

# 阿尔茨海默病与青光眼相关性研究

吴越<sup>1</sup>, 李臻<sup>2</sup>, 韩璎<sup>2</sup>, 牟大鹏<sup>3</sup>, 王宁利<sup>3</sup>, 卢艳<sup>1</sup>

**基金项目:**北京市科委首都特色项目(No. Z141107002514116)  
**作者单位:**<sup>1</sup>(100038)中国北京市,首都医科大学附属北京世纪坛医院;<sup>2</sup>(100056)中国北京市,首都医科大学宣武医院;<sup>3</sup>(100730)中国北京市,首都医科大学附属北京同仁医院  
**作者简介:**吴越,在读博士研究生,主治医师,研究方向:青光眼的临床和基础。  
**通讯作者:**卢艳,毕业于北京医科大学第一医院,医学博士,主任医师,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:2016-12-24 修回日期:2017-04-01

## Association between Alzheimer's disease and glaucoma

Yue Wu<sup>1</sup>, Zhen Li<sup>2</sup>, Ying Han<sup>2</sup>, Da-Peng Mu<sup>3</sup>, Ning-Li Wang<sup>3</sup>, Yan Lu<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; <sup>2</sup>Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100056, China; <sup>3</sup>Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

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

Received:2016-12-24 Accepted:2017-04-01

## Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between Alzheimer's disease (AD) and the pathogenesis of glaucoma.

• **METHODS:** Prospective observational study. Totally 24 AD subjects and 30 age- and sex-matched controls were enrolled. All of the subjects had a cup-to-disc ratio (CDR) less than 0.6 and asymmetry of less than 0.2 between right and left eyes. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and macular ganglion cell complex (mGCC) thickness were obtained using Fourier domain optical coherence tomography. The intraocular pressure (IOP) was also measured.

• **RESULTS:** Mini-mental state examination (MMSE) scores were significantly higher in the AD group compared with controls ( $P < 0.01$ ). AD patients also showed lower IOP ( $12.7 \pm 2.8$  mmHg vs  $14.36 \pm 3.3$  mmHg;  $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference in RNFL thickness and mGCC thickness between the two groups ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Patients with AD have lower IOP, which suggesting a protection mechanism of optic nerve damage in AD patients.

• **KEYWORDS:** Alzheimer's disease; glaucoma; intraocular pressure; retinal nerve fiber layer; macular ganglion cell complex

**Citation:** Wu Y, Li Zhen, Han Y, et al. Association between Alzheimer's disease and glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(5):964-967

## 摘要

**目的:**探讨阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)与青光眼发病机制的相关性。

**方法:**前瞻性研究阿尔茨海默病患者24例48眼,年龄、性别匹配的正常人30例60眼,所有入选者C/D<0.6, C/D差<0.2。入选者双眼进行眼压检测和傅里叶阔光学相关断层扫描检测视网膜神经纤维层厚度及黄斑区节细胞复合体的厚度。

**结果:**与正常对照相比,AD患者简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表评分明显高于正常对照( $P < 0.01$ );AD患者眼压为 $12.7 \pm 2.8$  mmHg,低于正常对照组( $14.36 \pm 3.3$  mmHg),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );AD患者与正常对照在视网膜神经纤维层厚度及黄斑区节细胞复合体厚度上未发现统计学差异( $P > 0.05$ )。

**结论:**AD患者眼压较正常偏低,可能对AD患者青光眼性视神经损伤是一种保护机制。

**关键词:**阿尔茨海默病;青光眼;眼压;视网膜神经纤维层;黄斑节细胞复合体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.42

**引用:**吴越,李臻,韩璎,等.阿尔茨海默病与青光眼相关性研究.国际眼科杂志2017;17(5):964-967

## 0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见的、与年龄相关的痴呆。有研究显示,AD患者正常眼压性青光眼发病率较正常高<sup>[1-3]</sup>。视网膜是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的外延,与大脑有相近的组织来源和解剖特征,很多情况下视网膜可以作为CNS疾病的观察窗口<sup>[4]</sup>。很多AD患者具有明显的视觉异常,多表现为视力下降、色觉异常、视野缺损或对比敏感度下降等<sup>[5]</sup>。多项研究表明,AD相关的病理改变在影响大脑的同时也会影响视网膜<sup>[6-10]</sup>。有研究显示,AD患者视网膜神经纤维层厚度变薄,其中正常眼压性青光眼发病率较正常人群高<sup>[11-13]</sup>,但其发病机制尚不清楚。本研究根据原发性开角型青光眼诊断标准,排除了AD患者中C/D

表1 两组受试者的基本资料

指标	AD组	对照组	$\chi^2/t$	$\bar{x}\pm s$ P
性别(例)				
男	12	16	0.059	>0.05
女	12	14		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	74.4±7.5	70.7±6.6	1.494	>0.05
受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,a)	11.27±3.56	10.23±4.75	0.279	>0.05
MMSE量表评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	17.35±6.03	28.26±1.51	-17.095	<0.001
MoCA量表评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	15.36±4.68			
CDR量表评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	1.03±0.30			
眼压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	12.7±2.8	14.36±3.3	-2.011	<0.05

表2 两组受试者各象限RNFL厚度的比较

指标	AD组	对照组	t	P ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{m}$ )
上方象限总平均值	136.36±25.97	136.90±20.30	-0.050	>0.05
ST象限	144.69±25.25	144.81±16.85	0.131	>0.05
SN象限	128.04±24.18	129.00±20.55	-0.123	>0.05
鼻侧象限总平均值	74.15±12.60	73.04±13.50	0.252	>0.05
NU象限	78.48±12.64	76.97±13.40	0.497	>0.05
NL象限	69.81±11.09	69.10±12.55	0.528	>0.05
下方象限总平均值	135.09±24.27	134.37±23.90	-0.150	>0.05
IN象限	121.54±18.77	121.64±18.87	0.279	>0.05
IT象限	148.64±21.52	147.10±21.65	0.534	>0.05
颞侧象限总平均值	84.68±17.69	84.56±14.87	0.388	>0.05
TL象限	80.69±18.10	80.38±13.10	0.096	>0.05
TU象限	88.67±16.52	88.73±15.50	-0.151	>0.05
全周RNFL平均厚度	107.27±10.97	107.21±8.05	0.102	>0.05

≥0.6,双眼C/D≥0.2的患者,运用傅里叶阔光学相干断层扫描(Fourier-domain optical coherence tomography,FD-OCT)快速检测分析AD患者视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)和黄斑区节细胞复合体(macular ganglion cell complex,mGCC),探讨分析AD与青光眼发病机制的相关性。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究纳入2015-07/2016-08就诊于首都医科大学宣武医院神经内科学科的年龄>60岁的AD患者24例48眼,及与之年龄、性别相匹配的正常对照者30例60眼。所有受试者同时满足以下要求:(1)双眼屈光度球镜在-3.00~+3.00D,柱镜在-3.00~+3.00D,双眼屈光度之差≤2D;(2)双眼眼压3次测量均<21mmHg;(3)双眼杯盘比均<0.6,且双眼杯盘比之差<0.2。排除标准:(1)视网膜脱离、视网膜血管阻塞、视神经病变、眼部肿瘤及眼部手术病史;(2)糖尿病、高血压、脑卒中及其他系统性疾病;(3)有精神系统异常或痴呆,与其他中枢神经系统疾病如lewy体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆等。本研究经过北京市首都医科大学宣武医院伦理委员会批准进行,所有受试者均由直系亲属签署知情同意书后方可入组。

**1.2 方法** 所有AD患者的诊断均由首都医科大学宣武医院神经内科学的专科医生做出,入选标准依据NINCDS-ADRDA(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)所做出的标准<sup>[14]</sup>,进行简易精神状态检查(Mini-mental state

examination,MMSE)、临床痴呆评分(clinical dementia rating,CDR)、蒙特利尔评估认知量表(Montreal cognitive Assessment,MoCA)、缺血指数量表(Hachinski ischemic scale,HIS)和汉密尔顿抑郁评分(Hamilton depression scale,HAMD)来评估神经心理学异常。其中MMSE评分:文盲文化程度≤24分,小学及以上文化程度≤26分,年龄较大者(>80岁)可降低为≤25分;头颅CT或MRI检查排除其他类型痴呆;CDR>0.5。所有正常对照者均否认记忆下降病史,并接受MMSE两量表测试,MMSE得分均≥28分。所有符合条件的受试者进行检查:视力、电脑验光、眼压、裂隙灯检查、散瞳眼底检查,使用RTVue FD-OCT行RNFL 3.45程序的视神经扫描3次,行GCC程序分析黄斑节细胞复合体。所有扫描的信号强度(signal strength index)均需大于50。

统计学分析:数据分析使用SPSS 16.0统计软件,计数资料的构成比采用卡方检验;计量资料均进行正态分布检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组受试者基本信息资料比较** 两组受试者年龄、性别和受教育程度无统计学差异(P>0.05);评估认知程度的基本指标MMSE评分,两组受试者有显著统计学差异(P<0.001);两组受试者眼压存在统计学差异(P<0.05,表1)。

**2.2 两组受试者视神经纤维层厚度的比较** 两组受试者视神经纤维层厚度在各象限及总平均厚度比较,差异均无统计学意义(P>0.05,表2)。

表3 两组患者 GCC 的比较  $\bar{x} \pm s$

分组	眼数	GCC 平均厚度 ( $\mu\text{m}$ )	GLV (%)
AD 组	48	93.42 $\pm$ 7.73	10.33 $\pm$ 6.24
对照组	60	94.81 $\pm$ 6.97	8.67 $\pm$ 5.04
<i>t</i>		-1.013	-1.215
<i>P</i>		>0.05	>0.05

2.3 两组受试者黄斑节细胞复合体的比较 两组受试者黄斑节细胞复合体厚度及总丢失容积 (gross loss of volume, GLV) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

### 3 讨论

3.1 AD 与青光眼 AD 是一种常见的、进展性、与年龄相关的痴呆。AD 大约会对 10% 的 65 岁以上老年人构成威胁, 75~85 岁老年人的患病率为 19%, 85 岁以上老年人的患病率更高达 30%~35%<sup>[4]</sup>。AD 是一种进展性的中枢神经的退行性病变, 随着病情的发展, 会出现持续进展性的脑萎缩。

很多研究显示, AD 患者 POAG 发病率明显高于正常对照。德国的一项研究表明, AD 患者中 POAG 的患病率为 25.9%, 正常人群中则为 5.2%。Bayer 等的调查研究显示, 在 49 例 AD 患者中, 出现青光眼样视野缺损或 C/D  $\geq 0.8$  的患者有 12 例 (24.5%), 较正常对照组患病率 (6.5%) 明显增高。日本学者等研究了 AD 患者中 POAG 的患病率, 结果发现, AD 患者中 POAG 的患病率 (23.8%) 远较正常对照组的患病率 (9.9%) 高。而 AD 患者中, POAG 组与非 POAG 组的眼压值无明显差异<sup>[1-3]</sup>。我们的前期研究也发现, AD 患者 C/D 明显大于正常对照<sup>[11]</sup>。

很多临床研究发现, AD 患者 RNLF 变薄, 而且其变化规律符合青光眼视神经损伤。Parisi 等<sup>[9]</sup> 即通过光学相干断层扫描 (OCT) 的方法发现, AD 患者的各象限神经纤维层厚度均低于正常对照组。Marziani 等<sup>[13]</sup> 发现在所有象限神经纤维层及节细胞层的厚度均较正常人变薄。Kesler 等<sup>[15]</sup> 和 Lu 等<sup>[11]</sup> 研究显示, AD 患者全视网膜神经纤维层厚度较正常人变薄, 且 AD 患者上方及下方象限的视网膜厚度较正常人变薄。Kirbas 等<sup>[16]</sup> 利用频域 OCT (spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) 则发现, AD 患者视网膜神经纤维层厚度上方象限与正常组相比, 特异性变薄。我们的临床研究还发现, AD 早期上方象限神经纤维受损, 随着病情加重下方神经受损<sup>[12]</sup>。POAG 患者发生 AD 的概率是正常人的 4 倍, C/D  $\geq 0.65$ , 最小盘缘与盘的比例  $\leq 0.1$ , 是发生 AD 的高危因素<sup>[17]</sup>。

以上研究表明, AD 和青光眼之间存在某些联系, 但 AD 与青光眼的临床和遗传关系仍不清楚。目前还不清楚这两种疾病之间的临床相关性是由于共享的危险因素或者是一种疾病对另一种疾病的影响。

3.2 跨筛板压力差与 AD 和 POAG 与正常对照相比, POAG 颅内压减低, 而 NTG 颅内压更低, 高眼压症患者颅内压偏高, 因而推测 POAG 和 NTG 颅内压减低可导致青光眼病情进展, 高眼压症颅内压高对患者视神经有保护作用<sup>[18]</sup>。另有报道, POAG 患者颅内压比正常对照平均低 33%。眼压升高和/或颅压下降均可导致青光眼视神经损害<sup>[19]</sup>。

有研究发现, AD 患者颅内压偏低或下降。Silverberg

等<sup>[20]</sup> 报道 181 例 AD 患者中, 其中 7 例 AD 颅内压为高频压  $> 200\text{mmHg}$ , 平均  $249\text{mmHg}$ , 174 例 AD 患者平均颅内压为  $103 \pm 47\text{mmHg}$ 。基于以上结果, Wostyn 提出 AD 和 POAG 是互为因果关系, AD 颅压减低导致跨筛板压力差增加, 导致 AD 青光眼性视神经损伤。因而推论就颅内压而言, AD 有两种类型: 一种是颅内压正常, 另一种是颅内压偏低。大多数 AD 颅内压是偏低的, 可导致异常跨筛板压力差增加, 最终可能导致青光眼视神经损伤<sup>[21]</sup>。

3.3 眼压与 AD 以往的研究报道和我们以前的研究均显示, AD 患者发生的 POAG 眼压低于  $21\text{mmHg}$ , 与正常对照相比并没有统计学差异<sup>[1-3, 11-12]</sup>。AD 导致的 POAG 均为正常眼压性青光眼, 对眼压更为敏感。本文研究结果与以前研究结果有所不同, AD 患者眼压为  $12.7 \pm 2.8\text{mmHg}$ , 低于正常对照组  $14.36 \pm 3.3\text{mmHg}$ , 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本次研究入选标准与以前有所不同, 排除标准包括 C/D  $\geq 0.6$ , 双眼 C/D 差  $\geq 0.2$ , 把相当一部分眼压相对较高、视神经损害较重的患者排除了本研究。因此本研究患者眼压与以前研究有所不同。最近 Cesareo 等<sup>[22]</sup> 报道 AD 患者眼压较正常对照低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), AD 患者角膜厚度与正常对照相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。分析 AD 患者眼压较正常对照偏低的原因, 可能和 AD 患者的脑供血量下降存在一定的关系。有研究表明<sup>[23]</sup>, AD 患者的脑血流量较正常对照人群相比下降 20%, 而且这个指标与脉压和认知障碍的程度有直接的关联。血流量的下降可能会导致房水静脉的压力降低, 从而使眼压降低。另一方面, AD 患者大多颅压偏低, 可以导致跨筛板压力差增加, 导致视神经损伤, AD 患者眼压降低有可能是为了减少这种跨筛板压力差增加导致的视神经损伤而产生的一种自我保护机制。

3.4 AD 与 RNFL 和 GCC 很多临床研究已经表明, 部分 AD 患者视乳头 C/D  $\geq 0.6$ , 双眼 C/D 差  $\geq 0.2$ , 视网膜 RNFL 和黄斑 GCC 较正常明显减少, 而且与 AD 病情相关, 符合 POAG 变化规律。但本研究结果显示, AD 患者各个象限 RNFL 和黄斑 GCC 与正常对照比较并无减少, 与以前的研究结果完全不同。与以往所有的研究不同, 本研究入选标准排除了 C/D  $\geq 0.6$ , 双眼 C/D 差  $\geq 0.2$  患者和正常对照。AD 患者 POAG 发病率高, 并不是所有的 AD 均可发生 POAG, 本研究由于入选标准不同, 把按目前 POAG 诊断标准可能诊断为 POAG 的患者和正常对照均排除在本研究之外, 而入选的可能均为没有发生 POAG 的患者, 因此本研究中 AD 患者的各个象限 RNFL 和黄斑 GCC 与正常对照比较并无减少。AD 患者视神经对眼压比较敏感, 本研究中 AD 患者眼压较正常对照明显降低, 减少了颅内压降低导致的跨筛板压力差的增加, 因此 AD 患者各个象限 RNFL 和黄斑 GCC 与正常对照比较并无减少的原因可能与患者的眼压减低有关。这一结果又反过来说明 AD 患者跨筛板压力差增加是导致视神经损伤的机制。所以我们提出新的假设, AD 患者眼压减低是一种自我保护机制, 为避免跨筛板压力差增加导致视神经损伤而产生的一种自我保护机制。

#### 参考文献

1 Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002;47(3): 165-168  
2 Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with

neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):135-137

3 Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006;246(1-2):79-83

4 吴越, 卢艳. 阿尔茨海默病眼底改变研究进展. *中华眼底病杂志* 2015;31(6):610-613

5 Armstrong RA. Alzheimer's Disease and the Eye. *J Optom* 2009;2(3):103-111

6 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

7 Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, et al. Retinal degeneration in the macula of patients with Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:44-46

8 Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;315(8):485-487

9 Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 1986;112(10):1860-1867

10 Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, et al. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal abeta plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener Dis* 2012;10(1-4):285-293

11 Lu Y, Li Z, Zhang X, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010;480(1):69-72

12 Liu D, Zhang L, Li Z, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2015;15:14

13 Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using

spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):5953-5958

14 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-944

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 Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2013;33(1):58-61

17 Helmer C, Malet F, Rougier MB, et al. Is there a link between openangle glaucoma and dementia? The Three City Alienor cohort. *Ann Neurol* 2013;74(2):171-179

18 Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: A prospective study. *Ophthalmology* 2010;117(2):259-266

19 Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 2009;93(12):1557-1559

20 Silverberg G, Mayo M, Saul T, et al. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006;3:7

21 Jain S, Aref AA. Senile Dementia and Glaucoma: Evidence for a Common Link. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(2):178-183

22 Cesareo M, Martucci A, Ciuffoletti E, et al. Association Between Alzheimer's Disease and Glaucoma: A Study Based on Heidelberg Retinal Tomography and Frequency Doubling Technology Perimetry. *Front Neurosci* 2015;9:479

23 Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:599-611