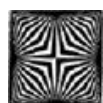


PREFERRED PRACTICE PATTERN®



眼科临床指南

Preferred Practice Pattern®



年龄相关性黄斑变性

Age-Related Macular Degeneration

美国眼科学会编（2012秋）

中华医学会眼科学分会第二次编译（2012年12月）

编译者：赵家良

本册由美国眼科学会视网膜/玻璃体专家委员会编制

视网膜/玻璃体专家委员会成员

Emily Y. Chew, MD, 主席, 黄斑学会和视网膜学会代表
William E. Benson, MD
Barbara A. Blodi, MD
H. Culver Boldt, MD
Timothy G. Murray, MD, 顾问和美国视网膜专科医师代表
Timothy W. Olsen, MD
Carl D. Regillo, MD, FACS
Ingrid U. Scott, MD, MPH
Leslie Hyman, PhD, 方法学家

眼科临床指南编写委员会成员

Sid Mandelbaum, MD, 主席
Emily Y. Chew, MD
Linda M. Christmann, MD
Douglas E. Gaasterland, MD
Samuel Masket, MD
Stephen D. McLeod, MD
Christopher J. Rapuano, MD
Donald S. Fong, MD, MPH, 方法学家

美国眼科学会职员

Flora C. Lum, MD
Nancy Collins, RN, MPH
Doris Mizuiri
医学编辑: Susan Garratt
设计: Socorro Soberano
审阅: 理事会
2008年9月27日由理事委员会批准

美国眼科学会版权 2008, 保留所有版权

2011年10月第2次印刷

美国眼科学会和眼科临床指南已经注册。所有其它的商标分别是各自所有者的资产。

本册来自于: 美国眼科学会视网膜专家委员会。眼科临床指南: 年龄相关性黄斑变性。旧金山, 加利福尼亚州: 美国眼科学会, 2008。从网站<http://www.aaopt.org/ppp>可以获取。

制订眼科临床指南的目的

作为对其会员和公众的一种服务，美国眼科学会编制了称为眼科临床指南（PPP）的系列丛书，它确定了**高质量眼科医疗服务的特征和组成成份**（附录1）。

眼科临床指南是由学识渊博的卫生专业人员所组成的专家委员会对所能利用的科学资料进行解释g来作为基础的。在一些情况下，例如当有认真实施的临床试验的结果可以利用时，这些资料是特别令人信服的，可以提供明确的指南。而在另一些情况下，专家委员会不得不依赖他们对所能利用的证据进行集体判断和评估。

眼科临床指南是为临床医疗服务提供指导，而不是为个别特殊的个人提供医疗服务。一方面它们应当满足大多数患者的需要，但它们又不可能满足所有患者的需要。严格地遵照这些PPP将不一定保证在任何情况都能获得成功的结果。不能认为这些指南包括了所有恰当的眼科医疗方法，或者排除了能够获得最好效果的合理的医疗方法。采用不同的方法来满足不同患者的需要是有必要的。医师应当根据一个特殊患者提供的所有情况来最终判断对其的医疗是否合适。在解决眼科医疗实践中所产生的伦理方面难题时，美国眼科学会愿意向会员提供协助。

眼科临床指南并不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准。美国眼科学会明确地指出不会承担在应用临床指南中任何建议或其他信息时由于疏忽大意或其他原因所引起的伤害和损伤的责任。

当提到某些药物、器械和其他产品时仅仅是以说明为目的，而并不是有意地为这些产品进行背书。这样的材料中可能包括了一些没有被认为是共同标准的应用信息，这些反映在没有包括在美国食品药品监督管理局(FDA)批准的适应证标识之内，或者只是批准为在限制的研究情况下应用的产品。FDA 已经宣称，确定医师所希望应用的每种药品或器械的FDA的看法，以及在遵从适用的法律，并获得患者的适当的知情同意下应用它们，是医师的责任。

在医学中，创新对于保证美国公众今后的健康是必要的，眼科学会鼓励开发能够提高眼保健水平的新的诊断和治疗方法。有必要认识到只有最优先考虑患者的需要时，才能获得真正的优良的医疗服务。

所有的PPP每年都由其编写委员会审阅，如果证实有新的进展值得更新时就会提早更新。为了保证眼科临床指南是适时的，每册的有效期是在其“批准”之日起5年内，除非它被修改本所替代。编写眼科临床指南是由学会资助的，而没有商业方面的支持。PPP的作者的审阅者都是志愿者，对他们所编写的材料做出的贡献没有获得任何的经济方法补偿。在PPP发表之前由专家和利益攸关者做外部的审阅。



有关财务情况的公开

编写本册的专家委员会及其成员公开下列发生于2007年1月至2008年10月的财务关系:

H. Culver Boldt, MD: Alcon Laboratories, Inc. - 咨询/顾问

Donald S. Fong, MD, MPH: Merck - 咨询/顾问

Douglas E. Gaasterland, MD: Inspire Pharmaceuticals - 咨询/顾问; IRIDEX - 咨询/顾问, 股票拥有者, 专利/版税

Samuel Masket, MD: Alcon Laboratories, Inc. - 咨询/顾问, 讲课费, 研究基金资助者; Allergan, Inc. - 讲课费; Bausch & Lomb, Inc. - 讲课费; Omeros Pharmaceuticals, Inc. - 咨询/顾问; Othera Pharmaceuticals, Inc. - 咨询/顾问; PowerVision - 咨询/顾问; Visiogen, Inc. - 咨询/顾问

Stephen D. McLeod, MD: Alcon Laboratories, Inc. - 咨询/顾问, 基金资助者; InSite Vision, Inc. - 咨询/顾问, Visiogen, Inc. - 咨询/顾问, 股票拥有者, 基金资助者

Timothy W. Olsen, MD: iScience - 基金资助者; Powerscope, Inc. - 基金资助者

Christopher J. Rapuano, MD: Alcon Laboratories, Inc. - 讲课费; Allergan, Inc. - 咨询/顾问, 讲课费; Inspire Pharmaceuticals - 讲课费; Ista Pharmaceuticals - 讲课费; Rapid Pathogen Screening - 股票拥有者; Ziemer Ophthalmic Systems AG - 咨询/顾问

Carl D. Regillo, MD, FACS: Alcon Laboratories, Inc. - 咨询/顾问; Eyetech, Inc. - 咨询/顾问, 基金资助者; Genentech, Inc. - 咨询/顾问, 基金资助者; Novartis - 咨询/顾问, 基金资助者; QLT Phototherapeutics, Inc. - 咨询/顾问, 基金资助者

Ingrid U. Scott, MD, MPH: Eyetech, Inc. - 咨询/顾问, 讲课费; Genentech, Inc. - 咨询/顾问, 讲课费; Pfizer Ophthalmics - 咨询/顾问, 讲课费



目 录

前言

定位

病种

疾病定义

患者群体

采取的行动

目的

目标

背景

流行病学

危险因素

自然病史

 早期AMD

 中期AMD

 晚期AMD

治疗的原理和手段

 早期AMD

 中期AMD

 新生血管性AMD

预防和早期发现

诊治过程

患者治疗效果标准

诊断

 病史

 检查

 诊断试验

治疗

 治疗指征

 治疗的并发症

随诊

病史

检查

新生血管性AMD治疗后的随诊

对侧眼

医疗提供者

医师质量报告系统

咨询/转诊

附录1. 眼保健核心标准的质量

附录2. 对诊断和治疗的主要建议

附录3. 新生血管性AMD治疗试验

词汇表

相关的学会资料

参考文献



前言

眼科临床指南（PPP）的编写基于三个原则：

- ◆ 每册临床指南必须与临床密切相关和具有高度特异性，以便向临床医生提供有用的信息。
- ◆ 在临床指南中所提出的每一项建议必须具有表明其在临床诊治过程中重要性的明确的等级。
- ◆ 在临床指南中所提出的每一项建议也必须具有表明其证据强度的明确的等级，这些证据强度支持了所提出的建议，反映了可利用的最好的证据。

在修改本文件的过程中，对2002年到2007年以年龄相关性黄斑变性为主题词的英文文献进行了详细的复习。视网膜专家委员会的专家们审阅了这些结果，并在准备提出建议时应用了这些结果，他们采用两种方法进行评估。

委员会的专家们首先根据所提的建议在临床诊治过程中的重要性来进行评估。这种“与临床诊治过程重要性”的评估表明专家委员会的专家们认为临床诊治应当通过各种有意义的方式来提高医疗的质量。对于所提建议重要性的等级分为三种水平。

- ◆ 等级A，定义为最重要的。
- ◆ 等级B，定义为中等重要的。
- ◆ 等级C，定义为相关的，但不是关键的。

委员会的专家们也对在可利用的文献中用于支持每个建议的证据强度进行了评估。“证据强度的评估”也分为三个等级。

◆ 等级I包括至少有一个来自于恰当实施、周密设计的随机对照的试验的证据。它也可以包括对随机对照试验进行荟萃分析的证据。

◆ 等级II包括从以下几个方面得到的证据：

- ◆ 设计很好的对照试验，但没有采取随机的方法。
- ◆ 设计很好的队列试验或病例一对照分析性研究，最好是来自于多个中心的。
- ◆ 有或无干预的多个时间点的系列研究。

◆ 等级III 包括从下列之一得到的证据：

- ◆ 描述性研究。
- ◆ 病例报告。
- ◆ 专家委员会或组织的报告（例如在外部同行审核下的PPP专家委员会的一致意见）。

所谓证据是对提高保健质量所采用建议的价值的支持。专家委员会认为对每个建议提供可利用的证据强度是重要的。通过这种方法，读者能了解到委员会提出的每个建议的重要程度，他们能够了解何种类型的证据支持了所提出的建议。

在每个建议之后的右上角方括号中提供了建议的重要性和证据强度的分级。例如“[A： II]”表明

该建议对临床诊治很重要[A]，并被相当多严格的已发表的证据所支持，虽然不是随机对照的试验[II]。

“定位”和“背景”部分没有包含建议的内容，而是用于教育和提供在“诊治过程”部分提出的建议的总结性背景资料和理由。附录2提供了对诊断和治疗的主要建议的总结。



定位

病种

年龄相关性黄斑变性(ICD-9 #362.50, 362.51, 和362.52)

疾病的定义

年龄相关性黄斑变性（AMD）是一种黄斑部疾病，具有下面一个或多个特点：

- ◆ 玻璃膜疣形成
- ◆ 视网膜色素上皮（RPE）异常，如脱色素或色素增生
- ◆ 累及黄斑中心凹的RPE和脉络膜毛细血管的地图样萎缩
- ◆ 新生血管性（渗出性）黄斑病变

在文献中，AMD有几种分类方法。本册PPP采用年龄相关性眼病研究（AREDS）的分类方法来确定早期和中期AMD，这是由于目前治疗AMD的建议是基于这种分类方法确定的。AREDS是一个在1992年至2006年期间施行的前瞻性、多中心、随机的临床研究，设计用于评价年龄相关性白内障和AMD的自然病程和其危险因素，以及维生素和矿物质对于这两种疾病的治疗效果¹。

AREDS对AMD的分类如下：¹

无AMD（AREDS分类1）：AREDS中的对照组，没有或者仅有很小的玻璃膜疣（直径<63微米）。

早期AMD（AREDS分类2）：同时存在多个小的玻璃膜疣，和少量中等大小的玻璃膜疣（直径为63-124微米），或有RPE异常。

中期AMD（AREDS分类3）：广泛存在中等大小的玻璃膜疣，至少有一个大的玻璃膜疣（直径≥125微米），或有未涉及黄斑中心凹的地图样萎缩。

晚期AMD（AREDS分类4）：（无其它原因下）具有以下1个或几个特点：

- ◆ 累及黄斑中心凹RPE和脉络膜毛细血管的地图样萎缩
- ◆ 有下列表现的新生血管性黄斑病变：
 - ◆ 脉络膜新生血管(CNV)
 - ◆ 视网膜神经上皮或RPE浆液性和/或出血性脱离
 - ◆ 视网膜硬性渗出（由任何来源的长期渗漏所导致的继发现象）
 - ◆ 视网膜下和RPE下纤维血管性增生

- ◆ 盘状瘢痕

参见本册词汇表中重要名词的定义。有关临床的详细情况可见于标准的教科书^{2, 3}

患者群体

患者年龄通常在50岁或以上，可以有或没有视觉症状。

采取的行动

评估和处理AMD患者。

目的

评估和处理AMD的首要目的是减少或逆转视功能丧失，最大限度地提高与视觉相关的生活质量。

目标

- ◆ 确定与AMD相关的具有视力下降危险的患者。
- ◆ 就有关疾病的相关知识、危险因素和预防措施，向患者和其家属进行宣教。
- ◆ 通过恰当的诊断、治疗和随诊检查，尽可能地减少AMD患者的视力下降和功能的损伤。
- ◆ 帮助患者确定用于视功能康复的资源。



背景

流行病学

在发达国家中，AMD是引起严重的、不可逆的视力损伤的主要原因⁴⁻⁹。在美国约有175万年龄为40岁或以上的人患有新生血管性AMD和地图样萎缩，730万人在一眼或双眼患有大的玻璃膜疣（ ≥ 125 microns）。⁸在美国，AMD大约是46%的年龄40岁以上的严重视力丧失（视力为0.1或以下）者的原因。⁹虽然估计80%的AMD患者为非新生血管性的，⁵但是在视力严重丧失（视力低于0.1或以下）的AMD中，90%是由于新生血管性的类型引起的。¹⁰随着年龄增长，AMD的患病率、发病率、病情进展程度以及大多数相关特征（如大的玻璃膜疣）也会明显增加。在比欧坝眼病研究（Beaver Dam Eye Study）中，研究的人群主要是由白人男女组成，在年龄为43-54岁的患者中AMD（也称为年龄相关性黄斑病变）患病率小于10%，但是在年龄为75-85岁患者中患病率则增加3倍以上。⁴比欧坝眼病研究显示在10年期间进展到任何类型AMD的发生率，在43-54岁人群中为4.2%，在年龄75岁及以上的人群中增加到46.2%。¹¹比欧坝眼病研究还确定边界模糊的软性玻璃膜疣和色素异常也随着年龄的增长而增加，强烈提示它们是晚期AMD的前兆。在洛杉矶拉丁美洲人眼病研究中，晚期AMD的患病率从40~49岁的0%增加到80岁及以上人中的8.5%。¹²受试者为西班牙人的亚利桑那州Proyecto视觉评估和研究发现晚期AMD的患病率从50~59岁人中的0.1%增加到80岁及以上人中的4.3%。¹³

AMD的患病率有种族差异。^{9,14-16}巴巴多斯眼病研究（Barbados Eye Study）、¹⁷巴尔的摩眼病研究（Baltimore Eye Study）¹⁸和黄斑光凝研究（Macular Photocoagulation Study, MPS）¹⁹等提示白人中晚期AMD比在黑人中更为常见。动脉粥样硬化的多种族研究中发现也提示，新生血管性AMD在白人比在黑人中更为常见。¹⁵在这一研究中还有一个惊人的发现是华裔美国人中新生血管AMD比西班牙裔、黑人或白人美国人中更为常见，这需要其它的研究进一步证实。¹⁵

2004年，与治疗AMD相关的直接的医疗费用（来自于私人保险和国家医疗照顾制索要的资料）估计为5.74亿美元。²⁰在另一个研究中，从1995至1999年国家医疗照顾制的直接医疗费用（在光动力疗法[PDT]和抗新生血管药物治疗引入之前）估计为每年5.69亿美元，而1999年国家医疗照顾制中眼保健服务的总费用估计为60亿美元。²¹预计人口老龄化和抗新生血管药物治疗会引起费用的增加。

危险因素

发生晚期AMD的主要危险因素是年龄增加。虽然已经研究了一些危险因素，但吸烟是年龄和种族以外唯一的一个能被多个研究一致证实的危险因素。²²⁻²⁹吸烟使AMD发生的危险增加2倍，而且呈剂量相关性，疾病的危险比（odds）与所吸烟的包数-年数的增加相关。²⁴停止吸烟与AMD风险减少相关；在那些不吸烟超过20年的人中发生AMD的风险与不吸烟的人相当。²⁴其它在AMD发病中可能起作用的因素是高

血压和其它动脉硬化性疾病。一些病例对照研究和以人群为基础的研究调查了AMD与高血压和其它心血管疾病的相关性，所显示的结果存在着矛盾。^{14, 30-32}

其它危险因素包括体内的抗氧化剂水平低下。多项有关确定血浆和饮食中维生素C和E、类胡萝卜素、叶黄素/玉米黄素和锌等抗氧化剂水平降低是否是AMD发病危险因素的观察性研究所得的结果并不一致。³³⁻³⁸ AREDS的结果表明补充高剂量的抗氧化维生素（维生素C、E、β胡萝卜素）和锌补充物在减少中度或晚期AMD进展中有良好的作用，对侧眼的进展风险减少25%。³⁹

几项研究也证实饮食中脂肪和晚期AMD有关。^{25, 40-44} 与有关心血管疾病危险因素的报道相似，一些以人群为基础的研究表明，较多食用常存在于鱼类中的Ω-3长链多不饱和脂肪酸，与降低AMD的发病危险相关。^{25, 44-46} 已经发现，大量进食饱和脂肪酸和胆固醇的人，以及高体重指数（high mass index）的人发生AMD的危险性增加。²⁹ 炎症的标记物，如C-反应蛋白也与AMD进展的高风险相关。^{47, 48} 重要的是要认识到在这些有关危险因素的观察性研究中所发现的任何联系都不能解释为明确的因果关系。这种联系并不一定会转化为治疗建议。

在不同的研究中已经考虑的其它因素包括激素状态、⁴⁹⁻⁵³ 阳光的暴露⁵⁴⁻⁵⁶ 和酒精⁵⁷⁻⁵⁹的饮用，但并没有获得一致的结果。

对AMD患者的家庭⁶⁰⁻⁶³和双生子⁶⁴⁻⁶⁶的流行病学研究支持了遗传的作用。近来的研究确定了补体因子H（complement factor H, CFH）和LOC387715/HtrA1基因是AMD的主要危险因素。⁶⁷⁻⁷⁴ 补体因子H基因调节补体系统，补体系统调节免疫系统对感染和异常细胞的攻击，同时又豁免正常细胞。补体因子H是固有免疫力的补体系统的抑制基因。在补体通路中与AMD有关的其它遗传相关联的还包括补体因子B、补体成分2和补体成分3。纯合子为CFH的Y402H危险等位基因的患者发生AMD的风险增加7.4倍。补体因子H基因位于1号染色体，在多个家庭的研究中位于与AMD相关联的区域。⁶⁸ 一些研究已经报告S补体因子H的变种（纯合子的人）与能进展至晚期AMD危险的其它因子之间的联系，与缺乏这些决定因素的非携带者形成明显对照。^{67, 75} 这些因子包括红细胞沉降率的增加（增加20倍），血清C-反应蛋白的增加（增加27倍），和吸烟（增加34倍）。这些发现提示除了环境因子和遗传的相互作用之外，炎症也可能在AMD的发病中起到作用。

自然病史

早期AMD

如同AREDS所定义的那样，早期AMD（分类2）的特点是黄斑区有小的或中等大小的玻璃膜疣，有轻度或没有色素上皮异常。这期患者的中心视力可能和黄斑部正常的人一样。在AREDS中，观察到早期（或低风险）的AMD患者在5年内双眼中任何一眼进展为晚期AMD的危险为1.3%。¹

中期AMD

由AREDS所定义的中期AMD（分类3）是指患者一眼或双眼有广泛的中等大小的玻璃膜疣，或有一个或更大的玻璃膜疣（直径 ≥ 125 微米）。在AREDS中，此组患者在5年内进展为晚期AMD的危险为18%。然而，在单眼有大玻璃膜疣患者中，5年内发展为晚期AMD的危险率为6.3%；而双眼均有大玻璃膜疣患者中，5年的进展率是26%。^{1,76}

晚期AMD

由AREDS所定义的晚期AMD（分类4）是指患者的新生血管性AMD或地图样萎缩已累及黄斑中心凹。在分类4的患者中，视力通常已经受到影响，在比欧坦眼病研究中这些发生累及黄斑中心凹的新生血管改变或地图样萎缩的患者中，在5年中只有大约22%的对侧眼仍然保留为好眼。⁷⁷

地图样萎缩是非新生血管性AMD的一种晚期类型，可由一个或多个边界清楚的RPE和/或脉络膜毛细血管萎缩区所组成。玻璃膜疣和其他的色素异常围绕着萎缩区。虽然地图样萎缩的患者与新生血管性患者相比，较少发生严重的视力丧失，但是累及黄斑中心凹的地图样萎缩导致视力严重下降者占有与AMD相关的视力下降至0.1或以下患者的10%。⁷⁸地图样萎缩的患者通常有相对较好的远视力，但近距离工作的能力，如阅读能力很差。⁷⁹已有报告，在观察2年以后50%患者视力进行性下降到视角扩大2倍。⁷⁸脉络膜新生血管能够发生。

根据临床和血管造影的特点，新生血管性AMD可分为隐匿型、典型型、和隐匿-典型混合型的脉络膜新生血管(CNV)；神经视网膜或RPE的浆液性和/或出血性脱离；和/或为不同程度隆起的、纤维血管化盘状瘢痕。

在MPS研究中，具有CNV的AMD是基于荧光素眼底血管造影的结果来进行分类的。典型型CNV血管性改变在荧光素眼底血管造影早期是一个边界清晰的高荧光区，在晚期荧光素血管造影片上表现为神经上皮染料进行性地积聚。隐匿性新生血管的特征是在荧光素眼底血管早期造影中先可以看到纤维血管性色素上皮脱离(PED)，RPE不规则地隆起，并有斑点状、颗粒状不规则的荧光，在造影晚期有进行性的渗漏。

新生血管性AMD的其它临床亚型包括下列各项：

- ◆ 浆液性视网膜 PED（有或无新生血管）⁸⁰
- ◆ 息肉样脉络膜病变⁸⁰
- ◆ 视网膜血管瘤样增生⁸¹

AREDS叙述了一种确定发生晚期AMD的危险类别的简单临床分级的方法。⁸²这一分级设计为：每只眼有一个或多个大的玻璃膜疣（125微米，相当于视盘边缘大静脉的宽度）为一个危险因素，有任何色素异常时为一个危险因素。将双眼的危险因素相加，就得到一个五个级别的分级（0-4），根据这一级别，约在5年内至少在一只眼中发生晚期AMD的危险可依一个容易记住的顺序而增加：0个因素，为0.5%；1个因素，为3%；2个因素，为12%；3个因素，为25%；4个因素，为50%。对于没有大玻璃膜疣的人来说，双眼

有中等大小玻璃膜疣计为一个危险因素。一只眼有晚期 AMD也计为一个危险因素。通常这些眼也有大玻璃膜疣和RPE的低色素和高色素改变，它们也可以考虑为有四个危险因素，危险水平属于所有AMD患者中最高。

治疗原理和手段

AMD发生的原因被认为是多因素的。前瞻性随机对照临床试验支持应用抗氧化维生素和矿物质补充物、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子（VEGF）药物、光动力治疗（PDT）和激光光凝术来治疗AMD。

早期AMD

AREDS采用析因设计将4757名受试者随机分为抗氧化维生素组、锌组、抗氧化维生素和锌联合组和安慰剂组，随诊时间平均为6年。¹ 其中3640名受试者参加了AMD的研究。在AREDS研究中，观察每天服用维生素C（500mg）、维生素E（400IU）、β胡萝卜素（15mg）、锌（氧化锌80mg）和铜（氧化铜2mg，来减少锌引起的铜缺乏性贫血）的效果（见表1）。早期AMD患者（AREDS分类2）中，在5年内只有1.3%的受试者进展成为晚期AMD。联合使用抗氧化性维生素和矿物质组并没有降低早期AMD进展成为中期AMD的机率，也没有足够的把握度来评价是否对于进展到更晚期的AMD起作用。因此，无明确证据支持使用这些补充药物来治疗轻于中期AMD的患者。大约三分之二的研究受试者服用了另外的多种维生素(Centrum, Wyeth Consumer Healthcare, Madison, NJ)，但对临床结果没有作用。

表1 用于年龄相关性眼病研究的抗氧化维生素和矿物质补充物

补充物	每日用量*
维生素C	500 mg
维生素E	400 IU
β胡萝卜素	15 mg (25 000 IU)
氧化锌	80 mg
氧化铜	2 mg

* 这些剂量没有在商售的维生素/矿物质补充剂中列出，这是因为美国食品药品监督管理局的药品标识规定的改变，要求剂量必须反映出在储藏期末可利用的量。

资料来源: The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report number 9. Arch Ophthalmol 2001;119:1439-52.

中期AMD

在AREDS中，从抗氧化维生素和矿物质补充剂中获益的受试者是中期AMD或单眼晚期AMD患者。对于单眼或双眼有广泛的中等大小的玻璃膜疣，或至少一只眼有一个或更多的大玻璃膜疣，在一只眼中有非黄斑中心凹下的地图样萎缩，或单眼晚期AMD（如黄斑中心凹下地图样萎缩或CNV）的受试者，他们接受所有抗氧化维生素、锌和铜联合治疗后，在5年内发展成为晚期AMD的机率下降了25%。接受联合治疗后，视力丧失3行或更多（即视角增加2倍）的危险性也下降了19%。虽然单独服用锌或抗氧化剂都可以延缓病情进展。但在统计学上既可以降低晚期AMD的发展，又可以阻止视力下降的是抗氧化维生素和矿物质的联合治疗（见表2）。

营养补充物的不良反应的荟萃分析报告，因服用维生素A、 β 胡萝卜素和维生素补充物后死亡的危险增加(分别为16%，7%，4%)，但服用维生素C的则没有。⁸³ 其它研究者对这一荟萃分析的方法学提出了担心；他们的担心包括在分析中可能的偏倚，这是由于他们在亚组分析的结果解释中删除了没有死亡和那些看起来缺少生物学解释的临床试验。⁸⁴⁻⁸⁶ 在荟萃分析中的一些研究所用的抗氧化剂剂量远大于在AREDS中所用的量，它们没有发现与高剂量的抗氧化剂补充物相关的不良反应。⁸⁷ 两个研究报告了在吸烟很多的人中和应用 β 胡萝卜素补充物来预防肺癌的患者中死亡发生率增加。^{88,89} 在决定应用AREDS补充物的剂型时必须平衡可能的风险和可能的益处。⁹⁰ 应当劝说现在吸烟和有过吸烟史的患者避免应用 β 胡萝卜素，可以考虑应用AREDS剂型中的其它成分。

表2 AREDS中发生晚期AMD和视力丧失的结果总结

	抗氧化维生素和锌	单独使用锌	单独使用抗氧化维生素
降低发生晚期AMD的相对危险性	25%	21%	17%
降低视力丧失(3行或更多)的相对危险性	19%	11%	10%

AMD = 年龄相关性黄斑变性；AREDS = 年龄相关性眼病研究

资料来源：The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. Arch Ophthalmol 2001;119:1417-36.

新生血管性AMD

随着2004年12月引入VEGF抑制剂派加他尼钠(Macugen, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ)，以及2006年6月引入雷珠单抗(Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA)以来，新生血管性AMD就已经有了有效的治疗方法。应用VEGF抑制剂与其它治疗方法相比，可有增加视力的效果，已经成为治疗新生血管性AMD的一线治疗方法。⁹¹

美国食品药品监督管理局(FDA)基于三个双盲随机对照临床试验的结果(见表3和附录3),已经批准了雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗各种亚型的新生血管性AMD。⁹² 雷珠单抗是一种重组的人源化免疫球蛋白G1κ同型治疗性抗体片段,开发其用于眼内结合和抑制所有人VEGF-A同型的生物活性。

贝伐单抗(Avastin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA)是一种全长的单克隆抗体,可与所有同型的VEGF相结合。FDA已经批准其静脉注射治疗转移性结肠癌、转移性乳腺癌和非小细胞的肺癌。在FDA批准雷珠单抗之前,首先研究了贝伐单抗全身静脉注射治疗AMD,然后研究其玻璃体腔内注射。^{93,94} 因为初步报告显示其有较好的效果,眼科医师开始采取说明书外应用玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗脉络膜新生血管。比较性试验和非对照的系列病例研究报告在玻璃体腔内注射贝伐单抗后出现视力提高和相干光断层扫描检查发现视网膜厚度减少。⁹⁵⁻¹⁰¹ 有关玻璃体腔内注射贝伐单抗的益处和风险以及说明书外应用的知情同意的信息是可以获得的。¹⁰²

AMD治疗的比较试验(Comparison of AMD Treatment Trials, CATT)是一个多中心的临床试验,来比较雷珠单抗和贝伐单抗治疗的相对安全性和有效性,以及减少剂量的用药安排(按需要每月一次)是否与固定的每月一次注射同样有效。在试验后一年时,CATT研究发现每月一次和按需注射雷珠单抗和贝伐单抗对于改善视力的作用是相等的。⁹⁸ 雷珠单抗按需注射与固定的每月注射用药安排在改善视力方面的作用是相同的。贝伐单抗按需注射与每月注射相比较的发现还没有得出肯定性结果。在治疗一年时,随机分配接受雷珠单抗治疗的患者与接受贝伐单抗治疗者相比,视网膜厚度稍有降低。进一步二年的随访结果将会给我们提供有关这些结果以及不良反应的有价值的信息。在世界各地进行的相似研究也在这方面做出贡献,特别是有关用药的安全性。需要进行超出这一研究范围的进一步研究,来评估给予抗VEGF治疗的其它类型的用药安排。确定用药的相对安全性、效果和给药安排是重要的,这是由于药物的批发价范围为每个剂量的雷珠单抗1950美元,每个剂量的哌加他尼钠995美元,而每个剂量的贝伐单抗则小于50美元。^{103,104}

哌加他尼钠是一种选择性VEGF阻滞剂,它只能与VEGF-A的165同型体相结合。FDA基于两个双盲随机对照临床试验的结果批准了哌加他尼钠注射用于治疗新生血管性AMD的各种亚型,推荐剂量为0.3 mg,每6周一次,注入玻璃体腔内(见表3和附录3)。¹⁰⁵

在发表了一些非对照的系列病例研究的结果之后,正在进行随机临床试验来研究玻璃体腔内注射糖皮质激素作为辅助治疗和/或抗VEGF药物与维替泊芬光动力疗法的不同方式的联合治疗。¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 现在发表的这些说明书外使用糖皮质激素玻璃体腔内注射的报告并没有提供有益的结论性证据,对于治疗的风险只有有限的资料。

正在进行的联合治疗AMD的临床试验包括DENALI和MONT BLANC研究(联合雷珠单抗和维替泊芬光动力疗法与单用雷珠单抗治疗相比较)、维替泊芬治疗和玻璃体腔内注射醋酸曲安奈德研究(VERITAS)、维替泊芬和玻璃体腔内注射醋酸曲安奈德(VisTA)研究,以及新生血管性AMD连续系列治疗(LEVEL)对维持视力的有效性和安全性评估,用来比较抗VEGF治疗加上哌加他尼钠治疗的结果。

中心凹下CNV

除了玻璃体腔内注射VEGF抑制剂外，维替泊芬光动力疗法和致热性激光光凝是FDA批准的治疗黄斑中心凹下病变的选择。维替泊芬光动力疗法已被FDA批准，治疗典型型为主的新生血管性AMD；治疗试验的结果在附录3中有所叙述。在MPS中，研究了致热性激光光凝治疗CNV的效果，这是一个随机对照多中心研究。¹⁰⁹⁻¹¹² 在MPS中4年随访后 22% 的中心凹下病变的治疗眼进展到视力丧失30个或更多的字母（视角增加四倍），而与此相比未治疗眼中则为 47%。¹¹¹ 因为视力丧失与激光光凝治疗相关（82%的治疗患者得到视力小于0.1的结果），一般来说，光动力疗法在临床上不再用于中心凹下新生血管的治疗。

表3总结了维替泊芬光动力疗法和VEGF抑制剂治疗黄斑中心凹下CNV的随机对照临床试验的发现。在这些研究中入选的标准是不同的，可能会对治疗队列中的差别有所影响。

中心凹旁CNV

虽然随机对照试验没有包括中心凹旁CNV患者，但是许多临床医师根据现在的临床试验所得的资料进行推断，认为玻璃体腔内注射抗VEGF药物是中心凹旁病变的首选治疗方法。无论如何治疗，大多数这些病变将会复发，并假定其中许多人符合复发的中心凹下CNV病变再次以玻璃体腔内注射抗VEGF药物（说明书外使用）或以维替泊芬进行光动力治疗的条件。

对划界的中心凹旁CNV病变进行激光光凝的效果总的来说并不大。¹¹² 5年内病情持续存在（激光光凝后6周内CNV仍然存在渗漏）率和复发（激光光凝治疗6周后CNV发生渗漏）率高达80%。激光治疗后持续存在或复发的渗漏与严重视力下降发生率高有关。在5年随访之后，52%的治疗中心凹旁病变的眼进展到视力丧失30个或以上字母（视角扩大四倍），而与此相比未治疗眼中则为61%。¹¹²

中心凹外CNV

MPS确定致热性激光治疗中心凹外CNV病变眼仍有一定作用。¹⁰⁹ 对划界的中心凹外CNV病变进行激光光凝治疗可以在治疗的头2年中导致严重视力下降的风险会实质性地减少。在随后的3年随访中复发率约为50%，减少了治疗的益处。¹⁰⁹ 在5年随访之后，48%的中心凹外病变的治疗眼进展到视力丧失30个或以上的字母（视角增加四倍），而与此相比，未治疗眼中则为62%。¹⁰⁹

表3 治疗黄斑中心凹下CNV的随机对照临床试验的治疗效果

研究名称	患者数量	患者特征	治疗时期和频率	治疗眼		未治疗眼		入选后年数
				视力丧失15个字母或以上*	视力增加15个字母或以上*	视力丧失15个字母或以上*	视力增加15个字母或以上*	
ANCHOR (雷珠单抗)	423	平均年龄77岁；BCVA 为0.5~	每月注射一次，持续1	4% (只用雷珠单抗)	40% (只用雷珠单抗)	不适用 (所有患者都接受)		1

注射		0.0625; 总的病变大小≤5400 微米; 未曾进行过有可能使临床治疗的评价变得复杂的治疗 (包括维替泊芬治疗)	年。 在0天时给予维替泊芬治疗或假治疗, 然后根据FA判断需要时在第3、6、9或12个月治疗	0.5mg进行治疗) 6% (只用雷珠单抗0.3mg进行治疗) 36% (只用维替泊芬光动力治疗)	抗0.5mg进行治疗) 36% (只用雷珠单抗0.3mg进行治疗) 6% (只用维替泊芬光动力治疗)			
MARINA (雷珠单抗注射)	716	平均年龄77岁; BCVA 0.5~0.0625; 原发性或复发性CNV; 少量典型型或隐匿型并且无典型型CNV病变; 假定疾病最近有进展	每月一次注射, 持续2年	8% (0.3 mg) 10% (0.5 mg)	26% (0.3 mg) 33% (0.5 mg)	47%	4%	2
PIER (雷珠单抗注射)	184	平均年龄78岁; BCVA 0.5~0.0625; 原发性或复发性中心凹下CNV. 总 CNV面积 (典型型加隐匿型)占总病变大小 ≥50%; 少量典型型或隐匿型并且无典型型CNV, 只有当其符合假定的疾病进展的标准时。任何曾以维替泊芬 PDT或抗血管生成药物治疗的除外	每月注射一次, 共三次剂量。然后每3个月1次	17% (0.3 mg) 10% (0.5 mg)	12% (0.3 mg) 13% (0.5 mg)	51%	10%	1
TAP (维替泊芬光动力治疗)	609	平均年龄75岁; BCVA0.5~0.0625; 典型型CNV或隐匿型 CNV, 如果其病变的总面积>50%	在首次治疗后21个月的随诊中, 根据FA的发现可以考虑每3个月再次治疗	47% 41%†	8%	62% 69%†	4%	2
VIP (维替泊芬光动力治疗)	339	平均年龄75岁; 中心凹下CNV病变≤5400 μm, 并有隐匿性或无典型型CNV, BCVA至少为0.2, 有出血或进展的证据; 或者典型型CNV, 并且BCVA 至少为0.5	在首次治疗后24个月的随诊中, 根据FA的发现可以考虑每3个月再次治疗	54%	5%	67%	1%	2
VISION (派加他尼钠注射)[‡]	590	≥50岁; BCVA为0.5~0.625; 中心凹下CNV, 总病变面积≤12 视盘面积; IOP ≤23 mmHg	每6周注射1次, 共54周 (总共9次治疗); 然后再次随机分周注射1次, 直至96周 (总共8次注射)	45%	10%	59%	4%	2

ANCHOR = 抗VEGF抗体治疗年龄相关性黄斑变性中典型型为主的CNV；BCVA =最好矫正视力；CNV =脉络膜新生血管；FA = 荧光素眼底血管造影；MARINA = 抗VEGF抗体雷珠单抗治疗新生血管性AMD中少量典型型/隐匿型CNV试验；PDT =光动力疗法；PIER = 多中心、随机、双盲、以假注射为对照来了解雷珠单抗治疗伴有或不伴有典型型CNV的中心凹下新生血管患者的有效性和安全性的研究；TAP = 以光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性的研究；VIP =维替泊芬光动力疗法；

VISION = 在眼部新生血管中VEGF抑制的研究

* 定义为视角成倍增加。

† 典型型为主。

‡ 对以前或正在进行PDT研究的患者给予哌加他尼钠注射。



预防和早期发现

应当鼓励早期AMD患者和/或有AMD家族史的人进行定期散瞳检查眼底，以便尽早发现中度AMD。

[A: III] 建议对于一只眼已进展到中度或晚期AMD的患者给予AREDS中叙述的抗氧化和矿物质的治疗。

中期AMD患者处于视力丧失或进展为晚期AMD的危险增加之中，因此应当指导他们掌握发现CNV新症状的方法。也应当教育他们当有新症状时迅速地通知眼科医师，以便让他们确定这些症状是否来自于CNV，以便一旦有适应证时对他们开始治疗。 [A:III]

对于视力丧失或进展为晚期AMD的高危患者进行随诊检查会有以下好处：(1) 它们可以允许早期发现无症状、但可以治疗的新生血管性病变，这样可以提高治疗效果；(2) 对患者提供一个更新预防知识的机会；(3) 可以强调自身监测病情和快速评价新症状的需要。对于无AMD危险因素的患者也要进行综合眼部检查，年龄为40~54岁的患者每2~4年做一次；年龄为55~64岁患者每1~3年做一次，65岁及以上患者则需每1~2年做一次，这样可以提供合理的路径来发现具有视力丧失的危险因素的患者。¹¹³ 检查单眼近视力（阅读或应用Amsler表）的患者更可以发现由CNV引起的轻微的视力症状，增加了在可治疗期内发现CNV的可能性。患有新生血管性AMD的患者报告实质性生活质量的下降，增加了在日常生活的活动中需要他人帮助的需要，而且随着视力下降，这种情况还会进展。¹¹⁴ 早期发现和治疗AMD可以阻止视力的恶化，从而保存患者的生活质量和其独立性。

一个评估叶黄素和鱼油在预防晚期AMD进展中作用的临床试验正在进行之中。年龄相关性眼病研究2已经征集了4000名非新生血管性AMD，由双眼均有大的玻璃膜疣的患者或一眼为晚期AMD、对侧眼有大的玻璃膜疣的患者组成。这一试验的目标是评估食物中黄色素（叶黄素和玉米黄素）和/或 Ω -3长链多不饱和脂肪酸（二十二碳六烯酸，docosahexaenoic acid[DHA] 和 二十碳五烯酸，eicosapentaenoic acid[EPA])对晚期AMD进展的作用。有关这一试验的信息可以从网站<http://www.areds2.org>获得。AREDS的剂型将提供给所有的受试者，这是因为他们至少是中度AMD患者。在AREDS2中第二次随机试验将评估在AREDS剂型中不用和/或减少锌用量的可能性。



诊治过程

患者治疗效果的标准

判断患者治疗效果的标准是逆转或最大限度地减少患者视功能的丧失，以及提高视功能。

诊断

对具有提示为AMD症状和体征的患者所进行的初始检查应当包括成人综合眼部检查所有的内容，¹¹³ 特别要注意和AMD相关的方面。

病史

初次的病史询问应当包括下列方面：

- ◆ 症状^{115[A:II]}
 - ◆ 视物变形
 - ◆ 视力下降
- ◆ 药物和营养补充物^[B:III]
- ◆ 眼病史^{7, 116, 117 [B:II]}
- ◆ 全身病史^{7, 116, 117 [B:II]}（包括任何过敏反应）^{92, 105}
- ◆ 家族史，特别是AMD家族史^{63, 118 [B:II]}
- ◆ 社会史，特别是吸烟史^{24-28 [B:II]}

检查

- ◆ 应用立体活体显微镜进行黄斑部检查^[A:III]

通常，必须应用双目裂隙灯活体显微镜检查眼底，以便发现细微的CNV的临床线索。这些线索包括小的出血区、硬性渗出、视网膜下积液或色素上皮的隆起。

诊断试验

荧光素眼底血管造影

当患者主诉新的视物变形或有不能解释的视物模糊，和/或临床检查发现RPE或视网膜隆起、视网膜下出血、硬性渗出，或视网膜下纤维增生，以及有下列情况时，应当施行静脉注射荧光素眼底血管造影：^{109, 111, 112 [A:I]}

◆ 用于发现和确定CNV的范围、类型、大小和位置。并计算病变含有典型型CNV的百分比。如果考虑施行维替泊芬光动力疗法或激光光凝治疗术，血管造影图像也可以用作对直接治疗的指导

◆ 发现治疗后持续存在或复发的CNV

◆ 协助确定不能被临床检查结果所能解释的视力下降的原因

根据患者出现的新症状或眼部检查结果而怀疑有CNV时，应当进行荧光素眼底血管造影，其结果应当请具有处理新生血管性AMD患者经验的医师进行解释。^{109,111,112 [A:1]} 中心凹外或中心凹旁的病变可以快速扩展，导致不可逆的损伤；中心凹下的病变会逐步扩大，以至于任何治疗都会无效。^{119,120}

如果进行荧光素眼底血管造影，医师必须认识到与这项检查相关的潜在危险：^{121, 122} 可能会发生严重的并发症，包括死亡（发生率为1/200 000例）。每一个进行血管造影的机构应当有一个治疗或应急计划，并有一个明确的方案来将这些危险减少到最低程度，并能处理任何并发症。^[A:III]

相干光断层扫描检查

相干光断层扫描（OCT）在确定有无视网膜下液存在时以及记录视网膜变厚度中是有用的。¹²³ 相干光断层扫描提供了一种独特的能力，将视网膜的横切面的结构划分清楚，这是任何其它的影像学技术所不可能做到的，可以允许相当准确地了解结构的改变，有助于评估视网膜和RPE对治疗的反应。¹²⁴⁻¹²⁷ 相干光断层扫描的进展(如谱域OCT)可以允许增加分辨率。

眼底照像术

通常在进行血管造影时也拍摄立体彩色眼底像，这是由于眼底照像在发现眼底的标志物、评估神经视网膜和RPE的浆液性脱离、确定遮挡荧光或晚期不能确定来源的渗漏原因中是有用的。立体照像还可以作为晚期非新生血管性AMD的选择性患者以及治疗的患者进行随诊的基线资料。

吲哚青绿

吲哚青绿视频血管造影（ICG）是一项可以观察脉络膜循环的技术。这项检查在评价和治疗AMD的意义尚不明确。¹²⁸ 它可能在评价某些类型的AMD，如色素上皮脱离、边界不清的CNV，视网膜血管瘤样增生病变或息肉样脉络膜血管病变中是有价值的。^{81,129} 没有吲哚青绿造影，息肉样脉络膜血管病变可能会被被认为是新生血管性AMD, 特别在非洲裔或亚裔患者中。^{8,130}

治疗

处理AMD的选择包括观察、抗氧化维生素和矿物质补充物、玻璃体腔内注射抗VEGF药物、光动力疗法和激光光凝术。

应当劝说现在吸烟的患者停止吸烟，^{131,132 [A:1]} 这是因为已有观察性研究的资料支持吸烟与AMD之间的因果关系，^{24,25,27,28,133 [A:11]} 以及中止吸烟后对其它的健康问题也有相当的益处。研究已经发现医师停止吸烟的劝说对于想要退出吸烟的患者¹³¹来说是有用的动员，与长期的戒烟率的增加相关。¹³²

治疗的指征

表4A和4B中分别列出了非新生血管性和新生血管性AMD的评估和治疗计划。在雷珠单抗、贝伐单抗、哌加他尼钠、TAP、VIP、MPS和AREDS的文献中叙述了AMD治疗的标准和治疗技术。雷珠单抗和哌加他尼钠注射产品的说明书和其它文献讨论了玻璃体腔内注射的技术。^{92, 105, 134}

和大多数临床试验一样，所提到的AMD治疗的试验并没有对临床实践遇到的各种患者提出明确的处理指南。

应当与患者讨论治疗的风险、益处、并发症和替代的治疗，获得患者的知情同意。^{135 [A:111]}

下列的疗法正在通过随机的或非随机的临床试验进行评估。目前，尚无足够的证据来指导建议的治疗。

- ◆ 其它药物疗法，特别是另外的血管生成抑制剂
- ◆ 光动力疗法联合药物治疗
- ◆ 黄斑转位手术
- ◆ 维替泊芬光动力疗法并用玻璃体腔内注射糖皮质激素
- ◆ 镭放射治疗 (Cabernet 研究)

建议的治疗	符合治疗条件的诊断	随诊的建议	
		间期	试验
不用药物或手术治疗的观察 ^{1, 77, 136 [A:1]}	早期AMD (AREDS分类2)	如果无症状，可于6-24个月复查；或者如有新症状提示为CNV，则迅速进行检查 ^[A:111]	不需要眼底照像或荧光素眼底血管造影，除非出现症状 ^[A:1]
	晚期AMD并有双眼中心凹下地图样萎缩或盘状瘢痕	如果无症状，可于6-24个月复查，或者如有新症状提示CNV则快速进行检查 ^[A:111]	不需要眼底照像或荧光素眼底血管造影，除非出现症状 ^[A:1]
按AREDS中建议使用抗氧化维生素和矿物质补充物 ^{1 [A:1]}	中度AMD (AREDS 分类3)	如果无症状，可于6-24个月复查；或者如有新症状提示为CNV，则迅速进行检查 ^[A:111]	监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]
	一只眼为晚期AMD (AREDS分类4)		适时行眼底照像 如有水肿或CNV的其它体征和症状时施行荧光素眼底血管造影

AMD = 年龄相关性黄斑变性; AREDS = 年龄相关性眼病研究; CNV = 脉络膜新生血管

表4B 新生血管性AMD的治疗建议和随诊

建议的治疗	符合治疗条件的诊断	随诊的建议
按雷珠单抗文献中建议：雷珠单抗0.5 mg玻璃体腔内注射 ^{92 [A:1]}	中心凹下CNV	应当指导患者迅速报告提示为眼内炎的症状，包括眼疼或不适增加、眼红加重、视物模糊或视力下降、畏光加重或眼前浮游物增加 ^{92 [A:111]} 治疗后约4周复查；根据临床发现和经治眼科医师的判断进行随后的随诊 ^[A:111] 监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]
按发表的报告中所叙述的那样进行贝伐单抗玻璃体腔内注射 ^{94-98 [A:111]} 眼科医师应当就使用说明书外用药提供适当的知情同意。 ^{101 [A:111]}	中心凹下CNV	应当指导患者迅速地报告提示为眼内炎的症状，包括眼疼或不适的增加、眼红加重、视物模糊或视力下降、对光敏感增强或眼前浮游体数目增加 ^[A:111] 在治疗后大约4周回来复查；随后的随诊决定于经治医师的临床发现和判断 ^[A:111] 监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]
按派加他尼钠文献中建议的派加他尼钠0.3 mg玻璃体腔内注射 ^{137 [A:1]}	新的或复发的中心凹下CNV, 典型型为主的病变大小≤12个MPS 视盘面积 少量典型型或隐匿型CNV, 没有典型型病变, 总的病变大小 ≤12视盘面积, 与CNV相关的视网膜下积血累及总病变的大小≤50%, 和/或有脂质存在, 和/或患者在过去12周内丧失视力为15个或以上的字母	应当指导患者迅速地报告提示为眼内炎的症状，包括眼疼或不适的增加、眼红加重、视物模糊或视力下降、对光敏感增强或眼前浮游体数目增加 ^[A:111] 如有指征应每隔6个月复查一次 ^[A:111] 监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]
按TAP和VIP研究报告建议，进行以维替泊芬的光动力疗法 ^{138-141 [A:1]}	新的或复发性的中心凹下CNV, 其典型型成分大于病例的50%, 以及病变的最大线性直径≤5400 微米 视力小于0.4的隐匿型CNV或者如查CNV的面积<4 MPS视盘面积, 而且视力>0.4时, 可以考虑施行PDT	大约每3个月复查一次, 直至病情稳定, 如有指征进行再次治疗 ^[A:111] 监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]
按MPS报告中建议, 进行致热性激光光凝术 ^{109, 112, 136 [A:1]}	新的或复发性的中心凹外典型型CNV, 可以考虑对视乳头旁CNV进行治疗	治疗后大约2至4周回来进行荧光素眼底血管造影等检查, 然后 4至6周复查, 以后根据临床和荧光素血管造影的发现再进行复查 ^[A:111] 如有指征可进行再次治疗 监测单眼近视力(阅读/Amsler表) ^[A:111]

AMD = 年龄相关性黄斑变性; AREDS = 年龄相关性眼病研究; CNV = 脉络膜新生血管; MPS = 黄斑光凝研究; PDT = 光动力疗法; TAP = 以光动力疗法对年龄相关性黄斑变性的治疗; VIP = 维替泊芬光动力疗法

治疗的并发症

以下列出AMD的四种主要治疗方法的可能并发症。

玻璃体腔内药物疗法

◆ 雷珠单抗注射

- ◆ 眼内炎(在MARINA研究中, 2年的累积发生率 $\leq 1.0\%$; 在ANCHOR研究中1年发生率 $< 1.0\%$)
- ◆ 视网膜脱离(在头一年治疗期间, 治疗病例中发生率 $< 0.1\%$)^{142,143}
- ◆ 对晶状体外伤性损伤(头一年治疗期间, 治疗病例中发生率为 0.1%)^{142,143}

除了上述的不良事件之外, 雷珠单抗注射的治疗组与对照组相比, 经常报告的其它不良事件有: 在注射后60分钟内出现结膜出血、眼疼、玻璃体浮游物、眼压升高, 以及眼内炎症。在ANCHOR和MARINA试验的第一年内, 心肌梗死和中风的发生率在 0.5 mg 组比对照组高(分别为 2.9% 和 1.3%); 这些差别没有统计学意义, 在2年随诊时就不明显了。^{142,143}

◆ 贝伐单抗注射

- ◆ 由于研究的随诊时间短, 不同的研究随诊时间不同, 以及报告所用的标准不同, 因而报告的安全性资料是有限的
- ◆ 报告了眼部不良事件, 包括细菌性眼内炎(0.16%)、牵拉性视网膜脱离(0.16%)、葡萄膜炎(0.09%)、孔源性视网膜脱离(0.02%)和玻璃体积血(0.16%)¹⁴⁴

CATT研究只有有限的统计学把握度来确定与治疗相关的不良事件的任何差异。在治疗一年时, 在使用两种药物后受试者发生死亡、动脉栓塞或静脉栓塞事件的发生率的差异没有统计学意义。与使用雷珠单抗的患者相比较, 在以贝伐单抗治疗的患者中发生严重全身不良事件要稍高一些(24% 与 19% , $P = 0.04$)。⁹⁸

◆ 哌加他尼钠注射¹³⁷

- ◆ 眼内炎(在头一年治疗期间, 治疗病例中发生率为 1.3%)
- ◆ 对晶状体外伤性损伤(在头一年治疗期间, 治疗病例中发生率为 0.6%)
- ◆ 视网膜脱离(在头一年治疗期间, 治疗病例中发生率为 0.7%)
- ◆ 过敏/过敏样反应, 包括血管性水肿(极少; 在FDA批准后有报告)

除了上述的不良事件之外, 哌加他尼钠注射治疗组与对照组相比, 经常报告的其它不良事件有眼疼、玻璃体浮游物、点状角膜炎、玻璃体混浊、白内障、前房炎症、视力紊乱、眼部分泌物和角膜水肿。¹³⁷

维替泊芬光动力疗法

- ◆ 在 1% 至 4% 的患者中, 治疗一周内发生严重的视力丧失, 可能会是永久性的¹³⁸⁻¹⁴⁰
- ◆ 在静脉注射处出现外渗
- ◆ 1% 至 2% 患者在药物滴注时发生自发性背疼¹³⁸⁻¹⁴⁰
- ◆ 在少于 3% 的患者中发生光敏反应¹³⁸⁻¹⁴⁰ (避免阳光的直接照射可以预防这种情况)

维替泊芬对于患有卟啉病, 已知有过敏性疾病或对药物过敏的人是禁用的。对于肝功能不良, 以及怀孕和哺乳者, 或儿童的使用应当仔细地考虑, 这是因为在发表的报告中没有对这些人进行过研究。

致热性激光光凝术

- ◆ 治疗后严重视力下降，可能是永久性的
- ◆ Bruch膜破裂，伴有视网膜下或玻璃体积血
- ◆ 视网膜色素上皮层的撕裂
- ◆ 在治疗中心凹旁新生血管时击中黄斑中心凹。

在有或没有视力下降情况下，原先存在的暗点的引入或扩大并不是致热性激光光凝术的并发症；它是可以预计的治疗副作用。同样，CNV的复发或持续存在，或者在适当的致热性激光术后发生新的CNV和进一步视力下降常常是疾病发展过程所造成的结果，并不是并发症。必须在治疗前对患者及其家庭强调这些实际情况。^[A:III]

大剂量抗氧化和锌补充物

◆ β -胡萝卜素

- 皮肤颜色变黄(8.3%与6.0%， $P=0.008$)¹
- 对于目前正在吸烟者和在一年内戒烟者有增加发生肺癌的危险^{88, 89}

◆ 锌

- 增加因生殖泌尿系疾病而住院的机率(以锌治疗眼中机率为7.5%，而不用锌治疗的对照组中则为4.9%，两者比较的 $P=0.001$)¹
- 铜缺乏性贫血(同时给予铜是必须的)

当考虑长期应用补充剂时，一些人有可能有理由避开AREDS评估的补充物中一种或多种成分。因为潜在的副作用，例如增加可能需要住院的生殖道泌尿道情况的发生率，应当由患者的初级保健医师复核一下AREDS建议使用的大剂量的抗氧化维生素和矿物质。

随诊

了解病史和进行检查已被建议为随诊的内容。表4A和4B列出了推荐的随诊间隔时间。

病史

随诊时应考虑询问下列各项：

- ◆ 症状，包括视力下降和视物变形^{115[A:II]}
- ◆ 使用药物和营养补充剂的改变^[B:III]

◆ 全身和眼病史的改变^{7,11 6, 117 [B:III]}

◆ 社会史的改变（如吸烟）^{24, 28 [B:II]}

检查

随诊时进行的检查应该包括下列各项：

◆ 视力^[A:III]

◆ 立体活体显微镜检查眼底^[A:III]

随诊检查时需要进行的检查与“诊断”中所列的检查是相同的，治疗计划与“治疗”中叙述的相同。

新生血管性AMD治疗后随诊

除了上述建议之外，接受雷珠单抗、贝伐单抗或哌加他尼钠注射治疗，维替泊芬光动力疗法，或致热性激光光凝术治疗的患者应当定期以活体显微镜来检查眼底。^[A:III] 相干光断层扫描检查、^{123 [A:III]} 荧光素眼底血管造影^{109, 111, 112 [A:I]} 和眼底照像^[A:III] 对于发现渗出的体征是有用的，应当在有临床指征时应用。

以雷珠单抗注射治疗的患者应当在治疗后4周左右进行随诊检查。^{145 [A:III]} 随后的随诊决定于经治眼科医师的临床发现和判断。以贝伐单抗注射治疗的患者应当在治疗后4周左右进行随诊检查。^[A:III] 以哌加他尼钠注射治疗的患者应当在治疗后6周左右进行随诊检查。^[A:III]

根据经治的眼科医师的临床发现和判断，当有指征时应当进行相干光断层扫描检查、荧光素眼底血管造影检查。^[A:III] 应当指导治疗的患者报告眼内炎的症状，并且要迅速地接受再检查。^[A:III]

在以维替泊芬进行光动力疗法治疗中心凹下CNV时，至少在2年内每隔3个月进行一次随诊检查和荧光素眼底血管造影检查。^{138, 139}

对侧眼

对于单眼患病的患者，没有CNV的对侧眼仍有发生晚期AMD的高度危险。¹⁴⁶ 如果服用AREDS推荐的补充物，可以在5年内显著地降低晚期AMD的发生率。¹ 应当告知患者即使没有症状也要定期检查视力和请眼科医师检查；但是如果出现任何新的或明显的视力症状时，就应当尽快就诊。^[A:III] 极端高危患者（如一眼有晚期AMD，对侧眼有大玻璃膜疣并有视网膜色素上皮层的改变）需要进行更为频繁的复查，以便在可治疗阶段发现无症状的CNV。

医疗提供者

临床医师的辅助人员应该关注那些有提示为AMD新症状的患者（如新的视力下降、视物变形或暗

点)，给予尽快检查。^[A:III] 眼科医师实施大部分检查和全面的治疗，一些资料的收集可以在眼科医师监督下由其他经过训练的人员进行。

医师质量报告系统

2007年由国家医疗照顾制和公共医疗补助制服务中心发起的医师质量报告系统，鼓励对各种临床工作采用临床行为的测量措施来提高医疗质量。在2011年该项目对AMD的测量是散大瞳孔后进行黄斑部检查，包括记录有无黄斑增厚或出血，以及AMD的严重程度。¹⁴⁷

咨询/转诊

应当对所有AMD患者就疾病的预后、与他们眼部和功能状况相适应的治疗的潜在价值进行宣教。

^[A:III] 应当告诉患者虽然丧失中心视力很常见，但是完全丧失视力是极为罕见的。要肯定地告诉AMD患者使用眼睛并无害处，也可以告诉患者有关光线和其他因素对眼睛的影响尚未确定。

知情同意的过程应当包括讨论治疗和替代治疗的风险和益处。说明书外应用贝阙单抗治疗新生血管性AMD也应当括在讨论之中；有关的信息和同意的表格可从眼科互助保险公司（Ophthalmic Mutual Insurance Company）获取。¹⁰¹

视觉康复可以恢复机体的能力，^{148 [A:1]} 可以将视功能下降的患者转诊给视力康复和社会服务机构。^{149 [A:III]} 与AMD相关的严重视力下降的患者在转诊给视力康复治疗时往往有不切实际的期望。特殊的光学或电子放大镜、强光和其他辅助阅读设施可以帮助患者更有效地阅读，但不如其患AMD之前的状态。对于视觉康复的更多信息，包括供患者使用的一些资料可在网站 <http://www.aao.org/smartsight> 获取。

视力丧失会增加经常跌倒的风险。^{114,150} 严重的中心视力的丧失往往伴有忧郁和视觉幻想(Charles Bonnet综合征)。应当对患有Charles Bonnet综合征的患者和他们的家庭成员告知视觉症状的出现并不少见，它不是精神错乱或神智不清的体征。眼科医师可以询问临床忧郁的症状，并且在合适的时候建议患者寻求专业的指教，因为忧郁可能会超过AMD引起的痛苦。¹⁵¹



附录1. 眼保健服务质量的核心标准

提供高质量的保健服务，
是医师的最高道德责任，
也是公众信任医师的基础。

美国医学会理事会，1986年

所提供的高质量眼保健服务的方式和技术应当与患者的最大利益相一致。下述的讨论将说明这种保健服务的核心成分。

首先，也是最重要的一点，眼科医师是一名医师。正因为如此，眼科医师显示出对每个人的同情和关心，并能够应用医学科学和高超的医疗技术来帮助患者减轻焦虑和病痛。眼科医师通过接受培训和继续教育不断地努力发展和维持最可行的技术来满足患者的需要。眼科医师根据患者的需求来评估他们的技术和医学知识，并且依此来做出相应的反应。眼科医师也保证有需求的患者直接获得必要的保健服务，或者将患者转诊到能够提供这种服务的恰当的人和设施那里，他们支持促进健康以及预防疾病和伤残的活动。

眼科医师认识到疾病将患者置于不利的依赖状态。眼科医师尊重他们的患者的尊严和气节，而不会利用患者的弱点。

高质量的眼保健服务具有许多属性，其中最显著的是以下几点：

◆ 高质量保健的本质是患者与医师之间富有意义的伙伴关系。眼科医师应当努力与他们的患者进行有效的交流，仔细地倾听患者的需求和担忧。反过来，眼科医师应当就患者疾病的需求和预后、适当的治疗措施来教育患者。这样可以保证在做出影响患者的处理和护理决定时，患者能够实质性参与（应当与患者特有的体力、智力和情绪状态相适应），使他们在实施他们同意的治疗计划时具有良好的主动性和依从性，从而帮助他们减少担心和忧虑。

◆ 眼科医师在选择和适时地采用恰当的诊断和治疗措施时，以及确定随诊检查的频率时，会根据患者情况的紧急与否和性质，以及患者的独特需要和愿望，来应用他们最好的判断做出决定。

◆ 眼科医师应当只是实施他们已经接受过恰当训练、有经验和有资格实施的操作，或者当有必要时，根据患者问题的紧急程度，以及其他替代的医疗提供者可利用和可及的状况，在其他人员的帮助下实施这些操作。

◆ 应保证患者能够连续地接触到所需要的和恰当的下述的眼保健服务。

◆ 眼科医师应当及时、恰当地治疗患者，而且他们本身也具有提供这种服务的能力。

- ◆ 手术的眼科医师应当具有对患者施行恰当的术前和术后处理的适当能力和准备。
- ◆ 当眼科医师不便或无法为他的患者服务时，他应当提供适当的替代的眼保健服务，并且要有适当的机制让患者知晓这种保健和方法，以便患者能够获得而加以利用。
- ◆ 眼科医师可以根据转诊是由于患者的需要，转诊是及时和恰当的措施，以及接受转诊的医师是有资格胜任，并具有可及性和可利用的基础上，将患者转诊给其他的眼科医师。
- ◆ 眼科医师可以就眼部和其他内科或外科的问题寻求适当的咨询和会诊。可以根据他们的技术、能力和可及性来推荐会诊者。他们必须尽可能地获得完整和准确的有关问题的资料，以便提供有效的建议或干预，并能做到恰当的和及时的回应。
- ◆ 眼科医师应当保持完整和准确的医疗记录。
- ◆ 在适当的请求下，眼科医师能够提供自己的完整和准确的患者病历。
- ◆ 眼科医师定期和有效地复习会诊和实验室检查的结果，并且采用适当的行动。
- ◆ 眼科医师和帮助他们提供眼保健服务的人员应当具有证明他们身份和职业的证件。
- ◆ 对于那些治疗无效而又没有进一步治疗方法的患者，眼科医师应当提供适当的专业方面的支持、康复咨询和社会服务机构，当有适当和可及的时机时，应当给予转诊。
- ◆ 在进行治疗和实施侵入性诊断试验之前，眼科医师通过收集相关的历史资料和施行相关的术前检查，来熟悉患者的情况。另外，他通过准确和诚实地提供有关诊断、治疗方法和替代治疗的性质、目的、危险、益处和成功的可有性，以及不进行治疗听危险和益处的相关信息，也能使患者对治疗的决定充分知情。
- ◆ 眼科医师应当谨慎地采用新技术（例如药物、装置、手术技术），要考虑到这些新技术与现有的替代治疗相比其价格是否合适，是否有潜在的益处，以及所显示出来的安全性和有效性。
- ◆ 眼科医师通过对照已确定的标准，来定期地复习和评估他个人的相关行为，以及恰当地改变他的医疗实践和技术，来提高他提供的眼保健的质量。
- ◆ 眼科医师应当利用恰当的职业渠道，通过与同行交流临床研究和医疗服务中所获得的知识来改进眼保健服务。这些包括向同行警示少见的病例，或未曾预料的并发症，以及与新药、新装置和新技术相关的问题。
- ◆ 眼科医师以恰当的人员和设备来处理需要立即关注的眼部和全身的可能并发症。
- ◆ 眼科医师也要提供经济上合理的眼保健服务，而且不与已经接受的质量标准相冲突。

修改：理事会

批准：理事会

1988年10月12日

第二次印刷：1991年1月

第三次印刷：2001年8月

第四次印刷：2005年7月



附录2. 诊断和治疗的主要建议的总结

诊断

对具有提示为AMD症状和体征的患者所进行的初始检查应当包括成人综合眼部检查所有的内容，

¹¹³ 特别要注意和AMD相关的方面。

病史

初次的病史询问应当包括下列方面：

- ◆ 症状¹¹⁵[A:II]
 - ◆ 视物变形
 - ◆ 视力下降
- ◆ 药物和营养补充物^[B:III]
- ◆ 眼病史^{7, 116, 117}[B:II]
- ◆ 全身病史^{7, 116, 117} [B:II] (包括任何过敏反应)^{92, 105}
- ◆ 家族史，特别是AMD家族史^{63, 118} [B:II]
- ◆ 社会史，特别是吸烟史²⁴⁻²⁸ [B:II]

检查

- ◆ 应用立体活体显微镜进行黄斑部检查^[A:III]

治疗

处理AMD的选择包括观察、抗氧化维生素和矿物质补充物、玻璃体腔内注射抗VEGF药物、光动力疗法和激光光凝术。

应当劝说现在吸烟的患者停止吸烟，^{131, 132} [A:I] 这是因为已有观察性研究的资料支持吸烟与AMD之间的因果关系，^{24, 25, 27, 28, 133} [A:II] 以及中止吸烟后对其它健康问题也有相当的益处。研究已经发现医师停止吸烟的劝说对于想要停止吸烟的患者¹³¹来说是有用的动员，与长期的戒烟率的增加相关。¹³²

正文中表4A和4B中分别列出了非新血管性和新生血管性AMD的评估和治疗计划。

应当患者讨论治疗的风险、益处、并发症和替代的治疗，获得患者的知情同意。¹³⁵ [A:III]

随诊

了解病史和进行检查已被推荐为随诊的内容。正文中表4A和4B列出了推荐的随诊间隔时间。

病史

随诊时应考虑询问下列各项：

- ◆ 症状，包括视力下降和视物变形^{115 [A:III]}
- ◆ 使用药物和营养剂的改变^[B:III]
- ◆ 全身和眼病史的改变^{7, 116, 117 [B:III]}
- ◆ 社会史的改变（如吸烟）^{24-28 [B:II]}

检查

随诊时进行的检查应该包括下列各项：

- ◆ 视力^[A:III]
- ◆ 立体活体显微镜检查眼底^[A:III]。

新生血管性AMD治疗后随诊

除了上述建议之外，接受雷珠单抗、贝伐单抗或哌加他尼钠注射治疗，维替泊芬光动力疗法，或致热性激光光凝术治疗的患者应当定期以活体显微镜来检查眼底^[A:III]。相干光断层扫描检查、^{123 [A:III]} 荧光素眼底血管造影^{109, 111, 112 [A:I]} 和眼底照像^[A:III]对于发现渗出的体征是有用的，应当在有临床指征时应用。

以雷珠单抗注射治疗的患者应当在治疗后4周左右进行随诊检查。^{145 [A:III]} 随后的随诊决定于经治眼科医师的临床发现和判断。以贝伐单抗注射治疗的患者应当在治疗后4周左右进行随诊检查。^[A:III] 以哌加他尼钠注射治疗的患者应当在治疗后6周左右进行随诊检查。^[A:III]

根据经治眼科医师的临床发现和判断，当有指征时应当进行后续的检查、相干光断层扫描检查和荧光素眼底血管造影检查。^[A:III] 应当指导治疗的患者报告眼内炎的症状，并且要迅速地接受再检查。^[A:III]

在以维替泊芬进行光动力疗法治疗中心凹下CNV时，至少在2年内每隔3个月进行一次随诊检查和荧光素眼底血管造影检查。^{138, 139}

咨询/转诊

应当对所有AMD患者就疾病的预后、与他们眼部和功能状况相适应的治疗的潜在价值进行宣教。

[A:III]

视力康复可以恢复功能的能力，^{148 [A:1]} 可以将视功能下降的患者转诊给视力康复和社会服务机构。

^{149 [A:III]} 对于视觉康复的更多信息, 包括供患者使用的一些资料可在网站

<http://www.aao.org/smartsight>获取。



附录3. 新生血管性AMD治疗的临床试验

雷珠单抗

基于三个随机对照临床试验, 2006年6月联邦药品管理局 (FDA) 批准了雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗各种亚型的新生血管性黄斑变性 (AMD)。MARINA研究征集了716名患有少量典型型及隐匿型病变的患者; 治疗组在24个月内得到了总数为平均22次的雷珠单抗的注射 (0.3 mg或0.5 mg)。ANCHOR研究征集了423名主要为典型型病变的患者, 比较雷珠单抗注射与维替泊芬光动力疗法 (PDT) 的效果; 已有治疗后12个月的资料可以利用。治疗组中患者获得每月0.3 mg或0.5 mg 雷珠单抗注射一次。PIER研究征集了184名有或没有典型型成分的患者; 治疗的患者接受雷珠单抗注射 (0.3 mg或0.5 mg), 每月一次, 连续三次, 接着每三个月注射一次。FDA建议的雷珠单抗的剂量是0.5 mg, 玻璃体腔内注射, 每月一次。

MARINA和ANCHOR研究中, 在治疗12个月时, 大约95%接受雷珠单抗注射的患者维持着他们的视力, 定义为视力的丧失少于15个字母, 而与此相比, 在对照组患者中则只有62%。在24个月时, 在MARINA研究中90% 的接受治疗的患者丧失视力少于15个字母, 33%的患者增加视力为15个或以上的字母 ($P < 0.01$)。在ANCHOR研究中, 接受雷珠单抗注射的患者中96%的人在治疗后12个月时维持视力, 而与此相比在维替泊芬光动力疗法组中只有64%。以雷珠单抗注射治疗组中40%患者的视力增加15个或以上字母, 与此相比在维替泊芬光动力疗法组中只有6% ($P < 0.01$)。在PIER研究中, 以雷珠单抗注射治疗的患者在开始时视力有所提高, 然后以平均来说丧失了视力, 回复到12个月基线水平。

哌加他尼钠

2004年12月, 根据眼部新生血管临床研究 (VISION) 中的VEGF抑制研究所得的结果, FDA批准了哌加他尼钠玻璃体腔内注射治疗各种亚型的新生血管性AMD。VISION临床试验设计为两个同时进行的随机双盲临床试验; 1208 名患者的一只眼获得哌加他尼钠注射 (0.3 mg, 1.0 mg或3.0 mg), 或者假注射, 每6周一次, 总共48周。¹³⁷ 试验纳入的患者为50岁或以上, 他们患有与AMD相关的中心凹下脉络膜新生血管 (CNV), 研究眼的最好矫正视力为0.5~0.0625。CNV包括典型型、少量典型型和隐匿型的类型。在这一试验中征集的患者可被允许在研究开始之前进行一次维替泊芬光动力治疗, 在整个研究过程中可以在研究者慎重考虑下进行任何次数的维替泊芬光动力治疗。这一研究方案保证哌加他尼钠能用于已经接受过通常治疗的患者。在两个临床试验中, 以0.3 mg哌加他尼钠注射的治疗组在治疗后一年时其主要的有效性终点显示出有统计学意义的结果。一般来说, 以0.3 mg哌加他尼钠注射治疗的患者和假注射组患者都继续体验到视力的丧失。然而, 哌加他尼钠治疗组的视力下降率要比假注射组慢。70%的哌加他尼钠注射的患者 (0.3 mg, $n = 294$) 丧失的视力小于15个字母, 而相比之下对照组 ($n = 296$) 中则为55%

($P < 0.001$)。10%以哌加他尼钠注射治疗的患者(0.3 mg, $n = 294$)有严重的视力丧失(丢失30个字母或以上), 而对照组($n = 296$)中则为22% ($P < 0.001$)。这种有益的作用可见于所有类型的新生血管患者。

维替泊芬光动力疗法

维替泊芬光动力疗法已由FDA批准用于治疗典型型为主的中心凹下CNV。维替泊芬光动力疗法研究中(Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]),^{138,139} 在随机试验后1年和2年时治疗的益处是明显的。在这一试验中, 中心凹下病变最大线性直径大至5400微米的患者也征集在内, 随机试验前的视力约为Snellen相似值的0.5~0.1。以治疗组为整体可以看到治疗的益处。在24个月检查时, 402名以维替泊芬治疗的患者中213名(53%)丧失的视力少于15个字母, 而安慰剂治疗组207名中只有78名(38%)丧失视力少于15个字母($P < 0.001$)。对于基线时典型型为主的病变(典型型CNV的面积至少为整个病变的50%)的亚组分析中, 在治疗后24个月时, 159名以维替泊芬治疗的患者中94名(59%)丧失视力小于15个字线, 83名以安慰剂治疗的患者中只有26名(31%)丧失的视力小于15个字母($P < 0.001$)。对于基线时少量典型型病变(典型型CNV病变占整个病变的不到50%, 但大于0%)分析中, 没有注意到视力的差别有统计学意义。^{138,139} 基于这些亚组分析, 虽然在各组中都有治疗的益处, 但是建议对典型型为主的病变进行治疗。

维替泊芬光动力疗法(VIP)研究表明在隐匿型但不是典型型中心凹下病变并假定其在近来有疾病进展的眼中能够减少中度和重度视力丧失的危险, 特别是病变相当较小时 (<4个黄斑光凝研究[MPS]的视盘面积)或当视力相当较低时(Snellen相似值小于0.4)。¹⁴⁰ 治疗后24个月时, 在29%维替泊芬治疗眼中和47%的安慰剂治疗眼中视力丢失30个字母(6行)或以上($P = 0.004$)。

应当注意到, 虽然TAP研究和VIP研究二者都是由熟悉从隐匿型到典型型CNV特征谱的荧光素眼底血管造影的视网膜专科医师施行的, 但是在这两个研究中所征集的对象并没有符合入选的需要。这就表明区分各种病变的困难程度。作为治疗指南需要考虑的另一个因素是病变的大小。¹⁴¹ 例如, 从TAP研究和VIP研究中进行的光动力治疗后病变大小与治疗结果的分析提示, 在小的少量典型型病变可以减少视力丧失的危险。¹⁵²

致热性激光凝术

在MPS中进行了致热性激光光凝术的研究, MPS是一个随机对照多中心研究, 来评估治疗CNV的效果。¹⁰⁹⁻¹¹² 光凝治疗后大部分CNV的复发发生于治疗后的头一年内, 在之后的3~4年中病变缓慢增加。MPS报告五年的持续存在/复发率在中心凹外CNV研究中为54%, 中心凹旁CNV研究中4~5年的持续存在/复发率为78%, 中心凹下病变的3年持续存在/复发率为56%。在中心凹外和中心凹CNV激光治疗后多于90%的复发发生于中心凹旁。^{109,110,112} 在伴有或不伴有视力下降的情况下, 引入视野的暗点或原先已有的暗点的扩大,

是光凝术的立即和永久的作用。

因为与激光光凝术相关的视力丧失(82%的治疗患者最终的视力小于0.1),光凝治疗已经不再是中心凹下新生血管的首选治疗。



词汇表

Advanced age-related macular degeneration (advanced AMD): 晚期年龄相关性黄斑变性 (晚期AMD): 是年龄相关性黄斑变性中最严重的一种类型, 定义为累及黄斑中央部(中心凹)的地图样萎缩或有脉络膜新生血管。

Age-Related Eye Study (AREDS): 年龄相关性眼病研究: 一项前瞻性、多中心的随机临床试验, 设计用于评定年龄相关性白内障和黄斑变性的自然病程和危险因素, 以及抗氧化药物和矿物质对这两种疾病的作用。

Age-Related Eye Study 2 (AREDS 2): 年龄相关性眼病研究: 一项正在进行中的前瞻性、多中心随机临床试验, 征集了4000名受试者, 设计用来评估口服大剂量黄斑叶黄素(叶黄素和玉米黄素)补充物和/或 Ω -3长链多不饱和脂肪酸(廿二碳六烯酸[DHA]和二十碳五烯酸[EPA])鱼油对AMD和白内障的治疗效果。对所有受试者都将提供AREDS补充物。进行第二次随机来评估在AREDS的配方中去除 β 胡萝卜素和减少锌的水平的可能性。随机的时间要超过5年。

Age-related macular degeneration (AMD): 年龄相关性黄斑变性: 对此名词尚无普遍接受的定义。疾病的特点是有玻璃膜疣和RPE的变化, 还有与脉络膜新生血管相关的眼底异常, 通常发生于65岁以上的人中。患眼的视力变化范围很大, 可以是正常的直至严重损伤。

AMD: 见年龄相关性黄斑变性。

Amsler grid: Amsler方格表: 这是一个有中心注视点的图表。要求患者在注视中心点时, 通过询问患者来评估其视野中看到的方格有无改变, 以此了解有无早期视物变形的体征。

ANCHOR Study: ANCHOR 研究: 在AMD研究中抗VEGF抗体(雷珠单抗)治疗典型型为主的CNV。

Apheresis: 血浆分离置换法: 使用膜差异滤过的血浆分离置换法是一种血浆置换的方式, 已对其进行用于治疗AMD的研究。在美国对这一疗法的临床研究已经中止 (NCT00460967; <http://www.clinicaltrials.gov>)。

AREDS: 见年龄相关性眼病研究。

Bevacizumab (Avastin): 贝伐单抗: 贝伐单抗是一种全长的单克隆抗体, 可与VEGF所有的同型相结合, FDA已批准其静脉注射用于治疗转移性结肠癌、转移性乳腺癌和非小细胞肺癌。

Cabernet study: Cabernet研究: 以 β 镥90放射治疗和雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的研究。

脉络膜新生血管(CNV): 是“视网膜下或脉络膜新生血管膜”的同义词。这些是从脉络膜毛细血管中发

出的血管，穿过Bruch膜生长，进入视网膜色素上皮和/或视网膜下的空间。

Choroidal neovascularization: 典型型脉络膜新生血管: 在荧光素眼底血管造影早期显示脉络膜新生血管是一个明亮的、划界的高荧光区，在造影晚期为神经视网膜下空间有进行性的染料积聚。

CNV: 见脉络膜新生血管。

DA: 见视盘面积。

DENALI study: DENALI 研究: SUMMIT研究的一部分，这一研究比较联合应用雷珠单抗和维替泊芬光动力疗法与单独应用雷珠单抗的治疗效果。

Disc area (DA): 视盘面积: 如黄斑光凝研究所定义的那样，它是一个直径1.5毫米（1500微米）的环形区域，面积等于1.77平方毫米。用不同眼底照像相机所照出的像片中这一区域并不相同。

Disciform scar: 盘状瘢痕: 为视网膜下纤维血管组织，通常在几年之内纤维化逐步加重，常是脉络膜新生血管的最终表现。

Drusen: 玻璃膜疣: 视网膜色素上皮层的基底膜水平的黄色病变。它们是眼底镜下和组织学中AMD的标志物。如果它们的直径小于63微米就被为是小玻璃膜疣，直径大于或等于63微米及小于或等于125微米为中等大小玻璃膜疣，直径大于125微米的玻璃膜疣为大玻璃膜疣；如果玻璃膜疣的边界不清楚则为软性玻璃膜疣。

Extrafoveal choroidal neovascularization: 中心凹外脉络膜新生血管: 黄斑光凝研究中定义为距离中心凹无血管区中心200微米外的脉络膜新生血管膜。

Foveal avascular zone: 中心凹无血管区: 一个直径通常是300-500微米的、以中心凹为中心的无视网膜血管区，又称无毛细血管区。

Geographic atrophy: 地图样萎缩: 一个或多个划界（边界清楚）的RPE萎缩区（有时是脉络膜毛细血管萎缩区）。玻璃膜疣通常在这些区域的周边，并有环绕的色素堆积区。这是累及中心凹的晚期AMD的一种类型。

ICD-9: 国际疾病和相关健康问题的统计分类。第九版。

Justafoveal choroidal neovascularization: 中心凹旁脉络膜新生血管: 黄斑光凝研究中定义为距离中心凹无血管区中心1-199微米、尚未涉及中心、划界的CNV。

LEVEL study: LEVEL 研究: 在最近的治疗后病情得到改善的新生血管性AMD患者中应用哌加他尼钠作为维持治疗的安全性和有效性的研究。

Macular photocoagulation study (MPS): 黄斑光凝研究: 一个系列性的前瞻性、随机、多中心临床试验，用于确定激光光凝术对AMD、眼组织胞浆菌引起的和特发性CNV的治疗作用。

Macular translocation: 黄斑转位术: 一种用于将神经视网膜从损伤的视网膜色素上皮层转移到另外一个较完整的视网膜色素上皮层区域的手术。

MARINA study: MARINA 研究: 在新生血管性AMD的治疗中，一个以抗VEGF抗体雷珠单抗治疗的少量典型型/隐匿型CNV的临床研究。

Mont Blanc study: Mont Blanc研究: SUMMIT研究的一部分，这一欧洲的临床试验比较联合使用雷珠单抗和维替泊芬光动力疗法与单用雷珠单抗的效果。

MPS: 见黄斑光凝研究。

Neovascular macular degeneration: 新生血管性黄斑变性: 表现为CNV和/或与视网膜色素上皮层脱离相关的视网膜下浆液性积液、渗出和/或出血的一种病变。

Occult choroidal neovascularization: 隐匿型脉络膜新生血管: 荧光素眼底血管造影的特点是纤维血管性视网膜色素上皮层脱离和/或晚期不明来源的渗漏。它也指荧光素眼底血管造影时边界不清或不能划界的CNV。

OCT: 见相干光断层扫描检查。

Optical coherence tomography: 相干光断层扫描检查: 一种通过测量回声时间的延迟和背景反光强度的非侵入性眼内组织成像技术。所得到的影像可以提供近似于组织学检查那样详细程度的高分辨率、横切面的组织图像。

PDT: 见光动力疗法。

PED: 见色素上皮脱离。

Pegaptanib sodium(Macugen): 哌加他尼钠: 能与血管内皮生长因子的特殊的同型(VEGF₁₆₅)相结合的化合物，从而阻断其活性。它通过玻璃体腔内注射给药。

Persistent choroidal neovascularization: 持续存在的脉络膜新生血管: 黄斑光凝研究中定义为激光治疗后6周内荧光素眼底血管造影显示CNV仍然存在，其通常在原先的位置，但也可能不是总在原先的位置。

Photodynamic therapy (PDT): 光动力疗法: 治疗CNV的一种方法，包括两个步骤：全身给予光敏药物，随后对黄斑病变进行非致热性的光照射。

PIER study: PIER研究: 在并有或没有典型型CNV的中心凹下新生血管患者中了解雷珠单抗治疗的有效性和安全性的IIIb期的多中心随机双盲以假注射为对照的临床试验。

Pigment epithelial detachment (PED): 色素上皮脱离: 视网膜色素上皮下液体积聚(浆液性RPE脱离)

或积血（出血性RPE脱离）。相关的CNV通常见于老年患者和/或有玻璃膜疣的患者。另外一种类型是纤维血管性色素上皮脱离，是隐匿型CNV的一种类型。

Polypoidal choroidopathy: 息肉样脉络膜病变: 以多发和复发为特征的血清血液样(serosanguineous) RPE脱离，它常常类似于AMD中的出血性脱离。

Predominantly classic lesion: 典型型为主的病变: CNV中典型型的CNV病变占整个病变面积的50%以上。

Ranibizumab (Lucentis): 雷珠单抗: 一种重组的人源化的免疫球蛋白κ 同型的治疗性抗体片断，可以结合和抑制VEGF-A的生物学活性。

RAP: 见视网膜血管瘤样增生。

Recurrent choroidal neovascularization: 复发的脉络膜新生血管: 黄斑光凝研究中定义：激光治疗6周后荧光素眼底血管造影表明还存在CNV，位置通常在原来治疗的瘢痕区周边部。

Retinal angiomatous proliferation (RAP): 视网膜血管瘤样增生: 其特点为可以存在于视网膜内、视网膜下或脉络膜新生血管的黄斑旁区域的视网膜毛细血管增生。

Retinal pigment epithelial (RPE) abnormalities: 视网膜色素上皮异常: 视网膜色素上皮-Bruch膜复合体的异常，导致为脱色素和/或高色素的形态。它的极端类型是地图样的萎缩。

RPE: 见视网膜色素上皮的异常。

Severe visual loss: 严重的视力丧失: 视角扩大四倍或以上（如从0.1到0.25 或更差，或0.4到0.1 或更差）。

Subfoveal choroidal neovascularization: 中心凹下脉络膜新生血管: 中心凹无血管区下的CNV。

SUMMIT: 为两个研究，在北美称为Denali研究，在欧洲称为Mont Blanc研究，比较联合应用雷珠单抗和维替泊芬光动力疗法和单用雷珠单抗的效果。

TAP study: TAP 研究: 光动力疗法治疗年龄相关性黄斑变性研究。

Vascular endothelial growth factor (VEGF): 血管内皮生长因子: 在血管发生过程中以及增加血管通透性和炎症中有意义的介质。它已在与糖尿病视网膜病变和年龄相关性黄斑变性相关的新生血管发生中被确定。在动物模型中，VEGF的介入可导致年龄相关性黄斑变性中所看到的发生新生血管的级联改变。因此抑制和对抗VEGF的作用是研究的焦点领域，目前正在发明几种用于治疗的新药，已处于不同的研究阶段和有待于美国食品和药品管理局的批准。

VEGF: 见血管内皮生长因子。

VERITAS study: VERITAS 研究: 维替泊芬和玻璃体腔内注射醋酸曲安奈德研究。

Verteporfin (Visudyne): 在与非致热性光动力疗法联合应用中作为光敏剂的药物。

VIP study: VIP 研究: 维替泊芬光动力疗法研究。.

VISION study: VISION 研究: 在眼部新生血管中（应用哌加他尼钠[Macugen]）的抑制VEGF研究。

VisTA study: VisTA 研究: 维替泊芬和玻璃体腔内注射醋酸曲安奈德研究。

Well-defined choroidal neovascularization: 划界（边界清楚）的脉络膜新生血管: 荧光素眼底血管造影中显示的边界清楚的典型或隐匿型CNV。



相关的学会资料

Basic and Clinical Science Course

Retina and Vitreous (Section 12, 2008-2009)

Complementary Therapy Assessments

Antioxidant Supplements and Age-Related Macular Degeneration (2002)

Apheresis for Age-Related Macular Degeneration (2003)

Microcurrent Stimulation for Macular Degeneration (2004)

Eye Fact Sheets

Age-Related Macular Degeneration (AMD) and Nutritional Supplements (2007)

Age-Related Macular Degeneration (AMD) and Nutritional
Supplements (Spanish: La Degeneración Macular y Nutrición (2005)

Fluorescein Angiography (2005)

Fluorescein and ICG Angiography (2004)

Photodynamic Therapy for Age-Related Macular Degeneration (2005)

Focal Points

Optical Coherence Tomography in the Management of Retinal Disorders (2006)

LEO Clinical Update Course DVD-ROM

Retina (2006)

Ophthalmology Monographs

Low Vision Rehabilitation: Caring for the Whole Person (Monograph 12, 2003)

Ophthalmic Technology Assessment

Photodynamic Therapy with Verteporfin for Age-Related Macular
Degeneration (2000; reviewed for currency 2006)

Patient Education Brochures

Macular Degeneration (2005)

Macular Degeneration (Spanish: Degeneración Macular) (2005)

Patient Education DVD

Understanding Age-Related Macular Degeneration (includes English and Spanish)
(2005)

Preferred Practice Pattern

Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation (2005)

To order any of these materials, please call the Academy's Customer Service
number, 866.561.8558 (US only) or 415.561.8540 or visit www.aao.org/store.



参考文献

1. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
2. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4th ed. St. Louis, MO: CV Mosby, 1997.
3. Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, eds. *Retina*, 4th ed. St. Louis, MO: CV Mosby, 2005.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
5. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106:17-32.
6. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-7.
7. Klein BE, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100:571-3.
8. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
9. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-85.
10. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
11. Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:1767-79.
12. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-97.
13. Munoz B, Klein R, Rodriguez J, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a population-based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1575-80.
14. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
15. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373-80.

16. Cotter SA, Varma R, Ying-Lai M, et al. Causes of low vision and blindness in adult Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:1574-82.
17. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:728-35.
18. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049-55.
19. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1699-700.
20. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1754-60.
21. Coleman AL, Yu F. Eye-related medicare costs for patients with age-related macular degeneration from 1995 to 1999. *Ophthalmology* 2008;115:18-25.
22. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280-7.
23. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935-44.
24. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:75-80.
25. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:995-1001.
26. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:79-87.
27. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089-95.
28. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:115-21.
29. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). AREDS report number 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-9.
30. Delcourt C, Michel F, Colvez A, et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237-49.
31. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, et al. Risk factors for age-related maculopathy: the

- Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1455-62.
32. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-8.
 33. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2001;153:424-32.
 34. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA Study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1384-90.
 35. Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM, et al. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 2001;11:328-36.
 36. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
 37. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report number 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225-32.
 38. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
 39. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report number 9. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1439-52.
 40. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-9.
 41. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743-8.
 42. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:401-4.
 43. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.
 44. Chua B, Flood V, Rohtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:981-6.
 45. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report number 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671-9.
 46. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:826-33.

47. Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123:774-82.
48. Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, et al. High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2007;125:300-5.
49. Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:289-97.
50. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997;25 (suppl):13-5.
51. Snow KK, Cote J, Yang W, et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-8.
52. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JC, et al. Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ* 1995;310:1570-1.
53. Feskanich D, Cho E, Schaumberg DA, et al. Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:519-24.
54. Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1463-8.
55. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-50.
56. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006;90:29-32.
57. Cho E, Hankinson SE, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:681-8.
58. Moss SE, Klein R, Klein BE, et al. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:789-94.
59. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707-715.
60. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, III, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-27.
61. Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, et al. Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 1993;77:400-3.
62. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* 1994;8 (Pt 5):564-8.

63. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.
64. Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:775-843.
65. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730-6.
66. Seddon JM, Cote J, Page WF, et al. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321-7.
67. Despret DD, Klaver CC, Witteman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2006;296:301-9.
68. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
69. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
70. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
71. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227-32.
72. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
73. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-3.
74. Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:989-92.
75. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-61.
76. Chew EY, Davis MD, Seddon JM, et al. The effect of antioxidant and zinc supplements on change in drusen size/area in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:E-Abstract 1903.
77. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
78. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677-91.
79. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration.

Ophthalmology 1999;106:1768-79.

80. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and Vitreous, 2008-2009. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008:76-8.
81. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
82. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report number 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-4.
83. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
84. Albanes D. Antioxidant supplements and mortality. *JAMA* 2007;298:400; author reply 402-3.
85. Hemila H. Antioxidant supplements and mortality. *JAMA* 2007;298:401; author reply 402-3.
86. Taylor PR, Dawsey S. Antioxidant supplements and mortality. *JAMA* 2007;298:401-2; author reply 402-3.
87. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 13. *Arch Ophthalmol* 2004;122:716-26.
88. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
89. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
90. Chew EY, Clemons T. Vitamin E and the Age-Related Eye Disease Study supplementation for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005;123:395-6.
91. Vedula S, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.
92. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Lucentis (ranibizumab injection). BLA 25156. Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/125156s0000_Lucentis_Prntlbl.pdf. Accessed May 6, 2008.
93. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
94. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for

- neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372 e5.
95. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:249-256.
 96. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. *Ophthalmology* 2010;117:1974-81.
 97. Lai TY, Liu DT, Chan KP, et al. Visual outcomes and growth factor changes of two dosages of intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial. *Retina* 2009;29:1218-26.
 98. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
 99. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009;29:319-24.
 100. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)* 2010;24:1708-15.
 101. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
 102. Ophthalmic Mutual Insurance Company. Informed consent form for Avastin (Bevacizumab) Intravitreal Injection. Available at: www.omic.com/resources/risk_man/forms.cfm. Accessed May 6, 2008.
 103. Chapman JA, Beckey C. Pegaptanib: a novel approach to ocular neovascularization. *Ann Pharmacother* 2006;40:1322-6.
 104. Web JA. Genentech decision expands access to bevacizumab. *Ophthalmol Times*. January 15, 2008.
 105. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Macugen (pegaptanib sodium injection). NDA 21-756/S006. Available at: www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021756s006,s007lbl.pdf. Accessed May 6, 2008.
 106. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Augustin A. Perspectives on verteporfin therapy combined with intravitreal corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 2006;124:561-3.
 107. Zarbin M. Should corticosteroids be considered as part of the standard care with photodynamic therapy? *Arch Ophthalmol* 2006;124:563-71.
 108. Sacu S, Varga A, Michels S, et al. Reduced fluence versus standard photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone: short-term results of a randomised study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1347-51.
 109. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*

- 1991;109:1109-14.
110. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-31.
 111. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-9.
 112. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-9.
 113. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2005. Available at: www.aaopt.org/ppp.
 114. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1249-54.
 115. Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, et al. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104:513-4.
 116. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-8.
 117. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-7.
 118. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120:757-66.
 119. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96:1416-21.
 120. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989;96:1422-9.
 121. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-7.
 122. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98:1139-42.
 123. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1221-8.
 124. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.

125. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
126. Krebs I, Binder S, Stolba U, et al. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1184-7.
127. Ahlers C, Golbaz I, Stock G, et al. Time course of morphologic effects on different retinal compartments after ranibizumab therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:e39-46.
128. American Academy of Ophthalmology. Indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105:1564-9.
129. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-10.
130. Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-6.
131. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub3.
132. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008:82-6.
133. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935-44.
134. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3-19.
135. American Academy of Ophthalmology. Policy Statement. Pretreatment Assessment: Responsibilities of the Ophthalmologist. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2006. Available at: <http://one.aaao.org/CE/PracticeGuidelines/ClinicalStatements.aspx>.
136. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1189-99.
137. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
138. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
139. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
140. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal

- choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-60.
141. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report number 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-68.
 142. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
 143. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
 144. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al, Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
 145. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
 146. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
 147. Centers for Medicare and Medicaid Services. Physician Quality Reporting System. Available at: www.cms.gov/PQRS/Downloads/2011_PhysQualRptg_MeasuresList_033111.pdf. Accessed September 21, 2011.
 148. Stelmack JA, Tang XC, Reda DJ, et al, LOVIT Study Group. Outcomes of the Veterans Affairs Low Vision Intervention Trial (LOVIT). *Arch Ophthalmol* 2008;126:608-17.
 149. American Academy of Ophthalmology Vision Rehabilitation Committee. Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. Vision Rehabilitation for Adults. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2007. Available at: www.aao.org/ppp.
 150. Coleman AL, Stone K, Ewing SK, et al. Higher risk of multiple falls among elderly women who lose visual acuity. *Ophthalmology* 2004;111:857-62.
 151. Rovner BW, Casten RJ, Tasman WS. Effect of depression on vision function in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1041-4.
 152. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report number 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-18.

美国眼科学会
P.O.Box 7424
San Francisco,
California 94120-7424
415.561.8500

年龄相关性黄斑变性
2008

