

多发性硬化的临床诊断

张星虎

【摘要】 多发性硬化是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。目前病因未阐明,发病机制与自身免疫性反应有关。临床表现的显著特点为时间多发性(多次发作)和空间多发性(多个病变部位)。常用辅助检查手段包括头部或脊髓 MRI、脑脊液免疫学、诱发电位等。最新的诊断标准为 2010 年 McDonald 标准。目前认为,多发性硬化与视神经脊髓炎在临床、病理、影像等方面不同,由于该病临床表现的多样性及缺乏特异性生物学诊断指标,其诊断仍然是临床医师面临的最大难题之一。

【关键词】 多发性硬化; 视神经脊髓炎; 诊断; 鉴别; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.005

Clinical diagnosis of multiple sclerosis

ZHANG Xing-hu

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
(Email: xhzhtiantan@hotmail.com)

【Abstract】 Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease in central nervous system. The etiology is still unknown. The pathogenesis may be related to autoimmune response. Clinical features are dissemination in time (multiple attacks) and dissemination in space (multifocal episode). The common used examinations including brain or spinal MRI, CSF analysis and evoked potentials. The latest diagnostic criteria is McDonald criteria published in 2010. It is now accepted that neuromyelitis optica (NMO) is different from MS in clinical, pathology, imaging and so on. Due to the diversity in clinical manifestation and the lack of specific biological parameters, the diagnosis of multiple sclerosis is still challenging.

【Key words】 Multiple sclerosis; Neuromyelitis optica; Diagnosis; Diagnosis, differential; Review

多发性硬化(MS)是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。目前病因尚未阐明,发病机制与自身免疫反应有关。临床表现的显著特点为时间多发性(多次发作)和空间多发性(多个病变部位)。尽管近年来神经影像学诊断技术的发展和临床医师对多发性硬化的认识水平逐渐加深,使多发性硬化诊断的准确性明显提高,但是由于该病临床表现的多样性及缺乏特异性生物学检测指标,其诊断仍然是临床医师所面临的最大难题。多发性硬化的诊断过程中特别强调排除其他疾病。

一、多发性硬化的临床表现

呈急性或亚急性发病,临床表现取决于中枢神经系统受累部位,主要表现为视力下降(单眼或双

眼)、复视、共济失调、肢体麻木无力、大小便障碍等。由于以白质受累为主,主要造成神经纤维传导障碍,极少出现灰质或核团受累表现,如癫痫、失语、智能减退等;而在疾病晚期可以伴有情感或认知功能障碍。

二、多发性硬化的辅助检查

多发性硬化的辅助检查包括三方面:支持诊断检查、排他性诊断检查及治疗评价相关检查。支持诊断检查包括头部或脊髓 MRI,诱发电位(视觉诱发电位、脑干诱发电位、体感诱发电位),脑脊液免疫学检查[寡克隆区带(OB)或 24 h 鞘内 IgG 合成率]等。排他性诊断检查有多种,主要强调与视神经脊髓炎(NMO)相关的抗水通道蛋白(AQP4)抗体检测,以及系统性自身免疫性疾病如干燥综合征、白塞病或系统性红斑狼疮等相关性自身抗体的检测。由于多发性硬化患者多采用干扰素-β、单克隆

抗体、免疫抑制剂等药物治疗,而这些治疗均会产生许多药物不良反应且疗程较长,因此监测治疗过程中的不良反应至关重要,常用监测指标包括血常规、血液肝肾功能试验等。

1. MRI 检查 MRI 对多发性硬化的诊断具有重要价值,不仅可以辅助诊断,同时也有助于了解病灶活动性,是新药临床试验的重要评价指标。多发性硬化的典型 MRI 表现: T₂WI 扫描病灶 > 3 mm,呈圆形或椭圆形,分布于近皮质、天幕下、脑室周围,多发高信号病灶;部分病灶可明显强化,呈环形或半环形。其非典型病灶如肿瘤样脱髓鞘。2003 年,美国神经病学学会(AAN)指南公布的可疑多发性硬化的 MRI 诊断标准^[1]: (1) 强有力的证据支持。基于一致的 I、II 及 III 级证据,临床孤立综合征(CIS)患者 T₂WI 显示 > 3 个白质病灶,是未来 7~10 年进展为临床确诊多发性硬化(CDMS)的极为敏感的预测指标(> 80%, A 级推荐); ≤ 3 个(1~3 个)白质病灶也可能对未来进展为多发性硬化具有同样的预测价值,但需进一步论证;临床孤立综合征发病后(及基线 MRI 评价后)3 个月以上出现新的 T₂WI 病灶或强化病灶,对以后进展为 CDMS 具有高度预测价值(A 级推荐);具有以上 MRI 表现的临床孤立综合征患者,诊断为其他疾病而非多发性硬化的可能性较小(A 级推荐)。(2) 良好证据支持。基线 MRI 检查发现 > 2 个强化病灶,对未来进展为 CDMS 具有较高预测价值(B 级推荐)。(3) 证据不足以支持。从已有的证据中难以确定 MRI 特征对诊断原发进展型多发性硬化(PPMS)有帮助(U 级推荐)。

2. 诱发电位 诱发电位也是多发性硬化常用的检查方法,可以发现亚临床病灶。2002 年,美国神经病学学会指南公布的诱发电位诊断标准^[2]: (1) 视觉诱发电位(VEP)检查很可能对发现患者进展为 CDMS 的危险性增加有帮助(指南, II 级)。(2) 体感诱发电位(SEP)检查可能对发现患者进展为 CDMS 的危险性增加有帮助(选择, II 级)。(3) 目前的证据尚不能推荐脑干听觉诱发电位(BAEP)作为判断患者进展为 CDMS 的危险性增加的有用的检查方法(指南, II 级)。

3. 脑脊液检查 脑脊液检查有助于多发性硬化的诊断与鉴别诊断。一般多发性硬化患者脑脊液白细胞计数 < 50 × 10⁶/L, 蛋白定量 < 1000 mg/L, 寡克隆区带可以阳性, 24 h 鞘内 IgG 合成率增加。值得注意的是,寡克隆区带阳性并非多发性硬化的特

异性指标,其他慢性感染也可出现阳性,但对临床高度怀疑多发性硬化的患者,寡克隆区带阳性更支持诊断。然而,发生于亚洲的视神经脊髓炎寡克隆区带阳性率较低。

三、多发性硬化的诊断标准

早在 20 世纪 60~70 年代即已制定了多发性硬化的诊断标准,其中包括 Schumacher、McAlpine、Rose 等主要基于临床表现的标准,但均缺乏影像学 and 实验室依据,容易将其他疾病误诊为多发性硬化;至 80 年代,随着影像学诊断技术和脑脊液免疫学检测指标,如寡克隆区带等的临床应用,使多发性硬化的诊断标准不断完善。

1. Poser 诊断标准(1983) Poser 诊断标准^[3]将多发性硬化的诊断分为 4 种情况,分别为临床确定、实验室确定、临床可能、实验室可能,同时引入了诱发电位、脑脊液免疫学指标作为重要的诊断依据,应用十分广泛。但是在亚洲地区,寡克隆区带阳性检出率较低,对实验室确定和实验室可能的诊断帮助不大。

在上述诊断标准中,临床证据系指出现神经系统症状与体征,可有客观证据亦可无客观证据,可完全是患者的主观感觉或在病史中所提供,也可为经医师检查发现的阳性体征;神经系统检查提供的客观体征,可提示中枢神经系统(大脑、脑干、小脑、视神经、脊髓)存在 ≥ 1 个受损部位;两项临床证据中,其中 1 项可用病史来代替,足以提示多发性硬化的 1 个典型病变部位,且无其他疾病可以解释(如 Lhermitte 征、手失用、视神经炎、短暂性轻截瘫、典型复视、肢体麻木);病变的亚临床证据系指通过各项检查发现的中枢神经系统病变,包括诱发电位、影像学检查等。对于发作次数的判断(时间),2 次发作间隔需 > 1 个月,每次发作历时须 > 24 h。对于病灶多发性的判定(空间)是指症状与体征不能用单一的病灶解释,如同时发生双侧视神经炎或双眼于 < 15 d 先后受累,视为单一病灶,唯有中枢神经系统(大脑、脑干、小脑、视神经、脊髓)明确存在不同部位损害,才能认为存在 > 2 个病灶。标准中的实验室证据系指脑脊液寡克隆区带阳性或鞘内 IgG 合成率升高。其他检查均属于临床检查的附加部分。

2. McDonald 诊断标准(2001)^[4] 该项诊断标准分为确诊多发性硬化(完全符合标准,其他疾病不能更好的解释临床表现)、可能多发性硬化(不完全符合标准,临床表现怀疑多发性硬化)及非多发

性硬化(在随访和评价过程中发现其他能更好解释临床表现的疾病诊断)。其特点是突出了 MRI 在多发硬化诊断中的作用,特别是 MRI 病灶在时间及空间上的多发性,对于多发硬化的早期诊断更有价值,为尽早应用疾病修正治疗(DMT)提供了充分的证据,而且特别提出了原发进展型多发硬化的诊断。但是该项诊断标准定义的脑组织病灶的数目值得商榷,所定义的脊髓病灶长度 < 3 个椎体节段与亚洲人群不完全相符(表 1)。

与 Poser 标准相似,McDonald 标准将发作定义为具有多发硬化所见的神经功能障碍,临床表现包括主观描述或客观体征,持续 ≥ 24 h,应排除假性发作或单次发作性表现;两次发作间隙 > 30 d。MRI 的空间多发性,须具备以下 4 项标准中的 3 项:(1)1 个强化病灶或 9 个长 T₂WI 信号病灶(若无强化病灶)。(2)> 1 个幕下病灶。(3)> 1 个邻近皮质病灶。(4)> 3 个脑室旁病灶(1 个脊髓病灶等于 1 个脑组织病灶)。MRI 病灶的时间多发性证据:(1)临床发作后 ≥ 3 个月行 MRI 检查,在与临床发作病灶不同的部位发现强化病灶;或(2)临床发作后 3 个月检查未发现强化病灶,再过 3 个月复查显示强化病灶或新发现的 T₂WI 病灶。对表现为 > 2 次发作、> 2 个临床病灶的患者,在诊断多发硬化时,也应注意结合 MRI、脑脊液、视觉诱发电位结果,如果上述检查均无异常,诊断应谨慎,需排除其他疾病。

3. McDonald 诊断标准(2005)^[5] 该项标准对 2001 年颁布的 McDonald 标准进行了修订:首先,对 MRI 所显示的脊髓病灶和天幕下病灶视为具有同等诊断价值的证据,1 个脊髓强化病灶等同于 1 个脑组织强化病灶,1 个脊髓 T₂WI 病灶可代替 1 个脑组织病灶;其次,对于 MRI 时间多发性的证据,为临床发作 30 d 后出现新的 T₂WI 病灶;其三,病灶大小须 > 3 mm;最后,脑脊液指标阳性不再作为原发进展型多发硬化必不可少的条件(表 2)。

4. McDonald 诊断标准(2010)^[6] 2010 年修订的 McDonald 诊断标准能够较为快速的诊断多发硬化,与过去的标准相比其敏感性及特异性相同,但诊断过程简化,要求 MRI 检查次数减少(取消了 MRI 检查时间间隔的限制),对 MRI 时间及空间多发性的标准也进行了修改(表 3)。

四、多发硬化与视神经脊髓炎的关系

视神经脊髓炎最早是由 Devic 于 1894 年提出,系指双侧视神经炎和脊髓炎在短期内相继发生的

表 1 McDonald 诊断标准(2001 年)^[4]
Table 1. McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis (2001)^[4]

临床表现	所需的附加证据
1. ≥ 2 次发作(复发) 2. ≥ 2 个临床病灶	无需附加证据,临床证据充分 (可有附加证据但必须与 MS 相一致)
1. ≥ 2 次发作(复发) 2. 1 个临床病灶	1. MRI 显示病灶在空间上呈多发性或 2. 1 项脑脊液指标阳性及 ≥ 2 个符合 MS 的 MRI 病灶或 3. 累及不同部位的再次临床发作
1. 1 次发作 2. ≥ 2 个客观临床病灶	1. MRI 显示病灶在时间上呈多发性或 2. 第 2 次临床发作
1. 1 次发作 2. 1 个客观临床病灶(单一症状)	1. MRI 显示病灶在时间上及空间上呈多发性或 2. 1 项脑脊液指标阳性及 ≥ 2 个符合 MS 的 MRI 病灶或 3. 第 2 次临床发作
提示 MS 呈隐袭进展的神经功能障碍(原发进展型 MS)	1. 脑脊液检查阳性及 2. 病灶在空间上呈多发性;MRI 显示 ≥ 9 个 T ₂ WI 脑组织病灶,或 ≥ 2 个脊髓病灶,或 4~8 个脑组织病灶及 1 个脊髓病灶,或 1 项脑脊液指标阳性及 ≥ 2 个符合 MS 的 MRI 病灶,或 4~8 个脑组织病灶及 VEP 阳性,或 < 4 个脑组织病灶、1 个脊髓病灶和 VEP 阳性及 3. MRI 显示病灶在时间上呈多发性或 4. 病情持续进展 > 1 年

注:MS,多发硬化;VEP,视觉诱发电位

表 2 McDonald 诊断标准(2005 年)^[5]
Table 2. The 2005 revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis^[5]

临床表现	附加证据		MS 诊断
	空间多发	时间多发	
发作 ≥ 2 次	≥ 2 个 不需要	不需要	是
≥ 2 次	1 个 MRI 显示病灶呈空间多发性,或 ≥ 2 个与 MS 临床表现一致的 MRI 病变及脑脊液检测 OB 阳性,或下一次不同部位的发作	不需要	是
1 次	≥ 2 个 不需要	MRI 显示时间多发,或下一次临床发作	是
1 次	1 个 MRI 显示病灶呈空间多发性,或 ≥ 2 个与 MS 临床表现一致的 MRI 病变及脑脊液检测 OB 阳性	MRI 显示时间多发,或下一次临床发作	是
PPMS(隐袭神经疾病进展提示 MS)	1 年疾病进展(回顾性或前瞻性决定),以及具备 > 2 项的以下证据:(1)头部 MRI 阳性:9 个 T ₂ WI 病灶或 > 4 个 T ₂ WI 病灶并 VEP 阳性。(2)脊髓 MRI 阳性:2 个 T ₂ WI 病灶。(3)脑脊液阳性		是

注:PPMS,原发进展型多发硬化;MS,多发硬化;OB,寡克隆区带;VEP,视觉诱发电位

单相性疾病。对视神经脊髓炎是独特的脱髓鞘疾病还是多发硬化的一种亚型一直存在争议。日本学者曾提出视神经-脊髓型多发硬化(OSMS)的概念,但西方学者仍认为视神经脊髓炎应独立于经典的多发硬化。Wingerchuk 等^[7]于 1999 年提出了视神经脊髓炎的诊断标准,分为必要条件和支持条件。必要条件:视神经炎,急性脊髓炎,除视神经和脊髓以外的中枢神经系统无受累的证据;支持条

表 3 McDonald 诊断标准(2010 年)^[6]

Table 3. The 2010 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis^[6]

临床表现	诊断 MS 必需的进一步证据
2 次临床发作 ^a 2 个病灶的客观临床证据或 1 个病灶的客观临床证据并有 1 次先前发作的合理证据 ^b	无 ^c
2 次临床发作 ^a 1 个病灶的客观临床证据	空间的多发性需具备以下 2 项中任何一项:(1)MS 的 4 个 CNS 典型病灶区域(脑室旁、近皮质、幕下和脊髓) ^d 中至少 2 个区域有 1 个 T ₂ WI 病灶。(2)等待累及 CNS 不同部位的再次临床发作 ^a
1 次临床发作 ^a 2 个病灶的客观临床证据	时间多发性需具备以下 3 项中任何一项:(1)任何时间 MRI 检查同时存在无症状强化和非强化病灶。(2)MRI 随访显示新发 T ₂ WI 病灶和(或)强化病灶,无论与基线 MRI 扫描间隔时间长短。(3)等待再次临床发作 ^a
1 次临床发作 ^a 1 个病灶的客观临床证据(临床孤立综合征)	空间多发性需具备以下 2 项中任何一项:(1)MS 的 4 个 CNS 典型病灶区域(脑室旁、近皮质、幕下和脊髓) ^d 中至少 2 个区域有 ≥ 1 个 T ₂ WI 病灶。(2)等待累及 CNS 不同部位的再次临床发作 ^a 时间的多发性需符合以下 3 项中任何一项:(1)任何时间 MRI 检查同时存在无症状强化和非强化病灶。(2)随访 MRI 显示新发 T ₂ WI 病灶和(或)强化病灶,无论与基线 MRI 扫描的间隔时间长短。(3)等待再次临床发作 ^a
提示 MS 的隐袭进展性神经功能障碍 (PPMS)	回顾性或前瞻性调查表明疾病进展持续 1 年,并具备以下 3 项中的 2 项 ^e :(1)MS 特征病灶区域(脑室旁、近皮质或幕下)显示 ≥ 1 个 T ₂ WI 病灶,以证明脑内病灶的空间多发性。(2)脊髓内显示 ≥ 2 个 T ₂ WI 病灶,以证明脊髓病灶的空间多发性。(3)脑脊液等电聚焦电泳证据表明存在 OB 和(或)IgG 指数增高

注:PPMS,原发进展型多发性硬化;MS,多发性硬化;CNS,中枢神经系统;OB,寡克隆区带。

^a一次发作(复发、恶化)被定义为:(1)具有中枢神经系统急性炎性脱髓鞘病变特征的当前或既往事件。(2)由患者主观叙述或客观检查发现。(3)症状持续 ≥ 24 h。(4)无发热或感染征象。临床发作需由同期的客观检查所证实,即使在缺乏中枢神经系统客观证据时,某些具有多发性硬化典型症状和进展的既往事件亦可为先前的脱髓鞘病变提供合理支持。患者主观叙述的发作性症状(既往或当前)应持续 ≥ 24 h 的多次发作。确诊多发性硬化前需确定:(1) ≥ 有 1 次发作必须由客观检查证实。(2)既往有视觉障碍的患者视觉诱发电位阳性。或(3)MRI 检查发现与既往神经系统症状相符的中枢神经系统存在脱髓鞘改变。

^b根据两次发作的客观证据所做出的临床诊断最为可靠。在缺乏神经系统受累的客观证据时,对 1 次先前发作的合理证据包括:(1)具有炎性脱髓鞘病变典型症状和进展的既往事件。(2) ≥ 有 1 次被客观证据支持的临床发作。

^c无需进一步证据,但仍需借助影像学资料并依据上述诊断标准做出多发性硬化的相关诊断。当影像学或其他检查(如脑脊液)结果呈阴性时,应慎重诊断多发性硬化或考虑其他可能的诊断。诊断多发性硬化前必须满足:(1)所有临床表现无其他更合理的解释。(2)有支持多发性硬化的客观证据。

^dMRI 检查无需出现强化病灶。对有脊髓炎或脑干综合征的患者,其责任病灶不在多发性硬化病灶数统计之列

件:(1)主要条件。①发作时头部 MRI 阴性。②脊髓 MRI 病灶长度 > 3 个椎体节段。③脑脊液白细胞计数 > 50 × 10⁶/L 或中性粒细胞 > 5 × 10⁶/L。(2)次要

条件:①双侧视神经炎。②严重视神经炎,至少单眼视力 < 20/200。③至少 > 1 个肢体存在严重的与发作相关的无力(肌力 ≤ 2 级)。

Misu 等^[8]2002 年提出的视神经脊髓炎诊断标准为:临床上选择性累及脊髓和视神经;随访 > 5 年重复 MRI 检查未发现视神经和脊髓之外的病变。

近年来,对视神经脊髓炎又有了一些新的认识。首先,视神经脊髓炎也可以出现视神经和脊髓以外的其他中枢神经系统受累,包括脑干、小脑、大脑半球等,但不满足多发性硬化的 MRI 标准^[9]。NMO-IgG 已被证实是视神经脊髓炎较为特异性的一项免疫学标志物^[10],因此,Wingerchuk 等^[11]于 2006 年修订了视神经脊髓炎的诊断标准,分为必要条件和支助条件。必要条件:视神经炎,急性脊髓炎;支助条件:脊髓 MRI 异常延伸 > 3 个椎体节段,头部 MRI 不符合多发性硬化的诊断标准,NMO-IgG 血清学检测呈阳性。2007 年,Wingerchuk 等^[12]又在视神经脊髓炎的基础上提出了视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)的概念,所包括的疾病有复发性脊髓炎(MRI 病灶 ≥ 3 个脊椎节段)、复发性视神经炎、伴系统性自身免疫性疾病的视神经炎或脊髓炎、伴脑组织病灶(下丘脑、胼胝体、脑室旁或脑干)的视神经炎或脊髓炎。

五、关于临床孤立综合征

临床孤立综合征概念的提出与近年疾病修正治疗的应用密切相关。经研究显示,对临床孤立综合征患者早期应用疾病修正治疗可明显降低临床孤立综合征转变为临床确诊多发性硬化的发生率,从而改善预后^[13-14]。

临床孤立综合征系指首次因中枢神经系统炎性脱髓鞘事件而导致的一组临床综合征,临床上既可表现为孤立的视神经炎、脑干脑炎、脊髓炎,亦可出现多部位同时受累的复合临床表现。其病灶特点表现为时间上的孤立,且临床症状持续 > 24 h。据流行病学资料显示,半数以上的临床孤立综合征患者最终进展为多发性硬化^[15]。进展为多发性硬化的高危因素,包括运动系统受累、MRI 显示颅内多发病灶、脑脊液指标阳性^[15-16]。预后良好者表现为视神经炎、仅有感觉症状、MRI 正常等^[15]。

六、鉴别诊断

多发性硬化应注意与以下疾病相鉴别^[17]:炎性疾病(系统性红斑狼疮、干燥综合征、结节性多动脉炎、白塞病、原发性中枢神经系统血管炎、副肿瘤性

脑脊髓炎);血管性疾病[大动脉狭窄、线粒体脑病、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)];肉芽肿性疾病(结节病、Wegener 肉芽肿、淋巴瘤样肉芽肿病);感染性疾病(病毒性脑炎、神经 Lyme 病、艾滋病、人 T 细胞白血病病毒 I 型感染、神经梅毒、进行性多灶性白质脑病、Whipple 病、亚急性硬化性全脑炎);遗传性疾病(肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、脊髓小脑性共济失调、遗传性痉挛性截瘫);营养缺乏性疾病(亚急性联合变性、叶酸缺乏);非器质性疾病(癔病、抑郁、神经症);以及其他疾病(Arnold-Chiari 畸形、脊髓肿瘤、血管畸形)。

七、多发性硬化诊断中应注意的问题

多发性硬化诊断应强调:(1)脑组织病灶的数目是观察的一个方面,更重要的是观察病变的分布、病灶的活动性及病灶特点,如病灶有时间上或空间上多发性且不能用其他病因来解释,则应重点观察近皮质、脑室旁、幕下和胼胝体病灶。(2)脑脊液 OB-24 IgG 合成率应统一检测方法,实现检测方法标准化,使各组间的资料具有可比性。(3)为了排除其他疾病,应根据患者发病特点拟定不同的辅助检查项目,包括自身抗体、抗中性白细胞胞质抗体(ANCA)、类风湿因子(RF)、链球菌溶血素 O 试验、血管紧张素转换酶(ACE)、红细胞沉降率(ESR)、特殊感染检查项目[人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)]、脑血管病相关检查(经颅多普勒超声、血脂、血糖、血管 B 型超声、脑血管造影)等。(4)为了及早进行疾病修正治疗,可以采用国外的临床孤立综合征诊断标准,但必须对其内涵进行限定。

参 考 文 献

- [1] Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2003, 61:602-611.
- [2] Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 2002, 58:169-178.
- [3] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983, 13:227-231.
- [4] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50:121-127.
- [5] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005, 58:840-846.
- [6] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69:292-302.
- [7] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999, 53:1107-1114.
- [8] Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain*, 2002, 125(Pt 11):2460-2468.
- [9] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2006, 63:390-396.
- [10] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [11] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [12] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [13] Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006, 67:1242-1249.
- [14] Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009, 374:1503-1511.
- [15] Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol*, 2005, 4:281-288.
- [16] Ignacio RJ, Lilitana P, Edgardo C. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol*, 2010, 257:1188-1191.
- [17] Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*, 2007, 13:57-72.

(收稿日期:2011-12-28)