

新诊断标准下视神经脊髓炎谱系疾病与多发性硬化的临床特点分析

刘江红 邢怡 高乐虹 侯月

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:刘江红, Email: liujh@xwhosp.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.015

【摘要】目的 研究视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的一般临床特点及与多发性硬化(MS)的区别。**方法** 收集2016年1月—2017年12月于宣武医院神经内科住院的中枢神经系统脱髓鞘疾病患者,依据2015年NMOSD诊断及2017年McDonald诊断标准进行筛选,对NMOSD及MS患者临床资料进行回顾性分析,并比较NMOSD及MS患者临床特点。**结果** 纳入NMOSD患者233例,MS患者125例,平均发病年龄分别为 (43.0 ± 14.7) 岁、 (38.1 ± 11.2) 岁,男女比例分别为1:4.5、1:2.6。NMOSD多以视神经受损症状起病,顽固性瘙痒、恶心、呕吐可能是其特征性临床特征;MS则多以脑损伤起病。大多数NMOSD和MS患者的首次发病无明显诱因,可能的诱因有上呼吸道感染、劳累、疫苗接种、产后等。NMOSD及MS脑脊液压力方面无明显区别,相比MS患者,NMOSD患者脑脊液白细胞计数高于正常。血水通道蛋白4抗体(AQP4-Ab)与脑脊液寡克隆区带(OB)为鉴别二者重要生物标志物。**结论** NMOSD最多被误诊的疾病是MS,尤其是疾病初期及对于AQP4-IgG抗体测试阴性的NMOSD患者。顽固性瘙痒、恶心、呕吐可能是NMOSD的一个被低估的特征。血AQP4-Ab与脑脊液OB分别为NMOSD及MS重要的生物标志物,对鉴别两种疾病意义重大。

【关键词】 多发性硬化; 视神经脊髓炎谱系疾病; 临床特点

基金项目: 国家自然科学基金项目(81301208)

Clinical characteristics of the neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis under the new criteria for the diagnosis

Liu Jianghong, Xing Yi, Gao Lehong, Hou Yue

Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Liu Jianghong, Email: liujh@xwhosp.org

【Abstract】 Objectives To study the general clinical characteristics of the neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and the difference from multiple sclerosis (MS). **Methods** Patients with central nervous system demyelinating diseases admitted to the Neurology Department of Xuanwu Hospital from January 2016 to December 2017 were screened according to the diagnostic criteria of NMOSD (2015) and the diagnostic criteria of McDonald (2017). A retrospective analysis was conducted to compare the clinical features of NMOSD and MS patients. **Results** Totals of 233 NMOSD patients and 125 MS patients were included. The average onset age of NMOSD and MS were (43.0 ± 14.7) and (38.1 ± 11.2) years respectively, and the male to female ratio was (1/4.5) and (1/2.6). NMOSD mostly begin with the optic nerve damage symptom. Intractable pruritus and intractable nausea and vomiting may be characteristic clinical features. The MS mostly begin with brain damage. Most NMOSD and MS patients have no obvious causes of first onset. Possible causes are upper respiratory tract infection, fatigue, vaccination, postpartum and so on. There was no significant difference between NMOSD and MS in cerebrospinal fluid pressure. Compared with MS patients, NMOSD patients has higher white blood cell count than normal. Blood AQP4-Ab and cerebrospinal fluid OB were important biomarkers to distinguish from the two diseases. **Conclusions** NMOSD is the most likely to be misdiagnosed as MS, especially in the early stage of the disease and NMOSD patients with negative AQP-4 antibody test. Intractable itching and intractable nausea and vomiting may be underestimated features of NMOSD. Blood AQP4-Ab and cerebrospinal fluid OB are important biomarkers of NMOSD and MS, which are significant for the identification of the two diseases.

【Key words】 Multiple sclerosis; Neuromyelitis optica spectrum disorders; Clinical characteristics

Fund program: Nation Natural Science Foundation of China (81301208)

2015年6月国际视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)诊断小组(International panel for NMO diagnosis, IPND)对NMO的命名及诊断标准作了修订,确定应用视神经脊髓炎谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSD)统一的术语,并制定新诊断标准^[1]。NMOSD在东西方人群种族间存在差异,我国NMOSD多发,患者群体大,目前国内对NMOSD的基础研究方面与国外差距较大。在临床研究方面,由于开展水通道蛋白4抗体(AQP4-Ab)的检测比较晚,所以包括对NMOSD认识,以及其诊断和治疗方面仍还不够全面、不够规范。本研究基于就诊宣武医院神经内科的中枢神经系统脱髓鞘患者群体,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、诊断治疗以及随访等方面进行研究,并与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)进行比较,阐述NMOSD患者的临床特征,希望能为临床NMOSD的诊治带来帮助。

一、对象与方法

1. 研究对象: 对2016年1月—2017年12月于宣武医院神经内科住院的中枢神经系统脱髓鞘疾病患者进行筛选,选取符合诊断标准的NMOSD 233例及MS 173例进行回顾性分析,着重对NMOSD及MS患者临床特点进行比较。

2. 入组标准: NMOSD组符合2015年IPND制定的诊断标准^[1], MS组符合2017年McDonald诊断标准^[2]。

3. 统计学方法: 应用SPSS 17.0统计软件进行分析,计数资料以百分比来表示,采用 χ^2 检验;计量资料的两两比较,采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 人口学特点: NMOSD患者共233例,其中男性42例(18.0%),女性191例(82.0%),男女比例为1:4.5,首次发病年龄16~77岁,平均(43.0±14.7)岁;MS患者共173例,其中男性48例(27.7%),女性125例(72.3%),男女比例为1:2.6,首次发病年龄16~57岁,平均(38.1±11.2)岁。两组性别($\chi^2=5.437, P=0.020$)、首次发病年龄($t=3.714, P < 0.05$)差异均有统计学意义。

2. 误诊情况: NMOSD患者233例中,首次诊断为MS为35例(15.0%),消化系统疾病13例(5.6%),骨科疾病3例(1.3%)。

3. 发病诱因: NMOSD患者中诱因包括:上呼吸道感染(6例)、接种疫苗(1例)、剖宫产术后(1例),共

8例占3.4%,其余96.6%无明显诱因。MS患者中诱因包括:受凉(3例)、上呼吸道感染(7例)、劳累(4例),共14例占8.1%;其余91.9%无明显诱因。

4. 首发临床症状: 见表1。NMOSD组患者首发临床表现为视神经损害和脊髓受累,尤其以迅速的视物模糊、失明和感觉异常为主要症状,其中部分患者同时出现肢体无力。感觉异常包括常见的肢体麻木、束带感,也包括较少见的瘙痒、疼痛等。NMOSD患者中也有首发临床表现为脑实质损害,主要表现为脑干综合征、延髓最后区综合征,包括顽固性呃逆、恶心、呕吐;头晕、复视、共济失调等。MS患者中首发临床表现为视神经损害、脊髓损害和脑实质损害,脑实质损害的症状表现较为复杂,既可以表现为头昏头痛、高级功能的减退,也可以表现为肢体的感觉、运动异常,还可以表现为脑干损害的表现,如复视、共济失调等。

表1 NMOSD组和MS组首发临床症状情况(例,%)

| 首发症状 | NMOSD组 (n=233) | MS组 (n=173) | χ^2 值 | P值 |
|------------|-------------------|----------------|------------|--------|
| 视神经损害症状 | 88(37.8) | 42(24.3) | 8.301 | 0.004 |
| 视物模糊 | 67(28.8) | 39(22.5) | 1.986 | 0.159 |
| 失明 | 21(9.0) | 3(1.7) | 9.695 | 0.002 |
| 脊髓损害症状 | 90(38.6) | 44(25.4) | 7.815 | 0.005 |
| 肢体麻木 | 35(15.0) | 7(4.0) | 12.894 | <0.001 |
| 无力 | 10(4.3) | 10(5.8) | 0.470 | 0.493 |
| 肢体麻木、无力 | 16(6.9) | 9(5.2) | 0.476 | 0.490 |
| 尿便障碍 | 3(1.3) | 7(4.0) | 3.223 | 0.104 |
| 疼痛 | 3(1.3) | 0 | 2.215 | 0.266 |
| 瘙痒 | 20(8.6) | 0 | 15.619 | <0.001 |
| 束带感 | 3(1.3) | 11(6.4) | 7.668 | 0.006 |
| 视神经+脊髓损害症状 | 18(7.7) | 3(1.7) | 7.266 | 0.007 |
| 视物模糊、麻木、无力 | 18(7.7) | 3(1.7) | 7.266 | 0.007 |
| 延髓最后区综合征 | 12(5.2) | 0 | 9.181 | 0.002 |
| 呃逆、恶心、呕吐 | 12(5.2) | 0 | 9.181 | 0.002 |
| 急性脑干综合征 | 25(10.7) | 26(15.0) | 1.671 | 0.196 |
| 头晕 | 4(1.7) | 9(5.2) | 3.892 | 0.049 |
| 复视 | 16(6.9) | 6(3.5) | 2.238 | 0.135 |
| 头晕、复视 | 5(2.1) | 0 | 3.739 | 0.075 |
| 共济失调 | 0 | 3(1.7) | 4.071 | 0.077 |
| 其他症状 | 0 | 8(4.6) | 10.991 | 0.001 |
| 急性间脑综合征 | 0 | 0 | | |
| 大脑综合征 | 0 | 59(34.1) | 92.973 | <0.001 |
| 意识水平下降 | 0 | 0 | | |
| 高级皮层功能减退 | 0 | 3(1.7) | 4.071 | 0.077 |
| 头痛 | 0 | 0 | | |
| 其他表现 | 0 | 56(32.3) | 87.489 | <0.001 |

注: -无数据

5. 腰椎穿刺: 见表2。NMOSD组共有225例、MS组共168例行腰椎穿刺术。NMOSD组脑脊液白细胞数高于 $8 \times 10^6/L$ 的有60例, 范围(9~95) $\times 10^6/L$; MS组白细胞数高于 $8 \times 10^6/L$ 的有12例, 范围(12~28) $\times 10^6/L$; 两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。NMOSD组患者血和脑脊液的AQP4-Ab阳性率、寡克隆区带(OB)阳性率与MS组差异均有统计学意义, NMOSD组AQP4-Ab阳性率远高于MS组, 而MS组OB阳性率远高于NMOSD组。

表2 NMOSD组和MS组免疫标志物比较(例, %)

| 组别 | 例数 | 血 AQP4-Ab 阳性 | 血 OB 阳性 | 脑脊液 AQP4-Ab 阳性 | 脑脊液 OB 阳性 |
|------------|-----|--------------|----------|----------------|-----------|
| NMOSD组 | 233 | 169(75.1) | 56(24.9) | 135(60.0) | 67(29.8) |
| MS组 | 173 | 20(11.9) | 25(14.9) | 18(10.7) | 132(78.6) |
| χ^2 值 | | 148.341 | 5.710 | 95.532 | 89.809 |
| P值 | | <0.001 | 0.017 | <0.001 | <0.001 |

讨论 本研究中NMOSD组患者男女比例为1:4.5, 总体发病年龄(43.0 ± 14.7)岁, 对比世界范围的报告, 男性对女性的比例从1:2到1:10不等, 多达90%的复发性NMOSD患者是女性^[3], 发病年龄中位数是39岁, NMOSD也可能发生在儿童和老年人^[4], 大体相当。据报道NMOSD的患病率为(1~3)/10万人^[3]。本研究中MS组患者男女比例1:2.6, 发病年龄(38.1 ± 11.2)岁。以往的研究显示, MS一般在20~40岁发病, 虽然MS也可能累及更为年轻和更为年老的个体^[5], 本研究中MS的首次发病年龄在此范围内。MS的患病率随着时间的推移逐渐增加, 在2008年为30/10万人, 在2013年确诊33/10万人^[5]。由于本研究缺乏大规模的流行病学调查, 故无法计算出两种疾病的总体发病率。但本研究中二者的平均发病年龄差异有统计学意义, MS患者的发病年龄更早。

本研究NMOSD患者中, 首次诊断为MS的比例较高。由于NMOSD与MS在影像学和临床表现方面经常重叠, 特别是在疾病的早期阶段以及AQP4-Ab测试阴性的NMOSD患者, 更难以甄别。随后的研究证实, 自身抗体AQP4-Ab的发现, 对于疾病的诊断起到重要作用。这两种疾病在流行病学、血清学、病理、治疗反应和预后方面有明显的差异。MS和NMOSD的确切病理生理机制仍未完全阐明。然而, 有证据表明, MS的组织损伤和脱髓鞘是T细胞介导

的, 轴突和神经元萎缩可能是炎症脱髓鞘的继发改变^[6]。有研究表明, 神经轴突变性与MS病理生理学更为相关; 在活跃和不活跃的病灶中、远端受自身免疫炎症影响的神经细胞以及病程早期可以观察到神经轴突变性^[7]。相反, NMOSD的病理生理学主要涉及IgG和补体的沉积相互作用导致的星形胶质细胞和神经元的轴突损伤^[8]。

本研究中观察到NMOSD的诱因包括上呼吸道感染、接种疫苗、剖宫产术后; MS患者中诱因包括受凉、上呼吸道感染、劳累。但本研究观察到绝大多数NMOSD及MS患者病前并无明显诱因。上呼吸道感染、疫苗接种、劳累是否与疾病发生有关以及通过何种机制发病尚不得而知, 可能与上述诱因造成机体免疫系统异常有关。有研究表明两种疾病与患者所处地理位置及遗传易感性相关, 北美洲或澳大利亚的人患病率低(1%~2%), 西印度群岛和亚洲人的患病率高(20%~48%)^[4, 9]。NMOSD是一种散发性疾病, 但也有家族性病例的报告(约3%的患者)^[9-10], 报告数量少, 且无多代谱系研究, 缺乏鲜明的特点, 目前有假说认为NMOSD是一种复杂的遗传性疾病^[11], 一些人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)与NMOSD的风险较高有关^[4]。Weinshenker和Wingerchuk^[3]研究中发现, 产后期是NMOSD发作或复发的促发因素; 此外, 在妊娠晚期, 复发的频率可能会更高^[12], 因此应考虑预防性治疗^[9]。瘙痒是日常常见的一种感觉, 神经科医生对NMOSD患者顽固性瘙痒症状未予足够关注。英国一项45例NMOSD患者研究中, 有12例患者出现瘙痒症状^[13]; 中山大学附属第三医院回顾性分析了64例AQP4-Ab阳性的NMOSD患者, 28%(18/64)有瘙痒症状^[14]。Netravathi等^[15]的研究中26.3%(15/57)出现瘙痒。2017年海军总医院戚晓昆团队报道一组61例NMOSD患者^[16], 62.3%(38/61)出现过瘙痒症状, 其中16例首发表现为瘙痒, 10例瘙痒与脊髓炎同时发生; 6例瘙痒迟于脊髓炎。瘙痒可以看作是NMOSD患者最初症状, 这可能意味着脊髓出现新发炎症^[15-16]。

2004年Wingerchuk在NMO患者血清中首次发现了NMO-IgG, 并选择性确定为AQP-4抗体^[4, 17], 并且认为NMO-IgG是NMO生物标志物, 可能在发病前数年即存在于患者血清中^[9], AQP4-Ab是在外周形成的, 然后进入中枢神经系统而致病^[9, 17]。Jarius等^[18]研究发现AQP4-Ab在鞘内合成, 但其致病意义尚需进一步确定, 可能是AQP4或其他因素导致

血脑屏障渗透性增加^[17],但血脑屏障的破坏机制仍需进一步研究。NMOSD的早期诊断和有效治疗是极其重要的,该病相对于MS而言,预后更差,患者大多遗留神经功能障碍。有研究发现,87.7% MS患者脑脊液OB阳性^[19]。虽然本研究中大约78.6%的MS患者脑脊液OB阳性,稍低于上述研究,但足以说明APQ4-Ab及OB在鉴别NMOSD及MS中是非常重要的生物标志物。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章整体设计及撰写和修改为刘江红,统计处理为邢怡,病例收集为高乐虹、侯月

参 考 文 献

- [1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [2] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [3] Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4): 663-679. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
- [4] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 805-815. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8.
- [5] Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(5): 627-638. DOI: 10.1007/s00401-012-0953-0.
- [6] Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, et al. Multiple sclerosis-candidate mechanisms underlying CNS atrophy [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(4): 202-210. DOI: 10.1016/j.tins.2010.01.002.
- [7] Young KL, Brandt AU, Petzold A, et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(5): 803-811. DOI: 10.1111/ene.12070.
- [8] Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography [J]. *Mult Scler*, 2015, 21(6): 678-688. DOI: 10.1177/1352458514567216.
- [9] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 535-544. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.
- [10] Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2010, 75(4): 310-315. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea9f15.
- [11] Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, et al. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74773. DOI: 10.1371/journal.pone.0074773.
- [12] Nedelec B, Carrougher GJ. Pain and Pruritus Postburn Injury [J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(3): 142-145. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000534.
- [13] El Otmani H, Dany F, El Moutawakil B, et al. Intractable hiccup and vomiting, neuropathic pruritus and tonic spasms in a case of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4): 797-799. DOI: 10.1007/s13760-014-0418-4.
- [14] Xiao L, Qiu W, Lu Z, et al. Intractable pruritus in neuromyelitis optica [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(6): 949-954. DOI: 10.1007/s10072-016-2523-z.
- [15] Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, et al. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2017, 23(6): 810-817. DOI: 10.1177/1352458516665497.
- [16] He Z, Ren M, Wang X, et al. Pruritus may be a common symptom related to neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 13: 1-3. DOI: 10.1016/j.msard.2017.01.011.
- [17] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(4): 473-477. DOI: 10.1084/jem.20050304.
- [18] Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 149-164. DOI: 10.1111/cei.12271.
- [19] Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 909-914. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304695.

(收稿日期: 2018-09-09)

(本文编辑: 戚红丹)