

# 视神经脊髓炎谱系疾病研究进展:中国学者海外报道

闻洁曦 郝洪军 高枫 黄一宁

**【摘要】** 视神经脊髓炎是中枢神经系统炎症性脱髓鞘性疾病,特征性临床表现为严重的视神经炎和横贯性脊髓炎。随着其特异性抗体 NMO-IgG 的发现,“视神经脊髓炎”的定义发生巨大变化,此后又提出“视神经脊髓炎谱系疾病”的概念。近年来,我国学者关于视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的研究日益增多。本文拟就 2010 年以来我国学者在国外杂志发表的关于视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的发病机制、NMO-IgG 与疾病关系、诊断与治疗、基因检测等方面进行简要综述。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 水通道蛋白 4; 中国; 综述

## Research progress of neuromyelitis optica spectrum disorders: Chinese scholars' reports published abroad

WEN Jie-xi, HAO Hong-jun, GAO Feng, HUANG Yi-ning

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: GAO Feng (Email: gaofh2011@126.com)

**【Abstract】** Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory demyelinating disease of central nervous system (CNS), characterized by severe optic neuritis (ON) and transverse myelitis (TM). Since the discovery of NMO-immunoglobulin G (NMO-IgG), the definition of NMO has been changed greatly. Later, the concept of "neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs)" has been proposed. In recent years, more and more researches done by Chinese researchers were published on international journals. This review will focus on the work about NMO/NMOSDs done by Chinese researchers since 2010, in fields including the pathogenesis, relation between NMO-IgG and NMO/NMOSDs, diagnosis, treatment and gene detection.

**【Key words】** Neuromyelitis optica; Aquaporin 4; China; Review

视神经脊髓炎(NMO)是中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病,临床特征性表现为严重的视神经炎和横贯性脊髓炎。随着视神经脊髓炎特异性抗体 NMO-IgG,即抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体的发现,“视神经脊髓炎”的定义发生巨大变化。2007 年, Wingerchuk 等<sup>[1]</sup>提出“视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)”的概念,包括明确的视神经脊髓炎、单发性或复发性纵向延伸横贯性脊髓炎(LETM)、单发性或复发性视神经炎(ON)、脑干综合征或下丘脑综合征等。2015 年,国际视神经脊髓炎诊断小组(IPND)制定新的视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准,取消“视神经脊髓炎”定义并将其归入视神经脊髓炎谱系疾病范畴<sup>[2]</sup>。近年来,我国学者对中枢神经系统免疫性疾病的研究逐渐增多,国内多所医院和

神经病学研究所收集大量视神经脊髓炎谱系疾病的临床资料,从发病机制、NMO-IgG 与疾病关系、诊断与治疗、基因检测等多方面进行研究。本文拟简要综述 2010 年以来我国学者在国外杂志发表的关于视神经脊髓炎谱系疾病的研究,并采用“视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病”表述方式,2015 年以前的研究仍采用“视神经脊髓炎”表述方式。

### 一、视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病免疫学机制研究

随着 NMO-IgG 的发现,对视神经脊髓炎谱系疾病免疫学机制的研究逐渐增多。B 淋巴细胞免疫调节功能在视神经脊髓炎患者中明显受损,尤其是合并 NMO-IgG 阳性的患者。视神经脊髓炎患者脑脊液 B 细胞激活因子(BAFF)和趋化因子 CXCL13 水平升高提示鞘内 B 淋巴细胞募集和激活,而多发性硬化(MS)患者以外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)比例增加为特征,故从免疫学机制上证实二者是相对独立的疾病<sup>[3]</sup>。滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)参与多种自

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.003

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:高枫(Email:gaofh2011@126.com)

身免疫性疾病的发病过程, 研究显示, 视神经脊髓炎谱系疾病患者 Tfh 细胞计数高于多发性硬化患者和正常对照者, 视神经脊髓炎谱系疾病复发期 Tfh 细胞比例高于缓解期, 经甲泼尼龙治疗后 Tfh 细胞比例显著下降<sup>[4]</sup>, 表明 Tfh 细胞与视神经脊髓炎谱系疾病的活动性密切相关。

2013 年, 安徽医科大学第一附属医院关于细胞因子的研究揭示视神经脊髓炎免疫介导的慢性炎症反应机制<sup>[5]</sup>。该项研究旨在探讨视神经脊髓炎患者血浆白细胞介素(IL)-32 $\alpha$ 表达变化及其与 IL-6、IL-17A 和扩展残疾状态量表(EDSS)的关系。共纳入 26 例符合 2006 年 Wingerchuk 诊断标准<sup>[6]</sup>的复发性视神经脊髓炎患者、22 例符合 2010 年 McDonald 诊断标准<sup>[7]</sup>的复发-缓解型多发性硬化(RRMS)患者和 22 例性别、年龄相匹配的正常对照者。视神经脊髓炎和多发性硬化患者均于疾病复发期且未予干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ )治疗前采集血液标本, 血清人类 T 细胞白血病病毒 I 型(HTLV-I)均呈阴性, 其中多发性硬化患者于复发期症状达值峰时进行 EDSS 评分。在缓解期, 22 例视神经脊髓炎患者予低剂量激素治疗, 18 例视神经脊髓炎患者予硫唑嘌呤治疗。将采集的静脉血置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中, 30 分钟内以 1000  $\times g$  离心 15 分钟, 取上清液, 置聚丙烯管-80  $^{\circ}C$  保存备用, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者血浆 IL-32 $\alpha$ 、IL-6 和 IL-17A 表达水平。结果显示, 视神经脊髓炎患者血浆 IL-32 $\alpha$  水平[(441.81  $\pm$  146.51) pg/ml] 高于多发性硬化患者[(366.10  $\pm$  106.16) pg/ml] 和正常对照者[(282.44  $\pm$  99.71) pg/ml;  $P=0.020, 0.000$ ], 多发性硬化患者亦高于正常对照者( $P=0.009$ ); 视神经脊髓炎患者血浆 IL-6 [(13.48  $\pm$  6.47) pg/ml] 和 IL-17A [(12.79  $\pm$  7.84) pg/ml] 水平均高于正常对照者[(10.32  $\pm$  5.36) 和 (7.55  $\pm$  2.67) pg/ml;  $P=0.032, 0.006$ ]。相关分析显示, 视神经脊髓炎患者血浆 IL-32 $\alpha$  水平与 IL-6 ( $r=0.625, P=0.001$ ) 和 IL-17A ( $r=0.843, P=0.000$ ) 水平呈正相关, 于复发期亦与 EDSS 评分呈正相关 ( $r=0.524, P=0.006$ ); 而多发性硬化患者血浆 IL-32 $\alpha$  水平与 IL-6 和 IL-17A 水平、EDSS 评分无关联性 ( $P>0.05$ )。证实视神经脊髓炎患者血浆 IL-32 $\alpha$  水平升高, 且与 IL-6 和 IL-17A 水平、EDSS 评分均呈正相关。血浆 IL-32 $\alpha$  可能作为视神经脊髓炎的潜在生物学标志物, 与导致视神经脊髓炎病残的炎症反应相关, 而低水平的 IL-32 $\alpha$  并不能排除视神经脊髓炎

复发的可能。进一步的深入研究可能揭示 IL-32 $\alpha$  在中枢神经系统脱髓鞘疾病中更加精确的作用, 并提供与治疗相关的药物靶点。

其他关于细胞因子的研究显示, 分泌 IL-22 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞(Th22 细胞)、Th17 细胞在视神经脊髓炎和多发性硬化中均表达上调<sup>[8]</sup>, 提示可能参与疾病的发病过程。免疫介导的内皮功能障碍导致的继发性缺血性损伤可能是视神经脊髓炎和多发性硬化急性期重要发病机制之一。有研究显示, 血浆穿透素 3(PTX3)表达变化与视神经脊髓炎和多发性硬化的炎症反应过程相关<sup>[9]</sup>。

## 二、水通道蛋白 4 与视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病关系研究

2004 年, Lennon 等<sup>[10]</sup>在视神经脊髓炎患者血清中发现一种特殊生物学标志物, 命名为 NMO-IgG, 其诊断视神经脊髓炎的灵敏度为 73%, 特异度为 91%。随后研究证实该抗体为抗 AQP4 抗体<sup>[11]</sup>。该抗体的发现直接推动视神经脊髓炎诊断标准的更新。2007 年, Wingerchuk 等<sup>[1]</sup>提出“视神经脊髓炎谱系疾病”的概念, 命名一组抗 AQP4 抗体阳性、临床不满足 2006 年视神经脊髓炎诊断标准、出现视神经炎或纵向延伸横贯性脊髓炎的疾病。2015 年, 国际视神经脊髓炎诊断小组更新视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准, 取消“视神经脊髓炎”定义, 根据 NMO-IgG 检测结果分为 NMO-IgG 阳性、阴性或抗体状态未知的视神经脊髓炎谱系疾病<sup>[2]</sup>。近年来, 我国学者也开展 NMO-IgG 检测研究, 并结合抗体检测结果和临床特征发表多篇文献。

2015 年, 广州医科大学附属第二医院及其神经研究所的回顾性研究探讨不同性别视神经脊髓炎患者 NMO-IgG 阳性率及其他临床表现的差异<sup>[12]</sup>。该项研究纳入标准: (1) 均行血清和(或)脑脊液 NMO-IgG 检测。(2) 均符合 2006 年 Wingerchuk 等<sup>[6]</sup>提出的视神经脊髓炎诊断标准。(3) 随访资料完整。详细记录患者性别、年龄、药物使用情况、脱髓鞘事件发生次数、临床特征(如视力障碍、肌力减弱、顽固性呃逆、括约肌功能障碍、昏睡等)和 EDSS 评分(以患者最近一次复发 6 个月后 EDSS 评分为基线评分)。“复发”定义为稳定期至少维持 1 个月后再次出现神经功能缺损症状恶化现象, 持续时间超过 24 小时。共纳入 108 例中国汉族视神经脊髓炎患者, 男性 16 例、女性 92 例, 男女比例为 1.00 : 5.75; 发病年龄 15 ~ 70 岁, 平均(36.2  $\pm$  12.6) 岁; 病程 8 ~

256 个月,中位病程 42 个月。采用基于转染细胞的免疫荧光法(IFA)检测血清 NMO-IgG 水平,并根据检测结果分为 NMO-IgG 阳性组(94 例)和 NMO-IgG 阴性组(14 例),NMO-IgG 阳性组女性患者比例(90.43%,85/94)高于 NMO-IgG 阴性组(7/14, $P=0.001$ ),其余临床特征组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。根据性别又分为男性视神经脊髓炎组(16 例)和女性视神经脊髓炎组(92 例),女性患者 NMO-IgG 阳性率(92.39%,85/92)高于男性患者(9/16, $P=0.001$ ),其余临床特征组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。进一步比较不同亚组间的临床特征,NMO-IgG 阳性的男性患者中单纯视神经炎占 7/9,NMO-IgG 阴性的男性患者中占 1/7,组间差异有统计学意义( $P=0.041$ );NMO-IgG 阳性的男性患者中仅 1 例(1/9)出现感觉异常,NMO-IgG 阴性的男性患者均出现感觉异常(7/7),组间差异亦有统计学意义( $P=0.001$ );NMO-IgG 阳性的男性患者中颈椎 MRI 病灶超过 3 个椎体节段者占 7/9、平均损伤椎体节段为 3.6 个、颈髓和胸髓损伤者占 8/9 和 2/9,NMO-IgG 阴性的男性患者分别为 7/7、6.6 个、1/7 和 6/7,除病灶超过 3 个椎体节段患者比例差异无统计学意义( $P=0.475$ )外,余组间差异均有统计学意义( $P=0.000,0.009,0.041$ );而临床特征组间差异亦无统计学意义(均 $P>0.05$ ),但 NMO-IgG 阴性的男性患者具有首次发作表现为单纯横贯性脊髓炎( $P=0.063$ )和横贯性脊髓炎合并视神经炎( $P=0.063$ )的趋势。除 NMO-IgG 阳性的女性患者较 NMO-IgG 阴性的女性倾向于具有较长病程( $P=0.085$ )和较高 EDSS 评分( $P=0.077$ )外,其余临床特征组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ );而 NMO-IgG 阳性与 NMO-IgG 阴性的女性患者各项临床特征差异亦无统计学意义(均 $P>0.05$ )。该项研究表明男性视神经脊髓炎发病率较低且 NMO-IgG 阳性率较低。男性视神经脊髓炎患者的临床特征和发病机制尚待更大样本量的临床研究加以证实。

同年,解放军总医院和首都医科大学附属北京友谊医院合作回顾性分析中国视神经脊髓炎谱系疾病患者 NMO-IgG 与临床特征的关系<sup>[13]</sup>。共计纳入 2008 年 5 月-2013 年 12 月的 125 例复发性视神经炎和双侧视神经炎患者,男性 31 例、女性 94 例,平均年龄( $38.98 \pm 15.40$ )岁,病程均 $>1$ 年;临床均以视神经炎为首发症状,96 例(76.80%)为单侧或双侧复发性视神经炎、29 例(23.20%)为双侧视神经炎、

31 例(24.80%)于复发过程中进展为视神经脊髓炎;治疗上均静脉滴注甲泼尼龙 1 g/d,连续 3 天后改为甲泼尼龙 60 mg/d 口服,连续治疗 11 天。采用基于转染细胞的 IFA 法检测血清 NMO-IgG 水平,并行光学相干断层扫描术(OCT)、头部和眼眶 MRI 检查。结果显示,49 例(39.20%)血清 NMO-IgG 阳性,其中 43 例(87.76%)为女性,76 例(60.80%)血清 NMO-IgG 阴性,其中 51 例(67.11%)为女性,组间差异有统计学意义( $P=0.009$ );而两组年龄、病程、视神经炎复发次数和双侧复发性视神经炎患者比例差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。NMO-IgG 阳性组有 48.98% 患者(24/49)明确诊断为视神经脊髓炎,NMO-IgG 阴性组仅 10.53%(8/76),组间差异有统计学意义( $P=0.000$ )。本组有 12 例患者于复发过程中诊断为多发性硬化,包括 11 例(14.47%)NMO-IgG 阴性患者和 1 例(2.04%)NMO-IgG 阳性患者( $P=0.027$ )。两组患者腰椎穿刺脑脊液检查细胞总数、白细胞计数、蛋白定量、IgG 水平和寡克隆区带(OB)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。109 例患者(87.20%)头部和眼眶 MRI 呈现视神经异常,表现为 T<sub>2</sub>WI 异常信号,增强扫描呈异常强化征象,但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。视神经炎致视觉障碍均以发生视神经炎的眼球数目统计,NMO-IgG 阳性组 88 只眼、NMO-IgG 阴性组 138 只眼。首次视神经炎发作时,NMO-IgG 阳性组 47.73%(42/88)为右眼发作,高于 NMO-IgG 阴性组的 32.61%(45/138, $P=0.023$ );而视力恢复情况组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。首次视神经炎发作时,NMO-IgG 阳性组有 31 只眼(35.23%)、NMO-IgG 阴性组有 38 只眼(27.54%)视力均 $<0.1$ ,两组视力 0.1~0.5 分别为 17 只眼(19.32%)和 32 只眼(23.19%),两组视力完全恢复( $>0.5$ )分别为 40 只眼(45.45%)和 68 只眼(49.28%);末次随访时,NMO-IgG 阳性组有 46 只眼(52.27%)、NMO-IgG 阴性组有 50 只眼(36.23%)单眼视力均 $\leq 0.1$ 。末次视神经炎发作时,NMO-IgG 阳性组急性期视力损伤比例(52.27%,46/88)高于 NMO-IgG 阴性组(36.23%,50/138)且差异有统计学意义( $P=0.017$ )。此外,两组患者首次和第 2 次发作间期时间和神经纤维层厚度差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。该项研究进一步比较两组患者自身抗体水平和结缔组织病发生率,结果显示,NMO-IgG 阳性组 34 例(69.39%)自身免疫性抗体阳性,NMO-IgG 阴性组 27 例(35.53%),组间差异有统计学意义( $P=$



0.000)。125 例患者中 32 例合并结缔组织病,分别为干燥综合征(SS)25 例、强直性脊柱炎 3 例、系统性红斑狼疮(SLE)2 例、类风湿性关节炎(RA)2 例,NMO-IgG 阳性组合并结缔组织病的发生率(46.94%, 23/49)高于 NMO-IgG 阴性组(11.84%, 9/76)且差异有统计学意义( $P=0.000$ )。该项研究表明 NMO-IgG 阳性患者在急性视神经炎中视力下降更明显,但二者在视神经炎首次发作后视力恢复方面无明显差异,至末次随访时,NMO-IgG 阳性患者预后更差。推测 NMO-IgG 阳性可能与视力预后较差有关,但通常于首次发作时症状较轻。

随后开展的一项关于 NMO-IgG 阳性的迟发型(发病年龄  $\geq 50$  岁)视神经脊髓炎谱系疾病的回顾性研究显示,与早发型(发病年龄  $\leq 49$  岁)患者相比,迟发型患者更易在短的时间内出现病残,且不常出现视神经脊髓炎样颅内病变,故临床易误诊;与既往研究不符<sup>[14-16]</sup>,迟发型视神经脊髓炎谱系疾病首发症状并不以纵向延伸横贯性脊髓炎为主,目前亦无可靠的生物学标志物以预测患者预后,较高的并发症发生率则提示可能需要改进治疗方案<sup>[17]</sup>。

尽管血清 NMO-IgG 阳性的纵向延伸横贯性脊髓炎患者转化为视神经脊髓炎的概率较高(78.1%),但此抗体水平与复发性视神经脊髓炎或纵向延伸横贯性脊髓炎转化为视神经脊髓炎的时间并无关联性<sup>[18]</sup>。

AQP4 在中枢神经系统呈高表达,在肾脏、胃、呼吸道、腺体和骨骼肌中也有表达。既往认为,NMO-IgG 仅损伤中枢神经系统而不影响表达 AQP4 的外周器官,然而越来越多的证据显示,视神经脊髓炎谱系疾病亦累及外周器官,尤其是骨骼肌<sup>[19]</sup>。

2015 年北京协和医院发表于 *Medicine (Baltimore)* 的研究认为,视神经脊髓炎谱系疾病可能是原发性干燥综合征的中枢神经系统合并症,NMO-IgG 阳性可能是其预测因素<sup>[20]</sup>。风湿免疫科和神经科医师应注意二者之间的联系,干燥综合征患者有无神经功能缺损症状与体征,必要时行头部和脊椎 MRI 检查、血清 NMO-IgG 检测,而视神经脊髓炎患者也应注意询问患者有无口干、眼干等干燥综合征症状与体征,进行干燥综合征自身抗体检测,必要时行唾液腺组织活检术。

三、视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病治疗研究

根据 2016 年《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断

与治疗指南》<sup>[21]</sup>,分为急性期治疗、免疫抑制治疗、对症治疗和康复治疗。急性期治疗以减轻临床症状、缩短病程、改善病残程度和预防与治疗并发症为主要目标。临床最常用的药物为糖皮质激素,治疗原则为大剂量冲击治疗、缓慢阶梯减量、小剂量长期维持治疗,予甲泼尼龙 1 g/d 静脉滴注,连续治疗 3 天后每 3 天剂量减半,直至 120 mg/d,再改为泼尼松 60 mg/d 口服,连续 7 天,每周减量 10 mg,直至 30~40 mg/d,同时减慢减药速度,每 2 周减 5 mg,直至 10~15 mg/d 并长期维持。免疫抑制治疗的一线药物包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤和利妥昔单抗,可与小剂量激素联合应用,以达到预防复发、减少神经功能缺损积累的目的。

同年,中山大学附属第三医院观察硫唑嘌呤联合长期低剂量糖皮质激素治疗视神经脊髓炎的效果,是首个在亚洲人群中使用硫唑嘌呤联合激素治疗视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病且具有一定规模的研究<sup>[22]</sup>。共纳入 2010-2014 年明确诊断的 77 例视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病患者,初始剂量为硫唑嘌呤 25 或 50 mg/d 口服,连续治疗 2 周后增量至 2 mg/(kg·d)即 50 或 100 mg/d,同时予甲泼尼龙 0.40 mg/(kg·d)口服,连续 8 周后每 3 周减量 4 mg,直至 4~12 mg/d 长期维持治疗,经上述治疗后,患者 EDSS 评分(3 分对 1 分, $P=0.000$ )和改良 Rankin 量表(mRS)评分(2 分对 1 分, $P=0.000$ )较治疗前均下降,且治疗后第 2 年患者预期年复发例数逐年降低,治疗后 1~4 年预期复发例数分别为 77、60、35 和 14 例。

2013 年,天津医科大学总医院神经病学研究所采用小剂量利妥昔单抗治疗视神经脊髓炎<sup>[23]</sup>。共纳入 5 例符合 2006 年 Wingerchuk 诊断标准<sup>[6]</sup>的视神经脊髓炎患者,入组前均于急性期静脉滴注高剂量甲泼尼龙治疗,2 例同时静脉注射免疫球蛋白或免疫抑制剂,仍疾病进展;入组后 5 例患者均予利妥昔单抗 100 mg 即 50~59 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注(1 次/周),连续治疗 3 周后 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数均减少( $<1\%$ ),CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>记忆性 B 细胞计数亦减少( $<0.05\%$ ),其中 4 例上述细胞计数于初始治疗后 20 周复又增加,当 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数达 1%时,追加一次利妥昔单抗以保持细胞计数  $<1\%$ ;1 例于初始治疗后 53 周 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数仍  $<1\%$ ,CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>记忆性 B 细胞计数仍  $<0.05\%$ 。在长达 18 个月的随访中,无一例发生严重药物不良反应,如肝肾功能障碍或感

染,其中 1 例治疗后出现疲惫,1 周后自行好转;1 例首次和第 3 次药物治疗后出现短暂性喉部紧缩感和胸闷,静脉滴注甲泼尼龙 40 mg 后好转。利妥昔单抗治疗前中位复发率为 1,治疗后 1 年复发率为零;利妥昔单抗治疗前中位 EDSS 评分为 4.5 分,治疗后 1 年为 4 分,其中 3 例 EDSS 评分降低、2 例无变化,尽管 EDSS 评分降低差异未达到统计学意义,但仍改善患者锥体束征、感觉功能和胃肠功能。随访期间,5 例患者 MRI 未见新发 T<sub>2</sub>WI 异常信号或强化病灶;利妥昔单抗治疗前 T<sub>2</sub>WI 显示头部和脊髓病灶数目为 3 个,治疗后为 2.5 个;利妥昔单抗治疗前中位椎体损伤节段为 5 个,治疗后为 2.5 个。该项研究表明小剂量利妥昔单抗可以有效降低 B 淋巴细胞计数,并预防疾病进展。

#### 四、展望

基因组学研究显示,FCRL3 基因存在 4 个单核苷酸多态性(SNP),分别为 FCRL3\_3\*C、5\*C、6\*A 和 8\*G,可能与中国汉族人群视神经脊髓炎发病风险相关<sup>[24]</sup>。其他与视神经脊髓炎相关的基因包括 CYP7A、ATG5、DPB1\*0501,均与多发性硬化无关联性,提示在发病机制上视神经脊髓炎与多发性硬化不同<sup>[25-27]</sup>。而与多种自身免疫性疾病易感性相关的 IRF5 基因与中国汉族人群视神经脊髓炎或多发性硬化的发病风险并无关联性<sup>[28]</sup>。

随着对视神经脊髓炎发病机制研究的深入,其动物相关模型的建立亦引起研究者的关注。2015 年天津医科大学总医院发表于 *Neurosci Bull* 上的综述系统回顾视神经脊髓炎动物模型[如体外细胞、离体脊髓切片、活体啮齿动物(NMO-IgG 被动接种大鼠、模拟视神经脊髓炎的 2D2 大鼠)]的建立过程、面临挑战和未来研究方向<sup>[29]</sup>。

上述研究均来自我国学者,由此可见,越来越多的国内学者正投身于视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的研究。关于其发病机制、NMO-IgG 与疾病关系、诊断与治疗、基因检测等方面尚待更多更大样本量的研究加以证实或更新现有观点,同时应结合我国患者的临床特点,寻找更适合我国国情的疾病预测、监测指标和治疗方案。

#### 参 考 文 献

[1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.

[2] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana - Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85:177-189.

[3] Quan C, Yu H, Qiao J, Xiao B, Zhao G, Wu Z, Li Z, Lu C. Impaired regulatory function and enhanced intrathecal activation of B cells in neuromyelitis optica: distinct from multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013, 19:289-298.

[4] Li YJ, Zhang F, Qi Y, Chang GQ, Fu Y, Su L, Shen Y, Sun N, Borazanci A, Yang C, Shi FD, Yan Y. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders. *J Neuroimmunol*, 2015, 278:239-246.

[5] Wang H, Wang K, Wang C, Xu F, Qiu W, Hu X. Increased plasma interleukin-32 expression in patients with neuromyelitis optica. *J Clin Immunol*, 2013, 33:666-670.

[6] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.

[7] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69:292-302.

[8] Xu W, Li R, Dai Y, Wu A, Wang H, Cheng C, Qiu W, Lu Z, Zhong X, Shu Y, Kermod AG, Hu X. IL-22 secreting CD4+T cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2013, 261(1/2):87-91.

[9] Wang H, Wang K, Wang C, Zhong X, Qiu W, Hu X. Increased plasma levels of pentraxin 3 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2013, 19:926-931.

[10] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinschenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.

[11] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic - spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 2005, 202:473-477.

[12] Yin J, Long Y, Shan F, Fan Y, Wu L, Zhong R, Gao C, Chen X, Gao Q, Yang N. Clinical manifestations of neuromyelitis optica in male and female patients. *Neurol Res*, 2015, 37:967-973.

[13] Li H, Wang Y, Xu Q, Zhang A, Zhou H, Zhao S, Kang H, Peng C, Cao S, Wei S. Features of anti - aquaporin 4 antibody - seropositive Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum optic neuritis. *J Neurol*, 2015, 262:2293-2304.

[14] Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, Nishizawa M, Sakimura K, Tanaka K. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:1360-1364.

[15] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1834-1849.

[16] Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite MI, Siva A, Paul F, Zephir H, Akman - Demir G, Elson L, Jarius S, Papeix C,

- Mutch K, Saip S, Wildemann B, Kitley J, Karabudak R, Aktas O, Kuscü D, Altintas A, Palace J, Confavreux C, De Seze J. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014, 20:1086-1094.
- [17] Mao Z, Yin J, Zhong X, Zhao Z, Qiu W, Lu Z, Hu X. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in AQP4-seropositive patients in a Chinese population. *BMC Neurol*, 2015, 15:160.
- [18] Wang J, Li X, Zhang DQ, Yang CS, Qi Y, Li MS, Shi FD, Yang L. Quantitative analysis of aquaporin - 4 antibody in longitudinally extensive transverse myelitis. *J Neuroimmunol*, 2015, 278:26-29.
- [19] He D, Li Y, Dai Q, Zhang Y, Xu Z, Li Y, Cai G, Chu L. Myopathy associated with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Neurosci*, 2016, 126:863-866.
- [20] Qiao L, Wang Q, Fei Y, Zhang W, Xu Y, Zhang Y, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. The clinical characteristics of primary Sjogren's syndrome with neuromyelitis optica spectrum disorder in China: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:E1145.
- [21] Neuroimmunology Group of Chinese Society for Immunology; Neuroimmunology Group of Chinese Society of Neurology; Neuroimmunology Committee of China Neurologist Association. The guidelines for diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2016, 23:155-166. [中国免疫学会神经免疫学分会; 中华医学会神经病学分会神经免疫学组; 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23:155-166.]
- [22] Qiu W, Kermodé AG, Li R, Dai Y, Wang Y, Wang J, Zhong X, Li C, Lu Z, Hu X. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:1178-1182.
- [23] Yang CS, Yang L, Li T, Zhang DQ, Jin WN, Li MS, Su N, Zhangning N, Liu Q, Shao ZH, Yu C, Shi FD. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology*, 2013, 81:710-713.
- [24] Lan W, Fang S, Zhang H, Wang DT, Wu J. The Fc receptor-like 3 polymorphisms (rs7528684, rs945635, rs3761959 and rs2282284) and the risk of neuromyelitis optica in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:E1320.
- [25] Zhao GX, Liu Y, Li ZX, Lv CZ, Traboulsee A, Sadovnick AD, Wu ZY. Variants in the promoter region of CYP7A1 are associated with neuromyelitis optica but not with multiple sclerosis in the Han Chinese population. *Neurosci Bull*, 2013, 29:525-530.
- [26] Cai PP, Wang HX, Zhuang JC, Liu QB, Zhao GX, Li ZX, Wu ZY. Variants of autophagy-related gene 5 are associated with neuromyelitis optica in the Southern Han Chinese population. *Autoimmunity*, 2014, 47:563-566.
- [27] Wang H, Dai Y, Qiu W, Zhong X, Wu A, Wang Y, Lu Z, Bao J, Hu X. HLA-DPB1 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in southern Han Chinese. *J Neuroimmunol*, 2011, 233(1/2):181-184.
- [28] Liu QB, Wu L, Zhao GX, Cai PP, Li ZX, Wu ZY. Variants of interferon regulatory factor 5 are associated with neither neuromyelitis optica nor multiple sclerosis in the Southeastern Han Chinese population. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128:1743-1747.
- [29] Li M, Yan Y. Experimental models of neuromyelitis optica: current status, challenges and future directions. *Neurosci Bull*, 2015, 31:735-744.

(收稿日期:2016-08-08)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- γ-氨基丁酸 B 型受体  
γ-aminobutyric acid B receptor(GABA<sub>B</sub>R)
- 白三烯 B4 leukotriene B4(LTB4)
- 比值比 odds ratio(OR)
- 别藻青蛋白 allophycocyanin(APC)
- EB 病毒 Epstein-Barr virus(EBV)
- 病前认知功能量表  
Premorbid Cognitive Abilities Scale(PCAS)
- Oklahoma 病前智商评价方程  
Oklahoma Premorbid Intelligence Estimate(OPIE)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 彩色多普勒超声 color Doppler ultrasonography(CDUS)
- 操作智商 performance intelligence quotient(PIQ)
- 超敏 C-反应蛋白  
high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
- 超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 穿透素 3 pentraxin 3(PTX3)
- 传染性单核细胞增多症 infectious mononucleosis(IM)
- 词语选择测验 Spot-the-Word Test(STW)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单核细胞趋化蛋白-1  
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 低密度脂蛋白胆固醇  
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO<sub>2</sub>)
- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)