DOI:10.16016/j.1000-5404.201912022

视网膜结构及功能的损害评估在阿尔茨海默病诊断中的意义

邬涵韵[1],李 欣[1],秦张瑾[2],杨文凯[2],吕 洋[2],张 黎[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:眼科[1],眼科学重庆市重点试验室,老年病科[2]

[摘要] **目的** 结合图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential,PVEP)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)来评估阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)患者的视网膜变化及其在AD诊断中的意义。**方法** 收集2018年8月到2019年11月在重庆医科大学附属第一医院老年科诊断明确的AD患者31例,以及年龄匹配的健康老年人37例,分别对其进行PVEP和OCT检查,记录PVEP中P100波的潜伏期和幅值、OCT中的各象限的视乳头周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer,pRNFL)厚度,分析AD组和HC组之间的差异,研究其在AD诊断中的价值。**结果** 与HC组相比,AD患者P100波的幅值显著降低($P<0.05$),潜伏期没有显著差异($P>0.05$)。AD患者的鼻侧、鼻上方、颞上方、颞下方pRNFL厚度显著变薄($P<0.05$),颞侧和鼻下方pRNFL则没有显著性差异($P>0.05$);并且通过受试者工作特征(ROC)曲线分析发现视网膜功能或结构单个参数的曲线下面积(area under curve,AUC)低于多个参数组合的AUC。**结论** P100波幅值和颞上方、鼻上方pRNFL厚度相结合,对于鉴别患者有无AD具有较高的诊断效能。提示PVEP和OCT联合应用有望成为AD诊断的临床生物标记。

[关键词] 光学相干断层扫描;视觉诱发电位;阿尔茨海默病;联合诊断
[中图法分类号] R745.7;R770.43;R774.1 [文献标志码] A

Significance of retinal structural and functional damage in diagnosis of Alzheimer's disease

WU Hanyun[1], LI Xin[1], QIN Zhangjin[2], YANG Wenkai[2], LYU Yang[2], ZHANG Li[1] [1]Department of Ophthalmology, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; [2]Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To assess the value of detecting retinal changes with pattern visual evoked potential (PVEP) combined with optical coherence tomography (OCT) in the diagnosis of Alzheimer's disease (AD). **Methods** This study was conducted among 31 patients with established diagnosis of AD in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between August, 2018 and November, 2019, with 37 age-matched healthy elderly individuals from local community as the control group. All the subjects underwent examinations with both PVEP and OCT. The latency and amplitude of P100 wave in PVEP and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness in each quadrant in OCT were recorded and compared between the two groups to assess the diagnostic value of these parameters for AD. **Results** Compared with the healthy control group, the patients with AD had significantly lowered amplitude of P100 wave ($P<0.05$) without obvious changes in the latency of P100 wave ($P>0.05$); they also exhibited significantly thinner pRNFL in the nasal, superonasal, superotemporal and inferotemporal quadrants ($P<0.05$), but not in the temporal or inferonasal quadrant ($P>0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of a single functional or structural parameter of the retina was smaller than that of multiple retinal

[基金项目] 重庆市教委研究生教改课题一般项目(yjg153108)
[通信作者] 张 黎,E-mail:1371206849@qq.com

parameters combined. **Conclusion** The amplitude of P100 wave combined with superonasal and superotemporal pRNFL thickness has a high diagnostic value for AD, which supports the combination of PVEP and OCT for clinical diagnosis of AD.

[**Key words**] optical coherence tomography; pattern visual evoked potential; Alzheimer's disease; combined diagnosis

Supported by the General Project of Graduate Education Reform Program of Chongqing Municipal Education Committee (yjg153108). Corresponding author: ZHANG Li, E-mail:1371206849@qq.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种以认知和神经精神症状为特征的神经系统退行性疾病,其起病隐匿,发展缓慢,临床上以记忆丧失、行为改变、定向障碍、视觉障碍和睡眠障碍等表现为特征。到目前为止,AD 治疗的主要目的是延缓疾病的发展,提高生活质量,但是没有治愈的方法。AD 患者的认知衰退指示着神经系统的退化,在临床前期就可以通过脑成像技术和蛋白生物标志物捕捉到相关的病理变化。有证据表明,AD 在其出现临床症状前 20 年就出现了相关神经退行性变的病理改变[1],这提示如果能早期发现、早期干预疾病可有效延缓 AD 的进展[2]。虽然一些探索性的生物标志物已经被提出用于 AD 的早期诊断,例如 tau 蛋白的过度磷酸化和脑脊液中 β-淀粉样蛋白(Aβ)水平以及成像研究(如碳 11-匹兹堡复合物 B 正电子发射断层扫描)[3],但由于其入侵式检查方式以及成本昂贵、缺乏足够的医疗设施而在临床应用中受限。因此,重要的是找到容易实施和具有成本效益的方式来提供关于疾病的线索,以便于及时干预疾病和提高患者的生活质量。

视网膜细胞与大脑有着相同的胚胎起源,并且视网膜是中央视网膜神经系统中唯一可以直接观察到的部分。视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)是视网膜最内层,由视网膜神经节细胞轴突组成,它将视网膜神经与外侧膝状体背侧核相连接,突触连接到视觉皮层,所以可以认为视网膜是中枢神经系统的投射。此外,它们在血管系统、神经胶质细胞、神经递质系统和与视觉皮质的连接性方面也是相似的。AD 患者的大脑中含有神经原纤维缠结(nerve fiber tangle,NFT),这些缠结由 Tau 蛋白形成,并与不溶性 Aβ 沉积配对形成斑块。这个过程最终导致神经元和突触[4]的丢失。AD 患者的视觉相关区域[5]和皮层下视觉中心[6]存在 Aβ 的沉积和神经原纤维缠结,引起了多种视觉和临床症状[7]。所以有理由认为通过眼睛的一些变化可以直接反映大脑的变化,使用眼睛相关的非侵袭性生物标志物可能为 AD 的发病和进展提供新的见解。

近年来,神经电生理检查和光学成像技术的发展使得检测眼部神经退行性疾病成为可能。视觉诱发电位(VEP)测试常用于评估视网膜和视神经的生物电功能。有研究发现 AD 患者在 PVEP 检查中发现 P100 波的潜伏期增加[8],P100 波振幅降低[9]。同时,OCT 是一种快速、无创的成像工具,可以生成视网膜的三维横断面图像,并可精确测量视网膜厚度等信息。有研究表明,与年龄匹配的健康对照组相比,AD 患者的 RNFL 更薄[10]。利用眼睛作为大脑的延伸,对患者进行直接、无创的眼部检查来实现 AD 病理的非侵入性可视化,尽管存在特异性不高的局限性,但也是对 AD 诊断监测的一个重要进展。

迄今为止,鲜见联合使用 PVEP 和 OCT 将视网膜功能和结构相结合来对 AD 患者的视网膜进行评估的相关研究。本研究将 AD 患者和健康对照组的 PVEP 与 OCT 测试相结合,旨在通过多个眼部指标来区分 AD 患者和正常人,并提高区分能力的特异性和敏感度,评估眼部指标是否有望成为 AD 诊断的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 AD 组 共 31 例,为重庆医科大学附属第一医院老年科 2018 年 8 月至 2019 年 11 月期间的门诊患者。入组标准为:①符合美国国立神经病及语言障碍疾病和脑卒中研究所、阿尔茨海默病及相关疾病协会标准(NINCDS-ADRDA)"可能阿尔茨海默病"诊断标准;②Hachinski 缺血指数 <4 分;③无其他精神疾病史;④CT 或 MRI 排除血管性病变等脑部病变。⑤眼部入选标准:最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)>0.5(Snellen 视力表)、眼压正常、眼球运动正常。排除青光眼、视网膜脱离、视网膜血管病变、老年性黄斑变性、高度近视等眼底病变,以及白内障严重影响眼部检查的患者。

1.1.2 正常对照组(healthy control,HC 组) 共 36 例,为在社区中招募的健康志愿者。入组标准为:①年龄 63~90 岁;②认知功能正常:MMSE 不低于 27 分;③无精神疾病史;④无严重躯体疾病;⑤CT 或 MRI 无器质性疾病的证据;⑥眼部入选标准同 AD 组。

该计划得到了重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的批准,批号:2019 年科研伦理(2019-127)号,并获得了患者或其家属的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential,PVEP) 本研究使用 GT-2008V-I 视觉电生理仪(重庆国特医疗设备有限公司)对受试者进行 PVEP 检查。检查前准备:受试者瞳孔保持自然状态,并且要矫正屈光状态。嘱咐受检查者全身肌肉放松,精神集中。①电极:用 EEG 盘电极。记录电极放在 0z 位(枕骨粗隆上方 2.5 cm 处),参考电极放在 Fz 位(鼻根上 12 cm 处),地电极放在耳垂处。检查前需做皮肤准备,用酒精棉片擦净皮脂和污垢,0z 位皮肤还特别需剪去安放电极处的数根头发,并涂抹导电膏后再安放电极;②刺激方式:使用瞬态翻转图形 VEP,即使用电视屏幕上棋盘变换做刺激;③记录条件:患者端坐于距刺激屏前约 1 m 处,图形视野为全视野 1 cpd,黑+白棋盘格,对比度 96%,亮度 140 cd/m^2;分析时间 250 ms,采样频率 2.4 Hz。对受试者两只眼各重复 3 次检查,并录入中间值进行统计分析。

1.2.2 光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT) 用复方托吡卡胺眼液将双眼扩瞳后,使用 OCT(德国海德堡光学相干断层扫描仪)测量视乳头周围 RNFL 厚度。对于图像采集,在受试者坐下并正确定位后,使用虹膜和眼底视点将图像与扫描中心的视神经乳头(ONH)对焦,然后手动采集 6 mm×6 mm 的图像数据,随后系统可以自动分析获得上(鼻上、颞上)、下(鼻下、颞下)、鼻、颞侧 pRNFL 厚度参数。每一位受试者都检查了双眼,然而我们的分析仅包括每个受试者右眼的数据,以避免由于每个受试者双眼之间存在关联而造成的偏倚。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件,以 $P<0.05$ 代表有统计学意义。通过以下方式比较 AD 组和 HC 组的 PVEP 和 OCT 的参数:①对于正态分布的数据,应用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并使用独立样本 t 检验;②对于非正态分布的数据,使用中位数(1/4 分位数、3/4 分位数)表示,并使用 Mann-Whitney U 检验进行分析。然后将组间存在差异的指标纳入二元 logistic 回归分析,并用单个指标以及多个指标的组合做 ROC 曲线,分析曲线下面积(AUC)。PVEP 的数据分析包括 P100 波的潜伏期和幅值,OCT 的数据分析包括各个象限的 pRNFL 厚度。

2 结果

2.1 一般资料的比较

两组的年龄、性别、最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)和眼压均差异无统计学意义(表 1)。AD 组年龄为 63~90(73.69±7.344)岁,对照组年龄为 63~85(72.93±7.860)岁。

表 1 受试者一般资料

组别	n	年龄/岁	男性/女性(例)	最佳矫正视力	眼压/mmHg
Ad 组	31	72(66,79)	13/18	0.8(0.7,1.0)	15.48±1.546
HC 组	36	70(67,79)	12/24	0.8(0.7,1.0)	15.44±1.681
P 值		0.890[a]	0.613[b]	0.550[a]	0.921[c]

2.2 AD 组 P100 波幅值降低

AD 组在 P100 波的潜伏期与 HC 组差异无统计学意义($P>0.05$),P100 波的幅值明显降低($P<0.05$,表 2)。

表 2 AD 组和 HC 组在 P100 波的潜伏期和幅值的比较

组别	n	潜伏期/ms	幅值/μV
Ad 组	31	111.37±13.86	5.60(4.00,6.20)
HC 组	36	106.81±10.90	8.95(6.38,11.83)
P 值		0.136	<0.001

2.3 AD 组 pRNFL 厚度变薄

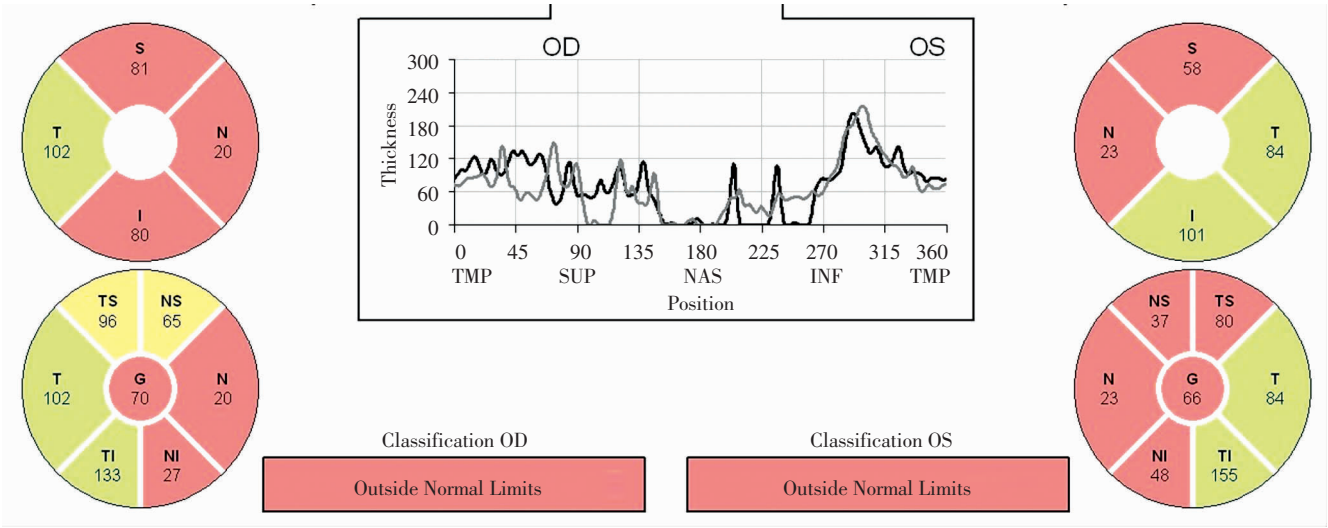
与健康对照组相比,AD 组的鼻侧、鼻上、颞上、颞下象限的 pRNFL 厚度均显著变薄($P<0.05$),颞侧及鼻下象限厚度在两组间差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。图 1 为 AD 患者在 OCT 检查中的典型表现,图 2 为同一患者脑部 MRI 表现(海马体萎缩Ⅱ级)。

2.4 多因素回归分析

将 PVEP 和 OCT 的检查结果进行单因素分析后,得到 P100 幅值和鼻侧、鼻上、颞上、颞下象限 pRNFL 厚度差异具有统计学意义,将以上指标纳入二元 logistic 回归分析(表 4)。

表 3 AD 组和 HC 组各个象限 pRNFL 厚度的比较

组别	n	颞侧象限	鼻侧象限	鼻上象限	颞上象限	鼻下象限	颞下象限
Ad 组	31	72(64,85)	67.77±16.14	91.87±22.76	120(96,133)	101(88,135)	123.55±20.87
HC 组	36	72(66,87)	75.53±10.10	114.89±20.15	143(128,152)	111(96,116)	142.22±23.20
P 值		0.835	0.025	<0.001	<0.001	0.711	0.001



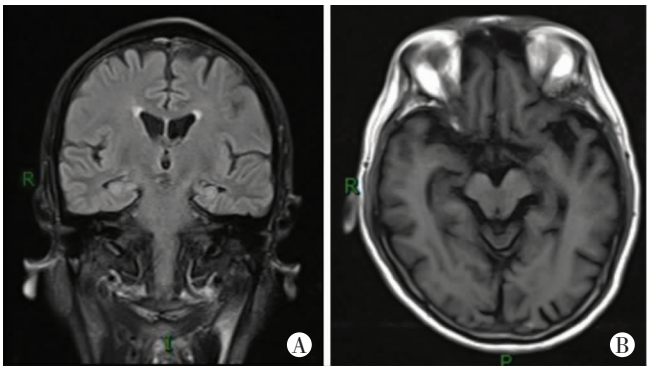
主要表现出鼻侧和上方的 pRNFL 厚度显著变薄

图 1 AD 患者的典型 OCT 检查结果

表 4 P100 幅值和鼻侧、鼻上、颞上、颞下象限 pRNFL 厚度多因素分析结果

因素	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4		
	OR	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*
N	–	–	0.778	–	–	0.340	–	–	0.457	–	–	0.297
NS	1.048	1.010~1.088	0.014	–	–	–	1.057	1.021~1.094	0.002	1.045	1.015~1.075	–
TS	1.036	0.999~1.073	0.054	1.054	1.016~1.094	–	–	–	–	–	–	0.160
TI	–	–	0.956	–	–	0.649	–	–	0.267	1.033	1.004~1.064	–
幅值	1.746	1.274~2.391	0.001	1.746	1.304~2.337	–	1.770	1.286~2.438	<0.001	–	–	–

Model1:纳入所有因素;Model2:纳入除 NS 外所有因素;Model3:纳入除 TS 外所有因素;Model4:纳入除幅值外所有因素;OR:比值比;CI:置信区间;pRNFL:视乳头周围视网膜神经纤维层;N:鼻侧象限 pRNFL 厚度;NS:鼻上象限 pRNFL 厚度;TS:颞上象限 pRNFL 厚度;TI:颞下象限 pRNFL 厚度



主要表现出其脑部海马体的萎缩,评级为Ⅱ级

图 2 与图 1 中同一患者的脑部 MRI 表现

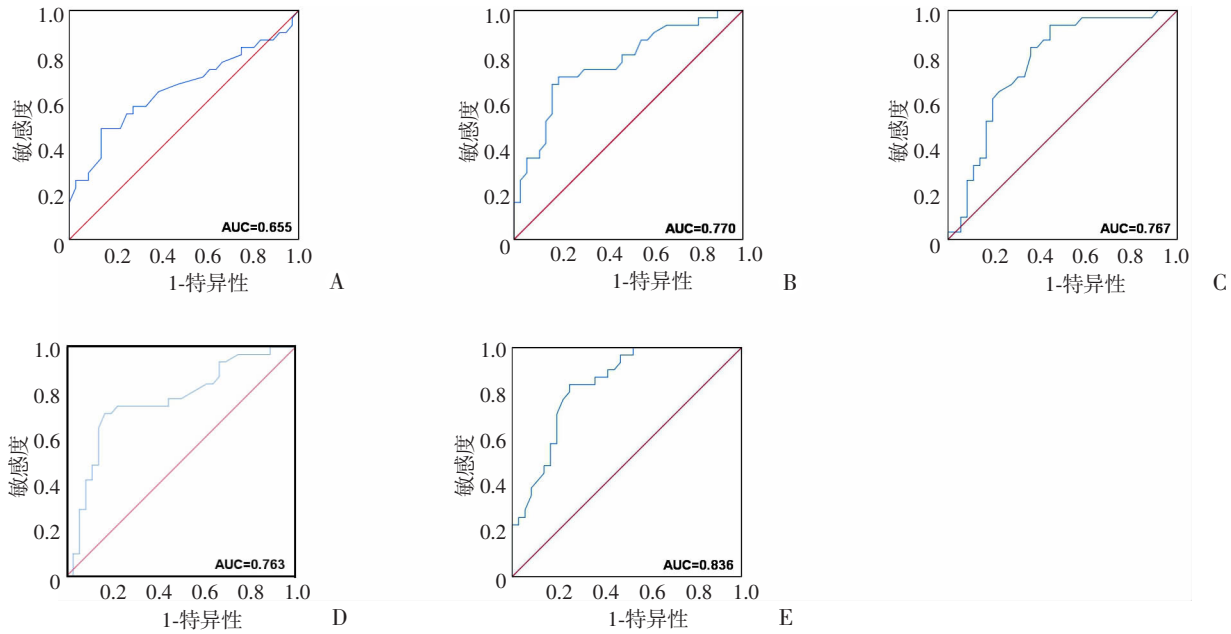
2.5 ROC 曲线分析

2.5.1 单个参数的 ROC 曲线 如图 3 所示,鼻侧象限 pRNFL 的 AUC 为 0.655;鼻上象限 pRNFL 的 AUC 为 0.770;颞上象限 pRNFL 的 AUC 为 0.767;颞下方 pRNFL 的 AUC 为 0.763;P100 幅值 AUC 为 0.836,发现鼻侧、鼻上、颞上象限 pRNFL 厚度相应的 AUC 在 0.655~0.770 之间,对区分 AD 患者和正常人群的预测效果较差,P100 波幅值相应的 AUC 为 0.836,预测效果一般。

2.5.2 各参数组合的 ROC 曲线 如图 4 所示,结合鼻上象限、颞上象限 pRNFL 厚度以及 P100 幅值 3 个指标的 AUC 为 0.929;结合颞上象限 pRNFL 厚度和 P100 幅值 2 个指标的 AUC 为 0.901;结合鼻上象限 pRNFL 厚度和 P100 幅值 2 个指标的 AUC 为 0.907;结合鼻上象限和颞下象限 pRNFL 厚度两个指标的 AUC 为 0.831。发现结合 pRNFL 厚度和 P100 波幅值所对应的 AUC 在 0.901~0.929,对区分 AD 患者和正常人群的预测效果很好,具有较高的诊断效能。

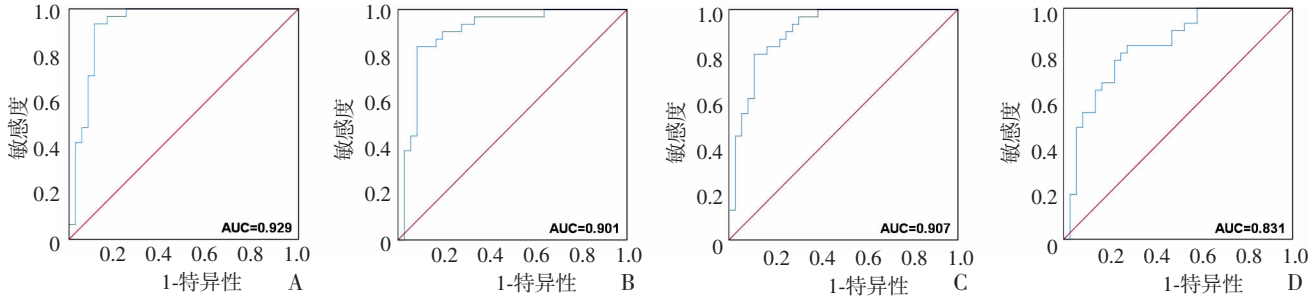
3 讨论

本研究中纳入的 AD 患者的年龄、性别、最佳矫正视力和眼压与正常对照组之间差异均无统计学意义,然而却发现 AD 患者的 pRNFL 较对照组显著变薄。因为 RNFL 是由来自视网膜神经节的轴突组成,这些



AUC:曲线下面积;pRNFL:视乳头周围视网膜神经纤维层;A:鼻侧 pRNFL 对应的 AUC 面积;B:鼻上方 pRNFL 对应的 AUC 面积;C:颞上方 pRNFL 对应的 AUC 面积;D:颞下方 pRNFL 对应的 AUC 面积;E:P100 波幅值对应的 AUC 面积

图 3 视网膜功能或结构单一参数的 ROC 曲线



AUC:曲线下面积;NS:鼻上象限 pRNFL 厚度;TS:颞上象限 pRNFL 厚度;TI:颞下象限 pRNFL 厚度;A:结合 NS、TS、P100 幅值 3 个因素所对应的 AUC 面积;B:结合 TS、P100 幅值 2 个因素所对应的 AUC 面积;C:结合 NS、P100 幅值 2 个因素所对应的 AUC 面积;D:结合 NS、TI 2 个因素所对应的 AUC 面积

图 4 视网膜功能和结构参数不同组合的 ROC 曲线

轴突汇聚到视盘上,所以可以把 pRNFL 厚度作为评估轴突丢失程度和神经元变性的依据。此前也有很多使用 OCT 的研究已经证明了 AD 患者的 pRNFL 细胞有丢失现象,并且这种变化在疾病的相对早期最明显[11]。至今在阿尔茨海默病中已经报道了几种类型的 pRNFL 丢失,包括上方 pRNFL[11],上方、鼻侧 pRNFL[12],或者上方、下方 pRNFL[13]的丢失,但这种表现是非特异性的,在其他与认知能力下降相关的神经退行性疾病如帕金森病[14]和路易体痴呆[15]的研究中也有类似的发现。值得注意的是,在我们的研究中发现上方 pRNFL 变薄最为显著,这可能是由于上方视网膜轴突所投射的楔形回在 AD 的皮质损伤中也最为明显的体现[16]。此外我们还发现在 PVEP 检查中 AD 患者的 P100 波幅值较正常人降低。由于 PVEP 的潜伏期和幅值可能会受到白内障混浊程度的影响,所以本研究纳入的受试者最佳矫正视力均不低于 0.5。因为有研究表明白内障患者的最佳矫正视力大于 0.3 时,其具有正常的 PVEP 结果,且与正常对照组的 PVEP 的幅值无明显差异[17],同时我们还保证了两组的平均最佳矫正视力无明显差异(BCVA 均为 0.8),这就在很大程度上减少了晶体混浊程度对两组间 PVEP 的幅值造成差异的影响。PVEP 检查的 P100 波

反映的是视神经的生物电功能[18],P100 波幅值的降低则可能是视神经功能障碍的亚临床特征。虽然现已有报道发现 AD 患者 P100 波的潜伏期增加[19],振幅降低[9],但也有研究报道 AD 患者 PVEP 结果相较正常人无显著差异[20]。

以前的研究均使用单一标志物来评估 AD 患者的视网膜变化,在诊断 AD 时可能存在特异性低的缺点,本研究发现,使用单个 pRNFL 厚度做得的 ROC 曲线 AUC 在 0.655~0.770 之间,预测效果较低;使用 P100 幅值做得的 ROC 曲线 AUC 为 0.836,预测效果一般,所以直接使用这些眼部的指标作为 AD 诊断的生物标志物可能是不可靠的。本研究则结合了结构(pRNFL 厚度)和功能(PVEP 测试)来联合评估 AD 的视网膜变化,我们认为通过整合测试参数可以找到更多临床诊断价值。进一步分析多参数 ROC 曲线后发现鼻上、颞上 pRNFL 厚度和 P100 波幅值相结合的 ROC 曲线 AUC 为 0.929,预测效果很好,具有最高的诊断效能。此外,使用颞上 pRNFL 厚度和 P100 波幅值相结合以及鼻上 pRNFL 厚度和 P100 波幅值两两参数相结合的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.901 和 0.907,仍然有较高的诊断效能,但是由于颞上和鼻上 pRNFL 厚度参数都能由 OCT 检查同时得到,所以在临床上可以同时使用颞上、鼻上 RNFL 厚度和 P100 波幅值 3 个参数来评估患者患 AD 的风险,以及辅助 AD 的诊断。总之,本研究结果表明 PVEP 和 OCT 的组合为 AD 的诊断提供了良好的临床生物标记,与单个参数相比,结合视网膜结构和功能的 ROC 曲线可以更好地区分 AD 患者和健康对照组。

本研究的不足之处在于这并不能最终说明联合 OCT 和 PVEP 检查对阿尔茨海默病有诊断作用,只证明了 AD 患者的视网膜结构和功能较正常人均有显著差异,并且联合 OCT 和 PVEP 的测试参数可以提高区分能力的特异性和灵敏度,但要达到“早期诊断”的效果还远远不够。早期诊断是 AD 领域的热点之一,目前仍以 PET-CT 或脑脊液生物标志物为主,但临床实施困难、费用昂贵,眼部检查成为无创、易实施的策略之一,值得研究。本研究旨在说明眼部变化与 AD 的关系,寻找到可能成为 AD 诊断生物标志物的眼部指标。我们有计划纳入临床前期的患者,但需要大量社区筛查工作,这将在进一步的研究中进行。

如本文所述,OCT、PVEP 是比较易得且无创的检查方式,不仅费用较低、检查所需时间短,并且患者也较容易配合。所以未来的研究可以采用多中心临床试验,对有记忆减退、判断力下降、日常生活能力下降等症状的老年人进行 OCT 和 PVEP 检查,把鼻上、颞上 pRNFL 厚度变薄,P100 幅值降低作为危险因素,评估其发展为 AD 的可能性,并长时间跟踪随访,进一步评价视网膜结构及功能的损害在阿尔茨海默病诊断中的意义。

参考文献:

[1] BATEMANR J, XION G C, BENZINGER T L, *et al*. Dominantly inherited Alzheimer network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med, 2012, 367(9): 795-804. DOI: 10.1056/NEJMoa1202753.

[2] WORTMANN M. Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organizationreport[J]. Alz Res Therapy, 2012, 4(5): 40. DOI: 10.1186/alzrt143.

[3] CERQUERA-JARAMILLO M A, NAVA-MESA M O, GONZÁLEZ-REYES R E, *et al*. Visual features in Alzheimer's disease: from basic mechanisms to clinical overview [J]. Neural Plast, 2018, 2018: 1-21. DOI: 10.1155/2018/2941783.

[4] GAO L Y, LIU Y, LI X H, *et al*. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 60(1): 162-167. DOI: 10.1016/j.archger.2014.10.011.

[5] NEDDENS J, TEMMEL M, FLUNKERT S, *et al*. Phosphorylation of different tau sites during progression of Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1): 52. DOI: 10.1186/s40478-018-0557-6.

[6] ERSKINE D, TAYLOR J P, FIRBANK M J, *et al*. Changes to the lateral geniculate nucleus in Alzheimer´s disease but not dementia with Lewy bodies[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016, 42(4): 366-376. DOI: 10.1111/nan.12249.

[7] LENOIR H, SIÉROFFÉ, etal; Visual perceptual disorders in Alzheimer's disease [J]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2019, 17(3): 307-316. DOI: 10.1684/pnv.2019.0815.

[8] NGOO, Q. Z., WAN HITAM, W. H., & AB RAZAK, A. *et al*. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness, electroretinogram and visual evoked potential in patients with alzheimer's disease[J]. J Ophthalmol, 2019, 1-7. DOI: 10.1155/2019/6248185.

[9] VAN WIJNGAARDEN P, HADOUX X, ALWAN M, *et al*. Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(1): 54-61. DOI: 10.1111/

ceo.12872.

[10] TREBBASTONI A, D'ANTONIO F, BRUSCOLINI A, *et al*. Retinal nervefibre layer thickness changes in Alzheimer's disease: Results from a 12-month prospective case series[J]. Neurosci Lett, 2016, 629: 165-170. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.006.

[11] LA MORGIA C, ROSS-CISNEROS F N, KORONYO Y, *et al*. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimerdisease[J]. Ann Neurol, 2016, 79(1): 90-109. DOI: 10.1002/ana.24548.

[12] KROMER R, SERBECIC N, HAUSNER L, *et al*. Detection of retinal nerve fiber layer defects in Alzheimer's disease using SD-OCT[J]. Front Psychiatry, 2014, 5: 22. DOI: 10.3389/fpsyt.2014.00022.

[13] NGOLAB J, HONMA P, RISSMAN R A, *et al*. Reflections on the Utility of the Retina as a Biomarker for Alzheimer's disease: A literature review[J]. Neurol Ther, 2019, 8(Suppl 2): 57-72. DOI: 10.1007/s40120-019-00173-4.

[14] WEIL R S, SCHRAG A E, Warren J D, *et al*. Visual dysfunction in Parkinson's disease[J]. Brain, 2016, 139(11), 2827-2843. DOI: 10.1093/brain/aww175.

[15] MORENO-RAMOST, JULIÁN BENITO-LEÓN, VILLAREJO-GALENDE A, *et al*. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer Dis: JAD, 2012, 34(3): 659-664. DOI: 10.3233/JAD-121975.

[16] FROHMAN EM, FUJIMOTO JG, FROHMAN TC, *et al*. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2008, 4: 664-675. DOI: 10.1038/ncpneuro0950.

[17] JINGA, LEI Z, YUSHENG W, *et al*. The success of cataract surgery and the preoperative measurement of retinal function by electrophysiological techniques[J]. J Ophthalmol, 2015, 2015:1-10. DOI:10.1155/2015/401281.

[18] BEARSE, MARCUSA. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision[M] 2nd ed. Massachusetts: MIT Press, 2007. 825. DOI: 10.1097/opx.0b013e318155a94e.

[19] KRASODOMSKAK, WOJCIECH LUBIŃSKI, POTEMKOWSKI A, *et al*. Electrophysiological changes in patients with early stages of Alzheimer's disease[J]. Ann Acad Med Stetin, 2007, 53 Suppl 1: 49-57; discussion 57.

[20] ISERI P K, ALTINAS O,TOKAY T, *et al*. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in alzheimer disease[J]. J Neurophthalmol, 2006, 26(1): 18-24. DOI: 10.1097/01.wno.0000204645.56873.26.

(收稿:2019-12-03;修回:2010-01-05)

(编辑 吴培红)