

视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特征分析

王超慧 夏德雨

摘要 **目的** 分析视神经脊髓炎(NMO)与视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者的临床特点。**方法** 采用回顾性研究方法,2013年2月~2016年9月选择在海军总医院进行诊治的NMO患者72例(NMO组)和NMOSD患者72例(NMOSD组)作为研究对象,记录两组患者的一般人口学资料、眼部症状、脊髓与头颅MRI影响、NMO-IgG检测结果。**结果** 两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。NMOSD组的临床首发表现、发病频率与病程与NMO组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。NMOSD组中表现为视力下降8例,视野缺损4例,视物变色3例,复视5例;而NMO组中表现为视力下降32例,视野缺损14例,视物变色12例,复视21例,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。在NMOSD组中,脊髓MRI表现为正常8例,异常64例,头颅MRI中有32例出现脑部病灶。NMO组脊髓MRI都表现为异常,头颅MRI中有28例出现脑部病灶。NMO组的血清阳性率为41.7%,NMOSD组血清阳性率为59.7%。AQP4-Ab抗体诊断NMO的敏感度为44.4%,特异性为75.0%;AQP4-Ab诊断NMOSD的敏感度为61.1%,诊断NMOSD的特异性为75.0%。**结论** NMOSD好发于女性,首发症状表现复杂,以脊髓灰质受累为主,能诱发促进出现脑部病灶,NMO-IgG抗体可作为NMOSD的支持诊断依据。

关键词 视神经脊髓炎谱系 视神经脊髓炎 临床特征 AQP4-Ab抗体 眼部症状

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.033

Analysis of Clinical Features of Patients with Neuromyelitis Optica and Spectrum of Neuromyelitis Optica. Wang Chaohui, Xia Deyu. Department of Neurology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract **Objective** To discuss the clinical characteristics of patients with clinical features of patients with neuromyelitis optica and spectrum of neuromyelitis optica (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO). **Methods** With a retrospective study, From February 2013 to September 2016, a total of 72 NMO patients in Navy General Hospital for diagnosis and treatment were selected as the NMO group and the other 72 patients of NMOSD patients were selected as the NMOSD group. The results of two groups of patients with general demographic data, ocular symptoms, spinal cord and brain MRI, influence NMO-IgG were recorded. **Results** There were no significant differences in gender and age compared between the two groups ($P>0.05$). The clinical characteristics, frequency and duration in the NMOSD group compared to the NMO group were significantly different ($P<0.05$). In the NMOSD group, there were 8 patients who were decreased vision, 4 patients were visual field defect, 3 patients were discoloration, 5 patients were diplopia. While in the NMO group, 32 patients were decreased visual acuity, 14 patients were visual field defect, 12 patients were color vision, 21 patients were diplopia. There were statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). In the NMOSD group, there were 8 patients were MRI of the spinal cord were normal, 64 patients were abnormal and 32 patients of brain lesions in the head MRI. In the NMO group, MRI of the spinal cord were all abnormal, and there were 28 patients were brain lesions in the head MRI. The serum positive rate of NMO group was 41.7%, and the serum positive rate of NMOSD group was 59.7%. The sensitivity of AQP4-Ab antibody to NMO was 44.4%, the specificity was 75%, the sensitivity of AQP4-Ab was 61.1%, and the specificity of NMOSD was 75%. **Conclusion** The NMOSD is more with female patients, the first symptom is more with the spinal cord that the gray matter involvement in the spinal cord, and the performance of complex, NMO-IgG antibody can be used as a support for NMOSD diagnosis.

Key words Neuromyelitis optica and spectrum of neuromyelitis optica; Neuromyelitis optica; Clinical features; AQP4-Ab antibody; Ocular symptoms

中枢神经系统(CNS)脱髓鞘疾病以脑和脊髓神

经纤维髓鞘脱失、破坏为共同病理特征,而轴索、神经元胞体受损相对较轻的神经系统疾病,病因主要包括遗传、异染性脑白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、视神经脊髓炎(NMO)、复发性脊髓炎性脱髓鞘等^[1,2]。而视神经脊

基金项目:中国人民解放军海军总医院创新培育基金资助项目(CXPY201623)

作者单位:100048 北京,中国人民解放军海军总医院神经内科

通讯作者:夏德雨,电子信箱:xiadeyu@sina.com

髓炎谱系(NMOSD)是指机制与 NMO 相似,但病灶和临床表现不完全符合 NMO^[3,4]。NMOSDs 在东西方人群种族间存在差异,我国 NMOSDs 多发,但是基础研究还不够深入。特异性水通道蛋白 4 抗体(AQP4 - Ab)的发现为 NMO 作为独立的疾病实体提供了客观证据和进一步的支持,AQP4 - Ab 阳性已作为 NMO 的诊断支持条件之一,但是 NMO 是 NMOSD 的亚型还是一种独立的疾病还存在争论^[5,6]。研究不断发现 NMO 不论在免疫机制、临床改变、影像学改变、病理学改变,还是在治疗、预防复发和预后等方面都与 NMOSD 存有不同,都表现出一定的特殊性^[7-10]。本研究选择就诊于笔者医院的视神经脊髓炎(NMO)及其疾病谱系(NMOSD)患者,从临床的角度对 NMOSD 患者的一般人口统计学资料、临床及影像学表现、辅助检查等进行研究,较全面阐述 NMOSD 的临床特征,希望能为临床 NMOSD 的诊治带来帮助。现报道如下。

对象与方法

1. 对象:采用回顾性研究方法,选择从 2013 年 2 月~2016 年 9 月在笔者医院进行诊治的 NMO 患者 72 例(NMO 组)和 NMOSD 患者 72 例(NMOSD 组)作为研究对象,NMO 纳入标准:在不考虑 NMO - IgG 血清学阳性的条件下符合 NMO 诊断标准。NMOSD 纳入标准:至少 1 项核心临床表现(视神经炎、有 MRI 病灶的嗜睡症或急性间脑综合征、急性脊髓炎、第四脑室底部综合征、其他脑干综合征、有 MRI 病灶的大脑综合征);血清 AQP4 抗体阳性。排除标准:合并白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变、黄斑变性等疾病;患者神智不清楚,不能配合完成视野、眼底、远视力等眼科检查。

2. 眼部检查:所有患者均进行常规眼部检查、视野检查,采用国际标准视力表检测视力、最佳矫正视力;采用非接触式眼压计测量眼压;视野检查采用多功能全自动视野计检查,主要测量视网膜黄斑注视点以外的视力。

3. 磁共振检查:采用美国 GE EXCITE HD 1.5 T 磁共振仪(MRI)进行头颅检查,患者采用仰卧位,头部固定;扫描序列包括:横断面 FSE - T₂WI、横断面 T₁ - FLAIR,冠状面 T₂WI、矢状面 T₂ - FLAIR、横断面 SE、EPI、DWI 等。脊髓磁共振检查选择 GE Medical System 的 3.0T 超导磁共振,梯度切换率 150mT/(m·s),扫描序列包括矢状面 FRFSE - T₂WI、矢状面 FSE - T₁WI,T 颈髓和胸髓 FOV 分别为 24cm×24cm 和 34cm×34cm。

4. NMO - IgG 检测:NMO - IgG 的检测应用细胞间接免疫荧光法,采集患者外周血,由检验中心检测患者血清中的 NMO - IgG 的效价,正常值为 <1:10。在 NMO - IgG 抗体检测中,抽取清晨空腹静脉血,3000r/min 离心 10min,分离上层血清,采用武汉华美生物有限公司生产的 AQP - 4 Ab 酶联免疫试剂盒,严格按照说明书进行操作。

5. 统计学方法:选择 SPSS 19.0 软件进行分析,计量数据选择均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数数据采用百分比(%)表示,两两对比采用 *t* 检验与 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料对比:经过调查两组性别、年龄比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),NMOSD 组的临床首发表现、发病频率与病程与 NMO 组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 1)。

表 1 两组一般资料对比

组别	<i>n</i>	性别(男性/女性)	年龄(岁)	首发表现(脊髓/视神经/颅脑损伤)	发病频率(次/月)	病程(年)
NMO 组	72	20/55	45.39 ± 4.19	21/40/11	6.13 ± 1.94	5.20 ± 1.11
NMOSD 组	72	18/57	45.29 ± 5.19	33/19/20	1.54 ± 0.33	1.33 ± 0.87
t/χ^2		0.322	0.089	5.224	8.104	6.114
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2. 眼部症状表现对比:在眼部症状中,NMOSD 组中表现为视力下降 8 例,视野缺损 4 例,视物变色 3 例,复视 5 例;而 NMO 组中表现为视力下降 32 例,视野缺损 14 例,视物变色 12 例,复视 21 例,两两比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05,表 2)。

3. MRI 表现对比:在 NMOSD 组中,脊髓 MRI 表

表 2 两组眼部症状表现对比 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	视力下降	视野缺损	视物变色	复视
NMO 组	72	32(44.4)	14(19.4)	12(16.7)	21(29.2)
NMOSD 组	72	8(11.1)	4(5.6)	3(4.2)	5(6.9)
χ^2		5.398	4.882	4.855	5.815
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

现为正常 8 例,异常 64 例,其中颈髓 30 例,胸髓 12 例,延髓 8 例,其他 14 例;头颅 MRI 中有 32 例出现脑部病灶,其中中脑 6 例,侧脑室旁 14 例,丘脑 6 例,其他 6 例。NMO 组脊髓 MRI 都表现为异常,其中颈髓

34 例,胸髓 16 例,延髓 10 例,其他 14 例;头颅 MRI 中有 28 例出现脑部病灶,其中中脑 6 例,侧脑室旁 12 例,丘脑 5 例,其他 5 例,详见表 3。

表 3 两组 MRI 病灶表现对比 (n)

组别	n	脊髓 MRI				头颅 MRI			
		颈髓	胸髓	延髓	其他	中脑	侧脑室旁	丘脑	其他
NMO 组	72	34	16	10	14	6	12	5	5
NMOSD 组	72	30	12	8	14	6	14	6	6
χ^2			0.332				0.039		
P			>0.05				>0.05		

4. 血清 NMO - IgG 检测对比:NMO 组的血清阳性率为 41.7% (30/72),NMOSD 组血清阳性率为 59.7% (43/72)。AQP4 - Ab 抗体诊断 NMO 的敏感度为 44.4% (32/72),特异性为 75.0% (42/56);AQP4 - Ab 诊断 NMOSD 的敏感度为 61.1% (44/72),诊断 NMOSD 的特异性为 75.0% (42/56)。详见表 4。

表 4 两组血清 NMO - IgG 检测对比

组别	n	血清阳性率	AQP - 4 抗体 诊断敏感度	特异性 (%)
NMO 组	72	41.7	44.4	75.0
NMOSD 组	72	59.7	61.1	75.0
χ^2		2.784	3.114	0.000
P		<0.05	<0.05	>0.05

讨 论

NMO 是一种严重的、主要累及脊髓和视神经的中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,最常出现的临床表现是视力下降和瘫痪^[11,12]。早期研究认为 NMO 以单项病程,仅累及视神经和脊髓为特点,但 NMO 是一独立疾病单元还是临床亚型却一直存在争议^[13]。现代研究认为结合 NMO 与 NMOSD 的临床表现、磁共振表现及病理改变等,支持 NMOSD 是一种以体液免疫反应为主的自身免疫反应性疾病,从而与 NMO 区别开来^[14]。

本研究显示两组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),NMOSD 组的临床首发表现、发病频率与病程与 NMO 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。NMOSD 组中表现为视力下降 8 例,视野缺损 4 例,视物变色 3 例,复视 5 例。而 NMO 组中表现为视力下降 32 例,视野缺损 14 例,视物变色 12 例,复视 21 例,两两比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。不过 NMOSD 绝对好发于女性,从整体上看女性患者

也多于男性。NMO 与 NMOSD 发病年龄的中位数为 45 岁,其中 50 岁以上发病并不少见。多数以上 NMO 患者首发症状表现为视神经损害,伴或不伴有眼球疼痛的视力下降。NMOSD 患者首发临床表现为脑实质损害,可出现顽固性的呃逆、呕吐^[15]。

MRI 在认知神经科学领域有重要的影响,它能够显示结构和功能的关系。过去普遍认为 NMO 与 NMOSD 只侵犯视神经和脊髓,而并不累及大脑^[16]。NMO 多损伤下丘脑、脑干或脑室周围,在 MRI 表现脑损伤的患者可能更易出现 AQP - 4 抗体阳性。MRI 上长节段横贯性脊髓病灶是 NMO 脊髓病灶最突出的特征,而 NMOSD 的脊髓病灶一般节段较短,多数不超过 3 个椎体节段^[17]。有研究发现,NMO 患者线样损害病灶除分布在延髓外,还可以在颈胸髓出现,具有较高的出现率,但在 NMOSD 患者无一例出现此征。NMOSD 的幕下病灶以侧脑室旁、中脑多见,病灶形态也呈现弥散和不规则状。并且随着 NMOSD 复发和病程的延长,脑部病灶有逐步增多的趋势,有时甚至符合 NMO 诊断标准,从而给 NMO 的诊断和与 NMOSD 的鉴别带来困难^[18,19]。

NMO 特异性抗体 NMO - IgG 即 AQP4 - Ab 的发现为 NMO 作为一独立与 NMOSD 的疾病提供了新的证据,但是部分符合当时诊断标准的 NMO - IgG 者血清 AQP4 - Ab 阳性,而这部分患者脑部病灶多数不符合经典 NMO - IgG 病灶特征^[20-22]。本研究显示 NMO 组的血清阳性率为 41.7%,NMOSD 组血清阳性率为 59.7%。AQP4 - Ab 抗体诊断 NMO 的敏感度为 44.4%,特异性为 75.0%;AQP4 - Ab 诊断 NMOSD 的敏感度为 61.1%,诊断 NMOSD 的特异性为 75.0%。并且当患者抗核抗体或抗 ds - DNA 抗体阳性时,AQP4 - Ab 抗体的阳性率提高,为此 NMOSD 与其他自身免疫病和肿瘤有怎样的关系还需进一步的研究。

综上所述,NMOSD 好发于女性,首发症状表现复杂,以脊髓灰质受累为主,能诱发促进出现脑部病灶,NMO-IgG 抗体可作为 NMOSD 的支持诊断依据。

参考文献

- 徐雁,王维治. 视神经脊髓炎谱系疾病 2015 新诊断标准解读[J]. 中华神经科杂志,2016,49(6):499-501
- 张伟赫,矫毓娟,焦劲松. 伴系统性自身免疫病的视神经脊髓炎谱系疾病临床和影像学特点分析[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):324-327
- Patejdl R, Wittstock M, Zettl UK, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorder coinciding with hematological immune disease: a case report[J]. Mult Scler Relat Disord,2016,8(9):101-103
- Tanaka M, Tanaka K. Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. J Neuroimmunol,2016,15(298):16-18
- 唐敏,周群,朱幼玲,等. 长节段脊髓病表现为脊髓空洞症的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2015,14(6):96-97
- 张遥,费允云,牛婧雯,等. 合并结缔组织病的视神经脊髓炎谱系疾病回顾性研究[J]. 中华医学杂志,2014,94(39):3056-3061
- 郝洪军,刘冉,刘琳琳,等. 视神经脊髓炎谱系疾病 AQP4 抗体/NMO-IgG 阳性患者的分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2015,8(21):3844-3848
- Sinnecker T, Schumacher S, Mueller K, *et al.* MRI phase changes in multiple sclerosis vs neuromyelitis optica lesions at 7T[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2016,3(4):259-265
- Luo JJ, Lv H, Sun W, *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Mult Scler Relat Disord,2016,8(2):74-77
- 宋洋洋,韩金鸣,曹青青,等. 以不典型大脑病变起病的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(7):653-654
- Matsusue E, Fujihara Y, Suto Y, *et al.* Three cases of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Acta Radiol Open,2016,5(5):1456-1461
- 马文巧,杨丽娜,赵宁,等. 以最后区综合征为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病 8 例临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(3):221-223
- 王瑞金,齐冬,张拥波. 视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报道并文献复习[J]. 中国临床神经科学,2016,24(3):324-327,347
- De Sèze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD): a new concept[J]. Rev Neurol(Paris),2016,172(4-5):256-262
- 赵朔,徐全刚,魏世辉. 视神经脊髓炎相关性视神经炎临床研究进展[J]. 中华眼底病杂志,2015,31(6):605-608
- Sepúlveda M, Armangue T, Martinez-Hernandez E, *et al.* Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes[J]. J Neurol,2016,263(7):1349-1360
- 黄鑫,刘建国,雷霞,等. 视神经脊髓炎谱系疾病复发相关因素的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(5):433-437
- 钟晓南,胡学强. 抗水通道蛋白 4 抗体阴性视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的再认识[J]. 中华神经科杂志,2016,49(6):425-429
- Wang X, Yi H, Liu J, *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid function in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. J Neurol Sci,2016,7(15):13-19
- Roy U, Saini DS, Pan K, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorder with tumefactive demyelination mimicking multiple sclerosis: a rare case[J]. Front Neurol,2016,11(7):73-82
- 邱伟,常艳宇,李蕊,等. AQP4 基因多态性与 NMO 临床表型的相关性分析及功能研究[J]. 中华医学杂志,2015,95(7):501-506
- Finke C, Heine J, Pache F, *et al.* Normal volumes and microstructural integrity of deep gray matter structures in AQP4⁺ NMOSD[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2016,3(3):229-235

(收稿日期:2016-10-28)

(修回日期:2016-12-20)

(上接第 134 页)

- Kim SG, Lee E, Park NY, *et al.* Britanin attenuates ovalbumin-induced airwayinflammation in a murine asthma model[J]. Arch Pharm Res,2016,39(7):1006-1012
- Johnson JR, Folestad E, Rowley JE, *et al.* Pericytes contribute to airway remodeling in a mouse model of chronic allergic asthma[J]. Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol,2015,308(7):658-671
- Grundström J, Saarne T, Kemi C, *et al.* Development of a mouse model for chronic cat allergen-induced asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol,2014,165(3):195-205
- Silva RA, Almeida FM, OlivoCR, *et al.* Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma[J]. Scand J Med Sci Sports,2015,25(3):258-266
- Wu Y, You H, Ma P, *et al.* Role of transient receptor potential ion channels and evoked levels of neuropeptides in a formaldehyde-induced model of asthma in BALB/c mice[J]. PLoS One,2013,8(5):e62827
- 沈华浩,王莘莉. 支气管哮喘小鼠模型应用评价[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(4):284-286
- Bates JH, Cojocar A, Haverkamp HC, *et al.* The synergistic interactions of allergic lung inflammation and intratracheal cationic protein[J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,177(3):261-268
- 童黄锦,范欣生,许惠,等. 一种病毒性哮喘模型制作方法的建立及评价[J]. 西安交通大学学报:医学版,2008,29(3):349-352
- Wang J, Wu J, Kong L, *et al.* Bushenyiqi formula strengthens Th1 response and suppresses Th2-Th17 responses in RSV-induced asthma exacerbated mice[J]. J Ethnopharmacol,2014,154(1):131-147
- Chi XY, Jiang SJ, Wang J, *et al.* Effect of glucocorticoid in mice of asthma induced by ovalbumin sensitisation and RSVinfection[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2011,29(2):176-180
- Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, *et al.* Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model[J]. Eur Respir J, 2010,35(5):994-1002

(收稿日期:2016-11-28)

(修回日期:2016-12-20)