

非典型视神经炎的诊断及治疗研究进展

曾国燕, 张远平, 李静华

作者单位: (650101) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第二附属医院眼科

作者简介: 曾国燕, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 李静华, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障。
745610732@qq.com

收稿日期: 2016-02-29 修回日期: 2016-05-06

Research advance on diagnosis and treatment for atypical optic neuritis

Guo-Yan Zeng, Yuan-Ping Zhang, Jing-Hua Li

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jing-Hua Li. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 745610732@qq.com
Received: 2016-02-29 Accepted: 2016-05-06

Abstract

• Optic neuritis (ON) is one of the most common causes of vision loss by neural eye diseases in youth and middle-aged. In the past, the diagnosis simply according to the risk position, which did not distinguish from the pathogenesis and clinical characteristics, can not meet the current clinical diagnosis and treatment needs. Combining with the etiology, clinical characteristics and prognosis, the latest classification of the current international diagnosis of ON are typical and atypical ON. Typical ON relates to multiple sclerosis (MS) or demyelinating disease of the central nervous system, it has a relatively good therapeutic effect and prognosis. Rather than, atypical ON has complex etiology, clinical manifestation, and the treatment and prognosis are also different. At present there are many international ON treatment guidelines with level I evidence-based medical evidence, but with different genetic background, geographical environment and ethnic groups, they are not been determined. China lacks of such a multicenter large sample, a wide range of research evidence. In this paper, we will summarize the progress of the diagnosis and treatment about ON, especially about the atypical ON, in order to provide some suggestions to further improve the standardization and individualization for clinical diagnosis and treatment on ON.

• **KEYWORDS:** optic neuritis; atypical optic neuritis; diagnosis; treatment; nerve ophthalmology

Citation: Zeng GY, Zhang YP, Li JH. Research advance on

diagnosis and treatment for atypical optic neuritis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(6):1076-1079

摘要

视神经炎(optic neuritis, ON)是导致青、中年人群视力丧失的最常见神经眼科疾病之一。以往简单地按照发病部位分类诊断,未从发病机制及临床特征区分,已不能满足目前临床诊疗需求。结合病因学、临床特征及预后,目前国际最新的分类诊断为典型ON及非典型ON。典型ON特指与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)或中枢神经系统脱髓鞘疾病相关,治疗效果及预后相对良好。而非典型ON病因复杂,临床表现、治疗方法、预后亦不尽相同。目前国际上有多项ON治疗方面的I级循证医学证据,但鉴于遗传背景、地理环境及种族不同,尚无定论。我国缺乏此类多中心、大样本、大范围的研究证据,我们对ON,特别是非典型ON的诊疗进展作一综述,为进一步提高其临床诊疗的规范化与个体化提供一些建议。

关键词: 视神经炎; 非典型视神经炎; 诊断; 治疗; 神经眼科学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.18

引用: 曾国燕, 张远平, 李静华. 非典型视神经炎的诊断及治疗研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(6):1076-1079

0 引言

视神经炎(optic neuritis, ON)指由于炎症、退变及脱髓鞘疾病等病因(不包括由于视神经受压迫、外伤、缺血、中毒、营养缺乏等)所致视神经病变,是青壮年视力丧失的重要原因,在<50岁患者的视神经损害疾病中仅次于青光眼,居第2位^[1]。视力损害严重程度不一,3~4wk后有自愈倾向^[2]。典型的ON临床特征为:急性单眼视力下降、色觉障碍、视野缺损伴轻度眼球转动痛,视盘可正常或有轻度水肿,水肿患者约占1/3,可存在相对性瞳孔传入障碍(relative afferent pupillary defect, RAPD),VEP异常,影像学显示视神经的信号异常、增粗、强化或脱髓鞘病灶^[3],糖皮质激素(以下简称激素)冲击治疗后视功能显著改善,最终可能发展为多发性硬化(multiple sclerosis, MS),此风险与颅内脱髓鞘病灶的数量呈正比^[4]。ON仍是眼科的疑难问题,若未及时正确诊断及治疗,将会造成严重视功能损害。然而,目前我国ON的分类诊断及治疗方法比较混乱,亟需临床规范化诊疗标准。我们对ON(特别是非典型ON)诊断及治疗进展作一综述,为进一步提高其临床诊疗的规范化与个体化提供一些建议。

1 ON分类诊断及治疗研究现状

1.1 流行病学资料 全球单侧ON年发病率为(0.94~2.18)/10万^[5]。美国国立卫生研究所(National Health Institute, NHI)视神经炎治疗研究(Optic Neuritis Treatment Trial, ONTT)调查显示ON的年发病率为5.1/10万,其中

85%为白种人,75%为女性。英国年发病率为1/10万,日本为1.6/10万。国内情况,广西地区眼科门诊ON的年发病率为236.7/10万,福建地区为88.7/10万,台湾地区2000/2004年5a累积发病率为133/10万^[6]。Meta分析数据显示,ON春季发病率高于冬季,高纬度地区及北半球发病率高,女性多见,男女比例在北欧为1:3,日本为1:1.22。发病年龄多在20~50(平均30~35)岁,儿童ON为特殊类型,临床特征有别于成人,平均发病年龄为9~10岁。25-羟二基维生素D的降低与发病风险增加正相关。

1.2 病因及发病机制 Buzzard最早提出ON与MS有关。1980年代,随着多中心大样本临床试验的开展、免疫学的发展及核磁共振成像技术的应用,ON的病因学研究更加深入。欧洲研究发现,ON多为特发性,也可与脱髓鞘病变、感染、免疫相关性疾病等有关^[2,6]。常见病因分为三大类:中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病、感染性疾病、系统性自身免疫性疾病。发病机制尚未明确。

中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病相关性ON的病因^[7]包括:MS、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)及其他中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,如同心圆硬化(Balo's oncentric scleros)、弥漫性硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis, Schuler's disease)和急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)。其中,MS相关ON,也称为特发性脱髓鞘性ON(idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON),是首要病因^[8],在我国,张晓君等^[9]报道的113例ON患者中,有83例(73.5%)为IDON。西方国家MS发病率高,遗传机制的研究是热点。其中MS遗传易感性研究主要集中于人类白细胞抗原(HLA)基因,主要危险因素是位于6p21的HLA-DRB1。也有研究表明肿瘤坏死因子(TNF)、载脂蛋白E、髓鞘蛋白、白介素受体等基因与MS易感性有关。发病机制可能为视神经局部脱髓鞘,神经纤维的髓鞘变薄或脱失,无法正常传导神经冲动。急性脱髓鞘对视功能恢复影响不大,因神经髓鞘可以较迅速且完全地再生,而慢性脱髓鞘由于反复髓鞘脱失与再生使神经膜细胞明显增殖,神经可变粗,并有轴突索损伤、视神经梗死,因此视功能无法完全恢复^[10]。

感染性疾病相关性ON,在急性ON中发病率最高,也是我国常见的ON类型。蓝青等^[11]报道81例急性ON患者中感染性疾病39例(48%)。病因包括局部感染,如颅内、眼眶、耳部、鼻窦、口腔炎症等;也可各种系统性感染,如病毒、细菌、寄生虫、螺旋体等。发病机制为病原体局部直接蔓延,在血液中生长繁殖释放毒素、随血流播散等直接侵犯视神经,各种病原体也可触发机体免疫机制而致免疫复合物沉积于视神经致其损伤,以上途径最终致不同程度视神经脱髓鞘、轴索损伤、视神经梗死改变而发生ON^[9-11]。

全身系统性自身免疫性疾病相关性ON,病因包括结节病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)、白塞病(Behcet disease)、皮炎以及血管炎如韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎等^[12-14]。系统性疾病伴发ON多见;也可因ON首发就诊,而检查出全身系统性疾病。发病机制未明确,可能为免疫复合物沉积于全身各组织,通过Ⅱ型或Ⅲ型超敏反应过程引起各组织损害,视神经可发生脱髓鞘、轴索损伤等,导致ON发生^[15]。

1.3 分类诊断 以往国内根据发病部位分为球后ON、视盘炎,未从发病机制及临床特征区分,已不能满足目前临床诊疗需求。2008年, Petzold等^[16]将ON患者做了病因分类,包括:MS相关ON(MS-ON)、视神经脊髓炎相关ON(NMO-ON)、孤立性ON(solitary isolated ON, SION)、复发性孤立性ON(recurrent isolated ON, RION)、慢性复发性炎性视神经病变(chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, CRION)。此分类方法结合发病机制、临床表现及辅助检查,有助于指导患者的治疗及预后判断,但未囊括所有类型ON,因为SION、RION及CRION的分类中有重叠或相互转化的部分^[17]。2014年, Toosy等^[10]在综述中提出典型ON与非典型ON的概念,典型ON特指与MS或中枢神经系统脱髓鞘疾病相关,而非典型ON病因复杂,治疗及预后也不尽相同。该分类的意义在于既能囊括所有类型ON,又在明确诊断有发展为MS风险的典型ON后,可进行相应的预防性治疗,而非典型ON进一步行病因学筛查,个体化治疗。

1.4 循证医学治疗方法 目前国际上有多项ON治疗方面的I级循证医学证据,包括最有代表性的多中心RCT和Meta分析或系统评价。例如:1988/2006年,美国15个单位参加的多中心ON治疗(ONTT)研究小组,进行是否采用激素治疗急性ON的前瞻性RCT研究,随访时间为14.7~18.3a;1991年,日本22个单位组成的ONMRG多中心研究小组,对特发性ON治疗进行了前瞻性RCT研究,随访时间1a;1996/2000年,美国和加拿大50个单位组成的CHAMPS小组,对干扰素治疗ON进行了前瞻性RCT研究,随访时间3a;2001/2003年,由CHAMPIONS小组延续CHAMPS小组的研究至随访5a^[18]。Brusaferri等^[19]、Vedula等^[20]分别于2000年、2007年搜索整理关于ON治疗的RCT,并对其进行了Meta分析或系统评价。

结合有力的ON循证医学资料分析结果, Brusaferri等^[19]认为,急性期ON伴MS发生时,激素治疗是有效的,能促进视力及视神经功能的恢复,但缺乏激素治疗的不良反应以及是否能降低复发率的数据。Vedula等^[20]得出结论:就视力、对比敏感度等指标而言,至今无有力证据可以证实静脉滴注或口服激素较对照组有明显的疗效。且无能够改善视功能长期预后的统一有效治疗方案。但ONTT仍是目前激素治疗ON方面,证据级别最高、收集最全面、最新的EBM证据,大多数眼科医师仍以ONTI研究结果作为治疗指南。ONTT小组的结论:对于ON,要么不给予任何治疗,若要给药物治疗,建议起始给予大剂量甲基泼尼松龙1g/d静脉滴注,3d后改为口服泼尼松1mg/(kg·d),用药11d的方案,逐渐减量。在我国视神经炎诊疗专家共识中减量方法为减量至20mg×1d,10mg×2d后停药^[21]。此法不但可以降低治疗前2a MS的发生率,而且ON的视力恢复也较快,但对ON的最终预后并没有帮助。应当避免单纯口服中小剂量激素治疗ON,因为可能增加其2a内复发率。Trobe等就ONTT小组的研究结论做了一项问卷调查,发现此项研究对于眼科及神经科医师都有很大影响,几乎所有医师都减少了单独口服泼尼松治疗ON的方法,但有很多医师未能正确理解ONTT的结论,误认为静脉滴注甲基泼尼松龙能够有效治愈ON,其实此法只可促进视神经功能恢复以及延缓MS的发生。CHAMPS及CHAMPIONS研究小组的研究结果共同表明,急性ON患者首诊时颅脑MRI检查有病损,应考虑肌内注

射干扰素 β -1a 30 μ g/wk,可降低 MS 的发生率。在我国,缺乏此类多中心、大样本的研究数据,但是有多个单中心的研究表明,在病因治疗及激素、免疫抑制剂治疗的基础上,加用能量合剂、维生素、血管扩张剂,如中药制剂:灯盏花、复方樟柳碱、苦碟子、丹参、葛根素、银杏叶等注射液,可有效改善 ON 治疗效果。中药制剂的作用机制主要是扩血管、改善脉络膜血供、促进眼部组织细胞的新陈代谢,减轻 ON 视神经损伤及加速视功能修复^[22]。因此,中药制剂在我国的 ON 治疗中使用广泛。

2 非典型 ON 研究进展

2.1 临床特征

与典型 ON 临床特征不同,非典型 ON 以亚洲人群及波利尼西亚人群多见,有家族遗传倾向,常双眼同时或相继发病,发病年龄 >50 岁或 <12 岁。临床表现为严重视力丧失,发病 3 ~ 5wk 后视力仍无恢复或进行性下降,伴剧烈眶周疼痛或无痛;眼底检查可见重度视盘水肿、出血、视网膜水肿、黄斑区星芒样渗出、前节炎症反应、如严重的葡萄膜炎。发展为 MS 的风险较典型 ON 低,激素治疗停药后病情易恶化。预后较差,既往无 ON 或 MS 病史者初诊时即可出现视神经萎缩^[22]。

2.2 分类诊断与治疗

非典型 ON 特征是:(1)与 MS 无关;(2)需要持续免疫抑制剂维持缓解。在 ON 患者中占有相对较小的比例。可分为以下几类:(1)视神经脊髓炎相关性 ON(NMO-ON);(2)感染性疾病相关性 ON;(3)合并系统性疾病的 ON;(4)其他无法归类的 ON。

非典型 ON 一旦确诊,若无禁忌证,应尽早按 ONIT 研究小组的方法规范治疗,患者接受大剂量静脉甲基泼尼松龙冲击治疗 3d 后如果耐受性好,可减半继续使用 3 ~ 5d,且口服激素减量应缓慢。但目前缺乏针对非典型 ON 进一步提高视功能及预防复发的统一治疗指南,因其病因复杂,治疗需个体化。(1)NMO-ON。诊断标准:具有视神经炎及急性脊髓炎的临床表现;辅助检查:脊髓 MRI 病灶长于 3 个椎体节段,头颅 MRI 不符合 MS 的诊断标准,特异性抗体 NMO-IgG(即 AQP-4)血清学检测阳性^[23]。发病机制尚未明确。视力预后极差,62% 患者患病 5a 后出现功能性失明,且 50% 患者可致瘫痪,应尽早与神经科共同治疗,或转诊神经科。国内缺乏治疗 NMO-ON 的较高级别证据,我国神经眼科专家在结合国内外患者临床特征,参照国外有关 NMO 治疗的权威性报道及中国 NMO 诊疗指南后,建议急性期首选静脉滴注甲基强的松龙 1g/d \times 3d 后,改为口服泼尼松 1mg/(kg \cdot d),并逐渐减量,维持不应少于 4 ~ 6mo,若视功能损害严重、合并 AQP-4 阳性或复发者,可予静滴甲强龙 1g/d,3 ~ 5d,根据病情依次减半剂量,每个剂量 2 ~ 3d 至 <120mg,改为口服泼尼松 1mg/(kg \cdot d),并逐渐减量,总疗程 \geq 6 ~ 12mo^[21]。疗效仍不佳者建议同时加用免疫抑制剂:硫唑嘌呤(口服 25mg/次,2 次/d;可耐受者逐渐加量至 50mg/次,2 次/d)、麦考酚酯等,对于激素及免疫抑制剂反应差的患者可行血浆置换治疗,参考用法:血浆置换量按体重 40mL/kg,2 ~ 4 次/wk,连用 1 ~ 2wk^[21]。缓解期,预防 NMO 复发以免疫抑制剂为主,使用免疫抑制剂过程中应特别注意其副作用。研究证明硫唑嘌呤、利妥昔单抗、免疫球蛋白[参考用法:静脉滴注,0.2 ~ 0.4g/(kg \cdot d),连用 3 ~ 5d]、他克莫司等药物对减少 NMO 的复发是有益的^[24]。在欧洲,目前利妥昔单抗(rituximab)是治疗 NMO 的一线药物。且最新研究发现,下一代 anti-CD20 抗体和分子针对补体是未

来治疗 NMO 的有效方法。特别指出,重组人干扰素 β (INF- β)是 MS 防治的首选药物,但对 NMO 的患者有害无益。临床上许多 NMO 患者在发病的初期被误诊为 MS,使用 INF- β 后导致病情加重。因此正确诊断 NMO 很重要^[25]。(2)感染性疾病相关性 ON:病因及发病机制如上述。因感染的病原体及程度不同,预后差异较大。多数患者预后较好,部分患者(如视神经周围炎及视神经乳头炎)有自愈倾向,也有部分患者在积极治疗原发病后 ON 可恢复。但结核杆菌感染性 ON、梅毒螺旋体感染性 ON 及重症感染者病情较严重,若未及时治疗,将造成严重视功能损伤。有学者认为早期使用激素可缩短病程,减少复发,但也可能导致感染性疾病的发展及加重,故临床上应在积极有效控制细菌或病毒感染的前提下合理使用激素。眼科医师对于性传播疾病引起的 ON 常常认识不够,临床上有些患者故意隐瞒病情,易导致误诊漏诊。近年来性传播疾病比如梅毒、艾滋病的发病率升高,它们所导致的 ON 等眼科疾病危害较大,应引起重视。(3)合并系统性疾病的 ON:病因及发病机制如上述。此类疾病预后较差,治疗棘手,即使仅表现为 ON 病变,也应与风湿免疫科医师共同治疗病因。SLE 合并 ON 目前相关报道数量少,可以表现为缺血性视神经病变和 ON,针对病因给予免疫抑制、免疫吸附等治疗可进一步改善患者视力的预后^[26],必要时给予抗血小板聚集治疗,预防血栓性疾病,因 SLE 患者属于慢性炎症、长期使用激素导致血糖、血脂代谢异常等因素,均可致血栓性疾病发生。韦格纳肉芽肿病患者 15% ~ 50% 有眼部并发症。可表现为特发性眼眶炎症、视神经缺血、眼肌损伤等。治疗上,早期大剂量激素冲击联合免疫抑制剂,如环磷酰胺。结节病是一种多系统疾病,约 5% ~ 10% 的患者存在中枢神经系统病变。确诊需活检显示 noncaseating 肉芽肿。视神经病变表现为轻到严重的视盘肿胀,后期视神经萎缩,可单眼或双眼发病。急性期需大剂量激素冲击治疗,缓解期激素治疗逐渐缓慢减量,往往频繁复发,需维持数月甚至几年不等,需要联合免疫抑制剂治疗。此类疾病尚无统一的治疗方案,目前国内仍首选激素治疗,多数患者对激素治疗敏感但有依赖性,撤药时易复发。国内对于各类系统性疾病诱发 ON 的治疗研究较少,国外研究认为此类患者长期反复使用激素治疗除了引起耐药外,还易导致严重副作用,例如高血压及高血糖、水肿、体重增加、免疫抑制、感染、骨质疏松等。且有时副作用及多器官损害比原发疾病的治疗更棘手。对于有激素使用禁忌证及合并高血压及糖尿病的老年患者,激素冲击治疗更需谨慎。联合免疫抑制剂用药已被证实更有效,而且药物毒副作用更少。已确诊系统性疾病合并 ON 的患者不难诊断,但对于临床表现不典型且预后差的 ON,应常规行免疫学检查,排除此类疾病。(4)其他无法归类的 ON:发病率低。慢性复发性炎症性视神经病变(CRION),为亚急性、疼痛性炎症性视神经病变。通常表现为激素依赖性复发性^[27]。予激素治疗可迅速缓解疼痛,恢复视力,但撤药即复发,需要长期中等剂量的激素或免疫抑制维持治疗。对于不能忍受激素副作用时,可选用易耐受且疗效安全的氨甲喋呤苯替代治疗^[28]。而如何掌握治疗剂量及具体减量的时间及剂量尚无定论,需根据临床具体情况决定,亟待眼科医生进一步研究并给予诊断及治疗的标准方法。特发性复发性视网膜病(idiopathic recurrent neuroretinitis, IRN)是一种炎症性 ON,表现为急

性视力丧失、视盘水肿、黄斑区星状渗出^[27]。发病机制为视盘血管的炎性渗漏,约10d后形成硬性渗出液,引起视盘旁的浆液性脱离,进一步引起黄斑区星状渗出。大多数患者预后良好,可自行恢复,复发率低。通常是单眼发病(83%)。治疗方法:早期使用糖皮质激素,可减轻视盘肿胀、渗漏,但不能逆转视力丧失,而低剂量激素、硫唑嘌呤等维持治疗可阻止病程发展^[28]。

3 小结

ON是常见的神经眼科疾病,严重威胁青壮年人群的视力健康。针对目前国际上ON诊断及治疗的研究成果,仍有很多问题有待进一步研究。首先,ON的激素治疗存在诸多问题,例如:非典型ON与典型ON在激素使用指征、种类、剂量、疗程方面有何不同,不同类型非典型ON之间又该如何个性化治疗;怎样评估每个患者发展为MS或NMO的风险,如何个体化进行预防性治疗。我国ON的首要病因是特发性脱髓鞘性ON(IDON),但国内ON的临床特征与西方国家存在一定的差异,不同于经典的MS-ON,在临床表现上更接近于视神经脊髓型多发性硬化(OSMS)或视神经脊髓炎,且感染性疾病相关性ON在我国远较西方国家多见,我国的ON临床特征更接近于非典型ON,所以治疗方面不可照搬国外的结论,应结合我国实际情况,开展大样本多中心对照临床试验,尽快取得我国ON的流行病学、病因学、发病机制及治疗方法等项目的研究数据,制定符合我国国情及病情特征的治疗指南。目前已开展的视神经移植、髓鞘再生诱导、基因遗传易感性等实验室研究,将为ON的临床治疗开辟新思路。

参考文献

- 1 陈国海,郑钦象,李文生. 视神经炎治疗的循证医学研究进展. 中华眼底病杂志 2012;30(3):273-277
- 2 Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, et al. Optic neuritis. *Eye (Lond)* 2011;25(7):833-842
- 3 Chan JW. Early diagnosis, monitoring, and treatment of optic neuritis. *Neurologist* 2012;18(1):23-31
- 4 Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727-732
- 5 Taylor BV, Lucas RM, Dear K, et al. Latitudinal variation in incidence and type of multiple sclerosis central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010;16(4):398-405
- 6 田国红,孙兴怀. 视神经炎的分类及诊疗进展. 中国眼耳鼻喉科杂志 2015;15(2):79-83
- 7 Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011;77(4):371-379
- 8 Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014;21(12):2065-2071

- 9 张晓君,王薇,王虔,等. 视神经炎病因学临床分析. 中华眼底病杂志 2006;22(6):367-369
- 10 Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13(1):83-99
- 11 蓝育青,张驰,夏朝霞,等. 急性视神经炎临床特征和疗效分析. 国际眼科杂志 2008;8(9):1935-1937
- 12 Baughman RP, Weiss KL, Golnik KC. Neuro-ophthalmic sarcoidosis. *Eye Brain* 2012;4(2):13-25
- 13 Sato D, Fujihara K. Atypical presentations of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(5):824-828
- 14 Kim SH, Kim W, Park MS, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011;68(4):473-479
- 15 Carvalho DC, Tironi TS, Freitas DS, et al. Sjögren syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder co-exist in a common autoimmune milieu. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(8):619-624
- 16 Petzold A, Pittock S, Lennon V, et al. Neuromyelitis optica - IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):109-111
- 17 Owens GP, Ritchie A, Rossi A, et al. Mutagenesis of the aquaporin 4 extracellular domains defines restricted binding patterns of pathogenic neuromyelitis optica IgG. *J Biol Chem* 2015;290(19):12123-12134
- 18 Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. Champions Study Group. Interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678-684
- 19 Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000;247(6):435-442
- 20 Vedula SS, Brodny-Folse S, Gal RL, et al. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):1430-1433
- 21 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识. 中华眼科杂志 2014;50(6):459-462
- 22 李迎春,樊映川. 视神经炎药物治疗新进展. 国际眼科杂志 2010;10(4):715-717
- 23 Menon V, Saxena R, Misra R, et al. Management of optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(2):117-122.
- 24 Voss E, Raab P, Trebst C, et al. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4(2):123-134
- 25 Pula JH, Macdonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin Ophthalmol* 2012;6(1):1211-1223
- 26 Wang H, Dai Y, Qiu W, et al. HLA-DPB1 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in southern Han Chinese. *J Neuromunol* 2011;233(1-2):181-184
- 27 Sundaram SV, Purvin VA, Kawasaki A. Recurrent idiopathic neuroretinitis: Natural history and effect of treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(6):591-596
- 28 Malik A, Ahmed M, Golnik K. Treatment options for atypical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(10):982-984