

# 基于机器学习预测快速角膜胶原交联手术效果

万奇 陈鑫 魏然 殷鸿波 唐静 邓应平 马可

四川大学华西医院眼科, 成都 610041

通信作者: 马可, Email: drmake@scu.edu.cn

**【摘要】** **目的** 基于机器学习预测快速角膜胶原交联 (A-CXL) 手术效果, 识别预后因素并构建模型预测术后疾病进展。 **方法** 采用单中心回顾性研究方法, 收集 2021 年 3—12 月在四川大学华西医院眼科门诊接受 A-CXL 手术的圆锥角膜患者 82 例 112 眼。在术前和随访期间, 采用裂隙灯显微镜检查眼前节情况, 采用 Pentacam 检查角膜地形图, 采用 Corvis ST 检查角膜生物力学参数。末次随访时最大角膜曲率 (Kmax) 较术前增加  $\geq 1$  D 定义为圆锥角膜进展。运用多种机器学习算法对角膜地形图、生物力学参数和角膜光密度值进行分析, 识别预后因素并构建模型来预测术后疾病进展。 **结果** 在随访期间, 15.1% (17/112) 患眼出现 A-CXL 术后进展。进展组术前散光度和应力-应变指数 (SSI) 分别为  $(-5.41 \pm 2.72)$  D 和  $1.41 \pm 0.78$ , 分别大于非进展组的  $(-3.30 \pm 2.54)$  D 和  $0.95 \pm 0.98$ , 差异均有统计学意义 ( $t=2.80, 2.03$ , 均  $P<0.05$ )。通过 Cox 回归分析发现, 术前散光 [风险比 (HR) = 1.20]、SSI (HR = 1.10) 和 2~6 mm 范围角膜前表面光密度 (CDA6) (HR = 2.10) 是 A-CXL 术后进展的显著危险因素。通过多种机器学习模型的开发和对比验证发现, Logistic 回归、多层感知器模型 (MLP) 和随机森林的曲线下面积 (AUC) 值均超过 0.700。在 F1 分数评价方面, Logistic 回归、MLP 和 RF 的 AUC 值分别为 0.870、0.880 和 0.880。可视化 MLP 的网络结构为含有 24 个神经元的单层神经网络, 对 A-CXL 术后是否发生进展的预测准确率达到 80%。结合散光、SSI 和 CDA6 开发的临床列线图, 可根据每个变量指定分数的总分数来预测术后 0.5、1 和 2 年的累积进展概率, 根据最佳截断值, 可以将圆锥角膜相应地分为高、中和低风险组。列线图时间依赖的受试者操作特征曲线显示, 术后 0.5、1 和 2 年的 AUC 分别为 0.734、0.685 和 0.935, 预测概率均表现良好。 **结论** 术前散光、SSI 和 CDA6 是圆锥角膜 A-CXL 术后进展的重要危险因素。MLP 可以准确预测术后疾病进展, 结合术前散光、SSI 和 CDA6 开发的临床列线图可以简单而准确地地区分圆锥角膜术后进展的高中低风险。

**【关键词】** 圆锥角膜; 交联手术; 机器学习; 预后预测

**基金项目:** 四川省卫生健康委员会科技项目 (24LCYJPT20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240710-00187

## Machine learning-based prediction of accelerated corneal collagen cross-linking surgery outcomes

Wan Qi, Chen Li, Wei Ran, Yin Hongbo, Tang Jing, Deng Yingping, Ma Ke

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Ma Ke, Email: drmake@scu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To use machine learning to predict the efficacy of accelerated corneal collagen cross-linking (A-CXL) surgery, identify prognostic factors, and construct models to predict postoperative disease progression. **Methods** A single-center retrospective study was conducted. A total of 82 keratoconus patients (112 eyes) who underwent A-CXL surgery at the West China Hospital of Sichuan University between March and December 2021 were enrolled. Preoperative and follow-up examinations included anterior segment evaluation by slit-lamp microscopy, corneal topography using Pentacam, and corneal biomechanical indices using Corvis ST. Disease progression was defined as an increase in maximum keratometry (Kmax) of  $\geq 1$  D from the preoperative level at the last follow-up. Various machine learning algorithms were employed to analyze corneal topography, biomechanical parameters and corneal densitometry values to identify prognostic factors and construct models for predicting postoperative disease progression. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of West China Hospital, Sichuan University (No. 2023496). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** During follow-up, 15.1% (17/112) of the eyes showed progression after A-CXL. The preoperative astigmatism and stress-strain index (SSI) in the progression group were  $(-5.41 \pm 2.72)$  D and  $1.41 \pm 0.78$ , respectively, which were significantly higher than  $(-3.30 \pm 2.54)$  D and  $0.95 \pm 0.98$  in the non-progression group ( $t=2.80, 2.03$ ; both  $P<0.05$ ). Cox regression analysis identified preoperative astigmatism (hazard

ratio [HR] = 1.20), SSI (HR = 1.10), and anterior corneal densitometry of 2–6 mm (CDA6) (HR = 2.10) as significant risk factors for post-A-CXL progression. Among various machine learning models developed and validated, the area under the curve (AUC) values for logistic regression, multilayer perceptron (MLP) model, and random forest (RF) exceeded 0.700. For F1-score, the AUC values for logistic regression, MLP, and RF were 0.870, 0.880, and 0.880, respectively. The network structure of the visualized MLP was a single-layer, 24-neurons neural network with 80% accuracy in predicting whether progression occurred after A-CXL. The clinical nomogram developed in conjunction with astigmatism, SSI, and CDA6 predicted the cumulative probability of progression at 0.5, 1, and 2 years postoperatively based on the sum of the specified values for each variable, and based on the optimal cutoff value, keratoconus corneas could be classified into high-, intermediate-, and low-risk groups, respectively. The time-dependent subject operating characteristic curves of the nomogram showed AUCs of 0.734, 0.685, and 0.935 at 0.5, 1, and 2 years postoperatively, respectively, all of which performed well in predicting progression. **Conclusions** Preoperative astigmatism, SSI, and CDA6 are significant risk factors for post-A-CXL progression in keratoconus. The MLP model can accurately predict postoperative disease progression, and the clinical nomogram combining preoperative astigmatism, SSI, and CDA6 can effectively differentiate between low-, medium-, and high-risk postoperative progression outcomes.

**[Key words]** Keratoconus; Cross-linking surgery; Machine learning; Prognostic prediction

**Fund program:** Health Commission of Sichuan Province Medical Science and Technology Program (24LCYJPT20)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240710-00187

圆锥角膜是一种进行性非炎症性眼病,其特征是角膜中央或旁中央区域的渐进性变薄和向前突出,导致角膜呈圆锥形状<sup>[1-2]</sup>。这种畸形会引起高度不规则角膜散光,使患者视力显著下降。圆锥角膜通常在青春期或青少年早期发病,随着时间的推移而逐渐加重,但其进展速度和严重程度因个体而异<sup>[3-5]</sup>。典型的临床特征包括角膜中央变薄、角膜顶部前突、Vogt 栅和 Fleischer 环等。此外,患者还可能出现光晕、复视和视物模糊等症状<sup>[6-7]</sup>。圆锥角膜的危险因素包括遗传因素、过度揉眼、变应性眼病以及某些系统性疾病,如 Down 综合征和 Marfan 综合征等<sup>[8-10]</sup>。鉴于圆锥角膜的复杂性和多样性,早期诊断和及时干预对于防止视力进一步下降至关重要。目前,角膜胶原交联 (corneal collagen cross-linking, CXL) 手术被认为是治疗圆锥角膜的有效方法。该手术通过紫外线 A 照射和核黄素的协同作用,增强角膜的生物力学强度,从而阻止或延缓圆锥角膜进展。CXL 手术的优势在于其能够显著减缓疾病进展,并且是一种微创、相对安全的手术。然而,CXL 手术也存在一定缺陷,如术后早期不适感、角膜混浊风险以及在某些病例中手术效果不理想<sup>[11-13]</sup>。尽管有越来越多的证据证实 CXL 治疗圆锥角膜的有效性,但其失败率仍不可忽视。既往研究指出,CXL 术后 1 年内的失败率为 8%~23%,原因可能包括术前角膜情况较差、手术技术问题以及个体对治疗反应的差异等<sup>[14-15]</sup>。因此,需要进一步研究和改进 CXL 的手术技术及其适应证,以提高手术成功率。本研究分

析并比较圆锥角膜患者在进行快速 CXL (accelerated CXL, A-CXL) 手术前的角膜地形图和生物力学参数,并结合各种机器学习算法,确定影响治疗后疾病进展的预后因素,从而为圆锥角膜患者的管理提供更准确的预测和个性化治疗策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用单中心回顾性研究,收集 2021 年 3—12 月在四川大学华西医院门诊接受 A-CXL 手术的圆锥角膜患者 82 例 112 眼,其中男 63 例 93 眼,女 19 例 19 眼。纳入标准:(1)符合圆锥角膜诊断;(2)愿意接受 A-CXL 治疗并完成随访者。圆锥角膜诊断标准:(1)有进行性近视度数加深及不规则散光加重病史;(2)裂隙灯显微镜检查发现 Fleischer 环、Vogt 栅、基质瘢痕、角膜变薄和锥状突出等特定阳性体征;(3)角膜地形图检查发现典型的圆锥角膜前后表面异常抬高等改变;(4)生物力学检查发现角膜生物力学指数 (corneal biomechanical index, CBI) 和地形图生物力学指数 (tomographic and biomechanical index, TBI) 异常升高<sup>[16-17]</sup>;(5)角膜最薄点厚度  $\geq 380 \mu\text{m}$ 。排除标准:(1)患有眼表感染性疾病或青光眼者;(2)既往行角膜移植手术或正在使用影响角膜的药物者。患者随访时间为 3~32 个月,基线情况见表 1。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经四川大学华西医院伦理委员会批准(批文号:2023496),所有患者均签署知情同意书。

**表 1 圆锥角膜患者的基线特征**  
**Table 1 Baseline characteristics of keratoconus patients**

变量	数值
例数/眼数	82/112
性别(男/女, n)	63/19
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	22.04 ± 7.17
球镜度( $\bar{x} \pm s$ , D)	-4.24 ± 4.20
柱镜度( $\bar{x} \pm s$ , D)	-3.62 ± 2.67
轴向( $\bar{x} \pm s$ , °)	91.05 ± 54.13
LogMAR CDVA( $\bar{x} \pm s$ )	0.36 ± 0.32
Kf( $\bar{x} \pm s$ , D)	48.73 ± 6.11
Ks( $\bar{x} \pm s$ , D)	52.82 ± 6.77
A 分级 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.00(1.75, 4.50)
B 分级 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	4.00(2.00, 4.50)
C 分级 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.00(1.00, 3.00)
D 分级 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1.00(1.00, 2.00)
BAD_D( $\bar{x} \pm s$ )	10.72 ± 5.80
Prog_index_avg( $\bar{x} \pm s$ )	2.41 ± 0.93
ARTmax( $\bar{x} \pm s$ )	147.84 ± 58.38
Kmax(Ant)( $\bar{x} \pm s$ )	61.22 ± 11.16
Q(Ant, 6 mm)( $\bar{x} \pm s$ )	-1.43 ± 0.83
Q(RF, 6 mm)( $\bar{x} \pm s$ )	-1.45 ± 0.86
ISV( $\bar{x} \pm s$ )	99.42 ± 43.63
IVA( $\bar{x} \pm s$ )	0.89 ± 0.42
IHA( $\bar{x} \pm s$ )	32.98 ± 25.79
IHD( $\bar{x} \pm s$ )	0.13 ± 0.08
DA_ratio( $\bar{x} \pm s$ )	4.10 ± 2.89
Integr_radius( $\bar{x} \pm s$ )	4.37 ± 2.28
ARTh( $\bar{x} \pm s$ )	2.90 ± 0.69
SP-A1( $\bar{x} \pm s$ )	2.63 ± 1.06
SSI( $\bar{x} \pm s$ )	1.02 ± 0.96
CBiF( $\bar{x} \pm s$ )	4.70 ± 0.69
E 分期( $\bar{x} \pm s$ )	3.07 ± 1.09
CDA2( $\bar{x} \pm s$ )	23.85 ± 6.75
CDA6( $\bar{x} \pm s$ )	20.14 ± 5.07
CDA10( $\bar{x} \pm s$ )	18.57 ± 4.10
CDA12( $\bar{x} \pm s$ )	32.20 ± 9.97
CDP2( $\bar{x} \pm s$ )	12.30 ± 1.80
CDP6( $\bar{x} \pm s$ )	11.79 ± 1.41
CDP10( $\bar{x} \pm s$ )	11.91 ± 1.85
CDP12( $\bar{x} \pm s$ )	18.22 ± 4.94

注: CDVA: 矫正远视力; Kf: 平坦角膜曲率; Ks: 陡峭角膜曲率; BAD\_D: Belin/Ambrósio 增强型扩张总偏差值; Prog\_index\_avg: 进展指数平均值; ARTmax: Ambrósio 相对厚度最大值; Kmax: 最大角膜曲率; ISV: 表面变异指数; IVA: 垂直不对称指数; IHA: 高度不对称指数; IHD: 高度偏心指数; DA\_ratio: 变形幅度比; Integr\_radius: 集成逆凹半径; ARTh: 水平轮廓的 Ambrósio 相对厚度; SP-A1: 首次压平刚度参数; SSI: 应力-应变指数; CBiF: Corvis 生物力学因子; CDA: 角膜前表面光密度值; CDP: 角膜后表面光密度值

Note: CDVA: corrected distance visual acuity; Kf: flat keratometry; Ks: steep keratometry; BAD\_D: Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value; Prog\_index\_avg: progression index average; ARTmax: Ambrósio relational thickness maximum; Kmax: maximal keratometry; ISV: index of surface variance; IVA: index of vertical asymmetry; IHA: index of height asymmetry; IHD: index of height decentration; DA\_ratio: deformation amplitude ratio; Integr\_radius: integrated inverse concave radius; ARTh: Ambrósio relational thickness to the horizontal profile; SP-A1: stiffness parameter at the first applanation; SSI: stress-strain index; CBiF: Corvis biomechanical factor; CDA: corneal densitometry anterior; CDP: corneal densitometry posterior

## 1.2 方法

### 1.2.1 评估指标

测量前, 患者需停止佩戴角膜接触镜至少 3 个月。为确保结果的有效性, 仅将通过质量控制评估的图像纳入分析。为了评估重复性, 每例患者至少进行 2 次重复测量。这些测量结果用于监测 A-CXL 手术治疗前后的进展。每次随访, 采用裂隙灯显微镜检查眼前节情况, 采用 Pentacam (德国 Oculus 公司) 检查角膜地形图, 采用 Corvis ST (德国 Oculus 公司) 检查角膜生物力学参数。Pentacam 检查可见 Belin ABCD 进展显示, 可以对圆锥角膜患者进行 ABCD 分级, 并收集角膜地形图相关指标, 如 Belin/Ambrósio 增强型扩张总偏差值 (Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value, BAD\_D)、进展指数平均值 (progression index average, Prog\_index\_avg)、Ambrósio 相对厚度最大值 (Ambrósio relational thickness maximum, ARTmax)、最大角膜曲率 (maximal keratometry, Kmax)、Q 值、表面变异指数 (index of surface variance, ISV)、垂直不对称指数 (index of vertical asymmetry, IVA)、高度不对称指数 (index of height asymmetry, IHA) 和高度偏心指数 (index of height decentration, IHD)。角膜生物力学参数包括变形幅度比 (deformation amplitude ratio, DA\_ratio)、集成逆凹半径 (Integr\_radius)、水平轮廓的 Ambrósio 相对厚度 (Ambrósio relational thickness to the horizontal profile, ARTh)、首次压平刚度参数 (stiffness parameter at the first applanation, SP-A1)、应力-应变指数 (stress-strain index, SSI)、Corvis 生物力学因子 (Corvis biomechanical factor, CBiF) 和 E 分期。末次随访时 Kmax 较术前增加  $\geq 1$  D 定义为圆锥角膜进展<sup>[15,18]</sup>。根据圆锥角膜进展情况分为非进展组 95 眼和进展组 17 眼。

### 1.2.2 A-CXL 手术及术后用药

术前术眼使用左氧氟沙星滴眼液点眼, 每天 4 次, 连续 3 d。所有 A-CXL 手术均由同一医师完成。术前进行常规消毒及表面麻醉, 开睑器开睑。使用光滑刮匙去除 9.0 mm 治疗区域的角膜上皮。使用 0.1% 核黄素浸泡角膜 10 min。用平衡盐溶液彻底冲洗术眼, 并将其置于紫外线照射系统下 (KXL, 美国 Averdro 公司) 连续照射 4 min。照射强度为 30 mW/cm<sup>2</sup>, 总能量为 7.2 J/cm<sup>2</sup>。术后佩戴治疗性角膜接触镜直至上皮完全愈合。术后用药包括左氧氟沙星滴眼液点眼, 每天 4 次, 连续 1 周; 妥布霉素地塞米松滴眼液点眼, 每天 4 次, 连续 1 周, 然后改用 0.1% 氟米龙滴眼液点眼, 每天 3 次, 每周递减 1 次, 连续点眼 3 周后停药。

**1.2.3 机器学习** 为了构建 A-CXL 治疗后病情进展的预测模型,采用 9 种机器学习算法,包括利用最小绝对收缩和选择算子回归 (least absolute shrinkage and selection operator-Cox, Lasso-Cox) 来筛选重要变量,再利用决策树 (decision tree, DT) 模型、最近邻算法 (k-nearest neighbors, KNN)、梯度提升决策树 (light gradient boosting machine, lightGBM) 模型、逻辑回归 (Logistic 回归)、极限梯度提升 (extreme gradient boosting, XGBoost)、多层感知器 (multilayer perceptron, MLP)、支持向量机 (support vector machine, SVM) 算法和随机森林 (random forest, RF) 来构建预测模型。然后,将这些重要特征合并到综合列线图中,将圆锥角膜分为高、中、低风险组 (总分  $-4 \sim < -1$  分为低风险;  $\geq -1 \sim \leq 0$  分为中风险;  $> 0 \sim 2.5$  分为高风险),进行 A-CXL 治疗预后的评估。在机器学习中,特征选择是一种常用的技术,它可以识别一组相关特征的稳健子集,以提高预测准确性。

### 1.3 统计学方法

采用 R 语言 (v. 4.2.2) 编程环境的软件包进行统计分析。视力以最小分辨率对数 (LogMAR) 为单位进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 个组各指标比较采用独立样本  $t$  检验,3 个组各指标比较采用单因素方差分析。不符合正态分布者以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,2 个组各指标比较采用 Wilcoxon 秩和检验,3 个组各指标比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。计数资料数据以频数和百分数表示,进展组与非进展组性别构成比的比较采用校正  $\chi^2$  检验,高、中、低风险组性别构成比和病情是否进展构成比的比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 tidymodels 软件包进行机器学习模型构建,采用 survminer 软件包确定最佳截断值,采用 survival 软件包进行 Kaplan-Meier (KM) 生存和 Cox 回归分析,采用 survivalROC 软件包估计受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curves, ROC)。

## 2 结果

### 2.1 圆锥角膜 A-CXL 术后非进展组和进展组各指标比较

随访期间,15.1% (17/112) 患眼在 A-CXL 治疗后 ( $0.86 \pm 0.55$ ) 年出现了进展,平均进展 ( $2.8 \pm 2.7$ ) D。进展组术前散光度和 SSI 均大于非进展组,差异均有统计学意义 ( $t = 2.80, 2.03$ , 均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

### 2.2 预后分析

根据森林图分析结果发现,术前散光、SSI 和 2~6 mm 范围 CDA6 与无进展生存时间显著相关。术前散光 (HR = 1.20)、SSI (HR = 1.10) 和 CDA6 (HR = 2.10) 均是 A-CXL 术后的危险因素 (图 1)。将 Cox 回归分析结果中  $P > 0.1$  的临床参数进行最佳截断值计算和 KM 分析,分别计算术前散光、SSI 和 CDVA 的最佳截断值。根据最佳截断值,圆锥角膜可以相应地被分为高分和低分组。KM 分析显示,术前散光、SSI 和 CDVA 高分组的累积进展率 (cumulative progression rate, CPR) 均显著高于低分组。时间依赖的 ROC (time-dependent ROC, TROC) 显示术前散光的 0.5、1 和 2 年预测性能曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.537、0.642 和 0.726。SSI 的 0.5、1 和 2 年 AUC 分别为 0.576、0.649 和 0.596。CDVA 的 0.5、1 和 2 年 AUC 分别为 0.755、0.628 和 0.548。此外, KM 分析显示基于 CDA6、CDA2 和圆锥角膜 D 分级的高分和低分组 CPR 比较差异均无统计学意义 (图 2)。

### 2.3 机器学习模型的构建

在机器学习中,首先使用 Lasso-Cox 进行降维分析 (图 3A),并选择最佳 lambda 值的 5 折交叉验证 (图 3B)。根据最佳 lambda 值,得到 3 个重要的候选变量:术前散光 =  $-5.24 \times 10^{-2}$ ; SSI =  $6.75 \times 10^{-5}$ ; CDA6 =  $5.74 \times 10^{-3}$  (系数不为 0; 图 3C)。将 Lasso 识别的重要变量 (术前散光、SSI、CDA6) 作为预测模型的输入变量,圆锥角膜行 A-CXL 术后是否发生进展作为结局变量,并将进展组与非进展组按照 75% : 25% 随机分为训练集和测试集。在训练过程中,采用网格搜索、5 折交叉验证算法和对 8 种机器学习模型 (DT、KNN、LightGBM、Logistic 回归、XGBoost、MLP、SVM、RF) 的参数进行优化 (图 3D)。最终利用最优参数构建机器学习预测模型,并在测试集中进行验证,发现除了 DT、KNN 和 SVM,所有算法均能达到 80% 的预测准确率 (图 3E)。Logistic 回归、MLP 和 RF 的 AUC 值均超过 0.700 (图 3F)。在 F1 分数评价方面,Logistic 回归、MLP 和 RF 的值分别是 0.870、0.880 和 0.880 (图 3G)。可视化 MLP 的网络结构为含有 24 个神经元的单层神经网络 (图 3H), MLP 模型在测试集中的预测混淆矩阵见图 3I。

### 2.4 预测列线图的构建

通过多因素 Cox 回归分析,利用术前散光、SSI 和 CDA6 创建综合的临床列线图,可以为 A-CXL 治疗后圆锥角膜进展提供更简单和准确的预测方法 (图 4A)。该列线图可根据每个变量指定分数的总分

**表 2 进展组和非进展组基线资料、角膜地形图和生物力学参数指标比较**  
**Table 2 Comparison of clinical features, corneal topography and biomechanical indices between progression and non-progression groups**

变量	非进展组	进展组	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
眼数	95	17		
随访时间( $\bar{x}\pm s$ , 年) <sup>a</sup>	1.05±0.55	0.86±0.55	1.30	0.196
性别(男/女, $n$ ) <sup>b</sup>	54/16	9/3	0.04	0.836
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁) <sup>a</sup>	22.07±7.29	21.83±6.74	0.11	0.912
球镜( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	-4.20±4.37	-4.44±3.22	0.27	0.790
柱镜( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	-3.30±2.54	-5.41±2.72	2.80	0.007
轴向( $\bar{x}\pm s$ , °) <sup>a</sup>	94.73±57.09	73.53±32.68	2.08	0.043
CDVA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.35±0.33	0.42±0.25	1.06	0.292
Kf( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	48.60±6.15	49.42±6.03	0.51	0.611
Ks( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	52.61±6.86	53.98±6.27	0.81	0.422
A 分级 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>c</sup>	2.00(1.50, 4.50)	2.00(2.00, 4.50)	742.50	0.805
B 分级 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>c</sup>	4.00(2.00, 4.50)	4.00(2.00, 4.50)	760.00	0.712
C 分级 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>c</sup>	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	800.00	0.538
D 分级 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] <sup>c</sup>	1.00(1.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	850.00	0.316
BAD_D( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	10.58±5.78	11.50±6.01	0.58	0.562
Prog_index_avg( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	2.39±0.89	2.56±1.15	0.58	0.564
ARTmax( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	147.98±57.28	147.06±66.08	0.05	0.958
Kmax(Ant)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	61.08±11.13	62.01±11.63	0.30	0.763
Q(Ant, 6 mm)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	-1.39±0.83	-1.63±0.79	1.10	0.272
Q(RF, 6 mm)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	-1.41±0.86	-1.65±0.89	1.02	0.312
ISV( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	98.77±43.24	103.06±46.98	0.35	0.729
IVA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.90±0.42	0.84±0.42	0.50	0.622
IHA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	33.80±27.18	28.41±15.81	1.12	0.263
IHD( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.13±0.08	0.13±0.09	0.09	0.930
DA_ratio( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	4.00±2.82	4.68±3.25	0.79	0.429
Integr_radius( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	4.33±2.30	4.58±2.25	0.42	0.674
ARTh( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	2.89±0.71	2.98±0.60	0.56	0.580
SP-A1( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	2.62±1.05	2.66±1.11	0.13	0.895
SSI( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.95±0.98	1.41±0.78	2.03	0.045
CBiF( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	4.72±0.70	4.55±0.66	0.99	0.324
E 分期( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	3.01±1.09	3.38±1.11	1.24	0.217
CDA2( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	23.46±6.04	25.98±9.72	1.01	0.315
CDA6( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	19.74±4.26	22.32±8.05	1.25	0.214
CDA10( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	18.41±3.84	19.46±5.32	0.77	0.447
CDA12( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	32.21±9.68	32.14±11.78	0.03	0.980
CDP2( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	12.32±1.85	12.16±1.53	0.38	0.705
CDP6( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	11.80±1.46	11.74±1.13	0.20	0.838
CDP10( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	11.93±1.90	11.76±1.59	0.38	0.704
CDP12( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	18.22±4.81	18.24±5.76	0.01	0.990

注: (a: 独立样本  $t$  检验; b: 校正  $\chi^2$  检验; c: Wilcoxon 秩和检验) CDVA: 矫正远视力; Kf: 平坦角膜曲率; Ks: 陡峭角膜曲率; BAD\_D: Belin/Ambrósio 增强型扩张总偏差值; Prog\_index\_avg: 进展指数平均值; ARTmax: Ambrósio 相对厚度最大值; Kmax: 最大角膜曲率; ISV: 表面变异指数; IVA: 垂直不对称指数; IHA: 高度不对称指数; IHD: 高度偏心指数; DA\_ratio: 变形幅度比; Integr\_radius: 集成逆凹半径; ARTh: 水平轮廓的 Ambrósio 相对厚度; SP-A1: 首次压平刚度参数; SSI: 应力-应变指数; CBiF: Corvis 生物力学因子; CDA: 角膜前表面光密度值; CDP: 角膜后表面光密度值

Note: (a: Independent samples  $t$ -test; b: Corrected  $\chi^2$  test; c: Wilcoxon rank-sum test) CDVA: corrected distance visual acuity; Kf: flat keratometry; Ks: steep keratometry; BAD\_D: Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value; Prog\_index\_avg: progression index average; ARTmax: Ambrósio relational thickness maximum; Kmax: maximal keratometry; ISV: index of surface variance; IVA: index of vertical asymmetry; IHA: index of height asymmetry; IHD: index of height decentration; DA\_ratio: deformation amplitude ratio; Integr\_radius: integrated inverse concave radius; ARTh: Ambrósio relational thickness to the horizontal profile; SP-A1: stiffness parameter at the first appplanation; SSI: stress-strain index; CBiF: Corvis biomechanical factor; CDA: corneal densitometry anterior; CDP: corneal densitometry posterior

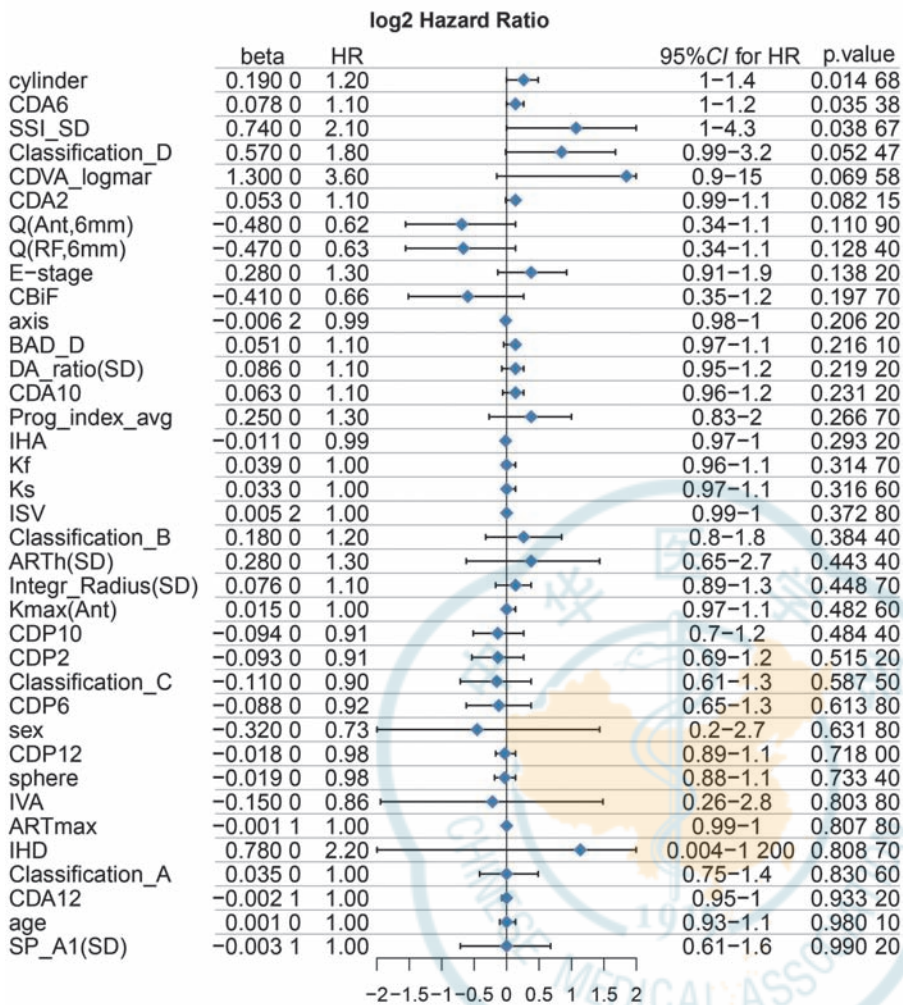


图 1 圆锥角膜患者的临床特征、角膜地形图、生物力学指标和角膜密度单变量的 Cox 回归分析结果森林图 CDA:角膜前表面光密度值;SSI:应力-应变指数;CDVA:矫正远视力;CBiF:Corvis 生物力学因子;BAD\_D:Belin/Ambrósio 增强型扩张总偏差值;DA\_ratio:变形幅度比;Prog\_index\_avg:进展指数平均值;IHA:高度不对称指数;Kf:平坦角膜曲率;Ks:陡峭角膜曲率;ISV:表面变异指数;ARTh:水平轮廓的 Ambrósio 相对厚度;Integr\_radius:集成凹面半径;Kmax:最大角膜曲率;CDP:角膜后表面光密度值;IVA:垂直不对称指数;ARTmax:Ambrósio 相对厚度最大值;IHD:高度偏心指数;SP-A1:首次压平刚度参数;HR:风险比;CI:置信区间

Figure 1 Forestplot of univariate cox regression analysis for clinical feature, corneal topography, biomechanical indices and corneal densitometry CDA: corneal densitometry anterior; SSI: stress-strain index; CDVA: corrected distance visual acuity; CBiF: Corvis biomechanical factor; BAD\_D: Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value; DA\_ratio: deformation amplitude ratio; Prog\_index\_avg: progression index average; IHA: index of height asymmetry; Kf: flat keratometry; Ks: steep keratometry; ISV: index of surface variance; ARTh: Ambrósio relational thickness to the horizontal profile; Integr\_radius: integrated inverse concave radius; Kmax: maximal keratometry; CDP: corneal densitometry posterior; IVA: index of vertical asymmetry; ARTmax: Ambrósio relational thickness maximum; IHD: index of height decentration; SP-A1: stiffness parameter at the first applanation; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

数来预测 0.5、1 和 2 年的累积进展概率。此外,根据最佳截断值,可以将圆锥角膜相应地分为高、中和低风险组。KM 曲线分析显示,高风险组的 CPR 显著高于中风险和低风险组(图 4B)。列线图的 TROC 显示,0.5、1 和 2 年的 AUC 分别为 0.734、0.685 和 0.935(图 4C)。列线图的校准曲线较好地与理想模型进

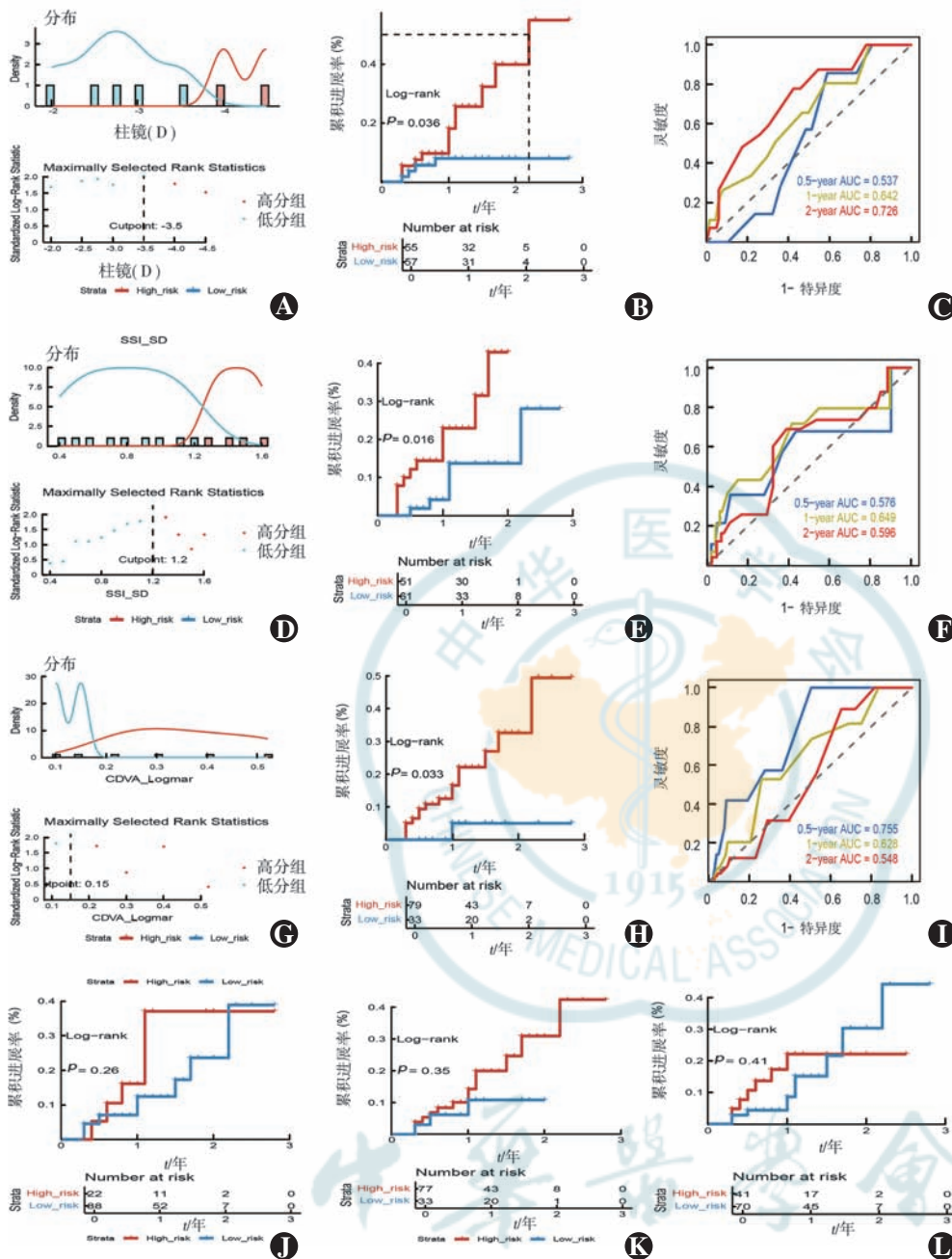
行了拟合,0.5、1 和 2 年的预测概率均表现良好(图 4D)。决策曲线分析发现,列线图在临床实际应用方面优于“全治疗”或“全不治疗”做法的临床结果(图 4E)。

### 2.5 亚组风险分析和诊断模型

根据临床列线图分数的截断点,将圆锥角膜 112 眼分为高、中、低风险者各 59、39 和 14 眼。高风险眼的进展率显著高于中低风险眼,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。此外,与低风险相比,高风险眼的 ABCD 分级和 E 分期较高。高风险眼中的角膜地形图指标(BAD\_D、Prog\_index\_avg、Kmax、Q 值、ISV)、生物力学参数(DA\_ratio、Integr\_radius、SP-A1、SSI、CBiF)和角膜光密度(CDA2、CDA6、CDA12、CDP6)均显著升高(表 3)。由于高、中、低风险亚组之间存在显著的临床特征差异,因此利用简单的 DT 模型构建了 1 个临床诊断模型。首先,将数据集按照比例 75% : 25% 随机分为训练集和验证集,并在训练集上构建了 1 个 DT 模型,用于诊断高、中、低风险亚组,并可可视化了其混淆矩阵图(图 5A)。其次,在验证集上进行了测试,可视化了其混淆矩阵图(图 5B)。此外,计算了 DT 模型在训练集上诊断高、中、低风险亚组的 AUC 值分别为 0.976、0.840 和 0.978(图 5C)。在测试集中,诊断高、中、低风险亚组的 AUC 值分别为 0.910、0.889 和 0.880(图 5D)。最后,将 DT 模型进行可视化用于临床患者风险评估(图 5E)。

### 3 讨论

本研究通过分析圆锥角膜患者 82 例 112 眼的各参数,确定了术前散光、SSI 和 CDA6 是 A-CXL 术后进展的显著危险因素。尽管 CXL 手术在治疗圆锥角膜

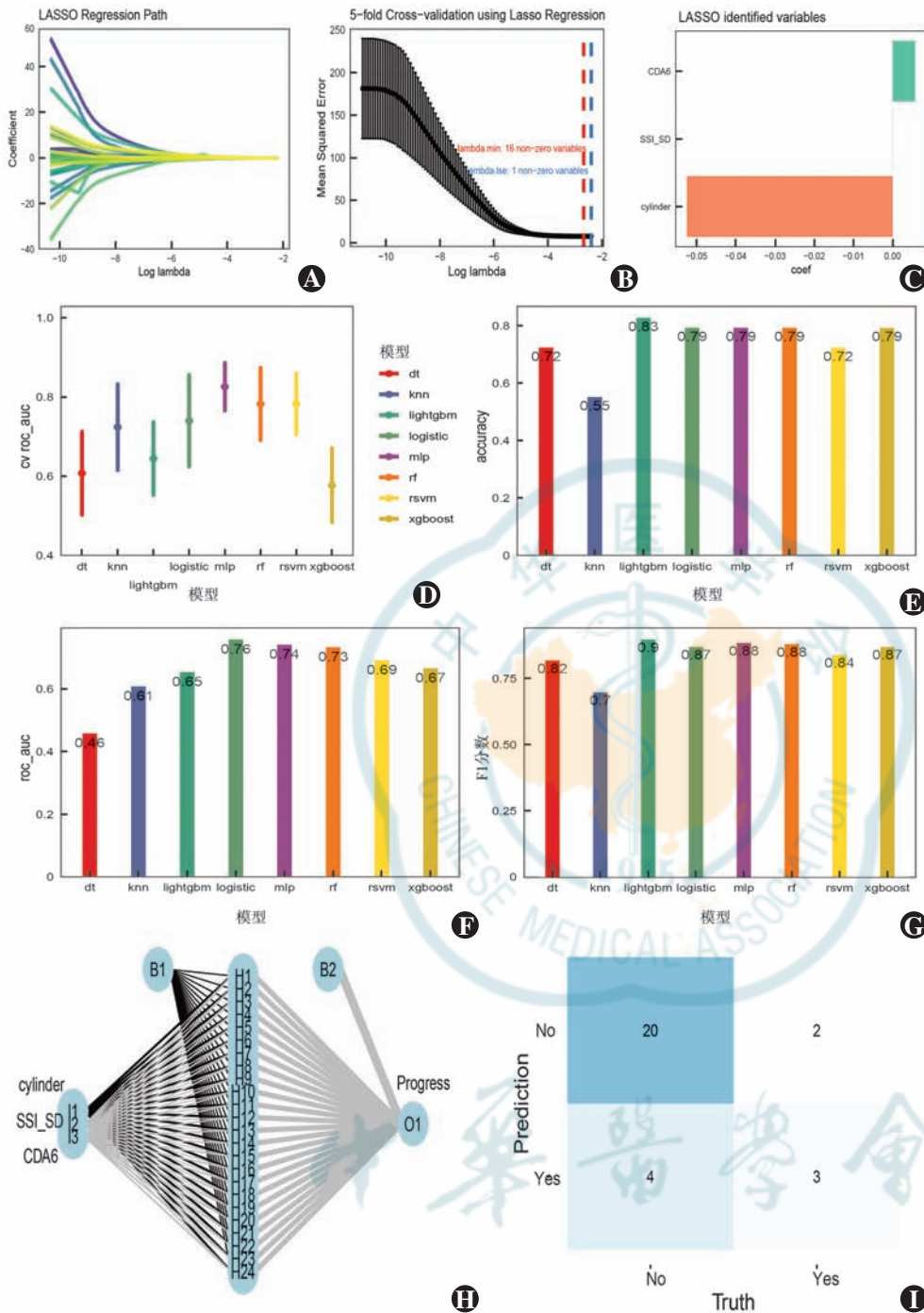


**图 2 各参数最佳截断值和 KM 分析** A: 术前散光的分布和最佳截断值 (-3.5 D) B: 高低散光组之间 CPR 的 KM 曲线, 并使用 Log-rank 检验进行统计 C: 0.5、1 和 2 年散光的 ROC 曲线及相应的 AUC 值 D: SSI 分布和最佳截断值 (1.2) E: 高低 SSI 组间 CPR 的 KM 曲线, 并使用 Log-rank 检验进行统计 F: 0.5、1 和 2 年 SSI 的 ROC 曲线及相应的 AUC 值 G: CDVA 分布和最佳截断值 (0.15) H: 高低 CDVA 组之间 CPR 的 KM 曲线, 并使用 Log-rank 检验进行统计 I: 0.5、1 和 2 年 CDVA 的 ROC 曲线及相应的 AUC 值 J: CDA6 的 CPR 的 KM 曲线 K: CDA2 的 CPR 的 KM 曲线 L: 高低 D 分期组间 CPR 的 KM 曲线 SSI: 应力-应变指数; CDVA: 矫正远视力; CDA: 角膜前表面光密度值; AUC: 曲线下面积

**Figure 2 Best cutoff values and KM analysis of different indices** A: Cylinder distribution and optimal cut-off value (-3.5 D) B: KM CPR in high- and low-cylinder with log-rank test C: The ROC curves and corresponding AUC values for cylinder at 0.5, 1 and 2 years after surgery D: The SSI distribution and optimal cut-off value (1.2) E: Kaplan-Meier curve of CPR in high- and low-SSI with log-rank test F: The ROC curves and corresponding AUC values for SSI at 0.5, 1 and 2 years after surgery G: The distribution of CDVA and optimal cut-off value (0.15) H: Kaplan-Meier curve of CPR in high- and low-CDVA with log-rank test I: The ROC curves and corresponding AUC values for Q value at 0.5-year, 1-year and 2-year, respectively J: KM curve of CPR in high- and low-CDA6 with log-rank test K: KM curve of CPR in high- and low-CDA2 with log-rank test L: KM curve of CPR in high- and low-Classification D with log-rank test SSI: stress-strain index; CDVA: corrected distance visual acuity; CDA: corneal densitometry anterior; AUC: area under the curve

方面取得了显著进展, 但手术的失败率和病情进展问题仍然是亟待解决的问题。本研究结果显示, 术后随访期间圆锥角膜的进展率为 15.1%, 与既往文献报道的范围一致<sup>[19-20]</sup>。

术前散光被发现是 A-CXL 术后病情进展的显著危险因素 (HR = 1.20)。既往研究也表明, 较大的术前散光可能预示着更复杂的角膜形态和更不稳定的角膜结构。例如, Seifert 等<sup>[20]</sup> 研究指出, 高度散光 (>4.3 D) 与角膜不对称及不规则散光相关, 这些因素可能影响 CXL 的效果。本研究结果表明, 术前散光较高的患者 (>3.5 D) 在 A-CXL 术后更容易出现进展, 与 Seifert 等<sup>[20]</sup> 研究结果一致。Tuft 等<sup>[21]</sup> 研究指出, 术前高散光是圆锥角膜行穿透角膜移植术后进展的危险因素, 这可能是由于高散光反映了角膜的高度不规则性和机械不稳定性, 影响了 CXL 的效果。因此, 临床医师在评估手术适应证时应特别注意患者的术前散光情况。此外, 较高的术前散光也伴随着较差的 CDVA, KM 分析显示术前 CDVA > 0.15 的患者在 A-CXL 术后具有较高可能性出现病情进展, 与 Seifert 等<sup>[20]</sup> 的研究结果相似。这进一步说明术前角膜情况的复杂性可能会影响术后的稳定性和疗效, 因此需要更加个性化的治疗方案。



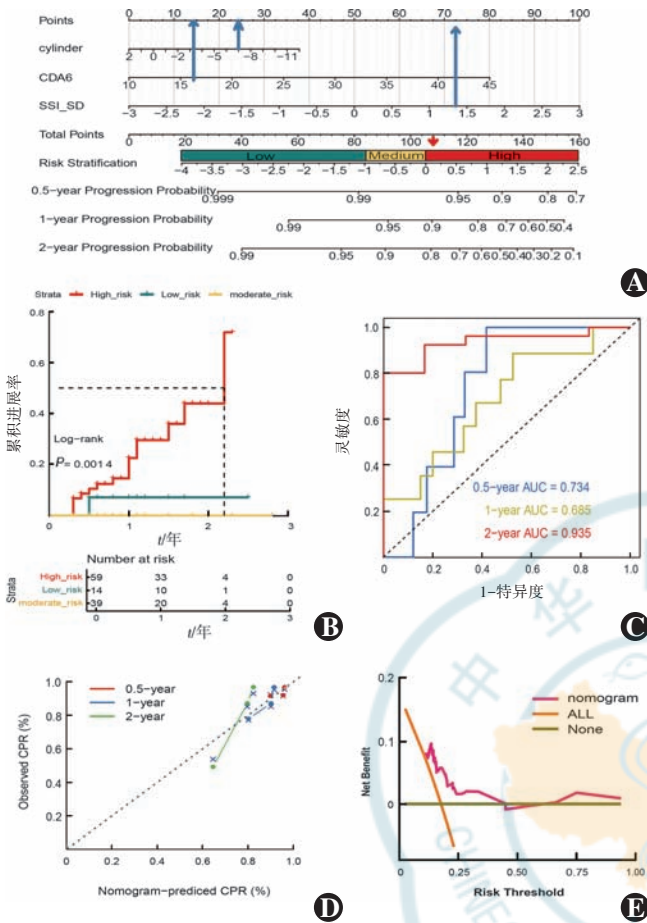
**图 3 重要特征的识别和机器学习模型的构建** A: Lasso 回归模型中圆锥角膜患者临床相关指标的系数图 B: Lasso 回归模型中使用 5 折交叉验证对应  $\lambda$  数值的均方误差分布 C: Lasso 回归模型中识别出 3 个重要特征的系数值 D: 在 8 种机器学习模型构建中 5 折交叉验证的 AUC 值范围 E: 测试数据集中 8 种机器学习方法的准确率值分布 F: 测试数据集中 8 种机器学习方法的 AUC 值分布 G: 测试数据集中 8 种机器学习方法的 F1 分数分布 H: MLP 模型的架构 I: 测试数据集中 MLP 模型的混淆矩阵 DT: 决策树模型; KNN: 最近邻模型; LightGBM: 轻量梯度提升机; Logistic 回归: 逻辑回归; XGBoost: 极端梯度提升模型; MLP: 多层感知器模型; SVM: 支持向量机; RF: 随机森林模型

**Figure 3 Identification of important features and machine-learning model construction** A: The coefficient profiles of keratoconus patients' clinical indices in Lasso regression B: The distribution of mean squared error with the corresponding  $\lambda$ -logarithm value in 5-fold cross-validation using Lasso regression C: Coefficient values for the three identified variables in Lasso regression D: The AUC values of 5-fold cross-validation for model construction in 8 machine-learning methods E: The values of accuracy for 8 machine-learning methods in test dataset F: The AUC values of 8 machine-learning methods in testing dataset G: The F1 scores of 8 machine-learning methods in testing dataset H: The architecture of the MLP model I: The confusion matrix of MLP model in testing dataset DT: decision tree; KNN: K-nearest neighbors; LightGBM: light gradient boosting machine; Logistic regression: logical regression; XGBoost: extreme gradient boosting; MLP: multilayer perceptron; SVM: support vector machine; RF: random forest

SSI 是衡量角膜生物力学特性的一个重要指标。本研究发现, SSI 较高的患者在 A-CXL 术后病情进展的风险也较高 (HR = 1.10)。SSI 是一种客观评估体内角膜生物力学刚度的指标<sup>[22]</sup>。通常情况下, 正常角膜 SSI 值普遍高于圆锥角膜, 圆锥角膜的病情越重, 其 SSI 参数值也越低<sup>[23]</sup>。较高的角膜刚度可能预示着对角膜交联的敏感性越低, 从而影响手术效果。具体而言, SSI 的测量不仅提供了角膜刚度的定量评估, 还能反映角膜材料在手术前后的动态变化。本研究显示, 高 SSI 值可能意味着角膜组织在交联过程中的反应性较差, 这可能是由于角膜纤维结构的紧密性和刚度较高。通过对 SSI 的监测, 临床医师可以更准确地预测手术风险, 并在必要时调整治疗方案。

CDA6 作为预测角膜进展的一个新参数, 在本研究中表现出显著的预后价值 (HR = 2.10)。既往研究较少关注该参数, 但本研究发现, CDA6 较高的患者在术后进展的风险显著增加。可能的机制包括较高的光密度反映了角膜组织的代谢异常或结构不稳定, 这些因素均可能影响 CXL 的效果。此外, 张梦雨等<sup>[24]</sup>对比圆锥角膜和健康人群前层角膜中央区的光密度发现, 圆锥角膜患者的 CDA 较正常人高, 且圆锥角膜患者病情越重, CDA 越高。因此, CDA6 监测可以作为



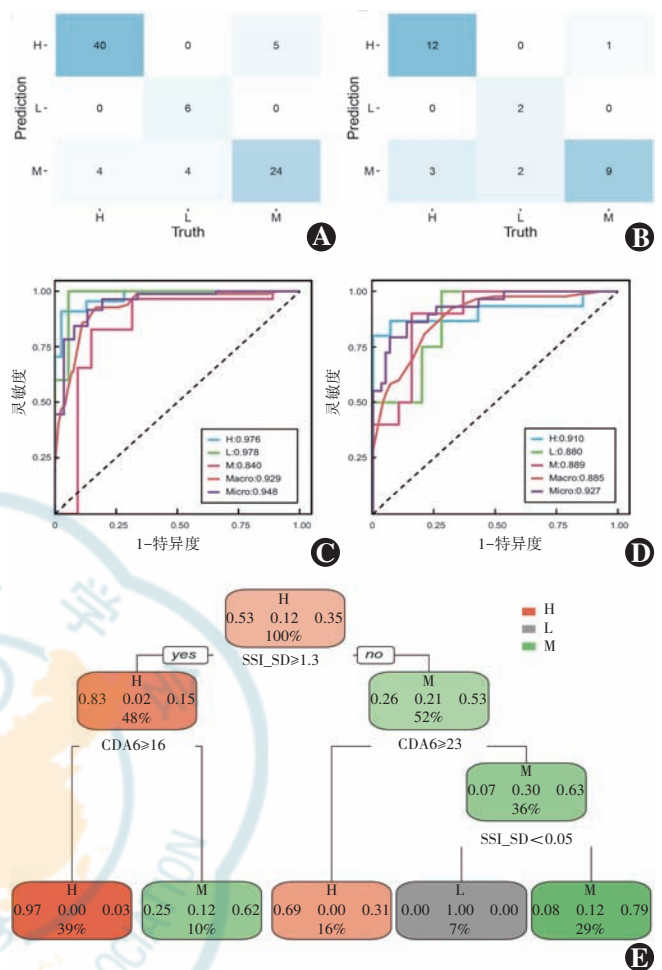


**图 4 临床列线图的构建和性能表现** A: 用于预测 A-CXL 治疗后 0.5、1 和 2 年圆锥角膜进展的临床列线图评分系统, 其中包括术前散光、CDA6 和 SSI, 根据列线图评分系统可以将圆锥角膜相应的划分为高、中、低风险组 B: 高、中、低风险组之间 CPR 的 KM 曲线, 并使用 Log-rank 检验进行统计 C: 0.5、1 和 2 年的临床列线图 ROC 曲线及相应的 AUC 值 D: 临床列线图在预测圆锥角膜 A-CXL 术后进展的校准曲线 E: 临床列线图的决策曲线分析, 用于比较“全部治疗”或“无治疗”临床实践分析 CDA: 角膜前表面光密度值; SSI: 应力-应变指数; AUC: 曲线下面积

**Figure 4 Nomogram construction and performance** A: Clinical nomogram scoring system for predicting cone cornea progression at 0.5, 1, and 2 years after A-CXL treatment, which included preoperative astigmatism, CDA6, and SSI, based on which the nomogram scoring system allowed for the corresponding classification of cone corneas into high-, intermediate-, and low-risk groups B: KM curve of CPR in high-, intermediate- and low-risk groups with log-rank test C: The ROC curves and corresponding AUC values for nomogram at 0.5, 1, and 2 years after A-CXL treatment D: Calibration curve of nomogram predicting cone cornea progression after A-CXL treatment E: Decision curve analysis of nomogram for comparing "treat-all" or "treat-none" practices CDA: corneal densitometry anterior; SSI: stress-strain index; AUC: area under the curve

术前评估的重要补充和预测 A-CXL 术后进展的指标之一。

另外, 本研究通过机器学习模型的开发和验证, 进一步提升了 A-CXL 术后进展风险评估的准确性, 特别是 Logistic 回归、MLP 和 RF 模型在预测准确性和 F1



**图 5 DT 诊断模型** A: 训练数据集中模型的混淆矩阵 B: 测试数据集中模型的混淆矩阵 C: 训练数据集中 DT 的风险组诊断的 ROC 曲线及相应的 AUC 值 D: 测试数据集中 DT 的风险组诊断的 ROC 曲线及相应的 AUC 值 E: DT 模型的可视化分析

**Figure 5 DT diagnostic model** A: Confusion matrix of model in training dataset B: Confusion matrix of model in testing dataset C: The ROC curve and corresponding AUC value of DT for risk diagnosis in training dataset D: The ROC curve and corresponding AUC values of DT for risk diagnosis in testing dataset E: The visualization of DT model

分数方面表现优异。机器学习模型在医学预测中的应用前景广阔。例如, Silva 等<sup>[25]</sup> 采用机器学习算法成功预测糖尿病视网膜病变的风险, 展示了其在眼科领域的应用潜力。机器学习模型能够处理多维度和高度复杂的数据, 自动识别影响疾病进展的关键因素。通过特征选择和模型优化, 能够提高预测的准确性和稳定性。此外, 机器学习模型还可以通过不断学习和更新, 适应不同患者群体的特征, 提供个性化的风险评估和治疗建议。本研究结合 Lasso 回归和多种机器学习算法, 优化了预测模型, 并在测试集中验证了其高效性, 这为临床实践提供了新的工具和方法。

最后, 通过综合术前散光、SSI 和 CDA6, 本研究构建了一个简单而准确的临床列线图, 用于预测 A-CXL

表 3 高、中、低风险组临床特征、角膜地形图和生物力学参数指标比较

Table 3 Comparison of clinical features, corneal topography and biomechanical indices among high-, medium- and low-risk groups

变量	高风险	低风险	中风险	F/χ <sup>2</sup> /H 值	P 值
眼数	59	14	39		
随访时间( $\bar{x}\pm s$ , 年) <sup>a</sup>	1.00±0.52	1.11±0.53	1.03±0.62	0.23	0.792
进展率(%) <sup>b</sup>	27.1	7.1	0.0		<0.001
性别(男/女, n) <sup>b</sup>	34/10	10/3	19/6		1.000
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁) <sup>a</sup>	22.23±6.86	22.15±8.74	21.64±7.14	0.06	0.946
球镜( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	-5.25±4.69	-2.50±3.37	-3.32±3.23	3.89	0.023
柱镜( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	-4.65±2.82	-2.46±1.94	-2.50±2.00	12.34	<0.001
轴向( $\bar{x}\pm s$ , °) <sup>a</sup>	90.64±50.48	78.64±45.28	96.03±63.14	0.48	0.620
CDVA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.46±0.35	0.25±0.20	0.25±0.24	6.89	0.002
Kf( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	50.73±6.81	46.04±4.51	46.66±4.27	7.89	0.001
Ks( $\bar{x}\pm s$ , D) <sup>a</sup>	55.54±7.07	49.01±5.55	50.08±4.74	12.34	<0.001
Classification_A[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), 分期] <sup>c</sup>	3.00(2.00, 4.50)	2.00(1.00, 2.00)	2.00(1.00, 3.00)	11.56	0.003
Classification_B[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), 分期] <sup>c</sup>	4.50(3.00, 4.50)	3.00(2.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.50)	9.89	0.007
Classification_C[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), 分期] <sup>c</sup>	2.00(1.00, 3.00)	1.50(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	3.78	0.150
Classification_D[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), 分期] <sup>c</sup>	1.00(1.00, 2.00)	1.00(0.25, 1.75)	1.00(1.00, 1.00)	12.34	0.002
BAD_D( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	12.79±6.45	8.52±4.24	8.38±3.82	12.34	<0.001
Prog_index_avg( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	2.66±1.12	2.11±0.51	2.14±0.58	4.89	0.010
ARTmax( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	138.71±59.72	150.93±49.51	160.54±58.09	1.56	0.211
Kmax(Ant)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	65.53±12.10	56.59±9.22	56.36±7.10	12.34	<0.001
Q(Ant, 6 mm)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	-1.81±0.76	-0.90±0.78	-1.04±0.64	12.34	<0.001
Q(RF, 6 mm)( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	-1.84±0.78	-0.93±0.75	-1.04±0.75	12.34	<0.001
ISV( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	114.75±45.86	90.07±39.84	79.59±31.74	12.34	<0.001
IVA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.93±0.44	1.01±0.45	0.79±0.35	2.12	0.126
IHA( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	33.01±27.59	23.29±16.98	36.42±25.23	2.34	0.100
IHD( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	0.15±0.09	0.13±0.07	0.11±0.06	3.12	0.054
DA_ratio( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	5.38±3.18	2.03±1.48	2.92±1.61	12.34	<0.001
Integr_radius( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	5.22±2.46	2.69±1.23	3.68±1.67	12.34	<0.001
ARTh( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	3.03±0.66	2.76±0.71	2.75±0.71	2.12	0.129
SP-A1( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	3.05±0.97	1.99±0.74	2.21±1.01	12.34	<0.001
SSI( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	1.50±0.64	-0.54±1.25	0.85±0.53	12.34	<0.001
CBiF( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	4.42±0.75	5.01±0.43	5.01±0.46	12.34	<0.001
E-stage( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	3.52±1.14	2.59±0.73	2.56±0.81	12.34	<0.001
CDA2( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	26.37±7.39	18.86±4.56	21.85±4.37	12.34	<0.001
CDA6( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	21.79±5.67	16.71±3.43	18.88±3.41	12.34	<0.001
CDA10( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	19.38±4.46	16.98±3.24	17.93±3.56	3.12	0.060
CDA12( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	29.86±10.16	34.97±11.55	34.75±8.30	3.89	0.038
CDP2( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	12.50±2.04	11.37±2.01	12.34±1.16	1.67	0.187
CDP6( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	12.11±1.40	10.75±1.82	11.69±1.03	3.56	0.032
CDP10( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	12.00±1.93	11.19±2.14	12.02±1.59	0.92	0.403
CDP12( $\bar{x}\pm s$ ) <sup>a</sup>	18.09±5.17	17.22±4.60	18.78±4.74	0.61	0.551

注: (a: 单因素方差分析; b: Fisher 确切概率法; c: Kruskal-Wallis H 检验) CDVA: 矫正远视力; Kf: 平坦角膜曲率; Ks: 陡峭角膜曲率; BAD\_D: Belin/Ambrósio 增强型扩张总偏差值; Prog\_index\_avg: 进展指数平均值; ARTmax: Ambrósio 相对厚度最大值; Kmax: 最大角膜曲率; ISV: 表面变异指数; IVA: 垂直不对称指数; IHA: 高度不对称指数; IHD: 高度偏心指数; DA\_ratio: 变形幅度比; Integr\_radius: 集成逆凹半径; ARTh: 水平轮廓的 Ambrósio 相对厚度; SP-A1: 首次压平刚度参数; SSI: 应力-应变指数; CBiF: Corvis 生物力学因子; CDA: 角膜前表面光密度值; CDP: 角膜后表面光密度值

Note: (a: One-way ANOVA; b: Fisher exact test; c: Kruskal-Wallis H test) CDVA: corrected distance visual acuity; Kf: flat keratometry; Ks: steep keratometry; BAD\_D: Belin/Ambrósio enhanced ectasia total deviation value; Prog\_index\_avg: progression index average; ARTmax: Ambrósio relational thickness maximum; Kmax: maximal keratometry; ISV: index of surface variance; IVA: index of vertical asymmetry; IHA: index of height asymmetry; IHD: index of height decentration; DA\_ratio: deformation amplitude ratio; Integr\_radius: integrated inverse concave radius; ARTh: Ambrósio relational thickness to the horizontal profile; SP-A1: stiffness parameter at the first applanation; SSI: stress-strain index; CBiF: Corvis biomechanical factor; CDA: corneal densitometry anterior; CDP: corneal densitometry posterior

术后圆锥角膜的进展风险。列线图的 AUC 值和校准曲线均表现良好,显示其在临床应用中的可行性和有效性。根据列线图风险分数的截断值,成功将圆锥角膜划分为高、中、低风险组。高风险组的进展率显著高于中、低风险组。与低风险组相比,高风险组倾向于具有更高的 ABCD 分级、E-stage、更差的角膜地形图指标和生物力学参数。此外,本研究还开发了一个 DT 模型,用于区分高、中、低风险的圆锥角膜。通过这种方法,临床医师可以更精准地识别高风险患者,并采取针对性的预防和治疗措施。

尽管本研究取得了一些重要发现,但仍有一些局限性需要进一步研究和解决。首先,Corvis ST 仅通过水平子午线监测角膜变形,使其生物力学参数对小或偏心圆锥的敏感性较差。此外,多中心、大样本的前瞻性研究将有助于验证本研究结果的普适性,并探索不同人群和不同病情阶段的最佳治疗策略。

综上所述,本研究结果表明术前散光、SSI 和 CDA6 是圆锥角膜 A-CXL 术后进展的重要预测因素。MLP 可以准确预测术后疾病进展,结合术前散光、SSI 和 CDA6 开发的临床列线图可以简单而准确地地区分圆锥角膜术后进展的高中低风险。本研究为 A-CXL 术后圆锥角膜进展的风险评估提供了科学依据,并通过机器学习模型和临床列线图的构建,为个性化治疗策略的制定提供了新的思路 and 工具。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 万奇:采集数据、分析/解释数据、起草文章;陈鑫:采集数据、分析/解释数据、文章修改;魏然:采集数据;殷鸿波、唐静、邓应平、马可:酝酿并设计试验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

## 参考文献

- [1] Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010, 33 (4) : 157-166. DOI:10.1016/j.clae.2010.04.006.
- [2] Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: an updated review [J/OL]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022, 45(3) : 101559 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991971/>. DOI:10.1016/j.clae.2021.101559.
- [3] Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, et al. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(8) : 752-755. DOI:10.1111/aos.14082.
- [4] Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, et al. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85(8) : 890-892. DOI:10.1111/j.1600-0420.2007.00981.x.
- [5] Steele TM, Fabiny DC, Couper TA, et al. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 36(9) : 824-830. DOI:10.1111/j.1442-9071.2009.01908.x.
- [6] Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(12) : 2167-2183. DOI:10.1016/j.jcrs.2012.10.022.

- [7] Rabinowitz YS. Keratoconus [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 42(4) : 297-319. DOI:10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
- [8] Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, et al. The pathogenesis of keratoconus [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2) : 189-195. DOI:10.1038/eye.2013.278.
- [9] Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: a review with emphasis on pathogenesis [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(3) : 363-373. DOI:10.1016/j.jtos.2020.03.006.
- [10] Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, et al. The genetic and environmental factors for keratoconus [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015 : 795738 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075261/>. DOI:10.1155/2015/795738.
- [11] Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(4) : 585-593. DOI:10.1016/j.ajo.2009.10.021.
- [12] Raskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2008, 34(5) : 796-801. DOI:10.1016/j.jcrs.2007.12.039.
- [13] Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006, 17(4) : 356-360. DOI:10.1097/OI.icu.0000233954.86723.25.
- [14] Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(8) : 1358-1362. DOI:10.1016/j.jcrs.2009.03.035.
- [15] Kuechler SJ, Tappeiner C, Epstein D, et al. Keratoconus progression after corneal cross-linking in eyes with preoperative maximum keratometry values of 58 diopters and steeper [J]. *Cornea*, 2018, 37(11) : 1444-1448. DOI:10.1097/ICO.0000000000001736.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Sağlık A, Özcan G, Uçakhan Ö. Risk factors for progression following corneal collagen crosslinking in keratoconus [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(10) : 3443-3449. DOI:10.1007/s10792-021-01908-9.
- [19] Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results [J]. *Cornea*, 2018, 37(5) : 560-566. DOI:10.1097/ICO.0000000000001505.
- [20] Seifert FK, Theuersbacher J, Schwabe D, et al. Long-term outcome of corneal collagen crosslinking with riboflavin and UV-A irradiation for keratoconus [J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(11) : 1472-1478. DOI:10.1080/02713683.2022.2117383.
- [21] Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus [J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(3) : 439-447. DOI:10.1016/s0161-6420(94)31313-3.
- [22] Lopes BT, Padmanabhan P, Eliasy A, et al. *In vivo* assessment of localised corneal biomechanical deterioration with keratoconus progression [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10 : 812507 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757796/>. DOI:10.3389/fbioe.2022.812507.
- [23] Padmanabhan P, Lopes BT, Eliasy A, et al. Evaluation of corneal biomechanical behavior *in vivo* for healthy and keratoconic eyes using the stress-strain index [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2022, 48(10) : 1162-1167. DOI:10.1097/j.jcrs.0000000000000945.
- [24] 张梦雨, 田磊, 郭莉莉, 等. 圆锥角膜的光密度分析及其与角膜形态学的相关性研究 [J]. *眼科*, 2020, 29(4) : 278-283. DOI:10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2020.04.007.

Zhang MY, Tian L, Guo LL, et al. Corneal densitometry analysis and its correlation with corneal topography in keratoconus [J]. Ophthalmol CHN, 2020, 29 (4) : 278 - 283. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2020. 04. 007.

[25] Silva PS, Zhang D, Jacoba C, et al. Automated machine learning for predicting diabetic retinopathy progression from ultra-widefield retinal

images[J]. JAMA Ophthalmol, 2024, 142 (3) : 171 - 177. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2023. 6318.

(收稿日期:2024-10-10 修回日期:2025-02-14)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

### 双眼木样结膜炎诊疗 1 例

孙亚杰 徐丽妍 任胜卫

河南省人民医院 河南省立眼科医院 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者:任胜卫, Email: shengweiren1984@163. com

#### Diagnosis and treatment of binocular ligneous conjunctivitis: a case report

Sun Yajie, Xu Liyan, Ren Shengwei

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Ren Shengwei, Email: shengweiren1984@163. com

DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20210806-00449

患儿女, 年龄 13 个月, 因发热后右眼红及结膜囊分泌物多持续 4 个月、左眼红及结膜囊分泌物多持续 2 个月于 2019 年 8 月 18 日就诊于河南省立眼科医院, 以双眼急性结膜炎收入院治疗。患儿 4 个月前曾于外院诊断为双眼结膜炎, 给予反复膜状物清除联合局部抗生素、抗病毒滴眼液及氟米龙滴眼液治疗, 但效果欠佳, 病情反复且伪膜持续存在。眼科检查可见双眼上下睑结膜表面覆盖大量黄白色膜状物, 并于内外眦处粘连, 球结膜轻度充血, 角膜透明, 未见其他明显异常 (图 1)。全身检查未见明显异常, 患儿体温正常。血常规检查: 白细胞  $16.55 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $13.33 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比为 80.5%。2019 年 8 月 19 日于全身麻醉下清除双眼睑伪膜, 术中见膜状物质硬, 清除伪膜后暴露睑结膜创面呈鲜红色, 可见出血点 (图 2)。术后给予复方阿昔洛韦 I 滴眼液 (5 ml, 阿昔洛韦 3 mg 与地塞米松磷酸钠 0.025 mg)、他克莫司滴眼液及妥布霉素地塞米松眼膏局部应用, 术后第 1 天即出现少量分泌物, 术后第 5 天睑结膜黄白色渗出物明显增多。取出的膜状物标本经组织病理学检查提示为胶原纤维结缔组织变性, 并有中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润 (图 3)。依据患儿辅助检查并结合既往文献报道, 考虑患儿木样结膜炎可能性大。详细追问家族史发现其父母为近亲结婚。采集患儿及父母肘静脉血各 5 ml 行纤溶酶原活性及基因检测。结果提示患儿及其父、

母纤溶酶原活性分别为 2.50%、54.07% 和 41.02% (正常值为 65%~120%), 患儿 PLG 第 7 外显子发现了 1 个新的纯合点变异 c. 763G>A (p. Glu255Lys), 其父母在同一位点出现了杂合变异 c. 763G>A (p. Glu255Lys)。修正诊断: 双眼木样结膜炎、纤溶酶原缺乏症。同时更改治疗方案, 采集患儿母亲静脉血 20 ml, 离心半径 25 cm, 3 000 r/min 离心 5 min, 取血浆配制成滴眼液, 将肝素钠注射液配制成 1:5 000 (5 ml, 25 000 单位) 肝素滴眼液, 上述药物点眼各 1 次/h, 他克莫司滴眼液点眼 3 次/d, 妥布霉素地塞米松眼膏结膜囊涂沫每晚 1 次, 次日双眼结膜囊分泌物减少, 此后病情逐渐好转, 妥布霉素地塞米松眼膏在病情减轻后逐渐减量直至术后 2 个月停药, 其他药物点眼频次不变, 治疗后 9 个月双眼睑结膜瘢痕形成, 伴少量肉芽组织增生, 左眼上下睑结膜增生组织于外眦部少量粘连, 双眼结膜囊无明显渗出物, 病情稳定, 未出现高血压及晶状体混浊等糖皮质激素相关并发症。治疗及随访过程中球结膜及角膜均未受累 (图 4)。随访过程中间断复查血常规, 2020 年 4 月 9 日复查血常规显示白细胞  $11.92 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $7.17 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比为 60.2%; 2020 年 11 月 2 日复查血常规显示白细胞  $9.70 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $6.46 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比为 66.6%; 2021 年 9 月 7 日复查血常规显示白细胞  $7.07 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $3.38 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比为 47.8%。

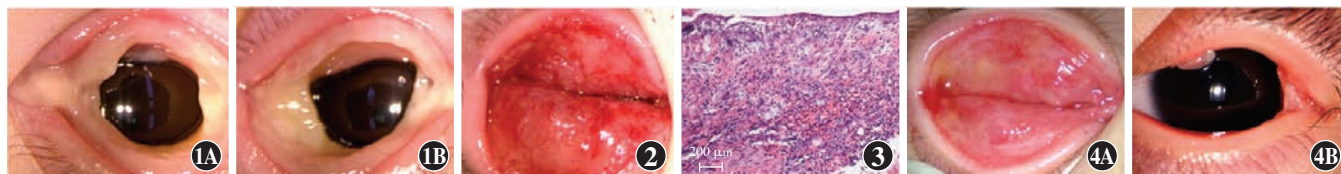


图 1 治疗前眼前节裂隙灯显微镜下表现 上下睑结膜表面覆盖大量黄白色膜状物, 并于内外眦处粘连, 角膜透明 A: 右眼 B: 左眼 图 2 左眼膜状物剥除后睑结膜表现 睑结膜创面呈鲜红色, 可见出血点 图 3 左眼膜状物标本的病理组织学表现 (HE  $\times 20$ , 标尺 = 200  $\mu\text{m}$ ) 胶原纤维结缔组织变性, 并伴有中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润 图 4 治疗后 9 个月眼前节裂隙灯显微镜下表现 A: 右眼上下睑可见结膜瘢痕形成 B: 左眼上睑可见少量肉芽组织增生, 上下睑结膜增生组织于外眦部少量粘连, 角膜透明