

视神经脊髓炎:有别于多发性硬化的自身免疫通道病*

赵忙所¹ 耿同超^{1,2}

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica)是一种特发性炎症脱髓鞘疾病,典型特征为病情反复发作,病变主要侵犯视神经和脊髓,早期很少侵犯脑^[1]。因与多发性硬化的表现重叠,临床上很难将二者区别开来,多年来不少学者也把其看作多发性硬化的亚型或变异型,但近年来的研究成果对传统概念提出了挑战,认为视神经脊髓炎不同于多发性硬化,为一独立疾病^[2]。

1 视神经脊髓炎作为一种独立疾病的证据

1.1 流行病学

现有资料表明,多发性硬化和视神经脊髓炎具有种族易感性,前者在白种人多见,后者在非白种人的发病率较高^[3]。比如,在日本视神经脊髓型多发性硬化(现在认为其中大部分为视神经脊髓炎)占全部脱髓鞘疾病的 20%—30%^[4],香港为 36%^[5],新加坡为 48%^[6]。视神经脊髓炎患者中女性多见,占 90%^[7],发病中位年龄为 39 岁,比多发性硬化(中位年龄 29 岁)大约晚十年^[8],儿童和老人均可患病。已有多对孪生姊妹发病的报告,但均非多代发病,可能与基因的外显率低有关^[9]。研究发现 HLA-DRB1*1501 等位基因可能与白种人多发性硬化有关,与视神经脊髓炎无关^[4];与日本视神经脊髓型多发性硬化可能相关的等位基因是 HLA-DRB1*0501。

1.2 临床特征

视神经脊髓炎初期既可以表现为单纯的视神经炎或脊髓炎,也可以两者同时发作,或相继发生。视神经脊髓炎起病急,进展快,大多数患者的症状常在几天内加重或达到高峰。80%—90%的患者呈现反复发作病程,60%的患者在 1 年内复发,90%的患者在 3 年内复发^[10]。视神经脊髓炎的预后较差,5 年内约有半数患者至少一只眼失明,或无法独立行走,终生致残,20%的患者死于颈段脊髓炎所致的呼吸衰竭^[10]。而多发性硬化一般发病较轻,初次发病常不引起重视,随着疾病反复发作,病情逐渐加重,最终形成永久性残疾。视神经脊髓炎很少出现多发性硬化的二次进展阶段。视神经脊髓炎常与其他自身免疫性疾病如甲状腺炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮等并存。而多发性硬化则少见并发其他自身免疫性疾病。目前虽缺少大规模的多中心双盲研究,但临床观察和经验提示:治疗视神经脊髓炎应选择免疫抑制剂,而治疗多发性硬化可以选用免疫调节剂^[7]。

1.3 实验室检查

视神经脊髓炎患者血清中常存在风湿病患者体内存在的多种自身抗体,如 50%的视神经脊髓炎患者血清中呈现抗核抗体阳性。患者脑脊液细胞计数增高,其中白细胞多大于 $50 \times 10^9/L$,以中性粒细胞为主;而多发性硬化复发患者脑脊液中,白细胞计数很少超过 $50 \times 10^9/L$,以淋巴细胞为主^[11]。多达 80%—90%的多发性硬化患者脑脊液电泳可以见到寡克

隆区带;而在视神经脊髓炎患者中,仅有 20%—40%的脑脊液电泳可以见到寡克隆区带。有研究资料显示,多发性硬化和视神经脊髓炎患者的脑脊液中 IgG 的浓度虽都升高,但在多发性硬化 IgG1 百分比和 IgG1 指数升高,而在视神经脊髓炎患者的脑脊液两项指标均不高,提示前者以 Th1 细胞致病为主,鞘内合成免疫球蛋白,而后者可能为 Th2 细胞致病,鞘内很少合成免疫球蛋白。这或许能解释为什么多发性硬化患者脑脊液电泳常见到寡克隆区带,而在视神经脊髓炎患者寡克隆区带常呈现阴性^[12]。

1.4 影像学

脊髓的核磁共振(MRI)检查对于视神经脊髓炎的诊断具有一定的特异性,病灶的异常信号改变主要位于脊髓中央,累及灰质,范围长度常超过 3 个或以上椎体节段。急性期病变脊髓水肿,钆增强明显,晚期病灶可形成空洞或脊髓萎缩改变。早期脑部 MRI 检查很少见到异常信号,即使少数侵犯脑实质,多为非典型的皮质下或毗邻脑室的异常信号。MRI 随访发现,随着病情进展部分患者脑部病灶的发生数目逐步增加,但是满足多发性硬化诊断标准的不足 10%。视神经炎急性发作时,可见视神经钆增强,从视神经球部到视交叉,范围广而多变^[13]。而多发性硬化多侵犯脑白质,多在脑室周围的白质区;如果侵犯脊髓,病变范围通常少于一个椎体节段^[14]。

1.5 组织病理变化

视神经脊髓炎的典型病理变化为脊髓广泛坏死病灶,白质和灰质都可侵犯,病灶以血管为中心,同时存在血管纤维变性,最终形成空洞。病灶中少突胶质细胞丢失明显,广泛的巨噬细胞浸润,大量的嗜酸性粒细胞渗出,很少有 CD3⁺或 CD8⁺T 细胞浸润,管周有大量的免疫球蛋白主要为 IgM 的沉积和补体 C9neo 的活化。而多发性硬化病灶内虽有激活的补体,但是程度不如视神经脊髓炎明显,且多发性硬化病灶内的免疫球蛋白和补体主要沉积在病灶内变性的髓鞘上,以及病灶周边的巨噬细胞和少突胶质细胞上,而不是在血管周围。多发性硬化的病灶内很少出现嗜酸性粒细胞的入侵^[15]。

视神经脊髓炎和多发性硬化虽有诸多不同之处(表 1),但由于缺乏特异性的实验室检查,临床早期二者难以区分。

2 水通道蛋白-4 与视神经脊髓炎

2.1 自身抗体 NMO-IgG 的发现

既往资料显示,在视神经脊髓炎的病灶中,围绕血管沉积了大量 IgM, IgG, 以及补体活化产物。用激素治疗无效的

* 基金项目:清华-裕元医学科研基金资助课题

1 清华大学玉泉医院神经内科,北京,100049

2 通讯作者

作者简介:赵忙所,男,在读硕士研究生

收稿日期:2008-07-16

表1 视神经脊髓炎和多发性硬化的对照表

	视神经脊髓炎	多发性硬化
流行病学		
种族差异	非白人易感	白人易感
男女比例	1:9	1:2
发病中位年龄(岁)	39	29
易感基因	日本人与 HLA-DRB1*0501 有关	HLA-DRB1*1501
临床特点		
自然病程	复发(80%—90%)或单相	复发
起病情况	起病急、重	起病轻,常不引起重视
进展速度	迅速	缓慢进展
二次进展	少见	常见
最佳治疗	免疫抑制剂,如环磷酰胺等	免疫调节剂,如干扰素等
预后	较差	相对较好
脑脊液		
白细胞计数和分类	>50×10 ⁹ /L, 中性粒细胞为主	<50×10 ⁹ /L, 淋巴细胞为主
寡克隆区带	20%—40%阳性	80%—90%阳性
MRI		
脊髓 MRI	广泛,大于3个椎体节段	多小于1个椎体节段
脑部 MRI	少见或为非特异病灶	侵犯白质,特别是脑室周白质
病理学		
	坏死常见,白质灰质都侵犯,嗜酸粒细胞渗出明显 血管纤维变性,血管周大量抗体和补体沉积	侵犯白质,补体沉积不明显,血管和血管周变化不明显
NMO-IgG		
	阳性	阴性

重症患者,改用血浆交换常可收到满意结果,且疗效优于对多发性硬化的治疗,提示视神经脊髓炎可能是由于体液免疫的自身抗体造成的病理损伤^[7,15]。

Lennon 等^[16]以鼠的中枢神经组织为底物,借助间接免疫荧光法检测患者的血清,发现45例临床诊断视神经脊髓炎的患者中33例(73%)血清存在特殊的IgG,即NMO-IgG;而19例多发性硬化患者中仅有2例血清呈阳性,作为对照的神经系统其他疾病患者56例则无一例呈阳性;对视神经脊髓炎诊断的敏感性和特异性分别是73%和91%。同一研究还发现NMO-IgG对在日本称之为视神经脊髓型多发性硬化的诊断敏感性和特异性分别达到58%和100%。这一研究首次以特异性的血清免疫学指标,证明视神经脊髓炎有别于多发性硬化,并且日本所谓视神经脊髓型多发性硬化,不仅有经典的多发性硬化,而且多为重叠西方的视神经脊髓炎。最近欧美、日本、韩国等多家实验室相继发表视神经脊髓炎患者血清存在NMO-IgG的研究资料。我们的初步实验结果也表明,在国内的视神经脊髓炎患者血清中也存在NMO-IgG。

同时也有研究发现在系统性红斑狼疮、干燥综合征等其他结缔组织患者血清中,也存在NMO-IgG,但只限于那些合并视神经脊髓炎的患者;如果患者不合并视神经脊髓炎,其血清中也不存在NMO-IgG。故认定NMO-IgG为视神经脊髓炎的特异性抗体,Wingerchuk新的诊断标准已将其作为一条重要的辅助诊断指标^[17]。

2.2 NMO-IgG的靶点是水通道蛋白-4(aquaporin-4,AQP-4)

后续研究表明,NMO-IgG可以结合在血脑屏障上或其周边,如软脑膜、软脑膜下、微血管、Virchow-Robin间隙,特别是在局部的层粘连蛋白,但是具体靶点不清。Lennon等^[18]发现NMO-IgG和水通道蛋白-4抗体在小鼠脑组织标本上的

结合部位惊人一致,并且NMO-IgG可以结合于水通道蛋白-4基因转染的鼠细胞上,但不能结合于水通道蛋白-4基因敲除的鼠细胞上,从而证明NMO-IgG的靶点是水通道蛋白-4。

2.3 水通道蛋白-4与视神经脊髓炎

水通道蛋白-4是水通道蛋白家族的一个亚型,中枢神经系统的室管膜细胞、星形胶质细胞足的突起上^[19]、肾髓质远端集合管细胞、胃粘膜深部细胞等都有分布^[16]。它参与细胞内外水平衡的调节,在脑水肿的形成过程中发挥重要作用;参与调节钾离子,维持细胞形态。下丘脑参与调解渗透压核团的神元上也存在水通道蛋白-4,可能与渗透压的调节有关。

免疫组化研究发现,在视神经脊髓炎的病灶中和周边不表达水通道蛋白-4,而在多发性硬化病灶,特别是病灶的边缘则高表达水通道蛋白-4,提示两者的发病机理可能不一致^[20]。在视神经脊髓炎发病初期即可检测到患者血清中存在水通道蛋白-4抗体,预示该抗体在视神经脊髓炎发病过程中可能发挥重要作用,而并不是组织损伤的结果^[17]。

根据现有资料推测:易感患者早期接触到一种未知抗原(如水通道蛋白-4,或模拟抗原),刺激体内B淋巴细胞活化,在循环过程中分泌大量水通道蛋白-4抗体,由于某种原因造成血脑屏障缺陷,水通道蛋白-4抗体经这种缺陷或生理本身即存在的薄弱环节进入脑组织,与水通道蛋白-4相结合,激活补体,引起炎性细胞浸润,释放炎性介质,最终导致细胞水平衡失调或炎症,组织细胞死亡^[17]。然而,也有两个研究小组分别报道,在少突胶质细胞髓鞘糖蛋白特异性淋巴细胞表面受体转基因小鼠与特异性免疫球蛋白重链基因敲入小鼠的杂交后代中,有50%于第八周出现重度的实验性自身免疫性脑脊髓炎(encephalomyelitis,EAE)而且病灶集中于视神经和脊髓,表现与视神经脊髓炎极为相似,因而将这个模型被称为视神经脊髓型EAE(opticospinal EAE, OSE)^[21-22]。视神经脊髓炎和视神经脊髓型EAE之间虽存在一些共同之处,但区别也显而易见。比如视神经脊髓型EAE以细胞免疫发病为主,病变多局限于一个椎体节段,不存在水通道蛋白-4抗体,单病程等^[23]。

那么,水通道蛋白-4及其抗体在视神经脊髓炎发生机制中究竟发挥什么样的作用目前还并不清楚。根据以往的研究经验,可以借助动物模型来进一步探讨视神经脊髓炎的发病机制。如果水通道蛋白-4是神经脊髓炎的致病抗原,利用此抗原可以建立主动免疫动物模型;如果NMO-IgG是致病抗体,利用此抗体过继转移也可以建立被动免疫动物模型^[17]。但是,问题可能并非如此简单。如果水通道蛋白-4是视神经脊髓炎的致病抗原,那么,为什么病变只选择中枢神经系统,而无肾脏、胃等疾病存在;又是什么原因触发机体产生对水通道蛋白-4的体液免疫反应等,均有待进一步研究。

总之,水通道蛋白-4抗体的检出,提示视神经脊髓炎是由体液免疫机制参与发病的,有别于细胞免疫为主参与发病的多发性硬化。但是,水通道蛋白-4抗体究竟在视神经脊髓炎发病机制中起什么样的作用有待研究。

3 视神经脊髓炎的康复治疗

既往认为多发性硬化是一种导致青中年人残疾最常见

疾病, 疾病不仅给患者体格和心理带来巨大变化, 也给家庭和社会带来极大的经济负担。然而, 与多发性硬化相比, 视神经脊髓炎给患者和家庭及社会带来的影响则更重。虽然水通道蛋白-4抗体的发现, 可将多发性硬化与视神经脊髓炎区别开来, 但是两者仍有许多相似之处, 诸如临床表现、临床药物治疗, 以及康复治疗等。

半个世纪来, 尤其是近年来国外实践经验提示, 对脱髓鞘疾病的治疗方案, 除包括急性发作期、缓解期预防复发、针对不适症状等药物治疗外, 康复治疗也是其中的重要组成内容。虽然对康复采取的措施、强度、开始的时间并无确切定论, 但有研究表明, 康复治疗可以与药物如激素治疗同时进行, 中等强度的训练有助于患者的残疾功能恢复, 3个月的康复训练可以改善患者肌肉力量、耐力、活动能力, 在停止康复后, 其疗效可以维持6周^[24-25]。Khan等^[26]经过对1966—2005年的文献荟萃分析, 得出的结论是, 多学科综合康复(multidisciplinary rehabilitation, MD)计划虽然并不改变神经损伤程度, 但是可以改善患者活动或参与的生活体验。康复治疗可以使患者在神经功能损坏的条件下, 获得并维持最大的体格、心理、社会或职业潜力的功能, 增强患者的生活信心, 提高其生存质量, 甚至对预防复发也有一定帮助^[27-28]。Schreiber等^[29]对3例视神经脊髓炎住院患者进行康复治疗1—1.5个月。治疗结束后, 经独立功能量表测量评定, 证明每位患者的神经功能均得到不同程度的恢复。作者认为, 虽然再次复发可能导致神经功能再次丧失, 但是, 采用免疫调节等干预复发, 可以增强或维持康复治疗的作用。

目前有关视神经脊髓炎康复治疗的研究较少, 这可能与本病多年来隶属于多发性硬化的传统概念有关。但是, 在以往多发性硬化康复研究报告中, 可能包含视神经脊髓炎患者, 今后有关视神经脊髓炎患者康复研究也将逐年增多。

参考文献

- [1] Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica [J]. *Semin Neurol*, 2002, 22(2): 105—122.
- [2] De SJ, Lebrun C, Stojkovic T, et al. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2003, 9(5): 521—525.
- [3] Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, et al. Both the HLA-CPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. [J]. *Tissue Antigens*, 2000, 55(3): 199—205.
- [4] Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2): 117—127.
- [5] Lau KK, Wong LK, Li LS, et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey [J]. *Hong Kong Med J*, 2002, 8(2): 77—80.
- [6] Das A, Puvanendran K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27(2): 204—209.
- [7] Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica [J]. *J Neurol*, 2004, 251(1): 47—52.
- [8] Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis [J]. *Neurol Clin*, 2005, 23(1): 17—38.
- [9] Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan [J]. *Neurology*, 2000, 55(2): 318—320.
- [10] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival [J]. *Neurology*, 2003, 60(5): 848—853.
- [11] 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 [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(1): 121—127.
- [12] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2004, 62(1): 144—146.
- [13] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(3): 390—396.
- [14] Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination [J]. *Neurology*, 2004, 62(2): 226—233.
- [15] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 7): 1450—1461.
- [16] Lennon V A, Wingerchuk D M, Kryzer T J, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis [J]. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2106—2112.
- [17] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk D M, et al. Neuromyelitis optica: changing concepts [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 187(1—2): 126—138.
- [18] Lennon V A, Kryzer T J, Pittock S J, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(4): 473—477.
- [19] Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, et al. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(4): 367—378.
- [20] Sinclair C, Kirk J, Herron B, et al. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(2): 187—194.
- [21] Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, et al. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2385—2392.
- [22] Bettelli E, Baeten D, Jager A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2393—2402.
- [23] Ransohoff RM. A mighty mouse: building a better model of multiple sclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2313—2316.
- [24] Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, et al. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients: a randomised controlled trial [J]. *J Neurol*, 2003, 250(7): 861—866.
- [25] McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, et al. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. [J]. *Clin Rehabil*, 2008, 22(3): 206—214.
- [26] Khan F, Turner-stokes L, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): CD006036.
- [27] Wiles CM. Physiotherapy and related activities in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2008, 14(7): 863—871.
- [28] Kraft GH, Johnson K L, Yorkston K, et al. Setting the agenda for multiple sclerosis rehabilitation research [J]. *Mult Scler*, 2008. 16. [Epub ahead of print]
- [29] Schreiber AL, Fried GW, Formal CS, et al. Rehabilitation of neuromyelitis optica (Devic syndrome): three case reports [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2008, 87(2): 144—148.