

## 论著·临床研究

## 视神经脊髓炎谱系疾病 31 例临床特点分析

范鹏<sup>1</sup>, 马韶薇<sup>2△</sup>

(1. 郑州市第九人民医院神经内科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院脑病科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 分析水通道蛋白 4-免疫球蛋白 G(AQP4-IgG)阳性与 AQP4-IgG 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)在临床特点的差异。**方法** 收集就诊于郑州市第九人民医院、河南中医药大学第一附属医院确诊 NMOSD 31 例患者临床资料,根据 AQP4-IgG 结果分为 AQP4-IgG 阳性组(23 例)和 AQP4-IgG 阴性组(8 例)。**结果** 两组患者均是女性居多,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组在起病前有无诱因方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );AQP4-IgG 阳性组合并自身免疫性疾病发生率高于 AQP4-IgG 阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** NMOSD 患者中女性居多,AQP4-IgG 阳性患者居多,AQP4-IgG 阳性组与阴性组在性别分布方面均是女性居多,AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者合并自身免疫性疾病发生率均高于 AQP4-IgG 阴性 NMOSD 患者,两组在起病前有无诱因、性别分布方面均无差异。

**[关键词]** 视神经脊髓炎谱系疾病; 水通道蛋白 4-免疫球蛋白 G; 临床特点

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.016

中图法分类号:R744.5+2

文章编号:1009-5519(2024)07-1155-04

文献标识码:A

Analysis of clinical characteristics of 31 cases with neuromyelitis  
optica spectrum disorders

FAN Peng<sup>1</sup>, MA Shaowei<sup>2△</sup>

(1. Department of Neurology, Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the differences of clinical symptoms and characteristics between aquaporin 4-immunoglobulin G(AQP4-IgG) positive and AQP4-IgG negative neuromyelitis optica spectrum disorder(NMOSD). **Methods** The clinical data of 31 patients with confirmed NMOSD in Zhengzhou Ninth People's Hospital and the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine were collected. According to AQP4-IgG results, the patients were divided into AQP4-IgG positive and AQP4-IgG negative groups, including 23 cases in AQP4-IgG positive group and eight cases in AQP4-IgG negative group. **Results** Most of the patients in the two groups were women, and the difference was not statistically significant( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the inducement before onset between the two groups ( $P>0.05$ ). The incidence of autoimmune diseases in AQP4-IgG positive group was higher than that in AQP4-IgG negative group, and the difference between the two groups was statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** The majority of NMOSD patients are female, the majority of AQP4-IgG positive patients. AQP4-IgG positive group and negative group are mostly female in terms of gender distribution. The incidence of autoimmune diseases in AQP4-IgG positive NMOSD patients are higher than those in AQP4-IgG negative NMOSD patients. There is no difference in the presence or absence of incentives before onset and gender distribution between the two groups.

**[Key words]** Neuromyelitis optica spectrum disorder; Aquaporin 4-immunoglobulin G; Clinical features

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一组与自身免疫相关,以视神经和脊髓为主要受累部位的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病<sup>[1]</sup>,水通道蛋白 4-免疫球蛋白

G(AQP4-IgG)与 NMOSD 的发病密切相关<sup>[2-3]</sup>,且与该病的复发、预后相关。但随着对该病的深入认识,有研究发现,部分 NMOSD 患者 AQP4-IgG 表现为阴

性,并且 AQP4-IgG 阳性与阴性的 NMOSD 患者在临床表现、复发频率、治疗效果及预后等方面均存在差异<sup>[4]</sup>。本研究通过对比分析两者差异,使临床医务工作者对本病有更深入的认识。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 3 月至 2021 年 5 月在郑州市第九人民医院、河南中医药大学第一附属医院确诊的 NMOSD 31 例患者进行回顾性研究。纳入标准:(1)符合 2015 年国际 NMO 诊断小组(IPND)最新制定的 NMOSD 诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)病例资料信息完整;(3)有 AQP4-IgG 检测结果;(4)符合复发的定义标准<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)临床数据不完善;(2)不符合纳入标准者。

**1.2 方法** 记录 31 例患者的性别、血清 AQP4-IgG 结果、起病前有无诱因、有无伴随其他自身免疫性疾病、首次起病 1 年内是否复发。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或百分比描述,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

31 例 NMOSD 患者中男 6 例(19.4%),女 25 例(80.6%),男女比例为 1.0 : 4.2,其中 AQP4-IgG 阳性组 23 例(74.2%),AQP4-IgG 阴性组 8 例(25.8%)。

AQP4-IgG 阳性组 23 例中男 4 例(17.4%),女 19 例(82.6%);AQP4-IgG 阴性组 8 例中男 2 例(25.0%),女 6 例(75.0%)。两组男女例数比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 0.220, P = 0.639$ )。

AQP4-IgG 阳性组 23 例患者中,起病前有诱因者共 6 例,其中 3 例发病前存在感染情况、2 例发病前有疫苗注射、1 例发病前与人生气,无诱因 17 例;AQP4-IgG 阴性组 8 例患者中,起病前有诱因者共 2 例,2 例均为发病前存在感染情况,6 例无诱因。在合并自身免疫性疾病方面,AQP4-IgG 阳性组 23 例患者中,合并自身免疫性疾病者共 9 例,其中 5 例合并桥本氏甲状腺炎,2 例合并干燥综合征,1 例合并重症肌无力,1 例合并系统性红斑狼疮;AQP4-IgG 阴性组 8 例患者中,无合并自身免疫性疾病者。见表 1。

表 1 两组起病诱因情况比较(n)

项目	阳性组(n=23)	阴性组(n=8)	$\chi^2$	P
起病前诱因			0.004	0.952
有	6	2		
无	17	6		
合并自身免疫性疾病			4.411	0.036
有	9	0		
无	14	8		

纳入的 31 例患者均接受药物治疗,AQP4-IgG 阳

性组 23 例患者中,1 年内复发 15 例(65.2%),未复发 8 例(34.8%);AQP4-IgG 阴性组 8 例患者中,1 年内复发 2 例(25.0%),未复发 6 例(75.0%)。两组 1 年内复发情况比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.876, P = 0.049$ )。

### 3 讨论

NMOSD 是一种免疫介导的中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘疾病,疾病复发、缓解交替出现是本病的临床特点之一,但病情的反复发作会导致不可逆的神经功能缺损<sup>[6]</sup>,如肢体活动不利、皮肤感觉异常、视力丧失等各种后遗症,且多次发作同样会导致精神心理问题,如焦虑、抑郁、失眠等情况,提示本病预后欠佳,而关于 NMOSD 的发病机制,目前国内外研究尚未完全明确,但与 AQP4-IgG 密切相关<sup>[7]</sup>。该抗体的发现对 NMOSD 又有了新的认识,且 AQP4-IgG 作为该病的特异性抗体,对 NMOSD 的早期识别和诊断具有重要作用<sup>[8]</sup>。AQP4-IgG 在 CNS 分布广泛,尤其在软脑膜、蛛网膜、毛细血管的星形胶质细胞上,该抗体与星形胶质细胞足突上的靶细胞表面的 AQP4 特异度结合后产生免疫应答反应,导致血脑屏障破坏、炎症介质释放,进而出现小胶质细胞激活、星形胶质细胞死亡,导致了本病的发生、发展<sup>[9-11]</sup>。且有研究也证实了 AQP4-IgG 与本病的复发相关。但也有研究发现,部分 NMOSD 患者 AQP4-IgG 阴性,且 AQP4-IgG 阳性与阴性的 NMOSD 患者人群存在异质性<sup>[5]</sup>。对于本病的治疗主要以激素、免疫抑制剂等药物为主。

本研究发现,与其他自身免疫性疾病类似,纳入的 31 例 NMOSD 患者,女性居多,男女比例为 1 : 4.2,与既往研究基本一致<sup>[12]</sup>,提示 NMOSD 好发于女性。本研究发现,AQP4-IgG 阳性组人数占 74.2%,提示 NMOSD 患者中,AQP4-IgG 阳性患者居多,与相关研究结论基本相符合<sup>[13]</sup>,也提示 AQP4-IgG 在 NMOSD 的发病中起着重要作用。但也有研究发现,在 AQP4-IgG 阴性的患者中检测 AQP1 抗体,AQP1 与 AQP4 同属 AQP 家族<sup>[14]</sup>,而 AQP1 也参与 NMOSD 的发病,同时在部分 AQP4-IgG 阴性患者中检测到了 MOG 抗体<sup>[15-16]</sup>,同样参与了 NMOSD 的发病,也提示了 AQP4-IgG 阴性患者的发病机制有其他免疫性抗体的参与。在性别分布方面,与其他自身免疫性疾病相似。本研究纳入的 31 例患者中,女性居多,且在两组性别方面均是女性居多,两组在性别分布方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但有研究发现,AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者女性占比较 AQP4-IgG 阴性 NMOSD 患者高<sup>[7]</sup>,考虑可能与本研究纳入的样本量较少相关,关于两组性别差异需要大样本数据研究。在发病前有无诱因方面,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但两组起病存在诱因

的 8 例患者中,5 例在发病前有感染情况,提示可能与其他自身免疫性疾病类似,感染可能导致机体免疫功能紊乱,是 NMOSD 发病的诱因,这在一定程度上也可能提示着感染可能导致 NMOSD 的复发,因此避免感染,提高自身免疫力可能有效降低复发率。在合并自身免疫性疾病方面,AQP4-IgG 阳性组居多,以桥本氏甲状腺炎多见,AQP4-IgG 阴性组无合并自身免疫性疾病患者,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),本研究与既往研究结果相符合<sup>[17]</sup>。也有研究发现,AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者合并自身免疫性疾病较高可能是由于 AQP4-IgG 与其他自身免疫性抗体在合成、表达过程中存在共同的通路<sup>[17]</sup>,因此,推测 AQP4-IgG 在合成、表达过程中参与了其他自身免疫性疾病的发生,且其他自身免疫性疾病抗体同样也可能诱发 NMOSD 的发生。因此,对于其他自身免疫性疾病,出现 NMOSD 相关症状时,应完善关于 NMOSD 的血液、脑脊液及影像学相关检查,了解有无合并该病的情况,以及时干预治疗,最大限度地改善预后。对于 NMOSD 患者而言,如果出现其他系统的临床表现,同样需要相关自身免疫性抗体的筛查,了解是否合并其他自身免疫性疾病,避免漏诊。在 1 年内复发情况方面,本研究发现 AQP4-IgG 阳性组患者复发例数明显高于阴性组,提示着 AQP4-IgG 阳性患者属于复发高危人群,与既往研究结论基本一致<sup>[18]</sup>。MATSUOKA 等<sup>[19]</sup>发现,NMOSD 的复发率与 AQP4-IgG 呈正相关。因此,AQP4-IgG 的检测对病情的波动及远期预后的评估有重要作用,这在一定程度上也提示了 AQP4-IgG 阳性患者由于复发风险高,预后较 AQP4-IgG 阴性患者差,且多个研究也证实了 AQP4-IgG 阳性的患者复发率是 AQP4-IgG 抗体阴性的 2~3 倍,且复发的间隔时间也短于 AQP4-IgG 抗体阴性的患者<sup>[20-22]</sup>。而本研究结论与上述研究结果一致,提示了 AQP4-IgG 阳性的患者更易频繁复发,且对于急性期 NMOSD 患者,病情的严重程度可能与 AQP4-IgG 抗体滴度相关。因此,对于急性期的 NMOSD 患者,尽管已经明确为该病复发,仍需要完善 AQP4-IgG 抗体滴度检查,而对于 AQP4-IgG 阳性、缓解期的 NMOSD 患者,AQP4-IgG 抗体滴度的检查结果并不能提示患者存在复发情况,同样也不能根据该指标对患者预后作出判断,并且在该病复发危险因素方面本研究发现,除 AQP4-IgG 外,性别因素对复发也有影响。有研究发现,女性患者复发风险高于男性,而在合并有其他自身免疫性疾病时,复发风险会更高<sup>[23]</sup>,且年龄同样是本病复发的危险因素之一。有研究发现,对于首次发病年龄越大的患者,其复发次数越多,预后越差,考虑可能与神经修复能力下降、对治疗反应不敏感及治疗过程中存在明显的不良反应相

关<sup>[24-26]</sup>。但本研究未对年龄、性别等因素在复发方面进行研究分析,下一步将重点研究 NMOSD 的复发危险因素,以此能更好地预防本病的复发,最大限度地改善患者预后。

综上所述,本研究发现,NMOSD 患者中女性居多、AQP4-IgG 阳性患者居多,在起病诱因方面,感染可能是诱发 NMOSD 发生的因素之一,对比 AQP4-IgG 阴性组患者,AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者合并自身免疫性疾病发病率高、复发率高,提示了 AQP4-IgG 阳性患者预后更差,两组在性别分布、起病前有无诱因分布方面无差异。

## 参考文献

- [1] LUCCHINETTI C F, GUO Y, POPESCU B F G, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica[J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(1): 83-97.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(6): 423-436.
- [5] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85 (2): 177-189.
- [6] 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.
- [7] 陈绘颖, 艾飞飞, 覃小清, 等. AQP4-IgG 阳性、阴性视神经脊髓炎谱系疾病临床资料比较 [J]. *山东医药*, 2018, 58(27): 63-65.
- [8] 张灯儿, 史琴. 17 例 AQP4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的临床分析 [J]. *当代医学*, 2020, 26 (13): 115-119.
- [9] DISANTO G, BARRO C, BENKERT P, et al. Swiss multiple sclerosis cohort study group. serum neurofilament light: a biomarker of neuro-

- nal damage in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6):857-870.
- [10] MADER S, GREDLER V, SCHANDA K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:184.
- [11] DI PAULI F, MADER S, ROSTASY K, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases[J]. *Clin Immunol*, 2011, 138(3):247-254.
- [12] AKAISHI T, NAKASHIMA I, SATO D K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017, 27(2):251-265.
- [13] YAN Y P, LI Y J, FU Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(12):1270-1281.
- [14] LONG Y M, ZHENG Y B, SHAN F L, et al. Development of a cell-based assay for the detection of anti-aquaporin 1 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 273(1/2):103-110.
- [15] 李昕嶝, 王化冰, 周衡, 等. 脑脊液 MOG 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特征[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(4):249-255.
- [16] 钟晓南, 胡学强. 抗水通道蛋白 4 抗体阴性视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的再认识[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(6):425-429.
- [17] PITTOCK S J, LENNON V A, DE SEZE J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(1):78-83.
- [18] TAKAHASHI T, FUJIHARA K, NAKASHIMA I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 5):1235-1243.
- [19] MATSUOKA T, MATSUSHITA T, KAWANO Y J, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 5):1206-1223.
- [20] CHANG V T W, CHANG H M. Review: recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(3):199-218.
- [21] STELLMANN J P, KRUMBHOLZ M, FRIEDE T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8):639-647.
- [22] ZHANG W H, CUI L, ZHANG Y Q, et al. Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population[J]. *J Neurol*, 2020, 267(4):1197-1205.
- [23] SUN H, SUN X, LI J, et al. Gender differences among Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17:5-8.
- [24] FUJIHARA K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(3):385-394.
- [25] SEPULVEDA M, DELGADO-GARCÍA G, BLANCO Y, et al. late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: the importance of autoantibody serostatus [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6):e607.
- [26] CARNERO CONTENTTI E, DACCACH MARQUES V, SOTO DE CASTILLO I, et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort[J]. *J Neurol*, 2020, 267(5):1260-1268.

(收稿日期:2023-11-14 修回日期:2024-02-02)