

脉络膜厚度与年龄相关性黄斑变性发病关系的研究进展

朱玉婕¹, 陈茜¹, 魏伟²

引用: 朱玉婕, 陈茜, 魏伟. 脉络膜厚度与年龄相关性黄斑变性发病关系的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(11): 1804-1808

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81774370)

作者单位: ¹(210000) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学第一临床医学院; ²(210000) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院眼科

作者简介: 朱玉婕, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 魏伟, 毕业于南京中医药大学, 博士, 教授, 主任中医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. 13951776603@163.com

收稿日期: 2021-12-31 修回日期: 2022-09-26

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是一种慢性的、进行性的黄斑视网膜退行性疾病, 是目前中老年人的主要致盲性眼病, 其发展过程和发病机制复杂。研究表明, 脉络膜厚度在 ARMD 不同分期和分类中均有显著变化。鉴于脉络膜是一种能够快速改变血流的血管结构, 脉络膜厚度的变化可能主要是由脉络膜血流的变化引起的。并且, 脉络膜的异常血流灌注可进一步损害视网膜色素上皮细胞的功能, 导致视网膜色素上皮层缺氧、缺血, 最终诱发 ARMD。目前, 越来越多的人意识到脉络膜厚度的测量在 ARMD 的诊断和治疗中的重要性, 因此本文将针对脉络膜厚度和脉络膜血流在 ARMD 病程和治疗后的改变以及相关发病机制进行综述, 这可能为 ARMD 发病提供新的预测指标, 并为开发新的 ARMD 治疗方法提供新的目标。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 脉络膜厚度; 脉络膜血流

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.08

Research progress on the relationship between choroidal thickness and age-related macular degeneration

Yu-Jie Zhu¹, Xi Chen¹, Wei Wei²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81774370)

¹The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei Wei. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 13951776603@163.com
Received: 2021-12-31 Accepted: 2022-09-26

Abstract

• With complex development process and pathogenesis,

age-related macular degeneration (ARMD) is a chronic and progressive macular degenerative disease, which is currently the leading cause of blindness in middle-aged and elderly people. Research showed that the choroidal thickness changed significantly in different stages and classifications of ARMD. Since choroid is a vascular structure capable of rapidly changing blood flow, the change in choroidal thickness may be mainly caused by the change in choroidal blood flow. In addition, the abnormal blood perfusion of choroid can further damage the function of the retinal pigment epithelium cells, resulting in hypoxia and ischemia of retinal pigment epithelium, and finally induced ARMD. At present, more and more people are aware of the importance of choroidal thickness changes in the diagnosis and treatment of ARMD. Therefore, this article will review the changes and pathogenesis of choroidal thickness and blood flow in the course or after treatment of ARMD, which may provide new predictor for ARMD onset, and provide new targets for the development of new treatments of ARMD.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; choroidal thickness; choroidal blood flow

Citation: Zhu YJ, Chen X, Wei W. Research progress on the relationship between choroidal thickness and age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(11): 1804-1808

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是一种多见于 50 岁以上中老年人的难治性眼科疾病, 病变累及视网膜黄斑区色素上皮、感光细胞层和脉络膜多层组织而造成视力损伤。ARMD 是全球第三大常见致盲性眼病, 预计 2040 年全球 ARMD 患病人数将高达 3 亿^[1]。ARMD 在中国的发病率呈逐年增长趋势, 预计到 2050 年将升至 7.64%^[2]。ARMD 病情复杂, 有致盲性, 是一种由多因素诱导的疾病, 已有研究表明, ARMD 的发病机制涉及氧化应激、内质网应激、自噬受损、线粒体功能障碍和炎症等^[3-6], 且大部分研究集中在视网膜色素上皮, 但脉络膜的变化在 ARMD 的发病机制中同样起着至关重要的作用, 故本文针对脉络膜厚度在 ARMD 病程和治疗后的改变以及相关发病机制进行综述。

1 脉络膜的解剖和功能

脉络膜位于视网膜和巩膜之间, 前起于视网膜锯齿缘, 后止于视神经周围, 是一层富含血管的外观呈棕色的膜。脉络膜内富含血管和黑色素细胞等, 主要由 3 层血管组成, 即内侧靠近视网膜的毛细血管层、外侧邻近巩膜的

大血管层及两层之间的中血管层^[7]。脉络膜内血管丰富、代谢旺盛,其血流量占眼球内血液总量的90%,其中70%在脉络膜毛细血管层。脉络膜的主要功能是向视网膜外层提供氧气和营养,并且能够通过改变其厚度而调整视网膜的位置^[8];其他功能包括:脉络膜含有的丰富色素起遮光暗房作用,使反射的物像清楚;脉络膜对人的视觉系统起保护作用,对整个视觉神经有调节作用;脉络膜参与血管内皮生长因子的释放过程^[9]。

2 脉络膜厚度的生理变化及影响因素

脉络膜厚度是指从视网膜色素上皮层到脉络膜和巩膜交界处的厚度^[7]。眼后段不同位置的脉络膜厚度不同,黄斑中心凹处最厚,颞侧次之,鼻侧最薄,健康成年人黄斑中心凹下脉络膜厚度处于272~448 μm ^[10]。少数人双眼脉络膜厚度不对称^[11]。男性的黄斑中心凹下脉络膜厚度比女性厚^[12]。

目前,大多数研究公认脉络膜厚度随年龄、眼轴长度和近视程度的增加而变薄,随远视程度的增加而变厚^[13]。此外,研究表明,脉络膜厚度还与许多因素有关,如昼夜节律、身体位置、吸烟史等^[14-15]。这些研究解释了年龄、性别、吸烟等因素在与脉络膜厚度相关的疾病中的作用,如ARMD。在ARMD的多种危险因素中,年龄是最大的不可改变的危险因素,吸烟是最密切相关的可改变的危险因素^[16]。

脉络膜是眼睛中血管化程度最高的组织,也是人体内血管化程度最高的组织之一^[17-18]。由于其主要由血管组织构成,其厚度可能随血流灌注情况改变而变化^[19]。在病理状态下,脉络膜血流减少会导致相对缺氧的环境,从而引起视网膜的一系列变化^[20],甚至诱发ARMD。因此,我们有理由推测,脉络膜血流伴随甚至促成ARMD眼脉络膜厚度的变化,而脉络膜厚度的测量可作为ARMD发生和发展中的关键标志。

3 脉络膜厚度的测量和成像方法

由于脉络膜位于眼后段,且因为医疗技术和设备的限制,过去无法观察到活体脉络膜的形态和结构,因此研究进展缓慢。目前可评估脉络膜病理变化的成像方法包括荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及光学相干断层扫描血管成像术(optical coherence tomography angiography, OCTA)等。然而,FFA和ICGA主要用于观察脉络膜的血管结构并反映脉络膜的循环状态^[21],为有创检查,并且存在造影剂过敏、肝肾功能不全等使用禁忌证,限制了其在临床中的应用。OCT是一种快速性、高分辨、无需散瞳的非侵入性检查设备,可提供脉络膜视网膜的实时高分辨率体内成像^[22],其中深度增强成像OCT能够测量脉络膜厚度,扫频光源OCT能够提供脉络膜厚度的地形图^[23]。OCTA不仅可以测量脉络膜厚度,还可以测量脉络膜层的血流量,检测脉络膜新生血管的存在。在ARMD患者的初始评估和治疗随访期间,OCT和OCTA通常用于预测和评估治疗反应以及指导治疗^[24-25]。成像技

术的进步极大地提高了我们对脉络膜在ARMD发病机制中的作用的理解,同时为ARMD的早期诊断、治疗和预防提供更加有力的依据。

4 脉络膜厚度与ARMD发病关系的研究

根据美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)于2019年发布的ARMD临床指南^[26]、年龄相关性眼病研究(Age-Related Eye Disease Study, AREDS)和较新的临床研究^[27]分期,ARMD可分为无ARMD、早期ARMD、中期ARMD和晚期ARMD共4期。ARMD病变呈慢性进行性动态发展,早期ARMD常无明显症状,晚期ARMD多进展表现为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)和地图样萎缩(geographic atrophy, GA),黄斑区损害,最终导致严重且不可逆转的视力丧失^[28]。

根据有无CNV的临床表现,ARMD分型为湿性和干性两型,湿性ARMD也称为新生血管性或渗出性ARMD,干性ARMD也称为萎缩性、非新生血管性或非渗出性ARMD。湿性ARMD发病迅速,主要表现为CNV生长、黄斑区出血、渗出及机化瘢痕^[29],而干性ARMD的主要特征是黄斑区出现散在玻璃膜疣,晚期表现为GA。

ARMD发展不可逆,且严重影响患者生存质量,因此,明确脉络膜厚度与ARMD分期和分型的发病关系,探寻进一步的治疗关系显得尤为重要。

4.1 脉络膜厚度与ARMD分期 研究表明,脉络膜血管损失发生在ARMD早期^[30],并且在湿性和干性晚期ARMD均有进展,ARMD患者的脉络膜厚度随病情发展进行性变薄^[31]。刘骁等^[32]测量早期ARMD患者90例90眼和正常者60例60眼的黄斑中心凹处及由其向鼻侧、颞侧各500、1000 μm 处共5个点位的脉络膜厚度,结果表明早期ARMD患者的脉络膜厚度较正常者偏薄。Sarks^[33]对216例378眼43~97岁的患者进行了病理检查,发现中晚期ARMD患者的脉络膜厚度较薄,且随着年龄的增长变薄更明显。

4.2 脉络膜厚度与ARMD分型 Sohn等^[34]对干性ARMD患者104例141眼进行了组织病理学研究,发现与年龄相匹配的健康对照组或早期ARMD患者相比,干性ARMD患者尤其是GA患者的脉络膜更薄。干性ARMD患者的脉络膜表现为血容量减少和血液循环异常^[35],并且血容量减少与玻璃膜疣的严重程度呈负相关^[36]。

对于湿性ARMD,Invernizzi等^[37]发现,脉络膜厚度会随着新生血管活性的增加而变厚。Park等^[38]的研究也发现随着新生血管生成会伴有相应区域的脉络膜增厚。因此,这些研究结果表明,在ARMD不同分期和分型中,脉络膜厚度的改变至关重要。我们认为,脉络膜厚度存在随ARMD病情严重程度发展而变薄的趋势;干性ARMD患者的脉络膜厚度相对正常组变薄,而湿性ARMD患者的脉络膜厚度随新生血管的增加相对变厚。

但是,以往对ARMD患者的脉络膜厚度改变的研究也有发现其不受影响或变薄,如Thorell等^[39]和Yiu等^[40]的研究中指出,ARMD患者与正常对照组的脉络膜厚度并

无明显差异。我们分析,出现这些差异性的结果,可能是因为以前样本量不足、测量者的主观误差、测量设备或图像的质量差异,也有可能是 ARMD 疾病进展过程或病情波动所致。此外,为了分析结果的精确性,应该严格控制研究中混杂变量的影响,如年龄、眼轴和昼夜节律等的变化。

5 脉络膜厚度与 ARMD 治疗关系的研究

2019 年 AAO 临床指南^[26]中指出,抗氧化维生素和矿物质补充剂的使用可以延缓 ARMD 向晚期进展。湿性 ARMD 的治疗包括玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、光动力疗法、激光光凝术、经瞳孔温热疗法等。干性 ARMD 仍未有明确有效的治疗方法,现多从视觉周期调节、神经保护、细胞疗法、炎症抑制和补体抑制的角度探索新的治疗方案^[41]。目前,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物是治疗新生血管性 ARMD 的最有效方法。有许多研究证明湿性 ARMD 患者的脉络膜厚度相较正常组厚,而接受玻璃体内抗 VEGF 治疗可引起湿性 ARMD 患者的脉络膜变薄。

在国内,金益等^[42]对 93 例 93 眼湿性 ARMD 患者采用玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 3mo,对比治疗前和治疗后 1~3mo 时的最佳矫正视力、中心凹下脉络膜厚度和视网膜中心厚度等指标,发现玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可明显改善湿性 ARMD 患者视力,减少脉络膜厚度,增多脉络膜血流灌注。郜会龙等^[43]选择 130 例 130 眼湿性 ARMD 患者作为研究对象,其中对照组 80 例、观察组 50 例,两组均给予玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗,观察组在对照组治疗基础上给予三仁汤加减口服 4wk,观察两组治疗期间荧光渗漏情况和治疗前后脉络膜厚度等情况,发现雷珠单抗联合三仁汤加减治疗能显著减少湿性 ARMD 患者荧光渗漏,降低脉络膜厚度。在国外,Kang 等^[44]对 37 例 40 眼湿性 ARMD 患者进行回顾性临床研究,分析采用“3mo+根据需要情况”进行玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗方式的患者的医疗数据,结果显示中心凹下脉络膜厚度相比治疗前显著降低,并且在这些治疗有改善的患者中,中央凹下脉络膜相对更厚者的最佳矫正视力明显更好。

根据以上研究,我们认为,典型湿性 ARMD 患者玻璃体内注射雷珠单抗后,黄斑中心凹下脉络膜厚度与视觉结果和治疗反应显著相关。对于脉络膜厚度较薄的 ARMD 患者,考虑其可能的并发症,其他治疗需慎重。脉络膜厚度可以作为病情严重程度不同的 ARMD 患者治疗方式的一个参考标志,也可作为典型湿性 ARMD 患者视力预后、荧光渗漏情况和其他治疗反应的预测因素。

6 脉络膜厚度与 ARMD 发病机制的研究

ARMD 发病机制复杂,是一种与年龄、遗传和环境(如吸烟)等相关的多因素疾病,脉络膜血液循环异常被认为是 ARMD 发病机制中涉及的因素之一^[45-47]。脉络膜循环障碍机制认为 ARMD 的发生是由于脉络膜血液循环异常引起的脉络膜低氧所致,脉络膜的异常灌注可进一步损害视网膜色素上皮细胞的功能,导致视网膜色素上皮层缺氧、缺血,最终诱发 ARMD^[48]。脉络膜是高度血管化的

组织,其厚度变化不仅能够直接反映其形态学的改变,而且是其血流灌注情况的间接反映,因此,了解脉络膜厚度及整体血管系统变化情况在 ARMD 发病机制中的关系至关重要。

6.1 氧化应激 研究发现,氧化应激模型会表现出干性 ARMD/GA 和湿性 ARMD/CNV 形成的特征,如氧化应激 OXYS 大鼠模型表现出干性 ARMD 样视网膜膜病变以及脉络膜微循环减少和脉络膜毛细血管萎缩等特征^[49]。Imamura 等^[50]也发现超级氧化物歧化酶 1 敲除小鼠会表现出 ARMD 疾病样特征,包括脉络膜新生血管形成等。因此,氧化应激可导致脉络膜缺损,而 ARMD 与氧化应激有关,但氧化应激在 ARMD 患者的脉络膜血管系统中的作用仍需要进一步的研究才能清楚地了解。

6.2 补体异常 有证据表明,补体异常在 ARMD 的发病机制中起着重要作用。补体因子 H 基因突变使 ARMD 的风险增加 2.7~7.4 倍^[51]。补体因子 C3 能够诱导 ARMD 患者的脉络膜诱发生新血管的风险增加^[52]。

6.3 线粒体 DNA 和核 DNA 损伤 研究发现^[53],核 DNA 和线粒体 DNA 损伤积累存在于老年化眼睛的脉络膜,并且在 ARMD 患者的眼中表现明显,这可能是因为老年人和 ARMD 患者的眼睛的脉络膜 DNA 损伤修复能力降低。

6.4 细胞衰老 有一些证据表明,细胞衰老可能导致脉络膜在衰老过程中的变化以及与年龄相关的病理发展。例如,在衰老相关的 OXYS 大鼠^[49]等加速衰老的动物模型中能够观察到其眼部脉络膜毛细血管萎缩的特征。

以上研究均表明了有关脉络膜改变的相关机制与 ARMD 疾病密切相关,但脉络膜厚度改变的具体量化关系尚未得到充分证明,这可能与缺乏应用于动物的脉络膜成像方法等因素有关。

7 小结

综上所述,目前多数研究认为 ARMD 患者的脉络膜厚度随病情严重程度进展而变薄;干性 ARMD 患者脉络膜厚度较正常人变薄;湿性 ARMD 患者表现为脉络膜厚度增厚,而经过抗 VEGF 治疗后的脉络膜厚度较前变薄。我们推测,脉络膜相对较厚的患者可能有更多的脉络膜血供和脉络膜毛细血管,意味着治疗后更大的恢复潜力。此外,早期 ARMD 患者脉络膜厚度变薄可能意味着病程更长或者更加严重的疾病状态,这可能会限制治疗效果。典型的湿性 ARMD 若伴有更薄的脉络膜则对应着脉络膜血管受损相对更严重,以致病情更加持久,这导致治疗反应更差,甚至在玻璃体腔内注射抗 VEGF 治疗后视力结果也相对更差。尽管脉络膜厚度与血流的具体关系未被清楚阐明,我们仍认为脉络膜厚度可以作为 ARMD 诊断和评价 ARMD 病情严重程度的潜在指标和预警因素。

以往由于脉络膜厚度测量的固有困难,它在 ARMD 中的作用很难评估。然而近年来脉络膜成像技术的进步,加上人们对脉络膜重要性的日益认识,使得该领域的发展非常迅速。更重要的是,新的成像技术可以对脉络膜结构和生理进行更详尽、更精细的分析,从而比过去收集到更多数、更精确的信息。但是,仍有存在的限制是这些成像

的进步还没有被广泛地应用于小动物模型。所以,到目前为止,评估细胞或分子通路的机制研究在很大程度上局限于对死后组织的分析,我们期望未来有可能开发用于小动物的脉络膜成像方法。ARMD 发病机制复杂且仍缺乏明确有效的可用于阻止其发生及进展到晚期的治疗方法,而脉络膜厚度可被视为 ARMD 发生和发展的新预测指标,以及开发 ARMD 治疗方法的新靶点,具有重要的生物学指标作用。因此,我们认为,未来可进一步研究通过针对改善脉络膜血管损伤、调整脉络膜厚度改变的相关机制,从而可以开发出预防及治疗 ARMD 的新疗法。

参考文献

- 1 Wong WL, Su XY, 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-e116
- 2 Song PG, Du YH, Chan KY, et al. The national and subnational prevalence and burden of age-related macular degeneration in China. *J Glob Health* 2017;7(2):020703
- 3 Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(9): 1765-1786
- 4 Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular ARMD. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:201-218
- 5 Boya P, Esteban-Martínez L, Serrano-Puebla A, et al. Autophagy in the eye: development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res* 2016;55:206-245
- 6 Terluk MR, Kapphahn RJ, Soukup LM, et al. Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration. *J Neurosci* 2015;35(18):7304-7311
- 7 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):144-168
- 8 Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res* 2013;114:120-127
- 9 Mathis U, Ziemssen F, Schaeffel F. Effects of a human VEGF antibody (Bevacizumab) on deprivation myopia and choroidal thickness in the chicken. *Exp Eye Res* 2014;127:161-169
- 10 Goldenberg D, Moisseiev E, Goldstein M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography: choroidal thickness and correlations with age, refractive error, and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43(4):296-301
- 11 Wang SC, Lin SY, Zheng YZ, et al. Association of choroidal thickness with diabetic retinopathy at different stages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95(32):2584-2588
- 12 Vermeiden M, van den Broek WW, Mulder PGH, et al. Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. *J Psychopharmacol* 2010;24(4):497-502
- 13 周莹, 葛芹玉, 贾二腾. 影响脉络膜厚度的因素. *国际眼科杂志* 2019;19(12): 2001-2006
- 14 Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5121-5129
- 15 Sezgin Akcay BI, Gunay BO, Kardes E, et al. Evaluation of the ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer in low, moderate, and high Myopia: a study by RTVue spectral domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol* 2017;32(6):682-688
- 16 Chung SE, Kang SW, Lee JH, et al. Choroidal thickness in

- polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118(5):840-845
- 17 Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, et al. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina* 2017;37(3):529-535
- 18 Tetikoglu M, Temizturk F, Sagdik HM, et al. Evaluation of the choroid, fovea, and retinal nerve fiber layer in patients with rheumatoid arthritis. *Ocular Immunol Inflamm* 2017;25(2):210-214
- 19 Karti O, Zengin MO, Kerci SG, et al. Acute effect of caffeine on macular microcirculation in healthy subjects: an optical coherence tomography angiography study. *Retina* 2019;39(5):964-971
- 20 Liu YL, Wang LJ, Xu YY, et al. The influence of the choroid on the onset and development of myopia: from perspectives of choroidal thickness and blood flow. *Acta Ophthalmol* 2021;99(7):730-738
- 21 Lai TT, Hsieh YT, Yang CM, et al. Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep* 2019;9:529
- 22 Phadikar P, Saxena S, Ruia S, et al. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:1
- 23 魏文斌, 周楠. 科学合理使用多模式影像平台,提高眼底疾病诊疗水平. *中华眼底病杂志* 2019;35(4): 317-321
- 24 Waldstein SM, Simader C, Staurengi G, et al. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2016;123(7):1521-1529
- 25 Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121(6): 1237-1245
- 26 Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology* 2020; 127(1):1-65
- 27 Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 844-851
- 28 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159
- 29 金明, 陈有信. 中成药治疗年龄相关性黄斑变性(湿性)临床应用指南(2020年). *中国中西医结合杂志* 2021;41(2):151-156
- 30 Luty GA, McLeod DS, Bhutto IA, et al. Choriocapillaris dropout in early age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2020;192:107939
- 31 Farazdaghi MK, Ebrahimi KB. Role of the choroid in age-related macular degeneration: a current review. *J Ophthalmic Vis Res* 2019;14(1):78-87
- 32 刘骁, 刘娜, 李鉴达, 等. 应用深度增强型成像技术研究早期年龄相关性黄斑变性患者黄斑区脉络膜厚度的变化. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2019;9(6):360-365
- 33 Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60(5):324-341
- 34 Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, et al. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1352-1360
- 35 Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, et al. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing ARMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(3):1033-1038
- 36 Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, et al. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32(1):25-31

37 Invernizzi A, Benatti E, Cozzi M, *et al.* Choroidal structural changes correlate with neovascular activity in neovascular age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(10):3836-3841

38 Park JY, Kang MJ, Kim BG, *et al.* Topographic changes in choroidal thickness in age-related macular degeneration during the development of active choroidal neovascularization. *Retina* 2020;41(2):409-422

39 Thorell MR, Goldhardt R, Nunes RP, *et al.* Association between subfoveal choroidal thickness, reticular pseudodrusen, and geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(5):513-521

40 Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, *et al.* Relationship of central choroidal thickness with age-related macular degeneration status. *Am J Ophthalmol* 2015;159(4):617-626

41 Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, *et al.* Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31(3):215-221

42 金益, 卢珊珊, 陈杨, 等. 玻璃体腔注射抗 VEGF 对 ARMD 脉络膜厚度和睫状后动脉血流影响. *国际眼科杂志* 2018; 18(12):2244-2247

43 郜会龙, 郜利会, 李彦红, 等. 雷珠单抗联合三仁汤加减治疗湿性年龄相关性黄斑变性疗效及对脉络膜厚度的影响. *现代中西医结合杂志* 2019;28(18):1947-1950

44 Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, *et al.* Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):1013-1021

45 Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, *et al.* Age-related macular degeneration; choroidal ischaemia? *Br J Ophthalmol* 2013;97

(8):1020-1023

46 Xu W, Grunwald JE, Metelitsina TI, *et al.* Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *Am J Ophthalmol* 2010;150(1):40-47.e2

47 McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, *et al.* Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4982-4991

48 Friedman E. Update of the vascular model of ARMD. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):161-163

49 Telegina DV, Korbolina EE, Ershov NI, *et al.* Identification of functional networks associated with cell death in the retina of OXYS rats during the development of retinopathy. *Cell Cycle* 2015; 14(22):3544-3556

50 Imamura Y, Noda S, Hashizume K, *et al.* Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11282-11287

51 Ricci F, Zampatti S, D'Abbruzzi F, *et al.* Typing of ARMS2 and CFH in age-related macular degeneration: case-control study and assessment of frequency in the Italian population. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1368-1372

52 Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, *et al.* Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2328-2333

53 Lin HJ, Xu HF, Liang FQ, *et al.* Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3521-3529