

以核间性眼肌麻痹为主要表现的脑干梗死临床与影像特点

郭琳佳, 刘文宏[△]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院神经内科, 北京 100038)

[摘要] **目的** 分析因脑干梗死导致核间性眼肌麻痹(INO)患者的临床与影像特点。**方法** 连续收集 2010 年 1 月至 2016 年 10 月该院神经内科临床和影像学诊断证实的 9 例以 INO 为主要表现的脑干梗死住院患者的临床资料,分析其临床及影像特点,同时结合文献简述该病的发病机制。**结果** 9 例患者年龄中位数为 56 岁,其中中青年(年龄小于 60 岁)患者 5 例,占 55.6%。8 例(88.9%)患者以水平性复视为主要表现,伴随症状以头晕最为多见(55.6%),单侧受累多见(77.8%)。前核间性眼肌麻痹 6 例,前核间性合并后核间性眼肌麻痹 3 例,5 例(55.6%)保留会聚运动。头颅磁共振成像(MRI)显示中脑导水管腹侧病变 1 例,脑桥被盖背侧中线附近病变 8 例。头颅磁共振血管成像(MRA)显示与梗死灶相关的血管狭窄或闭塞 6 例,常见为大脑后动脉狭窄(5 例)。患者住院时间为 13~23 d,中位数为 14 d。6 例(66.7%)患者住院期间眼部症状消失,1 例随访患者在发病后 3 个月内眼部症状消失。**结论** 表现为 INO 的脑梗死主要由脑干背侧中线附近的小灶梗死引起,多数伴后循环血管动脉粥样硬化性病变,发病机制各异,临床预后良好,临床上遇到中青年以复视为首发症状患者应重视鉴别诊断。

[关键词] 核间性眼肌麻痹;内侧纵束;脑干梗死**[中图分类号]** R777.4+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)16-2177-04**Clinical features and imaging study of brainstem infarction dominantly presented as internuclear ophthalmoplegia**GUO Linjia, LIU Wenhong[△]*(Department of Neurology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Sciences, Beijing 10038, China)*

[Abstract] **Objective** To describe the clinical features and magnetic resonance imaging (MRI) findings of brainstem infarction producing internuclear ophthalmoplegia (INO) as an predominant clinical manifestation. **Methods** The clinical data of 9 patients diagnosed with brainstem infarction presenting with INO by angiography and MRI diagnosis in our hospital were collected from January 2010 to October 2016. The clinical features and imaging findings of these patients were analysed, and the pathogenesis mechanisms was analysed by literature research. **Results** The median age of the 9 patients was 56 years old, and there were 5 young and middle-aged cases (under 60 years old), accounted for 55.6%. Among them, 8 cases (88.9%) with INO typically presenting with horizontal diplopia, the most common accompanied symptom was dizziness (accounted for 55.6%), and most of them (accounted for 77.8%) were unilateral. A total of 6 cases were anterior INO, 3 cases were both anterior and posterior INO. Five cases (55.6%) retained converging movement. The MRI showed that paramedian ventral infarcts located in the the cerebral aqueduct were responsible for INO in 1 case, and paramedian dorsal infarcts located in the pons were responsible for INO in 8 cases. The magnetic resonance angiography (MRA) indicated that vascular occlusion or stenosis was found in posterior circulation in 6 patients, there were 5 cases with stenosis of the posterior cerebral artery which was the most common. The ocular symptoms, including diplopia and blurred vision, of 6 cases (66.7%) disappeared during their hospital stay (range: 13-23 d, median: 14 d). During following up, ocular symptoms of 1 case finally disappeared within 3 months. **Conclusion** Brainstem infarction presenting with INO is mainly caused by paramedian dorsal infarcts located in the pons, and most of the patients complicated with posterior circulation atherosclerotic lesions. The pathogenesis varies, and the patients have a good clinical prognosis. For the young and middle-aged patients presenting with diplopia as an initial symptom, it should pay more attention to differential diagnosis.

[Key words] internuclear ophthalmoplegia; medial longitudinal fasciculus; brain stem infarctions

内侧纵束 (medial longitudinal fasciculus, MLF) 是一对纵行于脑干中线附近、中脑导水管腹侧、脑桥和延髓背侧即第四脑室腹侧的白质纤维束,其内含上行、下行及交叉纤维连接脑干的诸多神经核,是眼球水平性同向运动的重要联络通路^[1]。核间性眼肌麻痹 (internuclear ophthalmoplegia, INO) 是任何类型的脑干损伤累及 MLF 所致,影响了眼球向病变对侧注视时的水平共轭运动。INO 的病因包括多发性硬化、肿瘤、感染、脑积水、脑外伤、营养性或代谢性疾病和脑血管病,其中脑桥背侧梗死被认为是引起 INO 的重要原因^[2]。因该病发病率低,临床上常以个案报道形式多见,本研究收集 9 例脑梗死导致 INO 患者,对其临床表现、影像学表现、发病机制及预后进行分析,同时对相关文献进行复习,以期引起临床医生对此类疾病的关注。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2010 年 1 月至 2016 年 10 月就诊于本院神经内科学的连续住院的 6 410 例脑梗死患者中,以 INO 为惟一或主要表现的脑干梗死患者 9 例;男 7 例 (77.8%),女 2 例 (22.2%);年龄 43~86 岁,中位年龄 56 岁。每例患者均经头颅磁共振成像 (MRI) 证实。急性脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[3]。入选标准:以 INO 为惟一或主要表现,可伴头晕、眩晕、面瘫、轻微的肢体无力、感觉障碍、共济失调、构音障碍、吞咽困难。排除标准:眼肌麻痹合并严重肢体无力 (肌力小于或等于 3 级) 的脑干梗死患者;病例资料记录不完整和影像资料不全者。

1.2 方法 回顾性分析所有入选患者的病历资料,详细采集记录患者的临床及影像表现、危险因素及眼部症状消失时间。头颅 MRI 序列包括 T1 加权像、T2 加权像、水抑制像 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 及磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA)。根据眼部体征分为前核间性眼

肌麻痹和后核间性眼肌麻痹^[4]。

2 结果

2.1 危险因素 9 例患者中,既往有高血压病史 7 例,糖尿病史 5 例,高脂血症病史 5 例,冠心病史 2 例,脑梗死病史 3 例,吸烟史 3 例。合并 1 种血管危险因素患者 2 例,合并 2 种及以上血管危险因素患者 7 例。以年龄 60 岁为界,分为老年组 (≥ 60 岁) 4 例 (44.4%),中青年组 (< 60 岁) 5 例 (55.6%),见表 1。

2.2 临床表现 9 例患者的眼部症状中绝大多数 (8 例,占 88.9%) 以水平性复视为主要表现,且均作为首发症状。1 例因黄斑病变,视力为光感,无法得知是否存在复视信息。仅 1 例患者主诉单纯性复视,其他 8 例均伴随较轻的神经系统症状和体征。伴随症状以头晕最多见,共 5 例 (55.6%)。其他表现依次为轻度肢体无力 4 例、构音障碍 3 例、面瘫 4 例、共济失调 2 例、眩晕 2 例、感觉障碍 2 例。9 例患者中前核间性眼肌麻痹 6 例,包括双侧受累 2 例,单侧受累 4 例。眼部体征均表现为双眼向病灶对侧凝视时,病灶侧眼球内收受限,病灶对侧眼球外展正常伴水平眼震。双侧受累患者表现为双眼均不能内收。前核间性合并后核间性眼肌麻痹 3 例,眼部体征为病灶同侧眼球内收、外展均受限,病灶对侧眼球活动正常,伴 (1 例) 或不伴 (2 例) 眼震。会聚运动正常 5 例 (55.6%),异常 4 例,见表 1。

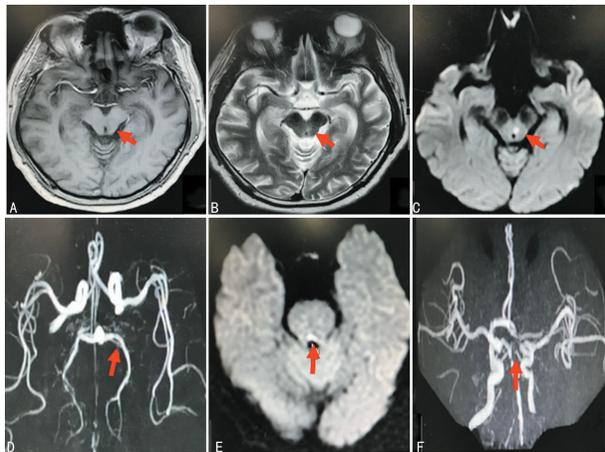
2.3 影像特点 本研究患者均经头颅 MRI 检查证实新发病灶,7 例为孤立性 MLF 点状病灶,其中位于中脑导水管腹侧 1 例,其余 6 例位于脑桥被盖背侧中线附近,第四脑室腹侧。2 例非孤立性病灶呈片状,位于脑桥中线附近累及被盖及顶盖。典型病变呈长 T1、长 T2、DWI 异常高信号影,与临床定位诊断相吻合,见图 1。但其中 3 例 INO 患者 T2 加权像并未表现明显长 T2 异常信号影。MRI 均显示合并颅内多发梗死灶 (包括新旧病灶)。9 例患者中 1 例未做 MRA,其余 8 例均显示 MRA 异常,异常改变包括血管狭窄或闭塞。MRA 显示与梗死灶相关的后循环血

表 1 患者临床资料

编号	性别	年龄 (岁)	危险因素	症状	眼部表现	会聚运动	其他症状	MRI 责任病灶	血管病变	住院时间 (d)	眼部症状消失时间 (d)
1	女	76	HT,DM	DIP	双侧 INO	+	FP,LP	右侧脑桥	BA,双侧 PCA	15	7
2	男	43	DM,SM	DZ,DIP	左侧 INO	+	FP	左侧脑桥	BA	23	失访
3	男	63	HT,HL,SM	VT,DIP,NA	左侧 INO	-	-	左侧中脑	-	15	5
4	男	56	HT,DM,HL,SM,PHS	DZ,DIP	右侧 INO	+	LP,LA	右侧脑桥	单侧 PCA	14	90
5	男	52	HT,DM,HL,CHD,PHS	DIP	左侧 INO	-	-	右侧脑桥	双侧 PCA	13	11
6	男	86	HT,DM,HL,CHD	DZ,DIP	双侧 INO	+	-	左侧脑桥	双侧 PCA	20	失访
7	男	47	HT	VT,DIP,NA	左侧 INO	+	-	左侧脑桥	-	13	8
8	男	75	HL,PHS	DZ	左侧 INO	-	FP,LP,SS,LA,DA	左侧脑桥	双侧 PCA	13	2
9	女	45	HT	DZ,DIP	左侧 INO	-	FP,LP,SS,DA	左侧脑桥	未做	14	14

HT:高血压;DM:糖尿病;SM:吸烟;HL:高脂血症;PHS:既往脑梗死病史;CHD:冠心病;DIP:复视;DZ:头晕;VT:眩晕;NA:恶心;FP:面瘫;LP:肢体瘫痪;LA:肢体共济失调;SS:感觉障碍;DA:构音障碍;BA:基底动脉;PCA:大脑后动脉;+:有;-:无

管病变 6 例,包括基底动脉(basilar artery,BA)狭窄 1 例,BA 合并大脑后动脉(posterior cerebral artery,PCA)狭窄 1 例,单纯 PCA 狭窄 4 例。5 例 PCA 狭窄患者中累及双侧 4 例、单侧 1 例,病变血管皆在脑梗死病灶同侧(表 1)。



A、B、C、D:分别为中脑梗死患者头 MRI T1、T2、DWI 及 MRA 序列,可见中脑导水管腹侧中线偏左长 T1、长 T2、DWI 示结节状高信号影,左侧 PCA P1 段血管狭窄(图中红色箭头所指);E、F:分别为脑桥梗死患者 DWI 及 MRA,可见脑桥背侧中线偏左、紧挨第四脑室腹侧点状高信号影,左侧 PCA P1 段血管狭窄(图中红色箭头所指)

图 1 脑干梗死致 INO 患者影像

2.4 治疗与预后 本研究患者住院时间为 13~23 d,中位数为 14 d。住院期间均给予抗血小板聚集、改善循环、脑保护及针对危险因素治疗后,眼部症状均有不同程度改善。以病程记录中记载的眼部症状是否消失及消失的时间为依据,其中住院期间症状消失患者 6 例(66.7%),其余 3 例随访,1 例于出院后 3 个月左右症状消失,其余 2 例失访,见表 1。

3 讨论

INO 的病因复杂多样,常见原因为脑血管疾病和多发性硬化(multiple sclerosis,MS)。KEANE^[5]总结了 410 例 INO 患者,约 38%系脑梗死所致,单侧受累多见;而脱髓鞘疾病约占 34%,双侧多见。年轻患者 INO 的主要原因为 MS,而老年患者 INO 的常见原因为脑血管疾病,其他原因如创伤、感染或肿瘤等可见于任何年龄的 INO 患者^[5]。KIM^[6]总结了 30 例以 INO 为主要表现的脑梗死患者,同期仅发现 4 例因 MS 所致的 INO 患者。本研究 9 例 INO 患者中亦单侧多见(66.7%),年龄大于 60 岁有 4 例,符合该病老年人常见且为单侧受累的特点。值得一提的是,本研究患者以中青年为主,占 55.6%,与 MS 的鉴别点在于:每例患者至少合并 1 个血管危险因素,急性起病,MRI 示颅内新发单侧病灶;其次影像均合并多发腔隙性脑梗死(包括新旧病灶),并未发现典型的 MS 脱髓鞘病灶。以上提示针对中青年复视患者,表现为 INO 应注意同 MS 鉴别,临床起病及影像特点是关键。

本研究患者均出现 INO 的典型表现,INO 是 MLF 损伤所致,出现此类表现是基于 MLF 为眼球水平性同向运动的重要联络通路。正常情况下,眼球水平性同向运动的产生通过如下环节:脑桥旁正中网状结构(paramedian pontine reticular formation,PPRF)接受来自对侧额叶眼区发出的神经冲动后一方面通过激活附近同侧的外展神经核运动神经元,发出外展神经支配同侧眼球外直肌;另一方面通过兴奋外展神经核中间神经元(即脑桥侧视中枢),发出神经纤维交叉至对侧,并沿 MLF 上升激活对侧动眼神经内直肌核支配对侧内直肌,从而实现眼球同向水平运动。由此可见,若一侧 MLF 受累,不能激活同侧的动眼神经内直肌核,故病灶同侧眼球向侧方注视时眼球内收障碍^[7]。本研究中有 2 例患者双眼内收受限,考虑为双侧 MLF 受累所致。因双侧 MLF 位置接近,同一病变也可使双侧 MLF 受损,故双眼均不能内收。

目前关于对侧眼球外展时出现眼震的机制不明。曾有研究提出代偿机制,即眼震表示大脑试图适应性矫正由于对侧眼球内直肌无力所致的视辨距不足。Hering 均等神经支配定律能较好地解释此机制^[8]:MLF 病变同侧内直肌接受的更多的神经冲动通常伴随对侧外直肌接受同样的神经冲动,由此导致外展眼可见眼震,内收眼因无力产生不被临床检查观察到的亚临床眼震。此外也有研究称其为分离的凝视诱发眼震,因 MLF 的损伤涉及小脑绒球接受或发出的神经纤维束而产生,内收眼因内直肌无力无法产生眼震,故仅见于外展眼^[9]。

经典 INO 表现还包括眼球水平运动时一侧眼球不能内收,但视近物时双眼仍能会聚。此现象称为会聚分离,其强烈提示 INO,且有助于同其他引起眼肌麻痹的疾病如重症肌无力、动眼神经麻痹等鉴别^[1]。以前的观点认为当 MLF 病变位于眼动神经核水平以下,会聚运动保留;若病变位于眼动神经核水平,会聚运动消失。然而随后的动物实验模型和影像学研究提示此观点并不可靠^[8],INO 是否保留会聚运动仅反映了观察近距离目标的适应能力的不同。本研究有 4 例(44.4%)患者会聚运动消失,推测原因为患者合并颅内多发腔隙性脑梗死且伴血管狭窄,若同时影响会聚运动传导通路中任何环节亦可导致会聚运动消失。

INO 典型影像学表现为脑干中线附近,中脑导水管腹侧或脑桥、延髓背侧长 T1、长 T2、DWI 异常高信号影。本研究所有患者头颅 MRI 的 DWI 均证实新发病灶。有研究显示 MRI 仅能检出 52%因脑缺血导致的 INO^[10]。本研究提示 3 例患者 DWI 虽然显示病变而在 T2 像未见明显异常,其中 2 例患者 MRI 报告并未提示病变,但经医生仔细阅读片后发现 DWI 脑干背侧中线附近新发小点状病变。由此推测临床工作中一部分病例可能因为疏忽而漏诊。以此提醒临床医生应综合 MRI 的各个序列并结合病例仔细阅读片,

必要时复查 MRI 提高病变的检出率。此外,MS 病灶有特征性白质病变的分布区域,以此也可以区别于血管性病变所致。特别是无明显血管病危险因素的患者,必要时完善颅脑增强扫描加以区别。

CAPLAN^[11]报道的脑干梗死导致 INO 主要由小动脉深穿支梗死引起。本研究结果发现,大多数患者影像显示后循环血管动脉粥样硬化性狭窄或闭塞,提示发病机制可能与其相关。因 MLF 位于脑桥旁正中动脉深穿支的边缘区,动脉狭窄导致远端低灌注可造成 MLF 的孤立性损伤^[12]。本研究 7 例(66.7%)患者为孤立性 MLF 病变,故推测该病既可以由小动脉深穿支病变引起,亦可由大动脉粥样硬化性狭窄引起。这与 KIM^[6]研究结果一致。

本研究患者 7 例均在发病 3 个月内眼部症状消失,其中 6 例(85.7%)在住院期间症状消失,EGG-ENBERGER 等^[10]研究结果显示 78.8% 的患者复视症状消失,平均消失时间为 2.25 个月。国内多项个案报道均提示脑干小灶引起的孤立性 MLF 损伤导致的脑梗死预后良好^[13-15]。本研究结果与其一致,病变局限,临床预后良好。本研究总结了脑梗死致 INO 的临床及影像特点,一方面旨在引起临床医生对此类疾病的关注;另一方面旨在提示针对中青年复视首发症状患者鉴别诊断的重要性,其关系到临床治疗及患者预后。

参考文献

- [1] VIRGO J D, PLANT G T. Internuclear ophthalmoplegia [J]. *Pract Neurol*, 2017, 17(2): 149-153.
- [2] BASSETTI C, BOGOUSSLAWSKY J, BARTH A, et al. Isolated infarcts of the pons [J]. *Neurology*, 1996, 46(1): 165-175.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [4] 吴江. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 9-10.
- [5] KEANE J R. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(5): 714-717.
- [6] KIM J S. Internuclear ophthalmoplegia as an isolated or predominant symptom of brainstem infarction [J]. *Neurology*, 2004, 62(9): 1491-1496.
- [7] BAE Y J, KIM J H, CHOI B S, et al. Brainstem pathways for horizontal eye movement: pathologic correlation with MR imaging [J]. *Radiographics*, 2013, 33(1): 47-59.
- [8] PIERROT-DESEILLIGNY C. Nuclear, internuclear, and supranuclear ocular motor disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2011, 102(3): 319-331.
- [9] BÜTTNER-ENNEVER J A, HORN A K. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 781: 532-540.
- [10] EGGENBERGER E, GOLNIK K, LEE A, et al. Prognosis of ischemic internuclear ophthalmoplegia [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(9): 1676-1678.
- [11] CAPLAN L R. Vertebrobasilar ischemia and hemorrhage: clinical findings, diagnosis, and management of posterior circulation disease [M]. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2015: 381-443.
- [12] AWERBUCH G, BROWN M, LEVIN J R. Magnetic resonance imaging correlates of internuclear ophthalmoplegia [J]. *Int J Neurosci*, 1990, 52(1/2): 39-43.
- [13] 孙慧, 迟松, 贾庆霞, 等. 孤立性核间性眼外肌麻痹起病的脑梗死 1 例 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(11): 1208.
- [14] 王志军, 杨金娥. 中脑导水管旁梗死致典型的前核间性眼肌麻痹 1 例报告 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(4): 301.
- [15] 刘健, 李翔宇, 王金秋, 等. 桥脑梗死致孤立性单侧核间性眼肌麻痹 1 例报告 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(8): 748.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-03-10)

(上接第 2176 页)

- [13] MEREDITH K L, HOFFE S E, SHIBATA D. The multidisciplinary management of rectal cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2009, 89(1): 177-215.
- [14] PARK J H, YOON S M, YU C S, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3703-3712.
- [15] JAYASINGHE C, SIMIANTONAKI N, KIRKPATRICK

C J. Histopathological features predict metastatic potential in locally advanced colon carcinomas [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15, 14.

- [16] TURAL D, SELCUKBIRICIK F, YILDIZ Ö, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(5): 889-896.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-18)