

· 党为人民谋健康的 100 年专栏 ·

神经退行性疾病的视网膜改变研究

白莉 李淑华

100730 北京医院神经内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院

通信作者: 李淑华, Email: Ish1992@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.001

【摘要】 视网膜是中枢神经系统唯一可视的部分。研究证明, 阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等神经退行性疾病均有视网膜结构的异常, 但两种疾病的视网膜改变可能不同。现总结 AD、PD 视网膜标志物的研究, 旨在探讨视网膜改变作为中枢神经退行性疾病的诊断和鉴别诊断的价值。

【关键词】 视网膜; 神经系统退行性疾病; 综述

Retinal changes in neurodegenerative disease Bai li, Li Shuhua

Neurology Department, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Shuhua, Email: Ish1992@sina.com

【Abstract】 Retina is the only visible part of the central nervous system. Studies have shown that there are structural abnormalities of retina in neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease (AD) and Parkinson disease (PD), but the changes of retina in the two diseases may be different. In order to explore the value of retinal changes in the diagnosis and differential diagnosis of central nervous system degenerative diseases, we summarized the research on retinal markers of different neurodegenerative diseases in AD and PD.

【Key words】 Retinal; Neurodegenerative disease; Review

视网膜在胚胎时期是由中脑发育而来, 作为中枢神经系统的延伸, 视网膜将信息传递到外侧膝状体和上丘, 最后到达皮层视觉中枢。由于视网膜和脑的病理学有共同的胚胎学、解剖学和免疫反应基础, 因此视网膜和脑部病变对某些疾病的进程可能有共同的敏感性^[1]。既往研究证实, 中枢神经系统退行性改变可能影响视觉通路, 损害视网膜结构^[2]。光学断层扫描(optical coherence tomography, OCT)作为一种无创、快速的视网膜检查手段, 可以形成视网膜的三维横断面图像, 精确测量视网膜各个部分的厚度。目前, 已有研究通过OCT证实了阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等中枢神经退行性病变均可有视网膜异常改变, 推测视网膜的改变可作为中枢神经系统的潜在生物标志物。同时研究^[3]进一步得出AD、PD等神经退行性疾病视网膜改变可能不同, 如对于视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的改变, AD和PD可能分别涉及大细胞通路和小细胞通路, 大细胞通路指神经节细胞(retinal ganglion cells,

RGCs)中的M细胞投射到外侧膝状体的大细胞层, 而小细胞通路指RGCs的P细胞投射到外侧膝状体的小细胞层。在AD患者中, 大细胞通路改变更为明显, 导致视网膜的上下象限改变变薄; 而PD患者的小细胞通路受累明显, 因此视网膜颞侧象限变薄可能更有意义。同时神经节细胞内丛状层(ganglion cell-inner plexiform, GC-IPL)的改变在两种疾病中也有不同, 但由于视网膜改变受到多个因素的影响, 且基于不同研究中研究设备等的不同, 目前在大量的结果中尚未得出一致的结论。本文对近几年常见的中枢神经系统退行性病AD、PD视网膜改变及其相关研究进行综述, 尝试总结视网膜改变的特定规律, 以探索视网膜改变作为神经退行性疾病诊断及鉴别诊断的意义。

一、视网膜解剖分层与OCT

视网膜结构由外向内可以分为10层, 主要分为色素上皮层、视杆视锥层、外限制膜、外核层(outer nuclear layer, ONL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、内核层(inner nuclear layer)、内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、神经节细胞层(ganglion cell

layer, GCL)、神经纤维层(nerve fiber layer, NFL)和内限制膜,其中外层视网膜指色素上皮层到外核层的厚度。视网膜的细胞主要包括光感受器、双极细胞和RGCs,此外还有水平细胞、无长突细胞等中间神经元。RGCs可以被分为4种主要的类型,其中P细胞占细胞类型的80%,投射到外侧膝状体的小细胞层;而M细胞投射到外侧膝状体的大细胞层,此外还有双层神经节细胞和光敏感的神经营节细胞。

OCT是一种快速、无创的视网膜检查手段,可以形成视网膜的三维成像,并且可以精确地测量视网膜各个部分的厚度^[4],目前主要有第一代时域OCT(Time-domain domain OCT, TD-OCT)和第二代频域OCT(Frequency-domain OCT, FD-OCT)技术。

二、AD相关的视网膜改变研究

AD是发生在老年和老年前期,以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的最常见的中枢神经系统退行性疾病。AD的病理改变主要与脑内淀粉样蛋白 β (A β)和高磷酸化Tau蛋白的沉积相关^[5]。Chiu等^[6]的研究证实,沉积于AD患者大脑中的A β 和Tau蛋白也存在于视网膜中,并且导致了视网膜神经元的丢失和视网膜的变薄。AD患者可表现为视敏度、视野和视力下降等症状^[7]。研究证实,AD患者视觉症状与视网膜神经元RGCs细胞的减少可能相关。尸检结果也证实AD患者视网膜改变主要表现视神经纤维轴突的退行性病变和RGCs的减少^[8]。

近年来,基于OCT对于AD视神经轴突纤维改变的研究主要有以下结论。Kwon等^[9]纳入了各30例AD患者、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者和健康对照组,通过使用FD-OCT得出AD患者的RNFL的上象限变薄较其他组更明显;而Cunha等^[10]通过使用FD-OCT观察到与健康对照组相比,AD患者的上下象限变薄差异有统计学意义,Cheung等^[11]也得出了相同的结论;Gunes等^[12]的研究纳入了40例未经治疗的AD患者和健康对照组,发现AD患者的RNFL上、下、鼻侧和颞侧象限均有明显变薄。但目前没有研究证实AD患者只表现为RNFL鼻侧或颞侧象限的变薄,同时也鲜有研究得出RNFL厚度与AD之间的相关性^[13]。综合其原因,可能和入组患者的严重程度、OCT设备的差异、内科因素以及其他视网膜疾病的影响有关。由于各项研究的不一致,den Haan等^[14]对2017年之前的25项研究进行荟萃分析,得出AD

患者RNFL厚度上、下象限的变薄较鼻颞侧更明显,可以推测出AD患者RNFL的上或下象限变薄在疾病诊断中更有意义,这与大细胞通路学说也是一致的。研究证明,在AD患者主要受影响的是M细胞,而M细胞通路一般主要走行于RNFL的上、下象限,与PD患者相比,AD患者颞侧象限相对保留^[3]。近期有研究进一步证实AD患者的RNFL上象限较下象限变薄更明显,AD患者RNFL上象限改变明显的原因可能和AD病理标志物在楔回的密度更高有关^[15]。该结论与既往研究证实的AD患者上象限改变更为明显,且与AD疾病严重相关相一致^[9, 16-18]。由此可以推测RNFL上象限变薄可能对AD的诊断具有重要意义。

基于AD患者RGC细胞丢失的相关研究,黄斑区有超过50%的RGC细胞,其主要位于GCL层,且黄斑区细胞体的大小是轴突直径的10~20倍^[19]。因此,黄斑区的GC-IPL的测量和黄斑体积的变化可能是疾病更有意义的标志物。研究发现,与MCI和健康对照组相比,AD患者的GC-IPL和黄斑体积可有明显的变薄^[10, 20-21]。但也有研究显示无相关性,可能与GC-IPL厚度改变在早期患者的改变不明显有关^[13]。

三、PD相关的视网膜改变

作为第二大常见于中老年的中枢神经系统退行性疾病,PD在临床上主要表现为运动迟缓、静止性震颤和肌强直等症状。PD主要病理改变是脑内异常 α -突触核蛋白(α -synuclein)的沉积和多巴胺能神经元的丢失^[22]。视觉障碍是PD患者非运动症状之一,而PD患者经常有视觉障碍,包括颜色辨别、视敏度、对比度和视力的丧失^[23-24]。研究证实,其主要是由于视网膜多巴胺能细胞丢失导致^[25],而 α -突触核蛋白的沉积可能导致了视网膜多巴胺能细胞不可逆性丢失^[26-28]。视网膜多巴胺能无长突细胞是哺乳动物视网膜中分布最稀疏分布的神经细胞类型之一,视网膜磷酸化 α -突触核蛋白的沉积导致了酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH+)的无长突细胞的丢失,进而促进RGC的变性^[29]。TH+的无长突细胞主要作用于IPL,轴突横贯IPL和GCL^[30]。因此,通过黄斑区GC-IPL的监测有望观察到IPL层的无长突细胞的丢失^[31]。目前,已有研究证实黄斑区GC-IPL的变薄与PD的存在相关性,其通过纳入46例PD患者和健康对照组得出PD患者GC-IPL的变薄;而且有研究证实,甚至在疾病的早期阶段就

发现存在 GC-IPL 的变薄^[32-35]。

PD 患者同时可表现为视乳头 RNFL 厚度的改变,其反映 RGC 细胞的轴突改变。与 AD 相同,既往关于 PD 患者 RNFL 厚度改变的结果不一致。有研究显示,与健康组对照相比,PD 患者颞侧象限的变薄更为明显^[32,36-37];而 Ma 等^[38]纳入了 37 例 PD 患者与健康组进行对照,通过 FD-OCT 检查发现 PD 患者的乳头区 RNFL 表现为上、下象限的变薄,在其他象限差异无统计学意义;Rohani 等^[39]的研究显示,以强直症状为主的 PD 患者鼻侧和下象限改变较以震颤为主的患者更明显;亦有研究得出 PD 患者可表现为颞侧、鼻侧、上下象限的变薄^[40];也有研究^[41]未得出相关性。各研究结果的不同,可能基于样本量大小不同,仪器或实验误差导致。因此,多中心、大样本量研究是很重要的。2014 年的 1 篇荟萃分析得出 PD 患者主要表现颞侧象限变薄^[42];Huang 等^[43]也对近几年的 PD 相关 RNFL 研究综合分析,得出 PD 患者 pRNFL 的颞侧象限改变较鼻侧更有统计学意义。目前,关于颞侧象限改变明显的机制比较明确的是 PD 患者主要影响小细胞通路^[43],PD 患者中主要丢失的细胞为小细胞^[3],其中小细胞是视网膜 RGCs 的一种类型,而颞侧象限的纤维起源于位于黄斑区的小细胞。因此,可以推测颞侧象限改变对 PD 患者可能具有更高的敏感性。

近几年的研究发现,其他退行性疾病如 MSA 的视网膜也可以出现一定的改变,但表现为不同的模式。MSA 是一种成人起病的罕见的 α -synuclein 病,但其病理标志物主要沉积于少突胶质细胞。尸检结果证实,MSA 患者的视网膜没有 α -synuclein 的沉积,但因为视神经的轴突由少突胶质细胞组成^[44],因此 RNFL 的改变更明显。2017 年的 1 篇荟萃分析得出,MSA 患者的 RNFL 上、下鼻侧象限有明显的变薄,可能涉及的通路也是大细胞通路,但与 AD 患者不同的是其黄斑区 GC-IPL 很少受累^[45]。

四、视网膜改变在 AD 和 PD 鉴别的意义

基于不同疾病视网膜改变的可能特定规律,有研究者研究了视网膜改变能否用于 AD、PD 鉴别诊断中。研究者^[46]通过使用 OCT 将 AD、PD、非 AD 痴呆、MCI 和健康对照纳入研究比较,最后研究未得出 RNFL、GCL 厚度在不同组之间存在差异。Uchida 等^[47]通过 OCT 测量外层视网膜的厚度,比较 AD、PD、MCI、非 AD 痴呆患者之间视网膜厚度是否差异有统计学意义,也未得出有意义的结论。但因为 OCT 主

要评估的是视网膜厚度改变,因此不同患者的视网膜厚度改变在早期可能并不明显。通过对视网膜图像的进一步处理,可能会有不一样的结论。纹理分析是通过一定的图像处理技术提取出纹理特征参数,从而获得纹理的定量或定性描述的处理过程。Nunes 等^[48]利用 OCT 数据计算眼底图像,发现不同视网膜层的结构及不同组之间的差异信息,同时用纹理度量分析特定视网膜组织的结构排列,最后得出了 AD、PD 和健康对照组之间视网膜结构有差异的结论,提示视网膜改变可用于鉴别不同退行性疾病,也进一步证实通过对视网膜的分析,视网膜改变有可能作为潜在的生物标志物用于中枢神经退行性疾病的诊断及鉴别诊断中。

五、局限性及展望

目前,关于 OCT 的研究多为横断面研究,因此需要大规模的纵向研究,以便于更好地理解视网膜的病变,同时视网膜与慢性疾病以及年龄代谢因素等密切相关。因此,视网膜改变可能会有多种因素的混杂,这对临床研究提出了挑战。总结既往文献,提示视网膜改变在不同神经退行性疾病中是不同的,如 AD 中主要影响大细胞通路,PD 患者主要影响小细胞通路。虽然可能基于检查设备、入组条件的不同,研究结果存在不一致的情况,然而,鉴于目前已有的理论基础和仪器设备的提高,未来有理由相信视网膜的改变有很大的前景被应用于不同中枢神经系统退行性疾病诊断及鉴别诊断中。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何利益冲突

作者贡献声明 文献收集及论文撰写为白莉,论文修订及审校为李淑华

参 考 文 献

- [1] London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(1): 44-53. DOI: 10.1038/nrneur.2012.227.
- [2] You Y, Gupta VK, Graham SL, et al. Anterograde degeneration along the visual pathway after optic nerve injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52061. DOI: 10.1371/journal.pone.0052061.
- [3] La Morgia C, Di Vito L, Carelli V, et al. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 710. DOI: 10.3389/fneur.2017.00710.
- [4] Yang Q, Reisman CA, Wang Z, et al. Automated layer segmentation of macular OCT images using dual-scale gradient information[J]. *Opt Express*, 2010, 18(20): 21293-21307. DOI: 10.1364/OE.18.021293.
- [5] Zuroff L, Daley D, Black KL, et al. Clearance of cerebral Abeta

- in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(12): 2167-2201. DOI: 10.1007/s00018-017-2463-7.
- [6] Chiu K, Chan TF, Wu A, et al. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina?[J]. *Age(Dordr)*, 2012, 34(3): 633-649. DOI: 10.1007/s11357-011-9260-2.
- [7] Kusne Y, Wolf AB, Townley K, et al. Visual system manifestations of Alzheimer's disease[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): e668-e676. DOI: 10.1111/aos.13319.
- [8] Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(8): 485-487. DOI: 10.1056/NEJM198608213150804.
- [9] Kwon JY, Yang JH, Han JS, et al. Analysis of the retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2017, 31(6): 548-556. DOI: 10.3341/kjo.2016.0118.
- [10] Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LV, et al. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of retinal neural loss and its correlation with cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153830. DOI: 10.1371/journal.pone.0153830.
- [11] Cheung CY, Ong YT, Hilal S, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 45-56. DOI: 10.3233/JAD-141659.
- [12] Gunes A, Demirci S, Tok L, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(5): 1094-1097.
- [13] Lad EM, Mukherjee D, Stinnett SS, et al. Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192646. DOI: 10.1371/journal.pone.0192646.
- [14] den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, et al. Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement(Amst)*, 2017, 6: 162-170. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.014.
- [15] Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex[J]. *Optom Vis Sci*, 1996, 73(11): 677-682. DOI: 10.1097/00006324-199611000-00001.
- [16] Koronyo Y, Biggs D, Barron E, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(16): e93621. DOI: 10.1172/jci.insight.93621.
- [17] Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(7): 523-526. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.02.014.
- [18] 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[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 14. DOI: 10.1186/s12883-015-0268-6.
- [19] Beck TJ, Gayler BW. Image quality and radiation levels in videofluoroscopy for swallowing studies: a review[J]. *Dysphagia*, 1990, 5(3): 118-128. DOI: 10.1007/BF02412634.
- [20] Choi SH, Park SJ, Kim NR. Macular ganglion cell -inner plexiform layer thickness is associated with clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimers disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162202. DOI: 10.1371/journal.pone.0162202.
- [21] 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.
- [22] Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(8): a009258. DOI: 10.1101/cshperspect.a009258.
- [23] Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2009, 116(11): 1493-1501. DOI: 10.1007/s00702-009-0292-z.
- [24] Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1128-1145. DOI: 10.1093/brain/awp068.
- [25] Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, et al. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue[J]. *Vision Res*, 1997, 37(24): 3509-3529. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00129-6.
- [26] Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990, 31(11): 2473-2475.
- [27] Ortuno-Lizaran I, Beach TG, Serrano GE, et al. Phosphorylated alpha-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.
- [28] Mammadova N, Summers CM, Kokemuller RD, et al. Accelerated accumulation of retinal alpha-synuclein(pSer129) and tau, neuroinflammation, and autophagic dysregulation in a seeded mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 121: 1-16. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.013.
- [29] Marrocco E, Indrieri A, Esposito F, et al. alpha-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.
- [30] Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease[J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(1): 62-65. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3182701745.
- [31] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1020-1028. DOI: 10.1002/mds.20213.
- [32] 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.
- [33] Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(2): 470-478.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.028.
- [34] Zivkovic M, Dayanir V, Stamenovic J, et al. Retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson's

- disease[J]. Folia Neuropathol, 2017, 55(2): 168-173. DOI: 10.5114/fn.2017.68584.
- [35] Huang L, Zhang D, Ji J, et al. Central retina changes in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-10304-9.
- [36] La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern?[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(1): 198-201. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03701.x.
- [37] Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss[J]. Eur J Ophthalmol, 2011, 21(1): 24-29. DOI: 10.5301/ejo.2010.1318.
- [38] Ma LJ, Xu LL, Mao CJ, et al. Progressive changes in the retinal structure of patients with Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(1): 85-92. DOI: 10.3233/JPD-171184.
- [39] Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, et al. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2013, 34(5): 689-693. DOI: 10.1007/s10072-012-1125-7.
- [40] Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, et al. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(10): 4420-4427. DOI: 10.1167/iovs.16-20020.
- [41] Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2015, 355(1/2): 44-48. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.007.
- [42] Yu JG, Feng YF, Xiang Y, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85718. DOI: 10.1371/journal.pone.0085718.
- [43] Huang L, Wang C, Wang W, et al. The specific pattern of retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-10094-0.
- [44] Mendoza-Santiesteban CE, Palma JA, Ortuno-Lizaran I, et al. Pathologic confirmation of retinal ganglion cell loss in multiple system atrophy[J]. Neurology, 2017, 88(23): 2233-2235. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004020.
- [45] Mendoza-Santiesteban CE, Gabilondo I, Palma JA, et al. The retina in multiple system atrophy: systematic review and Meta-analysis[J]. Front Neurol, 2017, 8: 206. DOI: 10.3389/fneur.2017.00206.
- [46] Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, et al. Retinal nerve fiber layer thinning in Alzheimer's disease: a case-control study in comparison to normal aging, Parkinson's disease, and non-Alzheimer's dementia[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2016, 31(5): 430-436. DOI: 10.1177/1533317515628053.
- [47] Uchida A, Pillai JA, Bermel R, et al. Outer retinal assessment using spectral-domain optical coherence tomography in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(7): 2768-2777. DOI: 10.1167/iovs.17-23240.
- [48] Nunes A, Silva G, Duque C, et al. Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218826. DOI: 10.1371/journal.pone.0218826.

(收稿日期: 2021-01-15)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部