·专题综述·

NMO-IgG检测及其临床意义

黄德晖　吴卫平

【摘要】 视神经脊髓炎是主要累及视神经和脊髓的自身免疫性炎性脱髓鞘疾病。自2004年在视神经脊髓炎患者血清中发现特异性抗体NMO-IgG以来，相继发现其作用靶点是广泛分布于视神经、脊髓、脑室周围区域的水通道蛋白4（AQP4），故亦称之为AQP4抗体。NMO-IgG对视神经脊髓炎的诊断与鉴别诊断，以及对疾病活动性、药物疗效和预后评价均具有重要临床意义。近年基于组织、细胞和蛋白质测定的多种方法应用于血清或脑脊液NMO-IgG检测，本文拟对不同检测方法之进展和临床意义进行概述。

【关键词】 视神经脊髓炎；　水通道蛋白质4；　综述

Detection and clinical value of NMO-IgG in neuromyelitis optica

HUANG De-hui, WU Wei-ping

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: HUANG De-hui (Email: huangdehui@gmail.com)

【Abstract】 Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of autoimmune etiology which predominantly affects the optic nerves and spinal cord. In 2004, a highly specific serum antibody, NMO - IgG, was found in the sera of NMO patients. Subsequently, the target antigen of NMO - IgG was identified as aquaporin 4 (AQP4), a water channel densely expressed in optic nerves, spinal cord and area around cerebral ventricles. NMO - IgG/AQP4 antibody has demonstrated extreme importance for the diagnosis and differential diagnosis, the evaluation of disease activity, therapeutic effect and prognosis of NMO. In recent years, different techniques have been used to examine NMO-IgG in serum and cerebrospinal fluid, including tissue-based, cell-based and protein-based assays. In this review, the authors give an overview of the tests currently available for the detection of NMO-IgG and their clinical significance.

【Key words】 Neuromyelitis optica;　Aquaporin 4;　Review

视神经脊髓炎（NMO）是一种主要累及视神经和脊髓的严重中枢神经系统自身免疫性炎性脱髓鞘疾病，约90%患者呈复发-缓解病程，具有高度致残性。自19世纪首次报道以来，在相当长的时间内该病都被认为是多发性硬化（MS）的特殊临床亚型。2004年，Lennon等[1]在视神经脊髓炎患者血清中发现一种高度特异性自身抗体NMO-IgG，后经研究进一步证实其作用靶点广泛分布于视神经、脊髓、脑室周围区域的水通道蛋白4（AQP4），故亦被称为AQP4抗体。NMO-IgG在视神经脊髓炎、复发性视神经炎、复发性横贯性脊髓炎等疾病中呈高表达，证实视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSDs）是一类不同于多发性硬化的自身免疫性疾病。NMO-IgG除可作为诊断视神经脊髓炎谱系疾病的支持条件外，对评价疾病活动性、药物疗效和预后等均具有重要临床意义。笔者拟就NMO-IgG检测方法及其临床意义进行概述。

一、NMO-IgG检测方法

1. 基于组织测定法　（1）间接免疫荧光法（IFA）：鼠脑组织切片间接免疫荧光法最早应用于检测NMO-IgG，主要以成年小鼠小脑和中脑冰冻组织切片为抗原，荧光标记物结合山羊抗人IgG为Ⅱ抗，根据NMO-IgG对微脉管系统、Virchow-Robin间隙和软脑（脊）膜邻近结构的结合性不同，经Hoescht染色后在荧光显微镜下对上述结构进行鉴别，其灵敏度为37.50%～95%、特异度93.33%～100%[1-2]。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.003

作者单位：100853 北京，解放军总医院神经内科

通讯作者：黄德晖（Email：huangdehui@gmail.com）

间接免疫荧光法的优势是可在临床免疫试验中广泛应用，但部分患者或正常对照者血清中可能出现其他类似NMO-IgG的结合物，故存在一定的主观性判断偏倚，因此，应用豚鼠肝脏粉末预处理患者血清以减少IgG与非神经性抗原结合从而避免假阳性结果是十分重要的[3]。此外，相对于其他方法，间接免疫荧光法诊断视神经脊髓炎的敏感性较低，可能与以小鼠或灵长类动物脑组织作为检测底物有关。而且，间接免疫荧光法仅能获得半定量检测结果，时间和人力消耗极大，不利于大样本血清标本分析。(2)传统免疫组织化学染色：传统免疫组织化学染色以非荧光染料进行标记，主要用于一些副肿瘤相关自身抗体的检测，至今仅有一项视神经脊髓炎和多发性硬化的研究采用该方法检测NMO-IgG，表明生物素-卵白素免疫组织化学染色与间接免疫荧光法具有相似的敏感性[4]。在此基础上，Höftberger等[5]采用优化免疫组织化学染色(即一种类似检测细胞表面抗原相对应抗体的方法)检测NMO-IgG，与基于细胞测定法进行对比分析，发现优化免疫组织化学染色的灵敏度约为74.80%，与内部基于细胞测定法的75.70%和商业基于细胞测定法的73.80%相似，特异度达100%。

2. 基于细胞测定法　主要以表达转染抗原细胞株如人胚肾细胞293(HEK293)或中国仓鼠卵巢细胞(CHO)为底物，若受检血清与细胞株特异性结合即表明该血清中存在针对靶抗原的特异性抗体。(1)免疫细胞化学检测：Lennon等[6]于2005年首次采用重组免疫细胞化学染色检测NMO-IgG，应用融合于人类AQP4的转基因编码绿色荧光蛋白(GFP)成功转染HEK293细胞株，证明NMO-IgG与AQP4抗体的表达位点相同。此后，众多研究均显示该项实验室检测技术具有较高的诊断敏感性和特异性；Takahashi等[7]报告的检测灵敏度为91%、特异度达100%，Liao等[8]报告的灵敏度为76.60%、特异度为97%。在此基础上，有学者将大批量的AQP4转染细胞储存于毫米大小的液氮保护瓶中[9]，在理论上避免了由于细胞长时间保存而使抗原表达率降低的弊端，对于长期观察研究十分重要。经此改良后，该方法检测灵敏度达50%～90%、特异度为95.45%～100%[2]。免疫细胞化学染色敏感性和特异性均优于传统的免疫组织化学染色，推测可能与传统免疫组织化学染色采用的鼠脑组织存在氨基酸序列差异有关。支持这一观点的研究结果显示，小鼠AQP4转染细胞与AQP4抗体的结合能力明显低于人类AQP4转染细胞[10]。另一可能原因是，AQP4在转染细胞中的表达水平高于其在组织中的表达水平。然而，免疫细胞化学染色存在一定局限性，首先AQP4与绿色荧光蛋白结合除改变蛋白质结构外，可能也妨碍AQP4正交粒子阵列异构体(OAPS)的形成，从而直接影响抗原识别能力、降低检测敏感性。Pisani等[11]对基于细胞测定法中哺乳细胞表达AQP4的有效性进行分析，结果显示，AQP4-M23在氨基末端(N末端)标记的绿色荧光蛋白可使AQP4超结构变性，继而影响其与NMO-IgG的结合和检测敏感性。此外，免疫细胞化学染色是一种半定量检测方法，存在观察者偏倚，可出现假阳性结果，但由于设有对照，其出现假阳性的可能性小于传统免疫组织化学染色方法。(2)流式细胞术：Kalluri等[12]以慢病毒为载体转染人星形细胞瘤细胞株LN18，将视神经脊髓炎患者血清按1∶100稀释后体外培养转染细胞，经流式细胞术检测显示，其与NMO-IgG结合之灵敏度约为69%。而De Vidi等[13]采用流式细胞术检测AQP4转染HEK293细胞的敏感性则低于上述结果。在一项针对视神经脊髓炎谱系疾病、多发性硬化及其他自身免疫性疾病的新的流式细胞术研究中，采用AQP4-M23与增强绿色荧光蛋白(EGFP)配对并转染HEK293细胞株，与传统免疫组织化学染色、基于细胞测定法、免疫沉淀法(IP)相比，其具有较高的检测敏感性，由于样本量较小，目前尚难以评价该方法检测的敏感性和特异性[14]。Jiao等[15]采用间接免疫荧光法对12例血清NMO-IgG呈阴性反应的复发性纵向延伸横贯性脊髓炎(rLETM)患者进行复测，6例血清NMO-IgG阳性，表明流式细胞术、免疫细胞化学染色和酶联免疫吸附试验(ELISA)均可以提高血清NMO-IgG阳性检出率，其中以流式细胞术最高，适用于大样本和定量分析，以及长期随访研究和监测治疗过程中血清NMO-IgG变化。

3. 基于蛋白测定法　(1)放射免疫沉淀法(RIPA)：Paul等[16]于2007年首次公布采用放射免疫沉淀法检测视神经脊髓炎谱系疾病患者血清NMO-IgG的研究结果，以放射性^{35}S-甲硫氨酸标记人类AQP4形成重组人AQP4，与患者血清共培养，加入蛋白A免疫磁珠，使其与IgG和AQP4形成的免疫复合物相结合，以荧光粒子计数器检测到的放射性AQP4数目即作为血清AQP4抗体的间接计数指

标。该研究为全球首项大样本放射免疫沉淀法的临床研究，结果显示：大多数视神经脊髓炎谱系疾病患者血清NMO-IgG之靶抗原为AQP4。放射免疫沉淀法能够定量分析实验结果且不受观察者的主观影响，可同时检测大样本血清标本，但该方法灵敏度较低，仅为63%，而特异度可高达98.30%[2]。(2)荧光免疫沉淀法(FIPA)：系Waters等[17]从转染的HEK293细胞中提取增强绿色荧光蛋白标记AQP4而建立的一种敏感性和特异性均较高的检测方法。具体实施步骤为将细胞裂解液与视神经脊髓炎患者血清共同培养，经蛋白A免疫磁珠捕获抗原-抗体复合物后，通过荧光读板机计数增强绿色荧光蛋白标记的AQP4作为NMO-IgG间接指标，其灵敏度为52%～76%、特异度高达97.73%～100%[2]，适用于大样本和长期随访研究。荧光免疫沉淀法与基于细胞测定法对比分析发现，前者敏感性低于后者，推测可能与大分子增强绿色荧光蛋白对AQP4形成正交粒子阵列异构体有关[14]。(3)蛋白印迹法(Western blotting法)：将视神经脊髓炎患者血清与经转染的含绿色荧光蛋白标记AQP4的HEK293细胞株裂解液共培养，通过蛋白G免疫磁珠-琼脂糖磁珠结合NMO-IgG阳性标本中绿色荧光蛋白标记的AQP4，电泳分离、转移至固相载体，抗绿色荧光蛋白抗体和辣根过氧化物酶标记的Ⅱ抗检测绿色荧光蛋白，放射自显影检测绿色荧光蛋白结合物，并以此作为NMO-IgG间接指标[6]。蛋白印迹法操作简单、易行，可广泛应用于各种自身抗体的检测。但在实验过程中，变性的AQP4可导致AQP4与NMO-IgG非特异性结合。近期研究显示，部分视神经脊髓炎患者血清NMO-IgG具有识别变性AQP4-M1和M23单体的能力，但其检测灵敏度(68%)明显低于对天然四聚体(90%)的识别和对细胞膜结合AQP4(100%)的识别[18]。(4)ELISA法：有学者通过杆状病毒表达系统培养经组氨酸标记的大鼠AQP4-M23的S2细胞体系，首次纯化提取AQP4并与视神经脊髓炎患者血清孵化，采用ELISA法检测血清AQP4抗体滴度，灵敏度为71.40%、特异度达97.60%[19]。采用ELISA法检测视神经脊髓炎及其高风险患者血清AQP4表达水平，其敏感性相似，但特异性略优于上述研究[20]。目前，ELISA法广泛应用于视神经脊髓炎谱系疾病的研究，其检测NMO-IgG的灵敏度为48.50%～75.08%、特异度达97.73%～100%[2]。此外，有研究发现，ELISA法检测视神经脊髓炎谱系疾病NMO-IgG的敏感性高于传统免疫组织化学染色，而特异性略下降，但两种方法相对于基于细胞测定法均有假阴性结果[14]。ELISA法简便、省时，可提供定量分析结果，适用于血清AQP4抗体水平的长期监测，对疾病活动性或疗效具有指导作用。

二、NMO-IgG检测的临床意义

1. NMO-IgG对评价疾病活动性以及判断疗效和预后的价值　近年来，大量研究业已证实血清AQP4抗体滴度可反映疾病活动性和治疗方案有效性。在一项为期5年的回顾性纵向随访研究中，采用荧光免疫沉淀法检测8例视神经脊髓炎谱系疾病患者(6例神经脊髓炎、2例复发性纵向延伸横贯性脊髓炎)复发期血清AQP4抗体水平。其结果显示：AQP4抗体水平明显高于缓解期，且其升高早于临床症状的出现，急性发作期后该抗体水平会逐渐降低；然而，复发期不同病例之间及患者本身AQP4抗体水平波动较大，无法统计可能触发临床复发的抗体滴度阈值[21]。对视神经脊髓炎患者的随访研究也表明，血清AQP4抗体表达变化与疾病活动性存在明显关联性[20]。另有研究表明，视神经脊髓炎复发期可于脑脊液中检出AQP4抗体[22]；经免疫抑制剂治疗后，血清AQP4抗体水平显著降低[20-21]。对经利妥昔单抗治疗的视神经脊髓炎患者进行观察发现，B细胞再现与AQP4抗体水平升高和高复发风险具有明显的关联性[21]。另有临床试验显示，经血浆置换疗法治疗后，视神经脊髓炎谱系疾病患者血清AQP4抗体水平明显下降[23]。Pisani等[11]发现，视神经脊髓炎患者疾病加重期血清AQP4抗体水平显著升高，而经血浆级联滤过治疗后血清AQP4抗体水平下降，临床症状明显改善。但近年研究亦提示，血清AQP4抗体表达水平与视神经脊髓炎疾病活动性无明显关联性。而Hinson等[24]则认为，视神经脊髓炎严重临床复发与补体依赖性细胞毒性特点更具关联性；Dujmovic等[25]发现，视神经脊髓炎疾病活动性与脑脊液AQP4抗体表达变化密切相关。Chanson等[26]采用基于细胞测定法对10例血清NMO-IgG阳性的视神经脊髓炎患者血清AQP4抗体表达水平，以及由补体介导的细胞毒性特点进行为期5年的随访，结果显示：血清AQP4抗体表达水平与由补体介导的细胞毒性存在明显关联性，但二者在复发期或加重期并未表现出该抗体表达水平或细胞毒性明显升高。Isobe等[27]对12例视神经脊髓

炎患者进行长期随访，其中 4 例于复发期出现血清 NMO-IgG 水平升高，其余 8 例未显示疾病复发与血清 NMO-IgG 表达变化有关；4 例 NMO-IgG 稳定升高患者中 2 例未出现临床复发。Liao 等[8]也认为，血清 AQP4 抗体表达水平与视神经脊髓炎复发次数、脊髓病灶长度和扩展残疾状态量表（EDSS）评分无明显关联性，但急性期血清 AQP4 抗体阳性患者经糖皮质激素冲击治疗 1 个月后该抗体表达水平明显下降。

2. NMO-IgG 对视神经脊髓炎谱系疾病亚型的鉴别价值　复发性视神经脊髓炎患者比单相型者血清 AQP4 抗体阳性检出率更高[28]。Jarius 等[9]指出，仅有脊髓炎或视神经炎单相表现者血清 AQP4 抗体阳性检出率高于两种症状兼有者；以单侧视神经炎发病者阳性检出率高于双侧发病者；合并其他自身免疫性疾病者阳性检出率高于单纯视神经脊髓炎者。但上述特点并不能明确区分血清 NMO-IgG 阳性型或阴性型患者。采用其他实验室技术检测视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 NMO-IgG 表达水平的研究显示，NMO-IgG 阳性的视神经脊髓炎、纵向延伸横贯性脊髓炎和孤立性视神经炎患者血清 NMO-IgG 表达水平无明显差异[20,29]。Isobe 等[27]对 38 例视神经脊髓炎谱系疾病患者进行临床观察，发现视神经炎患者血清 AQP4 抗体水平明显高于无视神经炎者。Jiao 等[15]对复发性纵向延伸横贯性脊髓炎患者的复发率进行研究，结果提示：NMO-IgG 阴性者男女比例为 3∶2、阳性者男女比例为 1∶5；而 AQP4 抗体阳性的复发性纵向延伸横贯性脊髓炎患者与以复发性纵向延伸横贯性脊髓炎发病的视神经脊髓炎患者的性别、发病年龄、病情严重程度、复发率和病残率均无明显差异。

3. NMO-IgG 对自身免疫性疾病的鉴别价值　临床研究发现，视神经脊髓炎患者易罹患其他自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮（SLE）、干燥综合征（SS）等，但 NMO-IgG 却极少出现在风湿病患者中。一项针对结缔组织病和血管炎的临床研究结果表明，AQP4 抗体仅在结缔组织病合并视神经脊髓炎谱系疾病患者的血清中呈阳性，而在合并风湿病的视神经脊髓炎和单纯视神经脊髓炎患者中无明显差异[30]。对 76 例伴中枢神经系统症状的系统性红斑狼疮患者的临床观察显示，间接免疫荧光法仅发现 1 例合并横贯性脊髓炎的患者血清 NMO-IgG 呈阳性反应[31]。

4. 妊娠期 NMO-IgG 变化的预测价值　已有部分临床研究提示，视神经脊髓炎临床发作风险于产后 3 个月内最高，但鲜有关于妊娠期视神经脊髓炎对孕妇和胎儿影响的报道。英国的一项流行病学调查研究显示，约 13%的血清 AQP4 抗体阳性的妊娠期女性易发生流产，血清 NMO-IgG 阳性的妊娠期女性可以正常分娩[32]。最近的一项动物实验结果显示，人类和小鼠胎盘合体滋养层均有 AQP4 表达，以孕中期表达水平最高，并可随孕期进展而呈逐渐下降趋势。孕鼠腹腔注射 NMO-IgG 可导致胎盘炎和胎儿死亡，但外周血中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂和 NMO-IgG 竞争性抗体可减少胎盘炎和胎儿死亡发生率[33]。

5. NMO-IgG 与新抗体的发现　视神经脊髓炎病因和发病机制十分复杂，目前仍未确定 NMO-IgG 阴性患者是由于其他抗体致病还是由于检测方法的限制未检出低滴度的 NMO-IgG。然而，NMO-IgG 阴性患者并不能排除视神经脊髓炎的诊断。近期研究表明，血清 AQP4 抗体阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者可检出 MOG-IgG 和副肿瘤相关抗体如 CV2/CMRP5[34-35]。Sato 等[36]研究发现，约有 21.10%的 AQP4 抗体阴性患者 MOG-IgG 呈阳性，而在 AQP4 抗体阳性和未检出 MOG-IgG 的 AQP4 抗体阴性患者中，男性阳性检出率更高，视神经炎高于脊髓炎，以双侧视神经炎更常见，并以低位脊髓病灶者多见且预后良好。

三、结语与展望

视神经脊髓炎谱系疾病和多发性硬化是发病机制不同的两种独立疾病，其诊断的混淆可导致治疗方案的完全不同，因此二者的鉴别诊断至关重要。NMO-IgG 对鉴别诊断具有一定的指导作用，因此需要高敏感性、高特异性的检测方法。迄今为止，各项研究结果显示，基于细胞测定法的敏感性和特异性均优于其他方法，而敏感性较低的方法如传统免疫组织化学染色可能更适用于再次确认性检测，NMO-IgG 检测仍需大样本、多中心、多实验方法的对比研究。推荐采用两种独立方法同时对 NMO-IgG 进行检测以明确诊断，尤其对临床症状不典型的视神经脊髓炎谱系疾病患者。对 NMO-IgG 的长期随访监测有助于观察疾病活动性和疗效评价，但仍需结合影像学和实验室检查结果进行综合分析，并需对疾病活动期的血清或脑脊液 AQP4 抗体滴度阈值进行分析。视神经脊髓炎谱系疾病不

同亚型及不同形式发病可能与NMO-IgG有一定关联性，尚待进一步研究加以证实。新型血清学标志的探索及其与NMO-IgG关系的研究对视神经脊髓炎谱系疾病的诊断、分型和机制探讨具有深远的临床意义。

志谢　感谢南开大学医学院在读博士程辰医生对本文资料的整理

参 考 文 献

[1] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet, 2004, 364:2106-2112.

[2] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. Brain Pathol, 2013, 23:661-683.

[3] Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, Hohlfeld R, Vincent A. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. Neurology, 2007, 68:1076-1077.

[4] Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F; Spanish-Italian NMO Study Group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO): application in a series of suspected patients. J Neurol, 2007, 254:1233-1237.

[5] Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, Ruiz A, Blanco Y, Graus F, Dalmau J, Saiz A. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. PLoS One, 2013, 8:E79083.

[6] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med, 2005, 202:473-477.

[7] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. Tohoku J Exp Med, 2006, 210:307-313.

[8] Liao ZY, Ye J, Sun H, You XF, Guan YQ. Detection of anti-aquaporin 4 antibody in neuromyelitis optical. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:1012-1015.

[9] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation, 2012, 9:14.

[10] Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, Nishizawa M, Tanaka K. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol, 2009, 211(1/2):110-113.

[11] Pisani F, Sparaneo A, Tortorella C, Ruggieri M, Trojano M, Mola MG, Nicchia GP, Frigeri A, Svelto M. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica: AQP4 isoform-dependent sensitivity and specificity. PLoS One, 2013, 8:E79185.

[12] Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, Cree B, Menge T, Bennett JL, Berthele A, Hemmer B. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. Arch Neurol, 2010, 67:1201-1208.

[13] De Vidi I, Boursier G, Delouche N, Portalès P, Cadars E, Bouthier M, Mettling C, Lin YL, Thouvenot E, Carlander B, Camu W, Antel JP, Bar-Or A, Zephir H, Vermersch P, De Seze J, Corbeau P, Eliaou JF, Vincent T. Strategy for anti-aquaporin-4 auto-antibody identification and quantification using a new cell-based assay. Clin Immunol, 2011, 138:239-246.

[14] Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, Palace J, Mandrekar JN, Vincent A, Bar-Or A, Pittock SJ. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. Neurology, 2012, 78:665-671.

[15] Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, McKeon A, Jenkins SM, Smith CY, Quek AM, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Shuster EA, Lucchinetti CF, Pittock SJ. Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis. JAMA Neurol, 2014, 71:48-54.

[16] Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, Franciotta D, Bergamaschi R, Littleton E, Palace J, Seelig HP, Hohlfeld R, Vincent A, Zipp F. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. PLoS Med, 2007, 4:E133.

[17] Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, Geraldes R, Vale T, Jacob A, Palace J, Maxwell S, Beeson D, Vincent A. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. Arch Neurol, 2008, 65:913-919.

[18] Iorio R, Fryer JP, Hinson SR, Fallier-Becker P, Wolburg H, Pittock SJ, Lennon VA. Astrocytic autoantibody of neuromyelitis optica (NMO-IgG) binds to aquaporin-4 extracellular loops, monomers, tetramers and high order arrays. J Autoimmun, 2013, 40:21-27.

[19] Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, Mitsuoka K, Ishibashi K, Sasaki S, Hattori T, Kuwabara S. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. J Neuroimmunol, 2008, 196(1/2):181-187.

[20] Kim W, Lee JE, Li XF, Kim SH, Han BG, Lee BI, Kim JK, Choi K, Kim HJ. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. Mult Scler, 2012, 18:578-586.

[21] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. Brain, 2008, 131(Pt 11):3072-3080.

[22] Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer PS, Reuss R, Probst C, Kristoferitsch W, Wandinger KP, Wildemann B. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. J Neuroinflammation, 2010, 7:52.

[23] Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. J Clin Neurol, 2013, 9:36-42.

[24] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. Arch Neurol, 2009, 66:1164-1167.

[25] Dujmovic I, Mader S, Schanda K, Deisenhammer F, Stojsavljevic N, Kostic J, Berger T, Drulovic J, Reindl M.

Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti - aquaporin - 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neuroimmunol, 2011, 234(1/2):124-130.
[26] Chanson JB, Alame M, Collongues N, Blanc F, Fleury M, Rudolf G, de Seze J, Vincent T. Evaluation of clinical interest of anti - aquaporin - 4 autoantibody followup in neuromyelitis optica. Clin Dev Immunol, 2013:ID146219.
[27] Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Kira J. Clinical relevance of serum aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica. Neurochem Res, 2013, 38:997-1001.
[28] Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin - 4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. Mult Scler, 2011, 17:1527-1530.
[29] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. Brain, 2007, 130(Pt 5):1235-1243.
[30] Jarius S, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, Rommer P, Mader S, Kleiter I, Reindl M, Akman - Demir G, Seifert - Held T, Kristoferitsch W, Melms A, Wandinger KP, Wildemann B. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin - 4 in neurological patients with rheumatic disorders. Mult Scler, 2011, 17:1067-1073.
[31] Závada J, Nytrová P, Wandinger KP, Jarius S, Svobodová R, Probst C, Peterová V, Tegzová D, Pavelka K, Vencovský J. Seroprevalence and specificity of NMO - IgG (anti - aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int, 2013, 33:259-263.
[32] Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, Hohlfeld R, Kuempfel T. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. Mult Scler, 2009, 15:1006-1008.
[33] Saadoun S, Waters P, Leite MI, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. J Immunol, 2013, 191:2999-3005.
[34] Jarius S, Wandinger KP, Borowski K, Stoecker W, Wildemann B. Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica - like disease: case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114:331-335.
[35] Luppe S, Robertson NP. MOG - IgG in neuromyelitis optica. J Neurol, 2014, 261:640-642.
[36] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, Nakashima I, Apostolos - Pereira SL, Talim N, Simm RF, Lino AM, Misu T, Leite MI, Aoki M, Fujihara K. Distinction between MOG antibody - positive and AQP4 antibody - positive NMO spectrum disorders. Neurology, 2014, 82:474-481.

（收稿日期：2014-08-12）

·小词典·

中英文对照名词词汇(三)

进展复发型多发性硬化
progressive relapsing multiple sclerosis(PRMS)

经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)

抗单链DNA抗体
anti-single stranded DNA antibody(ssDNA)

抗癫痫药物 anti-epileptic drugs(AEDs)

抗干燥综合征A型抗体
A type Sjögren´s syndrome antibody(SSA)

抗干燥综合征B型抗体
B type Sjögren´s syndrome antibody(SSB)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

抗磷脂抗体 anti-phospholipid antibody(APL)

抗内皮细胞抗体 anti-endothelial cell antibody(AECA)

抗溶血性链球菌素O antistreptolysin O(ASO)

抗双链DNA抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)

抗胃壁细胞抗体 anti-parietal cell antibody(APCA)

抗线粒体抗体 anti-mitochondria antibody(AMA)

抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)

抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)

快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)

扩展残疾状态量表
Expanded Disability Status Scale(EDSS)

辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症
Langenhans cell histiocytosis(LCH)

类风湿因子 rheumatoid factor(RF)

Cochrane临床对照试验中心注册库
Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)

临床孤立综合征 clinically isotated syndrome(CIS)

磷酸丙糖异构酶 triose-phosphateisomerase(TPI)

绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)

卵圆孔未闭 patent foramen ovale(PFO)

迈-格-姬染色 May-Grunwald-Giemsa(MGG)staning

慢性发作性偏头痛 chronic paroxysmal hemicrania(CPH)

慢性淋巴细胞性甲状腺炎
chronic lymphocytic thyroiditis(CLT)

酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunsorbent assay(ELISA)

美国东部肿瘤协作组
Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)

美国东部肿瘤协作组行为状态评分
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Rating(ECOG-PSR)