

## · 综 述 ·

## 光学相干断层扫描血管成像在神经系统疾病中的应用研究进展

左 源<sup>1</sup>综述, 钟海彬<sup>2△</sup>审校

(1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000, 2. 广西壮族自治区人民医院眼科, 广西 南宁 530022)

**[摘要]** 血脑屏障是人体重要的保护机制之一, 在维持中枢神经系统稳态方面发挥着至关重要的作用, 因此, 现在普遍认为, 血脑屏障功能紊乱是许多神经系统疾病发生的潜在危险因素。神经系统相关检查方法由于其侵入性和高成本, 未能使其在疾病的筛查中得到广泛使用, 仍然需要寻找经济、非侵入性、精确的早期标记进行筛查。由于视网膜和脑血管系统在胚胎发育及生理和解剖特征方面相似, 通过研究眼内血管结构以了解脑血管系统成为近年来研究热点。

**[关键词]** 光学相干断层扫描血管成像; 神经系统疾病; 血流变化; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.15.022 **中图法分类号:** R77; R741

**文章编号:** 1009-5519(2023)15-2634-06 **文献标识码:** A

**Application of optical coherence tomography angiography in nervous system diseases**ZUO Yuan<sup>1</sup>, ZHONG Haibin<sup>2△</sup>

(1. Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Department of Ophthalmology, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530022, China)

**[Abstract]** The blood-brain barrier is one of the important protective mechanisms of the human body and plays a vital role in maintaining the stability of the central nervous system. Therefore, it is generally believed that the dysfunction of the blood-brain barrier is a potential risk factor for many nervous system diseases. Because of its invasion and high cost, the relevant examination methods of the nervous system have not been widely used in the screening of diseases. It is still necessary to find economic, non-invasive and accurate early markers for screening. Because the retina and cerebral vascular system are similar in embryonic development, physiological and anatomical characteristics, it has become a research hotspot in recent years to understand the cerebral vascular system by studying the structure of intraocular blood vessels.

**[Key words]** Optical coherence tomography angiography; Nervous system disease; Blood flow changes; Review

科学家们一直试图将眼睛作为了解全身状况的窗口。因为眼睛, 尤其是视神经和视网膜在组织学与胚胎学方面与中枢神经系统共享许多特征。在胚胎发育期间视网膜和视神经从间脑延伸出来, 中枢神经系统和视网膜小动脉具有相同的胚胎学和组织学特征, 并且已有证据表明, 视网膜血管变化与脑小血管疾病存在关联<sup>[1]</sup>。

部分神经系统疾病为不可逆性、进展性疾病, 早期诊治有助于延缓疾病的发生与发展。而神经系统疾病的诊断大多依赖于 CT、磁共振成像、腰椎穿刺取脑脊液等检查方法, 这些检测手段由于对医院设施、技术要求较高且价格昂贵或具有一定的创伤性而难

以实现大规模普查。相对而言, 眼科检查设备不仅小巧、便携, 且在对神经和血管的观察中具有得天独厚的优势。眼底照相机、光学相干断层扫描血管成像(OCTA)等设备操作简便、成像快速, 更适用于相关疾病的早期筛查。且随着眼科检查设备的不断革新, 一种名为 OCTA 的新软件被添加入光学相干断层扫描仪(OCT)设备中, 成为 OCT 强大且互补的技术成员, 其不仅能对眼睛组织结构进行三维成像, 并且可测量视盘大小、视网膜层厚度、定量分析眼部血管血流密度等。为测量视网膜血管的结构和血流量提供了一种无创的深度分辨的方式对视网膜及脉络膜血管进行 3D 成像, 并有助于对眼部血管进行客观定量

分析。

## 1 OCTA

**1.1 使用 OCTA 的优势** OCTA 主要用于评估各种视网膜血管疾病中视网膜脉管系统的完整性。其允许对视网膜血管网络进行正面高分辨率和增强的深度成像。与荧光素或吲哚菁绿血管造影不同, OCTA 是非侵入性的。意味着患者不必接受染料的静脉注射,基本上消除了传统视网膜血管造影技术所具有的所有不良反应,包括过敏反应、恶心、呕吐、皮疹、尿液和皮肤变色。因此,与荧光素或吲哚菁绿血管造影比较, OCTA 也更安全且耐受性更好。鉴于 OCTA 的所有上述显著优势,其使用越来越受欢迎。同时,关于 OCTA 是否也可用于神经眼科和神经内科也存在很多争议。

**1.2 OCTA 基本原理** 目前,市场上可用的不同 OCTA 设备使用一些算法获取视网膜脉管系统的图像,包括超高灵敏度光学微血管造影、分谱振幅去相关血管造影、OCT 血管造影比率分析和全频谱幅度去相关算法。这些市售设备可在不到 3 s 的时间内生成三维 A 扫描图像(横截面图像中的 3 mm×3 mm A 线或正面图像中的 1 个像素)。A 扫描的频率在上述市售设备中有所不同。然后合并 A 扫描图像并产生 B 扫描图像。市售的 OCTA 设备可产生宽视场的图像,但图像的横向分辨率较差。对宽视场和高分辨率图像可使用扫频源 OCTA 设备或宽视场蒙太奇。

## 2 健康个体的 OCTA

自 2006 年 OCTA 面世以来,已有研究描述了健康个体志愿者的视网膜脉管系统的外观和血流。这些发现对确定正常的脉管系统应该如何具有非常重要的价值,随后这有助于从 OCTA 识别异常信号并归因于病理实体(如静脉闭塞)的异常。总之,健康人群的 OCTA 显示深层和浅层血管丛中的血流均匀,视网膜和脉络膜层清晰可见。这些 OCTA 发现也在死后标本的组织学检查中得到证实<sup>[2]</sup>。

## 3 阿尔茨海默病(AD)

AD 是指与年龄相关的认知和功能衰退的一种疾病。该病起病隐匿,早期察觉困难。患者的主要临床表现为记忆力、认知功能和社会功能的进行性下降。其行为能力的降低为家庭和社会带来了不小的负担,早期发现和及时干预对提高患者生活质量尤为重要,因此,找到快速、简便的方法早期诊断 AD 势在必行。但目前 AD 的唯一决定性确诊方法依赖于死后的脑组织病理学检查<sup>[3]</sup>,作为世界范围内的公共健康问题,识别 AD 的视网膜生物标志物对早期诊断及评估

新疗法的疗效至关重要。考虑到视网膜和大脑之间的病理生理同源性,评估视网膜结构和脉管系统的变化是研究 AD 的有效途径<sup>[4]</sup>。

虽然大脑中的淀粉样蛋白- $\beta$ (A $\beta$ )沉积和过度磷酸化的 tau 聚集体形成的神经原纤维缠结形成是 AD 的中枢病理标志,但脑血管病变和血脑屏障改变也经常共存<sup>[5]</sup>。既往临床病理及流行病学研究已表明,AD 与脑血管病变存在重叠<sup>[1]</sup>,可能会放大轻度 AD 病理的影响并促进认知能力下降的进展,甚至可能先于神经元损伤和痴呆的发生,为 AD 的早期筛查提供了一种新思路。

WANG 等<sup>[6]</sup>已证明,视网膜微血管功能障碍发生在轻度认知障碍和 AD 人群中。一项关于患有临床前 AD 个体的同卵双胞胎的临床研究发现,患有临床前 AD 个体的视网膜血管密度更高。A $\beta$  阳性个体的所有区域的血管密度均显著高于 A $\beta$  阴性个体<sup>[7]</sup>。由此推测在 AD 的临床前阶段眼部血管就已经出现了改变,临床前 AD 个体视网膜区域的血管密度更高。O'BRYHIM 等<sup>[8]</sup>关于临床前 AD 患者的研究也证实了这一结果。由于 A $\beta$  积累过程中发生的脑事件通常具有炎症性质<sup>[9]</sup>,假设 A $\beta$  积累过程在脑与眼部同时发生,那么在临床前阶段检测到个体视网膜区域更高的血管密度可能是由于这种缺氧的炎症反应导致视网膜血流量增加,使正常低于检测水平的血流增强从而在 OCTA 中显影,检测到更多的微血管从而得到更高的血管密度。随着病情的进展,持续的炎症和 A $\beta$  积聚可能会导致进一步的损伤,导致(微)脉管系统闭塞,进而导致血管密度降低。

还有部分学者通过研究发现,AD 患者中央凹无血管区(FAZ)显著扩大<sup>[10-12]</sup>。然而另一些研究表明,健康对照组人群与 AD 患者 FAZ 面积无差异<sup>[6,13-14]</sup>。根据以往的研究得知,FAZ 在个体之间差异很大。即使在健康个体中 FAZ 参数也具有非常高的变异性<sup>[15]</sup>。年龄、种族、性别、轴长等因素均会影响 FAZ 区域的大小。因此,从横断面研究 FAZ 大小可能不是一个敏感的措施。然而在一项特定人群中的研究表明,FAZ 的 OCTA 测量与身体健康有关<sup>[16]</sup>。提示可以换个思路,或许通过观察 FAZ 随时间的变化预测个体健康状况更为可靠。

另有更加详细的研究表明,AD 患者的表面血管参数、全血管长度密度和全血管灌注密度均与年龄、眼轴长度呈负相关,与中文简易智力状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表评分呈正相关<sup>[17]</sup>。提示除观察视网膜血管密度及 FAZ 面积大小外,借助于

OCTA 检查设备检测眼部血管其他参数的变化可能有助于 AD 的早期诊断、预防和随访。

#### 4 帕金森病(PD)及其变种

PD 最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺含量显著减少。患者临床表现为一系列特征性的运动系统症状,如运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态障碍等。中枢神经系统中多巴胺能神经元损伤的主要原因是由于错误折叠的蛋白质  $\alpha$ -突触核蛋白的聚集<sup>[18]</sup>。

目前,已有相关研究证明了 PD 患者存在视网膜变性<sup>[19]</sup>,但其研究数量有限,视网膜结构变化会导致视力缺陷,包括视力改变、对比敏感度降低、畏光和复杂的幻视。并且多巴胺在调节不同视觉过程的视网膜内也起着关键作用。这就是为什么有研究试图找到视网膜变化与疾病严重程度之间相关性的原因。

有研究证实,PD 患者视网膜神经纤维层(RNFL)厚度、黄斑部总体积、黄斑部视网膜厚度、神经节细胞-内丛状层复合体厚度均降低。且 PD 患者各象限 RNFL 厚度变化不一致<sup>[20]</sup>。此外,PD 患者的对比敏感度、外层视网膜厚度、脉络膜毛细血管血流密度、脉络膜血管指数、脉络膜血管体积也显著降低<sup>[21]</sup>。尽管研究者致力于寻找 PD 的生物学标志,并取得了一定的进展,但目前仍缺乏确实、可靠的标志物<sup>[22]</sup>。目前,可明确的是血管变性是 PD 进展的重要因素。因此,使用 OCTA 参数对 PD 患者进行大样本的数据分析仍是临床研究中检测 PD 进展的重要手段。

#### 5 肌萎缩侧索硬化(ALS)

ALS 是一种致命的、快速发展的神经退行性疾病,主要影响运动神经元。有研究发现,optineurin 蛋白同时在 ALS 和青光眼的发病机制中起作用<sup>[23]</sup>。然而 ALS 患者是否存在视网膜神经变性尚无确切结论,但已有研究对此给出了不同的结论。MUKHERJEE 等<sup>[24]</sup>进行的关于无眼科疾病的 ALS 患者视网膜厚度的研究发现,ALS 患者的视网膜变薄最有可能与其固有的神经退行性病理生理改变有关,而不是由眼部病理或眼部解剖变化所致。该研究排除了所有可能影响视网膜的眼科疾病,其结果具有较高的可信度。但这是一项小型研究,条件允许的情况下应考虑进行更大规模的随访研究。其次,该研究局限于横断面的研究,且无与遗传相关的青光眼患者参与,在今后的研究中让青光眼相关 ALS 基因型的患者参与或在几个月或几年内进行一系列重复测量将更具启发性。

此外,ROJAS 等<sup>[25]</sup>对早期 ALS 患者进行的一项

长达 6 个月的前瞻性研究结果表明,与健康对照比较,ALS 患者黄斑内环下端和颞端区厚度显著增加,且伴随病程进展 RNFL 逐渐变薄,并且 OCT 结果与疾病严重程度存在相关性。尽管如此,也有部分研究结果与上述发现相悖,ROTH 等<sup>[26]</sup>进行的研究没有发现 ALS 患者和健康者 RNFL 厚度或 4 个单独象限的厚度有任何显著差异。上述研究之间产生相互矛盾的结果的原因可能是当前相关研究以横断面研究为主,观察样本数量偏少,随访研究观察时间较短,且相关研究数量稀缺。好在目前普遍的共识是 OCT 和 OCTA 有可能成为早期发现和监测 ALS 患者的有价值的工具<sup>[27]</sup>。虽然运动症状是 ALS 的标志,但有趣的是,ALS 与视网膜某些层的变薄、视网膜血管的改变和眼部功能障碍有关<sup>[28]</sup>。因此,一些数据表明,ALS 与视神经异常存在联系。未来有望通过更近一步的研究证实 ALS 与眼部的相关联系。

#### 6 其他神经系统疾病

**6.1 多发性硬化症** 多发性硬化症被认为是一种免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病,事实上,现在人们普遍认为,轴突和神经元变性是多发性硬化症残疾的主要病理基础。因视网膜是无髓鞘的,所以,视网膜轴突和神经元测量不会被髓磷脂混淆,因此,非常适合评估神经轴突变性。MONTORIO 等<sup>[29]</sup>进行的关于多发性硬化症早期视网膜和脉络膜毛细血管的变化的前瞻性研究发现,在初始脱髓鞘事件(IDE)患者中浅表、深部毛细血管丛和径向毛细血管周围毛细血管丛的血管密度降低。表明 IDE 患者的视网膜血流减少可能反映了随访期间的脑血管退行性过程。在这种情况下视网膜血管密度可能是 IDE 患者的早期生物标志物。

**6.2 伴有皮层下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)** CADASIL 是一种单基因遗传性小血管病,目前被认为是成人中风和痴呆最常见的遗传原因。小的视网膜毛细血管缺乏平滑肌细胞,是 CADASIL 的首选损伤部位。NELIS 等<sup>[30]</sup>进行的关于 CADASIL 患者视网膜的研究发现,与健康对照组比较,CADASIL 患者视网膜深部的黄斑血管密度明显降低;其还发现,CADASIL 患者深从视网膜中血管密度的降低可能是周细胞 Notch3 突变的病理表达,可能是第一项在 CADASIL 患者中使用 OCTA 观察的研究。目前,使用 OCTA 设备观察 CADASIL 患者的研究较少见,鉴于该疾病与血管的联系,以及眼与大脑的相似性有望通过更多的研究证实 CADASIL 在眼部的表现,以帮助临床医师分析、

诊断患者的病情。

## 7 未来使用 OCTA 研究神经系统疾病的发展预测

AD 正在迅速成为 21 世纪最致命和负担最重的疾病之一<sup>[31]</sup>, 早期诊治 AD 患者是提高患者生活质量, 减轻家庭、社会负担的重要手段之一。但目前对临床前 AD 患者的研究很少见, 纵向研究也很少见, 部分研究的纳入标准也不是很严格。此外, 目前的研究中研究组人群年龄较高, 参与人数较少, 意味着临床前 AD 组的参与者人数非常少, 目前发现的结果不足以用于一般人群的早期筛查。在未来的研究中增加参与者数量, 设置更加严格的纳入标准, 包括早期的遗传风险参数, 并排除眼部和全身病理学或许能获得更加有趣的结论。众所周知, 年龄是 AD 的高危因素, 且随着年龄的增长, 使用 OCTA 检测到的眼部数据也会出现变化(包括但不限于 FAZ)。所以, 未来很有必要进行大量的纵向研究: (1) 通过长期大量随访 AD 高危人群以获取临床前 AD 患者特异性变化参数, 重要的是在年轻受试者中进行临床前研究, 从而确定哪一组人可作为早期干预的候选者<sup>[32]</sup>。(2) 通过延长 AD 患者随访时间评估这些受试者的演变。并通过干预治疗前后的数据演变分析不同干预手段在延缓疾病进展中的差异性, 从而遴选出最具价值的治疗方式。若结果在具有相同方法的重复研究中是一致的, 可提供对 OCTA 观察到的视网膜变化的价值理解, 并作为临床前 AD 的可靠且非侵入性的生物标志物。

同样, 未来也可通过对受试者的长期随访及增加受试者的样本量, 获取更可靠的数据, 借此分析 PD、ALS 等患者疾病发作前后在眼部的前驱特征、疾病变化进程及临床干预的疗效。同样, 这些研究也能反复论证 OCTA 在检测神经系统疾病变化方面的可靠性。未来长期研究各类神经系统疾病个体微血管和结构视网膜变化的自然史是必要的。这些研究可阐明这些影像学检查结果是否可作为疾病进展的生物标志物。

## 8 使用 OCTA 研究神经系统疾病的局限性

由于 OCTA 检查需要患者高度的合作并拥有较持久的注意力, 而许多神经退行性疾病会影响患者的心智能力, 进而影响其在获得 OCTA 图像时的合作程度。将会导致由于运动伪影造成的不准确的、低质量的图像分析结果。且目前常用的 OCTA 设备仅提供后极部黄斑区 6 mm×6 mm 范围的图像, 检测范围的局限性使得无法更加全面地观察到视网膜周边的情况。因视网膜周围血管的管径较后极部血管

更细, 或许视网膜周围血管改变会更先于后极部血管改变而发生。若能获得视网膜周边部血管的图像将更有利于进一步研究。另一个重要限制是神经系统疾病患者通常是老年人, 可能患有其他疾病, 如高血压视网膜病变、糖尿病视网膜病变、原发性开角型青光眼、静脉阻塞和年龄相关性黄斑变性等。视网膜血管疾病在 OCTA 检查中发现的变异与神经退行性疾病引起的视网膜变化有大量重叠, 因此, 利用 OCTA 准确描述每个病理特异性表现是非常具有挑战性的。另外, 值得注意的是 OCTA 的局限性, 包括缺乏图像处理、血管层分割和定量分析的行业标准。如能将这些参数进行统一标准化处理将减少不同研究数据分析之间的误差。

## 9 小 结

使用 OCTA 检测及监测神经系统疾病的发展、变化将是未来医学发展的一个方向。尽管上述对不同疾病的研究之间偶尔会存在相互矛盾的结果, 但 OCTA 仍有望成为监测特定神经系统疾病进展及区分其他疾病的有效工具。期望未来能通过 OCTA 这种快速、简便、无创的设备观察神经系统疾病尤其是神经退行性疾病的变化、进展, 帮助临床医师对其进行早期干预治疗, 甚至逆转疾病的发展。然而, 目前关于 OCTA 在神经系统疾病中应用的研究大多数局限于小范围、横断面研究, 且 OCTA 的使用仍具有其局限性, 未来仍需进行更大规模的前瞻性研究获取足够、可靠的数据, 同时, 需努力攻克检查范围小、配合欠佳患者图像采集准确性的难题。

## 参考文献

- [1] ISHIDA K, BIOUSSE V. Disease of the year: Cerebrovascular disorders[J]. J Neuroophthalmol, 2020, 40(1): 1-2.
- [2] JIA Y, BAILEY S T, HWANG T S, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(18): E2395-E2402.
- [3] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [4] CZAKÓ C, KOVÁCS T, UNGVARI Z, et al. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia

- (VCID): Implication for early diagnosis and prognosis[J]. *Geroscience*, 2020, 42(6):1499-1525.
- [5] ROSENBERG A, SOLOMON A, SOININEN H, et al. Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: Findings from the LipiDiDiet randomized controlled trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):64.
- [6] WANG X, ZHAO Q, TAO R, et al. Decreased retinal vascular density in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI): An optical coherence tomography angiography (OCTA) study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12:572484.
- [7] VAN DE KREEKE J A, NGUYEN H T, KO NIJNENBERG E, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(2):157-161.
- [8] O'BRYHIM B E, APTE R S, KUNG N, et al. Association of preclinical alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(11):1242-1248.
- [9] KINNEY J W, BEMILLER S M, MURTIS HAW A S, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement(N Y)*, 2018, 4(1):575-590.
- [10] BULUT M, KURTULUS F, GÖZKAYA O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(2):233-237.
- [11] JIANG H, WEI Y, SHI Y, et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38(3):292-298.
- [12] GREWAL D S, POLASCIK B W, HOFFMEYER G C, et al. Assessment of differences in retinal microvasculature using OCT angiography in Alzheimer's disease: A twin discordance report[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49(6):440-444.
- [13] JIN Q, LEI Y, WANG R, et al. A systematic review and meta-analysis of retinal microvascular features in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:683824.
- [14] CHUA J, HU Q, KE M, et al. Retinal microvasculature dysfunction is associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1):161.
- [15] CURCIO C A. Viewing retinal vasculature in Alzheimer disease [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(11):1249.
- [16] NELIS P, SCHMITZ B, KLOSE A, et al. Correlation analysis of physical fitness and retinal microvasculature by OCT angiography in healthy adults[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0225769.
- [17] LI Z B, LIN Z J, LI N, et al. Evaluation of retinal and choroidal changes in patients with Alzheimer's type dementia using optical coherence tomography angiography[J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(6):860-868.
- [18] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1):1-12.
- [19] DENG Y, JIE C, WANG J, et al. Evaluation of retina and microvascular changes in the patient with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022, 9:957700.
- [20] ZOU J, LIU K, LI F, et al. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(10):1930-1939.
- [21] ZHANG Y, YANG L, GAO Y, et al. Choroid and choriocapillaris changes in early-stage Parkinson's disease: A swept-source optical coherence tomography angiography-based cross-sectional study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):116.
- [22] MURUETA-GOYENA A, BARRENECHEA M, ERRAMUZPE A, et al. Foveal remodeling of retinal microvasculature in Parkinson's disease

- [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:708700.
- [23] GUO Q, WANG J, WENG Q. The diverse role of optineurin in pathogenesis of disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180:114157.
- [24] MUKHERJEE N, MCBURNEY-LIN S, KUO A, et al. Retinal thinning in amyotrophic lateral sclerosis patients without ophthalmic disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0185242.
- [25] ROJAS P, DE HOZ R, RAMÍREZ A, et al. Changes in retinal OCT and their correlations with neurological disability in early ALS patients, a follow-up study[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(12):337.
- [26] ROTH N M, SAIDHA S, ZIMMERMANN H, et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(8):1170-1176.
- [27] CERVERÓ A, CASADO A, RIANCHO J. Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: Looking at the disease through a new window[J]. *J Neurol*, 2021, 268(6):2083-2089.
- [28] LIU Z, WANG H, FAN D, et al. Comparison of optical coherence tomography findings and visual field changes in patients with primary open-angle glaucoma and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 48:233-237.
- [29] MONTORIO D, LANZILLO R, CAROTENUTO A, et al. Retinal and choriocapillary vascular changes in early stages of multiple sclerosis: A prospective study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24):5756.
- [30] NELIS P, KLEFFNER I, BURG M C, et al. OCT-Angiography reveals reduced vessel density in the deep retinal plexus of CADASIL patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8148.
- [31] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577-1590.
- [32] LÓPEZ-CUENCA I, SALOBRAR-GARCÍA E, ELVIRA-HURTADO L, et al. The value of OCT and OCTA as potential biomarkers for preclinical Alzheimer's disease: A review study [J]. *Life(Basel)*, 2021, 11(7):712.
- (收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-02-28)

(上接第 2633 页)

- [30] GIESENHAGEN B, MARTIN N, JUNG O, et al. Bone augmentation and simultaneous implant placement with allogenic bone rings and analysis of its purification success[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(8):1291.
- [31] 王连飞. 种植用预成异种骨骨环的研究和文献回顾[D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2020.
- [32] 余粤海, 胡启斌, 翁达龙, 等. 改良骨环技术扩增骨量的临床研究[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2015, 20(3):115-117.
- [33] KHOURY F, HANSER T. Mandibular bone block harvesting from the retromolar region: A 10-year prospective clinical study[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2015, 30(3):688-697.
- [34] BURCHARDT H. The biology of bone graft repair[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1983(174):28-42.
- [35] 李晋蒙, 李笑班, 张健. 复杂牙槽骨缺损临床解决方案的探索与思考[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2022, 27(5):285-291.
- [36] RESTOY-LOZANO A, DOMINGUEZ-MOMPELLI J L, INFANTE-COSSIO P, et al. Reconstruction of mandibular vertical defects for dental implants with autogenous bone block grafts using a tunnel approach: Clinical study of 50 cases [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 44(11):1416-1422.
- [37] VELÁZQUEZ Ó I, TRESGUERRES F G F, BERROCAL I L, et al. Split bone block technique: 4-month results of a randomised clinical trial comparing clinical and radiographic outcomes between autogenous and xenogeneic cortical plates[J]. *Int J Oral Implantol (Berl)*, 2021, 14(1):41-52.
- (收稿日期:2022-12-28 修回日期:2023-03-27)