

光相干连续断层成像术在中枢神经系统免疫脱髓鞘疾病相关视神经炎中作用的研究进展

吾妮恰木·艾克木¹, 玛依努尔·买买提², 沙晶², 赵娜²

摘要 光相干连续断层扫描术(OCT)及光相干连续断层血管成像(OCTA)是在眼科疾病诊断中运用较普及的重要检查,前者能实时显示视网膜的横断面产生视网膜全层结构的定量数据,后者可以显示视网膜及脉络膜血流图像,OCT结合OCTA能够准确评估视神经损害程度。

关键词 多发性硬化;视神经脊髓炎谱系疾病;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关脑脊髓炎;光相干连续断层扫描术

中图分类号 R741;R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200947

本文引用格式: 吾妮恰木·艾克木, 玛依努尔·买买提, 沙晶, 赵娜. 光相干连续断层成像术在中枢神经系统免疫脱髓鞘疾病相关视神经炎中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(1): 37-39.

视神经炎(optic neuritis, ON)是由多种病因导致的急性视神经的炎性病变。ON最常见病因为中枢神经系统免疫脱髓鞘疾病即多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关脑脊髓炎(myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorders, MOG-AD)。患者表现为急性视力下降、视野缺损、视盘水肿等,激素治疗视功能显著改善,在此后可能复发和(或)出现其他神经系统脱髓鞘等损害。

视神经由视网膜神经节细胞的轴突聚集而成,视网膜在解剖、功能、对损伤的反应和免疫学方面表现与脑和脊髓相似,且视网膜纤维层是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的唯一无髓鞘结构,可直接反映轴突损伤,因此视网膜可作为直接观察CNS的窗口,可反映CNS病变病理变化中神经元和轴突成分的变化^[1],可在一定程度上提示视神经变性的状况。光相干连续断层扫描术(optical coherence tomography, OCT)及光相干连续断层血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)目前在神经眼科领域中研究及应用比较广泛,尤其在NMOSD、MS、MOG-AD、阿尔茨海默病等神经变性免疫疾病中,本文重点描述OCT、OCTA在MS、NMOSD、MOG-AD中的研究进展。

1 光相干连续断层成像术

光相干连续断层成像术分为OCT及OCTA。OCT是一种高分辨率、非接触性的生物组织成像技术,使视网膜的内部微结构可视化,具有非侵入性、快速、简单、客观、可重复性的特点,其利用低相干的近红外光线在活体上获得类似眼组织病理改变的影像,对视网膜各层结构,如视网膜纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、节细胞层(ganglion cell layer, GCL)、内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、

内核层(inner nuclear layer, INL)等进行准确分层和定量分析^[2]。目前的OCT在视网膜疾病的诊断中起着举足轻重的作用,特别是,近年来的频域OCT的发展,不管是分辨率还是速率都比传统时域OCT更高更快给出所有层的信息,使视网膜组织可视化几乎达到了细胞水平,推进了对于各种疾病的病理生理方面的理解。

OCTA是一种无需注射任何造影剂的无创性血管检查方法,可高分辨率识别视网膜脉络膜血流运动信息,对活体组织视网膜脉络膜微血管循环成像。最突出的优势在于应用SSADA算法与分层扫描(En-face)。SSADA算法在一定程度上减少伪影及噪声,提高信噪比,使得对毛细血管网的检测更具连贯性。应用En-face可获得三维数据图像,对玻璃体视网膜交界面、浅层视网膜血管网、深层视网膜血管网、外层视网膜无血管区、脉络膜毛细血管层及视盘区域视网膜脉络膜进行逐层观察,并根据需要采用软件附带功能进行定量分析,显示视网膜各个层面及脉络膜血管系统的结构性和潜在功能性信息^[3]。OCTA在正常视网膜脉络膜血管改变及疾病的管理随访和疗效检测等方面有独特优势。

2 OCT及OCTA在MS中的研究进展

MS是一种免疫介导的以病灶空间多发性和时间多发性为特点的CNS慢性炎性脱髓鞘疾病,最常见累及部位为脑室周围、近皮质、视神经、脊髓、脑干和小脑。MS发病机制是T细胞介导的识别髓鞘蛋白,髓鞘及髓鞘样抗原免疫耐受破坏过程,导致脱髓鞘、轴损伤、神经元变性及星形胶质细胞增生。我国MS的患病率约为4.85/1 000 000,致残率较高,约31%~47%的患者发展为中度或重度残疾。视觉通路作为MS常累及部位,约1/5的MS患者的首发症状是ON,尸检研究显示,无论是否有ON病史,90%的MS患者有视觉通路病变,MS脑中

作者单位

1. 新疆医科大学研究生学院

乌鲁木齐 830011

2. 新疆维吾尔自治区人民医院神经内科

乌鲁木齐 830001

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2019D01C150)

收稿日期

2020-09-13

通讯作者

玛依努尔·买买提

maiynur2@163.com

发生的几乎所有病理变化(炎症、萎缩、胶质增生)在视网膜中发生和呈现^[1],这一事实支持通过眼睛观察CNS病变过程。

Martinez等^[4]对879例临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)、复发缓解型MS及进展型MS患者,进行OCT测量,计算无视神经炎眼(ON史眼排除在外)视盘周围RNFL平均厚度,并随访2年,根据厚度分为3组,最低厚度组($\leq 87\mu\text{m}$)患者较中间组($>87\sim 98\mu\text{m}$)及最高组($>98\mu\text{m}$)的残疾恶化率高出1.75倍,如后两组归为一组,最低厚度者恶化残疾分析可高出1.96倍,且颞侧RNFL缺失最明显,RNFL厚度可能有助于预测MS患者残疾恶化风险。Hanna等^[5]从179例CIS患者中筛出97例,并进行中位数为729d的随访,对纳入患者除常规检查、临床扩展残疾量表(expanded disability status scale, EDSS)评分、MRI外进行OCT对节细胞内丛状层(ganglion cell and inner plexiform layer, GCIPL)为主的视网膜分层厚度测量,同时与90例健康对照比较,期间至少每12月随访一次,发现GCIP厚度减薄,且可帮助识别预后较差的CIS患者潜在能力。Knier等^[6]随访121例复发缓解型MS患者3年发现,INL减少与炎症活动减少有关,治疗6~9月的MS患者INL体积的减少可能表明免疫调节治疗的有效性。Petzold等^[7]对MS患者总计5776只眼OCT监测(1667只MS-ON、4109只无ON史MS及1697只健康对照)的荟萃分析得出上述相似结论。

Feucht等^[8]对42例MS或CIS患者和50例健康对照进行了OCTA相关横断面研究,分析视网膜浅表和深层血管丛及脉络膜血管密度差异发现,视网膜内层结构体积与浅层和深层血管丛的密度正相关,与健康对照相比血管密度均降低,且脉络膜血管的改变可能与MS的疾病活动有关。Murphy等^[9]亦进行相似的111例MS与健康对照横断面研究血管密度定量分析结果显示,黄斑浅表血管丛和深层血管丛血管密度均降低,并且与视觉功能、EDSS评分相关。

儿童MS(定义为16~18岁前发病)占有MS病例的3%~10%。Graves等^[10]证实无视神经炎病史的儿童MS患者的GCL体积减小,表明亚临床视网膜损伤的模式与成人研究报告的模式相似。同一研究报告,与对照眼相比,有ON病史的患眼的GCL体积降低26%。值得注意的是鉴于在疾病的前10年内发生身体残疾的可能性较低,OCT用于儿童MS的研究中确定OCT测量值与残疾进展之间的关系可能具有挑战性。

从MS临床进展来看,MS存在“临床”和“亚临床”的疾病活动和进展,而在MS领域的一个公认的挑战是“亚临床”活动的检测、量化及改善。另一方面临床常用的治疗针对MS的炎症方面,但仍不能阻止其进展及随后的残疾。虽目前MRI增强显示病变被视为是MS临床复发的“金标准”,但往往无法及时发现无明显临床表现出现的新病灶,且已经提出疾病活动MS临床表现和MRI测量之间存在分离(被称为临床-放射学悖论)^[10],而EDSS对MS普遍存在的认知障碍、疲劳和括约肌功能障碍等相对不敏感,故需要更好的生物标志物来准确跟踪疾病活动与进展。OCT及OCTA在MS的随访预后评估、治疗评估中发挥作用,尤其OCT可量化测定临床及亚临床病变变化,可指导治疗方案。

3 OCT及OCTA在NMOSD中的研究进展

NMOSD是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统脱髓鞘病,病变以视神经、脊髓、脑部受累为主^[12]。AQP4抗体是NMOSD诊断的生物学标志物,且具有致病性,通常表达在CNS中富集毛细血管网和软脑膜星形细胞足内膜结构域中,视网膜内AQP4主要表达于Müller细胞丰富的INL及星形胶质细胞所在视网膜RNFL^[13]。大约80%的NMO患者病程中有ON急性发作史,与MS-ON相比,NMOSD-ON导致视力退化更严重,复发率高、预后差。

一项实验性研究将AQP4 IgG阳性患者的血清注入大鼠视网膜下腔诱发NMOSD-ON模型(AQP4⁺组),同时对照组注入健康人血清,注入后3周内每周进行OCT监测视网膜,观察到AQP4⁺组RNFL大大减少,GCL丧失^[14]。另一项纵向研究提示NMO视盘周RNFL厚度与同病程MS相比明显减低,RNFL丢失以上下限为主,丢失程度与视力、视野缺损明显相关,而稳定患者厚度随访中不表现厚度的减薄^[15]。另一个来自血清AQP4抗体阳性患者的视放射弥散成像和OCT数据的联合分析表明,在无ON病史的患者中也存在传入视觉系统的微观结构损伤,支持MRI可检测到的跨突触变性以外的弥漫性脑改变^[16]。

Yongheng等^[17]对55例AQP4阳性NMO患者(NMO伴ON:33例、52只眼;NMO非ON:34例、56只眼)与33例健康对照者OCT联合OCTA横断面研究中,分析视盘周围RNFL厚度、神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)厚度、中心凹周0.6~2.5mm环形区毛细血管网密度及内界膜下方3μm至内丛状层外边界的浅层毛细血管网密度,发现NMO伴ON眼RNFL、GCC厚度及血管密度明显下降,且血管密度及OCT定量改变正相关,NMO非ON眼虽RNFL仍正常,但血管密度降低已经出现,表明NMO在ON和RNFL萎缩之前可能发生亚临床原发性视网膜血管病变,再者此研究提供了OCTA观察到血管密度变化可能是伴ON的NMOSD患者视力结果的敏感预测因素。儿童NMOSD尚无视网膜相关研究,但多个研究提出儿童NMOSD表现出急性视神经炎。

目前NMOSD治疗的两大目标是控制急性炎症反应和预防复发。急性期治疗以糖皮质激素为主,预防复发主要为免疫抑制剂,预防的关键在于疾病活动监测,而目前缺乏对于无临床症状或慢性变化所引起结构性改变的有效监测工具,OCT及OCTA可无创直观视网膜结构及血管变化,预测功能结果以及长期病程中可作为随访工具,评价治疗有效性。

4 OCT及OCTA在MOG-AD的研究

MOG-AD是近年来提出的一种免疫介导的中枢炎性脱髓鞘疾病,发病机制尚不清楚。MOG-IgG可能是MOG-AD的致病抗体,大部分研究表明该蛋白可能是细胞受体、黏附分子或微血管稳定性调节因子,参与经典补体途径和神经生长因子结合,当嗜神经病毒感染时激活并破坏血脑屏障进入大脑引起炎症活动^[18]。MOGAD中约90%患者视神经受累^[19],MOG-ON急性发作时的临床发作特点类似于NMO-ON,MOG-Ab相关性视神经

炎常累及视前通路,而 AQP4-Ab 相关的视神经炎影响后部视路,尽管 MOG-Ab 相关视神经炎的复发率可能较高,但结局通常优于 AQP4-Ab 相关视神经炎^[20]。

研究显示 AQP4、MOG 抗体阳性视神经炎 OCT 的评价中两者均有 RNFL 减薄,但 MOG 抗体阳性患者较 AQP4 阳性者轻^[21]。Oertel 等^[22]对 24 例 MOGAD 无 ON 患者的 38 只眼与 28 例健康对照者的 56 只眼进行平均 1.9 年的随访,观察到随着发作次数的增多和(或)病程的延长 pRNFL 进行性减薄,但不伴有平行 GCIP 的减少。但另一 MOG-Ab 和 AQP4-Ab 阳性 NMOSD、MS 相关视神经炎 OCT 比较研究提示,黄斑 GCIP 变薄的严重程度相似,有趣的是与颞侧 RNFL 受损多见 MS-ON、上下象限受损多见 NMO-ON 相比,MOG 抗体相关 ON 视盘 RNFL 四分体均变薄,说明变薄模式可能有区分 ON 病因作用^[23]。MOG-ON 相关 OCT 研究国内外均较少,且没有大数据相关研究。

儿童脱髓鞘病中关于 MOG 抗体报道越来越多,Chen 等^[24]研究提示虽 MOG-ON 患儿最佳视力恢复较 AQP4 抗体阳性 NMO 患儿好,但无法忽视的是 MOG-ON 组视盘周围 RNFL 和黄斑 GCC 的丢失与 AQP4-ON 组一样广泛。

目前临床中对于独特的视神经炎、急性/多相播散性脑脊髓炎、脑炎(脑干和大脑皮质)、脊髓炎和 AQP4 抗体阴性视神经脊髓炎谱系疾病患者普遍进行 MOG 抗体检测。MOG 相关综合征的临床和影像学特征与 AQP4 抗体 NMOSD 重叠,但通常可与 MS 区别。该病可以复发,但中期免疫抑制似乎具有保护作用。与 AQP4 抗体 NMOSD 相比,永久性残疾(尤其是严重的门诊和视觉残疾)的发生频率要低。但同时多个研究指出 MOG 抗体阳性患者相比 AQP4 抗体阳性患者更容易发生视神经炎,而包括眼科常见检查及影像学等相关研究均指出 MOG 抗体病视神经结构改变,但目前尚无视网膜、脉络膜血管网密度相关研究,且目前相关文献大部分是样本量较少的横断面研究。

最近有研究提出视神经炎长期病程中具有异质性,可能预示脱髓鞘事件的发生,特别是在自身免疫患者中更显著,可成为前哨事件。由于 MS-ON 和 NMO-ON、MOG 抗体介导的视神经炎的治疗方案有所差异,故准确诊断和鉴别病型是保证治疗有效的前提。而视网膜结构厚度及血管密度的变化差异可早期鉴别脱髓鞘疾病,OCT 及 OCTA 直接量化视网膜层次厚度及毛细血管网密度定量对脱髓鞘病变随访、预后预测及疗效评价中有一定的帮助,促进深入了解病变过程。鉴于上述疾病均是神经系统罕见病,目前大部分研究仅限于样本量较少的横断面,虽可提供临床建议,但相关结果需大规模、多中心、国际合作进一步验证。

参考文献

[1] Nguyen TOC, Hui F, Jason C, et al. Retinal biomarkers provide "insight" into cortical pharmacology and disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 151-177.
 [2] Gordon-Lipkin E, Calabresi PA. Optical coherence tomography: a quantitative tool to measure neurodegeneration and facilitate testing of novel treatments for tissue protection in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 304: 93-96.
 [3] Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, et al. Reproducibility and

repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100: 671-676.
 [4] Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 574-584.
 [5] Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 1071-1079.
 [6] Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2016, 139: 2855-2863.
 [7] Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 797-812.
 [8] Feucht N, Maier M, Lepenietier G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2019, 25: 224-234.
 [9] Murphy Olwen C, Kwakye Ohemaa, Iftikhar Mustafa, et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019, 16.
 [10] Costello FE, Burton JM. Multiple Sclerosis: Eyes on the Future[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38: 81-84.
 [11] Graves JS, Chohan H, Cedars B, et al. Sex differences and subclinical retinal injury in pediatric-onset MS[J]. *Mult Scler*, 2017, 23: 447-455.
 [12] 陈彬, 李尧, 王瑞金, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析及症状异质性研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 169-172.
 [13] Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79: 605-624.
 [14] Zhang Y, Bao Y, Qiu W, et al. Structural and visual functional deficits in a rat model of neuromyelitis optica spectrum disorders related optic neuritis[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 175: 124-132.
 [15] Pisa M, Ratti F, Vabanesi M, et al. Subclinical neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder revealed by optical coherence tomography[J]. *Mult Scler*, 2020, 26: 1197-1206.
 [16] Chen Y, Shi C, Zhou L, et al. The Detection of Retina Microvascular Density in Subclinical Aquaporin-4 Antibody Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 35.
 [17] Huang Y, Zhou L, Zhang B, et al. Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103: 789-796.
 [18] von Büdingen HC, Feng M, Ariele G, et al. The myelin oligodendrocyte glycoprotein directly binds nerve growth factor to modulate central axon circuitry[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210: 891-898.
 [19] Hennes EM, Baumann M, Lechner C, et al. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice[J]. *Neuropediatrics*, 2018, 49: 3-11.
 [20] Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22: 470-482.
 [21] 阿丽亚克孜, 玛依努尔, 李红燕, 等. AQP4、MOG 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的 OCT 评价[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26: 13-17.
 [22] Oertel FC, Outteryck Olivier, Knier B, et al. Optical coherence tomography in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-seropositive patients: a longitudinal study[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 154.
 [23] Costello FE, Burton JM. Multiple Sclerosis: Eyes on the Future[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38: 81-84.
 [24] Chen Q, Zhao G, Huang Y, et al. Clinical Characteristics of Pediatric Optic Neuritis with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Seropositive: a Cohort Study[J]. *Pediatric Neurology*, 2018, 83: 42-49.

(本文编辑:王晶)