

视神经脊髓炎研究发展史

冯凯 张星虎 许贤豪

【摘要】 19 世纪中叶对视神经脊髓炎的认识是双侧同时发病的视神经炎和脊髓炎,而后续研究则发现两侧视神经炎呈先后发病,一般相隔数周、数月甚至数年。自 2004 年水通道蛋白 4 抗体被发现以来,“视神经脊髓炎”的概念遇到挑战并被修改。因此,2007 年提出“视神经脊髓炎谱系疾病”的概念,并由此产生一系列不同命名,包括视神经脊髓型多发性硬化、视神经脊髓炎谱系疾病、视神经脊髓炎疾病谱系、视神经脊髓炎谱系、视神经脊髓炎扩展谱系等。笔者拟通过对不同时期“视神经脊髓炎”概念的回顾,对 19~21 世纪有关视神经脊髓炎研究的历史沿革进行全面复习,前瞻未来研究方向。

【关键词】 视神经脊髓炎; 水通道蛋白 4; 综述

The developmental history of study on neuromyelitis optica

FENG Kai¹, ZHANG Xing-hu², XU Xian-hao³

¹Department of Neurology, Beijing Shunyi Hospital, Beijing 101300, China

²Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

³Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Xian-hao (Email: xuxianhao99@aliyun.com)

【Abstract】 In 19th century, neuromyelitis optica (NMO) indicated optic neuritis and myelitis with simultaneous onset of both sides. Later studies proposed that the onset of right or left side optic neuritis could be separated by weeks, months even years. The revolutionary discovery of aquaporin 4 (AQP4) antibody in 2004 by Vanda A Lennon challenged and changed the old concept of NMO. The concept of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) was proposed in 2007. Since then, a series of different terms have been proposed, including opticospinal multiple sclerosis (OSMS), NMOSDs, spectrum of NMO, expanded spectrum of NMO, etc. Through a summary of different concepts of NMO, this paper will make a comprehensive review on the evolution history of NMO study from 19th to 21st century, and the prospective targets of study will also be proposed.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Aquaporin 4; Review

1844 年,意大利医生 Pescetto 首次对视神经炎伴脊髓炎的临床表现进行描述^[1];1894 年,Devic(图 1)^[2]在法国里昂召开的医学研讨会上报告了具有相似表现的病例,同年 11 月,他的学生 Gault(图 2)^[3]在博士论文中复习并分析了之前报道的 16 例患者的临床特点和病理表现。此后即将这两个部位的炎性脱髓鞘病变统称为视神经脊髓炎(NMO)或 Devic 病,病变仅限于视神经和脊髓,可同时或相隔数周发生,大多数患者预后不良^[4]。众所周知,多发

性硬化(MS)的病变性质具有异质性^[5],1930 年,Brain 对视神经脊髓炎和多发性硬化进行了系统性文献复习,经比较后得出结论:视神经脊髓炎是多发性硬化的一种亚型^[6];但持不同观点的研究者认为,视神经脊髓炎是多发性硬化的变异型^[4],尤其是亚裔多发性硬化患者以视神经和脊髓受累多见^[7]。北京协和医院的赵葆洵教授(图 3)曾参与 Kuroiwa 和 Kurland^[8]主编的《Multiple sclerosis east and west》的编著工作,其中将以视神经炎和脊髓炎为主要表现的多发性硬化明确定义为“东方型多发性硬化”,而传统以脑和脑干受累为主患者则视为“西方型多发性硬化”。

一、视神经脊髓炎

由传统的视神经脊髓炎到视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs),视神经脊髓炎的索引事件(index

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.002

作者单位:101300 北京市顺义区医院神经内科(冯凯);
100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(张星虎);
100730 卫生部北京医院神经内科(许贤豪)

通讯作者:许贤豪(Email:xuxianhao99@aliyun.com)



图1 Eugène Devic 医生(1858-1930年)^[2] 图2 Fernand Gault 医生(1873-1936年)^[3]

图3 赵葆洵教授(1918年5月-2008年5月)

Figure 1 Eugène Devic, France (1858-1930)^[2]. Figure 2 Fernand Gault, France (1873-1936)^[3]. Figure 3 Baoxun Zhao, China (May 1918-May 2008).

events)包括复发性或双侧视神经炎和纵向延伸横贯性脊髓炎(LETM),凡此两种病变共存者即为传统意义上的视神经脊髓炎^[4],为复发性炎性脱髓鞘病变,可同时累及视神经和脊髓而导致失明和瘫痪,双侧视神经炎和纵向延伸横贯性脊髓炎同时出现为其标志性改变,美国的多发性硬化患者以非洲裔为主。视神经脊髓炎自身免疫反应的攻击靶为星形胶质细胞上的水通道蛋白4(AQP4),后者即为其生物学标志物^[9]。

1. 水通道蛋白4抗体发现之前 在该蛋白发现之前,视神经脊髓炎是根据临床表现定义的,是以视神经炎和脊髓炎为特征的严重中枢神经系统炎性脱髓鞘病变。早期研究认为,凡有视神经和脊髓以外中枢神经系统受累表现者,即可排除视神经脊髓炎的诊断^[10-11]。1999年,Wingerchuk等^[11]提出诊断视神经脊髓炎的3项必要条件,即视神经炎、脊髓炎、无中枢神经系统其他部位受累临床表现。

2. 水通道蛋白4抗体发现之后 2004年,Lennon(图4)等^[12]于视神经脊髓炎患者血液标本中检测到NMO-IgG,并认为是视神经脊髓炎特异性标志物,为针对AQP4的IgG抗体,故命名为AQP4抗体或AQP4-IgG^[13]。2006年,美国Mayo医学中心的Wingerchuk等^[14]在*Neurology*上发表修订版视神经脊髓炎诊断标准,凡具备下列3项支持条件中2项者即可明确诊断:(1)存在纵向延伸横贯性脊髓炎证据,且病变 ≥ 3 个椎体节段。(2)发病时头部MRI未发现符合多发性硬化诊断标准的病变。(3)血清AQP4抗体阳性。关于脊髓病变长度,既往文献报道不尽一致,可呈短节段^[14]或2个椎体节段以上病

变^[15],但以3个椎体节段或以上受累为主^[6,14]。与Wingerchuk等^[11]1999年公布的标准相比,2006版诊断标准主要对以下3项内容进行修订:AQP4抗体作为一项支持条件;允许发病时头部存在不典型多发性硬化病变;剔除病变仅限于视神经和脊髓(约15%视神经脊髓炎患者伴视神经和脊髓以外中枢神经系统受累)^[14,16]。早期的临床研究认为,典

型的视神经脊髓炎患者头部MRI无异常表现^[11];此后的临床观察则发现,约有60%的视神经脊髓炎患者头部存在无症状性病变,而且部分患者于发病时已有头部病变,甚至是符合多发性硬化诊断标准的病变^[6,17]。

3. 视神经脊髓炎谱系疾病 自2004年Lennon等^[12]发现AQP4抗体即改变了视神经脊髓炎的传统观念。2006年,Wingerchuk等^[14]在修订版视神经脊髓炎诊断标准中指出:此项标准全凭经验,仍待临床实践进一步修订。此后,有研究发现2006版中视神经脊髓炎的定义仍存在明显不足,故于2007年将血清AQP4抗体阳性且存在视神经脊髓炎索引事件之一者,命名为视神经脊髓炎谱系疾病^[18]。

4. 后视神经脊髓炎谱系疾病时期 自2007年提出“视神经脊髓炎谱系疾病”以来,不同时期、不同作者相继提出了不同命名,反映在不同历史阶段对该病的不同认识。视神经脊髓炎谱系疾病中“disorders”为复数形式,代表多样临床-影像学表型;“disorder”为单数形式,则表示单一发病机制^[6]。无论是由系列疾病组成的谱系,还是指谱系中的不同疾病,疾病本身应该为复数,因此建议统一应用“视神经脊髓炎谱系疾病”,缩写采用“NMOSDs”而非“NMOSD”。其他命名还有视神经脊髓炎疾病谱系(spectrum of NMO disorders)^[4]和视神经脊髓炎谱系(spectrum of NMO)^[19];后者包括部分复发性、孤立性、纵向延伸横贯性脊髓炎或视神经炎,以及纵向延伸横贯性脊髓炎或视神经炎伴系统性自身免疫性疾病或伴典型的视神经脊髓炎脑部病变^[19]。受累组织可由视神经和脊髓进一步进展至大脑:大

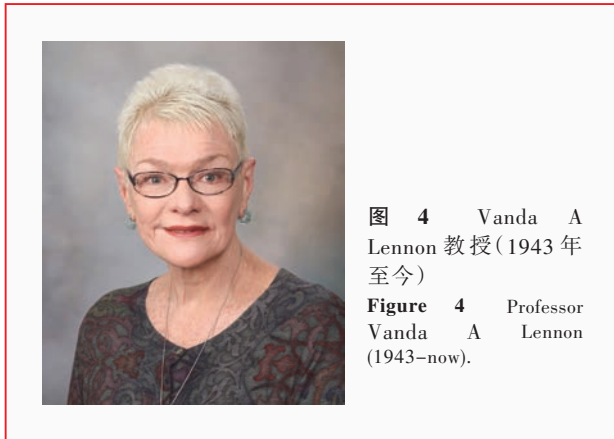


图 4 Vanda A Lennon 教授 (1943 年至今)

Figure 4 Professor Vanda A Lennon (1943–now).

多数视神经脊髓炎患者存在隐匿性无症状性脑病,其中可有典型的视神经脊髓炎表现,且血清 AQP4 抗体阳性患者脑干、下丘脑或全脑均可受累,这些病变可先于索引事件或孤立发作而不伴视神经或脊髓受累;相反,也有部分患者表现为视神经炎或纵向延伸横贯性脊髓炎,头部 MRI 可见典型的视神经脊髓炎征象,但血清 AQP4 抗体呈阴性。为了能涵盖上述所有受累部位和临床特点, Lana-Peixoto 和 Callegaro^[4] 提出“视神经脊髓炎扩展谱系 (expanded spectrum of NMO)”的概念。近一个多世纪来,大量研究致力于视神经脊髓炎与多发性硬化关系的探讨,虽然至今尚未获得肯定的结论,但目前比较一致地认为:视神经脊髓炎是独立于多发性硬化的临床单元。20 世纪 70 年代,赵葆洵^[20] 在《北京医学》撰文:视神经炎与多发性硬化之间存在连续谱系,为球后视神经炎、视神经脊髓炎……多发性硬化。因此,有研究者将东方人常见的以视神经和脊髓受累为主的多发性硬化称为视神经脊髓型多发性硬化 (OSMS)^[21], 并列入视神经脊髓炎谱系疾病^[18]。其中,部分视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 AQP4 抗体阳性,不伴视神经炎^[16] 和纵向延伸横贯性脊髓炎^[16,22], 头部 MRI 仅^[16] 或多^[6,23] 表现为大脑或脑干受累;部分患者以脑部症状首发且反复发作而不伴视神经炎和脊髓炎的表现^[18]。由此提出了“水通道蛋白病”之命名^[24]。

依据 1894 年将视神经脊髓炎仅限于视神经炎和脊髓炎的定义,直至 1999 年仍是如此,即表现为视神经炎和脊髓炎而无中枢神经系统其他部位受累证据^[11]。然而,自 2004 年发现血清 AQP4 抗体以来,2006 年 Wingerchuk 等^[14] 即在新修订的视神经脊髓炎诊断标准中补充了 AQP4 抗体项;2007 年,纳入血清 AQP4 抗体阳性且仅有视神经炎或脊髓炎表现

者,并提出了“视神经脊髓炎谱系疾病”;2011 和 2012 年,继续补充了孤立性纵向延伸横贯性脊髓炎或视神经炎伴系统性自身免疫性疾病作为诊断条件之一,同时提出了“视神经脊髓炎疾病谱系”^[4] 和“视神经脊髓炎谱系”的概念^[19];随着视神经炎或纵向延伸横贯性脊髓炎、视神经脊髓炎脑部病变及血清 AQP4 抗体阴性增补于诊断标准,2012 年又提出了“视神经脊髓炎扩展谱系”^[4]。从上述历史沿革看,中枢神经系统病变部位有所变动且累及范围呈扩大趋势,而且病变部位和血清 AQP4 抗体之组合亦发生明显变化,然而其研究方向和趋势迄今仍不明确。今后,应按照疾病的生物学标志,以及中枢神经系统不同病变部位组合的综合征,相互排列组合,综合分析,寻找规律。

二、水通道蛋白 4 抗体

NMO-IgG 即 AQP4 抗体^[25], 是与 AQP4 相结合的配体^[13], 而 AQP4 则为中枢神经系统调节内环境水平平衡的受体^[26]。

1. 检测方法 多参数间接免疫荧光法 (IFA) 可用于 AQP4 抗体的检测,具有敏感、特异、快速之特点,适用于实验室间标准化。其试剂盒内含有 5 种不同诊断底物:转染 AQP4 的人胚肾细胞 (HEK)、非转染 (HEK) 细胞,以及灵长类动物小脑、大脑和视神经组织切片。检测过程中需先确认 AQP4 特异性和非特异性荧光染色,并确定阳性结果判断标准。根据文献报道,此种方法对视神经脊髓炎的诊断灵敏度为 95%、特异度达 100%,实验室内部和实验室之间的可重复性为 100%^[27]。间接免疫荧光法为生物芯片镶嵌式试验,具有快速、敏感、特异性强等优点,并可重复用于视神经脊髓炎检测,适用于多中心临床试验所要求的实验室间标准化。

2. 诊断价值 2004 年血清 AQP4 抗体的突破性发现,使我们进一步了解了血清 AQP4 抗体阳性视神经脊髓炎的发病机制,即对传统的“视神经脊髓炎”概念提出挑战^[6],2006 版视神经脊髓炎诊断标准增补了 AQP4 抗体阳性^[14]。目前,获知 AQP4 抗体可检出不典型病例,血清高特异性 AQP4 抗体阳性不仅有助于鉴别视神经脊髓炎与多发性硬化,还可定义视神经脊髓炎谱系疾病^[18],检出视神经脊髓炎的不典型病例^[16]。有研究显示,多参数间接免疫荧光法监测视神经脊髓炎患者血清 AQP4 抗体的灵敏度为 60%~70%^[28],对伴脑部病变患者的阳性检出率为 60%~79%^[16-17,29]。血清 AQP4 抗体对脑部大的

病变和合并其他自身免疫性疾病的不典型患者亦具有诊断价值^[25]。目前认为,视神经脊髓炎主要以单灶型(monofocal forms)发病,视神经炎或脊髓炎与视神经脊髓炎具有共同的病理生理学机制。急性横贯性脊髓炎(ATM)和 AQP4 抗体阳性患者的脊髓组织活检显示,高度活动斑块性脱髓鞘(extremely active demyelination of plaques)表现为血管透明样变、增厚,病变部位 AQP4 广泛缺失、巨噬细胞弥漫性浸润,与尸检结果基本一致^[25,30]。采用多参数间接免疫荧光法检测血清 AQP4 抗体,可以发现视神经脊髓炎谱系疾病患者中枢神经系统病变之多样性和非经典表现^[16]。难治性呕吐和呃逆是血清 AQP4 抗体阳性视神经脊髓炎患者延髓受累的典型表现,预示脊髓炎存在^[6,23,31]。

3. 预后价值 血清 AQP4 抗体阳性预示视神经脊髓炎复发,亦可作为其谱系疾病的预后标志^[19];纵向延伸横贯性脊髓炎或视神经炎首次发作者则预示复发或将转变为视神经脊髓炎,约有 62.50% 血清 AQP4 抗体阳性的纵向延伸横贯性脊髓炎患者于 1 年内发生横贯性脊髓炎或视神经炎,而血清 AQP4 抗体阴性者则无复发^[14]。血清 AQP4 抗体阳性的孤立性视神经炎进展为肯定视神经脊髓炎的危险性明显增加^[22,25]。血清 AQP4 抗体检测有助于早期诊断、及时治疗,并可预防疾病进展和不良预后^[25]。由于,血清 AQP4 抗体对视神经脊髓炎具有高度特异性,该抗体阳性的视神经炎或横贯性脊髓炎均极可能进展为视神经脊髓炎,故命名为视神经脊髓炎谱系疾病^[25,30]。

4. 血清水通道蛋白 4 抗体滴度与视神经脊髓炎临床活动性和治疗反应有关 近年研究显示,血清 AQP4 抗体滴度可能与视神经脊髓炎临床活动性和治疗反应有关^[24,32],经免疫抑制剂治疗后非发作期患者血清 AQP4 抗体滴度明显下降^[32-34]。小样本病例纵向研究显示,血清 AQP4 抗体滴度低与疾病静止期相关,应用免疫抑制剂可使该抗体滴度明显下降^[33]甚至转阴,因此可根据血清 AQP4 抗体滴度变化调节免疫抑制剂之剂量或治疗时机^[35]。然而,上述研究均为小样本临床试验,尚待大样本长期随访研究加以证实^[25]。值得注意的是:视神经和脊髓这些病变区域为 AQP4 高表达部位^[16,22],AQP4 缺失不仅见于视神经脊髓炎,也可见于同心圆硬化(BCS)等。AQP4 抗体的发现有利于对视神经脊髓炎发病机制和特异性治疗措施的开发与研究。视神经脊

髓炎的免疫病理学包括 IgG 和 IgM 沉积、粒细胞浸润,提示视神经脊髓炎的发病机制与 AQP4 抗体有关^[9]。正在研制中的新药,包括水通道蛋白单抗(aquaporinab),为封闭 AQP4 抗体与 AQP4 结合的非致病性抗体阻断剂,以及西维来司他(sivelestat)和人源性抗 C5 单克隆抗体艾库组单抗(eculizumab),前者为中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、后者为补体抑制剂^[36]。有研究显示,血清 AQP4 抗体高度特异性和阳性患者可进展为视神经脊髓炎,故将其列入视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准。但仍存在以下问题:(1)此“特异性”和“可能进展”的结论仍待国际多中心长期纵向随访研究加以证实。(2)从基础免疫学观点来看,某抗体滴度升高的可能性包括特异性和非特异性两种类型,当产生特异性免疫应答反应时,与此特异性免疫应答有关的抗体滴度明显升高,但一些非特异性免疫应答的抗体滴度也会不同程度升高,即非特异性升高。因此,有时血清 AQP4 抗体滴度升高并不一定是特异性的,即不一定是视神经脊髓炎临床活动性的特异性证据。

三、目前存在的问题

1. 与其他自身免疫应答共存 (1)伴其他自身抗体:自身神经元和肌肉组织抗体可与视神经脊髓炎及其标志物 AQP4 抗体共存,约有 13% 的视神经脊髓炎患者外周血可检出肌肉乙酰胆碱受体(AChR)抗体^[19]。另外,视神经脊髓炎或视神经脊髓炎谱系疾病亦常见非特异性自身抗体,如抗核抗体(ANA)或抗干燥综合征 A 型抗体(SSA)等异常升高^[19]。(2)伴其他自身免疫性疾病:早期研究将伴系统性红斑狼疮(SLE)或干燥综合征(SS)等其他自身免疫性疾病列为视神经脊髓炎诊断的排除标准,即将视神经脊髓炎视为这些系统性自身免疫性疾病的并发症或中枢神经系统受累表现的一部分^[15]。而近年研究显示,血清 AQP4 抗体阳性的视神经脊髓炎患者可伴其他自身免疫性疾病,如甲状腺功能减退症、干燥综合征、系统性红斑狼疮、恶性贫血、溃疡性结肠炎、原发性硬化性胆管炎、风湿性关节炎、混合性结缔组织病或特发性血小板减少性紫癜(ITP)^[19]。因此认为,其他自身免疫性疾病可能是视神经脊髓炎之病因,故视神经脊髓炎应作为一种综合征^[6]。亦可见既患视神经脊髓炎又患重症肌无力的病例报道^[19]。也有学者将孤立性纵向延伸横贯性脊髓炎或视神经炎伴系统性自身免疫性疾病纳

入“视神经脊髓炎疾病谱系”^[4]和“视神经脊髓炎谱系”^[19]。(3)相伴不一定为因果关系:血清AQP4抗体阳性对视神经脊髓炎具有高度特异性;其他严重脊髓病(已证实为病毒性脊髓炎、维生素B₁₂缺乏症、结节病、肿瘤)或视神经病(缺血性或压迫性视神经炎)AQP4抗体均呈阴性^[12]。鉴于此,对于血清AQP4抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者,同时检出系统性红斑狼疮、干燥综合征、非特异性自身抗体^[19],或发现其他自身免疫性疾病,视为视神经脊髓炎共患病,而非系统性红斑狼疮、干燥综合征的血管病变或其他并发症^[37]。此时,若将视神经脊髓炎视为其他自身免疫性疾病之并发症,则不利于其发病机制和特异性诊疗策略的研究和开发。(4)并发症的可能解释:当发生免疫功能障碍时,异常免疫应答可能攻击不同的靶目标,而有不同的临床和(或)亚临床表现,当免疫攻击强度足够强、速度足够快、破坏程度足够重时,则会出现靶目标受损的临床和(或)亚临床表现,其中后者包括亚临床的细胞和体液免疫指标异常(自身抗体阳性)等^[3,7]。

2. 视神经脊髓炎名称不变 (1)有学者建议将视神经脊髓炎改为综合征;因为许多疾病均可导致视神经炎和脊髓炎,包括结缔组织病、副肿瘤综合征或感染性疾病,因此视神经脊髓炎的病因为多源性而非单源性。鉴于其病因学的异源性,Jarius和Wildeman^[6]建议,避免使用“Devic病”的名称,可为“Devic综合征”。视神经脊髓炎不应再作为疾病名称,取而代之应专用一种临床表型或综合征,以视神经炎和脊髓炎为特征^[6,11]。(2)仍沿用视神经脊髓炎的名称,但含义不同:目前已知,重症肌无力是累及神经-肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体的自身免疫性疾病,分为血清乙酰胆碱受体抗体阳性型和阴性型。在部分乙酰胆碱受体抗体阴性型重症肌无力患者血清中可检出肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体,以及肿瘤和其他自身免疫性疾病相关抗体,但其病因的异源性、不均一性并不妨碍沿用其原名——重症肌无力。视神经脊髓炎亦不例外,以沿用视神经脊髓炎为佳,含义各异;可进一步分为AQP4抗体阳性型、阴性型和其他型,以利于视神经脊髓炎的深入研究。

3. 区分水通道蛋白4抗体阳性型和阴性型视神经脊髓炎的意义 (1)有意义:Wingerchuk等^[14]主张仍采用视神经脊髓炎之诊断标准,便于与多发性硬化相鉴别,再分为AQP4抗体阳性型和阴性型,二

者临床表现和实验室指标明显不同^[6]。大多数AQP4抗体阴性型视神经脊髓炎患者寡克隆区带阴性,提示该型并非单纯多发性硬化的临床和放射学亚型^[6],部分患者可存在其他病因,如血清可检出髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体^[6,38]。(2)无意义:有学者认为,AQP4抗体阴性可能与采集血液标本时病情处于缓解期,以及免疫抑制剂如利妥昔单抗(rituximab)、硫唑嘌呤(azathioprine)、米多蒽醌(mitoxantrone)或环磷酰胺(cyclophosphamide)治疗有效的非发作期,检测方法敏感性不高有关^[6,33]。Jarius和Wildemann^[6]支持区分AQP4抗体阳性型和阴性型视神经脊髓炎有意义,因为对阳性型患者应予以B细胞及其抗体作为靶向治疗;但目前尚无证据证实阴性型患者B细胞具有致病作用^[6],此类治疗的作用机制尚不明确。

四、生物学标志与中枢神经系统病变部位之间的关系

1. 视神经脊髓炎是由水通道蛋白4抗体引起的独立性中枢神经系统炎性脱髓鞘病变有待证实 经AQP4主动免疫的动物应出现视神经脊髓炎的临床表现和实验室指标异常,包括血清AQP4抗体阳性、视神经和脊髓受累临床表现、MRI病变^[39]。向实验动物静脉注射AQP4抗体后,应导致视神经脊髓炎被动转移,以及出现视神经脊髓炎的临床表现和实验室指标异常^[39]。虽然,向小鼠脑组织注射AQP4抗体后,自然杀伤细胞可致中枢神经系统损伤;但Saadouna等^[40]的实验结果却显示,在人类视神经脊髓炎中枢神经系统损伤过程中,可能不涉及自然杀伤细胞和T细胞介导的细胞毒性作用。

2. 寻找生物学标志(水通道蛋白4抗体或其他)与不同临床类型(中枢神经系统不同部位受累及组合)之间的关系 可促进临床分型、发病机制的研究,以及特异性治疗策略的研发。

3. 水通道蛋白4抗体阴性型视神经脊髓炎患者是否存在发生病变的内因(如遗传易感因子等)

目前认为,AQP4抗体对视神经脊髓炎患者预后与转归有预测价值,但仍有待国际多中心大样本临床试验加以证实。

4. 在充分了解视神经脊髓炎发病机制的基础上开发特异性治疗措施 除应注意B细胞介导的具有共性的下游治疗,如删除B细胞、去除抗体及其细胞因子、针对补体措施等,还需关注视神经脊髓炎特异性上游治疗措施,如保护AQP4。

五、总结

AQP4 抗体阳性型视神经脊髓炎主要累及中枢神经系统 AQP4, 是由 AQP4 抗体介导、补体参与的中枢神经系统自身免疫性炎性脱髓鞘疾病。可将视神经脊髓炎之研究发展史概括为: (1) 已明确 AQP4 抗体的意义, 确有实验证实 AQP4 抗体和补体具有致病性, 并且针对 B 细胞及其抗体和补体的治疗有效。(2) 承认 AQP4 抗体阳性型视神经脊髓炎的存在。(3) 提醒临床医师, 视神经脊髓炎尚有许多问题未解决, 仍需继续努力。

参 考 文 献

- [1] Jarius S, Wildemann B. 'Noleomielite' accompanied by acute amaurosis (1844): an early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*, 2012, 313(1/2):182-184.
- [2] Devic E. Myélite aiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)*, 1894, 8:1033-1034.
- [3] Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Lyon: Faculté de Médecine et de Pharmacie, 1894.
- [4] Lana - Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70:807-813.
- [5] Sato F, Martinez NE, Omura S, Tsunoda I. Heterogeneity versus homogeneity of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7:165-167.
- [6] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:8.
- [7] Kuroiwa Y, Hung TP, Landsborough D, Park CS, Singhal BS. Multiple sclerosis in Asia. *Neurology*, 1977, 27:188-192.
- [8] Kuroiwa Y, Kurland LT. Multiple sclerosis east and west. Fukuoka: Kyushu University Press, 1982.
- [9] Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody - mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int*, 2012: ID460825.
- [10] Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol*, 2002, 22:105-122.
- [11] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999, 53:1107-1114.
- [12] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [13] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal MS binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 2005, 202:473-477.
- [14] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [15] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008, 14:1157-1174.
- [16] Sato D, Fujihara K. Atypical presentations of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69:824-828.
- [17] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2006, 63:390-396.
- [18] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [19] Kim W, Kim SY, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol*, 2011, 7:115-127.
- [20] Zhao BX. The classification, pathogenesis and correlation of inflammatory demyelinating disorders. *Beijing Yi Xue*, 1979, 1: 59-61. [赵葆洵. 炎性脱髓鞘疾病的分类、发病机制和相互间的关系. *北京医学*, 1979, 1:59-61.]
- [21] Kira J. Neuromyelitis optica and Asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1142:58-71.
- [22] Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO - IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*, 2008, 70:2197-2200.
- [23] Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:1075-1078.
- [24] Tanaka A, Yoshida T, Yamada T, Isayama R, Fujiwara Y, Shiga K, Yamada K, Tanaka K, Nakagawa M. A case of cerebral aquaporinopathy. *Mult Scler*, 2010, 16:1252-1254.
- [25] Marignier R, Giraudon P, Vukusic S, Confavreux C, Honnorat J. Anti-aquaporin - 4 antibodies in Devic's neuromyelitis optica: therapeutic implications. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010, 3:311-321.
- [26] Amiry-Moghaddam M, Otsuka T, Hurn PD, Traystman RJ, Haug FM, Froehner SC, Adams ME, Neely JD, Agre P, Ottersen OP, Bhardwaj A. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end - feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:2106-2111.
- [27] Granieri L, Marnetto F, Valentino P, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, Sola P, Capobianco M, Jarius S, Bertolotto A. Evaluation of a multiparametric immunofluorescence assay for standardization of neuromyelitis optica serology. *PLoS One*, 2012, 7:E38896.
- [28] Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, Gheraldes R, Vale T, Jacob A, Palace J, Maxwell S, Beeson D, Vincent A. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*, 2008, 65:913-919.
- [29] Kim W, Park MS, Lee SH, Kim SH, Jung IJ, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Kim HJ. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin - 4 autoimmunity. *Mult Scler*, 2010, 16:1229-1236.
- [30] Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, Yokoseki A, Arakawa M, Hasegawa A, Ito T, Kojima N, Koike R, Tanaka K, Kosaka T, Tan CF, Kakita A, Okamoto K, Tsujita M, Sakimua K, Takahashi H, Nishizawa M. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology*, 2009, 73:1628-1637.
- [31] Apiwatanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, McKeon A, Carpenter AF, Miller GM, Pittock SJ. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*, 2010, 68:757-761.
- [32] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the

- pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*, 2007, 130:1235-1243.
- [33] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*, 2008, 131(Pt 11):3072-3080.
- [34] Sato D, Callegaro D, Lana -Peixoto MA, Fujihara K; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70:59-66.
- [35] Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Umhauer M, Batra N, Munschauer F, Zivadnov R, Ramanathan M. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2008, 14:1061-1067.
- [36] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2012, 11:535-544.
- [37] Xu XH. Myasthenia gravis//Xu XH. Neuroimmunology. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 2000: 100-155.[许贤豪.重症肌无力//许贤豪.神经免疫学.武汉:湖北科学技术出版社, 2000: 100-155.]
- [38] Rostásy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, Blaschek A, Korenke C, Pritsch M, Pohl D, Maier O, Kuchukhidze G, Brunner - Krainz M, Berger T, Reindl M. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2012, 19:1052-1059.
- [39] Xu XH. Hot spots and challenges of multiple sclerosis and related disorders. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:77-78.[许贤豪.多发性硬化及相关疾病的若干热点和挑战.中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20:77-78.]
- [40] Saadouna S, Bridges LR, Verkman AS, Papadopoulos MC. Paucity of natural killer and cytotoxic T cells in human neuromyelitis optica lesions. *Neuroreport*, 2012, 23:1044-1047. (收稿日期:2014-08-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 复发性视神经炎 recurrent optic neuritis(rON)
 复发性纵向延伸横贯性脊髓炎
 recurrent longitudinally extensive transverse myelitis (rLETM)
 复合重复放电 complex repetitive discharge(CRD)
 复合肌肉动作电位
 compound muscle action potential(CMAP)
 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
 leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
 钆-二乙三胺五醋酸
 Gadolinium-diethylene triamine pentetic acid(Gd-DTPA)
 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
 干扰素- γ 诱导蛋白-10 IFN- γ inducible protein-10(IP-10)
 干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)
 谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)
 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)
 国际标准化比值 international normalized ratio(INR)
 核糖核蛋白 ribonucleoprotein(RNP)
 核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
 活化部分凝血活酶时间
 activated partial thromboplastin time(APTT)
 获得性免疫缺陷综合征
 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
 获得性神经性肌强直 acquired neuromyotonia(aNMT)
 霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma(HL)
 肌肉特异性受体酪氨酸激酶
 muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)
 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
 Lambert-Eaton肌无力综合征
 Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)
 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
 急性播散性脑脊髓炎
 acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
 急性横贯性脊髓炎 acute transverse myelitis(ATM)
 急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病
 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)
 急性运动感觉轴索性神经病
 acute motor-sensory axonal neuropathy(AMSAN)
 急性运动轴索型神经病
 acute motor axonal neuropathy(AMAN)
 疾病修正治疗 disease modifying therapy(DMT)
 继发进展型多发性硬化
 secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
 家族性偏瘫性偏头痛 familial hemiplegic migraine(FHM)
 N-甲基-D-天冬氨酸受体
 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)
 甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)
 间接免疫荧光法 indirect immunofluorescence assay(IFA)
 健康相关生活质量 health-related quality of life(HRQoL)
 健康质量量表 Quality of Well-Being Scale(QWBS)
 僵人综合征 stiffman syndrome(SPS)
 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
 接触蛋白相关蛋白-2
 contactin-associated protein 2(Caspr2)
 结蛋白 desmin(Des)