

论 著

极后区综合症磁共振诊断研究

十堰市太和医院医学影像中心

(湖北 十堰 442000)

陈 虎 曹艺臻 陈学强
徐 霖* 陈 文 郑克华
杜恩辅

【摘要】目的 探究MRI联合血清AQP4-IgG对极后区综合症的临床诊断价值。方法 收集2013年4月到2018年4月我院神经内科收治的76例以极后区综合症(APS)为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者的临床资料,分析其MRI表现及血清AQP4-IgG检测结果,分析两者间的内在联系及其临床针对价值。结果 76例NMOSD中,首次发病时磁共振表现为T₁WI低信号、T₂WI背侧长T₂信号、FLAIR高信号、DWI稍高信号,其中60例颈髓内呈纵向延伸片状或线样损害,与延髓病灶相连,轴位T₂WI见病灶主要损伤脊髓灰质,以脊髓中央管为中心呈对称分布;76例NMOSD患者中,血清AQP4-IgG阳性60例,此类患者MRI多见延髓背侧、颈1-5段长T₁长T₂信号,阳性率78.9%,AQP4-IgG阴性患者多见于侧脑室旁长T₁长T₂信号,MRI检出病灶64例,阳性率为84.2%,两者阳性率无显著差异($P>0.05$),两者联合诊断的阳性率为94.7%(72/76),高于单一使用血清AQP4-IgG或MRI检测,差异具有统计学意义($\chi^2=8.291, 4.471, P=0.004, 0.0345$)。结论 MRI和血清AQP4-IgG均对极后区综合症具有较高的诊断率,特别是当两者均为阳性时需密切随访,从而提高NMOSD早期诊断鉴别率。

【关键词】AQP4-IgG; 极后区综合症; MRI; 诊断价值

【中图分类号】R744.5+2; R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.05.041

Study on the Magnetic Resonance Diagnosis of Area Postrema Syndrome

CHEN Hu*, CAO Qi-qin, CHEN Xue-qiang, XU Lin*, CHEN Wen, ZHENG Ke-hua, DU En-fu.

Medical Imaging Center, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical diagnostic value of MRI combined with serum AQP4-IgG in area postrema syndrome (APS). **Methods** The clinical data of 76 patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) for the first symptom of area postrema syndrome admitted to our neurology department from April 2013 to April 2018 were collected to analyze their MRI findings and serum AQP4-IgG. **Results** Among 76 patients with NMOSD, at the first onset, the magnetic resonance showed T₁WI low signal, T₂WI dorsal long T₂ signal, FLAIR high signal, and DWI slightly high signal, of which 60 cases of the cervical spinal cord showed longitudinal extension of flaky or line-like lesions, connected with medullary lesions, axial position. T₂WI presented that the lesion mainly damaged the gray matter of the spinal cord that symmetrically distributed around the central tube of the spinal cord. In 76 patients with NMOSD, 60 cases (78.9%) were positive for serum AQP4-IgG whose MRI was more common in the dorsal medulla, neck 1-5 long T₁ long T₂ signal, while AQP4-IgG negative patients were more common in the lateral ventricle long T₁ long T₂ signal; 64 lesions (positive rate: 84.2%) were detected by MRI, no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The combined diagnosis was 94.7% (72/76), which was higher than that of single serum AQP4-IgG or MRI ($\chi^2=8.291, 4.471, P=0.004, 0.0345$). **Conclusion** Both MRI and serum AQP4-IgG have high diagnostic rates for POS, especially when both are positive; close follow-up is needed to improve the early diagnosis and differential rate of NMOSD.

Keywords: AQP4-IgG; Area Postrema Syndrome; MRI; Diagnostic Value

极后区综合症(area postrema clinical syndrome, APS)属视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)的核心症候,是诊断NMOSD的必备条件之一^[1]。APS的MRI表现为延髓背外侧第四脑室髓底部的极后区(area postrema, AP)发生病变,临床表现为顽固性呃逆和(或)恶心、呕吐(intractable hiccup and nausea, IHN)等症,患者常首次就诊于消化科,直到出现神经功能缺损症状时才转而就诊于神经内科,易被误诊从而延误治疗。因此及早识别APS对提高NMOSD早期诊断率和改善疾病转归具有重要意义。极后区由于特殊的解剖及生理结构,是水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)高表达区域,也是AQP4-IgG抗体进入中枢神经系统(central nervous system, CNS)的致病“入口”^[2]。目前血清学AQP4-IgG和MRI检查都可作为判断NMOSD发生的重要手段,但并非所有NMOSD患者都会表现为AQP4-IgG和MRI检测阳性^[3],因此本研究以我院收治的76例APS为首发症状的NMOSD患者为研究对象,探究MRI表现联合血清AQP4-IgG对APS诊断价值,以期临床诊疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年4月到2018年4月我院收治的76例以APS为首发症状的NMOSD患者。本研究提交我院医学伦理委员会审核并通过。

纳入标准: 患者均首表现为APS症状,即无法用其他原因解释的顽固性呃逆、恶心、呕吐等症,且持续时间大于48h;患者确诊为NMOSD,参考《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》^[4];患者知情并签署知情同意书。

排除标准: 合并中枢神经系统、结缔组织感染、脑血管疾病或代谢性疾病;患者近期有使用过免疫抑制剂治疗;患者资料不全或无法随访等。

1.2 方法 收集76例患者临床资料,包括患者年龄、性别、首发症状、核心临床症状、IHN持续时间等,MRI检查、血清AQP4-IgG检测、免疫相关指标(中性粒细胞胞

【第一作者】陈 虎,男,主管技师,主要研究方向:磁共振技术。E-mail: chenhu99hh@163.com

【通讯作者】徐 霖,男,主任医师,主要研究方向:介入治疗、医学影像诊断。E-mail: xulinst@sohu.com

质抗体、抗核抗体谱等)。MRI检查方法:患者均进行头部及脊髓磁共振1.5T扫描(GE公司),采用标准化头颈联合线圈进行检查,梯度场强度40mT/m,切换率200T/(m·ms),扫描序列有T₁WI、T₂WI、部分液体衰减反转恢复序列(FLAIR),如有需要,可加做部分弥散加权成像(DWI)扫描,层厚4.0mm,层间距0.4mm,连续进行30层图像采集。采用细胞转染免疫荧光法检测血清AQP4-IgG(试剂盒来自于赛默飞公司),检测工作由我院3名高级技师完成,统计分析MRI检查情况和血清AQP4-IgG阳性情况,MRI与血清AQP4-IgG联合检测时有一项为阳性即为阳性。

1.3 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件包对数据进行统计分析,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率“%”表示,组间比较采用 χ^2 检验。记 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 76例NMOSD患者临床表现 76例患者中男22例,女54例,均为急性发病,年龄范围17~68岁,平均年龄(39.2 ± 18.5)岁;其中首发顽固性呃逆11例,恶心、呕吐43例,反复恶心、呕吐21例,IHN症状持续时间范围为3~54d,平均持续时间(17.4 ± 5.8)d;核心症状为出现IHN60例,急性横贯性脊髓炎(ATM)76例。视神经炎(ON)38例(单眼20例,双眼18例);其中直接诊断出NMOSD有11例,由胃食管反流症状诊断出NMOSD有38例,经由神经源性呕吐诊断12例,其他15例(中枢神经系统系统脱髓鞘7例,脊髓结核6例,脑梗死6例),见表1。

表1 76例NMOSD患者临床表现($\bar{x} \pm s, n$)

项目	首发症状			IHN持续时间(d)	核心症状			诊断过程			
	呃逆	恶心、呕吐	反复恶心、呕吐		IHN	ATM	ON	NMOSD	胃食管反流NMOSD	神经源性呕吐NMOSD	其他
例数	11	43	21	17.45.8	60	76	38	11	38	12	15

2.2 76例NMOSD患者MRI表现 MRI图像显示,首次发病时均为T₁WI低信号(图1A)、T₂WI背侧长T₂信号(图1B)、FLAIR高信号(图1C)、DWI稍高信号(图1D),其中60例颈髓内呈纵向延伸片状或线样损害,与延髓病灶相连,轴位T₂WI见病灶主要损伤脊髓灰质,以脊髓中央管为中心呈对称分布。脑干病灶累及长度为(31.0 ± 9.4)mm,颈段为(75.1 ± 32.6)mm,胸段为(40.2 ± 11.3)mm;其中16例侧脑室旁稍长T₂信号,12例单侧

小脑半球长T₂信号,11例病灶相对局限于延髓颈髓交界处,5例合并视神经强化,10例病程早期延髓未见异常,出现视力下降后行MRI检测发现延髓背侧出现异常信号。

表2 MRI表现内部信号情况

项目	病灶强化	病灶长度(mm)		
		脑干	颈段	胸段
例数/长度	68	31.09.4	75.132.6	40.211.3

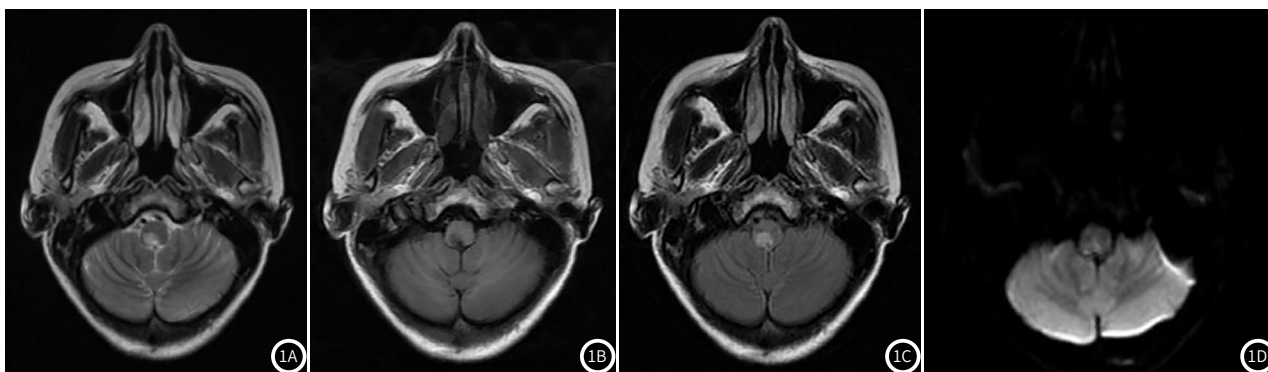


图1 NMOSD患者MRI表现。1A为头部MRI中T₁WI显示延髓背侧长T₁信号;1B为T₂WI显示延髓背侧长T₂信号;1C为FLAIR显示延髓背侧长T₂信号;1D为DWI呈稍高信号,边界清楚,延髓不肿胀。

2.3 76例患者MRI、AQP4-IgG检测结果 76例患者中有60例AQP4-IgG阳性(78.9%),16例阴性,38例存在自身抗体异常,其中抗SSA抗体阳性22例,抗SSB抗体阳性12例,抗核抗体阳性4例;而MRI检出病灶64例,阳性率为84.2%,两者阳性率无显著差异($P > 0.05$),两者联合诊断的敏感度为94.7%(72/76),高于单一使用血清AQP4-IgG或MRI检测,差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.291, 4.471, P = 0.004, 0.0345$),见表3、图2。

3 讨论

3.1 APS与NMOSD关系 APS是NMOSD的重要核心特征,临床表现为持续发作大于48h的恶心、呃逆、呕吐(IHN)等症,

表3 MRI影像学、血清学AQP4-IgG及联合检测结果

检查项目	例数	阳性(例)	阴性(例)	阳性率(%)
MRI检查	76	64	12	88.16
AQP4-IgG检测	76	60	16	85.5
两者联合	76	72	4	94.7

多由导水管周围或延髓背内侧的高级中枢神经刺激性病变引起^[5]。APS可作为NMOSD首发症状先于脊髓或视神经损害症状先出现,是其复发、恶化的先兆^[6]。目前以APS首发的NMOSD由于症状类似消化系统疾病从而容易发生漏诊、误诊^[7],因此早期识别APS对NMOSD患者的诊断及干预治疗具有重要意义。

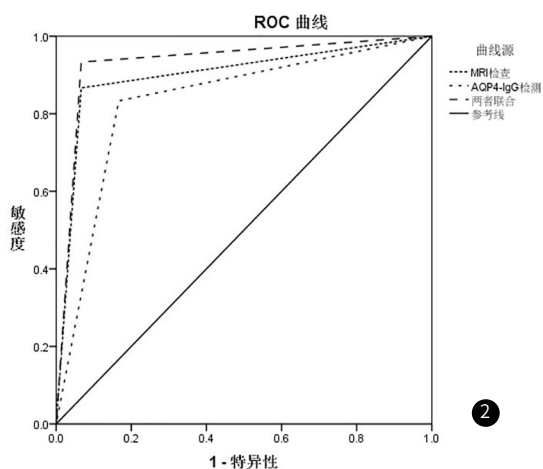


图2 MRI、AQP4-IgG对极后区综合征诊断的预测价值

3.2 AQP4-IgG与APS、NMOSD关系 极后区位于第四脑室髓底背侧，是中枢神经系统与免疫系统联系的特殊结构，参与脑脊液渗透调节、摄食、血管升压素分泌、血渗透压调控等^[8-9]，也是AQP4-IgG进入中枢神经系统的首要入口。目前医学界普遍认为NMOSD患者发生APS的内在机制为神经刺激病变牵累了控制呕吐、呃逆的延髓，以及延髓周围的孤束核、疑核等^[10-11]。本研究中，MRI显示AP病灶呈线样延髓征、线样延髓脊髓征，主要分布在延髓中央导水管等室管膜周围、极后区，主要累及灰质，且以脊髓中央管为中心呈对称分布。而在AQP4高表达区域，如双侧侧脑室、四脑室等部位的损害为NMOSD患者相对特异。

3.3 APS影像学表现及AQP4-IgG阳性对NMOSD的诊断价值 AQP4-IgG抗体是一种具有多种特异性抗原的自身免疫抗体，有文献报道，早NMOSD患者中，AQP4-IgG抗体阳性者的APS发生率明显高于AQP4-IgG阴性者^[12]。而AP特殊结构使其成为AQP4-IgG抗体主要攻击位点，同时中枢神经系统也是AQP4-IgG扩散至较远处脑组织的一个途径，进而可累计经胸段脊髓^[13]。其次，AP内皮细胞对AQP4-IgG的通透性较大且清除作用较迟，导致抗体的大量聚集，加剧了炎症反应强度及对脑组织损伤。在本研究纳入的76例NMOSD患者中，血清AQP4-IgG检测出阳性60例，阳性率78.9%，MRI检出病灶64例，阳性率为84.2%，两者阳性率无显著差异($P>0.05$)，而许娟娟等^[14]采用AQP4-IgG抗体检测对NMOSD的敏感度为76.7%，与相关文献一致。NMOSD患者AQP4-IgG状态可变化，2015年国家NMOSD诊断共识中提出可将NMOSD分为AQP4-IgG抗体阳性及AQP4-IgG抗体阴性，AQP4具有M1和M23两种亚型，AQP4-IgG主要攻击M23型，当血清AQP4-IgG水平下降时，AQP4的M1亚型可快速结合在细胞膜上，因此表现为AQP4-IgG检测结果及MRI上AP病灶的可逆^[15]。而两者联合诊断的阳性率为94.7%，高于单一使用血清AQP4-IgG或MRI检测，推测原因可能是不同的检测方法的敏感度和特异性不同，因此联合检测能获得更为可靠的结果。此外，APS在病程及MRI检查上均具有可逆性，在患者不治疗或启动免疫治疗后相关症状可自行好转或出现MRI上病灶消失，而APS在NMOSD复发时仍可出现。因此当患者出现无法解释的呃逆、呕吐症状时需警惕

APS及考虑NMOSD的可能，若AQP4-IgG阴性仍需进行MRI检查，而MRI未检查出病灶却有明确相关症状时，需加大观察及随访时间，或在有条件情况下多次检测AQP4-IgG抗体情况从而提高对NMOSD识别及诊断率。

综上所述，MRI联合血清AQP4-IgG对APS诊断效能最高，当患者出现原因不明IHN且持续时间大于48h时，即使血清AQP4-IgG阴性仍需进行MRI检查以识别APS，而MRI未检出病灶时仍需警惕NMOSD的可能，尤其在血清AQP4-IgG阳性情况下，需密切随访观察，从而提高疾病早期诊断率。

参考文献

- [1] 张舒凤, 陈阿楠, 吴士文. 以顽固呕吐为首发症状的视神经脊髓炎谱系病(NMOSD)1例并文献复习[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 6(12): 27-29.
- [2] 张植, 张敏, 刘恒方, 等. MOG抗体阳性和AQP4抗体阳性NMOSD患者的临床及影像学分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(10): 11-14.
- [3] Giorli E, Franciotta D, Beronio A, et al. Late AQP4-IgG seroconversion and shrinking of brainstem MRI lesions in a patient with overlapping CIS/NMOSD[J]. J Neurol, 2016, 263(12): 1-3.
- [4] 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 155-166.
- [5] 吴为民. 视神经脊髓炎的临床特点及MRI诊断分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(12): 4-6.
- [6] Kleiter I, Ayzenberg I, Araki M, et al. Tocilizumab, MS, and NMOSD[J]. Multiple Sclerosis, 2016, 22(14): 201-203.
- [7] 张祥, 俞海, 邓波, 等. 光相干连续断层成像术在视神经脊髓炎谱系病的临床应用[J]. 中国临床神经科学, 2017, 5(2): 24.
- [8] 赵文, 钱伟军. 视神经脊髓炎患者脑部损害MRI特征及临床表现[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 25-27.
- [9] Matthews L, Brazier A, Kolind S H, et al. 141 Can MRI be used as a diagnostic tool in neuromyelitis optica spectrum disorder?[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(3): e1.
- [10] 陈绘颖, 艾飞飞, 覃小清, 等. AQP4-IgG阳性、阴性视神经脊髓炎谱系疾病临床资料比较[J]. 山东医药, 2018, 58(27): 57-59.
- [11] 郭起峰, 宋丹丹, 王晴晴, 等. 以极后区综合征为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病14例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5): 358-362.
- [12] Huh S Y, Min J H, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Multiple Sclerosis, 2014, 20(6): 695-704.
- [13] 刘慧勤, 任海涛, 徐雁, 等. AQP4-IgG阳性视神经脊髓炎谱系疾病的脑脊液细胞学特点[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(1): 6-10.
- [14] 许娟娟, 许力, 李云云, 等. 视神经脊髓炎谱系病人血清AQP4-IgG水平及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(7): 861-863.
- [15] Sèze J D, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept[J]. Revue Neurologique, 2016, 172(4/5): 256-262.

(收稿日期: 2019-11-02)