

综述

识别和预测年龄相关性黄斑变性进展的影像学标志的研究进展

舒毅扬, 张思齐, 刘海芸

上海交通大学附属第一人民医院眼科, 国家眼部疾病临床医学研究中心, 上海市眼底病重点实验室, 上海市眼视光及光医学工程研究中心, 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心, 上海 200080

[摘要] 随着年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 发病人数的增多, 筛选出具有指示价值的影像学标志并应用于 AMD 的初步筛查、疾病预警、复发提醒、治疗指导, 将有助于 AMD 患者的早期诊断和精准治疗。临床上, 大多采用眼底彩照、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 和眼底血管造影等进行图像的识别分析。该文综述了识别和预测早、中、晚期 AMD 进展与预测 AMD 复发和预后的影像学标志, 旨在为临床判断提供理论依据和治疗指导。

[关键词] 年龄相关性黄斑变性; 影像学标志; 光学相干断层扫描; 光学相干断层扫描血管成像

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.09.016 **[中图分类号]** R774.5 **[文献标志码]** A

Research progress of imaging markers for identifying and predicting the progression of age-related macular degeneration

SHU Yi-yang, ZHANG Si-qi, LIU Hai-yun

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

[Abstract] With the increase in the number of age-related macular degeneration (AMD) patients, imaging markers with indicative value have been screened and applied to the initial screening of AMD, disease warning, recurrence reminder and treatment guidance to contribute to the early diagnosis and accurate treatment for AMD patients. In clinical practice, colour fundus photography, optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA) and fundus angiography are mostly used for image recognition and analysis. This article reviews the imaging markers for identifying and predicting the progression of early-, middle- and late-stage AMD, as well as predicting the recurrence and prognosis of AMD, aiming to provide a theoretical basis and treatment guidance for clinical judgment.

[Key words] age-related macular degeneration (AMD); imaging marker; optical coherence tomography (OCT); optical coherence tomography angiography (OCTA)

随着社会老龄化的加剧, 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的发病人群越来越大; 预计到2040年将有2.88亿人患有AMD^[1]。AMD在视力损伤的病因中排第三位, 已成为视力不可逆损伤的主要病因。根据2019年美国眼科学会的临床指南^[2], AMD分为无AMD、早期AMD、中期AMD和晚期AMD。

AMD病变呈长期进行性动态发展。早期AMD常无明显症状^[3]; 早、中期AMD黄斑区病变可跳跃性进展为地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 或湿性AMD, 最

终导致黄斑萎缩及瘢痕化, 是致盲的主要原因。但目前对于早期AMD患者进展为晚期的危险因素和黄斑区病变的动态改变等尚缺乏足够认识, 在预测评估AMD进展及视力预后等方面仍然存在很大的挑战。

利用各项影像学技术筛选出具有指示价值的标志, 并且应用于AMD的初步筛查、疾病预警、复发提醒和治疗指导, 将有利于早期诊断和精准的治疗, 对阻止患者视力丧失和提高其生活质量具有重大意义^[1]。在该领域国内外已有一些研究报道, 本文对此进行综述。

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); 国家科技重大专项 (2017ZX09304010)。

[作者简介] 舒毅扬 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: shuyiyang@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 刘海芸, 电子信箱: drliuhaiyun@126.com。

[Funding Information] National Key R&D Program of China (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX09304010)。

[Corresponding Author] LIU Hai-yun, E-mail: drliuhaiyun@126.com.



1 识别和预测早、中期 AMD 进展的影像学标志

早、中期 AMD 在光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 和眼底彩照的表现,包括玻璃膜疣、视网膜内高反射灶 (intraretinal hyperreflective foci, HRF) 和低反射灶 (hyporeflective foci, hRF)、视网膜下玻璃膜疣样沉积 (subretinal drusenoid deposits, SDD) 即网状假性玻璃膜疣 (reticular pseudodrusen, RPD), 以及视网膜色素上皮层-玻璃膜疣复合体 (retinal pigment epithelium-drusen complex, RPEDC)。

1.1 玻璃膜疣作为影像学标志的依据

玻璃膜疣是 AMD 的特征性临床表现,按直径可将其分为 3 类^[4],即硬质 ($<63\ \mu\text{m}$)、中度 ($63\sim 125\ \mu\text{m}$) 和软质 ($>125\ \mu\text{m}$, 又称为大玻璃膜疣)。其形态特征被认为与 AMD 进展和预后相关。

有研究^[5]发现,玻璃膜疣体积是早期或中期 AMD 进展为 GA 和黄斑新生血管 (macular neovascularization, MNV) 的重要预测指标,而在中心凹 3 mm 范围内的玻璃膜疣体积可作为识别进展高风险的标志。也有研究^[6]发现玻璃膜疣体积与 2 年内脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 进展相关,体积每增加 $0.1\ \text{mm}^3$, CNV 发生概率增加 31%。de Sistiernes 等^[7]综合评估了玻璃膜疣的各种性质后,发现玻璃膜疣的高度和宽度、总玻璃膜疣体积以及玻璃膜疣反射的纹理特性都是早期或中期 AMD 进展为新生血管性 AMD (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 有力的预测因子。然而也有研究^[8-9]发现与之不同的结论,认为玻璃膜疣的消退很有可能是进展为晚期 AMD 必要的初始步骤。

有研究^[10]发现反射性玻璃膜疣亚结构是预测中期 AMD 进展为 GA 的标志。也有研究^[11]发现玻璃膜疣样病变 (drusenoid lesion, DL) 内部反射从均匀到异质的改变,基线时 DL 的最大高度 $>80\ \mu\text{m}$ 或 DL 下方的脉络膜厚度 $<135\ \mu\text{m}$ 均可能增加萎缩发展的风险。

1.2 HRF 和 hRF 作为影像学标志的依据

早期 AMD 在 OCT 图像中会有一些不同的图像特征,研究发现 HRF 和 hRF 都与 AMD 的进展相关。HRF 在 OCT 上被定义为离散的、清晰的病灶,其反射率大于视网膜色素上皮层 (retina pigment epithelium, RPE) 带。

hRF 在 OCT 图像中显示为视网膜层间的低反射灶^[12]。

一些研究^[11,13-14]发现 HRF 的增多和迁移与进展为 GA 显著相关,对 HRF 进行定量评估的研究^[15]也证实了以上观点。有研究^[16]发现除了外核层内的 HRF 增加与 GA 进展有关,以玻璃膜疣为中心的 HRF 增加以及伴有 HRF 的外核层增厚与 CNV 进展也有关。有研究^[17]发现 HRF 的存在和数量是 CNV 进展最重要的预测因子。Lei 等^[12]发现 HRF 是 AMD 进展的最强独立预测因子,还发现 OCT 图像中的 4 个特征:①中心凹 3 mm 范围内的玻璃膜疣体积 $\geq 0.03\ \text{mm}^3$ 。②存在 HRF。③存在 SDD。④DL 内存在 hRF。上述特征都与进展为晚期 AMD 的风险增加有关,相关性大小为② $>$ ④ $>$ ③ $>$ ①。

1.3 SDD 作为影像学标志的依据

RPD 最早于 1990 年被 Soubrane 发现。1995 年 Arnold 等^[18]将这种在无红光或用激光扫描检眼镜下观察到的直径为 $125\sim 250\ \mu\text{m}$ 的圆形或椭圆形黄色网状图形病变称为 RPD,并且认为 RPD 是脉络膜缺血标志。Zweifel 等^[19]认为 SDD 描述比 RPD 更准确。

有相关研究聚焦了 SDD 与 GA 和 nAMD 的相关性。Finger 等^[20]发现 SDD 是 AMD 进展为 GA 的独立危险因素。有几项研究^[21-22]再次证实了 SDD 虽然不是 AMD 的特异性标志,但可能是进展为晚期 AMD 很大的危险因素;点状 SDD 的存在与 nAMD 进展独立相关,其风险是不存在点状 SDD 的 3 倍;而融合型 SDD 的存在与 GA 进展独立相关,其风险是不存在的 4 倍。SDD 与已知的 AMD 危险因素 (如年龄、性别、吸烟和遗传基因) 类似,也是 AMD 进展的危险因素之一。相比 CNV 来说,它与 GA 的关联性更高。

1.4 RPEDC 作为影像学标志的依据

Farsiu 等^[23]发现 RPEDC 异常增厚评分 (abnormal thickness score) 是中期 AMD 最具鉴别性的独立标志物。该研究联合总视网膜体积、RPEDC 体积及 RPEDC 异常增厚评分和 RPEDC 异常变薄评分这 4 种指标,能以 99% 的准确度识别中期 AMD 患者。RPEDC 不但能鉴别中期 AMD,还是预测中期 AMD 进展的标志。Folgar 等^[6]发现基线时 RPEDC 异常变薄体积 (通过黄斑区 5 mm 直径范围内 RPEDC 的半自动分割计算产生^[23]) 每增加 $0.001\ \text{mm}^3$, 2 年内发生中央 GA 的概率增加 32%。研究^[16]发现 CNV 与 RPEDC 相关,且主要与视网膜下层增厚有关;而与 GA 相关的关键特征主要为视网膜外层变薄。

2 识别和预测晚期 AMD 的影像学标志

2.1 识别和预测 GA

晚期 AMD 其中一类重要的眼底表现为 GA, 且累及黄斑中心凹。有相关研究发现玻璃膜疣的存在、色素沉着和 SDD 的存在都与其相关。

Marsiglia 等^[24]首次发现 SDD 与 GA 之间具有高度相关性, SDD 是其早期表现。Niu 等^[25]发现 RPE 和光感受器在 GA 边缘发生异常, SDD 可能与 GA 的扩大进展有关, 最具鉴别性的早期指标是椭圆体带至 RPE-玻璃膜复合体的厚度损失。

2.2 识别和预测视网膜色素上皮脱离

视网膜色素上皮脱离 (pigment epithelial detachment, PED) 是视网膜色素上皮的基底膜与玻璃膜之间的分离。PED 也是 AMD 的一种常见的病理改变, 其发生常合并 CNV、视网膜血管瘤样增生 (retinal angiomatous proliferation, RAP) 和息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)。有研究^[17]发现, 玻璃膜疣样色素上皮脱离的基底宽度是进展为 nAMD 的预测因子。

2.3 识别和预测 nAMD

根据荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 可以将 nAMD 分为隐匿型 (1 型) CNV、经典型 (2 型) CNV、微小经典型 CNV、RAP 和 PCV。

2.3.1 识别和预测 1 型和 2 型 CNV 1 型和 2 型 CNV 均起源于脉络膜。其中 1 型 CNV 通常隐藏在 PED 下, 是 AMD 最常见的 CNV 类型^[26], 又称为隐匿型 CNV; 其形态包括“伞状血管 (umbrella vessels)”“海扇和美杜莎状血管 (seafan and medusa vessels)”“缠结的网络模式状 (tangled network pattern)”和“修剪的血管束和开花的树 (pruned vascular and blossoming tree)”^[27]。而 2 型 CNV 已经穿透 RPE-玻璃膜复合物, 并在视网膜神经纤维层下生长, 通常又称为经典型 CNV^[26]。

有研究^[28]利用光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 对 1 型 CNV 微血管形态进行详细评估, 发现在 75% 的患眼中, 可识别出高度集合的血管复合物, 通常由一个营养血管和大的分支血管组成。有研究^[29]同样使用 OCTA 对 2 型 CNV 进行评估, 显示为视网膜外层的高血流病变, 呈肾小球 (glomerulus) 或美杜莎状 (medusa shape), 周围被黑暗的光晕包围, 表层和深层视网膜未见异常血流。这些肾小球或美杜莎状病变在部分患眼中连接到一个较粗的主

干, 似乎继续深入脉络膜层。Farecki 等^[30]总结发现 1 型 CNV 看起来更大, 与周围血管的分界不清, 并且主要在脉络膜毛细血管层可见, 该病变在 RPE 下层; 而 2 型 CNV 看起来更小, 界限更分明, 主要分布在视网膜外层, 并且更多地向视网膜下间隙延伸。

CNV 是 nAMD 的特征性表现, 在 AMD 中 CNV 的形成即可诊断为 nAMD。

2.3.2 识别和预测 RAP RAP^[26]起源于视网膜深层毛细血管丛, 其初始位置在视网膜内, 向 RPE 生长。RAP 在 nAMD 初诊病例中的发生率为 10%~15%。

Nagiel 等^[31]发现外界膜上方的点状 HRF 通常出现在明显的 RPE 萎缩、视网膜内水肿或出血之前, 可能是 RAP 形成的早期征兆。RAP 通常伴有黄斑区囊样水肿和 RPE 下液。有些浆液性 PED 即使高度达到 925 μm , 也可在抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗后迅速消退, 不引起纤维化。

2.3.3 识别和预测 PCV 虽然 PCV 最初被认为是脉络膜疾病, 但后来的研究^[26]发现 PCV 并非直接来自正常脉络膜血管, 而是起源于 1 型 CNV; 故更准确来说, 应该被称为“新血管病变”而不是脉络膜疾病。2020 年的国际年龄相关性黄斑变性命名共识研究组^[32]也将其归入 1 型 MNV。

De Salvo 等^[33]认为频域 OCT 影像中具有多发 PED、PED 尖峰、PED 切迹和 RPE 下低反射区中的 3 个特征, 即可诊断为 PCV。Liu 等^[34]则认为具有 PED、双层征和拇指样突起中的 2 个特征, 即可诊断为 PCV。这 2 项研究采用的频域 OCT 的特异性和敏感性均达到较高水平, 这可能是一种有效的替代吲哚菁绿血管造影检测 PCV 的无创检查手段, 而且能有效鉴别 PCV 和隐匿型 CNV。

2.4 识别和预测盘状瘢痕

由于瘢痕的形成与不良的视力预后密切相关, 研究出减少 AMD 盘状瘢痕形成的有效治疗方法可以防止视功能的丧失。Daniel 等^[35]在眼底彩照和 FFA 上观察到的瘢痕分为纤维性和非纤维性, 表现有一定差异。纤维性瘢痕相对容易识别, 为白色或黄色组织的凸起, 形状清晰, 呈实心状; 非纤维化瘢痕通常是扁平、周围伴有不同数量的印戒状暗色素沉着的色素脱失病灶, 分布在基线 CNV 生长的区域。预测瘢痕形成的基线特征为经典型 CNV、FFA 荧光遮蔽、视网膜增厚、视网膜中心凹下液、视网膜下高反射物质 (subretinal hyperreflective material, SHRM)。Willoughby 等^[36]发现在 nAMD 患眼中, SHRM 是进展为瘢痕的重要影像学标志。2018 年, Casalino 等^[37]研究同样支持了该论点, 进一步提出 SHRM 的厚度

和宽度是黄斑区纤维化瘢痕而不是非纤维化瘢痕形成的重要危险因素。

3 预测 AMD 复发的影像学标志

明确 AMD 复发的影像学标志,有助于确定合适的监测间隔,既能尽早发现疾病的复发,从而进行干预,也能减少患者的检查次数,避免医疗资源的过度浪费。

Coscas 等^[38]认为,如果病变在 OCTA 中显示出以下 5 个特征中至少 3 个,评估为类型 I (需要治疗),少于 3 个则为类型 II (不需要治疗)。5 个特征为:①形状轮廓明确[网眼车轮状(lacy-wheel)或海扇形]的 CNV 病变,而不是长的丝线状血管。②存在许多微小的毛细血管分支,而不是典型的成熟大血管。③存在血管吻合和血管环。④血管末端存在外周拱形(peripheral arcade),而不是呈现“死树状(dead tree)”的外观。⑤病灶周围有低强度晕环,被认为是发生血流改变或局部萎缩的脉络膜毛细血管的区域。如果病变在传统的多模态成像中显示出以下 3 个特征中的至少 2 个,评估为 A 组(需要治疗),不满 2 个则评估为 B 组(不需要治疗)。3 个特征为:①FFA 中荧光素的渗漏。②吲哚菁绿血管造影显示 CNV 网络。③频域 OCT 上存在视网膜下、视网膜内或 RPE 下液体。

一项大样本(1 240 例活动性 nAMD 患者)研究^[39]发现, PED 复发可能是 nAMD 新生血管再激活的主要标志,存在 PED 的患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)变化与囊样水肿发生频率密切相关,故继发性囊样水肿是视力下降最相关的影像学标志。有研究^[40]发现视网膜下液(subretinal fluid, SRF)联合视网膜内液(intraretinal fluid, IRF),黄斑区视网膜容积的变化联合 SRF 均可以监测 nAMD 的疾病活动,敏感度最高可达 98.6%;而进一步将 IRF 区分为渗出性和退行性囊肿,特异度可以增加至 100%。

Forte 等^[41]研究发现在静止性 1 型 CNV 的 AMD 患者中 CNV 面积是唯一在 24 个月内发生显著变化的 OCTA 指标。Al-Sheikh 等^[42]对 CNV 进行定性定量分析,即采用分形维数(fractal dimension, FD)测定,发现 CNV 的分支模式可能可以作为评估抗 VEGF 治疗后 CNV 的活动性变化和识别静止性 CNV 的指标。研究发现活动性 CNV 在治疗后病变内部的血管结构的复杂性降低;而与治疗前后活动性 CNV 相比,静止性 CNV 总病变区域的血管结构复杂性均较低。Bae 等^[43]发现抗 VEGF 治疗后,若 CNV 在 OCTA 影像中出现闭合回路形态和周边的环状结构,则提示需要继续注射治疗。

4 预测 AMD 治疗和预后的影像学标志

当疾病进展至 nAMD,抗 VEGF 治疗以抑制血管新生为目前有效的治疗手段,能够有效阻止 AMD 致盲,保存患者视力^[44]。但是目前抗 VEGF 药物尚需要反复多次注射,根据实时黄斑病变动态变化情况决定是否继续治疗来保持视功能的基本稳定。因此,开展 AMD 患者的定期影像学随访,及时筛查出需要再注射治疗的患者,是稳定疗效、维持现有视力的有效手段。

4.1 预测治疗间隔

Waldstein 等^[45]发现同时具有 SRF 和玻璃体后脱离的患者,不需要频繁的治疗;具有视网膜内囊样液体(intraretinal cystoid fluid, IRC)复发倾向的患眼更需要积极的治疗。Cuilla 等^[46]发现,有玻璃体牵引(vitreomacular traction, VMT)或玻璃体粘连(vitreomacular adhesion, VMA)的患者需要更高频率的治疗。这些发现可以帮助定制患者的个体化再治疗间隔。

Ashraf 等^[47]认为,对于那些预后指标较差的患者,例如存在 IRC、VMA 或 PED、CNV 面积较大、年龄较大且在治疗 12 周时效果较差的患者,则应每月或每 2 个月进行固定治疗,且需要非常严密的检测以防止复发。

4.2 预测治疗反应和视力预后

一些研究表明,脉络膜微结构内灌注不足或缺血可能导致 RPE 缺氧和缺血。Kang 等^[48]发现中心凹下脉络膜厚度和 CNV 面积大小是预测抗 VEGF 药物注射后治疗反应和视力预后的指标,即 CNV 面积越大,脉络膜越薄,治疗反应和视力预后越差。

Waldstein 等^[45]发现 SRF 和玻璃体后脱离几乎对视力没有影响,而 IRC 的存在通常导致较差的视力,但预测最终视力预后的最关键因素还是其本身的基线视力;有研究认为 VMT 和 VMA^[46]对视力影响不大。

因此, CNV 较小、存在 SRF 及 RAP,以及对 12 周治疗的良好反应都预示着接受抗 VEGF 治疗的患者能拥有良好视力预后; CNV 面积较大,年龄较大,存在 PED、IRC 及 VMA 的患者视力预后较差^[47]。

5 总结与展望

综上所述,准确识别各个时期的 AMD,从而进行跟踪随访,是尽早发现、治疗和预防 AMD 进展及评估预后

的一个重要举措。因此, 本文归纳总结了目前研究的各个时期 AMD 识别与预测进展的影像学特征, 以期为临床判断提供理论依据。

目前, 识别各个时期的影像学标志已经相当成熟, 但是针对 nAMD 复发、指导治疗间隔和预后判别标志的研究还比较少, 也没有一个系统性识别和预测 AMD 进展标志的共识; 而明确复发和指导治疗的标志对临床上治疗 nAMD 有重大意义。临床上大多采用眼底彩照、OCT、

OCTA 和眼底血管造影等进行图像的识别分析, 对指标进行组合, 可以提高预测的准确性; 也可以采用新的检查手段, 如眼底自发荧光、微视野计^[49]、自适应光学技术^[50]等, 但它们在临床实践中的具体作用尚未明确, 还需要进一步探索。目前一些人工智能技术^[51-52]已经在自动识别和检测 AMD 影像学特征上有较快的发展, 这为提高视网膜疾病诊断的准确性和可靠性提供了一个光明的前景。

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[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-e116.
- [2] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): P1-P65.
- [3] Murray LJ, Makridaki M, van der Veen RL, et al. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1781-1788.
- [4] 王诗惠, 戴乐舒, 宋剑涛. 年龄相关性黄斑变性玻璃膜疣的研究概况[J]. *国际眼科纵览*, 2018, 42(3): 145-148.
- [5] Abdelfattah NS, Zhang HY, Boyer DS, et al. Drusen volume as a predictor of disease progression in patients with late age-related macular degeneration in the fellow eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1839-1846.
- [6] Folgar FA, Yuan EL, Sevilla MB, et al. Drusen volume and retinal pigment epithelium abnormal thinning volume predict 2-year progression of age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 39-50. e1.
- [7] de Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, et al. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(11): 7093-7103.
- [8] Schlanitz FG, Baumann B, Kundi M, et al. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(2): 198-203.
- [9] Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(6): BIO141-BIO150.
- [10] Veerappan M, El-Hage-Sleiman AM, Tai V, et al. Optical coherence tomography reflective drusen substructures predict progression to geographic atrophy in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(12): 2554-2570.
- [11] Ouyang Y, Heussen FM, Hariri A, et al. Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): 2656-2665.
- [12] Lei JQ, Balasubramanian S, Abdelfattah NS, et al. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(8): 1551-1558.
- [13] Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, et al. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5): 1038-1045.
- [14] Sleiman K, Veerappan M, Winter KP, et al. Optical coherence tomography predictors of risk for progression to non-neovascular atrophic age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(12): 1764-1777.
- [15] Nassisi M, Fan WY, Shi Y, et al. Quantity of intraretinal hyperreflective foci in patients with intermediate age-related macular degeneration correlates with 1-year progression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(8): 3431-3439.
- [16] Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Klimescha S, et al. Prediction of individual disease conversion in early AMD using artificial intelligence[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(8): 3199-3208.
- [17] Fragiotta S, Rossi T, Cutini A, et al. Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration: a spectral-domain optical coherence tomography study[J]. *Retina*, 2018, 38(2): 245-252.
- [18] Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, et al. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy[J]. *Retina*, 1995, 15(3): 183-191.
- [19] Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(9): 1775-1781.
- [20] Finger RP, Wu Z, Luu CD, et al. Reticular pseudodrusen: a risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(6): 1252-1256.
- [21] Finger RP, Chong E, McGuinness MB, et al. Reticular pseudodrusen and their association with age-related macular degeneration: the Melbourne collaborative cohort study[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(3): 599-608.
- [22] Zhou Q, Daniel E, Maguire MG, et al. Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(7): 1530-1540.
- [23] Farsiu S, Chiu SJ, O'Connell RV, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 162-172.
- [24] Marsiglia M, Boddu S, Bearely S, et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12): 7362-7369.
- [25] Niu SJ, de Sisternes L, Chen Q, et al. Fully automated prediction of geographic atrophy growth using quantitative spectral-domain optical coherence tomography biomarkers[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(8): 1737-1750.
- [26] Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? [J]. *Retina*, 2010, 30(9): 1333-1349.
- [27] Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 56: 45-51.
- [28] Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4): 739-748. e2.
- [29] El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, et al. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2212-2218.
- [30] Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-angiography[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(5): 913-921.
- [31] Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, et al. Type 3 neovascularization: evolution, association with pigment epithelial detachment, and treatment response as revealed by spectral domain optical coherence tomography[J]. *Retina*, 2015, 35(4): 638-647.
- [32] Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(5): 616-636.
- [33] De Salvo G, Vaz-Pereira S, Keane PA, et al. Sensitivity and specificity of spectral-domain optical coherence tomography in detecting idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(6): 1228-1238. e1.



- [34] Liu R, Li JQ, Li ZJ, et al. Distinguishing polypoidal choroidal vasculopathy from typical neovascular age-related macular degeneration based on spectral domain optical coherence tomography[J]. *Retina*, 2016, 36(4): 778-786.
- [35] Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(3): 656-666.
- [36] Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1846-1853. e5.
- [37] Casalino G, Stevenson MR, Bandello F, et al. Tomographic biomarkers predicting progression to fibrosis in treated neovascular age-related macular degeneration: a multimodal imaging study[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(5): 451-461.
- [38] Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography *versus* traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge[J]. *Retina*, 2015, 35(11): 2219-2228.
- [39] Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, et al. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4): 822-832.
- [40] von der Burchard C, Treumer F, Ehlken C, et al. Retinal volume change is a reliable OCT biomarker for disease activity in neovascular AMD[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(9): 1623-1629.
- [41] Forte R, Coscas F, Serra R, et al. Long-term follow-up of quiescent choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration or pachychoroid disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(8): 1057-1063.
- [42] Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, et al. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2018, 38(2): 220-230.
- [43] Bae K, Kim HJ, Shin YK, et al. Predictors of neovascular activity during neovascular age-related macular degeneration treatment based on optical coherence tomography angiography[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19240.
- [44] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(4S): S135-S145.
- [45] Waldstein SM, Wright J, Warburton J, et al. Predictive value of retinal morphology for visual acuity outcomes of different ranibizumab treatment regimens for neovascular AMD[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 60-69.
- [46] Cui TA, Ying GS, Maguire MG, et al. Influence of the vitreomacular interface on treatment outcomes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1203-1211.
- [47] Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(2): 120-133.
- [48] 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[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(5): 1013-1021.
- [49] Midena E, Vujosevic S, Convento E, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(11): 1499-1503.
- [50] Paques M, Meimon S, Rossant F, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: application to age-related macular degeneration and vascular diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66: 1-16.
- [51] Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(4): 549-558.
- [52] Saha S, Nassisi M, Wang M, et al. Automated detection and classification of early AMD biomarkers using deep learning[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10990.

[收稿日期] 2020-11-24

[本文编辑] 瞿麟平

