

·综述·

下跳性眼震相关通路及机制

张赛¹, 凌霞², 顾平¹, 杨旭²

作者单位
1. 河北医科大学第一医院神经内科
石家庄 050031
2. 航天中心医院(北京大学航天临床医学院)神经内科
北京 100049
基金项目
北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划(No. HP2021-03-50703)
收稿日期
2021-03-06
通讯作者
顾平
gpwh2000@126.com
杨旭
xuyanghangtian@163.com

摘要 下跳性眼震是临床上第2种常见的眼震形式,是临床诊断的难点。既往认为下跳性眼震为小脑病变的表现,近年来发现脑干及外周性疾病亦可导致类似症状,但仍有部分下跳性眼震患者病因诊断不明。本文就目前国内外有关下跳性眼震的通路及相关结构进行总结概述,并简要介绍涉及可能病因机制,以期临床医师更好地理解下跳性眼震的发生及进行下跳性眼震的精准诊断提供重要的参考。
关键词 下跳性眼震;外周前庭;小脑;脑干;垂直眼动通路
中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210283
本文引用格式:张赛, 顾平, 杨旭. 下跳性眼震相关通路及机制[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(4): 216-218, 236.

眼震是眩晕诊治过程中的一项重要体征,临床上以其快相定义为眼震方向,分为水平、垂直、扭转以及混合性。垂直性眼震中下跳性眼震(downbeat nystagmus, DBN)发病率较高。DBN的概念最初由Dr. David 于20世纪60年代中期进行描述,是PubMed引用中第2种最常见的眼震形式^[1]。既往认为DBN与中枢前庭结构异常或功能障碍有关,尤其是小脑病变。现证明脑干及外周性前庭疾病也可导致DBN^[2,3],常见病因包括小脑退行性疾病、卒中、前庭性偏头痛、Chiari畸形、脊髓小脑性共济失调6型、发作性共济失调2型、梅尼埃病、前庭下神经炎^[4,5],但仍有25%~65%的病例病因不明确^[1,4,6]。本文即就有关DBN的通路及相关结构进行总结概述,并简要介绍涉及的可能机制,以期使临床医师更好地理解DBN的产生,为临床所见DBN的诊断提供必要依据。

1 DBN相关外周通路及结构

外周DBN的产生主要与垂直前庭眼动反射(vestibulo-ocular reflex, VOR)直接通路相关,耳石-眼反射通路也可参与或诱发。理论上,由于后半规管功能减低或上半规管功能亢进引起的DBN常伴有扭转成分(但临床上有些外周病变的扭转成分不甚明显),只有双侧半规管受累程度基本对称时,才能产生单纯DBN^[5]。另有学者认为,垂直半规管在进入前庭前进行总脚合并,其空间相对水平半规管较小,对容量扩增具有更大的额外阻力。研究者推测在垂直管道中,影响内淋巴流动而致嵴帽偏移/眼震产生的压力梯度(波动)比水平半规管相对降低^[7]。以上原因均可导致垂直性眼震在临床上相对少见及DBN常常被认为成中枢病变。

1.1 后半规管通路

后半规管信号经前庭下神经传导至同侧前庭内侧核(medial vestibular nucleus, MVN),发出投射纤维至对侧动眼神经核及对侧滑车神经核,支配同侧上斜肌和对侧下直肌,同时至同侧动眼神经核,

支配同侧下斜肌、对侧上直肌。正常后半规管的兴奋信号引起同侧上斜肌和对侧下直肌兴奋收缩,同侧下斜肌、对侧上直肌抑制舒张,表现为眼球下转,常伴有双眼上极向对侧旋转。当该通路相关结构功能减退,如后半规管功能减低或前庭下神经受损,可导致眼球出现相反方向的活动,临床表现为DBN。可见于后半规管非壶腹侧耳石阻塞、前庭下神经炎等疾病。

1.2 上半规管通路

上半规管信号经前庭上神经传导至前庭神经核(vestibular nucleus, VN),通过内侧纵束(medial longitudinal fasciculus, MLF)、腹侧被盖束(ventral tegmental tract, VTT)及结合臂(brachium conjunctivum, BC)至动眼神经核,支配同侧上直肌和对侧下斜肌。上半规管的兴奋信号将引起同侧上直肌和对侧下斜肌兴奋收缩,同时,同侧下直肌和对侧上斜肌抑制舒张,导致眼球上转,伴双眼的上极向对侧旋转,由于中枢的纠正性行为,引起DBN。因此该通路上相关核团及神经刺激性病变可表现为DBN,但常伴扭转成分。

多个半规管受累时,眼震方向取决于受累半规管的合力矢量。Chang-Hee Kim等^[9]曾报道1例考虑累及3个半规管的轻嵴帽患者,在坐位时记录到水平眼震及DBN。但多管病变较为少见,多伴有潜在疾病,如头部外伤、梅尼埃病、迷路炎或中耳炎。

1.3 耳石通路/重力因素

人在自然体位时,重力矢量向下,更倾向于促进人体下向眼球运动。在大多数生理情况下,直立头位时重力可促进向下的眼球运动并抑制向上的眼球运动,从而造成2个垂直眼球运动系统间明确且最大的不平衡^[8]。人们推测,为了保持眼球垂直方向上的平衡,存在一条相对应的上向眼球运动通路,即耳石抗重力通路。该理论很好地解释了原位垂直眼震的主要类型及头位对垂直眼震的影响。动物实验也表明,直接刺激球囊或椭圆囊可以引起眼球的垂直漂移^[9,10]。在该通路中耳石器(球囊/椭

圆囊)感受重力信息,兴奋性传导纤维将信息传递至SVN,经VTT至动眼神核,继而支配眼外肌,使眼球产生向上的运动。当耳石器功能过度兴奋时,如积水、炎症刺激等,导致SVN-VTT通路活动性增高,引起眼球缓慢向上运动,随后出现纠正性DBN^[1]。

2 DBN相关中枢通路及结构

研究表明,半规管和耳石器均直接或间接与脑干、小脑中眼球运动相关核团发生联系。经过几十年的基础和临床研究,根据对中枢部位病变后出现特异性DBN的观察和相关模型的建立,提出多种假说,均在一定程度上解释了部分DBN相关的临床现象。

2.1 垂直VOR通路受损

2.1.1 前庭小脑损伤 小脑作为前庭信息整合、调节的中枢部分,与脑干、皮质有复杂的纤维联系,以调节眼球运动,保证视物清晰。关于其病变导致DBN的研究较多,如内在分布的不对称性、对上向前庭运动通路的抑制倾向等^[9]。

有研究认为,小脑绒球内浦肯野细胞分布存在明显不对称性,其中约90%具有下向倾向^[6],且小脑绒球主要抑制来自上半规管的垂直VOR通路,其发出抑制性绒球-前庭传导束至SVN^[5,12],以上2个特性使绒球定位于促进眼球向下运动。在绒球损害的情况下,失抑制的上直肌运动神经元相对于下直肌运动神经元更活跃,而下直肌运动神经元则保持不变。这种不平衡的结果是向上的慢相漂移和向下的快相纠正。小脑性DBN患者的上向VOR增益通常是增加的,更加支持DBN患者上向前庭系统原发性相对活动增强。

Sarah Marti等^[13]对6例小脑性DBN患者及12名健康对照的研究发现,健康受试者也可出现DBN,但度数小于小脑病变所致DBN。推测,完整的前庭小脑最大限度地减少了由俯仰倾斜引起的过度作用的耳石-眼反射,并抵消了独立于重力调节的耳石信号的固有的向上眼球漂移。当其病变后,失抑制的耳石通路将引起DBN。

2.1.2 脑干损伤 垂直半规管信息经外周通路传导至前庭神经核后,通过兴奋性/抑制性通路进一步将信息投射至脑干的运动核团,并与小脑发生联系。兴奋性的上向和下向前庭运动传导束起自MVN,经对侧MLF向上传导,至动眼神核团,即兴奋性MVN-MLF通路。抑制性的上向和下向前庭运动传导束起自SVN,经同侧MLF向上传导,至动眼神核团,即抑制性SVN-MLF通路。此外,还有一条兴奋性的上向前庭运动传导束,起自SVN,其接受上半规管兴奋性传入,经VTT至动眼神核团,即兴奋性上向SVN-VTT通路。SVN直接接受来自小脑绒球的抑制性传入,并发出兴奋性纤维至脑桥的旁中央束(paramedian tract, PMT)细胞群,而PMT神经元对小脑绒球传递兴奋性信号。然而,MVN并不直接接受小脑绒球的控制,其可发出兴奋性纤维至脑桥/延髓的Roller核/闰核,后者对小脑绒球传递抑制性信号^[14]。因此,该环路病变将导致垂直性眼球活动异常。

前庭神经核作为前庭眼动系统的一级中枢,其中与垂直眼球活动密切相关的主要为MVN和SVN。当病变累及以上核团中的垂直眼球运动神经元时,如SVN功能亢进或MVN功能减低,将导致眼球上提肌活动相对增强,引起眼球缓慢向上漂移,随后出现纠正性DBN。

脑桥延髓中线处的PMT细胞群属于兴奋性神经元,其包含与向上眼球运动开启相关的神经元,接受SVN的信号,投射至绒球。K.Nakamagoe等^[15]学者通过在猫中进行试验,推测破坏PMT细胞,可能是通过改变绒球活动,间接影响脑干结构中的运动前位信号。PMT细胞群损伤后对绒球的兴奋性减弱,导致绒球对SVN的抑制作用减弱,引起兴奋性上向SVN-VTT通路失抑制,出现DBN。延髓尾侧的Roller核和闰核属于抑制性神经元,通过MVN接受后半规管的信号,投射至绒球^[14]。当Roller核和闰核因刺激性病变出现功能亢进时,其对绒球的抑制性增加,导致绒球对SVN-VTT通路的抑制减弱。同样,小脑绒球出现破坏性病变也引起SVN-VTT通路的失抑制,从而出现DBN。

MLF包含2个垂直方向的前庭传导束,在其损伤后,上向和下向VOR增益严重受损,但上向VOR较下向VOR增益损害较轻^[12]。该结果可能与上向前庭信号通过MLF和额外的VTT共同传递有关。因此,MLF受损后以DBN更为常见。

2.2 垂直平稳跟踪

平稳跟踪是一种连续平稳的眼动,视网膜中央凹上的运动敏感细胞觉察到物体移动,并将物体移动的速度和方向信息传递到视觉皮质,然后信息由视觉皮质中继到颞上沟的运动敏感区(内侧颞叶和内侧颞叶上部)、额叶眼区和辅助眼区,从而将平稳跟踪启动和维持信息传递到运动前系统(包括脑干的脑桥被盖网状核和背外侧脑桥核及小脑),这些运动前系统将处理后的信息传递至运动系统(动眼神核和眼外肌),使得眼球运动的速度能够与兴趣目标的速度一致。

既往研究认为,垂直平稳跟踪系统通路的不平衡将导致眼球的向上漂移,从而引起DBN。David Zee等^[16]发现,DBN患者在平稳跟踪增益方面有损害,特别是在向下跟踪时。也有人认为,向下跟踪的不足是由于跟踪指令和向上漂移的叠加造成的,而非跟踪系统的障碍^[17]。Stefan Glasauer等^[18]进一步对19例DBN患者进行观察,该部分患者平稳跟踪的增益低于对照组,且向下跟踪的增益低于向上及水平增益,垂直偏移量无差别。因此认为,DBN患者的平稳跟踪障碍是由于跟踪系统本身的障碍引起,而非向上漂移和跟踪叠加的结果。该结果支持由于绒球浦肯野细胞障碍导致向下平稳跟踪时放电率不足引起DBN的假说。

2.3 垂直眼动神经整合功能受损

神经整合器整合了眼速和眼位信息,为眼球运动神经元提供位置信号,从而使眼球朝向视觉目标移动。凝视稳定机制受损会影响眼球达到和维持偏心位置的能力。由于眼球周围组织的弹性回缩力,当位置信号减弱和神经整合器功能障碍和/或有“泄漏”时,眼睛开始向中心位置漂移。目前认为,中脑Cajal间

质核主要整合了垂直和扭转眼球运动。小脑通过优化信号,调节脑干固有神经整合器泄漏信号。

早在1980年,David S. Zee教授及其团队就曾提出^[19],不同类型的小脑异常可以降低,有时甚至提高,神经整合反馈环的增益,从而产生具有递减或递增慢相速度波形的眼震。Glasauer等^[18]认为,基于对慢性DBN患者慢相特征的3D分析,没有证据表明中枢前庭损害,而是小脑-脑干整合器受损。DBN是小脑结构和通向神经整合器的通路部分受损的结果,它增加了神经整合器的时间常数,同时调整了静止眼球位置的Listing平面方向。许多关于DBN的研究同样观察到患者眼震慢相速度呈指数下降的趋势,支持神经整合功能受损的存在。

根据Kiyotaka Nakamagoe等^[14]研究中提及的垂直通路,参与垂直眼震的核团和纤维组成一个闭合的环路,相互之间有复杂的纤维联系,并形成复杂的正负反馈机制。例如,当PMT神经元受损后,对绒球浦肯野细胞的刺激减少,减轻了浦肯野细胞对前庭二级神经元的抑制。这也同时导致通过前庭二级神经元至PMT的兴奋性输入增加。这种脑干-小脑-脑干反馈环路可能有助于前庭失衡的补偿,也导致核间性眼肌麻痹患者中DBN并不常见。

3 DBN在基因/离子通道/递质等水平的可能机制

临床上,一些排除外周病变,有或无中枢体征的患者,有时头颅影像学并不能发现相关脑干、小脑病变,部分经长时间随访可明确病因(如小脑退行性病变),部分仍病因不明。对于缺乏影像学或解剖学证据的中枢性DBN,可能由于疾病早期仅有细胞凋亡、离子通道或递质水平变化,但不伴随相应组织学破坏。这也是中枢性下跳眼震常常诊断不明的原因。

一项纳入2715例受试者(其中106例特发性DBN患者)的全基因组研究发现^[20],与特发性DBN显著关联的基因是位于13号染色体上的成纤维细胞生长因子14基因(FGF14)的变异。FGF14参与神经元中电压门控离子通道(钾、钠、钙)的调节,其在浦肯野细胞中有丰富的表达,FGF14的减少导致绒球浦肯野细胞的自发放电频率和兴奋性降低,这与DBN的病理生理机制相一致。该研究还发现,5号染色体上的二氢叶酸还原酶基因区与神经元调节有关,其功能障碍会诱发小脑损害。临床上脊髓小脑性共济失调6型和发作性共济失调2型也常伴有DBN,其机制考虑与电压依赖钙通道基因有关。以上均为DBN可能的遗传背景提供了初步线索。

针对DBN治疗药物钾通道阻滞剂4-氨基吡啶的研究发现,其不仅降低DBN慢相角速度,而且还能够改善水平和垂直VOR增益^[21],该发现支持DBN与离子通道病变相关。Walker MF和Zee DS^[22]认为,过度通气诱发的DBN是通过小脑钙通道的新陈代谢作用而使小脑的抑制性输出减少,导致DBN的产生。该理论也侧面支持离子通道机制在DBN中的作用,但尚不能除外过度换气引起的代谢改变或血管收缩缺血对延髓最后区脑干核团的影响。

O. Kastrup等^[23]报道了1例关于上跳性眼震转变为DBN的

韦尼克脑病患者,其转换是在应用巴氯芬2周后出现,且停用后再次变为上跳性眼震,因此推测与巴氯芬的药理机制相关,即GABA-B能效应,认为其增强了前庭小脑对前庭核团的生理抑制作用和对速度储存的抑制作用。此外,有研究报道雷尼替汀、普瑞巴林等药物也可通过阻断前庭核神经元对组胺等递质的兴奋性反应导致DBN^[24,25]。

Ileok Jung等^[26]对3例热暴露后患者进行观察及随访,其中2例出现DBN,归因于小脑中线结构或前庭小脑受损,考虑与小脑浦肯野细胞对热损伤敏感相关,并推测相关机制为热休克蛋白72的增加。作为抗凋亡途径的一个组成部分,热休克蛋白可导致线粒体功能障碍和细胞凋亡。

4 小结及展望

总而言之,人体前庭神经系统复杂,各核团间有错综复杂的联系,形成各种交叉、环路,且存在中枢的代偿、整合机制,同一部位的病变在不同时间可能出现不同的眼震表现形式,同一部位的病变因病变性质差异可出现截然相反的眼震表现。尽管DBN的发病率较高,其特有的临床特征使其能够得到诊断,但潜在病因往往仍不清楚。向上前庭眼动通路的兴奋或向下前庭眼动通路的抑制均有可能导致DBN,尚不能根据垂直性眼震的方向确定病变位置和性质。下跳性眼震仅是一种体征,而非疾病。因此,关于DBN的形成机制还有待进一步深入探讨。详细观察DBN的形式、潜伏期、振幅、慢相角速度、频率等指标,动态记录,结合前庭技术、影像学技术等多维度评价,以及随访观察,将有助于病变定位诊断。

参考文献

[1] Aasef G Shaikh, Mario Manto. Genome-Wide Association Study Points New Direction for Downbeat Nystagmus Research[J]. Cerebellum, 2020, 19: 345-347.

[2] Andrea Castellucci, Pasquale Malara, Angelo Ghidini. Spontaneous downbeat nystagmus in posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo: a canalith jam[J]? Neurol Sci, 2021, 42: 313-315.

[3] Chang-Hee Kim, Jung Eun Shin, Dong Hyuk Shin, et al. "Light cupula" involving all three semicircular canals: A frequently misdiagnosed disorder[J]. Med. Hypotheses, 2014, 83: 541-544.

[4] J N Wagner, M Glaser, T Brandt, et al. Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79: 672-677.

[5] Sun-Uk Lee, Hyo-Jung Kim, Jeong-Yoon Choi, et al. Ictal downbeat nystagmus in Meniere disease: A cross-sectional study[J]. Neurology, 2020, 95: e2409-e2417.

[6] Sarah Marti, Dominik Straumann, Ulrich Büttner, et al. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus[J]. Exp Brain Res, 2008, 188: 613-631.

[7] Sun-Uk Lee, Hyo-Jung Kim, Ja-Won Koo, et al. Comparison of caloric and head-impulse tests during the attacks of Meniere's disease[J]. Laryngoscope, 2017, 127: 702-708.

[8] Charles Pierrot-Deseilligny, Caroline Tilikete. New insights into the upward vestibulo-oculomotor pathways in the human brainstem[J]. Prog Brain Res, 2008, 171: 509-518.

[9] Fumiyuki Goto, Hui Meng, Rishu Bai, et al. Eye movements evoked by selective saccular nerve stimulation in cats[J]. Auris Nasus Larynx, 2004, 31: 220-225.

[10] Fumiyuki Goto, Hui Meng, Rishu Bai, et al. Eye movements evoked

参考文献

[1] 胡川, 顾莹, 李军. 悬吊运动训练对脑卒中后偏瘫患者平衡功能的影响[J]. 中国康复, 2015, 30: 114-115.
[2] 姚淑珍, 勾丽洁, 刘旭东, 等. 基于镜像神经元理论的镜像疗法在康复医学中的应用进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32: 846-850.
[3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715.
[4] Schonvvetter B, Soares JL, Bagatin E, et al. Longitudinal evaluation of manual lymphatic drainage for the treatment of gynoid lipodystrophy[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89: 712-718.
[5] Johnson WB, Fatone S, Gard SA. Modeling the walking patterns of Reciprocating Gait Orthosis users with a novel Lower Limb Paralysis Simulator[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011: 7841-7844.
[6] 游永豪, 温爱玲. 人体平衡能力测评方法[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29: 1099-1104.
[7] 刘烜玮, 赵娜娜, 肖鹏. 核心肌群训练对脑卒中患者平衡及步行能力

的影响[J]. 中国康复, 2012, 27: 361-362.
[8] Mirela Cristina L, Matei D, Ignat B, et al. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients[J]. Acta Neurol Belg, 2015, 115: 597-603.
[9] 崔韶阳, 许明珠, 王曙辉, 等. 针刺配合镜像疗法对脑梗死偏瘫患者下肢功能障碍的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36: 9-13.
[10] 吴艳, 杨建. 运动动态评估结合镜像治疗对脑卒中患者运动功能及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5380-5381.
[11] 梁爽, 邹任玲, 姜亚斌, 等. 镜像集成疗法的上肢康复训练技术研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(1): 59-62.
[12] 彭娟, 胥方元. 镜像疗法对脑卒中后肢体功能康复的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32: 359-363.
[13] 庄金阳, 贾杰. 镜像疗法在脑卒中后下肢运动功能康复中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24: 1048-1051.
[14] Ha Sam Ol, Yang Van Heng, Lena Danielsson, et al. Mirror therapy for phantom limb and stump pain: a randomized controlled clinical trial in landmine amputees in Cambodia[J]. Scan J Pain, 2018, 18: 603-610.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第218页)

by the selective stimulation of the utricular nerve in cats[J]. Auris Nasus Larynx, 2003, 30: 341-348.
[11] Pierrot-Deseilligny C, Tilikete C. New insights into the upward vestibulo-oculomotor pathways in the human brainstem[J]. Prog Brain Res, 2008, 171: 509-518.
[12] C Pierrot-Deseilligny, D Milea. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses[J]. Brain, 2005, 128: 1237-1246..
[13] Sarah Marti, Antonella Palla, Dominik Straumann. Gravity dependence of ocular drift in patients with cerebellar downbeat nystagmus[J]. Ann. Neurol, 2002, 52: 712-721.
[14] Kiyotaka Nakamagoe, Natsu Fujizuka, Tadachika Koganezawa, et al. Downbeat nystagmus associated with damage to the medial longitudinal fasciculus of the pons: a vestibular balance control mechanism via the lower brainstem paramedian tract neurons[J]. J Neurol Sci, 2013, 328: 98-101.
[15] Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration[J]. Science, 2000, 288: 857-859.
[16] D S Zee, A R Friendlich, D A Robinson. The mechanism of downbeat nystagmus[J]. Arch Neurol, 1974, 30: 227-237.
[17] R W Baloh, J W Spooner. Spooner, Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus[J]. Neurology, 1981, 31: 304-310.
[18] Glasauer S, Hoshi M, Kempermann U, et al. Three-dimensional eye

position and slow phase velocity in humans with downbeat nystagmus[J]. J Neurophysiol, 2003, 89: 338-354.
[19] D S Zee, R J Leigh, F Mathieu-Millaire. Mathieu-Millaire, Cerebellar control of ocular gaze stability[J]. Ann Neurol, 1980, 7: 37-40..
[20] Michael Strupp, Stephan Maul, Bettina Konte, et al. A Variation in FGF14 Is Associated with Downbeat Nystagmus in a Genome-Wide Association Study[J]. Cerebellum, 2020, 19: 348-357.
[21] R Kalla, S Glasauer, F Schautzer, et al. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain[J]. Neurology, 2004, 62: 1228-1229.
[22] Walker MF, Zee DS. The effect of hyperventilation on downbeat nystagmus in cerebellar disorders[J]. Neurology, 1999, 53: 1576-1579.
[23] O Kastrup, M Maschke, M Keidel, et al. Presumed pharmacologically induced change from upbeat- to downbeat nystagmus in a patient with Wernicke's encephalopathy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2004, 107: 70-72.
[24] Butragueño Laiseca L, Toledo Del Castillo B, Rodríguez Jimenez C, et al. Downbeat nystagmus due to ranitidine in a pediatric patient[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21: 682-684.
[25] Aysen Suzen Ekinci, Seyma Ciftci, Berfu Cavus, et al. Could pregabalin cause oculomotor symptoms in lower dose? A case with down beat nystagmus as a side effect[J]. Acta Neurol Belg, 2017, 117: 777-778.
[26] Ileok Jung, Seo-Young Choi, Hyo-Jung Kim, et al. Delayed vestibulopathy after heat exposure[J]. J Neurol, 2017, 264: 49-53.

(本文编辑:唐颖馨)