

# 晚发型与极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病 临床特点分析

张婧 李亚桐 王佳伟

**【摘要】** 目的 总结晚发型(LO-NMOSDs)和极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病(VLO-NMOSDs)临床特征、治疗方案及预后。方法 纳入 2015 年 1 月至 2021 年 12 月首都医科大学附属北京同仁医院收治的 68 例首次发作的视神经脊髓炎谱系疾病病例,包括 55 例 LO-NMOSDs 和 13 例 VLO-NMOSDs,对比分析二者性别、发病特点(首发症状)、残疾程度[扩展残疾状态量表(EDSS)评分]、合并症(自身免疫性疾病或肿瘤)、血清抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体和自身免疫抗体表达变化、视神经和脊髓影像学特点、治疗及预后。结果 与 LO-NMOSDs 患者相比,VLO-NMOSDs 患者发病达峰时 EDSS 评分更高( $Z = -2.119$ ,  $P = 0.034$ ),而性别、首发症状、合并其他自身免疫性疾病或肿瘤、血清抗 AQP4 抗体和自身免疫抗体阳性率、视神经和脊髓受累部位、治疗方案、急性期治疗后 14 d 内 EDSS 评分等项指标组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 VLO-NMOSDs 与 LO-NMOSDs 患者具有相似的人口学特征、临床特征、治疗方案和短期预后,但前者发病达峰时残疾程度更严重,未来将进一步探究其长期预后。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 水孔蛋白质类; 自身抗体; 老年人

## Clinical characteristics of late - onset and very late - onset neuromyelitis optica spectrum disorders

ZHANG Jing<sup>1</sup>, LI Ya-tong<sup>2</sup>, WANG Jia-wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research Center, <sup>2</sup>Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features, treatment options and prognosis of late-onset and very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders (LO - NMOSDs and VLO - NMOSDs). **Methods** Total 68 patients with NMOSDs admitted to Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from January 2015 to December 2021 were included, while 55 with LO - NMOSDs and 13 with VLO - NMOSDs. The sex, first-onset symptoms, Extended Disability Status Scale (EDSS), complications, anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody and autoimmune antibody, imaging examinations (optic nerve and spinal cord), therapeutic schedule and prognosis were compared between 2 groups. **Results** Compared with LO - NMOSDs group, VLO - NMOSDs group had higher EDSS scores at nadir ( $Z = -2.119$ ,  $P = 0.034$ ), but there were no significant differences in sex, first-onset symptoms, combination with other autoimmune diseases or tumors, anti - AQP4 antibody and autoimmune antibody, optic nerve and spinal cord involvement sites, therapeutic schedule and EDSS scores within 14 d after acute treatment ( $P > 0.05$ , for all). **Conclusions** Patients with VLO - NMOSDs and LO - NMOSDs have similar demographic characteristics, clinical characteristics, therapeutic schedule and short-term prognosis, but the VLO - NMOSDs has more severe disability at nadir, and its long-term prognosis remains to be further explored.

**【Key words】** Neuromyelitis optica; Aquaporins; Autoantibodies; Aged

This study was supported by Key Project of Capital Medical Development (No. 2020-2-2056), and Key Medical Development Plan Project of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (No. trzdyxzy201704).

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.003

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(项目编号:首发 2020-2-2056);首都医科大学附属北京同仁医院“重点医学发展计划”专项项目(项目编号:trzdyxzy201704)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院临床研究中心(张婧),神经内科(李亚桐、王佳伟)

通讯作者:王佳伟,Email:wangjwcq@163.com

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一类以累及视神经和脊髓为主的复发性炎性脱髓鞘疾病,严重者失明或瘫痪<sup>[1]</sup>。典型 NMOSDs 好发于青壮年,女性多见,常合并其他自身免疫性疾病或自身免疫抗体阳性<sup>[2-4]</sup>,发病年龄差异较大<sup>[5]</sup>, < 50 岁发病者为早发型(EO-NMOSDs)、50~69 岁发病者为晚发型(LO-NMOSDs)、≥ 70 岁发病者为极晚发型(VLO-NMOSDs)<sup>[6]</sup>。LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 近年发病率有所上升,这是由于老年患者存在的增龄性功能衰退使其免疫功能明显低于年轻患者,因此临床上 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 发病更隐匿、症状与体征更严重<sup>[6]</sup>。目前针对 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 临床特点的研究较少,亦无较大样本的队列研究,因此本研究对首都医科大学附属北京同仁医院近 7 年诊断与治疗的 68 例 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 患者的临床资料进行回顾分析,比较其临床经过和预后差异,以期提高对 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 的认识。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 诊断标准 符合 2015 年国际视神经脊髓炎诊断小组(IPND)制定的《NMOSDs 国际共识诊断标准》<sup>[7]</sup>; LO-NMOSDs 定义为首次发病年龄 50~69 岁, VLO-NMOSDs 定义为首次发病年龄 ≥ 70 岁<sup>[6]</sup>。

2. 病例纳入与排除标准 (1) LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 诊断明确。(2) 首次发病。(3) 临床资料完整。(4) 排除首次发病年龄 < 50 岁和临床资料不完整的病例。

### 二、研究方法

1. 临床资料采集 详细记录 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 患者性别、首发症状、合并症、发病达峰时扩展残疾状态量表(EDSS)评分和急性期治疗后 14 d 内 EDSS 评分。

2. 实验室检查 入院次日晨起空腹抽取外周静脉血 2 ml, 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体; 间接免疫荧光法(IFA)测定自身免疫抗体, 包括抗核抗体(ANA)、抗 Ro52 抗体、抗干燥综合征 A 型和 B 型抗体(SSA 和 SSB)、抗甲状腺抗体、抗磷脂抗体(APL)、抗线粒体抗体(AMA)、抗核小体抗体(ANuA)、抗组蛋白抗体和抗双链 DNA 抗体(dsDNA)。

3. 影像学检查 视神经受累者行视神经 MRI 检

查, 根据视神经解剖结构, 观察视神经球内段、眶内段、管内段和颅内段, 以及视交叉和视束受累情况。脊髓受累者行脊柱 MRI 检查, 观察脊髓受累部位。

4. 治疗方法 采用静脉注射甲泼尼龙(IVMP)冲击治疗, 初始剂量为 1000 或 500 mg/d, 序贯减量至 1 mg/(kg·d) 口服; 同时静脉注射免疫球蛋白(IVIg) 0.40 g/(kg·d), 连续 5 d。甲泼尼龙序贯减量至口服用药并维持治疗一段时间后, 予以免疫抑制剂预防疾病复发, 包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、利妥昔单抗或硫酸羟氯喹。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。Shapiro-Wilk 检验行正态性检验, 呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用两独立样本的 *t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

选择 2015 年 1 月至 2021 年 12 月在我院神经内科住院治疗并符合纳入与排除标准的 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 患者共 68 例, 其中, LO-NMOSDs 组 55 例, 男性 7 例、女性 48 例, 年龄 50~69 岁、平均为 (58 ± 5) 岁; VLO-NMOSDs 组 13 例, 男性 3 例、女性 10 例, 年龄 70~82 岁、平均为 (75 ± 4) 岁。

LO-NMOSDs 组首发临床表现分别为孤立性视神经炎占 92.73% (51/55)、视神经炎合并脊髓炎 3.64% (2/55)、最后区综合征 1.82% (1/55)、视神经炎合并最后区综合征 1.82% (1/55), VLO-NMOSDs 组首诊以孤立性视神经炎发病者占 11/13 例、视神经炎合并脊髓炎 2/13 例; 两组首发症状与体征差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法:  $P = 0.460$ , 表 1)。LO-NMOSDs 组有 20% (11/55) 患者合并其他自身免疫性疾病, 其中包括干燥综合征(SS) 4/11 例, 未明确定性的结缔组织病 2/11 例, 系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征合并类风湿关节炎、桥本甲状腺炎(HT)、原发性胆汁性肝硬化和银屑病各 1/11 例, 另有 5.45% (3/55) 患者同时合并肿瘤(直肠癌、卵巢癌、甲状腺癌各 1 例); VLO-NMOSDs 组合并其他自身免疫性疾病 3/13 例, 分别为系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎各 1 例, 无合并肿瘤病例; 两组合并自身免疫性疾病 ( $P = 1.000$ ) 和肿瘤

**表 1** LO-NMOSDs组与VLO-NMOSDs组患者临床资料的比较

**Table 1.** Comparison of clinical data between LO - NMOSDs group and VLO-NMOSDs group

观察指标	LO-NMOSDs组 (n=55)	VLO-NMOSDs组 (n=13)	统计量值	P值
性别[例(%)]			0.262*	0.609
男性	7(12.73)	3/13		
女性	48(87.27)	10/13		
首发症状[例(%)]			3.454**	0.460
视神经炎	51(92.73)	11/13		
视神经炎+脊髓炎	2( 3.64)	2/13		
最后区综合征	1( 1.82)	0/13		
神视神经炎+最后区综合征	1( 1.82)	0/13		
合并其他自身免疫性疾病[例(%)]	11(20.00)	3/13	0.000*	1.000
合并肿瘤[例(%)]	3( 5.45)	0/13	—	1.000
EDSS[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),评分]				
达峰时	3.00 (3.00,3.00)	4.00 (3.00,4.00)	-2.119#	0.034
急性期治疗≤14 d	3.00 (2.00,3.00)	3.00 (3.00,4.00)	-1.577#	0.115

— and \*\*, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法; \*adjusted  $\chi^2$  test, 校正  $\chi^2$  检验; #Mann-Whitney U test, Mann-Whitney U 检验。LO - NMOSDs, late - onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; VLO - NMOSDs, very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; EDSS, Expanded Disability Status Scale, 扩展残疾状态量表

**表 2** LO-NMOSDs组与VLO-NMOSDs组患者实验室指标的比较[例(%)]\*

**Table 2.** Comparison of laboratory indexes between LO - NMOSDs group and VLO-NMOSDs group [case (%)]\*

观察指标	LO-NMOSDs组 (n=55)	VLO-NMOSDs组 (n=13)	P值
抗AQP4抗体阳性	54(98.18)	13/13	1.000
合并其他自身免疫抗体阳性	27	6	
ANA	23(85.19)	5/ 6	1.000
抗Ro52抗体	10(37.04)	2/ 6	1.000
SSA	10(37.04)	2/ 6	1.000
抗甲状腺抗体	6(22.22)	0/ 6	0.563
APL	5(18.52)	1/ 6	1.000
SSB	4(14.81)	1/ 6	1.000
AMA	2( 7.41)	0/ 6	1.000
ANuA	1( 3.70)	0/ 6	1.000
抗组蛋白抗体	1( 3.70)	0/ 6	1.000
dsDNA	1( 3.70)	0/ 6	1.000

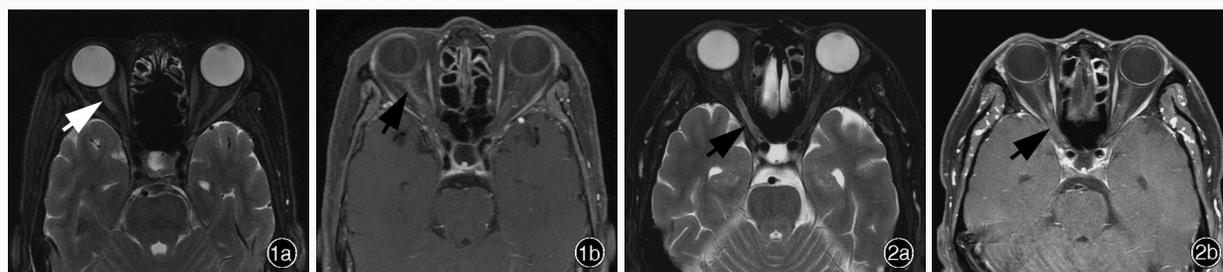
\*Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。LO-NMOSDs, late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; VLO - NMOSDs, very late - onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; AQP4, aquaporin 4, 水通道蛋白4; ANA, anti-nuclear antibody, 抗核抗体; SSA, A type Sjögren's syndrome antibody, 抗干燥综合征A型抗体; APL, anti - phospholipid antibody, 抗磷脂抗体; SSB, B type Sjögren's syndrome antibody, 抗干燥综合征B型抗体; AMA, anti-mitochondria antibody, 抗线粒体抗体; ANuA, anti - nucleosome antibody, 抗核小体抗体; dsDNA, anti - doublestranded DNA antibody, 抗双链DNA抗体

(Fisher确切概率法:  $P = 1.000$ )患者所占比例差异无统计学意义(表1)。LO-NMOSDs组患者发病达峰时EDSS评分为1~5分、中位评分3(3,3)分,急性期治疗后14 d内EDSS评分为1~5分、中位评分3(2,3)分;VLO-NMOSDs患者达峰时EDSS评分2~4分、中位评分4(3,4)分,治疗后EDSS评分1~4分、中位评分3(3,4)分;VLO-NMOSDs组发病达峰时EDSS评分高于LO-NMOSDs组( $P = 0.034$ ),而急性期治疗后14 d内EDSS评分组间差异无统计学意义( $P = 0.115$ ,表1)。

各项实验室指标比较,LO-NMOSDs组血清抗AQP4抗体阳性者占98.18%(54/55),VLO-NMOSDs组13例患者均呈阳性,组间差异无统计学意义(Fisher确切概率法:  $P = 1.000$ ,表2)。LO-NMOSDs组合并其他自身免疫抗体阳性者占49.09%(27/55),以ANA比例最高(23例),其次依次为抗Ro52抗体(10例)、SSA(10例)、抗甲状腺抗体(6例)、APL(5例)、SSB(4例)、AMA(2例)、ANuA(1例)、抗组蛋

白抗体(1例)和dsDNA(1例);VLO-NMOSDs组有6/13例患者血清自身免疫抗体呈现阳性,仍以ANA最为常见(5例),其次依次为抗Ro52抗体(2例)、SSA(2例)、SSB(1例)和APL(1例);各种自身免疫抗体组间差异无统计学意义(Fisher确切概率法:均 $P > 0.05$ ,表2)。

影像学指标比较,LO-NMOSDs组有54例首发临床表现为视神经受累,双眼同时受累5例、单眼受累49例;除1例单眼受累患者因植入心脏起搏器未行MRI检查外,余53例(58眼)均行视神经MRI增强扫描(图1),根据视神经解剖,患眼以眶内段受累多见[84.48%(49/58眼)],其次为管内段[48.28%(28/58眼)]和颅内段[22.41%(13/58眼)],少数患者视交叉[13.21%(7/53例)]或视束[10.34%(6/58眼)]受累;VLO-NMOSDs组13例患者首发临床表现均为视神经受累,双眼同时受累3例、单眼受累10例;除3例单眼受累患者因体内有金属植入物未行MRI检查外,余10例(13眼)均行视神经MRI增强扫描(图



**图 1** LO-NMOSDs 患者视神经 MRI 检查所见 1a 横断面 STIR 序列, 右侧视神经眶内段病灶呈高信号(箭头所示) 1b 横断面抑脂增强 T<sub>1</sub>WI 显示右侧视神经眶内段病灶呈强化征象(箭头所示) **图 2** VLO-NMOSDs 患者视神经 MRI 检查所见 2a 横断面 STIR 序列, 右侧视神经眶内段、管内段和颅内段病灶呈高信号(箭头所示) 2b 横断面抑脂增强 T<sub>1</sub>WI 显示右侧视神经眶内段、管内段和颅内段病灶呈强化征象(箭头所示)

**Figure 1** Optic nerve MRI findings in LO-NMOSDs Axial STIR showed hyperintensity in the intraorbital segment of the right optic nerve (arrow indicates, Panel 1a). Axial fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed enhancement in the intraorbital segment of the right optic nerve (arrow indicates, Panel 1b). **Figure 2** Optic nerve MRI findings in VLO-NMOSDs Axial STIR showed hyperintensity in the intraorbital, intracanalicular and intracranial segment of the right optic nerve (arrow indicates, Panel 2a). Axial fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed enhancement in the intraorbital, intracanalicular and intracranial segment of the right optic nerve (arrow indicates, Panel 2b).

2), 主要受累部位为眶内段(12/13 眼), 其次为管内段(7/13 眼)和颅内段(2/13 眼), 仅 1/10 例累及视交叉、1/13 眼累及视束。两组视神经受累部位差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 3)。LO-NMOSDs 组 3 例以脊髓症状发病, 脊柱 MRI 检查 2/3 例为颈髓受累、1/3 例胸髓受累(图 3); VLO-NMOSDs 组 2 例以脊髓症状首发, 脊柱 MRI 检查均为胸髓受累(图 4); 两组脊髓受累部位差异无统计学意义(Fisher 确切概率法:  $P = 0.400$ )。

治疗方案比较, LO-NMOSDs 组急性期予 IVMP 1000 或 500 mg/d 治疗者占 89.09%(49/55), 同时辅以 IVIg 治疗者占 3.64%(2/55), 应用免疫抑制剂预防复发者 45.45%(25/55), 其中包括吗替麦考酚酯(17 例)、硫唑嘌呤(3 例)、利妥昔单抗(3 例)、环磷酰胺(2 例); VLO-NMOSDs 组急性期行 IVMP 大剂量冲击治疗者 12/13 例, 予 IVIg 治疗者 2/13 例, 应用免疫抑制剂预防复发者 5/13 例, 分别为硫唑嘌呤(2 例)、吗替麦考酚酯(1 例)、环磷酰胺(1 例)、硫酸羟氯喹(1 例); 两组治疗方案差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 4)。

## 讨 论

NMOSDs 为神经系统自身免疫性疾病, 以抗 AQP4 抗体阳性为特征, 主要引起急性视神经炎和横贯性脊髓炎, 治疗不及时可导致不可逆性失明或瘫痪。既往观点认为, 老年人因胸腺萎缩, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能减退<sup>[8]</sup>, 并非 NMOSDs 好发人群。但近年发现, 与 EO-NMOSDs 相比, LO-NMOSDs

的残疾程度更严重, 合并症和并发症相对更多, 预后更差<sup>[9-12]</sup>, 提示年龄是影响 NMOSDs 临床特征和预后的重要因素。由于目前尚无 VLO-NMOSDs 和 LO-NMOSDs 的大样本病例对照研究, 无法确定二者之间是否有临床特征和预后差异。首都医科大学附属北京同仁医院 2015 年 1 月至 2021 年 12 月共诊断与治疗 55 例 LO-NMOSDs 和 13 例 VLO-NMOSDs 患者, 笔者尝试总结不同疾病阶段 NMOSDs 的临床、实验室和影像学特征, 以及急性期治疗方案和神经功能恢复情况, 以探讨二者之间是否存在临床特征和预后差异。

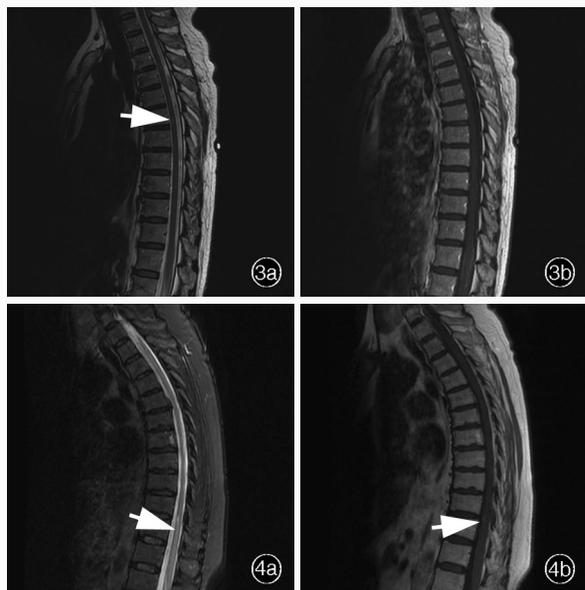
就临床特征及预后而言, NMOSDs 具有以下特点。(1)性别差异: 流行病学调查证实 NMOSDs 存在性别差异, 约 87.5% 血清抗 AQP4 抗体呈阳性反应的 NMOSDs 患者为女性, 表明女性为好发人群<sup>[13]</sup>; 本研究 LO-NMOSDs 组和 VLO-NMOSDs 组均以女性患者为主, 分别占 87.27%(48/55)和 10/13 例。由此可见, 老年 NMOSDs 女性高发的特点仍然保留, 可能与性激素、性别偏倚基因表达等因素有关<sup>[14]</sup>。(2)残疾程度: Nakahara 等<sup>[6]</sup>的研究显示, VLO-NMOSDs 患者发病达峰时 EDSS 评分分别高于 LO-NMOSDs 和 EO-NMOSDs 患者( $P = 0.029, 0.049$ ), 但至末次随访时三者 EDSS 评分并未见显著差异( $P = 0.173$ ); 本研究 VLO-NMOSDs 组患者发病达峰时 EDSS 评分高于 LO-NMOSDs 组( $P = 0.034$ ), 提示 VLO-NMOSDs 组残疾程度更严重, 但两组急性期治疗后 14 天内 EDSS 评分无显著差异, 表明短期预后相似。Cai 等<sup>[15]</sup>发现, VLO-NMOSDs 患者确诊时( $P = 0.000$ )和末次随

**表 3** LO-NMOSDs组与VLO-NMOSDs组患者视神经受累部位的比较[眼(%)]

**Table 3.** Comparison of involvement sites of optic nerve between LO-NMOSDs group and VLO-NMOSDs group [eye (%)]

观察指标	LO-NMOSDs组 (n=58)	VLO-NMOSDs组 (n=13)	χ <sup>2</sup> 值	P值
视神经眶内段	49(84.48)	12/13	0.085*	0.770
视神经管内段	28(48.28)	7/13	0.132	0.717
视神经颅内段	13(22.41)	2/13	0.034*	0.853
视交叉#	7(13.21)	1/10	0.000*	1.000
视束	6(10.34)	1/13	0.000*	1.000

\*adjusted χ<sup>2</sup> test, 校正 χ<sup>2</sup> 检验。#Total 53 cases underwent optic nerve MRI in LO - NMOSDs group, 7 cases (13.21%) involved optic chiasm, and 10 cases underwent optic nerve MRI in VLO - NMOSDs group, one case (1/10) involved optic chiasm, LO-NMOSDs组53例行视神经MRI增强扫描,累及视交叉7例(13.21%),VLO-NMOSDs组10例行视神经MRI增强扫描,累及视交叉1例(1/10)。LO-NMOSDs, late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; VLO - NMOSDs, very late - onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病



**图 3** LO-NMOSDs患者脊柱MRI检查所见 3a 矢状位T<sub>2</sub>WI显示T<sub>4-6</sub>髓内病灶呈高信号(箭头所示) 3b 矢状位增强T<sub>1</sub>WI扫描病灶无强化 **图 4** VLO-NMOSDs患者脊柱MRI检查所见 4a 矢状位抑脂T<sub>2</sub>WI显示T<sub>10-11</sub>髓内病灶呈高信号(箭头所示) 4b 矢状位增强T<sub>1</sub>WI显示病灶呈点状强化(箭头所示)

**Figure 3** Spinal MRI findings in LO-NMOSDs Axial T<sub>2</sub>WI showed hyperintensity in T<sub>4-6</sub> intramedullary focus (arrow indicates, Panel 3a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed no enhancement in focus (Panel 3b). **Figure 4** Spinal MRI findings in VLO - NMOSDs Axial fat suppression T<sub>2</sub>WI showed hyperintensity in T<sub>10-11</sub> intramedullary focus (arrow indicates, Panel 4a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed dot enhancement in focus (arrow indicates, Panel 4b).

访时(P=0.010)EDSS评分均高于LO-NMOSDs患者。究其原因,可能与老年患者免疫系统失衡,以

**表 4** LO-NMOSDs组与VLO-NMOSDs组患者急性期治疗方案比较[例(%)]

**Table 4.** Comparison of therapeutic schedule between LO-NMOSDs and VLO-NMOSDs groups [case (%)]

观察指标	LO-NMOSDs组 (n=55)	VLO-NMOSDs组 (n=13)	χ <sup>2</sup> 值	P值
IVMP冲击治疗	49(89.09)	12/13	0.000*	1.000
IVIg	2(3.64)	2/13	—	0.162
免疫抑制剂	25(45.45)	5/13	0.209	0.648

—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。\*adjusted χ<sup>2</sup> test, 校正 χ<sup>2</sup> 检验。LO - NMOSDs, late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; VLO - NMOSDs, very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders, 极晚发型视神经脊髓炎谱系疾病; IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白

及外周循环中促炎性因子如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等水平升高有关<sup>[16-17]</sup>,患病后使其自身免疫反应加剧,进而导致更严重的中枢神经系统损害。(3)发病特点:关于不同年龄阶段发病之间所存在的差异,目前尚有争议。Seok等<sup>[10]</sup>认为,LO-NMOSDs患者主要以脊髓炎为首发症状,其发病率可随发病年龄的增加而逐渐升高(P=0.001),而以视神经炎为首发症状者,发病率则随发病年龄的增加呈下降趋势(P=0.030)。Kitley等<sup>[18]</sup>的研究同样显示,50岁以后发病的患者大多以脊髓炎(66%)为首发症状,而视神经炎首发者仅占28%。但Mao等<sup>[9]</sup>认为,LO-NMOSDs患者以视神经炎和脊髓炎发病的比例相当,各占43.3%。本研究结果显示,高达92.72%(51/55)的LO-NMOSDs和11/13例VLO-NMOSDs患者以单纯视神经炎首发,另有3.64%(2/55)的LO-NMOSDs和2/13的VLO-NMOSDs患者以视神经炎合并脊髓炎发病,未见单纯以脊髓炎首发的病例,与既往文献报道差异较大,分析原因可能与种族、环境、就诊于以眼科为主的单中心医疗中心等因素有关。(4)合并症:LO-NMOSDs患者可并发多种疾病。尽管50岁以后发病的NMOSDs患者罹患副肿瘤综合征的风险更高<sup>[19]</sup>,但本研究LO-NMOSDs患者中仅3例合并肿瘤(直肠癌、卵巢癌和甲状腺癌),而VLO-NMOSDs无一例合并肿瘤,二者合并肿瘤无显著差异。Cai等<sup>[15]</sup>的结果与本研究相一致,LO-NMOSDs组合并肿瘤者仅占2.9%,而VLO-NMOSDs组无合并肿瘤患者。姜红等<sup>[20]</sup>认为, NMOSDs更易合并其他自身免疫性疾病如桥本甲状腺炎、系统性红斑狼疮等,且各项免疫学指标中以

ANA 阳性率较高。本研究 LO-NMOSDs 组约有 20% (11/55) 患者合并其他自身免疫性疾病,分别为干燥综合征、未明确性的结缔组织病、系统性红斑狼疮、干燥综合征合并类风湿关节炎、桥本甲状腺炎、原发性胆汁性肝硬化或银屑病,VLO-NMOSDs 组有 3/13 例合并其他自身免疫性疾病,分别为系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎,两组合并自身免疫性疾病并无显著差异;进一步测定其自身免疫抗体,LO-NMOSDs 组有 49.09% (27/55) 患者同时合并其他自身免疫抗体阳性,以 ANA 最为常见 (23 例),VLO-NMOSDs 组有 6/13 例合并自身免疫抗体阳性,仍以 ANA 多见 (5 例),两组自身免疫抗体阳性率无显著差异。NMOSDs 合并其他自身免疫性疾病和自身免疫抗体阳性的原因尚未明确,可能与其发病机制有关。

影像学指标方面,本研究 LO-NMOSDs 组共有 53 例 (58 眼) 行视神经 MRI 增强扫描,提示眶内段最易受累,占患眼的 84.48% (49/58); VLO-NMOSDs 组 10 例 (13 眼) 均行视神经 MRI 增强扫描,同样是眶内段最易受累,为 12/13 眼,表明无论是晚发型或极晚发型患者视神经受累部位均主要位于眶内段,可能与视神经眶内段相对较长,易受累有关。但是相关研究较少,确切机制尚不十分清楚。Asgari 等<sup>[21]</sup>的研究显示,NMOSDs 脊髓病变以颈髓 (70%) 受累最常见,部分见于胸髓 (30%)。本研究 LO-NMOSDs 组有 3 例以脊髓症状发病,2 例为颈髓受累、1 例为胸髓受累;VLO-NMOSDs 组有 2 例以脊髓症状发病,均为胸髓受累,表明 LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 累及脊髓时,其病变部位主要位于颈髓或胸髓。

关于治疗方面,本研究分别有 89.09% (49/55) LO-NMOSDs 和 12/13 例 VLO-NMOSDs 患者于急性期接受 IVMP 冲击治疗,可见 IVMP 仍为 NMOSDs 的主要治疗方法。既往有研究显示,EO-NMOSDs 和 LO-NMOSDs 患者接受 IVMP 治疗均可获得较好疗效<sup>[22]</sup>,而后者由于合并高血压、糖尿病等基础疾病,大剂量激素冲击治疗后发生不良反应的风险明显高于前者,故密切监测血压,以及血糖、肝肾功能和电解质等实验室指标在治疗期间是至关重要的。本研究分别有 45.45% (25/55) LO-NMOSDs 和 5/13 例 VLO-NMOSDs 患者采用免疫抑制剂预防疾病复发;然而,LO-NMOSDs 和 VLO-NMOSDs 接受免疫抑制剂治疗的患者比例在不同临床研究中的差异较明显<sup>[6,9-10,12,15]</sup>,可能与不同医疗中心采取的经验性治

疗方案和患者依从性有关。由于免疫抑制剂可增加罹患肿瘤的风险<sup>[23]</sup>,尤其是利妥昔单抗较易发生全身症状如过敏性休克和呼吸系统不良反应,老年患者不宜长期应用<sup>[24]</sup>,由此可见,如何选择长期安全有效并适宜老年患者应用的药物仍是挑战。

综上所述,VLO-NMOSDs 患者较 LO-NMOSDs 发病达峰时 EDSS 评分更高,残疾程度更严重,而其余各项实验室指标、临床特征和短期预后二者基本无差异。本研究为一项回顾性临床研究,部分患者并未完善相关检查,且缺乏后续的预后随访;所纳入的 NMOSDs 患者绝大部分为视神经受累,脊髓受累者所占比例较小,使 EDSS 评分无法精确反应视觉障碍严重程度。因此,未来尚待开展多中心大样本纵向随访研究并完善视觉功能评分,以进一步明确 LO-NMOSDs 与 VLO-NMOSDs 患者在临床特点以及预后方面是否存有差异。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:60-67.
- [2] Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba[J]. *J Neurol*, 2009, 256:35-44.
- [3] Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population - based study of neuromyelitis optica in Caucasians[J]. *Neurology*, 2011, 76:1589-1595.
- [4] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69:1176-1180.
- [5] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [6] Nakahara K, Nakane S, Nagaishi A, Narita T, Matsuo H, Ando Y. Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:2574-2581.
- [7] 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, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [8] Prelog M. Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity[J]? *Autoimmun Rev*, 2006, 5:136-139.
- [9] 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.
- [10] Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, Cho EB, Park MS, Joo IS, Shin HY, Kim SY, Kim BJ, Kim JK, Cho JY, Huh SY, Kwon O, Lee KH, Kim BJ, Min JH. Clinical characteristics of late - onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea [J]. *Mult Scler*, 2017, 23:1748 -

- 1756.
- [11] Sepulveda M, Delgado - García G, Blanco Y, Sola - Valls N, Martínez - Lapiscina EH, Armangué T, Montejo C, Pulido - Valdeolivas I, Martínez - Hernandez E, Ariño H, Escudero D, Ruiz - García R, Llufríu S, Dalmau J, Graus F, Saiz A. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: the importance of autoantibody serostatus [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6:e607.
- [12] Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, Cristiano E, Diégues Serva GB, Dos Santos AC, Finkelsteyn AM, López PA, Patrucco L, Molina O, Pettinicchi JP, Toneguzzo V, Caride A, Rojas JI. Clinical features and prognosis of late - onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort [J]. *J Neurol*, 2020, 267:1260-1268.
- [13] Cook LJ, Rose JW, Alvey JS, Jolley AM, Kuhn R, Marron B, Pederson M, Enriquez R, Yearley J, McKechnie S, Han MH, Tomczak AJ, Levy M, Mealy MA, Coleman J, Bennett JL, Johnson R, Barnes - Garcia M, Traboulsee AL, Carruthers RL, Lee LE, Schubert JJ, McMullen K, Kister I, Rimler Z, Reid A, Sicotte NL, Planchon SM, Cohen JA, Ivancic D, Sedlak JL, Sand IK, Repovic P, Amezua L, Pruitt A, Amundson E, Chitnis T, Mullin DS, Klawiter EC, Russo AW, Riley CS, Onomichi KB, Levine L, Nelson KE, Nealon NM, Engel C, Kruse - Hoyer M, Marcille M, Tornes L, Rumpf A, Greer A, Kenneally Behne M, Rodriguez RR, Behne DW, Blackway DW, Coords B, Blaschke TF, Sheard J, Smith TJ, Behne JM, Yeaman MR; Guthy-Jackson Charitable Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Collaborative international research in clinical and longitudinal experience study in NMO/SD [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6:e583.
- [14] Xing E, Billi AC, Gudjonsson JE. Sex bias and autoimmune diseases[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(3 Pt B):857-866.
- [15] Cai LJ, Zhang Q, Zhang Y, Chen HX, Shi ZY, Du Q, Zhou HY. Clinical characteristics of very late - onset neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102515.
- [16] Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty [J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51:245-270.
- [17] Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14:877-882.
- [18] 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[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1834-1849.
- [19] Rotstein DL. A protean disease: the phenotypic range of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2018, 24: 688-689.
- [20] Jiang H, He Y, Yang TT, Xiang YJ, Ao DH, Gao XG, Liu GZ. Systemic manifestations and pathogenesis exploration of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:795-799.[姜红, 何洋, 杨亭亭, 向雅娟, 敖东慧, 高旭光, 刘广志. 视神经脊髓炎谱系疾病全身表现分析及其机制探讨[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:795-799.]
- [21] Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13:33.
- [22] Thongmee W, Narongkhananukul C, Padungkiatsagul T, Jindahra P, Vanikiet K. Comparison of early- and late-onset NMO/SD - related optic neuritis in Thai patients: clinical characteristics and long - term visual outcomes [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15:419-429.
- [23] Montero N, Pérez-Sáez MJ, Pascual J, Abramowicz D, Budde K, Dudley C, Hazzan M, Klinger M, Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Sorensen SS, Viklicky O; DESCARTES Working Group; DESCARTES ERA-EDTA Board. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016, 30:144-153.
- [24] Zhang CY, Xing LQ, Zhong L, Ren XL, Feng YF. Analysis of rituximab-induced serious adverse drug reaction between 2003-2019 in Beijing[J]. *Zhongguo Xin Yao Za Zhi*, 2021, 30:765-768.[张春燕, 邢丽秋, 钟蕾, 任晓蕾, 封宇飞. 北京市近 16 年利妥昔单抗致严重不良反应统计分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30:765-768.]

(收稿日期:2022-09-11)

(本文编辑:彭一帆)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

γ-氨基丁酸 B 型受体

γ-aminobutyric acid receptor type B(GABA<sub>B</sub>R)

α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1 受体

α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid 1 receptor(AMPA1R)

α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 2 受体

α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid 2 receptor(AMPA2R)

伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病

mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion(MERS)

表现智商 performance intelligence quotient(PIQ)

丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)

补体依赖性细胞毒性

complement-dependent cytotoxicity(CDC)

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1

mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1)

词语流畅性测验 Verbal Fluency Test(VFT)

促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)

错配修复 mismatch repair(MMR)

大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)

大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)

单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)