

视神经脊髓炎水通道蛋白4抗体分布特征及其与脑脊液寡克隆区带间关系的临床研究

牛会丛 张星虎

【摘要】 目的 观察视神经脊髓炎患者水通道蛋白4(AQP4)抗体在血清和脑脊液的分布特征,探讨血清AQP4抗体与脑脊液寡克隆区带之间的关系。**方法** 采用酶联免疫吸附试验和间接免疫荧光法检测视神经脊髓炎和多发性硬化患者血清和脑脊液AQP4抗体,动态定时散射比浊法检测白蛋白和IgG,等电聚焦电泳联合免疫固定法检测脑脊液寡克隆区带,免疫印迹法检测寡克隆区带阳性视神经脊髓炎患者脑脊液电泳条带中AQP4抗体。**结果** 视神经脊髓炎组患者血清AQP4抗体滴度[8.94(5.41, 11.93) ng/ml]与多发性硬化组[7.34(4.76, 12.00) ng/ml]相近($Z = -0.510, P = 0.610$),脑脊液AQP4抗体滴度[0.45(0.42, 0.47) ng/ml]高于多发性硬化组[0.41(0.40, 0.41) ng/ml; $Z = -2.359, P = 0.018$],而且血清水平高于脑脊液($Z = -3.702, P = 0.000$)。视神经脊髓炎组患者脑脊液AQP4抗体阳性检出率高于多发性硬化组(5/7对1/5),但差异未达到统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.242$);复发期血清AQP4抗体滴度[8.54(5.32, 11.42) ng/ml]与缓解期[9.97(5.41, 13.28) ng/ml]相近($Z = -0.347, P = 0.728$);寡克隆区带阳性检出率低于多发性硬化组(3/13对10/14)且差异有统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.021$)。未在寡克隆区带阳性视神经脊髓炎患者的IgG电泳条带中检出AQP4抗体。**结论** 视神经脊髓炎患者血清AQP4抗体滴度高于脑脊液,行脑脊液AQP4抗体检测具有一定临床意义。视神经脊髓炎患者鞘内合成IgG能力低于多发性硬化患者,且无针对AQP4抗原的成分。

【关键词】 视神经脊髓炎; 多发性硬化; 水通道蛋白质4; 寡克隆区带

The distribution characteristics of aquaporin 4 antibody in patients with neuromyelitis optica and the relationship between aquaporin 4 antibody and oligoclonal bands

NIU Hui-cong, ZHANG Xing-hu

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHANG Xing-hu (Email: xhzhtiantan@hotmail.com)

【Abstract】 Objective To explore the distribution characteristics of aquaporin 4 (AQP4) antibody in serum and cerebrospinal fluid (CSF) of neuromyelitis optica (NMO) patients, and to analyze the relationship between AQP4 antibody and oligoclonal bands (OB) in CSF of NMO patients. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence assay (IFA) were used to detect AQP4 antibody in serum and CSF of NMO and multiple sclerosis (MS) patients. Dynamic timed nephelometry was used to determine the levels of albumin and immunoglobulin G (IgG) in the CSF and serum. Isoelectric focusing (IEF) combined with immunofixation were used to detect OB in CSF. Western blotting was used to test whether AQP4 antibody existed in positive OB of NMO patients. **Results** The mean concentration of AQP4 antibody in serum of NMO patients [8.94 (5.41, 11.93) ng/ml] was not significantly different from that of MS patients [7.34 (4.76, 12.00) ng/ml; $Z = -0.510, P = 0.610$]; AQP4 antibody concentration in CSF of NMO patients [0.45 (0.42, 0.47) ng/ml] was higher than that of MS patients [0.41 (0.40, 0.41) ng/ml; $Z = -2.359, P = 0.018$]; AQP4 antibody concentration in serum of NMO patients was higher than that in CSF ($Z = -3.702, P = 0.000$). The positive rate of AQP4 antibody of NMO patients was higher than that of MS patients (5/7 vs 1/5), but there was no significant difference between the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.011

基金项目:北京地方高校科技创新平台建设计划项目(项目编号:PXM2011-014226-00-000019)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

通讯作者:张星虎(Email:xhzhtiantan@hotmail.com)

two (Fisher's exact test: $P=0.242$). The concentration of AQP4 antibody in relapse phase [8.54 (5.32, 11.42) ng/ml] of NMO patients was not significantly different from that in remission phase [9.97 (5.41, 13.28) ng/ml; $Z=-0.347$, $P=0.728$]. The positive rate of OB in NMO patients was significantly lower than that in MS patients (3/13 vs 10/14; Fisher's exact test: $P=0.021$). No AQP4 antibody was detected in the IgG bands of OB positive NMO patients. **Conclusions** AQP4 antibody concentration in serum of NMO patients was higher than that in CSF of NMO patients. It is of clinical significance to examine AQP4 antibody in CSF of NMO patients. Intrathecal IgG synthesis in NMO patients was lower than that in MS patients, and no AQP4 antibody was detected in the IgG bands of NMO patients with positive OB.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Multiple sclerosis; Aquaporin 4; Oligoclonal bands

This study was supported by Establishing Plan of Platform for Science and Technology Innovation in Colleges and Universities of Beijing (No. PXM2011-014226-00-000019).

视神经脊髓炎(NMO)是视神经与脊髓同时或相继受累的急性或亚急性炎性脱髓鞘疾病。自水通道蛋白4(AQP4)抗体发现以来,视神经脊髓炎独特的临床特征、MRI表现和实验室特点逐渐得以揭示。目前,有多种实验室方法可用于AQP4抗体的检测,其特异度高达66.67%~100%,但灵敏度差异较大,为12.50%~100%^[1],而且大多数研究仅行血清学检测,较少对脑脊液AQP4抗体表达变化进行评价。鉴于目前尚不十分清楚AQP4抗体是否在鞘内合成,因此对血清学呈阴性的患者进一步行脑脊液检查,可能更具诊断价值。脑脊液寡克隆区带(OB)是判断AQP4抗体鞘内合成的金标准,据文献报道,多发性硬化(MS)患者寡克隆区带阳性检出率达90%~95%^[2],视神经脊髓炎约为16.40%^[3]。而AQP4抗体究竟是在中枢还是在外周合成尚不十分清楚,少数寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者脑脊液寡克隆区带免疫原性亦未阐明,是否为鞘内合成的AQP4抗体仍有待探讨。本研究旨在观察视神经脊髓炎患者血清和脑脊液AQP4抗体表达变化,以及寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者脑脊液IgG条带中是否也含有针对AQP4的抗体,从而探讨视神经脊髓炎患者AQP4抗体分布特征及其与寡克隆区带之间的关系,为临床诊断和进一步了解视神经脊髓炎的病理生理学过程提供帮助。

对象与方法

一、观察对象

1. 视神经脊髓炎组 (1)所有入组患者均符合2006年Wingerchuk等^[4]修订的视神经脊髓炎诊断标准。(2)年龄18~60岁。(3)排除以下情况:拒绝签署知情同意书;合并全身感染性疾病;合并严重心、肝、肾疾病;不能完成或不能接受MRI检查;合并造

成头部或脊髓影像学改变的其他疾病。

2. 多发性硬化组 (1)均符合2010年McDonald诊断标准^[5]。(2)年龄18~60岁。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择2013年1~9月在首都医科大学附属北京天坛医院神经内科住院治疗的视神经脊髓炎和多发性硬化患者共32例。(1)视神经脊髓炎组:15例,男性1例,女性14例;年龄21~67岁,中位年龄42岁;病程4~180个月,中位病程36个月。(2)多发性硬化组:共17例,男性4例,女性13例;年龄17~54岁,中位年龄34岁;病程1~144个月,中位病程60个月。

二、观察方法

1. 主要试剂与仪器 采用德国Siemens公司生产的BN II全自动蛋白分析仪检测血清和脑脊液白蛋白、免疫球蛋白IgG。等点聚焦(IEF)电泳仪和寡克隆区带电泳配套试剂盒由法国SIBIA公司提供。酶联免疫吸附试验(ELISA)和间接免疫荧光法(IFA)试剂盒,分别购自武汉华美生物工程公司和德国欧蒙医学实验诊断股份公司。寡克隆区带免疫印迹检测所需试剂盒[含生物素标记的AQP4与稀释液、辣根过氧化物酶(HRP)标记的卵白素与稀释液、四甲基联苯胺(TMB)显色剂]由武汉华美生物工程公司提供。

2. 检测方法 (1)ELISA法和IFA法检测血清和脑脊液AQP4抗体、IgG、白蛋白表达变化:复发期和缓解期患者分别于症状与体征出现30 d内、症状缓解或稳定超过30 d时采集静脉血5 ml,离心半径15 cm、3000 r/min高速离心10 min,同时行腰椎穿刺术采集脑脊液3 ml,置-80℃避光保存。采用ELISA法和间接免疫荧光法检测两组患者血清和脑脊液AQP4抗体、BN II全自动蛋白分析仪检测IgG和白蛋白。(2)琼脂糖凝胶等电聚焦电泳联合免疫固定

法检测脑脊液寡克隆区带:由于脑脊液中IgG表达不均匀,过表达易导致电泳时蛋白质表达过高、显色过强,干扰结果的判读。故在电泳前需根据IgG水平,经预稀释获得适宜检测的脑脊液,但若IgG < 2 mg/dl则用脑脊液原液。准备阴阳极缓冲条,预处理凝胶、预电泳,准备加样梳、电泳;滴加70 μl抗体和420 μl稀释液,孵育15 min、水化5 min(×3次);滴加TTF3显色剂、染色15 min;吸水、干燥并观察结果。(3)免疫印迹法检测寡克隆区带阳性非特异性条带:血清和脑脊液稀释方法同寡克隆区带检测,准备阴阳极缓冲条,预处理凝胶、预电泳,准备加样梳、电泳;滴加混匀的生物素标记的AQP4 40 μl和稀释液420 μl反应2 h,滴加辣根过氧化物酶标记的卵白素40 μl和稀释液420 μl反应2 h;滴加TMB显色剂、染色15 min,吸水、干燥,结果判断同琼脂糖凝胶等电聚焦电泳。

3. 统计分析方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理与分析。非参数计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用秩和检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行Fisher确切概率法。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、ELISA法检测AQP4抗体表达变化

1. 血清学变化 视神经脊髓炎组患者血清AQP4抗体滴度为8.94(5.41, 11.93) ng/ml,多发性硬化组为7.34(4.76, 12.00) ng/ml,组间差异无统计学意义($Z = -0.510, P = 0.610$);而且两组患者无一例血清AQP4抗体呈阳性反应。

2. 脑脊液变化 视神经脊髓炎组有7例患者行腰椎穿刺脑脊液检查、AQP4抗体滴度为0.45(0.42, 0.47) ng/ml,多发性硬化组有5例患者行脑脊液检查、AQP4抗体滴度为0.41(0.40, 0.41) ng/ml,组间差异有统计学意义($Z = -2.359, P = 0.018$);视神经脊髓炎组脑脊液AQP4抗体阳性检出率为5/7、多发性硬化组为1/5,组间差异无统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.242$)。视神经脊髓炎组患者血清AQP4抗体滴度为8.94(5.41, 11.93) ng/ml,其中7例脑脊液AQP4抗体滴度为0.45(0.42, 0.47) ng/ml,差异有统计学意义($Z = -3.702, P = 0.000$)。

3. 视神经脊髓炎不同阶段变化 视神经脊髓炎组15例患者分别于复发期(8例)和缓解期(7例)采

集血清标本,复发期血清AQP4抗体滴度8.54(5.32, 11.42) ng/ml、缓解期为9.97(5.41, 13.28) ng/ml,不同病程阶段之间差异无统计学意义($Z = -0.347, P = 0.728$)。

二、脑脊液寡克隆区带和IgG鞘内合成率变化

1. 动态定时散射比浊法 视神经脊髓炎组有13例、多发性硬化组有14例行脑脊液寡克隆区带检测,阳性检出率分别为3/13和10/14,组间差异有统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.021$)。视神经脊髓炎组有12例、多发性硬化组有13例采用动态定时散射比浊法检测血清和脑脊液白蛋白和IgG表达水平,并计算24 h IgG鞘内合成率(IgG鞘内合成率(mg/24 h) = $500 \times [脑脊液IgG - 血清IgG/369 - (脑脊液白蛋白 - 血清白蛋白/230) \times (血清IgG/血清白蛋白) \times 0.43]$), > 10 mg/24 h者为阳性;计算IgG指数[IgG指数 = (脑脊液IgG/血清IgG)/(脑脊液白蛋白/血清白蛋白)], > 0.70者为阳性。与多发性硬化组患者相比,视神经脊髓炎组患者IgG鞘内合成率减少,差异有统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.039$);而IgG指数组间差异无统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.202$;表1)。

2. 免疫印迹法 视神经脊髓炎组寡克隆区带阳性患者中,经免疫印迹法检测未在其IgG条带中发现AQP4抗体。

三、MRI表现

多发性硬化组5例行脑脊液AQP4抗体检测患者中1例阳性,其头部MRI检查可见第四脑室周围病灶(图1),为视神经脊髓炎常见病灶部位。该例患者并无视神经炎发作,而多发性硬化也可见第四脑室周围病灶,但较视神经脊髓炎少见,该例患者入组时符合2010年McDonald多发性硬化诊断标准,且已排除视神经脊髓炎和临床孤立综合征。

讨 论

本研究ELISA法检测结果显示,视神经脊髓炎组患者血清和脑脊液AQP4抗体滴度均高于多发性硬化组,但仅脑脊液AQP4抗体组间差异有统计学意义;间接免疫荧光法检测两组AQP4抗体阳性检出率分别为5/7和1/5,因样本量不足,故差异未达到统计学意义。有研究表明,首次发病但不符合视神经脊髓炎诊断标准的患者,若血清AQP4抗体阳性,随着病情的发展极可能进展为视神经脊髓炎,故应

表 1 视神经脊髓炎组与多发性硬化组患者 IgG 鞘内合成指标的比较**Table 1.** Comparison of intrathecal IgG synthesis between NMO and MS patients

Group	N	Intrathecal synthesis rate		IgG index	
		Median value [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/24 h]	Positive* case (%)	Median value [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	Positive* case (%)
MS	13	4.76 (2.47, 18.27)	5 (5/13)	0.74 (0.53, 1.03)	6 (6/13)
NMO	12	2.89 (1.31, 4.53)	0 (0/12)	0.54 (0.50, 0.62)	2 (2/12)
Z value		-1.469	—	-1.826	—
P value		0.142	0.039	0.068	0.202

*Fisher's exact test. MS, multiple sclerosis, 多发性硬化; NMO, neuromyelitis optica, 视神经脊髓炎

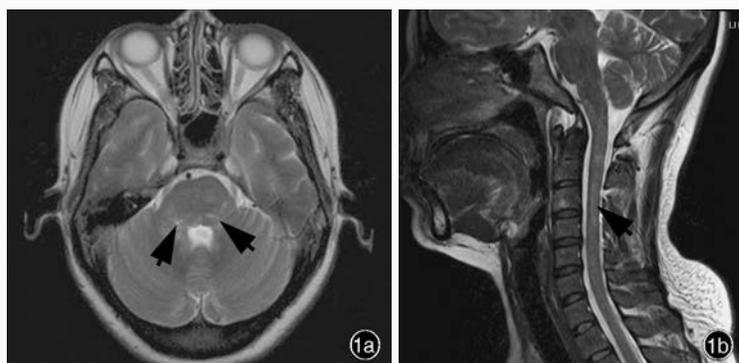


图 1 女性患者, 36 岁。临床诊断为多发性硬化, 脑脊液 AQP4 抗体阳性。MRI 检查所见 1a 头部横断面 T₂WI 显示, 第四脑室周围高信号(箭头所示) 1b 颈髓矢状位 T₂WI 显示, C₁₋₇ 水平高信号(箭头所示)

Figure 1 MRI findings of a 36-year-old female MS patient with positive AQP4 antibody in CSF. Cranial axial T₂WI showed high-intensity signal around the fourth ventricle (arrows indicate, Panel 1a). Cervical sagittal T₂WI showed high-intensity signal of C₁₋₇ (arrow indicates, Panel 1b).

及时施行免疫抑制治疗^[6]。

本研究行间接免疫荧光法的 5 例多发性硬化患者中仅 1 例脑脊液 AQP4 抗体阳性。一项纳入 35 例临床确诊的多发性硬化患者的临床研究显示, 所有患者血清 AQP4 抗体均呈阴性, 5 例脑脊液 AQP4 抗体呈阳性, 后者影像学提示下丘脑和第四脑室周围病灶, 均为 AQP4 聚集脑区, 该 5 例患者诊断多发性硬化的重要原因是存在其他诊断无法解释的症状与体征^[7]。本研究有 1 例脑脊液 AQP4 抗体阳性的多发性硬化患者以头晕、呃逆发病, 病灶亦位于第四脑室周围(图 1), 提示脑脊液 AQP4 抗体可到达 AQP4 聚集部位而致局部免疫反应, 从而形成病灶, 这些病灶可能与视神经脊髓炎有着十分相似的病理生理学过程, 但该例患者无视神经受累, 尚不能诊断为视神经脊髓炎。事实上, 2010 年 McDonald 诊断标准的灵敏度高达 100%, 而特异度为 86%, 因此该例患者诊断为多发性硬化可能并不准确^[8]。此外, 视神经脊髓炎和多发性硬化的诊断标准存在重叠, 一项来自日本的临床研究显示, 26 例血清 AQP4 抗体阳性患者中 17 例诊断为多发性硬化, 但这些患者同时也满足视神经脊髓炎的诊断标准^[9]。因此, 对于血清 AQP4 抗体阳性的多发性硬化患者应密切随访, 以进一步明确诊断, 本研究仅有 1 例多发性硬

化患者脑脊液 AQP4 抗体阳性, 应密切随访, 注意其临床转归。

本研究有 2 例视神经脊髓炎患者间接免疫荧光法检测脑脊液 AQP4 抗体呈阴性, 提示方法学仍是视神经脊髓炎脑脊液抗体阴性的常见原因, 不同检测方法敏感性差异极大。此外, 治疗方法对血清 AQP4 抗体也有一定影响。由于 AQP4 抗体阳性对明确诊断视神经脊髓炎具有重要价值, 故建议对高度怀疑视神经脊髓炎而血清 AQP4 抗体阴性的患者应进行复查。本研究 15 例视神经脊髓炎患者血清 AQP4 抗体均呈阴性, 除与上述因素相关, 还应考虑以下因素: (1) ELISA 法敏感性高、特异性低, 间接免疫荧光法特异性较高、敏感性较低。(2) 血清蛋白溶解酶水平较高, 样本储存时间较长可能使靶蛋白产生酶解作用。(3) 血清中蛋白质水平较高, 对抗原-抗体反应产生干扰。

是否需行脑脊液 AQP4 抗体检测一直存有争议。一项来自日本的研究显示, 12 例视神经脊髓炎患者脑脊液 AQP4 抗体滴度与血清成正比, 但低于血清, 提示外周血 AQP4 抗体透过血-脑屏障到达中枢^[10]。然而, 来自国人的一项临床研究表明, 24 例血清 AQP4 抗体阴性的视神经脊髓炎患者中 15 例脑脊液呈阳性反应^[11], 提示对于血清 AQP4 抗体阴性

的患者应进一步行脑脊液检测。本研究 ELISA 法检测结果显示,视神经脊髓炎患者脑脊液中 AQP4 抗体滴度高于多发性硬化,且差异有统计学意义,而视神经脊髓炎患者血清 AQP4 抗体滴度呈现高于多发性硬化患者的趋势,但差异未达到统计学意义;间接免疫荧光法检测视神经脊髓炎患者脑脊液 AQP4 抗体之阳性检出率为 5/7,而血清未检出该抗体,因此得出结论:视神经脊髓炎患者检测脑脊液 AQP4 抗体有一定临床意义。Miller 等^[12]于 2008 年即提出应将脑脊液 AQP4 抗体检测作为次选标准纳入视神经脊髓炎的诊断标准中。因此,对于血清 AQP4 抗体阴性、尤其存在 AQP4 聚集部位病灶的患者,建议行脑脊液 AQP4 抗体检测。

本研究视神经脊髓炎组患者脑脊液寡克隆区带阳性检出率为 3/13、多发性硬化组为 10/14,前者 24 小时 IgG 鞘内合成率和 IgG 指数均明显低于后者,与既往研究结果一致^[2-3]。提示视神经脊髓炎患者脑脊液中存在少量鞘内异常合成的非特异性 IgG,但其免疫原性尚不完全清楚。寡克隆区带是评价 IgG 鞘内合成的金标准,主要见于中枢神经系统感染性疾病,对寡克隆区带阳性的疾病而言,鞘内合成的非特异性 IgG 所针对的靶抗原即为其发病原因^[13]。目前认为,视神经脊髓炎是一种 AQP4 抗体介导的自身免疫性疾病,本研究免疫印迹法检测未发现脑脊液寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者的 IgG 电泳条带中存在针对 AQP4 抗原的成分。初步证实,虽然部分视神经脊髓炎患者表现为鞘内免疫功能障碍,其脑脊液可检出异常的 IgG 电泳条带,但此 IgG 并非特异性针对 AQP4 抗原。视神经脊髓炎患者常合并结缔组织病,后者寡克隆区带阳性检出率为 25%~30%^[14-15]。有研究显示,15 例脑脊液寡克隆区带阳性或 IgG 瘤(Q_{IgG})升高的视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)患者存在系统性免疫反应的证据,包括抗核抗体(ANA)阳性(13 例)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)阳性(4 例)、抗干燥综合征 A 型抗体(SSA)阳性(2 例)、类风湿因子(RF)阳性(1 例)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性(2 例),其中 2 例符合系统性红斑狼疮(SLE)的诊断^[10]。本研究 3 例脑脊液寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者中 1 例合并干燥综合征,血清 SSA、SSB 均呈阳性。视神经脊髓炎患者可因合并其他自身免疫性疾病而致寡克隆区带阳性。因此,对于寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者,其寡克隆区带

的本质是一项值得探讨的问题。

本研究结果显示,视神经脊髓炎患者血清和脑脊液 AQP4 抗体分布特征表现为血清水平显著高于脑脊液,提示该抗体可能在外周血中合成。ELISA 法检测显示,视神经脊髓炎组患者脑脊液 AQP4 抗体滴度明显高于多发性硬化组,同时间接免疫荧光法检测视神经脊髓炎患者脑脊液 AQP4 抗体阳性检出率高于血清,但未达到统计学意义,可能与样本量偏小有关,说明脑脊液 AQP4 抗体检测有一定临床意义。本研究初步证实,寡克隆区带阳性的视神经脊髓炎患者鞘内异常合成的 IgG 并非 AQP4 抗体。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1/2):82-90.
- [3] Karamehic J, Delic - Sarac M, Subasic D, Jukic T, Coric J, Prnjeta M, Drace Z, Zecevic L, Mutevelic S, Džananovic N, Grcic N, Kesmer A. Reibergram and oligoclonal bands in diagnosis of multiple sclerosis. *Med Arh*, 2012, 66:222-225.
- [4] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [5] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69:292-302.
- [6] Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:3701-3706.
- [7] Long Y, Qiu W, Lu Z, Peng F, Hu X. Clinical features of Chinese patients with multiple sclerosis with aquaporin-4 antibodies in cerebrospinal fluid but not serum. *J Clin Neurosci*, 2013, 20:233-237.
- [8] Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, Sled JG, Bar-Or A, Sadovnick AD, McGowan M, Marrie RA, Banwell B; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2012, 72:211-223.
- [9] Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Kira J. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2012, 18:1541-1551.
- [10] 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.
- [11] Long Y, Qiu W, Lu Z, Bao J, Wu A, Wang Y, Wang H, Hu X. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19:96-102.
- [12] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008, 14:1157-1174.
- [13] Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist*, 2011, 17:659-676.
- [14] West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*, 1995, 99:153-163.
- [15] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83:280-291.

(收稿日期:2014-09-03)

· 临床医学图像 ·

MELAS 综合征

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.018

MELAS syndrome

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: mrbold@163.com)

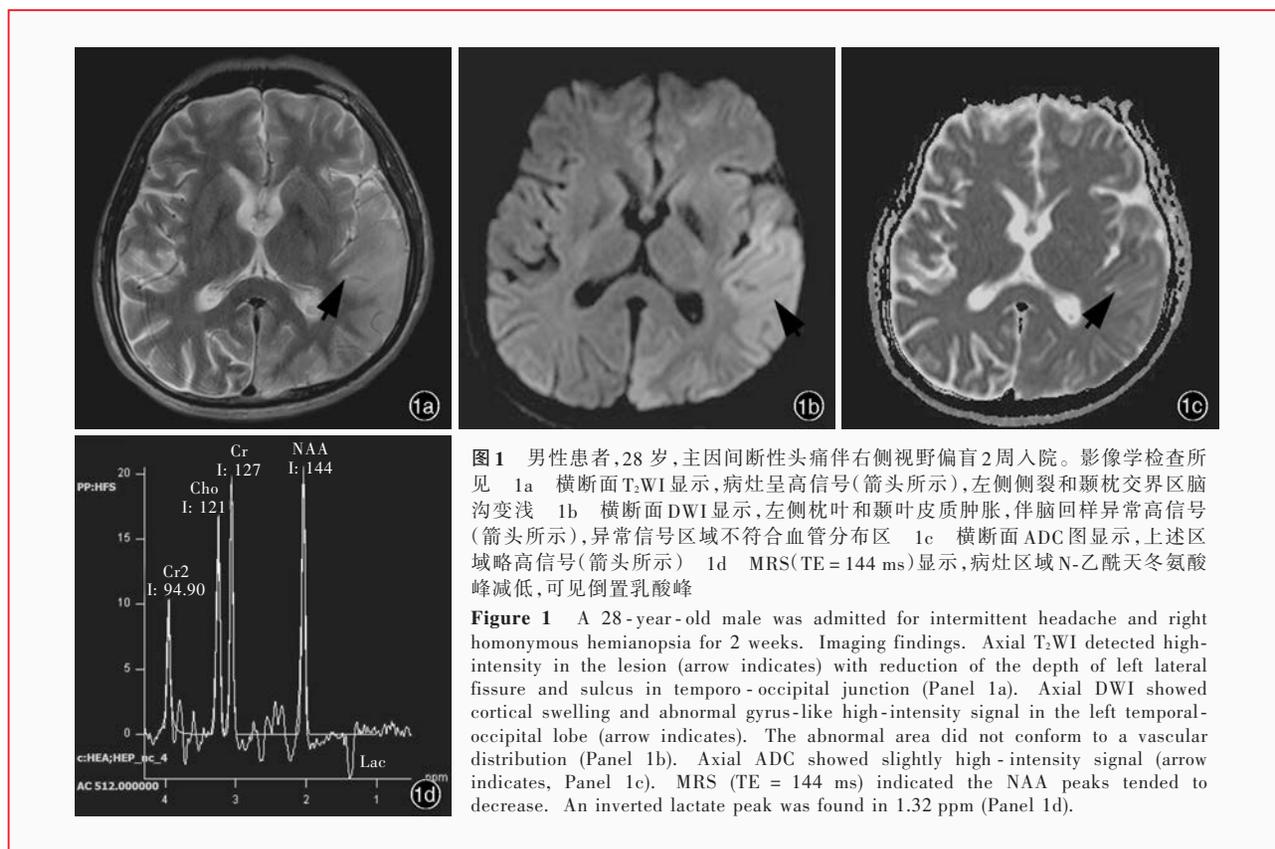


图1 男性患者,28岁,主因间断性头痛伴右侧视野偏盲2周入院。影像学检查所见 1a 横断面T₂WI显示,病灶呈高信号(箭头所示),左侧侧裂和颞枕交界区脑沟变浅 1b 横断面DWI显示,左侧枕叶和颞叶皮质肿胀,伴脑回样异常高信号(箭头所示),异常信号区域不符合血管分布区 1c 横断面ADC图显示,上述区域略高信号(箭头所示) 1d MRS(TE = 144 ms)显示,病灶区域N-乙酰天冬氨酸峰减低,可见倒置乳酸峰

Figure 1 A 28-year-old male was admitted for intermittent headache and right homonymous hemianopsia for 2 weeks. Imaging findings. Axial T₂WI detected high-intensity in the lesion (arrow indicates) with reduction of the depth of left lateral fissure and sulcus in temporo-occipital junction (Panel 1a). Axial DWI showed cortical swelling and abnormal gyrus-like high-intensity signal in the left temporal-occipital lobe (arrow indicates). The abnormal area did not conform to a vascular distribution (Panel 1b). Axial ADC showed slightly high-intensity signal (arrow indicates, Panel 1c). MRS (TE = 144 ms) indicated the NAA peaks tended to decrease. An inverted lactate peak was found in 1.32 ppm (Panel 1d).

MELAS 综合征是一组以卒中样发作为主要特征的线粒体疾病,全称为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作。任何年龄均可发病,大多数患者为母系遗传,少数呈散发。头部CT表现为脑白质,尤其是皮质下白质多发低密度病灶,部分患者可出现基底节区对称性或全脑弥漫性钙化。MRI则以不对称累及颞顶枕叶的卒中样病灶为重要特征,累及皮质或皮质下,呈脑回样长T₁、长T₂信号改变(图1a),病变分布不符合血管分布区域;急性期DWI呈高信号(图1b),表现扩散系数(ADC)值于正常值范围(图1c);脑卒中样病灶具有反复发作、不断迁移之特点。MRA或DSA检查无明显血管狭窄等相关征象。灌注成像显示脑血容量(CBV)和脑血流量(CBF)轻度升高。MRS最具诊断优势,特征性表现为1.32 ppm邻近区域双乳酸峰波峰(图1d)。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)