

# 视觉皮层环路及其偶联的视网膜血管网 在阿尔茨海默病的研究进展

张原 综述 柏峰 审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 南京 210008)

**摘要** 阿尔茨海默病(AD)是一种慢性进行性神经退行性疾病,由于目前尚无有效的治疗手段,早期诊断对于延缓病情进展至关重要。视网膜和大脑具有共同的胚胎学起源,且在解剖结构和脉管系统方面也有诸多相似之处。AD患者在疾病早期就可能出现视觉皮层环路及其相关视网膜变化引发的视觉症状,因此近年来,视网膜血管网络在神经退行性疾病的发病机制、早期诊断和精准干预中的作用备受关注。该文将综述AD患者在视觉皮层环路、视网膜血管网络等方面的变化及相关机制,探讨神经环路与视觉障碍的关联,并介绍视网膜领域的新型诊断方法。

**关键词** 阿尔茨海默病;神经环路;视觉皮层;视网膜血管;认知障碍

中图分类号 R 741.02

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)03-0572-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.026

大多数阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者在疾病早期即会出现视网膜结构和功能的异常<sup>[1]</sup>。视网膜与大脑神经元来源相同,在胚胎学、组织学和生理学方面表现出显著的相似性<sup>[2]</sup>。在AD患者的视网膜中,常见与大脑类似的病理改变,如 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid-beta protein, A $\beta$ )沉积和tau蛋白过度磷酸化引发的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)<sup>[3]</sup>。流行病学研究进一步表明,AD与多种常见眼病密切相关,这些眼病可能与AD具有共同的危险因素和致病机制。目前,AD的诊断主要依赖于正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检测等技术,这些技术虽然能够提供重要的病理信息,但其成本高昂且具有一定的侵入性,难以在大规模人群筛查中广泛应用。相比之下,视网膜成像技术作为一种低成本、非侵入性的检测手段,具有显著优势。因此,视网膜成像有望成为筛查AD高风险人群、评估疾病进展和监测治疗反应的重要工具<sup>[4]</sup>。

## 1 视觉皮层环路及其在AD中的变化

**1.1 视觉皮层环路功能和解剖结构** 视觉皮层包括纹状皮层(Primary Visual Cortex, V1, 即初级视觉皮层)和纹外皮层(V2-V5)。根据Brodmann分区,大脑中至少有35个区域与视觉功能密切相关。第7区位于顶叶皮质顶部,负责视觉与运动的协调功能;第17区位于枕叶内侧面,作为主要视觉区(V1),是视觉信息初步加工的场所,接收来自外侧膝状体的信号;第18区(V2)和第19区共同构成视觉联合皮层,作为视觉联络区;第20区位于颞下回,负责更高级别的视觉信息处理。皮层视觉系统由两条主要通路(图1)组成:一是以V4区为中心,将物体属性的信息传送到颞下叶,负责物体形状和颜色信息感知的枕颞腹侧通路,二是以MT/V5为中心,将空间信息传送到顶叶,负责物体运动信息感知的枕顶背侧通路<sup>[5]</sup>。背侧通路起始于视网膜的大神经节细胞,经丘脑外侧膝状体的大细胞层,投射至V1皮层的4Ca和4B层。随后,信息通过次级视觉皮层(V2)的深条纹区,进入中颞区(MT区,即V5),并向后顶叶的内上颞区和腹内顶区投射,最终抵达顶回皮层,并进一步向额叶传递。腹侧通路有两条主要信息输入途径:一是视网膜的小神经节细胞经丘脑外侧膝状体的小细胞层,依次传递至V1皮层的4Cb层和2/3层斑块区;二是视网膜的双条纹神经节细胞通过K细胞层投射至V1的2/3层斑块区。然后,这些神经纤维经过V2窄带,投射到视皮层

2024-12-12 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:82371437)

作者简介:张原,女,硕士研究生;

柏峰,副主任医师,教授,博士生导师,通信作者,E-

mail: baifeng515@126.com

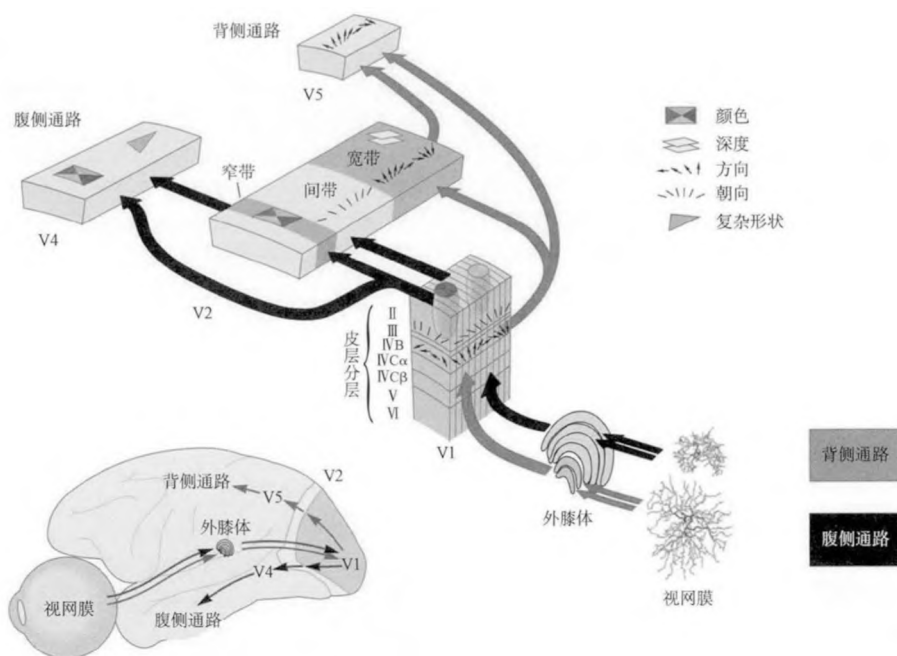
图 1<sup>[8]</sup> 视觉通路的平行处理模型

Fig. 1 Parallel processing model of the visual pathway

V4 区,继而传递到下颞区,再经由颞下皮层的后部和中央区,最终到达前颞下皮层<sup>[6]</sup>。V1 区域的体积存在个体差异,V1 体积较小的个体通常具有较强的视觉意象能力;额叶区较大、V1 区较小的个体在调控视觉皮层方面表现得更为出色<sup>[7]</sup>。

**1.2 视觉皮层与认知及记忆关系** 目前,普遍认为 AD 源性的认知功能障碍的临床症状为多领域认知功能损害,其中以情节记忆障碍最为显著。内嗅皮层-海马系统位于颞叶内侧,被认为是参与记忆的关键区域<sup>[9]</sup>;有研究<sup>[10]</sup>发现,人类后顶叶皮层 (posterior parietal cortex, PPC) 中也会产生持久性记忆印迹。传统观点认为,海马的激活在新皮层学习过程中对记忆的形成至关重要。然而有研究<sup>[10]</sup>表明,在学习任务后,沿着腹侧和背侧视觉通路的区域出现了显著的微观结构变化,而海马区域则未见显著改变。在视觉相关任务中,视觉皮层的活性与 PPC 的活性具有强相关性。来自 PPC 的反馈信号投射到更为后部的视觉区域,从而提供自上而下的视觉活动调节,这些信号被认为是大脑皮层注意力和视觉系统功能的重要基础,经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 应用于 PPC 后,能够显著影响枕外皮层的视觉活动<sup>[11]</sup>。相关研究结果还显示,对健康人群施行一周的 V1 加速低频重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation,

rTMS) 后,其认知评分显著提高<sup>[12]</sup>。综上所述,视觉环路与记忆环路共享部分脑区。因此,推测视觉皮层的损伤可能在 AD 患者的早期阶段预测疾病的发生与进展。

**1.3 AD 视觉皮层环路变化** 自发性活动存在于不同空间分布但功能相互连接的脑区之间。在各种神经退行性疾病中,大规模网络调节的改变都十分显著,AD 也与功能性神经网络的早期破坏密切相关<sup>[13]</sup>。大多数 AD 患者的视觉中枢——枕叶在疾病初期通常保持完整,痴呆的主要原因是皮质与皮质之间的连接断裂。在 AD 患者中,V1 作为两条视觉皮层通路的共同位点,其传入通路受影响,而传出通路仍保持完整<sup>[14]</sup>。研究表明,AD 患者 V1 的功能连接强度下降,主要影响右侧颞下回 (inferior temporal gyrus, ITG)、左侧边缘上回 (supramarginal gyrus, SMG) 和右侧中央后回 (postcentral gyrus, PCG)<sup>[15]</sup>。此外,枕中回 (middle occipital gyrus, MOG) 与其他区域连接中断也与 AD 相关联,导致视觉障碍的发生<sup>[16]</sup>。在任务刺激模式下,遗忘型轻度认知功能障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 和 AD 患者的 V1 连通性降低 (在静息状态下增高,因此刺激后效果不显著),因此,任务刺激下 V1 连通性的减少可以作为早期识别 AD 和 aMCI 的潜在生物标志物<sup>[17]</sup>。

同时,AD患者还表现出多处皮层灰质体积的萎缩<sup>[18]</sup>。视觉系统的部分萎缩不仅影响局部区域,还波及脑网络的其他区域,最终导致感受野调节受损和视觉认知功能障碍<sup>[19]</sup>。研究<sup>[18]</sup>指出,枕叶作为视觉系统中的关键区域,易出现淀粉样斑块和NFT沉积,其皮质的萎缩已被确认是神经变性的早期标志之一。枕叶在调节视觉记忆、视觉与触觉信息整合以及物体识别等高级视觉功能中起着重要作用。由于枕叶在视觉环路中的核心地位,其功能中断可能导致从正常认知状态到认知障碍的逐步进展<sup>[15]</sup>。结合以上研究表明,AD患者的枕颞腹侧通路和枕顶背侧通路均会在疾病进展过程中受到不同程度的损伤。这种损伤的累积效应可能是导致视觉和认知障碍的重要机制。

此外,两条视觉通路在代偿机制上的表现存在差异。枕顶背侧通路的可塑性高于枕颞腹侧通路,因为背侧视觉区域更多参与环境互动,而腹侧通路则执行更稳定的整合功能。因此,不同组别之间的差异主要源自背侧通路的代偿能力<sup>[19]</sup>。后皮质萎缩(posterior cortical atrophy, PCA)患者脑脊液中的AD生物标志物呈阳性,这种情况被认为是AD的早期变体之一<sup>[20]</sup>。病理表现上,PCA患者的V1皮层比健康对照组更薄<sup>[21]</sup>,枕顶灰质体积明显缩小<sup>[20]</sup>;V1的功能改变往往早于病理变化,表现为腹侧神经网络的功能连通性降低,而下背侧区域的连通性显著增加,这可能是早期代偿的结果<sup>[20]</sup>。在任务刺激模式下,健康对照组的视觉信息沿着V1向高阶视觉区域逐步聚集,聚集幅度随着视觉通路的进展而增加,表明层次化的空间整合程度增强,而在PCA组中未观察到这种聚集效应;在静息状态下,PCA组的视觉信息聚集幅度为负(且PCA组图像的|k|值更大),表明PCA组的视觉皮层在静息时表现出更广泛的发散<sup>[19]</sup>。另外,研究还显示视觉功能网络的损伤程度与AD的严重程度有关:轻中度AD(mild-to-moderate Alzheimer's disease, MAD)主要破坏高阶视觉关联区,而重度AD(severe Alzheimer's disease, SAD)则影响高阶和低阶视觉关联网<sup>[22]</sup>。这与颞下回高阶视觉区域受损严重的现象相一致<sup>[14]</sup>。随着AD病情的加重,病理程度也相应增加,这与AD患者高阶视觉区域的视觉缺陷变化趋势相符<sup>[14,22]</sup>。此外,简易精神状态筛查(mini-mental state examination, MMSE)评分与默认模式网络(default mode network, DMN)、执行控制网络(executive control network, ECN)和视觉网络(visual net-

work, VN)的功能连通性呈正相关<sup>[16]</sup>。

## 2 AD视网膜结构和功能变化

人体眼球壁结构由纤维膜、血管膜、视网膜组成。视网膜神经感觉层由内到外依次为:内界膜、视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)、内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、内核层(inner nuclear layer, INL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、外核层(outer nuclear layer, ONL)、外界膜、视锥、视杆细胞层。

**2.1 视网膜病理变化** 研究<sup>[23]</sup>表示,视网膜A $\beta$ 斑块沉积与大脑神经性斑块存在显著相关性。同时,斑块分布具有一定层次性和区域偏好:斑块沉积往往与血管有关,常集中在热点区域(新生毛细血管存在的区域)以及上方象限的RNFL和GCL。实验还证实,A $\beta$ 沉积与神经元丢失密切相关,上方象限的视网膜神经元丢失导致该区域的神经纤维层明显变薄;随着A $\beta$ 的聚集,AD患者视网膜层中的视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)数量显著减少;此外,A $\beta$ 沉积也出现在含黑视蛋白的视网膜神经节细胞(melanopsin-containing retinal ganglion cells, mRGCs)内部和周围,这种沉积可能干扰昼夜节律,解释了AD患者常见的睡眠障碍症状<sup>[24]</sup>。

**2.2 视网膜结构变化** RNFL由RGCs轴突组成。研究<sup>[18]</sup>表明,AD患者由于RGCs的丢失,RNFL和视网膜神经节细胞内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL)等结构变薄;黄斑区的35%厚度由RGCs构成,因此RGCs丢失会导致黄斑变薄<sup>[25-26]</sup>;RGCs中的M细胞丢失表现为低空间对比敏感性和高时间对比敏感性。颞区中央凹的RGCs丢失最为严重<sup>[25]</sup>。RNFL首先在上方象限变薄,随后在下方象限变薄,因此患者通常先出现下方视野缺损<sup>[25]</sup>。

**2.3 视网膜血管变化** AD患者视网膜血管分支减少,血管结构复杂性下降,中央凹无血管区面积增大<sup>[1]</sup>。血管密度(vascular density, VD)显著下降,血管结构发生改变<sup>[3]</sup>,血管壁内外可见淀粉样蛋白的沉积<sup>[23]</sup>。研究<sup>[27]</sup>表明,AD患者视网膜深层血管丛(deep vascular plexus, DVP)的VD与神经节细胞层-内丛状层(GC-IPL)的厚度相关。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的视网膜VD与其MMSE评分呈正相关。随着疾病的进展,从健康状态到MCI再到AD,视网膜VD呈现下降趋势。

进一步研究<sup>[28]</sup>发现,与 MCI 患者相比,AD 患者的视网膜深毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)的 VD 显著减少,视网膜浅毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)和 DCP 均受到影响,而 MCI 患者的主要变化集中在 SCP。这一发现表明,DCP 的 VD 测量有望成为区分 AD 和 MCI 的潜在生物标志物。

**2.4 视网膜功能变化** 同时,视觉障碍通常是 AD 的早期症状之一,可能对日常活动产生深远的影响。AD 早期患者可能出现视觉空间处理功能下降、视敏度下降、色觉障碍和视野缺损等多种视觉功能损害<sup>[15]</sup>。研究<sup>[29]</sup>显示,特定的含黑视素的视网膜神经节细胞(melanopsin-containing retinal ganglion cells, mRGCs)的丧失与  $A\beta$  沉积密切相关,而这种 mRGCs 的变性可能是 AD 患者常见的昼夜节律功能障碍的重要原因之一。

### 3 视觉皮层与视网膜的偶联

**3.1 视觉皮层连接性与视网膜血管网的关系** 已有研究表明,视觉皮层功能连接强度和视网膜结构变化之间显著关联。视网膜血管结构恶化与视觉皮层功能连通性下降呈正相关。AD 患者中,随着舌沟中回(lingual sulcus middle gyrus, LSMG)和后扣带回(PCG)功能连接强度的下降,视网膜 VD 也逐渐减少。在 MCI 中,LSMG 的功能连通性与视网膜层内 VD 呈正相关,PCG 的功能连通性与视网膜层内灌注密度(perfusion density, PD)也呈正相关<sup>[15]</sup>。此外,视觉皮层结构与视网膜血管网之间也存在密切联系。初级视觉皮层的体积与黄斑区深层 PD 和视盘浅层 PD 呈正相关<sup>[30]</sup>。视网膜 VD 的减少与下侧脑室(inferior lateral ventricle, ILV)扩张之间存在显著关联<sup>[31]</sup>。

早老素作为淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)裂解酶的组成部分,AD 患者 PS2 的表达增加,导致血管内外  $A\beta$  沉积增多,进而损伤血管,血管内皮受损、血管刚性增加<sup>[24]</sup>,导致血流量减少,  $A\beta$  清除能力下降,进一步加速了神经变性<sup>[16]</sup>。此外,血管功能的改变,尤其是早期节段性改变,也加速了 AD 的发生和发展<sup>[32]</sup>。与此同时,AD 患者的视觉皮层出现萎缩,视网膜神经节细胞减少,这些结构变化与病理特征相一致。研究还表明,脑脊液中的  $A\beta$  含量与神经血管耦合功能呈正相关,而病理变化与脑脊液中  $A\beta$  含量呈负相关,这表明病理变化可能与神经血管耦合功能密切相关。神经血管

功能障碍导致血流调节异常, RNFL 变薄,代谢减慢,视网膜血管网络变稀疏,血流速度减慢<sup>[27-28]</sup>,沉积物堆积,从而引发逆行性神经元损伤。然而,部分研究<sup>[26]</sup>指出,早发型阿尔茨海默病(early-onset Alzheimer's disease, EOAD)患者虽然表现出皮质萎缩,但未见视网膜厚度变薄的现象,这表明可能存在不同于视觉皮层萎缩导致的逆行性萎缩机制。

**3.2 视觉皮层与视网膜结构的关系** RNFL 由 RGCs 轴突组成,这些轴突汇聚成视神经,通过外侧膝状体(lateral geniculate nucleus, LGN)和视放射投射至枕区的骨裂,并进一步进入颞叶和顶叶的白质。研究<sup>[18]</sup>表明,AD 患者的 RNFL 变薄与枕叶、顶叶和颞叶的萎缩密切相关。黄斑区的变薄与负责视觉处理的皮质区域神经元丢失以及 RGCs 的丧失相关<sup>[25]</sup>。GC-IPL 的变薄与枕叶和颞叶灰质体积的萎缩相关,这些区域往往是病理改变的早期部位。GC-IPL 的变薄可能反映了这些区域的神经退行性变化,且可能早于痴呆症状的出现<sup>[33]</sup>。研究<sup>[30]</sup>显示,初级视觉皮层的体积与颞部视乳头周围的神经纤维层平均厚度呈正相关。这些发现进一步支持了视觉系统的变化与 AD 病理进展之间的密切联系。

### 4 总结和展望

除了光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)外,还有其他通过检测视网膜变化预测 AD 的方法。例如,参与线粒体功能和能量代谢的细胞内辅酶具有天然自荧光特性,眼底自发荧光成像技术通过检测视网膜色素上皮的自发荧光,能够识别与视网膜相关的代谢和病理变化。在 AD 患者的眼底成像中,可能会显示出相关的病理特征。此外,tau 蛋白浓度越高,自发荧光寿命越长,因此可以通过观察视网膜荧光寿命的变化来预测发病风险。由于 AD 患者的大脑皮层和皮层下区域的神经元和突触丧失, RGCs 及其轴突也会受到影响,因此通过检测视网膜凋亡细胞,可以评估 AD 的严重程度。彩色瞳测量方法也可用于检测 AD 患者黄斑区 RGCs 的功能。此外,高光谱成像技术通过检测光反射率与  $A\beta$  沉积量的相关性,能够评估患者的病理沉积情况<sup>[2-3]</sup>。此外,嗅觉功能障碍也是 AD 患者早期的临床症状之一。已有多种嗅觉功能评估方法用于 AD 的早期检测,研究<sup>[34]</sup>表明嗅觉功能障碍与大脑特定区域的病理变化密切相关。结合嗅觉功能和视网膜检测,可能提高早期筛查和诊断的准确性。然而,多数研究仍缺乏组织学和生物标志物的

诊断标准,并且样本量较小,难以确定这些方法对AD的特异性。此外,其他病理因素可能会对视网膜和神经环路产生潜在影响,影响结果的准确性。一些实验也未能严格控制参与者的年龄变量,且视网膜生物标志物的标准化尚未完全实现。因此,未来的研究应重点确保影像技术和组织学标准化,提升数据质量,明确仪器之间的差异,并探讨不同设备对实验结果的影响,以确保不同仪器之间的互操作性。

### 参考文献

- [1] Van Stavern G P. Current opinion neurology: Visual pathway biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(1): 79–86. doi: 10.1097/WCO.0000000000000788.
- [2] Cheung C Y, Mok V, Foster P J, et al. Retinal imaging in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(9): 983–94. doi: 10.1136/jnnp-2020-325347.
- [3] Snyder P J, Alber J, Alt C, et al. Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 103–111. doi: 10.1002/alz.12179.
- [4] Cunha L P, Lopes L C, Costa-Cunha L V F, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153830. doi: 10.1371/journal.pone.0153830.
- [5] Rizzolatti G, Matelli M. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 153(2): 146–57. doi: 10.1007/s00221-003-1588-0.
- [6] 贾静,王觉,孙燕,等. 视皮层背侧、腹侧流视觉通路的研究进展[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2022, 24(4): 316–20. doi: 10.3760/cma.j.cn115909-20201101-00419.
- [6] Jia J, Wang J, Sun Y, et al. A review of studies on two parallel visual streams in cortex: the dorsal and ventral visual pathways[J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 24(4): 316–20. doi: 10.3760/cma.j.cn115909-20201101-00419.
- [7] Pearson J. The human imagination: The cognitive neuroscience of visual mental imagery[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(10): 624–34. doi: 10.1038/s41583-019-0202-9.
- [8] 王博. 从视网膜到视皮层——视觉奥秘知多少[J]. *科学(上海)*, 2017, 69(5): 50–4. doi: 10.3969/j.issn.0368-6396.2017.05.016.
- [8] Wang B. From retina to visual cortex—how much do we know about the mysteries of vision[J]. *Science*, 2017, 69(5): 50–4. doi: 10.3969/j.issn.0368-6396.2017.05.016.
- [9] Qin H, Fu L, Hu B, et al. A visual-cue-dependent memory circuit for place navigation[J]. *Neuron*, 2018, 99(1): 47–55. e4. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.021.
- [10] Brodt S, Gais S, Beck J, et al. Fast track to the neocortex: A memory engram in the posterior parietal cortex[J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1045–8. doi: 10.1126/science.aau2528.
- [11] Parks N A, Mazzi C, Tapia E, et al. The influence of posterior parietal cortex on extrastriate visual activity: a concurrent TMS and fast optical imaging study[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 78: 153–8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.002.
- [12] Rafique S A, Steeves J K E. Assessing differential effects of single and accelerated low-frequency rTMS to the visual cortex on GABA and glutamate concentrations[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(12): e01845. doi: 10.1002/brb3.1845.
- [13] Ranasinghe K G, Hinkley L B, Beagle A J, et al. Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 385–95. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.006.
- [14] Morrison J H, Hof P R, Bouras C. An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 640: 36–43. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb00187.x.
- [15] Wang L, Hu Z, Chen H, et al. Applying retinal vascular structures characteristics coupling with cortical visual system in Alzheimer's disease spectrum patients[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 339. doi: 10.3390/brainsci13020339.
- [16] Zheng W, Cui B, Han Y, et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's disease: A combined ASL perfusion and resting state fMRI study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 738. doi: 10.3389/fnins.2019.00738.
- [17] Yamasaki T, Aso T, Kaseda Y, et al. Decreased stimulus-driven connectivity of the primary visual cortex during visual motion stimulation in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 711: 134402. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134402.
- [18] Shi Z, Cao X, Hu J, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 99: 109824. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109824.
- [19] de Best P B, Abulafia R, McKyton A, et al. Convergence along the visual hierarchy is altered in posterior cortical atrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 8. doi: 10.1167/iovs.61.11.8.
- [20] Migliaccio R, Gallea C, Kas A, et al. Functional connectivity of ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(4): 1119–30. doi: 10.3233/JAD-150934.
- [21] Bick A, McKyton A, Glick-Shames H, et al. Abnormal network connections to early visual cortex in posterior cortical atrophy[J]. *J Neurol Sci*, 2023, 454: 120826. doi: 10.1016/j.jns.2023.120826.
- [22] Huang J, Beach P, Bozoki A, et al. Alzheimer's disease progressively reduces visual functional network connectivity[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2021, 5(1): 549–62. doi: 10.3233/ADR-210017.
- [23] Koronyo Y, Biggs D, Barron E, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease[J]. *JCI*

- Insight, 2017, 2(16): e93621. doi: 10.1172/jci.insight.93621.
- [24] Gupta V B, Chitranshi N, den Haan J, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease—integrated prospects of imaging, functional and molecular advances [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82: 100899. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100899.
- [25] Jindal V. Interconnection between brain and retinal neurodegenerations [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 885–92. doi: 10.1007/s12035-014-8733-6.
- [26] den Haan J, Janssen S F, van de Kreeke J A, et al. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 10: 49–55. doi: 10.1016/j.dadm.2017.10.005.
- [27] Jiang H, Wei Y, Shi Y, et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38(3): 292–8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000580.
- [28] Chua J, Hu Q, Ke M, et al. Retinal microvasculature dysfunction is associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 161. doi: 10.1186/s13195-020-00724-0.
- [29] Chibhabha F, Yang Y, Feng L. Retinal involvement in Alzheimer's disease (AD): Evidence and current progress on the non-invasive diagnosis and monitoring of AD-related pathology using the eye [J]. *Rev Neurosci*, 2020: /j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2019-0119/revneuro-2019-0119.xml. doi: 10.1515/revneuro-2019-0119.
- [30] Hao X, Zhang W, Jiao B, et al. Correlation between retinal structure and brain multimodal magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1088829. doi: 10.3389/fnagi.2023.1088829.
- [31] Hu Z, Wang L, Zhu D, et al. Retinal alterations as potential biomarkers of structural brain changes in Alzheimer's disease spectrum patients [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(3): 460. doi: 10.3390/brainsci13030460.
- [32] Querques G, Borrelli E, Sacconi R, et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 63. doi: 10.1038/s41598-018-37271-6.
- [33] Ong Y T, Hilal S, Cheung C Y, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 12–6. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.010.
- [34] 郑文傲, 柏峰. 阿尔茨海默病谱系患者嗅觉功能神经影像学研究进展 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(12): 2135–8. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.023.
- [34] Zheng W A, Bai F. Research progress on neuroimaging of olfactory function in patients with Alzheimer's disease spectrum [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(12): 2135–8. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.023.

## Research progression of visual pathway and its associated retinal vessels in Alzheimer's disease

Zhang Yuan, Bai Feng

(Dept of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital of The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder. Since there are currently no effective treatment options, early diagnosis is crucial for slowing the progression of the disease. The retina and the brain share a common embryological origin and exhibit similarities in both anatomical structure and vascular system. In the early stages of AD, patients may develop visual symptoms due to changes in the visual cortex circuitry and associated retinal alterations. Therefore, in recent years, there has been growing interest in exploring the role of the retinal vascular network in the pathogenesis, early diagnosis, and precision intervention of neurodegenerative diseases. This review overviews the changes in the visual cortex circuitry and retinal vascular network in AD patients, their underlying mechanisms, the relationship between neural circuits and visual disorders, and introduces novel diagnostic methods in retinal research.

**Key words** Alzheimer's disease; neural pathway; visual cortex; retinal vessels; cognitive impairment

**Fund program** National Natural Science Foundation of China (No. 82371437)

**Corresponding author** Bai Feng, E-mail: baifeng515@126.com