

非动脉炎性前部缺血性视神经病变危险因素研究进展

刘美娇,张丽琼

引用:刘美娇,张丽琼.非动脉炎性前部缺血性视神经病变危险因素研究进展.国际眼科杂志 2020;20(2):271-275

作者单位:(150000)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

作者简介:刘美娇,毕业于哈尔滨医科大学,硕士,研究方向:视神经病变、白内障。

通讯作者:张丽琼,毕业于哈尔滨医科大学,博士,主任医师,副主任,研究方向:视神经病变、眼外伤。zhanglq600@sina.com

收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-12-16

摘要

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是一种严重危害中老年人视功能的急性视神经疾病,一般认为是由于供应视盘筛板区和筛板后区的睫状后短动脉发生缺血所致。该病发生与多种因素相关,如影响全身微循环的糖尿病、高血压和最近研究较多的睡眠呼吸暂停综合征等,再者发现遗传基因易感性、药物、手术和眼部相关疾病都与NAION的发生发展相关。现将这些因素的最新研究进展做一综述。

关键词:视神经病变;危险因素;缺血性;视乳头;遗传易感性;磷酸二酯酶抑制剂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.17

Advances in risk factors for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy

Mei-Jiao Liu, Li-Qiong Zhang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Li - Qiong Zhang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. zhanglq600@sina.com

Received:2019-06-08 Accepted:2019-12-16

Abstract

• Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy is an acute optic nerve disease that seriously impairs the visual function of middle-aged and elderly people. It is generally believed to be caused by ischemia of the short ciliary artery supplying the optic disc plate area and the posterior area of the sieve plate. The disease is associated with a variety of factors, such as diabetes that affects the systemic microcirculation, hypertension and respiratory sleep apnea syndrome that has been widely studied recently, and so on. Moreover, it was also found that

genetic susceptibility, drugs, surgery and ocular diseases were all associated with the occurrence and development of the NAION. In this paper, the latest researches on these factors are reviewed.

• **KEYWORDS:** optic neuropathy; risk factors; ischemic; optic papilla; genetic susceptibility; phosphodiesterase inhibitor

Citation: Liu MJ, Zhang LQ. Advances in risk factors for non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):271-275

0 引言

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)是由于供应筛板区和筛板后区的营养血管发生供血不足或微循环障碍导致视神经乳头灌注减少,从而出现急性视力下降和视野缺损的一种疾病。通常影响50岁以上的人群,发病年龄为57~65岁,但年轻人的患病率正在逐年上升^[1-2]。典型的临床表现是:(1)晨起单眼无痛性视力下降,也可双眼同时出现视力损害,但是极为少见。对侧眼5a内患病率为15%^[3]。NAION引起的视力下降是可逆转的,通常比动脉炎性前部缺血性视神经病变(AAION)所造成的视力损害轻^[1]。(2)特征性的视野改变,与生理盲点相连的绕过中心注视点的象限性视野缺损。(3)相对性瞳孔传入阻滞(RAPD)。(4)视盘水肿有或没有盘周出血。但是随着疾病的发生与发展,出现诸多不典型的临床特征应结合影像学 and 实验室检查进行诊断。目前,NAION的发病机制和治疗方案尚未完善,而且中外学者对其发病危险因素的研究还有分歧。所以,进一步研究致病因素对NAION的干预、诊断和治疗有重要意义。

1 流行病学

前部缺血性视神经病变(AION)约占缺血性视神经病变(ION)的90%以上,AION中与巨细胞动脉炎有关的病例占5%~10%,而NAION占90%~95%左右^[4-5]。在一项回顾性队列研究中发现,白种人NAION的患病率比拉丁美洲人的患病率提高了46%,而白种人和亚洲人之间NAION的患病风险没有显著差异^[4]。在对人群的年龄和性别等混杂因素调整后,美国年发生率为10.2/10万^[6]。近期有多项文献对亚洲人NAION的发病率进行了论述。Lee等^[6]利用韩国国家健康索赔数据库为样本,推算出韩国地区NAION的发病率为(11.35~12.39)/10万。魏世辉等视神经眼科专家在2015年发布的我国NAION专家共识中显示,中国地区发病率可达(2.3~10.2)/10万^[7]。最近,一项关于NAION使脑卒中风险增加的研究报告指出,我国台湾地区NAION年发病率为3.72/10万,而其患病率为48.18/10万^[8]。可见,韩国地区NAION发病率更高。

2 发病机制

NAION 的发病机制尚不完全清楚,目前推测其发病主要原因包括视盘血供受损和视盘解剖紊乱两大方面。视乳头的血流与灌注压呈正比,与血管阻力呈反比。视盘区的血供依靠睫状后短动脉,其有1~5个分支不等,呈扇形分布供应相应部位的视网膜和脉络膜。无论何种原因导致的视神经循环中断,一旦视乳头自我调节功能异常,就会造成持续的低灌注和缺血。生理状态下,眼内压、动脉灌注压和血压存在动态平衡^[9]。慢性高血压或夜间低血压均会导致滋养血管痉挛闭锁、视神经内膜血流减少,从而发生缺血^[10]。Pinar 等研究表明,NAION 患者视神经乳头弹性下降,这造成患眼组织学结构改变和抵御眼压变化能力下降,使患者在相同危险因素影响下更容易发生视神经损伤^[11]。Fard 等^[12]利用 OCTA 发现在 NAION 急性期轴突肿胀会压迫视盘浅表毛细血管。轴突水肿本身可继发行成室间隔综合征,筛板前部空间固定,一百万根轴突由此通过,在高压下筛板卷曲变形,进一步加重视神经节细胞的丢失^[2]。NAION 患者通常有一个“拥挤的视盘”,将这种杯盘比小(杯盘比 <0.35)的解剖结构称之为“危险视盘结构”,加之患者有较厚的筛板前组织,共同构成了 NAION 的发病机制^[13]。

3 危险因素

3.1 全身危险因素

3.1.1 高血压与夜间低血压 高血压是目前被公认的危险因素,早有学者通过对 NAION 组和对照组对比研究发现,高血压患者 NAION 发病人数明显高于对照组。高血压可能是年轻患者发生 NAION 的显著危险因素^[2]。Hayreh 等^[14]研究表明,夜间低血压正日益成为引起高血压的一个重要原因,也成为 NAION 发病的重要危险因素。恶性高血压患者通过积极的药物治疗会出现明显的夜间低血压,从而增加 NAION 和失明的发生。但是 Anthony 认为 Hayreh 博士的研究所提供的数据不足以支持夜间低血压是 NAION 的致病因素^[15]。

3.1.2 糖尿病 近期的一项试验研究表明,糖尿病不仅增加了 NAION 患者单眼的患病风险,而且还增加了 NAION 患者健康眼和 30%~36% 的 NAION 患者同时患有糖尿病性视网膜病变的风险^[16]。糖尿病患者长期处于高血糖状态下形成大量糖基化终末产物(AGEs),体内 AGEs 大量蓄积被认为是糖尿病微循环病变的潜在危险因素之一,AGEs 可以刺激周细胞分泌转化生长因子- β (TGF- β)和血管内皮生长因子(VEGF)破坏神经内微血管的血-神经屏障(BNB)导致缺血和缺氧,致使糖尿病与 NAION 之间相互影响^[9]。有学者认为糖尿病是 NAION 的高危因素,并且降低糖尿病患者血清和视网膜中 VEGF 水平对 NAION 患者视力改善有重要意义。但是有文献研究报告,19 例糖尿病 NAION 患者(DM-NAION)和 45 例非糖尿病 NAION 患者(non-DM-NAION)6mo 的随访视力优于 0.5 倍基线值($P<0.05$)。并且,DM-NAION 患者和 non-DM-NAION 患者基线视力没有显著差异^[2]。学者对护理管理网站的 100 多万名患者进行回顾性调查发现,糖尿病本身并不是 NAION 的危险因素,然而合并终末期器官受累的糖尿病确实增加了 NAION 的发病风险。相较于单纯性糖尿病,伴有终末期器官损害的糖尿病患者发生 NAION 的风险增加了 27%^[4]。

3.1.3 血液高凝状态 有文献报道,血小板高聚集性与 NAION 有直接关系,而且认为抗血小板药物可以有效地治疗和预防 NAION^[17]。David 等系统评价了 10 例患有血液恶性肿瘤的 NAION 患者,他们认为两者之间有隐匿的联系,但是系统回顾不能将 NAION 和血液肿瘤建立一个有效的统计学联系^[5]。恶性肿瘤是公认的血栓前状态的危险因素。在循环细胞过剩的特定血液病中,白细胞淤滞症可能是 NAION 发生的主要原因。高脂血症和吸烟也都是 NAION 的危险因素^[18-19]。

3.1.4 睡眠呼吸暂停综合征 睡眠呼吸暂停综合征(SAS)是指持续至少 10s 的气流停止或气流信号振幅比基线气流下降 90%。据估计,中年男性的 SAS 患病率约为 4%,中年女性约为 2%。Bilgin 等^[20]通过对一项由 27 例 NAION 患者和 27 名性别和年龄相近的正常健康对照组研究发现,在 NAION 组 SAS 例数远高于对照组 SAS 例数,差异有统计学意义。一项回顾性队列研究发现,30~39 岁的 SAS 患者患 NAION 的风险明显高于其他年龄组。但是 40~69 岁发生 NAION 的 SAS 患者比例最大。可能的原因是年龄 <40 岁的 SAS 组可能比其他 SAS 组有更严重的 SAS 和眼部血流动力学损害^[21]。Melinda 等认为影响老年 SAS 患者是否患有 NAION 的重要因素是连续气道正压通气(CPAP)的使用情况,中重度老年 SAS 患者若不能规律使用 CPAP 则可增加 NAION 发生^[3]。低氧血症和反复觉醒会导致交感神经激活、氧化物物质释放引起眼血流紊乱。因此,SAS 患者血管不均衡的收缩可能是 NAION 的发病原因^[22-23]。

3.2 遗传基因易感性 高龄和种族是公认的危险因素,据估计 50 岁或 50 岁以上男性每年的发病率为 2.2/10 万^[24]。女性比男性 NAION 的患病率降低了 36%,这种性别差异可能是因为雌激素对女性起到了保护作用^[4]。Mathew 等认为有一部分 NAION 可能是遗传导致的,他们系统随访的 148 例 NAION 患者中有 4 例(2.7%)是受单纯遗传因素影响的^[25]。而且研究表明 6 号染色体上遗传标记 HLA-A29 的存在是 NAION 发展的重要危险因素。过去的研究表明,血小板糖蛋白 GPIIb/IIIa 亚基的等位基因 Vntr B,增加了患 NAION 和第二眼发展为 NAION 的风险。Salomon 等一项研究结果显示,16 例有 Vntr B 等位基因的患者中有 9 例(56.3%)患者第二眼受累,而对于没有等位基因的 72 例患者中只有 17 例(23.6%)患者有第二眼受累($P=0.009$)^[26]。有临床遗传学家在 Vntr B 等位基因中发现了纯合子突变,并且认为致病的机制可能是 GPIIb/IIIa 的等位基因 Vntr B 对血小板糖蛋白的功能有进一步的影响,当血管内皮受损时,血小板糖蛋白 I 型中的 GPIIb/IIIa 大亚基与凝血因子 V 和 IX 形成复合物作为 vWF 因子的固定结合位点与暴露的内皮下基质相互作用,导致睫状后短动脉阻塞,最终形成血栓。近期的一项病例对照研究表明,ATOH7-TT 基因是 NAION 发病的独立危险因素。并且,同时携带 Et-1 gg 基因型或联合 ACE-ID II 基因型的 ATOH7-TT 基因型更易发生 NAION。ATOH 7 是一种促进 Müller 细胞来源的视网膜干细胞向视网膜神经节细胞分化的基因,在人体中对视盘大小起着决定性作用。Chen 等^[27]研究数据显示,ATOH7-TT 基因个体患有 NAION 的风险是 ATOH7-CC 基因个体的 12.27 倍。此外,内皮素-1(ET-1)可能参与了 NAION 的发病机制,其

作用是减少视神经乳头的血流,引起星形胶质细胞的增殖和细胞外基质的改变。但是,Sorttios等在最近的前瞻性研究中认为,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)G894T多态性与NAION的发生无关^[28]。

3.3 药物 2015-01/2017-04期间,陆续有文献报道一些服用治疗男性勃起功能障碍药物的患者与NAION的发生相关^[13]。这类药物的主要成分是磷酸二酯酶抑制剂(PDE5I),美国食品药品监督管理局(FDA)批准的PDE5I主要包括四种:西地那非、伐地那非、他达那非和阿瓦那非,丁那非未经FDA批准在美国销售,但在其他国家有售。Pfizer等公司进行的一个个案交叉回顾性研究结果强烈提示,摄入PDE5I后出现NAION的风险增加,并且这一研究结果被FDA采纳写进了药品使用说明书中^[29]。Evelyn等在研究PDE5I和NAION暴露关系时发现,在特定期间内与PDE5I暴露相关的NAION风险的Mantel-Haenszel比率为2.27(95%CI为0.99~5.20),结果表明使用PDE5I会增加NAION发生的风险^[24]。服用该药物可能的发病原因是PDE5I选择性抑制PDE活性而增加细胞内cGMP浓度,导致平滑肌松弛,使阴茎海绵体内动脉血流增加,产生勃起,同时外周组织供血减少,形成低血压,导致视乳头缺血缺氧,NAION发生。服用PDE5I可以加重SAS和夜间低血压,因此PDE5I不仅能够独立影响NAION的发生,还能通过加重SAS和夜间低血压导致NAION发病。PDE5I交叉性地抑制了其同工酶PDE6,PDE6存在于视网膜的光感受器中,是光转导级联的重要组成部分,PDE5I可以呈浓度依赖性地降低大鼠视网膜神经节细胞的光反应,成为视神经损伤的重要原因。近期有学者提出质疑,认为服用PDE5I后发生NAION可能不仅仅是药物本身所致,也可能与性活动导致的夜间低血压有关系^[30]。有文献报导胺碘酮与NAION发病相关^[31]。利巴韦林和干扰素具有抗病毒和辅助恶性肿瘤化疗的作用,有文献报导干扰素和利巴韦林与NAION的发病明显相关^[32]。

3.4 手术 国外文献报道,对白内障单纯超声乳化吸出术后1a内出现NAION的情况进行回顾性分析发现,白内障摘除后6wk和6mo内的NAION发生率分别为34.6%和51.8%,认为白内障摘除与NAION的发病率增加有关。白内障术后发生NAION有两种分型:即刻型和迟发型。眼内压升高是术后立即发生NAION的原因之一,而迟发型的原因还在热议当中。McCulley等^[33]通过对1993/1997年接受非复杂白内障手术的5787例白内障术后视神经病变(PCSON)患者的发生率进行了评价,估计在50岁及以上的一般人口中,每10万人中有2.3~10.2例。Lam等认为PCSON是NAION的一种形式,并且单眼自发性NAION患者患PCSON的风险增加了3.6倍^[34]。有学者提出手术损伤引起炎症反应,使得视神经乳头水肿和缺血性损伤,导致手术后数周至数月NAION的发生。但是,也有学者认为白内障术后发生NAION可能与患者的全身因素有关系,目前相关研究缺乏实验数据,不能完全证明白内障摘除术是NAION发病的危险因素^[35-36]。脊柱外科首先报道了脊柱术后的患者出现视力丧失的病例,引起了中外学者的关注。非眼部手术后的视力丧失(postoperative visual loss,POVL)主要包括视网膜静脉阻塞、ION、皮质盲和可逆性脑病综合征^[37]。目前认为ION是脊柱手术中视力丧失的主要原因,并发现接受脊柱侧凸

矫正或后路腰椎融合手术的患者更有可能发生ION^[38]。有学者认为,脊柱手术后发生AION的风险更高,但是发生PION的视力丧失更早并且更严重。因为睫状后短动脉解剖变异的影响,供应球后视神经的主要血管没有自我调节机制,对持续的动脉低压敏感,进而迅速发生PION^[39]。患者的体位、眼压升高程度和手术时间的长短共同影响着POVL的发生^[40]。所以脊柱手术也可能成为NAION的危险因素。近期,国外报道了3例视网膜前膜玻璃体切除术(PPV)后发生NAION的病例^[41]。可能的原因是视盘和视乳头周围视网膜上的玻璃体粘连特别紧密,玻璃体切割时的牵拉力破坏轴突中的细胞骨架,加之术中填充物和术后俯卧位使眼压和静脉压增加共同导致PPV术后NAION的发生。此外,冠状动脉搭桥术后、急性闭角型青光眼术后^[42]和准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)后发生NAION的病例均有报道^[43-44]。

3.5 眼部危险因素 一项队列研究指出与一般人群相比,NAION人群的C/D比值更小。但是小视盘或无视盘仅仅是NAION发展过程中的次要因素^[45]。Qi等研究结果表明,在139例视盘拥挤者中就有1例患有NAION,其基线年龄为54.3±8.7岁^[46]。生理性视杯的大小主要取决于胚胎巩膜管的大小,NAION患者的视盘往往在其Bruch膜和巩膜管中具有比一般人群更小的开口,导致视神经纤维在通过视神经盘和椎板中受空间限制,轴浆血流停滞,最终导致视神经缺血缺氧。有学者研究发现^[47],患病组与对照组相比,NAION眼的黄斑区和旁区视网膜深部血管密度值显著降低,并且认为急性NAION后观察到的黄斑血管丢失可能是由于疾病急性期轴突肿胀压迫浅表黄斑毛细血管所致。青光眼与NAION是神经眼科的两大常见疾病,二者不仅互为鉴别诊断,也可以同时发病。国外有多篇个案报道,青光眼患者在治疗中或治疗后会并发NAION,其中多为急性闭角型青光眼^[48]。视乳头水肿是NAION诊断的一个标志,青光眼急性的眼压升高引起毛细血管受压,视乳头缺血肿胀导致NAION的发生^[49]。有文献报道,晶状体半脱位可引发NAION。各种原因引起的晶状体脱位后,晶状体与虹膜、玻璃体的相对位置发生改变,致使房水通道受阻,同时晶状体不断摩擦睫状体使房水生成增加,最终使眼压增高造成视盘血流动力学失衡,最终形成NAION^[50]。此外,双眼视盘玻璃膜疣(ODD)^[3]、年龄相关性黄斑变性和视网膜静脉阻塞^[4]等眼科疾病也影响着NAION的发生。

4 总结与展望

随着我国进入老龄化社会,NAION发病率也在不断增加,所以从根本上预防疾病的发生发展至关重要。那么掌握疾病的发生机制和了解致病危险因素就是从源头掌控NAION。以上内容分别从发病率、基本机制和影响因素三方面对NAION进行了简要分析。我国人群基数大并且有较为拥挤的视盘结构,加之糖尿病和高血压等全身血管疾病高发等其他眼部因素共同造成了NAION的发病率。但是对于PDE5I和手术相关引起的NAION研究还有待进一步深入。目前OCTA广泛应用于眼科疾病研究中,在NAION视盘血流密度方面取得了一些研究成果,并能详尽阐述疾病发生时视盘各层血流密度变化情况,对NAION的诊断和评估有一定价值^[51]。因此,试图利用先进医疗实验设备对NAION发病机制和危险因素进行更深

层次的探究,完善疾病诊治方案,优化患者生活质量是下一步研究的重点。

参考文献

1 Berry S, Lin WV, Sadaka A, *et al.* Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain* 2017;9:23-28

2 Sharma S, Kwan S, Fallano K A, *et al.* Comparison of Visual Outcomes of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients with and without Diabetes Mellitus. *Ophthalmology* 2017; 124 (4) : 450-455

3 Chang MY, Keltner JL. Risk Factors for Fellow Eye Involvement in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2019;39(2) :147-152

4 Cestari DM, Gaier ED, Bouzika P, *et al.* Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2016;123(12) :2446-2455

5 Sousa DC, Rodrigues FB, Duarte G, *et al.* Anterior ischemic optic neuropathy and hematologic malignancy: a systematic review of case reports and case series. *Can J Ophthalmol* 2016;51(6) :459-466

6 Lee JY, Park KA, Oh SY. Prevalence and incidence of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy in South Korea: a nationwide population-based study. *Br J Ophthalmol* 2018;102(7) :936-941

7 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识(2015年). *中华眼科杂志* 2015; 51(5) :323-326

8 Lee YC, Wang JH, Huang TL, *et al.* Increased Risk of Stroke in Patients With Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 170: 183-189

9 秦亚丽, 金明. 血糖、血压与缺血性视神经病变相关性的研究进展. *中国中医眼科杂志* 2014;24(6) :462-464

10 江汉秋, 彭静婷, 张晓君, 等. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变全身危险因素分析. *中国卒中杂志* 2018;13(1) :7-11

11 Kosekahya P, Caglayan M, Unal O, *et al.* Optic Nerve Head Elastometry in Both Eyes of Patients with Unilateral Non - arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy-May It Be a Novel Aspect of the Pathogenesis? *Neuroophthalmology* 2018;42(4) :222-228

12 Fard MA, Ghahvechian H, Sahrayan A, *et al.* Early Macular Vessel Density Loss in Acute Ischemic Optic Neuropathy Compared to Papilledema; Implications for Pathogenesis. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7(5) :10

13 Dehghani A, Alemzadeh - Ansari MH, Masjedi M, *et al.* Anterior Ischemic Optic Neuropathy in a Patient with Erectile Dysfunction; Tadalafil as an Offending Medication. *J Res Pharm Pract* 2018;7(3) : 164-167

14 Hayreh SS. Role of Nocturnal Arterial Hypotension in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2017;37(3) : 350-351

15 Arnold AC. Does Nocturnal Hypotension Play a Causal Role in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy?: Response. *J Neuroophthalmol* 2017;37(3) :352-353

16 Sun MH, Shariati MA, Liao YJ. Experimental Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Diabetic Mice Exhibited Severe Retinal Swelling Associated With VEGF Elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58 (4) :2296-2305

17 Kuhl - Hattenbach C, Hellstern P, Kohnen T, *et al.* Platelet activation by ADP is increased in selected patients with anterior ischemic optic neuropathy or retinal vein occlusion. *Platelets* 2017; 28 (7) : 720-723

18 Deramo VA, Sergott RC, Augsburger JJ, *et al.* Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of elevated cholesterol levels in young patients. *Ophthalmology* 2003;110(5) :1041-1046

19 Giambene B, Sodi A, Sofi F, *et al.* Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5) :693-697

20 Bilgin G, Koban Y, Arnold AC. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and obstructive sleep apnea. *J Neuroophthalmol* 2013;33(3) : 232-234

21 Sun MH, Lee CY, Liao YJ, *et al.* Nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy and its association with obstructive sleep apnoea: a health insurance database study. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1) :e64-e70

22 Mentek M, Aptel F, Godin-Ribuot D, *et al.* Diseases of the retina and the optic nerve associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2018;38:113-130

23 Wong B, Fraser CL. Obstructive Sleep Apnea in Neuro - Ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 2019;39(3) :370-379

24 Flahavan EM, Li H, Gupte - Singh K, *et al.* Prospective Case - crossover Study Investigating the Possible Association Between Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Exposure. *Urology* 2017;105:76-84

25 Wang MY, Sadun F, Levin LB, *et al.* Occurrence of familial nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a case series. *J Neuroophthalmol* 1999;19(2) :144-147

26 Lim CS, Sarkar A, Knapp C. Bilateral NAION and GPIIb/IIIa gene. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1) :5

27 Chen T, Ma J, Shan G, *et al.* The polymorphisms of ATOH 7, ET-1 and ACE in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2018;174:147-151

28 Arafa S, Abdelsalam S, El-Gilany AH, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase Glu 298 Asp (G894T) and Apolipoprotein E gene polymorphism as possible risk factors for coronary heart disease among Egyptians. *Egypt Heart J* 2018;70(4) :393-401

29 Pomeranz HD. Erectile Dysfunction Agents and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Neurol Clin* 2017;35(1) :17-27

30 Kruger JM, Pomeranz HD. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Erectile Dysfunction Drugs: Is There an Elephant in the Bedroom? *J Neuroophthalmol* 2017;37(1) :104-105

31 Andrade C, Faria O, Guimaraes J. Bilateral Optic Disc Edema Secondary to Amiodarone: Manifestation of an Iatrogenic Optic Neuropathy. *Acta Med Port* 2015;28(2) :256-259

32 Sharif W, Sheikh K, De Silva I, *et al.* Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with interferon and ribavirin in a patient with hepatitis C. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;5:52-55

33 McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with cataract extraction. *Ophthalmology* 2001;108(7) :1275-1278

34 Moradi A, Kanagalingam S, Diener-West M, *et al.* Post-Cataract Surgery Optic Neuropathy: Prevalence, Incidence, Temporal Relationship, and Fellow Eye Involvement. *Am J Ophthalmol* 2017;175: 183-193

35 Barequet D, Moisseiev E, Michaeli A, *et al.* Bilateral Sequential NAION following Cataract Extraction: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5(3) :292-296

36 McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Intraocular Surgery. *Am J Ophthalmol* 2017;175: xiv-xvi

37 Lee SH, Chung I, Choi DS, *et al.* Visual loss due to optic nerve infarction and central retinal artery occlusion after spine surgery in the prone position: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (31) :e7379

38 Shillingford JN, Laratta JL, Sarpong NO, *et al.* Visual Loss Following Spine Surgery: What Have We Seen Within the Scoliosis Research

Society Morbidity and Mortality Database? *Spine (Phila Pa 1976)* 2018; 43(17):1201-1207

39 Fandino W. Strategies to prevent ischemic optic neuropathy following major spine surgery: A narrative review. *J Clin Anesth* 2017;43:50-58

40 Czorlich P, Kratzig T, Kluge N, et al. Intraocular pressure during neurosurgical procedures in context of head position and loss of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 2018[Epub ahead of print]

41 Cunha LP, Cunha LV, Costa CF, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy following pars plana vitrectomy for macular hole treatment: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(5):342-345

42 李庆雨. 急性闭角型青光眼术后前部缺血性视神经病变 1 例. 中国中医眼科杂志 2011;21(2):69

43 Harky A, Balmforth D, Goli G, et al. Unusual combination of bilateral ischaemic optic neuropathy following cardiac surgery. *BMJ Case Rep* 2017;2017.pii:bcr-2017-220915

44 Pham MT, Peck RE, Dobbins KR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy secondary to severe ocular hypertension masked by interface fluid in a post-LASIK eye. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(6): 955-957

45 Zimmerman MB, Hayreh SS. Nonarteritic Anterior Ischemic Optic

Neuropathy. *Ophthalmology* 2008;115(2):298-305

46 Wang Y, Xu L, Jonas JB. Frequency of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy in adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3): 401

47 Fard MA, Ghahvechian H, Sahrayan A, et al. Early Macular Vessel Density Loss in Acute Ischemic Optic Neuropathy Compared to Papilledema: Implications for Pathogenesis. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7(5):10

48 Torricelli A, Reis AS, Abucham JZ, et al. Bilateral nonarteritic anterior ischemic neuropathy following acute angle-closure glaucoma in a patient with iridoschisis: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(1): 61-63

49 Kim KN, Kim CS, Lee SB, et al. Delayed non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy following acute primary angle closure. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(3):209-211

50 廖良,路明,韦企平. 晶状体半脱位继发青光眼及非动脉炎性前部缺血性视神经病变 1 例. 中国中医眼科杂志 2014;24(4):308-310

51 Ling JW, Yin X, Chen YY, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol* 2017;10(9):1402-1406