

· 临床研究 ·

# AQP4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性视神经炎患者脑区低频振幅特征性变化比较

王均清<sup>1</sup> 李鸣歌<sup>2</sup> 周欢粉<sup>1</sup> 冯慧<sup>1</sup> 徐全刚<sup>1</sup> 魏世辉<sup>1</sup><sup>1</sup>解放军总医院眼科,北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院影像科,北京 100853

通信作者:魏世辉,Email:weishihui706@hotmail.com

**【摘要】 目的** 探讨水通道蛋白 4(AQP4)抗体阳性视神经炎患者与少突胶质细胞(MOG)抗体阳性视神经炎患者大脑低频振幅(ALFF)的变化及脑区功能的改变。**方法** 采用病例对照研究设计。连续纳入 2006 年 10 月至 2017 年 5 月解放军总医院眼科就诊的 32 例视神经炎患者,其中 MOG 抗体阳性患者 11 例,AQP4 抗体阳性患者 21 例。同期纳入性别、年龄和教育程度相匹配的 34 名健康对照者。应用静息态功能核磁共振(fMRI)进行检查,提取脑区 ALFF 进行统计分析。**结果** MOG 抗体阳性组中 2 例患者有癫痫发作史,AQP4 抗体阳性组和健康对照组均未有癫痫发作史。与健康对照组比较,AQP4 抗体阳性组及 MOG 抗体阳性组患者额叶脑区 ALFF 值升高。AQP4 抗体阳性组双侧中央前回及双侧中央后回的 ALFF 值分别为  $1.89 \pm 0.56$  和  $2.10 \pm 0.69$ ,明显低于 MOG 抗体阳性组的  $3.32 \pm 1.15$  和  $3.61 \pm 1.23$ ,差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ ,AlphaSim 校正)。**结论** MOG 抗体阳性的视神经炎患者双侧中央前回及双侧中央后回被激活,提示 MOG 抗体阳性患者与 AQP4 阳性患者脑区功能发生不同的改变。

**【关键词】** 视神经炎; 静息态功能核磁共振; 低频振幅; 视神经脊髓炎谱系疾病; 水通道蛋白 4 抗体; 少突胶质细胞抗体

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.009

## Comparison of the low frequency fluctuation between AQP4 antibody positive and MOG antibody positive patients with optic neuritis

Wang Junqing<sup>1</sup>, Li Mingge<sup>2</sup>, Zhou Huanfen<sup>1</sup>, Feng Hui<sup>1</sup>, Xu Quangang<sup>1</sup>, Wei Shihui<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Ophthalmology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wei Shihui, Email: weishihui706@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To compare the changes of spontaneous brain activity in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-Ab) positive and Aquaporin 4 antibody (AQP4-Ab) positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) by using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** A case control study was designed. A total of 11 NMOSD patients with positive MOG-Ab and 21 NMOSD patients with positive AQP4-Ab were enrolled from October 2006 to May 2017 in PLA General Hospital. Thirty-four healthy controls closely matched in age, sex and education were recruited and underwent resting-state fMRI scans. The amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) was extracted to investigate the spontaneous brain activity. This study was approved by Ethics Committee of PLA General Hospital (S2019-111-01). All subjects enrolled signed informed consent.

**Results** Two patients in the MOG-Ab positive group had seizure history, and no seizure history was observed in AQP4-Ab positive group and healthy control group. Compared with healthy control group, all patients in MOG-Ab positive group and AQP4-Ab positive group had significantly increased ALFF values of prefrontal gyrus. The ALFF values of bilateral anterior central gyrus and bilateral posterior central gyrus in AQP4-Ab positive group were  $1.89 \pm 0.56$  and  $2.10 \pm 0.69$ , respectively, which were lower than  $3.32 \pm 1.15$  and  $3.61 \pm 1.23$  in MOG-Ab positive group, the differences were statistically significant (both at  $P < 0.001$ , AlphaSim correction). **Conclusions** Resting-state fMRI could provide new evidence of possibly multi-focal disease mechanisms. Hyperactivity in prefrontal cortex, motor cortex and somatosensory cortex might reflect differences in pathological processes between MOG-Ab positive and AQP4-Ab positive NMOSD patients.

**【Key words】** Optic neuritis; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Amplitude of low frequency fluctuation; Neuromyelitis optica spectrum disorder; Aquaporin 4 antibody; Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.009

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是主要累及视神经和脊髓的自身免疫性脱髓鞘疾病<sup>[1-2]</sup>。水通道蛋白 4 (Aquaporin 4, AQP4) 是中枢神经系统主要的水通道蛋白, 位于星形胶质细胞的足突, 其抗体是第一个被发现与 NMOSD 有关的抗体<sup>[3]</sup>。抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (Oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 广泛表达在少突胶质细胞的表面, 其基因位于 6 号染色体人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因内<sup>[4-5]</sup>。如果分泌型的 MOG 暴露在脑脊液, 将会激发自身免疫反应产生抗体, 导致一系列与 NMOSD 类似的临床症状及影像学特征<sup>[1,6]</sup>。在临床表现上, MOG 抗体相关的视神经炎具有发病年龄较轻、男性患者多、对激素反应敏感、预后较好等与 NMOSD 不同的临床特点。静息态功能核磁 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 可以通过检测血氧依赖水平 (blood-oxygen level-dependent, BOLD) 信号来评估脑功能变化, 曾用于检测多种眼科及神经系统疾病, 包括视神经炎, 青光眼, 高度近视及多动症等<sup>[7-10]</sup>; 其中低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 主要反映了脑自发的神经活动。既往的研究报道了应用 fMRI 可以观察到 NMOSD 患者的脑区功能性变化<sup>[11-12]</sup>。本课题组也利用检测大脑区域一致性 (regional homogeneity, RoHo) 的方法在 MOG 抗体相关视神经炎的患者脑区发现了类似的功能改变<sup>[13]</sup>。但 MOG 抗体阳性视神经炎患者的脑功能的改变是否与 AQP4 抗体阳性视神经炎患者有区别仍鲜有定论。因此本研究通过 ALFF 探讨 AQP4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性视神经炎患者脑区功能的变化。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究设计。纳入 2006 年 10 月至 2017 年 5 月就诊于中国人民解放军总医院神经眼科并确诊为视神经炎且 MOG 抗体或 AQP4 抗体为阳性的患者。采用基于细胞的检测方法 (cell-based assays, CBA)<sup>[14]</sup> 检测患者血清中 MOG 抗体及 AQP4 抗体, 由 2 个研究员分别评估检测结果。抗体滴度 > 1:10 考虑为阳性。共纳入 11 例 MOG 抗体阳性患者, 年龄为 (21±12) 岁, 其中男 4 例, 女 7 例; 21 例 AQP4 抗体阳性的视神经炎患者, 年龄为 (37±14) 岁, 由于 AQP4 抗体流行病学特征, 患者均为女性。MOG 抗体阳性与 AQP4 抗体阳性组患者体质量指数 (body mass index, BMI)、前驱感染率、发病次数、病程比较, 差异均无统

计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 其中前驱感染率为患者发病前 2 周的感染率 (表 1)。最差矫正视力为患者视神经急性期时最差的矫正视力, 视力通过 LogMAR 转换。同期招募与患者、性别及教育程度匹配的无任何眼科疾病且双眼矫正视力  $\geq 1.0$  的健康志愿者 34 名, 年龄为 (34±10) 岁, 其中男 11 名, 女 23 名。排除标准: (1) 压迫性、缺血性、中毒性、遗传性和营养不良性视神经病变者; (2) 患有视网膜疾病、青光眼及白内障者; (3) 具有明显脑部病灶者; (4) 合并系统性疾病者, 包括高血压、糖尿病、高血脂; (5) 合并精神系统疾病及不耐受核磁检查者; (6) 药物成瘾者; (7) 近期有大幅体质量下降及 BMI < 18.5 或 > 24.9 kg/m<sup>2</sup> 者。本研究经中国人民解放军总医院伦理委员会批准 (批文号: S2019-111-01)。所有患者及志愿者均签署知情同意书。

表 1 MOG 抗体阳性和 AQP4 抗体阳性患者基线资料比较

组别	例数	BMI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )] <sup>*</sup>	前驱感染率 [n (%)] <sup>#</sup>	发病次数 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )] <sup>*</sup>	病程 [月, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )] <sup>*</sup>
MOG 抗体阳性组	11	23.0 (21.0, 25.0)	4 (36%)	3 (2.0, 3.0)	88 (15, 171)
AQP4 抗体阳性组	21	23.4 (21.0, 25.5)	8 (38%)	2 (2.0, 4.5)	35 (6, 119)
Z $\chi^2$ 值		0.522	0.845	0.681	0.549
P 值		-0.64	-0.19	-0.41	-0.599

注: (\*, wilcoxon 秩和检验; #,  $\chi^2$  检验) MOG: 少突胶质细胞; AQP4: 水通道蛋白; BMI: 体质量指数

### 1.2 方法

**1.2.1 静息态 fMRI 检查** 采用 GE 3.0T 磁共振成像系统 (DISCOVERY MR750, 美国西门子公司) 及 32 通道头线圈进行图像采集。嘱受试者闭眼仰卧并保持觉醒状态, 用海绵填塞头部与线圈之间的空隙, 以尽可能减少头部运动造成的结果误差, 头部平移及沿纵轴旋转均控制在 2 mm 范围内。

采集 3D T1 加权像获取解剖定位像; 扫描参数为: TR = 8.2 ms, TE = 3.2 ms, 翻转角 = 12°, 视野 = 24 cm × 24 cm, 矩阵 = 256 × 256, 层厚 = 1 mm。采用 T2 加权像获得 BOLD 信号, 使用单次激发、平面梯度回波成像 (gradient echo-planar imaging, EPI) 序列; 扫描参数为: TR = 2 000 ms, TE = 30 ms, 翻转角 = 90°, 层厚 = 4 mm, 层间距 = 4 mm, 视野 = 24 cm × 24 cm, 矩阵 = 64 × 64。定位线、层厚和层间距与 T1 解剖像扫面一致, 扫描用时 8 min, 共 240 层。

**1.2.2 数据分析** 每个受试者在整个扫描序列后获得所有的原始图像文件, 首先通过 MRIcro 软件 (www.mricro.com) 进行图形处理, 将 Dicom 文件转化成 Nii 格式。然后在 MATLAB 2012a (美国 Mathworks 公司) 的工



作平台下使用 DPARSFA 软件 (<http://rfmri.org/DPARSF>) 进行处理,通过涡流矫正、标准化、平滑、去除线性漂移和去除协变量对 ALFF 值进行提取<sup>[15-16]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。本研究中定量资料经 W 检验,符合正态分布的数据资料以 mean±SD 表示,符合偏态分布数据资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。不同视神经炎患者 BMI、发病次数、病程、发病时最差矫正视力和扩展残疾量表 (extended disability status scale, EDSS) 比较采用两独立样本 Wilcoxon 秩和检验。自身免疫抗体阳性率、前驱感染率比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。健康对照组、MOG 抗体阳性组、AQP4 抗体阳性组脑区 ALFF 比较采用独立样本  $t$  检验。采用基于 Gaussian 随机场理论的 AlphaSim 团簇检验校正计算显著性,校正后  $z > 2.3$ ,  $P < 0.01$ , 体素团块  $> 40$  voxels 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组视神经炎患者临床资料比较

MOG 抗体阳性组视神经炎患者无脊髓炎病史, 2

例患者有癫痫发作史; AQP4 抗体阳性组视神经炎患者无癫痫发作史。MOG 抗体阳性组最差矫正视力高于 AQP4 抗体阳性组, MOG 抗体阳性组 EDSS 评分优于 AQP4 抗体阳性组, AQP4 抗体阳性组患者自身抗体阳性率高于 MOG 抗体阳性组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 MOG 抗体阳性组和 AQP4 抗体阳性组患者临床资料比较

组别	例数	最差矫正视力 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]*	EDSS [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]*	自身免疫抗体 阳性率[n(%)]#
MOG 抗体阳性组	11	0.1(0.0, 1.3)	1.0(1.0, 3.0)	1(9)
AQP4 抗体阳性组	21	2.3(1.4, 3.0)	3.0(2.6, 4.0)	13(61)
Z $\chi^2$ 值		-2.913	-2.929	-2.94
P 值		0.004	0.003	0.030

注: (\* : Wilcoxon 秩和检验; # :  $\chi^2$  检验) MOG: 少突胶质细胞; AQP: 水通道蛋白; EDSS: 扩展残疾量表

### 2.2 各组脑区 ALFF 值分析

AQP4 抗体阳性组患者左侧额叶皮层 ALFF 值为  $1.56 \pm 0.60$ , 明显高于健康对照组的  $1.26 \pm 0.62$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ , AlphaSim 校正) (图 1, 2, 表 3)。

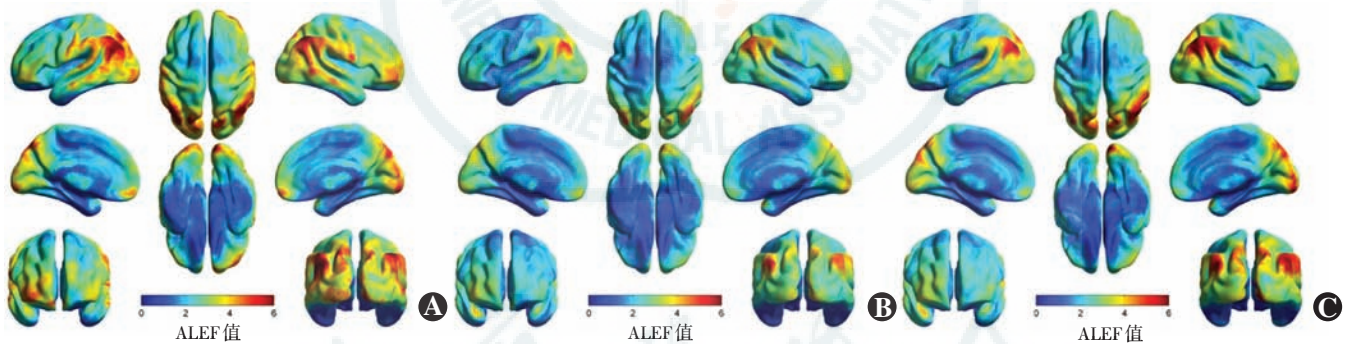


图 1 各组不同脑区 ALFF 值分布 A: MOG 抗体阳性组 B: AQP4 抗体阳性组 C: 健康对照组

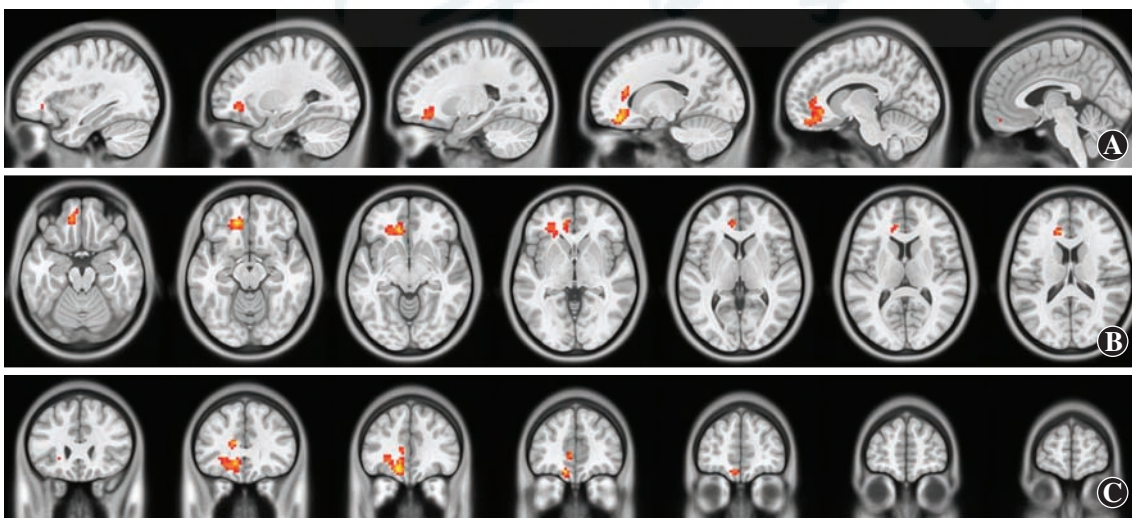


图 2 AQP4 抗体阳性组患者较健康对照组 ALFF 值有差异的脑区分布 红色及黄色标记为脑区 ALFF 值升高的区域 (左额叶皮层) A: 矢状面连续核磁共振图像 B: 横断面连续核磁共振图像 C: 冠状面连续核磁共振图像

**表 3 AQP4 抗体阳性组与健康对照组 ALFF 值有差异的脑区分布**

脑区	体素团块	MNI (mm)			t 值	P 值
		X	Y	Z		
左额叶皮层	332	-12	42	-18	4.661	<0.001

注:(独立样本 t 检验) AQP:水通道蛋白;ALFF:低频振幅;MNI:蒙特利尔坐标系

MOG 抗体阳性组双侧额内侧回、左额叶下回、左侧中央后回/前回、右侧中央后回/前回 ALFF 值分别为  $0.87 \pm 0.63$ 、 $-0.16 \pm 0.21$ 、 $0.52 \pm 0.44$  和  $0.86 \pm 0.36$ ,均明显高于健康对照组的  $0.15 \pm 0.38$ 、 $-0.27 \pm 0.45$ 、 $-0.09 \pm 0.22$  和  $0.17 \pm 0.31$ ,差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ , AlphaSim 校正)(图 3,表 4)。AQP4 抗体阳性组双侧中央前回及双侧中央后回的 ALFF 值分别为  $1.89 \pm 0.56$  和  $2.10 \pm 0.69$ ,低于 MOG 抗体阳性组的  $3.32 \pm 1.15$  和  $3.61 \pm 1.23$ ,差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ , AlphaSim 校正)(图 4,表 5)。

**表 4 MOG 抗体阳性组与健康对照组 ALFF 值有差异的脑区分布**

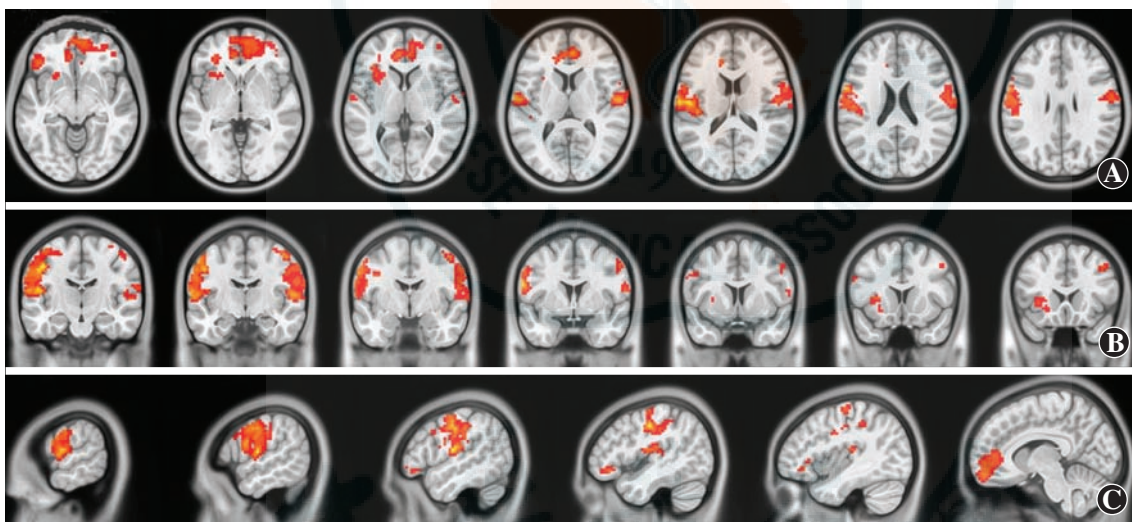
脑区	体素团块	MNI (mm)			t 值	P 值
		X	Y	Z		
双侧额内侧回	648	-6	42	6	4.816	<0.001
左额叶下回	163	-45	33	-9	4.138	<0.001
左中央后回/前回	876	-45	-15	42	6.720	<0.001
右中央后回/前回	562	60	-9	9	5.260	<0.001

注:(独立样本 t 检验) MOG:少突胶质细胞;ALFF:低频振幅;MNI:蒙特利尔坐标系

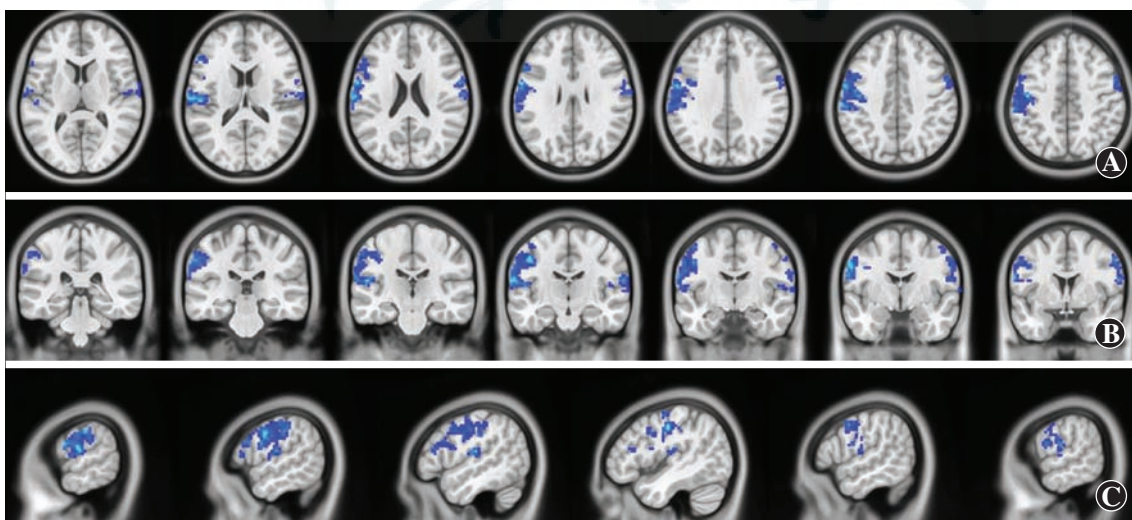
**表 5 AQP4 抗体阳性组与 MOG 抗体阳性组 ALFF 值有差异的脑区分布**

脑区	体素团块	MNI (mm)			t 值	P 值
		X	Y	Z		
右中央后回/前回	210	57	3	42	-4.881	<0.001
左中央后回/前回	821	-45	-15	42	-6.185	<0.001

注:(独立样本 t 检验) AQP:水通道蛋白;MOG:少突胶质细胞;ALFF:低频振幅;MNI:蒙特利尔坐标系



**图 3 MOG 抗体阳性组患者较健康对照组 ALFF 值有差异的脑区分布** 红色及黄色标记为 ALFF 值升高的区域(额中回、左额下回及右额下回) A:矢状面连续核磁共振图像 B:横断面连续核磁共振图像 C:冠状面连续核磁共振图像



**图 4 AQP4 抗体阳性组患者较 MOG 抗体阳性组 ALFF 值有差异的脑区分布** 蓝色标记为脑区 ALFF 值降低的区域(双侧中央前回及双侧中央后回) A:矢状面连续核磁共振图像 B:横断面连续核磁共振图像 C:冠状面连续核磁共振图像



### 3 讨论

NMOSD 是急性或亚急性脱髓鞘疾病,在亚洲多发<sup>[17]</sup>。NMOSD 不仅累及视神经及脊髓,在脑干、间脑和脑室周围等处也有病灶<sup>[1]</sup>。MOG 在部分 NMOSD 患者的脑脊液及血清中也能被检出,并且 MOG 抗体阳性的患者表现出与 NMOSD 患者重叠的临床特征<sup>[18-20]</sup>。早期常用于检测 MOG 的 ELISA 法特异性不高,因此未得到广泛应用<sup>[21-22]</sup>。近年来广泛被接受的 CBA 法,提高了 MOG 检出的特异性<sup>[23]</sup>。根据 2015 年发表的 NMOSD 的诊断标准,AQP4 抗体阳性的视神经炎即可诊断为 NMOSD,而针对 MOG 抗体阳性的视神经炎尚无明确的诊断标准<sup>[24]</sup>。本研究对 AQP4 抗体阳性及 MOG 抗体阳性的视神经炎患者进行比较。

本研究中 MOG 抗体阳性的视神经炎患者无脊髓炎病史,但有 2 例患者有癫痫发作史。与 AQP4 抗体阳性患者及健康对照者相比,MOG 抗体阳性视神经炎患者在双侧中央前回及双侧中央后回均表现为 ALFF 值升高,意味着此处脑区被激活。中央前回是初级运动中枢,负责计划、控制和执行自主运动。在早期帕金森患者中可以观察到运动中枢的激活进而导致不自主运动增加<sup>[25]</sup>。既往对 30 例青少年癫痫患者静息态 fMRI 的研究证实,运动中枢与感觉中枢紧密连接,当运动中枢的神经元被激活便会引起肌肉收缩<sup>[26]</sup>,该发现解释了 MOG 抗体阳性患者发生癫痫的原因。MOG 广泛的分布在少突胶质细胞表面并位于髓鞘结构的最外层,可以直接与细胞外的自身抗体发生反应。作为 I 型跨膜蛋白,MOG 具有高度的免疫原性,导致少突胶质细胞的大量损伤,进而影响神经递质的传导。在实验性变态反应性脑脊髓炎动物模型中,MOG 可以同时诱导 T 细胞和 B 细胞免疫,从而导致脱髓鞘的病理反应,这可能是 MOG 抗体阳性患者发生癫痫的原因。

既往研究中,NMOSD 患者额中回、尾状核和丘脑中 ALFF 值升高,右额下回及左侧丘脑 RoHo 信号升高<sup>[11-12]</sup>。本研究中在 MOG 抗体阳性组和 AQP4 抗体阳性组患者的额叶,尤其是腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)观察到 ALFF 值升高。研究表明,vmPFC 可以抑制大脑产生恐惧和焦虑,抑制情绪反应,分配注意力<sup>[27]</sup>。VmPFC 还与社交行为、情绪管理、制定决策密切相关<sup>[28]</sup>。本研究中纳入的所有患者均有视神经炎病史,视力受损,故患者可能需要代偿性激活 vmPFC。

除了 NMOSD,MOG 在多种脱髓鞘疾病中也被检出,包括复发性视神经炎、急性播散性脑脊髓炎、皮质

性脑炎、自身免疫性甲状腺炎相关的激素反应性脑病、癫痫、长节段脊髓炎和多发性硬化等<sup>[26,28-30]</sup>。已有研究显示 MOG 可能作为生物标志物来评估患者的预后。通过 fMRI 的研究比较,MOG 抗体阳性的视神经炎患者与 NMOSD 确诊患者的脑区功能改变既有不同点又有相似点。由于本研究中 MOG 抗体阳性患者数量较少,未来还需扩大样本量进一步验证,从而实现通过 fMRI 对 NMOSD 的辅助诊断。

综上所述,本研究结果表明静息态 fMRI 可以在定量和定性 2 个方面对患者脑区功能进行评估,MOG 抗体阳性患者大脑双侧中央前回和双侧中央后回的额外激活可能揭示了 NMOSD 潜在的病理改变。联合行为学、神经心理学相关量表和临床特征来评估这类患者的脑区功能改变有可能为临床诊断及预后提供新视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92(4): 663-679.
- [2] Weinschenker BG, Barron G, Behne JM, et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica [J]. Neurology, 2015, 84(17): 1805-1815. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001520.
- [3] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica; distinction from multiple sclerosis [J]. Lancet, 2004, 364(9451): 2106-2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
- [4] Delarasse C, Della Gaspera B, Lu CW, et al. Complex alternative splicing of the myelin oligodendrocyte glycoprotein gene is unique to human and non-human primates [J]. J Neurochem, 2006, 98(6): 1707-1717. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04053.x.
- [5] Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(17): 7990-7994. DOI: 10.1073/pnas.90.17.7990.
- [6] Boyle LH, Traherne JA, Plotnek G, et al. Splice variation in the cytoplasmic domains of myelin oligodendrocyte glycoprotein affects its cellular localisation and transport [J]. J Neurochem, 2007, 102(6): 1853-1862. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04687.x.
- [7] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409.
- [8] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI [J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.07.002.
- [9] Huang X, Cai FQ, Hu PH, et al. Disturbed spontaneous brain-activity pattern in patients with optic neuritis using amplitude of low-frequency fluctuation: a functional magnetic resonance imaging study [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 3075-3083. DOI: 10.2147/NDT.S92497.
- [10] Huang X, Zhou FQ, Hu YX, et al. Altered spontaneous brain activity pattern in patients with high myopia using amplitude of low-frequency fluctuation: a resting-state fMRI study [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2949-2956. DOI: 10.2147/NDT.S118326.
- [11] Liang P, Liu Y, Jia X, et al. Regional homogeneity changes in patients

- with neuromyelitis optica revealed by resting-state functional MRI [J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(1): 121-127. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.05.026.
- [12] Liu Y, Liang P, Duan Y, et al. Abnormal baseline brain activity in patients with neuromyelitis optica; a resting-state fMRI study [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): 407-411. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.05.002.
- [13] Wang J, Tian Y, Shao Y, et al. Comparison of spontaneous brain activity revealed by regional homogeneity in AQP4-IgG neuromyelitis optica-optic neuritis versus MOG-IgG optic neuritis patients: a resting-state functional MRI study [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 2669-2679. DOI: 10.2147/NDT.S145183.
- [14] Li H, Wang Y, Xu Q, et al. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seropositive Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum optic neuritis [J]. J Neurol, 2015, 262(10): 2293-2304. DOI: 10.1007/s00415-015-7844-y.
- [15] Yan CG, Cheung B, Kelly C, et al. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics [J]. Neuroimage, 2013, 76: 183-201. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.004.
- [16] Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data [J]. Neuroimage, 2013, 64: 240-256. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.052.
- [17] Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis [J]. Mult Scler Int, 2015, 2015: 174720. DOI: 10.1155/2015/174720.
- [18] Adachi T, Yasui K, Takahashi T, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in a patient with recurrent optic neuritis involving the cerebral white matter and brainstem [J]. Intern Med, 2016, 55(10): 1351-1354. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6122.
- [19] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 280. DOI: 10.1186/s12974-016-0718-0.
- [20] Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement-frequency, presentation and outcome [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 281. DOI: 10.1186/s12974-016-0719-z.
- [21] Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects [J]. Neurology, 2004, 62(11): 2092-2094. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127615.15768.ae.
- [22] Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event [J]. N Engl J Med, 2003, 349(2): 139-145. DOI: 10.1056/NEJMoa022328.
- [23] Lalive PH, Menge T, Delarasse C, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(7): 2280-2285. DOI: 10.1073/pnas.0510672103.
- [24] Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease [J]. Mult Scler, 2015, 21(7): 866-874. DOI: 10.1177/1352458514555785.
- [25] Moraschi M, Giuliotti G, Giove F, et al. fMRI study of motor cortex activity modulation in early Parkinson's disease [J]. Magn Reson Imaging, 2010, 28(8): 1152-1158. DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.025.
- [26] Koepp MJ, Woermann F, Savic I, et al. Juvenile myoclonic epilepsy—neuroimaging findings [J]. Epilepsy Behav, 2013, 28 Suppl 1: S40-44. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.035.
- [27] Wolf RC, Philippi CL, Motzkin JC, et al. Ventromedial prefrontal cortex mediates visual attention during facial emotion recognition [J]. Brain, 2014, 137(Pt 6): 1772-1780. DOI: 10.1093/brain/awu063.
- [28] Adolphs R. Social attention and the ventromedial prefrontal cortex [J]. Brain, 2014, 137(Pt 6): 1572-1574. DOI: 10.1093/brain/awu108.
- [29] Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, et al. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report [J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 76. DOI: 10.1186/s12883-017-0858-6.
- [30] Chen KA, Brilot F, Dale RC, et al. Hashimoto's encephalopathy and anti-MOG antibody encephalitis: 50 years after Lord Brain's description [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(6): 898-901. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.06.002.

(收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-10-28)

(本文编辑: 张宇)

## · 病例报告 ·

## 眼眶朗格汉斯组织细胞增生症诊疗一例

毛英 张亚男 苏冠羽 李彬

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室 100005

通信作者: 李彬, Email: libin43\_99@163.com

毛英现在在西安市第四医院眼科 710004

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7162036); 北京市眼科研究所重点学科引领计划项目(201505)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.010

患儿男性, 5岁, 家属发现患儿右眼上眼睑肿胀并下垂1个月, 于2017年6月9日在北京同仁眼科中心就诊。患者就诊前1周曾在外院行眼眶CT, 提示右额骨眶突占位病变, 大小约2.9 cm × 3.0 cm, 未行进一步治疗。家长否认患儿有眼部用药史、眼部外伤史、眼部手术史及全身手术史(包括胎儿期间羊膜穿刺史)。眼部常规检查: 因患儿不能配合无法查及患儿双眼

视力及眼压; 右眼上睑及颞侧肿胀外观, 上睑轻度下垂, 睑裂缩小, 眉弓下眼眶前可触及一片状肿物, 质中等韧度, 有压痛, 不易推动, 睑结膜充血, 角膜透明, 前房深度中等, 房水清晰, 瞳孔正圆, 瞳孔直径为4 mm, 对光反射存在, 晶状体透明, 眼眶内张力升高, 扪诊眶力增高, 抵抗感阳性; 左眼显性内斜约15°, 其余外眼观未见明显异常(图1)。双眼眼底情况: 双眼视盘边界清,