

NMO-IgG 在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的诊断价值

徐小敏 魏有东

【摘要】 水通道蛋白 4 是维持中枢神经系统正常跨膜水转运、血-脑屏障完整性和中枢神经系统内环境稳定的水通道蛋白,其特异性自身抗体 NMO-IgG 是视神经脊髓炎的特异性生物学标志物,但在视神经脊髓炎中的阳性率并非 100%,甚至在某些其他中枢神经系统脱髓鞘疾病中也可检测到。本文拟对 NMO-IgG 在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的意义进行概述,以加深对该抗体的认识并指导中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊断与鉴别诊断。

【关键词】 水通道蛋白 4; 视神经脊髓炎; 多发性硬化; 脑脊髓炎,急性播散性; 综述

Diagnostic value of NMO-IgG in demyelinating diseases of central nervous system

XU Xiao-min, WEI You-dong

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Neurology, Chongqing 400016, China

Corresponding author: WEI You-dong (Email: 1359125993@qq.com)

【Abstract】 The aquaporin 4 (AQP4) plays an important role in the maintenance of transmembrane water transfer, blood-brain barrier (BBB) integrity and homeostasis of central nervous system, and its highly specific autoantibody NMO-IgG has been used as a specific biomarker of neuromyelitis optica. However, in recent years, several studies have found that the positive rate in patients with neuromyelitis optica is not 100%, and it even can be detected in some other demyelinating diseases of central nervous system. This paper aims to make a review of the diagnostic value of NMO-IgG in demyelinating diseases of central nervous system, in order to deepen the understanding of this antibody and guide the clinical diagnosis and differential diagnosis on demyelinating diseases of central nervous system.

【Key words】 Aquaporin 4; Neuromyelitis optica; Multiple sclerosis; Encephalomyelitis, acute disseminated; Review

中枢神经系统脱髓鞘疾病是一类与自身免疫相关的原发性或特发性以脑(包括视神经)和(或)脊髓髓鞘脱失为主的疾病,常见类型包括视神经脊髓炎(NMO)、多发性硬化(MS)、视神经炎(ON)和横贯性脊髓炎(TM)。既往有学者认为,视神经脊髓炎是多发性硬化的特殊亚型^[1],随着 NMO-IgG 及其特异性靶抗原水通道蛋白 4(AQP4)的发现,逐渐认识到视神经脊髓炎是一种独立于多发性硬化的自身免疫性水通道蛋白病^[2]。因此,Wingerchuk 等^[3]在 2006 年修订视神经脊髓炎诊断标准时,将 NMO-IgG 列为视神经脊髓炎的支持诊断依据。亦有研究显

示,并非所有视神经脊髓炎患者均存在 NMO-IgG,或血清 NMO-IgG 阳性患者并不符合视神经脊髓炎诊断标准^[4]。本文拟就 NMO-IgG 在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的诊断价值进行简要综述。

一、水通道蛋白 4 与 NMO-IgG

AQP4 是中枢神经系统一种能够特异性通透水分子的水通道蛋白,在视神经、脊髓、室管膜、软脑膜、小脑、下丘脑和神经突触周围的星形胶质细胞膜上均表达,其中以临近软脑膜和微血管的星形胶质细胞足突表达最为丰富^[5-6],具有维持正常跨膜水转运、血-脑屏障完整性和中枢神经系统内环境稳定的作用^[7]。

AQP4 是一种由 4 个亚单位组成、相对分子质量约 30×10^3 的非糖基化蛋白^[8],其基因定位于 18 号染色体 q11.2 与 q12.1 连接处,由 4 个外显子和 3 个内含子组成^[8-9],较大的第 1 外显子编码氨基末端(N

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.006

作者单位: 400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室

通讯作者: 魏有东 (Email: 1359125993@qq.com)

末端)、较小的第 2~4 外显子编码羧基末端(C 末端),N 末端和 C 末端均定位于胞质,经 6 次跨膜形成 2 个细胞内环(B 和 D 环)和 3 个细胞外环(A、C 和 E 环)^[8],B 和 E 环含高度保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(NPA)重复串联序列,2 个 NPA 环折返进入胞膜双分子层可以构成亲水通道^[9]。AQP4 分为 6 种亚型,在星形胶质细胞中以 M1 和 M23 型为主^[6]。M23 型参与细胞膜上正交粒子阵列异构体(OAPs)的形成^[10],M1 型插入可以减少 M23 型形成的正交粒子阵列异构体大小和数量^[11],而正交粒子阵列异构体在控制血-脑屏障通透性上具有重要作用^[2]。研究显示,视神经脊髓炎病灶分布与 M1 和 M23 型比例相关^[12],NMO-IgG 与足量的 M1 型 AQP4 相结合可以导致 AQP4 内化和耦联的兴奋性氨基酸转运蛋白 2(EAAT2)数目减少,使谷氨酸摄入减少,细胞外谷氨酸水平升高,引起神经兴奋性毒性;NMO-IgG 与 M23 型 AQP4 相结合可以激活补体系统,从而引起细胞溶解,而且,唯有 M1 和 M23 型同时存在并达到一定比例时,NMO-IgG 方表现出致病性^[5]。

有研究显示,AQP4 在脑组织中除调节水分子平衡外,还涉及对钾离子通道活性的调节、神经元的兴奋和星形胶质细胞的移行,在神经炎症反应中发挥一定作用^[2]。有学者认为,在特殊生理和病理条件下,外周血致敏性 B 淋巴细胞可以产生特异性 NMO-IgG,并结合补体沉积于血-脑屏障,从而破坏血-脑屏障上的 AQP4,导致巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等的趋化渗出和炎性因子分泌,介导神经细胞脱髓鞘和组织坏死^[13]。

二、NMO-IgG 与视神经脊髓炎

视神经脊髓炎又称为 Devic 病或 Devic 综合征,是一种主要侵犯视神经和脊髓的中枢神经系统急性或亚急性炎症性脱髓鞘疾病^[14]。其患病率约为 1/100 万,在非白种人中的患病率为(0.32~3.10)/100 万,男女比例约为 1:9,发病中位年龄 39 岁,较经典多发性硬化晚 10 年,通常无家族遗传倾向,但视神经脊髓炎患者家庭成员的发病率明显高于普通人群,提示可能存在基因易感性^[15]。典型临床表现为视神经炎导致的视力障碍、眼周疼痛和(或)脊髓炎导致的肢体瘫痪、感觉障碍和自主神经功能障碍等^[15],此外,还可出现除视神经和脊髓外的中枢神经系统受累症状,如恶心、顽固性呃逆和中枢性呼吸衰竭,甚至癫痫发作^[16]。病理改变主要为脱髓鞘、透明样变性和脊髓空洞形成,伴血管周围炎性

细胞浸润^[14,17]。病程为单相型或多相型,其复发率明显高于多发性硬化,但继发进展过程不常见^[15]。流行病学调查资料显示,尽管多相型病程的首发症状较单相型病程轻微,但由于其反复发作,易对中枢神经系统造成叠加损害,预后较差^[18]。影像学检查显示,视神经脊髓炎的脊髓病灶多位于脊髓中央,纵向延伸 3 个或 3 个以上椎体节段,多累及颈髓和胸髓,连续病灶呈 T₂WI 高信号,伴脊髓水肿和强化^[19]。仅从临床表现上难以区分视神经脊髓炎与多发性硬化,治疗方面,多发性硬化的常规治疗药物干扰素-β(IFN-β)用于视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)时,反而加重其病情^[20],故尽早明确诊断和鉴别诊断尤为重要。

2005 年,Lennon 等^[21]在视神经脊髓炎患者血清中发现特异性抗体 NMO-IgG,有力地支持视神经脊髓炎是独立于多发性硬化外的自身免疫性水通道蛋白病,此后,越来越多的研究显示,视神经脊髓炎的病理生理学过程中均有 NMO-IgG 参与^[22-23]。近年研究显示,致病因子引起血-脑屏障破坏或不完整,NMO-IgG 进入中枢神经系统与星形胶质细胞足板上的 AQP4 相结合,成为有效的补体激活因子,募集粒细胞进入血-脑屏障,产生补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞毒性,引起星形胶质细胞死亡、炎性细胞聚集、炎性因子释放,导致少突胶质细胞髓鞘完整性破坏甚至死亡^[24-25]。女性视神经脊髓炎患者血清 NMO-IgG 阳性率高于男性^[26],该抗体水平可以反映视神经脊髓炎活动度^[1],血清 NMO-IgG 水平升高常早于视神经脊髓炎复发^[13],且与疾病复发呈正相关^[15],与扩展残疾状态量表(EDSS)评分、脊髓受累节段长度和疾病严重程度亦呈正相关^[15,27]。另有临床研究显示,血清 NMO-IgG 水平与视神经脊髓炎复发、脊髓受累节段长度和 EDSS 评分并无关联性^[28-29]。确切相关性目前尚不十分清楚,但可以确定的是,尚无研究证实血清 NMO-IgG 表达水平存在某一阈值,低于这一阈值时视神经脊髓炎缓解、高于这一阈值时疾病加重或复发^[5]。

目前,临床常用的血清 NMO-IgG 检测方法包括放射免疫沉淀法(RIPA)、间接免疫荧光法(IFA)、细胞免疫荧光法(CBA)、荧光免疫沉淀法(FIPA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)等^[1,5],其中,CBA 法被认为是灵敏度(72.4%~91.0%)和特异度(100%)最高的方法^[26,29],但不能准确测定抗体滴度;FIPA 法可以定量测定 NMO-IgG 滴度^[28],但灵敏度(52%~

76%) 和特异度(97.73% ~ 100.00%) 相对较低^[13]。尽管上述检测方法敏感性和特异性均较理想,但仍存在血清 NMO-IgG 阴性的视神经脊髓炎患者^[5,30],病理学证实此类患者病灶中亦可见 AQP4 缺失^[2],表明 NMO-IgG 阴性的视神经脊髓炎可能是血清 NMO-IgG 抗体水平较低或目前检测技术敏感性较低所致^[31]。亦有研究显示,血清 AQP4 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者可以检出髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG 和副肿瘤综合征相关抗体抗 CV2/CMRP5 抗体^[32-33],因此,血清 NMO-IgG 阴性的视神经脊髓炎患者是由于其他抗体致病还是由于检测技术敏感性较低致不能检出低水平 NMO-IgG,尚待进一步研究^[1]。因此,临床上不能轻易根据血清 NMO-IgG 阴性而排除视神经脊髓炎。为提高视神经脊髓炎的早期诊断率,需改进检测方法或寻找其他可能存在的血清学标志物。

三、NMO-IgG 与视神经脊髓炎谱系疾病

研究显示,纵向延伸横贯性脊髓炎(LETM)、双侧视神经炎、复发性视神经炎、视神经脊髓型多发性硬化(OSMS)患者血清 NMO-IgG 亦可呈阳性^[5,34],因此,将其统称为一类疾病,即视神经脊髓炎谱系疾病,并将 NMO-IgG 作为此类疾病的特异性生物学标志物^[14,35]。其中,纵向延伸横贯性脊髓炎和视神经炎属经典的视神经脊髓炎的高危型或限定型^[28],而视神经脊髓型多发性硬化则认为是复发的视神经脊髓炎^[36]。视神经脊髓炎谱系疾病患者血清 NMO-IgG 阳性率为 55%^[37],其中,复发性视神经炎为 25% ~ 38%^[38]、纵向延伸横贯性脊髓炎为 32% ~ 60%^[39]、视神经脊髓型多发性硬化为 60%^[15]。在视神经脊髓炎谱系疾病患者中,女性血清 NMO-IgG 阳性率高于男性^[28]、视神经炎单侧发病者高于双侧发病者、仅有横贯性脊髓炎或视神经炎单一表现者高于两种症状兼有者^[40]。研究显示,对于脊髓受累节段长度和部位、首次发病时 EDSS 评分和 2 年复发率,血清 NMO-IgG 阳性与阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者并无明显差异^[28],提示 NMO-IgG 阳性与阴性的视神经脊髓炎谱系疾病实际上是一类疾病。然而,也有学者认为,血清 NMO-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者进展为视神经脊髓炎的累积概率明显高于阴性患者,且阳性患者进展为视神经脊髓炎的速度更快^[34]。血清 NMO-IgG 水平与视神经脊髓炎谱系疾病患者脊髓受累节段长度呈正相关^[41],并可预测疾病复发^[28]。由于相关研究样本

量有限,NMO-IgG 与视神经脊髓炎谱系疾病的具体关系尚待进一步研究加以证实。

四、NMO-IgG 与多发性硬化

多发性硬化是细胞免疫介导的中枢神经系统自身免疫性炎症性脱髓鞘疾病,病变多位于脑室周围皮质下白质、视神经、脊髓等,以时间和空间多发性为主要临床特征,好发于中青年,女性更易受累,病残率和复发率均较高^[42-44]。通常呈亚急性或慢性起病,首发症状主要为肢体无力、感觉异常、构音障碍、视力障碍、眼球运动障碍等^[43]。与视神经脊髓炎不同,多发性硬化患者视力和视野可基本恢复正常,脊髓病灶小于 2 个椎体节段且常偏于一侧^[45]。作为视神经脊髓炎的生物学标志物,NMO-IgG 主要用于鉴别多发性硬化与视神经脊髓炎,而脑脊液寡克隆区带(OB)和 IgG 指数对判断多发性硬化患者 IgG 鞘内合成具有重要临床价值,有助于多发性硬化的诊断,目前尚无多发性硬化特异性生物学标志物^[46]。临床上仍强调以临床表现结合脑脊液、神经电生理学和影像学检查以排除其他疾病。

晚近研究显示,部分经典的多发性硬化患者血清^[43,47-48]或脑脊液^[49]中可检出 NMO-IgG,其血清 NMO-IgG 阳性率为 5% ~ 10%^[50]。何洋等^[51]研究显示,血清 NMO-IgG 阳性的多发性硬化患者较阴性患者脊髓和视神经受累更常见、IgG 鞘内合成和免疫泛化现象更突出,且 MRI 显示头部异常病变多不同于多发性硬化的典型表现,脊髓病变多呈多发性斑片状,胸髓最易受累,但一般不超过 3 个椎体节段,提示 NMO-IgG 阳性的多发性硬化可能与经典的多发性硬化具有不同的发病机制。然而,亦有学者采用细胞活性检测 39 例多发性硬化患者 NMO-IgG 时发现^[49],脑脊液 NMO-IgG 阳性与阴性患者临床症状并无明显差异,MRI 显示头部病变多累及深部基底神经节核团,以丘脑受累常见,脊髓病变多同时累及灰质和白质且病灶长度超过 3 个椎体节段、病灶分布与 AQP4 表达部位相一致,其具体发病机制尚不明确。总之,部分多发性硬化患者也可以表现为血清或脑脊液 NMO-IgG 阳性,但是由于上述研究样本量有限,多发性硬化患者血清或脑脊液中是否存在 NMO-IgG 及其阳性率尚待进一步研究。

五、NMO-IgG 与急性播散性脑脊髓炎

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)是免疫介导的广泛累及脑和脊髓白质的急性炎症性脱髓鞘疾病,多发生于感染、出疹或疫苗接种后,年发病率(0.20 ~

0.80)/10 万,好发于儿童和青壮年^[52-54]。临床症状多样,可以表现为发热、头晕、头痛、呕吐、意识障碍,以及偏瘫、失语、共济失调或精神症状等^[55],病程分为单相型、复发型和多相型^[52]。主要病理学特点是以中枢神经系统小静脉为中心的多灶性或弥漫性脱髓鞘改变^[52-53]。目前仍缺乏特异性生物学标志物^[56],诊断主要依靠临床表现和影像学特点,脑脊液正常或呈非特异性淋巴细胞计数增加和蛋白定量轻度升高,寡克隆区带多呈阴性或短暂性阳性而恢复期均呈阴性,可资与多发性硬化相鉴别^[52]。近年有研究显示,抗 MOG 抗体可能在某些急性播散性脑脊髓炎的病理改变中起关键性作用,有可能用以与多发性硬化相鉴别^[57],而脑脊液 NMO-IgG 阴性可资与视神经脊髓炎相鉴别^[54]。

综上所述,NMO-IgG 参与某些中枢神经系统脱髓鞘疾病的病理改变,是视神经脊髓炎的重要生物学标志物,但其在视神经脊髓炎患者中的阳性率并非 100%,甚至在某些其他脱髓鞘疾病患者血清或脑脊液中也可检测到,当然,其结论的准确性尚待进一步研究。但由此可知,对中枢神经系统脱髓鞘疾病进行诊断时,不能仅凭血清或脑脊液 NMO-IgG 阳性而明确诊断为视神经脊髓炎或排除多发性硬化,或仅凭 NMO-IgG 阴性而排除视神经脊髓炎,应结合病史、临床表现、神经电生理学和影像学检查进行综合判断。提高 NMO-IgG 检测方法的敏感性和特异性、明确 NMO-IgG 阴性的视神经脊髓炎发病机制,以及寻找多发性硬化的特异性生物学标志物是目前的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Huang DH, Wu WP. Detection and clinical value of NMO-IgG in neuromyelitis optica. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:751-756. [黄德晖, 吴卫平. NMO-IgG 检测及其临床意义. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:751-756.]
- [2] Zhang J, Zhang KX, Liu YK. Aquaporin-4 and central nervous system diseases. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 24:61-64. [张洁, 张坤西, 刘亚坤. 水通道蛋白 4 和中枢神经系统疾病. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24:61-64.]
- [3] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [4] Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters P, Kuroda H, Nishiyama S, Suzuki C, Takai Y, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*, 2013, 80:2210-2216.
- [5] Fu QQ, Liu SY, Wu XM. Aquaporin-4 and central nervous system demyelinating neurological autoimmune disease. *Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi*, 2015, 31:707-710. [符青青, 刘诗英, 吴晓牧. 抗水通道蛋白 4 抗体与中枢神经脱髓鞘性神经免疫性疾病. *中国免疫学杂志*, 2015, 31:707-710.]
- [6] Zhong JJ, Sun XC. Recent advances in the function of aquaporin-4 in central nervous system. *Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 39:421-425. [钟建军, 孙晓川. 中枢神经系统水通道蛋白-4 的功能研究进展. *重庆医科大学学报*, 2014, 39:421-425.]
- [7] Wu L, Huang DH, Wu WP. The role of aquaporin 4 in the mechanism of neuromyelitis optica. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2011, 18:431-434. [武雷, 黄德晖, 吴卫平. 水通道蛋白 4 抗体在视神经脊髓炎发病机制中的作用. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18:431-434.]
- [8] Iacovetta C, Rudloff E, Kirby R. The role of aquaporin 4 in the brain. *Vet Clin Pathol*, 2012, 41:32-44.
- [9] Wu N, Lu GY. Role of aquaporin 4 in central nervous system diseases. *Guo Ji Yao Xue Yan Jiu Za Zhi*, 2013, 40:511-518. [吴宁, 卢关伊. 水通道 4 在中枢神经系统疾病中的作用. *国际药理学研究杂志*, 2013, 40:511-518.]
- [10] Wang WL, Yang BX. Involvement of water channel aquaporin 4 in the nervous disorders. *Shen Jing Yao Li Xue Bao*, 2012, 2:20-27. [王伟玲, 杨宝学. 水通道蛋白 4 与神经系统疾病. *神经药理学报*, 2012, 2:20-27.]
- [11] Nicchia GP, Rossi A, Mola MG, Pisani F, Stigliano C, Basco D, Mastrototaro M, Svelto M, Frigeri A. Higher order structure of aquaporin-4. *Neuroscience*, 2010, 168:903-914.
- [12] Saini H, Fernandez G, Kerr D, Levy M. Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity. *J Neuroimmunol*, 2010, 221:68-72.
- [13] 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.
- [14] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [15] Hou J, Tang LH, Mu ZB, Zhang Y. Clinical research progress in neuromyelitis optica. *Yi Xue Zong Shu*, 2014, 20:884-887. [侯静, 汤丽华, 穆振斌, 张勇. 视神经脊髓炎的临床研究进展. *医学综述*, 2014, 20:884-887.]
- [16] McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, Kuntz NL, Fryer JP, Homburger H, Hunter J, Weinshenker BG, Krecke K, Lucchinetti CF, Pittock SJ. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*, 2008, 71:93-100.
- [17] Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol*, 2008, 28:95-104.
- [18] Guo Q, Li HQ, Yang SL. Clinical value of serum NMO-IgG in patients with neuromyelitis optica. *Biao Ji Mian Yi Fen Xi Yu Lin Chuang*, 2015, 22:879-883. [郭强, 李会琪, 杨三林. 通过测定 78 例视神经脊髓炎患者血清中 NMO-IgG 水平判断其临床诊断价值. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22:879-883.]
- [19] Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: an MRI study. *J Neurol*, 2008, 255:163-170.
- [20] Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010, 67:1016-1017.
- [21] 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.
- [22] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2012, 11:535-544.

- [23] Saini H, Rifkin R, Gorelik M, Huang H, Ferguson Z, Jones MV, Levy M. Passively transferred human NMO - IgG exacerbates demyelination in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC Neurol*, 2013, 13:104.
- [24] Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol*, 2011, 7:115-127.
- [25] Wingerehuk DM. Neuromyelitis optica: new findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 79:665-688.
- [26] Chan KH, Kwan JS, Ho PW, Ho JW, Chu AC, Ramsden DB. Aquaporin - 4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue - based and cell - based indirect immunofluorescence assays. *J Neuroinflammation*, 2010, 7:50.
- [27] Wang J, Yang L, Yang CS, Li T, Zhang DQ, Qi Y, Gao CL. The relevance of serum aquaporin-4 antibody level with the clinical features of neuromyelitis optica. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2014, 21:1-4. [王静, 杨丽, 杨春生, 李婷, 张大启, 齐媛, 高春丽. 视神经脊髓炎患者血清水通道蛋白 4 抗体水平与临床特征的相关性. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21:1-4.]
- [28] Zhang DQ, Yang L, Yang CS, Li T, Wang Y, Zhai H, Shi FD. Significance of aquaporin - 4 antibodies detection in diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2014, 13:914-918. [张大启, 杨丽, 杨春生, 李婷, 王钰, 翟辉, 施福东. 水通道蛋白 4 抗体测定对视神经脊髓炎谱系疾病的意义. *中华神经医学杂志*, 2014, 13:914-918.]
- [29] Liao ZY, Ye J, Sun H, You XF, Guan YQ. Detection of anti-aquaporin 4 antibody in neuromyelitis optica. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:1012-1015. [廖张元, 叶静, 孙慧, 尤小凡, 关云谦. 抗水通道蛋白 4 抗体与视神经脊髓炎的临床相关性. *中华医学杂志*, 2013, 93:1012-1015.]
- [30] Niu HC, Zhang XH. The distribution characteristics of aquaporin 4 antibody in patients with neuromyelitis optica and the relationship between aquaporin 4 antibody and oligoclonal bands. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:806-811. [牛会丛, 张星虎. 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. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:806-811.]
- [31] Ye J, Liao ZY, Sun H, You XF, Wu XL, Li CJ. Comparison of three anti - aquaporin 4 antibody detection methods in neuromyelitis optica. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2011, 50:848-850. [叶静, 廖张元, 孙慧, 尤小凡, 吴晓莉, 李存江. 视神经脊髓炎特异性抗体三种检测方法比较. *中华内科杂志*, 2011, 50:848-850.]
- [32] 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.
- [33] Luppe S, Robertson NP. MOG-IgG in neuromyelitis optica. *J Neurol*, 2014, 261:640-642.
- [34] Li X, Tong QW, Ke JM, Ye LP, Qi FT, Wan Z, Xia JH. Diagnostic and prognostic value of serum AQP4 antibody on neuromyelitis optica. *Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi*, 2014, 30:1974-1979. [厉向, 童巧文, 柯建明, 叶莉萍, 戚飞腾, 万真, 夏君慧. 血清水通道蛋白 4 抗体测定对视神经脊髓炎的诊断及预后判断价值. *中国病理生理杂志*, 2014, 30:1974-1979.]
- [35] 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, 306:82-90.
- [36] Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol*, 2006, 5:110-111.
- [37] 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.
- [38] Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, Cabre P, Cavillon G, Honnorat J, Confavreux C. NMO - IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*, 2008, 14:440-445.
- [39] Xie LC, Shan FL, Zheng YB, Chen MY, Yang J, Gao C, Yang N, Long YM, Yang XG. Detection and the significance of aquaporin - 4 antibody in patients with transverse myelitis. *Guangdong Yi Xue*, 2014, 35:2488-2490. [解龙昌, 单福兰, 郑杨波, 陈梦宇, 杨洁, 高聪, 杨宁, 龙友明, 杨新光. 横贯性脊髓炎患者水通道蛋白-4 抗体的检测与临床特征分析. *广东医学*, 2014, 35:2488-2490.]
- [40] 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, Tuman 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.
- [41] Li T, Zhang DQ, Yang CS, Zhai H. Significance of serum aquaporin - 4 antibodies detection in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Shandong Yi Yao*, 2015, 55:52-53. [李婷, 张大启, 杨春生, 翟鞏. 血清水通道蛋白 4 抗体测定在视神经脊髓炎疾病谱中的意义. *山东医药*, 2015, 55:52-53.]
- [42] Liu JG, Zhang HL, Zheng KH, Zhang WL, Dong QW, Qi XK. Comparison study of imaging features of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi*, 2012, 46:977-982. [刘建国, 张海玲, 郑奎宏, 张文洛, 董秦雯, 戚晓昆. 多发性硬化与视神经脊髓炎影像对比研究. *中华放射学杂志*, 2012, 46:977-982.]
- [43] Hou SF, Liu YH, Xu XH. Progress in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:849-853. [侯世芳, 刘银红, 许贤豪. 多发性硬化诊断与治疗进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:849-853.]
- [44] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008, 372:1502-1517.
- [45] Qi XK, Sun CJ. Pay attention to the similarities and differences of pathogenesis and treatment between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94:3041-3043. [戚晓昆, 孙辰婧. 应注意区分多发性硬化与视神经脊髓炎发病机制与治疗的异同. *中华医学杂志*, 2014, 94:3041-3043.]
- [46] Guo H, Dai HY, Cai JY, Cao F, Fu J. The research progress of multiple sclerosis biomarkers. *Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan*, 2015, 15:3183-3185. [郭虹, 代慧宇, 采江英, 曹芳, 付锦. 多发性硬化生物标记物的研究进展. *现代生物医学进展*, 2015, 15:3183-3185.]
- [47] Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody - positive Thai case: clinical features and

- diagnostic problems. *Neurology*, 2011, 77:827-834.
- [48] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol*, 2007, 187:126-138.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] He Y, Yang TT, Jiang H, Xiang YJ, Ao DH, Gao XG, Liu GZ. Analysis of clinical features of multiple sclerosis patients with positive serum aquaporin 4 antibody. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:229-234.[何洋, 杨亭亭, 姜红, 向雅娟, 敖冬慧, 高旭光, 刘广志. 水通道蛋白4抗体阳性多发性硬化临床特点分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:229-234.]
- [52] Diao ZY, Wang J. New understanding of acute disseminated encephalomyelitis. *Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi*, 2013, 40:184-187.[刁泽园, 王健. 关于急性播散性脑脊髓炎的新认识. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40:184-187.]
- [53] Song ZH, Wang RJ, Zhang SC, Liu L, Dai FF, Wang JW. The analysis on 12 cases of acute disseminated encephalomyelitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:166-170. [宋兆慧, 王瑞金, 张善超, 刘磊, 代飞飞, 王佳伟. 急性播散性脑脊髓炎 12 例临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:166-170.]
- [54] Liu Z, Dong HQ. Acute disseminated encephalomyelitis: a comprehensive review. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:816-820.[刘峥, 董会卿. 急性播散性脑脊髓炎的研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:816-820.]
- [55] Mo GY, Wu P, Xu BL, Zhou Y. Clinical analysis of acute disseminated encephalomyelitis. *Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi*, 2014, 24:1426-1428.[莫国毅, 吴平, 许贝琳, 周悦. 急性播散性脑脊髓炎临床分析. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24:1426-1428.]
- [56] Koelman DL, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Hoganson GM, Yeshokumar AK, Barreras P, Majmudar B, Klein JP, Chitnis T, Benkeser DC, Carone M, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology*, 2016, 86:2085-2093.
- [57] Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Hamann D, Hintzen RQ. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. *Mult Scler*, 2015, 21:1513-1520.

(收稿日期:2016-08-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 免疫性坏死性肌病
necrotizing autoimmune myopathy(NAM)
- 免疫荧光法 immunofluorescence assay(IFA)
- 面-臂肌张力障碍发作
faciobrachial dystonic seizures(FBDS)
- 内皮型一氧化氮合酶
endothelial nitric oxide synthase(eNOS)
- 内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
- 帕金森病 Parkinson's disease(PD)
- 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)
- 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase(HMGCR)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 全量表智商 full scale intelligence quotient(FSIQ)
- 全面性强直-阵挛发作
generalized tonic-clonic seizure(GTCS)
- 人类白细胞抗原 human leukocyte antigen(HLA)
- 人类 T 细胞白血病病毒 I 型
human T-cell leukemia virus I (HTLV-1)
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)
- 神经元表面抗体综合征
neuronal surface antibody syndrome(NSAS)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 实验性自身免疫性神经炎
experimental autoimmune neuritis(EAN)
- 视频脑电图 video electroencephalography(VEEG)
- 视神经脊髓型多发性硬化
opticospinal multiple sclerosis(OSMS)
- 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)
- 视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
- 视神经炎 optic neuritis(ON)
- 视野 field of view(FOV)
- 收缩期峰值流速 peak systolic velocity(PSV)
- 舒张期末流速 end diastolic velocity(EDV)
- 双侧视神经炎 bilateral optic neuritis(BON)
- 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)
- 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)
- 髓内黑色素性神经鞘瘤
intramedullary melanotic schwannoma(IMS)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 他汀相关性肌病 statin-induced myopathy(SIM)
- 糖尿病周围神经病变 diabetic peripheral neuropathy(DPN)
- 体外转录和翻译技术 in vitro transcription/translated(IVTT)
- 天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸 asparagine-proline-alanine(NPA)