

血“战”到底

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003084

中国西部地区脱髓鞘性视神经炎患者 AQP4-IgG 表达 及其临床特征关系分析

王晓蕾, 王 贞, 李小梅, 龚春蓓, 刘 勇, 屈 娅

(陆军军医大学第一附属医院眼科、视觉损伤与再生修复重庆市重点实验室, 重庆 400038)

【摘要】目的: 比较 142 例脱髓鞘性视神经炎 (demyelinated optic neuritis, DON) 患者血清或脑脊液中 AQP4-IgG 表达与其临床特征的关系。**方法:** 回顾性收集 2016 年 1 月至 2020 年 10 月于陆军军医大学第一附属医院眼科收治的 142 例 DON 患者 AQP4-IgG 检验结果, 对 AQP4-IgG 阳性及阴性患者的临床资料进行分析。**结果:** ① 检测到 AQP4-IgG 阳性者 48 例 (33.8%), 女性与男性比为 5.9:1, 双眼同时发病者 31 例 (64.6%), 发病时 LogMAR 视力为 0.48 ± 0.64 , 随访结束时 LogMAR 视力为 0.55 ± 0.65 。② 检测到 AQP4-IgG 阴性者 94 例 (66.2%), 女性与男性比为 1.7:1, 双眼同时发病者 53 例 (56.4%), 发病时 LogMAR 视力为 0.54 ± 0.61 , 随访结束时 LogMAR 视力为 0.39 ± 0.49 。③ AQP4-IgG 阳性女性患者比例明显高于 AQP4-IgG 阴性患者 ($\chi^2 = 7.827, P < 0.01$); 二者双眼患病率不具有统计学差异 ($\chi^2 = 0.884, P > 0.05$); 二者在发病时 LogMAR 视力并无统计学差异 ($t = -0.721, P > 0.05$), 但 AQP4-IgG 阳性患者视力预后更差 ($t = 2.058, P < 0.05$)。AQP4-IgG 阳性患者血沉升高 ($\chi^2 = 5.403, P < 0.05$), 以及合并自身抗体结果阳性的比例比 AQP4-IgG 阴性患者更高 ($\chi^2 = 5.231, P < 0.05$), 二者均具有统计学差异。**结论:** AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者女性发病率更高, 视力预后更差, 且可能合并自身抗体结果异常或者自身免疫性疾病。根据 AQP4-IgG 检测结果, 准确地进行临床分型对治疗方案选择及预后分析具有重要指导意义。

【关键词】 脱髓鞘性视神经炎; 水通道蛋白抗体; 视神经脊髓炎谱系疾病; 基于细胞底物检测法; 自身免疫性疾病

【中图分类号】R774.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-02-20

Analysis of the relationship between AQP4-IgG expression and clinical characteristics in patients with demyelinated optic neuritis in western China

Wang Xiaolei, Wang Zhen, Li Xiaomei, Gong Chunbei, Liu Yong, Qu Ya

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University;

Key Lab of Visual Damage and Regeneration & Restoration of Chongqing)

【Abstract】 **Objective:** To compare the relationship between AQP4-IgG expression and its clinical characteristics in the serum or cerebrospinal fluid of 142 patients with demyelinated optic neuritis (DON). **Methods:** We retrospectively collected and analyzed the clinical data and AQP4-IgG results of 142 DON patients admitted to the Department of Ophthalmology of The First Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2016 to October 2020. **Results:** ① AQP4-IgG positive was detected in 48 cases (33.8%), the female to male ratio was 5.9:1, and 31 cases (64.6%) involved both eyes. The LogMAR visual acuity at the first visit was 0.48 ± 0.64 , and was 0.55 ± 0.65 at the last visit. ② AQP4-IgG negative was detected in 94 cases (66.2%), the female to male ratio was 1.7:1, and 53 cases (56.4%) involved both eyes. The LogMAR visual acuity at the first visit was 0.54 ± 0.61 , and was 0.39 ± 0.49 at the last visit. ③ The proportion of AQP4-IgG-positive female patients was significantly higher than that of AQP4-IgG-negative patients ($\chi^2 = 7.827, P < 0.01$); there was no statistical difference in the prevalence of both eyes ($\chi^2 = 0.884, P > 0.05$); there was no significant difference in LogMAR visual acuity at the time of onset ($t = -0.721, P > 0.05$), but AQP4-IgG positive patients had worse visual prognosis ($t = 2.058, P < 0.05$). AQP4-IgG positive patients had higher erythrocyte sedimentation rate ($\chi^2 = 5.403, P < 0.05$) and a higher proportion of combined autoantibody results than AQP4-IgG negative patients ($\chi^2 = 5.231, P < 0.05$), both of which had significant differences. **Conclusion:** AQP4-IgG

作者介绍: 王晓蕾, Email: 1921001@qq.com,

研究方向: 视神经相关疾病。

通信作者: 屈 娅, Email: quya417@163.com。

基金项目: 军队医学科技青年培育计划拔尖资助项目 (编号:

20QNPY027); 陆军军医大学第一附属医院课题资助项目
(编号: SWHLJS-202006)。优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220831.1155.028.html>

(2022-08-31)

there was no statistical difference in the prevalence of both eyes ($\chi^2 = 0.884, P > 0.05$); there was no significant difference in LogMAR visual acuity at the time of onset ($t = -0.721, P > 0.05$), but AQP4-IgG positive patients had worse visual prognosis ($t = 2.058, P < 0.05$). AQP4-IgG positive patients had higher erythrocyte sedimentation rate ($\chi^2 = 5.403, P < 0.05$) and a higher proportion of combined autoantibody results than AQP4-IgG negative patients ($\chi^2 = 5.231, P < 0.05$), both of which had significant differences. **Conclusion:** AQP4-IgG

IgG-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorders have a higher incidence of female morbidity, with worse visual prognosis, and may be combined with abnormal autoantibody results or autoimmune diseases. Accurate clinical classification based on AQP4-IgG detection is important for the treatment and prognosis.

【Key words】demyelinated optic neuritis; AQP4-IgG; neuromyelitis optica spectrum disorder; cell-based assay; autoimmune disease

脱髓鞘性视神经炎(demyelinated optic neuritis, DON)是主要累及视神经的中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,以急性或者亚急性视力下降为主要特征,是青壮年视力丧失的主要因素之一。典型的DON包括特发性DON、多发性硬化相关性视神经炎、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)相关性视神经炎等,各亚型具有一定的种族特异性。其中,NMOSD在亚洲人群中高发,以复发性视神经炎及长节段横贯性脊髓炎为特征,累及脊髓者可造成瘫痪等严重神经功能障碍,治疗上除了激素冲击治疗外还需要合并免疫抑制剂预防复发,严重者需行血浆置换或合并单抗类药物治疗,具有易复发、致盲、致残率更高的特点,有别于其他类型DON^[1]。2006年,水通道蛋白(aquaporin-4, AQP4)抗体被纳入NMOSD重要诊断标准之一^[2];2015年,国际NMO专家组制定了新的诊断标准,即AQP4-IgG抗体阳性合并一个核心临床特征即可诊断NMOSD,AQP4-IgG阴性则需要更多核心临床特征并符合MRI相关要求才能诊断^[3]。因此,AQP4-IgG结果对于及时诊断NMOSD、进一步指导临床治疗及判断预后具有重要临床意义。

目前,NMOSD在全球均有发病,但是各国报道的人口学特征差异较大,中国西部地区的流行病学特征尚没有确切报道^[3]。本研究通过收集陆军军医大学第一附属医院收治的DON患者血清或脑脊液中AQP4-IgG检测结果,进一步分析总结西部地区DON及其中NMOSD患者的AQP4-IgG表达及临床特征,为该地区神经眼科学发展提供资料及依据。

1 资料与方法

1.1 患者选择

2016年1月至2020年10月于陆军军医大学第一附属医院眼科确诊的DON患者142例(共228只眼)纳入研究。本研究为回顾性病例系列研究,经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批准号:KY2021048),并取得患者的知情同意。纳入眼不分左右眼独立进行临床资料收集。纳

入标准:①符合我国《视神经炎诊断和治疗专家共识(2014)》中视神经炎诊断标准:检查项目包括最佳矫正视力、眼底检查、眼底荧光造影(FFA)、视野、视觉电生理检测等;②均进行血清或脑脊液AQP4-IgG检测;③排除颅内压升高、颅内感染等中枢神经系统疾病。排除标准:①感染性视神经炎或自身免疫性视神经疾病;②血清AQP4-IgG未检测;③随访过程不配合、资料不完整者。

1.2 AQP4-IgG及自身抗体检测

血清或者脑脊液AQP4-IgG检测采用细胞间接免疫荧光法(CBA法),滴度1:10为阳性。其他实验室检查包括自身抗体谱、红细胞沉降率等检验项目。根据是否合并腰痛或者手脚麻木等神经系统症状同时行颅脑MRI检查和(或)脊髓MRI检查。

1.3 统计学处理

采用统计学软件SPSS 22.0进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用t检验;计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 DON患者流行病学及临床特征

142例DON患者共累及228只眼,流行病学及临床特征见表1。随访时间2~210周,平均随访时间44周。发病年龄5~76岁,平均发病年龄(37.7 ± 13.4)岁,中位数38岁。其中男性42例(29.6%),女性100例(70.4%),女性与男性比为2.4:1。DON累及双眼者84例(59.2%),累及单眼者58例(40.8%)。首次发病最佳矫正视力≤0.1者168只眼(73.7%),0.1~0.5者35只眼(15.3%),≥0.5者25只眼(11.0%),LogMAR视力为 0.52 ± 0.62 。末次随访时,视力提高者159只眼(69.7%),其中末次随访最佳矫正视力≤0.1者98只眼(43.0%),0.1~0.5者43只眼(18.8%),≥0.5者87只眼(38.2%),LogMAR视力为 0.45 ± 0.55 。发病时伴有眼球转动痛30只眼(13.2%),视盘水肿49只眼(21.5%),合并腰痛手脚麻木等神经症状者10例(7.0%)(表1)。

每例患者均进行自身抗体检查,同时合并自身抗体结果阳性29例(20.4%),血沉升高者17例(12.0%)。阳性率最高的异常自身抗体分别为:抗干燥综合征抗原A(Sjögren's syndrome antigen A, SSA)抗体13例(9.2%)、抗ENA抗体12

表 1 142 例 DON 患者 AQP4 表达及流行病学特征 (n, %; $x \pm s$)

指标	所有 DON 患者	AQP4-IgG 阳性者	AQP4-IgG 阴性者	χ^2/t 值	P 值
基本信息					
例数	142	48(33.8)	94(66.2)		
受累眼数	228	79(34.6)	149(65.4)		
年龄/岁	37.7 ± 13.4	38.2 ± 13.7	37.4 ± 13.4		
年龄中位数/岁	38	40	38		
性别				7.827	0.005
女性	100(70.4)	41(85.4)	59(62.8)		
男性	42(29.6)	7(14.6)	35(37.2)		
女男比例	2.4:1	5.9:1	1.7:1		
受累眼别				0.884	0.347
累及双眼者	84(59.2)	31(64.6)	53(56.4)		
累及单眼者	58(40.8)	17(35.4)	41(43.6)		
发病视力特点					
BCVA<0.1	168(73.7)	63(79.7)	105(70.5)		
0.1<BCVA<0.5	35(15.3)	12(15.2)	23(15.4)		
BCVA≥0.5	25(11.0)	4(5.1)	21(14.1)		
LogMAR 视力	0.52 ± 0.62	0.48 ± 0.64	0.54 ± 0.61	-0.721	0.472
视力预后					
BCVA<0.1	98(43.0)	45(57.0)	53(35.6)		
0.1<BCVA<0.5	43(18.8)	13(16.4)	30(20.1)		
BCVA≥0.5	87(38.2)	21(26.6)	66(44.3)		
LogMAR 视力	0.45 ± 0.55	0.55 ± 0.65	0.39 ± 0.49	2.058	0.041
合并临床特征					
眼球转动痛	30(13.2)	16(20.3)	14(9.4)	5.326	0.021
视盘水肿	49(21.5)	19(24.1)	30(20.1)	0.469	0.493
伴有神经症状	10(7.0)	5(10.4)	5(5.3)	0.495	0.482
MRI 异常	29/92(31.5)	14/30(46.7)	15/62(24.2)	4.730	0.030
自身抗体结果分析					
总阳性数	29(20.4)	15(31.3)	14(14.9)	5.231	0.022
抗干燥综合征抗原 A 抗体	13(9.2)	8(16.7)	5(5.3)		
抗 ENA 抗体	12(8.5)	9(18.8)	3(3.2)		
抗 Ro52 抗体	12(8.5)	9(18.8)	3(3.2)		
抗核抗体	11(7.7)	7(14.6)	4(4.3)		
抗干燥综合征抗原 B 抗体	6(4.2)	3(6.3)	3(3.2)		
血沉升高者	17(12.0)	10(20.8)	7(7.4)	5.403	0.020
合并自身免疫性疾病					
甲状腺功能异常	4(2.8)	2(4.2)	2(2.1)		
干燥综合征者	2(1.4)	0(0.0)	2(2.1)		
癫痫或精神症状	3(2.1)	1(2.1)	2(2.1)		

例 (8.5%)、抗 Ro52 抗体 12 例 (8.5%)、抗核抗体 11 例 (7.7%)、抗干燥综合征抗原 B (Sjögren's syndrome antigen B, SSB) 抗体 6 例 (4.2%)。142 例中 92 例行眼眶或者颅脑 MRI 检查, 其中异常者 29 例 (31.5%)。同时合并甲状腺功能异常者 4 例, 干燥综合征者 2 例, 癫痫或精神症状 3 例。

2.2 AQP4-IgG 阳性患者流行病学及临床特征

所有 142 例患者中 AQP4-IgG 阳性者 48 例 (48/142,

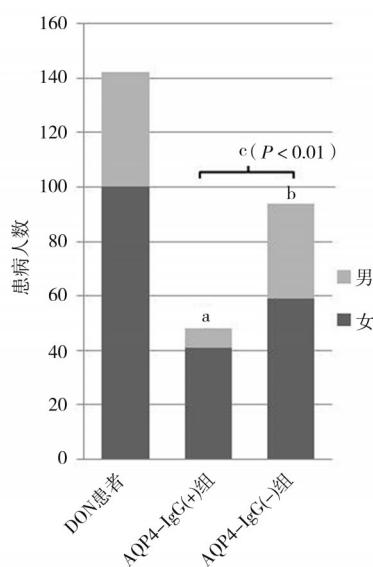
33.8%), 共累及 79 只眼 (79/228, 34.6%), 抗体滴度范围 1:10~1:3 200, 中位数为 1:100。AQP4-IgG 阳性患者发病年龄 5~73 岁, 平均发病年龄 (38.2 ± 13.7) 岁, 中位年龄 40 岁。其中男性 7 例 (14.6%), 女性 41 例 (85.4%), 女性与男性比为 5.9:1。发病时最佳矫正视力 ≤ 0.1 者 63 只眼 (79.7%), 0.1~0.5 者 12 只眼 (15.2%), ≥ 0.5 者 4 只眼 (5.1%), LogMAR 视力为 0.48 ± 0.64 。末次随访时, 最佳矫正视力 ≤ 0.1 者 45 只眼

(57.0%), 0.1~0.5 者 13 只眼(16.4%), ≥0.5 者 21 只眼(26.6%), LogMAR 视力为 0.55 ± 0.65 。首次发病时双眼同时累及者 31 例(64.6%), 单眼发病 17 例(35.4%)。发病时伴有眼球转动痛 16 只眼(20.3%), 视盘水肿 19 只眼(24.1%), 合并腰痛手脚麻木等神经症状者 5 例(10.4%)(表 1)。

48 例 AQP4-IgG 阳性患者中, 血沉升高者 10 例(20.8%), 合并自身抗体结果阳性 15 例(31.3%)。其中阳性率最高的异常自身抗体分别: 抗 ENA 抗体 9 例(18.8%)、抗 Ro52 抗体 9 例(18.8%)、抗 SSA 抗体 8 例(16.7%)、抗核抗体 7 例(14.6%)、抗 SSB 抗体 3 例(6.3%)。其中 30 例行眼眶或者颅脑 MRI 检查, 异常者 14 例(46.7%), 同时合并甲状腺功能异常者 2 例, 癫痫或精神症状 1 例。

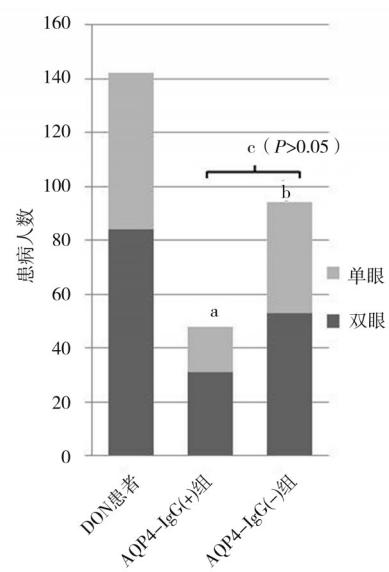
2.3 AQP4-IgG 表达与临床特征的关系

AQP4-IgG 阳性患者女性比例明显高于 AQP4-IgG 阴性患者女性比例, 差异具有统计学意义($\chi^2=7.827, P<0.01$), 提示女性为 NMOSD 高发人群(图 1)。二者在双眼患病率上, AQP4-IgG 阳性患者比例更高, 但二者不具有统计学差异($\chi^2=0.884, P>0.05$)(图 2)。



注:a, 女性及男性患病比例 5.9:1;b:女性及男性患病比例 1.7:1;c:2 组女性患病率比较, $P < 0.01$

图 1 DON 及各组患者男女患病病例数比较



注:a, 双眼患病比例 64.6%; b: 双眼患病比例 56.4%; c: 2 组双眼患病率比较, $P > 0.05$

图 2 DON 及各组患者累及单眼及双眼的患病病例数比较

虽然 AQP4-IgG 阳性患者首次发病时最佳矫正视力在低视力区域($BCVA \leq 0.1$)比例更高, 但 LogMAR 视力与 AQP4-IgG 阴性者并无明显统计学差异($t=-0.721, P>0.05$) (图 3)。二者在视力预后上具有统计学差异($t=2.058, P<0.05$), 提示 AQP4-IgG 阳性患者视力预后更差(图 4)。

合并的临床表现上, AQP4-IgG 阳性患者在各项神经系统表现上均比 AQP4-IgG 阴性患者比例更高, 但仅眼球转动痛与 AQP4-IgG 阴性患者区别明显($\chi^2=5.326, P<0.05$), 视盘水肿、腰痛手脚麻木等神经症状差异并没有统计学意义。本研究由于各种原因部分患者未行眼眶或者颅脑 MRI 检查, 但 AQP4-IgG 阳性患者 MRI 检查异常比例明显高于 AQP4-IgG 阴性患者($\chi^2=4.730, P<0.05$)。

AQP4-IgG 阳性患者血沉升高比例更高($\chi^2=5.403, P<0.05$), 以及同时合并自身抗体结果阳性的比例比 AQP4-IgG 阴性患者更高, 二者均具有统计学差异($\chi^2=5.231, P<0.05$), 提示 NMOSD 患者更容易合并自身免疫系统异常。本研究中已经合并且确诊自身免疫性疾病的患者并没有明显差异, 可能与确诊自身免疫性疾病患者例数较少相关。

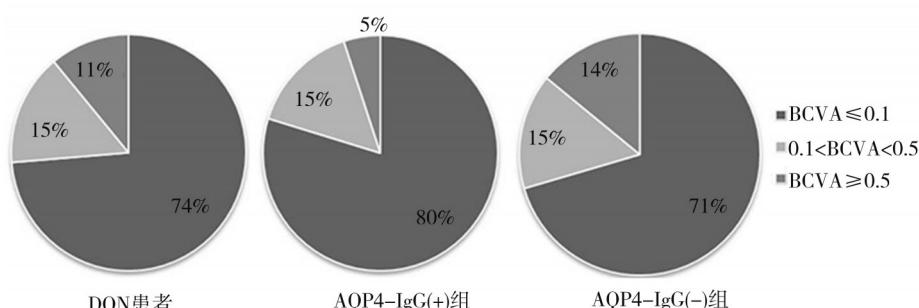


图 3 DON 及各组患者发病时最佳矫正视力对比

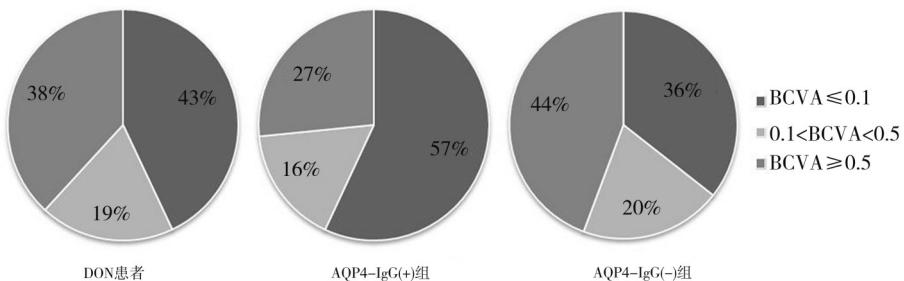


图 4 DON 及各组患者末次随访时最佳矫正视力对比

3 讨 论

NMOSD 是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病,典型的临床表现为短时间内发生截瘫、感觉异常、大小便障碍和双侧同时或者相继出现视力下降。如果炎症只累及视神经,患者常首诊于眼科,如果累及脊髓则需要联合神经内科进一步治疗^[4]。NMOSD 的靶抗原是 AQP4, 分布在视神经、脊髓、血脑屏障的星形胶质细胞轴突上, AQP4-IgG 可增加血脑屏障通透性, 破坏血脑屏障完整性, 诱导免疫球蛋白在血管周围沉积, 粒细胞和巨噬细胞聚集并出现炎性浸润, 导致视神经及脊髓的脱髓鞘等改变, 对 NMOSD 高度特异^[5-6]。因此, AQP4-IgG 是诊断该病的特异性自身抗体, 研究发现 NMOSD 患者中 AQP4-IgG 阳性率可高达 84.6%, 该抗体阳性提示 NMOSD 复发可能性更大^[7]。

NMOSD 在全球均有发病, 目前尚无确切的全球流行病学数据, 不同种族和地区间 NMOSD 的发病率存在差异^[8]。亚裔人口被普遍认为是 NMOSD 的高发人群, 2017 年澳大利亚和新西兰的流行病学调查对比了亚裔人口和非亚裔人口的患病率, 分别为 1.57/10 万和 0.57/10 万^[9], 马来西亚籍华裔 NMOSD 的患病率约为 3.31/10 万, 比马来西亚人 0.43/10 万的患病率更高^[10]。日本 NMOSD 原始患病率为 4.1/10 万, 平均发病年龄为 45.2 岁, 女性(86%)明显多于男性^[11]。国外女性患病率为男性的 3~10 倍^[3], 在抗体阴性患者中, 女性和男性比例基本相当(1.1:1~1.9:1), 而在 AQP4-IgG 阳性患者中, 中年女性所占比例更高(>10:1)^[12-14]。国内曾报道 128 例 ON 患者中 66.4% 为女性, 发病中位年龄为 36.8 岁, 血清 AQP4-Ab 阳性率为 35.2%^[14]。本研究中全部 DON 患者中女性与

男性比例为 2.4:1, 而 AQP4-IgG 阳性患者中女性与男性比例为 5.9:1, 女性发病率明显高于男性。各国和地区 NMOSD 的发病年龄均在 40 岁左右, 与本研究结果基本符合^[3,12,15-17]。

女性同时也是自身免疫性疾病的高发人群^[18], NMOSD 与自身免疫性疾病及相关自身抗体可以共同存在, AQP4-IgG 血清学阳性组患者的异常自身免疫抗体水平高于 AQP4-IgG 阴性组患者^[14]。可有近 50% 的 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者合并其他自身免疫抗体阳性^[12,19]。本研究中所有 DON 合并自身抗体结果阳率为 20.4%, AQP4-IgG 阳性患者中自身免疫异常的比例为 31.3%, 明显高于 AQP4-IgG 阴性患者自身免疫异常者比例。抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体与干燥综合征密切相关, 其中, 抗 SSA 抗体被认为可能与 NMOSD 的疾病活动度和严重残疾有关, 有和没有抗 SSA 抗体的患者 AQP4-IgG 阳性率有明显差异^[20]。本研究中抗 SSA 抗体阳性率在所有 DON 患者中的比例为 9.2%, 在 AQP4 阳性患者中比例为 16.7%, 明显高于其他抗体阳性率。抗 SSB 抗体对干燥综合征诊断具有更高的疾病特异性^[21]。本研究在所有 DON 患者及 AQP4-IgG 阳性患者中的比例分别是 4.2% 和 6.3%, 其中 2 例已经确诊为干燥综合征者。

既往研究发现 NMOSD 合并抗核抗体极为常见, 它与系统性红斑狼疮等疾病密切相关^[22], 国内一项研究统计出的比例高达 50%^[19]。本研究在所有 DON 患者及 AQP4-IgG 阳性患者中的比例分别是 7.7% 和 14.6%。系统性红斑狼疮、干燥综合征、甲状腺功能减退等是 NMOSD 患者常伴有的自身免疫性疾病^[23], 这与 DON 疾病上述相关自身抗体高表达一致。在 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者中, 干燥综合征的潜在患病率可高达 10%~20%^[24]。本研究 DON 患者合并自身免疫性疾病比例者并不高, 主要

为自身免疫性甲状腺炎及干燥综合征,可能需要定期及更长时间的随访及观察。因此,对提示NMOSD 的神经系统症状的自身免疫性疾病患者进行 AQP4-IgG 检测可以早期诊断和治疗,从而减少残疾和改善预后。

DON 患者以不同程度的视力下降为主要特征,在急性视神经炎发作期间,患眼视力≤0.1 在 AQP4-IgG 阳性者中更为常见,AQP4-IgG 阳性患者发病时双侧患病更为常见,如果合并脊髓炎发作被确定为预后较差的可能预测因素^[12]。AQP4-IgG 与患者视力预后密切相关。有报道发现,AQP4-IgG 阴性组 56.4% 的眼视力结果更好(≥0.5),这与 AQP4-IgG 阳性组(24.3%)的结果明显不同^[14]。本研究中虽然 AQP4-IgG 阳性患者首次发病时最佳矫正视力≤0.1 者比例更高,但与 AQP4-IgG 阴性者并无明显统计学差异,但二者在视力预后上提示 AQP4-IgG 阳性患者视力预后更差($P<0.05$),与既往报道的研究结果符合。

在 AQP4-IgG 阳性患者双眼视神经炎患病率方面,台湾地区曾报道为 18.2%^[25],国内曾报道为 51.1%^[26]。解放军总医院经过 5 年随访研究发现 AQP4-IgG 阳性患者的双眼受累率为 42.5%^[14],有意思的是该中心另外一项研究发现双眼视神经炎患病人群中 22% 的患者最后被确诊为 NMOSD^[27]。本研究中,AQP4-IgG 阴性与阳性患者双眼视神经炎患病率虽然不具有统计学差异,但 AQP4-IgG 阳性患者比例稍高于前者,AQP4-IgG 阳性患者的双眼患病比例稍高于国内其他研究。

需要注意的是,AQP4-IgG 检测的敏感性不是 100%。AQP4 主要表达在中枢神经系统细胞膜,尤其是在有丰富脑脊液的脑室和蛛网膜下腔周围的脑实质中,因此脑脊液中 AQP4-IgG 的检测可能得到更高的阳性率^[2,28]。2004 年,研究者首次在患者血清中分离出 AQP4-IgG,该抗体具有高度特异性的诊断标志物,特异度高达 90%,敏感度约 70%^[29]。国内外指南推荐使用基于细胞底物的检测法(cell-based assays, CBA)或流式细胞技术(fluorescence-activated cell sorting, FACS)进行检测,对标本来源无特殊要求。CBA 与 FACS 的互补使用将有利于 NMOSD 患者的诊断,因为前者便于广泛开展,后者在低滴度的血清中更敏感^[30]。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)较为敏

感,但特异度有所降低,不推荐作为确立诊断的检测方法。本研究中的 DON 患者均首诊于眼科,6 例患者行脑脊液检查,其余采用血清学 CBA 方法检测,不排除少数结果假阴性的可能。对于这一类 AQP4-IgG 阴性的 DON 患者还建议进行髓鞘少突胶质细胞糖蛋白等抗体检测,是否确诊 NMOSD 需要更加严格的诊断标准^[1]。

NMOSD 是一种好发于中年女性、容易累及双眼、复发率高且预后差的中枢神经系统脱髓鞘性疾病,发病率和患病率均具有种族差异,其中大部分患者 AQP4-IgG 阳性,并可能存在自身抗体结果异常或者合并自身免疫性疾病。AQP4-IgG 作为 NMOSD 重要诊断标准之一已经写入最新版的《中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021 年)》^[31]以及《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)》^[4]中,同时也指出 AQP4-IgG 阴性需要更严格的诊断标准。因此,随着 DON 临床诊断标志物、疾病分型及不同亚型研究的深入,根据 AQP4-IgG 检测结果及临床表现准确地进行临床分型对治疗方案选择及预后分析具有重要指导意义。

参 考 文 献

- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2):177-189.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66 (10) : 1485-1489.
- 魏世辉,杨沫,吴卫平.视神经脊髓炎谱系疾病的流行病学研究[J].中华眼科杂志,2019,55(3):234-240.
- Wei SH, Yang M, Wu WP. Epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(3):234-240.
- 黄德晖,吴卫平,胡学强.中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,28(6):155-166.
- Huang DH, Wu WP, Hu XQ. Chinese guideline for diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (2021 edition)[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(6):155-166.
- Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(4):1245-1250.
- Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity[J]. Neurology, 2012, 78(15):1179-1185.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evalua-

- tion of 871 attacks and 1,153 treatment courses[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2):206–216.
- [8] Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(7):845–853.
- [9] Bukhari W, Prain KM, Waters P, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8):632–638.
- [10] Hor JY, Lim TT, Chia YK, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 19:20–24.
- [11] Houzen H, Kondo K, Niino M, et al. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan[J]. *Neurology*, 2017, 89:1995–2001.
- [12] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:14.
- [13] Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(8):1092–1103.
- [14] Zhou HF, Zhao S, Yin DF, et al. Optic neuritis: a 5-year follow-up study of Chinese patients based on aquaporin-4 antibody status and ages[J]. *J Neurol*, 2016, 263(7):1382–1389.
- [15] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(9):1176–1180.
- [16] Rivera VM, Hamuy F, Rivas V, et al. Status of the neuromyelitis optica spectrum disorder in Latin America[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 53:103083.
- [17] Musubire AK, Derdelinckx J, Reynders T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in Africa: a systematic review[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6):e1089.
- [18] Ceribelli A, de Santis M, Selmi C. Sex and autoimmune disease: four mechanisms pointing at women[J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2019, 30(3):162–166.
- [19] Wu L, Huang DH, Yang Y, et al. Combined screening for serum anti-nuclear and anti-aquaporin-4 antibodies improves diagnostic accuracy for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis[J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(1/2):103–108.
- [20] Lin L, Hang H, Zhang J, et al. Clinical significance of anti-SSA/Ro antibody in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 58:103494.
- [21] Ferro F, Vagelli R, Bruni C, et al. One year in review 2016: Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):161–171.
- [22] Fan R, Zhang Y, Xu Y, et al. Serum antinuclear antibodies associate with worse prognosis in AQP4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Brain Behav*, 2021, 11:e01865.
- [23] Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a literature review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 27:350–363.
- [24] Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neurol*, 2021, 268(5):1938–1944.
- [25] Lin CW, Lin IH, Chen TC, et al. Clinical course and treatment response of neuromyelitis optica spectrum disease: an 8-year experience [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8(3):206–210.
- [26] Feng CY, Chen Q, Zhao GX, et al. Clinical characteristics of optic neuritis phenotypes in a 3-year follow-up Chinese cohort[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):14603.
- [27] Kang H, Liu ZH, Li HY, et al. Simultaneous bilateral optic neuritis in China: clinical, serological and prognostic characteristics[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3):e426–e434.
- [28] Verkman AS, Rossi A, Crane JM. Live-cell imaging of aquaporin-4 supramolecular assembly and diffusion[J]. *Methods Enzymol*, 2012, 504:341–354.
- [29] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis [J]. *Lancet*, 2004, 364:2106–2112.
- [30] Yang J, Kim SM, Kim YJ, et al. Accuracy of the fluorescence-activated cell sorting assay for the aquaporin-4 antibody (AQP4-Ab): comparison with the commercial AQP4-Ab assay kit[J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0162900.
- [31] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组, 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心. 中国脱髓鞘视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年)[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(3):171–186.
- Neuro-ophthalmology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University/World Health Organization Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of demyelinating optic neuritis in China (2021)[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2021, 57(3):171–186.

(责任编辑:唐秋姗)