

阿尔茨海默病患者视网膜结构及功能的改变

秦 熙, 卢 艳

基金项目:北京市科委首都特色(No. Z141107002514116)

作者单位:(100038) 中国北京市,首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科

作者简介:秦熙,毕业于首都医科大学,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:青光眼、神经眼科。

通讯作者:卢艳,医学博士,主任医师,主任,教授,硕士研究生导师,中国医师协会青光眼委员会委员,中华医学会眼科分会神经眼科学组委员,北京医学会眼科学会委员,研究方向:青光眼、神经眼科. louiselu1964@163.com

收稿日期:2017-06-02 修回日期:2017-08-18

Changes in retinal structure and function of Alzheimer's patients

Xi Qin, Yan Lu

Foundation item: Project Supported by Beijing Municipal Science & Technology Commission (No. Z141107002514116)

Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Yan Lu. Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China. louiselu1964@163.com

Received:2017-06-02 Accepted:2017-08-18

Abstract

• Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease, can result in memory loss, cognitive and behavioral deficits. The pathological hallmarks are β amyloid plaques and neurofibrillary tangles which lead loss of neurons in brain. As the extension of the central nervous system, retina has a similar tissue anatomy with central nervous system. The β amyloid plaques have also been detected in retina of AD. Furthermore, according to eye examinations of AD patients, we have found the loss of retinal ganglion cells, the attenuation of retinal nerve fiber layer thickness, the smaller changes of macula lutea, the decline of vascular density and so on. And then, there occurs the visual field loss and the decline of contrast sensitivity and so on in AD patients. Thus, the retina has occurred nerve degenerative changes in AD. Meanwhile, there has been proved that the retina nerve degeneration is even earlier than senile plaques formation in brain. In addition, curcumin, a natural and safe fluorescent dye, can be used to label β amyloid plaques in retina. The

above suggests that retina can be a window for the early diagnosis of AD.

• **KEYWORDS:** Alzheimer's disease; retinopathy; curcumin; β amyloid; review

Citation: Qin X, Lu Y. Changes in retinal structure and function of Alzheimer's patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17 (10):1867-1870

摘要

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病,会出现记忆力下降、认知功能障碍、行为异常等表现。其特征性病理表现为 β 蛋白沉积和神经纤维缠结,从而引起大脑的神经元细胞数量减少。视网膜作为中枢神经系统的外延,与中枢神经系统有着相似的组织解剖结构, β 斑在其中也有表达。并且,在对 AD 患者的眼科检查中发现,患者的视网膜出现神经节细胞数量减少、神经纤维层厚度变薄、黄斑容积变小及视网膜血管密度减少等异常变化,进而表现为视野缺损、对比敏感度下降等症状,出现了神经退行性改变。而且研究发现,视网膜的神经退行性病变早于大脑老年斑的形成。此外,研究发现,姜黄素是一种天然安全的荧光染料,可以标记视网膜 β 斑。以上提示了视网膜有望成为 AD 的早期诊断窗口。

关键词: 阿尔茨海默病; 视网膜病变; 姜黄素; β -淀粉样蛋白; 综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.16

引用: 秦熙, 卢艳. 阿尔茨海默病患者视网膜结构及功能的改变. 国际眼科杂志 2017; 17(10):1867-1870

0 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经退行性疾病,其发病机制尚未完全明确,病理表现为大脑皮质、颞叶及海马等组织的 β -淀粉样蛋白 (β) 沉积和 tau-蛋白过度磷酸化引起的神经元纤维缠结^[1],临床上表现出进行性记忆力下降、认知功能障碍及其他精神、行为异常。随着人口老龄化的加重,AD 的发病率呈逐年上升趋势。2010 年我国 AD 患病人数已达 569 万,居世界各国之首^[2]。至 2015 年全球已有超过 3 500 万患者,预计 2030 年将翻倍,而到 2050 年全世界将有 1.15 亿人患病^[3],这会给家庭、社会带来巨大的经济和生活负担。在 AD 早期干预治疗可延缓病情进展,减轻患者及家庭负担。但对于 AD 的早期诊断缺乏特异性指标。视网膜作为中枢神经系统的外延,与中枢神经系统有着相

似的解剖结构,也被检测出 A β 斑^[4]。由于视网膜较大脑能够更便利、更直观地表现组织的病变情况,并且已有学者利用姜黄素标记联合眼底荧光照相技术特异性地显示视网膜 A β 斑,这使得视网膜成为 AD 早期诊断窗口变为可能。许多专家在探究 AD 与视网膜相关联系中发现,轻度认知障碍(AD 疾病的过渡期)和 AD 患者均出现神经节细胞数量减少、神经纤维层变薄等形态结构的异常,从而表现出 OCT、VEP、VF 等异常结果。本文将对阿尔茨海默病引起的视网膜形态功能改变以及姜黄素对视网膜 A β 斑的作用及作用机制进行综述。

1 视网膜形态改变

1.1 神经节细胞数量减少 Hinton 等^[5]在对尸体眼进行解剖研究中发现,AD 患者视网膜存在广泛的轴索变性,75% 视网膜出现神经节细胞数量减少及神经纤维变薄。神经节细胞减少以视盘上、下象限最为明显,主要累及神经节细胞中轴突直径最大、传导速度最快的 Mango 细胞(M 细胞)^[6-7]。Sadun 等^[8]研究表明视网膜神经退化首先发生在神经节细胞的 M 细胞。卢艳等^[9]在对 AD 模型小鼠视网膜神经节细胞丢失情况的初步研究中发现,模型组视网膜各区神经节细胞数量较对照组明显减少。此外,卢艳等^[10]在超微结构下发现 AD 模型小鼠视网膜各层细胞都出现退行性病变,表现为膜盘排列结构模糊,局部间隙溶解、甚至消失;外核层细胞体干枯变形,染色质聚集浓缩;内核层可见固缩细胞;神经节细胞胞膜不完整,线粒体水肿,并可见染色质聚集。模型组视网膜凋亡细胞数增加有统计学意义,而且主要发生在节细胞层^[11]。Williams 等^[12]提出 AD 病变发生在神经节细胞(RGCs),是由于 A β 的积累导致树突变性,因此可以利用成像技术,将 RGCs 作为生物标记物来监测 AD 的神经损伤。Tsai 等^[13]通过免疫组化技术,在 AD 患者视网膜各层中检测到有 β 淀粉样肽、tau 蛋白的沉积,其中神经节细胞层及神经纤维层更为明显,并且沉积与年龄及病程呈正相关。

1.2 神经纤维层变薄 视网膜神经纤维层(RNFL)起源于视网膜神经节细胞,最终形成视神经。随着神经节细胞的凋亡,会出现纤维层厚度的改变。Iseri 等^[14]比较了 AD 患者与正常老年人的 RNFL 厚度,发现 AD 患者 4 个象限的 RNFL 均较正常老年人明显变薄。Kesler 等^[15]通过 OCT 检查,AD 患者视乳头周围神经纤维层厚度较正常人明显变薄。突出表现在视网膜上象限变薄,同时下象限变薄也有统计学意义。结论证明 AD 患者视网膜受累,提醒视神经轴突的丢失。Paquet 等^[16]在比较不同程度 AD 患者与正常老年人的 RNFL 厚度中发现,AD 患者 RNFL 平均厚度较正常老年人明显变薄,并且重度 AD 患者 RNFL 厚度较轻度 AD 患者显著降低,这提示 RNFL 厚度可能与 AD 疾病进展具有相关性。通过 OCT 技术对轻度认知障碍(MCI)及 AD 各阶段患者神经纤维层厚比较发现,MCI 及 AD 患者神经纤维层厚度较对照组均明显变薄,且上方象限和总神经纤维层厚度变薄有统计学意义,此外,与 MCI 组相比,中、重度 AD 患者神经纤维层变薄差异有统计学意义,说明随着病情的进展,视网膜神经纤维层厚度变薄

的程度在逐渐加重^[17],可以应用 OCT 检测视网膜神经纤维层厚度变薄程度检测 AD 的病情发展,评估 AD 的治疗效果。陈燕等^[18]也通过 OCT 对 AD 患者及正常人的 RNFL 进行扫描,发现 AD 患者的总神经纤维层厚度及上方象限的神经纤维层厚度较正常老年人要薄,与 Wang 等^[19]的数据汇总结果相一致。

1.3 黄斑及血管改变 Blanks 等^[20]在早期分析中表明,AD 患者包括中心小凹、中心凹、旁中心凹处的后极部视网膜,神经节细胞的数目较对照组平均降低 25%。实验以中心小凹为中心,划分 3 个区域,在距小凹 0~0.5mm、0.5~1.0mm 和 1.0~1.5mm 范围,神经元丢失分别为 43%、24% 和 26%,并且所有神经元类型均受损。其中距小凹 0~0.5mm 范围颞侧减少最多,达 52%。Gao 等^[21]发现,AD 患者黄斑容积较正常人明显减小。Iseri 等^[22]的研究结果显示 AD 患者的黄斑厚度与容积较对照组均减小,差异有统计学意义,并且黄斑容积的减少与 MMSE 评分相关,即与疾病的严重性相关。Cheung 等^[23]通过 OCT 对黄斑区研究发现,AD 患者黄斑区神经纤维层及神经节细胞层厚度显著变薄,黄斑容积明显减少,减少程度与疾病严重程度具有相关性。视网膜血管也会随着 AD 的发生、发展出现一系列的改变。近来许多学者研究 AD 与视网膜血管之间的关联性^[24]。AD 患者视网膜会出现血管形态改变及血流动力学异常,如血管密度下降、更少弯曲小静脉、管径变窄等。Frost 等^[25]指出 AD 患者较对照者有更低的视网膜血管密度,且出现更少弯曲小静脉。Cheung 等^[26]提出 AD 患者视网膜静脉变细。此外,从细胞分子水平研究发现, β 淀粉样蛋白(1~42)和(25~35)抑制磷脂酰胆碱在毛细血管周细胞的代谢。较低浓度的 β 淀粉样蛋白会破坏周细胞内的肌动蛋白纤维连接网络,较高浓度会出现细胞坏死的特征^[27]。

2 视网膜功能改变

2.1 视野改变 MCI 是 AD 前的高危状态。AD 由 MCI 过度到 AD,病情进展由正常到 MCI,再到 AD 的轻、中、重度,随着病情的进展,症状也会随之加重,视功能异常也会愈发明显。研究发现,AD 患者视野缺损,首先表现为下方的视野缺损^[28],并且视野丢失的程度随着病情的进展而加重^[29]。早期的下方视野缺损与 AD 早期选择性损害上方神经纤维层相符。原因认为上方神经纤维层投射至大脑楔回的神经纤维缠结高于下方神经纤维层投射至舌回的神经纤维缠结,导致上方神经纤维层变薄,故 AD 早期出现下方视野缺损^[17]。

2.2 对比敏感度改变 低空间频率的视觉信息主要由神经节的 M 细胞传导,AD 主要累及神经节细胞中传导最快的 M 细胞,因而会出现低空间频率受损,而 Risacher 等研究发现 AD 及 MCI 患者对比敏感度下降,主要表现在低空间频率受损,这进一步证实了上述组织病理变化。因而此项检查可应用于 AD 的早期诊断。

2.3 视网膜及视觉信号传导异常 Krasodomska 等^[30]发现,AD 患者视网膜电流图中出现明显的各波潜伏期延长及振幅下降。这与视网膜各层细胞退行性病变相

符^[10-11]。通过图形视网膜电图 (PERG) 及 OCT 联合检查 AD 患者视网膜结构与功能情况, 结果显示: PERG 中 N35、P50、N95 三波波峰延迟、振幅下降^[6,31], 且波峰延迟及振幅下降程度与 OCT 检测到的神经纤维层变薄具有相关性, 两者分别从功能及结构角度反映了神经节细胞的受累。另有研究发现^[6], AD 患者的图形视觉诱发电位 (PVEP) 出现异常, 表现在 P100 波峰延迟、峰值降低, 这一结果提示视觉传导通路受损。

姜黄素是一种生姜提取物, 具有抗炎、抗氧化、抗癌、保护神经等特性, 同时, 它也是安全有效的天然染料, 能够特异结合 A β 蛋白, 可以在 436nm 的蓝、紫光中发出荧光黄和绿色。其与 A β 的自然亲和力, 使得姜黄素成为安全的老年斑块荧光染料。一项研究发现^[32], 利用多光子显微镜显示了姜黄素通过血脑屏障并标记 A β 蛋白。李臻等^[33]在对 6 月龄 APP/PS1 双转基因模型小鼠视网膜超微结构研究中发现, 视网膜内神经细胞退行性病变原发于视网膜组织, 且病变早于大脑。Koronyo-Hamaoui 等^[4]利用姜黄素在尸体的视网膜组织成功标记 A β 蛋白, 并且他通过活体状态下, 利用姜黄素标记联合眼底荧光照相技术在 AD 模型小鼠视网膜上检测出 A β 斑。以上研究均提示了能够将姜黄素作为 AD 早期诊断的生物指标。

阿尔茨海默病的发病率逐年上升, 现已成为全球第四疾病杀手。其起病隐袭, 不可逆的特点, 使得早期诊断及治疗至关重要。目前对于疾病的早期诊断主要依据脑脊液 A β 蛋白、Tau 蛋白以及 PET 对 A β 蛋白的检测, 但由于上述方法有创、昂贵等不足, 未能广泛普及。因此, 特异有效的早期诊断方法变得十分重要。视网膜起源于神经外胚层, 是中枢神经系统的外延, 也被检测到在其神经节细胞层至外核层均有 A β 蛋白的聚集, 并且在视网膜光感受器层及视盘周围发现类淀粉样斑块物质形成, 这表明了视网膜也成为 AD 的受累器官。此外, 从超微结构观察, AD 模型小鼠视网膜各层均出现了神经退行性病变, 且此病变早于大脑老年斑形成, 这与 AD 患者在 MCI 阶段及 AD 早期就已出现神经节细胞数量减少、神经纤维层变薄等形态结构改变, 从而出现视野缺损、空间对比敏感度下降等症状相吻合。视网膜较大脑在研究时间、花费和方法上均有许多优势, 非侵入性的监测 A β 斑块沉积对于 AD 的疾病诊断和预后判断具有重大意义, 并且已有学者采用姜黄素标记联合眼底荧光照相技术在活体状态下标记出 AD 模型小鼠视网膜 A β 。这一项突破性的研究为通过视网膜 A β 斑评估 AD 患者病情奠定了一定的基础。近年来有研究发现^[34], 姜黄素可以标记 AD 患者视网膜上的 A β 斑, 这对 AD 的诊断有一定的临床意义。但由于姜黄素存在生物利用度低、存在不良反应等不足, 下一步需要更加完善临床研究来探索姜黄素检测 AD 患者视网膜 A β 斑的方法, 以期利用姜黄素标记联合眼科检查技术, 将视网膜作为 AD 的早期诊断平台变为可能。

参考文献

1 李晓, 张卯年. Alzheimer 病与视网膜变性. 国际眼科纵览 2013; 37(4): 260-264

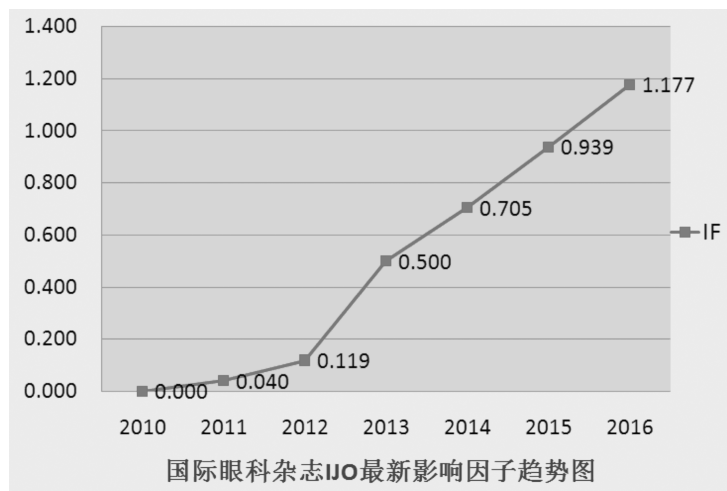
- 2 Chan KY, Wang W, WU JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010; a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 381(9882): 2016-2023
- 3 Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends updates ADF's global dementia data [EB/OL]. (2015-08-15)
- 4 Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Liubimov AV, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive *in vivo* optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 2011; 54: 204-217
- 5 Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986; 315(8): 485-487
- 6 Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7(1): 3-14
- 7 Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging* 1996; 17(3): 385-395
- 8 Sadun A, Badun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97(1): 9-17
- 9 卢艳, 唐娜, 王蓉. APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病模型小鼠视网膜神经节细胞丢失的初步观察. 中华眼科杂志 2012; 48(9): 836-841
- 10 卢艳, 董海莲, 王蓉. 转人 APP 基因小鼠视网膜视神经细胞超微结构改变. 中国实验动物学报 2012; 20(4): 41-43
- 11 卢艳, 唐娜, 王蓉. 阿尔茨海默病模型小鼠视网膜退行性变研究. 中国医药 2012; 7(8): 1031-1032
- 12 Williams PA, Thirgood RA, Oliphant H, et al. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34(7): 1799-1806
- 13 Tsai Y, Lu B, Liubimov AV, et al. Ocular changes in TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Disease Vis Sci* 2014; 55(1): 523-534
- 14 Iseri PK, Alhinas O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006; 26(1): 18-24
- 15 Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(7): 523-526
- 16 Paquet C, Boissonnot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007; 420(2): 97-99
- 17 闵宝权, 张丽娜, 卢艳, 等. 轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病的视神经视网膜退行性变. 神经疾病与精神卫生 2012; 12(5): 491-494
- 18 陈燕, 孙悦. 视乳头周围视网膜神经纤维层检测对轻度阿尔茨海默病诊断的辅助作用. 海军医学杂志 2017; 38(1): 50-53
- 19 Wang M, Zhu Y, Shi Z, et al. Meta-analysis of the relationship of peripheral retinal nerve fiber layer thickness to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27(5): 263-279
- 20 Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging* 1996; 17(3): 377-384
- 21 Gao L, Liu Y, Li X, et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(1): 162-167
- 22 Iseri PK, Altinas T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities

in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006;26(1):18-24
23 Cheung CY, Ong YT, Hilal S, *et al.* Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;45(1):45-56
24 Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, *et al.* Retinal microvasculature in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;42 (Suppl 4):S339-352
25 Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, *et al.* Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2013;3:e233
26 Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, *et al.* Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(2):135-142
27 Lupo G, Anfuso CD, Assero G, *et al.* Amyloid beta(1-42) and its beta(25-35) fragment induce *in vitro* phosphatidylcholine hydrolysis in bovine retinacapillary pericytes. *Neurosci Lett* 2001;303(3):185-188
28 Valenti DA. Alzheimer's disease; screening biomarkers using frequency doubling technology visual field. *ISRN Neurol* 2013;2013:989583

29 Javaid FZ, Brenton J, Li Guo L, *et al.* Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. *Front Neurol* 2016;7:55
30 Krasodomska K, Lubinski W, Potemkowski A, *et al.* Pattern electroretinogram(PERG) and pattern visual evoked potential(PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol* 2010;121(2):111-121
31 Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, *et al.* Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9(7):782-788
32 Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, *et al.* Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem* 2007;102(4):1095-1104
33 李臻, 卢艳, 王蓉, 等. 阿尔茨海默病模型小鼠视网膜超微结构的改变. *医学综述* 2013;19(19):3597-3599
34 桑青, 卢艳, 吴越. 眼底 Ap 斑荧光照相在阿尔兹海默病诊断中的作用初探. *中国中医眼科杂志* 2017;27(1):37-41

热烈祝贺 IJO 最新影响因子达到 1.177

2016 年 SCI JCR 影响因子正式出炉,《国际眼科杂志》英文刊 IJO 最新影响因子为 1.177,趋势图如下:



源自:汤森路透官网