

乙胺丁醇相关视神经病变

吕亚男, 宫媛媛

引用: 吕亚男, 宫媛媛. 乙胺丁醇相关视神经病变. 国际眼科杂志 2019;19(2):240-243

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81300774); 上海市自然科学基金资助项目(No.12ZR1424500)

作者单位: (200080) 中国上海市第一人民医院 上海交通大学附属第一人民医院 上海市眼底病重点实验室 上海市眼视觉及光医学工程研究中心

作者简介: 吕亚男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 宫媛媛, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ggydr@126.com

收稿日期: 2018-06-28 修回日期: 2018-12-20

摘要

乙胺丁醇(ethambutol, EMB)是一种在临床广泛应用的一线抗结核药物,其具有的眼毒性是 EMB 最重要且严重的并发症。早期的乙胺丁醇相关视神经病变(ethambutol optic neuropathy, EON)是可逆的,延迟的诊断会导致永久性视力丧失。早期检测在 EON 的治疗中有重要作用。本文就 EON 的危险因素、早期检测、治疗和预防做一综述。

关键词: 乙胺丁醇; 视神经病变; 眼毒性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.12

Ethambutol optic neuropathy

Ya-Nan Lyu, Yuan-Yuan Gong

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81300774); Natural Science Foundation of Science and Technology of Shanghai (No.12ZR1424500)

Shanghai General Hospital; First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Disease; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine

Correspondence to: Yuan-Yuan Gong. Shanghai General Hospital; First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Disease; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine. ggydr@126.com

Received: 2018-06-28 Accepted: 2018-12-20

Abstract

• Ethambutol (EMB) has been used as first-line antibiotics to treat tuberculosis. Side effects of ethambutol have been well documented since its original use, with the most serious one being optic neuropathy. EMB -

induced optic neuropathy (EON) may be reversible in the early stages, but delayed diagnosis has been shown to result in permanent visual loss. Thus the reversibility of EON is dependent on early detection. In this review, we discuss risk factors, detection methods, treatment and prevention of EON.

• **KEYWORDS:** ethambutol; optic neuropathy; ocular toxicity

Citation: Lyu YN, Gong YY. Ethambutol optic neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):240-243

0 引言

随着免疫抑制病毒(如 HIV)感染率的升高,人群免疫力的下降,结核在发展中国家再次成为健康问题^[1]。乙胺丁醇(ethambutol, EMB)是 1962 年研制出的一种抗结核分枝杆菌药物^[2],目前作为一线抗结核药物在临床中广泛应用,其产生的眼毒性是结核治疗中的严重的并发症。近年来,随着 EMB 临床应用,乙胺丁醇引起的以视神经炎为主的眼部损害不断产生,发病率在 1%~2%^[3-6]。EMB 引起的眼毒性通常在用药 2mo 后。出现 EMB 相关视神经病变(ethambutol optic neuropathy, EON)的患者通常会出现亚急性的临床表现,双侧无痛性典型的对称的中枢性视力丧失。患者可能主诉眼前阴影、视力模糊、阅读困难、难以辨别颜色或眼睛屈光度数变化频繁^[5]。

1 危险因素

EON 发病率随着药物剂量的提高而升高。剂量在 15mg/(kg·d)的患者发病率为 0.3%^[7];20mg/(kg·d)的患者发病率为 3%;25mg/(kg·d)的患者发病率为 5%~6%;而高于 35mg/(kg·d)的剂量下,患者的发病率高达 18%^[2]。对于 EMB 来说,没有所谓“安全剂量”^[7],在剂量 12.3mg/(kg·d)的情况下仍有引起眼毒性的报道^[8]。Ezer 等^[6]的 Meta 分析表明,乙胺丁醇引起的任何视力障碍累积发生率为 22.5/1000,永久性视力损伤为 4.3/1000。而当将平均剂量限制在 27.5mg/(kg·d)或更少时,在抗结核治疗 2~9mo 后,任何视力障碍的发生率为 19.2/1000,永久性视力损伤的发生率为 2.3/1000。

由于 EMB 主要由肾脏排出,有肾功能不全患者发生眼毒性的风险更高^[3,5,9-10]。年龄和乙胺丁醇眼毒性也有明显相关性。在 Katherine 等回顾数据时,发现绝大多数 EON 患者 40 岁以上,其中 40% 超过 65 岁。而年龄可能是结核病的危险因素,为排除结核分布对这一结果造成的影响,研究者查阅了 CDC 关于结核病病例年龄分布的统计资料,资料显示 25~44 岁年龄组的结核患者数随年龄增长而下降。因此,年龄作为结核病的危险因素无法解释上

述结果,可以认为年龄是乙胺丁醇毒性的独立危险因素。由于健康个体的肌酐清除率平均下降为 $0.75\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{y})$,肾小管功能也随年龄而下降,乙胺丁醇与年龄的这一关系可能是肾功能下降导致的^[11]。

EMB治疗的持续时间与EMB眼毒性也有明显相关性。Meta分析发现,服用乙胺丁醇持续时间 $<2\text{mo}$ 、 $2\sim 6\text{mo}$ 和 $>6\text{mo}$ 的患者发生视神经毒性的比例分别为12%、51%和37%。 $<2\text{mo}$ 组所占比例较少,表明接受 2mo 或更少乙胺丁醇治疗的患者与服用药物时间较长相比,视力下降的风险较小。这仍然表明随着乙胺丁醇治疗的持续时间增加,视神经病变的风险继续上升^[11]。

2 EON的早期检测

一般来说,乙胺丁醇对视力的损害在停药数月后会逆转^[12]。然而,仍有一些患者在停药后仍有持续的视力损害,这些病例的共同点在于:出现临床症状后才发现EON。因此,早期诊断与EON的预后有密切关系^[13]。

EON的病例视网膜结构的改变先于功能的改变。Han等^[4]进行的一项前瞻性研究中,在患者EMB药物治疗前和治疗开始后 4mo 和 6mo 时进行了包括BCVA、裂隙灯检查、眼底检查、OCT等眼科检查。EON患者的OCT显示,视乳头旁视网膜神经纤维层(pRNFL)在症状出现后有明显的增厚(EMB治疗 3mo 后),同时还伴有中心凹旁神经节细胞层-内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL)的明显变薄,颞侧象限尤甚。先前对NAION眼中RNFL厚度的研究表明,视乳头旁颞侧象限厚度是中心视力损伤的良好临床指标。表明EON的病理生理过程可能与黄斑区的神经节细胞相关,黄斑区的神经节细胞减少和视乳头周围轴突肿胀可能是EON的早期标志。由于个体之间pRNFL厚度的差异很大,而黄斑主要由视网膜神经节细胞体组成,其占黄斑厚度的40%,黄斑厚度可以作为预测功能性损伤的敏感标志物^[13-14]。

Kim等^[13]的前瞻性研究在患者开始服用EMB前进行了基线视觉功能的测试,并在每个月进行视觉功能复查。研究表明患者服用EMB期间和停药后平均RNFL厚度明显上升,停药 6mo 后RNFL厚度才停止增长。两项对临床视力显著丧失EON患者的回顾性研究则显示OCT检测的RNFL厚度降低了20%~79%^[15-16]。这种结果的差异是由于这些研究在选择患者方面有所不同。RNFL厚度降低的患者在研究开始之前已经有乙胺丁醇诱发的视神经病变的症状。而Kim等^[13]的研究目的则是在亚临床水平上检测早期乙胺丁醇诱导的眼部毒性变化。他们将测试结果与在服用乙胺丁醇之前的基线水平进行比较。RNFL厚度的增加是RNFL厚度减少之前的变化,这些变化可能起源于视网膜神经节细胞的轴突肿胀。OCT对于EON早期发现具有重要的意义,定期监测患者视功能障碍的早期征兆并及时停用药物是非常重要的。通过对RNFL和GCIPL厚度进行监测,OCT为临床医生提供了重要的信息。需要进一步研究来阐明可能解释在EMB诱发的视神经病变早期阶段RNFL和GCIPL厚度变化参与的潜在病理学机制。

在一些严重的病例中,中心视野检查显示双眼偏盲,

这可能是由于乙胺丁醇诱导的视神经病变影响了视交叉^[17-18]。EON最常导致双侧相对对称的视野缺损或哑铃型视野缺损。在Kho等报道的19眼EON中,除2眼外,所有视野缺损均在颞侧较差,大部分伴有垂直中线边缘重叠中心暗点或哑铃型暗点。典型的哑铃型暗点与压迫性视交叉损害引起的视野缺损相似。这些病例表明EON可能与交叉纤维的参与有关,伴有更广泛的视野损失和垂直中线的边缘化。EON的损害可能包括几个区域:视网膜深层、视乳头黄斑区的神经纤维层、视交叉的交叉纤维。他们的研究也表明在停药后有79%患者的视野发生了改善^[17]。

研究表明,在没有任何眼部症状或视功能的改变的患者中,在服用EMB期间P-VEP平均P100潜伏期出现明显延迟,甚至在停药 1a 后P100潜伏期仍有明显延迟,在停药 12mo 后这些亚临床症状消失。研究人员认为在停药后P-VEP的变化可能是EMB的蓄积作用,P100的幅度值易受个体差异的影响^[13]。Behbehani等^[19]在EON相关性视力丧失患者中也进行了mfERG的检查,以研究EMB治疗是否存在视网膜毒性。在EMB治疗的患者中P1波幅度显著降低,表明在感光细胞和双极细胞水平乙胺丁醇诱导的视网膜功能障碍。其他两项研究则显示,在服药期间,没有视觉症状的患者mfERG的P1幅度明显降低和延迟。由于样本量较小,相关分析未能显示mfERG与日剂量,乙胺丁醇疗程持续时间,乙胺丁醇总累积剂量的相关性^[20-21]。以上研究提示了P-VEP和mfERG在筛查EON中可能有重要作用,需要更多的研究来了解它们在EMB亚临床视网膜毒性检测中发挥的作用。

Polak等^[22]的研究表明色觉障碍可能是早期EON最敏感的指标。患者在EMB引起眼毒性早期会出现蓝黄色觉缺陷,晚期阶段则会出现蓝色或红绿色的缺陷^[2]。研究表明色觉的变化甚至在视力和视野受到影响之前就会发生。恢复的程度在很大程度上取决于乙胺丁醇损害视神经功能的程度。如果眼毒性不能及时发现,甚至会导致永久性视力丧失^[23]。许多中心视野呈现典型中心盲点,有少数患者还表现为对比敏感度降低^[24]、相对性传入性瞳孔障碍(RAPD)阳性^[25]。

3 EON治疗及预防

乙胺丁醇相关视神经病变具有可逆性,大部分患者视力会在停药数月后恢复。有少量患者在停药 6mo 到 3a 后仍有持续的视力损伤^[26],也有在停药后视力仍呈进行性下降的报道^[27]。因此,EMB相关视力损害一旦出现需立即停药,停药后患者需要长期评估,目前EON没有有效的治疗方法。

Şahin等^[28]进行了关于咖啡酸苯乙酯(CAPE)对异烟肼(INH)和乙胺丁醇诱导大鼠眼毒性的研究。CAPE是从蜂巢蜂胶中分离出的活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗病毒和免疫调节性能。研究表明由INH和EMB产生的氧化应激可能是造成视神经或视网膜损害的主要原因。CAPE则可以保护视网膜和视神经免受INH和EMB引起的氧化应激,从而防止眼毒性的发生。CAPE还可以抑制INH和EMB诱导的视网膜神经节细胞(RGC)的减少,而RGC的

减少正是不可逆视网膜损伤的征兆。不仅抗结核药物可以造成氧化应激,结核分枝杆菌本身也可以在患者体内产生强烈的氧化应激环境^[29]。然而,结核分枝杆菌具有保护自身免受活性氧的有害影响的机制^[30]。这表明INH和EMB对结核分枝杆菌的抗菌作用可能不是通过它们的氧化作用。因此,CAPE与INH或EMB的组合不会降低这些药物的治疗效果,却可以减轻由氧化应激诱导引起的不良反应。总之,CAPE能够通过其强的抗氧化活性来预防RGC损失。CAPE可能成为保护视神经、视网膜和可能的其他器官免受INH和EMB诱导的氧化损伤的新型药物,需要进一步研究来确定CAPE对结核分枝杆菌感染动物模型影响。

Emine等则研究了焦磷酸盐硫胺素(TPP)对EMB诱导的视网膜氧化应激损伤的影响,并与硫胺素的作用进行了比较。TPP是维生素B1(硫胺素)的辅酶形式,由维生素B1(硫胺素)磷酸化形成。研究结果表明TPP对视网膜组织中的氧化应激表现出抗氧化作用,而硫胺素对氧化应激没有保护作用^[31]。在这项研究中,观察到TPP显著抑制了EMB刺激的大鼠视网膜组织中8-OH/Gua的增加,8-OH/Gua的量与组织氧化损伤程度相关。在EMB组的视网膜组织中,观察到新生血管和水肿,RGC明显减少。然而,在TPP-EMB组中观察到接近正常的组织病理学外观。此项研究表明TPP可以预防乙胺丁醇引起的视网膜损伤,硫胺素不能。在未来进一步研究其在人体的有效性和安全性后,TPP有望用于临床预防服用乙胺丁醇的结核病患者发生眼毒性^[32]。

EON的一级预防是最好的治疗方法,应当告知服用EMB的患者药物的眼毒性,如果发现任何视力障碍立即求医。乙胺丁醇治疗开始之前或开始时的基线检查应包括视力,中心视野检查,色觉检查和扩瞳眼底检查^[33]。高风险患者应每月进行筛查。Katherine等提出了安全使用乙胺丁醇的管理指南:(1)保持接近15mg/kg的剂量。(2)一旦药敏测试为不敏感,立刻停用乙胺丁醇。(3)如果GFR较低,则以每周3次15mg/kg的剂量代替每日服用。(4)告知患者一旦有视力的改变需要立即就医。(5)至少每月检查一次患者的体质量,以确保其剂量合适。(6)如果患者有乙胺丁醇视神经病变的任何危险因素,或者必须服用乙胺丁醇超过8wk,每月检查其视力,特别是色觉。因为这最有可能显示早期视神经毒性,并且不太可能被影响视力的其他因素如屈光不正或白内障干扰。红色Amsler网格测试可以在强调颜色对比度的同时评估中心视野缺陷。除上述已经广泛应用的几点外,以下几点可能使一些患者的乙胺丁醇治疗更安全:(1)筛查GFR正常患者可能的肾损伤(即由疾病或药物引起的管状功能障碍)。必要时可监测患者乙胺丁醇血清水平,确保在治疗范围内。(2)由于年龄是肾功能损害的危险因素。以下几类患者有特殊风险,应考虑监测乙胺丁醇血清水平、降低乙胺丁醇的给药频率至每周3次:65岁或以上需要长时间的乙胺丁醇治疗的患者、有其他肾脏危险因素(如糖尿病)需要长时间的乙胺丁醇治疗的中年患者^[11]。

4 小结

EON发病率虽较低,由于其对视力的危害性仍需要重视。EON的发生有剂量依赖性,与服药时长也有明显关系。大剂量、长疗程都会使其发病风险提高。年龄和肾功能也是EON发生的危险因素。EON早期发现停用EMB后可以恢复,中心视野、对比敏感度、色觉检查、RAPD检查、OCT检查RNFL和GCIPL厚度、P-VEP、mfERG都对早期筛查EON有一定作用。EON的一级预防是最好的治疗方法,咖啡酸苯乙酯和TPP对EON可能有治疗作用,需要更多的研究来证实。

参考文献

- 1 Lo Vecchio A, Bocchino M, Lancellata L, et al. Indications to Hospital Admission and Isolation of Children With Possible or Defined Tuberculosis: Systematic Review and Proposed Recommendations for Pediatric Patients Living in Developed Countries. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(50):e2045
- 2 Garg P, Garg R, Prasad R, et al. A prospective study of ocular toxicity in patients receiving ethambutol as a part of directly observed treatment strategy therapy. *Lung India* 2015;32(1):16-19
- 3 Koul PA. Ocular toxicity with ethambutol therapy: Timely recaution. *Lung India* 2015;32(1):1-3
- 4 Han J, Byun MK, Lee J, et al. Longitudinal analysis of retinal nerve fiber layer and ganglion cell - inner plexiform layer thickness in ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(12):2293-2299
- 5 Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008;28(4):269-277
- 6 Ezer N, Benedetti A, Darvish - Zargar M, et al. Incidence of ethambutol - related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(4):447-455
- 7 Yang HK, Park MJ, Lee JH, et al. Incidence of toxic optic neuropathy with low-dose ethambutol. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20(2):261-264
- 8 Choi SY, Hwang JM. Optic neuropathy associated with ethambutol in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 1997;11(2):106-110
- 9 Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006;12(1):56-60
- 10 Chen HY, Lai SW, Muo CH, et al. Ethambutol - induced optic neuropathy: a nationwide population - based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* 2012;96(11):1368-1371
- 11 Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol* 2010;30(1):63-72
- 12 Song W, Si S. The rare ethambutol - induced optic neuropathy: A case-report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(2):e5889
- 13 Kim KL, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(3):228-232
- 14 Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, et al. Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* 2012;90(6):e463-469
- 15 Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol - induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):410-416
- 16 Kim YK, Hwang JM. Serial retinal nerve fiber layer changes in patients with toxic optic neuropathy associated with antituberculosis pharmacotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(6):531-535
- 17 Kho RC, Al-Obailan M, Arnold AC. Bitemporal visual field defects

- in ethambutol-induced optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2011;31(2):121-126
- 18 Osaguona VB, Sharpe JA, Awaji SA, *et al.* Optic chiasm involvement on MRI with ethambutol-induced bitemporal hemianopia. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):155-158
- 19 Behbehani RS, Affel EL, Sergott RC, *et al.* Multifocal ERG in ethambutol associated visual loss. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8):976-982
- 20 Kandel H, Adhikari P, Shrestha GS, *et al.* Visual function in patients on ethambutol therapy for tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(2):174-178
- 21 Lai TY, Ngai JW, Lai RY, *et al.* Multifocal electroretinography changes in patients on ethambutol therapy. *Eye (Lond)* 2009;23(8):1707-1713
- 22 Polak BC, Leys M, Van Lith GH. Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol ocular toxicity. *Ophthalmologica* 1985;191(4):223-226
- 23 Yiannikas C, Walsh JC, Mcleod JG. Visual evoked potentials in the detection of subclinical optic toxic effects secondary to ethambutol. *Arch Neurol* 1983;40(10):645-648
- 24 Goyal JL, De S, Singh NP, *et al.* Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis: a prospective study. *J Commun Dis* 2003;35(4):230-243
- 25 Ayanniyi AA, Ayanniyi RO. A 37-year-old woman presenting with impaired visual function during antituberculosis drug therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:317
- 26 Chuenkongkaew W, Samsen P, Thanasombatsakul N. Ethambutol and optic neuropathy. *J Med Assoc Thai* 2003;86(7):622-625
- 27 Sivakumaran P, Harrison Ac, Marschner J, *et al.* Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J* 1998;111(1077):428-430
- 28 Şahin A, Kursat Cingu A, Kaya S, *et al.* The protective effects of caffeic acid phenethyl ester in isoniazid and ethambutol-induced ocular toxicity of rats. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32(3):228-233
- 29 Plit ML, Theron AJ, Fickl H, *et al.* Influence of antimicrobial chemotherapy and smoking status on the plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, beta-carotene, acute phase reactants, iron and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(7):590-596
- 30 Mehra S, Dutta NK, Mollenkopf HJ, *et al.* Mycobacterium tuberculosis MT2816 encodes a key stress-response regulator. *J Infect Dis* 2010;202(6):943-953
- 31 Polat B, Suleyman H, Sener E, *et al.* Examination of the effects of thiamine and thiamine pyrophosphate on Doxorubicin-induced experimental cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20(2):221-229
- 32 Cinci E, Cetin N, Ahiskali I, *et al.* The effect of thiamine pyrophosphate on ethambutol-induced ocular toxicity. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(3):222-227
- 33 Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, *et al.* Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6):545-551