

·综述·

脉络膜厚度改变与神经系统疾病关系的研究进展

李沫, 吕继辉

作者单位
北京老年医院精神心理二科
北京 100095
基金项目
首都卫生发展科研基金专项(No. 2020-2-2191);
北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划(No. 2022-03-505001)
收稿日期
2022-02-05
通讯作者
李沫
limo333@163.com

摘要 脉络膜直接或间接参与许多疾病的病理生理过程,如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、斯特奇-韦伯综合征(SWS)等。光学相干断层成像技术(OCT)可以清晰地获取深层的脉络膜图像。本文对常见神经系统疾病出现脉络膜厚度改变的研究现状和可能的发病机制进行讨论。

关键词 脉络膜;阿尔兹海默病;帕金森病;多发性硬化;斯特奇-韦伯综合征

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210232

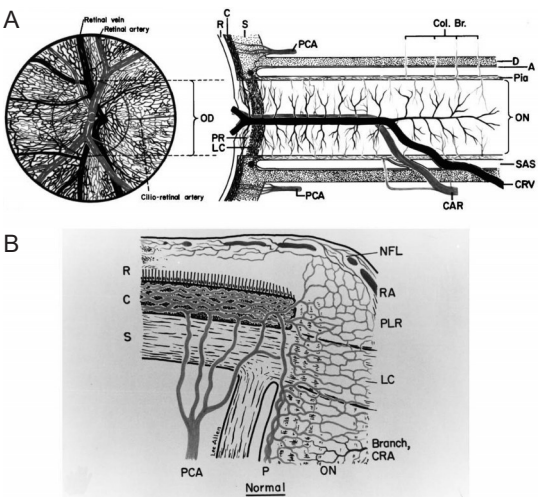
本文引用格式:李沫, 吕继辉. 脉络膜厚度改变与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(12): 782-784.

脉络膜位于眼球的视网膜与巩膜之间,是由丰富的血管、纤维组织和黑色素细胞组成的黑褐色组织。脉络膜具有丰富的血管结构,负责为视网膜色素上皮和视网膜外层供应能量,是黄斑中心凹的唯一的代谢途径^[1,2],对维持视网膜的正常生物学功能有重要的意义,见图1。脉络膜厚度通常指视网膜色素上皮层外界和巩膜层内界之间的垂直距离,被视为评价脉络膜正常生理状态和病理变化的基础。正常生理状态下,脉络膜厚度主要受血管壁的物质组成、血流量和血管通透性的改变以及睫状神经等因素调节。年龄、性别、屈光参差、昼夜节律、眼压、眼轴等因素可影响脉络膜厚度^[3,4]。研究认为,男性的脉络膜比女性厚^[5],且脉络膜厚度随年龄增长而变薄^[5,6];屈光度与脉络膜厚度呈负相关^[7];脉络膜厚度具有昼夜节律性,即白天变薄,夜间增厚的波动规律^[8]。

既往对脉络膜的观察主要依赖于MRI或超声检查^[9],这2种方法都受到低重复性和低图像分辨率的限制。而光学相干断层成像技术(optical coherence tomography, OCT),尤其是在此基础上开发的频域相干光断层深度增强成像技术(enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography, EDI SD-OCT)和新扫描源OCT技术(new Swept source optical coherence tomography, SS-OCT)的出现,可以清晰显示脉络膜全层的横断面图像,能够非接触、定量客观地测量脉络膜厚度,目前已广泛应用于临床和科研中^[10],见图2。近几年,利用OCT技术,已发现一些神经系统疾病存在脉络膜厚度的特征性改变,在疾病的诊断中可提供跨学科的帮助,甚至有望成为早期诊断指标。因此,现就脉络膜厚度变化与常见神经系统疾病的关系进行综述。

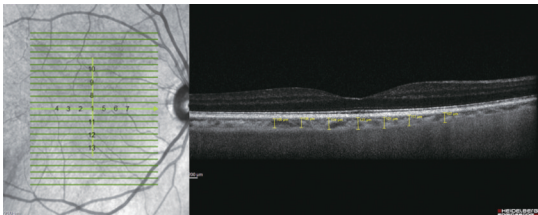
1 阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)

AD是以认知功能全面减退为主要特征的神经退行性疾病。超过50%的AD患者尸检结果提示存在淀粉样血管病及小动脉硬化伴随出血、梗死^[11]。由于视网膜血管与脑小血管系统具有相似的解剖学特征^[12],一些研究发现AD患者出现脉络膜厚度变薄



注:(A)视神经;(B)视神经头部;A-蛛网膜;Ant. Sup. Hyp. Art.-前上垂体动脉;Branch CRA-视网膜中央动脉分支;C-脉络膜;CAR和CRA-视网膜中央动脉;Cilio-retinal artery-视网膜斜动脉;Col.Br-侧枝;CRV-视网膜中央静脉;CZ-Zinn和Haller的圆;D-硬脑膜;ICA-颈内动脉;LC-筛板;LPCA-睫状后外侧动脉;Med. Mus.-内侧肌动脉;MPCA-睫状后内侧动脉;NFL-表面神经纤维层;OA-眼动脉;OD-视盘;ON-视神经;P-软脑膜;PCA-睫状后动脉;PR和PLR-视神经前区;R-视网膜;RA/Retinal artery-视网膜小动脉;Retinal vein-视网膜小静脉;S-巩膜;SAS-蛛网膜下腔

图1 视神经和视神经头部的血液供应示意图^[2]



注:黄色标识部分代表脉络膜厚度,即从视网膜色素上皮层外界和巩膜层内界之间的垂直距离^[16]

图2 利用OCT技术测量脉络膜厚度的特征性改变,这有望成为AD新的生物学标志物。

2014年,Gharbiya等^[13]使用EDI-OCT技术检测了21例轻至中度AD患者和21名年龄匹配的健康对照者的距离中央凹500和1500 μm处的脉络膜厚度,结果AD组所有检查区域的脉络膜厚度均薄于对照

组。2015年, Bayhan^[14]对比了31例AD患者和30名对照者的脉络膜厚度, 结果与Gharbiya的研究类似。2016年, Mehmet Bulut等^[15]测量了AD组、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)组和正常对照组的在中央凹以及距中央凹500、1500和3000 μm 的脉络膜厚度。结果显示: AD及MCI患者脉络膜厚度均较正常人薄, 但AD与MCI组脉络膜厚度的差异没有显著性。为了排除年龄对于脉络膜生理性退化的影响, Cunha^[16]在2017年对50例轻度AD患者(平均年龄73.1岁), 152名健康老人(平均年龄71.03岁), 50名非AD高龄老年人(平均年龄82.14岁)进行脉络膜厚度检测, 结果AD组的所有检测部位的脉络膜厚度不仅薄于对照组, 与非AD的高龄老人相比也明显变薄。2021年, 马辛团队^[17]的研究也证实了AD患者脉络膜厚度较健康组变薄, 且与海马体积萎缩程度呈正相关。据推测, 这些变化是由于A β 在脉络膜中的局部聚集, 从而诱发炎症反应和补体激活, 逐渐导致脉络膜血管系统的神经退行性改变^[13,18]。然而, 根据上面的假设进一步推理, 以淀粉样变在脑血管沉积为特征的脑淀粉样血管病是否也存在类似的脉络膜厚度改变? 目前尚未见相关报道。

2 帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

PD是仅次于AD的第二大神经变性疾病, 主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易氏体小体堆积^[19]。2016年 Eraslan等^[20]使用EDI-OCT检查了22例PD患者44只眼和25名健康人的50只眼的筛板和脉络膜厚度。PD组在颞侧到中央凹1500 μm 和鼻侧到中央凹1500 μm 处脉络膜厚度较对照组显著降低, 研究认为PD患者脉络膜变薄可能是由于脉络膜血液的不规则性流量和/或萎缩的变化导致的灌注不足有关。2017年, Moschos等^[21]分析了31例PD患者与25名健康对照组的脉络膜厚度, 结论与Eraslan的结论类似, PD患者所有检查区域均变薄, 在鼻侧、颞侧距中央凹1500 μm 和3000 μm 处更为明显。该作者认为脉络膜厚度的巨大差异可能源于PD患者血管改变介入了神经退化过程, 导致了临床风险增加和疾病进展。

然而, 2018年 Satue等^[22]对比了50例PD患者和54名健康者的脉络膜厚度, 发现PD患者黄斑区及视盘周围的脉络膜厚度均增厚, 即与健康个体相比, PD患者显示出脉络膜厚度增加的趋势。他们认为结果相反的原因是该研究使用的是SS-OCT技术, 该技术克服了EDI-OCT在脉络膜上出现光的散射等问题, 可以提供更准确的三维图像, 但该研究没有考虑轴长、眼别等因素。该作者认为PD患者脉络膜厚度改变的原因可能与血管周围结缔组织密度的变化有关, 而不仅仅是灌注不足。

3 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)

MS是中枢神经系统的一种以脱髓鞘和轴突变性为特征的自身免疫性疾病。MS患者常合并视神经炎, 被认为是脱髓鞘过程导致视神经轴突变性的结果^[23]。Esen等^[24]在2015年使用EDI-OCT技术评估了34例MS患者68只眼和30名健康受试者60只眼的脉络膜厚度。结果MS患者的各检测位点的脉络膜厚度均明显薄于健康受试者, 并发视神经炎的MS眼与未并发视

神经炎的MS眼在脉络膜厚度上无显著差异, 但MS患者脉络膜厚度减少与疾病持续时间较长有关。该作者认为MS患者脉络膜厚度变薄的现象支持血管失调在MS病理生理学中的潜在作用, 脉络膜变薄可能是全身炎症引起的灌注损伤的继发效应, 炎症脱髓鞘过程影响了血管内皮的完整性^[25]。在MS患者中, 内皮素-1(endothelin-1, ET1)的水平显著增加, 而ET1具有明显的血管收缩效应, 也可能是导致MS患者脉络膜厚度变薄的原因^[26]。2019年, Dogan等^[27]评估了31例无视神经炎的MS患者, 21例合并视神经炎的MS患者和36名健康受试者的单眼脉络膜厚度, 显示MS患者和健康受试者的脉络膜厚度测量相似, 伴有视神经炎的MS患者的SFCT明显厚于不伴有视神经炎的MS患者。作者认为造成和既往结果不一致原因是不同研究测量脉络膜厚度的时间不一致。该研究认为MS伴视神经炎患者脉络膜增厚可能是一氧化氮增加导致脉络膜血管扩张引起。

4 斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS)

WS是一种散在的神经眼皮肤综合征, 主要病变为脑软膜血管瘤和面部三叉神经分布区和眼脉络膜血管瘤^[28]。2013年, Arora等^[29]使用SD-OCT测量了12例SWS患者的脉络膜厚度, 发现部分患者出现脉络膜变暗, 青光眼视神经损伤或结膜充血等眼部受累症状, 且眼部受累患者较未受累患者的脉络膜增厚达2倍以上。2016年, Abdolrahimzadeh^[30]同样使用SD-OCT对10例SWS患者和10名健康被试进行了评估, 结果发现SWS组患病眼和对侧眼的平均脉络膜厚度均高于对照组。2019年 Surve^[31]使用SS-OCT观察SWS患者的脉络膜血管模式, 发现大部分SWS患者出现脉络膜血管结构异常, 包括脉络膜血管模式的丧失、脉络膜的增厚和脉络膜可视化界面的丧失等。该研究指出, 通常认为脉络膜血管瘤的压迫效应会导致脉络膜层变薄, 但事实上SWS的脉络膜血管形态出现扩张性改变, 血管瘤只是增加了脉络膜厚度, 并没有造成脉络膜毛细血管压迫。

5 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)

CADASIL是由Notch-3基因突变所导致的常染色体显性遗传病, 其特点是嗜饿物质在脑血管系统内聚集, 导致血管壁增厚, 被认为是脑小血管病的常见模型^[32]。2017年, Xiao-Jing Fang^[33]对27例CADASIL患者和27名对照组进行脑MRI检查和眼EDI-OCT检查, 测量SFCT以及动、静径厚度。结果显示: CADASIL患者SFCT平均值和平均动脉内径均明显降低, 而平均静脉外、内径较对照组明显增厚, 其中动脉内径与小梗死灶数呈负相关, 静脉内径与小梗死数、脑微出血数呈正相关。其潜在的病理生理机制尚不清楚, 可能是由于动脉壁增厚导致管腔狭窄或血管灌注不足所致^[34]。

6 神经纤维瘤病I型 (neurofibromatosis typy 1, NF1)

NF1 是一种常染色体显性疾病,由 17p11.2 基因缺失或抑制引起多系统损害的疾病,主要特征为皮肤牛奶咖啡斑和周围神经多发性神经纤维瘤。Abdolrahimzadeh 等^[35]发现 NF1 患者的脉络膜和视网膜普遍变薄。利用 OCT 还发现了 NF1 的许多其他脉络膜特征,如结节上视网膜厚度变化和脉络膜透光性丧失^[36]。但目前对此的研究十分有限,需要进一步的文献支持。

7 问题和展望

目前的研究普遍存在样本量较少、研究文献数量有限以及缺乏前瞻性队列研究的长期追踪观察等问题。尽管如此,一些神经系统疾病的脉络膜厚度仍然显示出一些特征性的改变,并且存在可解释的病理生理机制,比如 SWS 和 AD。脉络膜可能有助于早期诊断或作为监测疾病进展的手段而发挥重要作用。而在 PD 和 MS 的脉络膜厚度观察中,没有得到一致的结论,考虑与测量工具的差异、缺乏标准化设置等因素有关。此外,尚需进一步研究来阐明其潜在的病理生理机制。随着 OCT 技术对图层检测能力的提升,以及数据处理手段的进步,未来 OCT 有望为神经系统疾病的诊断、治疗和随访提供帮助。

参考文献

[1] Flugel C, Tamm ER, Mayer B, et al. Species differences in choroidal vasodilative innervation: evidence for specific intrinsic nitrergic and VIP-positive neurons in the human eye[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, 35: 592-599.

[2] Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality[J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20: 563-593.

[3] 刘然, 晏颖, 陈晓. 脉络膜血管指数的临床运用研究进展[J]. 眼科新进展, 2020, 40: 696-700.

[4] Chay IW, Tan CS. Independent Factors of Choroidal Thickness[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2019, 27: 567-568.

[5] Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study[J]. Ophthalmology, 2013, 120: 175-180.

[6] Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147: 811-815.

[7] Zhou LX, Shao L, Xu L, et al. The relationship between scleral staphyloma and choroidal thinning in highly myopic eyes: The Beijing Eye Study[J]. Sci Rep, 2017, 7: 9825.

[8] Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52: 5121-5129.

[9] Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146: 496-500.

[10] Wang J, Yin LR. The Application of Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases[J]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 9503795.

[11] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes[J]? J Neurol Sci, 2012, 322: 141-147.

[12] Silva M, Loures C, Alves L, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures[J]. J Biomed Sci, 2019, 26: 33.

[13] Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40: 907-917.

[14] Bayhan HA, Aslan BS, Celikbilek A, et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43: 145-151.

[15] Bulut M, Yaman A, Erol MK, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia[J]. J Ophthalmol, 2016, 2016: 7291257.

[16] Cunha JP, Proenca R, Dias-Santos A, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2017, 8: 11-17.

[17] Li Mo, Li Rena, Ma xin et al. Relationship Between Alzheimer's Disease and Retinal Choroidal Thickness: A Cross-Sectional Study[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80: 407-419.

[18] Song A, Johnson N, Ayala A, et al. Optical Coherence Tomography in Patients with Alzheimer's Disease: What Can It Tell Us[J]? Eye Brain, 2021, 13: 1-20.

[19] 马妮, 崔小丽, 邸伟. 视觉引导运动想象神经活动对晚发性帕金森病患者的康复效果[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 612-614.

[20] Eraslan M, Cerman E, Yildiz BS, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study[J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94: e68-e75.

[21] Moschos MM, Chatziralli IP. Evaluation of Choroidal and Retinal Thickness Changes in Parkinson's Disease Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography[J]. Semin Ophthalmol, 2018, 33: 494-497.

[22] Satue M, Obis J, Alarcia R, et al. Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography[J]. Curr Eye Res, 2018, 43: 109-115.

[23] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2008, 372: 1502-1517.

[24] Esen E, Sizmaz S, Demir T, et al. Evaluation of Choroidal Vascular Changes in Patients with Multiple Sclerosis Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography[J]. Ophthalmologica, 2016, 235: 65-71.

[25] Binggeli T, Schoetzu A, Konieczka K. In glaucoma patients, low blood pressure is accompanied by vascular dysregulation[J]. EPMA J, 2018, 9: 387-391.

[26] Pache M, Kaiser HJ, Akhlabedashvili N, et al. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis[J]. Eur Neurol, 2003, 49: 164-168.

[27] Dogan U, Ulas F, Turkoglu SA, et al. Eyes are mirror of the brain: comparison of multiple sclerosis patients and healthy controls using OCT [J]. Int J Neurosci, 2019, 129: 848-855.

[28] 王宏超, 马利平. Sturge-Weber 综合征 3 例报告并文献复习[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30: 368-370.

[29] Arora KS, Quigley HA, Comi AM, et al. Increased choroidal thickness in patients with Sturge-Weber syndrome[J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131: 1216-1219.

[30] Abdolrahimzadeh S, Scavella V, Battaglia D, et al. Spectral Domain Optical Coherence Tomography of Choroidal and Outer Retinal Layer Thickness in the Sturge Weber Syndrome[J]. Curr Eye Res, 2016, 41: 1614-1617.

[31] Surve A, Azad S, Venkatesh P, et al. Choroidal Vascular Pattern in Cases of Sturge-Weber Syndrome[J]. Ophthalmol Retina, 2019, 3: 1091-1097.

[32] Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review[J]. Eye Brain, 2020, 12: 73-87.

[33] Fang XJ, Yu M, Wu Y, et al. Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130: 1042-1048.

[34] Haritoglou Christos, Hoops Jan P, Stefani Fritz H, et al. Histopathological abnormalities in ocular blood vessels of CADASIL patients[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138: 302-305.

[35] Abdolrahimzadeh S, Felli L, Plateroti R, et al. Morphologic and vasculature features of the choroid and associated choroid-retinal thickness alterations in neurofibromatosis type 1[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99: 789-793.

[36] Rao RC, Choudhry N. Enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal neurofibromatosis[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2014, 45: 466-468.

(本文编辑:唐颖馨)