

年龄相关性黄斑变性的影像学研究进展

许凯, 梁丽娜

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81674033); 国家人力资源和社会保障部留学人员科技活动择优项目(No. 2010-94); 国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81102618)
作者单位:(100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院
作者简介:许凯, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者:梁丽娜, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. lianglina163@163.com
收稿日期:2017-05-05 **修回日期:**2017-08-22

Advances in imaging research of age-related macular degeneration

Kai Xu, Li-Na Liang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81674033); Science and Technology Project by the Ministry of Human Resources and Social Security for Oversea Students (No. 2010-94); National Natural Science Foundation of China Youth Foundation(No. 81102618)
Ophthalmic Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China
Correspondence to: Li-Na Liang. Ophthalmic Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China. lianglina163@163.com
Received:2017-05-05 Accepted:2017-08-22

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the main cause of blindness in the people older than 50 years old. In recent years, following the improvement of imaging techniques in ophthalmology, the pathogenesis of the disease, the level of diagnosis and efficacy evaluation ability greatly improved. In this paper, we reviewed and discussed the recent advancement on imaging research of age-related macular degeneration.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; imaging examination; diagnosis

Citation: Xu K, Liang LN. Advances in imaging research of age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1856-1858

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是发达国家50岁以上人群致盲的首要原因。近年来,随着影像学技术在眼科的应用和发展,对该病的发病机制、诊断水平及疗效评价能力大大提高。本文将就近年

来AMD的影像学研究进展予以综述。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 影像学检查; 诊断
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.13

引用: 许凯, 梁丽娜. 年龄相关性黄斑变性的影像学研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(10):1856-1858

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是发达国家50岁以上人群首要的致盲性眼病,我国AMD的发病率也呈逐年上升趋势。随着老龄化速度加快,预计2020年全球AMD患病人数将接近1.96亿,2040年接近2.88亿^[1]。早期诊断、合理治疗是避免该病致盲的关键。传统的影像学技术,如彩色眼底照片(color fundus photograph, CFP)及血管造影(angiography)在AMD的诊断中发挥了重要作用,而近些年出现并不断发展的眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术不仅使临床上对AMD的早期诊断水平大大提高,而且对治疗方案的制定、疗效的评价及预后的评估都提供了很大帮助。本文拟对影像学技术在AMD诊断及随访中的应用进展予以综述。

1 彩色眼底照相

CFP是眼科常用检查方法,主要优势在于能够直接、客观地呈现眼底病变情况,且操作快捷简单,费用低廉^[2]。CFP目前仍是临床诊断及评价AMD病变及程度的基本方法。年龄相关性眼病研究(age-related eye disease study, AREDS)小组根据CFP显示的病变面积形态特征及大小将病变程度分为1~4级,由培训后的技师在医生指导下对每位患者的病变进行评分,然后根据治疗前后得分情况评价微量元素及抗氧化剂对病变发展的影响^[3]。

在CFP上,主要根据病变部位和周边正常组织的颜色差异来确定病变范围,由于普通CFP分辨率较低,若病变部位和周边颜色差异不明显,则无法准确判定。另外在CFP上,有时很难将视网膜网状假性玻璃膜疣(reticular pseudodrusen, RPD)与脱色素改变及经典玻璃膜疣相鉴别,而这种病变目前被认为是AMD进展的高风险因素,包括发展为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)和地图状萎缩(geographic atrophy, GA)。因此,CFP对AMD的评价具有一定局限性,需要分辨率更强的影像学技术予以补充^[4]。

2 血管造影

随着临床应用研究的深入,血管造影已在诊断眼底疾病领域中被推广应用。荧光素血管造影术(fluorescence fundus angiography, FFA)和吲哚菁绿血管造影术

(indocyanine green angiography, ICGA) 是常用于评估新生血管性 AMD 患者新生血管形成的技术^[5-7]。

有研究选取湿性 AMD 患者 52 例 65 眼进行 FFA 及 ICGA 同步检查,结果显示,ICGA 诊断为典型性 CNV 33 眼;FFA 诊断为典型性 CNV 8 眼。FFA 诊断为隐匿性 CNV 的 35 眼中有 22 眼在 ICGA 中被诊断为边界清楚或欠清楚的 CNV。合并黄斑出血 39 眼中,FFA 不能发现而 ICGA 能发现的 CNV 共 5 眼。因此,ICGA 能有效发现 FFA 不能发现的隐匿性 CNV,有利于发现黄斑出血所掩盖的 CNV,提高隐匿性 CNV 的诊断率^[8]。

另外,有研究选取已确诊为 AMD 的患者 93 例 156 眼的 FFA 表现进行回顾性分析。研究中,干性 AMD 101 眼,湿性 AMD 55 眼。结果显示,干性 AMD 101 眼均未发现新生血管,主要表现为造影早期玻璃膜疣、GA 及瘢痕处高荧光,湿性 AMD 55 眼中均发现新生血管,FFA 表现为造影早期新生血管呈高荧光,随时间延长,高荧光强度增强,范围扩大,晚期不随背景荧光消退^[9]。FFA 及 ICGA 对发现早期 CNV 很有帮助,在临床上被广泛应用。

3 眼底自发荧光

FAF 是近年来发展起来的一项新型眼底成像技术,具有不接触性、无损伤性、可重复性及检查时间短等优点,可检测视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞的功能及代谢情况^[10]。FAF 在视网膜疾病应用方面,尤其是在 AMD 的应用中,已成为非常重要的诊断工具。

FAF 利用特殊眼底照相的方法,观察眼底正常或异常组织中所发射的荧光。在传统影像技术的基础上,可对 RPE 细胞脂褐质分布进行地形图式的成像,观察视网膜不同时期 FAF 的分布及强度变化,有助于早期诊断、观察疗效及评价疾病预后^[11]。正常的 FAF 反映了光感受器和 RPE 解剖结构的完整性及维生素 A 的正常代谢。Robson 等^[12]描述的正常眼底 FAF 图像中弥散分布的自发荧光,在视网膜血管、视乳头的强度低,后极部及其他部位较强,但在黄斑中心凹处荧光较弱。Holz 等^[13]发现在 FAF 中,典型的 RPE 萎缩灶为黑色。由于对黑色素的吸收及受脂褐质影响,色素沉着区可呈低信号,亦可表现为高信号^[14]。宜懿等^[15]选取已确诊为 AMD 的患者 78 例进行研究,所得的 FAF 图形分为微小病变型、斑片型、斑驳型、线条型、局部融合型、花边型及散在不均一型 7 种类型。初步观察表明,斑片样 FAF 是萎缩型 AMD 进展和视力下降的相对高危因素^[16]。

FAF 的缺点是检查光线很强,尤其是采用波长短的蓝光,患者在检查时会有不适感,且这种蓝光有可能会造成视网膜的损害^[17]。

4 光学相干断层扫描

OCT 是近年来应用于眼科的又一项新技术,集合声学、电子学、现代光学、计算机等领域最新成就^[18]。以低相干光干涉原理获得二维或三维图像,可在不损伤机体情况下获得视网膜组织横断面结构图像,具有分辨率高、成像速度快的特点^[19]。OCT 作为一种及时有效的诊断手段,在临床上得到了广泛应用,对 AMD 的诊断有重要意义,早期发现对预后非常重要^[20]。

最近有研究分析比较 OCT、视网膜厚度分析 (retinal

thickness analysis, RTA) 和共焦激光断层扫描 (Heidelberg retina tomography, HRT) 三种检查方法对 AMD 的诊断水平。选取 AMD 患者 72 例 104 眼作为研究对象,对 104 眼行 OCT、RTA 和 HRT 检测。结果显示 OCT 对患者的玻璃膜疣、CNV、GA 等检出率明显高于 RTA、HRT,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果表明与 RTA、HRT 比较, OCT 对机体伤害小,对 AMD 的特异性及灵敏性较高,值得在临床中推广应用^[21]。另外,有研究对 42 例 49 眼湿性 AMD 患者进行 OCT 和 FFA 检查。OCT 结果显示黄斑部新生血管膜有边界清晰的新生血管膜、边界不清的新生血管膜、出血性色素上皮脱离、纤维血管性色素上皮脱离、浆液性色素上皮脱离 5 种表现。在 FFA 中,纤维血管性色素上皮脱离、边界清晰的新生血管膜多表现为典型的新生血管膜,出血性色素上皮脱离、边界不清的新生血管膜多表现为隐匿性新生血管膜^[22]。

OCT 不仅用于临床诊断,还用于疗效评价及治疗方案的制定。国际上抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物治疗湿性 AMD 的注药方案正在不断探索和创新。注药方案主要包括每月注药方案和“3+PRN”按需给药方案。国际上大样本的临床研究 (ANCHOR^[23] 研究和 MARINA^[24] 研究) 结果表明,每月注射雷珠单抗能改善湿性 AMD 患者的视力,每月注药方案的有效性已经被公认。在“3+PRN”按需给药方案中,2007 年 PrONTO 研究首次引入 OCT 检查病灶活动性作为再治疗标准治疗湿性 AMD^[25-26]。目前,综合 2013 年中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径、PrONTO 研究^[25-26] 以及 2011 年的欧盟 SPC 颁布的再治疗标准^[27],将以下 OCT 表现确定为再治疗标准:(1) OCT 下发现任何方向上视网膜与术前相比增厚 $\geq 100\mu\text{m}$;(2) 视网膜下积液;(3) 视网膜层间内囊状水肿;(4) 浆液性色素上皮层脱离扩大;(5) 黄斑中心凹的弥漫性增厚;(6) 出现新的视网膜下的或视网膜层间的出血。

近年来 OCT 发展迅速,最近出现了一种无创性的新型血流成像技术,光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 可在数秒内获得视网膜血管影像。OCTA 利用变频增幅去相干血管成像 (split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA) 的核心演算技术^[28],又被称为 SSADA OCT。与传统 OCT 相比, OCTA 的扫描速度更快、分辨率更高,能够更精确地定性分析视网膜结构形态改变,同时能够无创性定量测量脉络膜、视网膜、视盘的血管和血流灌注,尤其是黄斑拱环区及视盘区的微血管结构,且能分层观察视网膜的不同层面^[29]。在 AMD 患者中,其眼底可无玻璃膜疣或其他明显病变,仅表现为局限或弥漫性脉络膜渗透性增加、增厚,血管扩张及小而表浅的色素上皮层脱离 (retinal pigment epithelial detachment, PEDs),这些改变会使得病变部位滋生 I 型新生血管。在此类患者的血管造影检查往往因其脉络膜高渗透性及 RPE、外层视网膜慢性改变而不易发现其内的新生血管, OCTA 能够清晰显示 AMD 患者 CNV 的血管形态,将 CNV 和周围的外层视网膜组织、RPE、Bruch 膜、RPE 层脱离下的静止物质分开,且能清晰显示 CNV 的血管结构^[30]。未来的研究需要更大的样本

量来证实其在 CNV 临床检测应用中更好的灵敏度及特异性。

5 小结

综上所述,眼科影像学检查在近年来取得了很大进展,目前已广泛应用于 AMD 的临床诊断,并且为疾病的发病机制、疗效评价及预后判断提供可靠依据。未来应该将影像技术与数码技术进一步结合,在对 AMD 定性分析的基础上进行定量分析,可能更具临床和研究意义。

参考文献

- 1 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-116
- 2 张红霞,贾伟平,包玉倩,等. 免散瞳眼底拍照对糖尿病视网膜病变筛查效果的评价. *中国糖尿病杂志* 2007;15(7):395-396
- 3 The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999;20(6):573-600
- 4 Bearely S, Cousins SW. Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Adv Exp Med Biol* 2010;664:395-402
- 5 Mokwa NF, Ristau T, Keane PA, et al. Grading of age-related macular degeneration; comparison between color fundus photography, fluorescein angiography, and spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2013;2013(5):385915
- 6 Pece A, Sannace C, Menchini U, et al. Fluorescein angiography and indocyanine green angiography for identifying occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(6):759-763
- 7 Landa G, Springer A, Bukelman A, et al. The diagnostic contribution of indocyanine green to fluorescein angiography in fellow drusen eyes of patients with wet age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(4):615-619
- 8 陈松,韩梅,王兰惠,等. 渗出型老年黄斑变性的吲哚菁绿血管造影图像特征. *眼科研究* 2003;21(4):428-430
- 9 魏丽丽. 眼底荧光血管造影在年龄相关性黄斑变性患者中的临床应用价值. *江苏医药* 2014;40(12):1470-1471
- 10 付校楠,彭慧. 眼底自发荧光技术在部分视网膜疾病中的应用进展. *眼科新进展* 2013;33(4):393-396
- 11 Delori FC, Douglas G, Gogerand CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1855-1866
- 12 Robson AG, Moreland JD, Pauleikhoff D, et al. Macular pigment density and distribution; comparison of fundus autofluorescence with minimum motion photometry. *Vis Res* 2003;43(16):1765-1775
- 13 Holz FG, Bindewaldwittich A, Fleckenstein M, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):463-472

- 14 Karadimas P, Bouzas EA. Fundus autofluorescence imaging in serous and drusenoid pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1163-1165
- 15 宣懿,赵培泉,彭清. 年龄相关性黄斑变性患者眼底玻璃膜疣的自发荧光特征. *中华眼科杂志* 2010;46(9):708-713
- 16 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
- 17 Hunter JJ, Morgan JI, Merigan WH, et al. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Prog Retinal Eye Res* 2012;31(1):28-42
- 18 过贵元,丁波,李永生,等. 应用 OCT 检测年龄相关性黄斑变性的分析. *中国体视学与图像分析* 2015;20(3):296-300
- 19 李泽斌,陈子林. 光学相干断层扫描在病理性近视黄斑病变中的应用. *医学综述* 2012;18(10):1575-1577
- 20 Chen CY, Wong JY, Heroit WJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration; a short term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):510-512
- 21 苏鹏,晏世刚,孔祥斌,等. 光学相干断层扫描在老年性黄斑变性诊断中的应用价值研究. *中国医药科学* 2016;6(4):192-202
- 22 周优优. 渗出性老年性黄斑变性的光学相干断层扫描观察. *中国卫生产业* 2013;10(36):117-119
- 23 Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration; two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65
- 24 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-1431
- 25 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-583
- 26 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58
- 27 Pauleikhoff D, Kirchhof B. Retreatment criteria in anti-VEGF therapy of exudative AMD: critical analysis of present regimes and new morphological definition of "lesion activity". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(5):631-632
- 28 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express* 2012;20(4):4710-4725
- 29 Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2014;133(1):45-50
- 30 Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444