



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.001>

· 综述与讲座 ·

# 视网膜血管改变与认知障碍

张书凡 吴丹红

**【摘要】** 脑小血管病是多种类型认知障碍的主要危险因素,而视网膜血管被认为是研究脑小血管的便捷“窗口”,且是人体唯一可以通过无创检测方法观测到的小血管网络。近年来的研究也证实视网膜血管改变与认知功能下降有关,但二者之间具体的关系及作用机制尚未明确。本文对视网膜血管改变在认知障碍评估中的应用及近年来关于二者相关性的最新临床研究作一综述。

**【关键词】** 视网膜血管; 认知障碍; 痴呆

**【中图分类号】** R741

**【文献标识码】** A

随着人口老龄化的进程,痴呆的发病率越来越高,成为全球日益关注的健康问题之一。据估计,目前全球痴呆患者总数约为 5 000 万人,预计到 2030 年将达到 8 200 万人,到 2050 年将达到 1.52 亿人<sup>[1]</sup>。而脑小血管病则被认为是包括阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VD)等多种类型痴呆的主要危险因素之一<sup>[2-4]</sup>。视网膜血管和脑小血管在形态及功能上非常相似,且可以通过无创检测方法直接观测,因此视网膜血管为脑小血管病的研究提供了一个便捷的“窗口”<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的研究证实了视网膜血管改变与认知功能障碍存在相关性,可能成为预测认知功能下降的新型生物学标志物。本文对视网膜血管改变与认知功能相互关系的研究现状作一综述,以期对痴呆的早期识别及诊断提供参考。

## 一、常见的视网膜血管改变

眼底图片中视网膜血管改变可以根据其在眼底图像中的不同表现为典型视网膜病变、视网膜血管直径和几何学改变<sup>[6]</sup>。典型视网膜病变是视网膜血管因系统性疾病而产生的相关视网膜血管征象,常见类型为因糖尿病而出现的糖尿病视网膜病变(DR,如微动脉瘤、出血、棉絮斑、硬性渗出和新生血管)<sup>[7]</sup>和因高血压而形成的高血压性视网膜病变(如广泛性小动脉狭窄、局灶性小动脉狭窄、动静脉交叉、增强的小动脉壁光反射、出血、棉絮斑和视乳头水肿)<sup>[6-9]</sup>。视网

膜血管直径和几何学改变是视网膜动/静脉直径变化和分型维数、小动/静脉分支角度、血管弯曲度及血管不对称性等几何学指标发生改变的总称,是一种常见的视网膜血管特异性变化<sup>[10]</sup>。

目前已有多种视网膜成像技术被广泛应用于评估视网膜眼底血管,并以此作为诊断指标探讨与认知障碍的关联性,包括眼底照相、荧光血管造影术、光学相干断层扫描及血管造影(OCT/OCTA)以及血管动态分析(DVA)等<sup>[11-12]</sup>,为日后定量和精准化研究提供了强有力的支持。

## 二、视网膜血管与脑血管的关系

视网膜血管与脑小血管具有许多相似之处。从胚胎学看,视网膜是间脑的延伸,两个器官在发育过程中有相似的血管形成模式<sup>[13]</sup>。在解剖上,视网膜中央动脉起源于颈内动脉,直径为 50 ~ 200  $\mu\text{m}$ ,与脑小动脉直径相似<sup>[5]</sup>。与脑内存在血-脑屏障(BBB)相似,视网膜血管则拥有一套血-视网膜屏障(BRB),用于维持神经元所处环境免受外源毒素的影响,缓冲血液成分的变化,并限制小亲水性分子和大分子以及血细胞在视网膜中的转移<sup>[14]</sup>。视网膜和大脑还都具有适当的血管调节机制,在面对一定范围内的全身性血压波动时,可以保持血管内恒定的血流量<sup>[15]</sup>。多项临床研究已证实,视网膜血管改变可在一定程度上反映颅内血管的变化情况<sup>[5]</sup>,且其与包括脑白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血等多种脑小血管病的严重程度也具有相关性<sup>[16-18]</sup>。视网膜血管改变因此被认为可能成为预测脑血管疾病发生、发展及预后的重要指标。

## 三、视网膜血管改变与认知障碍

脑小血管病是血管性认知障碍的重要病因之一,

基金项目:闵行区大学科技建设项目(2020MWDK01);上海市第五人民医院医学重点专科建设项目(2020WYZDZK04);复旦-闵行康联体基金项目(2021FM22)

作者单位:200240 上海,复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科

通讯作者:吴丹红, E-mail: danhongwu@fudan.edu.cn

也有多项研究报道了脑小血管病与 AD 早期改变的相关性<sup>[4,19]</sup>,脑小血管病与认知障碍的密切关联也让越来越多的学者开始关注眼底视网膜血管病变对认知功能的影响。

### 1. 视网膜血管改变与轻度认知障碍(MCI)

MCI 是介于正常老龄化和痴呆之间的一种状态,目前认为 MCI 患者在神经心理学测试中存在一个或多个认知领域的损害,但不会影响日常生活活动<sup>[20]</sup>。早期识别及干预 MCI 对延缓进展成为痴呆至关重要。著名的社区动脉粥样硬化风险研究(ARIC 研究)已提示,在校正了教育水平、高血压、糖尿病等血管危险因素后,视网膜微动脉瘤、视网膜出血、软性渗出等病变均可不同程度地导致延迟回忆、执行功能及语言功能下降<sup>[21]</sup>。美国心血管健康研究则在 2 211 名社区人群中证明,视网膜病变是高血压人群执行功能下降的独立危险因素<sup>[22]</sup>。另一项在洛杉矶进行的关于社区老年人群视网膜血管改变与认知功能关系的横断面研究结果显示,受试者眼底小静脉直径增宽与反映轻度认知障碍的西班牙英语神经心理评估量表(SENAS)的总分减低有关,而眼底小动脉直径缩窄及其他眼底血管改变则与该评分无明显关联<sup>[23]</sup>。2019 年,ARIC 研究在最新的一次随访分析中发现,在伴有脑血管病的人群中,视网膜出血者患 MCI 或痴呆的风险较对照组高 2.5 倍,视网膜动静脉交叉者患 MCI 或痴呆的风险较对照组高 1.6 倍<sup>[24]</sup>。然而,也有研究未能发现视网膜血管病变与认知功能显著相关,这种研究结果的差异可能与研究人群不同有关,对于视网膜病变程度轻微者,其认知功能也尚未出现损害<sup>[25]</sup>。

视网膜血管病变确与认知功能下降有关,其作为认知障碍的生物学标志物具有良好的前景,但目前的研究多为横断面研究,且往往仅控制了有限的混杂因素,不同研究对这些危险因素的研究结果也并不一致。鉴于视网膜血管病变的种类多样,其与 MCI 不同认知域的相关性有赖于更多大型的人群队列研究及更为细致的亚组分析进一步明确。

### 2. 视网膜血管改变与 VD

一项关于脑微出血、视网膜血管改变及认知功能的横断面研究结果显示,脑微出血是视网膜血管病变及 VD 的危险因素,且当患者同时存在脑微出血及视网膜血管病变时,较对照组会更多地出现认知功能下降,主要损伤患者的处理速度及执行功能<sup>[26]</sup>。美国的成人思维研究探讨了视网膜动脉或静脉阻塞(RAVO)与 VD 的关系,在经过 8.7 年的长期随访后发现,伴有 RAVO 的载脂蛋白 Eε4(ApoEε4)携带者发生 VD 的风险增加了 4 倍,校正其他血管危险因素后,发生 VD 的

风险仍增加 3 倍<sup>[27]</sup>。鹿特丹研究共纳入了 5 553 例社区老年人群,随访 11.6 年后发现,655 例进展为痴呆,其中 73 例为 VD,而视网膜静脉直径的增宽则与 VD 的发生显著相关<sup>[28]</sup>。Trex1 基因突变可以引起以视网膜血管病变、脑白质损伤、中风等表现同时存在的临床综合征,称为视网膜血管病变伴脑白质营养不良(RVCL),这也佐证了视网膜血管病与脑血管病之间的相关性<sup>[29]</sup>。可见视网膜血管更多地是作为一个“窗口”反映脑血管的变化情况,导致 VD 的主要因素仍是脑血管相关的危险因素及其本身的病变。

### 3. 视网膜血管改变与阿尔茨海默病

AD 是一种以进行性的认知和行为障碍为特征的神经退行性疾病,AD 的主要临床特征是细胞外淀粉样蛋白(Aβ)斑块和由磷酸化 tau 蛋白(pTau)组成的细胞内神经纤维缠结沉积,以及头颅 MRI 影像上颞叶内侧和海马的萎缩<sup>[30]</sup>。AD 作为一种多因素疾病,其发病机制可能与多种危险因素有关。研究表明,多种血管危险因素如高血压、糖尿病、肥胖等也与 AD 的发生有关<sup>[31]</sup>。淀粉样蛋白沉积既是 AD 的典型病理学表现,也是血管炎的病理学表现之一。当淀粉样蛋白沉积在颅内血管时,会大大增加脑微出血及颅内出血的风险<sup>[32]</sup>。大量动物实验证实,AD 和 VD 具有血脑屏障破坏、内皮功能障碍、氧化应激增强等共同的损伤通路<sup>[33-35]</sup>,这些证据均表明视网膜血管改变可能也与 AD 有关。研究发现,与年龄匹配的对照组相比,AD 患者的视网膜血管更细小、更弯曲<sup>[36]</sup>。新近研究发现,AD 患者的视网膜微血管中有大量的周细胞缺失和显著的 Aβ 沉积<sup>[37]</sup>。Cheung 等<sup>[38]</sup>比较了 136 例 AD 患者和 290 例年龄、性别及种族匹配的对照人群后发现,视网膜小静脉直径变窄以及小动脉和小静脉的分型维数值减低均可使患 AD 的风险增加。Williams 等<sup>[39]</sup>在校正了各种混杂因素后,也证明了视网膜小静脉的分型维数值越低越易患 AD,但却未能观察到视网膜血管直径与 AD 的相关性。另有一些研究显示,随着 AD 的发展,患者的微血管密度有降低趋势<sup>[40]</sup>,这也与 AD 患者 OCTA 成像中的表现一致<sup>[41]</sup>,提示 OCTA 可为 AD 提供多种可能的诊断标志物。AD 患者中视网膜血管改变的形式多种多样,且对于 AD 的早期识别、诊断、预后的评估具有一定的价值,但尚无统一观点,需要更多的研究明确其相关性并建立有效的诊断、预测模型。

## 四、小结

虽然目前视网膜血管改变与不同类型认知障碍间具体关系的研究结果仍存在差异,但二者间的相关性

却是肯定存在的。血管因素也参与了 AD 的病理生理机制,这使对视网膜血管改变影响认知功能的进一步研究更具有意义。视网膜血管改变可能成为诊断及评估认知障碍良好的新型生物学标志物,其检测途径的便捷性也有利于继续进行大样本队列研究的验证。

## 参 考 文 献

- [1] Czakó C, Kovács T, Ungvári Z, et al. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis[J]. *Geroscience*, 2020, 42(6): 1499-1525.
- [2] Akinyemi RO, Owolabi MO, Ihara M, et al. Stroke, Cerebrovascular Diseases and Vascular Cognitive Impairment in Africa[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 145: 97-108.
- [3] van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 515-527.
- [4] Bos D, Wolters FJ, DeLeeuw S, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11): 1482-1492.
- [5] Patton N, Aslam T, Macgillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures[J]. *J Anat*, 2005, 206(4): 319-348.
- [6] Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, et al. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5): 1094-1103.
- [7] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
- [8] Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(22): 2310-2317.
- [9] Harjasouliha A, Rajji V, Garcia Gonzalez JM. Review of hypertensive retinopathy[J]. *Dis Mon*, 2017, 63(3): 63-69.
- [10] Moss HE. Retinal Vascular Changes are a Marker for Cerebral Vascular Diseases[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(7): 40.
- [11] Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(12): 1715-1720.
- [12] Lim LS, Ling LH, Ong PG, et al. Dynamic Responses in Retinal Vessel Caliber With Flicker Light Stimulation and Risk of Diabetic Retinopathy and Its Progression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(5): 2449-2455.
- [13] Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina; roles of vasculogenesis and angiogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(5): 1217-1228.
- [14] Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier[J]. *Eye (Lond)*, 1990, 4(Pt 2): 303-309.
- [15] Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, et al. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986, 27(5): 722-726.
- [16] Cooper LS, Wong TY, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 2006, 37(1): 82-86.
- [17] Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 3-8.
- [18] Qiu C, Ding J, Sigurdsson S, et al. Differential associations between retinal signs and CMBs by location: The AGES-Reykjavik Study[J]. *Neurology*, 2018, 90(2): e142-e148.
- [19] Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 934-943.
- [20] 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.
- [21] Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1487-1492.
- [22] Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, et al. Retinal microvascular signs, cognitive function, and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study[J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2041-2047.
- [23] Gatto NM, Varma R, Torres M, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive function in Latino adults in Los Angeles[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2012, 19(3): 127-136.
- [24] Lee MJ, Deal JA, Ramulu PY, et al. Prevalence of Retinal Signs and Association With Cognitive Status: The ARIC Neurocognitive Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(6): 1197-1203.
- [25] McGroary S, Ballerini L, Okely JA, et al. Retinal microvascular features and cognitive change in the Lothian-Birth Cohort 1936[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 500-509.
- [26] Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study[J]. *Neurology*, 2010, 75(24): 2221-2228.
- [27] Lee CS, Lee ML, Gibbons LE, et al. Associations Between Retinal Artery/Vein Occlusions and Risk of Vascular Dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(1): 245-253.
- [28] de Jong FJ, Schrijvers EM, Ikram MK, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study[J]. *Neurology*, 2011, 76(9): 816-821.
- [29] Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations[J]. *Brain*, 2016, 139(11): 2909-2922.
- [30] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [31] Vos SJ, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1327-1338.
- [32] DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(9): 1173-1182.
- [33] Tucsek Z, Toth P, Sosnowska D, et al. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(10): 1212-1226.
- [34] Toth P, Tarantini S, Csizsar A, et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(1): H1-H20.
- [35] Park L, Anrather J, Zhou P, et al. NADPH-oxidase-derived reactive oxygen species mediate the cerebrovascular dysfunction induced by the amyloid beta peptide[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(7): 1769-1777.
- [36] Gupta VB, 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.
- [37] Shi H, Koronyo Y, Rentsendorj A, et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(5): 813-836.
- [38] Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): 135-142.
- [39] Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(2): 229-235.
- [40] Jiang H, Wei Y, Shi Y, et al. Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38(3): 292-298.
- [41] Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, et al. Evaluation of Ocular Perfusion in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(4): 1745-1752.

(收稿日期: 2021-08-12)

(本文编辑: 张一冰)