

·综述·

脑血管疾病中眼底特征研究进展[☆]闵妍* 李子孝* 王拥军^{*◎}

【摘要】脑血管疾病作为全球的公共卫生问题,其发病率及死亡率呈持续上升趋势,给患者及社会造成了严重负担。眼底血管与脑血管具有相似的病理及生理学特征,同时也是唯一可在活体上观察到的微血管,为非侵入性评价脑微循环及脑功能提供了一个窗口。本文通过综述脑血管疾病中眼底特征的研究现状,总结了不同眼底特征在脑卒中发生及复发中的预测作用及其与脑小血管病发生的相关性,从而指导脑血管疾病的筛查及预防。

【关键词】眼底特征 眼底微血管 脑血管疾病 脑卒中 脑小血管病 脑微循环 脑功能

【中图分类号】R743;R770.4

【文献标识码】A

Research progress on characteristics of the fundus in cerebrovascular disease. MIN Yan, LI Zixiao, WANG Yongjun. Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University. Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China. Tel: 010-59978351.

【Abstract】 As a global public health problem, rising morbidity and mortality in cerebrovascular disease (CVD) poses a great burden on patients and society. The retina shares pathology and physiological properties with the brain. Retinal microvessels, the only microcirculation system observed in life, offer a "window" for the noninvasive evaluation of cerebral microcirculation and brain function. In this review, we present an overview of current literatures on the application of fundus imaging in the study of cerebrovascular disease, and summarize the predictive role of different fundus characteristics in the occurrence and recurrence of stroke and its correlation with the occurrence of cerebral small vessel diseases, so as to guide the screening and prevention of cerebrovascular disease.

【Key words】 Fundus characteristics Retinal microvessels Cerebrovascular disease Stroke Cerebral small vessel diseases Cerebral microcirculation Brain function

目前神经影像技术难以直接观察到大脑的微血管结构,且部分检查有创,价格昂贵,不适合人群的脑血管疾病筛查。视网膜血管与脑血管同源,具有相似的屏障与调节功能。现代的眼底成像技术可以无创地观察和量化眼底特征^[1],为预测神经系统退行性疾病、脑血管疾病^[2]、心血管疾病^[3]、慢性肾病^[4]等系统性疾病的发生提供了新的证据。越来越多的研究表明:眼底特征与传统的血管危险因素不同,有望成为脑血管疾病筛查与预防研究的新靶点^[5]。本文从眼底特征与眼底成像概述、眼底特征与卒中的相关性及眼

底特征与脑小血管病的相关性三个方面展开综述,总结脑血管疾病中眼底特征研究的现状及进展,从而指导临床的筛查与预防。

1 眼底特征与眼底成像概述

根据评价对象不同可以将眼底特征分为眼底结构特征和眼底功能特征。结构特征包括视网膜血管直径、视网膜病变(如动静脉交叉征、棉絮斑、硬性渗出、眼底出血、视盘水肿等)、视网膜纤维层厚度及视网膜血管网络参数等。功能特征包括视网膜的光敏感度、视网膜血流量和电活动等^[6]。

眼底成像中,从检眼镜发展而来的眼底照相技术能够全方面评价眼底结构特征,目前已经被广泛应用于眼底疾病及眼底特征的检测。随着技术进步,目前已开始有非散瞳、手持眼底成像仪及基于智能手机的眼底照相设备上市,并应用于卒中及糖尿病相关研究,为眼底筛查提供了便

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.04.007

[☆] 北京市自然科学基金(编号:Z200016);国家自然科学基金(编号:82171270,92046016)

^{*} 首都医科大学附属北京天坛医院,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心(北京 100070)

[◎] 通信作者(E-mail: yongjunwang@nrcnd.org.cn)

利^[7]。另外一种比较成熟的眼底结构成像方式是光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT),可以提供视网膜结构的高分辨率图像。目前被运用于血管直径研究的主要是频域OCT(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT),能够定量测量视网膜神经纤维层及其他亚层厚度,其轴向分辨率可达1~5 μm ^[8-9]。

不同于视网膜结构的静态成像模式,功能评价着重于眼底血流或者电活动。其中光学相干层析血管造影术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种基于OCT的最新成像方式,利用血管中的运动颗粒(如红细胞)引起OCT信号的变化,进而生成视网膜微循环的三维高分辨率血管图,主要用于评价视网膜毛细血管的灌注状态^[10]。视网膜电图(electroretinography, ERG)对视网膜神经感觉层及色素上皮电活动进行测量,提供了在光刺激下眼底神经元及非神经元的电活动信息^[11]。另外还有一些新兴的眼底动态功能测量方式,如激光扫描多普勒血流仪、激光散斑血流图及视网膜血氧计等,更加全面地反馈了眼底血管的生理特征^[12]。

2 眼底特征与卒中的相关性

2.1 眼底特征与卒中发生的相关性 研究表明眼底微血管特征以及及卒中危险因素相关的眼底病变与卒中发生显著相关。

2.1.1 眼底微血管特征与卒中发生的相关性 ONG等^[13]首次通过定量指标评价了眼底微血管各参数与卒中发生的关系,发现脑卒中患者视网膜动脉狭窄、动、静脉弯曲度增加,提示视网膜动脉直径改变对卒中发生的预测意义。随后一项Meta分析纳入了5项研究,提出视网膜动脉狭窄可能与卒中发生相关^[14]。最新研究发现,局灶性及普遍性的视网膜动脉狭窄是脑血管疾病及短暂性脑缺血发作的独立预测因素,同时二者能使急诊首诊脑血管疾病的比例分别增加5.5倍和2.6倍^[15]。在眼底静脉研究方面,社区动脉粥样硬化风险研究(Atherosclerosis Risk In Communities Study, ARIC)^[16]、心血管健康研究(Cardiovascular Health Study, CHS)^[17]、肥胖症与生活方式研究(Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study, AusDiab)^[18]、蓝山眼科研究(Blue Mountains Eye Study, BMES)^[19]、海狸坝眼研究(Beaver Dam Eye Study, BDES)^[20]及鹿特丹研究^[21]等众多队列研究均发现卒中的发生率及死亡率与视网膜小静脉增宽相关,而与眼底小动脉的管径变化无关。除此之外,视网膜血管口径能够预测长期脑血管疾病的预后,最新的meta分析显示视网

膜小动脉直径较小和视网膜小静脉直径较大的人群10年随访脑卒中的发病率较高^[22]。即使目前众多研究表明眼底微血管直径大小的改变与脑卒中的发生相关,但关于眼底动、静脉直径大小预测卒中的发生仍存在争议,需要进一步的研究证实。

2.1.2 血管性眼底病变与卒中发生的相关性 眼底血管与脑血管都属于高血压、糖尿病等全身系统性疾病病理作用的主要靶器官。目前众多研究发现,包括高血压及糖尿病在内的血管性视网膜病变与卒中的发生独立相关。因此对血管性视网膜病变的早期筛查,可能有助于降低卒中发生的风险^[23]。

高血压会损害视网膜、脉络膜和视神经的循环,从而影响眼睛的解剖及生理功能,导致高血压性视网膜病变^[24]。为了更好地对高血压视网膜病变进行分类,KEITH等^[25]开发了一种严重程度递增的分级系统,包括:①无,未发现眼底病变;②轻度,全身性或局灶性小动脉狭窄、动静脉交叉征、小动脉壁混浊(银丝或铜丝)或上述征象的综合征象;③中度,出血(斑点状或火焰状)、微动脉瘤、棉絮斑、硬性渗出或上述征象的综合征象;④重度,存在中度视网膜病变的征象,同时出现视盘肿胀,伴有严重的血压升高。早期ARIC社区人群研究发现,高血压性视网膜病变包括视网膜斑点状或火焰状出血、动脉瘤等中度高血压视网膜病变与临床卒中或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)定义的非临床卒中事件的发生相关^[16]。同时,该队列经过平均13年的随访发现,高血压视网膜病变可以预测卒中发生的长期风险,在高血压控制良好的人群中,患有高血压视网膜病变者相对于无高血压视网膜病变者发生卒中的风险增加^[26]。

糖尿病影响血管的自我调节,同样也会损害视网膜及视神经的微血管系统^[27]。国际上根据临床严重程度可以分为6期:1期,无异常;2~4期为非增殖性视网膜病变;5期为增殖性视网膜病变;6期为糖尿病性黄斑水肿^[28]。控制糖尿病患者心血管危险行动研究发现(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD),在Cox回归模型中控制潜在干扰因素后糖尿病视网膜病变与卒中的发生独立相关^[29]。基于676例尸检人群的研究发现,相比于无糖尿病性视网膜病变的人群,在诊断为糖尿病性视网膜病变的参与者中大脑深部梗死(大脑深部核团、基底节及丘脑等)的发生率增加^[30]。除了典型的眼底结构病变的相关研究,BETTERMANN等^[31]首次探讨了糖尿病患者眼底功能特征与脑血管功能之间的关系,发现与正常人相比,前驱糖尿病

和糖尿病患者的视网膜静脉反应性均显著减弱,脑血管的反应性也随之减弱,且这种改变可能预示着随后卒中的发生风险增加。

2.2 眼底特征与卒中亚型的相关性 ARIC研究发现动静脉交叉征与腔隙性脑梗死(lacunar infarcts, LI)的发生相关而与其它卒中亚型无关,有动静脉交叉征的患者LI的发病率较无动静脉交叉征的患者高2.82倍^[32]。另外,LI与其它多种视网膜动静脉改变有关,LI的患者会出现视网膜小动脉狭窄、视网膜小静脉增宽、视网膜血管弯曲度的改变等^[33]。

根据Toast分型,大动脉粥样硬化性、穿支动脉疾病性以及心源性卒中患者的视网膜微血管参数存在差异,在0.5~1.0视盘直径范围内平均静脉直径 $>82.23\ \mu\text{m}$ 可能预测大动脉粥样硬化性卒中的发生^[34]。除此之外,在健康人群中,与正常受试者相比,存在颈动脉狭窄的受试者视网膜中央静脉管径(central retinal vein equivalent, CRVE)更宽^[35],视网膜纤维层厚度(retinal nerve fiber layer, RNFL)更薄^[36]。进一步研究发现,视网膜中央动脉管径(central retinal artery equivalent, CRAE)降低、CRVE增加是颈动脉狭窄性卒中发生的危险因素,二者对颈动脉狭窄患者卒中的发生有一定的预测价值^[37]。但是目前大多数相关研究的主观性较强,可靠性较差,需要更精确的研究进行证实。

2.3 眼底特征与卒中复发的相关性 国内卓缘圆等^[38]研究发现当卒中患者出现眼底小静脉分支角度缩小以及动静脉比值减小时,卒中复发风险增高,提出涉及眼底特征的风险预测模型可能提高预测卒中复发的准确性。由于眼底血管的特异性,眼底动脉硬化在一定程度上可直接反映脑部甚至全身动脉病变的情况,因此王竞男等^[39]推测,眼底动脉硬化表现是卒中复发的危险因素,眼底照相观察眼底动脉硬化程度可作为预测卒中复发的一个全新方式,然而这一点仍然需要临床研究进一步佐证。

3 眼底特征与脑小血管病的相关性

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是由于各种病因影响脑组织基本血液供应单位,包括小动脉、穿支、毛细血管和小静脉等组成的一组综合征,由临床、影像学和病理学三部分组成。目前很多研究均表明眼底病变与脑小血管病的发生及发展存在一定的相关性。

3.1 脑白质病变(white matter hyperintensities, WMHs) 脑白质病变是最常见的脑小血管病的亚型,目前普遍认为严重的脑室旁的脑白质病变预示了认知功能障碍和血管性痴呆的发生,因此对脑白质病变的早期筛查及诊断意义重

大。研究表明,视网膜静脉弯曲度增加、视网膜动静脉分形维度增加与深部白质高信号体积增大有关,视网膜静脉直径的增加与脑室周围白质高信号的体积增加有关^[40],且眼底动静脉直径的改变可能先于脑白质病变的发展^[41],这意味着眼底成像可作为脑白质病变的早期筛查工具。另外,JI等^[42],CRAE变小是室旁WMHs发生的危险因素,而CRVE增加是深部WMHs发生的危险因素,进一步揭示不同脑区WMHs的发病机制可能不同。

3.2 脑微出血 在年龄性别调整模型中,CRAE变小,CRVE变大,小动脉分形维数变小与多发性脑微出血的发生相关^[43]。QIU等^[44]发现,同时具有 ≥ 2 个视网膜微血管征象(包括局灶性小动脉狭窄、动静脉交叉征、视网膜斑点出血、微动脉瘤、软渗出物,以及与糖尿病视网膜病变相关的晚期视网膜病变)使深部脑微出血的发生率增加3倍,但这种视网膜病变与脑叶的微出血无关,意味着不同位置的脑微出血其发生机制可能不同。

3.3 血管周围间隙扩大 鹿特丹有研究发现,CRAE变小和CRVE变大与半卵圆中心和海马区的血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVS)发生相关,但与基底节区EPVS发生无关^[45],然而,此研究对象为健康人群,并且只研究了视网膜微血管的直径,没有进一步分析视网膜病变如动静脉交叉、血管瘤等与EPVS的相关性。基于这项不足,黄宽宽等^[46]对短暂性脑缺血发作和轻型卒中患者基底节区和半卵圆中心的EPVS进行了研究,发现动静脉交叉征出现比例越高,眼底动脉硬化程度越严重,CRAE越小,EPVS的数量越多,而眼底渗出、血管瘤的出现比例与EPVS的数量无相关性。同样,HERNÁNDEZ-DÍAZ等^[47]也发现,视网膜病变的严重程度与EPVS的等级相关,然而该研究并未区分基底节、半卵圆中心及放射冠等部位的EPVS。

3.4 CSVD的总MRI负荷 “CSVD的总MRI负荷”是近年来由KLARENBECK等^[48]提出的新的测量指标,将CSVD在MRI上的不同表现组合在一起进行综合评估。研究发现,在调整年龄、高血压及糖尿病病程后,进一步的多元线性回归分析显示,视网膜动静脉比值是CSVD总评分的独立相关因素,指出CSVD总MRI负荷相比于单一的CSVD相关MRI指标能够更加全面并且准确地评估脑微血管的病变程度^[49]。最新研究发现,除了视网膜管径与CSVD总负荷存在相关性,在缺血性脑卒中或短暂脑缺血发作的患者中,基于Keith-Wagener-Barker分级系统的视网膜病变与总CSVD评分独立相关^[50]。这意味着眼底特征可能指导高危CSVD人群的筛查及进一步诊断。

眼底成像作为一种非侵入性的检查手段,提供了有关脑微血管系统和神经元结构的独特信息,成为互补于传统神经影像技术的筛查方法。目前的研究发现视网膜动静脉直径、视网膜病变等在脑卒中发生、结局及脑小血管病发生中的预测作用。但由于目前的相关研究主观性较强,缺乏大数据支持,许多研究结果仍存在分歧。同时,眼底特征与脑血管疾病相关的病理生理机制尚不清楚。随着人工智能和其它技术的迅速应用,视网膜眼底成像和分析技术存在广阔的发展空间,其发展将加深人们对视网膜与脑微循环的认识,有助于筛查及预防脑血管疾病。

参 考 文 献

- [1] KEANE P A, SADDI S R. Retinal imaging in the twenty-first century: state of the art and future directions[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12): 2489-2500.
- [2] CHEUNG C Y, IKRAM M K, CHEN C, et al. Imaging retina to study dementia and stroke[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 89-107.
- [3] CHEUNG C Y, XU D, CHENG C Y, et al. A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(6): 498-508.
- [4] ARONOV M, ALLON R, STAVE D, et al. Retinal Vascular Signs as Screening and Prognostic Factors for Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(7): 665.
- [5] WANG J, LENG F, LI Z, et al. Retinal vascular abnormalities and their associations with cardiovascular and cerebrovascular diseases: a Study in rural southwestern Harbin, China[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 136.
- [6] KASHANI A H, ASANAD S, CHAN J W, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100938.
- [7] RODENBECK S J, MACKAY D D. Examining the ocular fundus in neurology[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(1): 105-110.
- [8] ASANAD S, ROSS-CISNEROS F N, BARRON E, et al. The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer's dementia: A histopathological study in severe disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 775-783.
- [9] ASANAD S, ROSS-CISNEROS F N, NASSISI M, et al. The Retina in Alzheimer's Disease: Histomorphometric Analysis of an Ophthalmologic Biomarker[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(5): 1491-1500.
- [10] BORRELLI E, SARRAF D, FREUND K B, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 67: 30-55.
- [11] FROST S, KANAGASINGAM Y, SOHRABI H, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(2): e233.
- [12] NEWMAN A R, ANDREW N H, CASSON R J. Review of paediatric retinal microvascular changes as a predictor of cardiovascular disease[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(1): 33-44.
- [13] ONG Y T, DE SILVA D A, CHEUNG C Y, et al. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2121-2127.
- [14] WU H Q, WU H, SHI L L, et al. The association between retinal vasculature changes and stroke: a literature review and Meta-analysis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(1): 109-114.
- [15] VUONG L N, THULASI P, BIOUSSE V, et al. Ocular fundus photography of patients with focal neurologic deficits in an emergency department[J]. *Neurology*, 2015, 85(3): 256-262.
- [16] WONG T Y, KLEIN R, COUPER D J, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9288): 1134-1140.
- [17] WONG T Y, KAMINENI A, KLEIN R, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the Cardiovascular Health Study[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(21): 2388-2394.
- [18] TIKELLIS G, WANG J J, TAPP R, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2263-2271.
- [19] MITCHELL P, WANG J J, WONG T Y, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality[J]. *Neurology*, 2005, 65(7): 1005-1009.
- [20] WONG T Y, KLEIN R, NIETO F J, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(5): 933-940.
- [21] IKRAM M K, DE JONG F J, BOS M J, et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study[J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1339-1343.
- [22] GUO S, YIN S, TSE G, et al. Association Between Caliber of Retinal Vessels and Cardiovascular Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(4): 16.
- [23] CHEN X, LIU L, LIU M, et al. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Stroke Among Hypertensive Adults in China[J]. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(9): 28.
- [24] WONG T Y, MITCHELL P. Hypertensive retinopathy[J]. N Engl J Med, 2004, 351(22): 2310–2317.
- [25] KEITH N M, WAGENER H P, BARKER N W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis [J]. Am J Med Sci, 1974, 268(6): 336–345.
- [26] ONG Y T, WONG T Y, KLEIN R, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke[J]. Hypertension, 2013, 62(4): 706–711.
- [27] WALTON O B 4TH, GAROON R B, WENG C Y, et al. Evaluation of Automated Tele-retinal Screening Program for Diabetic Retinopathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(2): 204–209.
- [28] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy [J]. Lancet, 2010, 376(9735): 124–136.
- [29] WONG K H, HU K, PETERSON C, et al. Diabetic Retinopathy and Risk of Stroke: A Secondary Analysis of the ACCORD Eye Study[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3733–3736.
- [30] LEE C S, LARSON E B, GIBBONS L E, et al. Adult Changes in Thought (ACT) Study. Ophthalmology-Based Neuropathology Risk Factors: Diabetic Retinopathy is Associated with Deep Microinfarcts in a Community-Based Autopsy Study[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 68(2): 647–655.
- [31] BETTERMANN K, SLOCOMBI J, SHIVKUMAR V, et al. Impaired Retinal Vasoreactivity: An Early Marker of Stroke Risk in Diabetes[J]. Neuroimaging, 2017, 27(1): 78–84.
- [32] CHEUNG N, MOSLEY T, ISLAM A, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study[J]. Brain, 2010, 133(Pt7): 1987–1993.
- [33] DUMITRASCU O M, DEMAERSCHALK B M, SANCHEZ C V, et al. Retinal microvascular abnormalities as surrogate markers of cerebrovascular ischemic disease: a meta-analysis[J]. Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1960–1968.
- [34] ZHAO Y, YANG B, XU A D, et al. Retinal Microvascular Changes in Subtypes of Ischemic Stroke[J]. Front Neurol, 2021, 11: 619554.
- [35] RHEE E J, CHUNG P W, WONG T Y, et al. Relationship of retinal vascular caliber variation with intracranial arterial stenosis[J]. Microvasc Res, 2016, 108: 64–68.
- [36] WANG D, LI Y, ZHOU Y, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and retinal nerve fiber layer thickness. A community-based, observational study[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177277.
- [37] 赵露, 谢国丽, 王佳琳, 等. 视网膜血管管径与颈动脉狭窄患者脑梗死发生的相关性分析[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4): 387–390.
- [38] ZHUO Y, YU H, YANG Z, et al. Prediction Factors of Recurrent Stroke among Chinese Adults Using Retinal Vasculature Characteristics[J]. Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(4): 679–685.
- [39] 王竞男, 曹利民, 李红琴, 等. 眼底动脉硬化与脑梗死复发的关系研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(7): 545–548.
- [40] VAN DE KREEKE J A, NGUYEN H T, KONIJNENBERG E, et al. Retinal and Cerebral Microvasculopathy: Relationships and Their Genetic Contributions[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 5025–5031.
- [41] MUTLU U, CREMERS L G, DE GROOT M, et al. Retinal microvasculature and white matter microstructure: The Rotterdam Study[J]. Neurology, 2016, 87(10): 1003–1010.
- [42] JI X T, CAI Y, QIU B S, et al. Correlation of vasogenic white matter lesions and retinal vascular network parameters[J]. Chin J Natl Med, 2019, 99(9): 658–663.
- [43] HILAL S, ONG Y T, CHEUNG C Y, et al. Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease[J]. Neurosci Lett, 2014, 577: 95–100.
- [44] QIU C, DING J, SIGURDSSON S, et al. Differential associations between retinal signs and CMBs by location: The AGES-Reykjavik Study[J]. Neurology, 2018, 90(2): e142–e148.
- [45] MUTLU U, ADAMS H H, HOFMAN A, et al. Retinal Microvascular Calibers Are Associated With Enlarged Perivascular Spaces in the Brain[J]. Stroke, 2016, 47(5): 1374–1376.
- [46] 黄宽宽, 张敏, 潘婷, 等. 短暂性脑缺血发作和轻型卒中患者血管周围间隙扩大和眼底血管病变的相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(4): 282–290.
- [47] HERNANDEZ-DIAZ Z M, PENA-SANCHEZ M, GONZALEZ-QUEVEDO MONTEAGUDO A, et al. Cerebral small vessel disease associated with subclinical vascular damage indicators in asymptomatic hypertensive patients[J]. Behav Sci(Basel), 2019, 9(9): 91.
- [48] KLARENBEK P, VAN OOSTENBRUGGE R J, ROUHI R P, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2013, 44(11): 2995–2999.
- [49] HUANG K K, HUANG S, YUN W W, et al. Correlation between total cerebral small vessel disease score and retinal vessel diameters in patients with mild stroke[J]. Chin J Natl Med, 2021, 101(1): 62–67.
- [50] SHU L, LIANG J, XUN W, et al. Prediction for the Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease With Retinal Microvascular Abnormalities in Ischemic Stroke/TIA Patients[J]. Front Neurol, 2020, 11: 268.

(收稿日期: 2021-11-04)

(责任编辑: 李立)