

基于角膜生物力学特性的早期圆锥角膜智能诊断研究进展

陈萱 综述 王雁 审校

南开大学医学院 南开大学眼科学研究院 天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津医科大学眼科临床学院, 天津 300020

通信作者: 王雁, Email: wangyan7143@vip. sina. com

【摘要】 角膜生物力学特性已被证明在维持角膜的正常结构、检测扩张性疾病的发生和发展、青光眼筛查、屈光手术的评估等方面均具有重要作用。人工智能作为一种重要的辅助工具,已被广泛应用于医学、生物学等领域。目前,圆锥角膜诊断标准不一,早期圆锥角膜的发现和诊断更为困难,对眼科医师,尤其是屈光医师的临床诊治提出了挑战。近年来,人工智能技术在圆锥角膜领域中的应用日益增多,取得了诸多进展,本文对近年来基于角膜生物力学特性智能诊断早期圆锥角膜的研究进展进行综述,主要包括基于眼反应分析仪诊断早期圆锥角膜、基于可视化角膜生物力学分析仪诊断早期圆锥角膜和基于角膜生物力学特性应用人工智能诊断早期圆锥角膜的研究进展等,旨在使临床医师深入了解角膜生物力学特性在提高早期圆锥角膜诊断效率等方面的潜在价值,以期辅助提高早期圆锥角膜的智能化诊疗水平。

【关键词】 生物力学; 人工智能; 圆锥角膜; 诊断

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2404502); 国家自然科学基金 (82271118); 南开大学眼科学研究院开放基金 (NKYKD202209); 天津市科技计划 (21JCZDJC01190); 天津市卫生健康科技项目 (TJWJ2022XK036); 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-016A)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230727-00047

Research progress in intelligent diagnosis of early keratoconus based on corneal biomechanical properties

Chen Xuan, Wang Yan

School of Medicine, Nankai University, Nankai Eye Institute, Nankai University, Tianjin Eye Hospital, Nankai University Affiliated Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Yan, Email: wangyan7143@vip. sina. com

[Abstract] Corneal biomechanical properties have been found to be important in maintaining normal corneal structure, detecting the development and progression of ectatic diseases, screening for glaucoma, and evaluating refractive surgery. Artificial intelligence, as an important tool, has been widely applied in fields such as medicine and biology. At present, there are different diagnostic criteria for keratoconus, and the early detection and diagnosis of keratoconus are more difficult, which poses challenges to the clinical diagnosis and treatment of ophthalmologists, especially refractive engineers. In recent years, the application of artificial intelligence technology in the field of keratoconus has increased, and many advances have been made. This article reviews recent studies on the intelligent diagnosis of early keratoconus based on corneal biomechanical properties, mainly including the diagnosis of early keratoconus based on ocular response analyzer, the diagnosis of early keratoconus based on corneal visualization Scheimpflug technology, and the research progress of applying artificial intelligence to diagnose early keratoconus based on corneal biomechanical properties. The aim is to enable clinical doctors to have a deep understanding of the potential value of corneal biomechanical characteristics in improving the efficiency of early keratoconus diagnosis, and to help improve the level of intelligent diagnosis and treatment of early keratoconus.

[Key words] Biomechanics; Artificial intelligence; Keratoconus; Diagnosis

Fund program: National Program on Key Research Project of China (2022YFC2404502); National Natural Science Foundation of China (82271118); Open Fund of Nankai University Eye Institute (NKYKD202209); Tianjin Science and Technology Project (21JCZDJC01190); Tianjin Health Research Project (TJWJ2022XK036);

Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-016A)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230727-00047

圆锥角膜是一种常见的角膜扩张性疾病,主要表现为角膜中央或旁中央扩张变薄并向前呈锥形突出,常造成高度不规则散光,晚期视力显著下降而致盲^[1]。圆锥角膜多发于青春期,发病率为 0.05%~0.23%,90%的患者双眼不对称发病,是角膜屈光手术的绝对禁忌证^[2]。随着近视发病率的升高,角膜屈光手术的需求日益增多,早期筛查潜在圆锥角膜,避免术后发生角膜扩张性疾病等十分重要。然而,亚临床圆锥角膜(subclinical keratoconus, SKC)、顿挫型圆锥角膜(frome fruste keratoconus, FFKC)、可疑圆锥角膜(keratoconus suspect, KCS)以及临床前期圆锥角膜等早期圆锥角膜的概念定义不清,为其相关诊治带来了困难,容易造成误诊和漏诊^[3-4]。目前,全球圆锥角膜的诊断标准不一,分级分类错综复杂、交叉重叠,存在诸多争议,临床工作中多数医师结合个人经验进行诊治,具有一定的主观性,其准确性受到医师经验和阅历的影响^[5]。因此,早期圆锥角膜的发现、诊断较为困难,对眼科医师,尤其是屈光医师的临床诊治提出了挑战。

既往对于圆锥角膜的诊断多是基于临床症状和体征、裂隙灯显微镜检查和角膜地形图检查,然而圆锥角膜的早期症状和体征变化并不明显。已有研究报道,圆锥角膜患者的蛋白激酶和其他分解代谢酶增加,蛋白激酶抑制剂水平降低,导致角膜交联结构恶化,角膜基质减少,角膜生物力学特性变得不稳定,机械强度减弱^[6]。圆锥角膜发生的根本原因在于角膜生物力学特性的异常,角膜的形态学改变是继表现,当角膜形态出现明显改变时,则预示着病情已经发展到了中晚期^[7-8]。目前,人工智能(artificial intelligence, AI)技术逐渐应用于眼科领域。AI一方面可充分利用临床上获得的各种类别图像中的潜在信息进行疾病诊断,另一方面可用于预测疾病的发生、进展或手术风险等。AI技术可以提取更多未知的信息进而进行更全面的分析,利用角膜生物力学特性进行早期圆锥角膜的智能诊断已成为近年来研究的热点问题。本文对基于角膜生物力学特性的早期圆锥角膜智能诊断研究进展进行综述。

1 基于角膜生物力学特性诊断早期圆锥角膜

自 20 世纪 60 年代以来,体外分析角膜生物力学特性的研究已多有报道,但近十年才发展出研究在体角膜生物力学特性的方法^[9]。目前在临床实践中,主要有眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)和可视化角膜生物力学分析仪(corneal visualization Scheimpflug technology, Corvis ST)2 种设备测量角膜生物力学特性^[10]。

1.1 基于 ORA 诊断早期圆锥角膜

ORA 是首个在体测量角膜生物力学的设备,具有自动化的 XYZ 定位系统,可精确对准角膜顶点进行测量,原理是利用空气脉冲动态双向压平角膜,光电信号记录角膜双向压平的时间点,测量 2 次压平时的压力 P1、P2。角膜的黏弹性特征和脉流气冲的动态性使得这 2 次压平时的压力值不同,压力的差值

(P1-P2)定义为角膜滞后量(corneal hysteresis, CH),主要反映角膜黏性阻力,即角膜组织吸收和分散能量的能力;角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)则是基于大规模的临床资料分析,根据 2 次压平的压力值,通过特定的算法计算($CRF = P1 - 0.70 \times P2 - 3.08$),被认为是气流脉冲在压迫角膜过程中受到阻力的总和,即黏性阻力和弹性阻力,反映角膜硬度。

Shah 等^[11]发现圆锥角膜的 CH 低于正常角膜,同样 Schweitzer 等^[12]发现与正常角膜相比,扩张性角膜的 CH 值明显降低。大量研究显示,ORA 参数在圆锥角膜和正常角膜之间具有显著差异,可以辅助诊断圆锥角膜。Touboul 等^[13]采用 ORA 筛查角膜屈光手术前圆锥角膜患者,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析发现 ORA 参数敏感性和特异性低。Wolffsohn 等^[14]采用 ORA 测定 37 例圆锥角膜患者和 37 例年龄、性别匹配的健康角膜的气压-角膜变形关系,ROC 曲线分析显示角膜生物力学指标对圆锥角膜的检测和圆锥角膜严重程度的预测比传统使用角膜曲率和角膜厚度评估略有提高。Hallahan 等^[15]对 27 例未受影响患者的 54 眼和 25 例圆锥角膜患者的 49 眼进行检测,评估 CH、CRF 和 16 个 ORA 衍生的变量区分圆锥角膜和非患病状态的能力,发现与变形深度和压力-变形关系相关的衍生变量对于检测圆锥角膜表现出非常高的准确度。

Fontes 等^[16]对单侧圆锥角膜患者和性别、年龄匹配的健康对照者进行分析发现,各组间 CH 和 CRF 比较差异均无统计学意义,圆锥角膜的对侧眼与对照组相比有降低趋势。Ayar 等^[17]同样发现 FFKC 的 CH 和 CRF 低于正常对照眼。已有研究表明 ORA 及其衍生的波形参数有助于筛查早期圆锥角膜,结合波形参数评估,诊断圆锥角膜的准确性、敏感性、特异性均明显提高^[18]。研究报道圆锥角膜的压平信号曲线平坦化,包含更多的振荡、较低的振幅和较大的变异性,Kerautret 等^[19]的病例报道证实了这一点。该病例报道了 1 例单侧角膜扩张的患者,双眼 CH 和 CRF 几乎相同,但波形形态明显不同。Hashemi 等^[20]对 40 项 ORA 指标分析发现 H21 和 CRF 是早期圆锥角膜较好的预测因子。Ventura 等^[18]评估单独使用 41 个 ORA 参数区分 I 级和 II 级圆锥角膜与正常角膜的能力,发现 ORA 波形参数更适合区分 I 级和 II 级圆锥角膜与正常角膜。Johnson 等^[21]回顾性分析了圆锥角膜患者 54 例 73 眼、FFKC 患者 32 例 42 眼和年龄、性别匹配的健康受试者 115 名 115 眼的角膜生物力学特性,发现 CH 和 CRF 可以帮助诊断早期圆锥角膜。

由于生物力学特性的复杂性及生物力学参数分布的重叠性,单一的生物力学参数并不能准确区分圆锥角膜或早期圆锥角膜,应结合其他参数一起评估。

1.2 基于 Corvis ST 诊断早期圆锥角膜

Corvis ST 通过自动喷出的脉冲气流对角膜实现 2 次压平,由 Scheimpflug 高速相机以 4 330 帧/s 的拍摄速度记录角膜形

变过程,获得角膜动态反应参数、波形图及形变视频表征角膜生物力学特性。而角膜生物力学参数包括 2 部分:(1)角膜动态反应参数,如第一压平时间(time to reach the first applanation, A1T)、第一压平长度(length at the first applanation, A1L)、第一压平速度(velocity at the first applanation, V_{in})、第二压平时间(time to reach the second applanation, A2T)、第二压平长度(length at the second applanation, A2L)、第二压平速度(velocity at the second applanation, V_{out})、峰距、最大凹陷形变幅度(deformation amplitude at the highest concavity, HCDA)、最大凹陷曲率半径(radius at the highest concavity, HCR)、最大凹陷时间以及角膜偏转幅度和角膜偏转下面积等。(2)经过内部程序计算得出的反映角膜生物力学特征的综合参数,如形变幅度(deformation amplitude, DA)比值、角膜硬度参数(stiffness parameter at the first applanation, SPA1)和综合半径(integrated radius, IR)等。DA 比值分别描述了角膜顶点和顶点旁 1、2 mm 位置的形变幅度比值,其值越大,角膜硬度越低;SPA1 反映角膜第 1 次压平时受力(单位为 mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)与形变程度(单位为 mm)的比值,是反映角膜硬度的参数之一,其值越大表明角膜越硬;IR 是反向凹面半径(形变凹相期间曲率半径的倒数)曲线下的面积,其值越大说明角膜抵抗形变的能力越差,硬度越低。

Corvis ST 在圆锥角膜的诊断中具有重要作用^[22-23]。首先是针对测量角膜生物力学参数重复性有大量研究, Ali 等^[24]检查圆锥角膜 45 眼和健康眼 103 眼,发现眼压和中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)具有高度可重复性, HCDA 和 A1T 具有较好可重复性。Nemeth 等^[25]使用 Corvis ST 进行 3 次连续测量,发现健康眼的眼压和 CCT 同样显示出很高的重复性。Tian 等^[26]进行了一项前瞻性研究,分别用三维眼前节分析系统(Pentacam)和 Corvis ST 测量圆锥角膜患者 60 例 60 眼和正常对照者 60 人 60 眼的角膜形态学参数和角膜生物力学参数,证实圆锥角膜患者与健康人之间角膜生物力学参数存在显著差异, HCDA 对圆锥角膜具有较好的诊断效果,曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.882,敏感性为 81.7%。Elham 等^[27]将圆锥角膜 48 眼[根据 Pentacam 圆锥角膜地形分类(topographic keratoconus classification, TKC)分 2 个亚组]与正常眼 50 眼进行生物力学比较, ROC 曲线分析显示圆锥角膜亚组间各参数差异均无统计学意义, A1T 和 HCR 可以很好地区分正常角膜与圆锥角膜, A2T、 V_{out} 和 HCDA 可以较好地地区分正常角膜与圆锥角膜。Fuchsluger 等^[28]对未进行角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)的圆锥角膜 39 眼、CXL 术后的圆锥角膜 28 眼及年龄匹配的健康眼 50 眼进行研究,发现 V_{out} 和 A2L 是鉴别健康角膜和圆锥角膜及 CXL 术后圆锥角膜和未进行 CXL 的圆锥角膜的有效生物力学参数,且引入新参数(A1L-A2L)可以准确地地区分 CXL 术后圆锥角膜和未进行 CXL 的圆锥角膜以及健康角膜。Steinberg 等^[29]在调整眼压和 CCT 的影响后,对正常眼 87 眼、SKC 27 眼、KCS 42 眼和圆锥角膜 65 眼的 Pentacam HR 和 Corvis ST 检查结果进行回顾性分析,同样发现 Corvis ST 有助于圆锥角膜的筛查。此外, Zhao

等^[30]纳入圆锥角膜 75 眼,根据角膜曲率最大值分为 3 个组,发现随着圆锥角膜病情的加重, SP-A1 逐渐变小。Rahmati 等^[31]应用角膜动态形变视频,旨在建立健康角膜和圆锥角膜的特殊几何形状,并计算角膜表面的压力分布作为到角膜顶点的距离和时间的函数,然后使用耦合的有限元优化算法计算角膜的黏弹性力学特性,来区分健康角膜和圆锥角膜。

Peña-García 等^[32]采用 HCDA、A1L、CCT 3 个参数构建判别函数, ROC 分析显示所构建判别函数比单一参数区分正常眼和 SKC 的 AUC 高。Catalán-López 等^[33]比较由 Corvis ST 测定的正常眼和单眼圆锥角膜对侧眼的角膜生物力学特征,发现 A2L 和 CCT 组合成最佳参数,有助于区分正常眼和早期圆锥角膜。目前,关于 Corvis ST 角膜生物力学参数对早期圆锥角膜和 SKC、FFKC 的诊断效果研究较少,且研究结果不一致。Huo 等^[34]根据圆锥角膜临床特征和全球共识将单侧圆锥角膜对侧眼分为 FFKC 组和 SKC 组,发现 2 个组间生物力学存在显著差异, SKC 的角膜生物力学特性明显弱于 FFKC。也就是说随着早期圆锥角膜疾病严重程度的进展,其力学特性也随之减弱,这或许解释了早期圆锥角膜生物力学特性研究结果混乱不一很有可能是分组不同的原因。早期圆锥角膜的研究也应根据疾病程度对早期圆锥角膜进行细化分组,为早期圆锥角膜严重程度的生物力学分类和诊断提供基础和线索。

此外, Sedaghat 等^[35]研究发现角膜生物力学联合角膜形态学参数诊断圆锥角膜和正常角膜的 AUC 高于所有单一的角膜生物力学指数。Chan 等^[36]纳入 SKC 23 眼和正常人 37 眼,分析显示 TBI 具有更高的区分正常眼和 SKC 的能力。Guo 等^[37]采用 Pentacam 和 Corvis ST 测量圆锥角膜患者 408 例 517 眼、FFKC 患者 83 例 83 眼、正常人 158 名 158 眼的角膜形态学和生物力学参数,采用 ROC 分析发现 BAD-D 和 TBI 鉴别圆锥角膜和正常角膜效果较好,角膜前表面散光鉴别 FFKC 与正常角膜效果较好。Salomão 等^[38]纳入 1 295 眼进行分析,包括正常组 736 眼、圆锥角膜组 321 眼、极不对称性扩张组 113 眼和呈现相对正常的地形图(very asymmetric ectasia with normal topography, VAE-NT)对侧眼 125 眼,使用 Pentacam HR 和 Corvis ST 获得角膜断层扫描和生物力学参数, TBI 检测总角膜扩张的 AUC 为 0.999,检测 VAE-NT 的 AUC 为 0.966,在统计学上高于所有参数。此外也有多项研究证实了这一点,可能是因为 TBI 借助 AI 技术并且结合断层扫描和生物力学数据进行分析,优化了对圆锥角膜早期细微变化的检测。

随着对角膜生物力学研究的深入,发现角膜的生物力学特性在很大程度上受到基线因素的影响^[39-40],如 CCT、眼压、年龄、性别、种族、近视程度、角膜曲率、温度、角膜水化、角膜受力的位置和面积以及加载和卸载阶段空气脉冲的速度和压力等,这限制了其在体测量的准确性,进而影响早期圆锥角膜诊断的准确性和有效性。近年来,随着 AI 技术的发展,在眼科领域的应用越来越多^[41-46],研究者试图运用机器学习(machine learning, ML)相关理论,控制生物力学影响因素,尝试诊断早期圆锥角膜。

2 基于角膜生物力学特性应用 AI 诊断早期圆锥角膜

Labiris 等^[47]研究发现由 7 个 ORA 波形参数利用神经网络计算出的圆锥角膜匹配指数诊断圆锥角膜具有较高的准确性(准确率为 97.7%, 敏感性为 91.18%, 特异性为 94.34%), 表明 ML 能够有效提高圆锥角膜的检测能力。Vinciguerra 等^[48]来自巴西的正常眼 227 眼和圆锥角膜 102 眼为训练集, 采用 Logistic 回归分析以 1 mm DA 比值、2 mm DA 比值、Vin、HCDA、Ambrósio 相关水平厚度分布和 SPA1 为组合的 Corvis 角膜生物力学指数 (corneal biomechanical index, CBI) 区分正常眼和圆锥角膜的 AUC 为 0.983。以 0.5 为临界值, 准确率为 98.2%, 特异性为 100%, 敏感性为 94.1%; 在对来自米兰的正常眼 251 眼和圆锥角膜 78 眼的验证集中, 同一分界点准确率为 98.8%, 特异性为 98.4%, 敏感性为 100%。Ambrósio 等^[49]采用逻辑回归、随机森林、支持向量机 3 种 ML 方法分析角膜形态学和生物力学参数, 发现将 CBI 与 Pentacam 中的断层扫描参数 (Belin/Ambrósio Deviation, BAD-D) 相结合并使用随机森林法区分圆锥角膜和正常角膜的准确性最高。使用留一交叉验证法进行验证, 最终得到组合参数 (tomographic and biomechanical index, TBI), 当截断值为 0.45 时, AUC 达 0.996 (准确率为 97.5%, 敏感性为 96.2%, 特异性为 98.8%), 高于 BAD-D 和 CBI, 诊断角膜扩张性疾病的准确性达到了前所未有的高度。Tan 等^[50]将 Corvis ST 角膜动态形变视频进行分割, 并计算出新的参数, 利用前馈神经网络将 276 眼 (圆锥角膜 138 眼, 正常角膜 138 眼) 的参数进行训练, 模型在外部验证集 (78 眼) 中区分圆锥角膜, 准确性、敏感性和特异性分别达到了 98.7%、97.4% 和 100%, 由此可见应用 ML 方法纳入角膜生物力学参数对提高圆锥角膜诊断准确性有明显效果。

Ventura 等^[18]采用径向基函数神经网络的方法, 将 ORA 所测得的 41 个波形参数组合分析, 大幅提升了诊断轻度圆锥角膜 (Amsler-Krumeich 分级 1 级)^[51]的预测值 (AUC = 0.964)。Luz 等^[52]采用逐步逻辑回归的方法结合 ORA 波形参数和 Pentacam 中的 BAD-D, 诊断 FFKC 预测值很高 (AUC = 0.953, 敏感性为 85.71%, 特异性为 98.68%)。Zhang 等^[53]同样利用逐步逻辑回归法将 ORA、Corvis ST 和 Pentacam 所测得的参数进行训练, 其模型对早期圆锥角膜诊断的敏感性、特异性分别达到了 100% 和 84%。Atalay 等^[54]利用判别函数分析法, 对 ORA 波形参数和 Pentacam 的 BAD-D 进行学习, 其模型最终 AUC 达 0.948, 敏感性为 87.1%, 特异性为 91.4%。Francis 等^[55]通过分析 Corvis ST 中变形幅度和偏转幅度的波形图, 建立了复合黏弹性模型, 并用多元逻辑回归分析法将模型中的参数进行拟合, 在验证集 (264 眼) 区分正常眼和圆锥角膜 (包含 FFKC) 的准确率、敏感性和特异性分别达到了 99.6%、99.5% 和 100%。Tian 等^[26]纳入了 FFKC、轻度圆锥角膜 (TKC 分级为 1、1~2、2 级患者)^[56]和正常薄角膜 (最薄点角膜厚度 < 500 μm) 共 153 眼, 用反向传播神经网络, 将来自 Corvis ST 的角膜生物力学参数和来自 Pentacam 的 BAD-D 结合建立诊断模型, ML 模型的整体准确率达到了 91%。Song 等^[57]将 SKC 和正常角膜共 194 眼

的 BAD-D (Pentacam) 及角膜生物力学参数 (Corvis ST) 用卡方自动交互检测和分类回归树算法生成决策树模型进行分析, 并用十重交叉验证进行内部验证, 66 眼进行外部验证, 其中分类回归树模型区分 SKC 在验证集中的准确率、敏感性和特异性分别为 92.4%、90.3% 和 94.3%。Pérez-Rueda 等^[58]同样将 Pentacam 与 Corvis ST 测量的参数利用逻辑回归法进行训练, 其模型计算出的 SKC 指数诊断 SKC 的敏感性为 89.5%, 特异性为 96.7%, 准确率为 94.9%。Lu 等^[59]利用随机森林和神经网络, 将频域光学相干断层扫描参数与 Corvis ST 中的角膜生物力学参数进行训练, 其中随机森林模型诊断 FFKC 的准确性、敏感性和特异性分别达到了 88.89%、75% 和 94.74%。此外, Karimi 等^[60]将所测得的角膜生物力学参数 (Corvis ST) 用以构建有限元模型, 并用人工神经网络对有限元模型计算出的应力值和角膜生物力学参数进行了训练, 在验证集 (155 眼) 预测圆锥角膜、KCS 和健康角膜的准确率分别达到了 91.20%、83.33% 和 80.35%。Chen 等^[61]评估局部生物力学, 通过基于 1 mm 内的 72 个像素点 (576 像素/8 mm = 72 像素/mm) 计算参数检测细微的生物力学变化, 引入了一种表征局部角膜生物力学的新方法, 诊断早期圆锥角膜准确率达 95.73%, 显著优于临床上现有的广泛使用的诊断方法, 降低了误诊和漏诊率。目前, 借助 ML 方法从生物力学角度对早期圆锥角膜的研究较少, 但是借助 ML 能大幅提高 ORA 和 Corvis ST 相关参数在检测轻度或早期圆锥角膜方面的敏感性、特异性和准确率。以上研究证明 ML 在诊断早期圆锥角膜方面有一定的准确性和发展潜力。

Herber 等^[62]根据地形图圆锥角膜分类系统 (TKC 分级) 将 434 眼分为健康角膜、轻度圆锥角膜 (TKC1 级)、中度圆锥角膜 (TKC2 级)、重度圆锥角膜 (TKC3 级) 4 个组, 并用线性判别分析和随机森林算法根据角膜生物力学参数 (Corvis ST) 开发分类模型, 其中利用随机森林预测健康、轻度、中度、重度圆锥角膜的敏感性/特异性分别达到了 91%/94%、80%/90%、63%/87% 和 72%/95%, 总体准确率达 78%。Langenbucher 等^[63]同样根据 TKC 分级将 439 眼分为 1~4 级, 并将角膜生物力学参数带入 24 种监督 ML 的模型中, 其中支持向量机表现出最佳性能, 正确分类的比例为 65.1%。最近, Flockerzi 等^[64-65]将 560 名受试者 (448 例圆锥角膜和 112 名正常对照) 的 CBI 与圆锥角膜 ABCD 分级中的角膜前表面曲率半径、角膜后表面曲率半径、角膜最薄点厚度进行线性回归, 得出 CBI 的线性方程 CBiF, 对应圆锥角膜 ABCD 分级中的严重程度划分出 E0~E4 共 5 级严重程度, 从生物力学角度辅助圆锥角膜分级, 但还需要大量应用验证其临床适应性。从角膜生物力学角度借助 ML 方法对圆锥角膜进行严重程度分级还处于起步探索阶段, 而尽快地统一圆锥角膜的分类又是必要且紧迫的, 因此需要借助 ML 方法进行深入研究。

3 小结

基于角膜生物力学特性的智能诊断在诊断圆锥角膜方面具有很高的准确率和临床适用性, 并对潜在圆锥角膜患者的早期筛查、及时治疗 and 良好预后提供了可能。借助 AI 技术从角

膜生物力学角度辅助圆锥角膜严重程度分级也在探索阶段,虽然当前的研究面临着各种挑战,但随着对角膜生物力学研究的深入、AI 技术愈加融入临床实践、先进的实验设备投入使用、全球数据库的共享及完善,基于角膜生物力学特性提升早期圆锥角膜智能诊疗水平具有良好的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(12): 891-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.004.
- [2] Rabinowitz YS. Keratoconus [J]. Surv Ophthalmol, 1998, 42(4): 297-319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
- [3] Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L Jr. A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus [J]. J Refract Surg, 2020, 36(4): 270-279. DOI: 10.3928/1081597X-20200212-03.
- [4] Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(7): 845-847. DOI: 10.1136/bjo.2008.147371.
- [5] 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.
- [6] Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments [J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 991-998. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013.
- [7] Padmanabhan P, Elsheikh A. Keratoconus: a biomechanical perspective [J]. Curr Eye Res, 2023, 48(2): 121-129. DOI: 10.1080/02713683.2022.2088798.
- [8] Esporcate L, Salomão MQ, Junior NS, et al. Corneal biomechanics for corneal ectasia; update [J]. Saudi J Ophthalmol, 2022, 36(1): 17-24. DOI: 10.4103/sjopt.sjopt_192_21.
- [9] Piñero DP, Alcón N. Corneal biomechanics: a review [J]. Clin Exp Optom, 2015, 98(2): 107-116. DOI: 10.1111/cxo.12230.
- [10] Nyquist GW. Rheology of the cornea: experimental techniques and results [J]. Exp Eye Res, 1968, 7(2): 183-188. DOI: 10.1016/s0014-4835(68)80064-8.
- [11] Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(7): 3026-3031. DOI: 10.1167/iovs.04-0694.
- [12] Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, et al. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(5): 2403-2410. DOI: 10.1167/iovs.09-3689.
- [13] Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis [J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(12): 2144-2150. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.029.
- [14] Wolffsohn JS, Safene S, Shah S, et al. Changes of corneal biomechanics with keratoconus [J]. Cornea, 2012, 31(8): 849-854. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318243e42d.
- [15] Hallahan KM, Sinha Roy A, Ambrosio R Jr, et al. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in keratoconus [J]. Ophthalmology, 2014, 121(2): 459-468. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.013.
- [16] Fontes BM, Ambrósio R Jr, Salomão M, et al. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus [J]. J Refract Surg, 2010, 26(9): 677-681. DOI: 10.3928/1081597X-20091105-04.
- [17] Ayar O, Ozmen MC, Muftuoglu O, et al. *In-vivo* corneal biomechanical analysis of unilateral keratoconus [J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8(6): 1141-1145. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.06.11.
- [18] Ventura BV, Machado AP, Ambrósio R Jr, et al. Analysis of waveform-derived ORA parameters in early forms of keratoconus and normal corneas [J]. J Refract Surg, 2013, 29(9): 637-643. DOI: 10.3928/1081597X-20130819-05.
- [19] Kerautret J, Colin J, Touboul D, et al. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea [J]. J Cataract Refract Surg, 2008, 34(3): 510-513. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.11.018.
- [20] Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, et al. Biomechanical properties of early keratoconus: suppressed deformation signal wave [J]. Cont Lens Anterior Eye, 2017, 40(2): 104-108. DOI: 10.1016/j.clae.2016.12.004.
- [21] Johnson RD, Nguyen MT, Lee N, et al. Corneal biomechanical properties in normal, forme fruste keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors [J]. Cornea, 2011, 30(5): 516-523. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181f0579e.
- [22] 吴元, 李晓丽, 晏晓明, 等. 基于 Corvis ST 的角膜生物力学参数在圆锥角膜诊断中的价值 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(2): 130-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.011. Wu Y, Li XL, Yan XM, et al. Research of diagnostic value of corneal biomechanical parameters based on Corvis ST in keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(2): 130-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.011.
- [23] 翟耀华, 庞辰久, 任胜卫, 等. 可视化角膜生物测量仪生物力学指标对圆锥角膜诊断的灵敏度和特异度评估 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(7): 527-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.007. Zhai YH, Pang CJ, Ren SW, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of corneal visualization Scheimpflug technology biomechanical index in the diagnosis of keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(7): 527-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.007.
- [24] Ali NQ, Patel DV, McGhee CN. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact Scheimpflug-based tonometer [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6): 3651-3659. DOI: 10.1167/iovs.13-13715.
- [25] Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, et al. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas [J]. J Refract Surg, 2013, 29(8): 558-563. DOI: 10.3928/1081597X-20130719-06.
- [26] Tian L, Huang YF, Wang LQ, et al. Corneal biomechanical assessment using corneal visualization Scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes [J/OL]. J Ophthalmol, 2014, 2014: 147516 [2024-04-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800059/. DOI: 10.1155/2014/147516.
- [27] Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters [J]. J Curr Ophthalmol, 2017, 29(3): 175-181. DOI: 10.1016/j.joco.2017.05.002.
- [28] Fuchsluger TA, Brettl S, Geerling G, et al. Biomechanical assessment of healthy and keratoconic corneas (with/without crosslinking) using dynamic ultrahigh-speed Scheimpflug technology and the relevance of the parameter (A1L-A2L) [J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(4): 558-564. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311627.
- [29] Steinberg J, Katz T, Lücke K, et al. Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical *in vivo* Scheimpflug analyses [J]. Cornea, 2015, 34(11): 1404-1412. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000598.
- [30] Zhao Y, Shen Y, Yan Z, et al. Relationship among corneal stiffness, thickness, and biomechanical parameters measured by Corvis ST, Pentacam and ORA in keratoconus [J/OL]. Front Physiol, 2019, 10: 740 [2024-04-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263429/. DOI: 10.3389/fphys.2019.00740.
- [31] Rahmati SM, Razaghi R, Karimi A. Biomechanics of the keratoconic cornea: theory, segmentation, pressure distribution, and coupled FE-optimization algorithm [J/OL]. J Mech Behav Biomed Mater, 2021, 113: 104155 [2024-04-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125958/. DOI: 10.1016/j.jmbm.2020.104155.
- [32] Peña-García P, Peris-Martínez C, Abbouda A, et al. Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions [J]. J Biomech, 2016, 49(3): 353-363. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.12.031.
- [33] Catalán-López S, Cadarso-Suárez L, López-Ratón M, et al. Corneal biomechanics in unilateral keratoconus and fellow eyes with a scheimpflug-based tonometer [J]. Optom Vis Sci, 2018, 95(7): 608-615. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001241.
- [34] Huo Y, Chen X, Cao H, et al. Biomechanical properties analysis of forme fruste keratoconus and subclinical keratoconus [J]. Graefes Arch



- Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261 (5) : 1311 – 1320. DOI: 10. 1007/s00417-022-05916-y.
- [35] Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R Jr, et al. Diagnostic ability of corneal shape and biomechanical parameters for detecting frank keratoconus[J]. Cornea, 2018, 37 (8) : 1025 – 1034. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001639.
- [36] Chan T, Wang YM, Yu M, et al. Comparison of corneal tomography and a new combined tomographic biomechanical index in subclinical keratoconus[J]. J Refract Surg, 2018, 34 (9) : 616 – 621. DOI: 10. 3928/1081597X-20180705-02.
- [37] Guo LL, Tian L, Cao K, et al. Comparison of the morphological and biomechanical characteristics of keratoconus, forme fruste keratoconus, and normal corneas[J]. Semin Ophthalmol, 2021, 36 (8) : 671 – 678. DOI: 10. 1080/08820538. 2021. 1896752.
- [38] Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, et al. The role of corneal biomechanics for the evaluation of ectasia patients[J/OL]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (6) : 2113 [2024 – 04 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209975/>. DOI: 10. 3390/ijerph17062113.
- [39] Yuhás PT, Roberts CJ. Clinical ocular biomechanics; where are we after 20 years of progress? [J]. Curr Eye Res, 2023, 48 (2) : 89 – 104. DOI: 10. 1080/02713683. 2022. 2125530.
- [40] Marinescu M, Dascalescu D, Constantin M, et al. Corneal biomechanics-an emerging ocular property with a significant impact [J]. Maedica (Bucur), 2022, 17 (4) : 925 – 930. DOI: 10. 26574/maedica. 2022. 17. 4. 925.
- [41] Ting D, Foo VH, Yang L, et al. Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105 (2) : 158 – 168. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2019-315651.
- [42] Ma J, Xu X, Li M, et al. Predictive models of aging of the human eye based on ocular anterior segment morphology[J/OL]. J Biomed Inform, 2021, 120 : 103855 [2024 – 04 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216803/>. DOI: 10. 1016/j. jbi. 2021. 103855.
- [43] Cui T, Wang Y, Ji S, et al. Applying machine learning techniques in nomogram prediction and analysis for SMILE treatment [J]. Am J Ophthalmol, 2020, 210 : 71 – 77. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2019. 10. 015.
- [44] Xie Y, Zhao L, Yang X, et al. Screening candidates for refractive surgery with corneal tomographic-based deep learning[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138 (5) : 519 – 526. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2020. 0507.
- [45] 张子俊, 梁庆丰. 机器学习在角膜相关疾病辅助诊断中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38 (9) : 804 – 808. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200201-00045.
- Zhang ZJ, Liang QF. Application of machine learning in auxiliary diagnosis of corneal related diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38 (9) : 804 – 808. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200201-00045.
- [46] 周奕文, 杨燕宁. 人工智能技术在眼前节疾病及近视诊疗中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (9) : 821 – 826. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201014-00692.
- Zhou YW, Yang YN. Application of artificial intelligence technologies in ocular anterior segment diseases diagnosis and myopia management [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (9) : 821 – 826. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201014-00692.
- [47] Labiris G, Gatziofias Z, Sideroudi H, et al. Biomechanical diagnosis of keratoconus; evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2013, 91 (4) : e258 – 262 [2024 – 04 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23557430/>. DOI: 10. 1111/aos. 12056.
- [48] Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, et al. Detection of keratoconus with a new biomechanical index [J]. J Refract Surg, 2016, 32 (12) : 803 – 810. DOI: 10. 3928/1081597X-20160629-01.
- [49] Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection [J]. J Refract Surg, 2017, 33 (7) : 434 – 443. DOI: 10. 3928/1081597X-20170426-02.
- [50] Tan Z, Chen X, Li K, et al. Artificial intelligence-based diagnostic model for detecting keratoconus using videos of corneal force deformation [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2022, 11 (9) : 32 [2024 – 04 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36178782/>. DOI: 10. 1167/tvst. 11. 9. 32.
- [51] Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus [J]. J Cataract Refract Surg, 1998, 24 (4) : 456 – 463. DOI: 10. 1016/s0886-3350(98)80284-8.
- [52] Luz A, Lopes B, Hallahan KM, et al. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in forme fruste keratoconus [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 164 : 14 – 21. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 12. 020.
- [53] Zhang H, Tian L, Guo L, et al. Comprehensive evaluation of corneas from normal, forme fruste keratoconus and clinical keratoconus patients using morphological and biomechanical properties [J]. Int Ophthalmol, 2021, 41 (4) : 1247 – 1259. DOI: 10. 1007/s10792-020-01679-9.
- [54] Atalay E, Özalp O, Erol MA, et al. A combined biomechanical and tomographic model for identifying cases of subclinical keratoconus [J]. Cornea, 2020, 39 (4) : 461 – 467. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002205.
- [55] Francis M, Pahuja N, Shroff R, et al. Waveform analysis of deformation amplitude and deflection amplitude in normal, suspect, and keratoconic eyes [J]. J Cataract Refract Surg, 2017, 43 (10) : 1271 – 1280. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2017. 10. 012.
- [56] Huseynli S, Salgado-Borges J, Alio JL. Comparative evaluation of Scheimpflug tomography parameters between thin non-keratoconic, subclinical keratoconic, and mild keratoconic corneas [J]. Eur J Ophthalmol, 2018, 28 (5) : 521 – 534. DOI: 10. 1177/1120672118760146.
- [57] Song P, Ren S, Liu Y, et al. Detection of subclinical keratoconus using a novel combined tomographic and biomechanical model based on an automated decision tree [J/OL]. Sci Rep, 2022, 12 (1) : 5316 [2024 – 04 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35351951/>. DOI: 10. 1038/s41598-022-09160-6.
- [58] Pérez-Rueda A, Jiménez-Rodríguez D, Castro-Luna G. Diagnosis of subclinical keratoconus with a combined model of biomechanical and topographic parameters [J/OL]. J Clin Med, 2021, 10 (13) : 2746 [2024 – 04 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206580/>. DOI: 10. 3390/jcm10132746.
- [59] Lu NJ, Elsheikh A, Rozema JJ, et al. Combining spectral-domain OCT and air-puff tonometry analysis to diagnose keratoconus [J]. J Refract Surg, 2022, 38 (6) : 374 – 380. DOI: 10. 3928/1081597X-20220414-02.
- [60] Karimi A, Meimani N, Razaghi R, et al. Biomechanics of the healthy and keratoconic corneas: a combination of the clinical data, finite element analysis, and artificial neural network [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (37) : 4474 – 4483. DOI: 10. 2174/1381612825666181224123939.
- [61] Chen X, Tan Z, Huo Y, et al. Localized corneal biomechanical alteration detected in early keratoconus based on corneal deformation using artificial intelligence [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2023, 12 (6) : 574 – 581. DOI: 10. 1097/APO. 0000000000000644.
- [62] Herber R, Pillunat LE, Raiskup F. Development of a classification system based on corneal biomechanical properties using artificial intelligence predicting keratoconus severity [J/OL]. Eye Vis (Lond), 2021, 8 (1) : 21 [2024 – 04 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059127/>. DOI: 10. 1186/s40662-021-00244-4.
- [63] Langenbucher A, Häfner L, Eppig T, et al. Keratoconus detection and classification from parameters of the Corvis® ST: a study based on algorithms of machine learning [J]. Ophthalmologe, 2021, 118 (7) : 697 – 706. DOI: 10. 1007/s00347-020-01231-1.
- [64] Flockerzi E, Vinciguerra R, Belin MW, et al. Correlation of the Corvis biomechanical factor with tomographic parameters in keratoconus [J]. J Cataract Refract Surg, 2022, 48 (2) : 215 – 221. DOI: 10. 1097/j. jcrs. 0000000000000740.
- [65] Flockerzi E, Vinciguerra R, Belin MW, et al. Combined biomechanical and tomographic keratoconus staging: adding a biomechanical parameter to the ABCD keratoconus staging system [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2022, 100 (5) : e1135 – e1142 [2024 – 04 – 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655452/>. DOI: 10. 1111/aos. 15044.

(收稿日期: 2024-05-10 修回日期: 2024-11-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

