

域,是稳定的遗传标记,可将诺卡菌鉴定至种水平,但也无法区分亲缘关系非常接近的诺卡菌。有文献指出 hsp65、recA1、gyrB 和 rPoB 基因比 16S rRNA 在诺卡菌中具有更高的基因序列多态性,可弥补 16S rRNA 基因测序鉴定诺卡菌的不足^[9]。

目前临床上治疗诺卡菌感染首选磺胺类药物,常用复方磺胺甲噁唑进行经验性治疗。近年来随着诺卡菌检出率的提高,磺胺类耐药率也呈升高趋势。有文章指出,诺卡菌对磺胺类药物的耐药情况存在差异,受地理因素及不同医院抗菌药物使用情况的影响,不同种诺卡菌对常用抗菌药物的敏感性也存在差异,建议将诺卡菌鉴定至种水平^[10]。HUANG 等^[11]通过研究国内 8 家三甲医院共 53 株诺卡菌对常见抗菌药物的敏感性,发现诺卡菌对阿米卡星、亚胺培南和利奈唑胺高度敏感,或许可以作为国内诺卡菌感染的经验性治疗药物。肺诺卡菌病治疗时间较长,一般需要 3~6 个月,如感染累及中枢神经系统,则需延长疗程,至少 1 年。支气管扩张合并诺卡菌感染患者预后一般较好,免疫缺陷患者合并感染后预后差,应延长治疗时间,防止复发^[12]。

综上所述,诺卡菌感染临床特征无特异性,确诊依赖于病原学检查。实验室发现可疑镜下形态应延长标本培养时间,诺卡菌的鉴定可采用 MALDI-TOF MS 技术和基因测序方法,临床微生物实验室应提高对诺卡菌的鉴定能力,为临床诊断诺卡菌感染提供依据。

参考文献

[1] 张媛,张媛媛,李振军,等. 诺卡氏菌研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2012,28(6):628-634.

[2] BEAMAN B L,BEAMAN L. Nocardia species:host-para-

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 12. 037

site relationships[J]. Clin Microbiol Rev,1994,7(2):213-264.

[3] WANG L M,ZHANG Y M,LU Z T,et al. Nocardia beijingensis sp. nov. a novel isolate from soil[J]. Int J Syst Evol Microbiol,2001,51(Pt 5):1783-1788.

[4] KAGEYAMA A, POONWAN N, YAZAWA K, et al. Nocardia beijingensis, is a pathogenic bacterium to humans; the first infectious cases in Thailand and Japan[J]. Mycopathologia,2004,157(2):155-161.

[5] FUJITA T, IKARI J, WATANABE A, et al. Clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(11): 738-743.

[6] 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.

[7] ROY M, MARTIAL A, AHMAD S. Disseminated nocardia beijingensis infection in an Immunocompetent Patient [J]. Eur J Case Rep Intern Med,2020,7(11):001904.

[8] CHEN J,ZHOU H,XU P,et al. Clinical and Radiographic Characteristics of pulmonary nocardiosis: clues to earlier diagnosis[J]. PLoS One,2014,9(3):e90724.

[9] 黄磊,张艺. 诺卡菌分子鉴定方法的研究进展[J]. 检验医学与临床,2018,15(18):2814-2817.

[10] 程振娜,李刚,殷国民,等. 诺卡菌感染的临床特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(6):818-821.

[11] HUANG L, CHEN X, XU H, et al. Clinical features, identification, antimicrobial resistance patterns of Nocardia species in China: 2009—2017[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 94(2): 165-172.

[12] 牟向东,郭文佳,于丽,等. 支气管扩张症合并肺诺卡菌病二例并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(2):174-178.

(收稿日期:2022-10-21 修回日期:2023-03-29)

顽固性呃逆为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例并文献复习

张汉卿,祁春雷[△],夏虹,田鸿福,刘佳佳
南京医科大学第四附属医院神经内科,江苏南京 210000

关键词:视神经脊髓炎谱系疾病; 呃逆; 核磁共振成像; 误诊
中图分类号:R742. 89 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)12-1822-03

视神经脊髓炎(NMO)是中枢神经系统急性或亚急性炎性脱髓鞘性疾病^[1-2]。LENNON 等^[3]2004 年报道在 NMO 患者血清中发现一种特殊生物学标志物,命名为视神经脊髓-抗体(NMO-IgG),其诊断

NMO 的灵敏度为 73%,特异度为 91%。2007 年, WINGERCHUK 等^[4]提出“NMO 谱系疾病(NMOSD)”的概念,2015 年,国际 NMOSD 诊断小组更新 NMOSD 诊断标准,根据 NMO-IgG 检测结果分为

[△] 通信作者, E-mail: 783476265@qq. com。
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50. 1167. R. 20230516. 1559. 002. html(2023-05-17)

NMO-IgG 阳性、阴性或抗体状态未知的 NMOSD^[5]。近年来有越来越多的研究报道 NMOSD 患者常伴发非器官特异性自身免疫性疾病,流行病学调查发现,自身免疫性疾病合并 NMO 的发生率为 10%~40%^[6]。有研究显示,干燥综合征常合并视神经损害,其中血清水通道蛋白 4(AQP4)抗体在发病机制中起重要作用^[7]。NMOSD 有 6 个核心特征,其中呃逆、恶心、呕吐是其核心症状。临床研究显示,呃逆、恶心、呕吐症状在 NMOSD 中出现频率为 16%~43%,约 12% 的 NMOSD 患者首次以呃逆、恶心、呕吐起病。呃逆为首发症状是 NMOSD 复发或恶化的先兆^[8-10]。本院收治 1 例以顽固性呃逆为首发症状的 NMOSD 病例,现结合文献分析如下。

1 临床资料

患者,女,55 岁,既往有干燥综合征病史。此次因“反复呃逆 4 个月,右侧肢体进行性麻木、乏力 1 个月余”入院。患者于 2020 年 7 月 2 日无明显诱因下出现顽固性呃逆,伴有恶心、呕吐。至外院就诊,行腹部 CT 扫描提示胆囊水肿,头颅核磁共振成像(MRI)提示延髓区可疑高信号,未予重视及进一步诊疗。临床上考虑胆囊炎,予抗感染及对症治疗后患者呃逆症状缓解。2020 年 11 月 9 日开始出现右侧面部麻木,1 周后出现右侧肢体麻木、乏力,进行性加重,以右上肢明显。至外院行颈椎 MRI 检查显示:颈髓上段及延髓交界处髓内病变,考虑占位可能。转入本院脑外科准备手术治疗,术前完善颅、颈椎磁共振血管成像(MRA)增强检查提示:延髓及颈椎_{1~2}(C_{1~2})水平异常信号,占位?脱髓鞘不能排除。血清免疫球蛋白 G(IgG) 28.40 g/L,脑脊液(CSF)蛋白 0.57 g/L。考虑中枢脱髓鞘病变可能,予以静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg×5 d、静脉滴注人免疫球蛋白 20 g×9 d 及其他对症支持治疗后,于 2020 年 12 月 13 日转入本院神经内科。入神经内科后查体:神志清楚,双侧额纹、鼻唇沟对称,右侧下颌角膨出可诱发右侧三叉神经痛,余颅神经无异常,右上肢近端肌力 4 级,远端肌力 3 级,右下肢肌力 4 级,左侧肢体肌力正常,右上肢远端肌张力略有增高,余肢体肌张力正常。右上肢腱反射活跃,余肢体腱反射正常,双侧霍夫曼征阴性,双侧病理征阴性。右侧枕部、躯体针刺觉、音叉振动觉较左侧减退。脑膜刺激征阴性。入神经内科后脑脊液细胞学检查显示白细胞数 50×10^6 /L,细胞分类以小淋巴细胞为主。脑脊液蛋白定量 0.49 g/L,脑脊液 IgG 48.00 mg/L。血清 APQ-4 抗体 IgG ++ (1:32);CSF APQ-4 抗体 ++ (1:10)。髓磷脂碱性蛋白(MBP)抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体阴性。APQ-4 抗体 CSF 自身免疫性脑

炎 6 项阴性;血清副瘤性肿瘤综合征 12 项阴性。入神经内科后继续予以静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 250 mg、1 次/天,抗炎后逐步减量,最后改为口服甲泼尼龙片 32 mg、1 次/天,硫唑嘌呤 100 mg、1 次/天治疗。经治疗后患者右侧肌力、肌张力、腱反射正常,右侧肢体、头面部、枕部麻木,感觉过敏较前好转,复查颈椎 MRI 提示延髓、C_{1~2} 高信号,与术前相近。继续给予口服甲泼尼龙片 32 mg、1 次/天,硫唑嘌呤 100 mg、1 次/天维持,于 2021 年 1 月 5 日出院。

2 讨论

NMOSD 是一种自身免疫性疾病,是一组主要由体液免疫参与的抗原-抗体介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病谱。目前关于 NMOSD 免疫学机制的研究逐渐增多^[11-12]。B 淋巴细胞免疫调节功能在 NMO 患者中明显受损,尤其是合并 NMO-IgG 阳性的患者^[13-14]。同时脑脊液 B 淋巴细胞激活因子血清趋化因子配体 13(CXCL13)水平升高提示鞘内 B 淋巴细胞募集和激活。以呃逆为首发症状的 NMOSD 患者的发病特点不同于经典的视神经炎、脊髓炎,其存在特征性的 AQP4 丢失特征,即围绕血管周围分布的“玫瑰花瓣”征,而经典的 NMO 在免疫病理上表现为不同程度、广泛的脱髓鞘、空洞、坏死和巨噬细胞的浸润^[15-16]。

以呃逆为首发症状的影像学表现主要累及第四脑室髓底的延髓背外侧,常为双侧,可向下延伸至颈髓,可表现为经典的线样延髓征、线样延髓脊髓征,病灶也可由上颈段病灶延伸而来,轴位病灶多以延髓或髓中央管为中心对称性分布,主要累及灰质。NMOSD 病程和 MRI 表现上均具有可逆性,在不治疗的情况下或启动免疫治疗后症状可自行好转和(或)MRI 上的病灶消散,好转后多无后遗症^[17]。

目前关于 NMOSD 的治疗主要参考 NMO 的治疗原则。急性期主张以大剂量糖皮质激素冲击治疗,对于反应较差者可改用血浆置换疗法或联合丙种球蛋白治疗。缓解期建议应用免疫抑制药预防和减少复发,对于上述治疗无效或已用最大剂量激素后病情仍有反复者,干细胞移植可以作为最后的选择。

以呃逆起病的 NMOSD 患者并不少见,往往首次就诊科室是消化科,但消化系统检查多提示阴性,出现神经功能缺损症状或体征后才至神经相关科室就诊。另一方面,由于 MRI 表现不典型,易误诊为占位疾病,行手术治疗,从而延误病情。本例患者为中年女性,有干燥综合征病史,亚急性起病,最初表现为顽固性呃逆、呕吐,至消化科就诊,曾行头颅 MRI 检查,结果提示延髓有可疑异常信号,未予进一步诊疗,仅仅考虑为消化道疾病,予对症治疗后,患者症状基本

缓解。3 个月后患者再次以肢体乏力、感觉异常, 逐渐进展, 双侧不对称发病, 查颈部 MRI 提示延髓、脊髓异常高信号, 占位? 至脑外科行手术治疗, 行术前增强 MRA 提示脊髓占位, 不排除脱髓鞘可能, 转至神经内科。结合患者顽固性呃逆起病, 后自行缓解, 此次发病主要以肢体运动及感觉障碍, 予以完善血清及 CSF 相关抗体检查提示 AQP4-IgG 阳性, 最终证实了 NMOSD 的诊断, 经激素、免疫球蛋白冲击治疗后, 患者症状基本消失。该患者多次就诊, 反复入院治疗, 从而病情迁延, 给患者生活带来困扰。

综上所述, 本例患者以顽固性呃逆为首发症状, 首次就诊科室是消化科, 结合患者既往胆囊炎病史及影像学检查, 仅仅考虑消化道疾病, 经治疗后患者症状好转, 患者头颅 MRI 提示延髓可疑异常信号, 未予重视及进一步诊疗。NMOSD 本身是一种自身免疫性疾病, 疾病本身具有自愈倾向, 该患者经消化科门诊相关治疗后, 患者症状缓解, 未再进一步诊疗, 之后患者再次发病, 病情严重。患者反复就诊, 该疾病严重影响其工作、生活。因此, 对不明原因顽固性呃逆尤其是合并有自身免疫性疾病史的患者, 非专科医生亦需关注神经系统疾病, 对存在疑问的患者, 因尽早行颅脑、脊髓 MR 及血清、CSF 免疫相关抗体等检查, 以及时诊断和治疗, 减少复发和恶化。

参考文献

[1] BOVE R, ELSONE L, ALVAREZ E, et al. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(3): e339.

[2] LUCCHINETTI C F, GUO Y, POPESCU B F G, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica[J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(1): 83-97.

[3] LENNON V A, WINGERCHUK D M, KRYZER T J, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2106-2112.

[4] WINGERCHUK D M, LENNON V A, PITTOCK S J, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1485-1489.

[5] JARIUS S, WILDEMAN B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(7): 383.

[6] ZEKERIDOU A, LENNON V A. Aquaporin-4 autoim-

munity[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(4): e110.

[7] QIAO L, WANG Q, FEI Y Y, et al. The clinical characteristics of primary sjogren's syndrome with neuromyelitis optica spectrum disorder in China a STROBE-Compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(28): e1145.

[8] IORIO R, LUCCHINETTI C F, LENNON V A, et al. Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(3): 240-245.

[9] SATO D K, CALLEGARO D, LANA-PEIXOTO M A, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 82(6): 474-481.

[10] 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.

[11] SHI Z Y, ZHANG Q, CHEN H X, et al. STAT4 polymorphisms are associated with neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(4): 493-500.

[12] LIAN Z Y, LIU J, SHI Z Y, et al. Association of TNFSF4 polymorphisms with neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(3/4): 396-402.

[13] 董慧芳, 张美妮, 张静茹. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病的研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志电子版*, 2016, 10(21): 3286-3290.

[14] 杜慧杰, 楚兰, 徐竹, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 AQP4-IgG 抗体水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(48): 65-67.

[15] WATERS P, WOODHALL M, O'CONNOR K C, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(3): e89.

[16] 韩天乐. 水通道蛋白 4 在视神经脊髓炎谱系疾病中的作用[J]. *健康前沿*, 2019, 28(1): 250.

[17] POPESCU B F, LENNON V A, PARISI J E, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions Nausea, vomiting, and pathogenic implications [J]. *Neurology*, 2011, 76(14): 1229-1237.

(收稿日期: 2022-05-15 修回日期: 2023-05-10)