

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.026>

复发性视神经炎在多发硬化和视神经脊髓炎谱系疾病中发病特点的比较

许晓颖¹, 李宁², 韦秋红¹

(1. 保定市第一中心医院眼一科, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院神经内二科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的: 比较多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)中复发性视神经炎(recurrent optic neuritis, RON)的发病特点。方法: 回顾性分析保定市第一中心医院17例MS和24例NMOSD患者RON的发病特点, 比较两组患者同侧视神经炎(optic neuritis, ON)的复发率。结果: MS组和NMOSD组中ON的发病年龄、性别、发作次数、视盘水肿发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者首次发作ON都以单眼发病多见(94.12% vs 87.5%, $\chi^2=0.495$, $P=0.629$), NMOSD组较MS组最终双眼发病多见(85.33% vs 35.29%, $\chi^2=0.495$, $P=0.02$), 视力重度受损(最佳矫正视力 <0.1)比例高(58.33% vs 29.41%, $\chi^2=4.894$, $P=0.027$)。MS组全病程以单眼发病为主, MS组的同侧ON复发率高于NMOSD组(70.58% vs 29.16%, $\chi^2=10.15$, $P=0.009$)。结论: RON在MS和NMOSD中有不同的发病特点。NMOSD以双眼先后发病为主, 而MS全病程以同侧单眼ON多见。与NMOSD中双眼随机发作ON不同, MS相关性RON更倾向于累及之前受损眼。

[关键词] 复发性视神经炎; 多发硬化; 视神经脊髓炎谱系疾病

Comparison of the characteristics of recurrent optic neuritis between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder

XU Xiaoying¹, LI Ning², WEI QiuHong¹

(1. First Department of Ophthalmology, Baoding First Central Hospital, Baoding Hebei 071000; 2. Second Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding Hebei 071000, China)

Abstract **Objective:** To compare the characteristics of recurrent optic neuritis (RON) in multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). **Methods:** Seventeen MS and 24 NMOSD patients with RON were retrospectively analyzed in Baoding First Central Hospital. The recurrence rates of ipsilateral ON between MS and NMOSD were compared. **Results:** There was no significant difference in age, gender, numbers of ON events and incidence of optic disc edema between MS and NMOSD ($P>0.05$). Both 2 groups presented

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-01

通信作者 (Corresponding author): 韦秋红, Email: yzwxqh@163.com

more frequently with unilateral involvement at their first ON attack (94.12% vs 87.5%, $\chi^2=0.495$, $P=0.629$). Compared with MS, NMOSD patients showed a higher frequency of bilateral eyes involved at the final course (85.33% vs 35.29%, $\chi^2=0.495$, $P=0.02$) and the vision impairment was severer in NMOSD patients (58.33% vs 29.41%, $\chi^2=4.894$, $P=0.027$). The unilateral ON was more common in MS during the whole course and the recurrence rate of ipsilateral eye in MS was higher than that in NMOSD (70.58% vs 29.16%, $\chi^2=10.15$, $P=0.009$).

Conclusion: The characteristics of RON have differs between MS and NMOSD. NMOSD patients tend to have bilateral ON successively while ipsilateral and unilateral ON is more common in MS during the whole course. The recurrence rate of ipsilateral eye in MS is significantly higher than that in NMOSD. Unlike binocular random ON in NMOSD, ON in MS tends to involve the same eye affected in the previous episodes.

Keywords recurrent optic neuritis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica spectrum disorder

视神经炎(optic neuritis, ON)是以视神经炎症为主的视神经疾病,它可能与自身免疫异常相关,是多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)的常见症状,甚至是首发症状^[1]。视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)曾被认为是MS的一个亚型,但随着水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)抗体的发现,有学者^[2]将其从MS中独立出来。AQP4抗体是NMOSD患者血清中一种特异的抗体,此抗体对NMOSD的诊断有高度的敏感性和特异性,已纳入NMOSD的诊断标准中^[3],这提示NMOSD是一种自身免疫性水通道疾病。然而,我们对MS的病因及发病机制知之甚少,目前尚未发现与MS相关的特异性抗原^[4]。ON的复发率高,发病年龄轻,致盲率高,给患者本人、家庭及社会造成严重不良影响^[5],但少有文献研究复发性视神经炎(recurrent optic neuritis, RON)在MS和NMOSD中不同的发病特点。本文拟从临床角度分析RON的发病特点在MS与NMOSD患者中是否相同。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2014年1月至2019年8月在保定市第一中心医院确诊为MS和NMOSD、ON发作至少2次的住院患者的临床和随访资料,进行回顾性分析。MS的诊断采用2010年McDonald修订的诊断标准^[6],NMOSD的诊断采用2015年Wingerchuk等^[7]修订的诊断标准,ON的诊断参照美国ON研究小组(optic neuritis study group)于2014年提出

的诊断标准^[8]。纳入标准:1)急性视力下降,伴或不伴眼痛及视乳头水肿;2)视神经损害相关性视野异常;3)存在相对性传入性瞳孔功能障碍(relative afferent papillary defect, RAPD)和/或视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)异常;4)视神经炎发作>1次,病程>24 h,间隔时间>4周;5)MS组符合MS时间和空间多发性的疾病表现;6)NMOSD组AQP4抗体阳性,或AQP4抗体阴性但符合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)条件并合并至少一项其他临床核心症状;7)临床及实验室数据完善。

排除标准:1)任何其他类型的视神经疾病,包括压迫性、缺血性、中毒性、遗传性、代谢性、感染性和浸润性视神经疾病;2)存在脱髓鞘疾病以外的颅脑病变,涉及视交叉及其以后视路至视皮层;3)高度近视、青光眼、眼前段、视网膜或黄斑等其他眼部疾病;4)患者临床随访数据不完善。本研究经保定市第一中心医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

通过查阅住院病历、门诊随诊、电话随访等收集患者的临床资料。所有患者经过详细的眼科检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯、眼底、30°视野检查(矫正视力大于0.1者)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、视网膜血管造影及眼电生理检查等;所有患者有完整的神经系统查体和MRI资料;同时进行血液学及脑脊液检测,血清免疫学指标主要包括血沉、C反应蛋白、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体谱、抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen B27, HLA-B27)抗体、

AQP4抗体、寡克隆区带; 脑脊液主要检测寡克隆区带。

1.3 临床分析

将患者依据所患疾病分成MS组和NMOSD组, 重点分析MS和NMOSD患者的ON症状, 分别对两组患者的发病年龄、性别、发作次数、随访时间、末次入院BCVA、视盘水肿发生率、双眼发病率、同侧ON复发率等资料进行调查记录。

1.4 统计学处理

应用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。发病年龄以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 随访时间、发作次数采用中位数(四分位间距)进行描述, 两组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验; 性别、视力重度受损($BCVA < 0.1$)、视盘水肿、双眼发病、同侧ON复发以例数(%)表示, 两组间性别及首次双眼发病的比较采用Fisher精确概率检验, 视力重度受损、视盘水肿、最终双眼发病及同侧眼ON复发通过 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经数据库检索得到52例发作2次或2次以上的ON患者, 其中11例因其他类型的ON($n=5$)、合并其他眼部疾病($n=4$)和其他中枢性脱髓鞘病变($n=2$)而被排除在外。其余患者纳入研究, 包括17例(23眼)MS患者、24例(44眼)NMOSD患者。

2.1 研究对象的一般特征

两组的首次发病年龄($t = -0.994, P = 0.326$)、性别比例($\chi^2 = 1.060, P = 0.476$)、随访时间

($Z = -0.424, P = 0.669$)、发作次数($Z = -1.802, P = 0.075$)的比较, 差异均无统计学意义(表1)。

2.2 研究对象的发病特点

两组患者的RON绝大多数以视力下降为首发症状就诊, 分析末次入院视力重度受损($BCVA < 0.1$), NMOSD组有14例(58.33%), MS组有4例(29.41%), NMOSD组视力重度受损比例高于MS组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.894, P = 0.027$)。两组视盘水肿发生率相近, 差异无统计学意义(41.17% vs 33.33%, $\chi^2 = 0.264, P = 0.607$)。两组患者首次发作ON都以单眼多见, MS组双眼同时发病仅1例(5.88%), 单眼发病16例(94.12%), NMOSD组双眼同时发病3例(12.5%), 单眼发病21例(87.5%), 两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.495, P = 0.629$)。经过多次复发, 最终双眼视神经受累及, MS组6例(35.29%), NMOSD组20例(83.33%), NMOSD组的最终双眼ON发病率高于MS组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 0.495, P = 0.02$)。MS组的12例(70.58%)患者和NMOSD组的7例(29.16%)患者符合同侧ON复发, MS组同侧ON复发率更高, 差异有统计学意义($\chi^2 = 10.15, P = 0.009$; 表2)。

2.3 临床典型病例

例1, 女, 33岁, 诊断为“MS相关性ON”, 28岁首次确诊MS, 1年后发作右眼ON, 10个月后再次发作右眼ON, 之后的3年又发作2次ON, 均为右眼发作。

例2, 女, 40岁, 诊断为“NMOSD相关性ON”, 36岁时首次发作右眼ON, 头颅MRI及AQP-4抗体阳性确诊NMOSD, 4个月后复发左眼ON, 之后的3年又发作1次左眼和2次右眼ON。

表1 MS组和NMOSD组患者的一般资料

Table 1 General data of MS and NMOSD patients

组别	n	发病年龄/岁	女性/[例(%)]	随访时间/年	发作次数
MS组	17	33.05 ± 11.86	11 (64.7)	6.7 (3.9, 10.8)	2 (2, 2.5)
NMOSD组	24	37.29 ± 14.42	19 (79.2)	7.7 (4.8, 10.4)	3 (2, 3)
统计值		-0.994	1.060	-0.424	-1.802
P		0.326	0.476	0.669	0.075

表2 MS组和NMOSD组患者RON的发病特点

Table 2 Characteristics of RON in MS and NMOSD patients

组别	n	BCVA<0.1/[例(%)]	视盘水肿/[例(%)]	双眼发病/[例(%)]		同侧眼复发/[例(%)]
				首次	最终	
MS组	17	4 (23.52)	7 (41.17)	1 (5.88)	6 (35.29)	12 (70.58)
NMOSD组	24	14 (58.33)	8 (33.33)	3 (12.5)	20 (83.33)	7 (29.16)
χ^2		4.894	0.264	0.495	9.899	10.150
P		0.027	0.607	0.629	0.002	0.009

3 讨论

本研究两组患者均以女性多见, 其中NMOSD组的女性比例更高, 达76%, 而且复发次数和年龄有高于MS组的趋势, 这与既往国内外报道相近^[9-10], 但未见明显统计学差异。分析其原因主要与本次研究的样本量有限及随访时间较短有关, 未来还需要更大的样本量及更长的随访时间进一步研究。本研究中NMOSD组的视力受损程度更加严重。有研究^[9]显示: NMOSD组首次发作的BCVA和末次复查的BCVA均低于MS组。在视盘水肿发生率方面, NMOSD组和MS组差异无统计学意义, 均低于国外报道的发生率, 但与国内报道结果相近: 国内文献^[11]报道约1/3的ON患者有不同程度的视盘水肿; 国外研究^[9]指出ON的视盘水肿发生率近50%, 考虑可能与种族差异有关。

既往研究^[9,11]表明: NMOSD患者以双眼同时或者相继发作ON为主。本研究中两组患者首次发作ON都以单眼发病为主, 但随着多次复发, 最终NMOSD组的双眼ON发病率显著升高, 提示在NMOSD相关性ON中, ON的反复发作是随机发生在两条视神经之间的。某些炎性病变, 如急性播散性脊髓炎^[12]和横贯性脊髓炎^[13], 它们的复发倾向于累及先前受损的中枢神经系统。假设MS中ON的发病是与NMOSD相似的抗原抗体反应, 其复发模式应与NMOSD一致, ON的反复发作将随机影响患者的双侧视神经, 与前次发作中受累眼别无关。然而, 如果复发是对之前组织损害的一种反应, ON的复发往往容易发生于前次受累的同侧视神经。本研究结果显示: MS组的同侧ON复发率高于NMOSD组, 即使经过多次复发, 最终MS仍以单眼ON多见, 这表明MS相关性RON倾向于累及前次发作的同一条视神经。影像学及病理学研究^[14-15]发现MS再次复发更容易累及之前受损的区域。Goodkin等^[14]通过反复测量4例MS患者所有

MRI病变的面积, 证实了使用病变扩大作为疾病复发测量的有效性。Prineas等^[15]通过对15例MS患者死后病变部位的病理研究发现: 局部复发是MS复发的最主要方式。Lotan等^[16]一项针对复发性ON的研究显示: MS组和NMOSD组同侧ON复发率分别为51.7%和16.6%, 他们认为这一现象可能与初次发病期间血脑屏障的破坏以及其抗原变化和扩展有关, 与本研究结果类似。Quintana等^[17]发现表位扩散是导致慢性中枢神经系统脱髓鞘疾病的致病事件, 这一结论也支持此假设, 但关于此现象的发病机制需要我们后续从更加微观的角度去探讨。MS患者病理标本中主要免疫活性物质的存在以及相当一部分MS患者脑脊液中寡克隆区带的存在表明MS是一种免疫相关疾病。大量研究致力于找到寡克隆区带所指向的自身抗原, 但迄今未获成功。本研究提示: 与NMOSD不同, MS中不太可能存在统一的抗原, 它的炎症反应不是针对特定自身抗原的免疫应答结果, 而是与前次发作引起的组织变化有密切关系。

综上所述, 本研究发现RON在MS和NMOSD中有不同的发病特点, 可能由不同的发病机制引起。本研究也存在一定的不足: 为单中心、回顾性研究, 且样本量较小; MS和NMOSD均会累及大脑和脊髓, 而本研究仅从ON角度讨论, 无法涵盖整个发病过程, 这些不确定因素会给研究结果带来偏倚。因此, 后续还需进一步进行大样本、多中心的研究。

参考文献

- Galetta SL, Villoslada P, Levin N, et al. Acute optic neuritis: unmet clinical needs and model for new therapies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(4): e135.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody

- marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2005, 364(9451): 2106-2112.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1485-1489.
 4. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple sclerosis: mechanisms of disease and strategies for myelin and axonal repair[J]. *Neurol Clin*, 2018, 36(1): 1-11.
 5. 康皓, 魏世辉. NMO-IgG导致视神经脊髓炎相关视神经炎的机制研究进展[J]. *中国中医眼科杂志*, 2015, 25(6): 448-452.
KANG Hao, WEI Shihui. Research progress of NMO-IgG in neuro-myelitis optica related optic neuritis [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2015, 25(6): 448-452.
 6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.
 7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
 8. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 83-99.
 9. Jarius S, Wildemann B, Paul F, et al. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 149-164.
 10. 杨超, 方凯, 胡永华, 等. 视神经炎流行病学特征的研究现状[J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51(12): 946-949.
YANG Chao, FANG Kai, HU Yonghua, et al. Research status on the epidemiological characteristics of optic neuritis[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2015, 51(12): 946-949.
 11. 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 13(6): 459-463.
Department of Neuroophthalmology, Chinese Academy of Ophthalmology. Diagnosis and treatment of optic neuritis expert consensus[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 31(6): 459-463.
 12. Chatterjee A, Datta S. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis: A favorable outcome among recurrent brain diseases in pediatric patient[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2016, 11(3): 241-243.
 13. Mealy MA, Newsome SD, Greenberg B, et al. Low serum vitamin d levels and recurrent inflammatory spinal cord disease[J]. *JAMA Neurol*, 2012, 69(3): 352-356.
 14. Goodkin DE, Ross JS, Medendorp SV, et al. Magnetic resonance imaging lesion enlargement in multiple sclerosis: disease-related activity, chance occurrence, or measurement artifact[J]. *JAMA Neurol*, 1992, 49(3): 261-263.
 15. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, et al. Multiple sclerosis: pathology of recurrent lesions[J]. *Brain*, 1993, 116(3): 681-693.
 16. Lotan I, Hellmann MA, Benninger F, et al. Recurrent optic neuritis - different patterns in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 324: 115-118.
 17. Quintana FJ, Patel B, Yeste A, et al. Epitope spreading as an early pathogenic event in pediatric multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2014, 83(24): 2219-2226.

本文引用: 许晓颖, 李宁, 韦秋红. 复发性视神经炎在多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病中发病特点的比较[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2661-2665. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.026

Cite this article as: XU Xiaoying, LI Ning, WEI Qiuhong. Comparison of the characteristics of recurrent optic neuritis between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2661-2665. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.026