

视网膜神经纤维层厚度与 11778 位点 Leber 视神经病变患者视功能预后的关系

廖良¹, 韦企平¹, 周剑¹, 孙艳红¹, 李丽¹, 肖艳萍¹, 张陶陶², 夏燕婷¹

引用:廖良,韦企平,周剑,等. 视网膜神经纤维层厚度与 11778 位点 Leber 视神经病变患者视功能预后的关系. 国际眼科杂志 2020;20(10):1708-1713

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81973909)

作者单位:¹(100078)中国北京市,北京中医药大学东方医院眼科;²(100029)中国北京市,北京中医药大学

作者简介:廖良,博士,副主任医师,研究方向:视神经疾病、眼底病。

通讯作者:夏燕婷,博士,主治医师,研究方向:视神经相关研究. 13581631706@163.com

收稿日期:2020-02-17 修回日期:2020-09-09

摘要

目的:研究视网膜神经纤维层(RNFL)厚度变化与 11778 位点突变的 Leber 遗传性视神经病变(LHON)患者远期视功能的相关性,以及早期 RNFL 厚度对远期视功能的预测价值。

方法:回顾性分析经 mtDNA 检查确诊为 11778 G>A/ND4 位点突变的 LHON 患者 23 例 44 眼,以病程 30mo 远视力 0.5(LogMAR)为标准将患者分为两组,先得到两组患者各预定时间点(病程)的 RNFL 厚度均值并对比获得备选的 RNFL 预测界值,再以备选界值为标准,将不同 RNFL 厚度的患眼分为两组进行统计分析,判断该界值能否用于预测远期视力和视野,最终选定能同时评估远期视力和视野的最早界值为目标界值。

结果:根据 RNFL 厚度均值的分布获得备选界值为:病程 2mo 130 μ m,病程 4mo 100 μ m,病程 8mo 80 μ m,病程 12mo 65 μ m,分析发现病程 8mo 时 RNFL 厚度是否超过 80 μ m 对远期视力的区分更佳,且对远期视野平均缺损(MD)及平均敏感度(MS)值均有很好的区分($P<0.05$)。病程 8mo 时 RNFL $\leq 80\mu$ m 的患眼远期(病程 30mo)视力均低于 LogMAR 0.5(WHO 低视力标准),100%患眼远期为低视力;而病程 8mo 时 RNFL $>80\mu$ m 的患眼中,31%患眼远期视力优于 LogMAR 0.1(相当于小数视力 0.8),仅 34%患眼为远期低视力,且 RNFL $>80\mu$ m 的患眼视力和视野均显著优于 RNFL $\leq 80\mu$ m。

结论:病程 8mo 时 RNFL 厚度是否超过 80 μ m 可作为判断远期视力和视野的最佳预测界值,该界值对 11778 位点突变的 LHON 患者的远期视力、视野均有良好的预测性。

关键词:Leber 视神经病变;视功能预后;视网膜神经纤维层;线粒体 DNA 突变;光学相干断层成像

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.09

Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and visual prognosis in patients of Leber Hereditary optic neuropathy with 11778 mutation

Liang Liao¹, Qi-Ping Wei¹, Jian Zhou¹, Yan-Hong Sun¹, Li Li¹, Yan-Ping Xiao¹, Tao-Tao Zhang², Yan-Ting Xia¹

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81973909)

¹Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; ²Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Correspondence to: Yan-Ting Xia. Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. 13581631706@163.com

Received:2020-02-17 Accepted:2020-09-09

Abstract

• **AIM:** To study the correlation between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness changes and long-term visual function in Leber hereditary optic neuropathy (LHON) patients with 11778 mutations, and evaluate the role of early RNFL thickness in predicting long-term visual function.

• **METHODS:** A retrospective analysis with 44 eyes from 23 LHON patients who were diagnosed with 11778 G>A/ND4 mutations by mt-DNA sequencing were included. The patients were divided into two groups based on whether BCVA is above LogMAR 0.5 (equivalent to 0.3 decimal, WHO Low Vision standard) or not at 30mo follow up. Then, when the RNFL data of the two groups of patients at each predetermined time point (course of disease) were obtained, the candidate cutoffs of RNFL thickness were obtained by comparing the mean RNFL thicknesses of the two groups. Based on the obtained candidate cutoff values, the eyes with different RNFL values were divided into two groups for statistical analysis to determine whether the cutoff values can be used to predict prognosis of BCVA and visual field. Finally, the earliest cutoff value of RNFL thickness that can predict both BCVA and visual field is the target value.

• **RESULTS:** According to the distribution of mean RNFL values in the eyes of patients with different BCVA groups, the candidate cut-off values of RNFL were determined as:

130 μ m after 2mo, 100 μ m after 4mo, 80 μ m after 8mo, and 65 μ m after 12mo from onset. Further analysis revealed that the RNFL value exceeds 80 μ m of 8mo after onset can be a better cutoff value to distinguishes the long-term vision, and which can predict both MD and MS of visual field with good distinction (all $P < 0.05$). It was found that the long-term BCVA of 100% of the eyes with RNFL values less than 80 μ m after 8 months from onset was lower than LogMAR 0.5 (equivalent to 0.3 decimal); while for eyes with RNFL thickness higher than 80 μ m after 8mo from onset, 31% of patients had vision greater than LogMAR 0.1 (equivalent to 0.8 decimal), and only 34% of patients had long-term prognosis of low vision. In addition, the BCVA, MD and MS of visual field of the eyes with RNFL value exceeded 80 μ m were significantly better than those with eyes with RNFL less than 80 μ m.

• **CONCLUSION:** In this study, whether the RNFL value exceeded 80 μ m after 8mo from onset can be used as the best predictive cut-off value for judging long-term BCVA and visual field.

• **KEYWORDS:** Leber hereditary optic neuropathy; visual prognosis; retinal nerve fiber layer; mitochondrial DNA mutations; optical coherence tomography

Citation: Liao L, Wei QP, Zhou J, *et al.* Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and visual prognosis in patients of Leber hereditary optic neuropathy with 11778 mutation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1708-1713

0 引言

Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 是一种常见的线粒体 DNA 突变所致的视神经疾病,通常青少年男性多发,多数患者视力急剧下降、视野明显缺损,并可伴色觉障碍,对视功能造成严重损害^[1]。11778 G>A/ND4 是最常见的突变类型,约占全部 LHON 病例的 80%,且这种类型的患者预后很差,仅有少量患者可恢复视功能^[2]。

本课题组致力于研究哪些因素可以预判 LHON 患者远期的视功能。采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)研究证实, LHON 在发病早期视盘充血和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)肿胀,然后会发现快速的 RNFL 丧失,尤其是在 4mo 内,称之为亚急性期,尽管视力在 4~12mo 内稳定下来,但随着 RNFL 进一步变薄,视野可能仍有丢失,随后在发病后约 1.5~2a,虽然 RNFL 变化幅度很小,但仍有少量患者视功能可逐渐改善^[3-4]。既往研究中我们初步发现, LHON 发病前期的 RNFL 薄变速度与患者的最终视力预后有关^[5],为进一步明确 RNFL 对视力和视野的预测价值及最佳预测界值,本研究收集了更多的病例进行了研究分析,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性病例对照研究。选取 2009-1-1/2018-12-31 于我院治疗和随访 30mo 以上的经 mtDNA 检测确诊为 11778 G>A/ND4 位点突变的 LHON 患者。根据病程 30mo 时(远期)随访视力情况进行分组,

试验组为病程 30mo 时随访视力优于 0.3 (LogMAR 0.5) 的患眼,对照组为病程 30mo 时随访视力低于 0.3 (LogMAR 0.5) 的患眼。样本量计算采用 1:1 非匹配设计病例公式计算: $N = 2\bar{p}\bar{q}(Z\alpha + Z\beta)^2 / (P1 - P0)^2$, 其中 $\bar{p} = (P1 + P0) / 2$, $\bar{q} = 1 - \bar{p}$, $P0$ 和 $P1$ 分别为对照组和试验组的暴露率。取 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, $P0$ 为对照组病程为 8mo 时的 RNFL 厚度超过 80 μ m 的比例, $P1$ 为试验组病程为 8mo 时 RNFL 厚度超过 80 μ m 的比例,根据前期研究结果估算,取 $P0 = 30%$, $P1 = 70%$ 。将上述数据代入 SPASS 15.0.5 软件,计算得两组样本量为 $N1 = N0 = 21$ 眼,总样本量需 42 眼。本研究经北京中医药大学东方医院临床研究伦理委员会批准并取得了患者及其监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 (1) 为我院视神经疾病门诊建档患者;(2) 经 mtDNA 检测确诊为 11778 G>A/ND4 位点突变;(3) 发病后(病程)2、4、8、12、18、24、30mo 各时间点前后 2wk 内分别完成视力、视野检查和 RNFL 厚度检测;(4) 年龄、性别不限。

1.1.2 排除标准 (1) 合并其他视网膜病变和视神经病变、青光眼、颅内占位病变等可引起视功能受损疾病者;(2) 患者不能完成视野检查,或视野不可信系数值大于 15%;(3) OCT 检测 RNFL 值的图像质量低于 5/10 格;(4) 患者在前述随访检查时间点失访超过 1 次,或未完成相关检查。

1.2 方法 最佳矫正视力(BCVA)采用国际标准视力表测出,为方便统计,将 5 分制对数视力换算成 LogMAR 视力,换算公式为 LogMAR 视力 = 5 - 5 分制对数视力。视野采用 OCTOPUS 101 视野计检查,根据初诊时患者视力和配合度,如能完成 G2 程序检查且不可信系数值低于 15%,以视野平均缺损(mean defect, MD)为主要结局指标,如患者不能配合 G2 程序,则选用 LVC 程序检查,以视野平均敏感度(mean sensitivity, MS)为主要结局指标。RNFL 厚度检查采用 OCT 检查完成,检测以视盘为中心距离 1.73mm 外 200 μ m \times 200 μ m 环形区域的 RNFL 厚度。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 软件统计分析相关数据。计数资料采用 n 表示,两组间比较采用卡方检验。计量资料先检验是否符合正态分布,如符合正态分布则采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多个时间点连续变量测量的组间比较采用重复测量的方差分析;如不符合正态分布则用中位数(M)和四分位间距(P_{25} , P_{75})表示,组间比较采用非参数检验;多个时间点连续变量测量的组间比较采用广义估计方程(generalized estimating equations, GEE)进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况 本研究最终纳入病例资料完整且符合纳入和排除标准的患者 23 例 44 眼,试验组 10 例 19 眼,其中女 2 例 4 眼,男 8 例 15 眼,初诊平均年龄 13.7 \pm 6.0 岁,初诊视力 1.2 \pm 0.4 (LogMAR);对照组 13 例 25 眼,其中女 3 例 6 眼,男 10 例 19 眼,初诊平均年龄 14.2 \pm 5.2 岁,初诊视力 1.7 \pm 0.5 (LogMAR)。两组患者性别构成比和初诊年龄比较,差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.053$, $P = 0.817$; $t = 0.281$, $P = 0.780$),但初诊视力比较,差异有统计学意义($t = 3.041$, $P = 0.004$)。

表1 两组患者各随访时间点 RNFL 厚度比较

组别	眼数	2mo	4mo	8mo	12mo	18mo	24mo	30mo
试验组	19	130.4±11.6	108.8±12.3	90.2±9.7	75.4±11.8	68.0±12.1	65.6±12.6	64.0±12.9
对照组	25	126.5±12.7	93.8±11.7	74.6±11.1	60.8±7.3	54.6±4.7	54.2±5.0	52.9±5.5
<i>t</i>		0.993	3.848	4.913	4.907	4.340	3.673	3.479
<i>P</i>		0.326	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.002

注:试验组:病程 30mo 时随访视力优于 0.3(LogMAR 0.5)的患眼;对照组:病程 30mo 时随访视力低于 0.3(LogMAR 0.5)的患眼。

表2 两组患者临床资料的比较

组别	眼数	男/女 (眼)	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 30mo 时 BCVA ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	病程 30mo 时 MD [$M(P_{25},P_{75})$,dB]	病程 30mo 时 MS [$M(P_{25},P_{75})$,dB]
RNFL>130 μ m 组	17	12/5	12.4±5.1	0.6±0.6	5.25(2.75,14.0) (<i>n</i> =12)	14.9(9.05,21.05) (<i>n</i> =5)
RNFL≤130 μ m 组	27	22/5	14.9±5.6	0.9±0.5	12.0(0.4,13.6) (<i>n</i> =15)	13.6(5.525,23.2) (<i>n</i> =12)
$\chi^2/t/Z$		0.705	1.494	1.654	0.314	0.105
<i>P</i>		0.401	0.143	0.106	0.751	0.916

表3 两组患者临床资料的比较

组别	眼数	男/女 (眼)	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 30mo 时 BCVA ($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	病程 30mo 时 MD [$M(P_{25},P_{75})$,dB]	病程 30mo 时 MS [$M(P_{25},P_{75})$,dB]
RNFL>100 μ m 组	23	19/4	15.0±5.3	0.6±0.7	5.25(2.625,14.0) (<i>n</i> =16)	12.0(8.3,22.4) (<i>n</i> =7)
RNFL≤100 μ m 组	21	15/6	12.9±5.6	1.0±0.4	12.1(0.2,13.6) (<i>n</i> =11)	15.05(8.575,21.175) (<i>n</i> =10)
$\chi^2/t/Z$		0.781	1.271	2.139	0.074	0.195
<i>P</i>		0.377	0.211	0.039	0.942	0.845

2.2 两组患者各随访时间点 RNFL 厚度 对两组患者不同时间点 RNFL 厚度值进行单因素重复测量的方差分析,结果显示,组间差异有统计学意义($F_{组间} = 36.37, P_{组间} < 0.001$),提示两组间 RNFL 值存在差异,且两组患者自发病 4mo 起 RNFL 厚度出现显著差异($P < 0.05$);两组内比较球形检验结果 $P = 0.002$,数据不满足球形假设,以多元方差分析结果为准, $F_{时间} = 120.224, P_{时间} < 0.001, F_{时间 \times 组别} = 1.901, P_{时间 \times 组别} = 0.107$,参考 Greenhouse-Geisser 法校正后的一元方差分析结果, $F_{时间} = 406.231, P_{时间} < 0.001, F_{时间 \times 组别} = 2.395, P_{时间 \times 组别} = 0.090$,提示两组内各个时点 RNFL 厚度存在差异,在观察期两组患者 RNFL 厚度值均逐渐降低,且时间与组别不存在交互作用(表 1)。

2.3 RNFL 厚度对远期视功能的预测性 取两组患者各随访时间点 RNFL 厚度均值的中间值作为界值(为便于统计个位数取 5 或 0),则病程 2、4、8、12mo 时 RNFL 厚度界值分别为 130、100、80、65 μ m,因本研究目的是探讨 RNFL 厚度对远期视功能的预测性,病程 1a 以后再予预测临床价值较小,故未选择病程 18mo 及以后的 RNFL 厚度值用于预测。

2.3.1 病程 2mo 时 RNFL 厚度对视功能的预测 根据病程 2mo 时 RNFL 厚度将患者分为 RNFL>130 μ m 组和 RNFL≤130 μ m 组。病程 30mo 时,两组患者 BCVA、视野 MD 和 MS 值无明显差异(均 $P > 0.05$,表 2),表明病程 2mo 时 RNFL 值是否>130 μ m 不能预判远期视力和视野。

2.3.2 病程 4mo 时 RNFL 厚度对视功能的预测 根据病

程 4mo 时 RNFL 厚度将患者分为 RNFL>100 μ m 组和 RNFL≤100 μ m 组。病程 30mo 时,RNFL>100 μ m 组患者 BCVA 明显优于 RNFL≤100 μ m 组,但两组患者视野 MD 和 MS 值无明显差异(均 $P > 0.05$,表 3),表明病程 4mo 时 RNFL 值是否>100 μ m 可初步预测远期视力,但尚不能预判远期视野。

2.3.3 病程 8mo 时 RNFL 厚度对视功能的预测 根据病程 8mo 时 RNFL 厚度将患者分为 RNFL>80 μ m 组和 RNFL≤80 μ m 组。病程 30mo 时,RNFL>80 μ m 组患者 BCVA、视野 MD 和 MS 值均明显优于 RNFL≤80 μ m 组($P < 0.05$,表 4),表明病程 8mo 时 RNFL 值是否>80 μ m 可初步预测远期视力和视野。

2.3.4 病程 12mo 时 RNFL 厚度对视功能的预测 根据病程 8mo 时 RNFL 厚度将患者分为 RNFL>65 μ m 组和 RNFL≤65 μ m 组。病程 30mo 时,RNFL>65 μ m 组患者 BCVA 和视野 MS 值均明显优于 RNFL≤65 μ m 组($P < 0.05$,表 5),但组间视野 MD 值无明显差异($P > 0.05$,表 5),表明病程 12mo 时 RNFL 值是否>65 μ m 可初步预测远期视力和视野。

2.4 RNFL 厚度预测远期视功能的最佳界值 根据表 2~5,病程 4mo 时 RNFL 厚度值是否>100 μ m 可作为预测远期 BCVA 的界值($P = 0.039$),但病程 8mo 时 RNFL 厚度值是否>80 μ m 对远期 BCVA 的预测更佳($P < 0.001$),且对远期视野 MD 和 MS 值均有很好的预测性($P < 0.05$),病程 12mo 时 RNFL 厚度值是否>65 μ m 虽对远期 BCVA、视野

表 4 两组患者临床资料的比较

组别	眼数	男/女 (眼)	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程 30mo 时 BCVA ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	病程 30mo 时 MD [$M(P_{25}, P_{75})$, dB]	病程 30mo 时 MS [$M(P_{25}, P_{75})$, dB]
RNFL>80 μ m 组	29	23/6	14.1 \pm 5.9	0.6 \pm 0.6	3.2(1.4, 12.7) (n=21)	22.05(11.175, 25.125) (n=8)
RNFL \leq 80 μ m 组	15	11/4	13.7 \pm 4.9	1.2 \pm 0.3	13.5(12.85, 16.95) (n=6)	11.8(3.55, 15.05) (n=9)
$\chi^2/t/Z$		0.201	0.246	4.118	2.421	2.213
<i>P</i>		0.654	0.807	<0.001	0.015	0.027

表 5 两组患者临床资料的比较

组别	眼数	男/女 (眼)	发病年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程 30mo 时 BCVA ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	病程 30mo 时 MD [$M(P_{25}, P_{75})$, dB]	病程 30mo 时 MS [$M(P_{25}, P_{75})$, dB]
RNFL>65 μ m 组	20	15/5	14.3 \pm 6.1	0.4 \pm 0.4	2.8(1.35, 13.05) (n=16)	24.0(21.875, 26.5) (n=4)
RNFL \leq 65 μ m 组	24	19/5	13.7 \pm 5.1	1.1 \pm 0.5	13.1(8.5, 14.2) (n=11)	11.8(6.15, 15.25) (n=13)
$\chi^2/t/Z$		0.108	0.321	5.198	1.801	2.717
<i>P</i>		0.743	0.750	<0.001	0.072	0.007

表 6 两组患者各随访时间点 BCVA 比较

组别	眼数	($\bar{x}\pm s$, LogMAR)						
		2mo	4mo	8mo	12mo	18mo	24mo	30mo
RNFL>80 μ m 组	29	1.3 \pm 0.5	1.2 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5	0.9 \pm 0.6	0.7 \pm 0.6	0.6 \pm 0.6
RNFL \leq 80 μ m 组	15	1.6 \pm 0.5	1.8 \pm 0.9	1.5 \pm 0.7	1.5 \pm 0.8	1.4 \pm 0.8	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3
<i>t</i>		1.583	2.069	2.009	2.170	2.466	3.339	4.118
<i>P</i>		0.121	0.053	0.051	0.036	0.018	0.002	<0.001

表 7 两组患者病程 30mo 时 BCVA 分布

组别	眼数	眼 (%)			
		\leq LogMAR 0.1	LogMAR 0.2~0.5	LogMAR 0.6~1.0	\geq LogMAR 1.1
RNFL>80 μ m 组	29	9(31)	10(34)	4(14)	6(21)
RNFL \leq 80 μ m 组	15	0	0	4(27)	11(73)

MD 和 MS 值也有好的区分,但对于早期预测而言,病程 8mo 比 12mo 的 RNFL 结果明显更具优势,故本研究选择病程 8mo 时 RNFL 厚度值是否>80 μ m 作为判断远期视力和视野的最佳预测界值。根据病程 8mo 时 RNFL 厚度将患者分为 RNFL>80 μ m 组和 RNFL \leq 80 μ m 组,两组患者性别构成和年龄差异均无统计学意义($\chi^2_{\text{性别}} = 0.201, P_{\text{性别}} = 0.654; t_{\text{年龄}} = 0.246, P_{\text{年龄}} = 0.807$, 表 4)。

2.4.1 最佳 RNFL 界值对远期视力的预测价值 对两组患眼不同随访时间点 BCVA 进行单因素重复测量的方差分析,结果显示,组间差异有统计学意义($F_{\text{组间}} = 8.068, P_{\text{组间}} = 0.007$),提示两组间 BCVA 值存在差异,且两组患者自发病 12mo 起 RNFL>80 μ m 组患眼 BCVA 均显著优于 RNFL \leq 80 μ m 组($P < 0.05$);两组内比较球形检验结果 $P < 0.001$,数据不满足球形假设,以多元方差分析结果为准, $F_{\text{时间}} = 10.191, P_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{时间}\times\text{组别}} = 2.734, P_{\text{时间}\times\text{组别}} = 0.027$,参考 Greenhouse-Geisser 法校正后的一元方差分析结果, $F_{\text{时间}} = 26.252, P_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{时间}\times\text{组别}} = 1.829, P_{\text{时间}\times\text{组别}} = 0.147$,提示两组内各个时点 BCVA 存在差异,在观察期两组的 BCVA 值均逐渐改善,且时间与组别存在交互作用(多元方差分析结果 $P = 0.027$)(表 6)。此外,病

程 30mo 时, RNFL \leq 80 μ m 组,100% 患眼 BCVA 低于 LogMAR 0.5(即 WHO 公布的低视力标准),均为低视力,其中 73% 患眼 BCVA 低于 LogMAR 1.1(相当于小数视力 0.08);而 RNFL>80 μ m 组中,31% 患眼 BCVA 优于 LogMAR 0.1(相当于小数视力 0.8),仅 34% 患眼为低视力,21% 患眼 BCVA 低于 LogMAR 1.1(相当于小数视力 0.08),见表 7。

2.4.2 最佳 RNFL 界值对远期视野 MD 值的预测价值 以组别(RNFL>80 μ m 组及 RNFL \leq 80 μ m 组)、患眼编号(共 27 个水平)、重复测试时间(2、4、8、12、18、24、30mo 共 7 个水平)、MD 值(因变量)建立 4 列共 189 行,进行 GEE 分析,结果显示,两组视野 MD 值组间差异有统计学意义(Wald $\chi^2 = 10.392, P = 0.001$),表明以 RNFL>80 μ m 作为界值的组别对 MD 值有显著影响,且 RNFL>80 μ m 组视野 MD 值均优于 RNFL \leq 80 μ m 组,见表 8。

2.4.3 最佳 RNFL 界值对远期视野 MS 值的预测价值 以组别(RNFL>80 μ m 组及 RNFL \leq 80 μ m 组)、患眼编号(共 17 个水平)、重复测试时间(2、4、8、12、18、24、30 月共 7 个水平)、MS 值(因变量)建立 4 列共 119 行,进行 GEE 分析,结果显示,两组视野 MS 值组间差异有统计学意义

表8 两组患者各随访时间点视野 MD 值比较

[$M(P_{25}, P_{75})$, dB]

组别	眼数	2mo	4mo	8mo	12mo	18mo	24mo	30mo
RNFL>80 μ m 组	21	11.3 (8.5, 17.05)	10.9 (7.45, 14.65)	9.5 (5.55, 17.9)	10.3 (6.3, 13.55)	8.2 (3.85, 15.15)	5.5 (2.1, 12.4)	3.2 (1.4, 12.7)
RNFL \leq 80 μ m 组	6	12.95 (11.55, 17.775)	16.05 (13.975, 17.25)	17.15 (14.975, 20.2)	15.1 (14.075, 18.075)	14.65 (12.6, 18.575)	14.15 (12.9, 15.975)	13.5 (12.85, 16.95)

表9 两组患者各随访时间点视野 MS 值比较

[$M(P_{25}, P_{75})$, dB]

组别	眼数	2mo	4mo	8mo	12mo	18mo	24mo	30mo
RNFL>80 μ m 组	8	16.55 (12.9, 20.2)	16.5 (12.45, 21.15)	15.4 (7.875, 20.925)	17.1 (10.025, 22.275)	22.55 (11.175, 25.1)	22.8 (11.675, 25.925)	22.05 (11.175, 25.125)
RNFL \leq 80 μ m 组	9	10.6 (6.15, 15.7)	7.3 (3.05, 18.75)	7.8 (3.15, 17.9)	9.2 (6.4, 16.3)	10.1 (4.9, 14.45)	12.2 (5.3, 13.5)	11.8 (3.55, 15.05)

(Wald $\chi^2 = 13.127, P < 0.001$), 表明以 RNFL>80 μ m 作为界值的组别对 MS 值也有显著影响, 且 RNFL>80 μ m 组视野 MS 值均优于 RNFL \leq 80 μ m 组, 见表9。

3 讨论

既往 LHON 的治疗方法极其有限^[6], 直到 2015-06, 欧洲医学机构(EMA)批准了艾地苯醌(瑞士, Santhera 制药公司)。Klopstock 等^[7] 研究观察 85 例 LHON 患者 24wk, 结果表明, 治疗前后虽然视力无统计学差异, 但色觉和对比敏感度显著提高, 该研究结果得到了另两项研究的支持^[8-9]。此外, 有研究将自体骨髓衍生干细胞移植技术应用于 LHON 治疗的基因疗法, 尝试将缺陷基因替换为正常基因并表达, 其中一些疗法取得了令人鼓舞的结果^[10-12]。此外, 关于 LHON 发病 1a 后是否仍需要艾地苯醌治疗存在争议。多数专家认为, 没有足够的证据证明在发病 1a 后仍需继续使用艾地苯醌治疗^[13]。

有研究回顾分析了可预测视力恢复良好的临床因素, 如性别、服用艾地苯醌、平均发病年龄、平均最低视力, 结果仅发现患者发病后 1a 内视力下降程度较小者视力预后更好^[14]。本研究发现, 发病 8mo 时 RNFL 厚度是否 >80 μ m 可作为预测远期视功能的重要界值, 该界值便于记忆, 且在患者远期预后的视力和视野两项指标中均有较好的预测性, 故初步认为此界值的预测价值优于前文所述的发病后 1a 内视力下降程度。本研究选择 RNFL 厚度作为 LHON 患者视功能的预测指标与 RNFL 在 LHON 发病中的病理生理基础有关, RNFL 变薄可能表明视网膜神经节细胞(RGC)凋亡和轴突解体, 因为 RGC 细胞及其轴突是维持 RNFL 正常结构的基础。OCT 技术可以检测 LHON 视乳头发生的结构变化, 并可以无创、快速、清晰地获得客观的 RNFL 数据^[15]。LHON 可分为 4 个临床阶段, 即突变携带者的无症状期、发病 6mo 内的亚急性期, 6~12mo 的进展期, 病程超过 1a 的慢性期^[13], 部分文献还描述了发病前的临床前期, 此时已出现视盘周边微血管形态改变和轻度视野异常, 但视力仍保持正常^[16]。

本研究未探讨 RNFL 厚度变化对视功能的预测作用机制。临床中可以看到几乎所有 LHON 患者 RNFL 均发生萎缩性薄变, 其中颞侧 RNFL 的薄变幅度超过鼻侧, 部分 RNFL 厚度低于 60 μ m 的患者晚期视力也可恢复至 1.0^[17]。本研究结果表明, 发病 1a 内 RNFL 薄变速度对远期视功能预后至关重要, 推测可能与线粒体功能的补偿机

制有关。很多线粒体疾病如线粒体肌病、乳酸性酸中毒和中风等, 在代谢缺陷后均存在线粒体补偿机制, 可补偿产生额外的线粒体用于代谢^[18]。LHON 发病机制包含线粒体功能障碍, 线粒体补偿可能导致 RNFL 增厚, 这也可能有利于 RGC 及其轴突得以幸存, 并保留了更多的视觉功能。此外, 线粒体呼吸链复合体 I 功能障碍所致的代谢损伤与 RGC 及其轴突的代偿反应之间的跷跷板平衡也可能作为一种解释, 即 RNFL 变薄较慢的患眼可能具有较高的补偿活性, 使得更多的视功能得以保留。前文提到目前对发病 1a 后是否仍需艾地苯醌治疗存在争议^[13], 但本研究发现 LHON 患者的 RNFL 在发病后的 12~24mo 内仍在变薄, 这表明线粒体功能障碍和代偿仍然活跃, 上述线粒体补偿机制如果成立, 此时仍应给予患者包括艾地苯醌等在内的积极治疗。

本研究尚存在一定的局限性, 有必要进行进一步研究。(1) 本研究仅纳入患者 23 例 44 眼进行分析, 样本量很小。(2) 本研究未对不同象限的 RNFL 厚度值对远期视功能恢复的预测作用进行研究, 有研究表明, 发病 3mo 内不同象限的 RNFL 增厚是不一致的, 随后才开始进行性变薄^[3]。另有研究认为视盘各方向的 RNFL 对远期视功能的恢复价值是不同的, 其中视盘黄斑束区域的神经纤维最为重要^[19-20]。(3) 由于检测条件的局限性, 本研究未获得有关神经节细胞复合体(GCC)厚度的随访数据。有文献报道 GCC 可能比 RNFL 更早发生改变, GCC 起源于视盘黄斑神经纤维束, 与中央视力更紧密相关^[18]。因此, 从理论上讲, GCC 可能更适合作为 BCVA 的预测指标。因此后续研究可以针对视盘颞侧象限的 RNFL 厚度和 GCC 厚度对 LHON 患者远期视功能的预测性进行研究。另外, 因本研究观察期长达 3a, 期间患者是否接受系统治疗、治疗方法等差异较大, 统计难度极大, 而 LHON 为少见病, 限于该病患者数量较少, 不易扩大样本进行大规模研究, 且病程 8mo 时 RNFL 值是否 >80 μ m 作为最佳预测界值仅基于本研究的初步分析, 患者的预后可能还受年龄、治疗方法等多种因素影响, 故临床具体针对某一单个 LHON 患者时, 应用本界值时仍需谨慎。

LHON 远期视功能预判的临床价值可能在于因 LHON 治疗困难, 11778 位点突变的 LHON 患者发病后非常担心能否康复, 医生也想知道哪些指标对患者的视力预后具有预测作用。一方面, 医生对患者的病情有更可靠的评估,

有利于指导患者是否采用更加积极的治疗方案;另一方面,患者对自己病情有更加现实的心理预期,对于远期视功能预期较好的患者,可有效缓解患者的心理压力、减少焦虑抑郁的发生,而对于远期视功能预期不佳的患者,则可建议患者接受更加积极的治疗方法,如基因治疗等^[10-11],也可为患者长期的低视力状态提前进行低视力康复训练。

参考文献

- 1 Yu -Wai -Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies-disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(2): 81-114
- 2 韦企平, 孙艳红. Leber 遗传性视神经病变的临床和基础研究现状. *中国中医眼科杂志* 2010; 20(2): 63-66
- 3 Barboni P, Carbonelli M, Savini G, et al. Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117(3): 623-627
- 4 Pan BX, Ross-Cisneros FN, Carelli V, et al. Mathematically modeling the involvement of axons in Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(12): 7608-7617
- 5 Wang LL, Li X, Xiao YP, et al. Rapid Thinning of Retinal Nerve Fiber Layer is Predictive of a Bad Visual Prognosis of Nd4/11778 Mutation Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 2018; 9: 5
- 6 Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, et al. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye(Lond)* 2014; 28(5): 521-537
- 7 Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo - controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134(Pt 9): 2677-2686
- 8 Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013; 136(Pt 2): e230
- 9 Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J*

Neuroophthalmol 2013; 33(1): 30-36

10 Guy J, Feuer WJ, Davis JL, et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: low- and medium-dose visual results. *Ophthalmology* 2017; 124(11): 1621-1634

11 Vignal C, Uretsky S, Fitoussi S, et al. Safety of rAAV2/2-ND4 gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2018; 125(6): 945-947

12 Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Regen Res* 2016; 11(10): 1685-1694

13 Valerio C, Michele C, Irenaeus FC, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuro Ophthalmol* 2017; 37(4): 371-381

14 Yukihiro M, Kazuteru K, Kei S, et al. Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11, 778 mutation. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 192

15 Hedges TR, Gobuty M, Manfreedy RA, et al. The Optical Coherence Tomographic Profile of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Neuroophthal* 2016; 40(3): 107-112

16 Hwang TJ, Karanjia R, Moraes-Filho MN, et al. Natural History of Conversion of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A Prospective Case Series. *Ophthalmology* 2017; 124(6): 843-850

17 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

18 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

19 Mashima Y, Sato EA, Ohde H, et al. Macular nerve fibers temporal to fovea may have a greater potential to recover function in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 46(6): 660-667

20 Balducci N, Savini G, Cascavilla ML, et al. Macular nerve fibre and ganglion cell layer changes in acute Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(9): 1232-1237