

视神经炎流行病学的研究进展

尚姗姗, 韦企平, 周 剑

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81173307);北京中医药大学自主选题项目(No. 2013-JYBZZ-XS-161)
作者单位:(100078)中国北京市,北京中医药大学东方医院眼科
作者简介:尚姗姗,在读博士研究生,研究方向:神经眼科。
通讯作者:韦企平,男,硕士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:视神经疾病。wei_dfyy@163.com
收稿日期:2014-02-25 **修回日期:**2014-06-10

Research progress of optic neuritis epidemiology

Shan-Shan Shang, Qi-Ping Wei, Jian Zhou

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81173307); Independent Subject Project of Beijing University of Chinese Medicine (No. 2013-JYBZZ-XS-161)
Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
Correspondence to: Qi-Ping Wei. Department of Ophthalmology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. wei_dfyy@163.com
Received:2014-02-25 **Accepted:**2014-06-10

Abstract

• Optic neuritis is one of the most important neuro-ophthalmologic diseases which cause vision loss in young adults. There are obvious differences in the prevalence of optic neuritis in different countries and regions. Through the review of the related literature at home and abroad in recent years, this article summarizes the etiology and epidemiological characteristics of optic neuritis. It is expected to provide reference and comparison for the epidemiological investigation of cross regional, multi-center cooperation.
• **KEYWORDS:** optic neuritis; epidemiology

Citation: Shang SS, Wei QP, Zhou J. Research progress of optic neuritis epidemiology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(7):1216-1219

摘要

视神经炎是青壮年视力丧失的重要神经眼科疾病之一。不同国家及地区的视神经炎流行情况存在着明显差异。本文复习近年来国内外相关文献,从视神经炎的病因和流行病学特点等方面进行综述,为我国跨地区、多中心合作

的视神经炎流行病学调查提供参考和比较。

关键词: 视神经炎; 流行病学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.10

引用: 尚姗姗, 韦企平, 周剑. 视神经炎流行病学的研究进展. 国际眼科杂志 2014; 14(7):1216-1219

0 引言

自从1860年 von Graefe 和1884年 Nettleship 最早描述了视神经炎(optic neuritis, ON)的临床症状^[1], ON 成为一个多世纪以来眼科医生常用的诊断名词^[2]。ON 泛指视神经急性、亚急性或慢性炎症病变。广义上本病应包括累及视神经的各种感染性和免疫介导性疾病,以及中枢神经系统的脱髓鞘疾病,故又可称为炎性视神经病变^[3]。ON 应与视神经的缺血、外伤、中毒、遗传、营养缺乏等引起的视神经病变相区别。ON 是神经眼科的常见疾病,是青壮年视力丧失的重要神经眼科疾病之一^[4]。由于 ON 的发病情况在各个国家并不相同,其流行病学特点也有差异。本文复习国内外相关文献,将从 ON 的病因、发病率、人群分布特征、时间分布特征及地区分布特征等方面的流行病学研究进展综述如下。

1 病因

1.1 ON 病因的历史回顾^[1] 在1845年眼底镜发明之前的时代,欧洲学者通常认为 ON 是由“感冒”、痛风、风湿病和烟草中毒等引起;而在眼底镜出现之后,ON 已被归因于感染性、遗传性疾病、多发性硬化、炎症性、血管性、鼻源性或牙源性疾病、压迫性、癌症性、外伤性以及中毒性等。1904年,Uhthoff^[5]曾报道120例 ON 患者中有近50%的病例有因可循,其中梅毒14例、多发性硬化、怀孕各6例,月经异常、寒冷相关各5例,急性失血、眶骨膜炎各3例,外伤、流感各2例,遗传性疾病、伤寒、疟疾各1例。该报道发表后,针对 ON 的复杂病因和诊断,Volpe^[1]作出评价:“大概没有任何神经眼科的分支会像 ON 一样出现如此大量错误百出的诊断”。

另一方面,在困惑于 ON 病因诊断的早年,已有学者关注到 ON 与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的相关性。Buzzard^[6]报道了5例 MS 都有典型 ON 的发作病史。1930年 Adie^[7]断言 ON 可以是 MS 终生的唯一表现。Lillie^[8]则报道了500例 MS 中有75例(15%)曾以 ON 作为首发症状,并且在以后的病程发展中有200例出现了 ON 的症状。

1.2 ON 病因的现代认识 从病因角度认识,结合现代 ON 发病特点,目前欧美国家文献多把 ON 分为典型 ON 与

表1 典型和非典型 ON 的临床特征^[6]

观察指标	典型 ON	非典型 ON
发病年龄	青壮年	年龄>50岁或<12岁
人种	白种人	非洲,亚洲,或波利尼西亚血统
发病眼别	单眼	双眼同时或先后
疼痛	眼眶疼痛;眼球转动时加重	严重的眼眶疼痛,无痛的视力下降,疼痛持续超过2wk
视力	单眼轻到中度的视力下降后伴随自发改善	严重的视力下降(甚至低于0.1),发病的3wk内没有改善,超过2wk视力下降仍然在进展
眼底表现	正常或视盘水肿	严重的视盘水肿,黄斑区星芒状渗出(视神经视网膜炎),视盘出血,前后段炎症,明显的视网膜渗出物
其他	Uhthoff征、Pulfrich现象,既往自限性神经性发作	有明确的眼周或全身感染性疾病或自身免疫性疾病

非典型 ON^[9,10](表1)。典型 ON^[11]特指与 MS 相关的视神经炎症性脱髓鞘性疾病以及特发性脱髓鞘性视神经炎(idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON)。非典型 ON^[6]可分为不伴有系统性疾病 ON 和伴有系统性疾病 ON。前者包括多发性硬化相关性视神经炎(multiple sclerosis related optic neuritis, MS-ON)、孤立性 ON、视神经脊髓炎相关性视神经炎(neuromyelitis optica related optic neuritis, NMO-ON)、慢性复发性炎症性视神经病变、复发性孤立性 ON 以及急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM);后者包括结节病、结缔组织病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)、白塞病(Behcet disease)、皮炎等以及血管炎如韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎等。2013-01-20,中华医学会眼科分会神经眼科学组举行的“中国视神经炎临床诊治共识”研讨会上明确国内视神经炎的分类为:(1)特发性视神经炎:1)IDON,亦称 MS-ON;2)NMO-ON;3)其它中枢神经系统脱髓鞘疾病相关性视神经炎;(2)感染性和感染相关性视神经炎(infectious or para-infectious optic neuritis);(3)自身免疫性视神经病(autoimmune optic neuropathy);(4)其它无法归类的视神经炎。

欧美国家主流观点^[12,13]认为 IDON 是临床最为常见的 ON 类型,多见于青壮年。在大量的 ON 病因研究中,学者们认为 IDON 其本质病理过程为神经纤维的脱髓鞘过程^[14],这类 ON 可能长期、甚至终生不出现或不伴随中枢神经系统脱髓鞘病变的明显症状和体征,也可发生于 MS 之前、同时或之后,故临床在仅有孤立 ON 表现而缺乏其他中枢神经系统脱髓鞘病变时统称 IDON。IDON 既能独立发生,又与中枢神经系统疾病 MS 和 NMO 关系密切,三者虽然临床表现各有不同,但具有许多共同的病理改变,因此 IDON 可能最终演化为这两种疾病之一。国外近年提出的 MS 诊断标准(2010 修订的 McDonald 标准),ON 的发病率和 MS 有关,约 70% 的女性和 35% 的男性 ON 患者最终进展为 MS,确诊 MS 的患者中有 25% 的以 ON 为首发症状,并且 70% 的患者在疾病过程中出现 ON 的临床证据^[15]。而在亚洲地区,韩国^[16]曾报道,在 92 例 ON 中,12% 的病例最终被确认为 MS;1998 年日本的视神经炎多

中心合作研究组^[17]报告,70 例 IDON 中 MRI 发现脑室周围高信号斑块的仅占 14%;2012 年马来西亚^[18]5a 的回顾性研究显示,MS 仅占 3.2%;2006 年我国台湾地区学者^[19]报告,109 例 IDON 中,2a 内累积发展为 MS 的占 5.9%,5a 内发展为 MS 的占 14.3%。而国内的相关报道中^[20,21],张晓君等报告 113 例 ON 中 73.5% 是 IDON,而 50% 的 MS 患者在病程中有 ON 的表现,其中 38% 的 ON 患者 10a 内会发展为 MS。2012 年一项美国多中心 NMO 流行病学研究^[22]报告 187 例 NMO/NMO 谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSD)患者中 29.4% 的患者最初被误诊为 MS。韦企平等^[23]曾长期追踪随访 1992/2006 年间收治的双眼先后发病的 ON 38 例,结果有 19 例(50%)患者最终经神经内科确诊为 MS 或 NMO,其中 MS 14 例, NMO 仅 5 例。尽管日本有报道^[24],在 MS 发病率较低的地区,较少有 ON 患者的颅脑 MRI 显示异常,并且在这些地区,ON 更可能与其他疾病(如 NMO)相关。但是,通过既往临床资料可以初步认为,我国 ON 的病因中,以 MS 和 NMO 为主的中枢神经系统脱髓鞘疾病亦是重要原因。

国内外对非典型 ON 的散发报告较多:Smith 等^[25]报告梅毒损害颅神经病变中,约有 15% 会侵犯视神经。另有报告^[26]梅毒性 ON 既可侵犯单侧视神经,也可累及双侧视神经。王丽等^[27]分析 23 例眼梅毒认为眼梅毒通常是三期梅毒和神经梅毒的早期表现。Lin 等^[28]报告 8 例 SLE 相关性 ON 时,发现 ON 的发生与 SLE 的活动度没有明确的相关性。沈姗等^[29]认为 ON 可以是 SLE 的首发症状。刘鑫等^[30]复习文献时发现,截至 2012-03 国内外报道 SS 合并 ON 的病例总共不足 50 例。尹奕等^[31]曾报告过 1 例首诊为 ON 的不完全型白塞病。郝美玲等^[32]在病例报告中认为自身免疫性疾病(SLE 和皮炎)并发 ON 的共同点为供应视神经的滋养血管发生炎性改变或血管周围炎性浸润,导致视神经脱髓鞘,进而引起 ON。

2 发病率与患病率

据美国约翰霍普金斯大学彭博公共卫生学院的统计^[33],临床上在小于 50 岁的患者的视神经损害性疾病中,ON 居第 2 位,仅次于青光眼;而同属于亚洲黄种人的韩国 Hwang 曾报道 435 例视神经病变患者中,ON 占 92 例(21%),这说明 ON 是常见的视神经病变^[11]。虽然国内尚缺乏针对 ON 的流行病学研究,但是台湾^[13]基于美国国

立卫生研究所(National Health Institute, NHI)视神经炎治疗研究(Optic Neuritis Treatment Trial, ONTT)的调查显示,2000/2004年台湾地区0岁以上人群的ON五年累积发病率为133/10万。这与NHI的ONTT^[34]显示ON的年发病率为5.1/10万、患病率为115.3/10万的比例相差较大。

各国不同地区统计ON的发病率和患病率相差较大。日本的发病率^[35]为1.6/10万,瑞典斯德哥尔摩^[36]为1.46/10万,英国^[37]为1/10万,这三个国家统计的发病率相差不多。然而,美国北部、加拿大、冰岛、英国、北欧、澳大利亚的Tasmania岛和南新西兰是MS高危地区,患病率为40/10万或更高^[2]。在英国ON的高危发病区奥克尼(Orkney)岛和苏格兰北部其患病率可高达300/10万^[30]。芬兰平均每年ON的发病率在194/10万,但在MS的高危发病区瓦萨县(Vaasa),ON的发病者每10万人中增加到215例^[2]。国内陈尽好等^[38]报告广西地区眼科门诊患者中ON的发病率为236.7/10万,陈诗源等^[39]报告福建地区ON的发病率为88.7/10万。美国多中心NMO流行病学研究^[22]统计的NMO的患病率大概为MS患病率的1%~2%。而以日本、古巴、丹麦、墨西哥以及法属西印度群岛的人口为基础的研究表明NMO的发病率为(0.053~0.4)/10万,患病率为(0.52~4.4)/10万。而伊朗的库姆省^[40]统计的MS的患病率为50.4/10万。

3 人群和时间以及地区的分布特征

在各国ON流行病学的统计中,ON的发病年龄,一般认为大多患者为20~50岁之间的青壮年,平均年龄30岁左右,儿童以及60岁以上老人发病少见。国内不同文献^[14,31,32]统计的平均年龄分别为24.8岁、42岁和35.8岁;台湾Lin等统计的平均年龄为41.2岁^[13]。而日本Wakakura等和美国国立卫生研究所视神经炎治疗研究^[28](Optic Neuritis Treatment Trial, ONTT)统计的平均年龄分别为32.3岁^[12]和31.8岁。美国多中心NMO流行病学研究^[22]统计的NMO/NMOSD的发病年龄平均为41.1岁,女性占据大多数,且187例患者中非白人的比例占到了52.4%。2008/2012年在莫斯科的MS流行病学研究指出,MS的女性发病人数较多(男:女=1:2.61),平均发病年龄为44.3岁。

已有证据显示种族和性别分布上ON主要见于白人女性。ONTT^[41,42]的调查显示,约75%的患者是女性,而女性中85%是白种人;然而在日本^[28]ON发病的男女比例(1:1.22)明显高于欧美国家^[27,29,30]的ON发病的男女比例(1:3),这表明了ON的发病存在种族、地区以及性别的差异。Meta分析北半球ON的发病状况,其结果显示^[43]高纬度地区、春季以及北欧血统的人发病率较高。相似的结果在澳大利亚也曾报道过^[44,45]。有研究显示^[6],在世界上MS发病率较高的地区,MS的发病风险与ON的病因是有关联的;相反的,在MS发病率较低的地区,ON可能较少与MS相关,且具有不同的病因。

至于发病与职业是否有关,英国曾有调查^[30]显示,MS在社会经济地位高的群体中比地位低的群体更常见。国内陈诗源等^[39]调查发现脑力劳动者明显比体力劳动者

多。而陈尽好等^[38]调查则刚好相反,发现低等学历以及农民等体力劳动者的发病率较高。

综上所述,在已有ON流行病学报道的国家和地区,ON的发病受人种、性别、年龄、地域、职业等的影响,而我国在人种、生活方式、地理环境上与其他国家和地区,尤其是与欧美国家不尽相同。目前欧美国家有较为完善的病例登记系统,有关ON的流行病学资料也有大量报道,同时作为神经科和眼科的交叉学科——神经眼科学,MS和NMO也有相关的流行病学研究。而迄今我国暂无全国性多中心的大样本、大范围的ON流行病学调查资料,故我国对ON的流行病学特点及病因尚缺乏统一认识。但ON作为临床青壮年患者中最常见的可致盲性眼科疾病,中国近14亿人口的发病率和患病率是不容忽视的,所以迫切期待跨地区、多中心合作的流行病学调查,以便为ON的防治提供依据和帮助。

参考文献

- 1 Volpe NJ. Optic neuritis: historical aspects. *J Neuroophthalmol* 2001; 21(4):302-309
- 2 卢成戎,魏世辉. 特发性(脱髓鞘性)视神经炎的流行病学、诊断及治疗的展望. *国际眼科杂志* 2008;8(2):372-374
- 3 韦企平,魏世辉. 视神经疾病中西医结合诊治. 北京:人民卫生出版社 2007;43-63
- 4 Steffen H. Neuritis nervi optici. *Nervenarzt* 2013;12(84):1525-1536
- 5 Uthoff W. Discussion on retro-ocular neuritis. Section of Ophthalmology. Part iii. *Br Med J* 1904;2(2289):1285-1286
- 6 Buzzard T. Atrophy of the optic nerve as a symptom of chronic disease of the central nervous system. *Br Med J* 1893; 2(1710): 779-784
- 7 Adie WJ. Acute retrobulbar neuritis in disseminated sclerosis. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom* 1930;50: 262-267
- 8 Lillie WL. The clinical significance of retrobulbar and optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 1934;17: 110-119
- 9 韦企平,张晓君. 如何认识我国视神经炎的发病原因. *中华眼科杂志* 2009;45(12): 1060-1063
- 10 韦企平,景大瑞. 视神经炎的病因探讨. *中国中医眼科杂志* 2008; 18(2):63-65
- 11 Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13:83-99
- 12 Smith CH. Optic neuritis. Walsh and Hoyt Clinical Neuro-ophthalmology. 6th eds. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins 2005; 293-326
- 13 American academy of ophthalmology. Neuro-ophthalmology (Basic and Clinical Science Course). Singapore; San Francisco, CA 2009;144-158
- 14 李凤鸣. 中华眼科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2006;2998-3002
- 15 Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2): 292-302
- 16 Hwang JM, Lee YJ, Kim MK. Statistics of optic neuropathy in Seoul municipal boramae hospital in Korea. *J Neuroophthalmol* 2000;24(4): 489-495
- 17 Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Japan J Ophthalmol* 1999;43(2):127-132
- 18 Ismail S, Wan HWH, Muhd-Nor NI, et al. Clinical profile and

- aetiology of optic neuritis in Hospital Universiti Sains Malaysia—5 years review. *Med J Malaysia* 2012;67(2):159–164
- 19 Lin YC, Yen MY, Hsu WM, *et al.* Low conversion rate to multiple sclerosis in idiopathic optic neuritis patients in Taiwan. *Japan J Ophthalmol* 2006;50(2):170–175
- 20 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
- 21 彭静婷, 张晓君. 视神经炎和早期多发性硬化的认知功能损害研究进展. *北京医学* 2008;30(7):431–433
- 22 Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, *et al.* Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* 2012;69(9):1176–1180
- 23 韦企平, 周剑, 孙艳红, 等. 双眼复发性视神经炎的病因研究. *中国实用眼科杂志* 2010;28(10):1080–1082
- 24 Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, *et al.* Is the frequency of abnormalities on magnetic resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2006;77(9):1070–1072
- 25 Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J* 2006;82(963):36–39
- 26 Hong MC, Sheu SJ, Wu TT, *et al.* Ocular uveitis as the initial presentation of syphilis. *J Chin Med Assoc* 2007;70(7):274–280
- 27 王丽, 杨慧卿, 孟美林, 等. 眼梅毒 23 例误诊分析. *中国药物与临床* 2009;9(9):896
- 28 Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus – associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmologica* 2009;87(2):204–210
- 29 沈姗, 柴华旗. 以视神经炎为首发的系统性红斑狼疮. *江苏医药* 2013;39(11):1355–1356
- 30 刘鑫, 赵亮亮, 刘杨, 等. 干燥综合征合并球后视神经炎一例并文献复习. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013;7(2):865–868
- 31 尹奕, 王艳玲. 初始误诊为视神经炎的不完全型白塞病一例. *临床和实验医学杂志* 2012;11(21):1749
- 32 郝美玲, 韦企平. 自身免疫性疾病并发视神经炎 2 例. *中国中医眼科杂志* 2010;20(4):230–231
- 33 Vedula SS, Brodny–Folse S, Gal RL, *et al.* Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001430
- 34 Rodriguez M, Siva A, Cross SA, *et al.* Optic neuritis: A population–based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45(2):244–250
- 35 Wakakura M, Ishikawa S, Oono S, *et al.* Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1995;99(1):93–97
- 36 Jin YP, de Pedro–Cuesta J, Söderström M, *et al.* Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990 – 1995: I. Age, sex, birth and ethnic–group related patterns. *J Neurol Sci* 1998;159(1):107–114
- 37 MacDonald BK, Cockerell OC, Sander J, *et al.* The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community–based study in the UK. *Brain* 2000;123(4):665–676
- 38 陈尽好, 郝小波, 陈洁秀, 等. 广西眼科门诊特发性视神经炎发病情况及影响因素分析. *中国中医眼科杂志* 2011;21(3):176–178
- 39 陈诗源, 朱益华. 对急性视神经炎区域性流行病学的调查. *求医问药(学术版)* 2012;10(6):289–291
- 40 Rezaali S, Khalilnezhad A, Moghadasi AN, *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in Qom: Demographic study in Iran. *Iran J Neurol* 2013;12(4):136
- 41 Brodsky M, Nazarian S, Orengo–Nania S, *et al.* Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow–up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727–732
- 42 Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, *et al.* Visual field profile of optic neuritis: a final follow–up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):330–337
- 43 Jin YP, de Pedro–Cuesta J, Söderström M, *et al.* Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta–analysis. *J Neurol Sci* 2000;181(1–2):56–64
- 44 Taylor BV, Lucas RM, Dear K, *et al.* Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Multiple Sclerosis* 2010;16(4):398–405
- 45 Balashov KE, Pal G, Rosenberg ML. Optic neuritis incidence is increased in spring months in patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Mult Scler* 2010;16:252–254