

· 临床研究 ·

视神经脊髓炎谱系病患者痛性强直痉挛与脊髓损伤之间的关系探讨

李琴英¹ 王蓓² 李亚楠³ 全超⁴ 周磊⁴ 张安静⁵ 贾杰^{1,6} 李放^{6,7}

¹上海市静安区中心医院(复旦大学附属华山医院静安分院,复旦大学附属静安区中心医院)康复医学科,上海 200040; ²上海市静安区中心医院(复旦大学附属华山医院静安分院,复旦大学附属静安区中心医院)神经内科,上海 200040; ³河南省巩义市人民医院神经康复科,巩义 451200; ⁴复旦大学附属华山医院神经内科,上海 200040; ⁵上海市第一康复医院控江院区神经康复科,上海 200093; ⁶复旦大学附属华山医院康复医学科,上海 200040; ⁷复旦大学附属华山医院北院宝山分院康复医学科,上海 200431

通信作者:李放,Email:fangl@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 探讨视神经脊髓炎谱系病(NMOSD)患者痛性强直痉挛(PTS)与脊髓损伤之间的关系。**方法** 收集 138 例 NMOSD 患者的临床资料、血清抗水通道蛋白 4 抗体(AQP4-IgG)结果及磁共振检查结果,进行临床特点分析。同时对累及脊髓的 NMOSD 患者进行美国脊髓损伤委员会残损分级(AIS)评定,探讨 PTS 与脊髓损伤之间的关系。**结果** NMOSD 患者中 PTS 的患病率为 36.96%(51/138),51 例伴发 PTS 的 NMOSD 患者均与脊髓病变相关,与不伴发 PTS 的 NMOSD 患者有非常显著的统计学差异($P<0.01$)。伴发 PTS 的 NMOSD 患者起病年龄、性别、病程、AQP4-IgG 阳性率、受累脊髓部位、节段范围以及 AIS 分级与不伴发 PTS 的 NMOSD 患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PTS 与脊髓病变相关,是缓解期及复发缓解期较为常见的症状。本研究未见 PTS 与受累脊髓部位及节段范围存在相关性,也未见 PTS 与 AIS 分级存在相关性。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系病; 痛性强直痉挛; 美国脊髓损伤协会残损分级

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.013

Painful tonic spasm and spinal cord injury in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder

Li Qinying¹, Wang Bei², Li Yanan³, Quan Chao⁴, Zhou Lei⁴, Zhang Anjing⁵, Jia Jie^{1,6}, Li Fang^{6,7}

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Neurology, Jing'an District Centre, Huashan Hospital Fudan University Jing'an Branch, Shanghai 200040, China; ³Department of Neurological Rehabilitation Medicine, Gongyi People's Hospital, Gongyi 451200, China; ⁴Department of Neurology, ⁶Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ⁵Department of Comprehensive Rehabilitation Medicine, The First Rehabilitation Hospital of Shanghai, Shanghai 200040, China; ⁷Department of Rehabilitation Medicine, The North Huashan Hospital, Baoshan Branch, Shanghai 200431, China

Corresponding author: Li Fang, Email: fangl@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between painful tonic spasm (PTS) and spinal cord injury in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). **Methods** The clinical data, serum AQP4-IgG antibody levels and magnetic resonance data of 138 patients with NMOSD were analyzed. Those with spinal cord involvement were assessed using the American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) to investigate the relationship between PTS and spinal cord injury. **Results** The prevalence of PTS among the NMOSD patients was 36% (51/138), and all of the 51 NMOSD patients with PTS showed spinal cord lesions, an incidence significantly different from those without PTS. However, there were no significant differences in the age of onset, gender, disease duration, AQP4-IgG levels, lesion location, range of spinal cord lesions, or AIS grade between the NMOSD patients with and without PTS. **Conclusion** PTS is a prevalent concomitant of NMOSD. As a common symptom of remission and recurrent remission, PTS is associated with myelopathy. This study failed to find any correlation between PTS and the affected spinal cord site or segment range. There was also no correlation between PTS and AIS grading among these subjects.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Tonic spasm; American Spinal Injury Association Impairment Scale

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.013

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)是以视神经炎和长节段脊髓炎为主要临床特征的神经免疫疾病,视神经脊髓炎谱系病(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)则是具有 NMO 部分或全部临床特点的谱系疾病,除视神经、脊髓以外,还可累及大脑、脑干等部位,可以伴或不伴有抗水通道蛋白 4 抗体(immunoglobulin G antibodies to aquaporin-4, AQP4-IgG)^[1-2]。

痛性强直痉挛(painful tonic spasm,PTS)是指反复发作的阵发性异常扩散性疼痛并伴有强直性痉挛,可累及单个或多个肢体。PTS 有别于其他类型的痛感发作,多在有肢体不同程度持续性强直感的基础上发生痛性痉挛。通常是自发性的,也可由主动或被动运动、感觉刺激或情绪波动等因素诱发,一般不伴有意识障碍,痛感可从身体某一部位扩散至其他部位,大多持续数秒至数分钟,可伴有自主神经症状,如皮肤发红、出汗、竖毛等,脑电图检查无异常放电现象^[3-5]。尽管 PTS 由 Mathews 首次在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)中描述^[6],但是最近的研究表明其在 NMOSD 患者中更为常见,患病率更高,患病率在 25.00%~26.66%之间^[4, 7]。PTS 严重影响 NMOSD 患者康复、日常生活能力及生活质量,并可引发抑郁、焦虑等精神问题^[3]。

Kim^[4]研究显示 98.7%的 NMO 患者 PTS 都与脊髓炎有关。国内学者的研究也表明所有 NMOSD 患者的 PTS 都紧随脊髓炎的发作之后出现,而且不会出现在仅有视神经炎或者颅内损伤的 NMOSD 患者中^[3]。根据上述相关研究结果可以推测 PTS 的发生与脊髓受损密切相关。然而,目前尚无 PTS 发作与脊髓损伤严重程度相关性的文献报道,PTS 与脊髓受损部位和节段范围之间存在何种关系,以及 PTS 与 AQP4-IgG

阳性率间的关系也鲜见报道^[3-4, 7-8]。本文就此进行探讨。

对象与方法

一、研究对象

收集 2017 年 11 月至 2018 年 12 月复旦大学附属华山医院及上海市静安区中心医院神经内科收治的 NMOSD 患者 138 例,其中男性 16 例,女性 122 例,平均年龄(43.37±15.63)岁,平均病程 34.4 个月。患者入选标准:①所有 NMOSD 患者诊断均符合 2015 版 Wingerchuk 诊断标准^[2];②患者或家属签署知情同意书。排除标准:①合并癫痫、外伤、肿瘤等影响病情判断的患者;②意识障碍、严重认知功能障碍或严重言语功能障碍,无法完成评定者。依据就诊当日是否合并发生 PTS,分为单纯 NMOSD 组(87 例)和 NMOSD 合并 PTS 组(51 例)。

二、临床资料收集及量表评估

收集临床资料的内容主要包括性别、年龄(起病年龄及就诊时的年龄)、首次发病时间(病程)、血清 AQP4-IgG 抗体结果及磁共振检查结果。同时通过问卷量表形式评估就诊当日 NMOSD 患者有无 PTS 发作。对于有脊髓受累的患者,使用美国脊髓损伤委员会残损分级(American Spinal Injury Association Impairment Scale, AIS)评定脊髓损伤严重程度(表 1)^[9]。

三、统计学方法

采用 SPSS 20.0 版软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,两组间比较采用 *t* 检验,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。非正态分布计量资料比较采用 Wilcoxon Mann-Whitney U 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

表 1 美国脊髓损伤委员会残损分级(AIS)

分级	类型	具体情况
A	完全性损伤	鞍区(S ₄ -S ₅)无任何感觉或运动功能保留
B	不完全损伤	神经平面以下包括鞍区(S ₄ -S ₅)无运动但有感觉功能保留,且身体任何一侧运动平面以下无 3 个阶段以上的运动功能保留
C	不完全损伤	神经平面以下有运动功能保留,且单个神经损伤平面以下超过一半的关键肌肌力小于 3 级
D	不完全损伤	在神经平面以下存在运动功能,并且大部分关键肌的肌力≥3 级
* E	正常	感觉与运动功能正常

注:“*”表示患者曾有过肢体无力、麻木等运动感觉损伤的表现,MRI 上曾有脊髓受损病灶的存在,经过治疗后复查 MRI 脊髓上的病灶虽然存在,但患者感觉与运动功能完全恢复至正常

表 2 两组 NMOSD 患者临床资料及受累部位情况

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	起病年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		病程 [月, 中位数(范围)]	AQP4 抗体阳性 (例)
				男	女		
NMOSD 合并 PTS 组	51	46.43±14.40	44.18±14.54	3	48	27.9(0.5~135.0)	47
单纯 NMOSD 组	87	41.57±16.12	38.94±15.90	13	74	38.25(0.5~168.0)	71

组别	例数	受累部位(例)						
		视神经	脊髓	颅内	视神经+脊髓	视神经+颅内	脊髓+颅内	视神经+脊髓+颅内
NMOSD 合并 PTS 组	51	0	27 ^a	0	10 ^a	0	10 ^a	4 ^a
单纯 NMOSD 组	87	11	20	9	15	5	21	6

注:与单纯 NMOSD 组比较, ^a $P<0.05$

结果

一、两组 NMOSD 患者一般资料、受累部位比较

138 例临床确诊为 NMOSD 的病例中,有 51 例出现 PTS,患病率为 36.96%(51/138);NMOSD 合并 PTS 组患者的年龄、性别、病程及 AQP4-IgG 阳性率与单纯 NMOSD 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

磁共振结果显示 51 例 NMOSD 合并 PTS 组患者中,脊髓受累 27 例,脊髓+视神经受累 10 例,脊髓+颅内受累 10 例,脊髓+视神经+颅内受累 4 例。结果显示 51 例伴发 PTS 的 NMOSD 患者均有脊髓受累,与单纯 NMOSD 组患者比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

二、两组患者脊髓受累部位及节段范围的比较

51 例伴发 PTS 的 NMOSD 患者均有脊髓受累,不伴 PTS 的 87 例单纯 NMOSD 患者中有脊髓受累者 62 例。两组在受累脊髓部位及节段范围(以受损脊髓节段数目表示,如图 1 中累及 C₇-T₄,记为 5 个节段)上比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。



图 1 1 例伴发 PTS 的 NMOSD 患者 MR,累及脊髓跨越 C₇-T₄,共 5 个节段

三、两组患者脊髓受损严重程度比较

伴发 PTS 与不伴发 PTS 的 NMOSD 患者的 AIS 分级见表 4。本研究数据显示,伴发 PTS 的 NMOSD 患者与单纯 NMOSD 患者 AIS 分级比较,差异无统计学意

义($P>0.05$)。

表 3 两组 NMOSD 患者脊髓受累部位及节段范围

组别	例数	脊髓受累人数(例)			受累脊髓 节段范围 (个, $\bar{x}\pm s$)
		颈髓	胸髓	颈髓+胸髓	
NMOSD 合并 PTS 组	51	22	13	16	5.9±2.4
单纯 NMOSD 组	62	22	20	20	5.7±2.5

表 4 两组 NMOSD 患者脊髓受损严重程度比较

组别	例数	AIS 分级(例)				
		A	B	C	D	E
NMOSD 合并 PTS 组	51	0	2	4	27	18
单纯 NMOSD 组	62	2	1	2	24	33

讨论

本研究对 138 例 NMOSD 患者的临床资料及磁共振检查结果进行分析,并对磁共振检查结果提示有脊髓受累的患者进行 AIS 量表评估,结果发现:①只有累及脊髓的 NMOSD 患者才会出现 PTS;②PTS 的出现与受累脊髓部位及节段范围无显著相关性;③PTS 与 AIS 分级无显著相关性;④伴发 PTS 的 NMOSD 患者的起病年龄、病程、AQP4-IgG 阳性率与不伴发 PTS 的 NMOSD 患者间无显著差异。

国内研究报道 PTS 在 NMOSD 中的患病率在 27.3%~32.4%^[8,10],较国外报道的患病率高^[4,7],这可能与亚洲人 NMOSD 的发病率较白种人高有关^[11]。本研究结果支持这种观点。本研究结果表明,只有累及脊髓的 NMOSD 患者才会出现 PTS,这与国内外学者的研究结果一致^[3-4]。尽管 NMOSD 患者出现 PTS 的病理机制尚不明确,但是根据上述相关研究结果可以推测,PTS 的发生与脊髓受损密切相关。此前的少量研究显示,PTS 与受损脊髓节段范围无显著相关性,与脊髓横断方向的损伤相关,提示 PTS 可能与 NMOSD 横贯性损伤后更容易造成感觉和运动纤维之间的假突触短路传导相关^[3,7]。本研究的结果也进一步证实了这个观点。

一项前瞻性的研究结果显示,在外伤性脊髓损伤的患者中,AIS 分级为 C 级的患者,出现因痉挛导致的

功能限制和需要持续性抗痉挛治疗的概率较高^[12]。国内学者的研究结果也曾表明,合并 PTS 的 NMOSD 患者肌力多为 >3 级^[8]。鉴于这些研究结果,以及 NMOSD 患者 PTS 的发生与脊髓横贯性损伤相关,且只有累及脊髓时才会出现 PTS,本研究在评估 PTS 患者脊髓损伤严重程度时选用了国际通用的 AIS 分级量表,并期望通过比较,阐明伴 PTS 的 NMOSD 患者可能存在的脊髓损伤程度偏向性。然而结果显示,51 例伴发 PTS 的 NMOSD 患者与 62 例伴脊髓受损的单纯 NMOSD 患者在 AIS 分级上比较,差异无统计学意义。其原因可能是本研究纳入 AIS 分级为 A 级至 C 级的样本量偏少,且本研究为单时间点横断面的调查研究。之后的研究将扩大 A 级至 C 级的样本量,并进行前瞻性研究,进一步探讨 PTS 与 AIS 分级之间的关系。

本研究存在一定的不足:①本研究为就诊当日的横断面调查研究,纳入样本量偏少,未涉及 PTS 发病机制的探讨,可能导致纳入观察指标的偏差;②PTS 患者发作时,未应用表面肌电图或针极肌电图等辅助检查,验证强直痉挛样发作的电生理特征及定位部位。

综上,本研究提示 PTS 在 NMOSD 中的患病率为 36.96%。PTS 与脊髓病变相关,是缓解期及复发缓解期较为常见的症状。本研究未见 PTS 与受累脊髓部位及节段范围存在相关性,也未见 PTS 与 AIS 分级存在相关性。

参 考 文 献

- [1] Franciotta D, Gastaldi M, Sala A, et al. Diagnostics of the neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (2): 231-236. DOI: 10.1007/s10072-017-3027-1.
- [2] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85 (2): 177-189. DOI: 10.1212/WNL.

000000000001729.

- [3] Liu J, Zhang Q, Lian Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: prevalence, clinical implications and treatment options [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17(1): 99-102. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.004.
- [4] Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69 (8): 1026-1031. DOI: 10.1001/archneurol.2012.112.
- [5] Andrade C, Massano J, Guimaraes J, et al. Stretching the limbs? Tonic spasms in multiple sclerosis [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 11(1): 30. DOI: 10.1136/bcr-2012-007513.
- [6] Matthews WB. Tonic seizures in disseminated sclerosis [J]. *Brain*, 1958, 81(2): 193-206.
- [7] Camero CE, Leguizamon F, Hryb JP, et al. Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms [J]. *Neurologia*, 2016, 31(8): 511-515. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.12.001.
- [8] 张祥, 于雪, 俞海, 等. 视神经脊髓炎谱系病患者痛性强直痉挛发作的临床特点 [J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26 (5): 523-529. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2018.05.008.
- [9] Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications in brief; American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475 (5): 1499-1504. DOI: 10.1007/s11999-016-5133-4.
- [10] 贾红娟, 崔志堂, 王晓慧, 等. 伴痛性强直痉挛发作的视神经脊髓炎 22 例临床分析 [J]. *医学信息*, 2014, 40(14): 106-107. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.14.112.
- [11] Kim SH, Kim HJ. Central nervous system neuroinflammatory disorders in Asian/Pacific regions [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(3): 372-380. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000315.
- [12] Holtz KA, Lipson R, Noonan VK, et al. Prevalence and effect of problematic spasticity after traumatic spinal cord injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98 (6): 1132-1138. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.09.124.

(修回日期: 2020-03-03)

(本文编辑: 凌 琛)