doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.409

· 综述 ·

帕金森疾病的相关视网膜表现

王新钰[1,2],高丽芬[1,2],路晖[2],宋文琦[2],杨钰[2]
1. 潍坊医学院,山东 潍坊 261053
2. 淄博市中心医院 眼科,山东 淄博 255000

摘要:帕金森疾病是由 α-突触核蛋白在神经系统中的异常沉积和多巴胺能神经的损伤引发运动迟缓、静止性震颤等运动症状的神经退行性疾病。由于视觉障碍在病程早期即可发现,视网膜的功能改变和结构改变可在帕金森疾病诊断和治疗策略中起到重要作用。综述探讨了帕金森病有关的的视网膜变化,如视网膜多巴胺能神经元数量减少,使用光学相干断层扫描测量的视网膜神经纤维层和黄斑变薄,视网膜电图中振幅降低和潜伏期缩短等解释帕金森病对视网膜的影响。本文认为帕金森患者视网膜异常可以作为早期评估帕金森病发病的潜在标志物,并有助于对患者进行疾病的分期,对于帕金森病的诊断和治疗策略具有重要意义。

关键词:帕金森病;多巴胺;视网膜电生理;光学相干断层扫描血管成像;视网膜微血管
中图分类号:R774.1　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1673-3770(2024)02-0156-07

引用格式:王新钰,高丽芬,路晖, 等. 帕金森疾病的相关视网膜表现[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(2):156-162.
WANG Xinyu, GAO lifen, LU Hui, et al. Related retinal manifestations in Parkinson's disease[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):156-162.

Related retinal manifestations in Parkinson's disease

WANG Xinyu[1,2], GAO Lifen[1,2], LU Hui[2], SONG Wenqi[2], YANG Yu[2]
1. Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong, China
2. Ophthalmology Department, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, Shandong, China

Abstract: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, resting tremor, and other symptoms caused by abnormal α-synuclein deposition in the nervous system and dopaminergic nerve damage. As visual impairments can be detected during the early stages, functional and structural changes in the retina can play an important role in diagnosis and treatment strategies for Parkinson's disease. This review examines the retinal changes associated with Parkinson's disease, such as a decreased number of retinal dopaminergic neurons, thinning of the retinal nerve fiber layer and macula (measured by using optical coherence tomography), and a decrease in amplitude and shortening of the latency period in electroretinograms, to explain the effects of Parkinson's disease on the retina. This paper concludes that retinal abnormalities in patients with Parkinson's can be used as a potential marker for early assessment of Parkinson's disease onset and can help to stage the disease, which is important for diagnosis and therapeutic strategies.

Key words: Parkinson's disease; Dopamine; Retinal electrophysiology; Optical coherence tomography angiography; Retinal microvasculature

帕金森病(parkinson's disease, PD)是老年人中第二常见的神经退行性疾病[1]。目前认为帕金森病的主要病理机制为 α-突触核蛋白在中枢神经系统的细胞中异常沉积,进一步引发多巴胺(dopamine, DA)能神经元的减少,造成神经退行性改变,从而引发运动迟缓、静止性震颤等运动症状[2]。同时,近年来研究发现异常的 a-突触核蛋白沉积和多巴胺浓度下降不仅在中枢神经系统的神经元中被发现,同时也存在于其他的神经支配的区域中,进而引发一系列非运动症状如视觉障碍包括视力下降、色觉障碍、对比敏感度下降等[3-4]。研究[5-6]证明视力下降和色觉异常可能是 PD 出现运动症状前的征兆。与健康人相比,PD 患者的视力通常较差,与视网膜下方毛细血管灌注密度和毛细血管复杂性的下降存在显著相关性,且随着 PD 病程的发展更加严重[5-7]。研究[8-9]发现因多巴胺缺乏而导致的对比

收稿日期:2023-10-24
通信作者:高丽芬。E-mail:gaolifen1971@163.com

敏感度受损,与 PD 患者的认知障碍密切相关,特别在执行功能缺陷方面更加明确。眼科症状对 PD 患者的日常活动和生活质量有显著的负面影响。

目前,针对 PD 的病程监测手段和病情预后估计手段尚未完善,基于视觉障碍被发现在 PD 患者中的早发性和病程相关性,现在视网膜被认为可以作为监测神经退行性疾病的窗口来监测病程的进展。视网膜和视神经被认为是中枢神经系统的一部分[10]。视网膜与大脑有着相似的胚胎起源,具有相似的神经和微血管解剖和生理特性。基于此独特的优势,了解视网膜功能和结构在 PD 病程进展中的变化,对于 PD 的诊断和治疗策略具有一定的重要意义[11]。因此,近年来越来越多的研究关注于 PD 相关的视网膜改变。

1 DA 在 PD 患者视网膜中的变化

多巴胺作为在大脑中起到关键作用的神经递质,同样也在视网膜中对视网膜发育、抑制眼轴增长等方面起到关键作用[12]。视网膜是神经传导系统的重要组成部分[13],由不同类型的细胞包括感光细胞(视杆细胞和视锥细胞)、水平细胞、双极细胞、无长突细胞和视网膜神经节细胞组成,在形成色觉、视力等方面起到重要作用。在健康人的视网膜中,内丛状层的无长突细胞负责合成 DA,无长突细胞可接收光刺激,通过细长密集的树突到达内丛状层、神经节细胞层、外丛状层并释放 DA[14-15]。DA 通过 G 蛋白偶联受体蛋白调控环磷酸腺苷起作用,DA 的 D2 受体家族可抑制视杆细胞和视锥细胞的激活,而 D1 受体可激活双极细胞、水平细胞、视网膜神经节细胞和无长突细胞。过去的研究发现在视网膜中,无长突细胞含有 D2 自受体,被激活后对 DA 的释放产生抑制现象[16]。以上机制被认为是 DA 在视网膜中作为光适应的化学信使的途径,能够促进视锥细胞信号通路,同时抑制视杆细胞信号通路,在视网膜提供正常对比敏感度、视力和昼夜节律方面起到作用[14-17]。

Indrieri 等[16]发现 PD 患者视网膜中 DA 细胞数量和 DA 浓度减少,原因可能是视网膜无长突细胞和内丛状细胞的丢失。Ortuño-Lizarān 等[18]的研究针对健康人和 PD 患者视网膜进行免疫组织化学分析,发现与健康人对比,PD 患者视网膜不同区域多巴胺能无长突细胞数量明显减少,与含有黑视素的视网膜神经节细胞连接的突触接触数量减少。在 PD 患者视网膜中,多巴胺能无长突细胞表现出了神经树突更短,神经丛已经失去了典型的环状结构,连续性较差等萎缩变性的特点[18-19]。

这些病理结果在一定程度上反映了 PD 中枢神经系统和视网膜中发生的神经变性的相似性。Ortuño-Lizarán 等[20]发现,与健康人对比,PD 患者视网膜中 DA 浓度减少,导致含有黑视素的视网膜神经节细胞发生退化、数量减少,神经节细胞间突触数量减少,这可能与 PD 患者的出现其他非运动症状如睡眠障碍有关。

应用的 PD 动物模型也反映了 PD 视网膜中多巴胺能系统的改变。研究发现,鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型在黑质出现神经退行性变化之前,就被发现视网膜神经节细胞凋亡增加,这表明在此动物模型中,PD 引发的视网膜变化要早于中枢神经系统的病理变化[21]。Tran 等[22]发现在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶毒素处理后的 PD 小鼠模型多巴胺能无长突细胞的数量较对照组健康小鼠显著减少,多巴胺浓度减少,与视网膜外丛状层显著变薄有关。并发现应用左旋多巴后,视网膜外丛状层萎缩未见明显改善,但视网膜电图(electroretinogram, ERG)暗适应峰值延迟时间缩短,研究认为左旋多巴治疗虽然不能改善 PD 小鼠视网膜部分萎缩的现象,但可以在一定程度上保护剩余神经元的功能[22]。

2 α-突触核蛋白在 PD 患者视网膜中的变化

Zhang 等[23]研究发现,在健康人的视网膜中的内核层、内丛状层和神经节细胞层发现了正常的 α-突触核蛋白,在视网膜中参与突触形成、细胞信号传导和细胞生长、神经递质释放等功能。

近年来,视网膜中的 α-突触核蛋白被认为可作为 PD 早期诊断的生物标志物。Beach 等[24]对 PD 患者的视网膜进行了免疫组织化学染色,在视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、神经节细胞层和内丛状层发现了磷酸化 α-突触核蛋白。Ortuño-Lizarán 等[25]发现异常的磷酸化 α-突触核蛋白可在 PD 患者病程的早期阶段视网膜中发现,且在视网膜中的积累与在大脑中的积累平行。Tran 等[26]使用了过表达 α-突触核蛋白的转基因 A53T 纯合小鼠与野生型小鼠的视网膜通过免疫组化染色对比,发现磷酸化的 α-突触核蛋白仅存在于 A53T 小鼠视网膜中的内核层、内丛状层和神经节细胞层,且在 A5ST 小鼠 4 个月龄时即可被发现。在 PD 患者视网膜中,α-突触核蛋白因发生构象改变或异常磷酸化而形成不溶性聚集体,对视网膜细胞具有细胞毒性,引发 PD 患者的视觉质量下降[27]。Marrocco 等[28]对成年小鼠的玻璃体中注射腺相关病毒载体,

在视网膜内部过表达 α-突触核蛋白,通过水迷宫和 ERG 测试小鼠视力和视网膜功能。研究发现,α-突触核蛋白异常沉积可导致视网膜多巴胺能无长突细胞数量下降,导致视网膜功能下降,但并未造成神经节感光细胞的变性萎缩。

3 微血管在 PD 患者视网膜中的变化

尽管神经退行性变是帕金森病的主要特征,但是微血管变化也在 PD 的疾病进展中起到重要作用[29-30]。过去的研究发现,对帕金森病患者进行脑部尸检,几个大脑区域如黑质和脑干核存在血管内皮退化、血管重塑能力不足的情况,同时发现毛细血管数量下降,长度缩短,直径增大,连接分支更少,导致神经元功能障碍和变性[31]。视网膜血管系统与大脑微循环相似,因此 PD 患者视网膜微血管的变化可在一定程度上反映 PD 病程变化中的血管变化[32]。Christou 等[33]发现在帕金森病的早期阶段,a-突触核蛋白积累可能导致视网膜表层毛细血管的黄斑无血管区的结构紊乱。Kamata 等[34]的研究发现,与未患 PD 的健康人相比,PD 患者的脉络膜变薄,脉络膜微血管管腔面积减小。脉络膜接受约 85%的视网膜血流量,PD 引发的缺血环境导致脉络膜缺血变薄,会进一步导致视网膜微血管变性。

4 PD 患者的视网膜功能与结构变化

4.1 PD 患者的电生理检查

视网膜对视觉刺激的反应会在眼睛中形成电活动,进一步传递到初级视觉皮层。这种电反应的幅度和潜伏期的测量提供了关于视觉通路以及视网膜电图(electroretinogram, ERG)和视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)的功能完整性的信息。PD 中发生的隐匿的视觉功能障碍可以通过电生理测试进行诊断。

4.1.1 ERG

视网膜电图指的是闪光或图形刺激视网膜时通过角膜电极记录到的一组视网膜电位波形,包括闪光 ERG、图形 ERG、多焦 ERG,可以用于检查从光感受器细胞到无长突细胞的视网膜各层细胞对总和光刺激电反应。Mello 等[35]发现,ERG 中 b 波的振幅可用于反映视网膜内核层功能,PD 患者在与正常人进行对比时,在全视野视网膜电图的检查中发现 b 波的振幅降低。Netser 等[36]观察到对 PD 患者应用蒙特利尔认知评估量表进行运动症状病程量化后,PD 患者运动症状的严重程度与闪光 ERG 中振幅降低和潜伏期缩短具有显著相关性,这证明视网膜细胞活性减弱程度能够在一定程度上反映中枢神经系统受损的程度。多焦 ERG 常用于监测黄斑部病变。Huang 等[37]的研究将处于早期尚未出现明显视力变化的 PD 患者与健康人进行对比,处于中心凹和旁中心凹的多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)振幅降低,中心凹、旁中心凹和中心凹周边区域的潜伏期显著延长,这体现出患者视网膜黄斑中心凹的功能在 PD 早期出现活动能力下降的情况。Vnlu 等[38]发现 PD 患者相较于正常人,mfERG 潜伏时间延迟,振幅降低,与 PD 患者神经节细胞层、视网膜神经纤维层变薄有相关性。Tran 等[22]发现在 MPTP 处理后的 PD 小鼠模型 ERG 暗适应峰值较对照组健康小鼠相比出现显著延迟,且在应用左旋多巴治疗后,暗适应峰值延迟视觉缩短。在 MPTP 处理的 PD 兔子模型中观察到感光器 a 波和双极细胞 b 波振幅降低,反映了视网膜的位于内核层和神经节细胞层中多巴胺能神经受损[39]。

4.1.2 VEP

视觉诱发电位指的是视网膜受到闪光或图形刺激后在枕叶视皮层诱发出的电活动。作为判断黄斑区功能的一种重要方法,视觉诱发电位的异常通常反映视网膜神经节细胞到视皮质任何部位神经纤维的病变。PD 患者视网膜中存在多巴胺能神经元变性,多巴胺的产生和分泌减少,这可能会影响视网膜中内丛状层细胞和水平细胞的功能,破坏视觉信号的传递,导致 VEP 的异常,引起 VEP 的延迟[40]。Kaur 等[41]的研究发现,PD 患者的病程时间及其严重程度均与视网膜 VEP 的 P100 潜伏期延长具有相关性。同时,部分研究者认为,应用于 PD 患者的多巴胺能药物在一定程度上逆转 PD 患者的 VEP 延迟,但是并不如改善 ERG 峰值延迟的效果明显[41]。

4.2 PD 患者的视野检查

视野检查可以反映视网膜细胞的功能。Huang 等[37]的研究针对处于早期尚未出现明显视力变化的 PD 患者进行了视野检查,发现健康人群与 PD 组视野平均缺损差异有统计学意义。此外 Huang 等[42]根据 Hoehn-Yahr(H-Y)将 PD 患者分为 3 期,与健康人群进行对比,发现 H-Y II 期和 H-Y III 期 PD 患者的视野平均缺损显著降低。Yenice 等[43]对比了统一帕金森病评定量表评分低于 25 分的 PD 患者与健康人,PD 患者的所有视野测试指标总体包括平均偏差、模式标准差和校正模式标准差均明显较差,部分患者出现了明显青光眼样视野缺损。有研究认为 PD 患者存在视野缺损的原因可能为 PD

患者内多巴胺能神经元丢失,多巴胺水平降低,导致视网膜神经节细胞进行性凋亡,引起 RNFL 厚度和神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)厚度变薄,使所对应的视野相应部位局限性光敏感度下降,最终导致视野缺损[44]。

4.3 PD 患者的 OCTA 和 OCT 检查

4.3.1 PD 患者黄斑区中心凹无血管区的变化

在 OCTA 的检查扫描中,黄斑中心凹无灌注区(foveal avascular zone, FAZ)可见为一个清晰的圆形或椭圆形无血管信号区。FAZ 常作为衡量黄斑区缺血情况的量化分析指标。Christou 等[33]通过 OCTA 对处于 PD 早期的未使用左旋多巴的患者的视网膜微血管变化进行了检测,并将其与健康人群做对比,PD 眼的 FAZ 面积和周长明显减小,可能与黄斑中央凹多巴胺能细胞的损伤从而促进毛细血管周围的血管生成有关,SCP 处的圆形指数降低,反映出中央凹毛细血管排列受损。此外 Xu 等[45]对处于 PD 的患者不同临床阶段进行了检测,根据 Hoehn-Yahr(H-Y)将患者分为 3 期,发现 H-Y I 期 PD 患者的 FAZ 面积相比于健康人群显著减少($P<0.05$),且随着病程进展进一步显著缩小。FAZ 血管变化可能是及时检测 PD 的敏感指标,并且可能对监测 PD 的病程进展有一定的价值[46]。

4.3.2 PD 患者黄斑区微血管和神经节细胞复合体 GCC 的变化

Li 等[47]通过使用 OCTA,以中心凹为中心对黄斑区进行 6 mm×6 mm 扫描,将视网膜浅层毛细血管丛(superficial retinal capillary plexus, SRCP)定义为从内界膜向下 3 μm 至 15 μm 的毛细血管网,深层视网膜毛细血管丛(deep retinal capillary plexus, DRCP)定义为从内界膜向下 15 μm 至 70 μm 的毛细血管网,同时对 PD 患者的认知功能进行了检查,结果发现 PD 患者的 SRCP 和 DRCP 中的中央凹血管密度均低于健康对照组,其中发现 DRCP 中血管密度的降低与 PD 患者的认知功能障碍显著相关。Zhou 等[48]发现直径为 3 mm 的黄斑区血管密度降低,且与视力受损相关。Kwapong 等[49]的研究发现在浅表视网膜毛细血管丛中,黄斑中心凹 3 mm×3 mm 的范围内的上侧、颞侧、下侧和鼻侧与健康人对比均有显著降低,且与神经节细胞内丛状层厚度下降有很强的相关性。Murueta-Goyena 等[29]的研究也发现黄斑中央凹旁神经节细胞内丛状层萎缩与浅表血管供应有关,证明视网膜微血管异常可能导致 PD 患者的神经变性。Zhou 等[50]通过使用 OCT 分别对处于轻度、中度、重度 PD 组的黄斑 GCC 的形态学变化进行了检测,发现三组患者的平均黄斑神经节细胞复合体厚度,上侧、下侧 GCC 厚度与健康人相比存在显著变薄,且重度 PD 组的这些参数值为最低值,反映出 GCC 的萎缩与 PD 的严重程度和持续时间有关。Zhang 等[51]的研究发现在 PD 早期,黄斑中心凹视网膜血流密度比测量神经节细胞层、内丛状层、内核层厚度出现变化的时间更早,视网膜微血管变化可能早于视力下降和视网膜结构变化,能够更好探查和发现 PD 病变。同时由于黄斑中央凹区域对氧气消耗和营养物质有很高的代谢需求,黄斑变化可能更为显著[33]。Tran 等[26]通过对过表达 a-突触核蛋白的转基因小鼠与野生型小鼠的视网膜结构进行对比,发现因 a-突触核蛋白的异常沉积,转基因小鼠的外丛状层、外核层明显变薄,并先于视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的萎缩出现。

4.3.3 PD 患者视盘周围血流和视神经纤维层 RNFL 的改变

PD 患者的 RNFL 厚度变化可能有助于评估 PD 神经退行性病变的进展[52]。Zhou 等[48]通过使用 OCT 分别对处于轻度、中度、重度 PD 组的 RNFL 进行了检测,三组之间的平均 RNFL 厚度和 TU、IN、IT 及 TL 区的厚度与健康人相比存在显著缺损($P<0.05$),其中重度 PD 组各项结果的数值最低。在正常生理衰老任期内中,视乳头神经纤维层 RNFL 除颞侧象限外,整体和其他 RNFL 厚度均减少,但是针对 PD 患者,RNFL 颞区受影响最大[50]。多巴胺能神经元在人类视网膜中生理释放的多巴胺对视网膜细胞(包括神经节细胞)具有营养作用,RNFL 代表神经节细胞的轴突,神经节细胞的多巴胺能输入不足会导致谷氨酸的异常产生,从而导致这些选定纤维的萎缩,这反映为 RNFL 变薄[53-54]。Robbins[55]使用 OCTA 对 4.5 mm×4.5 mm 乳头周扫描评估毛细血管灌注密度和毛细血管流量指数,与健康人对照组相比,大量 PD 患者的乳头周围微血管密度和流量显著增加,且 RNFL 厚度无明显统计学差异,这提示在分析 PD 的严重程度时,乳头周围 OCTA 参数可能无明确价值。出现此种情况的原因可能为乳头周围变化的可能预期包括视神经周围多层毛细血管的重叠,这可能导致未被发现的轻微 OCT-A 改变。Veys 等[27]发现在 MPTP 处理后的 PD 食蟹猴动物模型与野生型小鼠对比,帕金森病猴的平均 RNFL 厚度显著降低,且鼻侧和下方的 RNFL 变薄具有统计学意义。

5 小 结

目前,针对帕金森疾病的病程监测手段和病情预后估计手段处于发展阶段,现有文献主要是对一些小案例和小样本量的回顾性研究。近年来,出现了越来越多的研究探索与帕金森病视网膜相关的病理性变化。视网膜形态学变化或功能障碍等指标可能在检测和测量帕金森病病程变化和预后估计中起到重要作用,帮助选择更有针对性的治疗方案。然而,涉及视网膜变化的分子变化和神经病理学机制处于探索中,需要更多的研究来进一步验证视网膜变化与帕金森疾病的关系,从而实现对 PD 的早期诊断和随访。

参考文献:

[1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm, 2017, 124(8): 901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y

[2] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657-673. doi: 10.1038/s41577-022-00684-6

[3] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. Rev Neurol, 2016, 172(1): 14-26. doi:10.1016/j.neurol.2015.09.012

[4] Ming W, Palidis DJ, Spering M, et al. Visual contrast sensitivity in early-stage Parkinson's disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5696. doi:10.1167/iovs.16-20025

[5] Han G, Han JS, Han K, et al. Visual acuity and development of Parkinson's disease: a nationwide cohort study [J]. Mov Disord, 2020, 35(9): 1532-1541. doi: 10.1002/mds.28184

[6] Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and Parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study[J]. Brain, 2019, 142(3): 744-759. doi:10.1093/brain/awz030

[7] Shi C, Chen YH, Kwapong WR, et al. Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in parkinson disease[J]. Retina, 2020, 40(8): 1483-1491. doi:10.1097/iae.0000000000002641

[8] Ridder A, Müller MLTM, Kotagal V, et al. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 34: 15-19. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.10.006

[9] Adam CR, Shrier E, Ding Y, et al. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in parkinson disease[J]. J Neuro Ophthalmol, 2013, 33(2): 137-142. doi:10.1097/wno.0b013e31828c4e1a

[10] Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri LF, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1706. doi: 10.3390/jcm9061706

[11] Marchesi N, Fahmideh F, Boschi F, et al. Ocular neurodegenerative diseases: interconnection between retina and cortical areas[J]. Cells, 2021, 10(9): 2394. doi:10.3390/cells10092394

[12] Liu H, Schaeffel F, Yang ZK, et al. GABAB receptor activation affects eye growth in chickens with visually induced refractive errors[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 434. doi:10.3390/biom13030434

[13] Elanwar R, Al Masry H, Ibrahim A, et al. Retinal functional and structural changes in patients with Parkinson's disease[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1): 330. doi:10.1186/s12883-023-03373-6

[14] Roy S, Field GD. Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 140(1): 86-93. doi:10.1016/j.jphs.2019.03.006

[15] 刘凌,张美霞.近视的药物治疗[J].山东大学耳鼻喉眼学报, 2021. 35(4): 123-128.doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.313
LIU Ling, ZHANG Meixia. Drug therapy for myopia [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(4): 123-128. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.313

[16] Indrieri A, Pizzarelli R, Franco B, et al. Dopamine, alpha-synuclein, and mitochondrial dysfunctions in parkinsonian eyes[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 567129. doi:10.3389/fnins.2020.567129

[17] Mohana Devi S, Mahalaxmi I, Aswathy NP, et al. Does retina play a role in Parkinson's disease? [J]. Acta Neurol Belg, 2020, 120(2): 257-265. doi:10.1007/s13760-020-01274-w

[18] Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Lax P, et al. Dopaminergic retinal cell loss and visual dysfunction in parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2020, 88(5): 893-906. doi:10.1002/ana.25897

[19] Zou MJ, Lian ZK, Young CA, et al. Improving effective lens position prediction for transscleral fixation of intraocular lens among congenital ectopia lentis patients [J]. Am J Ophthalmol, 2023, 252: 121-129. doi:10.1016/j.ajo.2023.03.021

[20] Ortuño-Lizarán I, Esquiva G, Beach TG, et al. Degeneration of human photosensitive retinal ganglion cells may explain sleep and circadian rhythms disorders in Par-

kinson's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1): 90. doi:10.1186/s40478-018-0596-z

[21] Normando EM, Davis BM, De Groef L, et al. The retina as an early biomarker of neurodegeneration in a rotenone-induced model of Parkinson's disease: evidence for a neuroprotective effect of rosiglitazone in the eye and brain[J]. Acta Neuropathol Commun, 2016, 4(1): 86. doi:10.1186/s40478-016-0346-z

[22] Tran KKN, Wong VHY, Lim JKH, et al. Characterization of retinal function and structure in the MPTP murine model of Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7610. doi:10.1038/s41598-022-11495-z

[23] Zhang YY, Zhang XG, Yue YH, et al. Retinal degeneration: a window to understand the origin and progression of Parkinson's disease? [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 799526. doi:10.3389/fnins.2021.799526

[24] Beach TG, Carew J, Serrano G, et al. Phosphorylated α-synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects[J]. Neurosci Lett, 2014, 571: 34-38. doi:10.1016/j.neulet.2014.04.027

[25] Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, et al. Phosphorylated α-synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1315-1324. doi:10.1002/mds.27392

[26] Tran KKN, Wong VHY, Hoang A, et al. Retinal alpha-synuclein accumulation correlates with retinal dysfunction and structural thinning in the A53T mouse model of Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1146979. doi:10.3389/fnins.2023.1146979

[27] Veys L, Vandenabeele M, Ortuño-Lizarán I, et al. Retinal α-synuclein deposits in Parkinson's disease patients and animal models[J]. Acta Neuropathol, 2019, 137(3): 379-395. doi:10.1007/s00401-018-01956-z

[28] Marrocco E, Indrieri A, Esposito F, et al. α-synuclein overexpression in the retina leads to vision impairment and degeneration of dopaminergic amacrine cells[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9619. doi:10.1038/s41598-020-66497-6

[29] Murueta-Goyena A, Barrenechea M, Erramuzpe A, et al. Foveal remodeling of retinal microvasculature in Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 708700. doi:10.3389/fnins.2021.708700

[30] Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, et al. Vascular degeneration in Parkinson's disease[J]. Brain Pathol, 2013, 23(2): 154-164. doi:10.1111/j.1750-3639.2012.00628.x

[31] Yang PZ, Pavlovic D, Waldvogel H, et al. String vessel formation is increased in the brain of parkinson disease[J]. J Park Dis, 2015, 5(4): 821-836. doi:10.3233/jpd-140454

[32] Robbins CB, Thompson AC, Bhullar PK, et al. Characterization of retinal microvascular and choroidal structural changes in parkinson disease[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(2): 182-188. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5730

[33] Christou EE, Konitsiotis S, Pamporis K, et al. Inner retinal layers' alterations of the microvasculature in early stages of Parkinson's disease: a cross sectional study[J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(7): 2533-2543. doi:10.1007/s10792-023-02653-x

[34] Kamata Y, Hara N, Satou T, et al. Investigation of the pathophysiology of the retina and choroid in Parkinson's disease by optical coherence tomography[J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(5): 1437-1445. doi:10.1007/s10792-021-02133-0

[35] Mello LGM, Paraguay IBB, Andrade TS, et al. Electroretinography reveals retinal dysfunction in Parkinson's disease despite normal high-resolution optical coherence tomography findings[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 101: 90-95. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.06.018

[36] Netser R, Demmin DL, Dobkin R, et al. Flash electroretinography parameters and Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(1): 251-259. doi:10.3233/JPD-191830

[37] Huang J, Li Y, Xiao JJ, et al. Combination of multifocal electroretinogram and spectral-domain OCT can increase diagnostic efficacy of Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2018: 4163239. doi:10.1155/2018/4163239

[38] Unlu M, Gulmez Sevim D, Gultekin M, et al. Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2018, 39(3): 533-541. doi:10.1007/s10072-018-3244-2

[39] Wong C, Ishibashi T, Tucker G, et al. Responses of the pigmented rabbit retina to NMPTP, a chemical inducer of Parkinsonism[J]. Exp Eye Res, 1985, 40(4): 509-519. doi:10.1016/0014-4835(85)90073-9

[40] He SB, Liu CY, Chen LD, et al. Meta-analysis of visual evoked potential and Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2018: 3201308. doi:10.1155/2018/3201308

[41] Kaur M, Saxena R, Singh D, et al. Correlation between structural and functional retinal changes in parkinson disease[J]. J Neuroophthalmol, 2015, 35(3): 254-258. doi:10.1097/WNO.0000000000000240

[42] Huang J, Wang QP, Li K, et al. Spectral domain OCT can differentiate the retinal morphological changes of patients with Parkinson's disease in clinical middle stages[J]. Neurol Sci, 2020, 41(7): 1909-1912. doi:10.1007/s10072-020-04266-z

[43] Yenice O, Onal S, Midi I, et al. Visual field analysis in

patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14(3): 193-198. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.07.018

[44] 李玲,季晓燕,毛成洁,等. 早期帕金森病患者视网膜及视野改变的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 521-524. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.010
LI Ling, JI Xiaoyan, MAO Chengjie, et al. A clinical study of changes in retina and visual field in patients with early Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2015, 54(6): 521-524. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.010

[45] Xu B, Wang X, Guo JF, et al. Retinal microvascular density was associated with the clinical progression of Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 818597. doi:10.3389/fnagi.2022.818597

[46] Zou J, Liu KC, Li FL, et al. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(10): 1930-1939. doi:10.21037/qims-20-460

[47] Li Y, Wang XH, Zhang YQ, et al. Retinal microvascular impairment in Parkinson's disease with cognitive dysfunction[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 98: 27-31. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.03.008

[48] Zhou M, Wu L, Hu QY, et al. Visual impairments are associated with retinal microvascular density in patients with Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 718820. doi:10.3389/fnins.2021.718820

[49] Kwapong WR, Ye H, Peng CL, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(10): 4115-4122. doi:10.1167/iovs.17-23230

[50] Zhao Y, Dai WJ, Liu DC. Quantitative analysis of related parameters of retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with different degrees of Parkinson's disease[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(10): 2355-2361. doi:10.1007/s40520-022-02211-y

[51] Zhang YF, Zhang D, Gao YZ, et al. Retinal flow density changes in early-stage Parkinson's disease investigated by swept-source optical coherence tomography angiography[J]. Curr Eye Res, 2021, 46(12): 1886-1891. doi: 10.1080/02713683.2021.1933054

[52] 李颖颖, 冯洁, 李伟, 等. 缺血性脑卒中及其他神经退行性疾病对 RNFL 厚度的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(2): 163-168. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.273
LI Yingying, FENG Jie, LI Wei, et al. Effects of ischemic stroke and other neurodegenerative diseases on RNFL thickness[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(2): 163-168. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.273

[53] Verghese S, Berkowitz ST, Shah VM, et al. Assessment of retinal manifestations of Parkinson's disease using spectral domain optical coherence tomography: a study in Indian eyes[J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(2): 448-452. doi:10.4103/ijo.IJO_1409_21

[54] Rascunà C, Cicero CE, Chisari CG, et al. Retinal thickness and microvascular pathway in Idiopathic Rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 88: 40-45. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.05.031

[55] Robbins CB, Grewal DS, Thompson AC, et al. Identifying peripapillary radial capillary plexus alterations in Parkinson's disease using OCT angiography[J]. Ophthalmol Retina, 2022, 6(1): 29-36. doi:10.1016/j.oret.2021.03.006

(编辑:王磊)