

# 特发性炎性脱髓鞘疾病研究进展

钟晓南 胡学强

**【摘要】** 特发性炎性脱髓鞘疾病属神经系统自身免疫性疾病,是一组包括多种亚型的谱系疾病。好发于青壮年,呈复发-缓解病程,每次发作常遗留神经系统症状与体征,最终导致神经功能障碍。早期诊断、密切监测病情和及时治疗是改善长期预后的关键。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,中山大学附属第三医院胡学强教授研究团队在特发性炎性脱髓鞘疾病病因、发病机制、临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗策略等方面取得成果,本文拟就上述研究成果进行简要综述。

**【关键词】** 脱髓鞘疾病; 中国; 综述

## Research progress of idiopathic inflammatory demyelinating diseases

ZHONG Xiao-nan, HU Xue-qiang

Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: HU Xue-qiang (Email: huxueqiangqm@aliyun.com)

**【Abstract】** Idiopathic inflammatory demyelinating diseases (IIDDs) belongs to autoimmune diseases of nervous system, which is a group of spectrum disorders including multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and other related diseases. It often occurs in young adults, and the course is relapse - remitting, often leaving neurological sequelae in each episode, and ultimately leading to nerve dysfunction. Early diagnosis, close disease monitoring and prompt treatment are the keys to improve the long-term prognosis of patients. During the period of Twelfth Five - Year Plan for National Economic and Social Development, our team devoted ourselves to the studies of IIDDs and achieved results in the etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and differential diagnosis, and treatment strategies of the disease respectively. In this paper, we briefly review the above research findings.

**【Key words】** Demyelinating diseases; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81171126) and the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81301028).

特发性炎性脱髓鞘疾病(IIDDs)属于神经系统免疫性疾病,是一组包含多种亚型的谱系疾病,包括多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)及其他相关疾病。好发于青壮年,呈复发-缓解病程,每次发作常遗留神经系统症状与体征,最终导致神经功能障碍。早期诊断、密切病情监测和及时治疗是改善患者长期预后的关键。我国国民经济和社会发展

第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,神经病学领域研究取得众多瞩目成就,中山大学附属第三医院胡学强教授研究团队潜心于特发性炎性脱髓鞘疾病的研究,分别在病因、发病机制、临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗策略等方面取得成果,本文拟就上述研究成果进行简要综述。

### 一、特发性炎性脱髓鞘疾病的病因

1. 遗传因素 关于西方人群基因与特发性炎性脱髓鞘疾病易感性的报道较为多见,而针对我国特发性炎性脱髓鞘疾病患者基因易感性的报道较少。国家“十二五”时期,我们课题组重点探讨我国南方人群多发性硬化、视神经脊髓炎谱系疾病患者的基因易感性。已知人类白细胞抗原(HLA)基因与特发性炎性脱髓鞘疾病基因易感性的关系最为确

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171126);  
国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81301028)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者:胡学强(Email:huxueqiangqm@aliyun.com)

切。我们课题组进行多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者人类白细胞抗原组织相容性DR抗原(*HLA-DR*)等位基因测序,结果显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者*DRBI* 0901基因频率低于正常对照者,*DRBI* 1602和*DPBI* 0501基因频率高于多发性硬化和正常对照者<sup>[1]</sup>。除*HLA*相关基因外,非*HLA*基因也成为近年研究热点。我们课题组首先探讨水通道蛋白4(*AQP4*)基因多态性与视神经脊髓炎谱系疾病发病风险的相关性,结果显示,*AQP4*基因3'非翻译区(3'UTR)多态性与视神经脊髓炎谱系疾病易感性相关<sup>[2]</sup>;*AQP4*基因启动子0位置1003 bp处多态性与视神经脊髓炎特异性抗体AQP4-IgG相关<sup>[3]</sup>,且这些*AQP4*基因多态性与视神经脊髓炎谱系疾病患者视神经炎(ON)和纵向延伸横贯性脊髓炎(LETM)等临床表型相关<sup>[4]</sup>。我们课题组还发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者可能存在其他非*HLA*基因多态性,如白细胞介素-17(*IL-17*)rs763780位点T等位基因和TT基因型可能增加视神经脊髓炎谱系疾病的易感性<sup>[5]</sup>,*IL-2RA* rs2104286位点G等位基因可能增加视神经脊髓炎谱系疾病的易感性<sup>[6]</sup>,*CD226* Gly307Ser rs763361位点TT基因型也可能与视神经脊髓炎谱系疾病的发病相关<sup>[7]</sup>。此外,我们课题组进行中西方特发性炎性脱髓鞘疾病的差异性研究,结果显示,*IL-12B*和*IL-23R*基因多态性在西方人群中与多发性硬化有关,而在我国人群中未显示出这种关联性<sup>[8]</sup>。我们课题组在国内首次报道一姊妹同时罹患视神经脊髓炎谱系疾病的汉族家系,先证者为女性,27岁时出现视神经炎和脊髓炎,病情反复,头部MRI呈现丘脑和视交叉病灶,支持视神经脊髓炎谱系疾病的诊断,虽然缓解期复查血清AQP4-IgG呈阴性,但仍符合视神经脊髓炎谱系疾病的诊断;其妹37岁时出现脊髓炎和极后区综合征等临床表现,血清AQP4-IgG呈阳性,最终明确诊断为AQP4-IgG阳性的视神经脊髓炎谱系疾病<sup>[9]</sup>。上述研究提示遗传因素和基因突变在特发性炎性脱髓鞘疾病发病中的重要性。

2. 感染因素 感染与多发性硬化的相关性已经多项研究证实,而与视神经脊髓炎谱系疾病的相关性尚缺乏深入研究。我们课题组对幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、肠道菌群、病毒等视神经脊髓炎谱系疾病相关感染因素的研究进展进行综述<sup>[10]</sup>,探讨特定感染与疾病的关系,发现视神经脊髓炎谱系疾病患者幽门螺杆菌阳性率高于多发性硬化患者和正

常对照者;AQP4-IgG阳性患者幽门螺杆菌阳性率高于AQP4-IgG阴性患者,提示幽门螺杆菌感染与视神经脊髓炎谱系疾病相关<sup>[11]</sup>。既往认为,结核分枝杆菌感染与视神经脊髓炎谱系疾病的发病相关<sup>[12]</sup>。我们课题组的研究显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者与其他神经系统疾病患者患病前肺结核病史或患病同时活动性肺结核发生率无差异;根据人口统计学、病程(单相病程或复发病程)、脑脊液和MRI表现,视神经脊髓炎谱系疾病与结核性脑膜炎具有不同临床特征;仅在视神经脊髓炎谱系疾病患者中检出AQP4-IgG,而在合并结核性脑膜炎的视神经炎或脊髓炎患者中未检出,因此,目前尚无证据证实既往提出的视神经脊髓炎谱系疾病与结核病之间存在关联性的假设<sup>[13]</sup>。

## 二、特发性炎性脱髓鞘疾病的发病机制

1. 免疫细胞 辅助性T细胞17(Th17)是在多发性硬化发病机制中占主导地位的免疫效应细胞,并在视神经脊髓炎谱系疾病的病程中发挥重要作用,故Th17细胞及其相关细胞因子成为我们课题组研究的重点。我们课题组业已报道多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者不同Th17细胞亚型的表达水平及其随病程的变化。国家“十二五”时期,我们课题组进一步发现,记忆性Th17细胞与多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病的进展和复发相关,而静脉滴注甲泼尼龙可以抑制记忆性Th17细胞在外周血单个核细胞(PBMC)中的比例<sup>[14]</sup>。我们课题组在外周血单个核细胞中测定其他免疫细胞,如分泌IL-17的新CD8<sup>+</sup>T细胞亚群,该细胞亚群在多发性硬化和视神经脊髓炎(NMO)复发期比例上调<sup>[15]</sup>;多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病复发期分泌IL-22的CD4<sup>+</sup>T细胞和血清IL-22水平升高<sup>[16]</sup>。上述研究结果提示免疫细胞可能在特发性炎性脱髓鞘疾病的发病机制中发挥免疫效应。

2. 免疫分子 我们课题组对T淋巴细胞、B淋巴细胞和T-B细胞协作相关关键免疫分子进行探讨。CD28和细胞毒性T细胞相关抗原4(CTLA-4)是最重要的T淋巴细胞活化共刺激分子。我们课题组发现,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血浆可溶性CD28水平升高,可溶性CTLA-4水平下降<sup>[17]</sup>。CD40L是T-B细胞协作相关关键免疫分子,既往研究显示,多发性硬化患者血清CD40L水平升高<sup>[18]</sup>。我们课题组发现,多发性硬化患者和视神经脊髓炎谱系疾病患者血清CD40L水平均升高,并与

血清总 IgG 水平和脑脊液 IgG 指数等体液免疫指标呈正相关<sup>[19]</sup>。IL-21/IL-21R 可以调节 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖和活化,我们课题组既往发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 IL-21 水平升高<sup>[15]</sup>;进一步研究显示,与其他非炎症性神经系统疾病相比,视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液 IL-21 水平升高,多发性硬化患者脑脊液 IL-21 水平也存在升高趋势,且与补体等体液免疫指标相关,自身抗体阳性的患者血清 IL-21 水平更高<sup>[20]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)家族 B 细胞激活因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)是两个重要的 B 淋巴细胞存活因子,业已证实多发性硬化患者外周血 BAFF 和 APRIL mRNA 水平升高<sup>[21]</sup>。我们课题组进一步证实,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液 BAFF 和 APRIL 水平高于对照组,特别是视神经脊髓炎谱系疾病患者,且二者残疾程度随脑脊液 BAFF 水平的升高而加重;视神经脊髓炎谱系疾病患者扩展残疾状态量表(EDSS)评分与脑脊液 APRIL 水平呈正相关<sup>[22]</sup>。IL-6 是维持体液免疫应答的炎症因子,业已证实视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液 IL-6 水平升高<sup>[23]</sup>。可溶性 IL-6 受体(IL-6R)是 IL-6 的配体,我们课题组发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液可溶性 IL-6R 水平升高,且与 EDSS 评分呈正相关<sup>[24]</sup>。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)活化核因子轻链,激活 B 淋巴细胞并释放细胞因子,我们课题组的研究显示,视神经脊髓炎患者脑脊液 HMGB1 水平升高,且可以反映炎症反应程度<sup>[25]</sup>。CXCL13 是最强的 B 淋巴细胞趋化因子之一,可以调节次级淋巴组织发育和 B 淋巴细胞迁移<sup>[26]</sup>,我们课题组发现,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液 CXCL13 水平升高,且与病情严重程度相关<sup>[27]</sup>。IL-32 是参与免疫介导的慢性炎症因子,我们课题组的研究显示,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血浆 IL-32 水平升高,尤以后者明显;IL-32 水平还与视神经脊髓炎谱系疾病患者 IL-17、IL-6 等炎症因子水平、EDSS 评分呈正相关<sup>[28]</sup>。我们课题组还对视神经脊髓炎谱系疾病患者免疫分子进行筛查,共检测 102 种细胞因子和 34 种趋化因子,除已报道的免疫分子外,还发现 IL-16 和 CC 趋化因子配体 19(CCL19)亦在视神经脊髓炎谱系疾病发病机制中发挥促炎症反应作用,而 IL-19 水平在复发期下降,可能提示抗炎症反应作用<sup>[29]</sup>。上述 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞相关免疫分子表达变化提示其在特发性炎

性脱髓鞘疾病的免疫应答中占据重要地位。

3. 神经变性相关效应分子 在特发性炎性脱髓鞘疾病的发病机制中,除免疫系统外,神经退行性变亦逐渐受到重视,如轴索和神经元缺失等病理改变。神经丝是神经元轴索的特异性结构,是轴索损害的潜在脑脊液生物学标志物,我们课题组发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液神经丝重链(NfH)和轻链(NfL)水平均高于其他非炎症性神经系统疾病患者,尤其神经丝轻链水平甚至高于多发性硬化患者,而多发性硬化患者神经丝轻链水平亦高于其他非炎症性神经系统疾病患者,且二者在复发期随脑脊液神经丝轻链水平的升高而呈现神经功能缺损加重趋势<sup>[30]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)是突触前终端最丰富的蛋白质之一,脑脊液 $\alpha$ -Syn 水平升高提示突触功能障碍和神经细胞凋亡,我们课题组的研究显示,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液 $\alpha$ -Syn 水平高于帕金森病患者和其他非炎症性神经系统疾病患者,且其升高程度与神经功能障碍程度呈正相关<sup>[31]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )是另一种重要的神经变性生物学标志物,我们课题组的研究显示,继发进展型多发性硬化(SPMS)患者脑脊液 A $\beta$  水平高于复发-缓解型多发性硬化(RRMS)患者,多发性硬化和临床孤立综合征(CIS)患者脑脊液 A $\beta$  水平与 T<sub>2</sub>WI 高信号病灶数目呈正相关<sup>[32]</sup>。上述研究结果揭示神经退行性变在特发性炎性脱髓鞘疾病发病机制中发挥重要作用。

4. 血管系统相关效应分子 血管病变和血管内皮功能障碍也可能参与特发性炎性脱髓鞘疾病的发病机制。穿透素 3(PTX3)是一种促炎症反应蛋白,也是一种新的炎症性血管病变标志物。我们课题组发现,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血浆 PTX3 水平升高,且复发期较缓解期升高得更加明显,其表达变化与神经功能障碍程度呈正相关<sup>[33]</sup>;此外,多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血清微血管抗体水平升高,其中抗血管内皮细胞抗体阳性的多发性硬化患者复发事件和脊髓病变较阴性患者更为常见<sup>[34]</sup>。

### 三、我国特发性炎性脱髓鞘疾病的临床特点

1. 临床症状与体征 特发性炎性脱髓鞘疾病是一类异质性疾病,由于遗传背景和地域差异,亚洲患者的临床特点与西方不同。我们课题组进行我国最大样本量的多发性硬化临床研究,总结我国多发性硬化的临床特点并探讨多发性硬化与视神经

脊髓炎谱系疾病和急性播散性脑脊髓炎的鉴别诊断要点。视神经炎和脊髓炎是视神经脊髓炎谱系疾病的最重要核心症状,对我国特发性炎性脱髓鞘疾病患者的诊断与鉴别诊断尤为重要。我们课题组发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者视神经炎发生率高于多发性硬化患者,更严重的视力下降和更突出的双眼受累是其临床特点<sup>[35]</sup>。我们课题组在国内首次总结特发性炎性脱髓鞘疾病相关急性横贯性脊髓炎(ATM)临床特点,结果显示,与西方患者部分性急性横贯性脊髓炎(APTM)和完全性急性横贯性脊髓炎(ACTM)分类方法不同,我国患者脊髓病灶长度是预测临床预后和长期病残的因素:伴纵向延伸横贯性脊髓炎的复发性急性横贯性脊髓炎患者血清AQP4-IgG阳性率较高,脊髓病灶主要累及中央灰质,严重的长期病残与视神经脊髓炎谱系疾病相关急性横贯性脊髓炎相似;不伴纵向延伸横贯性脊髓炎的复发性急性横贯性脊髓炎患者血清AQP4-IgG阳性率较低,脊髓病灶主要累及周围白质,神经功能恢复良好与多发性硬化相关急性横贯性脊髓炎相似<sup>[36]</sup>。我们课题组的另一项研究显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者腹壁反射消失和下肢病理征阳性发生率高于多发性硬化患者,且与MRI显示的较严重的脊髓横断面损伤相关,此与视神经脊髓炎谱系疾病患者病情较多发性硬化患者更严重的特点相一致<sup>[37]</sup>。除视神经脊髓炎谱系疾病核心症状外,我们课题组还对非典型症状进行研究,共纳入64例AQP4-IgG阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者,18例(28.13%)出现瘙痒症状,表明瘙痒症状在视神经脊髓炎谱系疾病患者中并不少见;导致瘙痒的责任病灶多位于脊髓,无相应脊髓病灶的患者,中脑导水管周围灰质病灶亦较为常见<sup>[38]</sup>。此后发表的国外研究亦证实我们课题组的结论<sup>[39]</sup>。视神经脊髓炎谱系疾病患者常同时合并其他自身免疫性疾病,亦是我们课题组的研究范畴,合并其他自身免疫性疾病的视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液白细胞计数和蛋白定量以及血清C-反应蛋白(CRP)和总IgG水平升高,自身抗体阳性率较高,脑部病灶多见<sup>[40]</sup>;抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体阳性和抗甲状腺球蛋白(TG)抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者较为常见,我们课题组纳入50例视神经脊髓炎谱系疾病患者,15例合并甲状腺疾病、20例合并血清TPO水平升高、15例合并血清TG水平升高,此类患者多合并纵向延伸横贯性脊髓炎;

抗TPO抗体阳性和脑脊液异常(白细胞计数或蛋白定量升高)与纵向延伸横贯性脊髓炎相关,提示二者可能是脊髓病变严重程度的预测因素<sup>[41]</sup>。我们课题组还发现,视神经脊髓炎谱系疾病与自身抗体表达变化密切相关,特别是抗核抗体(ANA)和抗干燥综合征A型抗体(SSA)/抗Ro抗体<sup>[42]</sup>。我们课题组探讨急性播散性脑脊髓炎与多发性硬化临床表现的异同,结果显示,急性播散性脑脊髓炎患者发病年龄小于多发性硬化患者,通常有前驱感染史,发热、脑膜刺激征、脑部病变、癫痫发作更常见,实验室检查血常规白细胞计数、血清C-反应蛋白和红细胞沉降率(ESR)、脑脊液白细胞计数高于多发性硬化患者,MRI显示皮质灰质病灶、基底节区灰质病灶和脑干病灶更常见,脊髓病灶多近中央分布、病灶界限模糊;而多发性硬化患者近皮质白质病灶、侧脑室旁病灶和胼胝体病灶多见,脊髓病灶多呈偏心分布,界限清晰,表明二者无论在流行病学、临床表现,还是脑脊液和MRI表现方面均存有差异<sup>[43]</sup>。此外,我们课题组还总结较大样本量的急性播散性脑脊髓炎患者临床特点,临床表现多样且可转化为多发性硬化和视神经脊髓炎,故急性播散性脑脊髓炎可能是一组临床综合征,而非独立疾病实体<sup>[44]</sup>。

2. 生化代谢指标 我们课题组还探讨特发性炎性脱髓鞘疾病的生化代谢指标表达变化。25-羟维生素D<sub>3</sub>业已证实在多种自身免疫性疾病的发病机制中发挥保护作用,其表达下调具有促炎症反应作用<sup>[45]</sup>。我们课题组发现,视神经脊髓炎谱系疾病患者血清25-羟维生素D<sub>3</sub>水平低于正常对照者,尤其急性期水平更低,且与EDSS评分呈负相关<sup>[46]</sup>。尿酸和胆红素是具有重要生理学作用的抗氧化剂。我们课题组的研究显示,多发性硬化患者血清尿酸和胆红素水平低于短暂性脑缺血发作(TIA)患者、缺血性卒中患者、脑出血患者和正常对照者,且与性别和病程相关<sup>[47]</sup>,而视神经脊髓炎谱系疾病患者血清尿酸、胆红素和白蛋白水平低于多发性硬化患者、缺血性卒中患者和正常对照者<sup>[48]</sup>。进一步探讨上述指标在脑脊液中的表达变化,结果显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液尿酸水平升高,活动期高于缓解期、长病程高于短病程,尤其血-脑屏障破坏、脑部病变的患者更高;多元回归分析,脑脊液尿酸水平与视神经脊髓炎谱系疾病患者血-脑屏障指数和血清尿酸水平呈正相关,提示视神经脊髓炎谱系疾病患者复发期脑脊液尿酸水平可能由血清

尿酸水平和血-脑屏障完整性共同调节<sup>[49]</sup>。这些具有神经保护和损害双重作用的生物学标志物表达异常,提示多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者存在抗氧化能力缺陷。此外,血清碱性磷酸酶(ALP)和 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)对维持血-脑屏障内皮细胞增殖具有重要作用,我们课题组的研究显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者血清碱性磷酸酶和谷氨酰转移酶水平均高于多发性硬化患者、帕金森病患者和正常对照者,且与年龄和发病次数呈正相关<sup>[50]</sup>。进一步结合病情和血-脑屏障指数等综合分析,发现多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血清谷氨酰转移酶水平与EDSS评分、血-脑屏障指数呈正相关,提示多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者血-脑屏障破坏<sup>[51]</sup>。文献报道,铁代谢异常也参与特发性炎性脱髓鞘疾病的发病机制<sup>[52]</sup>。我们课题组的研究显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者血清铁降低、铁蛋白升高,且血清铁与年龄呈正相关,提示铁代谢异常反映出视神经脊髓炎谱系疾病患者的慢性氧化损伤<sup>[53]</sup>。

3. MRI 既往对特发性炎性脱髓鞘疾病患者脑深部灰质病灶的研究较少。我们课题组的研究显示,急性播散性脑脊髓炎患者壳核受累较多发性硬化和视神经脊髓炎谱系疾病患者更为常见;与儿童不同,丘脑受累可能对成人急性播散性脑脊髓炎与多发性硬化的鉴别诊断无意义;急性播散性脑脊髓炎患者丘脑病灶直径大于视神经脊髓炎谱系疾病患者;视神经脊髓炎谱系疾病患者下丘脑病灶较多发性硬化和急性播散性脑脊髓炎患者更为常见,双侧下丘脑受累有助于区分多发性硬化与视神经脊髓炎谱系疾病<sup>[54]</sup>。我们课题组还对特发性炎性脱髓鞘疾病患者的脑干病灶进行研究,急性播散性脑脊髓炎患者中脑病灶多见,位于脑干腹侧,呈对称性分布,边界欠清晰;视神经脊髓炎谱系疾病患者脑干病灶累及延髓背侧,呈不对称性;多发性硬化患者脑干病灶呈不对称性,边界清晰<sup>[55]</sup>。我们课题组不断尝试新的影像学技术用于特发性炎性脱髓鞘疾病的诊断和病情评价。磁共振波谱成像(MRS)研究显示,多发性硬化患者脑组织病灶N-乙酰天冬氨酸(NAA)/肌酐(Cr)比值低于对侧表观正常脑白质(NAWM),视神经脊髓炎谱系疾病患者NAA/Cr比值、胆碱(Cho)/Cr比值和肌醇(mI)/Cr比值与对侧表观正常脑白质无明显差异,提示多发性硬化患者可能较视神经脊髓炎谱系疾病患者存在更严重的

神经元轴突损害<sup>[56]</sup>。上述影像学特点有助于鉴别诊断不同亚型特发性炎性脱髓鞘疾病。我们课题组重点研究视神经脊髓炎谱系疾病的影像学特点,除视神经和脊髓症状外,大脑症状也列入新的视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准,成为一项核心症状,并逐渐引起关注。广泛性脑部病灶在视神经脊髓炎谱系疾病患者中并不少见,可以根据形态学分为瘤样病变、急性播散性脑脊髓炎样病变、多发性硬化样病变、可逆性后部脑病综合征(RPES)样病变;与无广泛性脑部病灶的患者相比,有广泛性脑部病灶的患者脑部病变和同源性偏盲发生率增加,血清AQP4-IgG阳性率升高,免疫学指标如C-反应蛋白和红细胞沉降率升高,复发次数和EDSS评分增加,因此,视神经脊髓炎谱系疾病患者的广泛性脑部病灶可能提示更高的疾病活动和更差的临床预后<sup>[57]</sup>。进一步研究显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者的脑部瘤样脱髓鞘病变临床并不少见,多伴不同类型脑病,影像学显示病变急性期多不强化,伴广泛性血管源性水肿<sup>[58]</sup>。我们课题组对2例伴瘤样脱髓鞘病变的视神经脊髓炎谱系疾病患者进行病理学检查,结果显示,病灶特点为脑组织水肿,神经胶质细胞、淋巴细胞、泡沫样巨噬细胞浸润,血管周围炎症反应<sup>[59]</sup>。此外,我们课题组还探讨AQP4-IgG对以脑干病灶为首发症状的临床孤立综合征患者转归的影响,结果显示,AQP4-IgG阳性患者随病程进展为视神经脊髓炎谱系疾病比例、消化系统相关性脑干症状发生率、脑脊液IgG指数和末次随访时EDSS评分、延髓病灶和脑干背侧病灶数目均高于AQP4-IgG阴性患者,再次证实AQP4-IgG在视神经脊髓炎谱系疾病患者转归中的重要预测作用<sup>[60]</sup>。我们重点分析视神经脊髓炎谱系疾病患者的延髓病灶,发现其比例高达25.88%(44/170),有延髓病灶的患者年平均复发率和EDSS评分较高,常表现为头痛、眩晕、眼球震颤、构音障碍、顽固性呃逆和恶心、呛咳、吞咽困难、运动障碍和神经性疼痛等,也常合并甲状腺疾病,影像学可见更多的脑部病变和纵向延伸横贯性脊髓炎,因此,延髓病灶可能提示更严重的神经系统损害和不良预后<sup>[61]</sup>。我们课题组在对脊髓病灶的研究中发现视神经脊髓炎谱系疾病的新的影像学特征,AQP4-IgG阳性或阴性患者表现出不同的脊髓病灶,AQP4-IgG阴性患者病灶多位于脊髓周围,AQP4-IgG阳性患者病灶更常见于脊髓中央<sup>[62]</sup>;视神经脊髓炎谱系疾病可以合并脊髓萎缩病灶,此

类患者病程较长, EDSS 评分较高, 直肠和膀胱功能障碍、运动障碍和感觉障碍更加常见, C-反应蛋白和红细胞沉降率较高, 多合并颈髓病变<sup>[63-64]</sup>; 视神经脊髓炎谱系疾病伴脊髓空洞症(SM)样表现以女性多见, 临床特点为肢体疼痛, 病情易进展, 病残率和复发率较高, 血清 AQP4-IgG 阳性常见, 纵向延伸横贯性脊髓炎常见, 脊髓空洞主要发生于下颈髓和上胸髓<sup>[65]</sup>, 提示脊髓萎缩和脊髓空洞症可以用于预测视神经脊髓炎谱系疾病更严重的神经功能障碍和更差的预后。我们课题组在国内首先系统报告视神经脊髓炎谱系疾病的“线样征”病灶, 包括“线样延髓征”、“线样延髓脊髓征”、“线样脊髓征”, 且与 AQP4-IgG 具有相关性, 存在“线样征”病灶的患者 AQP4-IgG 阳性率较高; “线样征”病灶亦可以作为视神经脊髓炎谱系疾病的首发症状, 大多数患者的“线样征”病灶早于纵向延伸横贯性脊髓炎, 但以“线样征”病灶首发的患者病程中出现纵向延伸横贯性脊髓炎的时间较短, 提示“线样征”病灶是纵向延伸横贯性脊髓炎的前驱表现, 有助于早期诊断视神经脊髓炎和纵向延伸横贯性脊髓炎<sup>[66]</sup>。

4. 其他辅助检查 眼震视图是临床检测眼震较为敏感的方法。我们课题组通过眼震视图发现, 多发性硬化患者眼球运动障碍阳性率为 68.75%, 其中扫视异常、平稳跟踪试验异常和视动眼震异常发生率均高于突发性耳聋患者; 视神经脊髓炎谱系疾病患者眼球运动障碍阳性率为 80%, 其中扫视异常、凝视异常、平稳跟踪试验异常和视动眼震异常发生率均高于突发性耳聋患者; 眼震视图检查眼球运动障碍的阳性率高于床边神经系统查体, 提示患者存在 MRI 不能分辨的颅内病灶<sup>[67]</sup>。

#### 四、特发性炎性脱髓鞘疾病特殊亚型的诊断与治疗

视神经脊髓炎谱系疾病患者发病高峰年龄近 40 岁, 近年低龄和高龄患者报道逐渐增多。2015 年的视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准指出, 儿童视神经脊髓炎谱系疾病患者的大多数临床、神经影像学 and 实验室特征与成年患者相似<sup>[68]</sup>, 但迟发性视神经脊髓炎谱系疾病的定义和特点尚无定论。我们课题组对迟发性视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点产生疑问<sup>[69]</sup>, 并通过较大样本量的临床研究总结迟发性视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点, 结果显示, 出现首发症状至明确诊断时间较长, 并发症较多, 病情较重, 影像学病灶不典型<sup>[70]</sup>。

性别和内分泌因素常影响自身免疫性疾病的免疫学机制和临床表现。关于性别对特发性炎性脱髓鞘疾病影响的报道较多。我们课题组进行性别对特发性炎性脱髓鞘疾病修饰治疗效应影响的 Meta 分析, 纳入 14 项临床研究共 11 425 例多发性硬化患者, 11 项为随机对照试验、3 项为队列研究, 均存在亚组分析的局限性, 难以得出确切结论, 尚待更多研究以更好地解释性别对特发性炎性脱髓鞘疾病修饰治疗效应的影响<sup>[71]</sup>。妊娠与特发性炎性脱髓鞘疾病相互影响, 我们课题组发现, 女性视神经脊髓炎谱系疾病患者早产率增加, 产后年复发率和神经功能障碍发生率高于妊娠前<sup>[72]</sup>; 多发性硬化患者较视神经脊髓炎谱系疾病患者更易在妊娠期、分娩期或流产期出现首发症状, 而视神经脊髓炎谱系疾病患者、多发性硬化患者与正常对照者妊娠结局无明显差异<sup>[73]</sup>。我们课题组报告 1 例 AQP4-IgG 阳性的复发性视神经脊髓炎谱系疾病患者妊娠期检出胎儿缺指畸形, 胎盘组织学显示中度炎性浸润, 但此类患者的胎儿畸形与炎症反应和 AQP4-IgG 表达变化的关系尚待进一步明确<sup>[74]</sup>。

#### 五、特发性炎性脱髓鞘疾病的罕见病例

我们课题组报告多例特发性炎性脱髓鞘疾病的罕见病例。1 例视神经脊髓炎谱系疾病合并干燥综合征(SS)和远端肾小管酸中毒病例<sup>[75]</sup>; 1 例有类似视神经脊髓炎脑部病灶的 AQP4-IgG 阴性的复发性视神经炎病例<sup>[76]</sup>; 亦有关于视神经脊髓炎谱系疾病合并皮质灰质受累和额颞叶萎缩致认知功能障碍和行为异常<sup>[77]</sup>, 以及治疗过程中血清 AQP4-IgG 转为阴性但临床症状并未改善的视神经脊髓炎谱系疾病的报道<sup>[78]</sup>。上述特殊病例的部分特点已纳入视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准或常见临床表现中, 提示对于特发性炎性脱髓鞘疾病这类异质性疾病, 病例报道可以为更详细地描述临床表现、更清晰地认识发病机制提供线索和思路。

#### 六、特发性炎性脱髓鞘疾病的生物学标志物

1. AQP4-IgG AQP4-IgG 的出现使视神经脊髓炎谱系疾病正式成为一种独立于多发性硬化的疾病, 迄今 AQP4-IgG 仍是视神经脊髓炎谱系疾病与其他疾病鉴别诊断的特异性生物学标志物。既往 AQP4-IgG 的检测主要采用国外检测技术和试剂盒。国家“十二五”时期, 我们课题组分别建立以 C57BL/6 小鼠小脑、肾脏和胃冰冻切片为基质的 AQP4-IgG 检测技术, 并首次建立以猴脑为基质的

AQP4-IgG 检测技术<sup>[79]</sup>。采用不同方法重复检测可以更敏感地测定视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 AQP4-IgG 表达变化<sup>[80]</sup>,而脑脊液 AQP4-IgG 检测可以补充血清检测结果,二者联合可增加 AQP4-IgG 阳性率<sup>[81]</sup>。我们课题组证实血清 AQP4-IgG 在我国视神经脊髓炎谱系疾病的诊断与鉴别诊断中具有重要作用<sup>[82]</sup>;并进一步探讨该项指标在特发性炎性脱髓鞘疾病诊断与鉴别诊断中的作用,结果显示,AQP4-IgG 阳性的急性脑干综合征患者随病程进展最终诊断为视神经脊髓炎谱系疾病的比例较高,IgG 指数和神经功能障碍程度较高,极后区症状发生率较高,MRI 矢状位延髓病灶和横断面脑干背侧病灶多见,提示 AQP4-IgG 阳性的急性脑干综合征可能是视神经脊髓炎谱系疾病的一种空间限制综合征<sup>[83]</sup>。

2. 寡克隆区带 我们课题组对目前最为确切的多发性硬化脑脊液生物学标志物寡克隆区带(OB)进行研究。尽管一般认为我国多发性硬化患者脑脊液寡克隆区带阳性率低于西方患者,但我们课题组观察到多发性硬化患者脑脊液寡克隆区带阳性率、IgG 指数和 24 小时 IgG 合成率升高比例均高于视神经脊髓炎谱系疾病及其他脱髓鞘疾病患者、其他神经系统炎症性疾病和非炎症性疾病患者,视神经脊髓炎谱系疾病患者脑脊液寡克隆区带阳性率亦高于神经系统非炎症性疾病患者;寡克隆区带阳性的多发性硬化患者女性、EDSS 评分、IgG 指数和 24 小时 IgG 合成率均高于寡克隆区带阴性患者<sup>[84]</sup>,提示脑脊液寡克隆区带对我国特发性炎性脱髓鞘疾病的鉴别诊断和病情评价具有重要意义。

#### 七、特发性炎性脱髓鞘疾病的治疗策略

我们课题组既往探讨激素冲击疗法、干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 等免疫调节治疗,国家“十二五”时期进一步探讨特发性炎性脱髓鞘疾病新的治疗策略,视神经脊髓炎谱系疾病缓解期采用硫唑嘌呤联合小剂量激素治疗,年复发率显著下降,生存曲线分析亦显示复发风险显著下降,神经功能明显改善,提示该治疗方案安全、有效<sup>[85]</sup>。我们课题组采用硫唑嘌呤联合甲泼尼龙治疗 1 例 10 岁血清髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG 阳性的多发性硬化患者,经过 5 年随访,临床症状和影像学稳定,血清 MOG-IgG 转为阴性,并未出现明显不良反应,提示在目前缺乏儿童特发性炎性脱髓鞘疾病治疗经验的情况下,硫唑嘌呤可能是一种选择<sup>[86]</sup>。为探讨硫唑嘌呤的不良反应,我们课题组观察各种中枢神经系统疾病

患者 *TPMT* 基因突变比例,证实 *TPMT\*3C* 杂合子突变的特发性炎性脱髓鞘疾病患者应用硫唑嘌呤具有较高的不良反应风险,强调此类患者应用硫唑嘌呤前行 *TPMT* 基因检测的必要性<sup>[87]</sup>。我们课题组还对托珠单抗治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病进行小样本初步观察,结果显示,视神经脊髓炎谱系疾病患者年复发率降低,EDSS 评分减少,未发生严重不良反应,提示托珠单抗可能是一种治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病的有效药物<sup>[88]</sup>。

除上述成功经验外,还存在治疗效果欠佳的试验。既往研究显示,利妥昔单抗是治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病的药物<sup>[89]</sup>,我们课题组报告 2 例对利妥昔单抗疗效不满意且治疗后症状恶化的患者<sup>[90]</sup>,1 例为干扰素- $\beta$  加剧多相性播散性脑脊髓炎症状的患者<sup>[91]</sup>。上述研究提示应注意药物治疗的个体化选择,激励临床医师继续寻找治疗难治性特发性炎性脱髓鞘疾病的新策略。

综上所述,特发性炎性脱髓鞘疾病给家庭和社会带来沉重负担。早期诊断、严密病情监测、及时治疗是改善长期预后的关键因素。国家“十二五”时期,我们课题组的研究成果加深了我们对特发性炎性脱髓鞘疾病的认识,推动了疾病的早期诊断与治疗,延缓残疾进展,改善生活质量。然而,特发性炎性脱髓鞘疾病作为发病机制复杂的异质性疾病,尚有很多未知领域待进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Wang H, Dai Y, Qiu W, Zhong X, Wu A, Wang Y, Lu Z, Bao J, Hu X. HLA-DPBI 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in southern Han Chinese[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 233:181-184.
- [2] Wei Q, Yanyu C, Rui L, Caixia L, Youming L, Jianhua H, Weihua M, Xiaobo S, Wen X, Ying C, Zhengqi L, Xueqiang H. Human aquaporin 4 gene polymorphisms in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1/2): 192-196.
- [3] Mai W, Hu X, Lu Z, Qiu W, Peng F, Wang Y. Preliminary study on the association of AQP4 promoter polymorphism with anti-aquaporin-4 antibody positivity in southern Han Chinese patients with idiopathic demyelinating disorders of central nervous system[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 255:75-80.
- [4] Qiu W, Chang YY, Li R, Long YM, Huang JH, Mai WH, Sun XB, Lu ZQ, Hu XQ. Correlation of AQP4 gene polymorphism with NMO clinical phenotypes and its underlying mechanism[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95:501-506. [邱伟, 常艳宇, 李蕊, 龙友明, 黄建华, 麦卫华, 孙晓渤, 陆正齐, 胡学强. AQP4 基因多态性与 NMO 临床表型的相关性分析及功能研究[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95:501-506.]
- [5] Wang H, Zhong X, Wang K, Qiu W, Li J, Dai Y, Hu X. Interleukin 17 gene polymorphism is associated with anti-aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica in the

- Southern Han Chinese: a case control study [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 314:26-28.
- [6] Dai Y, Li J, Zhong X, Wang Y, Qiu W, Lu Z, Wu A, Bao J, Peng F, Hu X. IL2RA allele increases risk of neuromyelitis optica in Southern Han Chinese [J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40: 832-835.
- [7] Liu C, Wang G, Liu H, Li Y, Li J, Dai Y, Hu X. CD226 Gly307Ser association with neuromyelitis optica in Southern Han Chinese [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:488-490.
- [8] Liu M, Hu X, Wang Y, Chen X, Wu J. Association of IL-23 and its receptor gene single-nucleotide polymorphisms with multiple sclerosis in Chinese Southern population [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124:904-907.
- [9] Xu W, Qiu W, Dai YQ, Lu ZQ, Cheng C, Hu XQ. A pedigree coexisting of AQP4-IgG positive and negative optic neuromyelitis spectrum disorders [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:687-688. [徐文, 邱伟, 戴永强, 陆正齐, 程忱, 胡学强. 视神经脊髓炎-IgG抗体阳性与阴性共存的视神经脊髓炎疾病谱一家系 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45:687-688.]
- [10] Zhong X, Zhou Y, Lu T, Wang Z, Fang L, Peng L, Kermod AG, Qiu W. Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47:14-19.
- [11] Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, Lu Z. *Helicobacter pylori* infection in neuromyelitis optica and multiple sclerosis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20:107-112.
- [12] Zajtirua V, Butler J, Carr J, Henning F. Neuromyelitis optica and pulmonary tuberculosis: a case-control study [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15:1675-1680.
- [13] Li R, Zhong X, Qiu W, Wu A, Dai Y, Lu Z, Hu X. Association between neuromyelitis optica and tuberculosis in a Chinese population [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:33.
- [14] Li Y, Wang H, Long Y, Lu Z, Hu X. Increased memory Th17 cells in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 234:155-160.
- [15] Wang HH, Dai YQ, Qiu W, Lu ZQ, Peng FH, Wang YG, Bao J, Li Y, Hu XQ. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:1313-1317.
- [16] 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<sup>+</sup> T cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261:87-91.
- [17] Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Wu A, Li Y, Hu X. Plasma sCD28, sCTLA-4 levels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse [J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 243:52-55.
- [18] Carrieri PB, Carbone F, Perna F, Bruzzese D, La Rocca C, Galgani M, Montella S, Petracca M, Florio C, Maniscalco GT, Spitaleri DL, Iuliano G, Tedeschi G, Della Corte M, Bonavita S, Matarese G. Longitudinal assessment of immuno-metabolic parameters in multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate [J]. *Metabolism*, 2015, 64:1112-1121.
- [19] Zhong X, Wang H, Ye Z, Qiu W, Lu Z, Li R, Shu Y, Chang Y, Hu X. Serum concentration of CD40L is elevated in inflammatory demyelinating diseases [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 299:66-69.
- [20] Wu A, Zhong X, Wang H, Xu W, Cheng C, Dai Y, Bao J, Qiu W, Lu Z, Hu X. Cerebrospinal fluid IL-21 levels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:813-820.
- [21] Thangarajh M, Gomes A, Masterman T, Hillert J, Hjelmström P. Expression of B-cell-activating factor of the TNF family (BAFF) and its receptors in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 152:183-190.
- [22] Wang H, Wang K, Zhong X, Qiu W, Dai Y, Wu A, Hu X. Cerebrospinal fluid BAFF and APRIL levels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients during relapse [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32:1007-1011.
- [23] Iğöz S, Tüzün E, Kürtüncü M, Durmuş H, Mutlu M, Eraksoy M, Akman-Demir G. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients [J]. *Int J Neurosci*, 2010, 120:71-75.
- [24] Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Qiu W, Wu A, Hu X. Notable increased cerebrospinal fluid levels of soluble interleukin-6 receptors in neuromyelitis optica [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19:304-308.
- [25] Wang H, Wang K, Wang C, Xu F, Zhong X, Qiu W, Hu X. Cerebrospinal fluid high-mobility group box protein 1 in neuromyelitis optica and multiple sclerosis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20:113-118.
- [26] Gunn MD, Ngo VN, Ansel KM, Ekland EH, Cyster JG, Williams LT. A B-cell-homing chemokine made in lymphoid follicles activates Burkitt's lymphoma receptor-1 [J]. *Nature*, 1998, 391:799-803.
- [27] Zhong X, Wang H, Dai Y, Wu A, Bao J, Xu W, Cheng C, Lu Z, Qiu W, Hu X. Cerebrospinal fluid levels of CXCL13 are elevated in neuromyelitis optica [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 240/241:104-108.
- [28] Wang H, Wang K, Wang C, Xu F, Qiu W, Hu X. Increased plasma interleukin-32 expression in patients with neuromyelitis optica [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33:666-670.
- [29] Wang Y, Zhou Y, Sun X, Lu T, Wei L, Fang L, Chen C, Huang Q, Hu X, Lu Z, Peng L, Qiu W. Cytokine and chemokine profiles in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23:352-358.
- [30] Wang H, Wang C, Qiu W, Lu Z, Hu X, Wang K. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilaments in neuromyelitis optica [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63:805-808.
- [31] Wang H, Wang K, Xu W, Wang C, Qiu W, Zhong X, Dai Y, Wu A, Hu X. Cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein levels are elevated in multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients during relapse [J]. *J Neurochem*, 2012, 122:19-23.
- [32] Mai WH, Hu XQ, Lu ZQ, Peng FH, Wang YG. Level of  $\beta$ -amyloid peptide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and clinically isolated syndrome and its significance [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2011, 10:683-687. [麦卫华, 胡学强, 陆正齐, 彭福华, 王玉鸽. 多发性硬化、临床孤立综合征患者脑脊液 $\beta$ -淀粉样肽水平及其意义研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10:683-687.]
- [33] 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 [J]. *Mult Scler*, 2013, 19:926-931.
- [34] Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z. Antibodies target microvessels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients [J]. *Neurol Res*, 2013, 35:922-929.
- [35] Dai YQ, Zhong XN, Wang YG, Lu ZQ, Hu XQ. Differential diagnosis value of visual symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients [J]. *Zhongshan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2014, 35:748-752. [戴永强, 钟晓南, 王玉鸽, 陆正齐, 胡学强. 视力症状对多发性硬化和视神经脊髓炎的鉴别价值 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35:748-752.]
- [36] Li R, Qiu W, Lu Z, Dai Y, Wu A, Long Y, Wang Y, Bao J, Hu X. Acute transverse myelitis in demyelinating diseases among the Chinese [J]. *J Neurol*, 2011, 258:2206-2213.
- [37] Yin JJ, Mao ZF, Qiu W, Wu AM, Lu ZQ, Hu XQ. Superficial abdominal reflex in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He*



- Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2015, 22:315-319.[尹俊杰, 毛志锋, 邱伟, 伍爱民, 陆正齐, 胡学强. 多发性硬化和视神经脊髓炎疾病谱患者腹壁反射研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22:315-319.]
- [38] Xiao L, Qiu W, Lu Z, Li R, Hu X. Intractable pruritus in neuromyelitis optica[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37:949-954.
- [39] Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, Hari-Krishna B, Yadav R, Pal PK, Satischandra P. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica[J]? *Mult Scler*, 2017, 23:810-817.
- [40] Zhang B, Zhong Y, Wang Y, Dai Y, Qiu W, Zhang L, Li H, Lu Z. Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:162.
- [41] Li H, Dai Y, Wu AM, Sun X, Lin Y, Lv K, Lu Z. Anti-thyroid antibodies and cerebrospinal fluid findings in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 281:38-43.
- [42] Chen C, Xiaobo S, Yuge W, Yaqing S, Ling F, Lisheng P, Zhengqi L, Wei Q. Multiple autoantibodies and neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23:151-156.
- [43] Lu ZQ, Zhang BJ, Hu XQ, Bao J, Wu AM, Qiu W, Peng FH. Comparison of clinical features between acute disseminated encephalomyelitis and classical multiple sclerosis[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:451-455.[陆正齐, 张炳俊, 胡学强, 鲍健, 伍爱民, 邱伟, 彭福华. 急性播散性脑脊髓炎与经典多发性硬化的临床对比分析[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44:451-455.]
- [44] Zhong XN, Zhang BJ, Wang YG, Huang YL, Shu YQ, Lu ZQ, Hu XQ, Qiu W. Clinical analysis of acute disseminated encephalomyelitis in 44 cases[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96:3146-3150.[钟晓南, 张炳俊, 王玉鸽, 黄艳露, 舒崖清, 陆正齐, 胡学强, 邱伟. 急性播散性脑脊髓炎 44 例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:3146-3150.]
- [45] Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis[J]. *JAMA*, 2006, 296:2832-2838.
- [46] Shan Y, Tan S, Zhang L, Huang J, Sun X, Wang Y, Cai W, Qiu W, Hu X, Lu Z. Serum 25-hydroxyvitamin D3 is associated with disease status in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in South China[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 299:118-123.
- [47] Peng F, Deng X, Yu Y, Chen X, Shen L, Zhong X, Qiu W, Jiang Y, Zhang J, Hu X. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:1355-1359.
- [48] Peng F, Yang Y, Liu J, Jiang Y, Zhu C, Deng X, Hu X, Chen X, Zhong X. Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19:277-283.
- [49] Shu Y, Li H, Zhang L, Wang Y, Long Y, Li R, Qiu W, Lu Z, Hu X, Peng F. Elevated cerebrospinal fluid uric acid during relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Brain Behav*, 2016, 7:E00584.
- [50] Shu YQ, Yang Y, Hu XQ, Li Y, Wang HH, Long YM. Serum alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2011, 10:520-523.[舒崖清, 杨渝, 胡学强, 李盈, 汪鸿浩, 龙友明. 视神经脊髓炎与多发性硬化患者血清碱性磷酸酶、谷氨酸转移酶水平观察[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10:520-523.]
- [51] Shu Y, Li R, Qiu W, Chang Y, Sun X, Fang L, Chen C, Yang Y, Lu Z, Hu X, Kermode AG. Association of serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive proteins with neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18:65-70.
- [52] Valberg LS, Flanagan PR, Kertesz A, Ebers GC. Abnormalities in iron metabolism in multiple sclerosis[J]. *Can J Neurol Sci*, 1989, 16:184-186.
- [53] Zhang L, Hong Z, Chen X, Tan S, Lin Y, Wang Y, Sun S, Cai W, Lu Z. Iron metabolism in neuromyelitis optica patients[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347:214-218.
- [54] Zhang L, Wu A, Zhang B, Chen S, Men X, Lin Y, Lu Z. Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler*, 2014, 20:418-423.
- [55] Lu Z, Zhang B, Qiu W, Kang Z, Shen L, Long Y, Huang J, Hu X. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6:E22766.
- [56] Xiao L, Qiu W, Lu ZQ, Chen SQ, Hu XQ. Analysis on brain 1H magnetic resonance spectroscopy characteristics of patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2015, 22:385-388.[肖丽, 邱伟, 陆正齐, 陈少琼, 胡学强. 视神经脊髓炎及多发性硬化患者脑部氢质子磁共振波谱分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22:385-388.]
- [57] Cheng C, Jiang Y, Chen X, Dai Y, Kang Z, Lu Z, Peng F, Hu X. Clinical, radiographic characteristics and immunomodulating changes in neuromyelitis optica with extensive brain lesions[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13:72.
- [58] Cheng C, Jiang Y, Bao J, Kang Z, Hu XQ. Clinical and radiological characteristics in five cases of neuromyelitis optica with tumefactive-like demyelinating lesions[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46:233-237.[程忱, 江滢, 鲍健, 康庄, 胡学强. 视神经脊髓炎脑部瘤样脱髓鞘病变五例临床及影像学特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46:233-237.]
- [59] Chang YY, Qiu W, Zhang BJ, He D, Yang H, Lu ZQ, Hu XQ. Two cases of neuromyelitis optica combined with pathologically confirmed tumefactive demyelinating lesions[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:163-167.[常艳宇, 邱伟, 张炳俊, 何丹, 杨欢, 陆正齐, 胡学强. 视神经脊髓炎合并病理证实的假瘤样脱髓鞘病变二例分析[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47:163-167.]
- [60] Cheng C, Jiang Y, Hu XQ, Lu ZQ, Qiu W, Sun XB, Kang Z. Value of anti-aquaporin 4 antibody in conversion of brainstem clinically isolated syndrome[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2016, 15:472-477.[程忱, 江滢, 胡学强, 陆正齐, 邱伟, 孙晓渤, 康庄. 抗 AQP4 抗体对脑干临床孤立综合征转归的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15:472-477.]
- [61] Wang Y, Zhang L, Zhang B, Dai Y, Kang Z, Lu C, Qiu W, Hu X, Lu Z. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions[J]. *J Neurol*, 2014, 261:954-962.
- [62] Zhong XN, Wang HH, Bao J, Li R, Long YM, Lu ZQ, Dai YQ, Qiu W, Hu XQ. Relationship between neuromyelitis optica-IgG status and spinal cord magnetic resonance imaging in patients with neuromyelitis optica[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:270-274.
- [63] Wang Y, Wu A, Chen X, Zhang L, Lin Y, Sun S, Cai W, Zhang B, Kang Z, Qiu W, Hu X, Lu Z. Comparison of clinical characteristics between neuromyelitis optica spectrum disorders with and without spinal cord atrophy[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:246.
- [64] Wang Y, Wang Y, Tan S, Lu Z. Spinal cord atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2016, 8:9-10.
- [65] Wang YG, Wang YQ, Qiu W, Hu XQ, Lu ZQ. Clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders associated with syringomyelia[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*,

- 2017, 97:2302-2305.[王玉鸽, 王炎强, 邱伟, 胡学强, 陆正齐. 视神经脊髓炎谱系疾病伴有脊髓空洞症样表现患者的临床特征[J]. 中华医学杂志, 2017, 97:2302-2305.]
- [66] Cai W, Tan S, Zhang L, Shan Y, Wang Y, Lin Y, Zhou F, Zhang B, Chen X, Zhou L, Wang Y, Huang X, Men X, Li H, Qiu W, Hu X, Lu Z. Linear lesions may assist early diagnosis of neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis, two subtypes of NMOSD[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 360: 88-93.
- [67] Chang YY, Cen JT, Zhang SQ, Wang YG, Dai YQ, Lu ZQ, Hu XQ, Zeng XL, Qiu W. Preliminary study on the application of videonystagmograph in Chinese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2015, 38:596-600.[常艳宇, 岑锦添, 张妹琪, 王玉鸽, 戴永强, 陆正齐, 胡学强, 曾祥丽, 邱伟. 眼震视图在多发硬化性和视神经脊髓炎中的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 38:596-600.]
- [68] 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, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [69] Tan CT, Mao Z, Qiu W, Hu X, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2016, 86:491-492.
- [70] 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[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:160.
- [71] Li R, Sun X, Shu Y, Mao Z, Xiao L, Qiu W, Lu Z, Hu X. Sex differences in outcomes of disease - modifying treatments for multiple sclerosis: a systematic review [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 12:23-28.
- [72] Huang Y, Wang Y, Zhou Y, Huang Q, Sun X, Chen C, Fang L, Long Y, Yang H, Wang H, Li C, Lu Z, Hu X, Kermod AG, Qiu W. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study from South China[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 152-156.
- [73] Huang YL, Huang Q, Lu TT, Xu CF, Lu ZQ, Hu XQ, Qiu W. Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis associated with pregnancy in Chinese [J]. *Zhongshan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2017, 38:267-272.[黄艳露, 黄巧, 卢婷婷, 许成芳, 陆正齐, 胡学强, 邱伟. 中国人视神经脊髓炎谱系疾病及多发性硬化与妊娠的相关性[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38:267-272.]
- [74] Chang Y, Shu Y, Sun X, Xu C, He D, Fang L, Chen C, Hu X, Kermod A, Qiu W. Ectrodactyly in a Chinese patient born to a mother with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 19:70-72.
- [75] Lu ZQ, Zhang BJ, Qiu W, Kuang Z, Hu XQ. A case of neuromyelitis optica with Sjögren syndrome and distal renal tubular acidosis[J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2011, 18:302-303.[陆正齐, 张炳俊, 邱伟, 康庄, 胡学强. 视神经脊髓炎合并干燥综合征及远端肾小管酸中毒一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18:302-303.]
- [76] Qiu W, Zhong XN, Xu W, Xiao L, Lu ZQ, Hu XQ. Recurrent optic neuritis with a negative aquaporin -4 antibody and brain lesions similar to neuromyelitis optica: a case of recurrent neuritis [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:223-224.[邱伟, 钟晓南, 徐文, 肖丽, 陆正齐, 胡学强. 具有类似NMO脑部病灶的水通道蛋白-4抗体阴性的复发性视神经炎一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20:223-224.]
- [77] Wang Y, Zhang B, Dai Y, Yang Y, Lu Z. Cognitive dysfunction and behavioral abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder: report of a case with cortical gray matter involvement and frontotemporal atrophy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117:409-411.
- [78] Fang L, Huang Q, Wang YG, Lu TT, Huang YL, Hu XQ, Qiu W. The changing of serum AQP4 - IgG in NMOSDs after treatment: 2 cases report [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2017, 24:294-296.[方玲, 黄巧, 王玉鸽, 卢婷婷, 黄艳露, 胡学强, 邱伟. 视神经脊髓炎谱系疾病治疗后血清AQP4-IgG转换二例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24:294-296.]
- [79] Long Y, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y, Qiu W. Neuromyelitis optica immunoglobulin G in Chinese patients detected by immunofluorescence assay on a monkey brain substrate [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19:20-24.
- [80] Long Y, Lu Z, Hu X. Serum - positive and - negative AQP4 antibody NMO in Chinese patients [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:232-235.
- [81] Long Y, Qiu W, Lu Z, Bao J, Wu A, Wang Y, Wang H, Hu X. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19:96-102.
- [82] Long Y, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114:1131-1134.
- [83] Cheng C, Jiang Y, Lu X, Gu F, Kang Z, Dai Y, Lu Z, Hu X. The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16:203.
- [84] Wang YG, Hu XQ, Zheng XP, Zhong XN, Dai YQ, Qiu W, Lu ZQ, Sun XB. The clinical significance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands for multiple sclerosis [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:153-155.[王玉鸽, 胡学强, 郑雪平, 钟晓南, 戴永强, 邱伟, 陆正齐, 孙晓渤. 脑脊液寡克隆区带对多发硬化的意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20:153-155.]
- [85] Qiu W, Kermod 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]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:1178-1182.
- [86] Zhou Y, Huang Q, Lu T, Sun X, Fang L, Lu Z, Hu X, Kermod A, Qiu W. Azathioprine therapy in case of pediatric multiple sclerosis that was seropositive for MOG - IgG [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 38:71-73.
- [87] Shu YQ, Wang YG, Huang YL, Li R, Lu ZQ, Hu XQ, Qiu W. Association between metabolic enzyme genotype of azathioprine and azathioprine related drug side effect in patients with demyelinating diseases in central nervous system [J]. *Zhongshan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2016, 37: 556-561.[舒崖清, 王玉鸽, 黄艳露, 李蕊, 陆正齐, 胡学强, 邱伟. 中枢神经系统脱髓鞘疾病患者TPMT基因突变与硫唑嘌呤所致毒副反应的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37:556-561.]
- [88] Li J, Chang YY, Lu TT, Zhong XN, Fang L, Lu ZQ, Hu XQ, Qiu W. Efficacy and safety of tocilizumab in treatment of refractory neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2017, 43:368-371.[李静, 常艳宇, 卢婷婷, 钟晓南, 方玲, 陆正齐, 胡学强, 邱伟. 托珠单抗治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病的疗效与安全性初步观

察[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43:368-371.]

[89] Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2005, 64:1270-1272.

[90] Dai Y, Lu T, Wang Y, Fang L, Li R, Kermode AG, Qiu W. Rapid exacerbation of neuromyelitis optica after rituximab

treatment[J]. J Clin Neurosci, 2016, 26:168-170.

[91] Chen S, Wu A, Zhang B, Li J, Zhang L, Lin Y, Hu X, Lu Z. A case of exacerbated multiphasic disseminated encephalomyelitis after interferon  $\beta$  treatment[J]. J Neurol Sci, 2013, 325(1/2):176-179.

(收稿日期:2017-12-18)

· 临床医学图像 ·

椎动脉夹层

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.013

Vertebral arterial dissection

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: mrbold@163.com)

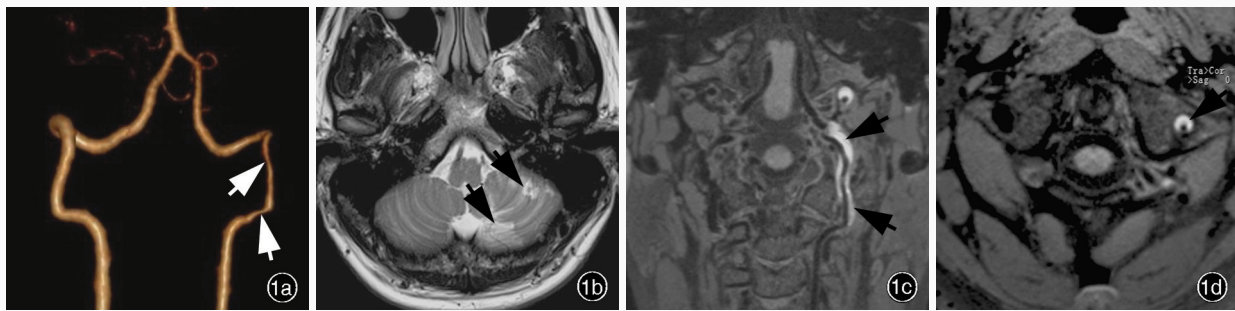


图1 男性患者,27岁,因颈部按摩后头晕和后枕部疼痛,进行性加重伴恶心和非喷射状呕吐,临床诊断为左侧小脑亚急性缺血性卒中,左侧椎动脉V3段夹层,壁内血肿形成 1a CTA容积重建(VR)图显示,左侧椎动脉V2段和V2~V3交界区狭窄(箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>WI显示,左侧小脑半球斑片样高信号影(箭头所示) 1c 冠状位抑脂黑血T<sub>1</sub>WI曲面重建(CPR)图显示,左侧椎动脉V2~V3交界区和V3段壁内血肿,呈高信号(箭头所示),邻近管腔受压变窄 1d 横断面抑脂黑血T<sub>1</sub>WI(C<sub>1</sub>椎体平面)显示,左侧椎动脉管腔前部“新月”样壁内血肿,呈高信号(箭头所示),邻近管腔受压变窄

**Figure 1** A 27-year-old male suffered from dizziness and occiput pain after neck massage, then dizziness aggravated with nausea and non-spraying vomit. Clinical diagnosis was subacute ischemic stroke in left cerebellum and left vertebral arterial (V3 segment) dissection with intramural hematoma. CTA VR image showed stenosis of V2 segment of left vertebral artery and junctional area of V2 and V3 segment (arrows indicate, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI revealed patch high-intensity of left cerebellar hemisphere (arrows indicate, Panel 1b). Coronal CPR of fat suppression T<sub>1</sub>WI black blood sequence revealed intramural hematoma of hyperintensity (arrows indicate) in junctional area of V2 and V3 segment and V3 segment of left vertebral artery. Adjacent vessel lumen was compressed and narrowed (Panel 1c). Axial fat suppression T<sub>1</sub>WI black blood sequence (C<sub>1</sub> level) showed crescent-shaped high-intensity intramural hematoma in the anterior wall of left vertebral artery (arrow indicates). Adjacent vessel lumen was compressed and narrowed (Panel 1d).

椎动脉夹层(VAD)是各种原因致血液成分透过破损的椎动脉内膜进入管壁,导致管壁剥离分层形成血肿或壁内自发性血肿致血管狭窄、闭塞或破裂的一种疾病。主要与颈部屈伸或旋转、颈部按摩或运动损伤相关,结缔组织病等血管先天性因素或高血压等获得性因素也易使其发病率增加。椎动脉夹层根据发病部位分为颅外段(V1~3)和颅内段(V4),前者向动脉内膜下进展,导致管腔狭窄和血栓形成,引起短暂性脑缺血发作或缺血性卒中等症状;后者多发生于管壁肌层与外膜之间,不规则外凸形成夹层动脉瘤,易破裂致蛛网膜下隙出血。DSA具有时间动态性,可显示病变血管血流方式和管腔构型,诊断准确性较高,动脉晚期-静脉期假腔内对比剂滞留具有诊断意义。CTA和MRA为无创性方法,可提供管腔和壁内血肿致管径变化信息。典型椎动脉夹层管腔偏心性狭窄呈“鼠尾”样或锥形(尖端指向狭窄段)、不规则节段样和“串珠征”;不典型者管径正常或仅管腔轻度纤细或粗细不均(图1a)。管腔线样“内膜瓣征”和“双腔征”是明确诊断的直接征象,但不常见。MRI显示后循环区梗死灶(图1b)或低灌注可以间接提示椎动脉夹层。高分辨力MRI可同时提供管腔和管壁信息,准确显示真腔和假腔、内膜瓣、壁内血肿(图1c),具有重要诊断价值,横断面可见偏心性狭窄呈类圆形,低信号,多偏向管腔一侧(图1c,1d);壁内血肿呈动脉内壁“新月”样或环形等信号(急性期)或短T<sub>1</sub>、长T<sub>2</sub>信号(亚急性期;图1c,1d),信号高低取决于血肿形成时间;夹层动脉瘤可外凸呈不规则“囊袋”样。横断面偏心性狭窄伴动脉外径扩张,高度提示椎动脉夹层。“内膜瓣征”作为椎动脉夹层的直接证据,T<sub>2</sub>WI呈线样等信号,增强T<sub>1</sub>WI呈强化征象。椎动脉夹层起病隐匿,易漏诊或误诊,神经影像学的诊断意义重大。应注意与真性椎动脉动脉瘤附壁血栓、不稳定型动脉粥样硬化斑块伴斑块内出血、纤维肌肉发育不良致动脉狭窄相鉴别。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)