

婴儿眼球震颤综合征的研究进展

潘佳幸^{1,2}, 刘陇黔^{1,2}

引用:潘佳幸,刘陇黔. 婴儿眼球震颤综合征的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(10):1716-1719

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82070996);四川省医学科技项目(No.18PJ083)

作者单位:¹(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科;²(610041)中国四川省成都市,四川大学华西临床医学院

作者简介:潘佳幸,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:斜视、小儿眼科。

通讯作者:刘陇黔,毕业于四川大学,博士,主任医师,教授,眼视光系主任,眼科副主任,博士研究生导师,研究方向:眼视光学、斜弱视、小儿眼科. b.q15651@hotmail.com

收稿日期:2021-01-16 修回日期:2021-08-20

摘要

婴儿眼球震颤综合征(infantile nystagmus syndrome, INS)是一种先天性病理性眼球震颤,以双眼非自主性的共轭摆动和反向视动性眼球震颤为特征表现。INS患者可合并弱视、斜视及斜颈等,常有不同程度的视功能障碍。该病病因尚不明确,且无法完全治愈,应尽早对INS进行检查和适当干预。基于国内外对INS的研究成果,本文首先总结了INS目前所知的病因及发生机制;其次,介绍了INS近年提出的检查方法与治疗方案,总结了相关临床实践中存在的问题,并在此基础上,对未来可能的研究方向给出了建议,旨在为临床应用及未来研究方向提供参考。

关键词: 婴儿眼球震颤综合征;先天性眼球震颤;发病机制;检查;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.10

Progress of research on infantile nystagmus syndrome

Jia-Xing Pan^{1,2}, Long-Qian Liu^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82070996); Medical Science and Technology Project of Sichuan Provincial Health Commission (No.18PJ083)

¹Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; ²West China School of Medicine of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Long-Qian Liu. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; West China School of Medicine of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. b.q15651@hotmail.com

Received:2021-01-16 Accepted:2021-08-20

Abstract

• Infantile nystagmus syndrome (INS) is a congenital pathological nystagmus characterized by binocular involuntary conjugative oscillation and reverse optokinetic nystagmus. This condition is often accompanied by amblyopia, strabismus, and torticollis, affecting the visual function of INS patients. As the cause of the disease is unclear and cannot be completely cured, early detection and appropriate intervention of INS should be carried out. Based on domestic and foreign researches of INS, in this paper, we summarize INS etiology and occurrence mechanism. Furthermore, to provide a reference for clinical application and future research directions of INS, we have systematically introduced the most recent INS examination and treatment methods, and highlight the problems in relevant clinical practice.

• **KEYWORDS:** infantile nystagmus syndrome; congenital nystagmus; pathogenesis; examine; treatment

Citation: Pan JX, Liu LQ. Progress of research on infantile nystagmus syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(10):1716-1719

0 引言

婴儿眼球震颤综合征(infantile nystagmus syndrome, INS)是一种先天性病理性眼球震颤,多于出生后6mo内发病,以双眼非自主性的共轭摆动和反向视动性眼球震颤(optokinetic nystagmus, OKN)为特征表现,其眼震波形图在慢相时眼震速率呈指数递增或匀速^[1]。INS发病率为0.061%^[2]。该疾病可合并视知觉缺陷(视神经发育不良、眼部白化病等)。部分患者未曾发现眼部改变,称特发性婴儿眼球震颤(idiopathic infantile nystagmus, IIN)。INS可合并弱视、斜视、斜颈等疾病,常有不同程度的视功能障碍。如不予以恰当的治疗和引导,患者可能出现社会心理功能发育障碍。近年,国外研究报道多集中在INS发病机制及检查手段,而国内长期以来对INS的重视程度不足,关于其发病机制及检查手段的研究较少,仅有少量关于手术治疗的报道。基于国内外研究成果,该文总结了INS目前所知的病因及发生机制;介绍了INS近年提出的检查方法与治疗方案,总结了相关临床实践中存在的问题,并在此基础上,对未来可能的研究方向给出了建议,旨在为临床应用及未来研究方向提供参考。

1 INS的病因及发病机制

1.1 酵母功能域包含蛋白7基因 INS家系中以X染色体性连锁遗传的酵母功能域包含蛋白7(FERM domain-containing 7, FRMD7)基因不完全显性突变最常见^[3]。研究表明,FRMD7基因突变导致的视觉传入系统异常发育可能影响眼球运动系统^[4]。FRMD7蛋白在星爆无长突细

胞中特异性表达^[5],随之作用于视网膜方向选择性神经节细胞(direction-selective ganglion cells, DSGCs)突触后膜的 γ 氨基丁酸 A 受体 α 亚基(gamma-aminobutyric acid A receptor alpha 2, GABRA2),输出抑制性神经冲动触发 OKN,而 FRMD7 基因突变的人或小鼠均表现出 OKN 消失^[6]。Lei 等证明了 FRMD7 基因突变后与 GABRA2 的亲合力降低,星爆无长突细胞传递至 DSGCs 的神经冲动减少^[6]。FRMD7 基因对视觉系统的作用机制尚需进一步的探索,提高 FRMD7 蛋白与 GABA 受体的亲合力可能会成为治疗 INS 的新靶点。

1.2 芳香烃受体基因 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)是一种配体激活的转录因子,除了参与体内重要的生物学过程,如免疫、炎症反应和神经发育,还会介导外源性多环烃类毒物对机体产生致癌、致畸和毒性作用。Mayer 等^[7]发现 AHR 基因突变会导致 IIN 和黄斑发育不良。该研究与 OCT 相关研究结果均提示 IIN 可能存在以往未发现的视网膜结构的细微异常。IIN 患儿的黄斑中心凹变浅,内丛状层变薄,其视网膜神经节细胞在中心凹形成过程中错误迁徙可能是导致患儿视力下降的原因之一^[8]。目前,AHR 基因是已发现的第一个与常染色体隐性 IIN 相关的基因。

1.3 G 蛋白偶联受体 143 基因 G 蛋白偶联受体 143(the G protein-coupled receptor 143, GPR143)基因突变的 INS 患者常伴眼白化病(ocular albinism, OA1)。已有研究利用白化病小鼠制作了 INS 动物模型^[9],但两种疾病间的相互作用机制尚未阐明。GPR143 基因可能对视网膜发育有重要影响。McKay^[10]提出白化病的眼底改变是因为 GPR143 信号通路障碍,该信号通路中左旋多巴(L-DOPA)与 GPR143 结合,激活 GPR143 调控视网膜色素上皮分泌色素上皮衍生因子和血管内皮生长因子,进而对视网膜发育产生重要影响。随后的研究发现,无论视网膜色素上皮是否有色素沉着,GPR143 缺失均会产生白化病眼底相关改变。因此实际是 L-DOPA 或其受体 GPR143 缺失而非黑色素缺失会引起眼白化病相关眼底改变。综上,GPR143 信号通路异常可能是合并白化病的 INS 患者眼部疾病的基础。

1.4 眼外肌解剖结构异常 正常眼外肌肌纤维两端神经元呈紧张型放电(tonic firing)^[11],使神经元在静息态时能保证一定肌张力以维持眼球稳定。正常眼外肌的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)只在肌纤维两端表达^[12]。既往动物研究发现切除外展神经元并补充外源性 BDNF 可使紧张型电位恢复^[13]。这说明 BDNF 可能参与了眼外肌紧张型放电。而后的研究显示 INS 患儿眼外肌解剖结构与正常人不同。INS 患儿眼外肌神经支配数量减少、神经肌肉接头面积减小, BDNF 表达缺失以及 IIN 患儿快肌纤维的未成熟突触数量显著增加^[14]。因此,眼外肌纤维两端的 BDNF 表达缺失和快肌纤维神经突触增加可能是导致该病的机制之一。

1.5“生物医学控制系统模型”假说 Dell'Osso 提出的“生物医学控制系统模型”假说认为大脑中枢存在一个可以产生眼球震颤的生物控制系统,该系统的病变会导致患者对靶视标传入信息错误整合,使眼球运动系统校正失误。通过建立眼球运动系统模型(ocular motor system, OMS), Dell'Osso 假设系统中模拟小脑的区域参与扫视性侵入(saccadic intrusion)的形成。该系统中设定的小脑功能障碍

碍准确地模拟出临床所记录的 INS 患儿眼震波形图^[15]。但目前尚无研究更深入地了解该学说的病理学基础。

2 INS 的检查方法

以往文献中已阐述黄斑注视功能、眼震波形图、代偿头位测量、立体视、对比敏感度等检查^[16],以下是对近年提出的检查方法的系统归纳。

2.1 功能性视觉空间 目前临床上 INS 患者的视力检测常选择第一眼位单、双眼最佳矫正视力、代偿头位处双眼最佳矫正视力。由于 INS 患者的视力随不同注视眼位呈动态性改变,Roberts 等^[17]采用功能性视觉空间(gaze-dependent functional vision space, GDFVS)量化其视力的动态特性。通过测量正前方(0°)和向左(右)注视 10°、20°、30°七个眼位的单双眼最佳矫正视力,以注视角度为 x 轴,所测视力为 y 轴计算的曲线下面积,即为 GDFVS。相比于正前方最佳矫正视力,这一指标灵敏度更高,可检测到易被忽略的视力变化,比如治疗后正前方最佳矫正视力较术前无改善,但最优视力范围增加。

2.2 手持式 OCT 辅助下黄斑发育程度分级 Rufai 等^[18]利用手持式 OCT 对 36 月龄以下的儿童进行眼底检查,利用 Leicester 黄斑发育程度分级法对 INS 患儿视力进行预测。与优先注视法相比,其准确性更高。该检查可帮助医生评估 INS 病情,有助父母针对性地选择适合孩子的学习材料和教育方法,了解患儿是否具有安全行动的能力和日常生活技能。

2.3 视功能和社会功能评估 除了眼部病变,INS 患儿面临着许多社会心理方面的问题^[19]。Rebecca 等设计的问卷(NYS-29)对获取幸福感的各方面采用亚量表进行评估,同时囊括了生理功能和社会心理功能对日常生活的影响^[20]。与 VFQ-25 相比,NYS-29 专为眼球震颤患者设计。尽早了解 INS 患儿心理状态,及时引导和教育对其成长至关重要。

3 INS 的治疗方法

3.1 视光学治疗 在其他治疗前,应首先矫正屈光不正。研究显示,角膜接触镜(contact lens, CL)可减少高阶像差,且不具有框架眼镜的三棱镜效应;CL 可随眼球运动使视轴上的屈光不正得到持续矫正,因此 CL 比框架镜提高 INS 患者视力及视功能效果更为显著^[21]。CL 还可通过刺激三叉神经眼支的传入反馈来抑制眼球震颤,拓宽优质视力范围^[22]。

3.2 药物治疗

3.2.1 碳酸酐酶抑制剂 Ayyit 等^[23]研究了局部应用碳酸酐酶抑制剂布林佐胺对 INS 的影响,结果表明该药物可以提高 INS 患者视力,改善代偿头位。采用局部滴眼与全身应用的疗效相同,接近或等同于 CL、人工散开术(artificial divergence surgery, ADS)和断腱原位缝合术(tenotomy and reattachment, T&R)的疗效^[24]。

3.2.2 中枢神经系统药物 有报道加巴喷丁、美金刚对 INS 也有一定疗效^[25]。近年研究表明这类药物提高 INS 患儿视力可能是药物使眼震波形发生变化所致^[26]。

3.2.3 氯氟氰菊酯 Hertle 等^[27]在 INS 犬模型中局部应用氯氟氰菊酯来评估该药物眼部和全身安全性。该研究表明,这种新型药物制剂具有治疗 INS 的潜力。

3.3 视觉训练 视觉训练的原理是基于大脑皮质的可塑性,通过训练使人的视力和视功能提高。Huurneman 等^[28-29]对 INS 患儿进行基于电脑系统的视标训练后,其

视力、立体视及阅读能力均有提高。He等^[30]的研究证明视觉训练后视皮层V2区对应感受野有减小。

3.4 生物反馈训练 有研究显示通过微视野计设置合适的固视点,实施视听整合的生物反馈训练,训练后INS患儿双眼最佳矫正视力、立体视锐度、对比敏感度、阅读速度和注视稳定性均有改善^[31]。

3.5 手术治疗

3.5.1 反转运动代偿机制的手术 适用于有代偿头位的患者,其手术原理是将静止眼位移至第一眼位。(1)减弱慢相肌联合增强快相肌(Kestenbaum术式及其改良术式):双眼同时行慢相肌后徙和快相肌缩短。(2)减弱慢相肌(Anderson术式):将双眼慢相侧配偶肌后徙。一项长达10a随访的研究表明Kestenbaum术式成功率为82%^[32]。但Anderson术式可为再手术预留两条眼外肌,且并发斜视和眼球运动障碍的风险更小^[33-34]。

3.5.2 集合阻滞代偿机制的手术 即ADS,适用于有集合阻滞,并且具备完善的双眼单视功能者。其原理是使患者产生融像性集合而减轻眼球震颤。采用双眼内直肌后徙术,形成集合可代偿的外隐斜,其手术量可通过术前三棱镜适应来确定。

3.5.3 无代偿机制的手术 (1)眼外肌超常量后徙术:将双眼四条水平直肌后徙至肌止端后10~12mm,其机制可能是直肌大量后徙使肌肉松弛,并且使肌肉收缩的杠杆力臂变短^[35]。该术式常并发内转受限和继发性外斜视^[36]。垂直眼外肌转位治疗继发性外斜视的疗效并不理想。Lingua^[37]将后徙的内直肌Pulley结构前的筋膜组织缝合于内直肌止端,有效改善了内转受限和继发性外斜视。(2)T&R:将四条直肌在肌止端处切断,再将其重新缝合于原位。该术式根据眼球震颤所在平面确定手术肌肉,其机制可能是手术部位肌腱缝合引起炎症和瘢痕,使眼外肌本体感受器发出的神经纤维受影响,本体感受的反馈环路被改变,从而导致眼外肌对小信号接受减少,但不影响扫视运动^[38]。Dell'Osso等^[39]后来又提出增强的断腱再缝合术,主要是通过增强的肌腱缝线术对T&R术式进行改良。但我们近年认为与传统的T&R手术相比,改良手术并不能提高视力,甚至传统手术带来的受益可能会因增加缝合线而减少。

4 小结与展望

目前已发现与INS有关的基因有FRMD7基因、AHR基因和GPR143基因,现有研究表明INS眼外肌及周围神经纤维异常,但暂无条件从运动中枢层面进行研究。INS的发生机制目前尚无定论,相关病理学及分子学研究主要集中于国外,而国内类似研究相对缺乏。只有对INS发病机制进行更深入地揭示,才能为其治疗方法的进一步发展指明方向,与INS相关的病理学和多组学研究应当成为研究人员未来主要的研究方向。目前INS的检查方法仍以常规视力检测为主,而GDFVS则更为灵敏。在婴幼儿群体中,利用手持式OCT辅助下黄斑发育程度分级法预测视力表现出比常规检测方法更高的应用前景。未来,可以通过设计包括中央凹结构和眼震在内的多变量模型来研究视力预测是否可以细化。INS的治疗方法主要包括矫正屈光不正、药物治疗、视觉训练和手术治疗,其目的均为减轻眼球震颤,获得更加的视觉体验。但INS目前无法完全治愈,临床实践中可根据患者实际情况酌情选择。基于电脑系统的视觉训练虽然表现出积极的训练效果,但目前

该方向的研究十分少。现有系统综述表明手术治疗INS的证据级别较低^[40],尽管有不少关于INS手术治疗的文献,但其有效性和安全性仍需更多的随机对照试验来验证。

参考文献

- 1 Zahidi AA, Woodhouse JM, Erichsen JT, et al. Infantile nystagmus: an optometrist's perspective. *Clin Optom (Auckl)* 2017;9:123-131
- 2 Hvid K, Nissen KR, Bayat A, et al. Prevalence and causes of infantile nystagmus in a large population-based Danish cohort. *Acta Ophthalmol* 2020;98(5):506-513
- 3 Wang F, Guan H, Liu W, et al. Next-generation sequencing identifies a novel frameshift variant in FRMD7 in a Chinese family with idiopathic infantile nystagmus. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1):e23012
- 4 Choi JH, Jung JH, Oh EH, et al. Genotype and phenotype spectrum of FRMD7-associated infantile nystagmus syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):3181-3188
- 5 Yonehara K, Fiscella M, Drinnenberg A, et al. Congenital nystagmus gene FRMD7 is necessary for establishing a neuronal circuit asymmetry for direction selectivity. *Neuron* 2016;89(1):177-193
- 6 Jiang L, Li YL, Yang KJ, et al. FRMD7 mutations disrupt the interaction with GABRA2 and may result in infantile nystagmus syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(5):41
- 7 Mayer AK, Mahajnah M, Thomas MG, et al. Homozygous stop mutation in AHR causes autosomal recessive foveal hypoplasia and infantile nystagmus. *Brain* 2019;142(6):1528-1534
- 8 Han J, Lee T, Lee JB, et al. Retinal microstructures are altered in patients with idiopathic infantile nystagmus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(8):1661-1668
- 9 Traber GL, Chen CC, Huang YY, et al. Albino mice as an animal model for infantile nystagmus syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5737-5747
- 10 McKay BS. Pigmentation and vision: Is GPR143 in control? *J Neuro Res* 2019;97(1):77-87
- 11 Hernández RG, Calvo PM, Blumer R, et al. Functional diversity of motoneurons in the oculomotor system. *PNAS* 2019;116(9):3837-3846
- 12 Willoughby CL, Fleuriet J, Walton MM, et al. Adaptation of slow myofibers: the effect of sustained BDNF treatment of extraocular muscles in infant nonhuman Primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3467-3483
- 13 Benítez-Temiño B, Davis-López de Carrizosa M, Morcuende S, et al. Functional diversity of neurotrophin actions on the oculomotor system. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2016
- 14 McLoon LK, Willoughby CL, Anderson JS, et al. Abnormally small neuromuscular junctions in the extraocular muscles from subjects with idiopathic nystagmus and nystagmus associated with albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):1912
- 15 Dell'Osso LF. Ocular motor system control models and the cerebellum: hypothetical mechanisms. *Cerebellum* 2019;18(3):605-614
- 16 Zong Y, Wang LH. Clinical research progress in infantile nystagmus syndrome. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49(7):653-660
- 17 Roberts TL, Kester KN, Hertle RW. Reliability and validity of gaze-dependent functional vision space: a novel metric quantifying visual function in infantile nystagmus syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):1760-1768
- 18 Rufai SR, Thomas MG, Purohit R, et al. Can structural grading of foveal hypoplasia predict future vision in infantile nystagmus?: a longitudinal study. *Ophthalmology* 2020;127(4):492-500
- 19 Das A, Quartilho A, Xing W, et al. Visual functioning in adults with

- idiopathic infantile nystagmus syndrome (IINS). *Strabismus* 2018;26(4):203–209
- 20 McLean RJ, Maconachie GDE, Gottlob I, *et al.* The development of a nystagmus-specific quality-of-life questionnaire. *Ophthalmology* 2016;123(9):2023–2027
- 21 Theodorou M, Quartilho A, Xing W, *et al.* Soft contact lenses to optimize vision in adults with idiopathic infantile nystagmus: a pilot parallel randomized controlled trial. *Strabismus* 2018;26(1):11–21
- 22 Bagheri A, Abbasi H, Tavakoli M, *et al.* Effect of rigid gas permeable contact lenses on nystagmus and visual function in hyperopic patients with infantile nystagmus syndrome. *Strabismus* 2017;25(1):17–22
- 23 Aygıt ED, Ocak OB, İnal A, *et al.* The effects of topical carbonic anhydrase inhibitor in treatment of nystagmus. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):265–269
- 24 Dell’Osso LF, Hertle RW, Leigh RJ, *et al.* Effects of topical brinzolamide on infantile nystagmus syndrome waveforms: eyedrops for nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011;31(3):228–233
- 25 McLean R, Proudlock F, Thomas S, *et al.* Congenital nystagmus: randomized, controlled, double-masked trial of memantine/gabapentin. *Ann Neurol* 2007;61(2):130–138
- 26 Bögli SY, Afthinos M, Huang MY. Effect of gabapentin/memantine on the infantile nystagmus syndrome in the zebrafish model; implications for the therapy of ocular motor diseases. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):3149–3157
- 27 Hertle RW, Dell’Osso LF, Jacobs JB, *et al.* Topical lambda-cyhalothrin in reducing eye oscillations in a canine model of infantile nystagmus syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(10):2190–2195
- 28 Huurneman B, Boonstra FN, Goossens J. Perceptual learning in children with infantile nystagmus: effects on reading performance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4239–4246
- 29 Huurneman B, Boonstra FN, Goossens J. Perceptual learning in children with infantile nystagmus: effects on visual performance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4216–4228
- 30 He D, Wang Y, Fang F. The critical role of V2 population receptive fields in visual orientation crowding. *Curr Biol* 2019;29(13):2229–2236.e3
- 31 Daibert-Nido M, Pyatova Y, Markowitz M, *et al.* Post audio-visual biofeedback training visual functions and quality of life in paediatric idiopathic infantile nystagmus: a pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2021;1120672121991048
- 32 Zheng Y, Law JJ, Holt DG, *et al.* Long-term outcomes following surgery for infantile nystagmus syndrome with abnormal head positioning. *Am J Ophthalmol* 2020;210:3–7
- 33 Yahalom C, Hendler K, Galarza P, *et al.* Graded Anderson procedure for correcting abnormal head posture in infantile nystagmus. *Eye (Lond)* 2019;33(8):1248–1253
- 34 Kumar P, Lambert SR. Long-term follow-up after vertical extraocular muscle surgery to correct abnormal vertical head posture. *Strabismus* 2018;26(3):150–154
- 35 Bagheri A, Farahi A, Yazdani S. The effect of bilateral horizontal rectus recession on visual acuity, ocular deviation or head posture in patients with nystagmus. *J AAPOS* 2005;9(5):433–437
- 36 Gómez-Mariscal M, Hernández-Martínez P, Rodríguez-del Valle JM, *et al.* Consecutive strabismus after infantile nystagmus syndrome surgery and potential risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(7):1549–1554
- 37 Lingua RW. Correction of exotropia and improved adduction by fixation of the anterior encircling fascia to the medial rectus insertion site following myectomy of the four horizontal rectus muscles for infantile nystagmus. *JAAPOS* 2020;24(6):386–388
- 38 Wang Z, Dell’Osso LF, Zhang Z, *et al.* Tenotomy does not affect saccadic velocities: Support for the “small-signal” gain hypothesis. *Vis Res* 2006;46(14):2259–2267
- 39 Dell’Osso LF, Orge FH, Jacobs JB. Effects of augmented tenotomy and reattachment in the infantile nystagmus syndrome. *Digit J Ophthalmol* 2016;22(1):12–24
- 40 Cham KM, Abel LA, Busija L, *et al.* Surgical interventions for infantile nystagmus syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):CD013390