

# 特发性脱髓鞘性视神经炎的临床分析和长期随访观察

周欢粉<sup>1</sup>, 魏世辉<sup>2</sup>

基金项目: 国家科技支撑计划基金资助项目 (No. 2012BAI08B00)

作者单位:<sup>1</sup>(100048)中国北京市,中国人民解放军总医院第一附属医院眼科;<sup>2</sup>(100853)中国北京市,中国人民解放军总医院眼科

作者简介:周欢粉,女,毕业于军医进修学院,硕士研究生,医师,研究方向:神经眼科疾病和眼底病的治疗。

通讯作者:魏世辉,男,硕士研究生,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:Eales病的流行病学及治疗、神经眼科疾病的临床诊治。weishihui706@sohu.com

收稿日期:2013-04-03 修回日期:2013-04-25

## Analysis on the clinical feature of idiopathic demyelinating optic neuritis and long term follow-up

Huan-Fen Zhou<sup>1</sup>, Shi-Hui Wei<sup>2</sup>

**Foundation item:** National Key Technology Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology of China (No. 2012BAI08B00)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, No. 1 Hospital Affiliated to General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100048, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

**Correspondence to:** Shi-Hui Wei. Department of Ophthalmology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China. weishihui706@sohu.com

Received: 2013-04-03 Accepted: 2013-04-25

## Abstract

• **AIM:** To investigate the course of disease, clinical characteristic and clinical outcome of patients with idiopathic demyelinating optic neuritis (IDON) in final diagnosis and compare the results with those in western countries.

• **METHODS:** Clinical features of 137 cases of IDON with final diagnosis in the General Hospital of Chinese PLA from May 2009 to December 2010 were retrospectively analyzed.

• **RESULTS:** With a female to male ratio of 1:1.54, 74 cases had onset in both eyes or one after another, and 63 cases had onset with simple eye. There were 28.9% patients accompanied with oculogyria pain, 69.7% eyes with retrobulbar neuritis and 30.3% eyes with papillitis. There were 58.4% cases with visual acuity recovered to more than 0.5; but there were also 21.8% cases with visual acuity recovered to less than 0.1. The patients in lower age group ( $\leq 18$  years) had a better recovery of

visual acuity and those in higher age group ( $\geq 46$  year) at the same time had a bad visual acuity. There were significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). There were 89 cases performed aquaporin-4 (AQP-4) autoantibodies assay. The results of 28 cases (31.5%) were seropositivity. The patients in seropositivity group had better recovery of visual acuity and there were significant differences compared to seronegativity group. In the two follow-up years, 5 out of 28 seropositive patients were diagnosed as optical neuromyelitis (NMO) and 1 out of 28 was diagnosed as multiple sclerosis (MS) finally; 1 out of 61 seronegative patients were diagnosed as NMO finally.

• **CONCLUSION:** Despite of minor differences of clinical feature, the course of IDON is similar to that reported in western countries, AQP-4 autoantibodies may have diagnostic and prognostic value in patients who present with isolated ON. The seropositivity of AQP-4 may mean the worse recovery of sight and increase the chances of the development of NMO.

• **KEYWORDS:** optic neuritis; multiple sclerosis; optical neuromyelitis; aquaporin-4

**Citation:** Zhou HF, Wei SH. Analysis on the clinical feature of idiopathic demyelinating optic neuritis and long term follow-up. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):872-875

## 摘要

**目的:** 了解特发性脱髓鞘性视神经炎 (idiopathic demyelinated optic neuritis, IDON) 的自然病程、发病特点及临床转归, 并与西方国家视神经炎的发病特征进行比较。

**方法:** 对 2009-05/2010-12 就诊于解放军总医院确诊为特发性脱髓鞘性视神经炎的 137 例患者的临床资料进行回顾性分析。

**结果:** 特发性脱髓鞘性视神经炎男女发病率之比为 1:1.54, 74 例患者以双眼发病 (其中 29 例双眼同时发病), 63 例患者单眼发病。28.9% 患者伴有眼球转动痛, 69.7% 眼表现为球后视神经炎, 30.3% 眼表现为视神经乳头炎。58.4% 患者预后视力  $> 0.5$ , 仍有 21.8% 患者的预后视力  $< 0.1$ 。低年龄组 ( $\leq 18$  岁) 患者视力预后较好, 约 73.1% 患者视力  $> 0.5$ ; 中年组视力预后次之, 约 56.2% 患者视力  $> 0.5$ ; 高年龄组 ( $\geq 46$  岁) 患者视力预后较差, 仅 47.3% 患者视力  $> 0.5$ , 三组统计学比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。137 例患者中共 89 例进行了水通道蛋白-4 (AQP-4) 的检测, 28 例 (31.5%) 结果阳性。我们发现 AQP-4 阳性组视力预后较差, 和 AQP-4 阴性组比较统计学有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。在随后 2a 的随访中, 28 例 AQP-4 阳性组的患者中, 5 例发展为视神经脊髓炎 (optic

neuromyelitis, NMO), 1 例发展为多发性硬化 (multiple sclerosis, MS); 在 61 例 AQP-4 阴性患者中, 仅 1 例患者发展为 NMO。

**结论:** 特发性脱髓鞘性视神经炎的自然病程和主要临床特点与西方国家报告较为相似, 但也有不同之处。AQP-4 可能对孤立性视神经炎患者具有诊断和提示预后的价值, AQP-4 阳性提示视力预后较差, 可能发展为 NMO 的危险性增加。

**关键词:** 视神经炎; 多发性硬化; 视神经脊髓炎; 水通道蛋白-4

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.05.09

**引用:** 周欢粉, 魏世辉. 特发性脱髓鞘性视神经炎的临床分析和长期随访观察. 国际眼科杂志 2013;13(5):872-875

## 0 引言

特发性脱髓鞘性视神经炎 (idiopathic demyelinated optic neuritis, IDON) 是视神经炎最常见的类型, 临床上所描述的不明原因的视神经炎, 其本质多为脱髓鞘性疾病引起, 不伴有多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 和视神经脊髓炎 (optic neuromyelitis, NMO) 的表现, 故称此类视神经炎为特发性脱髓鞘性视神经炎, 也可称为孤立性视神经炎, 即是一种以视神经损害为唯一表现的视神经炎, 在其发病过程中可进展为 MS 和 NMO 的风险高于正常人群。我国关于视神经炎的报道较多, 但对于 IDON 发病特点及临床转归的进一步研究较为少见, 本研究对一组通过详细的临床、影像学 and 实验室检查确诊为 IDON 的患者进行回顾性研究, 并与西方国家的资料比较以了解异同。对于部分 IDON 患者, 无 MS 和 NMO 的诊断证据, 进行血清 AQP-4 的检测, 对判断 IDON 预后、转归以及及时诊断和治疗 NMO 是有益的。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2009-05/2010-12 就诊于解放军总医院并明确诊断为特发性脱髓鞘性视神经炎 (第一诊断) 住院及门诊患者, 所有患者进行系统的眼科、神经内科、影像学 and 实验室检查; 共搜集临床资料完整者 137 例 (搜集方式包括住院资料、门诊初诊和复查资料、外院就诊资料及电话随访), 其中 89 例进行了水通道蛋白-4 (AQP-4) 的检测。收集对象不包括伴有视力下降的符合 MS 诊断标准的病例和伴有脊髓病灶的 NMO 患者。

**1.2 方法** 参照美国视神经炎研究小组 (optic neuritis study group, ONTT) 标准<sup>[1]</sup> 对患者进行明确诊断。本组患者视神经炎诊断标准: (1) 伴或不伴眼痛的急性视力下降; (2) 神经纤维束损害相关的视野异常; (3) 至少具备以下两项之一: 相对性瞳孔传入障碍, 视觉诱发电位异常; (4) 无感染性、缺血性、压迫性、浸润性、异常性、中毒性和代谢性视神经病变的临床、影像和实验室证据; (5) 无导致急性视力下降的视网膜、黄斑疾病和其他眼部、神经系统疾病的临床和实验室证据。

统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 人口学特征** 确诊为 IDON 的 137 例患者中, 其中男 54 例, 女 83 例, 男女发病率约为 1:1.54; 年龄 6~64 (平

表 1 IDON 患者 137 例发病过程中的最低视力和预后视力 眼 (%)

视力分级	最低视力	预后视力
≥1.0	2(0.9)	75(37.1)
0.5~	12(5.7)	43(21.3)
0.1~	61(28.9)	40(19.8)
0.05~	17(8.1)	5(2.5)
0.01~	30(14.2)	13(6.4)
HM~	41(19.4)	20(9.9)
LP	12(5.7)	4(2.0)
NLP	36(17.1)	2(1.0)
合计	211(100)	202(100)

表 2 不同年龄组 IDON 患者的一般情况 例

年龄组	例数	男/女	单次/多次	单眼/双眼
≤18 岁	32	16/16	12/20	12/20
19~45 岁	78	28/50	35/43	40/38
≥46 岁	27	10/17	10/17	11/16

均 31.3 岁; ≤18 岁者 32 例, 19~45 岁者 78 例, ≥46 岁者 27 例。

**2.2 诱因、首发症状及发病特点** 绝大多数患者无明显诱因发病, 15 例患者发病之前有明确诱因, 8 例为感冒, 3 例情绪激动, 4 例过度劳累。首发症状: 119 例表现为视力下降, 8 例表现为眼球转动痛, 2 例为头痛, 3 例为色觉异常, 4 例为视野缺损, 1 例为闪光感。单眼发病 63 例, 双眼发病 74 例 (其中双眼同时发病 29 例); 以眼计算, 发病眼共 211 眼, 其中 61 眼 (28.9%) 伴有眼球转动痛, 27 眼 (12.8%) 伴有头痛, 30.3% (64/211) 患者表现为视神经乳头炎, 69.7% (147/211) 患者表现为球后视神经炎, 121 眼伴有色觉异常; 所有患者均伴有视野异常 (视野表现多样化)。

**2.3 发病过程中视力及预后情况** 本研究对 137 例患者发病过程中的最低视力及 6mo 的最佳恢复视力 (预后视力) 进行了系统的统计, 见表 1 (均以矫正视力为标准)。发现在发病过程中 64.5% 患者最低视力  $< 0.1$ , 6.6% 患者视力  $\geq 0.5$ ; 说明视神经炎发病过程中视力损伤是很严重的; 但大部分患者的预后视力较好, 58.4% 患者预后视力  $> 0.5$ , 仍有 21.8% 患者的预后视力  $< 0.1$ 。

**2.4 不同年龄组 IDON 发病特点及视力恢复情况** 本研究对不同年龄组 [≤18 岁 (低年龄组), 19~45 岁 (中年年龄组), ≥46 岁 (高年龄组)] 患者基本情况和发病特点及视力预后进行了统计 (表 2, 3), 发现 19~45 岁组患者 78 例 (56.9%), 在该年龄段女性发病率较高; 低年龄组患者视力预后较好, 约 73.1% 患者视力  $> 0.5$ ; 中年年龄组视力预后次之, 约 56.2% 的患者视力  $> 0.5$ ; 高年龄组患者视力预后较差, 仅 47.3% 患者视力  $> 0.5$ , 三组统计学比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

**2.5 AQP-4 的监测结果及随访转归** 患者 137 例中共 89 例进行了 AQP-4 的检测 (基本情况及视力预后见表 4, 5); 其中 28 例 (31.5%) 结果阳性。本研究发现 AQP-4 (+) 组患者女性多见, 多为双眼发病, 且容易复发, AQP-4 (+) 组患者视力预后较差, 和 AQP-4 (-) 比较统计学有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。本组病例随访时间 2a (即发病后的 2a 内), 28 例 AQP-4 阳性的患者中, 5 例发展为 NMO, 1 例发展为 MS; 在 61 例 AQP-4 阴性患者中, 仅 1 例患者发展为 NMO。

表3 不同年龄组 IDON 患者发病过程中的最低视力和预后视力 眼(%)

视力分级	最低视力			预后视力		
	≤18岁	19~45岁	≥46岁	≤18岁	19~45岁	≥46岁
≥1.0	1	0	1	27(51.9) <sup>a</sup>	41(36.6)	7(18.4)
0.5~	3	6	4	11(21.2) <sup>a</sup>	22(19.6)	11(28.9)
0.1~	19	31	11	6	22	11
0.05~	1	15	5	1	3	0
0.01~	10	13	1	3	9	1
HM~	10	23	8	4	12	4
LP	2	9	1	0	3	1
NLP	6	19	12	0	0	3
合计	52	116	43	52	112	38

注:<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 19~45岁, ≥46岁。

表4 AQP-4(+)和AQP-4(-)组患者基本情况比较

组别	例数	年龄(岁)	性别		眼别		发作次数	
			男	女	单	双	单	多
AQP-4(+)组	28	30.7(6~53)	5/28	23/28	8/28	20/28	7/28	21/28
AQP-4(-)组	61	30.5(6~60)	29/61	32/61	31/61	30/61	41/61	20/61

表5 AQP-4(+)和AQP-4(-)组患者发病过程中的最低视力和预后视力 眼

视力分级	最低视力				预后视力			
	AQP-4(+)组		AQP-4(-)组		AQP-4(+)组		AQP-4(-)组	
≥1.0	0	0	0	0	10/48	20.8% <sup>b</sup>	37/89	41.6%
0.5~	2/48	4.2%	5/91	5.5%	10/48	20.8% <sup>a</sup>	18/89	20.3%
0.1~	10/48	20.8%	25/91	27.5%	13/48	27.1%	13/89	14.6%
0.05~	4/48	8.3%	3/91	3.3%	2/48	4.2%	2/89	2.3%
0.01~	8/48	16.6%	16/91	17.6%	4/48	8.3%	5/89	5.7%
HM~	6/48	12.8%	21/91	23.1%	6/48	12.5%	12/89	13.5%
LP	8/48	16.6%	4/91	4.4%	2/48	4.2%	2/89	2.3%
NLP	10/48	20.8%	17/91	18.6%	1/48	2.1%	0/89	0
总计	48	100%	91	100%	48	100%	89	100%

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs AQP-4(-)组。

### 3 讨论

美国视神经炎研究小组(optic neuritis study group, ONTT)报道<sup>[2]</sup>视神经炎男女发病率1:2,视神经炎在数小时或数周内可导致单眼或双眼的视力模糊或严重下降,视力可以降至0.1或无光感;还可出现中央视野缺损、瞳孔相对传入障碍、色觉异常。1/3患者可见视乳头水肿,2/3患者为球后视神经炎,视乳头正常;视盘水肿是弥漫的非局限的,视盘出血很少见<sup>[3]</sup>。本组病例中男女发病率为1:1.54,其中30.2%患者表现为视神经乳头炎,69.8%患者表现为球后视神经炎;IDON患者视野缺损程度可轻可重,可为弥漫性或局灶性缺损,累及中心或周边视野,几乎所有形势的视野缺损在视神经炎中均可出现,这和ONTT报道相一致<sup>[4]</sup>。ONTT报道大约有90%的患者存在眼痛或眶周疼痛,疼痛一般很轻微,但有时可能非常剧烈,眼痛可先于或与视力下降同时发生,常于眼球运动时加剧,一般持续几天;可有高达30%的患者在发病初期和病程中出现阳性视觉幻视,称为闪光幻觉,本组病例中伴有眼痛或眶周疼痛的患者占28.9%,有2例患者疼痛先于视力下降发生,只有3例患者有闪光幻视现象。这些研究

结果和ONTT报道略有不同,可能提示我们东方人的特发性脱髓鞘性视神经炎和西方国家的特点稍有不同之处。ONTT报道<sup>[5]</sup>90%的患者视力可恢复至0.5以上,并且在1a之内有较好的预后。本组病例的随访结果发现58.4%的患者视力恢复至>0.5,但仍有21.8%患者的预后视力<0.1,患者的预后视力较ONTT研究报道相对差一些,可能与亚洲人群的视神经脊髓炎的发病率较高有关。本研究对不同年龄组视神经炎患者视力进行了统计,低年龄组视力预后较好,这和ONTT研究的儿童视神经炎的特点相似,儿童视神经炎视力预后佳,但容易复发。

2004年,Lennon等<sup>[6]</sup>在视神经脊髓炎患者的血清中检测到特异性抗体,命名为“NMO-IgG”,此后Lennon等<sup>[7]</sup>应用免疫荧光组织化学技术证明了NMO-IgG的特异性靶点是位于中枢神经系统血-脑屏障星形胶质细胞足突上的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP-4)。故NMO-IgG也称水通道蛋白-4抗体,并指出AQP-4是视神经脊髓炎一个高的特异性指标,可以用来区分NMO和MS。AQP-4由星形胶质细胞表达释放的血液中,NMO-IgG对NMO诊断的敏感度76%,特异度94%,NMO患者中50%~60%

血清学检查可发现 NMO-IgG 阳性,对于其自限型-视神经炎或脊髓炎其阳性率分别降为 30% 和 50%,在 OS-MS 患者中阳性率也可达 60%。Chan 等<sup>[8]</sup>第一次报道了中国 ON 患者 AQP-4 的监测,复发性视神经炎中 9 例患者 2 例(22%)阳性,孤立性视神经炎中 11 例患者 1 例(9.1%)监测出阳性;国内张晓君等报道 34 例严重视神经炎患者中监测出 11 例(32.4%)AQP-4 阳性,并且在复发性视神经炎中阳性率高达 45.5%<sup>[9]</sup>;和之前的结果相比,本研究 89 例患者中 28 例(31.5%)AQP-4 抗体监测结果阳性,这可能与所纳入对象标准不同,以及本组病例中没有对患者的视力及复发性进行分级,所以阳性率较张晓君等报道偏低。本研究结果显示在 ON 患者中很容易监测到 AQP-4 阳性,并且在随后 2a 的随访中,28 例 AQP-4 阳性的患者中,5 例发展为 NMO,1 例发展为 MS;在 61 例 AQP-4 阴性患者中,仅 1 例患者发展为 NMO,AQP-4 阳性可能提示患者预后视力较差,发展为 NMO 的危险性增加;目前关于 IDON 患者 AQP-4 检测的有关报道不多,我们应该重视多中心 AQP-4 的检测,以达到早期发现和及时治疗 NMO 的目的。AQP-4 是否提示 IDON 发展为 NMO 的可能性以及 IDON 与 MS 和 NMO 的关系有待进一步深入研究。

#### 参考文献

1 Smith CH. Optic neuritis. 6th ed. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins 2005; 293-326

- 2 Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 2008;115:1079-1082
- 3 Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:944-949
- 4 Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65: 727-732
- 5 Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:944-949
- 6 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364: 2106-2112
- 7 Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal MS binds to the aquaporin 4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477
- 8 Chan KH, Ramsden DB, Yu YL, et al. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur J Neurol* 2009;16:310-316
- 9 Lai C, Tian G, Takahashi T, et al. Neuromyelitis Optica Antibodies in Patients With Severe Optic Neuritis in China. *J Neuro Ophthalmol* 2011; 31(1):16-19

## 科技论文的文题要求

题名是科技论文的必要组成部分。要求用简洁、恰当的词组反映文章的特定内容,将文章的中心准确地告诉读者。题名应简短,中文题名一般不宜超过 20 个汉字,外文题名不超过 10 个实词。并避免使用化学结构式、数学公式、标点符号及商品名等。

(本刊编辑部)