

基于 OCTA 评估阿尔茨海默病患者黄斑中央凹无血管区及视网膜微血管改变

牛妍妍¹ 王星月² 汤晨³ 曾娜² 林俊杰² 张子伊⁴ William Robert Kwapong⁴ 张舒婷⁴
刘江¹

¹温州医科大学眼视光学院(生物医学工程学院),温州 325027;²南方科技大学计算机科学与工程系,深圳 518055;³温州医科大学附属第一医院,温州 325027;⁴四川大学华西医院神经内科,成都 610041

通信作者:刘江,Email:liuj@sustech.edu.cn

【摘要】 目的 采用光学相干断层扫描血流成像(OCTA)评估阿尔茨海默病(AD)患者黄斑中央凹无血管区(FAZ)形态特征及视网膜微血管特征的变化,并分析 FAZ 形态与微血管特征之间的相关性。方法 采用多中心、横断面研究,纳入 2020 年 12 月至 2023 年 4 月于温州医科大学附属第一医院和四川大学华西医院就诊的 AD 患者 55 例 110 眼,同时纳入于四川大学华西医院体检的正常成年人 53 例 106 眼作为对照组。所有参与者均进行简易精神状态检查(MMSE)评分;采用 OCTA 获取 FAZ 及视网膜微血管的深层血管复合体(DVC)和浅层血管复合体(SVC)的特征参数。采用广义估计方程比较 2 个组 OCTA 特征参数的差异性,采用 Pearson 相关分析评估 FAZ 形态特征、纹理特征、微血管特征与 MMSE 评分之间的相关性。结果 整体区域 FAZ 形态特征中,AD 组和对照组 DVC、SVC 圆度和凹凸度比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);FAZ 纹理特征中,2 个组 DVC、SVC 对比度和熵比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);FAZ 微血管特征中,2 个组 DVC 血管分形维数、SVC 血管面积密度、血管长度密度和血管分形维数比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。四分区 FAZ 形态特征中,2 个组下方、鼻侧 DVC 面积、凹凸度和 SVC 面积比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。FAZ 纹理特征中,2 个组下方、鼻侧、上方、颞侧 DVC 对比度、能量、熵和上方 DVC 相关性比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);2 个组颞侧 SVC 相关性和下方、鼻侧、上方能量、熵比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。FAZ 微血管特征中,下方、鼻侧、上方、颞侧 DVC 血管面积密度、血管长度密度比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);下方、鼻侧、上方 SVC 血管面积密度和下方、鼻侧、上方、颞侧 SVC 血管长度密度比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。AD 患者 FAZ 区域 DVC 层、SVC 层 FAZ 面积与血管分形维数均呈负相关($r = -0.230, -0.210$, 均 $P < 0.05$);DVC 层熵与血管面积密度呈正相关($r = 0.190, P < 0.05$);DVC 层 FAZ 对比度与血管面积密度、血管长度密度、血管分形维数均呈正相关($r = 0.310, 0.260, 0.220$, 均 $P < 0.05$)。AD 患者 MMSE 评分与 DVC 层、SVC 层圆度呈正相关($r = 0.294, 0.245$, 均 $P < 0.01$),与 DVC 层、SVC 层对比度均呈负相关($r = -0.126, -0.148$, 均 $P < 0.05$),与血管面积密度、血管长度密度和血管分形维数均呈正相关(DVC 层: $r = 0.084, 0.098, 0.125$, 均 $P < 0.05$;SVC 层: $r = 0.106, 0.109, 0.105$, 均 $P < 0.05$)。结论 OCTA 可直观揭示 AD 患者 FAZ 形态及视网膜微血管变化,这些变化与认知功能相关,为 AD 早期检测提供了潜在生物标志物。

【关键词】 阿尔茨海默病;黄斑中央凹无血管区;光学相干断层扫描血流成像;视网膜微血管

基金项目:国家自然科学基金(82272086)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240903-00248

Assessment of foveal avascular zone and retinal microvascular changes in patients with Alzheimer disease based on OCTA

Niu Yanyan¹, Wang Xingyue², Tang Chen³, Zeng Na², Lin Junjie², Zhang Ziyi⁴, William Robert Kwapong⁴, Zhang Shuting⁴, Liu Jiang¹

¹School of Ophthalmology & Optometry (School of Biomedical Engineering), Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; ²Department of Computer Science and Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China; ³The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; ⁴Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Liu Jiang, Email: liuj@sustech.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate changes in the morphological characteristics of the foveal avascular zone (FAZ) and retinal microvascular features in patients with Alzheimer disease (AD) using optical coherence tomography angiography (OCTA), and to analyze the correlations between FAZ morphology and retinal microvascular parameters. **Methods** A multi-centered cross-sectional study was conducted. Fifty-five patients (110 eyes) with AD who were admitted to the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University and West China Hospital of

Sichuan University from December 2020 to April 2023, and 53 healthy adults (106 eyes) who were admitted to West China Hospital of Sichuan University for physical examination, were included as the control group. All participants underwent Mini-Mental State Examination (MMSE) assessment. OCTA was used to obtain FAZ-related parameters and retinal microvascular characteristics in the deep vascular complex (DVC) and superficial vascular complex (SVC). A generalized estimation equation was used to compare the differences in OCTA-derived characteristic parameters between the two groups, and Pearson correlation analysis was performed to assess the associations of FAZ morphological features, texture features, and retinal microvascular parameters with MMSE scores. This study was in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Biomedical Research Ethics Committee and the Human Research Committee of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (No. 2023130) and West China Hospital of Sichuan University (No. 2020104). Written informed consent was obtained from all participants or their legal guardians before enrollment.

Results In the whole-region FAZ analysis, there were statistically significant differences in the circularity and convexity in both the DVC and SVC layers between the AD and control groups (all $P < 0.01$). For FAZ texture features, there were statistically significant differences in contrast and entropy in the DVC and SVC layers between the two groups (all $P < 0.05$). For FAZ microvascular features, there were statistically significant differences in vessel fractal dimension in the DVC layer, as well as vessel area density, vessel length density, and vessel fractal dimension in the SVC layer between the AD and control groups (all $P < 0.05$). Among the four-region FAZ morphological characteristics, there were statistically significant differences in FAZ area and convexity in the inferior and nasal regions of the DVC layer, as well as in FAZ area in the inferior and nasal regions of the SVC layer between the two groups (all $P < 0.05$). Among the FAZ texture characteristics, there were statistically significant differences in contrast, energy, entropy of inferior, nasal, superior, temporal DVC and superior DVC correlation between the two groups (all $P < 0.05$); there were statistically significant differences in temporal SVC correlation and energy and entropy of inferior, nasal, and superior SVC between the two groups (all $P < 0.05$). Among the microvascular characteristics of FAZ, there were statistically significant differences in the vessel area density and vessel length density in inferior, nasal, superior, and temporal DVC (all $P < 0.05$); there were statistically significant differences in the vessel area density in inferior, nasal, superior, and temporal SVC (all $P < 0.05$). In AD patients, the FAZ area in the DVC layer and SVC layer was negatively correlated with the vascular fractal dimension ($r = -0.230, -0.210$; both $P < 0.05$), the entropy of the DVC layer was positively correlated with the vascular area density ($r = 0.190, P < 0.05$), the FAZ contrast in the DVC layer was positively correlated with the vessel area density, vessel length density, and vessel fractal dimension ($r = 0.310, 0.260, 0.220$; all $P < 0.05$). MMSE scores in patients with AD were positively correlated with circularity in both the DVC and SVC layers ($r = 0.294, 0.245$; both $P < 0.01$), negatively correlated with contrast in both layers ($r = -0.126, -0.148$; both $P < 0.05$), and positively correlated with vessel area density, vessel length density, and vessel fractal dimension in both layers (DVC: $r = 0.084, 0.098, 0.125$; all $P < 0.05$; SVC: $r = 0.106, 0.109, 0.105$; all $P < 0.05$).

Conclusions OCTA can directly reveal the changes of FAZ morphology and retinal microvascular in AD patients, which are highly correlated with cognitive function and provide potential biomarkers for the early detection of AD.

[Key words] Alzheimer disease; Foveal avascular zone; Optical coherence tomography angiography; Retinal microvasculature

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272086)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240903-00248

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种以认知功能逐渐受损和行为异常为主要特征的中枢神经系统退行性疾病,其临床表现包括记忆力减退和认知能力下降等^[1]。根据《2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略》^[2] 报告,AD 及相关痴呆的患病率呈持续上升趋势。报告强调,早期识别与及时干预对延缓疾病进展、改善患者生活质量具有重要意义。目前临床上诊断 AD 通常基于患者的临床症状、神经心理测试和一系列辅助检查。然而,确诊的最终依据仍依赖于患者死亡后对脑组织进行的神经病理学检查^[3]。鉴于视网膜与中枢神经系统在结构和功能上密切相关,并且在病理生理特征上与大脑相似,因此对视网膜结构变化的评估可能为 AD 的研究和早期诊断提供新思路^[4]。

在发病机制方面,AD 主要表现为 $A\beta$ 蛋白异常沉积、tau 蛋白过度磷酸化以及神经递质失衡^[5]。这些病理改变会引发神经元损伤并逐渐导致认知功能下降。正电子发射断层扫描是识别 AD 病理特征常用的医学影像技术,但成本高且对疾病早期的检测敏感度有限。有研究表明,视网膜的血管和结构变化可能先于明显的认知障碍出现,这为早期识别 AD 提供了潜在的新途径^[6]。黄斑中央凹无血管区 (foveal avascular zone, FAZ) 作为视觉敏感度最高的区域,由黄斑部的毛细血管网络环绕而成,FAZ 的结构变化能够反映黄斑微循环状态的变化^[7]。

光学相干断层扫描血流成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 以其非侵入性优势,能

够清晰描绘 FAZ 的轮廓和结构,并进行定量分析,从而揭示疾病影响下视网膜不同结构变化之间的相关性^[8]。与荧光素眼底血管造影相比,OCTA 避免了侵入性操作及造影剂相关风险,近年来已成为眼科研究中的重要工具^[9]。本研究采用 OCTA 技术系统评估 AD 患者的 FAZ 形态特征和微血管特征变化及其相互联系,并基于早期治疗糖尿病视网膜病变研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)标准创新性地对 FAZ 区域进行了四分区划分,探讨这些特征与认知功能障碍之间的关系,旨在解释 AD 进程中的退化性变化机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用多中心、横断面研究方法,纳入 2020 年 12 月至 2023 年 4 月于温州医科大学附属第一医院和四川大学华西医院就诊的 AD 患者 55 例 110 眼,同时纳入于四川大学华西医院体检的正常成年人 53 例 106 眼作为对照组。AD 患者纳入标准:(1)符合 AD 诊断标准^[10]及国家神经疾病和中风研究所的标准^[11];(2)能配合完成眼科检查,获得清晰完整的眼底 OCTA 图像;(3)眼压正常。排除标准:(1)有心脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、脑卒中病史、心肌梗死病史及肝肾疾病者;(2)有糖尿病和高血压者;(3)屈光度大于+5.0 或-6.0 D 者;(4)有视网膜脱离、白内障等影响 OCTA 检查的眼部疾病者;(5)近期接受过眼部激光手术治疗者;(6)有眼外伤史者。AD 组和对照组年龄及性别构成差异均无统计学意义($t = 1.597, P = 0.209; \chi^2 < 0.001, P = 1.000$);AD 组简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分明显低于对照组,差异有统计学意义($t = 91.642, P < 0.001$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经温州医科大学附属第一医院(批文号:2023130)及四川大学华西医院(批文号:2020104)生物医学研究伦理委员会和人类研究委员会批准,所有参与者或其监护人均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 常规检查 所有参与者均进行 MMSE 评分,并接受全面的眼科检查,包括眼压、视力、眼底相机成像和谱域 OCT 扫描检查。

1.2.2 OCTA 检查及特征参数提取 采用配备 AngioVue 软件的 RTVue XR Avanti 谱域 OCT 系统(美国 Optovue 公司)获取 OCTA 图像^[12]。成像过程选择 3 mm×3 mm 图像的中央凹及视网膜旁中央凹内环血

管区域,并自动分割成深层血管复合体(deep vascular complex, DVC)和浅层血管复合体(superficial vascular complex, SVC)。此外,进一步提取 FAZ 的形态特征、纹理特征及视网膜微血管特征。使用 Python 编写基于开源计算机视觉库的图像处理程序,计算 FAZ 面积、圆度、轴比和凹凸度。采用基于灰度共生矩阵^[13]的方法提取纹理特征,包括对比度、相关性、能量和熵。通过深度学习算法提取视网膜微血管特征,包括血管面积密度、血管长度密度和血管分形维数。所有 OCTA 图像均采用 Anylabelling 分割工具处理,由专业眼科医师将存在伪影或局部信号缺失的图像排除,仅纳入图像信号质量 ≥ 6 分的图像^[14],以确保数据的准确性和可靠性。

表 1 AD 组与对照组基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between AD group and control group

组别	例数/眼数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) ^a	性别构成 (男/女, n) ^b	MMSE 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分) ^a
AD 组	55/110	62.13 \pm 6.79	32/23	17.96 \pm 7.46
对照组	53/106	60.53 \pm 6.34	31/22	28.19 \pm 2.23
t/χ^2 值		1.597	<0.001	91.642
P 值		0.209	1.000	<0.001

注:(a:独立样本 t 检验;b: χ^2 检验) AD:阿尔茨海默病;MMSE:简易精神状态检查

Note: (a: Independent sample t -test; b: χ^2 test) AD: Alzheimer disease; MMSE: Mini-Mental State Examination

1.2.3 视网膜旁中央凹内环及 FAZ 分区 采用 ETDRS 标准对视网膜旁中央凹内环及 FAZ 区域进行分区。视网膜旁中央凹内环被划分为 4 个分区,分别命名为下内、鼻内、上内和颞内。FAZ 分区具体操作步骤:首先计算 FAZ 的最大外接圆,并确定圆心和半径;其次,基于外接圆将其划分为 4 个区域。为统一分析标准,对右眼图像进行镜像翻转,以左眼为参照,分区按逆时针方向依次为上方、鼻侧、下方和颞侧(图 1)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 个组各指标比较采用独立样本 t 检验。考虑到同一受试者双眼数据之间存在相关性,组间各指标比较采用广义估计方程进行分析,以校正双眼数据的依赖性,并根据需要纳入年龄、性别等混杂因素。采用 Pearson 相关分析评估 OCTA 特征参数及其与 MMSE 评分的相关性。计数资料以频数表示,2 个组性别构成比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

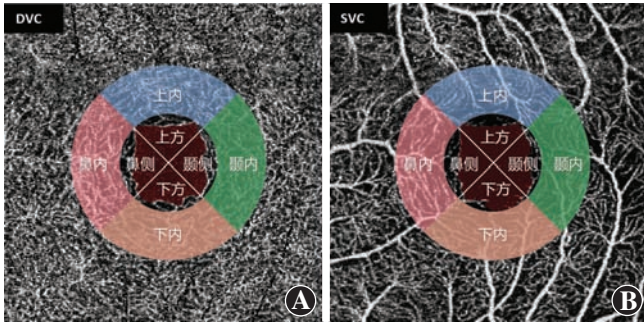


图 1 视网膜旁中央凹内环及 FAZ 的四分区划分 A: 右眼深层图像四分区划分 B: 右眼浅层图像四分区划分 DVC: 深层血管复合体; SVC: 浅层血管复合体; FAZ: 黄斑中央凹无血管区

Figure 1 Zoning of the pararetinal inner foveal ring and four regions of FAZ A: Division of the four regions in the deep capillary plexus image of the right eye B: Division of the four regions in the superficial capillary plexus image of the right eye DVC: deep vascular complex; SVC: superficial vascular complex; FAZ: foveal avascular zone

2 结果

2.1 2 个组整体区域的 FAZ 特征参数比较

FAZ 形态特征中, AD 组 DVC、SVC 圆度和凹凸度均大于对照组, 差异均有统计学意义 (DVC: Wald $\chi^2 = 9.720$ 、10.920, 均 $P < 0.01$; SVC: Wald $\chi^2 = 2.690$ 、

5.450, 均 $P < 0.01$)。FAZ 纹理特征中, AD 组 DVC、SVC 对比度和熵低于对照组, 能量高于对照组, 差异均有统计学意义 (DVC: Wald $\chi^2 = 10.210$ 、1.300、0.440, 均 $P < 0.01$; SVC: Wald $\chi^2 = 14.710$ 、2.410、0.550, 均 $P < 0.05$)。FAZ 微血管特征中, AD 组 DVC 血管分形维数低于对照组, SVC 血管面积密度、血管长度密度和血管分形维数均低于对照组, 差异均有统计学意义 (Wald $\chi^2 = 9.020$ 、4.780、6.210、7.720, 均 $P < 0.05$) (表 2)。

2.2 2 个组四分区的 FAZ 特征参数比较

FAZ 形态特征中, 2 个组下方及鼻侧 DVC 面积、凹凸度和 SVC 面积差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。FAZ 纹理特征中, 2 个组下方、鼻侧、上方、颞侧 DVC 对比度、能量、熵和上方 DVC 相关性比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 2 个组颞侧 SVC 相关性和下方、鼻侧、上方能量、熵比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。FAZ 微血管特征中, 下方、鼻侧、上方、颞侧 DVC 血管面积密度、血管长度密度比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 下方、鼻侧、上方 SVC 血管面积密度和下方、鼻侧、上方、颞侧 SVC 血管长度密度比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 2 AD 组与对照组整体区域的 FAZ 特征参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of FAZ characteristic parameters in whole regions between AD group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	形态特征							
		DVC				SVC			
		面积	圆度	凹凸度	轴比	面积	圆度	凹凸度	轴比
AD 组	110	0.050±0.003	0.589±0.020	0.874±0.011	1.200±0.017	0.047±0.004	0.616±0.013	0.893±0.005	1.244±0.008
对照组	106	0.045±0.002	0.536±0.011	0.833±0.005	1.178±0.011	0.044±0.002	0.609±0.011	0.794±0.006	1.193±0.012
Wald χ^2 值		2.210	9.270	10.920	2.180	0.910	2.690	5.450	1.180
P 值		0.137	<0.01	<0.01	0.140	0.340	<0.01	<0.01	0.276
组别	眼数	纹理特征							
		DVC				SVC			
		对比度	相关性	能量	熵	对比度	相关性	能量	熵
AD 组	110	0.891±0.033	0.221±0.010	0.430±0.001	2.082±0.061	0.612±0.023	0.217±0.008	0.620±0.012	1.104±0.040
对照组	106	0.923±0.014	0.204±0.004	0.427±0.020	2.086±0.050	0.660±0.027	0.201±0.007	0.609±0.010	1.107±0.035
Wald χ^2 值		10.210	0.050	0.440	1.300	14.710	0.030	0.550	2.410
P 值		<0.01	0.051	<0.01	<0.01	<0.01	0.868	<0.01	<0.05
组别	眼数	微血管特征							
		DVC			SVC				
		血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数	血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数		
AD 组	110	0.202±0.004	0.078±0.002	2.025±0.001	0.230±0.004	0.080±0.002	2.019±0.001		
对照组	106	0.198±0.003	0.080±0.001	2.027±0.000	0.241±0.002	0.084±0.001	2.026±0.001		
Wald χ^2 值		1.300	2.300	9.020	4.780	6.210	7.720		
P 值		0.787	0.130	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05		

注: (广义估计方程) AD: 阿尔茨海默病; FAZ: 黄斑中央凹无血管区; DVC: 深层血管复合体; SVC: 浅层血管复合体

Note: (Generalized estimating equation) AD: Alzheimer disease; FAZ: foveal avascular zone; DVC: deep vascular complex; SVC: superficial vascular complex

表 3 AD 组与对照组四分区的 FAZ 特征参数比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of FAZ characteristic parameters in four regions between AD group and control group ($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	分区	形态特征							
			DVC		SVC					
			面积	凹凸度	面积	凹凸度				
AD 组	110	下方	0.010±0.001	0.938±0.005	0.010±0.001	0.934±0.006				
		鼻侧	0.010±0.001	0.926±0.006	0.010±0.001	0.930±0.007				
		上方	0.010±0.000	0.918±0.008	0.010±0.000	0.925±0.007				
		颞侧	0.011±0.001	0.940±0.005	0.010±0.001	0.940±0.006				
对照组	106	下方	0.009±0.000	0.916±0.006	0.010±0.000	0.926±0.006				
		鼻侧	0.010±0.000	0.921±0.005	0.010±0.000	0.927±0.004				
		上方	0.009±0.000	0.914±0.007	0.009±0.000	0.906±0.008				
		颞侧	0.010±0.000	0.933±0.004	0.010±0.000	0.937±0.004				
Wald χ^2 值		下方	7.623	6.820	7.371	1.657				
		鼻侧	6.154	8.902	6.282	0.042				
		上方	0.551	0.068	5.701	0.960				
		颞侧	0.507	0.186	0.101	0.127				
P 值		下方	<0.05	<0.01	<0.05	0.169				
		鼻侧	<0.05	<0.01	<0.05	0.831				
		上方	0.487	0.698	0.335	0.340				
		颞侧	0.464	0.654	0.853	0.709				
纹理特征										
组别	眼数	分区	DVC				SVC			
			对比度	相关性	能量	熵	对比度	相关性	能量	熵
AD 组	110	下方	0.858±0.040	0.184±0.010	0.440±0.010	2.028±0.042	0.425±0.030	0.190±0.010	0.714±0.012	1.049±0.040
		鼻侧	0.928±0.044	0.197±0.010	0.420±0.012	2.117±0.043	0.465±0.032	0.191±0.012	0.697±0.011	1.125±0.040
		上方	0.900±0.044	0.187±0.010	0.427±0.013	2.066±0.052	0.433±0.031	0.203±0.010	0.709±0.012	1.067±0.041
		颞侧	0.847±0.041	0.195±0.010	0.436±0.010	2.010±0.040	0.394±0.020	0.204±0.010	0.717±0.013	1.024±0.040
对照组	106	下方	0.947±0.034	0.182±0.008	0.410±0.011	2.128±0.044	0.433±0.031	0.185±0.010	0.716±0.012	1.055±0.044
		鼻侧	0.962±0.030	0.196±0.006	0.416±0.010	2.102±0.038	0.512±0.030	0.195±0.007	0.704±0.015	1.125±0.050
		上方	0.861±0.031	0.188±0.010	0.441±0.01	2.012±0.048	0.451±0.031	0.185±0.008	0.705±0.010	1.123±0.041
		颞侧	0.882±0.031	0.191±0.006	0.441±0.014	2.027±0.041	0.459±0.022	0.194±0.010	0.708±0.011	1.054±0.040
Wald χ^2 值		下方	20.221	0.031	21.337	21.990	0.069	0.115	9.486	8.064
		鼻侧	13.548	0.452	9.534	11.633	0.249	0.598	9.239	8.401
		上方	13.014	8.142	17.117	15.614	0.531	0.841	8.353	7.308
		颞侧	11.925	0.017	13.028	13.201	0.028	7.547	0.152	0.273
P 值		下方	<0.01	0.794	<0.01	<0.01	0.654	0.694	<0.01	<0.05
		鼻侧	<0.01	0.603	<0.01	<0.01	0.705	0.501	<0.01	<0.05
		上方	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	0.513	0.427	<0.05	<0.05
		颞侧	<0.01	0.892	<0.01	<0.01	0.336	<0.05	0.593	0.498
微血管特征										
组别	眼数	分区	DVC			SVC				
			血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数	血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数		
AD 组	80	下方	0.221±0.006	1.935±0.002	0.089±0.001	0.211±0.002	0.074±0.003	1.922±0.001		
		鼻侧	0.220±0.005	0.091±0.001	1.915±0.002	0.197±0.005	0.074±0.002	1.911±0.002		
		上方	0.225±0.005	0.089±0.001	1.903±0.001	0.217±0.004	0.078±0.002	1.912±0.001		
		颞侧	0.227±0.006	0.089±0.002	1.916±0.002	0.206±0.005	0.080±0.001	1.904±0.002		
对照组	106	下方	0.240±0.004	1.935±0.001	0.090±0.001	0.220±0.004	0.079±0.001	1.914±0.001		
		鼻侧	0.239±0.004	0.095±0.002	1.912±0.002	0.212±0.005	0.081±0.002	1.906±0.002		
		上方	0.240±0.004	0.096±0.002	1.900±0.001	0.234±0.002	0.084±0.001	1.910±0.001		
		颞侧	0.238±0.004	0.096±0.001	1.916±0.002	0.212±0.002	0.081±0.002	1.911±0.001		
Wald χ^2 值		下方	4.062	5.068	0.270	4.228	5.201	0.310		
		鼻侧	8.485	5.571	3.006	2.905	5.007	1.576		
		上方	5.083	7.463	0.186	5.736	6.024	0.432		
		颞侧	6.337	8.261	0.209	1.213	4.795	0.370		
P 值		下方	<0.05	<0.05	0.684	<0.05	<0.05	0.976		
		鼻侧	<0.01	<0.01	0.201	<0.05	<0.05	0.409		
		上方	<0.05	<0.01	0.815	<0.05	<0.05	0.716		
		颞侧	<0.01	<0.01	0.638	0.342	<0.05	0.668		

注: (广义估计方程) AD: 阿尔茨海默病; FAZ: 黄斑中央凹无血管区; DVC: 深层血管复合体; SVC: 浅层血管复合体

Note: (Generalized estimating equation) AD: Alzheimer disease; FAZ: foveal avascular zone; DVC: deep vascular complex; SVC: superficial vascular complex

2.3 AD 患者 FAZ 特征与视网膜微血管特征的相关性分析

进一步对 AD 组与对照组差异有统计学意义的 FAZ 形态特征、纹理特征及视网膜微血管参数进行相关性分析,结果显示,在 SVC 层,FAZ 面积与血管分形维数呈负相关($r = -0.230, P < 0.05$)。在 DVC 层,FAZ 面积同样与血管分形维数呈负相关($r = -0.210, P < 0.05$);FAZ 熵与血管面积密度呈正相关($r = 0.190, P < 0.05$);FAZ 对比度与血管面积密度、血管长度密度及血管分形维数均呈正相关($r = 0.310, 0.260, 0.220$, 均 $P < 0.05$)(图 2)。

2.4 AD 患者 OCTA 特征参数与 MMSE 评分的相关性

AD 患者 OCTA 形态特征方面,MMSE 评分与 DVC 层和 SVC 层 FAZ 圆度均呈正相关($r = 0.294, 0.245$, 均 $P < 0.01$)。纹理特征方面,MMSE 评分与 DVC 层和 SVC 层 FAZ 对比度均呈负相关($r = -0.126, -0.148$, 均 $P < 0.05$)。微血管特征方面,MMSE 评分与 DVC 层和 SVC 层血管面积密度、血管长度密度及血管分形维数均呈正相关(DVC 层: $r = 0.084, 0.098, 0.125$, 均 $P < 0.05$;SVC 层: $r = 0.106, 0.109, 0.105$, 均 $P < 0.05$)(表 4)。

表 4 AD 组 OCTA 特征参数与 MMSE 评分的相关性
Table 4 Correlation between OCTA characteristic parameters and MMSE scores in AD group

形态特征	DVC				SVC			
	面积	圆度	凹凸度	轴比	面积	圆度	凹凸度	轴比
r 值	0.053	0.294	0.123	-0.136	0.019	0.245	0.05	-0.134
P 值	0.582	<0.01	0.202	0.155	0.846	<0.01	0.640	0.163
纹理特征	DVC				SVC			
	对比度	相关性	能量	熵	对比度	相关性	能量	熵
r 值	-0.126	0.089	0.047	0.030	-0.148	-0.054	0.001	0.039
P 值	<0.05	0.357	0.624	0.759	<0.01	0.575	0.995	0.682
微血管特征	DVC			SVC				
	血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数	血管面积密度	血管长度密度	血管分形维数		
r 值	0.084	0.098	0.125	0.106	0.109	0.105		
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

注:(Pearson 相关分析, $n = 110$) AD: 阿尔茨海默病;OCTA: 光学相干断层扫描血流成像;MMSE: 简易精神状态检查;DVC: 深层血管复合体;SVC: 浅层血管复合体

Note: (Pearson correlation analysis, $n = 110$) AD: Alzheimer disease; OCTA: optical coherence tomography angiography; MMSE: Mini-Mental State Examination; DVC: deep vascular complex; SVC: superficial vascular complex

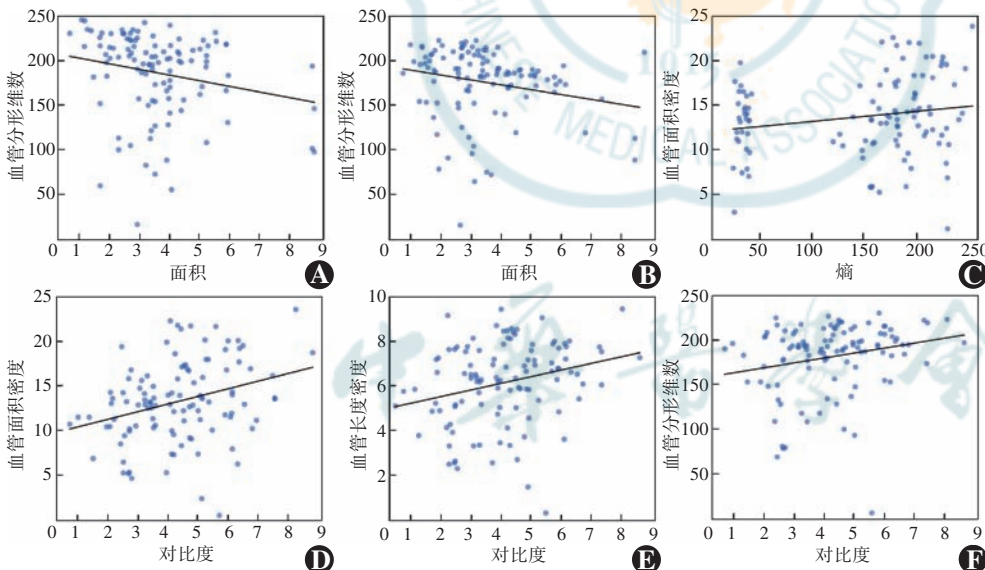


图 2 AD 组 FAZ 特征与视网膜微血管特征的相关性散点图 (Pearson 相关分析, $n = 110$) A: SVC 层 FAZ 面积与血管分形维数呈负相关($r = -0.230, P < 0.05$) B: DVC 层 FAZ 面积与血管分形维数呈负相关($r = -0.210, P < 0.05$) C: DVC 层 FAZ 熵与血管面积密度呈正相关($r = 0.190, P < 0.05$) D: DVC 层 FAZ 对比度与血管面积密度呈正相关($r = 0.310, P < 0.01$) E: DVC 层 FAZ 对比度与血管长度密度呈正相关($r = 0.260, P < 0.01$) F: DVC 层 FAZ 对比度与血管分形维数呈正相关($r = 0.220, P < 0.05$) AD: 阿尔茨海默病;FAZ: 黄斑中央凹无血管区;SVC: 浅层血管复合体;DVC: 深层血管复合体

Figure 2 Scatter plot of correlation between FAZ features and retinal microvascular features in AD group (Pearson correlation analysis, $n = 110$) A: The FAZ area in the SVC layer was negatively correlated with retinal vessel fractal dimension ($r = -0.230, P < 0.05$) B: The FAZ area in the DVC layer was negatively correlated with retinal vessel fractal dimension ($r = -0.210, P < 0.05$) C: The FAZ entropy in the DVC layer was positively correlated with retinal vessel area density ($r = 0.190, P < 0.05$) D: The FAZ contrast in the DVC layer was positively correlated with retinal vessel area density ($r = 0.310, P < 0.01$) E: The FAZ contrast in the DVC layer was positively correlated with retinal vessel length density ($r = 0.260, P < 0.01$) F: The FAZ contrast in the DVC layer was positively correlated with retinal vessel fractal dimension ($r = 0.220, P < 0.05$) AD: Alzheimer disease; FAZ: foveal avascular zone; SVC: superficial vascular complex; DVC: deep vascular complex

3 讨论

本研究采用 OCTA 技术评估了 AD 患者的 FAZ 和视网膜微血管特征,并分析了这些特征与认知功能的相关性。AD 患者在 FAZ 形态特征、纹理特征和微血管参数方面的变化,反映了视网膜特征与认知功能之间的密切联系。A β 在 AD 患者视网膜血管内的聚集方式与大脑相似,从而引发视网膜特征的形态改变^[15]。此外, Yang 等^[16]的研究首次揭示了 FAZ 周围血管密度降低与认知障碍之间的关联,进一步强调了视网膜微血管变化在认知功能下降中的作用。

本研究分析了 AD 患者与对照组的 FAZ 形状特征,结果显示,AD 组整体区域的 FAZ 圆度和凹凸度

较对照组增大,而面积未见明显变化;在四分区分析中,2个组 FAZ 面积和凹凸度在下方和鼻侧区域差异显著;同时,微血管特征分析显示,AD 患者下方和鼻侧区域的血管密度明显下降。Gao 等^[17]研究指出,视网膜下方和鼻侧区域的特征在糖尿病视网膜病变诊断中具有较高的准确性和敏感性。这表明这些区域在视网膜病变的检测中尤为重要。关于 AD 患者视网膜 FAZ 形态的变化,研究结论存在差异。有研究发现 AD 患者的 FAZ 面积显著增大^[18-19],也有研究显示 FAZ 面积、圆度和凹凸度无显著变化^[20]。O'Bryhim 等^[21]的研究表明,FAZ 形态的变化与周围视网膜血管减少有关。对于 AD 患者 FAZ 形态的改变,可能是由于 A β 与血管内皮生长因子的相互作用抑制了血管的正常形成,同时,A β 在血管壁的积累可导致血管结构破坏^[22]。这些病理性改变共同作用于视网膜微循环,最终导致 FAZ 面积、圆度和凹凸度等形态学特征发生退行性改变。

OCTA 图像的纹理特征变化能够反映病变早期的纹理异常。本研究对 AD 患者与对照组的纹理特征差异进行了不同区域的分析。研究结果表明,在整体区域中,AD 组的图像能量指标显著增加,而对比度和熵指标则显著降低。已有研究指出,对比度对疾病异常更为敏感,其变化在 AD 的早期筛查与诊断中具有重要价值^[23]。在四分区分析中,DVC 层的对比度、能量和熵在 4 个分区均存在差异,而 SVC 层的能量和熵在下方、鼻侧、上方区域存在差异,相关性差异仅在 DVC 层上方和 SVC 层颞侧区域显著。此外,Kontos 等^[24]研究表明,能量特征可在专业成像中区分健康组织与病变组织,Gao 等^[17]的研究进一步证实了纹理特征在早期诊断糖尿病视网膜病变中的有效性。本研究发现,提取的 9 个 OCTA 特征参数在 DVC 层的差异更加显著,表明 DVC 层在 AD 检测中具有更重要的作用,并进一步支持 OCTA 特征参数作为 AD 诊断潜在生物标志物的可能性。

事实上,眼部症状往往在 AD 的常规中枢神经系统诊断之前出现。AD 是一种影响大脑的神经退行性疾病,视网膜与大脑在血管系统结构和功能上具有高度相似性^[25]。基于这一理论基础,本研究分析了 FAZ 的形态及纹理特征与视网膜微血管特征的相关性。结果显示,AD 患者 FAZ 面积与血管分形维数呈负相关,熵与血管面积密度呈正相关,对比度与血管面积密度、血管长度密度、血管分形维数均呈正相关。此外,还观察到 AD 患者血管面积密度、血管长度密度和血管分形维数与 MMSE 评分呈正相关,即总体认知功能越

差,血管密度和血管分形维数越小,这一结果与既往研究一致^[15]。Yoon 等^[26]的研究推测,血管密度的减少可能与神经节细胞复合体的萎缩有关,从而导致了血流变化。另有研究发现,AD 患者血管分形维数的降低与认知障碍有关^[27-29]。从病理生理学机制分析,血管分形维数降低提示视网膜血管稀疏,可引起血管密度降低,从而反映微血管网络结构的退化。视网膜与大脑在病理状态下存在相似的微血管改变^[30],因此,视网膜的变化揭示了 AD 患者大脑血管结构也存在类似的退行性改变。

本研究存在一定的局限性:(1)未收集 AD 患者的确诊时间和病程信息,缺乏对疾病进展过程中 FAZ 与视网膜微血管动态变化的长期观察。未来研究可引入纵向队列设计,对不同病程阶段的患者进行长期追踪,系统观察视网膜结构和血管特征的变化趋势。(2)本研究主要聚焦于 FAZ 和视网膜微血管的特征分析,未全面探索其他可能与 AD 相关的视网膜结构和功能指标。未来可结合视网膜厚度、神经节细胞复合体等指标,进行更全面的视网膜特征分析。(3)本研究使用 3 mm \times 3 mm 的 OCTA 图像,视野相对有限,可能未能捕捉到更大范围内的微血管变化。未来可尝试使用更大视野的 OCTA 成像,结合多尺度分析,全面评估视网膜特征在 AD 中的变化。(4)本研究纳入了 2 个中心的数据,但总体样本量仍较少,未来研究应进一步扩大样本量和中心来源,以更全面地评估 OCTA 特征作为 AD 相关影像学生物标志物的稳定性、可靠性及临床推广价值。

总之,通过 OCTA 能够发现 AD 患者的 FAZ 形态及视网膜微血管参数异常,上述病变在深层 OCTA 图像中表现更为明显;AD 患者视网膜微血管特征与认知功能之间的相关性进一步证实了视网膜血管改变与大脑病理变化之间的紧密联系。因此,上述 OCTA 特征可作为 AD 早期检测的潜在影像学生物标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 牛妍妍:参与选题、设计试验、分析数据、统计分析、撰写文章;王星月、汤晨、曾娜、林俊杰:参与选题、指导研究实施、文章修改;张子伊、William Robert Kwapong、张舒婷:收集数据、整理数据;刘江:研究指导、论文审阅及定稿

参考文献

- [1] Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Arch Neurol, 1985, 42 (11): 1097 - 1105. DOI: 10. 1001/archneur. 1985. 04060100083029.
- [2] 徐勇,王军,王虹峥,等. 2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2023, 6(3): 175-192. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-5516. 2023. 03. 001.
Xu Y, Wang J, Wang HZ, et al. 2023 data and strategies of prevention

- and control for Alzheimer's disease in China[J]. *Chin J Alzheimer Dis Relat Dis*, 2023, 6(3): 175-192. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2023.03.001.
- [3] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 211. DOI: 10.1038/s41392-024-01911-3.
- [4] Mathew S, Huang YN, Bice P, et al. Retinal vascular biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comprehensive review and meta-analysis[J/OL]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2025, 17(2): e70132 [2025-11-12]. <https://doi.org/10.1002/dad2.70132>.
- [5] Rosenberg A, Solomon A, Soininen H, et al. Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: findings from the LipiDiDiet randomized controlled trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 64. DOI: 10.1186/s13195-021-00799-3.
- [6] Ishida K, Biousse V. Disease of the year: cerebrovascular disorders[J]. *J Neuroophthalmol*, 2020, 40(1): 1-2. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000905.
- [7] Kwon J, Choi J, Shin JW, et al. Glaucoma diagnostic capabilities of foveal avascular zone parameters using optical coherence tomography angiography according to visual field defect location[J]. *J Glaucoma*, 2017, 26(12): 1120-1129. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000800.
- [8] 徐钊楷, 毛剑波, 沈丽君. 光学相干断层扫描血管成像在特发性黄斑前膜中的应用研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(5): 483-486. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200713-00493.
- Xu ZK, Mao JB, Shen LJ. Advances of optical coherence tomography angiography in idiopathic macular epiretinal membrane[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(5): 483-486. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200713-00493.
- [9] Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 64: 1-55. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
- [10] Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, et al. The diagnosis of young-onset dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 793-806. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
- [11] 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[J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939.
- [12] Yang D, Tang Z, Ran A, et al. Assessment of parafoveal diabetic macular ischemia on optical coherence tomography angiography images to predict diabetic retinal disease progression and visual acuity deterioration[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(7): 641-649. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.1821.
- [13] Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification[J]. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1973, SMC-3(6): 610-621. DOI: 10.1109/TSMC.1973.4309314.
- [14] Lim HB, Kim YW, Kim JM, et al. The importance of signal strength in quantitative assessment of retinal vessel density using optical coherence tomography angiography[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12897. DOI: 10.1038/s41598-018-31321-9.
- [15] 齐婧, 连腾宏, 郭鹏, 等. 阿尔茨海默病伴视网膜血管改变的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(35): 2818-2823. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230420-00640.
- Qi J, Lian TH, Guo P, et al. Research progress on Alzheimer's disease with retinal vascular changes[J]. *Chin Med J*, 2023, 103(35): 2818-2823. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230420-00640.
- [16] Yang K, Cui L, Chen X, et al. Decreased vessel density in retinal capillary plexus and thinner ganglion cell complex associated with cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 872466. DOI: 10.3389/fnagi.2022.872466.
- [17] Gao W, Lin P, Li B, et al. Quantitative assessment of textural features in the early detection of diabetic retinopathy with optical coherence tomography angiography[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 41: 103214. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103214.
- [18] Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(2): 233-237. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310476.
- [19] 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[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(10): 3447-3455. DOI: 10.1167/iovs.19-27028.
- [20] Hao J, Kwapong WR, Shen T, et al. Early detection of dementia through retinal imaging and trustworthy AI[J]. *NPJ Digit Med*, 2024, 7(1): 294. DOI: 10.1038/s41746-024-01292-5.
- [21] O'Bryhim BE, Lin JB, Van Stavern GP, et al. OCT angiography findings in preclinical Alzheimer's disease: 3-year follow-up[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(10): 1489-1491. DOI: 10.1016/j.optha.2021.02.016.
- [22] Xie J, Yi Q, Wu Y, et al. Deep segmentation of OCTA for evaluation and association of changes of retinal microvasculature with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Br J Ophthalmol*, 2024, 108(3): 432-439. DOI: 10.1136/bjo-2022-321399.
- [23] 成璐, 许迅. 通过视网膜形态功能改变探索阿尔茨海默病的早期诊断[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 482-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.002.
- [24] Kontos D, Ikejima LC, Bakic PR, et al. Analysis of parenchymal texture with digital breast tomosynthesis: comparison with digital mammography and implications for cancer risk assessment[J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 80-91. DOI: 10.1148/radiol.11100966.
- [25] 陈旭豪, 洪颖, 张纯. 光相干断层扫描血管成像对青光眼视网膜微循环的评估[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(4): 371-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190926-00417.
- Chen XH, Hong Y, Zhang C. Assessment of retinal microcirculation alterations in glaucoma by optical coherence tomography angiography[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(4): 371-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190926-00417.
- [26] 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[J]. *Ophthalmol Retina*, 2019, 3(6): 489-499. DOI: 10.1016/j.oret.2019.02.002.
- [27] Chua J, Hu Q, Ke M, et al. Retinal microvasculature dysfunction is associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 161. DOI: 10.1186/s13195-020-00724-0.
- [28] Olafsdottir OB, Saevarsdottir HS, Hardarson SH, et al. Retinal oxygen metabolism in patients with mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018, 10: 340-345. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.03.002.
- [29] Yang K, Cui L, Chen X, et al. Decreased vessel density in retinal capillary plexus and thinner ganglion cell complex associated with cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 872466. DOI: 10.3389/fnagi.2022.872466.
- [30] 魏文斌, 王倩. 重视网膜微血管改变在全身血管疾病诊疗中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12): 1057-1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.001.
- Wei WB, Wang Q. Paying attention to the role of retinal microvascular changes in prognosis and management of systemic microvascular diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12): 1057-1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.001.

(收稿日期:2025-12-10 修回日期:2026-05-28)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)