

阿尔茨海默病患者 OCTA 血流密度改变的 Meta 分析

邓宇,刘自强,王建伟,李媛媛,接传红

引用:邓宇,刘自强,王建伟,等.阿尔茨海默病患者 OCTA 血流密度改变的 Meta 分析.国际眼科杂志 2022;22(6):990-996

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81874494);北京市自然科学基金面上项目(No.7182187);首都卫生发展科研专项(No.2020-2-4182,2020-3-4184);北京市中医药科技发展资金项目(No.JCZX-2020-14);中国中医科学院科技创新工程(No.CI2021A02604)

作者单位:(100029)中国北京市,中国中医科学院眼科医院

作者简介:邓宇,毕业于北京中医药大学,中国中医科学院在读博士研究生,研究方向:糖尿病眼底病。

通讯作者:接传红,毕业于中国中医科学院,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,糖尿病眼病科主任,研究方向:糖尿病眼底病、眼底病. jiechuanhong@yahoo.com.cn

收稿日期:2021-10-13 修回日期:2022-05-12

摘要

目的:使用 Meta 分析的方法探究阿尔茨海默病(AD)患者视网膜光学相干断层扫描血管成像(OCTA)血流密度的变化情况,并探究 OCTA 在 AD 患者早期诊断中的价值。

方法:计算机检索 2016-01/2021-09 Embase、Pubmed、The Cochrane Library 数据库关于 AD 患者黄斑区血流密度的相关研究,由两位研究员独立筛选文献、提取资料并采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价纳入研究的偏倚风险,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果:纳入 10 篇文献,共计研究对象 740 例(眼),其中 AD 组 321 例,对照组 419 例(与 AD 组年龄相匹配且认知能力正常人群)。Meta 分析结果显示,AD 患者黄斑区浅层血流密度低于对照组($MD = -1.58, 95\% CI -2.60 \sim -0.55, P = 0.003$);AD 患者黄斑区深层血流密度低于对照组($MD = -2.72, 95\% CI -4.36 \sim -1.07, P = 0.001$);AD 患者旁中心凹血流密度低于对照组($MD = -1.44, 95\% CI -1.94 \sim -0.94, P < 0.00001$);AD 患者中心凹无血管区面积略大于对照组($MD = 0.05, 95\% CI -0.01 \sim 0.11, P = 0.13$)。

结论:AD 患者黄斑区各分层血流密度均降低,OCTA 可以辅助早期诊断 AD。

关键词:阿尔茨海默病;光相干断层扫描血管成像(OCTA);微血管损伤;视网膜血流密度;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.21

OCTA changes in blood flow density of patients with Alzheimer's disease: a Meta-analysis

Yu Deng, Zi - Qiang Liu, Jian - Wei Wang, Yuan-Yuan Li, Chuan-Hong Jie

Foundation items: National Natural Science Foundation of China

(No.81874494); Beijing Natural Science Foundation of China (No.7182187); Capital Health Development Project (No.2020-2-4182, 2020-3-4184); Beijing Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Fund (No.JCZX-2020-14); Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No.CI2021A02604)

Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100029, China

Correspondence to: Chuan - Hong Jie. Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100029, China. jiechuanhong@yahoo.com.cn

Received: 2021-10-13 Accepted: 2022-05-12

Abstract

• AIM: To explore the changes of retinal optical coherence tomography angiography (OCTA) vessel density in Patients with Alzheimer's disease (AD) by Meta-analysis, and to explore the value of OCTA in early diagnosis of AD patients.

• METHODS: Embase, PubMed and Cochrane Library data were searched from January 2016 to September 2021 for relevant studies on vessel density in macular area of AD patients. Two researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of inclusion bias using Newcastle - Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software.

• RESULTS: A total of 740 cases (eyes) were included in 10 literatures, including 321 cases from the AD group and 419 cases from the control group (age - matched people with normal cognitive abilities). The results of the Meta-analysis showed that the superficial vessel density in macular area of AD patients was lower than that in control group ($MD = -1.58, 95\% CI -2.60 - -0.55, P = 0.003$). The deep vessel density in macular area of AD patients was lower than that in control group ($MD = -2.72, 95\% CI -4.36 - -1.07, P = 0.001$). The parafoveal vessel density in AD patients was lower than that in control group ($MD = -1.44, 95\% CI -1.94 - -0.94, P < 0.00001$). The avascular area in the fovea of AD patients was slightly larger than that of the control group ($MD = 0.05, 95\% CI -0.01 - 0.11, P = 0.13$).

• CONCLUSION: The vessel density of each layer in macular area of AD patients were lower than that of control groups the difference was statistically significant. OCTA can assist in the early diagnosis of AD.

• KEYWORDS: Alzheimer's disease; optical coherence tomography angiography (OCTA); microvascular injury; vessel density; Meta-analysis

Citation: Deng Y, Liu ZQ, Wang JW, *et al.* OCTA changes in blood flow density of patients with Alzheimer's disease: a Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):990-996

0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性进行性神经退行性疾病,通常表现为记忆、思维、定向、理解、计算、学习和语言等能力下降,是痴呆病最常见的病因,发病率与年龄呈正比^[1]。AD病理过程较复杂,患者普遍有脑神经细胞外大量 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑(senile plaques, SP)、tau蛋白异常磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、神经元丢失、神经营养不良、突触丢失等病理现象而导致脑深部萎缩等^[2],其视网膜可见神经纤维层厚度和神经节细胞层厚度变薄^[3],以及视网膜血管外A β 斑块的沉积^[4],常伴有视力障碍,包括视野狭窄、色差、对比敏感度缺陷、眼球运动异常和视觉诱发电位改变等眼部症状^[5]。目前AD的诊断受到成本(如磁共振成像)、侵袭性(如脑脊液)、敏感性(如遗传标记物、血清淀粉样蛋白)、评估时间(神经心理学评估)等因素的限制^[6]。

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种非侵入性的血管成像技术,可以在不使用造影剂的条件下快速获得不同层次视网膜和脉络膜血管的血流造影图像^[7]。OCTA可以识别非灌注区、微动脉瘤和新生血管形成、血流密度(VD)等,这些参数可以量化和统计分析黄斑周边微血管损伤情况和中心凹无血管区面积^[8]。人脑微血管与视网膜微血管有相似的解剖结构、生理特征,相同的胚胎起源,视网膜被认为是中枢神经系统的一部分,通过视神经与中枢神经系统相连^[9],它是大脑发育的延伸,是中枢神经系统中唯一能够实现无创成像的部分,因此可以作为观察脑部疾病的独特窗口^[10]。AD患者视网膜内丛状层厚度和视网膜神经纤维层厚度降低,呈退行性改变^[11]。由于AD是一种脑部微血管病变为特征的疾病,OCTA可以量化观察视网膜微血管的变化,因此OCTA可能是潜在的早期筛查AD的工具。目前尚缺乏关于OCTA协助早期筛查AD的系统分析。本文收集2016-01/2021-09公开发表的关于AD患者OCTA黄斑区血流密度的研究并进行Meta分析,评估AD患者视网膜微血管变化的特征,为OCTA在AD的诊断和筛查中的应用提供可靠的证据。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 检索资料库:Embase、Pubmed、The Cochrane Library 数据库。检索策略:主题词加自由词。检索词:阿尔茨海默病主题词为“Alzheimer Disease”,自由词为“Alzheimer Dementia”“Alzheimer Dementias”“Dementia, Alzheimer”“Alzheimer's Disease”“Dementia, Senile”“Senile Dementia”“Dementia, Alzheimer Type”“Alzheimer Type Dementia”“Alzheimer-Type Dementia (ATD)”“Alzheimer Type Dementia (ATD)”“Dementia, Alzheimer - Type (ATD)”“Alzheimer Type Senile Dementia”“Primary Senile Degenerative Dementia”“Dementia, Primary Senile

Degenerative”“Alzheimer Sclerosis”“Sclerosis, Alzheimer”“Alzheimer Syndrome”“Alzheimer's Diseases”“Alzheimer Diseases”“Alzheimers Diseases”“Senile Dementia, Alzheimer Type”“Acute Confusional Senile Dementia”“Senile Dementia, Acute Confusional”“Dementia, Presenile”“Presenile Dementia”“Alzheimer Disease, Late Onset”“Late Onset Alzheimer Disease”“Alzheimer's Disease, Focal Onset”“Focal Onset Alzheimer's Disease”“Familial Alzheimer Disease (FAD)”“Alzheimer Disease, Familial (FAD)”“Familial Alzheimer Diseases (FAD)”“Alzheimer Disease, Early Onset”“Early Onset Alzheimer Disease”“Presenile Alzheimer Dementia”;OCTA 主题词为“Tomography, Optical Coherence”,自由词为“Coherence Tomography, Optical”“OCT Tomography”“Tomography, OCT”“Optical Coherence Tomography”。检索时间范围:2016-01/2021-09。

1.1.2 文献纳入和排除标准

1.1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:符合美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会标准(National Institute of Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)、阿尔茨海默病及相关疾病协会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)、《精神障碍诊断与统计手册》-4(Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, DSM-IV)等推荐的诊断标准的AD患者;(2)干预措施:使用OCTA观察黄斑区血流密度;(3)对照组:选取与AD组年龄相匹配且认知能力正常人群作为对照组;(4)观察指标:黄斑区整体血流密度、中心凹血流密度、旁中心凹血流密度、中心凹无血管区(FAZ)面积,原始数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示;(5)研究设计:随机对照研究、前瞻性队列研究、回顾性队列研究、横断面研究。**1.1.2.2 排除标准** (1)研究分组、研究对象不明确;(2)研究方案不符(综述、病例报道、基础实验研究等);(3)数据无法获取,数据存在明显错误;(4)无明确对照组,仅是自身对照的研究或个案;(5)研究目的与本研究不符合。

1.2 方法

1.2.1 数据提取 由2名研究人员进行文献筛选,将文献的具体资料提取后进行交叉核对,研究人员之间的分歧可通过讨论解决。文献筛选步骤:首先根据题目和摘要判断是否符合纳入标准,排除明显不合格文献后,进一步进行全文阅读,根据纳入和排除标准进一步筛选文献,最后拟定纳入文献,并从中独立提取信息(第一作者、发表年份、研究类型、患者特征、随访时间和结局指标等)。

1.2.2 文献质量评价 队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评价,涉及干预对象的选择、可比性和结果测量等方面,满分为9分,其中NOS评分 >5 分为高质量研究。

统计学分析:采用RevMan 5.3软件(www.cochrane.org)制作风险偏倚评估图并进行数据的Meta分析。连续性变量采用均值差(MD)及95%可信区间(CI)进行合并, $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。异质性则通过Q检验与卡方检验判断大小,当 $P\geq 0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时提示异质性

的可能性小,采用固定效应模式;当 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 提示异质性存在的可能性大,采用随机效应模式并分析异质性的可能来源,可采用亚组分析作进一步分析。发表偏倚通过 Egger 检验进行判断, $P > 0.1$ 表示无发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究的基本信息

根据设定的检索策略检索英文文献 90 篇,经剔除重复后获得 54 篇,阅读文章题目及摘要后筛选出文献 11 篇,最后阅读全文筛选出符合要求的文献 10 篇^[12-21],纳入研究对象 740 例(眼),其中 AD 组 321 例,对照组 419 例。文献筛选流程及结果见图 1。纳入研究的基本情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 浅层血流密度的 Meta 分析

纳入的 10 篇文献均分析了黄斑区浅层血流密度情况,纳入研究对象 740 例(眼),其中 AD 组 321 例,对照组 419 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 92\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -1.58$ (95% $CI -2.60 \sim -0.55$, $P = 0.003$),结果表明 AD 患者黄斑区浅层血流密度均低于对照组(图 2)。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 $P = 0.542$,提示无明显发表偏倚。

按照扫描面积进行亚组分析,其中 6 篇文献使用了 OCTA 3×3 模式进行扫描,纳入研究对象 508 例(眼),其中 AD 组 200 例,对照组 308 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 92\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -2.18$ (95% $CI -3.83 \sim -0.53$, $P = 0.009$);6 篇文献使用了 OCTA 6×6 模式进行扫描,纳入研究对象 445 例(眼),其中 AD 组 169 例,对照组 276 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 68\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -0.77$ (95% $CI -1.47 \sim -0.08$, $P = 0.03$),结果表明使用不同扫描模式,AD 患者黄斑区浅层血流密度均低于对照组(图 3)。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 3×3 模式 $P = 0.303$,6×6 模式 $P = 0.147$,均提示无明显发表偏倚。

2.2.2 深层血流密度的 Meta 分析

纳入的文献中有 6 篇文献分析了黄斑区深层血流密度情况,纳入研究对象 408 例(眼),其中 AD 组 203 例,对照组 205 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 94\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -2.72$ (95% $CI -4.36 \sim -1.07$, $P = 0.001$),结果表明 AD 患者黄斑区深层血流密度均低于对照组(图 4)。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 $P = 0.346$,提示无明显发表偏倚。

按照扫描面积进行亚组分析,其中 4 篇文献使用了 OCTA 3×3 模式进行扫描,纳入研究对象 283 例(眼),其中 AD 组 137 例,对照组 146 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 77\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -1.82$ (95% $CI -3.24 \sim -0.39$, $P = 0.01$,图 5);2 篇文献使用了 OCTA 6×6 模式进行扫描,纳入研究对象 130 例(眼),其

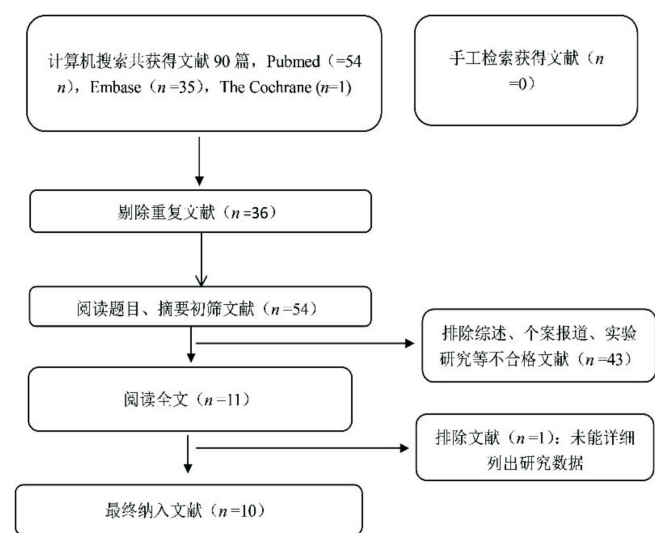


图 1 文献筛选流程及结果。

中 AD 组 60 例,对照组 70 例。进行异质性检验,各项研究不存在异质性($I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -1.91$ (95% $CI -2.72 \sim -1.09$, $P < 0.00001$,图 6),结果表明使用不同扫描模式,AD 患者黄斑区深层血流密度均低于对照组。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 3×3 模式 $P = 0.121$,提示无明显发表偏倚;6×6 模式仅有 2 项研究,故不进行发表偏倚评估。

2.2.3 旁中心凹血流密度的 Meta 分析

纳入的文献中有 4 篇文献分析了黄斑区旁中心凹血流密度情况,纳入患者 388 例患者(眼),其中 AD 组 151 例,对照组 237 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性可能较小($I^2 = 32\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = -1.44$ (95% $CI -1.94 \sim -0.94$, $P < 0.00001$),结果表明 AD 患者旁中心凹血流密度均低于对照组(图 7)。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 $P = 0.027$,提示无明显发表偏倚。

2.2.4 FAZ 面积的 Meta 分析

纳入的文献中有 5 篇文献分析了 FAZ 面积情况,纳入患者 417 例(眼),其中 AD 组 164 例,对照组 253 例。进行异质性检验,各项研究存在异质性($I^2 = 88\%$),剔除任意研究后异质性无明显下降,采用随机效应模型进行 Meta 分析,合并 $MD = 0.05$ (95% $CI -0.01 \sim 0.11$),表明 AD 患者 FAZ 面积均大于对照组,但差异无统计学意义($P = 0.13$,图 8)。使用 Egger 检验进行发表偏倚评估,结果显示 $P = 0.13$,提示无明显发表偏倚。

2.2.5 敏感性分析

通过逐一剔除单项研究的方法对各 Meta 分析的结果进行敏感性分析,发现数据结果与之前变化不明显,说明结果稳定可靠,见表 2、3。

3 讨论

AD 是一种神经系统功能退化性疾病,发病机制尚不明确,其复杂的病理现象仍有待系统地研究和观察,目前尚缺乏理想的临床治疗方案。微血管损伤是影响 AD 病理过程的重要因素^[22]。动脉硬化特别是脑动脉粥样硬化的患者,AD 发病率明显升高^[23]。研究发现脑血流量与 AD 的发病机制有关^[24],AD 患者脑部血流低灌注会增加脑血管弯曲,降低血管密度^[25]。由于脑血管无法直接观

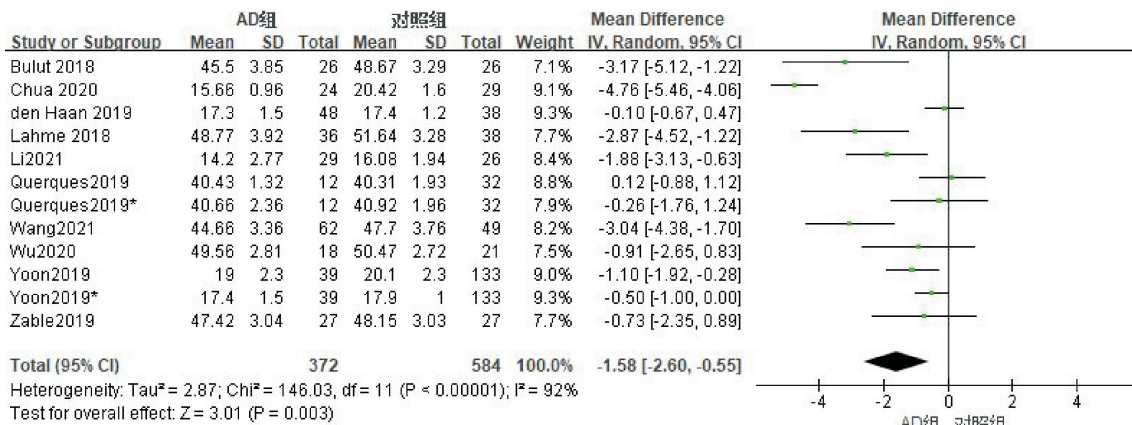


图2 浅层血流密度 Meta 分析的森林图。

表1 纳入研究基本情况

作者	年份	国家	研究设计	分组	例数 (眼数)	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	OCTA	扫描模式	诊断标准	NOS 评分
Lahme 等 ^[12]	2018	德国	横断面	AD 组	36	21/15	67.97±9.30	Optovue	3×3	NIA-AA	8
				对照组	38	23/14	66.08±10.11				
Bulut 等 ^[13]	2018	土耳其	横断面	AD 组	26	11/15	74.23±7.55	Optovue	6×6	NIA-AA	9
				对照组	26	13/13	72.58±6.28				
Querques 等 ^[14]	2019	意大利	横断面	AD 组	12	4/8	72.9±7.2	Optovue	3×3/6×6	NIA-AA	9
				对照组	32	17/15	71.6±5.9				
Yoon 等 ^[15]	2019	美国	横断面	AD 组	39	13/26	72.8±7.7	Zeiss	3×3/6×6	NIA-AA	9
				对照组	133	36/97	69.2±7.8				
Zabel 等 ^[16]	2019	波兰	横断面	AD 组	27	6/21	74.11±5.87	Optovue	3×3	NIA-AA	7
				对照组	27	8/19	74.26±7.66				
den Haan 等 ^[17]	2019	新西兰	横断面	AD 组	48	25/23	65.4±8.1	Zeiss	6×6	NIA-AA	6
				对照组	38	24/14	60.6±5.0				
Wu 等 ^[18]	2020	中国	横断面	AD 组	18	10/9	69.94±6.39	Optovue	6×6	NINCDS-ADRDA	9
				对照组	21	11/10	68.67±5.85				
Chua 等 ^[19]	2020	新加坡	横断面	AD 组	24	7/17	74.9±6.0	Zeiss	3×3	DSM-IV	9
				对照组	29	16/13	76.7±5.3				
Wang 等 ^[20]	2021	中国	横断面	AD 组	62	27/35	71.81±7.98	Optovue	3×3	NIA-AA	7
				MCI 组	47	18/29	72.73±7.75				
				对照组	49	17/32	69.50±5.94				
Li 等 ^[21]	2021	中国	横断面	AD 组	29	15/14	64.81±6.46	Zeiss	6×6	NIA-AA	8
				对照组	26	10/16	68.38±8.50				

注:AD 组:阿尔茨海默病患者;对照组:与 AD 组年龄相匹配且认知能力正常人群。

察和评估^[26],视网膜和脑血管在胚胎发育以及生理和解剖学特征上相似^[27],是观察大脑的最佳“窗口”,异常的视网膜血管系统可以作为相关脑部疾病的生物标志物^[28]。Stefánsson 等^[29]发现 AD 患者的视网膜氧化代谢受到影响,视网膜血管血氧饱和度升高。Cheung 等^[30]观察 AD 患者眼底照相和多普勒超声检查发现,AD 患者视网膜血管形态改变、血流减少。

OCTA 是一种非侵入性的血管成像技术,可以在不使用造影剂的条件下快速获得不同层次视网膜和脉络膜血管的血流造影图像^[31]。使用 OCTA 扫描可将其视网膜血管分层为浅层毛细血管丛(SCP)、深层毛细血管丛(DCP)。OCTA 可以识别非灌注区、微动脉瘤和新血管形成、血流密度等,可以量化和统计分析黄斑周边微血管损

伤情况和 FAZ 面积^[32]。OCTA 有更好的可视性^[33],可以检测出临床检查难以发现的视网膜微血管改变。越来越多的学者提出可将 OCTA 作为 AD 早期诊断的指标之一。

既往研究显示,AD 患者存在一系列视网膜改变,包括视网膜血管狭窄、动脉粥样硬化、淀粉样血管病变^[34]。本研究纳入了 10 篇 AD 患者 OCTA 相关研究,以血流密度为主要观察指标,综合分析了 AD 患者黄斑区血流密度的变化情况。结果发现在使用 3×3、6×6 两种模式的情况下,AD 患者黄斑区浅层、深层血流密度值均低于对照组。分析可能与视网膜血管壁周围异常 Aβ 沉积有关^[35]。大量 Aβ 沉积扰乱了视网膜血管和神经正常功能,使血管收缩性丧失,同时 Aβ 聚集阻塞了较小的远端小动脉,导致氧气和血流量不足^[36]。此外,AD 患者视网膜周细胞凋

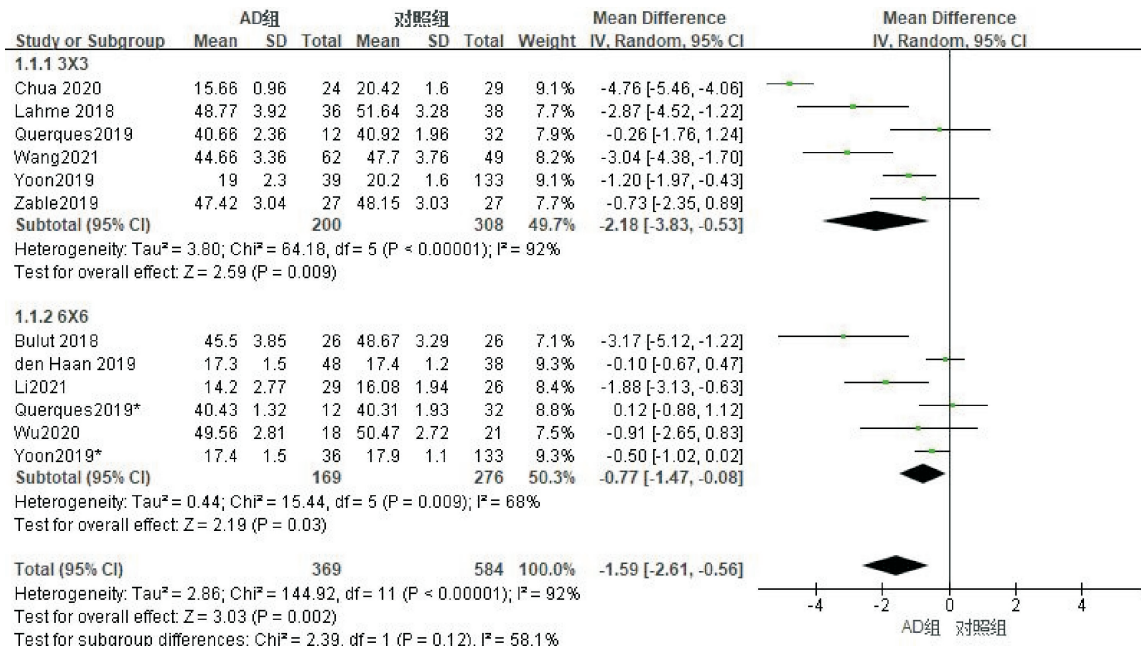


图3 浅层血流密度亚组 Meta 分析的森林图。

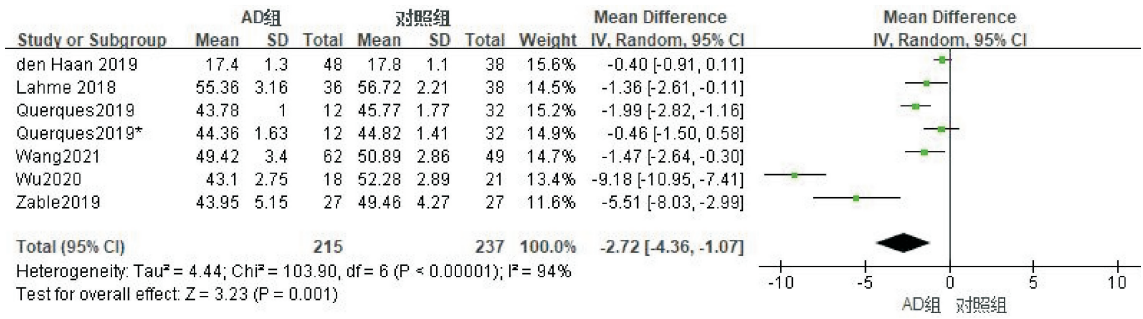


图4 深层血流密度 Meta 分析的森林图。

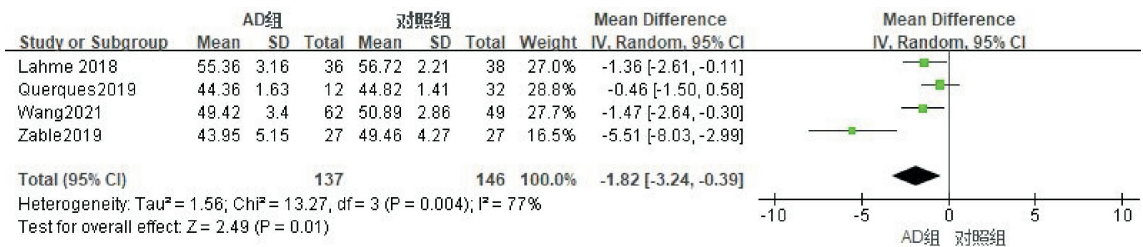


图5 深层血流密度 3x3 亚组分析的森林图。

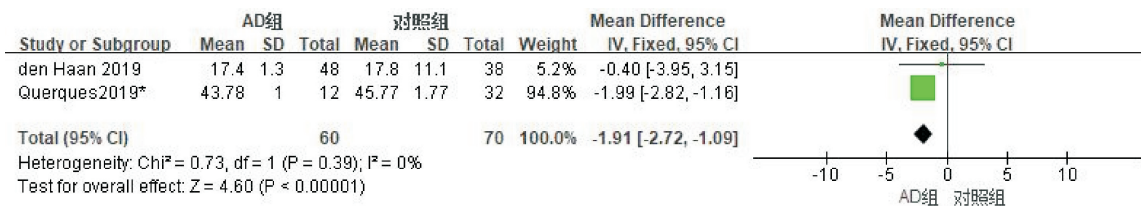


图6 深层血流密度 6x6 亚组分析的森林图。

亡增加,同时血管低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)表达下调,导致 Aβ 清除率降低^[37]。这些变化可能与血管密度降低有关。本研究分析了 AD 患者黄斑区浅层、深层、旁中心凹血流密度变化情况,结果表明在不同模式、不

同类型仪器情况下,AD 患者血流密度均低于对照组。尽管研究存在异质性,但其中每一篇研究的结果均显示 AD 患者 OCTA 血流密度低于对照组。因此其异质性来源可能是由于不同的设备其计算方式有误差,或者不同国家、

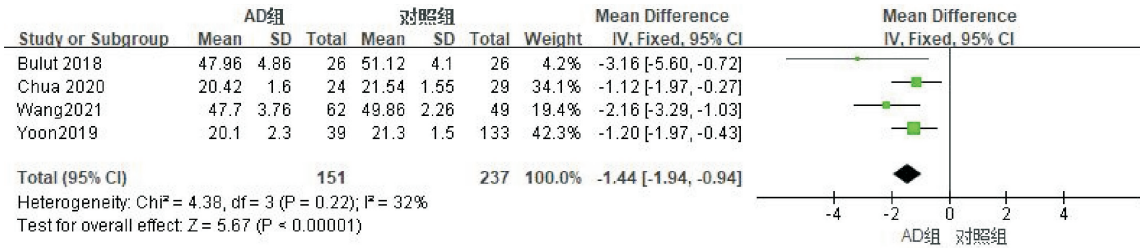


图 7 旁中心凹血流密度 Meta 分析的森林图。

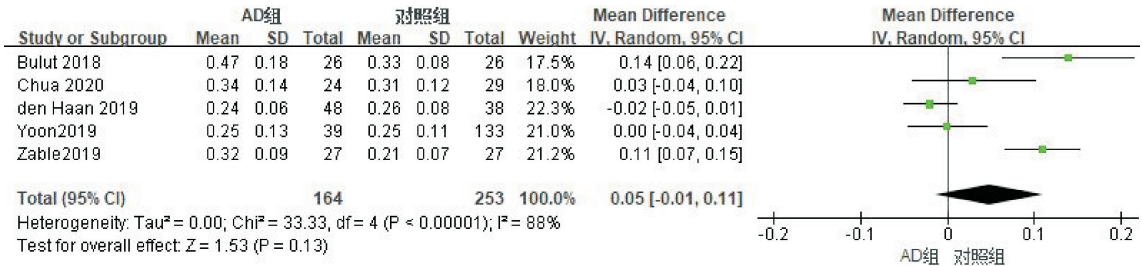


图 8 FAZ 面积 Meta 分析的森林图。

表 2 浅层血流密度的指标敏感性分析

剔除文献	MD	95%CI	Z	P	I
Lahme 等 (2018)	-1.47	-2.55 ~ -0.39	2.68	0.007	93%
Bulut 等 (2018)	-1.45	-2.52 ~ -0.39	2.67	0.008	93%
Querques 等 (2019)	-1.88	-3.04 ~ -0.72	3.17	0.002	93%
Yoon 等 (2019)	-1.75	-3.11 ~ -0.40	2.53	0.010	93%
Zabel 等 (2019)	-1.65	-2.74 ~ -0.56	2.97	0.003	93%
den Haan 等 (2019)	-1.73	-2.86 ~ -0.60	3.01	0.003	92%
Wu 等 (2020)	-1.63	-2.72 ~ -0.55	2.95	0.003	93%
Chua 等 (2020)	-1.14	-1.76 ~ -0.53	3.65	0.003	73%
Wang 等 (2021)	-1.45	-2.52 ~ -0.37	2.63	0.008	93%
Li 等 (2021)	-1.55	-2.65 ~ -0.45	2.76	0.006	93%

表 3 深层血流密度的指标敏感性分析

剔除文献	MD	95%CI	Z	P	I
Lahme 等 (2018)	-2.97	-4.89 ~ -1.06	3.05	0.002	95%
Querques 等 (2019)	-3.46	-6.10 ~ -0.81	2.56	0.010	96%
Zabel 等 (2019)	-2.34	-4.04 ~ -0.65	2.71	0.007	95%
den Haan 等 (2019)	-3.19	-5.24 ~ -1.13	3.04	0.002	94%
Wu 等 (2020)	-1.49	-2.41 ~ -0.56	3.14	0.002	80%
Wang 等 (2021)	-2.96	-4.90 ~ -1.03	3.00	0.003	95%

不同人种的患者其血流密度可能不同导致。同时由于现有设备算法限制,在计算血流密度过程中浅层血管的伪影会影响深层血流密度的读数,可能也会导致研究结果的异质性。健康眼的 FAZ 是由浅层毛细血管、深层毛细血管共同划定的区域,典型的 FAZ 在健康人中呈圆形或椭圆形,测量面积约为 0.231 ~ 0.280mm²[38]。本研究中有 5 篇文献对比了 AD 组与对照组 FAZ 面积的差异,进行 Meta 分析后发现 AD 组患者 FAZ 面积略大于对照组,但两组数据无统计学差异。总的来说,OCTA 可以评估 AD 进展与视网膜微血管改变之间的关系,为临床早期诊断 AD 提供帮助。

OCTA 设备中存在介质不透明时,血流密度测量会降低^[39-40]。不同厂商的 OCTA 设备在计算血流密度、FAZ 面积等指标时存在广泛的差异性,相同患者使用不同设备测

量出的结果也可能存在显著差异^[41]。在临床使用中应该考虑使用的 OCTA 设备与患者屈光间质之间的差异性^[42]。目前还缺少为 OCTA 装置收集的不同种族的大量人群研究,以提供各个指标测量的标准化数据作为参考范围^[43]。这些都可能是本研究存在较大异质性的潜在原因,同时也是限制 OCTA 在 AD 患者早期诊断中应用的原因。此外,在临床实践中发现糖尿病等多种原因也可能导致 OCTA 血流密度下降^[44],因此尚需要进一步研究。

参考文献

- 唐玉玲, 廖莹, 兰长骏. OCTA 在检测阿尔茨海默症临床前期视网膜微血管改变中的应用. 国际眼科杂志 2020; 20(7): 1179-1182
- Zhang DF, Xu M, Bi R, et al. Genetic analyses of Alzheimer's disease in China: achievements and perspectives. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(2): 890-901
- Chan VTT, Sun ZH, Tang SM, et al. Spectral-domain OCT measurements in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2019; 126(4): 497-510
- Parnell M, Guo L, Abdi M, et al. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 786494
- Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(12): 723-738
- Grossman I, Lutz MW, Crenshaw DG, et al. Alzheimer's disease: diagnostics, prognostics and the road to prevention. *EPMA J* 2010; 1(2): 293-303
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 1-55
- de Pretto LR, Moulton EM, Alibhai AY, et al. Controlling for artifacts in widefield optical coherence tomography angiography measurements of non-perfusion area. *Sci Rep* 2019; 9(1): 9096
- Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(11): 1685-1695
- Patton N, Aslam T, MacGillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat* 2005; 206(4): 319-348
- 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

12 Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, et al. Evaluation of ocular perfusion in Alzheimer's disease using optical coherence tomography angiography. *J Alzheimer's Dis* 2018; 66(4): 1745-1752

13 Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(2): 233-237

14 Querques G, Borrelli E, Sacconi R, et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Sci Rep* 2019; 9(1): 63

15 Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, et al. Retinal microvascular and neurodegenerative changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with control participants. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(6): 489-499

16 Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, et al. Comparison of retinal microvasculature in patients with Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(10): 3447-3455

17 den Haan J, van de Kreeke JA, van Berckel BN, et al. Is retinal vasculature a biomarker in amyloid proven Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement (Amst)* 2019; 11: 383-391

18 Wu J, Zhang XJ, Azhati G, et al. Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6): e781-e787

19 Chua J, Hu QL, Ke MY, et al. Retinal microvasculature dysfunction is associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1): 161

20 Wang X, Zhao QH, Tao R, et al. Decreased retinal vascular density in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI): an optical coherence tomography angiography (OCTA) study. *Front Aging Neurosci* 2021; 12: 572484

21 Li ZB, LinZJ, Li N, et al. Evaluation of retinal and choroidal changes in patients with Alzheimer's type dementia using optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol* 2021; 14(6): 860-868

22 Vos SJ, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; 138(Pt 5): 1327-1338

23 Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2016; 15(9): 934-943

24 Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol* 2016; 36(2): 167-179

25 Yamashita KI, Taniwaki Y, Utsunomiya H, et al. Cerebral blood flow reduction associated with orientation for time in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease patients. *J Neuroimaging* 2014; 24(6): 590-594

26 Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(1): 36-43

27 Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2285-2289

28 Iseri PK, Altınış 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

29 Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Einarsdóttir AB, et al. Retinal oximetry discovers novel biomarkers in retinal and brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(6): BIO227-BIO233

30 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

31 Cetin A, Kurt Muhammed M, Yılmaz Merve, et al. Analysis of foveal and parafoveal microvascular density and retinal vessel caliber alteration in inactive Graves' ophthalmopathy. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 7643737

32 Montorio D, D'Andrea L, Mirto N, et al. The role of optical coherence tomography angiography in reticular pseudodrusen. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 33: 102094

33 Savastano MC, Federici M, Falsini B, et al. Detecting papillary neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3): 321-323

34 Gupta VB, Chitranshi N, den Haan J, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease - integrated prospects of imaging, functional and molecular advances. *Prog Retin Eye Res* 2021; 82: 100899

35 Cerquera-Jaramillo MA, Nava-Mesa MO, González-Reyes RE, et al. Visual features in Alzheimer's disease: from basic mechanisms to clinical overview. *Neural Plast* 2018; 2018: 2941783

36 Salobrar-García E, Méndez-Hernández C, de Hoz R, et al. Ocular vascular changes in mild Alzheimer's disease patients: foveal avascular zone, choroidal thickness, and ONH hemoglobin analysis. *J Pers Med* 2020; 10(4): 231

37 Carare RO, Aldea R, Agarwal N, et al. Clearance of interstitial fluid (ISF) and CSF (CLIC) group-part of Vascular Professional Interest Area (PIA): Cerebrovascular disease and the failure of elimination of Amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease- Opportunities for Therapy. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020; 12(1): e12053

38 Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. The role of endothelial dysfunction driven by adipocytokines in the development and progression of microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Med Hypotheses* 2015; 84(6): 593-595

39 Yu JJ, Camino A, Liu L, et al. Signal strength reduction effects in OCT angiography. *Ophthalmol Retina* 2019; 3(10): 835-842

40 Gao SS, Jia YL, Liu L, et al. Compensation for reflectance variation in vessel density quantification by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(10): 4485-4492

41 Corvi F, Pellegrini M, Erba S, et al. Reproducibility of vessel density, fractal dimension, and foveal avascular zone using 7 different optical coherence tomography angiography devices. *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 25-31

42 Parrulli S, Corvi F, Cozzi M, et al. Microaneurysms visualisation using five different optical coherence tomography angiography devices compared to fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(4): 526-530

43 Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1723

44 Kostic M, Bates NM, Milosevic NT, et al. Investigating the fractal dimension of the foveal microvasculature in relation to the morphology of the foveal avascular zone and to the macular circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Physiol* 2018; 9: 1233