

自适应光学扫描激光检眼镜评估年龄相关性黄斑变性患者光感受器细胞病变

孙元睿, 李城, 徐洁, 李雪, 刘玮

引用: 孙元睿, 李城, 徐洁, 等. 自适应光学扫描激光检眼镜评估年龄相关性黄斑变性患者光感受器细胞病变. 国际眼科杂志, 2026, 26(4): 674-682.

基金项目: 重庆市自然科学基金 (No. CSTB2023NSCQ-MSX0593); 重庆市科卫联合医学科研项目 (No.2026MSXM111)

作者单位: (400042) 中国重庆市, 陆军军医大学陆军特色医学中心眼科

作者简介: 孙元睿, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘玮, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 副主任医师, 副主任, 研究方向: 眼底病. liuwei111@tmmu.edu.cn

收稿日期: 2025-12-22 修回日期: 2026-03-02

摘要

目的: 利用自适应光学扫描激光检眼镜 (AOSLO) 技术分析年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 患者黄斑区视锥细胞形态与结构变化, 评估其在 ARMD 中的应用价值。

方法: 回顾性横断面研究。选取 2025 年 9 月至 2025 年 10 月在陆军军医大学陆军特色医学中心眼科就诊并进行了 AOSLO 检查的 ARMD 患者作为试验组 (ARMD 组), 将匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群作为对照组 (CON 组)。使用 AOSLO 设备分析黄斑中心区域 $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ 范围内视锥细胞密度 (PCPD)、平均细胞间距、细胞离散度及细胞规则度。

结果: 本研究最终纳入参与者 53 例 66 眼, 其中 ARMD 组 24 例 33 眼 [中期 ARMD 组 6 例 6 眼, 晚期 ARMD 组 22 例 27 眼 (其中 4 例患者 1 眼入中期 ARMD 组, 另 1 眼入晚期 ARMD 组)], 对照组 29 例 33 眼。ARMD 组年龄 69.36 ± 9.79 岁, 男 13 例, 女 11 例。对照组年龄 64.64 ± 10.31 岁, 男 17 例, 女 12 例。与对照组相比, ARMD 组的 PCPD (31635 ± 4887 vs 38524 ± 3578 cells/mm², $P < 0.01$) 和细胞规则度 ($95.16\% \pm 0.75\%$ vs $96.07\% \pm 0.67\%$, $P < 0.01$) 降低, 而平均细胞间距 (4.43 ± 0.26 vs 4.22 ± 0.23 μ m, $P < 0.01$) 和细胞离散度 ($20.23\% \pm 2.72\%$ vs $16.47\% \pm 1.85\%$, $P < 0.01$) 增大, 且晚期 ARMD 组 PCPD (30831 ± 4826 cells/mm²) 较中期 ARMD 组 (35254 ± 3534 cells/mm²) 减少更加显著 ($P < 0.05$)。

结论: AOSLO 检查中 ARMD 患者光感受器细胞病变表现为 PCPD、细胞规则度降低, 而细胞间距、离散度增大, ARMD 患者视功能受损与光感受器细胞病变密切相关, AOSLO 作为无创可量化的检查在 ARMD 临床诊断中具有好的应用前景。

关键词: 自适应光学扫描激光检眼镜; 年龄相关性黄斑变性; 光感受器细胞; 视锥细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.21

Evaluation of photoreceptor cell lesions in age-related macular degeneration patients by adaptive optics scanning laser ophthalmoscope

Sun Yuanrui, Li Cheng, Xu Jie, Li Xue, Liu Wei

Foundation items: Natural Science Foundation of Chongqing (No. CSTB2023NSCQ-MSX0593); Chongqing Medical Scientific Research Project (Joint Project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau) (No.2026MSXM111)

Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Army Medical Center of PLA, Army Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Liu Wei. Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Army Medical Center of PLA, Army Medical University, Chongqing 400042, China. liuwei111@tmmu.edu.cn

Received: 2025-12-22 Accepted: 2026-03-02

Abstract

• **AIM:** To observe the morphological and structural changes of foveal cone photoreceptors in patients with age-related macular degeneration (ARMD) using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy (AOSLO) and to evaluate its application value in ARMD.

• **METHODS:** This was a retrospective cross-sectional study. Patients with ARMD who visited the Department of Ophthalmology, Army Medical Center of PLA, Army Medical University, and underwent AOSLO examination between September 2025 and October 2025 were enrolled as the experimental group (ARMD group). Age-matched individuals who underwent AOSLO examination during the same period and had either age-related cataract or pseudophakia with a normal macular region were selected as the control group (CON group). The AOSLO device was used to image a $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ area of the fovea, and parameters including parafoveal cone photoreceptor density (PCPD), average inter-cell spacing, cell dispersion, and cell regularity were analyzed.

• **RESULTS:** A total of 53 participants (66 eyes) were included, comprising 24 patients (33 eyes) in the ARMD group [comprising 6 participants (6 eyes) in the intermediate ARMD group and 22 participants (27 eyes) in the late ARMD group (4 participants had one eye in the intermediate group and the other in the late ARMD group)], and 29 participants (33 eyes) in the CON group. The ARMD group included 13 males and 11 females, with a mean age of 69.36 ± 9.79 y. The control group included 17 males and 12 females, with a mean age of 64.64 ± 10.31 y. Compared to the CON group, the ARMD group exhibited

significantly lower PCPD (31635 ± 4887 vs 38524 ± 3578 cells/mm², $P < 0.01$) and cell regularity ($95.16\% \pm 0.75\%$ vs $96.07\% \pm 0.67\%$, $P < 0.01$), along with significantly greater average inter-cell spacing (4.43 ± 0.26 vs 4.22 ± 0.23 μm , $P < 0.01$) and cell dispersion ($20.23\% \pm 2.72\%$ vs $16.47\% \pm 1.85\%$, $P < 0.01$). Subgroup analysis within the ARMD group revealed that PCPD was significantly lower in the late ARMD subgroup (30831 ± 4826 cells/mm²) compared to the intermediate ARMD subgroup (35254 ± 3534 cells/mm², $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Photoreceptor pathology in ARMD patients, as assessed by AOSLO, is characterized by decreased PCPD and cell regularity, as well as increased inter-cell spacing and dispersion. These structural alterations are closely associated with photoreceptor cell lesions. AOSLO, as a non-invasive and quantitative imaging modality, demonstrates promising application prospects in the clinical diagnosis of ARMD.

• **KEYWORDS:** adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy; age-related macular degeneration; photoreceptor cells; cone photoreceptors

Citation: Sun YR, Li C, Xu J, et al. Evaluation of photoreceptor cell lesions in age-related macular degeneration patients by adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(4):674-682.

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 作为全球老年人视力不可逆性损害的首要原因,2023 年出版的《Ryan' Retina》第 7 版将其定义为一种光感受器和视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 的进行性神经变性疾病,其特征是视网膜下或 RPE 下的细胞外沉积,可演变为视网膜、RPE 和脉络膜萎缩以及脉络膜和 (或) 视网膜的新生血管形成^[1]。根据临床表现,年龄相关性眼病研究 (age-related eye disease study, AREDS) 小组将 ARMD 分为无 ARMD 期、早期、中期和晚期,晚期 ARMD 又分为地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 和新生血管性 ARMD^[2-4]。光感受器细胞 [视锥细胞 (photoreceptor cone cells) 和视杆细胞 (photoreceptor rod cells)] 作为视觉的感受器,负责将光信号转换为神经信号,是视觉功能的起点,黄斑中心凹是视锥细胞密度最高的区域,负责精细中心视力和色觉,光感受器细胞的丢失直接导致了 ARMD 患者中心视力下降、视物变形和阅读困难等核心症状^[5-9]。目前应用于 ARMD 的临床检查成像技术,如彩色眼底照相、眼底自发荧光 (FAF) 和谱域光学相干断层扫描 (SD-OCT) 等受限于其横向分辨率 (通常 > 10 μm),无法在细胞水平上对存活的光感受器细胞进行在体、定量地观察与评估^[10]。自适应光学扫描激光检眼镜 (adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy, AOSLO) 检查能够以单细胞分辨率对视网膜光感受器细胞进行活体成像,使得在细胞水平上进行在体、无创观察光感受器细胞成为可能,为研究视网膜细胞结构、功能、疾病机制及病理学变化提供重要工具^[11-12]。AOSLO 可以对胶质细胞、光感受器细胞以及视网膜血管血流功能等进行成像分析,这是传统视网膜成像无法做到的,其在眼底影像学检查中展现出巨大潜力^[13-14]。

AOSLO 在 Stargardt 病 (STGD)^[15]、Best 病等遗传性视网膜疾病中均发现了黄斑部光感受器细胞的明显缺乏^[16]。在视网膜色素变性 (RP) 患者 OCT 的椭圆体带、嵌合体带结构尚未发生变化时,AOSLO 既已发现黄斑中心凹旁的视锥细胞密度减少,认为 AOSLO 可以作为检测 RP 患者早期视锥细胞变化的有效手段^[17]。利用 AOSLO 观察中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (CSCR) 患者的研究发现其视锥细胞分布异常及细胞密度降低^[18]。AOSLO 对糖尿病视网膜病变 (DR) 的特征性病变微动脉瘤和视网膜新生血管也具有很好的分辨率^[19]。利用 AOSLO 针对早期及中期 ARMD 的回顾性研究发现在从早期开始,ARMD 患者既已出现光感受器细胞的破坏,并且有随着疾病进展加重的趋势^[20-21]。本研究回顾性分析了中晚期 ARMD 患者的 AOSLO 检查数据,包括黄斑区光感受器视锥细胞密度 (photoreceptor cone packing density, PCPD)、平均细胞间距、细胞离散度及细胞规则度等,旨在充实 AOSLO 在 ARMD 各阶段的数据完整性,进一步探索活体中 ARMD 的病理影像表现,为疾病诊断提供更多的评估手段。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性横断面研究。选取 2025 年 9 月至 2025 年 10 月在陆军军医大学陆军特色医学中心眼科就诊并进行了 AOSLO 检查的 ARMD 患者作为试验组 (ARMD 组),将匹配年龄段进行了 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群作为对照组 (CON 组)。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 50 岁;(2) 经裂隙灯检眼镜眼前节检查、眼底检查、SD-OCT、眼底荧光素血管造影 (FFA) 和 (或) 血流 OCT (OCTA) 等检查确诊为 ARMD 的患者及仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的年龄相匹配的对照组患者。排除标准:(1) 眼压 (intraocular pressure, IOP) > 21 mmHg;(2) 无法散瞳;(3) 眼轴长度 ≥ 26 mm 或 ≤ 23 mm;(4) 无法固视;(5) 存在除 ARMD 和白内障以外的其他眼部器质性病变。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,已取得陆军军医大学陆军特色医学中心伦理委员会批准 (批准号:医研伦审 2025 第 447 号),本研究为回顾性研究,经伦理委员会审批通过免除患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 纳入研究对象均行对数视力表方法测量的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、IOP、裂隙灯检眼镜眼前节检查、眼底检查、SD-OCT、FFA 和 (或) OCTA 以及 AOSLO 检查。纳入 ARMD 组的患者均在黄斑区 $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ 范围内存在以下任意一种及以上 ARMD 的典型表现:(1) 视网膜下或 RPE 下的细胞外沉积;(2) 视网膜、RPE 和脉络膜萎缩;(3) 脉络膜和 (或) 视网膜的新生血管形成^[1-4]。按照《中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南 (2023 年)》^[4] 分期标准对 ARMD 患者进行分期:(1) 无 ARMD 期:无或仅有少量小玻璃膜疣;(2) 早期 ARMD:主要表现为多个小玻璃膜疣 (直径 < 63 μm),少量中等大小玻璃膜疣 (直径为 $63 - 124$ μm) 或轻度 RPE 异常;(3) 中期 ARMD:随时间推移,细胞外沉积物蓄积,色素移行进入视网膜,玻璃膜疣增大,RPE 发生色素减退和色素沉着,主要表现为单眼或双眼存在广泛的中等大小玻璃膜疣 (直径为 $63 - 124$ μm),或至少 1 个大玻璃膜疣 (直径 ≥ 125 μm),或出现未累及黄斑中心凹的 GA;(4) 晚期 ARMD:表现为累及黄斑中心凹的 GA 或出现异常的

黄斑新生血管(macular neovascularization, MNV),可能伴有出血、硬性渗出、视网膜层间积液(intraretinal fluid, IRF)或视网膜下积液(subretinal fluid, SRF)、浆液性或出血性视网膜色素上皮脱离(retinal pigment epithelial detachments, PED)、神经上皮下或色素上皮纤维血管增生、盘状瘢痕,患者视力受到影响^[2-4]。ARMD患者的判定均由同一名临床经验丰富的医师完成。

1.2.2 AOSLO 检查设备 使用 AOSLO 检查系统(Mona II a,设备软件版本:V1.00.00.221118)。ARMD 组及对照组所有受检者均在使用 5% 复方托吡卡胺散瞳后接受了 AOSLO 检查,并采集了以黄斑区中心 2.4°×2.4°(约 700 μm×700 μm)范围以及 5°×5°范围的光感受器细胞层图像;将获取的成像质量可靠的图像使用 AOSLO 设备图像分析软件分析了黄斑中心区域 2.4°×2.4°范围内的 PCPD、平均细胞间距、离散度及规则度。AOSLO 检查均由同一名医师完成。

1.2.3 图像及数据处理 本研究采集了黄斑中心 2.4°×2.4°范围内的光感受器细胞图像,为实现细胞间距,细胞离散度及规则度的可视化作图,我们选取 AOSLO 设备软件生成的细胞分割图像,放大 8 倍后截取中心凹上方 100-150 μm 范围 512×512 像素的图片进行可视化分析^[22],形成了平均细胞间距、细胞离散度及规则度的示意图。以下为各项研究指标具体测算方法及其意义:(1) PCPD:研究使用 AOSLO 设备软件通过计算图像中单位面积内的细胞数量得到 PCPD,并用热图来表示不同区域的密度变化,颜色越深表示密度越高,说明细胞排列越紧密;黄斑中心区域 PCPD 最高,是高视锐度(visual acuity, VA)的基础,反映患者视觉锐度的高低。(2) 平均细胞间距:通过计算每个细胞到其最近邻细胞的距离并取平均值得到细胞间平均距离。在健康的视网膜中,光感受器细胞间距分布相对集中,黄斑部均匀的视锥细胞排列分布结构是良好视觉功能的基础。平均细胞间距增大则意味着密度降低,表明存在细胞丢失。(3) 细胞离散度:每个细胞到其最近邻细胞间的距离与平均细胞间距比较得出的标准差除以平均值作为最近邻距离的变异系数,以此来衡量视锥细胞离散度。离散度数值低表示细胞排列规则、间距几乎相同;离散度数值高表示细胞间距差异很大,排列混乱、无序。(4) 细胞规则度:使用正则性指数(regularity index)来描述视锥细胞规则度^[23]。细胞排列及形态越接近于六边形其正则性指数越大,正则性指数越大说明细胞的规则度越高,这是视网膜光感受器细胞理想的排列模式。正则性指数下降说明细胞的规则度降低,表示出现了不规则的多边形,标志着视锥细胞排列的失序和病理改变。我们使用 Voronoi 着色图作为细胞规则性示意图,由 Photoshop 套索工具对细胞分割图像进行细胞多边形选区及上色,其中正常的六边形细胞被标注为绿色,异常的五边形及七边形细胞被标注为黄色,边数更多及更少的细胞被标注为红色,从而获取更直观的细胞规则性改变图像。所有图像及

数据的处理均由同一名医师完成。

统计学分析:采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。采用 D'Agostino & Pearson 检验、Anderson-Darling 检验、Shapiro-Wilk 检验、Kolmogorov-Smirnov 检验数据的正态性分布,计量资料服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料不服从正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,服从正态分布的数据采用独立样本 *t* 检验,不服从正态分布的数据使用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;性别组间比较使用卡方检验;采用非参数 Spearman 相关性检验进行相关性分析;针对中、晚期 ARMD 样本量不同采用 Welch 校正的未配对 *t* 检验进行比较。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较 本研究最终纳入参与者 53 例 66 眼,年龄 50-86 岁,其中男 30 例,女 23 例。ARMD 组 24 例 33 眼[中期 ARMD 组 6 例 6 眼,晚期 ARMD 组 22 例 27 眼(其中 4 例患者 1 眼入中期 ARMD 组,另 1 眼入晚期 ARMD 组)],其中双眼 ARMD 患者 9 例。对照组 29 例 33 眼,其中双眼纳入 4 例。两组性别、年龄、IOP 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。ARMD 组 BCVA 明显差于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 AOSLO 检查 采集两组光感受器细胞的典型图像眼底照相显示 ARMD 组黄斑区存在出血、渗出及色素紊乱, OCT 检查显示黄斑区域内存在玻璃膜疣(蓝色箭头)、椭圆体带连续性破坏(红色箭头)及视网膜下细胞外沉积(黄色箭头);而对照组黄斑区视网膜各层次结构清晰可辨,未见异常,见图 1A。AOSLO 检查采集了两组患者黄斑中心区域 5°×5°、2.4°×2.4°范围内的图像,结果发现对照组光感受器细胞较为规整、细胞分割更均匀、细胞密度分布正常;而 ARMD 组患眼光感受器细胞明显损伤,因病灶影响 AOSLO 检查采集图像中光感受器细胞层出现部分区域的离焦,图像中表现为部分黑色较暗区域,光感受器细胞分割图像可以看出细胞离散度、不规则程度增大,密度分布不均匀,见图 1B、C。图 1 中典型病例的患者临床资料见表 2。

2.3 两组黄斑区 PCPD 情况 本研究采集了黄斑中心 2.4°×2.4°范围内的视锥细胞图像,发现 ARMD 患者视锥细胞分布不均匀,部分高密度细胞区域呈团块状分布于采集区域,而对照组患者视锥细胞分布更为均匀且集中,见图 2A。图 2A 中患者的临床资料见表 3。ARMD 组患者 PCPD (31635 ± 4887 cells/mm²) 较对照组 (38524 ± 3578 cells/mm²) 降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 2B。

2.4 两组视锥细胞平均细胞间距情况 AOSLO 检查采集图像发现,ARMD 组患者平均细胞间隔距离较对照组更大,见图 3A。图 3A 中患者的基本资料见表 4。ARMD 患者的平均细胞间距 (4.43 ± 0.26 μm) 较对照组 (4.22 ± 0.23 μm) 明显增大,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 3B。

表 1 两组参与者临床基本资料

组别	例数(眼数)	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BCVA [$M(P_{25}, P_{75})$, LogMAR]	IOP($\bar{x} \pm s$, mmHg)
对照组	29(33)	17/12	64.64±10.31	0.22(0.10, 0.41)	14.03±2.68
ARMD 组	24(33)	13/11	69.36±9.79	0.40(0.30, 0.92)	12.86±2.21
<i>P</i>		0.74	0.06	<0.01	0.06

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

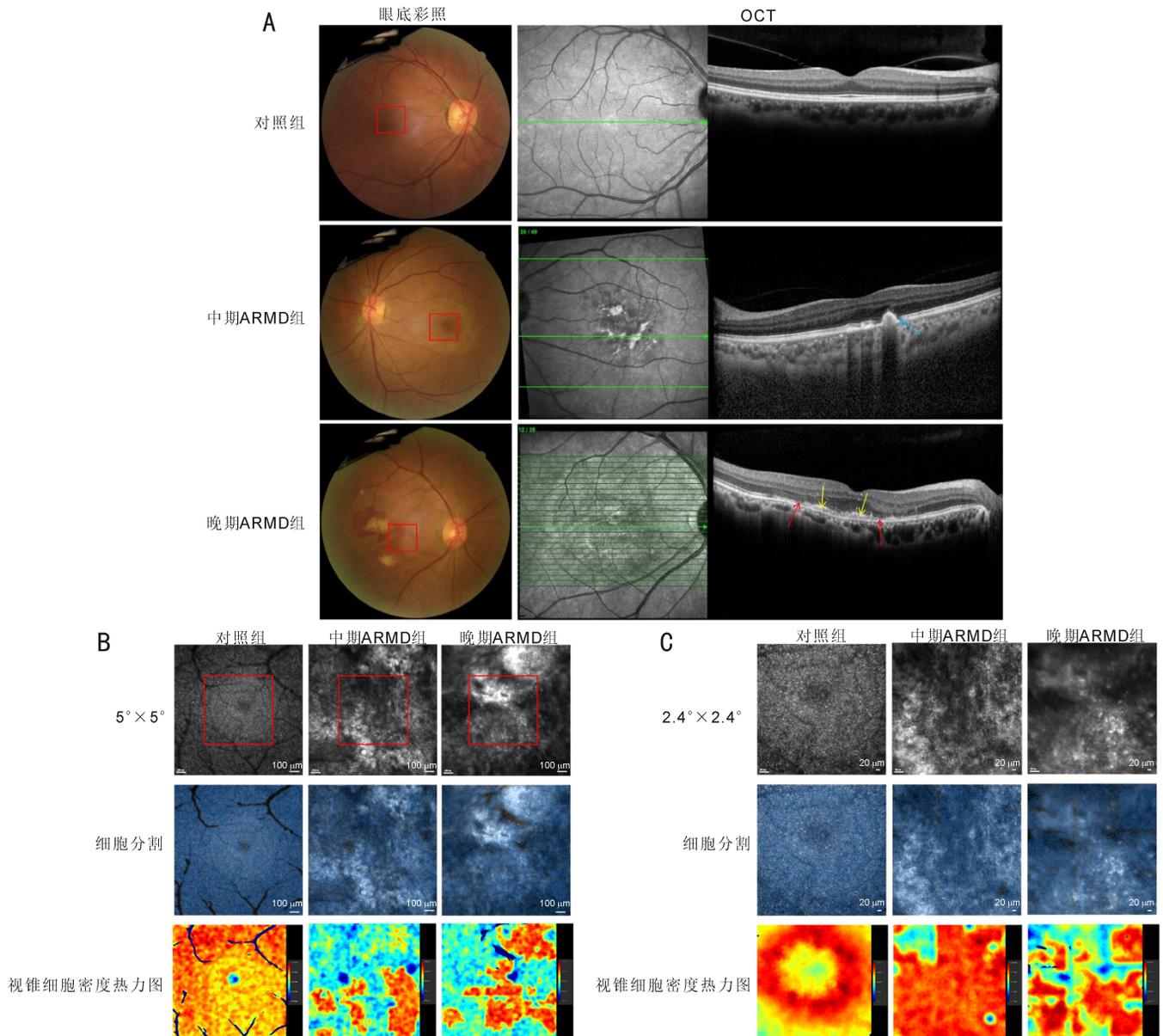


图 1 两组光感受器细胞的典型图像 A:眼底照相与 OCT,红色方框为 5°×5° AOSLO 图像位置,蓝色箭头为玻璃膜疣,红色箭头为光感受器细胞萎缩,黄色箭头为细胞外沉积;B:5°×5° 范围内 AOSLO 检查典型的光感受细胞层成像、细胞分割与细胞密度热力图,红色方框为 2.4°×2.4° AOSLO 图像位置;C:2.4°×2.4° 范围内 AOSLO 检查典型的光感受细胞层成像、细胞分割与细胞密度热力图。密度热力图中红色及暖色调表示细胞密度高,蓝色及冷色调表示密度低。对照组患者视锥细胞在中心凹处密度过高软件分割困难,故在热力图中显示为偏冷色。各组图像均各为同一人。

表 2 图 1 中典型病例的基本资料

组别	年龄 (岁)	性别	BCVA (LogMAR)	IOP (mmHg)	PCPD (cells/mm ²)		平均细胞间距 (μm)		规则度 (%)		离散度 (%)	
					5°×5°	2.4°×2.4°	5°×5°	2.4°×2.4°	5°×5°	2.4°×2.4°	5°×5°	2.4°×2.4°
对照组	52	女	0.22	13.4	11446.33	37800.58	7.70	4.16	95.71	97.40	15.98	13.41
中期 ARMD 组	56	女	0.22	12.4	7328.40	35971.77	8.84	4.28	94.15	96.06	23.19	19.97
晚期 ARMD 组	65	男	0.40	13.2	7557.50	29832.05	8.91	4.41	94.83	94.72	22.44	20.97

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

2.5 两组视锥细胞离散度情况 AOSLO 检查结果显示 ARMD 患者的视锥细胞分布较对照组明显不规则,细胞分布较零散,排列混乱、无序,细胞位置分布明显偏离预期规则位置;而对照组患者视锥细胞排列规则,间距几乎相同,见图 4A。图 4A 中患者的基本资料见表 5。ARMD 组患者细胞离散度(20.23%±2.72%)较对照组(16.47%±1.85%)明显增加,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 4B。

2.6 两组视锥细胞规则度情况 将 AOSLO 检查细胞分割

图像放大后并使用 Voronoi 着色形成的可视化图像可以看出,ARMD 组患者视锥细胞的六边形比例明显降低,细胞形态、大小更多变,而对照组患者视锥细胞形态绝大多数趋近于六边形,且大小更为一致,见图 5A。图 5A 患者的基本资料见表 6。ARMD 组视锥细胞形态规则度的正则性指数较对照组明显降低,ARMD 组视锥细胞规则度为 95.16%±0.75%,对照组视锥细胞规则度为 96.07%±0.67%,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 5B。

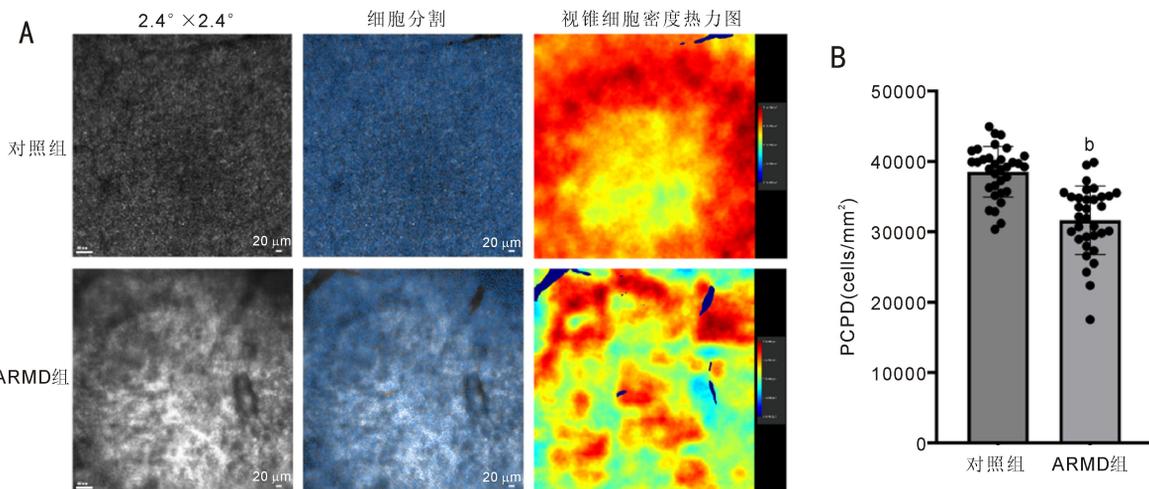


图2 AOSLO 检查两组 PCPD 的情况 A:PCPD 的典型可视化图像;B:PCPD 数据分析。^b*P*<0.01 vs 对照组。

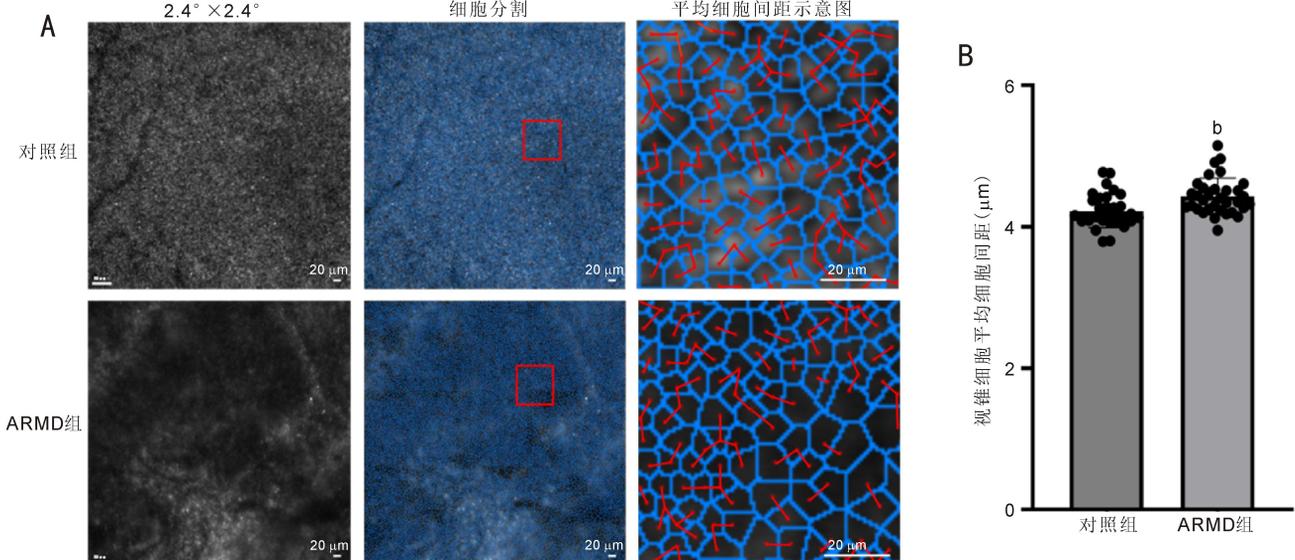


图3 AOSLO 检查两组光感受器视锥细胞平均细胞间距的比较 A:眼底视锥细胞平均细胞间距的典型可视化图像对比,红色方框区域为示意图截取位置;B:视锥细胞平均细胞间距数据分析。^b*P*<0.01 vs 对照组。

表3 图2A中患者的基本资料

组别	年龄(岁)	性别	BCVA(LogMAR)	IOP(mmHg)	2.4°×2.4°			
					PCPD(cells/mm ²)	平均细胞间距(μm)	规则度(%)	离散度(%)
ARMD组	77	男	2.0	11.8	30685.26	4.35	94.39	22.88
对照组	50	男	0.10	12.2	40258.75	4.12	96.19	14.93

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

表4 图3A中患者的基本资料

组别	年龄(岁)	性别	BCVA(LogMAR)	IOP(mmHg)	2.4°×2.4°			
					PCPD(cells/mm ²)	平均细胞间距(μm)	规则度(%)	离散度(%)
ARMD组	57	女	0.60	14.8	34985.00	4.28	95.29	19.58
对照组	56	女	0.00	14.0	40300.01	4.18	97.18	13.92

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

2.7 中晚期 ARMD 患者 BCVA、PCPD、平均细胞间距、细胞离散度、细胞规则度情况 中、晚期 ARMD 组性别、年龄、IOP 差异无统计学意义(均*P*>0.05),见表7。晚期 ARMD 组患眼 BCVA [0.60(0.40, 1.00)] 较中期 ARMD 组 [0.22(0.075, 0.33)] 更差(*P*<0.01, 图6A)。PCPD: 中期 ARMD 组 35254 ± 3534 cells/mm², 晚期 ARMD 组 30831 ± 4826 cells/mm², 差异有统计学意义(*P*<0.05, 图6B)。平均细胞间距: 中期 ARMD 组 4.31 ± 0.15 μm, 晚期 ARMD 组

4.46 ± 0.27 μm, 差异无统计学意义(*P* = 0.088, 图6C)。细胞离散度: 中期 ARMD 组 18.73% ± 2.89%, 晚期 ARMD 组 20.56% ± 2.62%, 差异无统计学意义(*P* = 0.26, 图6D)。细胞规则度: 中期 ARMD 组 95.71% ± 0.83%, 晚期 ARMD 组 95.04% ± 0.70%, 差异无统计学意义(*P* = 0.11, 图6E)。PCPD、平均细胞间距、细胞离散度、细胞规则度都显示出晚期 ARMD 劣于中期 ARMD, 但除 PCPD 具有统计学差异外, 其余指标差异均无统计学意

义。考虑造成无统计学差异的原因是此回顾性研究中的中晚期 ARMD 患者数量差别较大所致。

2.8 PCPD、平均细胞间距、离散度、规则度与 BCVA 的相关性分析 ARMD 患眼 BCVA 与光感受器 PCPD、细胞规则度、细胞间距、细胞离散度分别进行相关性分析,虽然线性图显示 BCVA 与 PCPD ($r_s = -0.22, P = 0.21$)、规则度 ($r_s = -0.28, P = 0.11$) 呈正相关趋势(因采用 LogMAR 视力,相关系数为负),与细胞间距($r_s = 0.16, P = 0.36$)、离散度($r_s = 0.057, P = 0.75$)呈负相关趋势(因采用 LogMAR

视力,相关系数为正),但无明显统计学差异,见图 7。说明 ARMD 患者视力受损与光感受器细胞病变密切相关,但由于病例数有限,分布离散,并没有体现出有统计学意义的明显差异。

3 讨论

在本研究中我们利用 AOSLO 检查对比分析了中晚期 ARMD 患眼与对照眼在黄斑中心区域 $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ 范围的 PCPD、平均细胞间距、细胞离散度及细胞规则度变化,其中 PCPD、平均细胞间距及细胞离散度代表了光感受器细

视锥细胞密度热力图
离散度示意图

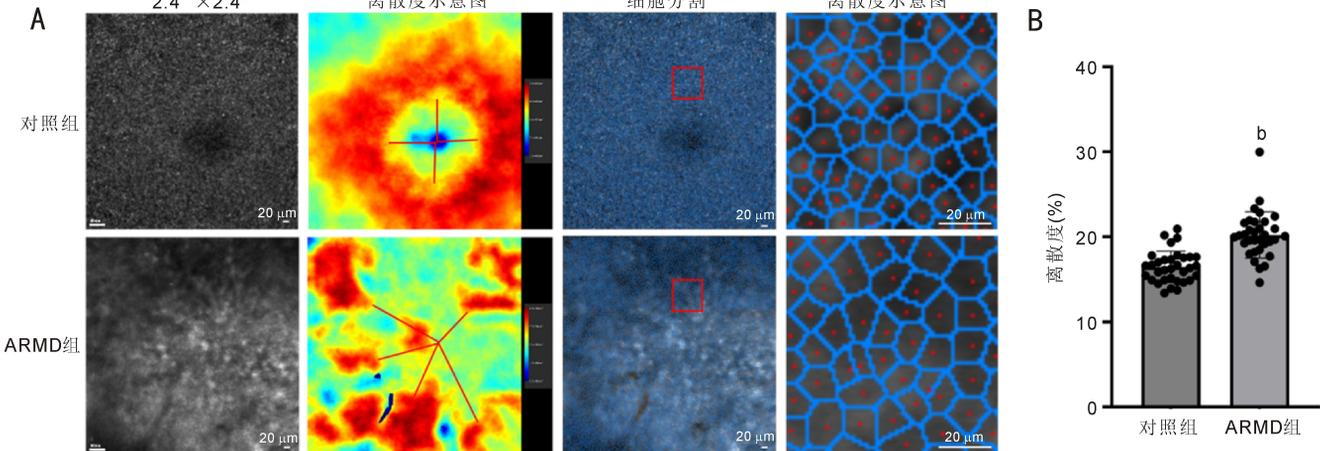


图 4 AOSLO 检查两组光感受器视锥细胞离散度的比较 A:眼底视锥细胞离散度的典型可视化图像对比,红色方框区域为示意图截取位置;B:视锥细胞离散度的数据分析。^b $P < 0.01$ vs 对照组。

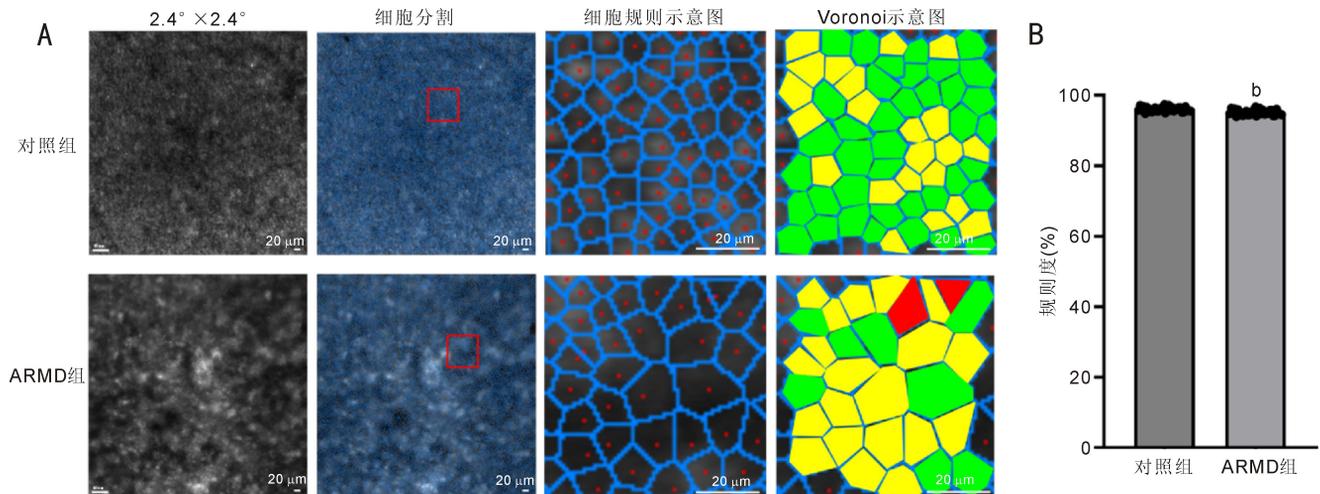


图 5 AOSLO 检查两组光感受器视锥细胞规则度的比较 A:视锥细胞规则度的典型可视化图像对比,红色方框区域为示意图截取位置;B:视锥细胞规则度的数据分析。^b $P < 0.01$ vs 对照组。

表 5 图 4A 中患者的基本资料

组别	年龄(岁)	性别	BCVA(LogMAR)	IOP(mmHg)	$2.4^\circ \times 2.4^\circ$			
					PCPD(cells/mm ²)	平均细胞间距(μ m)	规则度(%)	离散度(%)
ARMD 组	62	男	0.00	11.1	28961.67	4.51	94.48	22.43
对照组	54	女	0.00	17.9	35150.24	4.47	95.16	19.36

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

表 6 图 5A 中患者的基本资料

组别	年龄(岁)	性别	BCVA(LogMAR)	IOP(mmHg)	$2.4^\circ \times 2.4^\circ$			
					PCPD(cells/mm ²)	平均细胞间距(μ m)	规则度(%)	离散度(%)
ARMD 组	62	男	0.40	12.6	24263.35	4.96	94.23	20.97
对照组	67	女	0.10	12.5	38854.3	4.27	96.48	14.65

注:对照组为匹配年龄段进行 AOSLO 检查且仅存在年龄相关性白内障或白内障术后人工晶状体状态的人群。

表7 中晚期 ARMD 组患者临床基本资料

组别	例数(眼数)	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BCVA [$M(P_{25}, P_{75}), \text{LogMAR}$]	IOP ($\bar{x}\pm s$, mmHg)
中期 ARMD 组	6(6)	3/3	65.83±10.72	0.22(0.075, 0.33)	13.88±2.56
晚期 ARMD 组	22(27)	13/9	70.15±9.61	0.60(0.40, 1.00)	12.63±2.11
<i>P</i>		0.64	0.39	<0.01	0.30

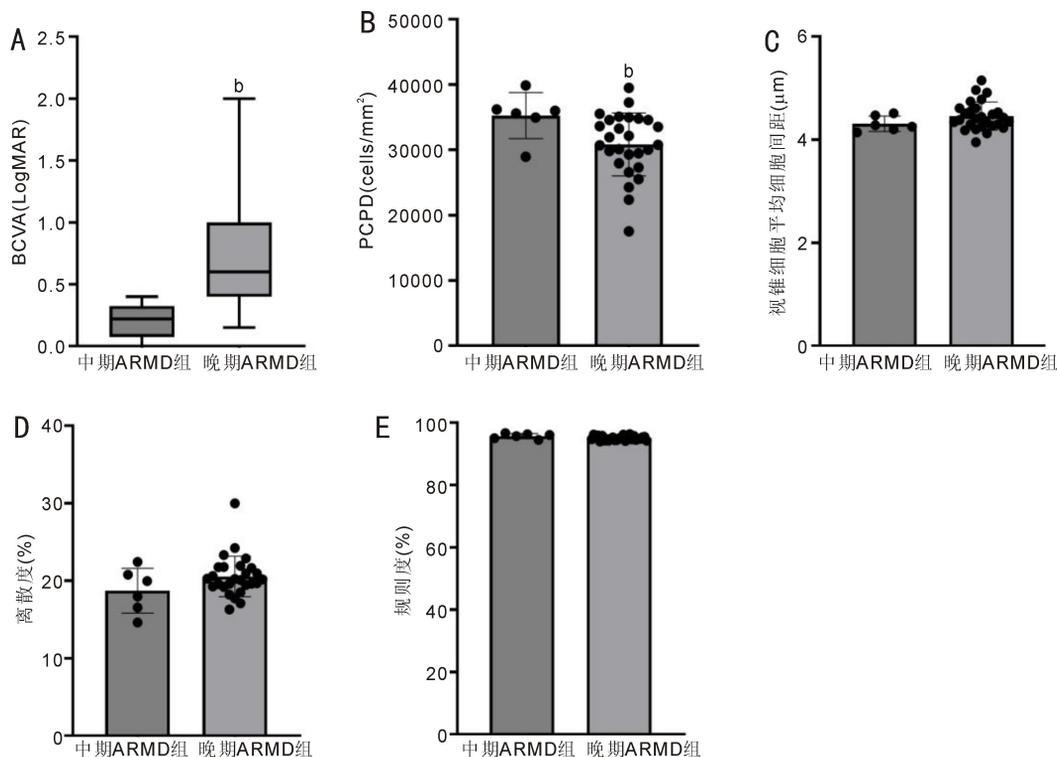


图6 中晚期 ARMD 组患者 BCVA、PCPD、平均细胞间距、离散度和规则度比较 A: BCVA; B: PCPD; C: 视锥细胞平均细胞间距; D: 视锥细胞离散度; E: 视锥细胞规则度。^b*P*<0.01 vs 中期 ARMD 组。

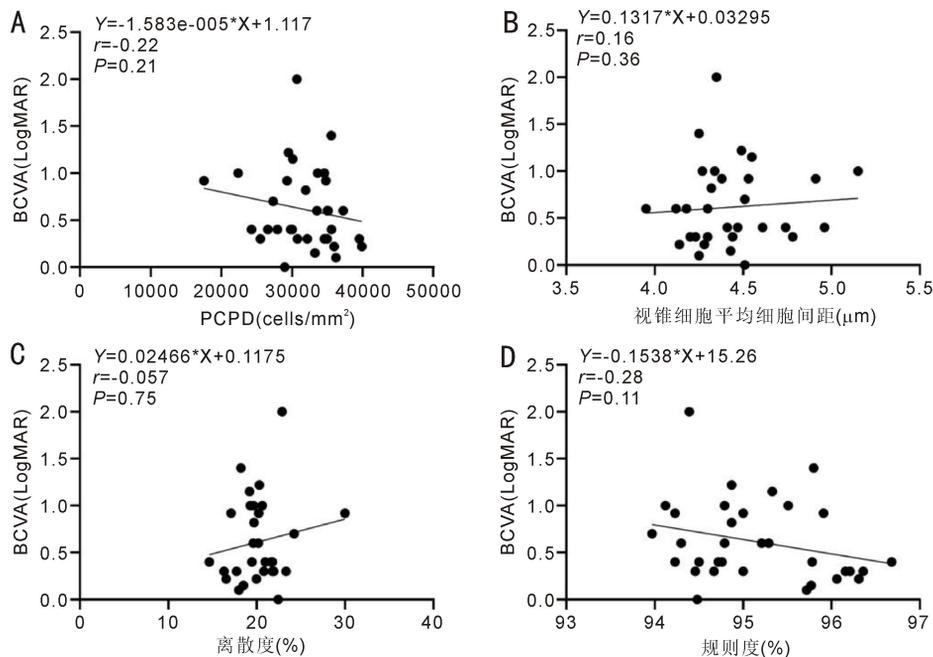


图7 PCPD、平均细胞间距、离散度、规则度与 BCVA 的简单线性回归方程 A: PCPD; B: 平均细胞间距; C: 离散度; D: 规则度。

胞空间位置分布的变化,而细胞规则度则反映出细胞本体形态的变化。研究显示:与对照组相比,中晚期 ARMD 患眼 PCPD、细胞规则度明显降低,细胞间距、细胞离散度显著增大,而且晚期 ARMD 较中期 ARMD 在各项指标上均显示出更劣势倾向。既往研究利用 AOSLO

检测早期及中期 ARMD 患者黄斑中心 PCPD 均显示出明显下降的趋势^[20-21],本研究与这些研究的结果是一致的。我们的研究中纳入了更多的晚期患者,发现晚期 ARMD 的 BCVA 和 PCPD 均较中期 ARMD 显著降低,这在既往研究中并未涉及,因此本研究填补了 AOSLO 在

晚期 ARMD 研究中的空白。

既往研究结果中早期 ARMD 患者的 PCPD 仅为 $8698 \pm 2964 \text{ mm}^2$ ^[20]。而 Hu 等^[24] 针对家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVER) 的 AOSLO 研究中正常组黄斑中心 $300 \mu\text{m}$ 范围内的 PCPD 为 $43910.03 \pm 4143.57 \text{ cells/mm}^2$ 。Christina 等^[25] 利用 AOSLO 检测正常青年人群黄斑区域内 PCPD 为 $30007 \pm 3802 \text{ cells/mm}^2$ 。Hu 等^[24] 的研究更局限于黄斑中心区域,且入组年龄 9.32 ± 2.29 岁,而 Christina 等^[25] 的研究范围主要位于黄斑区颞侧,患者年龄 16.6 ± 0.3 岁。另外我国赵玥等^[26] 针对健康成年人黄斑中心凹偏心率 3° 处的 PCPD 进行研究,其最小年龄组 18-30 岁的 PCPD 也仅有 $14144.38 \pm 1082.40 \text{ cells/mm}^2$ 。而最近发表的利用 AOSLO 研究双眼视力超过 1.0 的 10-55 岁正常人群黄斑中心 3° 范围内的主视眼与非主视眼的 PCPD 分别为 22896 (20954, 25179)、22621 (20147, 24253) cells/mm^2 ^[27]。从这些研究中我们可以看到,对于黄斑中心 PCPD 的测量数值差异很大,而且和年龄也不具备相关性趋势,究其原因可能与 AOSLO 检测设备的不同、操作人员判定标准的差异以及检测区域的不一致有关,所以并不能只凭借 PCPD 这一个因素来评估视锥细胞病变情况,因此我们同时借助细胞间平均距离、视锥细胞离散度和代表细胞规整度的正则性指数三个定量指标来进一步印证 ARMD 患眼光感受器细胞病变的存在。

在本研究中,我们还针对 BCVA 与其他指标的相关性进行了分析,结果显示:ARMD 组 BCVA (LogMAR) 0.40 (0.30, 0.92), 对照组 BCVA (LogMAR) 0.22 (0.10, 0.41), ARMD 组 BCVA 明显差于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 线性图显示 ARMD 组 BCVA 与 PCPD ($r_s = -0.22, P = 0.21$)、规则度 ($r_s = -0.28, P = 0.11$) 呈正相关趋势 (因采用 LogMAR 视力, 相关系数为负), 与细胞间距 ($r_s = 0.16, P = 0.36$)、离散度 ($r_s = 0.057, P = 0.75$) 呈负相关趋势 (因采用 LogMAR 视力, 相关系数为正), 但无明显统计学差异 (图 7)。另外,在针对中、晚期 ARMD 的亚组分析中我们看到细胞规则度、平均细胞间距、细胞离散度的平均值都显示出晚期 ARMD 劣于中期,但仍然无明显统计学差异。以上相关性分析和中晚期 ARMD 数据的亚组分析结果虽然显示出 ARMD 患者视力受损与光感受器细胞病变密切相关,但并未体现出有统计学意义的差异,究其原因我们认为与本回顾性研究中病例数有限、中晚期 ARMD 患者数量差别较大 (6:27) 造成的偏移有很大关系,还有由于部分晚期 ARMD 患眼的黄斑中心区视锥细胞损伤面积过大导致患者无法固视,被排除在试验组之外也造成了统计上的无差异表现,因此我们认为事实上中、晚期 ARMD 患眼这些指标的差异可能比本研究呈现的更大。近期 Zhou 等^[28] 的研究表明 PCPD 会随眼轴长度的增加而降低,因此为了避免眼轴长度、眼压等因素对结果的影响,我们的研究在纳入研究对象时已经排除了眼轴、眼压在正常范围外的患者,这些措施保证了此回顾性研究结果的可靠性。

既往研究显示干性 ARMD 患者在 GA 及玻璃膜疣病灶范围内的光感受器细胞形态、分布改变最为明显^[20,22], 这些研究均选取黄斑区周围成像条件较好的区域进行小范围内的视锥细胞数量统计,优势在于可以更精确地反映小范围内视锥细胞的数量及形态学变化,劣势为无法分析

黄斑区整体视锥细胞的数量及结构形态。而本研究以分析黄斑中心 $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ 范围为主,研究区域内涵盖了正常视网膜、玻璃膜疣、GA 及脉络膜新生血管 (CNV), 鉴于绝大多数 ARMD 患眼病变均在此范围内,我们认为对于快速分析黄斑区光感受器细胞的变化而言已经足够了。同时基于 AOSLO 成像原理,过高 PCOD 产生的干涉伪影会使其无法生成可靠的中心凹锥体图像^[29],而在距离黄斑中心凹上方 100-150 μm 处的视网膜可获得较为理想的光感受器细胞图像,利于快速分析整体黄斑区视锥细胞数量及形态的变化,方便临床工作中更简洁快速的图像获取,加之 $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ 范围内成像的视锥细胞较更大范围采集的图像 (如 $5^\circ \times 5^\circ$ 范围) 更加清晰可辨,故在平均细胞间距、细胞离散度及规则度的图像处理上我们选取了此处作为可视化图像的分析基础,这是我们在既往研究基础上做出的改进。在 Chen 等^[27] 关于主视眼与非主视眼的 AOSLO 相关研究中,作者也应用了 PCPD、细胞间距、规则度、分散度的数据进行对比,其中 PCPD、细胞间距、分散度与我们的研究定义类似,而此研究中视锥细胞规则度的检测是通过计算拥有 4-8 个相邻视锥细胞的百分比得出,我们的研究中细胞规则度用形象的细胞六边形正则性指数来描述,在临床应用上更具可行性。综上,我们的研究为临床工作中利用 AOSLO 评估 ARMD 病情提供了实用性的生物学指标。

一项关于 4 例中期 ARMD 患者 (平均年龄 71.5 ± 2.1 岁) AOSLO 和微视野检查 (MP) 的研究显示: AOSLO 成像中完全性视网膜色素上皮和视网膜外层萎缩 (cRORA) 区域内光感受器反射率整体降低、玻璃膜疣上方存在低反射区、其间散布高反射点以及光感受器外层结构破坏,对应区域 MP 平均敏感度明显降低,而且 cRORA 病变周围的区域也出现了 AOSLO-MP 的变化^[11]。Wang 等^[5] 回顾性分析了 16 例中期 ARMD 患者 (61-85 岁, BCVA $-0.08 \pm 0.16 \text{ LogMAR}$) 的多模影像学资料,包括 AOSLO、OCT、眼底彩照、眼底黄斑部近红外反射像等,发现 OCT 上显示的视网膜椭圆体带至内核层之间的高反射病灶 (intraretinal hyperreflective foci, IHRF) 在 AOSLO 上对应位置有显著的视锥细胞光感受器破坏。尽管 ARMD 最显著的病理损伤涉及 RPE、Bruch 膜和脉络膜毛细血管层,但光感受器的变性、功能障碍及最终丧失才是导致视力下降的根本原因。正常光感受器功能既取决于单个细胞的完整性,也依赖于周围细胞外基质的稳定。IHRF 的分布位置意味着其对光感受器存在直接影响,其出现说明血-视网膜屏障受损以及支持光感受器营养代谢的系统被破坏。因此,本研究所涉及的微观改变,如视锥细胞规则度下降很可能与 RPE 细胞对光感受器外节吞噬功能紊乱有关,而离散度的增大反映的可能是光感受器在 RPE-Bruch 膜复合体病变背景下的继发性错位。另外有研究发现即使是正常人群,随着年龄增长其黄斑中心 PCPD 也呈现下降趋势^[26]。而在一项纳入了 7 例中期 ARMD 患者的前瞻性研究中发现黄斑病灶周围正常区域内的 PCPD 在平均 39.6 mo 的随访期间逐渐减少^[21]。说明 ARMD 光感受器细胞的变化混杂了年龄相关的正常生理性退化和 ARMD 病理性的改变,如何进行识别也带给我们巨大的挑战。上述这些亟待解决的难题均需要 AOSLO 结合更多种影像学技术进行深入研究。

本研究囿于样本量有限,未能将 AOSLO 与其他多模

态影像结合起来对 ARMD 的基础病理学改变进行多重分析,无法针对检查范围内视锥细胞损伤与视网膜外层萎缩及细胞外沉积等相关因素的关联性做出有统计学价值的判断。另外本研究作为横断面回顾性研究,局限性还包括样本量及随访观察时间有限,而且晚期患者占多数,无法按照 ARMD 分期对观察指标做出更详尽的描述;且纳入研究对象的年龄跨度较大,但样本量有限,无法做到有统计学意义的进一步分层分析,研究指标的代表性可能存在一定偏差。我们将在此初步探索的基础上进一步增大样本量、优化研究指标,结合多模态影像学技术,在未来开展更有效的前瞻性临床研究,探索更多相关生物标志物,为临床 ARMD 诊疗工作提供便利。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 孙元睿论文选题与修改,初稿撰写;李城数据收集整理,文献检索;李雪数据统计分析;徐洁患者操作检查,提供患者资料;刘玮选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 惠延年. 年龄相关性黄斑变性的新概念: 定义与发病机制. 中华眼底病杂志, 2024,40(3):171-174.

[2] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1):1-65.

[3] 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 no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(10):1417-1436.

[4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年). *中华眼科杂志*, 2023, 59(05):347-366.

[5] Wang XL, Hoshi S, Liu RX, et al. Photoreceptor function and structure in retinal areas with intraretinal hyperreflective foci in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(2):27.

[6] Wang ZF, Zhang YQ, Xu CX, et al. Advancements in age-related macular degeneration treatment: From traditional anti-VEGF to emerging therapies in gene, stem cell, and nanotechnology. *Biochem Pharmacol*, 2025, 236:116902.

[7] Li ZB, Yan CK, Lu YB, et al. Cross-species single-cell transcriptomic atlas of retinal photoreceptors reveals molecular signatures underlying color vision adaptation. *Cell Rep*, 2025, 44(9):116164.

[8] Domalpally A, Haas AM, Chandra S, et al. Photoreceptor assessment in age-related macular degeneration. *Eye*, 2025, 39(2):284-295.

[9] Țurcaș C, Nicoară SD. A comprehensive review of structure-function correlations in age-related macular degeneration: Contributions of microperimetry. *Surv Ophthalmol*, 2025, 70(3):426-450.

[10] Niamh W, Joseph C, Duncan JL. Promises and pitfalls of evaluating retinal diseases with adaptive optics scanning light ophthalmoscopy (AOSLO). *Prog Retin Eye Res*, 2020, 83(4):100920.

[11] Saßmannshausen M, Ameln J, von der Emde L, et al. Evaluation of retinal sensitivity in complete retinal-pigment-epithelium and outer retinal atrophy (cRORA) lesions in intermediate age-related macular degeneration (iAMD) by high-resolution microperimetry. *J Clin Med*, 2024, 13(24):7785.

[12] Wang XL, Hoshi S, Liu RX, et al. Modeling human macular cone photoreceptor spatial distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(8):14.

[13] 方琪, 张磊, 王海燕, 等. 自适应光学技术的研究进展及其在眼底影像学中的临床应用. *中华眼底病杂志*, 2024, 40(8):645-650.

[14] Zhang L, Van Dijk EHC, Borrelli E, et al. OCT and OCT angiography update: clinical application to age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, macular telangiectasia, and diabetic retinopathy. *Diagnostics*, 2023, 13(2):232.

[15] Song HX, Rossi EA, Yang Q, et al. High-resolution adaptive optics *in vivo* autofluorescence imaging in stargardt disease. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(6):603-609.

[16] Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, et al. Changes of cone photoreceptor mosaic in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina*, 2020, 40(1):181-186.

[17] Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, et al. Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(6):1169-1181.

[18] Meirelles ALB, Rodrigues MW, Guirado AF, et al. Photoreceptor assessment using adaptive optics in resolved central serouschorioretinopathy. *Arq Bras De Oftalmol*, 2017, 80(3):192-195.

[19] Attiku Y, He Y, Nittala MG, et al. Current status and future possibilities of retinal imaging in diabetic retinopathy care applicable to low- and medium-income countries. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(11):2968-2976.

[20] Boretzky A, Khan F, Burnett G, et al. *In vivo* imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: a pilot study. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(8):603-610.

[21] Wang XL, Sadda SR, Ip MS, et al. *In vivo* longitudinal measurement of cone photoreceptor density in intermediate age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2023, 248:60-75.

[22] Zayit-Soudry S, Duncan JL, Syed R, et al. Cone structure imaged with adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in eyes with nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(12):7498-7509.

[23] Lammer J, Prager SG, Cheney MC, et al. Cone photoreceptor irregularity on adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy correlates with severity of diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15):6624-6632.

[24] Hu YR, Zhao XY, Liu YL, et al. Cellular-level assessment of macular development in patients with familial exudative vitreoretinopathy using multimodal imaging: a prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*, 2026, 281:270-283.

[25] Christina E, Hvidtfelt MH, Pedersen PL, et al. Conephotoreceptor density in the Copenhagen Child Cohort at age 16-17 years. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021, 41(6):1292-1299.

[26] 赵玥, 杨婷婷, 姚进. 采用自适应光学扫描激光检眼镜系统观察健康成年人黄斑区视锥细胞的分布. *国际眼科杂志*, 2024, 24(3):473-478.

[27] Chen Y, Ma HL, Li HY, et al. Interocular distribution differences of parafoveal cone photoreceptors between dominant and non-dominant eyes assessed using an adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 263(8):2389-2397.

[28] Zhou WD, Dong L, Shi HX, et al. Cone mosaic in eyes with varied axial length using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2025, 52:104517.

[29] Putnam NM, Hammer DX, Zhang YH, et al. Modeling the foveal cone mosaic imaged with adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Opt Express*, 2010, 18(24):24902-24916.