

帕金森患者视网膜神经纤维层与神经节细胞复合体的改变

王丽娜, 杨柳, 瞿远珍

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2013-3-051)

作者单位:(100050)中国北京市,首都医科大学附属北京天坛医院眼科

作者简介:王丽娜,毕业于首都医科大学,硕士,主治医师,研究方向:白内障、神经眼科。

通讯作者:瞿远珍,主任医师,科副主任,研究方向:眼表疾病、白内障、近视眼的防治、糖尿病性视网膜的诊治、神经眼科疾病。

13031125648@126.com

收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-04-08

Measurement of retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in Parkinson's disease through RTVue OCT

Li-Na Wang, Liu Yang, Yuan-Zhen Qu

Foundation item: High-Level Talent Training Project of Beijing Health System(No. 2013-3-051)

Department of Ophthalmology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Yuan - Zhen Qu. Department of Ophthalmology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China. 13031125648@126.com

Received:2016-01-11 Accepted:2016-04-08

Abstract

• AIM: To investigate the morphology changes of peripapillary retinal nerve fiber layer(pRNFL) and macular ganglion cell complex(GCC) in patients with Parkinson's disease.

• METHODS: Eighty eyes in 40 patients with Parkinson's disease(PD) treated in Beijing Tian Tan Hospital from July 2014 to May 2015 and 60 normal eyes in 30 patients were controlled in the study. Each section of pRNFL thickness and GCC thickness were measured by optic coherence tomography(OCT). The correlation between pRNFL and GCC of Parkinson's disease group, and the difference of pRNFL and GCC between the Parkinson's disease group and normal group were evaluated and analyzed.

• RESULTS: Compared with normal group, the pRNFL thickness of superior temporal(ST), superior nasal(SN), inferior nasal(IN), temporal upper(TU), inferior temporal(IT), temporal lower(TL), average, superior and inferior section significantly decreased in Parkinson's disease group($P<0.05$). The GCC thickness of average, superior and inferior significantly decreased in the

Parkinson's disease group compared with normal group ($P<0.05$). The positive correlations were seen between the pRNFL thickness and the GCC thickness of average, superior, inferior respectively(Avg: $r=0.743, P=0.01$; Sup: $r=0.689, P=0.01$; Inf: $r=0.693, P=0.01$).

• CONCLUSION: The pRNFL thickness and GCC thickness are significantly thinner in patients with Parkinson's disease than those in the normal controls. Average, superior, inferior pRNFL thickness is positively correlated to average, superior, inferior GCC thickness respectively in Parkinson's disease group.

• KEYWORDS: Parkinson's disease; peripapillary retinal nerve fiber layer thickness; ganglion cell complex; optic coherence tomography

Citation: Wang LN, Yang L, Qu YZ. Measurement of retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in Parkinson's disease with RTVue OCT. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(5):978-980

摘要

目的: 观察帕金森患者视网膜神经纤维层厚度(peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, pRNFL)及黄斑区神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)厚度的变化特点。

方法: 选取2014-07/2015-05北京天坛医院收治的原发性帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者40例80眼, 正常对照组30例60眼, 使用频域相干光学断层扫描(optic coherence tomography, OCT)对所有受试者进行检查, 分别测量眼底pRNFL和GCC厚度。用独立样本 t 检验比较帕金森组与正常对照组之间各个象限pRNFL厚度的差异, 并分析帕金森组的pRNFL厚度与GCC厚度(包括Avg、Sup和Inf厚度)的相关性。

结果: 帕金森组与正常对照组比较, pRNFL的上方颞侧(ST)、上方鼻侧(SN)、下方鼻侧(IN)、颞侧上方(TU)、下方颞侧(IT)、颞侧下方(TL)象限、pRNFL上方厚度(Sup)、下方厚度(Inf)和平均厚度(Avg)均具有统计学差异($P<0.05$); 帕金森组GCC厚度与正常对照组相比, 平均厚度、上方和下方厚度均具有统计学差异($P<0.05$); 并与pRNFL均呈明显正相关(平均: $r=0.743, P=0.01$; 上方: $r=0.689, P=0.01$; 下方: $r=0.693, P=0.01$)。

结论: 帕金森患者pRNFL厚度及GCC厚度均较正常人群明显变薄, 两者呈正相关。

关键词: 帕金森; 神经纤维层厚度; 神经节细胞复合体; 光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.50

引用: 王丽娜, 杨柳, 瞿远珍. 帕金森患者视网膜神经纤维层与神经节细胞复合体的改变. 国际眼科杂志 2016;16(5):978-980

0 引言

帕金森(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性病变,多见于中老年人。当 PD 患者多巴胺(DA)能神经元缺失达 50%,纹状体内 DA 含量降低 80% 以上时,出现一系列锥体外系运动障碍的症状和体征。随着神经眼科学的发展,已经发现视觉传导通路的改变^[1]。PD 患者视觉通路及视网膜各级神经元中 DA 能神经元的减少,可引起视神经退行性病变,导致视网膜的异常^[2]。本研究通过光学相干断层扫描(optic coherence tomography, OCT)对帕金森患者及正常人视神经纤维层厚度(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)、黄斑区神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)的指标进行分析,进一步了解帕金森患者视网膜的变化特点。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-07/2015-05 北京天坛医院收治的 40 例 80 眼原发性帕金森病患者进入病例组,排除脑血管病及其他各种原因所致帕金森综合征、帕金森叠加、其他脑部器质性病变,无眼科疾病史;其中男 25 例,女 15 例,发病年龄 44~76(平均 62.3±11.5)岁,病程 6mo~10a(平均 4.3±2.1a)。正常对照组选用正常人 30 例 60 眼,其中男 20 例,女 10 例,年龄 40~70(平均 52.34±8.84)岁,入选标准:符合 1995 年中华医学会老年医学分会提出的健康老年人标准,无视神经及视网膜疾病,无青光眼和高度屈光不正。所有受试者志愿参加本研究并签署知情同意。帕金森组、正常对照组平均年龄、性别、矫正视力比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 使用 OCT 对所有受试者进行检查,分别测量眼底 pRNFL 和 GCC(包括平均厚度 Average: Avg, 上方厚度 superior: Sup, 下方厚度 inferior: Inf)厚度及 8 个象限的 pRNFL(上方鼻侧 superior nasal: SN, 鼻侧上方 nasal upper: NU, 鼻侧下方 nasal lower: NL, 下方鼻侧 inferior nasal: IN, 下方颞侧 inferior temporal: IT, 颞侧下方 temporal lower: TL, 颞侧上方 temporal upper: TU, 上方颞侧 superior temporal: ST)厚度。OCT 检查:采用傅立叶 RTVue 100 OCT,选择青光眼模块,神经节细胞复合体(GCC)是以黄斑为中心进行扫描,黄斑区 7mm×7mm 平面扫描,选择信号强度评分在 40 分以上的图片,记录 GCC 厚度;pRNFL 扫描以视乳头为中心,扫描深度为 5μm,直径为 3.45mm,获取 pRNFL 的厚度,选取信号强度在 40 分以上、图像清晰、无断层图片。由同一检查者对所有受试者双眼进行扫描,保存图像。计算机图像分析系统将自动进行分析。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;帕金森组 pRNFL 与 GCC 的相关性分析采用 Pearson 直线相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各个象限 pRNFL 比较 帕金森患者与正常人各个象限 RNFL 厚度见表 1。ST 象限、SN 象限、IN 象限、IT 象限、TL 象限、TU 象限、平均、上方和下方的 pRNFL 厚度均具有统计学差异(均 $P<0.05$)。

2.2 两组患者 GCC 结果比较 帕金森患者与正常人 GCC 相比,上方、下方和平均 GCC 厚度均具有统计学差异($P<0.05$, 表 2)。

表 1 帕金森组及正常对照组 pRNFL 厚度比较 ($\bar{x}±s, \mu\text{m}$)

部位	帕金森组	正常对照组	t	P
pRNFL-Avg	105.243±10.143	109.11±8.21	-2.417	0.01
pRNFL-Sup	106.3394±12.03	108.99±9.87	-1.391	0.044
pRNFL-Inf	104.345±11.2	111.79±11.33	-4.063	<0.01
ST 象限	141.087±18.274	148.376±6.675	-2.944	0.01
SN 象限	123.150±19.908	129.85±18.789	-2.018	0.045
NU 象限	81.525±15.194	84.2±12.718	-1.104	0.469
NL 象限	73.687±11.462	74.528±11.129	-0.435	0.514
IN 象限	114.400±18.807	121.548±18.268	-2.253	0.001
IT 象限	143.625±21.972	150.841±18.465	-2.056	0.004
TL 象限	82.541±11.294	86.587±15.007	-1.820	0.016
TU 象限	83.200±11.294	88.459±15.236	-2.346	<0.01

表 2 帕金森组及正常对照组 GCC 厚度比较 ($\bar{x}±s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	GCC-Sup	GCC-Inf	GCC-Avg
帕金森组	80	94.567±7.742	92.886±8.662	93.718±7.888
正常对照组	60	97.162±5.171	97.033±5.182	97.262±4.844
t		-2.246	-3.267	-3.071
P		0.04	0.000	0.000

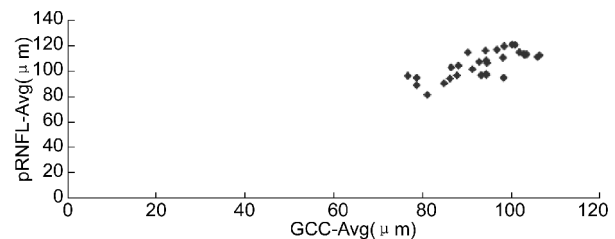


图 1 pRNFL-Avg 与 GCC-Avg 的相关系数性。

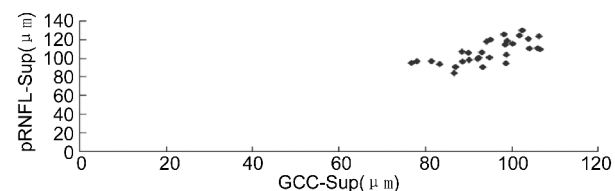


图 2 pRNFL-Sup 与 GCC-Sup 的相关性。

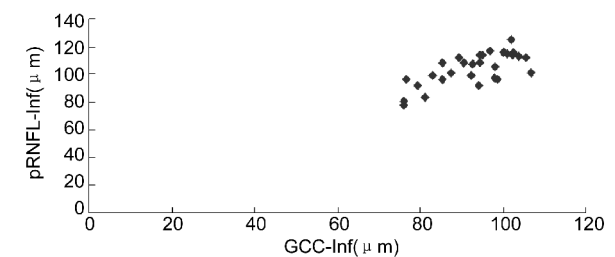


图 3 pRNFL-Inf 与 GCC-Inf 的相关性。

2.3 帕金森组平均、上方和下方 pRNFL 与 GCC 的相关性 分别对整体平均、上方平均和下方平均的 pRNFL 与 GCC 进行相关性分析,发现 pRNFL 和 GCC 均有显著的正相关性(pRNFL-Avg: $r=0.743, P=0.01$; pRNFL-Sup: $r=0.689, P=0.01$; pRNFL-Inf: $r=0.693, P=0.01$; 图 1~3)。

3 讨论

帕金森病是一种主要发生于中年以上的黑质和黑质纹状体通路的变性疾病,是一种进行性神经元变性疾病,发病率随年龄增长而增加^[3]。近年来研究发现,帕金森患者伴有多种眼部症状,如干眼症、原发性开角型青光眼、老

年性黄斑变性等疾病,随着视网膜各级神经元及视觉传导通路中多巴胺神经元的减少,可引起视神经退行性病变,导致视网膜形态学及视功能异常^[4-6]。因此,进行眼部检查可能对早期诊断帕金森有一定临床意义。

目前对帕金森患者进行的眼部检查多为视觉诱发电位,主要表现为P100潜伏期的延长^[7],有关视网膜组织结构的研究相对较少。随着OCT的发展,无创检测视网膜结构成为可能。RNFL由视网膜神经节细胞轴突组成,其厚度随着节细胞凋亡和轴突缺失而下降,有学者认为RNFL可作为视神经脱髓鞘过程中轴索缺失的生物结构标记物^[8]。我们应用OCT检查RNFL和GCC,间接了解视网膜神经元和神经纤维的数量,评价帕金森患者神经节细胞死亡和轴突丢失的情况。

本研究结构显示,帕金森患者上方(SN、ST)、下方(IN、IT)、颞侧(TU、TL)、整体平均、上方平均和下方平均视网膜pRNFL厚度均较对照组变薄,其中下方、颞侧上方较明显,与国外Archibald等^[9]的研究结果类似,国内赵颖等^[10]使用Stratus-OCT研究结果为下方、颞侧、颞下、颞上象限均较正常人变薄,颞侧RNFL厚度差异最大,与本次结果大致相同。与之相比,本次结果上方鼻侧象限pRNFL也变薄,推测帕金森患者的pRNFL减少范围由颞侧向上、下方推进,最后到达鼻侧,这还有待更多的研究。多巴胺能神经元广泛分布于脑内的黑质和纹状体,也可见于视网膜内核层内的无长突细胞、网间细胞、视网膜神经节细胞、外侧膝状体和视觉皮质内。帕金森患者多巴胺能神经元的生成和释放都减少,致使视网膜内多巴胺能神经元减少。随着视网膜神经节细胞内多巴胺神经元的减少,使RNFL变薄。多巴胺能神经元是一种非常重要的神经递质,随着这种递质的减少,视觉传导通路即从视网膜至视神经、至外侧膝状体,至枕叶视觉中枢功能减退。视网膜内神经节细胞DA减少,视觉传导至外侧膝状体及视觉中枢的传导水平减少,进而加重外侧膝状体的萎缩和变性,从而不能为神经节细胞提供充足的营养。这种恶性循环可能为视网膜变化的最重要原因^[11-12]。

GCC包括黄斑区视网膜的视网膜神经纤维层、视网膜神经节细胞层和内丛状层,主要观察神经节细胞,如果神经节细胞数量减少,则GCC厚度变薄。本次研究发现,帕金森组与对照组比较GCC的整体平均厚度、上方平均厚度、下方平均GCC均变薄,上方、下方和平均的GCC厚度具有统计学差异。Sari等^[13]研究表明帕金森组黄斑区GCC较正常人显著减少,但其减少程度与帕金森病史长短和严重程度呈正相关。本组帕金森患者病情较轻,不同阶段的帕金森患者的相关检查有待进一步研究,检查GCC是否与帕金森的病情轻重相关。

在RNFL与GCC的相关性分析中发现,不论是全视野还是上、下半视野中,RNFL与GCC均有高度的正相关

性,提示两者均可以反映帕金森患者视网膜损害的情况,但GCC包含的视网膜信息量大于RNFL,扫描面积较RNFL更大,由此我们推测帕金森患者视网膜的损害由视乳头附近开始,向颞侧逐渐扩展,视网膜损害的程度应与帕金森病的病史长短及严重程度相关,结论还有待进一步大样本的研究。已有大量研究表明,帕金森病的神经损害与青光眼相似,然而在青光眼的评价中,GCC比RNFL更精确、精细地反映视网膜损害情况。在帕金森患者中,GCC的改变发生时间及改变的程度均有待进一步研究。

帕金森是一种神经退行性病变,RNFL的减少是视网膜的早期变化,主要发生在视盘颞侧,随着帕金森病情的变化,GCC会减少。帕金森患者视网膜结构异常导致视觉功能的异常,随着病程的进展而发生改变,有必要对帕金森患者进行长期的纵向研究观察,进一步明确其在早期诊断和病情评估中的作用。

参考文献

- 1 Lev N, Melamed E, Offen D. Apoptosis and Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(3):245-250
- 2 Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116(11):1493-1051
- 3 Yenice O, Onal S, Midi I, et al. Visual field analysis in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:193-198
- 4 Bodis-Wollner I, Yahr M. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978;101(4):661-667
- 5 Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68(12):885-889
- 6 Kolb H, Cuenca N, Wang HH, et al. The synaptic organization of the dopaminergic amacrine cell in the cat retina. *J Neurocytol* 1990;19(3):343-366
- 7 马建军,李学,杨红旗,等.多模式脑诱发电位对早期帕金森病的诊断价值. *中华实用诊断与治疗杂志* 2012;26(11):1071-1073
- 8 Cohen MJ, Kalinet E, Frenkel S, et al. Morphometric analysis of human peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):941-944
- 9 Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132(3):269-275
- 10 赵颖,戴惟.轻度帕金森病患者视网膜神经纤维层厚度变化的特点分析. *国际眼科杂志* 2015;15(1):159-161
- 11 Johnson H, Cowey A. Trans neuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells following restricted lesions of striate cortex in the monkey. *Exp Brain Res* 2000;132(2):269-275
- 12 Quigley HA. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107(5):452-453
- 13 Sari ES, Koc R, Yazici A, et al. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *J Neuroophthalmol* 2015;35(2):117-121