的合并结果均支持遗传因素显著影响圆锥角膜发病。目前已有针对圆锥角膜相关基因的筛查,但圆锥角膜发病受遗传和环境共同作用,建议家族史阳性和患有唐氏综合征的高危人群定期进行圆锥角膜筛查,以尽早发现和治疗圆锥角膜。

既往研究显示,揉眼是圆锥角膜重要的危险因素<sup>[31]</sup>,本研究结果显示经常揉眼者患圆锥角膜的风险为非暴露组的 4.62 倍。揉眼导致圆锥角膜的机制可能包括:(1)炎症反应 揉眼可刺激角膜上皮和基质细胞分泌部分蛋白酶及炎症因子,破坏角膜正常纤维板层结构;(2)机械刺激 揉眼导致角膜发生形变及一过性眼压升高,干扰胶原的产生和排布,影响角膜生物力学,最终导致圆锥角膜的发生和发展<sup>[32]</sup>。变态反应作为圆锥角膜的另一危险因素常与揉眼同时出现,本研究结果显示变应性疾病患者发生圆锥角膜的风险为非暴露组的 2.34 倍。但合并结果的异质性较大,且亚组分析后不能完全解决异质性,可能是因为在混淆因素的影响。变态反应引起眼部瘙痒可能导致患者揉眼,进而影响圆锥角膜的发生和发展<sup>[33]</sup>。因为变态反应的结果在关联方向上已达成共识,即使存在上述影响,我们依然可以认为结果较为稳健。

目前已有多项针对糖尿病与圆锥角膜发生相关性的研究,但未能达成一致结论<sup>[10-11]</sup>。Hashemi 等<sup>[28]</sup>的 Meta 分析结果显示,糖尿病与圆锥角膜相关性不明



确。本研究剔除横断面研究同时纳入更高质量的大样本队列研究后,合并结果显示糖尿病对圆锥角膜的发生具有保护作用。目前认为糖尿病降低圆锥角膜发生率的机制为通过糖基化诱导角膜基质交联,加强角膜的生物力学作用,从而减少圆锥角膜的发生<sup>[34]</sup>。本研究中重新将糖尿病分为 1 型、2 型和未分型 3 个亚组,调整后的 OR 值分别为 1.07、0.08 和 0.69,其中 1 型糖尿病结果差异无统计学意义,认为其不是圆锥角膜发生的危险因素。但因纳入文献中具体进行糖尿病分型的文献仅 2 篇,不同类型糖尿病对圆锥角膜的影响有待进一步研究。

值得一提的是,已有文献提及 OSA 与圆锥角膜患病的关联<sup>[13]</sup>,但尚未进行综合评价,本研究的合并结果表明 OSA 患者发生圆锥角膜的风险为正常人群的 1.53 倍,说明 OSA 为圆锥角膜发生的危险因素。考虑其可能的机制为:(1) OSA 患者的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达升高,可促进应激或损伤后细胞外基质成分的降解,引起角膜变薄和扩张的发生和发展<sup>[35-36]</sup>; (2) OSA 可发生间歇性缺氧再充氧,导致活性氧的产生,从而造成角膜组织氧化损伤<sup>[37]</sup>,同时缺氧会导致 MMP 表达增加,进一步引起角膜扩张<sup>[38-39]</sup>; (3) OSA 与圆锥角膜均受结缔组织遗传相关基因的影响,可部分解释其并存的患病率<sup>[40]</sup>。

本研究仍存在一定的不足:(1) 因亚洲人群的流行病学调查原始文献不足,未进行发病率的合并分析;(2) 因圆锥角膜病因复杂,多因素混淆,难以分析每个因素与其他因素的交互作用。需要在今后进行多中心、前瞻性的队列研究,以检验这 2 种情况之间的常见因果关系。

综上所述,本研究充分探讨了圆锥角膜发生的危险因素,结果显示家族史、揉眼、变态反应、OSA、唐氏综合征为圆锥角膜发生的危险因素,糖尿病为其保护因素。通过分析这些危险因素有助于临床医生进一步认识圆锥角膜的发生和发展,预防及治疗疾病。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 伍先慧:直接参与研究设计、实施研究、采集及分析数据,统计分析及撰写文章初稿,对文章的知识性内容做批评性审阅及修改;李立:直接参与研究设计、分析数据、指导文章撰写及对文章的知识性内容作批评性审阅;胡鹏程:分析数据,统计分析、部分文章撰写以及对文章的知识性内容作批评性审阅;李彦青:解释数据及部分文章撰写

## 参考文献

[1] Whelchel AE, McKay TB, Priyadarsini S, et al. Association between diabetes and keratoconus: a retrospective analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13808 [2021-05-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551458/>. DOI: 10.1038/s41598-019-50095-2.

[2] Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015, 35(6): 673-681. DOI: 10.1111/opo.12237.

[3] Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Effect of allergic diseases on keratoconus severity [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(3): 418-423. DOI: 10.3109/09273948.2016.1145697.

[4] 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.

[5] Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, et al. Ectatic diseases [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108347 [2021-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275919/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108347.

[6] McMonnies CW. Eye rubbing type and prevalence including contact lens 'removal-relief' rubbing [J]. *Clin Exp Optom*, 2016, 99(4): 366-372. DOI: 10.1111/exo.12343.

[7] Rong SS, Ma S, Yu XT, et al. Genetic associations for keratoconus: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4620 [2021-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676647/>. DOI: 10.1038/s41598-017-04393-2.

[8] Sargazi S, Moudi M, Heidari Nia M, et al. Association of *KIF26B* and *COL4A4* gene polymorphisms with the risk of keratoconus in a sample of Iranian population [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(11): 2621-2628. DOI: 10.1007/s10792-019-01111-x.

[9] Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases [J]. *Cornea*, 2015, 34(4): 359-369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.

[10] Seiler T, Huhle S, Spoerl E, et al. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000, 238(10): 822-825. DOI: 10.1007/s004179900111.

[11] Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, et al. Is there an association between diabetes and keratoconus? [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(2): 184-190. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.009.

[12] Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, et al. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing [J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22(4): 534-541. DOI: 10.1038/sj.eye.6702692.

[13] Javadi MA, Seadati H, Jafarinasab MR, et al. Association of keratoconus and mitral valve prolapse [J]. *Iran J Ophthalmic Res*, 2007, 2(1): 15-18.

[14] Nemet AY, Vinker S, Bahar I, et al. The association of keratoconus with immune disorders [J]. *Cornea*, 2010, 29(11): 1261-1264. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181cb410b.

[15] Saidel MA, Paik JY, Garcia C, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome and high-risk characteristics among keratoconus patients [J]. *Cornea*, 2012, 31(6): 600-603. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318243e446.

[16] Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, et al. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? [J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(5): 448-454. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31828da95c.

[17] Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus [J]. *Cornea*, 2013, 32(9): 1232-1236. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318281e755.

[18] Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, et al. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study [J]. *Cornea*, 2014, 33(12): 1271-1273. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000282.

[19] Gencer B, Ozgurhan EB, Kara S, et al. Obesity and obstructive sleep apnea in patients with keratoconus in a Turkish population [J]. *Cornea*, 2014, 33(2): 137-140. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000024.

[20] Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, et al. Characteristics and associations of keratoconus patients [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015, 38(3): 199-205. DOI: 10.1016/j.clae.2015.01.008.

[21] Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, et al. Association between the prevalence of obstructive sleep apnoea and the severity of keratoconus [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(12): 1675-1679. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306665.

- [22] Mostovoy D, Vinker S, Mimouni M, et al. The association of keratoconus with blepharitis[J]. Clin Exp Optom, 2018, 101(3): 339-344. DOI: 10.1111/exo.12643.
- [23] Moran S, Gomez L, Zuber K, et al. A case-control study of keratoconus risk factors[J]. Cornea, 2020, 39(6): 697-701. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002283.
- [24] Lin KK, Lee JS, Hou CH, et al. The sociodemographic and risk factors for keratoconus: nationwide matched case-control study in Taiwan, 1998-2015[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 223: 140-148. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.09.040.
- [25] Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database [J]. Ophthalmology, 2016, 123(3): 457-465. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.035.
- [26] Lee HK, Jung EH, Cho BJ. Epidemiological association between systemic diseases and keratoconus in a Korean population: a 10-year nationwide cohort study[J]. Cornea, 2020, 39(3): 348-353. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002206.
- [27] Moon JY, Lee J, Park YH, et al. Incidence of keratoconus and its association with systemic comorbid conditions: a nationwide cohort study from south Korea[J/OL]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 3493614 [2021-05-27]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318278/. DOI: 10.1155/2020/3493614.
- [28] Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis [J]. Cornea, 2020, 39(2): 263-270. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002150.
- [29] Lucas S, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus[J]. Annu Rev Vis Sci, 2020, 6: 25-46. DOI: 10.1146/annurev-vision-121219-081723.
- [30] Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics [J]. Surv Ophthalmol, 2017, 62(6): 770-783. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009.
- [31] Najmi H, Mobarki Y, Mania K, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review [J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(11): 1775-1781. DOI: 10.18240/ijo.2019.11.17.
- [32] Turner DC, Girkin CA, Downs JC. The magnitude of intraocular pressure elevation associated with eye rubbing [J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): 171-172. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.025.
- [33] 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, 2021, 31(4): 1571-1576. DOI: 10.1177/1120672120942691.
- [34] McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Mechanisms of collagen crosslinking in diabetes and keratoconus [J/OL]. Cells, 2019, 8(10): 1239 [2021-05-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614631/. DOI: 10.3390/cells8101239.
- [35] Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, et al. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: a systematic review [J]. Ocul Surf, 2015, 13(4): 272-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.006.
- [36] Pahuja N, Kumar NR, Shroff R, et al. Differential molecular expression of extracellular matrix and inflammatory genes at the corneal cone apex drives focal weakening in keratoconus [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5372-5382. DOI: 10.1167/iovs.16-19677.
- [37] Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2020, 113(5): 350-358. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.
- [38] McKay TB, Hjortdal J, Priyadarsini S, et al. Acute hypoxia influences collagen and matrix metalloproteinase expression by human keratoconus cells *in vitro* [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176017 [2021-05-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426715/. DOI: 10.1371/journal.pone.0176017.
- [39] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain [J]. Sleep Med Rev, 2015, 20: 27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003.
- [40] Sedky K, Gaisl T, Bennett DS. Prevalence of obstructive sleep apnea in joint hypermobility syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Sleep Med, 2019, 15(2): 293-299. DOI: 10.5664/jcsm.7636.

(收稿日期:2021-08-19 修回日期:2021-12-13)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

## 本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如  $t$  检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用  $n$ ; 样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$ ; 中位数用英文斜体大写  $M$ , 标准差用英文大写  $SD$ , 样本均数的标准误用英文小写  $\sigma_{\bar{x}}$ ;  $t$  检验用英文小写  $t$ ,  $F$  检验用英文大写  $F$ , 卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ , 相关系数用英文小写  $r$ , 秩相关分析相关系数用  $r_s$ , 确定系数用  $R^2$ , 自由度用希腊文小写  $\nu$ ; 概率用英文大写  $P$ ; 检验水准用  $\alpha$ 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和  $P$  值的具体数据,如不能提供  $P$  值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如  $\chi^2$  值、 $t$  值、 $F$  值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间 ( $CI$ )。

(本刊编辑部)