

引文格式:杜青,冯乐,王方. 视网膜色素变性疾病的 OCT 表现[J]. 眼科新进展,2016,36(4):374-376. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0102

【文献综述】

视网膜色素变性疾病的 OCT 表现[△]

杜青 冯乐 王方

New progress and research on retinitis pigmentosa

DU Qing, FENG Le, WANG Fang

【Key words】 retinitis pigmentosa; optical coherence tomography; retina; choroid

【Abstract】 Retinitis pigmentosa (RP) is a major cause of blindness in adults. In recent years, the development of optical coherence tomography technology make it possible to observe the microchanges of retina and choroid in RP patients. The optical coherence tomography is also quite helpful to monitor the progress of the disease. This paper reviews the recent research development of optical coherence tomography imaging characteristic in RP patients.

【关键词】 视网膜色素变性; 光学相干断层扫描; 视网膜; 脉络膜

【摘要】 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是临床上常见的可致盲性眼病。近年来随着光学相干断层扫描等相关技术的发展,使直接观察 RP 患者的视网膜和脉络膜超微结构变化成为可能,其与 RP 患者的临床进展相关联。本文就近年 RP 患者的 OCT 影像学表现研究进展进行综述。

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一组具有高度遗传异质性的眼病,发病率约为 1/4000,是世界范围内最常见、最严重的致盲性眼病之一,目前全球有超过 100 万 RP 患者^[1]。典型的 RP 患者表现为夜盲、进行性视野缩小、视网膜电生理波形降低甚至消失,患者晚期中心视力可完全丧失。RP 具有明显的遗传倾向性,目前已有 70 多个致病基因及 2497 个突变点已被鉴定出。根据遗传学分类,可分为常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD-RP)、常染色体隐性遗传(autosomal recessive, ARRP)、性连锁遗传(X-linked recessive trait, XLRP),少数患者表现为双基因和线粒体遗传,另有 50% 的患者无遗传规律可循,以散发形式存在。各种基因型最终都表现为视网膜感光患者视盘前存在神经胶质膜样结构,且与 RP 患者视盘蜡黄呈显著正相关,而正常对照组中没有发现。这些组织的来源可能是 Müller 细胞、色素细胞和星形胶质细胞。另外,与正常对照组相比,RP 患者有更大的盘沿面积、更小的杯盘比和更小的视杯容积,可能与星形胶质细胞在视神经表面增殖有关^[5]。

2 视网膜改变的 OCT 表现

2.1 椭圆体区及其相关结构的改变 RP 患者(无黄斑水肿、黄斑裂孔、玻璃体-黄斑牵拉)的视网膜厚度较正常人明显变薄。之前有文献报道^[6],患者视力与视网膜厚度相关。中心凹处视网膜厚度每变薄 10 μm,视力下降 1.1 个字母数(LogMAR 视力表)。SANDBERG 等^[7]进一步的研究发现,RP 患者的椭圆体区(即 IS/OS 区)的完整程度与中心视力密切相关。同时, FISCHER 等^[8]也发现,椭圆体区的长度与 RP 患者的视野面积高度相关。因此,椭圆体区的变化已被认为是评价 RP 进展的可靠指标。BIRCH

作者简介:杜青,男,1989 年 9 月出生,在读硕士研究生。联系电话:18317157805; E-mail: 81480556@qq.com

About DU Qing: Male, born in September, 1989. Postgraduate student. Tel: 18317157805; E-mail: 81480556@qq.com

收稿日期:2015-10-30

修回日期:2015-12-31

本文编辑:周志新

△ 基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81400417)

作者单位:200072 上海市,同济大学附属第十人民医院眼科

通讯作者:王方, E-mail: 18917683335@163.com

Received date: Oct 30, 2015

Accepted date: Dec 31, 2015

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81400417)

From the Department of Ophthalmology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Responsible author: WANG Fang, E-mail: 18917683335@163.com

细胞的不可逆凋亡。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)是近十几年来迅速发展起来的医学成像技术,随着技术完善,目前出现的频域 OCT(spectral domain OCT, SD-OCT)甚至可以达到 2~3 μm 的轴向分辨率,可以清晰显示视网膜十层结构和脉络膜结构,为活体观察 RP 患者的视网膜、脉络膜提供可能。多项研究利用 OCT 进行了 RP 患者的临床分析,现综述如下。

1 视盘变化的 OCT 表现

RP 患者典型的眼底表现为骨细胞样色素沉着、视网膜血管变细、视盘颜色蜡黄和变淡,前两个特征之前有多项研究已通过组织学部分解释,但 RP 患者视盘颜色改变的原因很少有文献提及。目前有两种假说,一是继发于神经节细胞凋亡的视神经萎缩^[2],二是视盘前神经胶质膜样结构的光学效应^[3]。AL RASHAED 等^[4]采用 SD-OCT 对 31 例 RP 患者及 14 例正常对照组的视盘进行扫描后发现,55.1% 的 RP

等^[9]通过 SD-OCT 对 48 例不同基因型的 RP 患者进行长达 3 a 的随访发现,椭圆体区的宽度平均每年缩短 7%,相当于 13% 的有视功能的视网膜面积。MI-TAMURA 等^[10]认为,在 RP 患者中,外界膜、椭圆体区、锥细胞外节末端 (cone outer segment tips, COST) 的长度都与视功能密切相关。然而,临床上从 RP 患者 OCT 表现可见:外界膜的长度明显比椭圆体区长, COST 带明显比椭圆体区短,由此推断,RP 患者视网膜结构的消失,首先发生于 COST 带,其次是椭圆体区,最后是外界膜^[11]。

2.2 神经纤维层的变化 RP 患者其视盘周围视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度的变化,各学者的研究结果并不一致。有研究认为 RNFL 厚度基本不变^[5],另外有研究发现,RP 患者的视盘颞侧区域的 RNFL 常常显著增厚,而鼻侧和下方区域则显著变薄^[12]。变厚的原因认为是纤维胶质组织替代了萎缩的神经纤维,或者是残留的 RNFL 的水肿样改变导致了 RNFL 增厚的假象^[13]。视网膜双极细胞、无长突神经细胞以及 Müller 细胞也可能与 RNFL 的厚度变化有关。SOBACI 等^[14]的研究显示,增厚的 RNFL 还可能与视锥细胞的功能失调有关。然而 RNFL 的厚度与 RP 患者的视功能无关。RP 患者的视盘鼻侧及下方区域变薄的原因,可能是 RNFL 随着感光细胞层和 RPE 层细胞的死亡发生退化所致,退化程度与年龄和性别有关,年龄越大的患者和男性 RP 患者 RNFL 厚度更薄^[13]。OISHI 等^[15]对 88 例 RP 患者进行了长达 56.9 个月的随访研究显示, RNFL 的平均厚度从 105.8 μm 降至 98.2 μm ,变薄最明显的区域是视盘上方和下方,这点与之前报道的鼻侧和下方变薄的结论稍有不同,但是最终其研究认为,不管是 RNFL 变薄还是增厚的区域,最后都显示出 RNFL 变薄的趋势。RP 患者 RNFL 变薄的速度明显比正常人加快,并且同样与视功能无关。

2.3 视网膜并发症的 OCT 表现 RP 患者 OCT 下的另外一个表现是伴发黄斑裂孔、黄斑前膜、黄斑水肿等玻璃体黄斑界面疾病,发生率较正常人明显增高。TRIOLO 等^[16]对 90 例 (176 眼) RP 患者的研究发现,玻璃体黄斑界面疾病发生率高达 94%,由此认为 RP 不仅影响到患者的视网膜,也会对玻璃体造成影响,导致玻璃体黄斑界面的疾病。RP 患者伴发黄斑水肿的发生率从 7.4% 到 47% 不等,差别较大的原因可能是检测方法的不同 (FFA 与 OCT),一般认为 OCT 对黄斑水肿的检出率优于 FFA。伴发黄斑囊腔样改变的发生率为 22.5%; MAKIYAMA 等^[17]对 275 例 RP 患者的调查显示,黄斑囊腔样改变的主要原因是玻璃体牵拉和视网膜结构逐渐缺失,常见于 RP 晚期患者,可能是黄斑水肿的早期表现。值得注意的是,囊腔样改变几乎都发生在内核层 (98.6%),但也有 27.8% 的患眼外核层和外丛状层同时受累。由于内核层是 Müller 细胞分布的地方,因此推测

Müller 细胞的功能失常可能导致了黄斑水肿或囊腔样改变的发生发展。KIM 等^[18]推断,黄斑水肿或囊腔样改变的持续存在,可能会导致椭圆体区的中断和光感受器细胞层的变薄,进而影响视力。

3 脉络膜的变化

近年来,随着技术的进一步发展, OCT 图像的分辨率不断增加,所提供的信息也更加丰富精细,且随着深度增强成像 (enhanced depth imaging, EDI) 技术在临床上的应用,其扫描深度也由原先的视网膜层到达脉络膜层甚至巩膜层,并能准确测量视网膜、脉络膜以及相应处病变的大小和厚度。DHOOT 等^[19]采用 SD-OCT 的 EDI 模式对 21 例 RP 患者的黄斑中心凹下脉络膜分析后发现, RP 患者的脉络膜厚度较正常对照组明显变薄,且 RP 患者脉络膜厚度与视力和视网膜厚度无关。关于脉络膜变薄的原因,之前多项研究^[20-21]发现 RP 患者视网膜和脉络膜血供减少,可能是感光细胞的凋亡导致了脉络膜变薄,但是有些脉络膜变薄的 RP 患者仍具有相对较好的视力,证明可能是脉络膜中的血流变化导致了感光细胞的凋亡,两者之间的相互关系仍需进一步证实。FINZI 等^[22]发现 RP 患者血浆内的内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 浓度显著升高,且与 RP 患者脉络膜厚度呈负相关,由此认为 ET-1 的收缩血管作用很可能是视网膜脉络膜血流降低的原因。此外, RPE 细胞产生的血管内皮生长因子在动物模型中已被证实对脉络膜的形态维持起重要作用^[23],因此 RP 患者体内血管内皮生长因子浓度的降低可能也是脉络膜变薄的原因之一。在其他遗传性视网膜病变 (例如 Stargardt 病) 中,也发现了患者脉络膜变薄的现象^[24],但具体原因机制仍不清楚。ADHI 等^[25]通过采用 EDI 模式对脉络膜进一步的形态学研究发现, RP 患者脉络膜变薄主要是其中的大血管层明显变薄所致。但由于目前的 SD-OCT 技术所限,尚不能清楚分辨脉络膜毛细血管层和中血管层并进行分别评估测量,期待以后在此方面有所突破。

4 OCT 联合其他辅助检查技术

MOSCHOS 等^[26]采用 OCT 和多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 对 RP 患者的分析发现,黄斑中心凹处视网膜厚度和视力呈正相关。然而,一些患者中心凹处视网膜厚度相对正常,视力却较差,这些患者的 mfERG 第 1 环振幅密度显示异常。相反,一些患者中心凹视网膜厚度降低,视力却相对正常, mfERG 结果显示患者第 1 环振幅密度正常。WEN 等^[27]也指出,在视网膜中心凹范围内, mfERG 以及中心视野对感光细胞凋亡检测的敏感性比 SD-OCT 测量感光细胞层厚度的方法更敏感。文献中还有报道 OCT 联合微视野^[28]、眼底自发荧光^[29]等其他检查。因此临床中应结合 RP 患者的

OCT 与电生理、中心视野等其他辅助检查综合评估 RP 患者视网膜情况,以此判断预后以及治疗效果。

5 小结

虽然现在还没有明确有效治疗 RP 的方法,对 RP 患者治疗的主要策略是延缓病情发展、治疗并发症、对已经失明的患者提供心理辅导等,但随着 OCT 及其他相关辅助检查技术的不断发展、对 RP 发生发展的病理机制及视网膜脉络膜结构的变化研究的不断深入、干细胞技术以及基因工程技术的飞速发展,相信针对 RP 的防控终究会取得突破。

参考文献

- [1] HARTONG DT, BERSON EL, DRYJA TP. Retinitis pigmentosa [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9549) : 1795-1809.
- [2] MILAM AH, LI ZY, FARISS RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa [J]. *Prog Retin Eye Res*, 1998, 17 (2) : 175-205.
- [3] GARCIA-MARTIN E, PINILLA I, SANCHEZ E, ALMARCEGUI C, DOLZ I, RODRIGUEZ-MENA D, et al. Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: reproducibility and capacity to detect macular and retinal nerve fiber layer thickness alterations [J]. *Retina*, 2012, 32 (8) : 1581-1591.
- [4] AL RASHAED S, KHAN AO, NOWILATY SR, EDWARD DP, KOZAK I. Spectral-domain optical coherence tomography reveals prelaminar membranes in optic nerve head pallor in eyes with retinitis pigmentosa [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, Apr 22. [Epub ahead of print].
- [5] HWANG YH, KIM SW, KIM YY, NA JH, KIM HK, SOHN YH. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular thickness measurements in young patients with retinitis pigmentosa [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37 (10) : 914-920.
- [6] BLUMENKRANZ MS, HALLER JA, KUPPERMANN BD, WILLIAMS GA, IP M, DAVIS M, et al. Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema [J]. *Retina*, 2010, 30 (7) : 1090-1094.
- [7] SANDBERG MA, BROCKHURST RJ, GAUDIO AR, BERSON EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (9) : 3349-3354.
- [8] FISCHER MD, FLEISCHHAUER JC, GILLIES MC, SUTTER FK, HELBIG H, BARTHELMES D. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (8) : 3617-3621.
- [9] BIRCH DG, LOCKE KG, WEN Y, LOCKE KI, HOFFMAN DR, HOOD DC. Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with X-linked retinitis pigmentosa [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (9) : 1143-1150.
- [10] MITAMURA Y, MITAMURA-AIZAWA S, NAGASAWA T, KATOME T, EGUCHI H, NAITO T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa [J]. *J Med Invest*, 2012, 59 (1-2) : 1-11.
- [11] HAGIWARA A, MITAMURA Y, KUMAGAI K, BABA T, YAMAMOTO S. Photoreceptor impairment on optical coherence tomographic images in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (2) : 237-238.
- [12] ANASTASAKIS A, GENEAD MA, MCANANY JJ, FISHMAN G A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa using spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2012, 32 (2) : 358-363.
- [13] OISHI A, OTANI A, SASAHARA M, KURIMOTO M, NAKAMURA H, KOJIMA H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23 (3) : 561-566.
- [14] SOBACI G, OZGE G, GUNDOGAN FC. Cone dysfunctions in retinitis pigmentosa with retinal nerve fiber layer thickening [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6 : 473-478.
- [15] OISHI A, OGINO K, NAKAGAWA S, MAKIYAMA Y, KURIMOTO M, OTANI A, et al. Longitudinal analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27 (5) : 597-604.
- [16] TRIOLO G, PIERRO L, PARODI MB, DE BENEDETTO U, GAGLIARDI M, MANITTO MP, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 50 (3) : 160-164.
- [17] MAKIYAMA Y, OISHI A, OTANI A, OGINO K, NAKAGAWA S, KURIMOTO M, et al. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography [J]. *Retina*, 2014, 34 (5) : 981-988.
- [18] KIM YJ, JOE SG, LEE DH, LEE JY, KIM JG, YOON YH. Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (2) : 1303-1309.
- [19] DHOOT DS, HUO S, YUAN A, XU D, SRIVISTAVA S, EHLERS JP, et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (1) : 66-69.
- [20] FALSINI B, ANSELMINI GM, MARANGONI D, D'ESPOSITO F, FADDA A, DI RENZO A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (2) : 1064-1069.
- [21] LANGHAM ME, KRAMER T. Decreased choroidal blood flow associated with retinitis pigmentosa [J]. *Eye (Lond)*, 1990, 4 (2) : 374-381.
- [22] FINZI A, CELLINI M, STROBBE E, CAMPOS EC. ET-1 plasma levels, choroidal thickness and multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa [J]. *Life Sci*, 2014, 118 (2) : 386-390.
- [23] SAINT-GENIEZ M, KURIHARA T, SEKIYAMA E, MALDONADO AE, D'AMORE PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (44) : 18751-18756.
- [24] YEOH J, RAHMAN W, CHEN F, HOOPER C, PATEL P, TUFAIL A, et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (12) : 1719-1728.
- [25] ADHI M, REGATIERI CV, BRANCHINI LA, ZHANG JY, ALWASSIA AA, DUKER JS. Analysis of the morphology and vascular layers of the choroid in retinitis pigmentosa using spectral-domain OCT [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2013, 44 (3) : 252-259.
- [26] MOSCHOS MM, CHATZIRALLI IP, VERRIOPOULOS G, TRIGLIANOS A, LADAS DS, BROUZAS D. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7 : 2073-2078.
- [27] WEN Y, KLEIN M, HOOD DC, BIRCH DG. Relationships among multifocal electroretinogram amplitude, visual field sensitivity, and SD-OCT receptor layer thicknesses in patients with retinitis pigmentosa [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (2) : 833-840.
- [28] LUPO S, GRENGA PL, VINGOLO EM. Fourier-domain optical coherence tomography and micropertometry findings in retinitis pigmentosa [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151 (1) : 106-111.
- [29] IRIYAMA A, YANAGI Y. Fundus autofluorescence and retinal structure as determined by spectral domain optical coherence tomography, and retinal function in retinitis pigmentosa [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250 (3) : 333-339.