

黄斑区视网膜及视盘周围神经纤维层厚度在帕金森病痴呆及非痴呆患者中的特点分析

王芳¹, 田玉玲², 王秀秀¹

摘要: **目的** 通过 Cirrus 高分辨率光学相干断层扫描(Cirrus HD-OCT)分析帕金森病(PD)患者的黄斑区视网膜厚度及视盘周围视网膜神经纤维层厚度(RNFL)变化特点,以及帕金森病黄斑区各象限视网膜厚度与简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)总分、日常生活能力评定(ADL)及视空间与执行发生的相关性,并进一步探讨帕金森病痴呆组和非痴呆组的黄斑区视网膜及视盘周围 RNFL 变化。**方法** 选择 2018 年 11 月至 2019 年 10 月在山西医科大学第一医院神经内科确诊的帕金森病患者 25 例(50 只眼)作为 PD 组,以及与之年龄、性别相匹配的健康者 15 例(30 只眼)作为对照组,行 HD-OCT 检查,分析 PD 组和对照组间及 PD 非痴呆和痴呆组黄斑区视网膜及视盘周围 RNFL 厚度变化,分析 PD 患者黄斑区各象限视网膜厚度与认知障碍之间的相关性。采用 SPSS20.0 统计学软件对两组受检者数据进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** PD 组与对照组相比,黄斑区外环上方($t = -2.105, P = 0.035$)、鼻侧($t = -2.140, P = 0.036$)、颞侧($t = -2.339, P = 0.019$)、内环鼻侧($t = -2.072, P = 0.042$)视网膜厚度差异均具有统计学意义。视盘周围各象限及平均视网膜厚度间差异无统计学意义($P > 0.05$)。PDD 组与 n-PDD 组相比较,黄斑区外环颞侧与内环各象限(上、下、鼻、颞)视网膜厚度差异有统计学意义($P < 0.05$),且 PDD 组黄斑区视网膜厚度较 n-PDD 组及对照组普遍变薄。PDD 组与对照组相比,PDD 组外环上方、颞侧及内环各象限(上、下、鼻、颞)视网膜厚度均较对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中内环上方、内环颞侧厚度对于帕金森病痴呆有较好的诊断价值,其受试者工作特征曲线下面积分别为 71.4% (95% CI 0.547 ~ 0.881), 74.7% (95% CI 0.582 ~ 0.911)。PDD 组与 n-PDD 组比较,视盘颞侧神经纤维层厚度变薄,差异有统计学意义。**结论** 帕金森病患者黄斑区视网膜厚度较对照组明显变薄,帕金森病痴呆组黄斑区视网膜厚度较非痴呆组及对照组明显变薄,其中内环上方、内环颞侧厚度对于帕金森病痴呆有较好的诊断价值。帕金森病痴呆患者视盘颞侧神经纤维层厚度较非痴呆组及对照组明显变薄。

关键词: 帕金森病; 光学相干断层扫描; 视网膜; 厚度; 痴呆

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Characteristics of retinal thickness changes in macular and optic disc areas in patients with Parkinson's disease

WANG Fang, TIAN Yuling, WANG Xiuxiu. (Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the characteristic changes of macular retinal thickness and circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with Parkinson's disease (PD) by Cirrus High resolution optical coherence tomography (Cirrus-HD OCT), and find out the association between macular thickness with simple mental status scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA) total scores, ability of daily living assessment (ADL), visual space and execution occurrence. To further discuss the changes of macular retinal and circumpapillary nerve fiber layer thickness in Parkinson's disease dementia group and non-dementia group. **Methods** 25 patients (50 eyes) with PD from the neurology department of the first hospital in Shanxi Medical University from November 2018 to October 2019 were selected as the group of Parkinson's disease, and 15 healthy persons (30 eyes) matched with the age and sex were selected as the control group and the HD-OCT examination was performed. To analyze the changes of the macular retinal and circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness in the Parkinson's disease group and the control group and the non-dementia and dementia group in the Parkinson's disease, and the retinal thickness of each quadrant in the macular region of the patients with Parkinson's disease and cognitive disorder. The data of two groups of subjects were analyzed by using the spss 20.0 statistical software, and the difference of $P < 0.05$ was of statistical significance. **Results** Compared with the control group, the difference of the macular retinal thickness on the superior ($t = -2.105, P = 0.035$), nasal ($t = -2.140, P = 0.036$), temporal quadrants ($t = -2.339, P = 0.019$) of outer ring and the nasal ($t = -2.072, P = 0.042$) quadrant of inner ring was of statistical significance. There was no significant difference between all quadrants and the average retinal thickness around the optic disc ($P > 0.05$). In the PDD group and the n-PDD group, there was a significant difference in temporal thickness of the outer ring and all quadrants of the inner ring (superior, inferior, nasal and temporal) of the macular region ($P < 0.05$).

收稿日期:2020-03-25;修订日期:2020-05-04

作者单位:(1. 山西医科大学,山西 太原 030001;2. 山西医科大学第一医院神经内科,山西 太原 030001)

通讯作者:田玉玲, E-mail:13994277779@163.com

and In the PDD group, all quadrants of the macular thickness was generally thinner than that of the n-PDD and the control group. the macular retinal thickness of the superior, temporal quadrants of outer ring and all quadrants of inner ring (superior, inferior, nasal, temporal) in the PDD group was significantly different from that in the control group ($P < 0.05$). The superior and the temporal quadrants of the inner ring have good diagnostic value for Parkinson's disease dementia, the area under the working characteristic curve of the subjects is 71.4% (95% CI 0.547 ~ 0.881) and 74.7% (95% CI 0.582 ~ 0.911), respectively. Compared with n-PDD group, the thickness of temporal nerve fiber layer in PDD group was thinner than that in n-PDD group, and the difference was statistically significant. **Conclusions** The macular retinal thickness in patients with Parkinson's disease is significantly thinner than that in the control group, and the retinal thickness in the macular area in the Parkinson's disease dementia group is significantly thinner than that in the non-dementia group and the control group. The macular thickness on the inner superior and the temporal quadrants is of good diagnostic value for Parkinson's disease dementia. The thickness of optic disc temporal nerve fiber layer in Parkinson's disease dementia group was significantly thinner than that in non-dementia group and control group.

Key words: Parkinson's disease; Optical coherence tomography; Retina layers; Thickness; Dementia

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的年龄依赖性神经退行性疾病之一,其特征是黑质多巴胺能神经元的丢失^[1,2]。其典型运动症状为运动迟缓、静止性震颤、肌强直等,近年来,非运动症状在PD中被越来越多地认识到,其中,视觉功能障碍是帕金森病非运动症状之一,可导致对比敏感度减低、运动知觉异常、色觉缺失和视幻觉等,视觉功能障碍可发生于帕金森病早期,甚至在运动症状发生前数年,PD的OCT检查发现视盘RNFL变薄、黄斑体积变小等异常变化。光学相干断层扫描(OCT)允许视网膜的客观解剖测量,具有简单、可重复性,可使得我们对疾病有更深一步的了解。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2018年11月-2019年10月山西医科大学第一医院确诊的25例50眼原发性帕金森病患者进入病例组(见表1),其中男13例,女12例,平均年龄(62.76 ± 11.17)岁,病程3.00 y ($1.75, 6.25$)。帕金森病组患者符合中国帕金森病的诊断标准(2016版)中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准^[3],排除脑血管病、视神经炎等各种原因所致的帕金森综合征、帕金森叠加综合征、其他器质性病变,能影响视网膜厚度的视网膜疾病,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病等及因各种原因不能配合行OCT检查者,且目前均正在接受多巴胺能药物治疗,并且效果较好。将帕金森病组分为痴呆组与非痴呆组,帕金森病痴呆组符合《帕金森病痴呆的诊断与治疗指南》^[4]中PDD的简明评估方案:(1)按英国脑库标准确证为原发性PD;(2)在1基础上,痴呆在PD发病1年后出现;(3)智能减退并影响日常生活,MMSE < 26分;(4)认知功能评估,注意力、执行力、视空间能力记忆力四项中至少2项异常;(5)通

过简明神经精神量表行精神行为评估。检查正常对照组选用正常人15例30眼,其中男5例,女10例,平均年龄(59.67 ± 11.10)岁,所有受试者自愿参加本研究并签署知情同意。帕金森组、正常对照组平均年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有受检者均行矫正视力、眼压、眼底、视野相关检查。PD组矫正视力均 ≥ 0.8 ;平均眼压为15.00(11.00, 18.00) mmHg; Hoehn-Yahr 平均评分为(2.02 ± 0.68)分;统一PD评定量表(UPDRS)Ⅲ平均评分为(25.48 ± 12.50)分。对照组矫正视力均 ≥ 1.0 ;平均眼压为(13.09 ± 3.43) mmHg。

表1 PD组与对照组一般临床特点

临床指标	PD组(n=25)	对照组(n=15)
病例数	25	15
眼睛数目	50	30
性别(男/女,例)	13/12	5/10
平均年龄(岁)	62.76 ± 11.17	59.67 ± 11.10
受教育年限(y)	8.56 ± 4.63	7.08 ± 2.93
眼压	15.00(11.00, 18.00)	13.09 \pm 3.43
病程[y, M(Q25, Q75)]	3.00(1.75, 6.25)	
H-Y分期	2.02 ± 0.68	
UPDRS总分	25.48 ± 12.50	
视幻觉(例)	3	
妄想(例)	3	

1.2 方法

1.2.1 对所有受检者进行详细的病史采集包括年龄、性别、文化程度、病程、受教育年限、UPDRS-Ⅲ评分、H-Y分级、有无视幻觉及妄想症状。

1.2.2 相关量表评定 认知神经心理量表检查、神经精神量表,均由一名经验丰富的认知评定人员完成,并将帕金森病组患者分为痴呆组(PDD)(MMSE < 26分)与非痴呆组(n-PDD)(MMSE ≥ 26 分)。

分)。

1.2.3 采用 Ciccrus HD-OCT 仪 (山西景泰恒源医疗器械有限公司) 对所有受检眼行 HD-OCT 检查。必要时 0.5% 复方托吡卡胺滴眼液散瞳后, 选择内注视方式, 以黄斑中央凹为中心, 对受检眼黄斑区行 6.0 mm × 6.0 mm (512 × 128) 3D 扫描, 以直径 1 mm、3 mm、6 mm 为界将黄斑分为中央区、内环和外环, 并进一步将内外环各分为 4 个象限 (上方、下方、鼻侧、颞侧), 采用视盘容积进行 200 × 200 三维断层扫描, 获得 6 mm × 6 mm 范围的 RNFL 绝对值病将其分为上、下、鼻、颞 4 个象限。所有 OCT 检查均由同一有两年以上工作经验的眼科医师完成。两组患者均完善认知量表检查, 对比观察两组组间及组内受检眼黄斑区各象限视网膜厚度、中心凹厚度、黄斑体积及视盘上方、下方、鼻侧、颞侧及平均 RNFL 厚度, 并探讨黄斑区各象限视网膜厚度与临床特征之间的相关性。

1.2.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学

软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 独立组间计量资料比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布的计量资料用中位数 (四分位数) [M (P25, P75)] 表示, 独立组间计量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验; 三组间两两比较符合正态分布及方差齐性的用单因素方差分析, 不符合正态分布的用非参数秩和检验行两两比较; 计数资料用例数表示, 采用 Pearson/Spearman 相关性分析 PD 患眼 SD-OCT 测量指标与其年龄、病程、UPDRS-III 评分、H-Y 分期、简易精神状态量表、蒙特利尔认知评估量表、日常生活能力评定、视空间与执行之间的相关性。以 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者黄斑区视网膜厚度比较 帕金森病组和对照组相比 (见表 2) 黄斑区外环上方、外环鼻侧、外环颞侧、内环鼻侧视网膜厚度差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。余象限视网膜厚度、中心凹厚度及黄斑体积的差异无统计学意义。

表 2 PD 组和对照组黄斑区视网膜厚度的比较 (μm)

测量指标	PD 组	对照组	t/Z 值	P 值
例数	25 例 (50 只眼)	15 例 (30 只眼)		
黄斑				
外环上方厚度	273.94 ± 25.27	285.50 (278.25, 289.00)	-2.105	0.035
外环下方厚度	264.00 (252.50, 276.50)	273.57 ± 20.33	-1.532	0.125
外环鼻侧厚度	288.04 ± 24.44	299.70 ± 19.22	-2.14	0.036
外环颞侧厚度	253.00 (247.00, 269.00)	? 267.23 ± 15.33	-2.339	0.019
内环上方厚度	304.18 ± 23.42	314.00 ± 25.13	-1.711	0.091
内环下方厚度	305.00 (289.50, 318.25)	311.00 (303.00, 328.50)	-1.761	0.078
内环鼻侧厚度	307.38 ± 21.14	317.43 ± 19.41	-2.072	0.042
内环颞侧厚度	297.68 ± 20.29	309.86 ± 39.79	-1.793	0.077
中心凹厚度	250.00 (241.50, 262.00)	250.00 (240.25, 260.25)	-0.42	0.674
黄斑体积	10.00 (9.00, 10.00)	10.00 (10.00, 10.00)	-0.827	0.408
视盘				
平均 RNFL 厚度	95.06 ± 10.52	99.44 ± 15.64	-1.344	0.179
上方 RNFL 厚度	119.50 (105.00, 132.75)	? 123.96 ± 22.29?	-0.953	0.340
下方 RNFL 厚度	129.73 ± 17.70	135.50 (113.00, 147.25)	-0.522	0.601
鼻侧 RNFL 厚度	68.77 ± 11.94	71.50 (59.00, 83.50)	-1.056	0.291
颞侧 RNFL 厚度	65.40 ± 10.19	70.50 (56.75, 80.50)	-1.056	0.291

2.2 黄斑视网膜厚度与帕金森病认知功能 (MMSE、MOCA、ADL) 及 MOCA 子评分视空间与执行的相关性 MMSE 与黄斑区内外环上方、颞侧、内环下方、外环鼻侧视网膜厚度呈显著正相关。MOCA、视空间与执行与黄斑区内外环上方、颞侧、内环下方视网膜厚度呈显著正相关。PD 组 ADL 与黄斑区内环上方、颞侧及外环鼻侧视网膜厚度呈负相关

(见表 3)。

2.3 n-PDD 组、PDD 组及对照组 3 组间黄斑视网膜及视盘神经纤维层厚度比较 n-PDD 组与 PDD 组相比较, 黄斑外环颞侧及内环各象限 (上、下、鼻、颞) 视网膜差异有统计学意义, 且 PDD 组黄斑区视网膜厚度较 n-PDD 组普遍变薄。PDD 组与对照组相比, PDD 组外环上方、颞侧及内环各象限 (上、下、

鼻、颞)视网膜厚度均较对照组差异有统计学意义,且 PDD 组较 n-PDD 组及对照组均明显变薄。n-PDD 组较对照组黄斑各象限视网膜厚度变薄,但差异无统计学意义。n-PDD 组与 PDD 组比较,PDD 组视盘颞侧 RNFL 变薄差异有统计学意义(见表 4)。

2.4 黄斑视网膜厚度对帕金森病痴呆的诊断价值 为了明确视网膜黄斑区厚度在诊断帕金森病痴呆中的价值,使用功能 ROC 曲线来确定黄斑区视网膜厚度的临界值,ROC 曲线分析发现内环上方、内

环颞侧厚度的曲线下面积最大,分别为 71.4% (95% CI 0.547 ~ 0.881)、74.7% (95% CI 0.582 ~ 0.911),具有统计学意义 ($P < 0.05$)。当内环上方厚度为 305.5 μm 时,可以较好地地区分 n-PDD 和 PDD,约登指数为 0.405,此时的特异性和灵敏度分别为 60.5% 和 80%,当内环颞侧的厚度为 298 μm 时,可以较好的区分 n-PDD 患者和 PDD 患者,约登指数为 0.474,此时的特异性和灵敏度分别为 67.4% 和 80%。

表 3 黄斑区视网膜参数与 MMSE、MOCA、ADL、视空间与执行相关性

指标	MMSE		MOCA		ADL		视空间与执行	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
外环上方	0.300	0.048	0.329	0.029	-0.187	0.225	0.300	0.048
外环下方	0.194	0.238	0.160	0.329	-0.291	0.072	0.104	0.527
外环鼻侧	0.340	0.026	0.293	0.057	-0.311	0.043	0.187	0.230
外环颞侧	0.468	0.001	0.501	0.001	-0.189	0.220	0.364	0.015
内环上方	0.431	0.004	0.453	0.002	-0.405	0.006	0.355	0.018
内环下方	0.375	0.012	0.405	0.006	-0.265	0.082	0.406	0.006
内环鼻侧	0.261	0.088	0.329	0.029	-0.228	0.137	0.309	0.042
内环颞侧	0.390	0.009	0.484	0.001	-0.347?	0.021	0.436	0.003
中央凹厚度	-0.006	0.973	0.089	0.59	? 0.065	0.694	0.007	0.965
黄斑体积	0.202	0.188	0.19	0.216	-0.26	0.088	0.124	0.421

表 4 n-PDD 组、PDD 组及对照组黄斑视网膜及视盘神经纤维层厚度比较 (μm)

指标	PD 组		对照组
	n-PDD 组	PDD 组	
例数	14 例(28 只眼)	8 例(16 只眼)	15 例(30 只眼)
黄斑			
外环上方	278.86 \pm 23.55	265.69 \pm 27.76	285.50 (278.25, 289.00) Δ
外环下方	266.50 (252.75, 278.50)	262.77 \pm 16.33	273.57 \pm 20.33
外环鼻侧	291.71 \pm 23.70	281.47 \pm 26.61	299.70 \pm 19.22
外环颞侧	262.21 \pm 16.28 *	248.81 \pm 17.03	267.23 \pm 15.33 Δ
内环上方	311.18 \pm 17.24 *	287.88 \pm 27.20	314.00 \pm 25.13 Δ
内环下方	306.00 (300.25, 320.50) *	288.88 \pm 28.36	311.00 (303.00, 328.50) Δ
内环鼻侧	311.79 \pm 14.43 *	295.94 \pm 28.17	317.43 \pm 19.41 Δ
内环颞侧	303.57 \pm 14.61 *	284.19 \pm 24.20	309.86 \pm 39.79 Δ
中央凹厚度	250.00 (239.00, 261.00)	256.71 \pm 23.71	250.00 (240.25, 260.25)
黄斑体积	10.00 (10.00, 10.00)	10.00 (9.00, 10.00)	10.00 (10.00, 10.00)
视盘			
平均 RNFL 厚度	96.58 \pm 8.81	93.81 \pm 12.11	96.24 \pm 14.37
视盘上方	118.58 \pm 17.78	126.50 (91.25, 132.75)	119.63 \pm 19.21
视盘下方	129.15 \pm 16.81	131.94 \pm 19.21	134.00 (109.50, 146.00)
视盘鼻侧	68.23 \pm 11.14	69.50 \pm 10.86	70.71 \pm 12.27
视盘颞侧	69.88 \pm 8.25 *	59.94 \pm 11.33	71.00 (54.50, 79.00)

注:n-PDD 与 PDD 组比较, * $P < 0.05$; PDD 组与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。因部分患者未完善认知检查,故帕金森病组总例数不足 25 例。

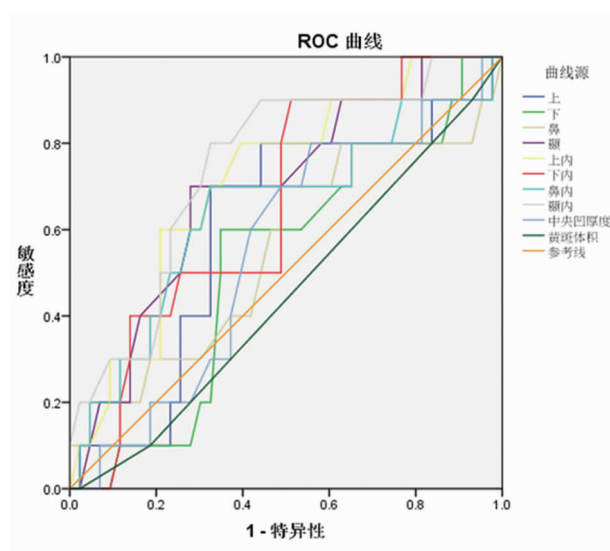


图1 受试者工作特征曲线显示不同黄斑区视网膜象限的敏感度和特异性

3 讨论

研究显示,帕金森病患者视盘旁平均及上、下、鼻、颞侧 RNFL 厚度均无明显改变。该结果与 Aaker 等^[5] 和国内黄江等^[6] 研究结果相似。这可能与两个研究中纳入的患者年龄、病程、H-Y 分级接近及病情程度较轻有关,也有可能患者接受多巴胺能药物治疗(左旋多巴可能对 PD 患者视网膜有一定保护作用^[7-9])有关。同时我们发现帕金森病视盘 RNFL 厚度均较对照组变薄,且颞侧 RNFL 变薄趋势更明显。表 4 也表明 PDD 组平均及颞侧 RNFL 厚度较 n-PDD 组及对照组变薄。此外, Rohani 等^[10] 发现上、下、鼻、颞四象限均存在统计学意义上的变薄。这提示患者 RNFL 变薄可能从颞侧开始,向上、下、鼻侧推进。在以往国外^[11-14] OCT 扫描 PD 患者视网膜的相关研究中,视盘 RNFL 变薄的报道较为普遍,且颞侧象限变薄更为明显。国内王丽娜等^[15] 也发现患者除颞侧视网膜厚度变薄外,下方、鼻侧、上方等也变薄,并推测帕金森患者的 pRNFL 减少范围由颞侧向上、下方推进,最后到达鼻侧。这与我们目前推测一致。视盘视网膜变薄可能从颞侧开始,一些报告称,在视网膜神经纤维层下-颞象限内纤维的优先损失与乳头黄斑束的受累一致^[16-18],这与 Inzelberg 等^[11] (2004) 研究所发现的颞下象限神经纤维层受累较明显的结果一致,而颞侧纤维优先受累可能与位于线粒体中的复合体 I 缺陷^[19] 有关,人和动物模型中的帕金森样特征也可由线粒体呼吸链中复合体 I 缺乏所致^[19],颞侧纤维的显著减少揭示了

PD 中视网膜轴突丢失的线粒体模式。此外,PD 的单基因形式与影响蛋白质的突变相关,其突变位于线粒体中或可在特定情况下转移至线粒体,例如 PINK1/PARKIN 途径^[20]。这也被认为是散发或遗传^[19,20] PD 发病机制中的一个关键特征。而 2008 年 Altintas 等^[21] 发现上、鼻象限及 1-7 钟点位厚度变薄差异有统计学意义,下象限变薄几乎有统计学差异。提出 RNFL 的变薄可能是从视盘周围最厚的上、下象限开始的^[21],即从 PD 中视盘旁 RNFL 的两个峰开始,而颞侧 RNFL 可能保存在乳头旁束的区域^[21],直到疾病晚期才开始变薄。Ucak 等^[22] (2016) 研究结果与 Altintas 等结果一致。RNFL 厚度变薄从何处开始,是否与帕金森病发病机制相关,这对帕金森病的病因及诊治有无一定的提示作用,尚需要后续大量的研究。

在视盘 RNFL 无显著变化的同时,黄斑视网膜厚度已有明显差异,我们的研究显示,黄斑外环上、鼻、颞侧、内环鼻侧视网膜厚度差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),考虑黄斑区视网膜厚度可能较视盘 RNFL 更敏感,这可能是由于黄斑部的视网膜神经节细胞有多达七层的胞体^[6],而神经节细胞接受无长突多巴胺能细胞的信息输入,受多巴胺能浓度的影响较大所致。故在 PD 病情较轻时,黄斑形态的改变可能早于视盘视网膜厚度变化。Altintas 等^[21] 黄斑区视网膜厚度划分方法与我们一致,结果提示帕金森病组内环上象限、外环下、鼻、颞侧象限变薄差异有统计学意义。Aaker 等^[5] (2010) 以距中央凹直径 1 mm、2.22 mm、3.45 mm 为中央凹及内外环界限,结果显示帕金森病组外环上、鼻侧、内环下侧象限较对照组变薄。而赵嘉豪等^[23] 通过 ROC 曲线发现黄斑内环上方视网膜厚度对 PD 有很好的诊断价值(曲线下面积为 0.727)。但徐启运等^[24] 发现外环上方和颞侧(曲线下面积分别为 0.85 和 0.67)对 PD 有预测作用。虽然帕金森患者黄斑区各象限变薄及 ROC 曲线结果尚无统一定论,但也证明了视网膜厚度作为 PD 生物标志物的潜力。同时多研究表明^[5,25,26],患者内层视网膜厚度变薄。Hajee 等^[25] (2009) 研究发现距中央凹 6 mm 的黄斑内层(包括神经纤维层、神经节细胞、内丛状层)视网膜较对照组明显变薄。Lee 等^[26] 也发现中央凹周围颞侧 1 mm 处内核层显著变薄,且差异有统计学意义,中央凹周围颞侧 1 mm、3 mm,鼻侧 1 mm 处黄斑区内层视网膜(内丛状层+神经节细胞)虽然变薄,但差异

无统计学意义。Aaker 等^[5]在黄斑中心凹鼻颞两侧取点,手动测量内层视网膜(包括神经纤维层、神经节细胞层、内丛状层、内颗粒层)厚度,虽然 13 处中有 2 处变薄,但差异无统计学意义。这可能与样本量较小有关。虽然上述研究对视网膜内层划分标准各不相同,但都得出了视网膜内层变薄的结果。目前推测内层视网膜变薄主要与神经节细胞-内丛状层的多巴胺无长突细胞丢失^[23]有关。本研究发现两组中央凹厚度比较,差异无统计学意义,可能是由于中央凹是视觉最敏锐的区域,其主要由感光器层构成,而内层视网膜在中央凹处是相对缺失所致^[23]。我们目前分析的是黄斑区全部层次的总厚度,这提示我们需对视网膜进行更加精细的划分以便对 PD 视网膜研究做出更大贡献。

视网膜厚度与认知功能有一定相关性^[23],因执行功能障碍是帕金森病通常受损害的区域之一,而 MMSE 并不能很好评估视空间与执行功能^[27],故我们目前用 MOCA 及视空间与执行这两个指标来观察帕金森病视网膜厚度与认知的关系。我们研究显示帕金森患者 MOCA 与黄斑区内外环上、颞侧、内环下方呈正相关。国内赵嘉豪等^[23]认为 MoCA 总分与内环各象限(上方、下方、鼻侧、颞侧)黄斑视网膜厚度间呈正相关。这与我们的研究结果不完全一致,尚需要大样本研究来找出统一的对临床有参考意义的指标。结合表 4, PDD 组较 n-PDD 组及对照组相比,黄斑区各象限视网膜厚度均变薄,且外环颞侧及内环各象限(上、下、鼻、颞)视网膜厚度差异有统计学意义,ROC 曲线分析(见图 1)也提示内环上方及颞侧对帕金森病痴呆有较好的诊断价值,这对区分 PD 痴呆与非痴呆患者也有一定提示作用,对 PD 患者的护理具有重要意义。考虑本研究样本量较小,内环上方及颞侧是否可作为可能的靶点尚需要后续研究证实。

PD 患者视觉功能障碍参与 PD 疾病发生发展,有研究表明,视空间功能损害与 H-Y 分期、病程、冻结步态、帕金森病痴呆等关系密切^[28~30]。我们研究显示,视空间子评分与内外环上方、颞侧、内环下方呈正相关。而赵嘉豪等^[23]研究显示视空间子评分与黄斑区平均视网膜厚度、黄斑体积、内外环鼻、下、颞侧象限视网膜厚度间呈正相关,发现取黄斑体积为 7.375 mm^3 作为截点,对视空间功能受损具有较好的诊断价值(曲线下面积为 $0.758 (95\% \text{ CI } 0.645 \sim 0.870)$)。对于视空间功能障碍,目前机制尚未明

确,有研究显示:视空间功能传导由枕颞通路和枕顶通路两套皮质系统支持^[30]。而 PD 患者出现视空间障碍原因可能与其存在皮质及皮质下多巴胺浓度减低相关^[31],从而影响其视空间功能相关的脑区功能。Diaz 等^[32]也发现视空间障碍与双侧颞顶叶大脑皮质厚度变薄有相关性。因收集病例中伴视幻觉的帕金森病患者较少,我们并未就视幻觉与视网膜厚度之间进行分析。视幻觉是帕金森病晚期可能出现的视觉功能障碍之一。除了药物(如多巴胺受体激动剂、金刚烷胺)等所致的视幻觉外,多巴胺减少引起视网膜结构功能异常、外侧膝状体萎缩等所致视觉信息传入通路^[30]异常,枕颞、枕顶通路等视觉加工通路^[30]的异常等均可导致视幻觉的产生。认知功能障碍、较长的 PD 病程、睡眠障碍^[26]及眼部疾病等也是视幻觉的危险因素。视幻觉的产生目前考虑是多因素共同作用的结果。Lee 等^[26]研究发现 PD 患者与对照组相比黄斑外环上方象限视网膜厚度差异有统计学意义($P=0.036$),伴有视幻觉的 PD 患者黄斑中心凹颞侧 1 mm 处 RNFL 厚度显著变薄($P=0.013$)。这是首次研究视幻觉与视网膜层结构的研究。Lee 等^[26]将帕金森病分为 3 组:帕金森病不伴视幻觉不伴痴呆组、帕金森病伴视幻觉不伴痴呆组,帕金森病伴视幻觉伴痴呆组,结果发现帕金森病伴视幻觉不伴痴呆组视网膜厚度变薄明显。对于帕金森病视幻觉发生机制,与痴呆、与视网膜厚度的关系目前尚未有很多研究,需进一步研究以便对帕金森病治疗及家庭护理提供帮助。

研究的不足之处:(1)样本量相对较小,结果可能有一定偶然性;(2)同时取患者的左右眼为研究对象,未考虑到 PD 患者左右眼的不对称性。(3)未评估多巴胺能药物对视网膜厚度的影响。(4)目前为止,尚没有测量 PD 视网膜厚度的标准 OCT 方案。对 OCT 测量的变异性回顾表明,不同的 OCT 器件测量的 RNFL 厚度绝对值存在显著差异^[26]。(5)我们没有关于视网膜变薄发生发展过程的纵向数据,在 PD 诊疗方面仍有很大局限性。

帕金森病发病率逐年上升,大量研究证实,视网膜为 PD 的受累器官^[30,31],与头颅 MRI、PET-CT、基因检查等相比,OCT 检查具有简单、便捷、可重复等优点,且纵向研究有可能揭示 PD 患者视网膜厚度随时间的变化,有望成为研究 PD 病理机制、疾病进程和评估潜在治疗方式的窗口。综上,OCT 研究在帕金森病早期诊断及疾病进展评估方面有巨大潜力。

[参考文献]

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 525-535.
- [2] Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64: S65-S80.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病痴呆的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(9): 635-637.
- [5] Szilárd K, Myung JS, Aaker GD, et al. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Clinical Ophthalmology*, 2010, 4: 1427-1432.
- [6] 黄江, 张沁, 徐国旭, 等. 帕金森病患者视网膜黄斑区形态及视盘周围神经纤维层厚度的频域光相干断层扫描观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(1): 27-30.
- [7] Aysu S, Betul T, Cigdem C, et al. Effects of Levodopa on Retina in Parkinson Disease[J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2014, 24(1): 114-119.
- [8] Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, et al. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2007, 17: 812-816.
- [9] Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2498-2508.
- [10] Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, et al. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34: 689-693.
- [11] Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson Disease[J]. *Vision Research*, 2004, 44(24): 2797.
- [12] Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson Disease[J]. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2013, 33(1): 62-65.
- [13] Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss[J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2011, 21(1): 24-29.
- [14] Satue M, Seral M, Otin S, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2014, 98(3): 350-355.
- [15] 王丽娜, 杨柳, 瞿远珍. 帕金森患者视网膜神经纤维层与神经节细胞复合体的改变[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(5): 978-980.
- [16] Carelli V, Morgia CL, Valentino ML, et al. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Bioenergetics*, 2009, 1787(5): 518-528.
- [17] Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Digest of the World Latest Medical Information*, 2005, 112(1): 126.
- [18] Barboni P, Carbonelli M, Savini G, et al. Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Longitudinal Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer by Optical Coherence Tomography[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(3): 623-627.
- [19] Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7(1): 97-109.
- [20] Whitworth AJ, Pallanck LJ. The PINK1/Parkin pathway: a mitochondrial quality control system[J]. *Journal of Bioenergetics & Biomembranes*, 2009, 41(6): 499-503.
- [21] Altinta O, Ieri P, Zkan B, et al. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease[J]. *Documenta Ophthalmologica*, 2008, 116(2): 137-146.
- [22] Ucak T, Alagoz A, Cakir B, et al. Analysis of the retinal nerve fiber and ganglion cell - Inner plexiform layer by optical coherence tomography in Parkinson's patients[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2016, 31: 59-64.
- [23] 赵嘉豪, 吴娜, 万赢, 等. 帕金森病患者黄斑区视网膜厚度变化的特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(5): 364-370.
- [24] 徐运启, 宋学萍, 邓庆远, 等. 帕金森氏病患者黄斑区视网膜厚度的变化研究[J]. *现代医院*, 2017, 17(4): 563.
- [25] Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, et al. Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease[J]. *Archives of Ophthalmology*, 2009, 127(6): 737.
- [26] Lee JY, Kim JM, Ahn J, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease[J]. *Movement Disorders*, 2014, 29(1): 61-67.
- [27] Aaker GD, Myung JS, Erlich JR, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern[J]. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(1): 198-201.
- [28] Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease[J]. *International Review of Neurobiology*, 2017, 134(6): 921-946.
- [29] Nantel J, McDonald JC, Tan S, et al. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's Disease[J]. *Neuroscience*, 2012, 221: 151-156.
- [30] 张琪林, 罗蔚峰. 帕金森病眼部及视觉功能障碍研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(9): 694-697.
- [31] 李墨, 苏闻, 李淑华, 等. 帕金森病患者视觉及视空间障碍特点及相关因素分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(4): 258-264.
- [32] Diaz AI, Segura B, Baggio HC, et al. Structural MRI correlates of the MMSE and pentagon copying test in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20(12): 1405-1410.