

• 论著 •

28 例以脑干受损症状为首发表现的视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析

李震 吴晗 罗聪 祖洁 张伟 徐传英 崔桂云

(徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221002)

【摘要】 目的 分析以脑干受损症状为首发表现的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者的临床特征及预后情况,以提高临床工作者对此病的认识,减少早期误诊率。**方法** 收集 2009 年 1 月~2020 年 8 月本院收治的符合国际 NMOSD 诊断标准的 185 例患者的临床资料,分析其中的 28 例以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 患者的临床特点、体液学检查、影像学特征及预后。比较以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 与以其他症状为首发表现的 NMOSD 的临床特点及预后。**结果** 以脑干受损症状为首发表现患者共 28 例(15.14%, 28/185),其中 17 例患者以顽固性恶心、呕吐和/或呃逆为主要症状,4 例以复视为主要症状,其余以头晕、面部麻木、瘙痒等为主要症状。血清水通道蛋白 4 (AQP4)-IgG 抗体阳性率为(76%, 19/25),MRI 检查显示病灶通常位于最后区、延髓背侧、脑桥和第四脑室周围区域。28 例患者中,15 例被误诊,误诊患者较未误诊患者,神经内科作为首诊科室的比例低($P < 0.05$)。与其他症状起病的 NMOSD 患者相比,以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 患者的误诊率和年复发率均更高(均 $P < 0.01$)。**结论** 以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 患者在临床上并不少见,病灶通常位于最后区、延髓背侧、脑桥和第四脑室周围区域。血清 AQP4 抗体、头颅 MRI 检查有助于诊断。此类患者早期误诊率高,首诊于非神经科科室时更易被误诊,且较其他症状起病的 NMOSD 更易复发。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病;脑干受损症状;AQP4-IgG;复发

【中图分类号】 R744.5⁺2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 05. 024

Clinical characteristics analysis of neuromyelitis optica spectrum disorder initially presenting with acute brainstem symptoms in 28 patients

LI Zhen, WU Han, LUO Cong, ZU Jie, ZHANG Wei, XU Chuanying, CUI Guiyun

(Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and prognosis of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder initially presenting with acute brainstem symptoms. **Methods** The clinical data of 185 patients with neuromyelitis optica spectrum disease who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 1, 2009 to August 1, 2020 and met the international diagnostic criteria for NMOSD were collected. The clinical features, laboratory examinations, neuroimaging characters and prognosis of 28 patients with NMOSD initially presenting with acute brainstem symptoms were analyzed. The clinical features and prognosis of patients with NMOSD with acute brainstem symptoms as initial presentation were compared with patients with NMOSD with other symptoms. **Results** There were 28 patients (15.14%, 28/185) initially presenting with acute brainstem symptoms. Intractable nausea, vomiting and/or hiccup were the main symptoms in 17 patients, diplopia was the main symptom in 4 patients, and dizziness, facial numbness, pruritus, etc. were the main symptoms in others. The positive rate of serum aquaporin 4 (AQP4)-IgG antibodies was 76% (19/25). MRI revealed that lesions were usually located in the area postrema, dorsal medulla oblongata, pons and area around the fourth ventricle. Among the 28 patients, 15 patients were misdiagnosed. Compared with the non-misdiagnosed patients group, the ratio of neurology department as first visit department was lower in the misdiag-

通讯作者:崔桂云, E-mail: teachercuigy@126.com

引用本文:李震,吴晗,罗聪,等. 28 例以脑干受损症状为首发表现的视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析[J]. 西部医学, 2023, 35(5): 759-764. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 05. 024

nosed patients group ($P < 0.05$). The misdiagnosis rate and annual recurrence rate of 28 patients were significantly higher than the others (both $P < 0.01$). **Conclusion** NMOSD patients with brain stem injury as the first manifestation are not uncommon clinically, and the lesions are usually located in the final region, the dorsal medulla oblongata, the pons, and the area around the fourth ventricle. Serum AQP4 antibody and head MRI are helpful for diagnosis. Such patients have a high rate of early misdiagnosis, and are more likely to be misdiagnosed when first diagnosed in non-neurologic departments, and more likely to relapse than NMOSD with other symptoms.

【Key words】 Neuromyelitis optica Spectrum disorders; Brain stem symptoms; AQP4-IgG; Relapse

视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica Spectrum disorders, NMOSD)是一组累及中枢神经系统,由免疫介导的炎性脱髓鞘疾病。水通道蛋白 4(Aquaporin-4, AQP4)抗体是此类疾病相对特异的体液学标志物^[1]。2015 年,国际视神经脊髓炎诊断专家组(The international panel for neuromyelitis optica diagnosis, IPND)制定并发布了新的 NMOSD 诊断标准,该标准指出 NMOSD 包括 6 大核心临床症状:视神经炎、急性脊髓炎、最后区综合征、其他类急性脑干综合征、有 MR 病灶的嗜睡症或急性间脑综合征、有 MR 病灶的大脑综合征^[2]。一项以 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者为主体的国际大型队列研究显示,视神经炎或脊髓炎的发生频率远高于其他临床症状的发生频率^[3]。尽管 NMOSD 的脑干损害已被广泛报道,但以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 相关研究较少,并且缺少典型的视神经炎与脊髓炎症状的早期 NMOSD 患者,容易被误诊或延误诊断^[4-6],影响患者的治疗及预后。因此早期识别、诊断以脑干受损症状为首表现的 NMOSD,有助于患者的治疗与预后。本研究分析 28 例以脑干受损症状为首表现 NMOSD 患者的临床特点、体液学检查、影像学特征及预后,并比较以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 与以其他症状起病的 NMOSD 的临床特点及预后。以提高临床医生对此类疾病的认识,减少临床的早期误诊率,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月~2020 年 8 月于徐州医科大学附属医院就诊的 185 例 NMOSD 患者的相关信息,从中选取 28 例以脑干受损症状为首表现 NMOSD 患者资料进行进一步分析,所有患者均符合 2015 年国际视神经脊髓炎诊断专家组制定的 NMOSD 诊断标准(既往根据 2006 年 Wingerchuk 诊断标准^[7]确诊的患者将依据 2015 年标准再次确认)。此外,所有参与者症状均出现 1 年以上,至少进行过一次复诊及随访。排除信息不足或有其他严重中枢神经系统疾病史的患者。将纳入研究的 185 例患者分为以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 与以其他症状起病的 NMOSD。根据误诊情况,将 28 例以脑

干受损症状为首表现的 NMOSD 患者进一步分为误诊组与非误诊组,两名神经内科医生回顾了病历,证实了纳入和排除标准的满足。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集患者的性别、发病年龄、首发症状、血液学检查、脑脊液检查、磁共振检查、首诊科室、误诊情况、最近一次随访或就诊出院时的扩展残疾状况量表(Extended disability status Scale, EDSS)得分、脊髓受累超过 3 个椎体的情况(最近一次随访或就诊出院时)、复发次数、随访时间(从首次症状出现到最后一次随访或就诊的持续时间)、年复发率(annual relapse rate, ARR)。复发被定义为前一次发作后 30 d 以上出现的,持续时间超过 24 h 的新的神经功能缺损^[8]。

1.2.2 数据分析 总结分析患者的临床特征及预后情况。比较以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 与以其他症状起病的 NMOSD 的性别、发病年龄、血清 AQP4-IgG 抗体阳性率、误诊情况、EDSS 评分、末次随访或就诊出院时脊髓受累超过 3 个椎体情况及年复发率。比较误诊组与非误诊组的性别、发病年龄、首诊科室、首发症状、AQP4-IgG 抗体阳性率、年复发率。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布时以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计量资料不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。根据数据是否符合正态性分布,计量资料的两组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用绝对数(率)进行统计描述。计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 脑干症状为首表现组占总的 NMOSD 比例为 15.14%(28/185)。28 例患者中女性 23 例,男性 5 例,女性占比为 82.14%。发病年龄为 12~86 岁,平均 (42.50 ± 15.49) 岁。28 例均以脑干受损症状为首表现,其中 17 例患者以顽固性恶心、呕吐和/或呃逆为主要症状,4 例患者以复视为主要症状,其余以头晕、面部麻木、瘙痒、头疼、共济失调、饮

水呛咳及吞咽困难为主要症状。

2.2 实验室检查

2.2.1 血液学检查 28 例以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 患者中,共有 25 例患者行血清 AQP4-IgG 抗体检测,其中阳性 19 例,占比 76%(其余的 157 例非脑干症状为首表现 NMOSD 患者中,共有 151 例行血清 AQP4-IgG 抗体检测);共有 21 例患者行髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Myelin oligodendrocyte glycoprotein MOG)抗体检测,其中 1 例患者阳性,且该患者 AQP4 抗体为阴性。患者的其他血液学免疫指标,共 11 例患者存在抗体异常,6 例抗 ANA 抗体阳性,4 例抗 SSA 抗体阳性、3 例抗 O 抗体阳性、抗 SSB 抗体及类风湿因子阳性各 1 例。3 例出现 TGA 阳性,2 例出现 TPOAb 阳性,1 例 TRAb 阳性。

2.2.2 脑脊液检查 白细胞数轻度升高[1~53

(10.13±14.32) 个/mm³],白细胞大于 50×10⁶/L 共 2 例(8.70%),以淋巴细胞升高为主,总蛋白正常或轻度升高[150~1500(452.60±322.26) mg/L]。脑脊液中 IgA 升高的患者比例为 26.09%,IgM 升高的比例为 34.78%,IgG 升高的比例为 47.83%。23 例患者行脑脊液寡克隆带检查,均为阴性。

2.3 影像学检查 头部及脊髓 MR 显示,病灶多位于最后区、延髓背侧、脑桥和第四脑室周围区域。T1、T2 上呈长信号改变,液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)上呈稍高信号改变,扩散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)上呈正常信号或稍高信号改变,部分病灶可见强化。其中 8 例患者病变下延至颈髓,呈长节段样损害。其典型影像学表现,见图 1。

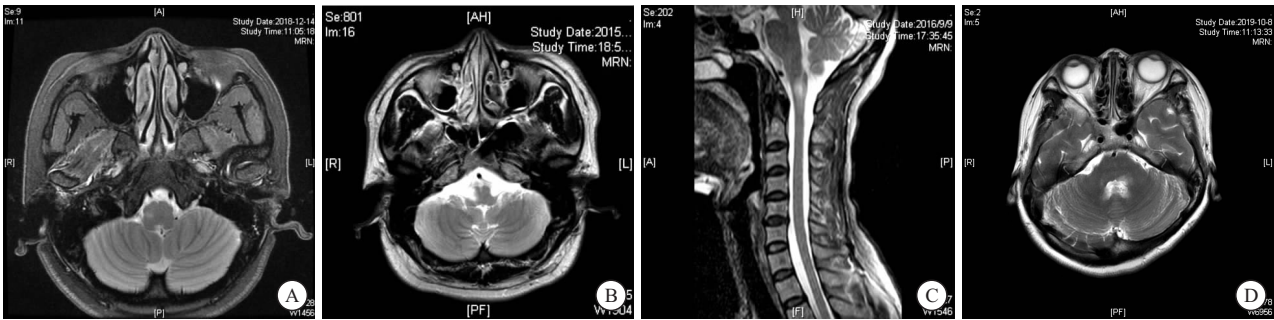


图 1 头部及脊髓 MR

Figure 1 Head and spinal cord MR

注:T2 上,长信号病灶位于 A. 最后区;B. 延髓背侧;C. 延髓下头部及脊髓 MR 段;D. 毗邻第四脑室的脑桥。

2.4 首诊及误诊情况 28 例患者中,以神经内科为首诊科室的 22 例,消化内科 4 例,眩晕科 1 例,风湿免疫科 1 例。15 例患者早期存在误诊或延误诊疗,占 53.57%。

2.5 以脑干受损症状为首表现的 28 例 NMOSD 患者中被误诊组与未被误诊组的临床特征及预后两组间性别、发病年龄、以呕吐/呃逆为首发症状的比例、AQP4-IgG 抗体阳性率、年复发率未见明显差异(均 $P>0.05$)。但误诊患者组较未误诊患者组,神经内科作为首诊科室的比例低($P=0.018$),见表 1。

2.6 复发及预后 28 例患者的随访时间为 2(2, 3.25)年,根据患者的复发次数及随访时间,计算患者的年复发率为 0.67(0.5,1)次/年。28 例患者中,5 例无复发,3 例因上呼吸道感染复发 1 次,3 例因停用激素或免疫抑制剂复发 1 次,1 例因过度劳累复发 1 次,4 例因停用激素或免疫抑制剂复发 1 次,因受凉复发 1 次,多数患者复发前并无明显诱因。最近一次随访或就诊出院时脊髓受累超过 3 个椎体占比为 39.29%

表 1 以脑干受损症状为首表现的 28 例 NMOSD 患者中被误诊组与未被误诊组的临床特征及预后比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of clinical features and prognosis between the misdiagnosed group and the non-misdiagnosed group of 28 patients with NMOSD with symptoms of brain stem injury as the first manifestation

项目	被误诊组 (n=15)	未被误诊组 (n=13)	P
女性	13(86.67)	10(76.92)	0.639
发病年龄(岁)	44.07±11.73	40.69±19.30	0.575
首诊神经科	9(60)	13(100)	<0.05
以呕吐/呃逆症状首发	8(53.33)	10(76.92)	0.254
AQP4 抗体阳性	11(11/14)(78.57)	8(8/11)(72.73)	1.000
年复发率(次/年)	0.67(0.57,1)	0.67(0,1)	0.516

(11/28)。将患者根据最后一次随访或就诊出院时的扩展残疾状况量表(EDSS)得分分为低分组(<5.0 分)及高分组(≥5.0 分),其中低分组 23 例,高分组 5 例,高分组占比 17.86%。

2.7 以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 与以其

他症状起病的 NMOSD 临床特点及预后比较 两组的性别、发病年龄、AQP4-IgG 抗体阳性率、随访时间、最近一次随访或就诊出院时脊髓受累超过 3 个椎体、最后一次随访或就诊出院时的 EDSS 评分水平无明显差异(均 $P>0.05$)。但以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 早期误诊率($P=0.004, <0.01$)、年复发率明显高于其他 NMOSD 组($P=0.003$)。见表 2。

表 2 以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 与以其他症状起病的 NMOSD 的临床特点及预后比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of clinical features and prognosis of NMOSD with symptoms of brain stem injury as the first symptom and NMOSD with other symptoms

项目	脑干症状为首表现 NMOSD ($n=28$)	非脑干症状为首表现 NMOSD ($n=157$)	P
女性	23(82.14)	132(84.08)	0.798
发病年龄(岁)	42.50±15.49	44.62±14.78	0.489
AQP4 抗体阳性	19(19/25)(76)	113(113/151)(74.83)	0.901
早期误诊人数	15(53.57)	41(26.11)	<0.01
随访时间(年)	2(2, 3.25)	3(2, 4)	0.367
脊髓受累≥3 个椎体	11(39.29)	86(54.78)	0.131
EDSS 评分≥5 分	5(17.86)	37(23.57)	0.506
年复发率(次/年)	0.67(0.5, 1)	0.33(0.0, 0.67)	<0.01

3 讨论

NMOSD 通常表现为视神经炎和长阶段横断性脊髓炎,但近年的研究发现^[9-10],AQP-4 抗体阳性患者的病灶亦可累及脑干、间脑、大脑等部位。一项国际大型研究表明,亚洲人相比高加索人,NMOSD 发病年龄更早,且更易累及脑/脑干等颅内部位^[11]。既往的国内外研究着重于以最后区综合征为核心症候的 NMOSD^[12-15],较少研究其他类型脑干受损的 NMOSD。本文将脑干受损作为整体,探索以脑干受损症状为首表现的视神经脊髓炎谱系疾病的临床特征及预后。复发率高、致残率高是 NMOSD 作为中枢神经系统免疫炎症疾病的重要特点,因此及早识别、早期诊断,规范治疗对 NMOSD 患者具有重要临床意义。而以脑干受损症状为首表现的 NMOSD 容易造成早期误诊及延误诊断。Bukhari 等^[16]在澳大利亚及新西兰地区的研究结果显示,以颅内症状为首表现的 NMOSD 患者约占总患者的 17%。而在一项日本的共计 500 人参与的相关研究中显示,以脑干起病的 NMOSD 占比为 9.2%,以大脑起病的占比稍低,为 8.6%^[17]。本研究发现,以脑干受损症状作为首发症状且影像 MR 证实的 NMOSD 的占比为 15.14%,与既往相关研究基本一致。

本研究中,28 例脑干症状为首表现的 NMOSD

患者中,17 例以顽固性恶心、呕吐和/或呃逆为主要症状,占比 60.71%,这与既往的研究结果相似^[5-6]。临床上将此类症状划分为最后区综合征。目前的学者认为,最后区拥有独特的解剖位置,其位于第四脑室底部,与孤束核相邻,两者形成信息传递,致使最后区参与呕吐反射的调节^[18]。最后区内充满着缺乏紧密连接的毛细血管。因其薄弱的血脑屏障和丰富的 AQP4 表达,外周循环中的 AQP4 抗体更易侵入,产生免疫炎症损害。而 AQP4 还广泛表达于中脑导水管及脑室周围器官中^[19],故因抗体累及脑干部位的不同,患者也可以复视、面部麻木、头晕、饮水呛咳等作为首发症状。本研究认为复视可能是继最后区综合征之后第二常见的脑干受累症状,既往的相关研究似乎也证明了这一点^[20-23],这可能与眼动中枢多在 AQP4 抗体易累及的脑室周围的脑干背盖部有关。因此类症状特异性不强,早期易与脑梗死等其他疾病相混淆。

本研究中,AQP-4 抗体阳性患者占比 76%,与邱伟等^[5]的研究结果相似,这提示 AQP-4 血清抗体的早期检测有助于此类 NMOSD 患者的识别。以往的研究显示,NMOSD 易合并干燥综合征、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等免疫疾病^[24-25]。本研究也发现了部分患者的自身免疫相关抗体的阳性结果,例如抗 ANA 抗体、抗 SSA 抗体、类风湿因子、TPOAb 等,此结果表明此类 NMOSD 患者存在自身免疫系统的失衡与紊乱。尽管 MOG-Ab 相关疾病逐渐被认为是一种独立的、特异的疾病体系,但最近的一项荟萃分析发现,在血清 AQP4-Ab 阴性的 NMOSD 患者中,MOG-Ab 的检测阳性率的仍较高,表明在 AQP4-Ab 血清阴性 NMOSD 患者中筛查 MOG-Ab 有助于准确诊断和治疗^[26]。脑脊液中白细胞数、总蛋白浓度的轻微变化、IgA、IgM、IgG 等抗体的轻度改变,寡克隆带基本阴性的结果均提示,脑脊液检查可为 NMOSD 的诊断及相关鉴别诊断提供帮助。影像学方面,本研究发现 NMOSD 的脑干损害通常位于最后区、延髓背侧、桥脑和第四脑室周围区域等部位,而 MR 检查可以较为清晰的显示病灶,这与既往研究发现的脑内病灶多位于 AQP4 高表达的脑室、导水管周围区域是一致的^[27-28]。脑干早期受累的一种可能解释为相关免疫炎症本身就始于特定的区域,例如幕下区域。在病程的前期阶段,相关 AQP4 免疫耐受被打破,致使外周血中产生 AQP4 抗体,随着非特异性免疫炎症的破坏,血脑屏障受损。此时,NMOSD 的病变位置及疾病表型由浸入到中枢神经系统的 T 细胞类型及 AQP4 抗体所决定^[29]。本研究中,有 8 例患者的脑干病变下

延至颈髓, 尽管以往认为长节段的颈髓病变延伸到或伴有延髓背侧损害是 NMOSD 的特异性征象。但来自梅奥诊所的新近研究发现, 其他长节段的广泛的脊髓病变也可累及延髓背侧, 两者并无明显统计学差异, 例如结节病^[29]。

误诊患者组较未误诊患者组, 神经内科作为首诊科室的比例低。提示非神经科科室作为患者的首诊科室时, 误诊率可能会增加, 这与近期的一项国外研究结果相似^[15]。这可能与消化内科、眩晕科等其他科室的医务工作者对该类疾病的认知与识别力不足有关。其次, 这种差异也可能与首诊于其他科室的患者的症状相对较轻, 症状相对单一有关。

既往研究表明^[5], 以非视神经炎或脊髓炎起病的 NMOSD 患者发病年龄早于以视神经炎或脊髓炎起病的 NMOSD 患者。但本研究结果显示, 两组间的发病年龄经统计学验证并无明显差异。分组标准的差异和样本量的大小可能是导致这一结果的原因。本研究中两组间的最后一次随访或就诊出院时的 EDSS 评分未见明显差异, 与既往相关研究结果一致^[5-6]。但亦有研究显示, 伴有脑干病变的 NMOSD 似乎有着更高的 EDSS 得分, 预示着更严重的残疾状态^[10], 这种差异可能与随访时间、患者整体的病程、样本量相关。因为以脑干受损症状起病的患者, 随着病程的进展, 大多出现视神经及脊髓受损^[5], 这必然会影响到 EDSS 的得分。本研究结果显示, 与其他症状起病的 NMOSD 相比, 以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 早期误诊率更高。既往有报道称, 以最后区综合征起病的 NMOSD 的早期误诊率竟可高达 100%^[30]。高误诊率似乎是以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 一项特征^[5]。本研究发现, 以脑干受损症状起病的 NMOSD 患者较其他症状起病的 NMOSD 有着更高的年复发率, 这可能与发病年龄、AQP-4 抗体滴度有关。尽管有部分研究认为, AQP-4 抗体阳性的患者有着更高的复发率及 EDSS 得分^[31-32], 但本研究未发现脑干起病患者与其他患者的 AQP-4 抗体阳性率的明显差异。当然, 本研究并未考虑 AQP-4 抗体滴度差异的影响, 相关研究需要进一步深入探索。此次研究存在一定的局限性, 包括回顾性分析、单中心、样本量较小, 非人为的选择偏倚和未能区分 AQP-4 抗体滴度, 尚有待于前瞻性大样本的研究进一步验证相关结果。

4 结论

以脑干受损症状为首发表现的 NMOSD 患者通常表现为顽固性恶心、呕吐和/或呃逆、复视、头晕、面部麻木、瘙痒、头疼、共济失调、饮水呛咳及吞咽困难

等症状。病灶通常位于最后区、延髓背侧、桥脑、和第四脑室周围区域。早期容易被误诊及延误诊断, 且当患者首诊于非神经科科室时更易被误诊。而 AQP4 血清抗体的早期检测、腰椎穿刺脑脊液指标的测定、头颅 MRI 的检查均对此类患者诊断有重要价值。相比其他症状起病的患者, 该类型的 NMOSD 患者更易被误诊和更易复发。临床上对于此类患者应提高认知, 早期诊断, 规范治疗。做好病情复发的预防, 减低致残率, 改善预后。

【参考文献】

- [1] WINGERCHUK D M, LENNON V A, LUCCHINETTI C F, *et al.* The spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 805-815.
- [2] 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.
- [3] LANA-PEIXOTO M A, TALIM N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes [J]. *Biomedicines*, 2019, 7(2):42.
- [4] KIM W, KIM S H, LEE S H, *et al.* Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler*, 2011, 17(9):1107-1112.
- [5] KIM W, KIM S H, LEE S H, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorders with non optico-spinal manifestations as initial symptoms: a long-term observational study [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):35.
- [6] WANG K C, LEE C L, CHEN S Y, *et al.* Prominent brain-stem symptoms/ signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18 (9): 1197-1200.
- [7] WINGERCHUK D M, LENNON V A, PITTOCK S J, *et al.* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2006, 66(10):1485-1489.
- [8] KLEITER I, GAHLEN A, BORISOW N, *et al.* Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2):206-216.
- [9] CARNERO CONTENTTI E, DACCACH MARQUES V, SOTO DE CASTILLO I, *et al.* Frequency of brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder at presentation: A cohort of Latin American patients. [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 19:73-78.
- [10] WANG Y, ZHANG L, ZHANG B, *et al.* Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions [J]. *J Neurol*, 2014, 261 (5):954-962.
- [11] KIM S H, MEALY M A, LEVY M, *et al.* Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neurology*, 2018, 91 (22):e2089-e2099.
- [12] 郭起峰, 宋丹丹, 王晴晴, 等. 以极后区综合征为首发症状的视

- 神经脊髓炎谱系疾病 14 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5):358-362.
- [13] 马如雪, 于秀军, 赵立明, 等. 分析以最后区综合征起病的视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2):155-156.
- [14] ZHOU C, LIAO L, SUN R, *et al.* Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4):400-406.
- [15] SHOSHA E, DUBEY D, PALACE J, *et al.* Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD[J]. Neurology, 2018, 91(17):e1642-e1651.
- [16] BUKHARI W, CLARKE L, OGORMAN C, *et al.* The clinical profile of NMOSD in Australia and New Zealand[J]. J Neurol, 2020;267(5):1431-1443.
- [17] NAGAISHI A, TAKAGI M, UMEMURA A, *et al.* Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(12):1360-364.
- [18] LONGATTI P, PORZIONATO A, BASALDELLA L, *et al.* The human area postrema: clear-cut silhouette and variations shown in vivo[J]. J Neurosurg, 2015, 122(5):989-995.
- [19] LANA-PEIXOTO M A, FUJIHARA K, *et al.* Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status[J]. Brain Pathol, 2013, 23(6):647-660.
- [20] Kremer L, Mealy M, Jacob A, *et al.* Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients[J]. Mult Scler, 2014, 20(7):843-847.
- [21] Banks S A, Morris P P, Chen J J, *et al.* Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020; jnnp-2020-325121.
- [22] CHENG C, JIANG Y, LU X, *et al.* The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica[J]. BMC Neurol, 2016, 16(1):203.
- [23] ETEMADIFAR M, SABETI F, EBRAHIMIAN S, *et al.* Dorsal midbrain involvement in MRI as a core clinical manifestation for NMOSD diagnosis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 43:102150.
- [24] JARIUS S, JACOBI C, DE SEZE J, *et al.* Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders [J]. Mult Scler, 2011, 17(9):1067-1073.
- [25] NITESCU D, NICOLAU A, CARAIOLA S, *et al.* Neuromyelitis optica—complication or comorbidity in primary Sjögren's syndrome? [J]. Rom J Intern Med, 2011, 49(4):295-300.
- [26] LI X, ZHANG C, JIA D, *et al.* The occurrence of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4-antibody seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 53:103030.
- [27] PITTOCK S J, WEINSHENKER B G, LUCCHINETTI C F, *et al.* Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression[J]. Arch Neurol, 2006, 63(7):964-968.
- [28] KIM W, PARK M S, LEE S H, *et al.* Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity [J]. Mult Scler, 2010, 16(10):1229-1236.
- [29] DUBEY D, PITTOCK S J, KRECKE K N, *et al.* Association of Extension of Cervical Cord Lesion and Area Postrema Syndrome With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(3):359-361.
- [30] ZHOU C, LIAO L, SUN R, *et al.* Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4):400-406.
- [31] JARIUS S, WILDEMAN B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature[J]. Brain Pathol, 2013, 23(6):661-683.
- [32] HSU J L, LIAO M F, CHANG K H, *et al.* Correlations among disability, anti-AQP4 antibody status and prognosis in the spinal cord involved patients with NMOSD[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1):153.

(收稿日期: 2022-01-05; 修回日期: 2023-02-15; 编辑: 张翰林)