

Leber 家族遗传视神经病变 RNFL 厚度的影响因素

苏 艳, 廖 良, 唐万华, 孙艳红, 韦企平

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30701120)
作者单位: (100078) 中国北京市, 北京中医药大学东方医院眼科
作者简介: 苏艳, 女, 本科, 主治医师。
通讯作者: 韦企平, 男, 硕士, 主任医师. wei_dfyy@yahoo.com.cn
收稿日期: 2011-11-03 修回日期: 2011-12-22

Influencing factor study on retinal nerve fiber layer thickness of LHON patients

Yan Su, Liang Liao, Wan-Hua Tang, Yan-Hong Sun, Qi-Ping Wei

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 30701120)

Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Correspondence to: Qi-Ping Wei. Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. wei_dfyy@yahoo.com.cn

Received: 2011-11-03 Accepted: 2011-12-22

Abstract

• **AIM:** To research the factors that may influence retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness of Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), such as time, visual acuity, age, etc.

• **METHODS:** This is a case control study, Zeiss Cirrus 3D optical coherence tomography (OCT, Optic Disc Cube 200 × 200 program) were used to detect RNFL thickness of peridisc and each quadrant retina of 64 LHON patients and 88 normal people of same age, data were collected and assorted by patients' age, gender, visual acuity, how long time after diseases onset, etc. the differences between each group of data were also compared and their clinical value discussed.

• **RESULTS:** RNFL thickness of normal people were differed by their age, of which the 18-29 age group was the thickest, younger or elder people both had a thicker RNFL thickness. RNFL thickness of patients with a disease time short of 3 months were thicker than normal people, but patients with a disease time about 3-6 months were almost the same ($P = 0.745$) as normal people, while patients with a disease time longer than 6 months had a much thicker RNFL thickness than normal people. Furthermore, the change of RNFL thickness in each quadrant was not equal. It was also found that there was no evidence to connect patient's visual acuity with RNFL thickness in our research ($P = 0.58$).

• **CONCLUSION:** RNFL thickness of LHON patients can be influenced by many factors, such as age and time, but it's still lack of evidence to uncover the relationship of RNFL

thickness and visual acuity. We believe that OCT can be used to evaluate the progress of LHON and other clinical features.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography; retinal nerve fibre layer; Leber's hereditary optic neuropathy

Su Y, Liao L, Tang WH, et al. Influencing factor study on retinal nerve fiber layer thickness of LHON patients. *Gujji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(2):224-226

摘要

目的: 探讨 Leber 遗传视神经病变视乳头旁视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度与病程、视力、发病年龄的关系。

方法: 本研究为病例-对照研究, 应用 Zeiss Cirrus 3D 光学相干断层扫描 (OCT) 仪的 Optic Disc Cube 200 × 200 扫描程序, 测量 64 例 LHON 患者及 88 例年龄相匹配的正常对照者的视乳头旁全周及各象限 RNFL 厚度平均值, 并分析病程、视力等因素对 RNFL 厚度的影响。

结果: 正常对照组 RNFL 厚度随年龄不同有一定差异, 其中 18 ~ 29 岁组最厚, 随年龄增长 RNFL 平均厚度有所降低; LHON 发病后 3mo 内 RNFL 厚度明显增厚, 3 ~ 6mo RNFL 厚度与正常人群值无明显差异 ($P = 0.745$), 超过 6mo 以后 RNFL 厚度逐渐变薄, 与相应年龄正常人群 RNFL 厚度值比较, 薄变量 (差值) 以下方象限最大, 鼻侧象限最小, 薄变率 (百分比) 以颞侧象限最大, 鼻侧象限最小。此外, 不同视力组患者 RNFL 厚度差异不显著 ($P = 0.58$)。

结论: 年龄、发病时间等是影响 Leber 遗传视神经病变患者 RNFL 厚度的重要因素, 患者各象限 RNFL 薄变程度不同, 而视力则与 RNFL 厚度无明显相关性。应用 OCT 测量 RNFL 厚度是判断 LHON 疾病进展及进一步研究其临床特征的重要手段。

关键词: 光学相干断层扫描; 神经纤维层; Leber 遗传视神经病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.10

苏艳, 廖良, 唐万华, 等. Leber 家族遗传视神经病变 RNFL 厚度的影响因素. 国际眼科杂志 2012;12(2):224-226

0 引言

Leber 遗传性视神经病变 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) 是临床最常见的线粒体疾病, 男性多发, 该病多在青春期发病。临床上主要表现为双眼先后或同时出现急性或亚急性、无痛性视力下降, 病理组织学特点为神经节细胞凋亡和视网膜神经纤维持续丢失引起视神经萎缩^[1-5]。为进一步了解本病发病过程中 RNFL 厚度损伤的程度, 我们应用第四代频域 OCT, 通过对 RNFL 厚度的检测及分析, 探讨 LHON 患者不同病程的 RNFL 厚度的特点及视力与 LHON 患者 RNFL 厚度的相关性。

表 1 LHON 患者与正常人群各象限 RNFL 厚度差异

象限	正常人群(μm)	LHON 患者(μm)	差值(%)	P
S	125.82 ± 14.42	105.90 ± 46.55	19.9(15.8)	0.000
T	73.68 ± 10.90	55.41 ± 16.53	18.2(24.7)	0.000
I	128.26 ± 12.54	100.65 ± 49.03	27.6(21.5)	0.000
N	67.35 ± 8.68	60.69 ± 13.30	6.7(9.9)	0.000

表 2 不同病程 LHON 患者 RNFL 厚度

病程	样本量	RNFL 厚度(μm)	P(与正常人均值比)
<3mo	36	121.47 ± 19.56	0.000
3~6mo	32	104.16 ± 21.76	0.546
7mo~1a	39	78.13 ± 17.42	0.000
1~2a	36	61.11 ± 7.47	0.000
>2a	60	57.75 ± 6.26	0.000
正常值	56	98.96 ± 5.98	1

表 3 不同病程 LHON 患者各象限 RNFL 厚度的差异

平均病程(mo)	平均厚度	S	T	I	N
1.96	121.47 ± 19.56	169.22 ± 24.48	73.58 ± 21.58	166.06 ± 36.68	71.39 ± 17.23
4.84	104.16 ± 21.76	147.13 ± 31.17	60.44 ± 21.12 *	140.38 ± 39.28	69.59 ± 15.04
8.88	78.13 ± 17.42	105.90 ± 31.75 *	47.67 ± 7.25	98.85 ± 32.49 *	59.79 ± 9.79 *
18.33	61.11 ± 7.47	74.64 ± 9.13	46.56 ± 7.80	68.61 ± 14.80	54.69 ± 6.41
41.20	57.75 ± 6.26	64.68 ± 8.70	52.17 ± 6.41	60.62 ± 9.32	53.70 ± 6.30
正常值	98.96 ± 5.98	125.82 ± 14.42	73.68 ± 10.90	128.26 ± 12.54	67.35 ± 8.68

注: * 为各象限最早出现明显薄变的时间,数据示颞侧象限(T)最先薄变。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2008-10/2011-01 期间就诊于我院眼科,并经线粒体 DNA 检测确诊为 LHON 的患者共计 63 例。发病年龄 6~42(平均 20.83 ± 8.56)岁,男 60 例,女 3 例,其中 1 例男性为单眼发病。同时选取年龄匹配、无眼部疾病的健康志愿者 88 例作为正常对照组,正常对照者屈光度为 -4.00D < D < +4.00D。其中男 43 例,女 45 例,平均年龄 29.86 ± 12.00(7~49)岁,所有受试者均签署了知情同意书。

1.2 方法 采用蔡司公司的 Cirrus 3D OCT 扫描仪进行 RNFL 厚度的扫描,扫描模式为 Optic Disc Cube 200 × 200 扫描程序,扫描速度为 27 000A 扫描/s,组织分辨率为 5μm。所有患者和正常对照组均行 RNFL 的扫描,所有患者均行视力(矫正视力)检测。OCT 检查由同一医师完成,每眼重复扫描至少 3 次,直到获取满意的高质量扫描图谱,并计算其平均值。OCT 检查在暗室中进行,检查前均用 5g/L 复方托吡卡胺滴眼液扩瞳(瞳孔直径 >4mm),检查者选择 RNFL 厚度扫描程序,OCT 会自动给出注视标的位置,当被检眼视力较好时,使其注视视标(内注视);当被检眼视力较差,使用外注视。一般来说,内注视比外注视重复性要好。RNFL 厚度扫描是以视盘为中心,默认直径为 3.46mm 的连续环形扫描。分析扫描结果由 Cirrus 3D OCT 自身携带的分析软件自动计算获得,扫描结果提供各眼视网膜反射图和 RNFL 厚度地形图、双眼平均(Avg)、上方(S)、下方(I)、颞侧(T)及鼻侧(N)的 RNFL 厚度以及其他比值和参数。将 LHON 患者 63 例按不同病程分为 5 组,A 组病程 1~3mo,B 组 4~6mo,C 组 7~12mo,D 组 13~24mo,E 组 >24mo。63 例中有 25 例患者进行重复检测,共计检测 203 眼次。正常对照组 88 例按不同年龄分为 4 组,a 组年龄 ≤18 岁,b 组年龄 19~29 岁,c 组年龄 30~39 岁,d 组年龄 40~49 岁。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料统计值以均数 ± 标准差表示,样本符合正态分布时,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分

布时组间比较采用非参数检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LHON 患者各象限 RNFL 厚度 与相应年龄正常人群 RNFL 厚度值比较,薄变量(差值)以下方象限最大(27.6μm),鼻侧象限最小(6.7μm),薄变率(百分比)以颞侧象限最大(24.7%),鼻侧象限最小(9.9%),提示疾病对各象限损伤程度有一定差异(表 1)。

2.2 病程发展 LHON 患者 RNFL 厚度由早期增厚至后期逐渐薄变(表 2),LHON 发病后 3mo 内 RNFL 厚度明显增厚,3~6mo RNFL 厚度与正常人群值无明显差异(P = 0.745),超过 6mo 以后 RNFL 厚度逐渐变薄,各组均与正常值差异显著,但 1~2a 患者和 2a 以上患者 RNFL 厚度差异较小(P = 0.051),说明从形态学角度,该病 RNFL 厚度薄变到一定程度后就趋于稳定,其视功能也不再继续恶化,这也为临床上本病大多视力保持在 0.01~0.1,而完全失明者罕见提供一定的理论依据。

2.3 不同病程组各象限 RNFL 厚度 进一步研究上述不同病程组各象限 RNFL 厚度,发现在 3~6mo 组中颞侧象限(T)RNFL 厚度明显低于正常值,而此时其他各象限尚与正常值接近或偏高(表 3),说明颞侧象限(T)薄变出现最早,提示颞侧 RNFL 厚度可能最先受损而出现视神经萎缩改变。

2.4 RNFL 厚度与检查时视力的相关性 对不同视力组患者 RNFL 厚度进行比较,结果无显著差异(P = 0.58,表 4),而进行重复测试的患者中,有 3 例患者视力恢复至 5.0,7 例患者视力有不同程度的提高(改善超过 2 行),但 RNFL 厚度并没有恢复或改善。说明 Leber 视神经病变患者 RNFL 厚度与患者视力无关,且视力恢复患者 RNFL 厚度并没有增加。

2.5 LHON 患者 RNFL 厚度与性别的关系 女性患者 RNFL 平均厚度:99.00 ± 26.95μm,男性患者 RNFL 平均厚度 80.13 ± 28.64μm,但由于女性样本量(仅 3 例)太少,结论不可靠,尚待扩大样本量后进一步观察。

表4 LHON患者视力与RNFL厚度的关系

检查时视力	样本量	RNFL厚度(μm)	P(与正常人均值比)
指数以下(<3)	11	75.64 ± 23.98	0.001
0.01~0.09(3.0~3.9)	116	83.22 ± 30.63	0.000
0.1~0.3(4.0~4.5)	60	81.80 ± 26.81	0.000
0.4~0.8(4.6~4.9)	13	64.46 ± 20.61	0.000
1.0以上(5.0以上)	3	62.00 ± 11.53	0.000

3 讨论

相干光断层扫描(OCT)技术是一种新型的生物组织结构成像技术,它具有非接触性、非侵入性、高分辨率的特点。特别是第四代频域OCT技术,通过更高速的扫描,可以获得更高分辨率的OCT图像。

我们发现LHON患者各象限RNFL厚度薄变程度不同:与正常对照组各象限RNFL厚度相比较,薄变量(差值)以下方象限最大,鼻侧象限最小,薄变率(百分比)以颞侧象限最大,鼻侧象限最小。结合正常对照组各象限RNFL厚度值分析,由于正常人群4个象限的RNFL厚度差异明显, I > S > T > N, 下方值基础量最大,所以可薄变的幅度亦最大,鼻侧值最小,故薄变幅度亦最小。此外,根据本病发病机制,患者乳头黄斑束最易受损,这与颞侧象限薄变率最大是一致的,据此可认为本病各象限损伤程度不一与疾病自身发病规律密切相关。

随病程发展,LHON患者RNFL厚度由早期增厚至正常后逐渐薄变,但疾病进展到萎缩期后,1~2a患者和2a以上患者RNFL厚度差异不显著(P=0.051),RNFL薄变到一定程度后变化就不再明显,这与萎缩期的病理改变基本一致。LHON是母系遗传性疾病,男性多发,该病发生在青春期(18~23岁)。1996年,Nikoskelainen等^[6]著的《眼科学》中将该病大致分为3期:(1)临床前期;(2)急性期;(3)萎缩期。2005年Piero Barboni等曾将38例Leber患者根据病程分为早期(<6mo)和萎缩期(>6mo),利用OCT进行RNFL厚度的检测,表明早期RNFL厚度增加,萎缩期RNFL厚度薄变。我们测量的结果与此结果相符。且发现病程1a以上患者视神经纤维层的厚度薄变就不再明显。这与临床上该病患者视力严重下降,但不致失明是相符的。

检测结果还发现LHON患者RNFL厚度与患者视力无明显相关性,视力恢复患者RNFL厚度并没有增加,64例LHON患者,其中进行重复测试的患者中有3例患者视力恢复至1.0,7例患者视力有不同程度的提高(视力提高

大于两行),但RNFL厚度并没有增加。Barboni等^[7]曾报道萎缩期视力恢复的LHON患者比视力未恢复的患者RNFL厚度有所增加,这与本文的测量结果不同,尚需进一步扩大病例样本进行研究。

本文研究初步证实LHON病情进展主要取决于病程长短,提示治疗时间窗越早越好。此外,病变损伤的部位(象限)有一定选择性,颞侧可能受损最早,其具体机制尚需进一步研究,但可对此探索针对性的治疗,而在没有基因测序条件时,这一特点可以作为疾病临床诊断的一个参考依据。

综上所述,我们发现年龄、发病时间等是影响Leber遗传视神经病变患者RNFL厚度的重要因素,患者各象限RNFL薄变程度不同,而视力则与RNFL厚度无明显相关性。应用OCT测量RNFL厚度是判断LHON疾病进展及进一步研究其临床特征的重要手段。

参考文献

- 1 Man PYW, Tumbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39(3):162-169
- 2 Huoponen IC. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001;3(3):119-125
- 3 刘哲,孙传宾,童绎,等. G11778A 突变型 Leber 遗传性视神经病变患者血清总超氧化物歧化酶活力和丙二醛含量的研究. *中华眼科杂志* 2009;45(8):719-723
- 4 Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009;1787(5):518-528
- 5 Levin LA. Mechanisms of retinal ganglion specific-cell death in Leber hereditary optic neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:379-391
- 6 Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. I. Fundus findings in asymptomatic family members. *Arch Ophthalmol* 1982;100(10):1597-1602
- 7 Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology* 2005;112(1):127-131