

# CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性 T 淋巴细胞在视神经脊髓炎谱系疾病与多发性硬化中的表达差异

沙晶 杨丽娟 玛依努尔·买买提 李红燕

**【摘要】 目的** 对比分析视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)与多发性硬化患者急性期外周血 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性 T 细胞(DNT)表达差异。**方法** 纳入 2017 年 1 月至 2019 年 12 月诊断明确的 NMOSDs (53 例)和多发性硬化(20 例)患者,以及性别、年龄相匹配的正常对照者(27 例),流式细胞术测定外周血 DNT 细胞数目。**结果** 3 组受试者外周血 DNT 细胞数目差异具有统计学意义( $F = 4.362, P = 0.015$ ),其中 NMOSDs 组 DNT 细胞数目分别高于正常对照组( $t = 2.415, P = 0.023$ )和多发性硬化组( $t = 2.415, P = 0.018$ ),而多发性硬化组与正常对照组 DNT 细胞数目差异无统计学意义( $t = 0.149, P = 0.881$ )。**结论** NMOSDs 急性期患者外周血 DNT 细胞数目高于多发性硬化患者和正常对照者,推测 DNT 细胞可能参与 NMOSDs 的发病机制。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 多发性硬化; T 淋巴细胞亚群; 流式细胞术

## The differential expression of CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> double negative T lymphocytes in neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis

SHA Jing, YANG Li-juan, Mayinuer Maimaiti, LI Hong-yan

Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Corresponding author: LI Hong-yan (Email: lhyxy@vip.163.com)

**【Abstract】 Objective** To compare the levels of CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> double negative T lymphocytes (DNT) in the peripheral blood of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) and multiple sclerosis (MS) in the acute phase. **Methods** From January 2017 to December 2019, a total of 53 patients with NMOSDs, 20 patients with MS and 27 normal controls were included. Peripheral blood DNT cells of the patients in 3 groups were measured by flow cytometry. **Results** The differences of DNT cells in the peripheral blood in 3 groups were statistically significant ( $F = 4.362, P = 0.015$ ). Among them, the number of DNT cells in the NMOSDs group was higher than that in the control group ( $t = 2.415, P = 0.023$ ) and the MS group ( $t = 2.415, P = 0.018$ ), while the number of DNT cells in the MS group and the control group was not statistically different ( $t = 0.149, P = 0.881$ ). **Conclusions** The number of DNT cells in the peripheral blood of patients with NMOSDs in the acute phase is higher than that in patients with MS and normal controls. It is speculated that DNT cells may be involved in the pathogenesis of NMOSDs.

**【Key words】** Neuromyelitis optica; Multiple sclerosis; T-lymphocyte subsets; Flow cytometry

This study was supported by Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 2019D01C150).

**Conflicts of interest:** none declared

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一类主要由 B 淋巴细胞(B 细胞)和抗体介导的中枢神经系统

自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,表现为视神经和脊髓炎性脱髓鞘改变,以视神经和脊髓同时或相继受累为主要临床特征,呈复发-缓解病程,在反复发作后可遗留严重的神经功能缺损。多发性硬化亦是一类主要由细胞免疫介导的中枢神经系统自身免疫性疾病,主要表现为白质脱髓鞘改变<sup>[2]</sup>,因此 NMOSDs 最初被认为是多发性硬化(MS)的一种亚型<sup>[3]</sup>。然而,自 2004 年 Lennon 等<sup>[4]</sup>首次确认水通道蛋白 4(AQP4)

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.006

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(项目编号:2019D01C150)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经内科

通讯作者:李红燕,Email:lhyxy@vip.163.com

抗体是 NMOSDs 的特异性抗体以来,越来越多的学者意识到 NMOSDs 的免疫学机制可能与多发性硬化并不一致。研究表明,淋巴细胞参与 NMOSDs 发病与疾病演变的全过程,疾病早期 T 淋巴细胞(T 细胞)浸润靶器官和组织,随着病情进展至中晚期 B 细胞介入并产生相应抗体,诱导免疫炎症反应。CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性 T 淋巴细胞(DNT)仅占外周血 T 细胞的 1%~2%<sup>[5]</sup>,主要由 T 细胞受体 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ (TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ )等亚群组成,源自 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞或特殊细胞谱系<sup>[6]</sup>,可能参与不同自身免疫性疾病的发病机制<sup>[7]</sup>,迄今尚无有关 DNT 在 NMOSDs 和多发性硬化两种疾病中表达差异的研究报道。鉴于此,本研究对新疆维吾尔自治区人民医院近 3 年诊断与治疗的 53 例 NMOSDs 和 20 例多发性硬化患者的临床资料进行回顾分析,通过分析 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>DNT 细胞数目,探讨 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>DNT 在两种疾病中的表达差异。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1) NMOSDs 诊断符合 2015 年《NMOSDs 国际共识诊断标准》<sup>[8]</sup>,多发性硬化符合 2017 年 McDonald 诊断标准<sup>[9]</sup>。(2) 患者入院至采集血液标本时间 < 24 h,且在采集脑脊液和血液样本之前均未曾接受过皮质类固醇激素、免疫球蛋白或其他免疫抑制剂治疗。(3) 所有入组患者性别、年龄、诱因、临床症状和基线数据等临床资料完整。(4) 新发神经功能缺损症状持续时间  $\geq 24$  h,且距前次发作  $\geq 30$  d<sup>[10]</sup>。(5) 凡存在以下情况者均非本研究纳入对象:同时合并结缔组织病和(或)其他自身免疫性疾病、肿瘤、感染、获得性免疫缺陷综合征及其他传染性疾病,以及临床和实验室数据不完整者。

2. 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在我院神经内科住院治疗的 53 例 NMOSDs 和 20 例多发性硬化急性期患者。(1) NMOSDs 组:53 例,男性 19 例,女性 34 例;发病年龄 16~66 岁,平均(36.72 $\pm$ 17.04)岁;病程为 1~8 年,中位病程 1.50(1.00, 4.00)年。(2) MS 组:20 例,男性 4 例,女性 16 例;发病年龄为 25~42 岁,平均(33.18 $\pm$ 5.46)岁;病程为 1~14 年,中位病程 7.00(1.50, 11.00)年。(3) 正常对照组:选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共 27 例,男性 13 例,女性 14 例;年龄 18~45 岁,平均

(35.25 $\pm$ 15.05)岁。3 组受试者性别( $\chi^2 = 3.952, P = 0.139$ )和年龄( $F = 5.799, P = 0.571$ )差异无统计学意义, NMOSDs 组与 MS 组患者病程差异亦无统计学意义( $Z = 21.000, P = 0.081$ ),具有可比性。

### 二、研究方法

1. 常规实验室指标检测 患者入院 24 h 内采集外周静脉血 3~5 ml,排除腰椎穿刺禁忌证后留取脑脊液 3~5 ml,仪器分析法测定红细胞计数[(4.00~5.50)  $\times 10^{12}$ /L]、白细胞计数[(3.50~9.50)  $\times 10^9$ /L]、中性粒细胞计数[(1.80~6.30)  $\times 10^9$ /L];免疫层析法测定 C-反应蛋白(0~8 mg/L);酶耦联法测定丙氨酸转氨酶(7~45 U/L)、天冬氨酸转氨酶(13~40 U/L);反应速率法测定血尿素氮(2.50~7.50 mmol/L)、肌酐(41~73  $\mu$ mol/L);免疫比浊法测定补体 C3(0.80~1.20 g/L)、C4(0.10~0.40 g/L),间接免疫荧光法测定抗核抗体、抗双链 DNA 抗体;蛋白定量分析法测定血清和脑脊液寡克隆区带(OCB),细胞免疫荧光法(CBA)测定血清和脑脊液髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体、髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体以及 AQP4 抗体。

2. 流式细胞术测定 DNT 细胞数目 (1) 主要试剂与仪器:免疫试剂 I 抗工作液[含多甲藻黄素叶绿素蛋白(PerCP)标记的小鼠抗人 CD3 单克隆抗体(CD3-PerCP)、异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗人 CD4 单克隆抗体(CD4-FITC)和藻红蛋白(PE)标记的小鼠抗人 CD8 单克隆抗体(CD8-PE)],溶血素均购自美国 BD 公司。BY-80C 型离心机由北京白洋医疗器械有限公司提供, FACS Canto Plus 流式细胞仪为美国 BD 公司产品。(2) 检测方法:将采集的外周静脉血标本置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的 EP 管,6 h 内分别滴加 CD3-PerCP(20  $\mu$ l)、CD4-FITC(20  $\mu$ l)和 CD8-PE(20  $\mu$ l),混匀、室温避光孵育 15 min,加入溶血素(2 ml)10 min 后于离心半径 5 cm、转速 1500 r/min 离心 5 min,去上清液,磷酸盐缓冲液 2 ml 洗涤,再于离心半径 5 cm、转速 1500 r/min 离心 5 min,去上清液、加入磷酸盐缓冲液(500  $\mu$ l)重悬细胞,流式细胞术测定 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>DNT 细胞数目, FlowJo v10.0 软件进行数据分析。

3. 神经功能缺损程度评价 入院后 24 h 采用扩展残疾状态量表(EDSS)<sup>[11]</sup>进行残疾程度评价,包括视觉功能(6分)、脑干功能(5分)、锥体功能(6分)、小脑功能(5分)、感觉功能(6分)、膀胱和直肠功能(6分)、大脑功能(5分)及行动(6.50分)共 8 项内容,

表 1 各组受试者常规实验室指标的比较

Table 1. Comparison of the laboratory indicators of the 3 groups

实验室指标	正常对照组(n=27)	NMOSDs组(n=53)	MS组(n=20)	统计量值	P值
红细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$ )	4.53 $\pm$ 0.40	4.45 $\pm$ 0.43	4.54 $\pm$ 0.39	0.127	0.881
白细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	6.48 $\pm$ 1.41	6.99 $\pm$ 2.56	6.35 $\pm$ 1.58	2.790	0.731
中性粒细胞计数( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	3.71 $\pm$ 1.37	4.53 $\pm$ 2.10	3.61 $\pm$ 1.24	0.377	0.382
CRP[M( $P_{25}, P_{75}$ ), mg/L]	0.57( 0.46, 0.73)	1.90( 0.58, 3.00)	1.50( 0.57, 3.75)	6.836	0.033
ALT[M( $P_{25}, P_{75}$ ), U/L]	17.50( 7.81, 24.50)	24.34( 8.40, 53.00)	12.00( 9.50, 23.50)	2.340	0.310
AST[M( $P_{25}, P_{75}$ ), U/L]	15.94(13.94, 22.00)	23.00(15.00, 28.00)	15.00(14.00, 21.25)	2.901	0.234
BUN( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.95 $\pm$ 1.25	4.63 $\pm$ 1.32	4.84 $\pm$ 1.25	0.234	0.834
Cr( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	48.51 $\pm$ 12.05	48.21 $\pm$ 10.01	48.10 $\pm$ 12.09	3.342	1.000
C3( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	0.83 $\pm$ 0.15	0.96 $\pm$ 0.25	0.85 $\pm$ 0.12	3.688	0.113
C4[M( $P_{25}, P_{75}$ ), g/L]	0.21( 0.17, 0.28)	0.19( 0.13, 0.28)	0.22( 0.17, 0.29)	0.385	0.825
ANA 阳性[例(%)]	0(0.00)	16(30.19)	4(20.00)	0.267	0.606
OCB 阳性[例(%)]	—	1( 1.89)	14(70.00)	41.264	0.000
MOG 抗体阳性[例(%)]	—	4( 7.55)	0( 0.00)	1.597	0.206
MBP 抗体阳性[例(%)]	—	5( 9.43)	0( 0.00)	2.026	0.155
AQP4 抗体阳性[例(%)]	—	27(50.94)	0( 0.00)	15.239	0.000

—, not detected, 未检测。Kruskal-Wallis test for comparison of CRP, ALT, AST and C4, and ANOVA for comparison of RBC, WBC, neutrophil count, BUN, Cr and C3, and  $\chi^2$  test for comparison of others, CRP、ALT、AST 和 C4 的比较行 Kruskal-Wallis 检验, 红细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、BUN、Cr 和 C3 的比较行单因素方差分析, 其余各项指标的比较行  $\chi^2$  检验。CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; AST, aspartate aminotransferase, 天冬氨酸转氨酶; BUN, blood urea nitrogen, 尿素氮; Cr, creatinine, 肌酐; ANA, antinuclear antibody, 抗核抗体; OCB, oligoclonal band, 寡克隆区带; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; MBP, myelin basic protein, 髓鞘碱性蛋白; AQP4, aquaporin 4, 水通道蛋白 4

每项评分经转化后计为总评分, 总评分 10 分, 评分越高、残疾程度越严重。

4. 统计分析方法 本研究采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用两独立样本的 *t* 检验或单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M( $P_{25}, P_{75}$ )]表示, 行 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 检验(*H* 检验), 两两比较行 Mann-Whitney *U* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

对各组受试者实验室指标比较, 血清 C-反应蛋白差异具有统计学意义( $P = 0.033$ ), 其中 NMOSDs 组高于正常对照组( $Z = 1.456, P = 0.029$ ), 但与多发性硬化组之间差异无统计学意义( $Z = 0.312, P = 1.000$ ); 多发性硬化组血清寡克隆区带阳性率高于 NMOSDs 组( $P = 0.000$ ); NMOSDs 组血清 AQP4 抗体阳性率高于多发性硬化组( $P = 0.000$ ); 其余各项指

标组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1)。NMOSDs 组 EDSS 评分为 1 ~ 8 分、中位评分 2.50 (2.00, 6.50) 分, 多发性硬化组 EDSS 评分 2 ~ 6 分、中位评分 4.50 (2.75, 5.25) 分, 组间差异有统计学意义( $Z = 45.000, P = 0.700$ )。

各组受试者外周血 DNT 细胞数目差异有统计学意义( $P = 0.015$ ), 其中 NMOSDs 组 DNT 细胞数目分别高于正常对照组( $P = 0.018$ ) 和 MS 组( $P = 0.023$ ), 而 MS 组与正常对照组 DNT 细胞数目差异无统计学意义( $P = 0.881$ ; 表 2, 3)。

## 讨 论

AQP4 抗体的发现让人们逐渐认识到, 由 B 细胞介导的体液免疫在 NMOSDs 的发病机制中发挥至关重要的作用<sup>[11]</sup>, 但是目前针对外周血 B 细胞的治疗药物如利妥昔单抗等尚无法完全阻止 NMOSDs 的进展<sup>[12]</sup>, 表明 B 细胞介导的体液免疫并非唯一致病因素, T 细胞介导的细胞免疫或其他免疫因素也参与其中且发挥重要作用。本研究结果显示, NMOSDs 患者外周血 DNT 细胞数目高于正常对照者和多发性硬化患者, 据此推测外周血 DNT 细胞数目增加可

**表 2** 各组受试者外周血 DNT 细胞数目的比较 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^6/L$ )**Table 2.** Comparison of the number of DNT cells in NMOSDs group, MS group and control group ( $\bar{x} \pm s, \times 10^6/L$ )

组别	例数	DNT 细胞数目	F 值	P 值
对照组(1)	27	44.65 ± 21.09		
NMOSDs 组(2)	53	65.02 ± 38.06	4.362	0.015
MS 组(3)	20	46.14 ± 23.19		

DNT, double negative T lymphocytes, 双阴性 T 淋巴细胞

**表 3** 各组受试者外周血 DNT 细胞数目的两两比较**Table 3.** Pairwise comparison of the number of DNT cells in NMOSDs group, MS group and control group

组间两两比	t 值	P 值
(1) (2)	2.415	0.018
(1) (3)	0.149	0.881
(2) (3)	2.316	0.023

能提示 NMOSDs 处于疾病的急性期。

目前,对于 DNT 细胞的起源及其在免疫机制中的作用尚未完全阐明。DNT 细胞因表面分子不同而表达多样,可分泌大量细胞因子,提示其不同来源或分化途径<sup>[13]</sup>。有文献报道,外周血 DNT 细胞主要来源于胸腺和脾<sup>[14]</sup>,较少来源于不依赖胸腺的途径,如活化的外周血 CD4<sup>+</sup>和(或)CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>[15]</sup>。Priatel 等<sup>[16]</sup>研究显示,T 细胞受体(TCR)信号强度是 DNT 细胞发育的重要因素,较低强度的 TCR 信号可诱导生成成熟的 CD4<sup>+</sup>和(或)CD8<sup>+</sup>T 细胞,而较高强度的 TCR 信号则对胸腺 DNT 细胞的存活或逃逸具有促进作用。正常人外周血中亦可以检出 DNT 细胞,通常少于总淋巴细胞的 2.5%<sup>[13]</sup>,但是这一小部分 DNT 细胞具有同源异质性,分别表达 TCR $\gamma\delta$ 和 TCR $\alpha\beta$ <sup>[13,17]</sup>。目前对于 DNT 细胞的病理生理学机制尚不完全清楚,有证据显示其可以识别寄生虫、细菌(尤其是分枝杆菌)或应激的哺乳动物细胞表达的应激蛋白和热休克蛋白(HSP)<sup>[6]</sup>。2019 年来自德国的一项研究显示,DNT 很可能通过作用于 T 细胞的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)以影响其代谢和功能<sup>[18]</sup>。因此,DNT 细胞可能通过识别自身应激反应所诱导的分子在自身免疫性疾病中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

在本研究中,NMOSDs 急性期患者外周血 DNT 细胞数目增加,而多发性硬化患者则无明显改变,提示 DNT 细胞可能参与 NMOSDs 的发病机制。临床上 NMOSDs 患者表现出的更高的复发率和更快的

疾病进展速度,亦不能完全排除与 DNT 细胞相关。目前,国内外尚无关于 DNT 细胞在 NMOSDs 中表达变化的研究,但有些学者已经开始关注 DNT 细胞在自身免疫性疾病中的作用机制。Reinhardt 和 Melms<sup>[20]</sup>在重症肌无力(MG)患者的外周血中检测到 DNT 细胞,并发现切除胸腺瘤后 DNT 细胞数目可随乙酰胆碱受体(AChR)抗体滴度的下降和临床症状的好转而逐渐恢复正常,高度提示 DNT 细胞参与免疫调节机制。Crispín 和 Tsokos<sup>[21]</sup>发现,系统性红斑狼疮患者外周血 DNT 细胞数目显著增加,同时可促进白细胞介素-17(IL-17)的分泌。而最新研究显示,系统性红斑狼疮发病后紊乱的细胞因子和凋亡碎片可以导致 CD8 细胞向 DNT 细胞转变,同时促进 IL-17 的生成<sup>[22]</sup>。一项针对自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS)的研究显示,外周血 DNT 细胞比例从 1% 增至 40%<sup>[17]</sup>。上述研究均表明,DNT 细胞具有通过调节免疫和炎症稳态的多种功能在系统性自身免疫性疾病的发病中发挥作用。然而,DNT 细胞在中枢神经系统的作用仍未知。Matsumoto 等<sup>[23]</sup>于 1996 年最早描述了自身免疫性脑脊髓膜炎动物模型 DNT 细胞的特点,提出蛛网膜下腔 DNT 细胞是脊髓病变的 T 细胞前体,并在 T 细胞浸润中枢神经系统实质的过程中发生表型转换。此后,关于 DNT 细胞在神经系统疾病中的描述较少。2019 年,南京大学医学院附属鼓楼医院徐运教授团队的研究显示,脑卒中患者脑组织和外周血 DNT 细胞数目显著增加,浸润的 DNT 细胞通过调节 FasL/PTPN2/肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )信号转导通路以增强脑组织免疫炎症反应,进而加重缺血性脑损伤<sup>[24]</sup>。Gagliani 等<sup>[25]</sup>在神经炎症的再溶解过程中发现,某些独特的 T 细胞亚群如辅助性 T 细胞 17(Th17)可在脑组织中转变为另一 T 细胞亚群——调节性 T 细胞(Treg),但并不知道缺血性卒中期间是否可从其他 T 细胞亚群转变为 DNT 细胞。此外,在中枢神经系统炎症中表达上调的诸如自身抗原的刺激物也可以导致 T 细胞原位增殖和扩增<sup>[26]</sup>,这也可能是 DNT 细胞在缺血性卒中增多的原因之一。在一些疾病中,DNT 细胞可在周围神经系统生成 TNF- $\alpha$ ,进一步加剧炎症反应,促进疾病进展<sup>[26]</sup>。DNT 细胞参与免疫炎症反应的机制还可能与其分泌炎症因子 IL-17 有关<sup>[22]</sup>。本研究未进一步探讨 TCR 信号和细胞因子与 DNT 细胞间的关系,推测 TCR 信号和部分细胞因子表达变化可能引起 NMOSDs 患者 DNT 细胞数目变化,尚待今

后扩大样本量进一步深入研究。

综上所述, NMOSDs 患者外周血 DNT 细胞数目显著增加, 可能与免疫功能紊乱有关。进一步研究 NMOSDs 患者外周血 DNT 细胞生物表型和功能特征将对了解其发病机制, 以及探索免疫治疗潜在靶标和途径具有重要意义。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitisoptica [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [2] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15:545-558.
- [3] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitisoptica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999, 53:1107-1114.
- [4] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitisoptica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [5] Lai ZW, Borsuk R, Shadakshari A, Yu J, Dawood M, Garcia R, Francis L, Tily H, Bartos A, Faraone SV, Phillips P, Perl A. Mechanistic target of rapamycin activation triggers IL - 4 production and necrotic death of double - negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2013, 191:2236-2246.
- [6] Collin R, Lombard-Vadnais F, Hillhouse EE, Lebel M, Chabot-Roy G, Melichar HJ, Lesage S. MHC - independent thymic selection of CD4 and CD8 coreceptor negative  $\alpha\beta$  T cells[J]. *J Immunol*, 2020, 205:133-142.
- [7] Chen W, Ford MS, Young KJ, Zhang L. The role and mechanisms of double negative regulatory T cells in the suppression of immune responses[J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1:328-335.
- [8] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana - Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [9] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BM, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:162-173.
- [10] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Bergh FT, van Oy UH, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitisoptica: evaluation of 871 attacks and 1, 153 treatment courses[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:206-216.
- [11] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) [J]. *Neurology*, 1983, 33:1444-1452.
- [12] Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitisoptica [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 317:103-105.
- [13] Liapis K, Tsagarakis NJ, Panitsas F, Taparkou A, Liapis I, Roubakis C, Tsokanas D, Vasileiou P, Grigoriou E, Kakiopoulos G, Psarra K, Farmaki E, Paterakis G. Causes of double-negative T-cell lymphocytosis in children and adults[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73:431-438.
- [14] Brandt D, Hedrich CM. TCR $\alpha\beta$ (+)CD3(+)/CD4(-)CD8(-) (double negative) T cells in autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17:422-430.
- [15] Hedrich CM, Rauen T, Crispin JC, Koga T, Ioannidis C, Zajdel M, Kyttaris VC, Tsokos GC. cAMP - responsive element modulator  $\alpha$  (CREM  $\alpha$ ) trans - represses the transmembrane glycoprotein CD8 and contributes to the generation of CD3 + CD4-CD8- T cells in health and disease [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288:31880-31887.
- [16] Priatel JJ, Utting O, Teh HS. TCR/self - antigen interactions drive double - negative T cell peripheral expansion and differentiation into suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167: 6188-6194.
- [17] Bleesing JJ, Brown MR, Dale JK, Straus SE, Lenardo MJ, Puck JM, Atkinson TP, Fleisher TA. TCR- $\alpha/\beta$ (+) CD4(-)CD8 (-) T cells in humans with the autoimmune lymphoproliferative syndrome express a novel CD45 isoform that is analogous to murine B220 and represents a marker of altered O - glycan biosynthesis[J]. *Clin Immunol*, 2001, 100:314-324.
- [18] Haug T, Aigner M, Peuser MM, Strobl CD, Hildner K, Mougiakakos D, Bruns H, Mackensen A, Völkl S. Human double-negative regulatory T-cells induce a metabolic and functional switch in effector T-cells by suppressing mTOR activity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:883.
- [19] D'Acquisto F, Crompton T. CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (double negative) T cells: saviours or villains of the immune response [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82:333-340.
- [20] Reinhardt C, Melms A. Normalization of elevated CD4/CD8<sup>-</sup> (double - negative) T cells after thymectomy parallels clinical remission in myasthenia gravis associated with thymic hyperplasia but not thymoma [J]. *Ann Neurol*, 2000, 48:603 - 608.
- [21] Crispín JC, Tsokos GC. IL-17 in systemic lupus erythematosus [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010:ID943254.
- [22] Li H, Adamopoulos IE, Moulton VR, Stillman IE, Herbert Z, Moon JJ, Sharabi A, Krishfield S, Tsokos MG, Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus favors the generation of IL - 17 producing double negative T cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 2859.
- [23] Matsumoto Y, Abe S, Tsuchida M, Hirahara H, Abo T, Shin T, Tanuma N, Kojima T, Ishihara Y. Characterization of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T cell receptor alpha beta<sup>+</sup> T cells appearing in the subarachnoid space of rats with autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26:1328-1334.
- [24] Meng H, Zhao H, Cao X, Hao J, Zhang H, Liu Y, Zhu MS, Fan L, Weng L, Qian L, Wang X, Xu Y. Double-negative T cells remarkably promote neuroinflammation after ischemic stroke [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116:5558-5563.
- [25] Gagliani N, Vesely MC, Iseppon A, Brockmann L, Xu H, Palm NW, de Zoete MR, Licona - Limón P, Paiva RS, Ching T,

Weaver C, Zi X, Pan X, Fan R, Garmire LX, Cotton MJ, Drier Y, Bernstein B, Geginat J, Stockinger B, Esplugues E, Huber S, Flavell RA. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation[J]. Nature, 2015, 523:221-225.

AL, Shi FD, Liu Q. Brain ischemia induces diversified neuroantigen-specific T-cell responses that exacerbate brain injury[J]. Stroke, 2018, 49:1471-1478.

(收稿日期:2020-09-15)

(本文编辑:彭一帆)

[26] Jin WN, Gonzales R, Feng Y, Wood K, Chai Z, Dong JF, Cava

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(四)

可逆性后部白质脑病综合征

posterior reversible leukoencephalopathy syndrome(PRES)

快速眼动睡眠期行为障碍

rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)

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

辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)

类风湿因子 rheumatoid factor(RF)

良性阵发性位置性眩晕

benign paroxysmal positional vertigo(BPPV)

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

磷酸化 tau 蛋白 phosphorylated tau(p-tau)

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

美国多发性硬化治疗评价小组

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group(MSTCG)

美国国立神经病学与卒中研究所及国际进行性

核上性麻痹协会

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Society for Progressive Supranuclear Palsy(NINDS-SPSP)

美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition(DSM-IV)

美国医学遗传学和基因组学会

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

免疫介导的坏死性肌病

immune-mediated necrotizing myopathy(IMNM)

免疫性坏死性肌病

necrotizing autoimmune myopathy(NAM)

面-臂肌张力障碍发作

faciobrachial dystonic seizures(FBDS)

脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)

脑淀粉样血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)

脑淀粉样血管病相关炎症

cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation (CAA-I)

脑桥小脑角 cerebellopontine angle(CPA)

脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)

Rasmussen 脑炎 Rasmussen encephalitis(RE)

年复发率 annualized relapse rate(ARR)

嵌合抗原受体 T 细胞

chimeric antigen receptor T cell(CAR-T)

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR)

全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)

全面性强直-阵挛发作

generalized tonic-clonic seizure(GTCS)

Hachinski 缺血评分 Hachinski Ischemic Score(HIS)

热休克蛋白 heat shock protein(HSP)

人类白细胞抗原 B27

human leukocyte antigen-B27(HLA-B27)

人类自然杀伤分子 1 human natural killer-1(HNK-1)

日常生活活动能力量表

Activities of Daily Living Scale(ADL)

神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

神经毡细丝 neuropil threads(NTs)

十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)

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)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)

双阴性 T 淋巴细胞 double negative T lymphocytes(DNT)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)

锁骨下动脉 subclavian artery(SA)

同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)

<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose(<sup>18</sup>F-FDG)

无特定病原体 specific pathogen free(SPF)

细胞程序性死亡蛋白 1

programmed cell death protein 1(PD1)