

视网膜神经纤维层厚度与轻型缺血性卒中患者认知功能相关性研究

杨菲 裴存文 刘景华 张莹 郑义 张江涛 崔秀英

【摘要】 目的 探究轻型缺血性卒中患者视网膜神经纤维层(RNFL)厚度与认知功能障碍之间的相关性。方法 纳入2020年1月至2021年12月河北省承德市中心医院诊断与治疗的146例轻型缺血性卒中患者,采用光学相干断层扫描术测定双眼各象限RNFL厚度,简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表评价认知功能。结果 轻型缺血性卒中患者左眼上方RNFL厚度大于右眼上方($t = -4.589, P = 0.000$),右眼颞侧RNFL厚度大于左眼颞侧($t = 3.639, P = 0.000$)。相关分析显示,左眼上方RNFL厚度与MMSE评分($r = 0.385, P = 0.000$)、左眼颞侧RNFL厚度与入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分($r = 0.170, P = 0.020$)呈正相关,左眼下方RNFL厚度与饮酒史($r = -0.216, P = 0.011$)、右眼颞侧RNFL厚度与高血压病史($r = -0.194, P = 0.023$)呈负相关。结论 轻型缺血性卒中患者双眼RNFL厚度变薄与认知功能减退具有一定相关性。

【关键词】 缺血性卒中; 认知障碍; 视网膜; 神经纤维; 光学和光子学; 体层摄影术,X线计算机

Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and cognitive function in patients with mild ischemic stroke

YANG Fei¹, PEI Cun-wen², LIU Jing-hua³, ZHANG Ying³, ZHENG Yi⁴, ZHANG Jiang-tao⁵, CUI Xiu-ying⁵

¹Grade 2021, Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China

²Department of Ophthalmology, ³Clinical Research Center, ⁴Department of Radiology, ⁵Department of Neurology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei, China

Corresponding authors: ZHANG Jiang-tao (Email: zhangjiangtao@vip.163.com);

CUI Xiu-ying (Email: xiuying1058@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and cognitive dysfunction in patients with mild ischemic stroke. **Methods** Total 146 patients with mild ischemic stroke that diagnosed and treated in Chengde Central Hospital in Hebei from January 2020 to December 2021 were included. Optical coherence tomography (OCT) was used to measure the RNFL thickness in each quadrant of both eyes, and Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used to evaluate cognitive function. **Results** In patients with mild ischemic stroke, the RNFL thickness at the superior side of left eye was greater than right eye ($t = -4.589, P = 0.000$), and the RNFL thickness at the temporal side of right eye was greater than left eye ($t = 3.639, P = 0.000$). Correlation analysis showed that the correlation between the RNFL thickness at the superior side of the left eye and the MMSE score ($r = 0.385, P = 0.000$), the RNFL thickness at the temporal side of the left eye and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission ($r = 0.170, P = 0.020$) were positively correlated. The correlation between the RNFL thickness at the inferior side of the left eye and the history of drinking ($r = -0.216, P = 0.011$), the RNFL thickness at the temporal side of the right eye and the history of hypertension ($r = -0.194, P = 0.023$) were negatively correlated. **Conclusions** The thinning of RNFL in patients with mild ischemic stroke may have a certain degree of association with cognitive dysfunction.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.008

基金项目:河北省承德市科学技术研究与发展计划项目(项目编号:202002A010)

作者单位:067000 承德医学院研究生学院2021级(杨菲);067000 河北省承德市中心医院眼科(裴存文),临床研究中心(刘景华、张莹),放射医学影像科(郑义),神经内科(张江涛、崔秀英)

通讯作者:张江涛,Email:zhangjiangtao@vip.163.com;崔秀英,Email:xiuying1058@163.com

【Key words】 Ischemic stroke; Cognition disorders; Retina; Nerve fibers; Optics and photonics; Tomography, X-ray computed

This study was supported by Science and Technology Program of Chengde in Hebei (No. 202002A010).

Conflicts of interest: none declared

中国国家卒中登记(CNSR)研究显示,我国轻型脑卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 5 分]约占全部脑卒中的 56.02%,且其比例呈逐年增加趋势^[1],其中,轻型缺血性卒中小动脉闭塞(SAO)型比例较高,多数属脑小血管病(CSVD)范畴。脑小血管病患者常伴认知功能和运动障碍,而轻型缺血性卒中患者运动障碍不明显,但常伴认知功能减退,其认知功能障碍可在一定程度上对脑小血管病认知功能具有提示意义。脑卒中后认知功能障碍(PSCI)的发生机制主要为神经退行性变、血管损伤和炎症反应^[2],且与脑卒中类型、部位、严重程度、复发等相关^[3]。光学相干断层扫描术(OCT)作为一种低成本的非侵入性检查方法,可用于评价中枢神经系统疾病的病理改变,特别是视网膜神经纤维层(RNFL)厚度被报道与脑卒中相关^[4],其病理生理学基础为视网膜神经节细胞跨神经元逆行变性^[5];此外,RNFL厚度还可以作为认知功能障碍的定量评价指标,一项基于健康社区人群的研究显示,RNFL厚度变薄与多个认知域功能减退相关^[6]。目前尚缺乏轻型脑卒中患者 RNFL 厚度与认知功能的相关性研究,河北省承德市中心医院以近 2 年诊断与治疗的轻型缺血性卒中患者为研究对象,采用 OCT 测量双眼 RNFL 厚度,探究脑卒中后认知功能障碍与 RNFL 厚度之间的相关性,以为轻型缺血性卒中后认知功能障碍的早期临床干预提供参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)缺血性卒中的诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]标准。(2)新发缺血性卒中,且 NIHSS 评分 ≤ 5 分(轻型缺血性卒中)^[8]。(3)年龄 ≥ 18 岁。(4)既往无认知功能障碍。(5)本研究经河北省承德市中心医院道德伦理委员会审核批准(审批号:CDCHLL2020010)。

2. 排除标准 (1)存在视神经炎、黄斑病变、青光眼、高度近视等眼部病变。(2)近 6 个月曾行眼部手术(如白内障抽吸术、激光手术、青光眼手术、人

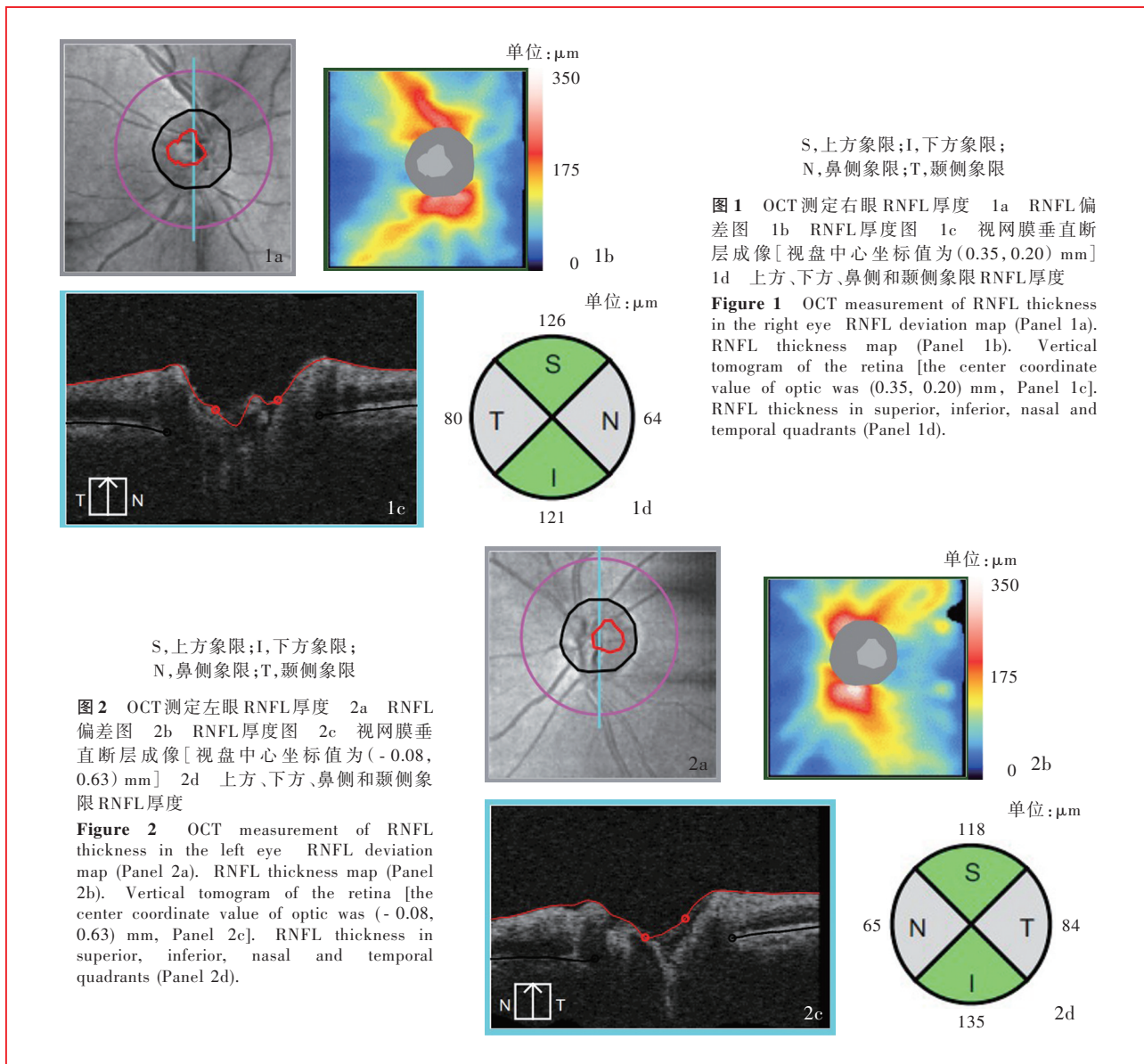
工晶体植入术等)致眼底血管病变。(3)无法完成眼底照相,或者检查眼无法注视仪器内固视目标、无法获取理想 OCT 黄斑区扫描致眼底照相不清晰。(4)既往存在认知功能障碍或无法配合完成神经心理学测验。(5)影像学检查提示大脑皮质病变可能直接影响认知功能。

3. 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在我院神经内科住院治疗的轻型缺血性卒中患者共 146 例,男性 100 例,女性 46 例;年龄 35~78 岁,平均(58.80 \pm 9.58)岁;受教育程度 0~16 年,中位值为 9(9,12)年;既往合并高血压占 64.38%(94/146)、冠心病占 2.74%(4/146)、糖尿病占 22.60%(33/146)、高胆固醇血症占 17.81%(26/146)、高甘油三酯血症占 28.08%(41/146)、高低密度脂蛋白胆固醇血症占 10.27%(15/146),吸烟占 48.63%(71/146)、饮酒占 52.74%(77/146);入院时 NIHSS 评分 0~5 分,中位评分 2(2,3)分。

二、研究方法

1. 光学相干断层扫描术 所有患者于入院 3 d 内采用德国 Zeiss 公司生产的 OCT PRIMUS200 成像系统进行双眼 RNFL 扫描,由同一位经验丰富的操作员在同一台 OCT 成像仪上完成。双眼滴复方托吡卡胺滴眼液[规格:1 ml,参天制药(中国)有限公司]散瞳,待瞳孔直径 > 7 mm 后端坐于裂隙灯显微镜前,下颌置于固定架上,检查眼注视仪器内固视目标,以视乳头为中心、直径 3.40 mm 扫描,扫描方向为对黄斑中心凹 180°水平方向以及经黄斑中心凹 225°和 315°经线方向,扫描区域为双眼上方、下方、鼻侧、颞侧共 8 个象限,计算各象限平均 RNFL 厚度以及左眼和右眼平均 RNFL 厚度(图 1,2)。

2. 认知功能评价 所有患者均于入院 1 周内采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价认知功能^[9]。(1)MMSE 量表:包括定向力(10 分)、记忆力(3 分)、注意力和计算力(5 分)、回忆能力(3 分)、语言能力(9 分)共 5 个认知域,总评分 30 分,初中及以上受教育程度者评分 < 24 分、小学 < 20 分、文盲 < 17 分定义为认知功能减



退。(2)MoCA 量表:包括视空间和执行功能(5分)、命名(3分)、注意(6分)、语言(3分)、抽象(2分)、延迟回忆(5分)、定向(6分)共 7 个认知域,总评分为 30 分,评分 < 26 分定义为认知功能减退,受教育程度 ≤ 12 年者评分加 1 分以校正教育偏倚。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对 *t* 检验或两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。轻型缺血性卒中患者双眼 RNFL 厚度与临床资料和认知功能的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

OCT 扫描显示,左眼上方 RNFL 厚度大于右眼上方 ($P = 0.000$),右眼颞侧 RNFL 厚度大于左眼颞侧 ($P = 0.000$),而双眼下方、鼻侧和平均 RNFL 厚度差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。认知功能根据 MMSE 评分,分为 MMSE 评分认知功能正常组(MMSE 正常组,86 例)和 MMSE 评分认知功能减退组(MMSE 减退组,60 例),仅 MMSE 正常组左眼上方 RNFL 厚度大于 MMSE 减退组 ($P = 0.014$),其余各象限 RNFL 厚度组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2);根据 MoCA 评分,分为 MoCA 评分认知功能正常组(MoCA 正常组,32 例)和 MoCA 评分认知功能减

表 1 轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度的比较 (n = 146, $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

Table 1. Comparison of RNFL thickness in each quadrant of both eyes in patients with mild ischemic stroke (n = 146, $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
左眼 RNFL 厚度	124.34 ± 18.56	124.05 ± 19.14	66.74 ± 12.61	67.38 ± 11.07	95.81 ± 9.34
右眼 RNFL 厚度	117.12 ± 19.95	122.55 ± 20.03	70.37 ± 13.25	70.43 ± 13.63	94.81 ± 11.09
t 值	-4.589	-0.562	1.913	3.639	-1.310
P 值	0.000	0.575	0.058	0.000	0.192

RNFL, retinal nerve fiber layer, 视网膜神经纤维层

表 2 MMSE 减退组与 MMSE 正常组患者双眼各象限 RNFL 厚度的比较 (μm)

Table 2. Comparison of RNFL thickness in each quadrant of both eyes between MMSE decreased group and MMSE normal group (μm)

组别	例数	左眼 RNFL 厚度				
		上方 ($\bar{x} \pm s$)	下方 [$M(P_{25}, P_{75})$]	鼻侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	颞侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	平均 [$M(P_{25}, P_{75})$]
MMSE 正常组	86	128.26 ± 18.63	127.00(116.00, 139.00)	65.00(58.00, 73.50)	67.00(59.00, 74.00)	119.50(108.00, 130.50)
MMSE 减退组	60	120.25 ± 19.04	125.00(113.50, 132.50)	65.00(60.00, 75.00)	67.00(60.00, 73.50)	95.00(86.50, 98.50)
t 或 Z 值		2.352	-1.605	-0.748	-0.098	-1.795
P 值		0.014	0.108	0.456	0.933	0.075

组别	例数	右眼 RNFL 厚度				
		上方 [$M(P_{25}, P_{75})$]	下方 ($\bar{x} \pm s$)	鼻侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	颞侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	平均 ($\bar{x} \pm s$)
MMSE 正常组	86	119.00(109.00, 130.50)	124.78 ± 18.54	69.00(60.00, 76.50)	67.00(62.00, 77.00)	94.74 ± 12.76
MMSE 减退组	60	118.00(102.00, 128.50)	119.35 ± 20.14	71.00(62.50, 75.50)	70.00(63.00, 81.00)	94.16 ± 9.69
Z 或 t 值		-1.041	1.629	-0.460	-1.070	0.255
P 值		0.294	0.283	0.655	0.120	0.789

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; RNFL, retinal nerve fiber layer, 视网膜神经纤维层

表 3 MoCA 减退组与 MoCA 正常组患者双眼各象限 RNFL 厚度的比较 (μm)

Table 3. Comparison of RNFL thickness in each quadrant of both eyes between MoCA decreased group and MoCA normal group (μm)

组别	例数	左眼 RNFL 厚度				
		上方 ($\bar{x} \pm s$)	下方 [$M(P_{25}, P_{75})$]	鼻侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	颞侧 [$M(P_{25}, P_{75})$]	平均 [$M(P_{25}, P_{75})$]
MoCA 正常组	32	130.00 ± 18.23	130.00(115.00, 139.00)	66.00(57.00, 78.00)	69.00(60.50, 75.50)	96.00(92.00, 105.00)
MoCA 减退组	114	123.58 ± 18.85	125.00(114.50, 133.50)	65.00(59.50, 74.00)	66.00(59.50, 73.00)	96.00(87.00, 101.00)
t 或 Z 值		-1.496	-1.050	-0.051	1.036	-1.522
P 值		0.086	0.293	0.958	0.320	0.125

组别	例数	右眼 RNFL 厚度 [$M(P_{25}, P_{75})$]				
		上方	下方	鼻侧	颞侧	平均
MoCA 正常组	32	117.00(100.00, 134.00)	129.00(119.50, 137.00)	66.00(60.50, 76.00)	66.00(61.00, 83.00)	96.00(91.50, 99.50)
MoCA 减退组	114	119.00(109.00, 129.00)	123.00(108.50, 136.00)	65.00(59.50, 74.00)	69.00(63.00, 80.00)	95.00(89.00, 101.00)
Z 值		-0.038	-1.481	-1.076	-0.585	-0.463
P 值		0.961	0.132	0.958	0.549	0.641

MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; RNFL, retinal nerve fiber layer, 视网膜神经纤维层

减退组 (MoCA 减退组, 114 例), 两组双眼各象限 RNFL 厚度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

考虑到样本量足够大, 将轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度近似正态分布行 Pearson 相关分析和偏相关分析, 以排除混杂因素的影响。

Pearson 相关分析显示, 左眼上方 RNFL 厚度与 MMSE 评分呈正相关 ($r = 0.178, P = 0.035$), 左眼颞侧 RNFL 厚度与入院时 NIHSS 评分呈正相关 ($r = 0.172, P = 0.042$), 左眼下方 RNFL 厚度与饮酒史呈负相关 ($r = -0.206, P = 0.014$), 右眼颞侧 RNFL 厚度

表 4 轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度与临床资料和认知功能的 Pearson 相关分析

Table 4. Pearson correlation analysis of RNFL thickness in each quadrant of both eyes and clinical parameters and cognitive function in patients with mild ischemic stroke

项目	左眼上方 RNFL 厚度		左眼下方 RNFL 厚度		左眼鼻侧 RNFL 厚度		左眼颞侧 RNFL 厚度		左眼平均 RNFL 厚度	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	0.001	0.985	0.088	0.298	0.056	0.541	0.089	0.265	0.065	0.442
年龄	0.025	0.943	0.054	0.524	0.001	0.960	0.049	0.425	0.058	0.320
受教育程度	0.035	0.863	0.047	0.576	0.018	0.864	0.038	0.612	0.050	0.471
高血压	0.069	0.475	-0.012	0.786	0.083	0.352	-0.047	0.935	0.054	0.472
冠心病	-0.165	0.061	0.016	0.891	-0.073	0.320	0.064	0.436	-0.117	0.203
糖尿病	-0.030	0.914	0.017	0.632	0.077	0.368	0.058	0.467	0.033	0.628
高胆固醇血症	0.027	0.745	-0.102	0.149	-0.051	0.524	0.044	0.627	-0.052	0.517
高甘油三酯血症	0.064	0.525	-0.104	0.210	-0.029	0.823	-0.153	0.086	-0.092	2.348
高低密度脂蛋白胆固醇血症	-0.076	0.301	-0.133	0.130	-0.134	0.092	-0.132	0.115	-0.179	0.056
吸烟	0.093	0.269	-0.127	0.069	-0.154	0.054	-0.147	0.115	-0.074	0.367
饮酒	0.049	0.654	-0.206	0.014	-0.088	0.506	-0.059	0.473	-0.119	0.162
NIHSS 评分	-0.113	0.241	-0.025	0.955	0.051	0.547	0.172	0.042	-0.116	0.213
MMSE 评分	0.178	0.035	0.134	0.082	0.089	0.923	-0.076	0.866	0.151	0.072
MoCA 评分	0.165	0.063	0.092	0.290	-0.023	0.873	0.035	0.743	0.140	0.091

项目	右眼上方 RNFL 厚度		右眼下方 RNFL 厚度		右眼鼻侧 RNFL 厚度		右眼颞侧 RNFL 厚度		右眼平均 RNFL 厚度	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	-0.018	0.630	0.045	0.589	0.032	0.726	0.094	0.280	0.051	0.555
年龄	-0.049	0.873	-0.058	0.434	0.131	0.128	0.046	0.664	0.126	0.155
受教育程度	-0.031	0.737	-0.022	0.764	-0.311	0.213	-0.013	0.863	-0.127	0.156
高血压	-0.057	0.422	-0.049	0.552	-0.106	0.075	-0.201	0.017	-0.042	0.516
冠心病	-0.036	0.655	-0.108	0.152	0.069	0.334	0.074	0.332	0.018	0.951
糖尿病	0.133	0.135	-0.072	0.364	0.053	0.349	0.052	0.508	0.023	0.752
高胆固醇血症	0.025	0.791	-0.062	0.402	-0.033	0.621	0.127	0.125	0.036	0.568
高甘油三酯血症	-0.028	0.759	-0.152	0.075	0.058	0.465	-0.017	0.830	-0.031	0.724
高低密度脂蛋白胆固醇血症	-0.107	0.158	-0.121	0.184	-0.103	0.237	-0.041	0.612	-0.144	0.061
吸烟	0.041	0.569	-0.086	0.294	0.054	0.611	-0.129	0.120	-0.043	0.617
饮酒	-0.048	0.540	-0.111	0.173	0.035	0.670	-0.085	0.252	-0.068	0.358
NIHSS 评分	0.004	0.956	0.056	0.462	0.153	0.092	-0.079	0.338	0.071	0.402
MMSE 评分	0.032	0.722	0.156	0.083	-0.062	0.469	-0.038	0.633	0.094	0.265
MoCA 评分	0.056	0.515	0.147	0.069	-0.019	0.920	-0.106	0.218	0.074	0.290

RNFL, retinal nerve fiber layer, 视网膜神经纤维层; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表。The same for Table 5

与高血压病史呈负相关($r = -0.201, P = 0.017$), 其余各象限 RNFL 厚度与临床资料和认知功能无相关性(均 $P > 0.05$, 表 4)。进一步行偏相关分析显示, 左眼上方 RNFL 厚度与 MMSE 评分呈正相关($r = 0.385, P = 0.000$), 左眼颞侧 RNFL 厚度与入院时 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.170, P = 0.020$), 左眼下方 RNFL 厚度与饮酒史呈负相关($r = -0.216, P = 0.011$), 右眼颞侧 RNFL 厚度与高血压病史呈负相关

($r = -0.194, P = 0.023$), 其余各象限 RNFL 厚度与临床资料和认知功能无相关性(均 $P > 0.05$, 表 5)。

讨 论

本研究结果显示, 轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度存在不对称性, 左眼上方和右眼颞侧略厚; 且 RNFL 厚度与高血压病史、饮酒史、脑卒中严重程度(入院时 NIHSS 评分)和认知功能

表 5 轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度与临床资料和认知功能的偏相关分析

Table 5. Partial correlation analysis of RNFL thickness in each quadrant of both eyes and clinical parameters and cognitive function in patients with mild ischemic stroke

项目	左眼上方 RNFL 厚度		左眼下方 RNFL 厚度		左眼鼻侧 RNFL 厚度		左眼颞侧 RNFL 厚度		左眼平均 RNFL 厚度	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	0.013	0.875	0.068	0.278	0.050	0.514	0.079	0.225	0.063	0.432
年龄	0.020	0.843	0.049	0.541	0.002	0.951	0.043	0.405	0.052	0.319
受教育程度	0.028	0.762	0.046	0.566	0.016	0.835	0.036	0.602	0.051	0.391
高血压	0.063	0.465	-0.022	0.762	0.076	0.306	-0.044	0.905	0.053	0.442
冠心病	-0.154	0.062	0.070	0.881	-0.072	0.321	0.060	0.426	-0.107	0.263
糖尿病	-0.029	0.894	0.015	0.602	0.072	0.358	0.053	0.463	0.031	0.610
高胆固醇血症	0.026	0.735	-0.110	0.144	-0.052	0.504	0.039	0.616	-0.050	0.496
高甘油三酯血症	0.061	0.523	-0.105	0.212	-0.026	0.793	-0.146	0.080	-0.083	2.301
高低密度脂蛋白胆固醇血症	-0.073	0.311	-0.102	0.129	-0.133	0.089	-0.130	0.114	-0.166	0.061
吸烟	0.090	0.261	-0.126	0.067	-0.145	0.055	-0.143	0.112	-0.068	0.360
饮酒	0.047	0.604	-0.216	0.011	-0.083	0.512	-0.050	0.462	-0.118	0.167
NIHSS 评分	-0.106	0.240	-0.027	0.941	0.048	0.531	0.170	0.020	-0.112	0.209
MMSE 评分	0.385	0.000	0.133	0.076	0.081	0.910	-0.072	0.845	0.143	0.070
MoCA 评分	0.164	0.067	0.090	0.283	-0.020	0.861	0.031	0.693	0.137	0.084

项目	右眼上方 RNFL 厚度		右眼下方 RNFL 厚度		右眼鼻侧 RNFL 厚度		右眼颞侧 RNFL 厚度		右眼平均 RNFL 厚度	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	-0.014	0.590	0.039	0.573	0.027	0.766	0.088	0.279	0.049	0.540
年龄	-0.039	0.763	-0.052	0.415	0.128	0.104	0.036	0.644	0.116	0.105
受教育程度	-0.025	0.667	-0.020	0.752	-0.303	0.203	-0.012	0.763	-0.124	0.146
高血压	-0.047	0.401	-0.036	0.541	-0.101	0.070	-0.194	0.023	-0.041	0.506
冠心病	-0.031	0.590	-0.116	0.132	0.063	0.341	0.069	0.329	0.016	0.902
糖尿病	0.123	0.152	-0.067	0.351	0.049	0.351	0.050	0.512	0.021	0.742
高胆固醇血症	0.019	0.706	-0.058	0.411	-0.028	0.576	0.119	0.134	0.032	0.562
高甘油三酯血症	-0.022	0.702	-0.149	0.066	0.051	0.459	-0.016	0.750	-0.028	0.701
高低密度脂蛋白胆固醇血症	-0.112	0.145	-0.119	0.164	-0.110	0.234	-0.040	0.572	-0.132	0.060
吸烟	0.037	0.552	-0.084	0.280	0.051	0.591	-0.128	0.119	-0.036	0.597
饮酒	-0.036	0.491	-0.120	0.164	0.031	0.665	-0.081	0.231	-0.043	0.302
NIHSS 评分	0.039	0.892	0.051	0.450	0.148	0.089	-0.070	0.326	0.067	0.410
MMSE 评分	0.030	0.716	0.155	0.077	-0.060	0.460	-0.035	0.621	0.089	0.231
MoCA 评分	0.051	0.549	0.136	0.064	-0.021	0.901	-0.116	0.201	0.062	0.284

(MMSE 评分) 相关, 既往合并高血压、饮酒、脑卒中严重和认知功能减退的患者 RNFL 厚度更薄。

脑卒中导致脑神经损伤, 使与之联系的神经元发生逆行跨突触变性, 进而引起视神经萎缩。研究显示, 影响视觉通路投射的脑卒中均可导致双眼 RNFL 厚度变薄, 尤以大脑后动脉供血区最显著, 其次是大脑前动脉和大脑中动脉^[5]。一项随访研究显示, 枕部卒中(包括 33 例缺血性卒中和 3 例出血性卒中)患者随访 100 天后双眼 RNFL 厚度均变薄^[10]。

RNFL 位于视盘上下方的视网膜大血管周围,

与视网膜脉管系统“树枝”状分布以及视网膜血管分支走行有关, 生理状态下左眼与右眼 RNFL 厚度不完全对称, 本研究轻型缺血性卒中患者左眼与右眼上方和颞侧 RNFL 厚度存在差异, 由于上方象限不易受测量误差影响, 因此上方 RNFL 厚度差异更具临床意义。RNFL 厚度主要受视网膜颞部血管位置、双眼屈光度的影响^[11-12], 随着近视程度加重, RNFL 厚度逐渐变薄^[13], 更有甚高度近视患者 2 年内 RNFL 厚度即发生显著变化^[14]; RNFL 厚度还受眼轴长度的影响, 随着眼轴长度增加, RNFL 厚度亦呈

逐渐变薄趋势^[15]。既往研究显示,缺血性卒中患者视网膜各象限 RNFL 厚度存在差异,上方和下方 RNFL 厚度最厚,其次是鼻侧和颞侧^[15],但本研究并未对比分析不同象限之间的 RNFL 厚度差异。

酒精可以促使中枢神经系统发生氧化应激反应,导致神经纤维损伤,视网膜神经节细胞发生氧化应激后可使其脱水,最终导致 RNFL 厚度变薄^[16]。德国古腾堡健康研究(GHS)显示,长期大量饮酒(女性 ≥ 10 g/d,男性 ≥ 20 g/d)可导致双眼 RNFL 厚度变薄^[17]。本研究相关分析显示轻型缺血性卒中患者左眼下方 RNFL 厚度与饮酒史呈负相关,支持 RNFL 厚度变薄可能与长期饮酒相关。高血压对视网膜血管结构的影响不可忽视,可导致动脉粥样硬化或血流自动调节欠佳,使视神经或视网膜神经节细胞缺血,最终导致 RNFL 厚度变薄^[13,18]。一项 Meta 分析共纳入 8 项临床研究计 16 084 例高血压、脑卒中和痴呆患者,发现高血压患者双眼 RNFL 厚度变薄($\beta = -0.540, P = 0.030$)^[4];一项为期 4 年的前瞻性随访研究显示,高血压患者无论是否有效控制血压,双眼平均 RNFL 厚度减少 $0.99 \mu\text{m}/\text{年}$,高于健康对照者的 $0.40 \mu\text{m}/\text{年}$ ($P = 0.000$)^[19]。本研究相关分析显示轻型缺血性卒中患者右眼鼻侧 RNFL 厚度与高血压病史呈负相关。糖尿病患者视网膜神经节细胞复合体变薄^[20],且高血糖可增加活性氧生成,损伤神经细胞和血管内皮细胞,减弱视网膜血管的血流自动调节能力,使视网膜血流量减少^[21-22],进而导致 RNFL 厚度变薄。既往研究显示,糖尿病患者视乳头周围 RNFL 厚度变薄,尤以鼻上和鼻下象限显著^[23],然而本研究相关分析未显示出轻型缺血性卒中患者双眼各象限 RNFL 厚度与糖尿病病史相关,考虑可能与所纳入既往有糖尿病病史的患者较少(21.92%, 32/146)有关;此外,糖尿病作为脑卒中危险因素,本组有 75% 糖尿病患者(24/32)服用降糖药,还可能与患者服用降糖药后血糖控制尚可有关。研究显示,缺血性卒中患者视网膜表层毛细血管密度减少与 NIHSS 评分呈负相关^[24]。缺血性卒中中不仅可触发视觉通路投射的逆行退化机制,还可使视网膜血流灌注降低而致视网膜和脉络膜微血管结构变化^[25],最终导致 RNFL 厚度变薄。因此认为,纤维束密集区发生缺血性卒中如丘脑卒中,视网膜血流灌注下降更明显,脑卒中程度更严重^[26]。本研究相关分析显示轻型缺血性卒中患者左眼颞侧 RNFL 厚度与入院时 NIHSS 评分呈正相关。脑卒

中后认知功能障碍患者双眼 RNFL 厚度变薄,以左眼上方象限为著。一项针对 45 岁以上社区人群(无脑卒中、帕金森病、多发性硬化、青光眼、黄斑病变、视网膜病变、近视、远视和视盘病变病史)的前瞻性研究显示,阿尔茨海默病患者双眼 RNFL 厚度和视网膜神经节细胞-内丛状层厚度更薄,随访 3 年发现入组时 RNFL 厚度更薄的人群阿尔茨海默病发病风险更高^[27]。另一项针对无认知功能障碍的帕金森病患者的研究显示,双眼 RNFL 厚度与认知功能呈负相关,MMSE、MoCA 和临床痴呆评分总和量表(CDR-SB)评分减少越明显、RNFL 厚度越薄,尤以双眼鼻侧和颞侧象限为著^[28]。一项基于 32 038 位社区人群(平均年龄 56 岁)的认知功能研究显示,单眼 RNFL 厚度与认知功能相关,RNFL 厚度较薄者认知功能较差,当鼻侧 RNFL 厚度 $< 45.90 \mu\text{m}$ 时至少有 10.92% 受试者(52/476)认知功能测验失败(首次行前瞻性记忆测验答案不正确,或者配对匹配、数字和口头推理或反应时间中较 95% 受试者成绩差),且鼻侧 RNFL 厚度 $< 45.90 \mu\text{m}$ 者认知功能测验评分低的概率为鼻侧 RNFL 厚度 $54.60 \sim 60.00 \mu\text{m}$ 者的 2 倍^[29]。本研究相关分析显示轻型缺血性卒中患者左眼上方 RNFL 厚度与 MMSE 评分呈正相关,表明认知功能减退患者 RNFL 厚度变薄;但并未显示出 RNFL 厚度与 MoCA 评分相关,究其原因,轻度缺血性卒中患者认知功能相对保留,存在一定的天花板效应,MoCA 量表敏感性较低,因此应选择敏感性和特异性更高的认知功能量表。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为回顾性研究,样本量较小,时间跨度较短,尚待扩大样本量、设计前瞻性队列研究进一步验证。(2)本研究未进行基线(入院时)认知功能评价,仅参考患者及其家属描述,存在一定回忆偏移,未来的前瞻性队列研究应进行基线认知功能评价,以便在轻型缺血性卒中患者中更准确地筛查出新发认知功能减退患者。(3)本研究未考虑双眼屈光度对 RNFL 厚度的影响,后续研究应检测视力以排除近视或远视对 RNFL 厚度的干扰。(4)脑卒中后认知功能障碍受多种因素影响,本研究虽对可能影响认知功能的大脑皮质病变予以排除,但未纳入影响 OCT 的脑小血管病影像学标志物(如腔隙灶数目、脑白质高信号、脑微出血灶数目、脑实质分数等),可为后续开展标准化影像学评估提供参考。(5)本研究仅得出认知功能减退与双眼 RNFL 厚度变薄有关,但未能确定二

者因果关系,尚待进一步完善队列研究予以明确。

综上所述,轻型缺血性卒中患者双眼 RNFL 厚度变薄与认知功能减退相关,因此,临床对 RNFL 厚度明显变薄的患者应警惕其出现轻度认知损害(MCI),早期进行认知功能评价并积极干预,而 RNFL 厚度变薄程度与认知功能障碍严重程度的相关性尚待进一步研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Koton S, Pike JR, Johansen M, Knopman DS, Lakshminarayan K, Mosley T, Patole S, Rosamond WD, Schneider ALC, Sharrett AR, Wruck L, Coresh J, Gottesman RF. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79:271-280.
- [2] El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST, Aparicio HJ, Marquine MJ, Gottesman RF, Smith EE; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2023, 54:e272-e291.
- [3] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Duering M, Hinman JD, Dichgans M. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130:1252-1271.
- [4] Mauschitz MM, Bonnemaier PWM, Diers K, Rauscher FG, Elze T, Engel C, Loeffler M, Colijn JM, Ikram MA, Vingerling JR, Williams KM, Hammond CJ, Creuzot-Garcher C, Bron AM, Silva R, Nunes S, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Holz FG, Klaver CCW, Breteler MMB, Finger RP; European Eye Epidemiology (E3) Consortium. Systemic and ocular determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements in the European Eye Epidemiology (E3) population [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125:1526-1536.
- [5] Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120:1292-1299.
- [6] Ward DD, Mauschitz MM, Bönniger MM, Merten N, Finger RP, Breteler MMB. Association of retinal layer measurements and adult cognitive function: a population-based study [J]. *Neurology*, 2020, 95:e1144-e1152.
- [7] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:666-682. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:666-682.]
- [8] Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, Hacke W, Baigent C; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:925-933.
- [9] Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23:408-416.
- [10] Rashid AS, Rashid D, Yang G, Link H, Gauffin H, Huang-Link Y. Homonymous visual field defect and retinal thinning after occipital stroke [J]. *Brain Behav*, 2021, 11:e2345.
- [11] Kang HM, Kim SJ, Koh HJ, Lee CS, Lee SC. Discrepancy in subfoveal choroidal thickness in healthy adults with isometropia [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122:2363-2364.
- [12] Song MY, Hwang YH. Interocular symmetry of optical coherence tomography parameters in healthy children and adolescents [J]. *Sci Rep*, 2022, 12:653.
- [13] Majithia S, Tham YC, Chong CCY, Yu M, Cheung CY, Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Wang N, Hao J, Cao K, Wang YX, Sasaki M, Ito Y, Wong IY, Cheuk-Hung Chan J, Khanna RC, Marmamula S, Nakano E, Mori Y, Aung T, Wong TY, Jonas JB, Miyake M, Cheng CY; of the Asian Eye Epidemiology Consortium. Retinal nerve fiber layer thickness and rim area profiles in asians: pooled analysis from the Asian Eye Epidemiology Consortium [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129:552-561.
- [14] Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS, Patella VM, Quigley HA, Tielsch J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114:1046-1052.
- [15] Wagner FM, Hoffmann EM, Nickels S, Fiess A, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, Schmidtman I, Lackner KJ, Pfeiffer N, Schuster AK. Peripapillary retinal nerve fiber layer profile in relation to refractive error and axial length: results from the Gutenberg Health Study [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9:35.
- [16] Khawaja AP, Chua S, Hysi PG, Georgoulas S, Currant H, Fitzgerald TW, Birney E, Ko F, Yang Q, Reisman C, Garway-Heath DF, Hammond CJ, Khaw PT, Foster PJ, Patel PJ, Strouthidis N; UK Biobank Eye and Vision Consortium. Comparison of associations with different macular inner retinal thickness parameters in a large cohort: the UK Biobank [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127:62-71.
- [17] Lamparter J, Schmidtman I, Schuster AK, Siouli A, Wasilica-Poslednik J, Mirshahi A, Höhn R, Unterrainer J, Wild PS, Binder H, Lackner K, Beutel ME, Münzel T, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness [J]. *PLoS One*, 2018, 13:e0197682.
- [18] Jeon SJ, Kwon JW, La TY, Park CK, Choi JA. Characteristics of retinal nerve fiber layer defect in nonglaucomatous eyes with type II diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57:4008-4015.
- [19] Lee MW, Lee WH, Park GS, Lim HB, Kim JY. Longitudinal changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in hypertension: 4-year prospective observational study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60:3914-3919.
- [20] Hegazy AI, Zedan RH, Macky TA, Esmat SM. Retinal ganglion cell complex changes using spectral domain optical coherence tomography in diabetic patients without retinopathy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10:427-433.
- [21] Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, De la Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31:1122-1130.
- [22] Lee D, Hong HS. Substance P alleviates retinal pigment

- epithelium dysfunction caused by high glucose-induced stress [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13:1070.
- [23] Cao D, Yang D, Yu H, Xie J, Zeng Y, Wang J, Zhang L. Optic nerve head perfusion changes preceding peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in preclinical diabetic retinopathy[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47:219-225.
- [24] Kwapong WR, Yan Y, Hao Z, Wu B. Reduced superficial capillary density in cerebral infarction is inversely correlated with the NIHSS score [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 626334.
- [25] Geerling CF, Terheyden JH, Langner SM, Kindler C, Keil VC, Turski CA, Turski GN, Wintergerst MWM, Petzold GC, Finger RP. Changes of the retinal and choroidal vasculature in cerebral small vessel disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:3660.
- [26] Ye C, Kwapong WR, Tao W, Lu K, Pan R, Wang A, Liu J, Liu M, Wu B. Alterations of optic tract and retinal structure in patients after thalamic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:942438.
- [27] Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, Tiemeier H, Koudstaal PJ, Klaver CCW, Ikram MK. Association of retinal neurodegeneration on optical coherence tomography with dementia: a population-based study[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:1256-1263.
- [28] Zhang JR, Cao YL, Li K, Wang F, Wang YL, Wu JJ, Pei SF, Chen J, Mao CJ, Liu CF. Correlations between retinal nerve fiber layer thickness and cognitive progression in Parkinson's disease: a longitudinal study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 82:92-97.
- [29] Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, Keane PA, Petzold A, Khaw PT, Reisman C, Strouthidis NG, Foster PJ, Patel PJ; UK Biobank Eye and Vision Consortium. Association of retinal nerve fiber layer thinning with current and future cognitive decline: a study using optical coherence tomography[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:1198-1205.
- (收稿日期:2023-08-10)
(本文编辑:彭一帆)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“*ibid*”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:析出文献起页-止页.

举例:[3] 吕传真. 肌肉疾病[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[4] Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role[J/OL]. *Am J Nurs*, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[5] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志],会议地点, 年份. 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[6] 中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编[C], 北戴河, 2002. 北京: 中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.