doi 10.12122/j.issn.1674-4500.2026.06.17 分子影像学杂志, 2026, 49(6): 822-828

阿尔茨海默病视网膜病变：从“脑窗口”到早期诊断新范式

刘辰光[1]，刘 莹[2]
[1]新疆医科大学第二临床医学院，新疆 乌鲁木齐 830000；[2]新疆医科大学第二附属医院医学影像中心，新疆 乌鲁木齐 830000

摘要：阿尔茨海默病（AD）的病理进程始于临床诊断前10～20年，开发能够用于超早期识别与监测的无创生物标志物至关重要。近年来，视网膜作为中枢神经系统在体、无创、可高分辨率成像的延伸部分，已成为AD研究的前沿焦点。研究表明，视网膜病理改变可镜像AD脑内的核心事件，但其作为早期生物标志物的特异性、时序性及临床转化路径仍存在诸多争议，亟需系统性的梳理与整合。本文围绕视网膜作为“脑之窗”的理论基础及其在AD中的多模态影像学发现展开综述。重点分析了从视网膜结构厚度、微血管网络、分子病理到功能电生理等多层次生物标志物的最新证据，阐述了光学相干断层扫描等高分辨率技术如何揭示早期改变，并评估了视网膜标志物在AD早期诊断、鉴别诊断（如与血管性痴呆、青光眼等区分）及预测疾病进展中的潜在价值。本文旨在系统梳理研究现状与争议，为基于视网膜影像的AD早期生物标志物开发与临床转化提供理论依据与清晰路径。
关键词：阿尔茨海默病；视网膜；生物标志物；多模态影像；早期诊断

Alzheimer's disease retinopathy: from the "window to the brain" to a new paradigm for early diagnosis

LIU Chenguang[1], LIU Ying[2]
[1]The Second Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; [2]Medical Imaging Center, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: The pathological process of Alzheimer's disease (AD) begins 10-20 years before clinical diagnosis, making the development of non-invasive biomarkers for ultra-early identification and monitoring crucial. In recent years, the retina, serving as an in vivo, non-invasive, and high-resolution imaging extension of the central nervous system, has become a forefront focus in AD research. Studies suggest that retinal pathological changes can mirror core events in the AD brain. However, significant controversies remain regarding their specificity as early biomarkers, their temporal sequence, and their clinical translation pathways, necessitating systematic review and integration. This article reviews the theoretical basis of the retina as a "window to the brain" and its multimodal imaging findings in AD. It focuses on analyzing the latest evidence for multi-level biomarkers, ranging from retinal structural thickness and microvascular networks to molecular pathology and functional electrophysiology. The review elaborates on how high-resolution technologies like optical coherence tomography reveal early changes, and evaluates the potential value of retinal markers in the early and differential diagnosis of AD (e.g., distinguishing it from vascular dementia and glaucoma) and in predicting disease progression. This article aims to systematically delineate the current research landscape and controversies, providing a theoretical foundation and a clear pathway for the development and clinical translation of retinal imaging-based early biomarkers for AD.
Keywords: Alzheimer's disease; retina; biomarker; multimodal imaging; early diagnosis

阿尔茨海默病（AD）是导致痴呆的最常见原因，其诊断严重依赖临床症状（如记忆障碍、执行功能下降），但此时通常已进入病理中期，神经元发生了大量不可逆的丢失，使得现有治疗手段收效甚微[1]。因此，国际研究共识强烈呼吁将诊断关口前移至临床前阶段（即已有病理改变但无明显症状）或轻度认知障碍（MCI）阶段[2]。

视网膜是中枢神经系统（CNS）的一部分，由视杯发育而来，与大脑共享神经外胚层起源。其拥有类似于血脑屏障（BBB）的血-视网膜内屏障（iBRB），并由神经元、胶质细胞（如穆勒细胞、星形胶质细胞）和复杂的微血管系统构成，这些都与大脑皮层高度同源[3]。近年来，研究[4]进一步揭示了视网膜与大脑在发育信号通路（如Wnt/β-catenin、Sonic Hedgehog）和细胞分子构成上的深刻同源性，为其作为“脑窗口”提供了更坚实的理论基础。更关键的是，越来越多的证据表明，AD的典型脑部病理变化，如细胞外β-淀粉样蛋白（Aβ）斑块沉积、细胞内神经原纤维缠结、神经炎症、突触功能障碍和血管病变，会同步发生在视网膜中，并可能更早被检测到[5]。

本文旨在系统梳理研究现状与争议，并着重评估不同层次视网膜生物标志物的临床转化潜能。核心问题是：在AD的ATN生物标志物体系中，视网膜指标能否以及如何成为有效的补充乃至替代工具？哪些指标已接近临床验证，哪些仍主要服务于机制探索？本文将为基于视网膜影像的AD早期生物标志物开发，提供一条基于证据等级判读的清晰转化路径。

收稿日期：2026-03-19
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2025D01C183）
作者简介：刘辰光，住院医师，E-mail: 3203906854@qq.com
通信作者：刘 莹，硕士，主任医师，E-mail: 83982239@qq.com

1 视网膜作为AD“脑窗口”的理论基础与病理关联

1.1 解剖与生理同源性

胚胎学上,视网膜起源于前脑的间脑,是CNS的直接延伸[6]。其神经节细胞投射轴突形成神经纤维层(RNFL),该层在视盘处汇聚并延续为视神经。这条通路最终将所有视觉信息传递至大脑[7]。视网膜内的主要神经元和胶质细胞与大脑皮层细胞具有相似的代谢需求和易损性[8],并共享谷氨酸、γ-氨基丁酸等几乎相同的神经递质系统[9]。在功能上,视网膜不仅能感光,还能执行边缘检测、运动感知等初步信息处理,这类似于大脑皮层的早期信息处理[10]。两者的血液供应均源于颈内动脉分支,且iBRB与BBB在结构和功能上高度一致,都由紧密连接的内皮细胞和周细胞构成,严格控制着分子从血液到神经组织的运输[11],其中周细胞的退化与功能障碍是AD和糖尿病视网膜病变中共有的早期血管事件,进一步强化了视网膜与大脑在微血管病理上的关联[12]。这种屏障系统的相似性意味着,影响BBB完整性的全身性或中枢性血管风险因素(如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化),同样会损害iBRB,这可能部分解释了血管性风险因素与AD视网膜病变及认知下降的共同关联[12]。视网膜与大脑的深刻同源性具有重要临床价值:由于视网膜是活体中唯一可直接、无创观察的中枢神经组织,其厚度、血管密度等变化已成为监测AD、帕金森病(PD)等脑部疾病的“窗口”,为早期诊断提供了新途径。尽管共享诸多特征,AD、PD和亨廷顿病在视网膜上的病理表现存在差异,例如PD可能更早影响多巴胺能无长突细胞,这为鉴别诊断提供了可能[5]。

1.2 AD在视网膜中的病理表现

研究表明,AD脑内的核心分子病理事件,即Aβ斑块沉积与过度磷酸化tau蛋白形成的神经原纤维缠结,同样明确存在于视网膜组织中,并可能更早被检测到[5]。尸检及动物模型显示,Aβ在视网膜的沉积可早于脑部[13],提示视网膜可能存在局部易感性;也有研究揭示了Aβ可经眼淋巴系统从脑向眼运输的机制,表明病理传播具有复杂性[14]。此外,在AD患者视网膜中已检测到多种特定磷酸化位点的过度磷酸化tau蛋白变体,其水平与脑内tau病变相关[15, 16]。除异常蛋白沉积外,视网膜的神经炎症反应也与大脑呈现出高度平行性。AD患者视网膜中存在显著的小胶质细胞和穆勒细胞活化,这种活化与补体系统(如C1q)的上调及含pyrin结构域的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体等特定信号通路的激活密切相关,但其中能有效清除Aβ的功能性小胶质细胞比例却下降,且这种炎症反应在女性患者中更为突出,提示了潜在的性别差异[17, 18]。从更宏观的系统生物学视角看,AD患者的视网膜蛋白质组学表现出特定的炎症与神经退行相关通路激活,而线粒体能量代谢和光感受器功能相关通路则受到抑制[13]。这种分子层面的改变模式与大脑中的变化高度相似,从而在多层次上印证了视网膜是窥视AD中枢病理的独特而可靠的“窗口”。代谢组学研究也揭示了AD视网膜中特定代谢物(如脂质、氨基酸)谱的改变,与脑脊液中的变化存在关联[19]。

2 多模态视网膜影像学技术进展

2.1 光学相干断层扫描(OCT)

OCT作为视网膜成像的金标准,以其微米级的轴向分辨率,能够精准量化视网膜的结构变化[20]。目前临床主要使用谱域OCT,而扫频源OCT因其更快的扫描速度和更深的穿透深度,在观察脉络膜和深层视网膜结构方面更具优势[21]。对于AD,OCT或许能够检测出与Aβ相关的视网膜、脉络膜和神经节细胞层的结构变化。多项研究表明,视网膜RNFL、神经节细胞层以及内颗粒层变薄,与临床MCI、AD及Aβ沉积状态相关[22]。脉络膜厚度的变薄也被报道与AD相关,但其作为生物标志物的特异性及稳定性尚存争议,可能与AD的血管病理和局部炎症有关[23]。光学相干断层扫描血管成像(OCTA)则进一步实现了对视网膜脉络膜微循环的无创、分层可视化,成为血管生物标志物研究的核心技术[24]。此外,OCT测量神经炎症的能力可能会提供一种更具特异性的AD生物标志物,并且在验证针对神经炎症的疗法时更具临床意义[25]。未来需进一步开展科学研究,探索其他神经退行性疾病特定的眼部结构变化,对于提高OCT在AD诊断中的特异性至关重要[26]。同时,不同厂商设备间测量结果的差异是方法学标准化的主要挑战之一,开发开源的标准化分析工具(如OCTA血管分析仪)是未来的重要方向[27]。

2.2 高光谱成像(HSI)

HSI通过捕获组织反射光在数百个连续窄波段的光谱信息,生成“光谱指纹”,从而无创识别特定的生物标志物(如Aβ),这项技术利用多种波长的光来创建一个全面的图像,即超立方体,它能同时提供空间和光谱数据。HSI检测Aβ的能力与AD的病理机制密切相关,使其成为一种有价值的诊断工具[28]。Aβ和Tau蛋白的沉积会改变视网膜组织的散射特性,在特定波长(如Aβ在480~550 nm)产生特征性光谱偏移[29]。研究表明,基于HSI光谱特征构建的分类器,能够以较高的准确度区分脑淀粉样蛋白阳性与阴性的个体[29]。将HSI与OCT结构信息融合,可进一步提升诊断性能。HSI代表了从纯粹的结构成像向分子功能成像迈进的关键一步。

2.3 基于姜黄素的视网膜Aβ成像

姜黄素是一种天然荧光多酚,源自姜黄,因其对Aβ聚集体的结合亲和力以及能够穿越BBB和iBRB,有望

成为视网膜Aβ斑块成像的潜在探针。姜黄素在与Aβ结合时具有自聚性,可能导致沉积部位出现局部荧光,利用共焦扫描激光检眼镜可观察到这种荧光[30]。

部分研究显示,视网膜Aβ负荷的量化,通常以视网膜淀粉样蛋白计数或淀粉样蛋白总面积来表示,其与认知衰退和神经病理学特征相关[31]。在临床前AD中,研究发现较高的视网膜淀粉样蛋白计数与通过正电子发射断层显像标准化摄取值测得的大脑Aβ负担增加相关[31]。此外,与健康对照组相比,AD患者和MCI患者的视网膜淀粉样蛋白沉积更多,且这种沉积与全脑灰质萎缩相关,但与内侧颞叶萎缩无关,这表明视网膜Aβ可能反映了视觉皮层的病理变化[32]。在不同认知状态下,动脉周围的Aβ通常比静脉周围的Aβ更为丰富,而继发性静脉Aβ的存在与痴呆严重程度有特定关联[33]。

然而,该领域仍存在显著争议与方法学挑战。首先,研究结果不一致:尽管多项研究报道了AD患者视网膜Aβ负荷增加,但也有设计良好的研究未能重复此发现(如一项纳入严格匹配的AD与对照组的实验中,使用高分辨率成像并未检测到组间视网膜Aβ信号差异[34]),这种差异可能与姜黄素制剂的荧光特性、成像设备参数及定量方法的异质性有关。其次,病理特异性存疑:视网膜Aβ沉积也见于正常老龄个体及其他视网膜病变,其作为AD特异性标志物的价值需在更广泛的鉴别诊断背景下评估。最后,其临床意义的模糊性:目前多数研究为横断面设计,视网膜Aβ沉积与脑Aβ负荷、以及未来认知下降之间的纵向时序关系仍未明确,这限制了其作为预测性生物标志物的价值。未来研究需采用标准化探针与成像方案,并在前瞻性队列中明确其动态变化规律。

2.4 功能性与生理学评估技术

功能成像与电生理技术为评估AD相关的视网膜功能损害提供了动态视角。视网膜电图通过记录视网膜神经元对光刺激产生的电活动,能够直接揭示细胞层面的功能障碍[35]。其中,明视负波反应的波幅降低已被多项研究证实,这直接反映了视网膜神经节细胞的功能受损[32]。此外,暗适应和明适应条件下a波、b波的异常,也提示了光感受器与双极细胞可能在疾病早期即已受累,展现了视网膜电图在探测多层级神经元功能中的价值[36]。

除神经元电活动外,视网膜的微血管功能同样至关重要。动态血管分析通过测量视网膜小动脉对特定闪烁光刺激产生的血管舒张反应,来评估神经血管耦合功能[37]。AD患者常表现出这种血管反应性的减弱,这被认为是脑内神经血管单元功能障碍在视网膜的早期体现,为AD的血管假说提供了重要的功能学证据[38]。此外,眼动追踪技术通过评估扫视、平滑追随等眼球运动功能,为评估与AD相关的额顶叶和皮层下通路功能障碍提供了新窗口。AD患者常表现出扫视潜伏期延长、准确度下降和平滑追随增益降低,这些异常可能在认知症状出现前就已存在[39]。

3 基于视网膜影像的AD生物标志物体系

本节将依据证据强度与临床转化前景,对多层次视网膜生物标志物进行系统性评估。本文将其大致归为三类:高潜力转化型:已有较一致的多中心横断面证据,且与核心AD病理及认知功能关联明确,正进入纵向验证阶段[(如神经节细胞-内丛状层复合体(GC-IPL)厚度、视网膜血管密度)];概念验证与机制探索型:技术新颖,揭示了重要病理机制,但检测标准化不足或临床相关性证据仍有限(如高光谱成像测Aβ、分子炎症标志物);功能与行为补充型:能反映AD特异性神经环路损害,是极佳的症状学补充,但特异性需进一步厘清(如对比敏感度、特定眼动异常)。

3.1 结构生物标志物

在结构生物标志物层面,研究通过高分辨率OCT精准量化视网膜各层的厚度变化。其中最一致的发现是视网膜RNFL的整体变薄,且其上、下象限的变薄尤为显著,这种分布模式有助于与PD等其他神经退行性疾病相鉴别[40]。RNFL厚度与简易精神状态检查评分呈正相关[41],提示RNFL厚度变薄与认知功能损害程度有相关性。目前,黄斑区的GC-IPL或神经节细胞复合体厚度,被认为是最敏感和可靠的结构标志物之一[41]。其变薄不仅与认知下降相关,更与大脑的关键退行性改变,如海马体积萎缩和默认模式网络功能连接减弱存在显著关联[41],这强化了其作为反映CNS退行性病变窗口的价值。此外,内颗粒层和外颗粒层在AD早期即发生变薄[42],提示病理影响可能更早地波及双极细胞、水平细胞等中间神经元以及光感受器通路[42],为探索超早期病理机制提供了新方向。有研究[43]表明,内丛状层和内颗粒层的变薄与情景记忆损害的相关性更强,提示了特定视网膜层与特定认知域之间可能存在对应关系。

综上所述,OCT所测的GC-IPL厚度是目前证据最扎实、最接近临床实用的结构标志物。其与海马萎缩及认知的相关性已得到重复验证,且测量标准化程度高。未来核心任务是确立其在不同AD阶段的变化阈值,并验证其作为临床试验替代终点的敏感性。

3.2 血管生物标志物

在血管生物标志物层面,OCTA技术实现了对视网膜微循环的无创可视化与定量分析[44]。核心发现包括浅层毛细血管丛和深层毛细血管丛的血管密度与灌注密度普遍降低[45],其中代谢需求更高的深层毛细血管丛可能受损更早[5]。中心凹无血管区的特征性扩大与脑

内淀粉样蛋白沉积关系更为密切[46]。此外,血管网络的几何形态发生退化,表现为血管迂曲度增加和分形维数降低,意味着微血管网络的结构复杂性下降[32]。这些血管几何参数的改变,与脑内白质高信号和微出血等小血管病标志物显著相关[47],为AD的血管假说提供了视网膜层面的证据。同时,OCTA所揭示的血管参数异常,已被证实与通过正电子发射断层显像测量的脑内Aβ负荷及认知评分显著相关[48],确立了其作为反映脑内小血管病变与认知状态潜在生物标志物的价值。

3.3 分子与细胞生物标志物

在分子与细胞生物标志物层面,研究超越了宏观成像,深入探索特异性的病理分子事件。除了通过HSI和姜黄素荧光成像间接或直接观测Aβ与Tau蛋白沉积外,泪液和房水等眼内液的无创或微创检测成为新兴方向。研究发现AD患者泪液中总tau蛋白和磷酸化tau蛋白水平升高,且与脑脊液生物标志物有一定相关性[49];房水中也可检测到与CNS炎症相关的细胞因子水平变化[50]。2026年一项里程碑式的研究取得了突破性发现,在AD患者视网膜中鉴定出特定病原体(如肺炎衣原体)感染,并揭示了其触发的含pyrin结构域的核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体激活通路。这项发现为AD的感染假说和神经炎症机制提供了来自视网膜的直接且新颖的证据,具有重大学术价值[51]。然而,在评估其临床转化潜力时,必须正视以下局限。第一,可重复性与普适性:该结果源自单一研究团队,需要在不同人群、不同地区的独立队列中进行重复验证,以确认其非偶然发现;第二,样本量与统计效能:原始研究的样本量可能限制了其对亚组分析或弱关联的检测能力;第三,混杂因素:常见眼部感染(如衣原体结膜炎)是否会导致类似的视网膜免疫激活,需要排除;第四,因果方向:目前证据仅证明相关,尚无法确定感染是AD的因、果,或是共同环境下的伴随现象。因此,尽管该发现打开了新的机制研究和靶点探索窗口,但将其直接转化为临床诊断标志物仍为时尚早,下一步需开展大规模流行病学调查以明确其人群的归因风险。此外,针对补体系统(如C1q)、氧化应激标志物(如8-羟基脱氧鸟苷)以及线粒体DNA损伤的研究,也揭示了AD视网膜中活跃的神经炎症与细胞应激过程[52]。金属离子稳态的紊乱也参与AD病理。研究发现,视网膜中锌转运蛋白的表达变化与AD脑内的变化模式一致[53],这些蛋白参与调控Aβ聚集和Tau蛋白过度磷酸化[54],因此也可能成为反映疾病状态的新型生物标志物。

视网膜分子标志物(如Aβ、炎症因子)研究正处于从机制突破向临床应用过渡的关键期。姜黄素成像等技术尚未标准化,而泪液生物标志物则需解决重复性与浓度阈值问题。一项关于视网膜局部感染的研究是机制上的突破性发现,但其作为普适性诊断标志物的可重复性与特异性,亟需独立大样本队列的验证[51]。

3.4 功能生物标志物

在功能生物标志物层面,评估延伸至整个视觉信息处理系统的功能完整性。AD患者常出现具有特定模式(如半侧性或象限性)的视野缺损[55]。更有研究表明,对比敏感度的损害可能是更为敏感的早期功能指标,一项大型纵向研究证实,基线对比敏感度差及其下降与更高的痴呆发生风险显著相关,且其损害程度与脑内Aβ沉积和Tau病理等AD核心生物标志物直接相关[56]。因此,对比敏感度测试不仅能够揭示影响日常生活的视觉质量问题,更有望成为在认知症状出现前识别高风险个体的早期筛查工具,以及监测疾病进展的客观功能指标。此外,明暗适应功能的异常,尤其是暗适应时间的延长,也被发现与MCI和早期AD相关,可能反映了视网膜感光细胞或视网膜色素上皮的功能障碍[57]。最后,如前述,眼动分析,特别是反扫视错误率的增加和记忆引导性扫视的精确度下降,提供了评估前额叶执行功能缺陷的行为学窗口,与AD的早期认知损害密切相关[32]。

4 临床转化面临的挑战、争议与未来方向

4.1 主要挑战

将视网膜影像转化为AD临床可用的生物标志物,首要面临基础性与特异性的双重挑战。其一,是方法学标准化的缺失。不同厂商的成像设备、图像处理算法及分析指标各异[58, 59],且缺乏统一的图像质量控制与视网膜分层标准[27],这严重阻碍了多中心数据的可比性与研究成果的推广。其二,是生物标志物特异性不足与混杂因素干扰。视网膜的结构变薄与血管密度降低并非AD特有,也见于青光眼、正常衰老等多种情况[29],且易受年龄、屈光、全身性疾病等混杂因素影响,必须通过纳入广泛对照和严格校正来提升其鉴别诊断价值[60]。推动临床转化的更深层障碍在于证据等级与机制理解的不足。其三,是缺乏前瞻性纵向证据。现有研究多为横断面设计,无法明确回答视网膜改变是否早于认知下降、其变化速率能否预测疾病进展等关键时序性与预测性问题,这有赖于大规模前瞻性队列研究的证实。尽管英国生物银行等大型队列已开始纳入眼科数据,但专门围绕AD视网膜生物标志物的超长期追踪项目仍然稀缺[32]。其四,是对病理机制的阐释仍不深入。一个根本性争议在于,视网膜改变仅是脑部病变的被动镜像,还是主动参与了疾病进程?例如新近发现的视网膜局部感染与炎症,其与全身病理的相互作用机制尚未阐明。缺乏对此的深入理解,将限制我们不仅将视网膜视为“窗口”,更将其发展为干预靶点的潜力。

4.2 未来研究方向

在确立临床价值的核心方向上，首要任务是开展大规模、前瞻性专门队列研究，以获取高级别纵向证据。这类研究旨在系统性地回答视网膜的结构、血管或功能改变是否真正早于临床认知症状出现，以及其动态变化速率能否预测个体向MCI或痴呆的转化风险与进展速度，从而明确其早期预警与预后评估价值。例如，可以设计研究验证神经节细胞复合体厚度年变化率或视网膜血管分形维数下降速度是否优于传统认知量表在预测疾病转化中的价值。其次，需深化多模态与人工智能（AI）的融合，并正视其落地挑战。利用AI融合OCT、OCTA、HSI等多模态数据构建诊断模型，是公认的方向。然而，其实际落地面临三大瓶颈。第一，数据壁垒与标准化：高质量、大规模、标注准确的多模态视网膜数据集稀缺，且不同设备数据间的“异质性”严重，阻碍了通用模型的开发；第二，模型可解释性，AI的“黑箱”特性使其在临床决策中难以被完全信赖，开发可解释AI以揭示关键影像特征至关重要；第三，临床工作流整合：如何将AI模型无缝、高效地集成到现有的眼科检查与医院信息系统中，是一个常被低估的工程难题。未来突破点在于：共建开源标准数据库；研发设备无关的特征提取算法以消弭数据差异；以及探索“AI筛查-专家复核”的人机协同模式，率先在社区筛查和临床试验受试者初筛中实现价值。

在打通临床转化的实践路径上，基础性工作是推动影像方法学的全面标准化，包括制定跨厂商的设备采集、图像处理与数据报告规范，并建立公共数据库，以解决当前技术异质性导致的推广瓶颈。在具体应用场景上，两大转化方向极具潜力：一是探索其作为临床试验的替代终点，验证如GC-IPL厚度年变化率等视网膜参数，能否成为评估新药对神经退行与血管病变疗效的敏感、客观的生物学终点，从而加速药物研发。已有研究将视网膜层厚度作为评估神经营养因子或抗Aβ疗法效果的探索性终点，未来需在更大规模的临床试验中验证其敏感性和可靠性[61]。二是研发并推广低成本、便携式的社区筛查方案，例如开发基于智能手机的适配成像设备或手持式OCT，结合云端AI进行自动分析，有望实现普惠性的大规模早期风险筛查，从根本上改变AD的早期发现模式。已有研究[62]验证了智能手机眼底镜在初级保健机构筛查认知障碍的可行性。

5 结论

AD视网膜病变研究正处于从概念验证迈向临床转化的关键阶段，视网膜凭借其与CNS深刻的胚胎同源性、病理同步性及无创可及性，成为窥探AD早期病理进程的独特“脑窗口”。基于本文的评估，诸如GC-IPL厚度、视网膜血管密度等高潜力转化型指标，已具备补充现有ATN体系、服务于临床前阶段筛查的潜力；而处于概念验证阶段的分子与炎症标志物，虽距直接临床转化尚远，却为揭示AD病理机制和发现全新治疗靶点开辟了道路。多模态成像技术（如OCTA、HSI）与AI分析的结合，正解码出视网膜中蕴含的从结构、血管、分子到功能的多维生物标志物信息。尽管在标准化、特异性及纵向验证方面仍存挑战，但该领域发展迅猛，尤其是视网膜局部感染（如肺炎衣原体）触发神经炎症等突破性发现，不仅刷新了对疾病机制的理解，也开辟了新的诊疗靶点。通过持续的跨学科合作、技术创新与严谨的临床研究，视网膜影像有望从前沿研究工具转化为AD早期检测、风险分层、进展监测及疗效评估的临床常规利器，为实现早期干预、减轻疾病负担做出革命性贡献。

参考文献：

[1] Kaštelan S, Gverović Antunica A, Puzović V, et al. Non-invasive retinal biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 283.

[2] Zhao YJ, Wang X, Zhang J, et al. Plasma FGF2 and YAP1 as novel biomarkers for MCI in the elderly: analysis *via* bioinformatics and clinical study[J]. Front Neurosci, 2025, 19: 1663276.

[3] Apostolidi A, Stergiopoulos G, Bellou S, et al. Advances in modeling the inner blood – retinal barrier: from static tissue cell cultures to microphysiological systems[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(9): 1374.

[4] Xu CX, Fu XF, Qin H, et al. Traversing the epigenetic landscape: DNA methylation from retina to brain in development and disease [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1499719.

[5] Shen W. Retinal neurovascular coupling: from mechanisms to a diagnostic window into brain disorders[J]. Cells, 2025, 14(22): 1798.

[6] Chen XX, Wei MY, Li GY. Molecular mechanisms after optic nerve injury: Neurorepair strategies from a transcriptomic perspective[J]. Neural Regen Res, 2026, 21(3): 989-99.

[7] Davis MR, Robinson E, Koronyo Y, et al. Retinal ganglion cell vulnerability to pathogenic tau in Alzheimer’s disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2025, 13(1): 31.

[8] Viegas FO, Neuhauss SCF. A metabolic landscape for maintaining retina integrity and function[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 656000.

[9] Constable PA, Lim JKH, Thompson DA. Retinal electrophysiology in central nervous system disorders. A review of human and mouse studies[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1215097.

[10] Manookin MB, FilterRieke F., Detector, Predictor: The expanding repertoire of retinal computation in vertebrates[J]. Vis Res, 2026, 243: 108793.

[11] Yao YF, Song QY, Zhang JN, et al. Retina-brain homology: the correlation between ophthalmic or retinal artery occlusion and ischemic stroke[J]. Eye Brain, 2024, 16: 25-38.

[12] Bakker-van Bugnum N, et al. Differential pericyte pathology in the human retina and brain in diabetes mellitus and Alzheimer’s disease

[J]. Front Neurosci, 2026, 20: 1749112.

[13] Koronyo Y, Rentsendorj A, Mirzaei N, et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2023, 145(4): 409-38.

[14] Cao QC, et al. Transport of β-amyloid from brain to eye causes retinal degeneration in Alzheimer's disease[J]. J Exp Med, 2024, 221(11): e20240386.

[15] Santiago J, Pocevičiūtė D, Vogel J, et al. Retinal tau phosphorylation in Alzheimer's disease: a mass spectrometry study[J]. Neurobiol Dis, 2025, 215: 107057.

[16] Gaire BP, Koronyo Y, Fuchs DT, et al. Alzheimer's disease pathophysiology in the retina[J]. Prog Retin Eye Res, 2024, 101: 101273.

[17] Fuchs DT, Shi HS, Mirzaei N, et al. Immature and mature pathological tau forms in the retina of MCI and AD patients correlate with brain tauopathy[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(S1): e087770.

[18] Nimmo J, Bright M, Yang ZZ, et al. Complement in brain and eye disease: shared mechanisms, convergent pathologies, and common therapeutic opportunities[J]. Mamm Genome, 2026, 37(1): 33.

[19] Tams ALM, Sanz-Morello B, Westi EW, et al. Decreased glucose metabolism and glutamine synthesis in the retina of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(1): 291-303.

[20] Olivares Ordoñez MA, Smith RC, Yiu G, et al. Retinal microstructural and microvascular changes in Alzheimer disease: a review[J]. Int Ophthalmol Clin, 2025, 65(1): 59-67.

[21] Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography[J]. Int J Retina Vitreous, 2016, 2(1): 25.

[22] KamaliZonouzi S, Amanollahi M, Dolatshahi M, et al. Association between retinal changes assessed by OCT and cerebral amyloid burden measured by PET imaging in Alzheimer's continuum: a systematic review[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(S2): e097082.

[23] Asanad S, Ross-Cisneros FN, Barron E, et al. The retinal choroid as an oculovascular biomarker for Alzheimer's dementia: a histopathological study in severe disease[J]. Alz Dem, 2019, 11(1): 775-83.

[24] Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, et al. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024, 87: 60-72.

[25] Jin Z, Wang XM, Lang Y, et al. Retinal optical coherence tomography intensity spatial correlation features as new biomarkers for confirmed Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 33.

[26] Prasad M, Subramanian ML. Detecting Alzheimer's disease using ocular tissue and imaging: what do we know? [J]. Biomolecules, 2025, 15(11): 1519.

[27] Untracht GR, Durkee MS, Zhao M, et al. Towards standardising retinal OCT angiography image analysis with open-source toolbox OCTAVA[J]. Sci Rep, 2024, 14: 5979.

[28] Lin WS, Chen CL, Liang SW, et al. Dementia detection *via* retinal hyperspectral imaging and deep learning: clinical dataset analysis and comparative evaluation of multiple architectures[J]. Bioengineering, 2025, 12(12): 1362.

[29] Du XX, Park J, Zhao RX, et al. Hyperspectral retinal imaging in Alzheimer's disease and age-related macular degeneration: a review[J]. Acta Neuropathol Commun, 2024, 12(1): 157.

[30] Strumentova ES, Lobzin VY, Maltsev DS, et al. Curcumin-induced increased retinal fluorescence as a new method in the early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Behav Physiol, 2025, 55(7): 1195-200.

[31] Gonzales M, Fuchs DT, Doustar J, et al. Integrated analysis of *in vivo* retinal perivascular amyloid imaging and cognition[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(6): e70366.

[32] Min Y, Zhou HY, Li ZX, et al. Retinal biomarkers in cognitive impairment and dementia: Structural, functional, and molecular insights[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(9): e70672.

[33] Dumitrascu OM, Doustar J, Fuchs DT, et al. Retinal peri-arteriolar versus peri-venular amyloidosis, hippocampal atrophy, and cognitive impairment: exploratory trial[J]. Acta Neuropathol Commun, 2024, 12: 109.

[34] den Haan J, Hart de Ruyter FJ, Lochocki B, et al. No difference in retinal fluorescence after oral curcumin intake in amyloid-proven AD cases compared to controls[J]. Alz Dem, 2022, 14: e12347.

[35] Bhatt Y, Hunt DM, Carvalho LS. The origins of the full-field flash electroretinogram b-wave[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1153934.

[36] Ovens CA, Cornish EE, Ali H, et al. Understanding the phenotype of genetically associated electronegative ERG retinopathies: comparing the full-field ERG b: a ratio[J]. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2025, 263(8): 2247-55.

[37] Assaf A, Kotliar K, Schmidt-Trucksäss A, et al. Multimodal dynamic retinal vessel analysis offers new insights in microvascular defects in Fabry's disease[J]. Sci Rep, 2025, 15: 19867.

[38] Sheng LB, Zheng XY, Ding Z, et al. Neurovascular coupling dysfunction in encephalopathy: pathophysiological advances and clinical implications[J]. Front Neurol, 2025, 16: 1522485.

[39] Na S, Hong YJ, Kim SH, et al. Dizziness and neuro-otologic findings in neurodegenerative disorders: a review[J]. Res Vestib Sci, 2025, 24(2): 68-78.

[40] Tang ZQ, Yang DW, Nguyen TX, et al. Relationship of OCT-based diabetic retinal neurodegeneration to the development and progression of diabetic retinopathy: a cohort study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(2): 32.

[41] Zhang ZY, Kwapong WR, Cao L, et al. Correlation between serum biomarkers, brain volume, and retinal neuronal loss in early-onset Alzheimer's disease[J]. Neurol Sci, 2024, 45(6): 2615-23.

[42] Zabel P, Przekoracka-Krawczyk A, Jaworski D, et al. Assessment of individual retinal layer thickness and vascular changes in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2025, 15: 17287.

[43] Knoll B, Simonett J, Volpe NJ, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in amnestic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement, 2016, 4: 85-93.

[44] Ong CJT, Wong MYZ, Cheong KX, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular disorders[J]. Diagnostics, 2023, 13(9): 1620.

[45] Vagiakis I, Bakirtzis C, Andravizou A, et al. Unlocking the potential of vessel density and the foveal avascular zone in optical coherence tomography angiography as biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Healthcare, 2024, 12(16): 1589.

[46] Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: The Mayo Clinic Study of Aging[J]. Neurology, 2020, 94(2): e253-62.

[47] Ong SS, Peavey JJ, Hiatt KD, et al. Association of fractal dimension and other retinal vascular network parameters with cognitive performance and neuroimaging biomarkers: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(2): 941-53.

[48] Bermudez C, Lesnick TG, More SS, et al. Optical coherence tomography angiography retinal imaging associations with burden of small vessel disease and amyloid positivity in the brain[J]. J Neuro Ophthalmol, 2025, 45(1): 63-70.

[49] Gijs M, Ramakers IHGB, Visser PJ, et al. Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration[J]. Sci Rep, 2021, 11: 22675.

[50] Esposito G, Cosimi P, Balzamino BO, et al. Ceruloplasmin and ferritin changes in ocular fluids from patients with vitreoretinal diseases: relation with neuroinflammation and drusen formation[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6307.

[51] Gaire BP, Koronyo Y, Vit JP, et al. Identification of *Chlamydia pneumoniae* and NLRP3 inflammasome activation in Alzheimer's disease retina[J]. Nat Commun, 2026, 17: 771.

[52] Lin JF, Hwang S, Luo HL, et al. Double-edged sword: exploring the mitochondria-complement bidirectional connection in cellular response and disease[J]. Biology, 2024, 13(6): 431.

[53] Mashkani SMH, Bishop D, Adlard PA, et al. Zinc transporter proteins in the retina as potential biomarkers for staging early Alzheimer's disease: Comparative analysis in human and mouse models[J]. Neurobiol Aging, 2026, 157: 26-35.

[54] Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100105.

[55] Phu J, Wang H. Visual field defects in dementia: a scoping review[J]. Ophthalmic Physiologic Optic, 2025, 45(6): 1359-75.

[56] Almidani L, Mihailovic A, Varadaraj V, et al. Longitudinal changes in visual acuity and contrast sensitivity and incident dementia[J]. Am J Ophthalmol, 2024, 266: 227-34.

[57] Bakdalieh A, Khawaja LM, Yu MZ. Dark adaptometry as a diagnostic tool in retinal diseases: mechanisms and clinical utility[J]. J Clin Med, 2025, 14(11): 3742.

[58] Courtie E, Kirkpatrick JRM, Taylor M, et al. Optical coherence tomography angiography analysis methods: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2024, 14: 9643.

[59] Hafner M, von Livonius B, Deschler D, et al. Quantifying segmentation sensitivity in OCTA: Device-specific profiles across three commercial platforms[J]. PLoS One, 2026, 21(2): e0343605.

[60] Yao Y, Fu J, Liu JW, et al. Assessment of macular choroidal and retinal thickness: a cohort study in Tibetan healthy children[J]. Sci Rep, 2024, 14: 1383.

[61] Wang Z, Pan ZM. Changes in retinal structural thickness after Lecanemab in Alzheimer's Disease[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(S2): e101736.

[62] Iqbal U. Smartphone fundus photography: a narrative review[J]. Int J Retina Vitreous, 2021, 7(1): 44.

（编辑：郎 朗）