

· 综述 ·

视神经脊髓炎相关性视神经炎诊治进展概况

北京大学深圳医院 (广东 深圳 518036)

王 蔚 李金瑛

【关键词】视神经脊髓炎

【中图分类号】R744.5+2

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.03.023

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的原发性中枢神经系统炎性脱髓鞘病变,近年来被认为是一种不同于多发性硬化的疾病实体。NMO主要选择性累及视神经和脊髓^[1-2]。现对视神经脊髓炎相关性视神经炎(neuromyelitis optica related optic neuritis, NMO-ON)的临床诊治进展作一概述,以更好地进行针对性治疗措施。

1 诊断

1.1 定义 视神经炎指各种累及视神经的炎性病变,根据病因分型,包括特发性视神经炎、感染性和感染相关性视神经炎、自身免疫性视神经病及其他无法归类的视神经炎等4型。常规的NMO-ON,即属于特发性视神经炎的其中一种。除此之外,还需关注NMO谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSD)中累及视神经的病变,即潜在免疫病理机制与NMO相近但临床受累局限,不完全符合NMO者,包括(1)累及部位局限的类型,如复发性孤立性视神经炎(recurrent isolated optic neuritis, RION)和双侧视神经炎(bilateral optic neuritis, BON);(2)亚洲国家的视神经脊髓型MS(optic-spinal MS, OSMS)^[1-2]。

1.2 诊断标准 经过不断研究,目前对NMO的认知越来越深入,诊断标准也在不断修改。2006年修订的NMO诊断标准,弥补了原有标准的不足,真正区分了NMO和MS,并定义了NMO谱系疾病。NMO绝对标准为:(1)ON;(2)脊髓炎。支持标准为(1)起病时脑部MRI不符合MS标准;(2)MRI显示连续的脊髓病灶达到或超过3个椎体节段;(3)血清AQP4抗体阳性。符合全

部绝对标准和支持标准中的2条即可诊断。在2006年诊断标准制定之前,有29.4%的患者在疾病开始时被诊断为MS,而在进行AQP4抗体检测之前,55%~60%的NMO被诊断为MS^[2-4]。

1.3 人口学及临床表现 NMO-ON总体发病率约为1:100000,发病年龄约比MS迟十年,多为35~40岁,女性发病比男性多10倍,可见于各种族但在亚洲国家的发病率高于欧美国家,病程常表现为复发性。经典的NMO又称Devic病或Devic综合征,其相关的视神经炎主要表现为双眼同时或相继出现视力迅速严重下降,而不常见眼痛,部分人视乳头水肿、静脉迂曲扩张及网膜渗出,视力预后较差,恢复欠佳,常低于0.1。复发性NMO相关视神经炎则多表现为单眼发病,视功能障碍严重、预后差,且更易复发。复发的高危因素包括发病年龄较大、女性、前两次发作的时间跨度较大以及脊髓炎导致的运动功能累及较轻^[1,5-6]。

1.4 影像学检查

1.4.1 MRI:富含AQP4部位的MRI病灶是NMO的特征性改变^[7]。可表现为视神经强化以及症状性或非症状性的脑内病灶,也表现为T2加权像的长节段脊髓病灶,累及整个横断并超过3个椎体节段,T1加权像常表现为可被强化的低信号,可用于MS与NMO-ON、NMOSD的鉴别,但没有绝对清晰的界限。

1.4.2 光学相干断层扫描:可用于测量视乳头周围的神经纤维层的厚度,其变薄程度与视力、视野检测结果及残疾评分相关

1.5 生物标记物

1.5.1 AQP抗体:血清中的NMO-IgG,即水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)抗体,常见于神经系统中,

是NMO较为特异的一项免疫标记物,用于NMO检测的敏感性为58%~73%,特异性为91%~100%。NMO-IgG/AQP4抗体可存在于临床发病的前后数年,其阳性被认为支持NMO诊断,提示NMOSD是否属于高危综合征,目前尚有待研究其是否能可靠反映疾病的活动性和疗效。对于高度怀疑但血清标本中该抗体阴性的患者,建议换种检测方法或继续检测脑脊液含量。另外,NMO患者的脑脊髓组织内也有AQP1抗原缺失,AQP1抗体也是区分NMO和MS的重要标记物,并已可用简单、敏感性高的细胞分析法进行血清含量检测^[8-9]。

1.5.2 其他可能的检测方法:(1)星形胶质细胞损伤标记物,如胶质纤维酸性蛋白、钙结合蛋白家族成员之一S100B,血清S100B可用于AQP4抗体综合征的协助诊断,但用于NMO诊断时特异性不高。(2)血-脑脊液屏障破坏相关标记物,如可溶性细胞内黏附分子1和可溶性血管细胞黏附分子,在急性复发期,二者在脑脊液中的水平较MS患者明显增加;还包括基质金属蛋白-9,有望成为治疗NMO的靶向目标。(3)细胞因子如脑脊液细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-13、粒细胞集落刺激因子、 γ 干扰素诱导蛋白10,细胞亚群如B细胞亚群CD19、CD27、CD38、CD180在NMO患者外周血中的水平明显增加,以及趋化因子IL-17等。(4)少突胶质细胞、轴索损伤有关生物标记物,如N-乙酰天冬氨酸盐,即区别NMO和MS的标记之一^[10]。

2 治 疗

2.1 糖皮质激素 NMO-ON所致功能障碍与每次发作有关,因此一旦复发应视全身情况尽快使用大剂量激素,急性期治疗时首选糖皮质激素静脉滴注和(或)口服,不推荐球后或球周用药,以促进视功能恢复并减少再发。推荐用法:甲基强的松龙静脉滴注1g/d $\times$ 3d,再改为口服泼尼松每日1mg/kg体重并逐渐减量,疗程应维持4~6个月以上。如病情严重且合并AQP4阳性,或反复发作伴激素依赖者,可予以甲强龙静脉滴注1g/d $\times$ 3~5d,然后每2~3d剂量减半,至120mg以下,改为口服泼尼松片每日1mg/kg体重,并逐渐缓慢减量,维持总疗程大于6~12个月。部分NMO患者对此治疗无效或效果有限,可尝试再给一个疗程^[5,11]。

2.2 免疫抑制剂 恢复期和慢性期治疗时可选用免疫抑制剂,起效较慢,副作用较大,常用硫唑

嘌呤、环磷酰胺(7~25mg/kg,1次/月,共6个月)、环孢素A、甲氨蝶呤、利妥昔单抗(按体表面积375mg/m²进行静脉点滴,每周1次 $\times$ 4周,或1000mg静脉点滴 $\times$ 2次,间隔2周)和麦考酚酯(1~3g/d口服)等。特别复发性NMO-ON或AQP4抗体阳性者,可先考虑选择大剂量激素联用硫唑嘌呤直到硫唑嘌呤充分起效(口服25mg/次,2次/d;可耐受者逐渐加量至50mg/次,2次/d)^[12]。

2.3 血浆置换 重症NMO-ON及激素治疗恢复欠佳患者在急性期时可行血浆置换疗法,按40ml/kg,根据病情轻重,每周2次使用1~2周^[13-14]。

2.4 免疫球蛋白 可用于治疗急性期患者,每日静脉滴注0.2~0.4g/kg体重,连续3~5d,但其确切疗效未得到充分证据支持^[14]。

2.5 其他 营养神经药物如甲钴胺、神经节苷脂、神经生长因子等治疗有一定辅助作用,中医中药治疗及对症治疗亦可促进视功能恢复、降低疾病复发概率、减少激素治疗的副作用。

3 结 语

自从十余年前AQP4被发现以来,对NMO-ON的认知得到了前所未有的发展。但仍有许多临床上不明原因的NMO^[15],可以是其他疾病的表现,有待于进一步研究。希望通过本文对其诊断及治疗进展的总结,可以提高对该病的认识并更好地应用于临床决策。

参考文献

- [1] Smith CH. Optic neuritis//Miller NR, Newman NJ, Biouesse V, et al. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology[M].6th eds. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.2005:293-326.
- [2] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66 (10): 1485-1489.
- [3] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis[J].Arch Neurol, 2012,69 (9):1176-1180.
- [4] JARIUS S, RUPRECHT K, WILDEMANN B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients[J]. J Neuroinflammation, 2012,9:14.
- [5] Hickman SJ, Ko M, Chaudhry F, et al.Optic Neuritis: An Update Typical and Atypical Optic Neuritis[J]. NeuroOphthalmol,2008,32:237-248.