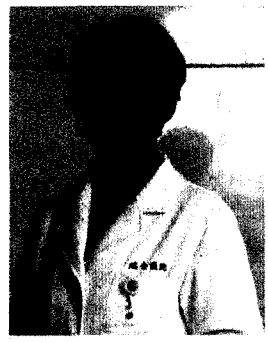
DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001280



视神经脊髓炎诊断的发展历程与解读

马建芳，陈　捷，李　根，齐雪梅

（上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科，上海　200025）

【摘　要】视神经脊髓炎（neuromyelitis optica，NMO）是一种中枢神经系统炎症性脱髓鞘性疾病，主要累及视神经和脊髓。近年来，越来越多的研究发现水通道蛋白 4 抗体（anti-aquaporin-4，AQP4-IgG）在 NMO 的发病机制中起着重要的作用，证明了 NMO 是一种区别于多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的独立疾病。随着人们在影像学、辅助检查、临床特点和病理机制等方面对 NMO 的认知有了飞速的发展，NMO 的诊断标准也经过了数次修改，诊断标准的特异度和灵敏度都得到了提高。本文主要就 NMO 诊断标准的发展历程进行系统性的回顾。

【关键词】视神经脊髓炎；诊断标准；水通道蛋白 4

【中图分类号】R774.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-02-20

Progress in neuromyelitis optica diagnosis

Ma Jianfang, Chen Jie, Li Geng, Qi Xuemei

(Department of Neurology, Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Neuromyelitis optica (NMO) is an acute or subacute demyelinating disease of central nervous system involving the optic nerves and spinal. Increasing number of studies prove that anti-aquaporin-4 plays a critical role in the pathogenesis of NMO, which differentiates NMO from multiple sclerosis. With the huge progress in understanding NMO in neurology, laboratory tests, clinical manifestation and pathology, diagnostic criteria of NMO was revised for increasing sensitivity and specificity. This review discusses the progress in diagnosis of neuromyelitis optica.

【Key words】neuromyelitis optica; diagnosis critieria; anti-aquaporin-4

视神经脊髓炎（neuromyelitis optica，NMO），也称为 Devic 病，是一种急性或亚急性中枢神经系统炎症性脱髓鞘病，病变主要累及视神经和脊髓，可同时或相继受累，很少累及脑部。近年来愈来愈多的研究证据表明，水通道蛋白 4 抗体（anti-aquaporin-4，AQP4-IgG）在 NMO 的发病机制中起着重要的作用，是不同于多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的独立疾病实体。NMO 常于青壮年起病，女性居多，临床上多以严重的视神经炎（optic neuritis，ON）和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitis，LETM）为特征表现，病情一般较多发性硬化（multiple sclerosis，MS）重，复发率和致残率高。

但之前的很长一段时间，对于 NMO 的认知存在着偏差，例如曾被认为是 MS 的一种变异型，亦或是一种单相的严重疾病，均影响了疾病诊断的准确性。如今，人们对 NMO 的认知有了飞速的发展，逐渐认识到 NMO 是不同于 MS 的独立疾病实体，在影像学、辅助检查、临床特点和病理机制等各方面都能与 MS 相鉴别。NMO 的诊断标准也经过了一步一步地修改，诊断的特异度和灵敏度都得到了提高，本文主要就 NMO 诊断的发展历程进行系统性的回顾，作以下综述。

1　NMO 的早期研究史及命名

1870 年，Allbutt[1]描述了 1 例脊髓炎急性发作后至少 12 或 13 周出现“眼交感神经障碍”患者，最早认识到了视力减退和脊髓疾病之间的关系。1880 年 Erb[2]报道了 1 例 ON 患

作者介绍：马建芳，医学博士，副主任医师。目前担任中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组委员、中国医师协会神经内科医师分会睡眠障碍专业委员会委员、上海医学会神经病学分会神经免疫学组成员、上海市罕见病协会委员。国内外专业期刊上发表论著近 20 余篇，参与和完成包多项国家级基金课题，参与撰写《临床诊断学（英文版）》教材。Email：mjf10924@rjh.com.cn。

基金项目：国家自然基金（面上）资助项目（编号：81571103）。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1140.042.html（2017-05-16）

者，在 3 个月后发生急性横贯性脊髓炎，临床病程较长，但最终视力和运动功能都恢复较好，他认为 ON 与脊髓炎组合只是一种巧合，但这是第一次对 NMO 作的全面描述。1894 年 Devic[3]回顾了文献中类似的 16 例以及他本人见到的 1 例死亡病例后，描述 NMO 的临床特征为急性或亚急性起病，单眼或双眼失明，其前或其后数日或数周伴发横贯性脊髓炎或上升性脊髓炎，并首次将这种累及视神经和脊髓的炎性脱髓鞘疾病称为视神经脊髓炎，后来本病也被称为 Devic 病或 Devic 综合征。

当时，关于 NMO 的报道多将其描述为单相、病情严重的疾病。然而，在 1927 年，Beck[4]报道了 1 例 15 岁的女孩在 13 个月内出现了 4 次视神经或脊髓病变的发作，且每次发作均有持续数月的缓解期。1938 年，McAlpine[5]回顾了 22 例 NMO 病例后，发现有 7 例有过一次或多次的缓解，最终预后均是致命性的。这些 NMO 复发-缓解型病例的发现都证实了 NMO 的病程不仅仅是单相性的，也存在复发-缓解型，但当时对于单时相 NMO 和复发型 NMO 之间的区别还认识不清。

2 NMO 特异性抗体的发现

2004 年，Lennon 等[6]采用间接免疫荧光法，在鼠的中枢神经系统组织基质识别了一种称为 NMO-IgG 的特异性抗体，并在临床确诊的 NMO 患者中证实其灵敏度为 73%，特异度为 91%，并且在其他自身免疫病包括 MS 中检测不到 NMO-IgG，因此，此生物标记可能比临床标准能更好地区分 MS 和 NMO。目前，已经有许多研究采用了免疫荧光和免疫沉淀的方法证实 NMO-IgG（即 AQP4-Ab）在区分 NMO 与 MS 时有 91%~100%的特异度，支持 Lennon 和其同事的这一历史性发现[7-11]。现在检测方法众多，包括了免疫沉淀（灵敏度 33%~76%）、ELISA（enzyme linked immunosorbent assay）（灵敏度 60%~75%）、流式细胞术和细胞转染间接免疫法（灵敏度 80%），其中细胞转染间接免疫法灵敏度最高。如今，NMO-IgG 对 NMO 的敏感性为 48%~72%（与检测方法有关），特异度为>99%。

NMO-IgG 的发现扩大了 NMO 谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorder，NMOSD）的范围，包括单纯 ON 患者或单纯横贯性脊髓炎患者，NMOSD 与 NMO 治疗方案类似，被认为有可能是 NMO 的早期或 NMO 的一部分，因此 NMO-IgG 的发现一定程度上降低了误诊为 MS 的误诊率[12]。

血清 NMO-IgG 阳性还能预测 NMO 患者的复发以及 NMOSD 患者转化为 NMO[13-14]。

3 NMO 的诊断

3.1 1999 年 Wingerchuk 等制定的 NMO 诊断标准

直至 20 世纪末，由于长期以来 NMO 被认为是 MS 的一种临床亚型，对 NMO 是否为独立的疾病仍有争议，同时对于单时相 NMO 和复发型 NMO 之间的区别还认识不清。1999 年，Wingerchuk 等[15]回顾了 71 例 NMO 患者的疾病谱，包括了临床索引事件（ON 和脊髓炎）、神经影像学、CSF 和血清学研究以及长期病程评估，发现 NMO 的临床经过、神经影像学和实验室检查均与 MS 不同，复发型 ON 和复发型脊髓炎患者更有可能患有 NMO 而非 MS，他还发现，复发型 NMO 患者相较于单时相 NMO 患者预后更差，更有可能由于病灶侵及颈髓而出现呼吸衰竭，Wingerchuk 等的工作为 NMO 作为一种与 MS 不同的独立疾病提出重要的临床证据，并利用他们的结论设计了 NMO 的诊断标准（见表 1）。

表 1 Wingerchuk（1999）的诊断标准

Tab.1 Diagnostic criteria for neuromyelitis optica（NMO）

必要条件 ON
急性脊髓炎
无除视神经和脊髓外的其他临床疾病证据
支持条件主要条件：
(1)发病时头颅 MRI 阴性
(2)脊髓 MRI 表现为≥3 个椎体节段的异常信号
(3)CSF 白细胞数>50x106/L 或中性粒细胞数>5x10⁶/L
次要条件：
(1)双侧 ON
(2)至少一只眼出现严重 ON 伴视敏度低于 20/200
(3)严重的持续的发作相关的肌无力，一个以上肢体肌力 MRC(英国医学研究理事会)等级≤2
(诊断需要所有的必要条件+1 项主要支持条件或 2 项次要支持条件)

3.2 2006 年 Wingerchuk 等制定的 NMO 诊断标准

1999 年的诊断标准虽然首次较系统地归纳了 NMO 的疾病特征，但仍存在很多不足：没有包括除眼-脊髓外还有其他系统受累（例如中枢神经系统）的患者；没有包括头颅 MRI 阳性但临床病程符合 NMO 的患者；起初根据头颅 MRI 阴性诊断为 NMO 的患者随着病程的迁移之后可能符合 MS 的诊断标准等。

以往的 NMO 诊断标准要除外脑内病灶，近年来 MRI 检查发现 NMO 患者病初脑内也可能有病灶，但这种病灶为非特异性，不符合 MS 的诊断标准。另外，有 60%的 NMO 患者在病程中会出现非特异性新的脑内病灶[13]。

2006 年修正的诊断标准[16]（见表 2），删除了“无除视神经和脊髓外的其他临床疾病证据”的必要条件，并增加了 NMO-IgG 血清学检测阳性的必要条件。对同一患者，新版诊断标准较老版诊断敏感性和特异性均明显增高，老版诊断标准敏感性为 85%，特异性仅 48%；而新版标准敏感性为94%，特异性 96%。新标准简明，易于临床操作。新标准也是目前诊断 NMO 最常用的诊断标准。

表 2 Wingerchuk（2006）的诊断标准

Tab.2 Proposeddiagnostic criteria for neuromyelitis optica（NMO）

必要条件 ON
急性脊髓炎
支持条件（1）连续的脊髓 MRI 病灶≥3 个椎体节段
（2）头颅 MRI 不符合 MS 诊断标准
（3）NMO-IgG 血清学检测阳性
（诊断需要所有的必要条件和 2 条支持条件）

新标准应该更多地用于作出 NMO 的诊断，而不是排除 NMO 的诊断，因为有部分非典型 NMO 患者可能病初表现为脑部病灶和（或）脊髓短节段病灶，但之后血清 AQP4-Ab 阳性和（或）之后出现 LETM 从而确诊为 NMO[17]。

3.3 2015 年国际 NMO 诊断小组（The International Panel for NMO Diagnosis，IPND）制定的 NMOSD 诊断标准

NMOSD 这一术语的第 1 次提出是在 2007 年，临床上有一组尚不能满足 NMO 诊断标准的局限形式的脱髓鞘疾病，例如单发或复发性 ON（ON/r-ON）、单发或复发性 LETM（LETM/r-LETM）、伴有风湿免疫疾病或风湿免疫相关自身免疫抗体阳性的 ON 或 LETM 等，可伴随或不伴随 AQP4-IgG 阳性，它们具有和 NMO 相似的发病机制及临床表现，部分病例最终演变成为 NMO。Wingerchuk 等把上述疾病统一命名为 NMOSD[13]。

近年来，有研究发现，少数 NMO 患者位于下丘脑和导水管周围的病灶是特异性的，有症状的，甚至可能侵犯脑白质和小脑，进一步探索得知这些部位病灶内 AQP4 表达增高，提示这些部位可能与水通道有关[18]。虽然大部分的 NMO 患者血清 NMO-IgG 阳性，但仍有相当一部分患者，血清 NMO-IgG 阴性，这一部分患者可能就不能依照 2006 年修正的 NMO 诊断标准被早期准确诊断。以上都是 2006 年 NMO 诊断标准的不足之处。

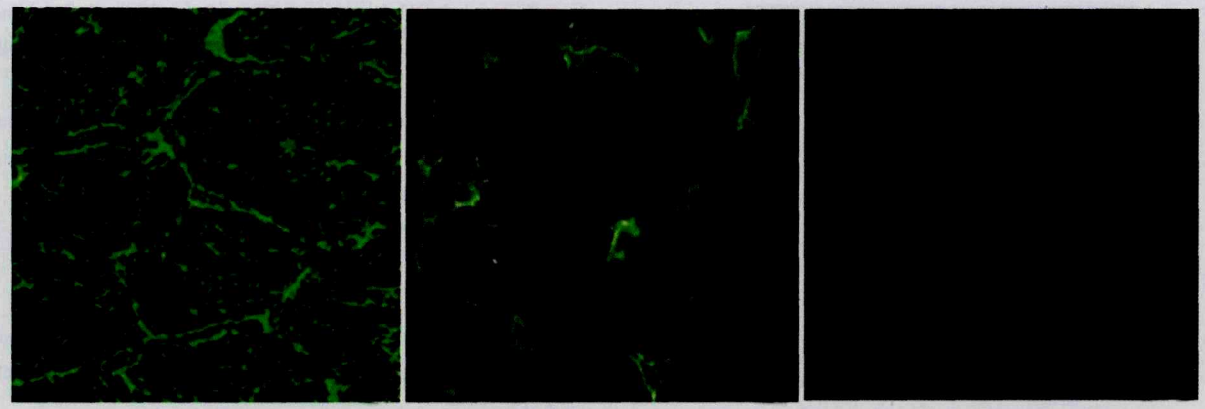
于是，2015 年，IPND 结合最新的研究结果与疾病认识，制定了新的 NMOSD 诊断标准[19]（见表 3），它将 NMO 纳入 NMOSD 统一命名，分为 AQP4-IgG 阳性与阴性组，列举了 6 大核心临床特征，其中 ON、急性脊髓炎及延髓最后区综合征最具特征性。新的 NMOSD 诊断标准强调影像学特征与临床特征的一致性，对 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 提出了更加严格的 MRI 附加条件。

该 NMOSD 诊断标准的建立，系统性地统一了 NMO 和 NMOSD，因为 NMOSD 与 NMO 治疗方案类似，所以此举对指导治疗很有意义。它允许 NMOSD 患者可以是累及任何 CNS 区域或是一个单独区域（如复发型横贯性脊髓炎）的 NMO-IgG 血清阳性患者。它首次允许 NMOSD 患者可以是临床既无视神经症状也无脊髓症状。最后，IPND 强调诊断单相性 NMOSD 时需要特别小心，尤其是 NMO-IgG 血清阳性的患者，并且认为应该抛弃眼脊髓型 MS 的诊断，尤其是需要进行 NMO 和 MS 之间的鉴别，来指导治疗时。此 NMOSD 诊断标准对于儿童患者同样适宜应用。

表 3 成人 NMOSD 诊断标准（IPND，2015）

Tab.3 NMOSD diagnostic criteria foradultpatients

AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 诊断标准
（1）至少 1 项核心临床特征
（2）用最可靠的检测方法得到 AQP4-IgG 阳性的结果[20]（见图 1）（强烈推荐 cell-based assay，CBA 法）
（3）排除其他诊断
APQ4-IgG 阴性或 AQP4-IgG 状态未知的 NMOSD 诊断标准
（1）在 1 次或多次临床发作中，至少出现 2 项核心临床特征并满足下列所有条件：①至少 1 项临床核心特征为 ON，急性 LETM 或延髓最后区综合征；②空间多发（2 个或以上不同的核心临床特征）；③满足 MRI 附加条件
（2）用可靠的方法检测 AQP4-IgG 阴性或未检测
（3）排除其他诊断
核心临床特征
（1）ON
（2）急性脊髓炎
（3）最后区综合征：无其他原因能解释的发作性呃逆、恶心和呕吐
（4）急性脑干综合征
（5）症状性发作性睡病或急性间脑综合征，脑 MRI 表现为 NMOSD 特征性的间脑病灶
（6）大脑综合征伴有 NMOSD 特征性的大脑病变
AQP4-IgG 阴性或未知状态下的 NMOSD MRI 附加条件
（1）急性 ON（见图 2）：脑 MRI 有下列任意一项表现：①脑 MRI 正常或仅有非特异性白质病变；②视神经 MRI 表现为 T2 高信号或 T1 增强信号>1/2 视神经长度，或病变累及视交叉[21]
（2）急性脊髓炎（见图 3）：长脊髓病变≥3 个连续椎体节段，或有急性脊髓炎病史的患者相应脊髓萎缩≥3 个连续椎体节段
（3）延髓最后区综合征（见图 4）：延髓背侧/最后区病变
（4）急性脑干综合征（见图 5）：脑干室管膜周围病变



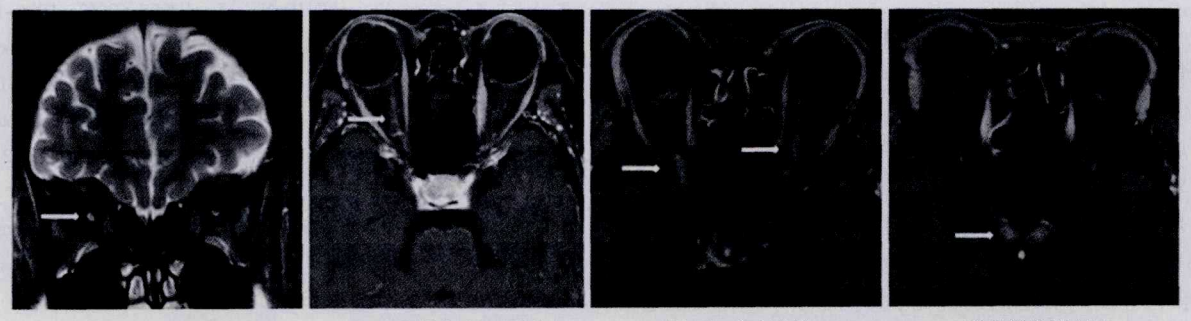
A. 应用以猴脑组织为基质的间接免疫荧光法检测 NMO-IgG，如图为 NMO-IgG(+)(免疫荧光，400×)

B. 应用含有人类重组全长 AQP4 肽段的转染细胞(HEK293 细胞)为基质的间接免疫荧光法检测 AQP4 抗体，如图为 AQP4 抗体(+)(免疫荧光，400×)

C. 野生型 HEK293 细胞作为阴性对照基质，如图为阴性对照(免疫荧光，400×)

图 1 检测 AQP4-IgG

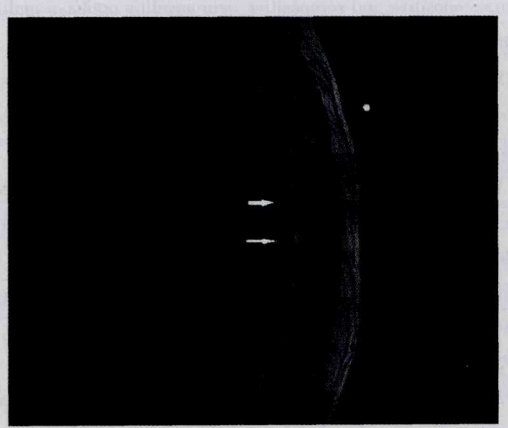
Fig.1 Detection of AQP4-IgG



A. 单侧 ON　B. 急性期视神经强化　C. 双侧 ON，病变节段 >1/2　D. 病变累及视交叉

图 2 ON 的 MRI 图片

Fig.2 MRI images of ON



本院收治的一名 43 岁女性患者，行胸椎 MR 平扫，矢状面 T2W 示 T2~10 水平脊髓条片状异常信号，相应节段胸髓变细

图 3 急性脊髓炎

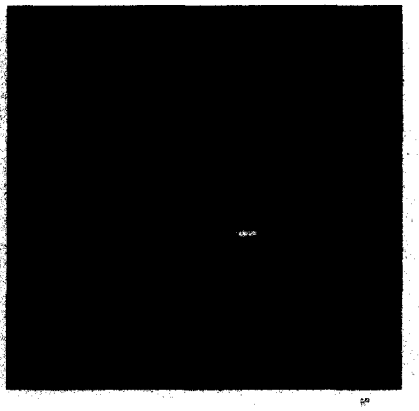
Fig.3 Acute myelitis



本院收治的一名 47 岁女性，行颈椎 MR 平扫，矢状面 T2W 示延髓内斑片状异常信号。临床表现为纳差、恶心、反复呕吐 4 月余

图 4 延髓最后区综合征

Fig.4 Medulla oblongata area syndrome



本院收治的一名 26 岁女性患者，行头颅 MR 平扫，FLAIR 像示桥脑左缘散在斑片状异常信号，临床表现为头晕、双眼视物复视，查体为双眼向左凝视麻痹

图 5 急性脑干综合征

Fig.5 Acute brainstem syndrome

4 小结

随着 NMO 的发病机制、临床病程和影像学等领域的概念不断得到更新，尤其是 AQP4-Ab 里程碑式的发现，对于 NMO 这个疾病的认识在过去几十年中有了极大的飞跃。从认为 NMO 是单相性疾病、是 MS 的一种亚型，到如今认识到 NMO 是一种严重的、多复发型的自身抗体介导的自身免疫病，临床诊断标准也经过了数次的更新，多项研究显示其敏感性和特异度均有不断的提高，这些都使早期准确诊断 NMO，并及早干预治疗改善预后成为可能。然而，对于NMO 还存在很多的未知，比如血清 NMO-IgG 阴性患者缺少特异生物标记[22]、需要大样本研究证实 NMOSD 诊断标准的敏感性和特异度、进一步研究 NMO-IgG 在病理生理中所起的作用等。必须认识到 NMO 还是一种预后严重的疾病，日后需要建立更好的诊断标准来指导 NMO 的治疗。

参 考 文 献

[1] Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease[J]. Lancet, 1870, 1: 76-78.

[2] Erb W. Ueber das zusammenvorkommen von Neuritis optica und Myelitis subacuta[J]. Arch Psychiatrie Neureu, 1880, 10: 146-157.

[3] Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique[J]. Bull Med, 1894, 8: 1033-1034.

[4] Beck GM. A case of diffuse myelitis associated with optic neuritis [J]. Brain, 1927, 50(3-4): 687-703.

[5] McAlpine D. Familial neuromyelitis optica: its occurrence in identical twins[J]. Brain, 1938, 61(4): 430-448.

[6] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica(Devic's syndrome)[J]. Neurology, 1999, 53(5): 1107-1114.

[7] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum antoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis [J]. Lancet, 2004, 364(9451): 2106-2112.

[8] Zulani L, Lopez de Munain A, Ruiz Martinez J, et al. NMO-IgG antibodies in neuromyelitis optica: a report of 2 cases[J]. Neurologia, 2006, 21(6): 314-317.

[9] Littleton ET, Jacob A, Boggild M, et al. An audit of the diagnostic usefulness of the NMO-IgG assay for neuromyelitis optica[J]. Mult Scler, 2006, 12: s3.

[10] Marignier R, De Seze J, Durand-Dubief F, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience[J]. Mult Scler, 2008, 14(4): 440-445.

[11] Akman-Demir G, Mutlu M Icoz S, Kurtuncu M, et al. Probable NMO-IgG in Terkish patients with Devic's disease, and multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 2006, 12: s157.

[12] Jarius S, Franciotta D, Bergamanschi R, et al. NMO-IgG in the diagnose of neuormyelitis optica[J]. Neurology, 2007, 68(13): 1076-1077.

[13] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 805-815.

[14] Matiello M, Lennon VS, Jacob A, et al. NMO-IgG perdicts the outcome of recurrent optic neuritis[J]. Neurology, 2008, 70(23): 2197-2200.

[15] Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis[J]. Ann Neurol, 2006, 59(3): 566-569.

[16] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66(10): 1485-1489.

[17] Jarius S, Reprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seropositive neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 14.

[18] De Seze J, Collongues N. Novel advances in the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: is there a need to redefine the gold standard?[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(10): 979-986.

[19] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.

[20] 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, 9(21): 3844-3848.

[21] 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.

[22] Chang KH, Ro LS, Lyu RK, et al. Biomarkers for neuromyelitis optica[J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 64-71.

（责任编辑：冉明会）