

# 眼科辅助检查在年龄相关性黄斑变性中的应用

火成栋<sup>1</sup>, 张文芳<sup>2</sup>, 杨义<sup>2</sup>, 李玉婷<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(730030)中国甘肃省兰州市,兰州大学;<sup>2</sup>(730030)中国甘肃省兰州市,兰州大学第二医院眼科  
作者简介:火成栋,男,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。  
通讯作者:张文芳,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。2429719869@qq.com  
收稿日期:2017-08-17 修回日期:2017-11-21

## Application of ophthalmic methods in age-related macular degeneration

Cheng-Dong Huo<sup>1</sup>, Wen-Fang Zhang<sup>2</sup>, Yi Yang<sup>2</sup>, Yu-Ting Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China;  
<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen - Fang Zhang. Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. 2429719869@qq.com

Received:2017-08-17 Accepted:2017-11-21

## Abstract

• As the increasing population aging, the incidence of age-related macular degeneration is increasing, blinding rate also increasing, so it is very important for the early diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. There are many methods to check the aging macular degeneration, such as fundus angiography, optical coherence tomography (OCT), visual field and multifocal electroretinogram (mfERG). In recent years, many emerging ophthalmic methods have emerged and are gradually applied to clinical diagnosis, including optic coherence tomography angiography (OCTA). The function of these methods has its unique advantages, but there are also limitations. This paper will review these existing methods.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; fluorescein fundus angiography; indocyanine green angiography; optical coherence tomography; optic coherence tomography angiography; visual field; multifocal electroretinogram

Citation: Huo CD, Zhang WF, Yang Y, et al. Application of ophthalmic methods in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):84-88

## 摘要

随着人口老龄化的不断加剧,年龄相关性黄斑变性的发病率不断增加,致盲率也随之增加,因此对年龄相关性黄斑变性的早期诊断、治疗至关重要。目前对年龄相关性黄斑变性的检查方法众多,比如眼底血管造影、相干光断层扫描(OCT)、视野检查、多焦视网膜电图等。近些年许

多新兴的检查手段也不断涌现并且逐步应用于临床诊断,比如OCT血流成像技术(OCTA)等。这些检查方法均有其独特的优势,同时也存在相应的局限性。本文将对这些现有的检查方法进行综述。

关键词:年龄相关性黄斑变性;荧光素钠血管造影;吲哚菁绿血管造影;光学相干断层扫描成像;OCT血流成像技术;视野;多焦视网膜电图

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.19

引用:火成栋,张文芳,杨义,等.眼科辅助检查在年龄相关性黄斑变性中的应用.国际眼科杂志2018;18(1):84-88

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一类特发性黄斑疾病,与患者年龄相关。2009年由英国发布的《老年性黄斑变性临床指南》<sup>[1]</sup>中对ARMD做出了明确的解释:ARMD特指年龄 $\geq 50$ 周岁的人群,由于年龄增长而出现的视网膜中心区(即黄斑区)特异性的病理改变,从而导致视力下降的一类疾病。常单眼或双眼起病,临床主要表现为视力进行性下降,严重者可造成不可逆的视力损害<sup>[2]</sup>。近几年,ARMD的发病率呈现逐年上升的趋势,有研究表明在过去的40a中,英国ARMD的发病率增长了40%<sup>[3]</sup>,严重威胁着中老年人的视觉健康及生活质量。

虽然ARMD的发病机制尚不明确,但是研究发现年龄增长、家族病史、吸烟史、高脂高胆固醇饮食、补体因子H(complement factor H, CFH)<sup>[4-9]</sup>等因素均是ARMD的危险因素,其中视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)损伤是ARMD发生的病理学基础<sup>[10]</sup>。

ARMD的诊断主要依靠于常规的眼科查体,随着影像学技术的不断发展,众多的眼科辅助检查可提供更直观、更有效的影像学治疗,可为ARMD的精确诊断及病情评估提供帮助。常见的眼科辅助检查主要针对形态和功能两个方面。形态学检查主要包括:眼底血管造影、光相干断层扫描(OCT)、眼底自发荧光、共焦激光眼底成像等;功能学检查主要包括:视功能检查、视野检查等。我们将对ARMD的相关辅助检查进行综述。

## 1 眼底血管造影

眼底血管造影检查是一类常用的眼底检查技术,包括荧光素钠血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)以及吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA),二者对眼底血管性和色素性的病理改变有更高的诊断能力,同时在ARMD的诊断中也有重要的意义。

FFA检查从1961年发现至今,已成为眼底病诊断中重要的辅助检查之一。可动态观察视网膜血管的血液循环情况,同时根据荧光素钠的积存和渗漏,以及对周围组织的染色情况,评估血管结构改变及功能的损害。早期ARMD和萎缩性ARMD眼底常常表现为黄斑区的色素紊乱或色素脱失,甚至出现萎缩灶。病理改变常表现为玻

玻璃疣生成和色素上皮萎缩,这些病理变化在 FFA 检查中呈现为窗样缺损的透见荧光。在造影早期即可出现,与时渐增,边界清晰,病灶大小及位置不发生明显改变,后期伴随背景荧光而消失。新生血管性 ARMD 则以 CNV 为主要病理改变,FFA 检查中主要表现为荧光渗漏,造影早期一般不出现,随时间延长逐渐出现,渗漏范围逐渐扩大,边界模糊,背景荧光消失后仍然存在<sup>[1]</sup>。临床中将这一类具有典型特点的 CNV 称为典型性 CNV。然而由于视网膜下出血、渗出、屈光间质透明下降和脉络膜异常渗漏等因素的影响,使得一部分 CNV 在 FFA 检查中变得不典型,从而被称为隐匿性 CNV。对于这类 CNV,ICGA 检查则会是一个更佳的选择。由于造影剂分子可与血浆中的血浆蛋白相结合,这种结合状态使其难以通过血管壁,从而可以更好地使脉络膜血管显影<sup>[11]</sup>,因此常用于隐匿性 CNV 的诊断。

目前 ARMD 的治疗方法主要包含药物、激光治疗以及手术治疗。抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)类药物已广泛应用于临床来治疗 ARMD,然而其疗效受到多种因素的影响。研究表明,CNV 病灶的大小与治疗效果呈正相关,病变范围 $\geq 5$ 个视盘大小(DA)的 CNV 可作为一个独立危险因素<sup>[12]</sup>,而病灶 $< 1DA$ 的患者在接受 anti-VEGF 类药物后预后较好<sup>[13]</sup>。眼底血管造影检查恰恰可以清晰显示 CNV 的大小及范围。当 CNV 为毛细血管时,anti-VEGF 类药物的疗效是肯定的,但是当 CNV 血管出现扩张、呈网状时,说明血管组织以纤维成分为主,药物疗效较差,这一改变可在行 ICGA 检查时被捕捉到<sup>[1,14]</sup>。激光治疗也是一种常见的非手术治疗方式,利用激光封闭滋养血管可有效控制 CNV,而眼底造影(尤其是 ICGA)可明确地显示 CNV 的形态,有助于发现滋养血管<sup>[15]</sup>,为眼底激光治疗提供准确的定位。

荧光素钠和吲哚菁绿都是国际上十分常用的两种造影剂,优点在于性质稳定,安全性相对较高。但是仍然不排除不良反应和过敏的风险。研究显示<sup>[16]</sup>,由荧光素钠导致的过敏反应发生率为 0.083%,严重者可致过敏性休克,甚至死亡,统计学显示死亡率约为 1:222000<sup>[17]</sup>。由此可以看出造影剂并不是绝对安全的。临床中即便是皮试阴性的患者,也需要密切监测生命体征,条件允许的情况下,须对高危患者进行心电监护<sup>[18]</sup>。对于严重过敏反应的患者要及时发现,及时治疗。对于特殊人群,比如孕妇、存在严重全身基础疾病的患者,眼底血管造影检查需谨慎选择。

## 2 光相干断层扫描

光学相干断层扫描成像(optical coherence tomography, OCT),是一种非接触、无创、高分辨率的眼底检查技术。早在 20 世纪 80 年代,光低相干干涉测量法<sup>[19]</sup>就已被科学家发现,为 OCT 检查技术提供了重要的理论基础。随着技术的不断改进,1995 年时域 OCT(time domain OCT, TD-OCT)问世<sup>[20]</sup>,使这一技术真正应用于临床诊断之中,2007 年频域 OCT(spectral domain OCT, SD-OCT)进一步优化了 OCT 的成像技术,使成像更加清晰,检查时间进一步缩短。OCT 成像原理类似于超声检查,光作为一种波,进入眼睛后利用眼内不同组织对其散射的差异,通过电脑采集分析,得到我们所看到的 OCT 图像,并且还可以在图像中对组织结构及病变进行定量测量,如视神经纤维层的厚度(视盘及黄斑),用深度增强模式(EDI)还可测脉络膜的厚度。临床中 OCT 检查已应用于多种眼病的检查,如视网膜脱离、ARMD、黄斑囊

样水肿(CME)、黄斑裂孔、青光眼、中心性浆液性视网膜病变等,在观察和诊断 ARMD 方面尤为重要。ARMD 主要侵犯黄斑区的 RPE 细胞、Bruch 膜及脉络膜毛细血管,以玻璃膜疣(drusen),RPE 萎缩、脉络膜新生血管(CNV)等<sup>[2]</sup>为主要病理改变。根据 2012 年 Beckman 公布的最新共识,按严重程度将 ARMD 分为 5 期,即无明显年龄性改变、正常年龄性改变、早期 ARMD、中期 ARMD 和进展期 ARMD<sup>[21,23]</sup>,具体分期标准可见图 1<sup>[24]</sup>。由此可见,最新的国际标准已将玻璃膜疣列入了 ARMD 分期的参考标准。无明显年龄性改变、正常年龄性改变、早期 ARMD、中期 ARMD 这 4 期的分型标准主要取决于玻璃膜疣的位置、数量、直径大小,以及 RPE 的健康程度,而 OCT 恰恰可以定性、定量地观察到玻璃膜疣,同时清晰地反映 RPE 的病理改变。进展期 ARMD 分为干性和湿性两种类型,干性 ARMD 又称萎缩性 ARMD,表现为黄斑区的地图样萎缩(GA),OCT 检查可直观地看到 RPE 层萎缩,视网膜厚度变薄,同时还可以显示萎缩的范围及程度<sup>[22-23]</sup>。湿性 ARMD 又称新生血管性 ARMD,主要表现为 CNV 生成、视网膜神经上皮层或色素上皮层脱离以及硬性渗出等。OCT 检查可清晰反映视网膜下积液的位置及大小,同时也可作为 CNV 的诊断提供帮助。

OCT 检查不仅有助于 ARMD 的病情分期,而且也可以在一定程度上反映疾病的预后效果。有研究表明,OCT 检查发现椭圆体带和外界膜(ELM)信号不连续,尤其是出现较强反光带时,或者出现视网膜内套样结构(ORT)时,提示患者的预后视力不佳<sup>[25-27]</sup>。视网膜水肿时,若 OCT 显示病变区域呈现高密度影,则说明病灶以纤维组织为主,抗血管内皮生长因子(VEGF)类药物对其疗效欠佳<sup>[28]</sup>。同时,脉络膜厚度也可以反映治疗的效果,厚度越厚,疗效越佳<sup>[13]</sup>。

OCT 血流成像技术(optic coherence tomography angiography, OCTA)是近几年出现的一种 OCT 检查新技术,可在不使用造影剂的前提下,清晰观察视网膜及脉络膜的血流情况。OCTA 默认将视网膜分为浅层、深层及外层。在正常视网膜中,浅层主要由毛细血管网结构组成,网状结构呈向心性分布。深层结构和浅层类似,毛细血管网围绕在中心凹无血管区周围,浅层和深层毛细血管之间相互吻合<sup>[29]</sup>。OCTA 对黄斑疾病有着更高的诊断价值,尤其是在 ARMD 的诊断方面有着一定的优势。OCTA 可通过不同的模式,典型的 CNV 病变常常累及外层视网膜,而隐匿性 CNV 则出现在脉络膜层,OCTA 可以很好地区别二者,同时还可清晰地显示 CNV 的位置及形态,与传统的 FFA 或 ICGA 相比,去除了造影剂渗出造成的干扰,使成像效果更佳<sup>[30-32]</sup>,同时 OCTA 还可定量分析 CNV 的血流面积<sup>[33]</sup>,可用于对 anti-VEGF 类药物疗效的评估。干性 ARMD 时,黄斑区出现萎缩,其对应的脉络膜血流量也随之减少,这一改变也可以通过 OCTA 来反应。OCTA 是一种新的 OCT 检查模式,对于视网膜脉络膜血管性疾病的诊断有着更高的特异性,虽然近几年 OCTA 的应用使得 OCT 技术对于 CNV 的敏感度大幅提升<sup>[34]</sup>,但是其准确性仍然需要进一步的理论及临床研究。

## 3 视野检查

视野检查属于功能性检查,ARMD 患者由于黄斑区发生病理性改变,从而常常自述有视物不清,视物变形等症状,行视野检查可发现相对或中心暗点,光敏感度阈值下降等现象<sup>[35]</sup>。ARMD 中常用的视野检查包括 Amsler 表、微视野测量、蓝黄视野检查(B/YP)等。



Amsler表是一种经典的主观性自测检查,可反应视网膜中央20°范围内的视野变化。常用Amsler表包括标准的Amsler、红色Amsler表和阈值Amsler表,红色Amsler表可降低了刺激,使暗点易被发现;阈值Amsler表则可以降低表的亮度,增加检出率<sup>[36]</sup>。ARMD患者可对比每次检查绘制出图表,以此判断ARMD有无进一步发展。从而达到自查的目的,但主观性较强,受患者教育水平,操作方法等因素影响。

微视野测量是ARMD患者中心视野检测的金标准<sup>[37]</sup>。由于ARMD病变主要侵犯黄斑区,所以周边视网膜会产生新的注视点,即选择性视网膜位点(PRL)<sup>[38]</sup>,ARMD患者往往存在多个PRL<sup>[39]</sup>。微视野检查可以定向性的针对这些新的注视点,从而得到更加精确的黄斑区光敏感阈值<sup>[37]</sup>。微视野测量主要适用于低视力和注视不佳的患者,从而达到监测疾病改变和评估治疗效果的作用。

蓝黄视野检查(B/YP)是一种特殊的视野检查方法,采用蓝色光标和黄色背景,这种配色方案有效地限制视杆细胞的参与效应<sup>[40]</sup>,可特异性地评估短波长(<475nm)敏感性视锥细胞的功能,因此B/YP又被称为短波长视野检测(SWAP)。研究发现,在ARMD早中期,短波长敏感性的视锥细胞更易受到损伤<sup>[41]</sup>,因此B/YP对于早中期ARMD的诊断及研究均具有重要意义。在一项由126位ARMD患者参与的临床研究中,B/YP检查发现视网膜中央30°范围的平均敏感度(MS)和标准偏差(SD)随着年龄的增加而逐渐降低,存在玻璃膜疣的患者降低的幅度更大<sup>[42]</sup>,在玻璃膜疣周围,甚至出现了敏感度丧失,相比较硬性玻璃膜疣,软性玻璃膜疣对敏感度的影响更大<sup>[43]</sup>。随着病变的进一步发展,玻璃膜疣融合,色素局灶性沉着,相应部位的视网膜敏感度也会随之下降<sup>[41]</sup>。由此可见B/YP可以发现早期ARMD对视锥细胞的损害,甚至患者还未出现视力的明显下降,但是B/YP已经出现了异常<sup>[44]</sup>。同时,B/YP还可持续监测患者病变的发展,对治疗效果做出评估。但是B/YP受到患者配合度、视疲劳程度、屈光间质以及眼科其他疾病等因素的共同影响<sup>[45-46]</sup>。因此需要结合临床特点,做出相应的判断。

#### 4 共焦激光眼底成像检查

共焦激光眼底成像检查可由多功能共焦激光扫描仪F10来完成。Retromode成像可清晰地观察视网膜色素上皮、神经上皮及视网膜深层的结构。其优点在于采用单一方向的散射光,排除了其他方向的散射光对于成像的干扰作用,使成像更加清晰<sup>[47-49]</sup>;同时F10还可发射4种不同波长的激光,利用眼内不同结构对不同光谱的吸收率不同的特性,观察视网膜不同深度的视网膜结构。F10中的Retromode成像模式也可以为ARMD的诊断提供帮助,尤其是对于玻璃膜疣(drusen)、视网膜色素上皮脱离(PED)和神经上皮脱离(NRD)的观察具有独特的优势。Sarks等研究发现,常规的眼科检查可发现的玻璃膜疣的最小直径约25~30 $\mu\text{m}$ <sup>[50-51]</sup>,然而F10则可以达到16~20 $\mu\text{m}$ ,因此可以发现更加细微、更加早期的玻璃膜疣。并且隆起的玻璃膜疣自身就是一个很好的散射光源<sup>[52]</sup>,使检查方式的敏感度进一步提高。PED和NRD在F10 Retromode成像中表现为边界清晰的暗色区域和淡色区域,虽然不及OCT的诊断价值,但是却可以换一种横向的角度来观察,弥补了OCT检查中成像范围的局限性,可直观地观察到病变的范围和大小<sup>[53]</sup>。然而,相比较于FFA、ICGA,F10 Retromode成像对于CNV的观察

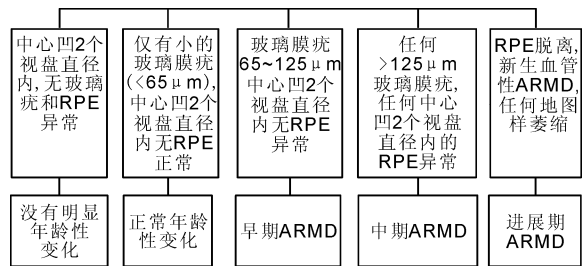


图1 2012年Beckman Initiative for Macular Research发布的ARMD分期标准。

缺乏一定的特异性,因此在湿性老年性黄斑变性的诊断方面可能有一定的局限性。

#### 5 多焦视网膜电图

多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)是一种眼科电生理检查方式,在1992年由Sutter等<sup>[54]</sup>发现,之后广泛应用于临床实践中。mfERG通过m-序列产生闪光,使之刺激后极部约20°~30°范围的视网膜,通过对各刺激部位波形的分离提取,客观地反映视网膜各部位功能。当前mfERG已用于各种黄斑性疾病的诊断,比如ARMD、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、黄斑裂孔等<sup>[55-56]</sup>。

mfERG生成机制还不明确,然而可以肯定的是光感受器细胞、双极细胞和视网膜内层其他细胞的电生理活动是mfERG产生的来源,普遍认为N<sub>1</sub>波可能源于视锥细胞和双极细胞的超极化反应,P<sub>1</sub>波则可能源于双极细胞去极化过程,其振幅受到年龄、眼轴长度<sup>[57-58]</sup>等因素影响。mfERG检查人为将黄斑区分为103个六边形区域,以黄斑中心凹为中心环形分为6个区域,其面积与离心距离相关<sup>[59]</sup>。研究表明干性ARMD患者1~3环的P<sub>1</sub>波以及1环的N<sub>1</sub>波,其振幅密度显著下降,1环P<sub>1</sub>波和2、3、5环N<sub>1</sub>波潜时显著延长<sup>[60]</sup>。而在湿性ARMD中各环的P<sub>1</sub>波振幅密度均有不同程度的下降,以1环尤为明显,其下降程度与CNV的范围及严重程度正相关,而潜时的改变在湿性ARMD中与CNV的累及范围有关,需单独考虑<sup>[60]</sup>;振幅密度下降的原因可能是由于随年龄增长RPE内脂肪物质逐渐沉积,导致RPE发生损伤甚至凋亡,导致功能下降<sup>[61-62]</sup>,进而CNV生成进一步破坏黄斑区结构。潜时延长则反映光感受器细胞传导功能受损,随ARMD进一步进展,黄斑区视锥及视杆细胞逐渐丢失,传导功能受损。但是在湿性ARMD中,由于CNV突破Brush膜,导致黄斑区结构发生改变,因此潜时改变并不能完全反应视网膜的受损程度<sup>[60]</sup>。

#### 6 其他检查

眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)也广泛应用于ARMD的诊断之中。研究认为RPE中脂褐素异常增多可导致RPE发生损伤而导致细胞凋亡<sup>[63]</sup>,构成了ARMD发病机制中的重要一环<sup>[64-66]</sup>,FAF检查可反映RPE细胞内脂褐素的情况,以此来评估RPE的功能水平。在ARMD早期阶段,FAF为高荧光表现,呈斑片状分布<sup>[67]</sup>;干性ARMD时,萎缩区域荧光增强,可能与RPE损伤和玻璃膜疣产生有关。而在湿性ARMD中,则变为CNV病灶中心低荧光信号,而在病灶周边可出现一圈高信号<sup>[68]</sup>,可能与免疫反应和血管机化有关<sup>[69]</sup>。FAF在干性ARMD中的诊断价值是肯定的,而对于湿性ARMD的诊断仍然需要一定的研究。

多光谱成像仪(multiple spectrum imagine, MSI)其原理与FAF类似,利用眼底不同结构对不同波长光波

吸收率不同的原理,可观察到视网膜各层及脉络膜的病理改变<sup>[70-72]</sup>,尤其是对于色素性改变十分敏感。目前已应用于多种眼底疾病的诊断,如高血压视网膜病变、糖尿病视网膜病变、血管阻塞性疾病和 Stargardt 病等<sup>[73-76]</sup>。然而在 ARMD 中的应用价值有待进一步的研究与评估。

## 7 小结

ARMD 作为一种常见的眼部疾病,正在威胁着中老年人的身体健康,严重者将面临失明的风险。随着眼科检查方式的不断改进,越来越多的检查手段已经应用于 ARMD 的诊断。ARMD 的发病与患者年龄相关,是一个缓慢而长期的过程,每一期都有相对应的病理改变,因此不同时期的 ARMD 需选择不同的检查手段。对于早、中期 ARMD,其病理改变主要是 RPE 的损伤和玻璃膜疣的形成,因此 OCT 检查和共焦激光眼底成像检查会更加适合,可以帮助医生发现早期的病理改变,及早干预,及早治疗。对于进展期 ARMD,由于黄斑区的萎缩或 CNV 的形成,可选择眼底血管造影检查(包括 FFA、ICGA)和 OCT 检查,OCT 可定量反映视网膜的萎缩程度,同时可为 CNV 的诊断提供帮助;而 FFA 和 ICGA 则是诊断 CNV 的金标准,可清晰地显示新生血管的位置、大小,甚至是 CNV 的滋养血管。与此同时,视野检查可评估 ARMD 对视功能的影响,为 ARMD 的长期监测提供帮助。OCTA 的应用使得人们对于 CNV 形态的观察更加细致、更加精准,便于更加准确地判断病变的性质,更准确地确定 CNV 的位置及范围;相较于传统的血管造影,OCTA 是一种无创的检查手段,适用范围可能要比 FFA 和 ICGA 大很多,临床中许多 ARMD 患者往往伴有基础性疾病,对于造影剂的耐受性较差,因此 OCTA 则会是最优的选择。虽然还没有明确的证据证明 OCTA 可以完全取代眼底血管造影,但是 OCTA 的确在眼底血管性病变的诊断中有着独特的优势。视野检查和 mfERG 属于功能性检查手段。视野检查是视功能的主观反映,而 mfERG 则可以对视网膜对应部位的功能性进行评估。近些年越来越多的眼科新技术不断出现,凭借这双“科技的眼”,我们可以更精细、更灵敏地去发现和了解疾病。但是没有完美的机器,只有更全面的思考,因此,ARMD 的诊断及评估仍需要综合考量后作出判断。

## 参考文献

- 汪枫桦,孙晓东.规范和优化临床诊疗实践,提高老年性黄斑变性治疗水平;英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南解读.中华眼底病杂志 2012;28(5):436-440
- 赵堪兴,杨培增.眼科学(第8版).北京:人民卫生出版社 2013:221-222
- Evans J, Wormald R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing. *Br J Ophthalmol* 1996;80(1):9-14
- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunier LR, et al. The framingham eye study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(Suppl):335-610
- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206
- Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. 28,000 cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the united kingdom may be attributable to smoking. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):550-553
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: A review of association. *Eye* 2005;19(9):935-944
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):743-748

- Kuehn BM. Gene discovery provides clues to cause of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;293(15):1841-1845
- Sparrow JR, Boulton M. Rpe lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005;80(5):595-606
- 史强,谢冰.眼底血管造影在老年黄斑变性患者中的临床应用价值.中国实验诊断学 2013;17(7):1197-1199
- Rasmussen A, Brandi S, Fuchs J, et al. Visual outcomes in relation to time to treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2015;93(7):616-620
- Chae B, Jung JJ, Mrejen S, et al. Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-vegf therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5040-5047
- Ying GS, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):122-129
- Desatnik H, Treister G, Alhalel A, et al. ICGA-guided laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Indocyanine green angiography. *Retina* 2000;20(2):143-150
- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105(2):360-370
- Kim NR, Kim YJ, Chin HS, et al. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema; Prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):901-905
- 王伟,霍霞,王兆艳.高龄患者行咪喹啉青绿荧光素钠眼底血管造影致过敏二例.中华老年心脑血管病杂志 2004;6(5):352
- Takada K, Yokohama I, Chida K, et al. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Applied Optics* 1987;26(9):1603-1606
- Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-332
- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844-851
- Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118(4):679-686
- Lujan BJ, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Spectral domain optical coherence tomographic imaging of geographic atrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imag* 2009;40(2):96-101
- 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临.中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径.中华眼底病杂志 2013;29(4):343-355
- Kuroda Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Retinal pigment epithelial atrophy in neovascular age-related macular degeneration after ranibizumab treatment. *Am J Ophthalmol* 2016;161(94-103):e101
- Wickremasinghe SS, Sandhu SS, Busija L, et al. Predictors of amd treatment response. *Ophthalmology* 2012;119(11):2413-2414
- Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (catt). *Ophthalmology* 2014;121(12):2423-2431
- Pron G. Optical coherence tomography monitoring strategies for a-vegf-treated age-related macular degeneration: An evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2014;14(10):1-64
- 黎晓新,石璇.认识光相干断层扫描血管成像技术特色,提升光相干断层扫描血管成像技术临床应用水平.中华眼底病杂志 2017;33(1):3-6



- 30 Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, *et al.* Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160(4):739-748
- 31 El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, *et al.* Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2212-2218
- 32 王敏. 利用光相干断层扫描血管成像技术优势, 提升视网膜脉络膜血管疾病认知水平. *中华眼底病杂志* 2016;32(4):353-356
- 33 Coscas G, Lupidi M, Coscas F, *et al.* Optical coherence tomography angiography during follow-up: Qualitative and quantitative analysis of mixed type i and ii choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res* 2015;54(2):57-63
- 34 Puliafito CA. Oct angiography: The next era of oct technology emerges. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(5):360
- 35 Klein R, Chou CF, Klein BE, *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the us population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80
- 36 Trevino R, Kynn MG. Macular function surveillance revisited. *Optometry* 2008;79(7):397-403
- 37 Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (micropertimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress Retinal Eye Res* 2008;27(5):536-548
- 38 Schuchard RA. Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneration. *Canadian J Ophthalmol* 2005;40(3):303-312
- 39 Shima N, Markowitz SN, Reyes SV. Concept of a functional retinal locus in age-related macular degeneration. *Canadian J Ophthalmol* 2010;45(1):62-66
- 40 袁援生, 陈晓明. 现代临床视野检测(第2版). 北京: 人民卫生出版社 2002:1-5
- 41 Anderson AJ, Johnson CA, Fingeret M, *et al.* Characteristics of the normative database for the humphrey matrix perimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(4):1540-1548
- 42 Remky A, Lichtenberg K, Elsner AE, *et al.* Short wavelength automated perimetry in age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2001;85(12):1432-1436
- 43 Remky A, Elsner AE. Blue on yellow perimetry with scanning laser ophthalmoscopy in patients with age related macular disease. *Br J Ophthalmol* 2005;89(4):464-469
- 44 钟一声, 俞方知, 叶纹, 等. 蓝/黄视野检查法对原发性开角型青光眼的早期诊断价值. *中华眼底病杂志* 2001;17(2):125-127
- 45 钟一声, 叶纹. 现代临床视野检查与解释. 北京: 人民军医出版社 2004: 220
- 46 Sample PA, Martinez GA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry without lens density testing. *Am J Ophthalmol* 1994;118(5):632-641
- 47 Park SS, Truong SN, Zawadzki RJ, *et al.* High-resolution fourier-domain optical coherence tomography of choroidal neovascular membranes associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4200-4206
- 48 Fercher AF, Hitzinger CK, Drexler W, *et al.* *In vivo* optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116(1):113-114
- 49 Elsner AE, Burns SA, Weiter JJ, *et al.* Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vis Res* 1996;36(1):191-205
- 50 Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, *et al.* Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: A clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83(3):358-368
- 51 Freeman SR, Kozak I, Cheng L, *et al.* Optical coherence tomography-raster scanning and manual segmentation in determining drusen volume in age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(3):431-435
- 52 Wormington CM, Jaeger HA. A new microelectrode positioner for electrophysiology in the intact mammalian eye. *J Neuro Sci Methods* 1983;9(4):295-300
- 53 刘迁, 贾亚丁, 谢娟, 等. 老年性黄斑变性患眼的共焦激光眼底成像检查. *中华眼底病杂志* 2012;28(4):399-401
- 54 Sutter EE, Tran D. The field topography of erg components in man--i. The photopic luminance response. *Vis Res* 1992;32(3):433-446
- 55 Oh KT, Vallar C. Central cone dysfunction in autosomal dominant vitreoretino choroidopathy (advirc). *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):940-943
- 56 Gerth C, Delahunt PB, Alam S, *et al.* Cone-mediated multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration: Progression over a long-term follow-up. *Arch Ophthalmol* 2006;124(3):345-352
- 57 Seiple W, Vajaranant TS, Szlyk JP, *et al.* Multifocal electroretinography as a function of age: The importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(4):1783-1792
- 58 Chan HL, Mohidin N. Variation of multifocal electroretinogram with axial length. *Ophthalm Physiol Opt* 2003;23:133-140
- 59 陈晶华, 黎晓新. 多焦视网膜电图与多焦视诱发电位检测的原理和临床应用. *中华眼科杂志* 2001;37(3):233-236
- 60 邓淋曼. 湿性年龄相关性黄斑变性的多焦视网膜电图的特征. 重庆医科大学 2015
- 61 Huang JD, Presley JB, Chimento MF, *et al.* Age-related changes in human macular bruch's membrane as seen by quick-freeze/deep-etch. *Exp Eye Res* 2007;85(2):202-218
- 62 Jackson GR, Owsley C, Curcio CA. Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Res Reviews* 2002;1(3):381-396
- 63 Prah P, Walter A, Regler R, *et al.* Selective retina therapy (srt) in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(5):651-658
- 64 Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: Mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radical Biol Med* 2002;33(5):611-619
- 65 Katz ML. Potential role of retinal pigment epithelial lipofuscin accumulation in age-related macular degeneration. *Arch Gerontol Geriatrics* 2002;34(3):359-370
- 66 Wolf G. Lipofuscin and macular degeneration. *Nutrition Reviews* 2003;61(10):342-346
- 67 Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, *et al.* Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3309-3314
- 68 徐晓莉, 张喜梅. 眼底自发荧光技术在湿性年龄相关性黄斑变性诊断中的应用. *国际眼科纵览* 2015;39(1):25-29
- 69 Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, *et al.* Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):96-117
- 70 黎晓新. 眼底病的多光谱诊断和筛查. 北京: 北京科学技术出版社 2014:1-5
- 71 Everdell NL, Styles IB, Calcagni A, *et al.* Multispectral imaging of the ocular fundus using light emitting diode illumination. *Review Sci Instruments* 2010;81(9):093706
- 72 Calcagni A, Gibson JM, Styles IB, *et al.* Multispectral retinal image analysis: A novel non-invasive tool for retinal imaging. *Eye* 2011;25(12):1562-1569
- 73 Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86(7):725-728
- 74 Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92(4):512-522
- 75 Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):811-815
- 76 Pang CE, Suqin Y, Sherman J, *et al.* New insights into stargardt disease with multimodal imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(2):257-261