

# 年龄相关性白内障患者中角膜内皮赘疣的临床特征分析

温悦<sup>1</sup> 许梦尧<sup>2</sup> 张钦<sup>1</sup> 鲍永珍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学人民医院眼科 眼病与视光医学北京市重点实验室,北京 100044;<sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室,北京 100730

通信作者:鲍永珍,Email:drbaoyz@sina.com

**【摘要】** 目的 分析年龄相关性白内障患者角膜内皮赘疣(guttata)的患病率及危险因素。方法 采用横断面研究设计,选取 2018 年 8 月至 2019 年 7 月于北京大学人民医院眼科诊断为年龄相关性白内障拟行手术治疗的 1 472 例患者的完整病历资料,年龄 50~89 岁。根据角膜内皮显微镜图像判定 guttata,计算 guttata 的总体患病率,以及不同性别、眼别、年龄分布的患病率;将患者分为 guttata 组 96 例 130 眼和非 guttata 组 1 376 例 2 814 眼,比较组间患者一般情况的差异。双眼患者纳入右眼进行分析,比较 guttata 组与非 guttata 组的角膜内皮细胞密度(CD)、细胞面积变异系数(CV)、六边形细胞百分比(6A)、眼轴长度(AL)、角膜白到白距离(WTW)、前房深度、角膜顶点厚度的差异,通过多因素 Logistic 回归分析 guttata 患病的危险因素;比较不同 guttata 分级间各影响因素的差异和 guttata 患者双眼各眼球生物测量参数差异。结果 在 1 472 例患者中,guttata 患者 96 例(占 6.52%);男性 guttata 的患病率为 4.04%,明显低于女性的 8.20%,差异有统计学意义( $\chi^2=10.058, P=0.002$ );guttata 患者平均年龄为(71.19±8.57)岁;其中男 24 例、女 72 例;单眼 guttata 患者共 62 例;孤立 guttata 患者共 39 例。多因素 Logistic 回归分析显示,女性( $OR=2.124, 95\% CI: 1.306\sim 3.455$ )、眼轴长( $OR=1.201, 95\% CI: 1.083\sim 1.332$ )、前房深度浅( $OR=0.439, 95\% CI: 0.252\sim 0.766$ )、角膜顶点厚度大( $OR=1.008, 95\% CI: 1.001\sim 1.015$ )为 guttata 患病的危险因素。不同分级间单眼 guttata 与双眼 guttata 患者比例和孤立 guttata 与非孤立 guttata 患者比例比较差异均有统计学意义( $\chi^2=25.492, 15.362$ , 均  $P<0.05$ )。不同 guttata 分级的 CD、角膜顶点厚度差异均有统计学意义( $F=3.264, 5.784$ , 均  $P<0.05$ ),其中 guttata 分级 1 的 CD 明显大于分级  $\geq 3$ ,角膜顶点厚度明显薄于分级  $\geq 3$ ,差异均有统计学意义(均  $P<0.017$ )。单眼患者的患眼与对侧眼以及双眼 guttata 患者的双眼 CD、CV、6A、AL、WTW、前房深度、角膜顶点厚度比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。结论 与 guttata 患病相关的危险因素有女性、长 AL、浅前房、厚的角膜顶点厚度。单眼 guttata 以及孤立 guttata 患者的分级更低,随着分级增加,角膜顶点厚度增加,guttata 患者的双眼眼球结构无明显差异。

**【关键词】** 角膜内皮赘疣; 年龄相关性白内障; 患病率; 眼球生物测量参数

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008200)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230304-00074

## Clinical features of cornea guttata in patients with age-related cataract

Wen Yue<sup>1</sup>, Xu Mengyao<sup>2</sup>, Zhang Qin<sup>1</sup>, Bao Yongzhen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing Key Laboratory of Ocular Disease and Optometry Science, Beijing 100044, China; <sup>2</sup>Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Bao Yongzhen, Email: drbaoyz@sina.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prevalence and risk factors of cornea guttata in patients with age-related cataract. **Methods** A cross-sectional study was conducted. A total of 1 472 patients aged 50–89 years with complete medical records, who were diagnosed with age-related cataract and to undergo surgery, were enrolled at Peking University People's Hospital from August 2018 to July 2019. The presence of guttata was determined according to the specular microscopy images and the overall prevalence of guttata was calculated, as well as the prevalence rates of different gender, eye, and age distribution. Patients were divided into a guttata group (96 cases 130 eyes) and a non-guttata group (1 376 cases 2 814 eyes), and the differences in general information between groups were

compared. The corneal endothelial cell density (CD), coefficient of variation of cell size (CV), fraction of hexagonal cells (6A), axial length (AL), white to white (WTW), anterior chamber depth, and corneal vertex thickness were compared between the two groups, and only the right eye of the patient with both eyes affected was included for analysis. The risk factors of guttata were analyzed by multivariate logistic regression. Differences in influencing factors among different guttata grades were compared, and the differences in biometric parameters of each eye in both eyes of guttata patients were compared. This study adhered to the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University People's Hospital (No. 2023PHB198-001). **Results** Of the 1 472 patients, 96 (6.52%) patients had cornea guttata. The prevalence rate of guttata in males was 4.04%, which was significantly lower than 8.20% in females ( $\chi^2 = 10.058, P = 0.002$ ). The average age of patients in the guttata group was  $(71.19 \pm 8.57)$  years old, with 24 males and 72 females, including 62 patients with monocular guttata and 39 patients with isolated guttata. Multivariate logistic regression analysis showed that female (odds ratio [OR] = 2.124, 95% confidence interval [CI]: 1.306–3.455), greater AL (OR = 1.201, 95% CI: 1.083–1.332), shallow anterior chamber depth (OR = 0.439, 95% CI: 0.252–0.766), and greater corneal vertex thickness (OR = 1.008, 95% CI: 1.001–1.015) were risk factors for guttata. There were statistically significant differences in the proportion of monocular guttata and biocular guttata among different grades groups, and between isolated guttata and non-isolated guttata ( $\chi^2 = 25.492, 15.362$ ; both  $P < 0.05$ ). Differences in CD and corneal vertex thickness among different grades groups were statistically significant ( $F = 3.264, 5.784$ ; both  $P < 0.05$ ). The CD was significantly higher and the corneal vertex thickness was significantly thinner in the grade 1 than in the grade  $\geq 3$  (both  $P < 0.017$ ). There was no statistically significant difference in binocular CD, CV, 6A, AL, WTW, anterior chamber depth, and corneal vertex thickness between both eyes of monocular or binocular guttata patients (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** The risk factors of guttata include female, long AL, shallow anterior chamber depth, and thick corneal vertex thickness. The guttata grade of monocular guttata and isolated guttata patients is lower. With the increase of grade, the corneal vertex thickness increases. There is no difference in ocular structure between both eyes of guttata patients.

**[Key words]** Cornea guttata; Age-related cataract; Prevalence; Ocular biometric parameters

**Fund program:** National Key R&D Program of China (2020YFC2008200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230304-00074

角膜内皮赘疣 (cornea guttata) 由角膜内皮细胞产生的胶原和基底膜异常赘生物组成, 其具体形成机制尚存在争议<sup>[1-3]</sup>。guttata 在裂隙灯显微镜下呈现银箔样外观, 在角膜内皮显微镜下表现为边界清晰的类圆形暗区<sup>[4-5]</sup>。guttata 的总体患病率为 3.3%~9.2%, 多见于老年女性, 其发生可能与眼球解剖结构有关, 如前房深度、眼轴长度、中央角膜厚度等<sup>[6-9]</sup>。尽管多数患者无明显临床症状, 但 guttata 会增加眼内光散射, 影响患者的视觉质量<sup>[10-12]</sup>。目前, 尚缺乏针对中国人群的 guttata 相关流行病学研究数据。白内障术前角膜内皮显微镜检查的普及有助于筛选 guttata 患者。本研究拟探讨年龄相关性白内障患者的 guttata 患病率、危险因素等临床特征, 以及 guttata 分级的影响因素, 旨在为 guttata 相关的眼球解剖学特征、发生机制研究提供依据和新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用横断面研究设计, 连续收集 2018 年 8 月至 2019 年 7 月于北京大学人民医院眼科诊断为年龄相

关性白内障拟行手术治疗的 2 207 例患者的资料, 完整资料包括患者的基本信息、病史和角膜内皮显微镜、IOLMaster 生物测量仪、Pentacam 眼前节分析仪检查结果。纳入标准: 年龄 50~89 岁, 病历资料完整且具有北京大学人民医院角膜内皮显微镜等眼科检查结果。排除标准: (1) 角膜内皮显微镜检查数据缺失或图像不清晰者; (2) 既往有角膜或眼内手术史、眼外伤史, 伴有其他眼部合并症, 包括角膜炎、角膜变性等角膜疾病或既往有 guttata 并已发生角膜基质水肿者、晶状体脱位或无晶状体、青光眼、葡萄膜炎, 严重系统性疾病, 如血液病、肾功能不全、免疫性疾病等。共纳入 1 472 例患者, 其中男 594 例 (占 40.35%), 女 878 例 (占 59.65%); 平均年龄为  $(72.27 \pm 8.88)$  岁。根据是否患 guttata 分为 guttata 组 96 例 130 眼, 非 guttata 组 1 376 例 2 814 眼。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经北京大学人民医院伦理委员会审核批准 (批文号: 2023PHB198-001)。

### 1.2 方法

**1.2.1 角膜内皮细胞密度和形态检测** 采用角膜内皮显微镜 (美国 Konan 公司), 患者在自然瞳孔状态下

进行测量,同一检查者通过移动及旋转仪器手柄将镜头对准待测眼,嘱患者平视前方,对焦后手动获取中央角膜内皮图像,测量角膜内皮细胞密度 (corneal endothelial cell density, CD)、细胞面积变异系数 (coefficient of variation of cell size, CV) 及六边形细胞百分比 (fraction of hexagonal cells, 6A)。角膜内皮图像中存在边界清晰的类圆形暗区,即诊断为 guttata。同时将图像导入 ImageJ 软件,计算 guttata 面积占总面积百分比并进行分级<sup>[6]</sup>:0 级为无 guttata;1 级为 <10%;2 级为 10%~<25%;3 级为 25%~50%;4 级为 >50% (图 1),若图像中仅有 1 处类圆形暗区则定义为孤立 guttata。

**1.2.2 眼轴长度和角膜白到白距离检测** 采用 IOLMaster 生物测量仪 (德国 Carl Zeiss 公司) 在自然瞳孔状态下进行测量,同一检查者通过移动及旋转仪器手柄将镜头对准待测眼,嘱患者注视镜头中红色标记点,对焦后进入测量界面,采集眼轴长度 (axial length, AL)、角膜白到白距离 (white to white distance, WTW) 等眼前节数据,信噪比大于 100 视为测量结果有效。

**1.2.3 前房深度和角膜顶点厚度检测** 采用 Pentacam 眼前节分析仪 (德国 Oculus 公司) 在自然瞳孔状态下进行测量,同一检查者通过移动及旋转仪器手柄将镜头对准待测眼,嘱患者注视镜头中红色标记点,减少瞬目,自动对焦后设备自动完成扫描,拍摄 25 张 Scheimpflug 图像,并收集前房深度 (角膜后表面至晶状体前表面的距离)、角膜顶点厚度数据,质量为“OK”视为测量结果有效。

**1.3 统计学方法**

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。双眼 guttata 患者纳入右眼数据进行分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示;采用独立样本 *t* 检验比较 guttata 组与非 guttata 组的 CD、CV、6A、AL、WTW、前房深度和角膜顶点厚度差异。计数资料数据以频数和百分比表示,不同性

别、眼别、年龄组间 guttata 的患病率差异比较采用  $\chi^2$  检验。将经  $\chi^2$  检验或独立样本 *t* 检验后  $P < 0.05$  的变量作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析评估 guttata 患病的危险因素。对于 guttata 组患者,采用  $\chi^2$  检验进行不同 guttata 分级间发病眼别、孤立 guttata、性别、年龄的对比分析;经过方差齐性检验后,采用单因素方差分析 (方差齐) 或 Welch 方差分析 (方差不齐) 进行不同 guttata 分级间 CD、CV、6A、AL、WTW、前房深度、角膜顶点厚度的差异对比分析,多重比较采用 Bonferroni 校正法 (方差齐) 或 Dunnett T3 法 (方差不齐)。采用配对 *t* 检验比较单眼 guttata 患者患眼与对侧眼以及双眼 guttata 患者双眼眼球结构参数差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义, Bonferroni 校正法检验水准为 0.017。

**2 结果**

**2.1 纳入患者的一般情况**

1 472 例患者中,有 96 例 guttata 患者,总体患病率为 6.52%;男性中 guttata 患病率为 4.04%,明显低于女性的 8.20%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 10.058, P = 0.002$ );右眼 guttata 患病率为 4.96%,左眼患病率为 3.87%,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.060, P > 0.05$ );50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁、80~89 岁患病率分别为 6.62%、6.57%、7.16%、5.46%,总体比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.043, P > 0.05$ ) (表 1)。

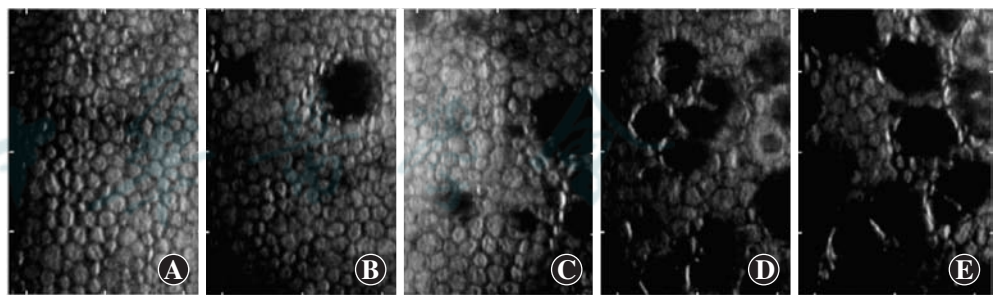


图 1 Guttata 分级图像 A:0 级 B:1 级 C:2 级 D:3 级 E:4 级  
Figure 1 Guttata grading A:Grade 0 B:Grade 1 C:Grade 2 D:Grade 3 E:Grade 4

表 1 guttata 组与非 guttata 组患者的一般情况比较  
Table 1 Comparison of general information between guttata and non-guttata groups

| 组别          | 例数/眼数       | 性别分布 (例数) |     | 眼别分布 (眼数) |       | 年龄分布 (例数) |         |         |         |
|-------------|-------------|-----------|-----|-----------|-------|-----------|---------|---------|---------|
|             |             | 男性        | 女性  | 右眼        | 左眼    | 50-59 岁   | 60-69 岁 | 70-79 岁 | 80-89 岁 |
| guttata 组   | 96/130      | 24        | 72  | 73        | 57    | 9         | 27      | 40      | 20      |
| 非 guttata 组 | 1 376/2 814 | 570       | 806 | 1 399     | 1 415 | 127       | 384     | 519     | 346     |
| $\chi^2$ 值  |             | 10.058    |     | 2.060     |       | 1.043     |         |         |         |
| <i>P</i> 值  |             | 0.002     |     | 0.151     |       | 0.791     |         |         |         |

注: ( $\chi^2$  检验)  
Note: ( $\chi^2$  test)

## 2.2 guttata 组患者的一般情况

96 例 guttata 患者平均年龄为 (71.19±8.57) 岁, 其中男 24 例, 女 72 例; 单眼 guttata 患者 62 例, 占 64.58%, 其中右眼 39 例, 左眼 23 例; 孤立 guttata 患者共 39 例, 其中双眼 4 例, 单眼 35 例, 孤立 guttata 患者以单眼发病为主, 占 89.74%, 双眼和单眼发病差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 16.373, P < 0.001$ )。

## 2.3 guttata 组与非 guttata 组患者各眼球生物测量参数比较

共纳入 1 472 例患者的 1 472 眼进行分析, 其中双眼 guttata 患者仅纳入右眼数据进行分析。guttata 组患者的 6A 和前房深度明显低于非 guttata 组, AL 和角膜顶点厚度明显高于非 guttata 组, 差异均有统计学意义 ( $t = -2.142, -2.228, 2.089, 2.182$ , 均  $P < 0.05$ ); 2 个组间 CD、CV、WTW 比较差异均无统计学意义 ( $t = 0.207, 1.727, 0.353$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 2)。

## 2.4 guttata 患病的危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示, 女性 ( $OR = 2.124, 95\% CI: 1.306 \sim 3.455$ )、AL 长 ( $OR = 1.201, 95\% CI: 1.083 \sim 1.332$ )、前房深度浅 ( $OR = 0.439, 95\% CI: 0.252 \sim 0.766$ )、角膜顶点厚度大 ( $OR = 1.008, 95\% CI: 1.001 \sim 1.015$ ) 为 guttata 患病的危险因素 (表 3)。Logistic 回归方程的 Hosmer-Lemeshow 检验  $P = 0.353$ , 说明模型拟合良好。

## 2.5 不同 guttata 分级的一般情况和眼球生物测量参数比较

随着 guttata 分级增大, 双眼发病比例增大, 孤立 guttata 比例减小。不同 guttata 分级间的单双眼比例、孤立和非孤立 guttata 比例比较, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.492, 15.362$ , 均  $P < 0.05$ ); 不同 guttata 分级间的性别比例、年龄分布差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.451, 6.443$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 2 guttata 组与非 guttata 组眼球生物测量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of baseline data between guttata and non-guttata groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 眼数    | CD (个/mm <sup>2</sup> ) | CV (%)     | 6A (%)     | AL (mm)    | WTW (mm)   | 前房深度 (mm) | 角膜顶点厚度 (μm)  |
|-------------|-------|-------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|--------------|
| guttata 组   | 96    | 2 725.84±331.30         | 45.16±7.88 | 44.59±8.98 | 24.22±1.96 | 11.61±0.42 | 2.32±0.41 | 548.00±27.64 |
| 非 guttata 组 | 1 376 | 2 719.34±295.64         | 43.86±7.08 | 46.39±7.89 | 23.81±1.85 | 11.59±0.41 | 2.43±0.44 | 540.83±31.01 |
| <i>t</i> 值  |       | 0.207                   | 1.727      | -2.142     | 2.089      | 0.353      | -2.228    | 2.182        |
| <i>P</i> 值  |       | 0.836                   | 0.084      | 0.032      | 0.037      | 0.724      | 0.026     | 0.029        |

注: (独立样本 *t* 检验) CD: 角膜内皮细胞密度; CV: 细胞面积变异系数; 6A: 六边形细胞百分比; AL: 眼轴长度; WTW: 角膜白到白距离  
Note: (Independent samples *t*-test) CD: corneal endothelial cell density; CV: coefficient of variation of cell size; 6A: fraction of hexagonal cells; AL: axial length; WTW: white to white distance

表 3 多因素 Logistic 回归分析 guttata 患病的危险因素  
Table 3 Multivariate logistic analysis of risk factors for guttata disease

| 自变量    | 回归系数   | 标准误差  | Wald 值 | <i>P</i> 值 | OR 值  | 95% CI      |
|--------|--------|-------|--------|------------|-------|-------------|
| 性别     | 0.753  | 0.248 | 9.207  | 0.002      | 2.124 | 1.306-3.455 |
| AL     | 0.183  | 0.053 | 12.120 | <0.001     | 1.201 | 1.083-1.332 |
| 前房深度   | -0.823 | 0.284 | 8.402  | 0.004      | 0.439 | 0.252-0.766 |
| 角膜顶点厚度 | 0.008  | 0.004 | 5.255  | 0.022      | 1.008 | 1.001-1.015 |
| 常量     | -9.997 | 2.269 | 19.408 | <0.001     | 0.000 |             |

注: 性别变量赋值: 男性=0, 女性=1 AL: 眼轴长度; OR: 比值比; CI: 置信区间  
Note: Gender variable assignment: male=0, female=1 AL: axial length; OR: odds ratio; CI: confidence interval

表 4 不同 guttata 分级的一般情况比较  
Table 4 Comparison of general conditions for different guttata grades

| guttata 分级 | 例数 | 单双眼发病 (例数) |    | 孤立 guttata (例数) |    | 性别分布 (例数) |    | 年龄分布 (例数) |         |         |         |
|------------|----|------------|----|-----------------|----|-----------|----|-----------|---------|---------|---------|
|            |    | 单眼         | 双眼 | 是               | 否  | 男性        | 女性 | 50-59 岁   | 60-69 岁 | 70-79 岁 | 80-89 岁 |
| 1          | 71 | 55         | 16 | 37              | 34 | 19        | 52 | 7         | 22      | 28      | 14      |
| 2          | 15 | 7          | 8  | 2               | 13 | 3         | 12 | 2         | 1       | 9       | 3       |
| ≥3         | 10 | 0          | 10 | 0               | 10 | 2         | 8  | 0         | 4       | 3       | 3       |
| $\chi^2$ 值 |    | 25.492     |    | 15.362          |    | 0.451     |    | 6.443     |         |         |         |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001     |    | 0.001           |    | 0.798     |    | 0.376     |         |         |         |

注: ( $\chi^2$  检验)  
Note: ( $\chi^2$  test)

不同 guttata 分级间的 CD、角膜顶点厚度比较差异均有统计学意义 ( $F = 3.264, 5.784$ , 均  $P < 0.05$ ), guttata 分级 1 的 CD 明显大于分级  $\geq 3$ 、角膜顶点厚度明显薄于分级  $\geq 3$ , 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.017$ )。不同 guttata 分级之间的 CV、6A、AL、WTW、前房深度比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 5)。

### 2.6 guttata 患者双眼各眼生物测量参数比较

单眼患者的患眼与对侧眼以及双眼 guttata 患者的双眼间 CD、CV、6A、AL、WTW、前房深度、角膜顶点

厚度比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 6, 7)。双眼 guttata 患者左右眼间 guttata 面积进行比较, 差异无统计学意义 ( $t = 0.743, P = 0.463$ ) (表 7)。

### 3 讨论

1921 年, Vogt 对 Fuchs 角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) 的患者进行了裂隙灯显微镜检查, 首次描述了“角膜内皮滴状突起 (cornea guttata)”<sup>[13]</sup>。由于最早作为一种疾病体征在

表 5 不同 guttata 分级的眼球生物测量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of ocular biometrical parameters among different guttata grades ( $\bar{x} \pm s$ )

| guttata 分级 | 眼数 | CD (个/mm <sup>2</sup> ) <sup>#</sup> | CV (%) <sup>*</sup> | 6A (%) <sup>*</sup> | AL (mm) <sup>#</sup> | WTW (mm) <sup>#</sup> | 前房深度 (mm) <sup>#</sup> | 角膜顶点厚度 ( $\mu\text{m}$ ) <sup>#</sup> |
|------------|----|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------------------|
| 1          | 71 | 2 753.61 ± 310.33                    | 44.11 ± 6.48        | 44.52 ± 7.18        | 24.18 ± 1.83         | 11.64 ± 0.44          | 2.34 ± 0.42            | 542.07 ± 27.80                        |
| 2          | 15 | 2 759.40 ± 357.99                    | 47.00 ± 11.84       | 48.53 ± 14.80       | 23.74 ± 2.21         | 11.48 ± 0.37          | 2.24 ± 0.33            | 559.64 ± 23.38                        |
| $\geq 3$   | 10 | 2 478.40 ± 366.36 <sup>a</sup>       | 49.80 ± 8.53        | 39.20 ± 7.19        | 25.22 ± 2.32         | 11.59 ± 0.30          | 2.35 ± 0.45            | 567.40 ± 17.84 <sup>a</sup>           |
| F/W 值      |    | 3.264                                | 0.924               | 0.977               | 1.802                | 0.887                 | 0.338                  | 5.784                                 |
| P 值        |    | 0.043                                | 0.406               | 0.387               | 0.171                | 0.415                 | 0.714                  | 0.004                                 |

注: 与 guttata 分级 1 比较, <sup>a</sup> $P < 0.017$  (#: 单因素方差分析, Bonferroni 校正法; \*: Welch 方差分析, Dunnett T3 法) CD: 角膜内皮细胞密度; CV: 细胞面积变异系数; 6A: 六边形细胞百分比; AL: 眼轴长度; WTW: 角膜白到白距离

Note: Compared with guttata grade 1, <sup>a</sup> $P < 0.017$  (#: One-way ANOVA, Bonferroni correction; \*: Welch ANOVA, Dunnett T3 method) CD: corneal endothelial cell density; CV: coefficient of variation of cell size; 6A: fraction of hexagonal cells; AL: axial length; WTW: white to white distance

表 6 单眼 guttata 患者的患眼与对侧眼生物测量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of biometrical parameters between affected eye and contralateral eye in patients with monocular guttata ( $\bar{x} \pm s$ )

| 眼别  | CD (个/mm <sup>2</sup> ) | CV (%)       | 6A (%)        | AL (mm)      | WTW (mm)     | 前房深度 (mm)   | 角膜顶点厚度 ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----|-------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|-------------|--------------------------|
| 患眼  | 2 734.85 ± 342.19       | 44.10 ± 7.23 | 45.15 ± 9.16  | 24.26 ± 2.02 | 11.64 ± 0.45 | 2.33 ± 0.37 | 542.39 ± 28.91           |
| 对侧眼 | 2 746.00 ± 327.87       | 43.02 ± 8.53 | 45.50 ± 10.23 | 24.16 ± 1.85 | 11.61 ± 0.35 | 2.38 ± 0.41 | 543.22 ± 30.33           |
| t 值 | -0.261                  | 1.112        | -0.331        | 1.716        | 0.636        | -1.206      | -0.666                   |
| P 值 | 0.795                   | 0.271        | 0.741         | 0.091        | 0.527        | 0.233       | 0.508                    |

注: (配对样本 t 检验) CD: 角膜内皮细胞密度; CV: 细胞面积变异系数; 6A: 六边形细胞百分比; AL: 眼轴长度; WTW: 角膜白到白距离  
Note: (Paired samples t-test) CD: corneal endothelial cell density; CV: coefficient of variation of cell size; 6A: fraction of hexagonal cells; AL: axial length; WTW: white to white distance

表 7 双眼 guttata 患者的双眼生物测量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of biometrical parameters between both eyes in patients with binocular guttata ( $\bar{x} \pm s$ )

| 眼别  | CD (个/mm <sup>2</sup> ) | CV (%)        | 6A (%)        | AL (mm)      | WTW (mm)     | 前房深度 (mm)   | 角膜顶点厚度 ( $\mu\text{m}$ ) | guttata 面积 (%) |
|-----|-------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|-------------|--------------------------|----------------|
| 右眼  | 2 709.41 ± 314.80       | 47.09 ± 8.73  | 43.59 ± 8.69  | 24.15 ± 1.88 | 11.55 ± 0.36 | 2.30 ± 0.47 | 556.64 ± 23.05           | 18.02 ± 17.50  |
| 左眼  | 2 698.24 ± 321.69       | 50.56 ± 16.07 | 43.03 ± 10.38 | 24.11 ± 1.83 | 11.58 ± 0.40 | 2.33 ± 0.44 | 559.03 ± 23.76           | 16.54 ± 15.22  |
| t 值 | 0.212                   | -1.441        | 0.270         | 0.593        | -0.477       | -0.713      | -1.433                   | 0.743          |
| P 值 | 0.833                   | 0.159         | 0.789         | 0.558        | 0.637        | 0.481       | 0.161                    | 0.463          |

注: (配对样本 t 检验) CD: 角膜内皮细胞密度; CV: 细胞面积变异系数; 6A: 六边形细胞百分比; AL: 眼轴长度; WTW: 角膜白到白距离  
Note: (Paired samples t-test) CD: corneal endothelial cell density; CV: coefficient of variation of cell size; 6A: fraction of hexagonal cells; AL: axial length; WTW: white to white distance

FECD 患者中被观察到,有研究者将 guttata 视为 FECD 的早期阶段<sup>[14]</sup>。guttata 通常不会对患者角膜产生不良影响<sup>[15]</sup>,其起源未知且发展缓慢,多见于老年女性。日本、新加坡、冰岛关于 guttata 的流行病学研究显示,其患病率为 3.3%~9.2%,其中较为统一的危险因素是高龄和女性,其他因素,如厚角膜、浅前房等尚存在争议<sup>[6-9]</sup>。

现有国内研究仅将 guttata 视为 FECD 的一种体征,缺乏与 guttata 相关的流行病学研究<sup>[16-17]</sup>。本研究针对 50~89 岁诊断为年龄相关性白内障的中国人,以角膜内皮显微镜为判定 guttata 的检查方法,统计的 guttata 总体患病率为 6.52%,与既往研究报道的新加坡华人的患病率(为 6.7%)基本一致<sup>[9]</sup>,高于 Higa 等<sup>[7]</sup>报道的日本西南岛人群的患病率(为 4.1%),低于 Zoega 等<sup>[8]</sup>报道的冰岛白人的患病率(男性为 7%,女性为 11%),这说明遗传或种族因素会影响 guttata 的患病率,因此有必要在不同地理区域进行不同人群的研究。此外,本研究还统计了不同性别、眼别及年龄组间患者的 guttata 患病率,发现男性患病率低于女性。但本研究结果未显示高龄是 guttata 患病的危险因素,且不同 guttata 分级间各年龄段分布比较差异无统计学意义。

本研究中采用多因素 Logistic 回归分析筛选出 guttata 患病的危险因素,包括女性、长眼轴、浅前房、厚的角膜顶点厚度,其中女性患病风险是男性的 2.124 倍,AL 每增长 1 mm,患病风险增加 20.1%,前房深度每增加 1 mm,患病风险降低 56.1%,角膜顶点厚度每增加 1  $\mu\text{m}$ ,患病风险增加 0.8%。与既往流行病学研究相比,较一致的危险因素包括女性、浅前房和厚的角膜顶点厚度。另外, guttata 组的平均 AL 明显长于非 guttata 组,差异有统计学意义,但不同分级 guttata 患者间 AL 比较差异无统计学意义;之前的流行病学研究均未提示 AL 与 guttata 患病相关,因此 AL 是否为 guttata 患病的危险因素存在争议。此外, guttata 是 FECD 的主要体征之一,有研究显示 FECD 与浅前房、短眼轴及远视相关<sup>[18-20]</sup>;但现有流行病学研究结果显示, guttata 与浅前房、长眼轴相关,推测眼轴这一危险因素的不同可能与部分 guttata 未最终发展为 FECD 相关。

本研究对 guttata 患者的临床特征进行分析发现,单眼 guttata 患者占 64.58%(62/96),孤立 guttata 患者占 40.63%(39/96),且多以单眼病例为主,占 89.74%(35/39),但 guttata 左右眼患病率差异无统计学意义,并且 guttata 患者的双眼眼球结构无明显差异,推测单眼 guttata 比例更高可能与角膜内皮显微镜检查仅检

测中央角膜区域有关。检测出的单眼 guttata 患者的 guttata 分级低且多为孤立 guttata,而角膜内皮显微镜检查未对角膜周边进行检测,可能会漏检对侧眼 guttata,导致双眼同时检测出 guttata 的可能性降低。本研究还发现, guttata 分级与年龄和性别无关,这与日本流行病学研究报道的结果一致<sup>[7]</sup>。随着 guttata 分级增加,角膜顶点厚度增加,CD、6A 下降,其中 guttata 分级 $\geq 3$ 与 guttata 分级为 1 患者间的 CD、角膜顶点厚度的差异有统计学意义,既往已有研究表明 guttata 分级越高,CD 及 6A 下降,中央角膜及后弹力层越厚<sup>[8,21]</sup>。Kocaba 等<sup>[22]</sup>推测 guttata 达到阈值直径后就会产生有害的微环境,导致角膜内皮失代偿,角膜厚度也会相应增加。仅有部分 guttata 最终会发展为 FECD,推测 guttata 分级更高的患者更容易发展为 FECD,由于 FECD 的角膜内皮进行性损害,导致角膜厚度增加,CD 和 6A 下降。虽然目前尚无特殊的 guttata 预防方法,但可对 guttata 分级较高的患者进行密切随访,若发展为 FECD 晚期可进行角膜移植手术。

本研究通过回顾白内障患者术前的病历资料,首次对中国部分地区的人群进行了 guttata 患病率的流行病学统计,并对 guttata 患病的危险因素、guttata 组中不同分级及双眼眼球生物测量参数的差异进行了详细分析。本研究仍存在一定局限性:作为回顾性研究,研究总体是年龄相关性白内障患者,纳入患者存在选择偏倚;仅采用角膜内皮显微镜判定患者是否患有 guttata,而角膜内皮显微镜检查常规仅能显示 0.24 mm $\times$  0.40 mm 大小的中央角膜内皮区域,难以检测到周边病变。但有研究显示分级越高,周边 guttata 占比越高,仅拍摄中央角膜图像可能会造成患病率偏低<sup>[7,23]</sup>。而假性 guttata 在角膜内皮显微镜下也表现为圆形的暗区,因此仅采用角膜内皮显微镜判定 guttata 也可能造成患病率偏高。角膜激光扫描共聚焦显微镜可以更好区分 guttata 与假性 guttata, guttata 在角膜激光扫描共聚焦显微镜下表现为低反射无明显边界的凸起,中央有一高反射白点,而假性 guttata 仅表现为低反射凸起<sup>[4]</sup>,未来研究应该结合角膜激光扫描共聚焦显微镜对 guttata 进行判定。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 温悦:实施研究、收集数据、分析数据、文章撰写;许梦尧:设计试验、收集数据;张钦:设计试验、文章写作指导;鲍永珍:设计试验、指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

## 参考文献

- [1] Kitagawa K, Fujisawa A, Mizuno T, et al. Twenty-three cases of primary cornea guttata [J]. Jpn J Ophthalmol, 2001, 45(1): 93-98. DOI: 10.

- 1016/s0021-5155(00)00295-1.
- [2] Zoega GM, Arnarsson A, Sasaki H, et al. The 7-year cumulative incidence of cornea guttata and morphological changes in the corneal endothelium in the Reykjavik Eye Study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(3): 212-218. DOI:10.1111/j.1755-3768.2011.02360.x.
- [3] Son HS, Villarreal G Jr, Meng H, et al. On the origin of 'guttata' [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(9): 1308-1310. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305069.
- [4] Moshirfar M, Y Liu H, Vaidyanathan U, et al. Diagnosis and management of pseudoguttata: a literature review [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2019, 8(3): 156-162.
- [5] Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: the vicious cycle of Fuchs pathogenesis [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 80: 100863 [2024-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438095>. DOI:10.1016/j.preteyeres.2020.100863.
- [6] Nagaki Y, Hayasaka S, Kitagawa K, et al. Primary cornea guttata in Japanese patients with cataract: specular microscopic observations [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 1996, 40(4): 520-525.
- [7] Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, et al. Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(3): 332-336. DOI:10.1001/archophthalmol.2010.372.
- [8] Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, et al. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(4): 565-569. DOI:10.1016/j.ophtha.2005.12.014.
- [9] Kitagawa K, Kojima M, Sasaki H, et al. Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects [J]. *Ophthalmic Res*, 2002, 34(3): 135-138. DOI:10.1159/000063656.
- [10] Price FW Jr, Feng MT. Impact of corneal guttata on cataract surgery results [J/OL]. *J Cataract Refract Surg*, 2019, 45(11): 1692 [2024-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31706533>. DOI:10.1016/j.jcrs.2019.08.048.
- [11] Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, et al. Relationship between corneal guttae and quality of vision in patients with mild Fuchs' endothelial corneal dystrophy [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(10): 2103-2109. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.06.019.
- [12] Augustin VA, Weller JM, Kruse FE, et al. Influence of corneal guttae and nuclear cataract on contrast sensitivity [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(10): 1365-1370. DOI:10.1136/bjophthalmol-2019-315206.
- [13] Vogt A. Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vordern Bulbusabschnittes [J]. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 1921, 106: 63-103. <https://doi.org/10.1007/BF01857927>.
- [14] Amin SR, Baratz KH, McLaren JW, et al. Corneal abnormalities early in the course of Fuchs' endothelial dystrophy [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12): 2325-2333. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.07.001.
- [15] Nahum Y, Canton V, Ponzin D, et al. Prevalence of guttae in the graft following corneal transplantation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(12): 1660-1663. DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-306569.
- [16] 徐英男, 龙潭, 谢立信. Fuchs 角膜内皮营养不良患者白内障手术的临床观察 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2014, 16(1): 41-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.01.009.
- Xu YN, Long T, Xie LX. Clinical observations of Fuchs endothelial dystrophy after cataract surgery [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 16(1): 41-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.01.009.
- [17] 范巍, 张广斌. 角膜内皮营养不良患者飞秒激光辅助白内障手术观察 [J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2018, 40(1): 40-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2018.01.011.
- Fan W, Zhang GB. Observation on the femtosecond laser-assisted cataract surgery for patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. *Chin J Ocul Traumatol Occupat Eye Dis*, 2018, 40(1): 40-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2018.01.011.
- [18] Leonard BC, Jalilian I, Raghunathan VK, et al. Biomechanical changes to Descemet's membrane precede endothelial cell loss in an early-onset murine model of Fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 180: 18-22. DOI:10.1016/j.exer.2018.11.021.
- [19] Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2019, 5: 151-175. DOI:10.1146/annurev-vision-091718-014852.
- [20] Brunette I, Sherknies D, Terry MA, et al. 3-D characterization of the corneal shape in Fuchs dystrophy and pseudophakic keratopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 206-214. DOI:10.1167/iovs.09-4101.
- [21] Huang J, Tepelus TC, Baghdasaryan E, et al. Correlation between guttata severity and thickness of Descemet's membrane and the central cornea [J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(8): 849-855. DOI:10.1080/02713683.2019.1600194.
- [22] Kocaba V, Katikireddy KR, Gipson I, et al. Association of the gutta-induced microenvironment with corneal endothelial cell behavior and demise in fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(8): 886-892. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.2031.
- [23] Bajaj RP, Floutsos MJ, Pradeep T, et al. Peripheral-to-central ratio of guttae: validity and reliability of an objective method to characterize severity of Fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(3): 685-690. DOI:10.1007/s00417-020-04985-1.

(收稿日期:2024-08-19 修回日期:2025-02-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

## 本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>)→点击页面右上角的“注册”→选项注册账号→返回首页→点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中署名的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)