

烟雾病患者视神经纤维层厚度变化及其相关因素分析

曹水琴^{1,2}, 胡晓涵³, 郝方斌⁴, 郭青^{1,2}, 丁然^{1,2}, 李慧^{1,2}, 陈丽丽^{1,2}, 张丽丽^{1,2}, 梁歌^{3*}

¹解放军总医院第五医学中心眼科, 北京 100071; ²解放军总医院眼科医学部, 北京 100039; ³火箭军特色医学中心眼科, 北京 100088; ⁴解放军总医院第五医学中心神经外科, 北京 100071

[中图分类号] R743 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1761.2025.0423

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 曹水琴, 胡晓涵, 郝方斌, 等. 烟雾病患者视神经纤维层厚度变化及其相关因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 855-861.

[收稿日期] 2024-11-04

[录用日期] 2024-12-16

[上线日期] 2025-04-23

[摘要] **目的** 探讨烟雾病(MMD)患者视神经纤维层厚度变化特点及相关危险因素。**方法** 回顾性选取2016年5月—2023年12月解放军总医院第五医学中心神经外科收治的6~65岁MMD患者150例(150眼)为观察组, 以及该院眼科门诊年龄匹配的健康志愿者150名(150眼)为对照组; 并将两组分为儿童亚组(≤ 18 岁)、青年亚组(18~40岁)和中年亚组(40~65岁)。采用光相断层扫描测量4个方位的视盘周围视网膜神经纤维层(pRNFL)厚度, 即pRNFL上方(pRNFL-Sup)、下方(pRNFL-Inf)、鼻侧(pRNFL-Nas)、颞侧(pRNFL-Tmp)及平均(pRNFL-Avg)厚度值。比较两组一般资料和pRNFL厚度。采用单因素和多因素logistic回归分析MMD患者pRNFL变薄的危险因素。按照7:3的比例将两组随机分为训练集($n=210$)与验证集($n=90$), 基于logistic回归分析结果构建MMD患者pRNFL变薄的预测模型。采用受试者操作特征曲线下面积(AUC)评估预测模型的效能, 决策曲线评估预测模型的临床获益情况。**结果** 与对照组比较, MMD组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup、pRNFL-Tmp、pRNFL-Inf厚度值均较低($P<0.05$ 或 $P<0.001$), 而pRNFL-Nas厚度值差异无统计学意义($P>0.05$); MMD儿童亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Inf厚度值较低($P<0.05$); MMD青年亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup厚度值较低($P<0.001$ 或 $P<0.05$); MMD中年亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup、pRNFL-Inf、pRNFL-Tmp厚度值较低($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。多因素logistic回归分析结果显示, 视野异常、病程、脑血管累及数是pRNFL变薄的独立危险因素($OR=15.28$, 95%CI 2.95~79.10; $OR=1.11$, 95%CI 1.05~1.18; $OR=1.49$, 95%CI 1.01~2.22)。构建的MMD患者pRNFL变薄的预测模型在训练集和验证集的AUC分别为0.94(95%CI 0.91~0.97)、0.95(95%CI 0.91~0.99); 决策曲线分析显示预测模型具有良好的临床净获益。**结论** MMD患者pRNFL存在变薄迹象; 视野异常、病程、脑血管累及数是MMD患者pRNFL变薄的独立危险因素。

[关键词] 烟雾病; 神经纤维层厚度; 视盘周围视网膜神经纤维层; 光相断层扫描; 铃木分期

Analysis of thickness changes in peripapillary retinal nerve fiber layer and associated risk factors in patients with Moyamoya disease

Cao Shui-Qin^{1,2}, Hu Xiao-Han³, Hao Fang-Bing⁴, Guo Qing^{1,2}, Ding Ran^{1,2}, Li Hui^{1,2}, Chen Li-Li^{1,2}, Zhang Li-Li^{1,2}, Liang Ge^{3*}

¹Department of Ophthalmology, ²Department of Neurosurgery, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China

²Senior Department of Ophthalmology, PLA General Hospital, Beijing 100039, China

³Department of Ophthalmology, PLA Rocket Force Medical Center, Beijing 100088, China

*Corresponding author, E-mail: liangge01@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of thickness changes in peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and identify related risk factors in patients with Moyamoya disease (MMD). **Methods** A retrospective study was conducted on 150 MMD patients (150 eyes) aged 6–65 years admitted to the Neurosurgery Department of the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital from May 2016 to December 2023 (observation group), and 150 age-matched healthy volunteers (150 eyes) from the hospital's ophthalmology outpatient department (control group). Both groups were subdivided into pediatric

[作者简介] 曹水琴, 医学硕士, 主要从事白内障等眼科疾病的相关研究

[通信作者] 梁歌, E-mail: liangge01@126.com

(≤ 18 years), young adult (18–40 years), and middle-aged (40–65 years) subgroups. The pRNFL thickness in four quadrants was measured by optical coherence tomography (OCT): superior (pRNFL-Sup), inferior (pRNFL-Inf), nasal (pRNFL-Nas), temporal (pRNFL-Tmp), and average thickness (pRNFL-Avg). General clinical data and pRNFL thickness were compared between two groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify risk factors for pRNFL thinning in MMD patients. The cohort was randomly divided into training ($n=210$) and validation ($n=90$) sets at a 7:3 ratio. A predictive model for pRNFL thinning in MMD patients was constructed based on logistic regression results. Model performance was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), and clinical utility was assessed via decision curve analysis. **Results** Compared with control group, MMD patients exhibited significantly reduced pRNFL-Avg, pRNFL-Sup, pRNFL-Tmp, and pRNFL-Inf thickness ($P<0.05$ or $P<0.001$), while pRNFL-Nas showed no significant difference ($P>0.05$). In the pediatric subgroup, pRNFL-Avg and pRNFL-Inf were thinner ($P<0.05$). In the young adult subgroup, pRNFL-Avg and pRNFL-Sup were reduced ($P<0.001$ or $P<0.05$). In the middle-aged subgroup, pRNFL-Avg, pRNFL-Sup, pRNFL-Inf, and pRNFL-Tmp were all thinner ($P<0.05$ or $P<0.001$). Multivariate logistic regression identified visual field defects ($OR=15.28$, 95%CI 2.95-79.10), disease duration ($OR=1.11$, 95%CI 1.05-1.18), and the number of involved cerebral vessels ($OR=1.49$, 95%CI 1.01-2.22) as independent risk factors for pRNFL thinning. The predictive model achieved AUC of 0.94 (95%CI 0.91-0.97) and 0.95 (95%CI 0.91-0.99) in the training and validation sets, respectively. Decision curve analysis confirmed the model's favorable clinical net benefit. **Conclusion** Thinning of pRNFL was observed in Moyamoya disease patients with visual field defects, disease duration, and cerebral vascular involvement identified as independent risk factors for pRNFL atrophy.

[Key words] Moyamoya disease; retinal nerve fiber layer thickness; peripapillary retinal nerve fiber layer; optical coherence tomography; Suzuki staging

烟雾病(Moyamoya disease, MMD)是一类因Wills环慢性自发性闭塞引起的脑血管病变,可引起脑卒中、症状性癫痫及蛛网膜下腔、脑室等部位出血;眼部可表现为一过性黑矇、视野缺损、视力下降甚至失明,严重影响患者生存质量和生命安全。该病多见于东亚国家(如韩国、日本和中国等),欧美国家的发病率约为东亚国家的 $1/10^{[1]}$ 。2004年一项调查显示,日本MMD发病率为 $0.54/10$ 万,患病率为 $6.03/10$ 万。一项流行病学调查结果显示,2000—2007年南京市MMD患病率为 $3.92/10$ 万 $^{[2]}$;一项全国性调查显示,2016—2018年我国MMD年发病率为 $1.14/10$ 万,其中2018年比2016年增长约2倍 $^{[3]}$ 。

视乳头作为“大脑的可视化窗口”,可通过光相干断层扫描(optic coherence tomography, OCT)直观检测,而视盘周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)厚度与全身性疾病的相关研究是当下热点 $^{[4-5]}$ 。例如,脑卒中、帕金森病等相关研究显示,pRNFL可作为多种神经系统疾病的预测指标 $^{[6-7]}$;但MMD与pRNFL的相关研究很少。本文通过观察MMD患者pRNFL厚度与健康人群的差异,探究MMD患者pRNFL异常的相关影响因素,以期MMD的早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性病例对照研究。选取2016年5月—2023年12月解放军总医院第五医学中心神经外科收治的MMD患者150例(150眼);所有患者入组前接受脑部磁共振成像(magnetic

resonance imaging, MRI)检查[包括磁共振血管造影(MRA)],均符合日本厚生省自发性Wills环闭塞症病理和治疗研究委员会2012年修订的MMD诊断标准 $^{[8]}$ 。另选取该中心眼科门诊年龄匹配的150名健康志愿者(150眼)为对照组。两组纳入眼均为单眼劣势眼。MMD组男72例,女78例,年龄 $6\sim 65(38.8\pm 14.7)$ 岁;对照组男70例,女80例,年龄 $6\sim 65(35.3\pm 15.5)$ 岁。基于MMD呈现儿童和青年两个发病高峰期 $^{[7]}$,将两组根据年龄划分为儿童亚组(≤ 18 岁)、青年亚组(18~40岁)、中年亚组(40~65岁)。

纳入标准: (1)数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或脑MRI显示颅内动脉末端和(或)大脑前、中动脉近端部分狭窄或闭塞。(2)DSA显示动脉期闭塞或狭窄病变周围有异常血管网;MRA显示基底神经节的血管网络异常;当MRI显示上基底神经节有 ≥ 2 个可见的流动空洞时,可认为存在血管网络异常。(3)病变呈双侧性改变。(4)有首发症状(包括神经系统及视觉症状)。

排除标准: (1)除MMD以外其他神经系统疾病及已知的伴随综合征(如脑膜炎、退行性神经疾病、脑肿瘤、免疫相关疾病、唐氏综合征、神经纤维瘤病等)及头部放射线接触史;患有严重肝、肾、心血管功能异常,脑梗死及脑出血等其他全身性疾病;(2)眼科相关疾病包括糖尿病视网膜病变、青光眼视神经病变、高度近视($\geq 6D$)等原因导致视神经变薄;(3)屈光介质差(如角膜白斑或严重白内障等)妨碍高质量成像;(4)无法散瞳或对所用药物(如散瞳药复方托吡卡胺滴眼液)过敏;(5)依从性差。本

研究获解放军总医院医学伦理委员会审批(KY-2024-4-65-1)。

1.2 方法

1.2.1 病史询问及查体 收集两组的一般资料,包括姓名、性别、年龄、既往史等临床资料。所有受试者均由固定的眼科医师进行详细的眼科检查,包括采用国际E标准视力表(温州新康医学科技有限公司),综合验光仪(日本Topcon公司)检查获得最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)并转化为LogMAR视力记录;使用裂隙灯显微镜(日本Topcon公司)检查眼前节,散瞳前动态视野计(瑞士Octopus公司)行视野检查;复方托吡卡胺滴眼液(沈阳兴齐眼药股份有限公司)充分散瞳后,用90D前置镜行眼底检查,非接触眼压计(日本Topcon公司)测量眼压。

1.2.2 OCT检查 所有受试者均进行充分散瞳检查(瞳孔散大至 >5 mm),由同一眼科医师进行双眼OCT(3D Oct-1000Mk2,日本Topcon公司)检查。暗室环境,受试者端坐取合适坐姿,检查人员调整下颌托至合适位置,嘱被检查者检测眼注视固视点。在OCT检查模式中选择RNFL扫描方式,采取以视盘中间为中心(视盘周围 $256\text{ mm}\times 256\text{ mm}$ 三维断层扫描)的环形扫描,取得 $12\text{ mm}\times 9\text{ mm}$ 范围神经纤维层的绝对值,双眼检测并同时分析,保存图像。通过机器自带的计算机图像分析软件进行自动分析,得到各项经过分析后的指标值。确定所有扫描结果的分割是否正确,并手动纠正错误。所有图像符合Oscar-IB标准。图像质量均在40 dB以上,且图片无断层现象。

1.2.3 观察指标 (1)基线资料:包括性别、年龄、病程、视觉症状、高血压、家族遗传史。(2)临床指标:LogMAR(BCVA)、铃木分期、脑血管累及数,通过OCT测量pRNFL的4个方位[即pRNFL上方(pRNFL-superior, pRNFL-Sup)、pRNFL下方(pRNFL-inferior, pRNFL-Inf)、pRNFL鼻侧(pRNFL-nasal, pRNFL-Nas)、pRNFL颞侧(pRNFL-temporal, pRNFL-Tmp)]及平均pRNFL(pRNFL-average, pRNFL-Avg)的厚度值。

通过综合验光仪测得最佳矫正视力(BCVA),即小数视力,再转化为 $\text{LogMAR}=\lg(1/\text{小数视力})$ 。视觉症状包括视力下降、视野异常、黑朦、复视。铃木分期参照日本学者铃木(Suzuki)提出的MMD分期方案^[9](附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1761.2025.0423FJ>)。

1.3 MMD患者pRNFL变薄预测模型的构建与评估 比较两组一般资料和pRNFL的差异。采用单因素和多因素logistic回归分析MMD患者pRNFL变薄的危险因素。基于logistic回归分析结果构建MMD患

者pRNFL变薄的预测模型。采用随机数字表法按照7:3的比例将两组300例分为训练集($n=210$)和验证集($n=90$)。使用训练集数据进行MMD预测模型的构建,采用验证集数据对该预测模型进行评估。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)以评估该预测模型的预测效能,绘制决策曲线(decision curve analysis, DCA)和校准曲线评估该预测模型的临床获益情况及拟合度。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料采用Kolmogorov-Smirnova检验验证正态性分布,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。相关因素分析采用logistic回归方法,Origin 2021制作相关性分析图。均进行双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和pRNFL厚度比较 两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。与对照组比较,MMD组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup、pRNFL-Inf、pRNFL-Tmp厚度值均较低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.001$);而pRNFL-Nas厚度值差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 MMD不同年龄亚组与对照组pRNFL厚度比较 与儿童对照亚组比较,MMD儿童亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Inf厚度值较低[(90.69 ± 22.42) μm vs. (127.14 ± 19.74) μm , (98.46 ± 38.25) μm vs. (135.14 ± 16.25) μm , $P<0.05$],pRNFL-Sup、pRNFL-Nas、pRNFL-Tmp MMD厚度值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

与青年对照亚组比较,MMD青年亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup厚度值较低[(102.95 ± 14.66) μm vs. (125.00 ± 14.54) μm , $P<0.001$];(121.71 ± 19.01) μm vs. (133.68 ± 13.33) μm , $P<0.05$];pRNFL-Inf、pRNFL-Nas和pRNFL-Tmp厚度值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

与中年对照亚组比较,MMD中年亚组pRNFL-Avg、pRNFL-Sup、pRNFL-Inf、pRNFL-Tmp厚度值较低[(96.81 ± 15.97) μm vs. (123.08 ± 16.56) μm , (114.24 ± 23.79) μm vs. (131.38 ± 14.06) μm , (112.26 ± 30.05) μm vs. (130.42 ± 11.74) μm , (72.69 ± 19.15) μm vs. (82.96 ± 12.10) μm , $P<0.05$ 或 $P<0.001$];pRNFL-Nas比较差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 MMD患者pRNFL-Avg厚度及其变薄的相关因素分析

2.3.1 各因素间的相关性分析 Spearman相关分析

表1 烟雾病(MMD)组与对照组一般资料比较

Tab.1 Comparison of basic data between MMD group and control group

指标	全部(n=300)	对照组(n=150)	MMD组(n=150)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	39.0(24.0, 55.0)	38.0(29.0, 47.0)	40.0(31.0, 50.0)	-1.58	0.115
年龄分组[例(%)]				0.23	0.891
儿童组(≤18岁)	50(16.6)	26(17.3)	24(16.0)		
青年组(18~40岁)	110(36.7)	56(37.3)	54(36.0)		
中年组(40~65岁)	140(46.7)	68(45.3)	72(48.0)		
性别[例(%)]				0.85	0.356
男	142(47.3)	70(46.7)	72(48.0)		
女	158(52.7)	80(53.3)	78(52.0)		
眼轴(mm, $\bar{x}\pm s$)	23.98±0.67	24.07±0.55	23.94±0.71	-0.65	0.520
屈光度(D, $\bar{x}\pm s$)	0.13±1.71	-0.29±1.60	0.08±1.76	0.78	0.440

对照组为健康志愿者

表2 烟雾病(MMD)组与对照组pRNFL厚度比较(μm , $\bar{x}\pm s$)Tab.2 Comparison of the thickness of pRNFL between MMD group and control group (μm , $\bar{x}\pm s$)

指标	对照组(n=150)	MMD组(n=150)	t	P
pRNFL-Avg	124.38±16.00	98.35±16.70	-7.521	<0.001
pRNFL-Sup	132.16±13.06	116.59±24.00	-4.136	<0.001
pRNFL-Inf	130.92±12.67	116.54±30.71	-2.488	0.013
pRNFL-Nas	87.22±14.94	84.95±24.06	-0.934	0.350
pRNFL-Tmp	84.04±12.84	73.67±19.13	-3.590	<0.001

对照组为健康志愿者; pRNFL. 视盘周围视网膜神经纤维层; Avg. 平均; Sup. 上方; Inf. 下方; Nas. 鼻侧; Tmp. 颞侧

结果显示, MMD患者pRNFL-Avg与年龄($r=-0.24$,

$P<0.001$)、病程($r=-0.76$, $P<0.001$)、LogMAR(BCVA) ($r=-0.50$, $P<0.001$)、铃木分期($r=-0.69$, $P<0.001$)、脑血管累及数($r=-0.69$, $P<0.001$)、家族遗传史($r=-0.21$, $P<0.001$)、高血压病($r=-0.42$, $P<0.001$)、视觉症状($r=-0.70$, $P<0.001$)、视野异常($r=-0.69$, $P<0.001$)、黑矇($r=-0.18$, $P=0.002$)、复视($r=-0.16$, $P=0.004$)、视力下降($r=-0.51$, $P<0.001$)、视神经变薄($r=-0.74$, $P<0.001$)呈负相关。

MMD患者视神经变薄与年龄($r=0.1$, $P=0.072$)、病程($r=0.78$, $P<0.001$)、LogMAR(BCVA) ($r=0.51$, $P<0.001$)、铃木分期($r=0.71$, $P<0.001$)、脑血管累及数($r=0.73$, $P<0.001$)、家族遗传史($r=0.19$, $P=0.001$)、高血压($r=0.44$, $P<0.001$)病、视觉症状($r=0.76$,

表3 烟雾病(MMD)不同年龄亚组与对照组pRNFL厚度比较(μm , $\bar{x}\pm s$)Tab.3 Comparison of the thickness of pRNFL between MMD sub-group and control group (μm , $\bar{x}\pm s$)

指标	对照组			MMD组		
	儿童亚组(n=26)	青年亚组(n=56)	中年亚组(n=68)	儿童亚组(n=24)	青年亚组(n=54)	中年亚组(n=72)
pRNFL-Avg	127.14±19.74	125.00±14.54	123.08±16.56	90.69±22.42**	102.95±14.66***	96.81±15.97***
pRNFL-Sup	130.71±9.46	133.68±13.33	131.38±14.06	110.92±35.81	121.71±19.01*	114.24±23.79**
pRNFL-Inf	135.14±16.25	130.00±12.83	130.42±11.74	98.46±38.25*	128.34±24.81	112.26±30.05*
pRNFL-Nas	87.29±14.66	91.26±17.66	84.00±12.30	80.69±25.93	85.95±22.26	85.26±25.17
pRNFL-Tmp	87.43±14.99	84.16±13.43	82.96±12.10	72.92±23.10	75.29±18.14	72.69±19.15*

对照组为健康志愿者; pRNFL. 视盘周围视网膜神经纤维层; Avg. 平均; Sup. 上方; Inf. 下方; Nas. 鼻侧; Tmp. 颞侧; 与对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

$P<0.001$)、视野异常($r=0.75$, $P<0.001$)、黑矇($r=0.14$, $P=0.012$)、复视($r=0.16$, $P=0.007$)、视力下降($r=0.50$, $P<0.001$)均呈正相关(附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1761.2025.0423FJ>)。

2.3.2 MMD患者pRNFL变薄危险因素的logistic回归分析 纳入MMD患者的年龄、病程、高血压、家族遗传史、铃木分期、脑血管累及数、视野异常、黑矇、复视、视力下降构建logistic回归方程。单因

素回归分析结果显示, 高血压病、家族遗传史、视野异常、黑矇、复视、视力下降、病程、铃木分期、脑血管累及数均是pRNFL变薄的危险因素[(OR=7.80, 95%CI 4.42~13.76)(OR=4.38, 95%CI 1.74~11.01)(OR=82.73, 95%CI 33.49~204.36)(OR=4.82, 95%CI 1.25~18.55)(OR=10.74, 95%CI 1.28~90.44)(OR=17.63, 95%CI 8.19~37.93)(OR=1.26, 95%CI 1.20~1.32)(OR=2.64, 95%CI 2.17~3.21)(OR=2.55, 95%CI 2.10~3.09)]。多因

素 logistic 回归分析结果显示, 视野异常、病程、脑血管累及数是 MMD 患者 pRNFL 变薄的独立危险因素 (OR=15.28, 95%CI 2.95~79.10; OR=1.11, 95%CI 1.05~1.18; OR=1.49, 95%CI 1.01~2.22)(图 1)。

2.3.3 基于 logistic 回归分析结果构建 MMD 患者 pRNFL 变薄的预测模型 按照 7:3 的比例将患者随机分为训练集(n=210)与验证集(n=90), 两组数据均衡性检验均显示差异无统计学意义(附表 2, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1761.2025.0423FJ>); 基于 logistic 回归分析结果和机器学习分类器构建 MMD 患者 pRNFL 变薄的预测模型。

利用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, 训练集 (X-Squared=6.266, DF=8, P=0.617)(图 2A)及验证集 (X-Squared=5.369, DF=8, P=0.717)(图 2B), 提示预测模型拟合度良好。

基于临床特征构建的预测模型在训练集中的 AUC 为 0.94(95%CI 0.91~0.97), 验证集中的 AUC 为 0.95(95%CI 0.91~0.99)(图 3A, 附表 3, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1761.2025.0423FJ>)。训练集(图 3B)和验证集(图 3C)DCA 曲线分析显示, 模型具有良好的临床净获益。

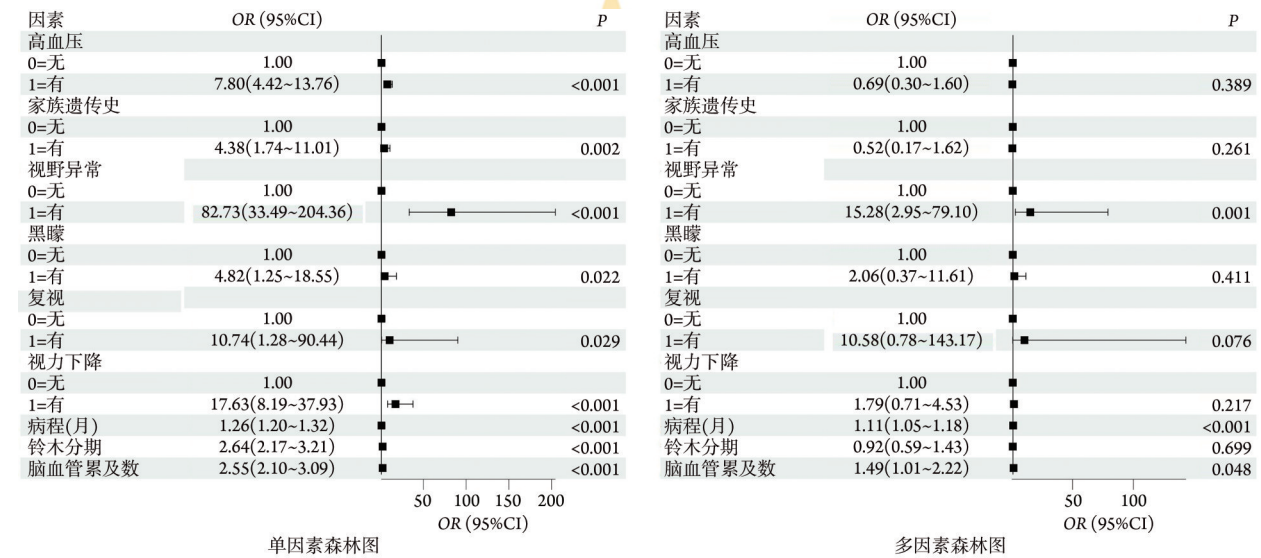


图 1 烟雾病(MMD)患者视神经变薄危险因素的单因素及多因素森林图

Fig.1 Single and multi factor forest map for thinning of the optic nerve in patients with Moyamoya disease

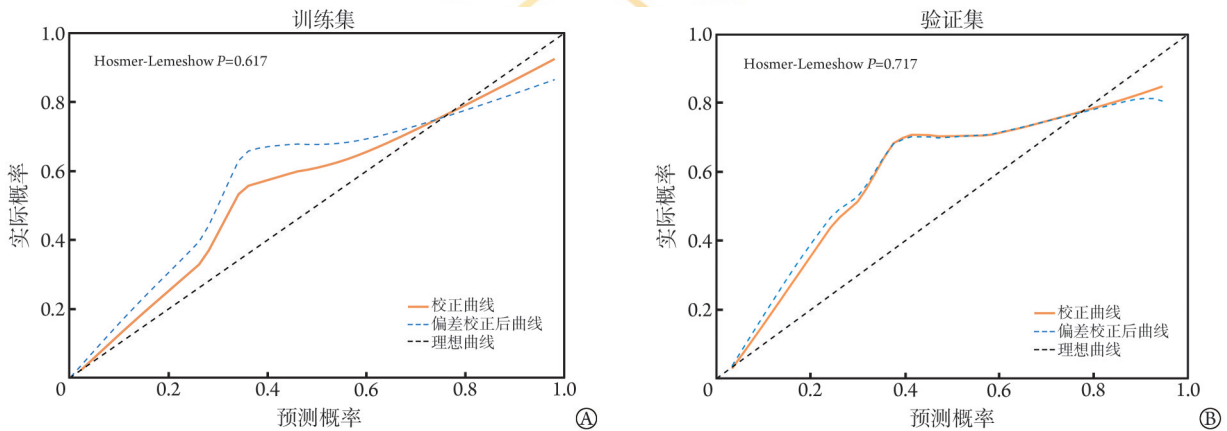


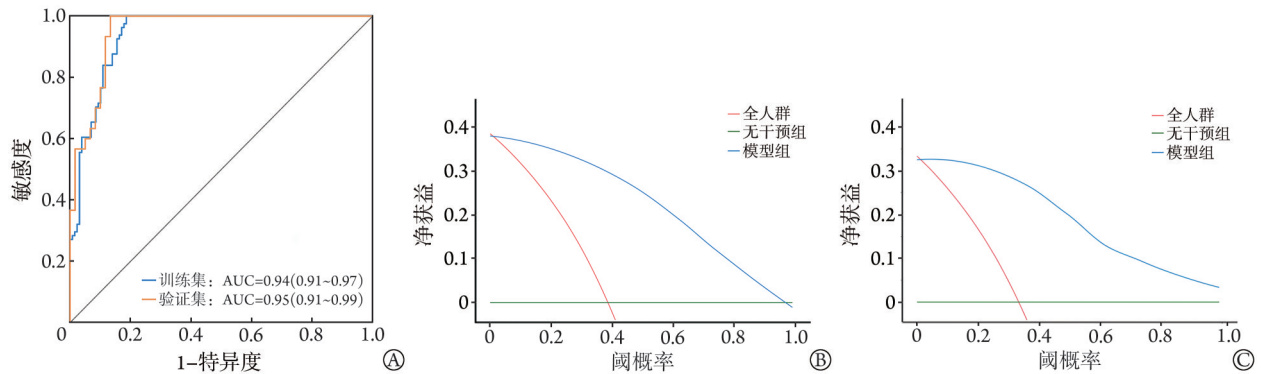
图 2 基于临床特征构建的烟雾病(MMD)患者视神经变薄预测模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验

Fig.2 Hosmer Lemeshow goodness of fit test of the prediction mode based on clinical features for thinning of the optic nerve in patients with Moyamoya disease (MMD)

3 讨论

MMD 常伴有脑出血或脑缺血等脑部症状^[10]; 除神经系统症状外, 还可伴发眼部异常。视神经纤维作为中枢神经系统延伸的一部分, 代表神经节细胞

的轴突, 而视盘恰好是神经纤维的聚集地; 因此, 该部位的神经纤维层厚度改变可反映中枢神经系统轴突退化和功能障碍的严重程度^[11], 有助于识别因 MMD 相关脑血管疾病而导致的高危人群^[12]。本研究选取的患者年龄跨度为 6~65 岁, 未纳入 >65 岁的老



ROC. 受试者操作特征; A. ROC 曲线分析; B. 训练集的 DCA 分析; C. 验证集的 DCA 分析

图3 基于临床特征构建的烟雾病患者视神经变薄预测模型的ROC与决策曲线(DCA)分析

Fig.3 Receiver operating characteristic curve (ROC) and decision curve analysis (DCA) curve analysis of the prediction mode based on clinical features for thinning of the optic nerve in patients with Moyamoya disease

年患者, 基于以下两点考虑: (1)视觉功能随着年龄增加存在生理性退化。年龄对动态有效视野存在特征影响, 有研究显示, 老年患者的有效视野面积、有效视野周长和形状因子均较青年及中年人有较大幅度下降; 当视野凝视点的移动速度从 $0^{\circ}/s$ 增加到 $32^{\circ}/s$ 时, 下降幅度约为青年组的2倍^[13]。(2)年龄对pRNFL存在影响。霍妍佼等^[14]发现, 健康人40岁和70岁后pRNFL分别呈2次陡坡样下降, 其间保持相对稳定。参照上述年龄特征, 加之MMD发病年龄具有两个高峰特征^[7], 本研究对研究对象划分青年亚组时以40岁为切割点。

本研究结果显示, MMD患者pRNFL厚度在不同象限均存在变薄迹象, 尤其在pRNFL-Avg、pRNFL-Sup、pRNFL-Tmp有明显差异。Albrecht等^[15]报道, 在特发性MMD中视乳头总体积较健康人减小; Rashid等^[16]发现, 脑卒中患者出现不同程度的视神经纤维层变薄现象。究其原因, 可能与MMD导致血流动力学不足、眼部灌注不足、视网膜血流自动调节功能异常等有关^[5]。其一, 对于累及枕叶或视觉皮层以外病变者, 尤其大脑后动脉供血区重于大脑前动脉和大脑中动脉^[17], 以及颞侧视神经纤维层具有高度敏感性, 更易引起颞侧pRNFL的变薄。其二, 脑部损伤可触发视觉投射通路逆行退化机制, 如大脑缺血、缺氧及颅内高压对神经胶质组织的影响可导致视神经轴突退化和功能缺失^[18]; 在发育过程中, 神经胶质群体内层的星形胶质细胞被认为与视网膜血液供应一起迁移到视网膜中, 而视网膜的内层易受到缺血缺氧的影响^[19]; 因此, 视网膜神经纤维层的神经胶质细胞可能出现一定程度的细胞毒性肿胀, 甚至坏死。其三, 认知功能障碍与视神经纤维层厚度存在相关性。MMD患者往往出现一定程度的认知障碍, 有研究显示轻度缺血性脑卒中患者pRNFL的变薄与认知障碍存在一定关系, 并

具有一定的天花板效应, 但具体机制不明^[20]。本研究MMD儿童亚组和青年亚组pRNFL-Nas与相应对照组差异不明显, 可能与鼻侧支血管较小, 以及鼻侧pRNFL变异程度大相关^[21], 需后期展开大样本研究探究其原因。

本研究单因素logistic回归分析结果显示, MMD患者病程、高血压、家族遗传史、铃木分期、脑血管累及数、视觉症状(包括视野异常、黑矇、复视、视力下降)均为pRNFL变薄的危险因素。多因素logistic回归分析结果显示, MMD患者视野异常、病程、脑血管累及数是pRNFL变薄的独立危险因素。相关性分析结果显示, pRNFL-Avg病程、铃木分期、脑血管累及数、视野异常、黑矇、复视、视力下降之间呈负相关。较高的铃木分期往往提示颈内动脉血流量减少, 表明颅内前循环收缩, 发生脑卒中的风险增大^[22]。铃木分期虽可较好地反映脑血管供血异常的状态, 但由于MMD的侧支网络丰富, 同一铃木分期的MMD患者可能有不同的脑血管储备和临床症状。本研究单因素回归显示, 铃木分期较高是pRNFL变薄的危险因素, 但不能反映脑血管储备不足的严重性。而多因素logistic回归分析结果显示, 脑血管累及数是MMD患者pRNFL变薄的危险因素, 提示脑血管储备与pRNFL紧密相关, 也与MMD的预后相关^[23]。本研究还显示, 视野异常也是pRNFL变薄的危险因素。脑部血供由前、后两套循环共同供应, 影响视路时可出现视野异常。前循环包括颈内动脉的分支眼动脉和颞、顶叶的皮质支。前循环区域的脑缺血可表现为同侧视觉变化, 眼部常表现为偏盲。后循环为枕叶内侧面、颞叶底面、视觉皮质提供血液供应, 对中枢性视皮质功能影响较大。后循环障碍伴发的疾病中易出现眼外肌运动障碍、皮质盲、双眼视力丧失。视野异常也从侧面反映MMD患者的血循环存在异常。另外MMD患者的视

觉表现存在多样性, 不容忽视。

综上所述, MMD 患者存在多个象限的 pRNFL 变薄, 其中病程、脑血管累及数、视野异常是 pRNFL 变薄的独立危险因素。由于大部分 MMD 患者在铃木 3—4 期过渡期出现脑部缺血或出血症状^[24], 伴随偏盲等视觉异常, 早期手术对改善患者神经系统、智力等方面具有重要意义^[25]; 但也有部分 MMD 患者即使通过积极的外科手术后视力仍难以恢复, 甚至失明。因此, 神经科医师应重视患者的眼部检查及视觉表现, 尤其是关注是否出现 pRNFL 变薄甚至萎缩的情况, 为患者的视觉预后提供重要参考。本研究存在一定的局限性: 样本来自单中心, 而 MMD 的发生具有地域差异性; 未对 MMD 进行分型, 因此, 尚待后续进一步的探究。

【参考文献】

- [1] Guey S, Tourmier-Lasserve E, Hervé D, *et al.* Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management[J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 8: 49-68.
- [2] Miao W, Zhao PL, Zhang YS, *et al.* Epidemiological and clinical features of Moyamoya disease in Nanjing, China[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 112(3): 199-203.
- [3] Zhang D, Huang L, Huang Z, *et al.* Epidemiology of Moyamoya disease in China: a nationwide hospital-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 18: 100331.
- [4] 李俊杰, 窦维佳, 王新. 人工智能辅助光学相干断层扫描在消化道肿瘤诊断中的研究现状[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(1): 16-21.
- [5] Khan HM, Lo J, Sarunic MV, *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography in patients with Moyamoya vasculopathy: a pilot study[J]. *Neuro-Ophthalmology*, 2021, 45: 386-390.
- [6] 赵颖, 戴惟葭. 轻度帕金森病患者视网膜神经纤维层厚度变化的特点分析[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(1): 159-161.
- [7] 宋晓雯, 张谦, 赵继宗. 烟雾病流行病学研究进展[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15(1): 9-15.
- [8] Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases Research. Guidelines for diagnosis and treatment of Moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 245-266.
- [9] Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya disease: international standard and regional differences[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55(3): 189-193.
- [10] 吴雪华, 毕国荣. 成人型 Moyamoya 病的临床和影像学特点研究(附 14 例报告)[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(6): 662-663.
- [11] Albrecht P, Blasberg C, Ringelstein M, *et al.* Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension[J]. *J Neurol*, 2017, 264(7): 1370-1380.
- [12] Mallone F, Alisi L, Lucchino L, *et al.* Insights into novel choroidal and retinal clinical signs in neurofibromatosis type 1[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13481.
- [13] 李吉涛, 秦华, 冉令华, 等. 不同年龄段人群的动态有效视野研究[J]. *工业工程*, 2020, 23(5): 176-181.
- [14] 霍妍佼, 郭彦, 王怀洲, 等. 正常成年人年龄相关性视盘周围视网膜神经纤维层厚度变化及影响因素[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(1): 35-39.
- [15] Albrecht P, Blasberg C, Lukas S, *et al.* Retinal pathology in idiopathic Moyamoya angiopathy detected by optical coherence tomography[J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 521-527.
- [16] Rashid AS, Rashid D, Yang G, *et al.* Homonymous visual field defect and retinal thinning after occipital stroke[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(10): e2345.
- [17] Park HY, Park YG, Cho AH, *et al.* Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120: 1292-1299.
- [18] Shiro T, Yamamoto S, Hamada S, *et al.* Negative remodeling of carotid canal during spontaneous disease progression in Moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*, 2022, 161: e268-e273.
- [19] Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, *et al.* Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42201.
- [20] 杨菲, 裴存文, 刘景华, 等. 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[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(11): 1001.
- [21] Zheng S, Ge P, Shi Z, *et al.* Clinical significance of ultrasound-based hemodynamic assessment of extracranial internal carotid artery and posterior cerebral artery in symptomatic and angiographic evolution of Moyamoya disease: a preliminary study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 614749.
- [22] Clarke AK, Cozzi M, Imray CHE, *et al.* Analysis of retinal segmentation changes at high altitude with and without acetazolamide[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 36-40.
- [23] Kim JH, Jeon H, Kim M, *et al.* Chemical and perfusion markers as predictors of Moyamoya disease progression and complication types [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 56.
- [24] 段炼. 烟雾病: 在未知中探索[J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(2): 103-107.
- [25] 李之邦, 汪海关, 刘策刚, 等. 儿童烟雾病外科治疗的长期随访[J]. *解放军医学杂志*, 1998, 23(5): 28-30.

(责任编辑: 蒋铭敏)