

- [13] Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleveland Clin J Med*, 2010, 77(5): 298-306.
- [14] Friedrich C, Rudiger H, Schmidt C, et al. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*, 2010, 25(3): 315-324.
- [15] Schmidt C, Herting B, Prieur S, et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*, 2009, 24(14): 2136-2142.
- [16] Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2006, 8(2): 105-109.
- [17] Logemann JA, Gensler G, Robbins J, et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*, 2008, 51(1): 173-183.
- [18] Baijens LW, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*, 2009, 24(1): 91-102.
- [19] Friedenber FK, Parkman HP. Advances in the management of gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2007, 10(4): 283-293.
- [20] Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(5): 414-419.
- [21] Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2008, 115(3): 443-460.
- [22] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2007, 22(9): 1239-1244.
- [23] Stocchi F, Badiali D, Vaccal L, et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000, 15(1): 71-76.
- [24] Miceli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2003, 24(Suppl 1): S32-S34.
- [25] Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disord*, 2011, 17(2): 77-83.
- [26] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18(12): 1459-1463.

多发性硬化诊断标准现状与进展

朱银伟 综述 徐俊 审校

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029

摘要: 2010年爱尔兰都柏林国际多发性硬化(MS)诊断会议推出最新MS诊断标准, 主要修订为: 规定在2~4个MS相关特征性部位(靠近皮质部位、脑室周围、幕下和脊髓)中每个至少存在1个T₂相病灶可以提示病变存在空间多发性, 与首次发病期MRI比较出现新的T₂相病灶可以提示病变存在时间多发性; 进一步探讨脑脊液检查的诊断价值, 并将新研究结果整合进去; 进一步简化原发性进行性MS(PPMS)的诊断流程; 对该标准在不同人群中的应用进行详细说明。

关键词: 多发性硬化; 诊断标准; 进展

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是目前最常见导致青年残疾的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。半个世纪来, 随着MRI扫描与分析技术、生物标志物检查方法的进步, MS的诊断标准在不断更

新和完善。2010年爱尔兰都柏林国际MS诊断会议对现行McDonald标准进行了修订, 推出了最新MS诊断标准, 力图解决原标准操作复杂、难以推广的不足^[1,2]。本文将对MS诊断标准的进展与最新

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK2009049)

收稿日期: 2011-09-15; **修回日期:** 2012-01-11

作者简介: 朱银伟(1986-), 男, 在读硕士, 主要从事神经变性疾病的研究。

通讯作者: 徐俊(1973-), 男, 博士, 副教授, 主要从事老年痴呆及记忆障碍相关疾病的研究。Email: neurojun@126.com。

版本的重要修订做一综述。

1 MS 诊断标准发展历程

上个世纪 60 年代, Schumacher 等^[3]提出的 MS 诊断标准主要依据患者临床表现, 尤其强调其诊断建立于没有其它病因可更好解释患者症状的基础之上。1983 年, Poser 等^[4]首次推出了包含实验室辅助检查的诊断标准, 并将诊断分为临床确诊、实验室确诊、临床可能及实验室可能等四级。近二十年来随着 MRI 技术的发展成熟, 2001 年著名的 McDonald 标准首次将 MRI 技术结合进 MS 诊断中^[5]。

2 McDonald 诊断标准

McDonald 标准在 2001 年最初版本中强调需在客观检查中证实病变的空间与时间多发性^[5], 并建议用“MS”、“可疑 MS”与“非 MS”进行诊断分层。2005 年, 临床专家基于 2001 年版本又推出了修正版, 主要修正为: ①强调病变时间多发性证据在诊断中的重要性; ②对脊髓病变的确定及其在诊断中的作用进行说明; ③简化原发进展型 MS (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) 的诊断标准。修正版 McDonald 标准实现了 MS 的早期诊断, 具有高度敏感性与特异性^[6], 在临床实践与试验中皆可使用, 是 MS 临床诊断进展的里程碑事件。然而, 该修正版标准较为复杂, 连经验丰富的 MS 专家也不能确定部分患者诊断是否符合该标准的部分内容^[1], 难以在临床中普遍应用。基于以上不足, 2010 年 Polman 等^[2]对 2005 版标准再一次修订, 推出 2010 最新版 McDonald 标准。

3 2010 最新 MS 诊断标准

2010 年 5 月, 各国 MS 专家齐聚爱尔兰都柏林, 第三次商讨 McDonald 诊断标准修订, 确定提示 MS 病变时空多发性的必要条件并讨论其在儿童、亚洲及拉丁美洲人群中的适用及价值。为简化诊断流程, 推广诊断标准的广泛使用, 2010 版标准做了几点重要修正, 以下详细阐述。

3.1 病变空间多发性的 MRI 标准

既往版本中提示病变存在空间多发性的 Barkhof/Tintore 标准^[7,8], 尽管具有良好的敏感性与特异性, 但难以被非影像专业人员精确掌握^[9]。2010 版选用的 Swanton 标准^[10]经欧洲 MAGNIMS 多中心合作研究机构研究发现, 与原标准相比, 具有相似的特异性以及稍高的敏感性, 更重要的是该标准更为简化^[11]: 规定 MS 病变空间多发性的标准为在 2

~4 个 MS 相关特征性部位 (靠近皮质部位、脑室周围、幕下和脊髓) 中每个至少存在 1 个 T₂ 相病灶; 如患者存在脑干或脊髓症状, 相应的责任病灶将不列入病变计数。新标准将更有利于临床医生判断病变是否符合 MS 病变空间多发性的要求。

3.2 病变时间多发性的 MRI 标准

尽管 2005 版标准已经简化了证明 MS 病变时间多发性的必要证据, 即与距首次发病后至少 30 d 的 MRI 检查比较, 出现新的 T₂ 相病灶^[12], 但由于多次 MRI 检查将加重患者经济负担, 该标准在临床操作中较困难。同时有研究发现, 直接与首次发病时 MRI 检查结果比较不会降低诊断标准的特异性^[13], 因此专家组最后确定, MS 病变时间多发性标准为与首次发病期 MRI 检查比较出现新的 T₂ 相病灶。

最近, MAGNIMS 研究小组确认了几个先前研究^[14,15]结果, 即对于典型临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 患者, 如单一 MRI 检查证明病变空间多发并存在无症状性钆增强或非增强病灶, 就可以在无需兼顾 MS 病变时间多发性标准情况下高度特异临床确诊 MS。在充分回顾了上述研究结果后, 专家组认定基线期 MRI 存在钆增强或非增强病灶可以替代确认病变时间多发性的随访期 MR 扫描, 但需确认这些病灶为 MS 病理改变。

3.3 脑脊液检查的诊断价值

脑脊液 (CSF) 检查在炎症脱髓鞘疾病中出现 IgG 升高或者大于 2 个寡克隆带结果在疾病诊断与鉴别诊断中十分重要^[16]。在 2001 和 2005 版标准中, 如果 CSF 检查阳性可放宽病变空间多发的 MRI 标准, 即在 CSF 阳性时只需要 MRI 检查存在大于 2 个 MS 相关病灶就可 (无部位分布的要求) 诊断 MS^[5]。然而, 新版本采用的简化 MRI 标准由于在前期研究中并没有考虑 CSF 检查, 因此专家组认为如再对 CSF 阳性患者放宽 MRI 标准并不合适^[17]。如要确定新版本下 CSF 的诊断价值必须有更进一步的前瞻性研究和更敏感的检测技术^[18]。

3.4 PPMS 的诊断

2005 版标准中对 PPMS 的诊断为: 病程 1 年, 满足以下 3 项中的 2 项: ①头颅 MRI 检查阳性发现 (9 个 T₂ 病变; 或者 4 个或以上 T₂ 病变伴视觉诱发电位阳性发现); ②脊髓 MRI 检查阳性发现 (2 个局灶性病变); ③阳性 CSF 检查。该标准反映出脊髓 MRI 和 CSF 检查在 PPMS 诊断中的重要作用,

并作为 PPMS 临床试验的纳入标准^[19]。专家组充分考虑了 PPMS 的特殊诊断要求,在保留原诊断架构的基础上用最新的 MAGNIMS 脑影像标准代替原先说明病变空间多发性的标准,具体为:在至少 1 个 MS 特征性相关脑区存在至少 1 个 T₂ 病灶;脊髓存在至少 2 个 T₂ 病灶;CSF 检查阳性。上述修订虽是基于先前 PPMS 诊断标准的对比研究和数据再分析^[20],但仍需进一步检验其敏感性和特异性。

3.5 在儿童、亚洲及拉丁美洲人群中的适用性

McDonald 标准的制定主要基于对欧洲高加索和北美洲成年人群的研究,其在儿童、亚洲和拉丁美洲人群中的适用性需进一步确定。

超过 95% 的儿童 MS 都为复发缓解型,因此对于儿童 MS 的诊断需要更细心,尽量排除其他可能诊断^[21]。专家组一致认为新标准中说明 MS 病变空间多发性的 MRI 标准对于大多数儿童患者同样适用,特别是那些表现为 CIS 的患者。然而,大约有 15%~20% 的儿童 MS 患者表现为脑病和多灶性神经功能缺损,难以和急性播散性脑脊髓炎区分 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)^[22]。如今国际公认对首次 ADEM 样发作儿童的 MS 诊断标准为:确认 2 次或更多的非 ADEM 样发作,或 1 次非 ADEM 样发作伴随无症状性病灶出现^[23]。与单纯 ADEM 患者相比,首次表现为 ADEM 样发作的儿童 MS 患者更可能出现 1 个或更多非增强 T1 低信号病灶,2 个或更多脑室周围病灶和非扩散性病变^[24],但这些特征并不足以鉴别诊断。此外单纯 ADEM 儿童患者的 MRI 典型表现为在近皮质区白质、幕下部位和脊髓出现的多发易变性强化病变 (常大于 2 个)。因此,专家组最终认为该标准中说明病变时间、空间多发性的 MRI 标准不适用于此类儿童患者,需进行更进一步的临床和 MRI 观察研究。

亚洲人群中较常见的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病是表现为更长节段的脊髓病变和血清抗水通道蛋白 4 (AQP4) 抗体阳性的视神经脊髓炎 (NMO),因此在亚洲和拉丁美洲人群中应用 MS 诊断标准应该慎重^[25],专家组建议对于那些可能患有 NMO 或类似疾病,特别是具有亚洲或拉丁美洲遗传背景的患者,应该检测抗 AQP4 抗体以鉴别,一旦排除 NMO 与相似疾病,亚洲和拉丁美洲的 MS 本质上与高加索人型 MS 没有区别,仍适用最新诊断标准。

4 结论与评价

2010 版 McDonald 标准对 MS 诊断的简易化和实用化做出了进一步推动,特别对于阐明 MS 病变时间、空间多发性的 MRI 标准的修改更适用于非影像科专业医生。而在一些使用旧版或不同诊断标准的研究中,使用最新修订的更为精确的标准将会改变患者一些自然病史与临床试验的预期结果^[26]。

然而,我们也必须认识到该标准的一些局限性,Rudick^[27]在评价新标准时指出两点:①新标准没有涉及一些隐匿性的神经系统症状的诊断价值,而这些症状常常可以早期预测诊断;②没有对 MS 的各种亚型详加分类,只是将 PPMS 从中分离出来,未来需进一步将诊断标准和临床疾病亚型分类整合,以更好地满足临床与研究需要。

从 Schumacher 标准的提出到 McDonald 标准不断修订反映了 MS 病理机制、临床和辅助检查技术的发展历程,随着 MRI 技术和生物标志物研究的进一步发展,以及我们对 MS 病因学和发病机理的深入认识,我们相信 2010 版不会是最后一版,未来将有更为精确和完善的诊断标准诞生。

参 考 文 献

- [1] Hawkes CH, Giovannoni G. The McDonald Criteria for Multiple Sclerosis: time for clarification. *Mult Scler*, 2010, 16 (5): 566-575.
- [2] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69 (2): 292-302.
- [3] Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1965, 122: 552-568.
- [4] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983, 13 (3): 227-231.
- [5] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50 (1): 121-127.
- [6] Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta-1a. *Ann Neurol*, 2003, 53 (6): 718-724.
- [7] Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain*, 1997, 120 (11): 2059-

2069.

- [8] Tintoré M, Rovira A, Martínéz M, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21 (4) : 702-706.
- [9] Albertyn C, O' Dowd S, McHugh J, et al. Compliance with McDonald criteria and red flag recognition in a general neurology practice in Ireland. *Mult Scler*, 2010, 16 (6) : 678-684.
- [10] Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (7) : 830-833.
- [11] Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (8) : 677-686.
- [12] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005, 58 (6) : 840-846.
- [13] Tur C, Tintoré M, Rovira A, et al. Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2008, 14 (5) : 631-635.
- [14] Heun R, Kappos L, Bittkau S, et al. Magnetic resonance imaging and early diagnosis of MS. *Lancet*, 1988, 2 (8621) : 1202-1203.
- [15] Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MA, et al. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 1995, 16 (2) : 259-264.
- [16] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008, 14 (9) : 1157-1174.
- [17] Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2010, 74 (5) : 427-434.
- [18] Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 2008, 70 (13 Pt2) : 1079-1083.
- [19] Hawker K, O' Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009, 66 (4) : 460-471.
- [20] Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler*, 2009, 15 (12) : 1459-1465.
- [21] Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (10) : 887-902.
- [22] Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*, 2004, 127 (9) : 1942-1947.
- [23] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 2007, 68 (suppl 2) : S7-S12.
- [24] Callen DJA, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 2009, 72 (11) : 968-973.
- [25] Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66 (1) : 120-138.
- [26] Sormani MP, Tintoré M, Rovaris M, et al. The Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2008, 64 (4) : 428-433.
- [27] Rudick RA. Diagnostic criteria in multiple sclerosis: headed in the right direction but still a ways to go. *Ann Neurol*, 2011, 69 (2) : 234-236.