

眼底自发荧光在年龄相关性黄斑变性中的应用指南(2023)

邵毅¹, 迟玮², 魏雁涛², 《眼底自发荧光在年龄相关性黄斑变性中的应用指南(2023)》专家组, 中国医药教育协会眼科影像与智能医疗专委会, 国际转化医学协会眼科专委会, 中国眼科影像研究专家组

引用: 邵毅, 迟玮, 魏雁涛, 等. 眼底自发荧光在年龄相关性黄斑变性中的应用指南(2023). 国际眼科杂志 2023; 23(8): 1235-1241

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.82160195); 江西省双千计划科技创新高端人才项目(No.jxsq2023201036); 江西省重大(重点)研发专项计划(No.20181BBG70004, 20203BBG73059); 江西省杰出青年基金项目(No.20192BCBL23020)

作者单位:¹(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科;²(510060) 中国广东省广州市, 中山大学中山眼科中心
作者简介: 邵毅, 博士, 主任医师, 博士研究生/博士后导师, 国际转化医学协会副会长兼眼科专委会主任委员, 中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会主任委员, 研究方向: 眼科影像与智能医疗。

通讯作者: 邵毅. freebee99@163.com; 迟玮, 博士, 主任医师, 博士研究生/博士后导师, 研究方向: 葡萄膜炎与眼科影像. chiwei@mail.sysu.edu.cn; 魏雁涛, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病与眼科影像. weiyantao75@126.com

国际实践指南注册: <http://www.guidelines-redistry.cn/>, IPGRP-2022CN582

收稿日期: 2022-09-05 修回日期: 2023-07-11

摘要

眼底自发荧光(FAF)成像是基于视网膜色素上皮和脉络膜中的眼内源性荧光团激发的荧光进行成像的技术, 荧光激发物质主要是脂褐质(LF)和黑色素。由于该无创检查技术可通过观察LF和黑色素在眼底的空间分布来反映视网膜色素上皮的状况, 在诊断、鉴别和随访年龄相关性黄斑变性(ARMD)上具有独特优势。本指南即对FAF在ARMD不同阶段和分类上的临床应用进行规范和解读。

关键词: 眼底自发荧光; 年龄相关性黄斑变性; 临床应用

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.01

Guidelines for the application of the fundus autofluorescence in age-related macular degeneration (2023)

Yi Shao¹, Wei Chi², Yan-Tao Wei², Expert Workgroup of Guidelines for the Application of the Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration (2023), Ophthalmic Imaging and Intelligent Medicine Branch of China Medical Education Association, Ophthalmology Branch of World Association of Translational Medicine, Chinese Ophthalmic Imaging Study Groups

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82160195); Jiangxi Double-Thousand Plan High-Level Talent

Project of Science and Technology Innovation (No. jxsq2023201036); Key R & D Program of Jiangxi Province (No. 20181BBG70004, 20203BBG73059); Outstanding Youth Fund Project of Jiangxi Province (No.20192BCBL23020)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com; Wei Chi. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. chiwei@mail.sysu.edu.cn; Yan-Tao Wei. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. weiyantao75@126.com

International Practice Guidelines Registration: <http://www.guidelines-redistry.cn/>, IPGRP-2022CN582

Received: 2022-09-05 Accepted: 2023-07-11

Abstract

• Fundus autofluorescence (FAF) imaging is based on the fluorescence excited by the endogenous fluorophores in the retinal pigment epithelium and choroid, mainly referring to lipofuscin (LF) and melanin. The non-invasive examination method can imply the function of retinal pigment epithelium by observing the spatial distribution of LF or melanin. This technique has unique advantages in the diagnosis and differentiation of age-related macular degeneration (ARMD). This guideline is to standardize and interpret the application of FAF in different stages and classifications of ARMD.

• KEYWORDS: fundus autofluorescence; age-related macular degeneration; clinical application

Citation: Shao Y, Chi W, Wei YT, et al. Guidelines for the application of the fundus autofluorescence in age-related macular degeneration (2023). *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(8):1235-1241

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种导致视力进行性损害的全球第三大常见致盲性眼病,严重影响患者的生活质量,是老年人不可逆失明的最常见原因。ARMD的发病机制与视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞内脂褐质(lipofuscin, LF)的逐渐积累密切相关。眼底自发荧

光(fundus autofluorescence, FAF)是一种无创成像技术,可通过采集 LF 在 RPE 细胞内的分布状态,客观反映 ARMD 的病情变化。随着成像方法和新型成像设备的发展,FAF 越来越多地用于诊断和监测视网膜疾病。使用共焦扫描激光检眼镜(confocal scanning laser ophthalmoscope, cSLO)进行 FAF 成像是识别非新生血管性 ARMD 患者高风险特征的可靠技术,也为新生血管性 ARMD 的鉴别诊断提供了有价值信息。本文涵盖了 FAF 原理的介绍、ARMD 中 FAF 成像的回顾,以及 ARMD 研究中 FAF 对地图状萎缩(geographic atrophy, GA)和早期 ARMD 表型的最新分类,并总结了 ARMD 发病过程中萎缩进展和脉络膜新生血管形成的关系。

1 眼底自发荧光原理

自发荧光(AF)是指某些分子在被合适的波长光激发时发光的现象。这些激发分子被称为荧光团,可分为外源性和内源性。前者是为了诊断目的而由外部输入眼内组织的分子,如眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)中静脉注射的荧光素钠分子,后者是人体组织细胞内固有的荧光因子,该荧光因子常存在于角膜、晶状体、RPE、葡萄膜黑色素细胞和巩膜胶原中。

Delori 等^[1]首次采用 FAF 进行体内观察,发现短波长的 FAF(short wavelength, SW-FAF)激发波段位于 500~800nm,主要来源于 RPE 细胞中的 LF。LF 是视网膜内的主要荧光团,是 RPE 中光感受器外节氧化分解的产物^[2]。LF 是一类异质类双维甲酸,激发光谱范围为 300~600nm,发射光谱范围为 480~800nm,其主要荧光团是 A2E^[3]。当全反式视黄醛离开视觉周期时,其开始与磷脂酰乙醇胺(PE)形成 A2-PE。LF 前体(主要是 A2-PE 和二氢 A2-PE)被 RPE 细胞吞噬之前,在光感受器外节发出自发荧光^[4]。光感受器中全反式视黄醛的积累导致双维甲酸形成,在氧化过程后生成 LF^[4-5]。其它已知的 LF 前体包括异 A2E 和 A2E 的次要顺式异构体^[4],并且还观察到丙二醛、4-羟基壬烯醛和晚期糖基化终产物(AGEs)亦参与 LF 的生成^[6]。在临床实践中,通过使用 cSLO 和数字非散瞳眼底照相机可以获得自发荧光成像。前者使用蓝光激发(488nm)和 500nm 左右的屏障滤光片,具体取决于所使用的设备[如 Spectralis® HRA(海德堡) 500nm; F-10(Nidek, Aichi, Japan) 510nm; Optomap® Panoramix 200 Tx(Optomap; Optos, Dunfermine, Scotland) 540~800nm],因

此, cSLO-AF 也称为蓝色自发荧光或短波长(SW)-AF。后者使用约 500~580nm 的激发滤光片和 640~715nm 的屏障滤光片,具体取决于设备[如 CX-1 和 CR-2 Plus 眼底相机(Canon, Tokyo, Japan):激发滤光片 530~580nm,屏障滤光片 640nm; Visucam 200、Visucam 500、Visucam NM/FA 和 FF 450 Plus 红外相机(Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany):激发滤光片 510~580nm,屏障滤光片 650~735nm; TRC-50DX、TRC-50IX 相机(Topcon Medical Systems, Oakland, NJ, USA):激发滤光片 500~610nm,屏障滤光片 675~715nm]^[7]。

黑色素是视网膜内的另一种荧光团,位于 RPE 和脉络膜内。通过近红外 FAF(near-infrared autofluorescence, NIR-FAF)成像可以获得黑色素自发荧光,该成像提供了有关黑色素在 RPE 细胞/脉络膜复合体中分布的信息。Keilhauer 和 Delori^[8]首次研究了 NIR-FAF 成像技术,他们使用激发波长为 787nm 的 cSLO 和 800nm 左右的屏障滤光片获得了 NIR-FAF。随着年龄老化及观察时间的延长, RPE 细胞内起到保护作用的黑色素数量减少, LF 和溶酶体残体的数量增加^[9]。分离的黑色素激发波长为 350~450nm,发射波长为 440~560nm。以往研究认为黑色素是非荧光物质。然而,黑色素颗粒体外研究显示出与年龄衰老相关的荧光特性,黑色素自发荧光强度也会像 LF 一样随着衰老而增加,推测可能是其与脂褐素的某种结合所致。黑色素-脂褐素颗粒的荧光最大激发波长为 364nm,最大发射波长为 540nm^[10]。其它荧光团,如蛋白质(血红蛋白和线粒体酶)、黄斑色素蛋白和黄斑区色素也存在于视网膜上。

2 健康眼底的眼底自发荧光成像

在 FAF 成像技术中,暗像素值代表低发射强度,亮像素值代表高发射强度。在健康的眼睛中, FAF 信号强度呈现出特征性分布,其中视乳头由于缺乏 RPE 和 LF 而显得暗淡,而视网膜血管由于被血液吸收而显示 FAF 信号减弱。然而,黄斑区的 FAF 模式取决于所使用的 FAF 技术类型,当采用 SW-FAF 技术获取 FAF 成像时,由于黄斑色素对激发光的吸收,黄斑区尤其是中心凹周围的自发荧光信号减弱^[5],中心凹旁区的自发荧光信号高于中心凹,但低于视网膜周边区域的背景信号^[11](图 1A)。NIR-AF 被认为主要起源于 RPE 黑色素,而非脉络膜黑色素细胞。在 NIR-FAF 成像中,由于中心凹 8.8° 范围内黑色素密度最大,因而该区域荧光信号最强^[8](图 1B)。

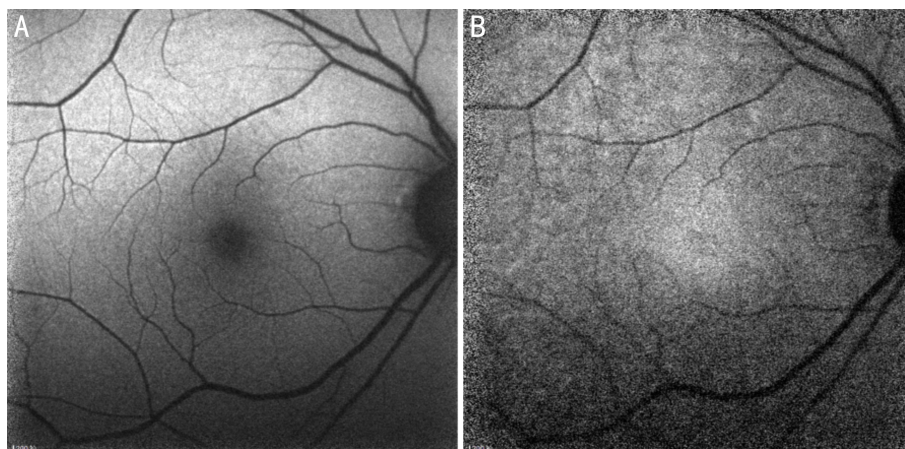


图1 眼底自发荧光成像 A:短波长眼底自发荧光(488nm 激发);B:近红外眼底自发荧光(787nm 激发)。

3 年龄相关性黄斑变性的眼底自发荧光成像

ARMD 是 60 岁以上人群视力障碍和失明的最常见原因^[12]。尽管 ARMD 的病理生理学机制尚有待挖掘,但氧化损伤参与其发病过程已被证实,其中 LF 堆积起了重要作用^[13]。ARMD 分为非新生血管性(干性或非渗出性)和新生血管性(湿性或渗出性)。玻璃膜疣被认为是非新生血管性 ARMD 的临床标志,根据其特征,可将非新生血管性 ARMD 分为早期、中期和晚期^[14]。在此分类中,小玻璃膜疣(<63 μm)被认为是与年龄相关的正常变化,中等大小的玻璃膜疣(63~125 μm)被认为是早期 ARMD,而中期 ARMD 表现为存在大玻璃膜疣($\geq 125\mu\text{m}$)或中等大小的玻璃膜疣并伴有色素变化。近 20% 的 ARMD 患者进展为两种晚期 ARMD 形式之一,即 GA 和新生血管性 ARMD,两者均与严重视力丧失相关。GA 代表干性 ARMD 的萎缩晚期,约占所有晚期 ARMD 患者的 35%^[15-16]。

3.1 早期和中期非新生血管性 ARMD 玻璃膜疣的成像是 ARMD 的早期表现(图 2A),玻璃膜疣有软性玻璃膜疣、屈光性玻璃膜疣、基底层玻璃膜疣和表皮玻璃膜疣等亚型^[17]。位于视网膜下方的网状假性玻璃膜疣(RPD)是玻璃膜疣的另一种亚型。

常规眼底红外 IR 照相显示黄斑区斑驳样高反射信号(图 2B)。在 FAF 成像上,玻璃膜疣可以有不同的外观^[18]。由于玻璃膜疣内或覆盖玻璃膜疣的 RPE 细胞中存在 LF,表现为高自发荧光外观,而退化的玻璃膜疣或退化的 RPE 细胞则表现为低自发荧光外观。中小型玻璃膜疣会产生可变的 FAF 图像,不同的 FAF 表现提示玻璃膜疣的性质不同^[18]。软性玻璃膜疣表现为超自发荧光区域,在 FAF 成像中其边缘比中心略显著。表皮玻璃膜疣呈点状、低自发荧光。玻璃膜疣色素上皮脱离显示出高自发荧光和低自发荧光区域的斑片状图案^[19]。RPD 因位于视网膜下而不同于其它玻璃膜疣类型,被认为是进展为晚

期 ARMD 的危险因素^[20-21]。RPD 患病率随年龄增长而增加,多见于女性^[18]。FAF 成像在证明 RPD 的存在方面比彩色眼底照相(CFP)更敏感^[22],在眼底检查中表现为小的黄白色圆形或椭圆形病变,在 FAF 成像中表现为多个小簇(直径 50~400 μm ,通常<200 μm)、排列规则、均匀的圆形或椭圆形区域,具有低对比度的低荧光^[18],多位于中心凹上部(图 2C、D)。RPD 出现低自发荧光的原因尚不清楚,可能是由于视网膜下沉积物的积聚阻挡了 RPE 细胞中 LF 的荧光^[23]。

与其它成像技术如 CFP、光学相干断层扫描(OCT)(图 2E)、FFA(图 2F)和吲哚菁绿血管造影(ICGA)(图 2G)相比,FAF 是识别新生血管转化形成的最敏感技术^[24]。一项国际研究对早期 ARMD 患者的 FAF 变化进行了分类,国际 FAF 分类小组(The International Fundus Autofluorescence Classification Group,IFAG)^[17]在纳入患者中确定了 8 种不同的自发荧光模式,即正常、微小变化、局灶性增加、斑片状、线状、花边状、网状和斑点状。Batoğlu 等^[18]研究表明,斑片状、线性和网状 FAF 提示转化为脉络膜新生血管膜的风险很高。因此,在早期和中期 ARMD 中发现的 FAF 表型可提供有关疾病预后的信息,并可能根据预后判断确定随访问隔时间。

3.2 地图状萎缩 GA 被认为是非新生血管性 ARMD 的晚期阶段,其特征是在中心凹旁区域出现斑片状萎缩^[25]。在眼底检查中,可以观察到具有脉络膜血管系统的清晰轮廓的萎缩区域,在该区域可以看到 RPE、神经感觉层外层和脉络膜毛细血管的缺损。记录和量化 GA 的传统技术是使用 CFP(图 3A)。然而,对于死亡或无功能的 RPE 细胞、存活但脱色素的 RPE 细胞(RPE 受损时可释放黑色素颗粒,发生脱色素)的眼底表现,CFP 常很难区分。常规眼底红外 IR 照相显示黄斑区高反射信号(图 3B)。

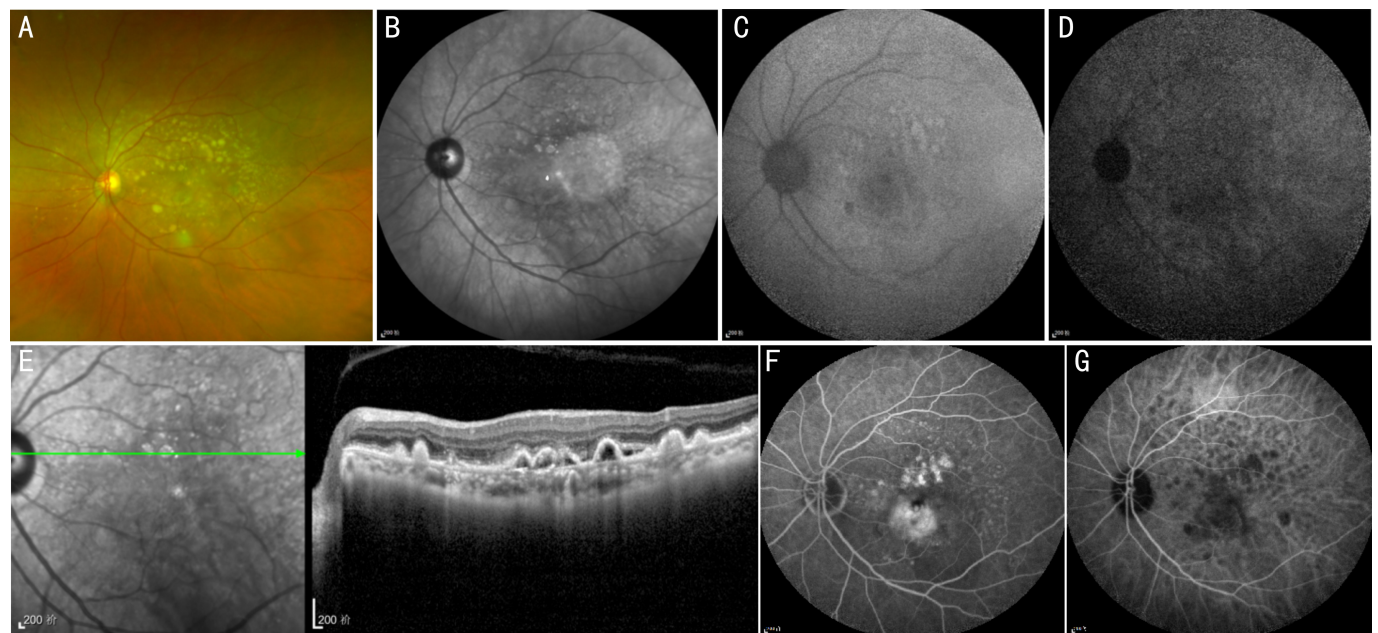


图 2 患者,男,63 岁,左眼干性 ARMD A:眼底彩照可见黄斑区黄白色点片状玻璃膜疣;B:眼底红外 IR 照相可见高亮点状荧光;C:SW-FAF 可见中心凹上下方区域高自发荧光与低自发荧光相间;D:NIR-FAF 显示中心凹区域自发荧光斑驳欠清晰;E:黄斑区 OCT-B scan 扫描可见 RPE 层不规则隆起;F:眼底视网膜血管造影显示黄斑区早期未见高荧光,随着造影时间延长可见散在小片状高荧光,边界不清;G:脉络膜血管造影可见后极部斑驳低荧光。

由于RPE萎缩导致LF损失,因此观察到FAF信号显著降低,萎缩区域与其它完整区域的FAF信号强度对比差异非常明显。与CFP相比,FAF图像中萎缩区域的轮廓更加清晰(图3C),且眼底照相无法识别的FAF特征可能成为提示晚期萎缩性ARMD预后的决定因素^[26]。Khanifar等^[27]研究表明,FAF成像提供了更多的GA可重复性测量结果,并且能够更好地检测微小的GA区域。

SW-FAF在伴有白内障的GA患眼中检测受限,当使用cSLO成像系统时,由于视网膜叶黄素会吸收激发光并阻止来自底层RPE的FAF,因此难以识别靠近黄斑中心的GA边界^[28]。最近,NIR-FAF被用于观察黑色素分布。Pilotto等^[29]评估了两种FAF成像之间的差异,并与微观测量数据相关联,观察到GA萎缩的边界在NIR-FAF图像中显示异常,并且与在SW-FAF中观察到的相比,测量数据与眼部功能密切相关,认为这一观察结果对应于受损RPE上的持久感光层区域,表明NIR-FAF成像可能比SW-FAF成像能够更早地检测到受损RPE细胞区域,推测原因可能是这些区域增加了黑色素及LF的形成,或由于感光细胞退化导致的吞噬作用增加而导致氧化黑色素形成。由于黑色素生成或吞噬作用,这种增强的NIR-FAF信号随后会由于光感受器受损导致黑色素数量减少而发生信号减弱。

ARMD患者的GA周围自发荧光增强区域与疾病进展之间存在相关性,与GA相邻的高自发荧光增强意味着具有更快的GA进展^[30-32]。疾病进展FAM研究组[multicentre Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration(FAM) Study]提出,在萎缩区域的周围可能不存在任何FAF,或者可能观察到自发荧光增加,如果观察到任何增加的自发荧光,则将其分类为:(1)局灶型;(2)带状;(3)斑状;(4)弥漫型:1)颗粒状;2)分支状;3)滴流型;4)网状;5)点状斑点^[33]。萎缩区周围呈带

状或弥漫型的疾病年进展率显著高于其他FAF模式,而弥漫型中的滴流型是进展最快的类型,分析这很可能归因于没有异常和局灶型FAF与带状和弥漫型FAF相比往往GA基线水平更低^[34]。诸多学者证实,局部荧光强度增加是ARMD发展的危险因素^[35-38]。识别高风险特征将有助于未来研究新的识别技术以减缓ARMD进展。对ARMD患者进行防治干预后观察自发荧光改变,有望对疾病转归及预后提供更多的诊疗依据。GA继发于ARMD,其伴随的光感受器损害和视力预后相关,自发荧光面积变化被认为是提示疗效的指标^[39]。有研究对ARMD患者行玻璃体腔注射补体C5抑制后进行观察,发现可减缓GA进展,结果显示药物治疗后GA面积增长较基线降低,光感受器损伤程度减轻,玻璃体腔注射2mg或4mg剂量对降低GA面积增长速率有益,具有临床意义^[40]。

黄斑区OCT-B scan扫描可见RPE层及视网膜外层结构萎缩样改变,光学相干断层扫描血管成像(OCTA)检查未见新生血管形成(图3D),FFA显示黄斑区见边界清晰的圆形片状高荧光(图3E),ICGA显示黄斑萎缩区透见脉络膜血管(图3F)。

3.3 新生血管性ARMD 新生血管性ARMD的特点是脉络膜新生血管的存在(图4A),根据新生血管的位置分为1型(新生血管位于RPE下方)、2型(新生血管位于RPE上方)和3型(新生血管位于视网膜内)^[41]。红外IR照相显示黄斑区以高反射信号为主,间杂低反射信号(图4B)。FAF成像的特点是出血或脉络膜新生血管可以阻挡部分SW-AF和NIR-AF信号^[42](图4C、D)。

在脉络膜新生血管的早期阶段,由于RPE和感光层完整,SW-AF强度保持不变。经典的脉络膜新生血管由于视网膜下腔的纤维血管复合物导致RPE荧光阻挡而出现低荧光^[43]。眼底渗出液由于激发光吸收而表现为低自发荧光,在疾病的更晚期阶段可能变成超自发荧光。

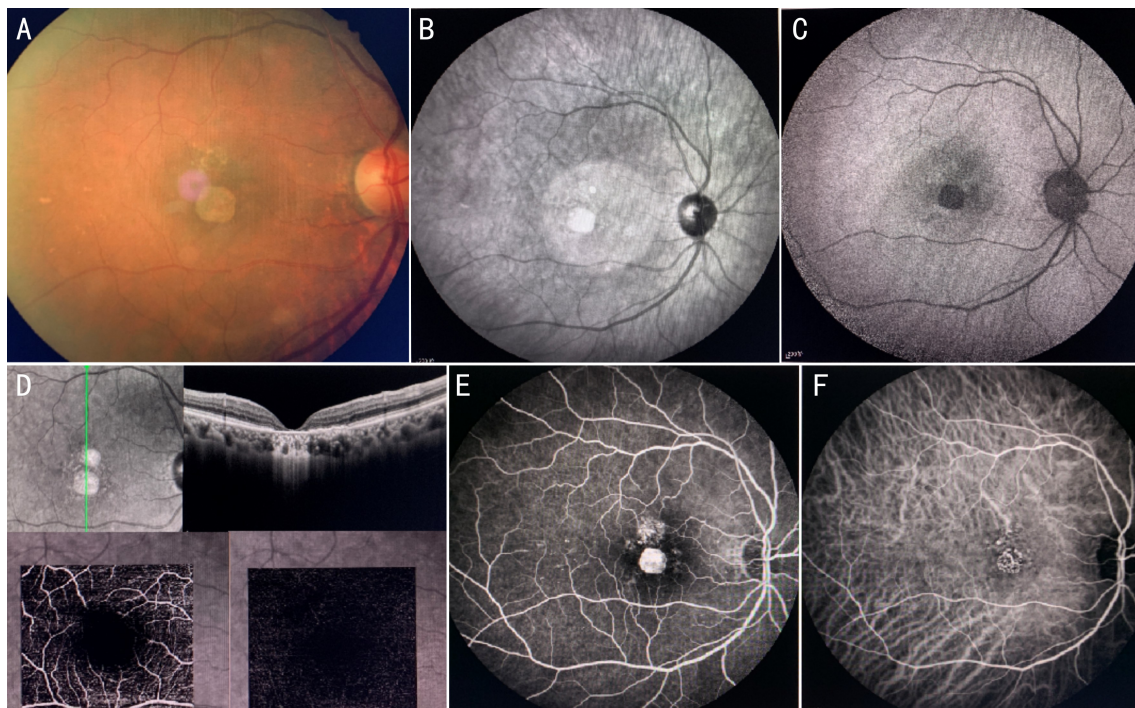


图3 患者,女,74岁,右眼ARMD萎缩灶 A:眼底彩照可见黄斑区片状萎缩区;B:眼底红外IR照相可见高亮片状荧光;C:SW-FAF可见片状低自发荧光;D:黄斑区OCT-B scan扫描可见IS/OS层及RPE层萎缩,OCTA扫描显示视网膜内外层未见血流信号;E:眼底视网膜血管造影显示黄斑区见圆形片状高荧光,边界清;F:脉络膜血管造影显示黄斑萎缩区透见脉络膜血管。

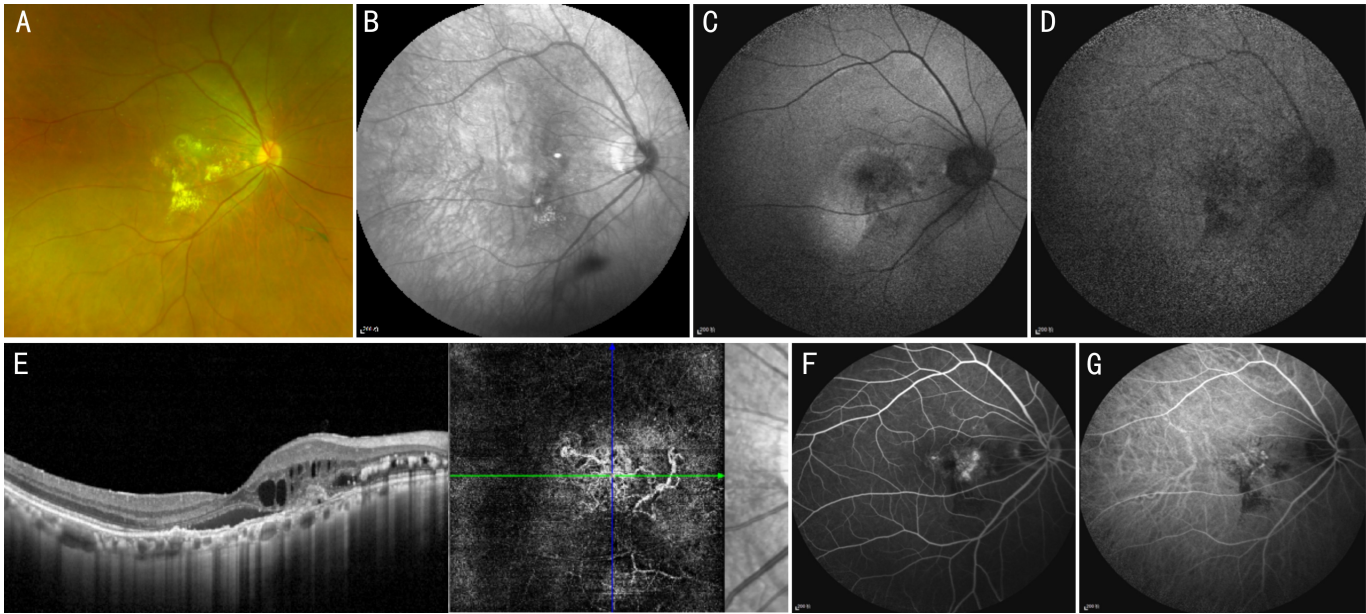


图4 患者,男,73岁,右眼湿性 ARMD A:眼底彩照可见黄斑区黄白色大片渗出,病变中央见片状陈旧出血灶;B:眼底红外 IR 照相可见后极部片状低反射信号,间杂点片状高反射信号点;C:SW-FAF 可见后极部地图状低荧光暗区,中心凹边缘及颞下方黄斑区域呈现高亮超自发荧光;D:NIR-FAF 显示中心凹斑纹样低信号强度;E:OCT 可见中心凹视网膜下液,中心凹鼻侧视网膜囊样水肿增厚,局部外层结构紊乱缺失,视网膜下散在低反射囊腔及高反射点信号,RPE 层结构紊乱不清;F:眼底视网膜血管造影显示随造影时间延长后极部视网膜呈弥漫性高荧光改变,边界不清,部分出血遮蔽荧光;G:脉络膜血管造影显示后极部呈地图样低荧光,其间间杂少量点状高荧光区域。

Kellner 等^[42]观察到渗出活动区域的 FAF 信号存在差异,在 SW-FAF 成像中,它们通常是超自发荧光,而在 NIR-FAF 成像中,这些区域通常显示出信号强度降低,并认为这一发现可以解释为什么在某些新生血管性 ARMD 患者中,SW-FAF 观察到的信号增强区域大于 NIR-FAF 信号增强的区域。

黄斑区 OCT-B scan 扫描可见视网膜外层结构紊乱、层间囊样水肿伴高反射信号,中心凹下可见视网膜下积液,中心凹鼻侧 RPE 层紊乱伴缺失,OCTA 检查见粗大新生血管形成(图 4E),FFA 显示黄斑区见簇状高荧光(图 4F),ICGA 显示黄斑斑纹样低荧光改变,间杂点状强荧光(图 4G)。

3.4 FAF 与其它多模影像相比对疾病的不同评估价值

目前多模态眼底影像技术(包括 FFA、ICGA、OCTA 等)均为 ARMD 的诊断和治疗提供了可靠依据,但上述检查可能存在有创操作相关风险、操作时长久、对患者配合度要求高等局限性。FAF 作为一种新近发展的眼底成像技术,具有非侵入、非接触、无损伤、检查时间短、易获取及可重复操作等优点,并能检测 RPE 功能和代谢情况^[44]。眼底相机传感器和滤光片的改进提高了眼底相机的自发荧光质量,利用其敏感直观的成像准确性,可以发现那些以往难以发现的微小改变,而且能够对其进行量化测量,黄斑荧光团的 FAF 光谱在通过高光谱成像进行空间和分子精确识别方面具有极大挖掘潜力^[45]。观察 FAF 的分布及其荧光强度有助于进一步明确 ARMD 的诊断、疗效及预后评价,这必将有助于对 ARMD 进行更加深入的研究^[46]。若能结合 CFP、OCT、FFA 等临床常用检查将为 ARMD 的病情追踪和疗效评价提供更多信息^[47]。

目前,FAF 仍存在局限性:(1)同一种眼底疾病在不同的发展阶段可表现为形态及强弱不同的荧光团,而不同

的眼底疾病可以表现为相同或相似的荧光团,因此,FAF 技术还需要进行更多临床和实验研究来统一解读标准;(2)LF 在 RPE 细胞内的不同分布或 LF 的组成可能会影响自身荧光的强度,这一生物学局限性需要在未来的研究中得到解决。

4 小结与展望

FAF 可以观察 ARMD 不同阶段的病变差异,为 ARMD 的致病机制和进展提供重要信息,是临床医生早期检测、评估和监测 ARMD 的有效工具。近年来,拍摄获取图像和量化分析技术的改进使该技术在临床应用中的研究增加。识别早期视网膜变化或潜在疾病进展可以为研究人员和临床医生提供重要信息,以便开发新的治疗技术。未来将开展更多临床研究,以深入挖掘该技术的应用潜力。

形成指南专家组成员:

执笔专家:

- | | |
|-----|--------------------|
| 邵毅 | 南昌大学第一附属医院 |
| 谭钢 | 南华大学附属第一医院 |
| 迟玮 | 中山大学中山眼科中心 |
| 魏雁涛 | 中山大学中山眼科中心 |
| 张少冲 | 暨南大学附属深圳眼科医院 |
| 马健 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 张艳艳 | 温州医科大学附属宁波市眼科医院 |
| 杨卫华 | 深圳市眼科医院 深圳市眼病防治研究所 |
| 黄锦海 | 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 |
| 陈蔚 | 温州医科大学附属眼视光医院 |
| 赵潺 | 中国医学科学院北京协和医院 |
| 杨文利 | 首都医科大学附属北京同仁医院 |
| 陶勇 | 首都医科大学附属北京朝阳医院 |
| 计丹 | 中南大学湘雅医院 |
| 沈吟 | 武汉大学人民医院 |

杨永升 中国中医科学院眼科医院
 王海燕 陕西省眼科医院
 苏兆安 浙江大学医学院附属第二医院
 黄永志 四川大学华西医院
 刘光辉 福建中医药大学附属人民医院
 彭娟 广州医科大学附属第二医院
 胡丽丹 浙江大学医学院附属儿童医院
 石文卿 复旦大学附属金山医院
 李中文 温州医科大学附属宁波市眼科医院
 彭志优 南昌大学第一附属医院
参与起草的专家(按姓氏拼音排列):
 陈波 四川省人民医院
 陈景尧 昆明医科大学附属延安医院
 陈俊 江西中医药大学
 陈青山 暨南大学附属深圳眼科医院
 陈新建 苏州大学
 陈序 荷兰马斯特里赫特大学
 成喆 长沙爱尔眼科医院
 葛倩敏 南昌大学第一附属医院
 耿志鑫 天津视达佳科技有限公司
 何媛 西安医学院第二附属医院
 胡守龙 河南省儿童医院
 胡瑾瑜 南昌大学第一附属医院
 黄彩虹 厦门大学眼科研究所
 黄晓明 四川眼科医院
 金凯 浙江大学医学院附属第二医院
 康红花 厦门大学眼科研究所
 康敏 南昌大学第一附属医院
 李柯然 南京医科大学附属眼科医院
 李娟 陕西省眼科医院
 李乃洋 中山市人民医院
 李清坚 复旦大学附属华山医院
 李植源 郴州市第一人民医院
 林松 天津医科大学眼科医院
 令倩 南昌大学第一附属医院
 刘琳琳 赣南医学院第一附属医院
 刘秋平 南华大学附属第一医院
 刘祖国 厦门大学眼科研究所
 邵婷婷 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
 施策 浙江大学医学院附属第二医院
 苏婷 武汉大学人民医院
 宋秀胜 湖北省恩施州中心医院
 谭叶辉 南昌大学第一附属医院
 唐丽颖 厦门大学附属中山医院
 佟莉杨 温州医科大学附属宁波市眼科医院
 王燊 北京茗视光眼科
 王晓刚 山西省眼科医院
 王雪林 江西医专第一附属医院
 王岩 内蒙古医科大学附属医院
 王怡欣 英国卡迪夫大学
 魏红 南昌大学第一附属医院
 吴洁丽 长沙爱尔眼科医院
 姚勇 广州希玛林顺潮眼科医院
 温鑫 中山大学附属孙逸仙纪念医院
 吴振凯 常德市第一人民医院
 徐三华 南昌大学第一附属医院
 杨海军 南昌普瑞眼科医院
 杨启晨 四川大学华西医院
 杨青华 中国人民解放军总医院

杨舒 昆明市第一医院
 杨怡然 河南省立眼科医院
 杨于力 陆军军医大学第一附属医院
 俞益丰 南昌大学第二附属医院
 余瑶 南昌大学第一附属医院
 袁晴 九江市第一人民医院
 张冰 杭州市儿童医院
 张慧 昆明医科大学第一附属医院
 赵慧 上海交通大学医学院附属第一人民医院
 钟菁 中山大学中山眼科中心
 朱欣悦 上海交通大学医学院附属第一人民医院
 朱佩文 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
 邹洁 南昌大学第一附属医院

利益冲突:

所有作者均声明不存在利益冲突。本指南的制定未接受任何企业的赞助。

指南声明:

所有参与本指南制定的专家均声明,坚持客观的立场,以专业知识、研究数据和临床经验为依据,经过充分讨论,全体专家一致同意后形成本共识,本指南为《眼底自发荧光在年龄相关性黄斑变性中的应用指南(2023)》专家组、中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会及国际转化医学协会眼科专委会部分专家起草。

免责声明:

本指南的内容仅代表参与制定的专家对本指南的指导意义,供临床医师参考。尽管专家们进行了广泛的意见征询和讨论,但仍有不全面之处。本指南所提供的建议并非强制性意见,与本指南不一致的做法并不意味着错误或不恰当。临床实践中仍存在诸多问题需要探索,正在进行和将来开展的临床研究将提供进一步的证据。随着临床经验的积累和治疗手段的涌现,未来需要对本指南定期修订、更新,为患者带来更多临床获益。

参考文献

- 1 Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(3):718-729
- 2 Shen Y, Xu X, Liu K. Fundus autofluorescence characteristics in patients with diabetic macular edema. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(8):1423-1428
- 3 Durrani K, Foster CS. Fundus autofluorescence imaging in posterior uveitis. *Semin Ophthalmol* 2012;27(5-6):228-235
- 4 Sparrow JR, Fishkin N, Zhou JL, et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res* 2003;43(28):2983-2990
- 5 Sepah YJ, Akhtar A, Sadiq MA, et al. Fundus autofluorescence imaging: Fundamentals and clinical relevance. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28(2):111-116
- 6 Schutt F, Bergmann M, Holz FG, et al. Proteins modified by malondialdehyde, 4-hydroxynonenal, or advanced glycation end products in lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3663-3668
- 7 Calvo-Maroto AM, Esteve-Taboada JJ, Domínguez-Vicent A, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy versus modified conventional fundus camera for fundus autofluorescence. *Expert Rev Med Devices* 2016;13(10):965-978
- 8 Keilhauer CN, Delori FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3556-3564
- 9 Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(2):195-200
- 10 Rovati L, Docchio F. Autofluorescence methods in ophthalmology. *J Biomed Opt* 2004;9(1):9-21

- 11 Schmitz – Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, *et al.* Fundus autofluorescence imaging. *Retina* 2008;28(3):385–409
- 12 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
- 13 Lois N, Owens SL, Coco R, *et al.* Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss I. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):341–349
- 14 Küçüküba K, Erol N, Bilgin M. Evaluation of peripheral retinal changes on ultra-widefield fundus autofluorescence images of patients with age-related macular degeneration. *Turk J Ophthalmol* 2020;50(1):6–14
- 15 Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124(4):529–535
- 16 Klein R, Klein BE, Knudtson MD, *et al.* Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):253–262
- 17 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
- 18 Batoğlu F, Demirel S, Özmert E, *et al.* Autofluorescence patterns as a predictive factor for neovascularization. *Optom Vis Sci* 2014;91(8):950–955
- 19 Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, *et al.* Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013;33(2):265–276
- 20 Hogg RE, Silva R, Staurengi G, *et al.* Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(9):1748–1755
- 21 Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, *et al.* Location of lesions associated with age-related maculopathy over a 10-year period: the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2135–2142
- 22 Forte R, Querques G, Querques L, *et al.* Multimodal imaging of dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012;90(4):e281–e287
- 23 Ueda – Arakawa N, Ooto S, Tsujikawa A, *et al.* Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina* 2013;33(3):490–497
- 24 Cachulo L, Silva R, Fonseca P, *et al.* Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;225(3):144–149
- 25 Schatz H, Mc Donald HR. Atrophic macular degeneration: Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989;96(10):1541–1551
- 26 Klein R, Klein BE, Jensen SC, *et al.* The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7–21
- 27 Khanifar AA, Lederer DE, Ghodasra JH, *et al.* Comparison of color fundus photographs and fundus autofluorescence images in measuring geographic atrophy area. *Retina* 2012;32(9):1884–1891
- 28 Schmitz–Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, *et al.* Evaluation of autofluorescence imaging with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):183–192
- 29 Pilotto E, Vujosevic S, Melis R, *et al.* Short wavelength fundus autofluorescence versus near-infrared fundus autofluorescence, with microperimetric correspondence, in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8):1140–1144
- 30 Schmitz–Valckenberg S, Bindewald–Wittich A, Dolar–Szczytasny J, *et al.* Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2648–2654
- 31 Schmitz–Valckenberg S, Bültmann S, Dreyhaupt J, *et al.* Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(12):4470–4476
- 32 Holz FG, Bellmann C, Margaritidis M, *et al.* Patterns of increased *in vivo* fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(2):145–152
- 33 Bindewald A, Schmitz–Valckenberg S, Jorzik JJ, *et al.* Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89(7):874–878
- 34 Holz FG, Bindewald–Wittich 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
- 35 Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, *et al.* Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN – UP study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):915–924.e2
- 36 Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, *et al.* Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2017;124(1):97–104
- 37 Abdelfattah NS, Zhang HY, Boyer DS, *et al.* Progression of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2016;36(10):1843–1850
- 38 Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, *et al.* Comparison of age-related macular degeneration treatments trials research group. macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2019;126:252–260
- 39 Csaky K, Ferris F III, Chew EY, *et al.* Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(9):3456–3463
- 40 Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, *et al.* C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology* 2021;128(4):576–586
- 41 Nagiel A, Freund KB, Jung JJ, *et al.* Origin and behavior of type 3 neovascularization revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(13):3938
- 42 Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Fundus autofluorescence (488 nm) and near-infrared autofluorescence (787 nm) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(1):6–15
- 43 Camacho N, Barteselli G, Nezgoda JT, *et al.* Significance of the hyperautofluorescent ring associated with choroidal neovascularisation in eyes undergoing anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99(9):1277–1283
- 44 Sparrow JR, Duncker T, Schuerch K, *et al.* Lessons learned from quantitative fundus autofluorescence. *Prog Retin Eye Res* 2020;74:100774
- 45 Kim B. Clinical uses of autofluorescence in ophthalmology. *J Vis Commun Med* 2017;40(4):136–141
- 46 Frampton GK, Kalita N, Payne L, *et al.* Fundus autofluorescence imaging: systematic review of test accuracy for the diagnosis and monitoring of retinal conditions. *Eye* 2017;31(7):995–1007
- 47 Orellana–Rios J, Yokoyama S, Agee JM, *et al.* Quantitative fundus autofluorescence in non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(10):S34–S42