



电子、语音版

·综述·

瞳孔测量技术在轻型创伤性脑损伤患者中的应用

崔俊杰¹, 陈浩琪¹, 李贺², 孙建军², 荔志云²

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000

2. 甘肃省中心医院神经外科, 甘肃兰州 730046

摘要: 瞳孔评估能够提供有关早期传入视觉通路完整性的关键信息, 检测瞳孔直径变化及对光反射是神经外科必不可少的检查项目。基于客观的红外瞳孔测量在定量动态瞳孔评估中变得越来越普遍, 能够提供更加全面的瞳孔对光反射(PLR)参数, 检测到更细微的视觉传导缺陷, 在颅脑外伤的诊断、监测、治疗方面展现出了巨大的潜力。轻型创伤性脑损伤(MTBI)是最常见的脑损伤类型, 多数情况下在神经影像学中无法观测到实质性病理变化, 临床诊断困难。研究证实 MTBI 患者瞳孔系统的整体动态减慢, 在急性、亚急性、慢性期都可观测到平均瞳孔收缩和扩张速度的降低。该综述简单地介绍了 PLR 通路, 总结了近年瞳孔测量技术在 MTBI 患者中的应用情况, 重点探讨了 PLR 参数作为诊断 MTBI 潜在的视觉生物学指标及光敏性、屈光不正对其准确性的影响。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 82-86]

关键词: 轻型创伤性脑损伤; 瞳孔测量; 瞳孔对光反射; 生物学指标; 瞳孔参数

中图分类号: R651.15

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.017

Application of pupillometry techniques in patients with mild traumatic brain injury

CUI Junjie¹, CHEN Haoqi¹, LI He², SUN Jianjun², LI Zhiyun²

1. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

2. Department of Neurosurgery, Gansu Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730046, China

Corresponding author: LI Zhiyun (1962—), Chief physician, Professors, Research interests: basic and clinical research of brain trauma, cerebrovascular disease and brain tumor; Email: lizhiyun456@163.com

Abstract: Pupil assessment can provide critical information on the integrity of early afferent visual pathways, and measuring the change in pupil diameter and detecting pupillary light reflex are indispensable test items in neurosurgery. Objective-based infrared pupillometry is now becoming more and more common in quantitative dynamic pupil assessment and can provide more comprehensive pupillary light reflex (PLR) parameters and detect subtle visual conduction defects, thereby showing great potential in the diagnosis, monitoring, and treatment of traumatic brain injury. Mild traumatic brain injury (MTBI) is the most common type of brain injury, and no substantial pathological changes can be observed on neuroimaging in most cases, leading to the difficulty in clinical diagnosis. Studies have shown a dynamic slow-down of the pupillary system in patients with MTBI, with reductions in mean pupillary constriction velocity and mean pupillary dilation velocity observed in the acute, subacute, and chronic stages. This article briefly introduces the PLR pathway, summarizes the application of pupillometry techniques in patients with MTBI in recent years, and discusses the value of PLR parameters as the potential visual biomarkers for the diagnosis of MTBI and the influence of photosensitivity and refractive error on its accuracy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 82-86]

Keywords: mild traumatic brain injury; pupillometry; pupillary light reflex; biomarker; pupil parameter

基金项目: 甘肃省重点研发专项计划(17YF1FA136)。

收稿日期: 2022-06-16; 修回日期: 2023-03-29

作者简介: 崔俊杰(1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为颅脑外伤和脑肿瘤的基础和临床研究。

通信作者: 荔志云(1962—), 主任医师, 教授, 研究方向为颅脑外伤、脑血管病和脑肿瘤的基础和临床研究。Email: lizhiyun456@163.com。

全球每年有64万~74万例创伤性脑损伤发生^[1],其中70%~80%为轻型创伤性脑损伤(mild traumatic brain injury, MTBI)。MTBI是指伤后患者无意识丧失或丧失意识时间小于3 min,损伤24 h后无创伤后健忘症或定向障碍的一种颅脑创伤类型。主要包括脑震荡、亚脑震荡和简易爆炸装置所造成的爆震伤,格拉斯哥昏迷量表评分为13~15分。MTBI发生时因脑组织旋转或与头骨碰撞,通过大脑传输压力波导致局灶性或弥漫性病理变化,破坏大脑的正常功能并导致一系列感觉、运动、生理及高级智能等方面的改变。例如头痛、头晕、对光或噪音敏感、认知障碍、睡眠障碍和精神困扰等^[2-3]。这些症状通常会在伤后1个月内消失,但仍有小部分人会长期存在,并可能被诊断为脑震荡后综合征^[4-5]。感觉功能障碍通常是MTBI的长期后遗症之一,其中视觉方面最为显著,主要存在的视觉问题包括^[6]:视觉感官方面(如对比敏感度降低、视野缺陷),运动整合方面(如视力障碍、扫视距离辨别障碍)和视知觉方面(如距离知觉受损、图形-背景辨别困难)等^[7]。及时准确地诊断存在MTBI,可以为判断患者“适合工作、回归工作及伤残索赔”标准和治疗提供一定的参考。

瞳孔对光反射(pupillary light reflex, PLR)即瞳孔大小随着周围环境光线水平的变化而不断变化,以调节进入眼睛的光线量。PLR不是一个简单的反射,它受大脑、脑干和脊髓层面的复杂因素影响,受大脑认知功能的调节,任何继发于脑功能损伤的长期变化及2条光反射通路任何一处损坏都可能导致PLR参数的变化。因此,有必要了解与可能调节PLR的大脑功能相关的神经生理学。PLR主要由入射光的强度决定,视网膜细胞传递光信息的轴突大部分到达丘脑外侧膝状体核,少数到达下丘脑和中脑的橄榄顶盖前核(olivary pretectal nucleus, OPN)。从OPN开始,信号沿着均由4个神经元组成的副交感神经和交感神经2条不同的通路转导。副交感神经通路:OPN输入的信息到依次通过Edinger Westphal核^[8]、睫状神经节(节前纤维)、睫状神经节(节后纤维)到达瞳孔括约肌导致瞳孔收缩。交感神经通路:OPN将信息从下丘脑沿着脑干(未交叉)传递到颈胸段C7~T2(中枢神经元),然后节前神经元连接到颈上神经节,节后纤维从颈上神经节到达瞳孔开大肌,导致瞳孔扩张^[9]。

瞳孔评估能够提供有关早期传入视觉通路完整性的关键信息^[10],用来评估瞳孔功能的工具也从自然光发展到烛光、电灯,后来又发展到微型电池供电的电笔^[11]。近年来,技术的进步显著提高了自动红外瞳孔测量仪的精确度和可重复性,使其能够更精确、客观地量化瞳孔动力学。之前只限于实验室研究的大型测量设备在向更加

便携和实用的方向转变。国内荔志云教授及陕西公众智能科技有限公司研制的第三代微型便携式电子瞳孔观测笔可代替人工精准观测瞳孔的直径及对光反射速率^[12]。NeuroOptics公司开发的PLR-200单目手持式瞳孔计,具有可以输入电子病历的自动参数分析,可测量PLR的7个瞳孔参数^[13]。基于iPhone更加便捷、特殊的手机应用程序BrightLamp Reflex iPhone也逐渐被应用于临床^[14]。瞳孔测定技术作为一种可为瞳孔光动力学进行可靠定量评估的诊断技术,在一定程度上为诊断及评估MTBI的视觉方面改变提供了依据。

1 MTBI患者中PLR各项参数变化

1.1 伤后不同时期成人患者PLR参数变化

在MTBI后不同时期(急性、亚急性和慢性期),患者的平均瞳孔收缩和扩张速度相较于正常人明显减慢,这可能表明受伤后患者瞳孔系统的整体动态减慢。2016年Truong^[15]对32名慢性(伤后超过45 d)MTBI受试者和40名正常对照受试者的报道是目前关于MTBI后成人PLR参数改变最全面的调查研究。在这项研究中9个瞳孔参数(最大、最小和最终瞳孔直径,收缩潜伏期,收缩幅度以及收缩和扩张速度的峰值和平均值)在6种不同刺激条件(暗脉冲、暗阶、亮脉冲、亮阶、亮红阶和亮蓝阶)下,9个瞳孔参数中的5~8个在两组之间比较,差异具有统计学意义。最有希望进行诊断区分的参数是收缩潜伏期、3个瞳孔直径参数、平均收缩速度和峰值扩张速度,见表1^[15]。这与Thiagarajan^[16]对17名非爆炸诱发的慢性MTBI个体在明视条件下的瞳孔反应结果基本一致,峰值收缩速度、平均收缩速度、平均扩张速度、最大瞳孔直径和收缩幅度在MTBI组明显降低。在最近多样本的回溯性临床审查中也证实了这些发现^[17]。对亚急性与急性期的研究中,Capó-Aponte^[18-19]小组发现在100名急性MTBI(受伤后小于72 h)成年人中,3个参数在各组之间有明显的不同,平均收缩和扩张速度较慢,75%再扩张恢复时间延长。20名亚急性期(受伤后7~35 d)MTBI成年患者,4个参数有明显的不同,收缩潜伏期增加,平均收缩和扩张速度较慢,75%再扩张恢复时间延长。尽管上述研究中所使用的测量仪器及瞳孔参数有所差距,但能够观察到一些共同点,即在急性、亚急性和慢性3个阶段的成人MTBI患者中平均收缩和扩张速度都明显较慢。虽然大多数遭受脑震荡的受试者会在1个月内症状消除,但目前研究证明了MTBI后患者存在PLR功能的长期变化,这种变化在患者的一生中持续存在。MTBI患者的大脑功能状态可能类似如阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病^[20]。最近关于脑震荡后脑室大小增加和颞部白质和海马体容积变小的相关研究也支持了以上发现^[21]。

表1 6种不同刺激条件下9个瞳孔参数值

瞳孔参数	组别	刺激条件																	
		暗脉冲			亮脉冲			暗阶			亮阶			亮红阶			亮蓝阶		
		均值	标准误	P值	均值	标准误	P值	均值	标准误	P值									
收缩潜伏期/s	正常组	0.199	0.004		0.182	0.003		0.199	0.003		0.185	0.005		0.190	0.003		0.189	0.003	
	MTBI组	0.214	0.004	0.008	0.195	0.004	0.013	0.210	0.004	0.034	0.194	0.005	0.204	0.201	0.004	0.041	0.200	0.005	0.037
最大瞳孔直径/mm	正常组	6.660	0.140	<	6.520	0.140	<	6.600	0.140	<	6.430	0.130	<	6.400	0.130	<	6.380	0.140	<
	MTBI组	6.020	1.170	0.004	5.860	0.160	0.002	5.890	0.160	0.001	5.820	0.160	<0.004	5.820	0.150	0.004	5.790	0.160	0.007
最小瞳孔直径/mm	正常组	4.570	0.140	<	4.130	0.130	<	3.800	0.120	<	3.150	0.090	<	3.480	0.100	<	3.010	0.080	<
	MTBI组	4.010	0.130	0.006	3.600	0.110	0.005	3.350	0.110	0.009	2.800	0.080	<0.006	3.100	0.090	0.005	2.690	0.070	0.004
平均收缩速度/(mm/s)	正常组	2.550	0.060	<	2.680	0.050	<	2.170	0.050	<	2.370	0.040	<	2.240	0.040	<	2.140	0.050	<
	MTBI组	2.390	0.070	0.110	2.450	0.070	0.011	1.980	0.060	0.017	2.170	0.070	<0.018	2.030	0.060	0.006	1.930	0.070	0.012
峰值收缩速度/(mm/s)	正常组	5.750	0.140	<	6.140	0.130	<	6.000	0.140	<	6.170	0.130	<	6.170	0.130	<	6.130	0.120	<
	MTBI组	5.470	0.140	0.170	5.820	0.150	0.110	5.610	0.150	0.068	5.880	0.150	<0.150	5.680	0.150	0.012	5.770	0.150	0.062
收缩幅度/mm	正常组	2.090	0.060	<	2.390	0.050	<	2.800	0.070	<	3.280	0.070	<	2.910	0.060	<	3.370	0.090	<
	MTBI组	2.010	0.070	0.320	2.260	0.070	0.130	2.540	0.090	0.024	3.020	0.100	<0.040	2.720	0.090	0.068	3.110	0.110	0.075
平均扩张速度/(mm/s)	正常组	0.790	0.020	<	0.760	0.020	<	0.890	0.020	<	0.840	0.020	<	0.900	0.020	<	NA*		<
	MTBI组	0.750	0.040	0.430	0.710	0.030	0.140	0.840	0.030	0.200	0.760	0.030	<0.020	0.800	0.030	0.010			
峰值扩张速度/(mm/s)	正常组	1.830	0.050	<	1.730	0.040	<	2.080	0.050	<	1.920	0.050	<	2.030	0.050	<	NA*		<
	MTBI组	1.640	0.060	0.018	1.55	0.06	0.011	1.800	0.060	0.001	1.630	0.060	0.000	1.770	0.070	0.005			
6 s刺激后直径/mm	正常组	6.490	0.170	<	6.250	0.170	<	6.290	0.170	<	5.790	0.150	<	5.870	0.110	<	4.240	0.110	<
	MTBI组	5.760	0.170	0.004	5.500	0.150	0.002	5.490	0.160	0.001	5.010	0.120	0.000	5.210	0.140	0.002	3.740	0.110	0.002

注:*表示NA是由于在该测试条件下持续收缩反应的持续存在

1.2 未成年患者PLR参数改变

PLR神经发育的影响使得脑震荡后的成人研究结果难以适用于儿童。成年人的瞳孔大小随着年龄的增长而减小^[22]。未成年人群中瞳孔大小也与年龄直接相关,12~18岁青少年与6~11岁的儿童相比,拥有更大的基线瞳孔直径,收缩速度慢,收缩幅度小。Master的研究^[23]发现了与成人完全不同的结果。青少年在急性脑震荡期PLR各项参数均增加,伤后瞳孔系统的整体动态增强。表现为更大的基线瞳孔直径,更快的平均收缩、扩张速度和峰值

收缩、扩张速度。2021年Hsu^[24]也有相同发现,即青少年脑震荡个体的平均和峰值收缩速度、扩张速度更快。两项实验的结果都不能用副交感神经或交感神经系统的自主神经缺陷来解释,一种可能的解释是出现了一种创伤获得性的自主神经功能障碍同时伴有过度的交感神经张力的现象^[25],与有自闭症风险的婴儿瞳孔光反射增强类似,可以归因于婴儿神经发育过程中可能出现的胆碱能系统中断,从而导致兴奋性抑制性自主神经失衡^[26]。

2 MTBI中PLR和光敏性的关系

对于MTBI患者来说,一个特别重要的知觉功能障碍是光敏性症状。光敏性的特征是在日常光照条件下发生的视觉不适,可能对某个体的昼夜光敏感度影响微乎其微,而对另一个体来说影响可能更为强烈^[27],其患病率在MTBI人群中约为50%^[28]。研究发现与不存在光敏性症状的MTBI患者相比,存在光敏性症状的MTBI患者拥有更大的瞳孔直径以及更快的峰值扩张速度,这可以使得更多的光进入眼睛,可能是他们光敏性视觉症状的一个因素。此外还有一些值得注意的发现:①MTBI患者光敏性的患病率是正常人的4.5倍,这表明头部创伤是光敏性改变的一个重要因素;②MTBI患者光敏性的患病率随着时间的推移缓慢地下降;③与拥有棕色虹膜的人相比,拥有蓝色或淡褐色虹膜的MTBI患者,其光敏性的患病率要高2倍。机制可能与视觉处理相关脑区^[28]的局部或弥漫性损伤相关。

3 诊断MTBI的无创客观视觉生物学指标

诊断MTBI理想的生物学指标应该建立在无创、便捷、快速的基础上。MTBI患者特别是在没有明显损伤的临床证据或影像学表现时,生物学指标能更精确地预测脑损伤的程度,鉴别出那些极可能留有长期后遗症的患者。PLR参数可以是一种理想的MTBI视觉生物学指标,具有作为MTBI监测和诊断工具的潜力。基于先前发现,Truong^[15]通过利用ROC曲线来解决客观瞳孔测量结果能否作为MTBI的客观视觉生物学指标,曲线下面积(AUC)反映测试参数的预测能力。结果显示峰值扩张速度AUC为0.74,在此基础上结合峰值扩张速度和收缩潜伏期后AUC为0.78,表明2个参数的结合,相比较与仅使用1个参数整体预测价值更高。对于MTBI光敏个体而言,刺激后6s瞳孔直径区分光敏性和非光敏性的P值很小,ROC图显示AUC为0.76。最有可能成为光敏性的客观视觉生物学指标。

4 屈光不正对PLR的影响

屈光不正是MTBI诊断中对PLR整体反应性产生影响一个重要临床因素。几项研究^[29-31]对视觉正常人群和MTBI人群的PLR的静态和动态瞳孔参数进行了评估。两组试验者大部分PLR动态参数与高斯曲线分布最吻合,其最大值位于-4.9~-2.3 D,超过-5~+1 D的屈光不正相对于屈光不正较小的人表现出参数值的降低,降低幅度高达20%,任何超出这个屈光范围的个体都可能表现出低于正常值。也就是说,低近视眼的动态反应最高,而高近视眼的动态反应则慢得多。目前的发现提供了一个基线指标用来评估正常人群以及在瞳孔较小和动态较慢的MTBI人群中的动态瞳孔测量结果,在这2个临床测试组之间或者内部,在区分正常和异常之前,可能需要考虑屈光不正因素的影响。

5 静态和动态眼间瞳孔不对称对PLR的影响

瞳孔的一个重要特征是存在双眼间瞳孔不对称,在静态和动态响应状态下都是存在的,20%~25%的普通人群瞳孔大小差异 ≥ 0.4 mm^[32]。关于静态和动态眼间瞳孔不对称是否会影响MTBI患者PLR,最新的研究^[33]报道,MTBI通常情况下不会导致不对称瞳孔损伤和相关的不对称瞳孔反应。从生理学和解剖学的角度来看,PLR的大部分神经回路在大脑的2个半球是相同的,因此PLR的直接和间接反应通常是相对对称的。由于瞳孔基线直径主要受到位于视交叉后交感神经系统的Edinger Westphal核支配,所以大多数弥漫性头部创伤本身不会导致瞳孔不对称性的增加。

6 总结与展望

MTBI后瞳孔光反射的研究为MTBI患者的即时评估和管理提供了一定依据,对于患者的病情、诊疗及预后判断都将会是一项重要的指导。瞳孔测量作为一种不受患者主观影响的生理测量法,从PLR获得的各项参数可以在不用考虑症状的情况下帮助诊断患者是否遭受了MTBI,因此可以作为MTBI后脑功能状态评测的重要生物学指标。现阶段研究发现平均收缩和扩张速度这2个参数可用于检测成人MTBI的所有3个阶段(急性、亚急性和慢性)。峰值扩张速度结合收缩潜伏期可以是一种理想的MTBI客观视觉生物学指标,刺激后6s瞳孔直径最有可能成为区分MTBI患者存在光敏性的客观视觉生物学指标。MTBI通常情况下不会导致不对称瞳孔损伤和相关的不对称瞳孔反应,其次,在可能存在MTBI患者中区分正常和异常之前,需要考虑屈光不正因素的影响。由于目前相关研究中普遍实验病例数较少,缺乏儿童及老年受试人群及大型临床试验的证据支持,未来的研究应在更大的受试人群中扩展,以制定更精确的标准和算法,获得更高的敏感性和特异性的PLR参数。

参 考 文 献

- [1] India State-Level Disease Burden Initiative Neurological Disorders Collaborators. The burden of neurological disorders across the states of India: the global burden of disease study 1990-2019[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(8): e1129-e1144.
- [2] CALLAHAN ML, LIM MM. Sensory sensitivity in TBI: implications for chronic disability[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(9): 56.
- [3] MCGEOWN JP, HUME PA, KARA S, et al. Preliminary evidence for the clinical utility of tactile somatosensory assessments of sport-related mTBI[J]. *Sports Med Open*, 2021, 7(1): 56.
- [4] FORREST RHJ, HENRY JD, MCGARRY PJ, et al. Mild traumatic brain injury in New Zealand: factors influencing post-concussion symptom recovery time in a specialised concussion service[J]. *J Prim Health Care*, 2018, 10(2): 159-166.
- [5] IVERSON GL, KARR JE, GARDNER AJ, et al. Results of scoping

- review do not support mild traumatic brain injury being associated with a high incidence of chronic cognitive impairment: commentary on McInnes et al. 2017[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0218997.
- [6] BENASSI M, FRATTINI D, GAROFALO S, et al. Visuo-motor integration, vision perception and attention in mTBI patients. Preliminary findings[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250598.
- [7] CIUFFREDA KJ, JOSHI NR, TRUONG JQ. Understanding the effects of mild traumatic brain injury on the pupillary light reflex [J]. *Concussion*, 2017, 2(3): CNC36.
- [8] RUCKER JC, BUETTNER-ENNEVER JA, STRAUMANN D, et al. Case studies in neuroscience: instability of the visual near triad in traumatic brain injury-evidence for a putative convergence integrator[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(3): 1254-1263.
- [9] TRUONG JQ, CIUFFREDA KJ. Objective pupillary correlates of photosensitivity in the normal and mild traumatic brain injury populations[J]. *Mil Med*, 2016, 181(10): 1382-1390.
- [10] THIAGARAJAN P, CIUFFREDA KJ. Accommodative and pupillary dysfunctions in concussion/mild traumatic brain injury: a review[J]. *NeuroRehabilitation*, 2022, 50(3): 261-278.
- [11] SHOYOMBO I, AIYAGARI V, STUTZMAN SE, et al. Understanding the relationship between the neurologic pupil index and constriction velocity values[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6992.
- [12] 荔志云. 一种便携式瞳孔反应灵敏度测试装置[P]. 中国: CN203898264U, 2014-10-29.
- [13] STUTZMANS, IYPEP, MARSHALL J, et al. Inter-device reliability of the NPi-200 and NPi-300 pupillometers[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 100: 180-183.
- [14] MCANANY JJ, SMITH BM, GARLAND A, et al. iPhone-based pupillometry: a novel approach for assessing the pupillary light reflex[J]. *Optom Vis Sci*, 2018, 95(10): 953-958.
- [15] TRUONG JQ, CIUFFREDA KJ. Comparison of pupillary dynamics to light in the mild traumatic brain injury (mTBI) and normal populations[J]. *Brain Inj*, 2016, 30(11): 1378-1389.
- [16] THIAGARAJAN P, CIUFFREDA KJ. Pupillary responses to light in chronic non-blast-induced mTBI[J]. *Brain Inj*, 2015, 29(12): 1420-1425.
- [17] CARRICK FR, AZZOLINO SF, HUNFALVAY M, et al. The pupillary light reflex as a biomarker of concussion[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1104.
- [18] CAPÓ-APONTE JE, BELTRAN TA, WALSH DV, et al. Validation of visual objective biomarkers for acute concussion[J]. *Mil Med*, 2018, 183(suppl_1): 9-17.
- [19] CAPÓ-APONTE JE, UROSEVICH TG, WALSH DV, et al. Pupillary light reflex as an objective biomarker for early identification of blast-induced mTBI[J]. *Spine*, 2013, 2(S4-004): 1-4.
- [20] ALOSCO ML, MARIANI ML, ADLER CH, et al. Developing methods to detect and diagnose chronic traumatic encephalopathy during life: rationale, design, and methodology for the DIAGNOSE CTE research project[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 136.
- [21] JUNE D, WILLIAMS OA, HUANG CW, et al. Lasting consequences of concussion on the aging brain: findings from the Baltimore longitudinal study of aging[J]. *Neuroimage*, 2020, 221: 117182.
- [22] WINSTON M, ZHOU A, RAND CM, et al. Pupillometry measures of autonomic nervous system regulation with advancing age in a healthy pediatric cohort[J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30(1): 43-51.
- [23] MASTER CL, PODOLAK OE, CIUFFREDA KJ, et al. Utility of pupillary light reflex metrics as a physiologic biomarker for adolescent sport-related concussion[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(11): 1135-1141.
- [24] HSU J, STEC M, RANAIVO HR, et al. Concussion alters dynamic pupillary light responses in children[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(3): 195-202.
- [25] ESTEROV D, GREENWALD BD. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury[J]. *Brain Sci*, 2017, 7(8): 100.
- [26] NYSTRÖM P, GLIGA T, NILSSON JOBS E, et al. Enhanced pupillary light reflex in infancy is associated with autism diagnosis in toddlerhood[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1678.
- [27] PHILLIPS AJK, VIDAFAR P, BURNS AC, et al. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(24): 12019-12024.
- [28] SHEPHERD D, LANDON J, KALLOOR M, et al. The association between health-related quality of life and noise or light sensitivity in survivors of a mild traumatic brain injury[J]. *Qual Life Res*, 2020, 29(3): 665-672.
- [29] CAKMAK HB, CAGIL N, SIMAVLI H, et al. Refractive error may influence mesopic pupil size[J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(2): 130-136.
- [30] GUILLON M, DUMBLETON K, THEODORATOS P, et al. The effects of age, refractive status, and luminance on pupil size[J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(9): 1093-1100.
- [31] TRUONG JQ, JOSHI NR, CIUFFREDA KJ. Influence of refractive error on pupillary dynamics in the normal and mild traumatic brain injury (mTBI) populations[J]. *J Optom*, 2018, 11(2): 93-102.
- [32] PRESCOTT BR, SAGLAM H, DUSKIN JA, et al. Anisocoria and poor pupil reactivity by quantitative pupillometry in patients with intracranial pathology[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(2): e143-e153.
- [33] TRUONG JQ, CIUFFREDA KJ. Quantifying pupillary asymmetry through objective binocular pupillometry in the normal and mild traumatic brain injury (mTBI) populations[J]. *Brain Inj*, 2016, 30(11): 1372-1377.

责任编辑:王荣兵