

掌握各种眼底影像学检查特点,合理选择 眼底影像学检查方法

文峰¹ 华瑞²

¹中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室,广州 510060;²中国医科大学附属第一医院眼科,沈阳 110001

通信作者:文峰,Email:wenfeng208@foxmail.com

【摘要】 眼底影像诊断技术以光和影作为基础,在眼科领域发挥着重要作用,尤其是近年来多模影像技术不断进步和发展,在眼科临床的应用日益广泛。按照工作特征和原理的不同,眼底影像诊断技术可大致分为解剖性影像和功能性影像 2 个部分,此外,随着光和影技术在医学领域的应用范围更加广泛,眼科影像技术将逐渐朝着广域化、精细化、多模化、定量化和智能化的目标发展。因此,我们深知眼底的光和影远非仅如我们目前所见,尚有许多未解之谜仍待探索。新兴影像技术的临床化和产业化仍有很长的路要走,人工智能深度学习在眼科的应用亦存在潜在的挑战。多模影像技术有助于眼科疾病的精准诊断和动态监测,为眼科疾病治疗的选择提供了较好的参考依据。然而,面对诸多检查手段,眼科医生如何选择敏感性、特异性高的检查方法,避免医疗资源的浪费,尽可能降低患者的医疗负担成为眼科医生需要认真思考的问题。

【关键词】 眼底;多模影像;诊断

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210302-00140

Multiple fundus imaging diagnosis: knowing the principles well for a rational application

Wen Feng¹, Hua Rui²

¹State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; ²Department of Ophthalmology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wen Feng, Email:wenfeng208@foxmail.com

【Abstract】 Multimodal fundus imaging techniques, based on lights and shadows, appear to have a rapidly great progress in recent years. Fundus imaging techniques are divided into anatomical approaches and functional approaches according to the working characteristics and principle of different instruments. Nowadays, fundus imaging techniques are developing toward a wide field, microview, multimodal, quantitative, and intelligent way. However, to our knowledge, the fundus is very broad with many unexplored territories and unsolved mysteries until now. The road of clinical industrialization of emerging imaging techniques is still long, and there is also a potential challenge in the application of artificial intelligence deep learning in ophthalmology. Multimodal fundus imaging techniques are beneficial for us to accurately diagnose and dynamically monitor eye diseases, but with so many examination methods, how to choose a highly sensitive and specific way to avoid the waste of medical resources and reduce unnecessary financial burden of patients is the responsibility of ophthalmologists.

【Key words】 Fundus oculi; Multimodal imaging; Diagnosis

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210302-00140

近年来,眼底影像诊断技术在荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)的基础之上,取得了飞速发展;多模式的“光与影”检查,使我们在空间与时间,功能与形态,物质基础与临床影像等多角度、全方位地对眼底疾病有更深刻的认识。

眼底影像检查是医学影像检查的一个分支。眼球

是一个具有光学通路的感光器官,这一特征确保了眼底影像检查能够通过记录并分析眼底组织反射或受激发射的光,对眼底组织结构、功能及病理过程进行研究和诊断。扫描光源、激发与滤光系统以及眼底组织的特性均对眼底影像起到决定性作用。光是眼底成像的基本物理条件,不同波长的光源和扫描技术可通

过不同原理对不同层次的眼组织进行呈现,组织层次可从玻璃体到脉络膜上腔,扫描方式包括断层、Enface再到三维立体重建,并可进行血管血流影像特征的提取,构成眼底解剖影像。眼底成像不仅需要光学成像诊断技术,还需要影像诊断系统,例如眼底血管造影显示的视网膜下积液、出血导致荧光遮蔽可提示特定眼底病变等。此外,这种解剖影像的成像并不限于眼前节结构,在眼前节结构的显示中亦有较大的优势,例如眼前节照相、眼前节光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和虹膜血管造影等。此外,采用不同波长的激发光联合滤光片亦能获取眼底组织相关物质的代谢信息,即眼底功能影像,常用于遗传代谢性疾病的诊断,对其他累及眼底细胞内物质代谢疾病的进展及转归的动态监测也有较大的应用价值,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)等。AMD和息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)是常见的以黄斑区出血和渗出为主要病理特征的眼病,严重威胁患者的视力^[1]。眼底解剖影像与功能影像技术相结合即可从结构和功能的角度分析眼底病变的性质和特征,有利于疾病的明确诊断,这就是多模影像的临床意义。眼底多模影像技术并非仅仅局限于上述解剖和功能影像学检查手段,还应包括视野、多焦视觉电生理检查等。本文拟从广角照相及造影、OCT和多波长自发荧光等技术评述光和影在眼底影像检查中的应用价值。

1 眼底检查相关的解剖性影像

进行解剖性影像检查的目的包括3个方面,即深入了解眼底结构(包括不同层次的微结构和广域结构)、识别眼底病变特征和评估局部血流状态。临床上高分辨率的频域OCT(spectral-domain OCT, SD-OCT)和扫频源OCT(swept source OCT, SS-OCT)、微角度FFA和吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)以及消除像差的自适应光学(adaptive optics, AO)技术均提供了观察眼底微结构的有效手段。

目前OCT与OCT血流成像(OCT angiography, OCTA)扫描的轴向和水平分辨率均已达到 $<6\ \mu\text{m}$,足以识别扫描区域眼内组织的微结构,并可进一步将视网膜内层血管系统分为神经纤维层血管丛、神经节细胞血管丛、内丛状层与内核层血管丛、内核层与外丛状层血管丛4个层次,同时可观察到各个血管丛之间的交通支^[2]。此外,Dense B-scan OCTA^[3]的引入为眼组

织中微血流的观察和检测提供新的途径,尤其是黄斑区血流的观察及对AMD等疾病的评估和诊断^[4-5]。随着OCT扫描波长的增加,仪器的成像景深逐渐改善,OCT成像已突破了传统的视网膜断面厚度,有望实现后部玻璃体、脉络膜上腔及深部筛板等组织的结构观察^[6-9]。脉络膜毛细血管层血流成像一直以来都是OCTA研究面临的巨大挑战。临床工作中我们观察到,由于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层的遮蔽作用,扫描波长较短的SD-OCT很难分辨脉络膜毛细血管的小叶状结构,而SS-OCT的扫描波长达1050 nm,可以实现对脉络膜毛细血管结构的成像^[10-11]。一直以来,关于OCTA究竟是解读为血管成像还是血流成像存在争议,我们在视网膜动脉阻塞和脉络膜新生血管部分纤维化的患者中发现,即使病变区域存在血管,但由于其内血流速度缓慢或无血液流动等原因,OCTA仍无法对病变血管成像,因此,虽然OCTA技术尚不足以完全反映血流的动态特征(部分设备可根据血流快慢而改变OCTA信号强度,最终达到饱和^[11]),但我们仍认为OCTA的工作原理是基于血液流动为基础的血流成像。

自20世纪60年代初FFA用于眼科临床以来,FFA已成为眼底诊断的主要手段之一。FFA技术的应用使我们可以动态地观察视网膜血管结构及其血流动力学改变,此外约90%的眼部循环血液流经脉络膜血管,许多致病因子易聚积于脉络膜而发生多种脉络膜疾患^[12],因此ICGA在眼底病的诊断中发挥重要作用。目前,15°范围的FFA和ICGA技术是对既往眼底30°范围血管造影诊断技术的有力补充。微角度造影不损耗扫描激光的能量,图像分辨率不受影响,对微小病变的识别和病灶局部特征的捕捉具有重要的临床意义。与天文望远镜技术原理相类似,完全或部分消除像差的AO成像技术和高倍率模式(high magnification module, HMM)技术均能在小范围内(如8°×8°)清晰显示眼底不同层面的细胞结构,如RPE细胞、光感受器细胞及视网膜神经纤维等。AO和HMM技术排除了来自非聚焦平面的偏振光和散射光,大大提高了图像的对比度和轴向分辨率,与扫描激光检眼镜(scanning laser ophthalmoscope, SLO)技术相结合即可实现图像共焦分层和动眼追踪等功能^[13]。此外,AO技术亦可无创地生成视网膜血管网络图,即在未注射造影剂的情况下,AO-SLO可显示视网膜血管内血细胞的运动^[14],从而呈现毛细血管网络,如黄斑中心凹旁^[15]和视盘周围^[16]的视网膜毛细血管系统。在中心凹旁0.5 mm和1.0 mm区域内AO图像中视网膜毛细

血管网的清晰程度优于 OCTA^[14]。

另一方面,欧堡全景照相与蔡司 Clarus 500 超广角照相^[17]、海德堡 150° 广角造影、以及广角 OCT 和 OCTA 技术等的不断改进大大拓展了我们对眼底疾病探索的视野。目前,超广角眼底照相术和造影术检查范围可覆盖眼底 200°~220° 范围,广角 OCT 单次扫描即可达到眼底 55° 区域,单次 OCTA 可覆盖后极部 12 mm×12 mm,经“Montage”功能处理可完成眼底 70° 广角成像^[18]。与超广角眼底照相和造影术比较,广角 OCTA 在监测增生性糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 方面具有以下优势:(1) 广角 OCTA 能够发现眼底照相术无法显示的视网膜新生血管;(2) 与超广角 FFA 相比,广角 OCTA 能够更快捷、更安全地成像,且重复性和准确性好^[19]。但在显示视网膜新生血管及视网膜血管活动性渗漏方面,超广角 FFA 优于广角 OCTA。

2 眼底检查相关的功能性影像

人体的各个组织细胞中存在一定的荧光物质,利用一定波长的激光扫描可使眼底组织细胞内发生电子跃迁,当电子从高电位向低电位回落时发生辐射跃迁,发射出特定波长的荧光信号,产生眼底自发荧光图像,如眼内脂褐素和黑色素及其衍生物产生的荧光。活体脂褐素自发荧光基本上都源自 RPE 细胞内,脂褐素颗粒中有各种降解产物,其中至少 10 种可作为荧光团产生自发荧光现象。此外,房水、玻璃体和 Bruch 膜也会产生自发荧光信号。

自发荧光信号的强弱可反映相关组织活性及是否处于疾病状态等。脂褐素相关的蓝光自发荧光在视盘和血管处均为低信号,黄斑中心凹处自发荧光信号减弱。同样,黑色素相关的近红外光自发荧光在视盘和血管处亦为低信号,而黄斑中心凹处信号最强。最强的蓝光自发荧光位于黄斑边缘,呈环形分布,而视网膜周边部 RPE 细胞中脂褐素含量下降,蓝光自发荧光信号减弱。有研究显示,蓝光自发荧光的分布可能与眼球胚胎裂隙闭合情况有关,蓝光自发荧光中边界清晰的分界线可提示胚胎裂隙闭合的光学位置,分界线鼻侧蓝光自发荧光和单纯 488 nm 反光的信号强度减弱,主要是因为该处脂褐素和黑色素含量低,可能与 RPE 细胞的形态与其他部位不同有关^[20]。近红外光自发荧光强弱主要取决于眼底黑色素(氧化黑色素)、脂褐素前体、脂褐素与黑色素复合体等物质的分布。

值得注意的是,目前国内尚无自发荧光标准化测量工具,同时也无法完成荧光寿命成像分析,只能进行

定性和简单的定量研究分析。眼底自发荧光图像的强度受多种因素的影响,如扫描激光波长、检测方法的敏感度、曝光强度和时间以及受检眼瞳孔大小等,解读自发荧光图像时应加以考虑。因此,我们在获取和解读自发荧光图像时需遵循一定的规范和标准,明确自发荧光的激发波长、荧光物质及拍摄参数,如拍摄时间、设备敏感度、瞳孔直径和屈光状态等。长时间曝光可导致蓝光自发荧光信号的增强,与 RPE 细胞中脂褐素信号过饱和有关,并非属于病理性改变,这就是“光色素”现象。脂褐素和黑色素相关的自发荧光分别属于短波长自发荧光(蓝光)和长波长自发荧光(近红外光),两者在信号强度、分布和临床释义方面既有联系又有区别^[21]。此外,55° 广角自发荧光和 200° 超广角绿光自发荧光技术的广泛应用为我们探索眼底中周部的组织代谢情况提供了可能。与黄斑部不同,中周部视网膜脂褐素含量较低,RPE 细胞中黑色素及氧化黑色素含量降低,脉络膜黑色素成为本成像的主要来源。自发荧光是观察眼底特定物质代谢状态的有效手段,在遗传代谢性疾病如视网膜色素变性^[22]、Stargardt 病^[23]和唾液酸沉积症等,眼内占位性病变如脉络膜黑色素痣和视盘黑色素细胞瘤等,葡萄膜炎如多发性一过性白点综合征和点状内层脉络膜血管病变(punctate inner choroidopathy, PIC)^[24]等的诊断及鉴别诊断方面,以及 AMD^[25]和慢性 CSC 等疾病的评估与进展监测方面发挥着重要作用。由于不典型 CSC 的表现和症状与 PCV、可累及后极部的炎症类疾病(如 Vogt-小柳-原田综合征)等类似,一些其他全身及眼部疾病也可引起浆液性视网膜脱离及不典型 CSC 表现,临床上常造成误诊或漏诊^[26],眼底自发荧光在鉴别诊断方面具有一定优势。

ICGA 超晚期概念是指静脉注射吲哚菁绿染料 24 h 后应用 SLO 记录眼底 ICGA 荧光图像,可评估 RPE 功能^[27]。在 ICGA 超晚期,RPE 主动吞噬眼内残留的非结合型吲哚菁绿。因此异常荧光改变反映了吲哚菁绿在 RPE-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体中的分布情况。处于炎性高代谢状态的 RPE 细胞吞噬吲哚菁绿分子的能力异常增强,细胞膜 Na⁺/K⁺-ATPase 泵功能失常,RPE 细胞膜通透性增强,大量吲哚菁绿分子流入,造成 ICGA 超晚期的强荧光影像^[28]。此外,视网膜血管血氧饱和度测定亦可反映眼底组织氧代谢情况。利用视网膜氧合血红蛋白和去氧血红蛋白对不同波长光谱吸收差异的特性,采集多个波长的眼底图像,结合光谱光度测量技术和计算机软件分析技术可实现对视网膜中氧合血红蛋白在血液中比例的测定。

3 眼底影像技术的定量分析与人工智能

眼底影像技术已从定性识别的层面逐步实现定量分析。众所周知,影像数据在疾病诊断、治疗评估和科学研究方面发挥着越来越重要的作用,例如自发荧光领域的信号强度和弱荧光面积等,OCT 相关的中心凹视网膜厚度、神经纤维层厚度、Bruch 膜开口最小距离^[29]及脉络膜指数^[30]等,OCTA 测量的血管密度^[31]、血管长度和端点密度等都已成为现代眼底病临床诊疗工作中的有用工具。眼底影像的定量过程就是数字化过程,高度数字化的眼底图像有利于人工智能计算和实施。近年来,基于深度学习的人工智能技术已用于眼底照相、OCT 和视野等检查领域,在 DR、早产儿视网膜病变、青光眼样视盘改变、黄斑水肿和 AMD 的诊断中表现出强大功能。然而,目前深度学习技术在眼科的应用中亦存在潜在的挑战,主要是来自临床和技术层面的挑战、算法结果的可解释性、医学法律问题以及医生和患者对人工智能“黑匣子”算法的接受程度等^[32]。

4 眼底影像诊断技术的改良及创新

多模影像技术应以患者为中心,服务于疾病诊断和评估,每种成像技术都有其各自的临床需求和作用原理,每一种扫描激光与眼内不同组织的结合都会发生“奇妙”反应,因此,临床医生应以临床为着眼点,不断推进眼科影像技术的改良与创新。眼底相机从视网膜移到眼表即实现了眼前节的照相;眼底近红外光照相主要在视网膜内界膜、神经纤维层、光感受器细胞层、RPE 层和脉络膜层面反射成像,如果把近红外光聚焦在上下睑结膜即可清晰显示睑板腺结构,用于睑板腺功能异常的评估;增加对比度和敏感度的同时将 OCT 焦平面定位于后部玻璃体进行图像累加,之后再吧焦平面移至脉络膜深部即可获得改良 OCT 玻璃体成像技术^[33];眼前节 OCT 不仅可清晰显示角膜的 5 层组织结构和泪膜结构,长波长 SS-OCT 还可对房角、Schlemm 管、睫状体和全部晶状体进行全景成像,在眼前节疾病的诊断及手术效果的评估中发挥重要作用^[34]。

在眼底造影诊断方面,传统的 FFA 同时具有 488 nm 激发光和 500 nm 滤光片,仅能收集 488 ~ 500 nm 窄带的荧光信号,其目的主要是清晰显示视网膜血管内荧光素钠的荧光,排除其他混杂信号的干扰。然而,这一设计也屏蔽了由 488 nm 扫描光激发的其他荧光信号,鉴于此,我们研发了无赤光(蓝光)造影术^[35]。与传统 FFA 相比,无赤光眼底造影术在视网膜下积液、PCV 和外层视网膜管腔结构(outer retinal

tubulation, ORT) 等的诊断方面具有显著优势^[36]。此外,改变眼底造影仪的焦距即可进行虹膜血管造影、眼表和结膜血管造影及睑板腺血管造影,其中 FFA 用于评估血管渗漏和病灶活性,ICGA 可深入观察病灶内及深层组织血管形态并评估治疗效果,在眼表肿物如眼表鳞状上皮癌(ocular surface squamous neoplasia, OSSN)^[37-38]、新生血管性青光眼等疾病的诊断和治疗监测中均有较好的应用前景。如果从左右 15°~25°视角对同一部位分别进行拍摄,经过软件处理后即可进行眼底和眼表立体造影术^[38]。如在前房内注入吲哚菁绿染料,利用造影设备观察房水从 Schlemm 管流出状态,即可实现房水造影^[39]。Retro-mode 成像技术的原理是采用红外激光 790 nm 波长进行眼底扫描,利用后部反光照明成像。我们的研究表明,Retro-mode 成像技术有助于显示 PCV 的形态特征^[40]。

眼底自发荧光不仅可反映眼底组织中脂褐素和黑色素相关物质的代谢状态,评估相关组织的生理活性与疾病状态,同时还可显示黄斑部色素的分布情况,利用蓝光自发荧光和近红外光自发荧光进行数字剪影成像,获得黄斑色素分布图并进行荧光强度测定^[21],同时指导弱视患者接受叶黄素补充治疗^[41]。然而,该技术中荧光图像成分较为复杂。目前,欧堡广角绿光自发荧光技术已广泛用于临床,相信未来可通过蓝光自发荧光联合绿光自发荧光数字剪影技术更加精准地了解黄斑色素代谢状态。

5 多模影像时代对眼底疾病的再认识

眼底影像技术一方面有助于眼底疾病的诊断,另一方面在探索疾病本质的过程中可对疾病的病理机制提供全新认识,如我们在利用 OCT 对 PIC 进行随访过程中首次将 PIC 分为脉络膜浸润期、脉络膜结节期、视网膜脉络膜结节期、结节消退期和视网膜痂期,并发现了该类疾病的最终靶组织是光感受器细胞^[42]。此外,我们通过对 FFA 图像的回顾分析,发现 2 个象限以上的静脉串珠改变并非重度非增生性 DR 的敏感分期指标^[43]。我们还采用 OCT 技术对 ORT 进行点对点位的连续随访,发现 ORT 形成过程中视网膜外核层参与其中,向下牵拉形成突触样结构,进而分割了光感受器椭圆体带^[44]。在对 DR 患者行 ICGA、OCT 和 OCTA 检测时,该团队发现了糖尿病脉络膜病变以及增生性糖尿病脉络膜病变等影像学改变^[45-46]。本研究团队通过对 550 例 DR 患者进行回顾性研究,总结了国人糖尿病视神经病变的影像学特征及致病危险因素^[47]。在用 OCT 和 OCTA 技术对高度近视相关脉络膜劈裂、

AMD 相关脉络膜裂隙及脉络膜脂粒等形态类似脉络膜病变的内在联系进行研究的过程中,我们提出了脉络膜空洞谱系疾病的相关概念^[48]。此外,综合应用 OCT、Enface OCT 和 OCTA 技术有助于加深对肥厚脉络膜谱系疾病的认识^[49]。此外,本研究团队还利用眼表结膜(立体)造影术首次完成了对 OSSN 血管的分型并进行了 3 年的治疗和随访^[37-38]。这些临床和研究工作表明,疾病再认识的过程有利于治疗方案的不断优化。

6 展望

目前各种新的眼科影像诊断技术不断涌现,有助于临床上对眼病的明确诊断,然而,面对诸多检查手段,如何针对性地选择敏感性、特异性高的检查方法、避免医疗资源浪费是临床医生面临的新的挑战。眼底组织的结构和功能研究领域尚有许多未解之谜。此外,自发荧光的标准化与更多荧光基团的识别、脉络膜与视网膜组织间生理和病理状态的相互沟通及联系、脉络膜基质与血管系统的定量分析、更敏感的视神经组织检测指标、OCT 虚拟现实技术与造影裸眼 3D 成像、AO 成像、多普勒 OCT 和偏振敏感 OCT 技术的临床转化及其产业化进程、大景深玻璃体影像以及眼底影像与人工智能的有效结合等方面,均有待进一步完善。未来眼底影像中的光和影必将为我们带来更加清晰多彩的“视界”。

多模影像技术有助于眼科疾病的精准诊断和动态监测,为眼科疾病治疗的选择提供了较好的参考依据。然而,面对如此多的眼底影像学检查方法,眼科医生有责任合理选择敏感性、特异性高的检查方法,避免医疗资源的浪费,并尽可能降低患者的医疗负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 文峰, 吴岷芳. 新生血管性年龄相关性黄斑变性和息肉状脉络膜血管病变的分子生物学研究现状及存在问题[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 04. 001.
- [2] Wen F, Wu KF. Current researches and existing problems of molecular biology in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 04. 001.
- [3] Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(1): 45-50. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 3616.
- [4] Freund KB, Gattoussi S, Leong B. Dense B-scan optical coherence tomography angiography [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 190: 78-88. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2018. 03. 029.
- [5] Cabral D, Pereira T, Ledesma-Gil G, et al. Volume rendering of dense B-scan optical coherence tomography angiography to evaluate the connectivity of macular blood flow [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(6): 44 [2021-02-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32561927>. DOI: 10. 1167/iops. 61. 6. 44.
- [6] Bacci T, Essilfie JO, Leong B, et al. Exudative non-neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020 [2021-02-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33242167>. DOI: 10. 1007/s00417-020-05021-y.
- [7] Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography [J/OL]. Int J Retina Vitreous, 2016, 2: 25 [2021-02-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27847643>. DOI: 10. 1186/s40942-016-0050-y.
- [8] Gal-Or O, Ghadiali Q, Dolz-Marco R, et al. In vivo imaging of the fibrillar architecture of the posterior vitreous and its relationship to the premacular bursa, Cloquet's canal, prevascular vitreous fissures, and cisterns [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(4): 709-714. DOI: 10. 1007/s00417-018-04221-x.
- [9] Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocka Z, et al. Suprachoroidal layer and suprachoroidal space delineating the outer margin of the choroid in swept-source optical coherence tomography [J]. Retina, 2015, 35(2): 244-249. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000281.
- [10] Takusagawa HL, Hogue A, Junk AK, et al. Swept-source OCT for evaluating the lamina cribrosa: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2019, 126(9): 1315-1323. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 03. 044.
- [11] Vira J, Marchese A, Singh RB, et al. Swept-source optical coherence tomography imaging of the retinochoroid and beyond [J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(5): 413-426. DOI: 10. 1080/17434440. 2020. 1755256.
- [12] Hua R, Wang H. Dark signals in the choroidal vasculature on optical coherence tomography angiography: an artefact or not? [J/OL]. J Ophthalmol, 2017 [2021-02-26]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2017/5498125/>. DOI: 10. 1155/2017/5498125.
- [13] 文峰. 吲哚菁绿血管造影术及其临床应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2006, 24(2): 113-118. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2006. 02. 001.
- [14] Wen F. Clinical application of indocyanine green angiography [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2006, 24(2): 113-118. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2006. 02. 001.
- [15] Sheehy CK, Tiruveedhula P, Sabesan R, et al. Active eye-tracking for an adaptive optics scanning laser ophthalmoscope [J]. Biomed Opt Express, 2015, 6(7): 2412-2423. DOI: 10. 1364/BOE. 6. 002412.
- [16] Kaizu Y, Nakao S, Wada I, et al. Imaging of retinal vascular layers: adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy versus optical coherence tomography angiography [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2017, 6(5): 2 [2020-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28875064>. DOI: 10. 1167/tvst. 6. 5. 2.
- [17] Mujat M, Ferguson RD, Itimia N, et al. Compact adaptive optics line scanning ophthalmoscope [J]. Opt Express, 2009, 17(12): 10242-10258. DOI: 10. 1364/oe. 17. 10242.
- [18] Chui TY, Gast TJ, Burns SA. Imaging of vascular wall fine structure in the human retina using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(10): 7115-7124. DOI: 10. 1167/iops. 13-13027.
- [19] Hirano T, Imai A, Kasamatsu H, et al. Assessment of diabetic retinopathy using two ultra-wide-field fundus imaging systems, the Clarus[®] and Optos[™] systems [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 332 [2020-02-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572870>. DOI: 10. 1186/s12886-018-1011-z.
- [20] Eastline M, Munk MR, Wolf S, et al. Repeatability of wide-field optical coherence tomography angiography in normal retina [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2019, 8(3): 6 [2020-03-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31106033>. DOI: 10. 1167/tvst. 8. 3. 6.
- [21] Pichi F, Smith SD, Abboud EB, et al. Wide-field optical coherence tomography angiography for the detection of proliferative diabetic retinopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(9): 1901-1909. DOI: 10. 1007/s00417-020-04773-x.

- [20] Duncker T, Greenberg JP, Sparrow JR, et al. Visualization of the optic fissure in short-wavelength autofluorescence images of the fundus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(10): 6682–6686. DOI: 10.1167/iovs.12-10004.
- [21] Hua R, Gangwani R, Liu L, et al. Use digital subtraction images of blue-light and near-infrared autofluorescence for the assessment of irregular foveal contour [J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30(1): 445–451. DOI: 10.1007/s10103-014-1693-2.
- [22] 华瑞, 胡悦东, 柳力敏, 等. 两种波长自发荧光联合频域光学相干断层扫描对视网膜色素变性微结构与功能的再认识 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2011, 13(3): 178–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2011.03.005.
Hua R, Hu YD, Liu LM, et al. Two-wavelength fundus autofluorescence combined with spectral-domain optical coherence tomography for recognition of retinitis pigmentosa in microstructure and function [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 13(3): 178–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2011.03.005.
- [23] Pichi F, Abboud EB, Ghazi NG, et al. Fundus autofluorescence imaging in hereditary retinal diseases [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(5): e549–e561 [2021-03-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29098804>. DOI: 10.1111/aos.13602.
- [24] Hua R, Liu L, Chen L. Evaluation of the progression rate of atrophy lesions in punctate inner choroidopathy (PIC) based on autofluorescence analysis [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11(4): 565–569. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.07.002.
- [25] Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, et al. Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration [J]. *Optom Vis Sci*, 2017, 94(2): 246–259. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000997.
- [26] 文峰, 吉宇莹. 重视中心性浆液性脉络膜视网膜病变的鉴别诊断 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(12): 1057–1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.001.
Wen F, Ji YY. Paying attention to the differential diagnosis of central serous chorioretinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(12): 1057–1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.12.001.
- [27] Mori K, Gehlbach PL, Nishiyama Y, et al. The ultra-late phase of indocyanine green angiography for healthy subjects and patients with age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2002, 22(3): 309–316. DOI: 10.1097/00006982-200206000-00009.
- [28] Hua R, Yao K, Xia F, et al. The hyper-fluorescent transitional bands in ultra-late phase of indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy [J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48(3): 260–263. DOI: 10.1002/lsm.22434.
- [29] Kabbara SW, Zangwill LM, Mundae R, et al. Comparing optical coherence tomography radial and cube scan patterns for measuring Bruch's membrane opening minimum rim width (BMO-MRW) in glaucoma and healthy eyes: cross-sectional and longitudinal analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(3): 344–351. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-310111.
- [30] Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, et al. Choroidal imaging biomarkers [J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(3): 312–333. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.11.002.
- [31] Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(9): OCT362–370. DOI: 10.1167/iovs.15-18904.
- [32] Ting D, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(2): 167–175. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313173.
- [33] Hua R, Ning H. Modified enhanced vitreous imaging modality of spectral domain optical coherence tomography [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(1): 351–352. DOI: 10.1038/s41433-020-0814-3.
- [34] Montés-Micó R, Tañá-Rivero P, Aguilar-Córcoles S, et al. Assessment of anterior segment measurements using a high-resolution imaging device [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(9): 969–979. DOI: 10.1080/17434440.2020.1816463.
- [35] Hua R, Yao K, Chen L, et al. Application of blue light (red-free) angiography using confocal scanning laser ophthalmoscope [J]. *Retina*, 2015, 35(10): 2158–2160. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000573.
- [36] Peng Q, Chen Y, Hua R. The modification of fluorescein angiography and its applications in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 61(1): 60–64. DOI: 10.1159/000488906.
- [37] Sun Y, Hua R. Ocular surface squamous neoplasia: angiographic characteristics and response to subconjunctival/perilesional 5-fluorouracil injections [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1323–1334. DOI: 10.2147/DDDT.S191161.
- [38] Sun Y, Hua R. Long-term efficacy and safety of subconjunctival/perilesional 5-fluorouracil injections for ocular surface squamous neoplasia [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5659–5665. DOI: 10.2147/DDDT.S285752.
- [39] Huang AS, Francis BA, Weinreb RN. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(2): 158–168. DOI: 10.1111/ceo.13064.
- [40] Zeng R, Zhang X, Su Y, et al. The noninvasive retro-mode imaging modality of confocal scanning laser ophthalmoscopy in polypoidal choroidal vasculopathy: a preliminary application [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75711 [2021-03-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058698>. DOI: 10.1371/journal.pone.0075711.
- [41] Guo L, Tao J, Xia F, et al. *In vivo* optical imaging of amblyopia: digital subtraction autofluorescence and split-spectrum amplitude-decorrelation angiography [J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48(7): 660–667. DOI: 10.1002/lsm.22520.
- [42] Zhang X, Zuo C, Li M, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic findings at each stage of punctate inner choroidopathy [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): 2678–2683. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.012.
- [43] Chen L, Zhang X, Wen F. Venous beading in two or more quadrants might not be a sensitive grading criterion for severe nonproliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(6): 1059–1065. DOI: 10.1007/s00417-018-3971-3.
- [44] Hua R, Liu L, Hu Y, et al. The occurrence and progression of outer retinal tubulation in Chinese patients after intravitreal injections of ranibizumab [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7661 [2021-03-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564457>. DOI: 10.1038/srep07661.
- [45] Hua R, Liu L, Wang X, et al. Imaging evidence of diabetic choroidopathy *in vivo*: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83494 [2021-03-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349522>. DOI: 10.1371/journal.pone.0083494.
- [46] Hua R, Li Q, Wong IY, et al. Choroidal microvascular proliferation secondary to diabetes mellitus [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2034–2036. DOI: 10.18632/oncotarget.14020.
- [47] Hua R, Qu L, Ma B, et al. Diabetic optic neuropathy and its risk factors in Chinese patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(10): 3514–3519. DOI: 10.1167/iovs.19-26825.
- [48] Xia Y, Feng N, Hua R. “Choroidal caverns” spectrum lesions [J/OL]. *Eye (Lond)*, 2020 [2021-03-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32636496>. DOI: 10.1038/s41433-020-1074-y.
- [49] Siedlecki J, Schworm B, Priglinger SG. The pachychoroid disease spectrum-and the need for a uniform classification system [J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3(12): 1013–1015. DOI: 10.1016/j.oret.2019.08.002.

(收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-04-13)

(本文编辑:尹卫靖)