

表 1 发生 AMD 的危险因素和双眼发病的危险因素

发生 AMD 的危险因素	发生双眼 AMD 的危险因素
年龄	年龄
吸烟	吸烟
遗传背景	遗传背景
CFH	CFH
ARSM2	ARSM2
IL-8	
TIMP3	
SLC16A8	
RAD51B	
VEGF-A	
COL8A1	
白种人	单眼已发 AMD 大量的玻璃疣或视网膜色素异常 肥厚脉络膜色素上皮病变 OCTA 探测出亚临床非渗出性新生血管(亚临床黄斑新生血管)

3 导致 nAMD 无法早期发现的原因分析

该共识分析了无法早期发现 nAMD 的原因,认为目前 nAMD 的诊断往往依据患者主观症状、临床表现、荧光素眼底血管造影(FFA)和 OCT 的检查结果来确定,然而,CNV 早期发病时往往由于患者没有主观症状而容易被忽视,错失治疗良机。一项依据 nAMD 未治疗对照眼的临床试验的荟萃分析估计,即使在最早参加研究的患者中,在试验入组前平均 7.7 个月就已经存在了 CNV^[15-16]。而 Chew 等^[2]对接受雷珠单抗治疗的 nAMD 患者对侧眼进行观察时发现,在使用 OCT 检测到对侧眼发生 CNV 的患者中,53% 的患者并没有任何症状,其中 75% 的患者也没有表现出视力下降。因此,仅仅依赖检测时发现视力下降或出现症状才就诊,往往会导致诊断延迟,直到 CNV 进展时才得以发现。

此外,即便患者出现了视觉问题,特别是黄斑中心凹外的病灶,也因为大脑的代偿机制使患者容易忽视这些症状^[17-18]。老年人往往因为认识不足,认为视力下降可能是年龄的自然变化,且担心成为照护人的负担,而不愿早期就医^[19]。因此共识中强调,对于老年患者来讲,更应该提高其对 nAMD 症状的认识,以及对于已经发生 nAMD 的患者,应告知其对侧眼可能出现病变及进展的风险,避免因延误诊治导致视力不可逆丧失。

4 早期发现 CNV 和监测其进展的方法

目前在医院可用到的早期监测 nAMD 的技术和设备包括视力检测和 Amsler 方格表检测、视野、OCT 和 OCTA 等,它们各具优缺点(表 2)。

能在家庭或社区进行早期 nAMD 检测是未来发展的方向,共识中总结了目前可家用的监测设备(表

3)^[20]。随着优先超敏度视野计和形状辨别超敏度设备^[21]的使用,能在家中进行 nAMD 的检测和监测也取得了进展。这两种技术都评估了患者感知两个或多个物体相对空间定位的微小差异的能力。重要的是,超视敏度阈值似乎不随年龄变化,并且不受眼屈光介质混浊的影响。

智能手机和平板电脑等其他个人设备的广泛使用也为家庭监控提供了机会。基于智能手机的眼底成像设备利用备用相机和外部镜头来捕捉视网膜图像^[22],然而获取此类图像需要一定的训练来确定手机与眼部的距离和角度。利用智能手机还可以进行视力自查,当然还要考虑到手机的对比度和亮度的设置问题^[23-24]。手机的普及使得患者的监测更加便捷。应用程序也可用于其他个人设备,例如平板电脑。正在开发的用于测量对比敏感度的应用程序可以识别视力的缓慢变化^[25]。PsyPad 应用程序可以在便携式设备上测量对亮度增加的敏感度,并已证明其结果与微视野计检查一致^[26];然而,正如表 3 中的其他应用所提到的,为了获得稳定的结果,可能需要环境照明和观看距离一致性方面的学习曲线^[27]。

5 共识推荐

该共识对监测 nAMD 患者对侧眼的病情提出了如下建议:(1)在所有单侧 nAMD 患者中,对侧眼的监测应纳入标准医疗流程。同时要耐心对患者进行宣教,使其了解与疾病进展相关的症状,以及得以早期诊断和及时治疗的重要性。(2)单眼 AMD 患者在诊断了 CNV 后,对侧眼应每 3~4 个月检查一次。(3)门诊应检查患者的视力,同时行影像学检查(OCT 和 OCTA),必要时行 FFA 检查。(4)患者在家里应该进行单眼阅读测试;如果有可能,应该使用家用技术手段,如使用优先超敏度视野计和形状辨别超敏度设备进行检查。

共识还指出,OCT 和 OCTA 检查因其无创、分辨率高的特点,较传统 FFA 检查对 CNV 的检出率更高,因此可以作为常规监测手段^[28],但是否依据 OCTA 结果进行治疗目前尚无定论。有研究发现,通过眼底血管造影和/或 OCTA 可以发现“静息型(quiet)”CNV,并没有视网膜内或视网膜下渗出,然而,长期随访发现这种患者 CNV 面积会增大,并且此类患者用优先超敏度视野计检查提示视物变形增加^[29]。另外,越来越多的证据表明,一眼已发生 nAMD 的患者,如果对侧眼已经发现了静息型 CNV,则将来发展为渗出性 CNV 的可能性增大,只要随访时间够长,则静息型 CNV 活化的比例还会增大^[30-33]。尤其是第 1 年内(平均 8 个月)更应注意可能的 CNV 活化,CNV 面积每月可增长 20%^[34]。此外,OCT/OCTA 有可能显示病灶发展的危险因素特征,如果出现黄斑视网膜厚度增加、视网膜色素上皮脱离的宽度和厚度增加,CNV 面积增大,并有分支模

表 2 nAMD 患者监测对侧眼的方法

检查方法名称	说明	医用或家用	优点	缺点
Amsler 方格表	利用 10 cm × 10 cm 大小的表格,患者盯住中心点后观察在 400 个方格中出现变形、模糊和线条缺失情况	都可以	适用于黄斑疾病的早期监测,方便简单;可利用智能手机的程序进行检查	敏感性变化大;患者需要指导才能完成检查;检测小的视野缺损时可能因大脑的代偿机制受到限制;无法提供精确的定量信息,所以很难监测进展情况
近视力检查	用 ETDRS 和 Snellen 视力表进行评估	都可以	阅读速度下降是很好的预测工具;疾病进展导致近视力和阅读速度的下降,因此适合于监测进展;近视力表很容易获取,并可以在家里使用	对于早期发现 AMD 有效,但是还没有经过完善的评估
对比敏感度(CS)	识别小亮度的差异的能力或在背景中识别低反差物体的能力	医用	CS 是视功能的重要组成部分,并关系着日常生活行为;AMD 的所有阶段 CS 都有下降;可识别除视力外其他方面视功能的损害	基于图表的 CS 检测不太容易找到;需要临床技术人员检查;可靠性有个体差异,会受到主观因素的影响,以及灯光、反射等环境因素的影响
噪点视野计	在一个有高频闪烁点的单色视野背景中患者注视中心固视点时出现的暗点	医用	对于 AMD,特别是进展期 AMD 患者具有相对高的敏感性和特异性;可以抵消影响患者察觉到暗点的代偿机制	使用前需要临床工作人员辅助和指导;缺乏大范围临床试验的支持
OCT/OCTA	无创条件下可以获得视网膜成像细节	医用	适用于发现 CNV,监测进展,以及疗效判定;检测活动性病变有高度敏感性;可以在患者出现症状之前检查出 CNV;仪器已在临床广泛应用,并且应用起来相对快速便捷;将来会出现双目 OCT 设备可在医院之外使用;OCTA 可以在同一视网膜位置连续采集扫描,并评估由于血液流动导致的扫描差异。然后使用这些图像集生成脉络膜血管系统的 3D 影像	需要临床技术人员检查
黄斑地形图试验	是一个软件系统,利用马车轮样背景模式帮助患者固视,同时在中心视野内显示简单字母来检测视野缺损	医用	对发生视觉问题的黄斑疾病患者进行快速检查;可以定量评分,因此可以监测疾病进展	需要临床技术人员检查;软件不容易获取,因此也限制了其在临床的应用;此应用的参考文献少
微视野	可以无创性地评估中心视网膜的光敏感度;可将黄斑解剖位置和光敏感度结合在一起;扫描激光检眼镜微视野计可以实时确定视觉刺激在视网膜图像上的位置	医用	可以对 nAMD 患者黄斑功能进行详细分析;由于评估了较大的视网膜面积,因此对于黄斑功能的变化更加敏感	需要固视的准确性;对于无法固视的患者或有头部过度运动的患者并不适合

表 3 针对 nAMD 患者对侧眼的家用监测设备

检查方法名称	说明	优点	缺点
优先超敏度视野计	患者面前显示由多个点组成的线,每条线含有一个人工变形,可用于检测病理性变形是否存在(Foresee 家用设备)	对于检查近期发生的 CNV 敏感性高;对于从中期的 AMD 患者眼中分辨近期发生的 CNV 敏感性高;已证实对于早期发现 nAMD 有效;患者在家中可以规律监测;可以将患者数据传到远程处理中心	价格贵
形状辨别超敏度	辨别形状变化,检查患者对于圆的变形的分辨能力(MyVision Track)	FDA 批准的智能手机应用程序;即使视力和 CS 都很好,但 AMD 患者仍然在分辨形状方面有明显缺陷;有可能发现早期到进展期病变的发展,因此适用于视功能监测;形状辨别超敏度检查可以每天进行,可以作为远程监测系统的一部分进行病情进展监控	对于那些手、脑、眼协调能力差的患者或有灵活性问题的患者比较难以完成
PsyPad 应用程序(App)	利用便携式设备上的应用程序测量中心视网膜对亮度增加的敏感性	与使用微视野计获得的结果一致;该 App 已应用于临床一部分老年 nAMD 患者,视网膜敏感度的差异与病理相关	自我检测时存在一些问题,例如如何保证检测距离和环境光的一致性还需要解决
基于智能手机的眼底照相	使用智能手机和一个 20 D 的外用镜头,使用手机常用相机程序获取视网膜图像	智能手机可以随时监测眼底情况;自拍眼底照相已被认为是监测眼底情况创新性的手段,并且患者可以将拍摄的照片传到阅片中心	获得一张清晰照片需要练习正确的姿势
基于智能手机的视力检测	Peek Acuity App 使用常用的“E”来检测视力;Eye Handbook App 可以检测近视力	患者很熟悉这种检查方法;在急诊和非急诊环境中都可以使用	有人发现 Eye Handbook App 比近视力表高估了患者的近视力,可能与手机亮度和高 CS 有关,因此需要设置
CS(平板电脑版)多比特测试	便携式检测 CS 的工具在明亮背景下短暂出现的视场大小的亮点	对缓慢视力下降患者的监测比单纯视力检查好用较小的信息可以反映大的检测区域;不需要固视即可实现	缺乏商用 App 视力太好和视力太差的患者使用比较困难

式和病灶旁低密度晕的出现^[35-38],都预示静息型CNV向活动期进展,应及时治疗以避免视功能不可逆性损害。

教育患者自我监测非常重要,可以每周进行一次,包括在患者阅读能力的极限下单眼阅读标准化文本(例如报纸、书籍或电视字幕)、在纸上绘画和进行点连接练习等,这些测试对于单眼已诊断为nAMD的患者尤为重要。近年来,家用监测设备日新月异。随着OCT技术的不断进步和小型化,可能在不久的将来也能发展出家用型。随着智能手机成像和测试应用的发展,家庭监测可能很快成为疾病诊疗的常规部分。在可以买到家用监测设备的国家,应根据患者的整体健康状况和经济能力推荐这些技术,应仔细考虑该仪器的灵敏度、特异性及其易用性。还要考虑到是否能与医生进行远程互联,以及有无语音控制等辅助功能。因为患者的年龄限制和全身合并症,需要考虑到患者个体能否使用,是否适合于患者的理解和合作水平。如果有可能,与患者的照护者或监护人进行有效的沟通更有助于确定哪些自我监测工具更适合患者使用。

6 结语

如果nAMD患者视力较好的对侧眼视力也明显下降,则会对患者的视功能和生活质量产生严重不良影响。然而,即使对侧眼中存在CNV,患者也可能在一段时间内并没有症状,或者可能不会注意到最初微小的视力变化。如果在视力丧失发生之前及早检测到活动性CNV的存在,及时进行干预,就有可能维持或改善患者的视功能。定期监测nAMD患者的对侧眼是否出现活动性CNV至关重要,期待更多、更便捷、更灵敏的家用监测设备的出现和应用,以给AMD患者的早期发现和及时治疗带来希望。

参考文献

- WONG T Y, LANZETTA P, BANDELLO F, ELDEM B, NAVARRO R, LÖVESTAM-ADRIAN M, *et al.* Current concepts and modalities for monitoring the fellow eye in neovascular age-related macular degeneration; an expert panel consensus[J]. *Retina*, 2020, 40(4): 599-611.
- CHEW J K, ZHU M, BROADHEAD G K, LUO K, HONG T, CHANG A A. Bilateral neovascular age-related macular degeneration; comparisons between first and second eyes[J]. *Ophthalmologica*, 2017, 238(1/2): 23-30.
- WOLF S, BANDELLO F, LOEWENSTEIN A, SLAKTER J, KATZ T, SOWADE O, *et al.* Baseline characteristics of the fellow eye in patients with neovascular age-related macular degeneration; Post Hoc analysis of the VIEW studies[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 236(2): 95-99.
- WONG T Y, CHAKRAVARTHY U, KLEIN R, MITCHELL P, ZLATEVA G, BUGGAGE R, *et al.* The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration; a systematic review of the literature and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 116-126.
- FASLER K, FU D J, MORAES G, WAGNER S, GOKHALE E, KORTUEM K, *et al.* Moorfields AMD database report 2: fellow eye involvement with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(5): 684-690.
- LEE J, CHOI S, LEE C S, KIM M, KIM S S, KOH H J, *et al.* Neovascularization in fellow eye of unilateral neovascular age-related macular degeneration according to different drusen types[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 208(12): 103-110.
- PARIKH R, AVERY R L, SAROJ N, THOMPSON D, FREUND K B. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept or ranibizumab[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(8): 914-920.
- MAGUIRE M G, DANIEL E, SHAH A R, GRUNWALD J E, HAGSTROM S, AVERY R L, *et al.* Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10): 2035-2041.
- PAULUS Y M, JEFFERYS J L, HAWKINS B S, SCOTT A W. Visual function quality of life measure changes upon conversion to neovascular age-related macular degeneration in second eyes[J]. *Qual Life Res*, 2017, 26(8): 2139-2151.
- YING G S, HUANG J, MAGUIRE M G, JAFFE G J, GRUNWALD J E, TOTTH C, *et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(1): 122-129.
- LEE A Y, LEE C S, BUTT T, XING W, JOHNSTON R L, CHAKRAVARTHY U, *et al.* UK AMD EMR users group report V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(8): 1045-1050.
- KAISER P K, SINGER M, TOLENTINO M, VITTI R, ERICKSON K, SAROJ N, *et al.* Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: VIEW 1 extension study[J]. *Ophthalmol Retina*, 2017, 1(4): 304-313.
- JOACHIM N, COLLIN J M, KIFLEY A, LEE K E, BUITENDIJK G, KLEIN B, *et al.* Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement; the three continent AMD consortium report[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(9): 1185-1192.
- MANN S S, RUTISHAUSER-ARNOLD Y, PETO T, JENKINS S A, LEUNG I, XING W, *et al.* The symmetry of phenotype between eyes of patients with early and late bilateral age-related macular degeneration (AMD)[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(2): 209-214.
- KEANE P, DE SALVO G, SIM D A, GOVERDHAN S, AGRAWAL R, TUFAIL A. Strategies for improving early detection and diagnosis of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 353-366.
- LIU T Y, SHAH A R, DEL PRIORE L V. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration; a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(3): 335-340.
- SCHWARTZ R, LOEWENSTEIN A. Early detection of age related macular degeneration; current status[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2015, 1: 20.
- BRESSLER N M. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. *J Am Board Fam Pract*, 2002, 15(2): 142-152.
- VARANO M, ETER N, WINYARD S, WITTRUP-JENSEN K, NAVARRO R, HERAGHTY J. Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): findings from the wAMD patient and caregiver survey[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 2243-2250.
- TREVINO R. Recent progress in macular function self-assessment[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2008, 28(3): 183-192.
- WANG Y Z, HE Y G, MITZEL G, ZHANG S, BARTLETT M. Handheld shape discrimination hyperacuity test on a mobile device for remote monitoring of visual function in maculopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5497-5505.
- KIM T N, MYERS F, REBER C, LOURY P J, LOUMOU P, WEBSTER D, *et al.* A smartphone-based tool for rapid, portable, and automated wide-field retinal imaging[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(5): 21.
- BRADY C J, EGHARI A O, LABRIQUE A B. Smart phone-based visual acuity measurement for screening and clinical assessment[J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2682-2683.
- TOFIGH S, SHORTRIDGE E, ELKEEB A, GODLEY B F. Ef-

- fectiveness of a smartphone application for testing near visual acuity[J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(11):1464-1468.
- [25] DORR M, LESMES L A, LU Z L, BEX P J. Rapid and reliable assessment of the contrast sensitivity function on an iPad[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12):7266-7273.
- [26] HO C, WU Z, TURPIN A, LAWSON D J, LUU C D, MCKENDRICK A M, *et al.* A Tablet-based retinal function test in neovascular age-related macular degeneration eyes and at-risk fellow eye[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(2):2.
- [27] WU Z, GUYMER R H, JUNG C J, GOH J K, AYTON L N, LUU C D, *et al.* Measurement of retinal sensitivity on tablet devices in age-related macular degeneration[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2015, 4(3):13.
- [28] MAESA J M, BAÑOS-ÁLVAREZ E, ROSARIO-LOZANO M P, BLASCO-AMARO J A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography in the detection of neovascularization in age-related macular degeneration; a meta-analysis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2021. [Online ahead of print]. doi: 10.1111/aos.14979.
- [29] QUERQUES G, SROUR M, MASSAMBA N, GEORGES A, BEN MOUSSA N, RAFAELI O, *et al.* Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve “quiescent” choroidal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10):6886-6892.
- [30] SOLECKI L, LOGANADANE P, GAUTHIER A S, SIMONIN M, PUYRAVEAU M, DELBOSC B, *et al.* Predictive factors for exudation of quiescent choroidal neovessels detected by OCT angiography in the fellow eyes of eyes treated for a neovascular age-related macular degeneration[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(2):644-650.
- [31] YANAGI Y, MOHLA A, LEE S Y, MATHUR R, CHAN C M, YEO I, *et al.* Incidence of fellow eye involvement in patients with unilateral exudative age-related macular degeneration[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(8):905-911.
- [32] CARNEVALI A, SACCONI R, QUERQUES L, MARCHESE A, CAPUANO V, RABIOLO A, *et al.* Natural history of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration using OCT angiography[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(9):922-930.
- [33] FUKUSHIMA A, MARUKO I, CHUJO K, HASEGAWA T, ARAKAWA H, IIDA T. Characteristics of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization detected by optical coherence tomography angiography in patients with age-related macular degeneration[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(9):2671-2677.
- [34] BAILEY S T, THAWARE O, WANG J, HAGAG A M, ZHANG X, FLAXEL C J, *et al.* Detection of nonexudative choroidal neovascularization and progression to exudative choroidal neovascularization using OCT angiography[J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3(8):629-636.
- [35] AL-SHEIKH M, IAFE N A, PHASUKKIJWATANA N, SADDAS R, SARRAF D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography[J]. *Retina*, 2018, 38(2):220-230.
- [36] NASSISI M, LEI J, ABDELFAH N S, KARAMAT A, BALASUBRAMANIAN S, FAN W, *et al.* OCT risk factors for development of late age-related macular degeneration in the fellow eyes of patients enrolled in the harbor study[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(12):1667-1674.
- [37] FORTE R, COSCAS F, SERRA R, CABRAL D, COLANTUONO D, SOUIED E H. 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.
- [38] SERRA R, COSCAS F, BOULET J F, CABRAL D, LUPIDI M, COSCAS G J, *et al.* Predictive activation biomarkers of treatment-naïve asymptomatic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2020, 40(7):1224-1233.

Interpretation of expert consensus on “current concepts and methods for monitoring the fellow eye of patients with neovascular age-related macular degeneration”

WANG Haiyan¹, ZHANG Jianping¹, WANG Yusheng²

1. Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Shaanxi Eye Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
2. Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

[Abstract] Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is commonly considered a bilateral disease even without simultaneous onset in both eyes. Following the presence of nAMD in one eye, maintaining the visual function of the fellow eye correlates closely to the patient's quality of life. Hence, it is particularly important to monitor and detect nAMD in the fellow, better-seeing eye of nAMD patients. Sponsored by the retinal expert panel from the Vision Academy, the consensus on “current concepts and methods for monitoring the fellow eye of patients with neovascular age-related macular degeneration” proposed the significance of early detection of choroidal neovascularization (CNV) in the fellow eye of nAMD patients and meanwhile assessed the currently available monitoring methods. It is recommended to examine the fellow eye every 3–4 months from the time of CNV detected in the first eye. Monitoring the fellow eye with home-based technology and equipment is also encouraged so that CNV can be detected and treated as soon as possible.

[Key words] age-related macular degeneration; choroidal neovascularization; fundus imaging; monitoring methods