专家述评 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001267



从分子免疫病理学的角度看视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准的演变

秦新月，王慧琪，宋开义
（重庆医科大学附属第一医院神经内科，重庆 400016）

【摘 要】视神经脊髓炎（optic nerve myelitis，NMO）是区别于多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的神经系统炎性脱髓鞘性疾病。由于特异性水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP4）抗体的发现，人们对 NMO 有了崭新的认识和理解，并提出了视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders，NMOSDs）的概念。最近研究发现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein，MOG）作为新的靶抗原，在血清 AQP4 抗体阴性患者中有很大意义。本研究根据分子免疫病理学的新发现、专家共识结合临床经验解读 NMOSDs 国际诊断标准，对 NMOSDs 的诊断和治疗提出一些意见。

【关键词】视神经脊髓炎谱系疾病；诊断标准；水通道蛋白质-4；髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
【中图分类号】R744.52 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-17

Evolution of diagnostic criteria of spinal cord diseases from the perspective of molecular immunopathology

Qin Xinyue, Wang Huiqi, Song Kaiyi
(*Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Optic nerve myelitis(NMO) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system(CNS) that differs from multiple sclerosis(MS). With the discovery of NMO highly specific the aquaporin-4(AQP4) antibody, the understanding of NMO has been changed fundamentally, and the concept of neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs) is proposed. Recently, it has been found that myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG), as a new target antigen, is of great significance in patients with negative AQP4 antibody. In this paper, according to the new findings of molecular immunology, expert consensus and clinical experience, we can interpret the NMOSDs international diagnostic criteria, and give some advice on the diagnosis and treatment of NMOSDs.

【Key words】neuromyelitis optica spectrum disorders; diagnostic criteria; aquaporin-4; myelin oligodendrocyte glycoprotein

作者介绍：秦新月，重庆医科大学附属第一医院神经内科主任医师、教授、博士生导师，国务院政府特殊津贴获得者，美国约翰霍普金斯大学博士后。中华医学会老年分会神经病学组委员、中华医学会神经病学分会神经免疫学组委员、中国医师协会神经内科分会脑血管病专委会副主任委员、中国卒中学会高危人群管理分会常委、中国卒中学会转化医学分会委员、国家卫计委脑卒中防治与筛查基地医院专家委员会常委、重庆市医学会神经病学专委会主任委员。主持国家自然科学基金面上项目 4 项；发表科研论文 100 余篇，其中 SCI 论文 43 篇；主编及副主编专著及教材 5 本；获重庆市科技进步二等奖及中华医学三等奖各 1 项。擅长脑血管疾病、脱髓鞘疾病的临床诊治和科学研究。Email：qinxy20011@sina.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1128.016.html (2017-05-16)

视神经脊髓炎（optic nerve myelitis，NMO）是一种自身免疫性炎症性疾病，多累及视神经和脊髓。从历史上看，一些神经学家认为 NMO 可能是多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）的一个亚型[1]，然而也有学者认为 NMO 和 MS 是 2 种不同的疾病。随着针对水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP4）的 NMO 特异性自身抗体 NMO-IgG 的发现，NMO 被定义为不同于 MS 的一种独立疾病[2-3]。术语 NMO 谱系疾病（neuromyelitisoptica spectrum disorders，NMOSDs）包括 NMO 和其他限制性疾病形式，包括复发性视神经炎、复发性横贯性脊髓炎，以及一些在儿童中常见的脑干和脑炎表现，可在所有年龄段患者中发病。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein，MOG）是一种位于髓鞘外层、与自身免疫性脱髓鞘疾病密切相关的中枢神经系统特异性蛋白[4]。

1 视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准的演变

NMO是一种自身免疫性炎症性疾病，发病以侵袭视神经和脊髓为特征性表现。从历史上看，一些神经学家认为 NMO 可能是 MS 的一个亚型，然而也有学者认为 NMO 和 MS 是 2 种不同的疾病。2004 年，NMO-IgG 的发现让神经病学工作者对 NMO 和 MS 有了新的认识。NMO-IgG 是 AQP4 的高度特异性抗体，它的发现在 NMO 的诊断标准修订和 2007 年 NMOSDs 概念[5]的提出中发挥着重要作用。2007 年 NMOSDs 概念主要包括：①视神经脊髓炎。②限定型视神经脊髓炎：特发性单发或复发长节段横贯性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitisimaging，LETM），脊髓磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）上见≥3 个椎体节段损伤；视神经炎：复发或双侧同时发作。③视神经脊髓炎型多发性硬化症（optic-spinal MS，OSMS）。④与全身性自身免疫性疾病相关的视神经炎或纵向广泛性脊髓炎。⑤有视神经脊髓炎典型部位（下丘脑、胼胝体、脑室周围或脑干）脑损伤的视神经炎或脊髓炎。然而，随着临床、检验、影像等的发展，有的患者的临床诊断排除视神经炎和脊髓炎，但检验学显示血清 NMO-IgG 阳性，并且影像和临床提示有脑部病灶。旧的诊断标准显然已经不完善，而 NMOSDs 的范围越来越大，于是 2010 年 NMOSDs 诊断标准被再次完善，NMOSDs 是发病机制与 NMO 相似，但中枢神经系统病灶累及范围扩大的谱系疾病[6]。临床经验告诉我们血清 AQP4 抗体阳性患者的端脑、脑干、间脑均可受到累及，却可不伴视神经或脊髓受累；也有部分患者血清 AQP4 抗体呈阴性，临床却有视神经炎或 LETM 的表现，并且颅脑 MRI 可见 NMO 特征性脑部病灶。为了进一步完善诊断，国外学者提出 NMO 扩展谱系（expanded spectrum of NMO）的概念[7]。这也确定了没有视神经炎或脊髓炎表现而仅有颅脑受累症状也可符合 NMOSDs 的定义。同时，可以存在 AQP4 抗体阴性的 NMOSDs。

NMO 和 NMOSDs 的临床治疗方案相似并且和 NMO-IgG 状态无关，推测它们可能并无确切的生物学差异；临床工作者发现有的 NMOSDs 患者病程会向着经典的 NMO 转化；2015 年 NMO 诊断国际专家组（International Panel for NMO Diagnosis，IPND）认为 NMO 属于 NMOSDs 范畴并且根据水通道蛋白抗体的状态将 NMOSDs 分为两大类。我们将NMOSDs 诊断标准（2015 年）[8]总结如表 1。

现以重庆医科大学附属第一医院神经内科按照 2015 年 NMOSDs 诊断标准诊断为“NMOSDs”的患者介绍此诊断标准的临床应用。

女性患者，58 岁，因“反复视力下降，肢体麻木 20 个月，加重 4 d”入院。中老年女性，起病急，病程进展快；以视力下降并胀痛为主要症状入院，后逐渐出现肢体麻木并无特殊定位区域性的特征性；查体：双上肢肌力正常。左下肢肌力Ⅲ级，右下肢肌力Ⅴ级。右下肢麻木，痛温觉迟钝，左下肢无力，感觉正常。腱反射正常，病理征阴性；脊髓核磁共振：双侧额顶叶、半卵圆中心、侧脑室旁及基底节区缺血灶及腔梗灶，双侧半卵圆中心部分病灶为急性。双侧侧脑室周围脑白质脱髓鞘改变。胸 1~4 椎体水平脊髓中央管稍扩张，周围片状异常信号影，增强扫描斑点状强化，符合脊髓炎表现（见图 1、2）。眼科会诊后考虑：右侧视神经炎、视神经萎缩。进一步完善腰椎穿刺送检水通道蛋白、寡克隆蛋白、脊髓段核磁共振等检查协助诊治。患者脑脊液检查示水通道蛋白、寡克隆蛋白阳性，外周血监测 MNO 抗体 1:100。患者情况符合核心症状中

表 1 NMOSDs 诊断标准（2015 年）

Tab.1 Diagnostic criteria of NMOSDs (2015)

AQP4-IgG阳性 NMOSDs	满足以下 3 项： （1）至少 1 个核心临床特征； （2）推荐细胞为基础的检测，如（cytometric bead array，CBA）法检测 AQP4-IgG 阳性； （3）排除其他诊断
AQP4-IgG阴性或状态未知 NMOSDs	满足以下 3 项： 1. 一个或多个临床发作中有至少 2 个核心的临床特征发生，并满足以下所有要求：①至少有 1 项核心临床特征满足：视神经炎、急性脊髓炎性脊髓炎或极后区综合征；②空间多发（2 个以上不同的核心临床特征）；③满足附加 MRI 要求； 2. CBA 法检测 AQP4-IgG 阴性或无条件检验 AQP4-IgG； 3. 排除其他诊断 MRI 附加条件： （1）急性视神经炎：需要脑 MRI 显示：①正常或仅非特异性脑白质病变；②视神经 MRI T2 高信号病变或 T1 加权增强病变大于 1/2 视神经长度或累及视交叉； （2）急性脊髓炎：髓内 MRI 病变超过 3 个连续节段（LETM）或有先天性病史的急性脊髓炎患者局限性萎缩脊髓 3 个连续的病灶片段； （3）极后区综合征：MRI 示延髓背侧区病变； （4）急性脑干综合征：MRI 示脑干脑室管膜周的病变

注：6 个核心临床症状包括：①视神经炎；②急性脊髓炎；③极后区综合征：其他无法解释的打嗝、恶心和呕吐；④急性脑干综合征；⑤有症状的发作性睡病或急性间歇性临床综合征；⑥典型 NMOSDs 脑损伤导致的有症状的脑综合征

的“视神经炎”“急性脊髓炎”以及 AQP4-IgG 阳性。根据患者的症状、体征、辅助检查、排除其他诊断后，诊断为“AQP4-IgG 阳性 NMOSDs”。比较以往的诊断标准，可以看出新的诊断标准给临床诊断带来了很大的便利。

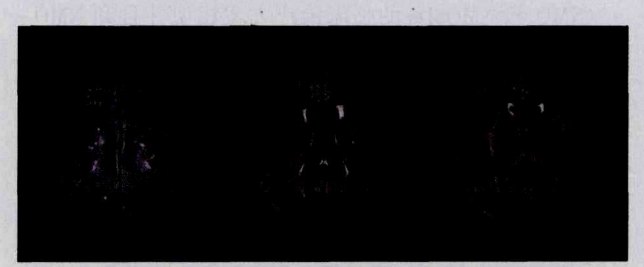


图 1 患者颅脑 MRI

Fig.1 Craniocerebral MRI



图 2 患者颈椎 + 胸椎 MRI

Fig.2 Cervical lumbar MRI

新的诊断标准给临床诊断带来了便利，但也有值得思考的方面。从 NMOSDs 诊断标准的演变过程，可以清楚地看出诊断标准的演进总是以分子免疫病理学发现的生物分子标志物作为导向，随着视神经脊髓炎谱系疾病的范围越来越广，这些疾病的发病机制并不一定会相同，甚至有的会截然相反；所以这些疾病具体的临床治疗肯定也会有差异，如何才能更准确地诊断和治疗疾病，相信分子免疫病理学的发展会给临床医师指明道路。为了更准确地描述和治疗不断扩增的 NMOSDs，2015 年虽然提出了新的诊断标准，而可以肯定的是，这个诊断标准仍然需要不断完善，不断发展，是一个不断长期而艰巨的过程，是一个进步的过程。

2 NMOSDs 最新内涵以及临床应用面临的问题

NMO 的发病机制目前不完全清楚，AQP4 抗体被认为在 NMOSDs 发病中起重要作用，其可能的机制包括补体依赖的细胞毒作用以及抗体依赖的细胞毒作用。细胞因子、趋化因子和其他炎症的分子生物标志物也参与 NMOSDs 的发展。即便应用当前最敏感的检测方法仍有 10%~40%的 NMOSDs 无法检测出 AQP4 抗体，近期研究[9-10]发现部分 AQP4 抗体阴性的 NMOSDs 患者血清中存在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein，MOG）抗体，MOG 抗体阳性的 NMOSDs 患者总体上具有预后好、复发少的特点。因为血清 MOG 抗体的出现，我们从新的角度来探讨 NMOSDs 的临床表现。

2.1 血清 AQP4 抗体和 MOG 抗体双阳性的 NMOSDs

血清 AQP4 抗体和 MOG 抗体双阳性患者多相病程，年复发率高，重度残率高。双阳性的患者临床表现出典型 NMO 和复发缓解型 MS 相结合的特点，视力明显较差，并且急性发作后恢复差。脑部病灶呈 MS 样脑病变，水肿严重。MRI 可见脊髓病变从颈段到圆锥区多灶性分布，并发重度水肿；视网膜神经纤维层厚度明显减小和视神经萎缩；扩展残疾状态量表（expanded disability status scale，EDSS）评分高。虽然 NMOSDs 患者 AQP4 抗体和 MOG 抗体可双阳性仍有争议，但目前来看这种情况确实存在，并且发现女性患者出现抗体双阳性的概率偏大，以至于这 2 种自身抗体是否有相互作用，是否可以对 NMOSDs 的发病机制作进一步阐释，都有待进一步的基础实验来证实。抗体双阳性的发现可以给临床工作带来很大的益处，临床工作者可以根据患者病程特点，及时准确地开始有效治疗，最大限度地减少患者疾病的复发率、致残率，提高患者的生存质量。

2.2 血清 MOG 抗体单阳性的 NMOSDs

MOG 作为自身髓磷脂抗原可在 NMOSDs 病程中特别是在 AQP4 抗体阴性患者中驱动免疫反应。MOG 抗体单阳性患者大多数为单相病程，临床表现在 NMOSDs 和 MS 之间的表型。患者视力恢复较好、致残程度低，只有视力明显受影响时才会有视神经萎缩及视网膜神经纤维层厚度的衰减，未受影响的眼睛完全正常。急性期颅脑 MRI 可见脑部病灶但多数可无临床症状；同一患者既可有 MS 样小病灶，又有最后区 NMO 样病变；也可以只有典型 MS 样大病灶。脊髓 MRI 示：脊髓病变呈多灶性分布，多累及脊髓圆锥。EDSS 评分比双抗体阳性组低。通过以上描述和分析，可以看出血清 MOG 抗体单阳性的 NMOSDs 病情轻、恢复好、致残轻甚至不致残，这可能和 MOG 抗体不能像 APQ4 抗体一样能够穿过血脑屏障、结合靶抗原、破坏星形胶质细胞有关。由此可以预测 APQ4 抗体单阳性患者要比 MOG 抗体单阳性患者病情严重。

2.3 血清 APQ4 抗体单阳性的 NMOSDs

血清 APQ4 抗体单阳性的 NMOSDs 发病年龄较高、复发率高、重度残率高。颅脑 MRI 示：NMO 样损伤；双侧急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis，ADEM）样脑损伤；幕上的病灶不对称、不增强；病变多累及延髓；和那些抗体双阳性和 MOG 抗体阳性患者比较，APQ4 抗体单阳性的 NMOSDs 多数病灶体积较小，数量较少。光学相干断层扫描成像（optical coherence tomography，OCT）示：AQP4 抗体阳性患者视网膜神经纤维层厚度减少，但不如抗体双阳性患者严重。EDSS 评分：AQP4 抗体阳性组和 MOG 抗体阳性组相似。

从上面 3 种类型的 NMOSDs 可以看出，抗体双阳性的 NMOSDs 患者临床表现最严重，视力、脊髓损伤最重，恢复最

差，复发率高；MOG 抗体阳性患者症状最轻、预后好、复发少；APQ4 抗体阳性患者症状介于两者之间。

2.3 NMOSDs(2015 年)诊断标准临床应用面临的问题

Uzawa 和同事[11]回顾性分析了千叶大学 2007 至 2015 年 471 例连续患者的血清抗 AQP4 抗体(急性期和急性发作治疗前获得血清样本)。总共有 92 例(79 个抗 AQP4 抗体阳性和 13 个抗 AQP4 抗体阴性)是符合 2006 年 NMO 标准的 NMO 患者，216 例多发性硬化症(MS)患者符合 2005 年 McDonald MS 诊断标准，159 例是其他中枢神经系统炎症性疾病患者(如特发性视神经炎、特发性脊髓炎、临床孤立综合征)，4 例为 AQP4 抗体阴性患者，未达到 2006 年 NMO 诊断标准，但符合 2015 年 NMSDs 诊断标准，脑脊液显示：4 例患者 IL-6 水平均升高，其中 1 例 GFAP 水平升高，2 例颅脑 MRI 显示云状增强病灶，4 例患者寡克隆区带均为阴性。血清 AQP4-IgG 阳性 NMOSDs 由于血清中抗体会侵袭星形胶质细胞，血清中会出现胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein，GFAP)阳性；让人感兴趣的是 4 例患者中 1 例虽然血清AQP4-IgG 阴性，但脑脊液 GFAP 高表达；另外 3 例患者脑脊液出现髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein，MBP)高表达，这在 AQP4 抗体阴性的 NMOSDs 中通常不被观察到。他们的结论是，新诊断标准在临床上可以更早、更准确地诊断 NMOSDs。但是他们对如何将扩大的 NMOSDs 诊断标准用于临床表示担忧。同时诊断为 NMOSDs 的 4 例患者在临床表现、影像学、脑脊液中的 IL-6，GFAP、OCB、MBP 水平存在差异。这种异质性表明它们可能是发病机制不同的单独疾病实体。随着 NMOSDs 诊断标准的演变，可以看出 NMOSDs 涵盖的范围越来越大，应该考虑它们的分子免疫病理机制是否类似，临床表现、治疗方案以及预后是否统一。临床工作中，强调个体化、精细化治疗的重要性，这也是精准医学发展的要求。新的诊断标准如果想要更好地服务于临床，必然要进一步完善。这当然和分子免疫病理学及其他相关学科的发展密不可分。

3 总结和展望

因为目前并没有从病理学方面证实血清 AQP4-IgG 阴性的 NMOSDs 和血清 AQP4-IgG 阳性的 NMOSDs 是相似的，所以 Pittock[12]提出即使 NMOSDs 临床表型相似的患者，他们的免疫病理也有可能是不同的。血清 AQP4-IgG 阴性、MOG-IgG 阳性的 NMOSDs 患者在严重复发时脑脊液中 MBP 水平升高而脑脊液 GFAP 水平却没有升高，可知少突胶质细胞损伤严重。与之形成鲜明对比，AQP4-IgG 阳性 NMOSDs 患者急性期由于星形胶质细胞受损，脑脊液 GFAP 水平升高。

分子免疫病理学在疾病的诊断方面提供了导向性作用，随着精准医学的不断发展，希望对疾病的分类能全面精准到分子水平，这样临床医师的临床治疗就能从规范化治疗过渡到个体化精准治疗，从明确的病因和发病机制上解决问题。分子免疫病理学和临床医学本来就是相辅相成的，既要以分子免疫病理学来细化完善临床医学，也要从真正的临床疗效来反观分子免疫病理学的机制导向问题。希望未来对 NMOSDs 的命名可以是 AQP4-IgG+NMOSDs、AQP4-IgG-NMOSDs、MOG-IgG+NMOSDs、MOG-IgG-NMOSDs，等等。由于分子免疫病理学发展速度缓慢，开发研究耗时耗力；所以目前仍以 2015 年的临床诊断标准为准，既要实施规范化治疗也要积极开展分子靶向治疗，在实践和发展中不断完善NMOSDs 的诊断标准和治疗方案。

参 考 文 献

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

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

[3] 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: 473-477.

[4] Jurynczyk M, Geraldes R, Probert F, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis[J]. Brain, 2017, 140(3): 617-627.

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

[6] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 1019-1032.

[7] Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2012, 70(10): 807-813.

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

[9] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 280.

[10] de Sèze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a new concept[J]. Rev Neurol (Paris), 2016, 172(4-5): 256-262.

[11] Uzawa A, Mori M, Uchida T, et al. Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder patients diagnosed using new diagnostic criteria [J]. Mul Scler, 2015, 22(10): 1371-1375.

[12] Pittock SJ. Demyelinating disease: NMO spectrum disorders: clinical or molecular classification?[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(3): 129-130.

（责任编辑：冉明会）