

doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.03.02

View this article at: <https://dx.doi.org/10.12419/j.issn.1000-4432.2023.03.02>

· 论著 ·

视野为中心暗点的视神经病变病因分析

练苹, 宋慧莹, 周孝来, 赵秀娟, 吕林

(中山大学中山眼科中心, 眼科学国家重点实验室, 广东省眼科与视觉科学重点实验室,
广东省眼病临床研究中心, 广州 510060)

作者贡献声明: 1) 构思设计: 练苹, 吕林; 2) 行政支持: 吕林; 3) 提供研究材料: 练苹; 4) 数据收集与汇总: 练苹, 宋慧莹; 5) 数据分析与解读: 练苹, 赵秀娟; 6) 稿件撰写: 练苹, 宋慧莹; 7) 稿件最终修订与同意: 周孝来, 赵秀娟, 吕林。

[摘要] **目的:** 总结并分析视野为中心暗点的视神经病变的病因和临床特点, 为临床诊治提供参考。**方法:** 回顾性病例研究。分析2018年8月至2020年3月期间, 在中山大学中山眼科中心神经眼科专科门诊就诊, 视野表现为中心暗点且随访1年以上的视神经病变患者的资料。患者双眼均行最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜及前置镜、频域光学相干断层扫描、视野、颅脑和眼眶核磁共振检查, 静脉采血行血常规、血生化、肝肾功能、感染指标(乙肝、丙肝、梅毒、HIV及结核T-spot)检查及Leber遗传性视神经病变的线粒体DNA和OPA1基因检测。**结果:** 共纳入20例患者, 病因诊断构成: Leber遗传性视神经病变9例(45%), 显性视神经萎缩2例(10%), 乙胺丁醇中毒性视神经病变6例(30%), 营养性视神经病变2例(10%)和特发性脱髓鞘性视神经病变1例(5%)。遗传性视神经病变的视力预后差, 特别是Leber遗传性视神经病变, 78%的随访视力(≥ 1 年)不高于0.1。伴有mtDNA或OPA1基因突变的乙胺丁醇中毒性视神经病变患者, 视力预后差。**结论:** 视野为中心暗点表现的视神经病变, 主要为遗传、中毒和营养性视神经病变。遗传性视神经病变具有不完全外显率的特点, 视野为中心暗点的视神经病变需行基因检测排除遗传性视神经病变。

[关键词] 视野; 中心暗点; 线粒体性视神经病变; 遗传性视神经病变; 中毒性视神经病变



电子全文

Etiological analysis on optic neuropathy with visual field defect of central scotoma

LIAN Ping, SONG Huiying, ZHOU Xiaolai, ZHAO Xiujuan, LV Lin

(State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Ocular Diseases, Guangzhou 510060, China)

收稿日期 (Date of reception): 2022-05-27

通信作者 (Corresponding author): 赵秀娟, Email: zhaoxiujuan@gzzoc.com

Contributions: 1) Conception and design: LIAN Ping, LV Lin; 2) Administrative support: LV Lin ; 3) Provision of study materials: LIAN Ping ; 4) Collection and assembly of data: LIAN Ping, SONG Huiying; 5) Data analysis and interpretation: LIAN Ping, ZHAO Xiujuan; 6) Manuscript writing: LIAN Ping, SONG Huiying; 7) Final approval of manuscript: ZHOU Xiaolai, ZHAO Xiujuan, LV Lin.

Abstract **Objective:** To summarize and analyze the etiology and clinical features of optic neuropathy with visual field defect of central scotoma as a reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** In the retrospective case study, the data of patients admitted in Neuro-ophthalmic Department of Zhongshan Ophthalmic Center of Sun Yat-sen University from August 2018 to March 2020, who presented with visual field defect of central scotoma and were followed up for more than 1 year, were analyzed. Both eyes of all the patients underwent best corrected visual acuity, intraocular pressure, slit lamp microscope and front mirror, spectral domain optical coherence tomography, humphry visual field tests and MRI of brain and orbit. We examined the blood routine, biochemical test, renal and liver function, infection indicators (hepatitis B, hepatitis C, syphilis, HIV and tuberculosis T-spot), mitochondrial DNA and OPA1 gene detection of Leber hereditary optic neuropathy. The follow-up time of the patients in neuro-ophthalmic department was more than 1 year. **Results:** A total of 20 patients were recruited. Among them, the etiological diagnosis consisted of 9 patients of Leber hereditary optic neuropathy (45%), 2 of dominant optic atrophy (10%), 6 of ethambutol-induced optic neuropathy (30%), 2 of nutritional optic neuropathy (10%) and 1 of idiopathic demyelinating optic neuropathy (5%). The patients with hereditary optic neuropathy showed a poorer visual prognosis, especially Leber hereditary optic neuropathy, with 78% of follow-up visual acuity (≥ 1 year) not higher than 0.1. The visual prognosis of ethambutol-induced optic neuropathy patients with mtDNA or OPA1 gene was poor. **Conclusions:** The optic neuropathy of visual field defects with central scotoma includes mainly hereditary, toxic and nutritional optic neuropathy. Hereditary optic neuropathy is characterized by incomplete penetrance, and genetic testing is required to exclude hereditary optic neuropathy if the visual field is the central scotoma.

Keywords visual field; central scotoma; mitochondrial optic neuropathy; hereditary optic neuropathy; toxic optic neuropathy

视野可以精确显示暗点的位置、形状和大小,为医生提供诊断线索,并能帮助医生掌握患者残存的视野状况,予以随访监测和疗效评估^[1]。中心暗点(10°内受累为主)是视野缺损的常见类型之一,提示黄斑疾病或累及乳斑束(视乳头黄斑束, the papillomaculr bundle, PMB)的视神经病变。当患者出现中心暗点伴视力下降时,通常首先就诊眼底专科。在眼底专科,频域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)的高清图像可以帮助医生快速排除黄斑病变。即使最不容易被发现的隐匿性黄斑营养不良在OCT上也会表现出椭圆体带和交叉区的异常^[2]。OCT的黄斑区神经节细胞复合体和视盘周围的视网膜神经纤维层厚度分析可以协助定位视神经疾病,但这些视野以

中心暗点为表现的视神经病变,病因较复杂,可能与遗传、中毒和营养因素相关,也可能是脱髓鞘性视神经炎的早期表现,通常需要神经眼科会诊进行诊断。本研究对中心暗点视野的常见视神经病变的病因及临床表现予以分析,希望为临床医生提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性分析。选择2018年8月至2020年3月在中山大学中山眼科中心神经眼科专科门诊就诊,视野表现为中心暗点,且随访一年以上的视神经病变患者。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 1) 单眼或双眼视力下降; 2) 视野为中心暗点; 3) OCT 检查示黄斑区视网膜结构无明显异常, 多焦视网膜电位图 (multifocal electroretinogram, 多焦 ERG) 结果正常。

排除标准: 1) 青光眼病史; 2) 严重影响视力的屈光间质浑浊; 3) 合并葡萄膜炎、高度近视或其他视网膜疾病。

1.3 方法

所有患者均具备详细的病史采集, 包括性别、年龄、饮食习惯、工作环境、烟酒嗜好、既往眼病史、全身病史和家族史等。

所有纳入的患者均有双眼眼科检查记录, 包括: Snellen 视力表查最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、喷气式非接触眼压计测量眼压、裂隙灯显微镜检查眼前节、前置镜检查眼底、SD-OCT 检查黄斑及视盘周围神经纤维层厚度 (peripapillary retinal nerve fiber layer, RNFL)、30° 视野、颅脑及眼眶核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查。所有患者均具备相关血液检测结果, 包括血常规、血生化、肝肾功能、感染指标 (乙肝、丙肝、梅毒、HIV 及结核 T-spot) 检查及 Leber 遗传性视神经病变的线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和 OPA1 基因检测。患者的临床随访时间均为 1 年以上。

乙胺丁醇中毒性视神经病变 (ethambutol-induced optic neuropathy, EON) 的诊断标准参照文

献^[3], 确定为: 视力下降发生于乙胺丁醇治疗后或停药 2 个月内, 且至少满足 2 个次要标准, 即: ①色觉异常; ②中心、旁中心暗点或颞侧偏盲; ③视盘充血或苍白。

特发性脱髓鞘性视神经炎 (idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON) 的诊断标准参照中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南 (2021 年)^[4-5], 确定为: 急性视力下降; 排除缺血、外伤、压迫及浸润、中毒、营养和遗传性视神经病变等; 至少合并以下 2 项异常: ①相对性瞳孔传入障碍; ②视野损害; ③视觉诱发电位异常; ④色觉障碍; 同时, 水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 及髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体阴性。

2 结果

2.1 患者的一般资料

共 20 例患者纳入研究。诊断为遗传性视神经病变的患者数最多 (图 1), 共 11 例 (男性 9 例, 女性 2 例), 其中 Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 9 例, 显性视神经萎缩 (dominant optic atrophy, DOA) 2 例。6 例被确诊为 EON, 男性 4 例及女性 2 例, 合并 mtDNA 和 OPA1 基因突变各 1 例。营养性视神经病变 (nutritional optic neuropathy, NON) 2 例, 男女各 1 例, 其中女性患者为 Wernicke 脑病。特发性脱髓鞘性视神经炎 1 例, 为女性。患者的一般资料见表 1。

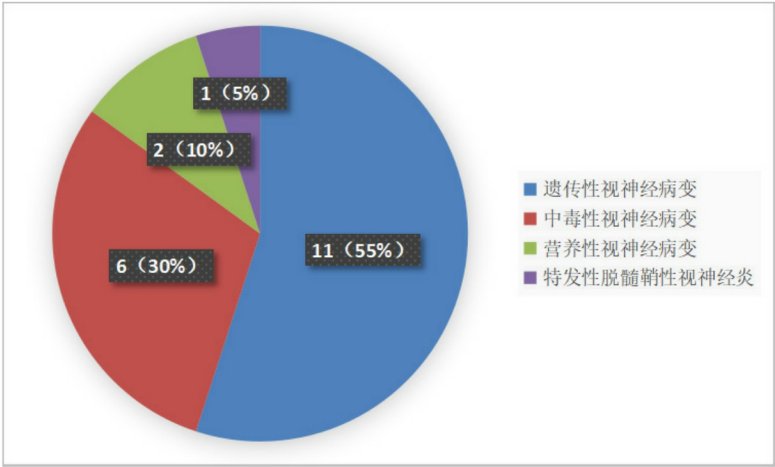


图 1 视野为中心暗点的视神经病变的病因诊断构成图

Figure 1 Diagnostic composition of the etiology of optic neuropathy with central scotoma in the visual field

表1 患者的一般资料

Table 1 General information about the patients

病例	性别	年龄/岁	眼别	初诊BCVA		随访BCVA		诊断	突变基因
				右眼	左眼	右眼	左眼		
1	男	41	右	0.05	1.0	0.1	0.1	LHON	mtDNA11778
2	女	10	双	0.8	0.2	0.3	0.2	LHON	mtDNA11778
3	男	15	双	0.1	0.1	0.04	0.04	LHON	mtDNA11778
4	男	9	双	0.08	0.1	0.1	0.1	LHON	mtDNA11778
5	男	8	双	0.1	0.1	0.08	FC/30 cm	LHON	mtDNA11778
6	男	11	左	1.0	0.08	0.06	0.02	LHON	mtDNA11778
7	男	16	双	0.1	0.1	0.5	0.5	LHON	mtDNA14484
8	男	50	双	0.6	0.7	0.1	0.1	LHON	mtDNA14484
9	男	24	右	0.3	0.6	0.1	0.1	LHON	mtDNA3635
10	男	6	双	0.02	0.02	0.02	0.02	DOA	OPA1
11	女	7	双	0.3	0.2	0.3	0.2	DOA	OPA1
12	男	47	双	0.2	0.2	0.1	0.1	EON、DOA	OPA1
13	男	30	双	0.3	0.1	0.1	0.01	EON、LHON	mtDNA11778
14	女	40	双	0.1	0.1	0.1	0.1	EON	无
15	女	32	双	0.2	0.1	0.6	0.5	EON	-
16	男	50	双	0.2	0.3	0.6	0.8	EON	无
17	男	46	双	0.1	0.1	0.5	0.5	EON	无
18	女	21	左	1.0	0.1	1.0	1.0	IDON	无
19	女	19	双	0.3	0.4	1.0	1.0	NON/WE	-
20	男	38	双	0.2	0.2	0.2	0.2	NON	无

WE: Wernicke encephalopathy,Wernicke脑病。

将患者按照病因分组，统计基本临床资料及视力预后（表 2）。患者性别比例方面，LHON 组男性比例明显增高，为 89%。平均发病年龄方面，EON 组年龄最大，为 41 岁；而 DOA 组年龄最小，为 10 岁以下。视力预后方面，EON 合并基因突变和 LHON 患者视力预后较差，随访 BCVA≤0.1 的比例分别为 100% 和 78%；而 EON 无基因突变者视力改善良好，75% 的患者随访视力提高。

2.2 按病因分类的临床资料分析

LHON 患者平均年龄 20.5 岁，最小为 8 岁，最大为 50 岁。LHON 患者中年龄最大者 8 号病例，

突变基因为罕见的 m.14484T>C；1 号病例年龄也较大，为 41 岁，携带 m.11778G>A，右眼发病 10 个月后对侧眼发病。基因检测显示，6 例为 ND4 m.11778G>A 突变，2 例 ND6 m.14484T>C，1 例 ND1 m.3635G>A 位点突变。2 例（22.2%）问诊时承认有家族史，分别为病例 3（其舅舅及表兄弟有相似病史）和病例 5（其双胞胎哥哥 1 年前被确诊）。男女比例为 8：1。

DOA 患者平均年龄 6.5 岁。其中 10 号病例为 6 岁男童，入学体检时发现双眼视力差，就诊时已表现出双眼视神经萎缩，有明确家族史，OPA1 基因突变；患儿母亲存在相同位点突变，双眼

表2 患者一般资料及随访视力比较

Table 2 Comparison of patients' general information and follow-up visual acuity

项目	遗传性视神经病变		EON		NON	IDON
	LHON	DOA	伴基因突变	无基因突变		
例数(%)	9(45)	2(10)	2(10)	4(20)	2(10)	1 (5)
男性/例(%)	8(89)	1(50)	2(100)	2(50)	1(50)	0 (0)
平均年龄(范围)/岁	20.5(8~50)	6.5(6~7)	38.5(30~47)	42(32~50)	28.5(19~38)	21
家族史/例(%)	2(22.2)	1(50)	0(0)	0(0)	0(0)	
诱发因素	无	无	乙胺丁醇	乙胺丁醇	节食+酒精、 长期素食	无
视力预后/例(%)						
提高	1(11)	0(0)	0(0)	3(75)	1(50)	1(100)
不变	0(0)	2(100)	0(0)	1(25)	1(50)	0(0)
下降	8(89)	0(0)	2(100)	0(0)	0(0)	0(0)
≤0.1	7(78)	1(50)	2(100)	1(25)	0(0)	0(0)

注：LHON: Leber hereditary optic neuropathy,Leber遗传性视神经病变; DOA: dominant optic atrophy,显性视神经萎缩; EON: ethambutol-induced optic neuropathy,乙胺丁醇中毒性视神经病变; NON: nutritional optic neuropathy, 营养性视神经病变; IDON: idiopathic demyelinating optic neuritis,特发性脱髓鞘性视神经炎。

BCVA0.5，既往自觉视力正常，未曾诊治。11 号病例为 7 岁女童，其父亲存在相同基因位点突变，但视力和眼底检查均未见异常。

EON 患者发病年龄相对较大，伴 mtDNA 或 OPA1 基因突变者平均年龄 38.5 岁，无基因突变者平均年龄 42 岁。伴有基因突变者预后差，随访 BCVA≤0.1(100%)，无基因突变者停药后 75% 视力改善，随访 BCVA≤0.1 者仅 1 例 (25%)。IDON 患者为 21 岁女性，以左眼突然视力下降伴中心暗点就诊，明确诊断后给予糖皮质激素 (激素) 冲击治疗，继以口服激素逐渐减量治疗 1 个月后，BCVA 恢复至 1.0，随访时间 1 年，无复发，视力稳定。

营养性视神经病变患者 2 例。19 号病例为 19 岁女性，3 个月以来节食减肥，食物摄入量控制在 150 g/d，每天饮蒸馏白酒约 300~500 mL，就诊时双眼视力下降伴中心暗点，伴头晕、步态不稳；颅脑 MRI 提示中脑导水管周围灰质高信号；内科会诊诊断为 Wernicke 脑病，予维生素 B1 静脉注射治疗后双眼视力迅速恢复正常，视野恢复正常，中心暗点消失；嘱其恢复正常饮食，随访 18 个月，视力、视野均正常。20 号病例 (图 2) 有吸烟嗜好

及监狱服刑史，服刑期间患者拒绝任何肉食，维持无动物蛋白饮食 9 个月后双眼视力下降，未提出诊治要求，继续维持无动物蛋白饮食半年后结束服刑，恢复正常饮食，眼部未曾诊治。发病 3 年后就诊于我院门诊，血清学检查示血维生素 B₁₂、B₁ 及叶酸在正常值范围。排除遗传性和中毒性病后，随访 1 年患者视力及视野稳定无变化，考虑其中心暗点出现与既往严格素食明显相关，推测诊断为营养性视神经病变。

3 讨论

视野损害表现为中心暗点的视神经病变中，遗传性视神经病变是最常见的病因，其中以线粒体 DNA 突变引起的 LHON 和核 DNA 突变导致的 DOA 最常见。两种突变均可导致线粒体功能受损，表现为视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells,RGCs) 的选择性损害 [6]，PMB 最先受累，影响视觉信息从视网膜到大脑的传输。LHON 为母系遗传病，因 mtDNA 突变影响线粒体呼吸链复合体所致。LHON 最常见的三个突变位点

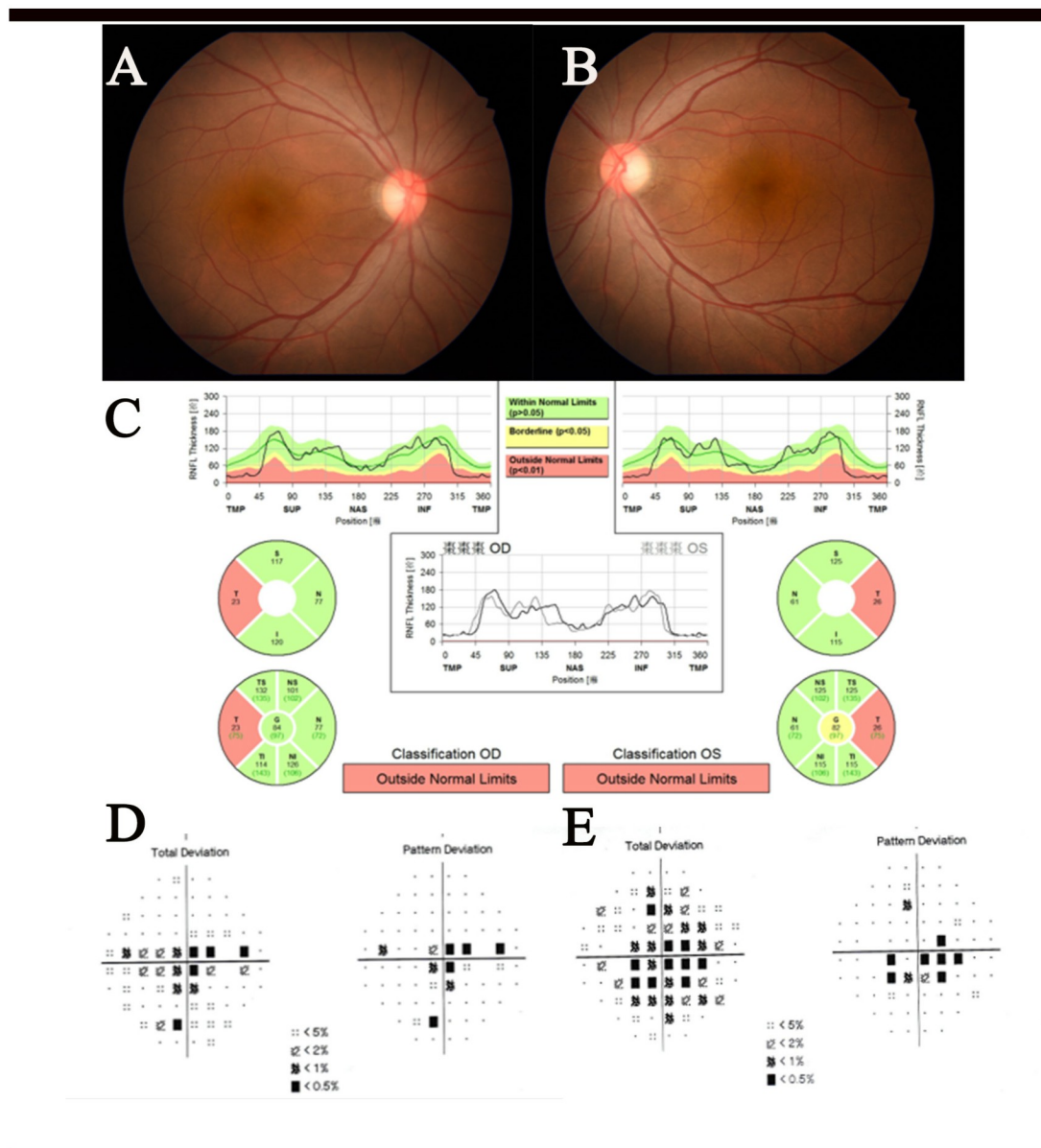


图2 营养性视神经病变患者的眼底彩照、OCT视盘周围RNFL分析图和Humphrey视野图

Figure 2 Fundus colour photographs, OCT peri-optic disc RNFL analysis and Humphrey visual field map of a patient with nutritional optic neuropathy

(A、B) 为双眼眼底彩照，显示双眼对称性视盘颞侧苍白；(C) 显示双眼对称性视盘颞侧RNFL层明显变薄；(D、E) 分别为右眼和左眼的视野图，显示双眼对称性中心暗点。

Fig (A and B) are fundus colour photographs, showing symmetrical temporal pallor of the optic disc in both eyes; (C) shows symmetrical temporal thinning of the RNFL layer in both eyes; (D and E) are visual field maps of the right and left eyes respectively, showing symmetrical central scotoma in both eyes.

为 ND1 m.3460G>A、ND4 m.11778G>A 和 ND 6 m.14484T>C，占有突变类型的 95% 以上^[7]。本研究中，m.11778G>A 突变最常见，有 1 例 m.14484T>C，无 m.3460G>A，与文献报道的中国 LHON 患者突变谱一致^[8]。LHON 除上述三个常

见位点外，也有其他罕见原发突变，如 MT ND1 基因的 m.3635G>A^[9-10]。本研究中的 9 号患者在排除三个常见突变位点后，曾一度陷入诊断困难，扩大线粒体基因检测范围后锁定 m.3635G>A，且患者的母亲及姐姐也存在同样突变，但均无临

床症状。因此,对于临床高度怀疑的患者,即使基因检测常见三个突变位点正常,也不能轻易排除 LHON 诊断,而应扩大线粒体基因检测范围。LHON 具有不完全外显率和性别偏倚两大特征。男女携带者的发病率分别为 50% 和 10%^[11],男性占总发病数的 75%^[7],推测与雌性激素可在一定范围内代偿性维持和促进线粒体的生物活动有关^[12]。本研究中,男女比例为 8 : 1,且患者大多无明确家族史,体现了 LHON 不完全外显的特点。LHON 的发病年龄可累及 2-87 岁,其高峰年龄为 15-35 岁^[7]。本研究中,年龄最大的患者为 50 岁男性,其次为 41 岁男性。因此在临床上,要注意老年男性仍有 LHON 发病的可能。鉴于 LHON 从儿童到老年的年龄跨度,有学者建议所有累及双眼的视神经病变均应与 LHON 进行鉴别诊断,特别是男性患者^[7]。LHON 可导致严重的视力损害,大多达到法定盲,预后较差。

DOA 也是常见的遗传性视神经病变,但其临床表现与 LHON 有所不同。DOA 系 OPA1 基因突变引起线粒体内膜蛋白 GTPase 编码异常所致,为常染色体显性遗传,家族史相对明确^[11]。大多儿童时期(10 岁内)发病,表现为缓慢进行性视力下降,常在体检时被发现,或 20-30 岁视力下降明显时就诊^[13]。视力预后从光感到 1.0 不等,但通常好于 LHON,约 40% 视力优于 0.3^[14-15]。疾病的严重程度和进展速度差别较大,即使在同一家系中,表现也可不同。本研究中男性患儿双眼 BCVA<0.1,其母亲相同位点突变,双眼 BCVA0.5 且自觉视力正常从未诊治,母子两人视力差距明显;女性患儿的父亲虽然存在 OPA1 基因突变,但视力正常。值得注意的是, LHON 和 DOA 因为控制瞳孔对光反射的视网膜中脑顶盖神经纤维相对不受累^[16],临床上可能表现为视力损害严重却瞳孔反射相对良好的情况。

乙胺丁醇为抗结核药物,对 RGCs 有直接毒性损伤,其具体机制尚不清楚,推测为线粒体的代谢紊乱^[17]。EON 在服用乙胺丁醇人群中的发生率不足 2%,与每日服用剂量和肾功能密切相关^[18],儿童的发病率明显低于成人^[19]。部分 EON 患者停药后视力改善,改善程度与年龄、就诊时视盘的颜色及是否合并线粒体相关基因突变密切相关^[3, 20-21]。值得注意的是,临床诊断为 EON 的患者中,线粒体基因突变率高,特别是 OPA1 基因,

在 EON 患者中可占 38.3%, LHON-mtDNA 突变占 8.5%^[3]。这种现象可能是线粒体基因突变导致视神经对毒性物质更敏感的结果,即视神经受到来自基因突变和环境毒性两方面的致病攻击。因此,即使 EON 诊断明确,也强烈建议排除是否同时存在遗传因素,特别是 OPA1 和 LHON-mtDNA 突变。基因突变患者的视力预后较差。本研究中的 2 例 EON 合并基因突变患者的随访 BCVA≤0.1。

营养性视神经病变非常罕见,但随着减肥手术的开展,发病开始增多。其病理机制为 RGCs 线粒体氧化磷酸化受损。营养性、遗传性和中毒性视神经病变可统称为线粒体性视神经病变(mitochondrial optic neuropathy)^[22],其中遗传性视神经病变为先天性,中毒性和营养性视神经病变为获得性。与烟酒相关的视神经病变,既往临床上多归于中毒性视神经病变,现归属于营养性视神经病变。最早文献中提及的烟酒性弱视(tobacco-alcohol amblyopia),因命名为“弱视”,不能反映视神经病变本质,目前该名称已被弃用。学术界一致认为,没有证据表明烟草和酒精(乙醇)可直接导致中毒性视神经病变,烟酒中毒性视神经病变(tobacco-alcohol optic neuropath)名称亦不合适^[23]。酒精(乙醇)中毒性视神经病变的本质为饮酒嗜好引起胃黏膜损伤、肠道刺激、厌食症或肝功能损害从而导致饮食营养缺乏^[24],例如长期饮酒可导致维生素 B₁ 缺乏。烟草中的氰化物的确对视神经有毒性作用,但维生素 B₁₂ 对氰化物有解毒作用,维生素 B₁₂ 缺乏可降低氰化物对视神经损害的阈值;因此即便在保持烟酒摄入的情况下,如果补充 B 族维生素,既往诊断为烟酒中毒性视神经病变的患者视力可部分或完全恢复,因此,应命名为营养性视神经病变^[25]。部分“烟酒中毒性视神经病变”的患者最终诊断为 LHON,一定程度上说明了烟酒中毒性视神经病变的诊断值得怀疑,可能是烟酒刺激诱发了 LHON^[26]。营养不良导致视神经病变最典型的例子就是古巴的流行性视神经病变^[27],发生于食物匮乏时期,最常缺乏的营养元素为维生素 B₁₂、维生素 B₁ 和铜。文献报道^[28],自闭症患儿严重挑食、几乎完全缺乏动物蛋白摄入时,可出现双眼视力下降中心暗点,血清检查维生素 B₁₂ 水平明显下降,补充维生素 B₁₂ 后双眼视力改善。营养性视神经病变目前多发生于胃肠减肥手术后。减肥手术如可调节胃束带

术、袖状胃切除术、胆胰分流术等,都是通过胃肠手术限制食物摄入量、制造吸收不良或消化不良,从而达到减少热量摄取的目的。对于营养性视神经病变,临床上需要详细询问病史鉴别营养缺乏的原因,并排除毒性物质接触及遗传因素,辅以血维生素 B₁₂、B₁、叶酸、铜、锌等实验室检查帮助确诊。

上述的遗传性、中毒性和营养性视神经病变的病理机制都与线粒体的功能障碍密切相关。线粒体的结构和功能损害可发生于身体的所有有核细胞,但临床上却往往仅表现在特定的组织或细胞,如视神经和 RGCs 中,这可能是视觉系统的特殊解剖和功能所致。为达到最佳的视觉水平,视网膜的 RGCs 无髓鞘包裹,在保障良好的信息传导时, RGCs 的能量消耗非常巨大; RGCs 一旦进入筛板后,其所有轴突都髓鞘化,其高效的跳跃传导模式大大减少对能量的需求^[29]。线粒体在 RGCs 的分布与髓鞘化程度负相关,筛板前的无髓鞘部分线粒体分布异常密集,这种特殊解剖结构可以解释为什么线粒体疾病常表现为眼部视力异常^[30]。

视野中心暗点的视神经病变,除了上述的线粒体性视神经病变,也可以是脱髓鞘性视神经炎的早期表现。视神经炎的脱髓鞘病变并不特殊青睐于任何一束神经纤维,因此 PMB 的神经纤维束同样有受累可能。视神经炎的视野可表现为任何类型^[31],包括中心暗点;视神经脊髓炎和多发性硬化相关性视神经炎都可以表现为中心暗点,其中后者的中心暗点视野更为常见,而前者因 AQP4 的血管损害,上下半侧视野损害更常见^[32];甚至视神经周围炎也可以表现为中心暗点^[33]。本研究中,1 例以视野中心暗点、视力下降就诊,排除遗传性视神经病变,临床表现及颅脑眼眶 MRI 符合视神经炎表现,诊断为特发性脱髓鞘性视神经炎,治疗后视力恢复正常。

综上所述,视野中心暗点提示视神经疾病中的 PMB 受累,可能与线粒体性视神经疾病、脱髓鞘性视神经炎相关。LHON 和 DOA 都具有不完全外显性, LHON 因其母系遗传及外显率低,家族史往往不明显; DOA 早期视力下降不明显的亚临床表现和 OPA1 低外显率,也可导致家族史不明确^[29]。临床中对于视野中心暗点视神经病变,需详细询问家族史、服药史及营养饮食状况,行 LHON-mtDNA 和 OPA1 基因检测予以诊断或鉴别

诊断。本研究存在样本量过小、选择偏倚等局限,但是也在一定程度上反映了视野以中心暗点为特点的视神经病变的疾病谱,为临床医生对此类患者的进一步诊治提供参考。更权威的结果有待于多中心、大样本的临床研究进一步验证。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons),允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CCBY-NC-ND)的方式共享,即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播,但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

1. Nowomiejska K, Kiszka A, Maciejewski R, et al. Central scotoma in tobacco-alcohol toxic optic neuropathy measured with semi-automated kinetic perimetry[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018, 37(4): 319-323.
2. Wang DD, Gao FJ, Li JK, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with occult macular dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3): 10.
3. Zhang XH, Xie Y, Xu QG, et al. Mitochondrial mutations in ethambutol-induced optic neuropathy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 754676.
4. 中华医学会眼科学分会神经眼科学组, 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心. 中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年) [J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(3): 171-186.
Neuro-Ophthalmology Group, Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Lanzhou University Evidence-Based Medicine Center/WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Transfer. Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of demyelinating optic neuritis in China (2021) [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2021, 57(3): 171-186.
5. Bidard F, Huguet F, Louvet C. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 2057-2061.
6. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Retinal ganglion cell

- neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787(5): 518-528.
7. Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Natural history of patients with Leber hereditary optic neuropathy—results from the REALITY study[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(4): 818-826.
 8. Yen MY, Wang AG, Chang WL. Leber's hereditary optic neuropathy—the spectrum of mitochondrial DNA mutations in Chinese patients[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2002, 46(1): 45-51.
 9. Zhang AM, Zou Y, Guo X. Mitochondrial DNA mutation m.3635G>A may be associated with Leber hereditary optic neuropathy in Chinese[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(2): 392-395.
 10. Brown MD, Zhadanov S, Allen JC, et al. Novel mtDNA mutations and oxidative phosphorylation dysfunction in Russian LHON families[J]. *Hum Genet*, 2001, 109(1): 33-39.
 11. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, et al. Inherited mitochondrial optic neuropathies[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(3): 145-158.
 12. Caporali L, Maresca A, Capristo M, et al. Incomplete penetrance in mitochondrial optic neuropathies[J]. *Mitochondrion*, 2017, 36: 130-137.
 13. Lenaers G, Hamel C, Delettre C, et al. Dominant optic atrophy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 46.
 14. Cohn AC, Toomes C, Hewitt AW, et al. The natural history of OPA1-related autosomal dominant optic atrophy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(10): 1333-1336.
 15. Hayashi T, Sasano H, Katagiri S, et al. Heterozygous deletion of the OPA1 gene in patients with dominant optic atrophy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2017, 61(5): 395-401.
 16. Bremner FD, Tomlin EA, Shallo-Hoffmann J, et al. The pupil in dominant optic atrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(3): 675-678.
 17. Kozak SF, Inderlied CB, Hsu HY, et al. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, 30(2): 83-87.
 18. Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea[J]. *J Neuroophthalmol*, 2008, 28(4): 269-277.
 19. Stephen M. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2011, 12(1): 22-26.
 20. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1997, 13(5): 473-477.
 21. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, et al. Ethambutol optic neuropathy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(6): 545-551.
 22. Pilz YL, Bass S J, Sherman J. A review of mitochondrial optic neuropathies: from inherited to acquired forms[J]. *J Optom*, 2017, 10(4): 205-214.
 23. Grzybowski A, Holder GE. Tobacco optic neuropathy (TON)—the historical and present concept of the disease[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(5): 495-499.
 24. Jefferis JM, Hickman SJ. Treatment and outcomes in nutritional optic neuropathy[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(1): 5.
 25. Grzybowski A, Brona P. Nutritional optic neuropathy instead of tobacco-alcohol amblyopia[J]. *Can J Ophthalmol*, 2017, 52(5): 533.
 26. Korkiamäki P, Kervinen M, Karjalainen K, et al. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(7): 630-634.
 27. Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba—clinical characterization and risk factors[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(18): 1176-1182.
 28. Pineles SL, Avery RA, Liu GT. Vitamin B12 optic neuropathy in autism[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e967-e970.
 29. Lenaers G, Neutzner A, Le Dantec Y, et al. Dominant optic atrophy: culprit mitochondria in the optic nerve[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100935.
 30. Bristow EA, Griffiths PG, Andrews RM, et al. The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(6): 791-796.
 31. Bennett JL. Optic neuritis[J]. *Continuum Minneap Minn*, 2019, 25(5): 1236-1264.
 32. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10: 45.
 33. Mohamad SA, Zunaina E, Wan Hitam WH. Caecocentral scotoma: a rare presentation of optic perineuritis[J]. *Cureus*, 2019, 11(11): e6101.

(责任编辑: 魏世辉; 责任编辑: 李扬杓)

引用本文: 练苹, 宋慧莹, 周孝来, 赵秀娟, 吕林. 视野为中心暗点的视神经病变病因分析[J]. 眼科学报, 2023, 38(3): 181-189. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.03.02

Cite this article as: LIAN Ping, SONG Huiying, ZHOU Xiaolai, ZHAO Xiujuan, LV Lin. Analysis of the etiology of the optic neuropathies with visual field defect of central scotoma[J]. *Eye Science*, 2023, 38(3): 181-189. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.03.02