

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.031

4 种自身抗体检测在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的鉴别诊断价值

李云珍, 李玲, 苏坤华, 张玲, 姚少濠[△]

广州金域医学检验中心, 广东广州 510005

摘要:目的 探讨血清中水通道蛋白-4(AQP4)抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体、髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的鉴别诊断价值。方法 选取 1 368 例进行中枢神经系统脱髓鞘疾病鉴别诊断套餐检测的患者为研究对象,采用细胞转染的间接免疫荧光法检测血清标本中 4 种抗体,并分析检测结果。结果 1 368 例进行中枢神经系统脱髓鞘疾病鉴别诊断套餐检测的患者抗体总阳性率为 24.93%。男性和女性阳性率比为 1.00:1.66;平均发病年龄为(41.10±20.61)岁。4 种抗体在阳性患者中有 5 种阳性组合模式,分别为 GFAP 抗体阳性、MOG 抗体阳性、AQP4 抗体阳性、GFAP+MOG 抗体阳性和 GFAP+AQP4 抗体阳性,未见 MBP 抗体阳性。男性 GFAP 抗体阳性率明显高于女性,差异有统计学意义($P=0.04$),女性 AQP4 抗体阳性率明显高于男性,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同抗体阳性患者平均发病年龄由低到高依次为 MOG 抗体阳性、GFAP 抗体阳性、AQP4 抗体阳性患者,分别为(27.49±19.53)、(39.66±19.93)、(48.38±15.23)岁。视神经脊髓炎 4 种抗体的总阳性率最高,为 46.77%,其次是脊髓炎(32.90%),再次是脑炎(23.35%)。结论 AQP4 抗体、MOG 抗体和 GFAP 抗体 3 种自身抗体在中枢神经系统脱髓鞘疾病的鉴别诊断中有重要意义,MBP 抗体对该类疾病的鉴别诊断意义不大。

关键词:中枢神经系统脱髓鞘疾病; 水通道蛋白-4; 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; 胶质纤维酸性蛋白; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0975-04

中枢神经系统脱髓鞘疾病是以中枢神经系统多灶性及炎性脱髓鞘为主的一种自身免疫系统疾病,其临床特征主要包括反复发作、多次缓解及复发。临床较为常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病包括多发性硬化症、视神经脊髓炎、急性散播性脑脊髓炎等,近年来中枢神经系统脱髓鞘疾病发病率呈逐年升高趋势,对患者生活质量产生了严重影响,对患者身心健康构成了严重威胁。中枢神经系统脱髓鞘疾病十分复杂,仅仅通过临床症状、影像学 and 病理检查很难准确诊断。本研究通过检测患者血清中水通道蛋白-4(AQP4)抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体、髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体,分析它们在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 22 日在广州金域医学检验中心进行中枢神经系统脱髓鞘疾病鉴别诊断套餐检测的患者 1 368 例为研究对象,其中视神经脊髓炎 263 例、脊髓炎 231 例、脑炎 167 例、中枢神经系统脱髓鞘疾病 151 例、肌无力 142 例、颅内病变 119 例、头痛头晕 101 例、多发性硬化症 79 例、癫痫 66 例、周围神经病 25 例、脑梗死 24 例;男 635 例,女 733 例;年龄 1~92 岁,平均(39.46±

20.62)岁。

1.2 仪器与试剂 赛默飞 EVOS M5000 正置荧光显微镜,试剂为益养生物自主研发试剂。

1.3 方法 4 种抗体检测试剂盒均基于细胞转染的间接免疫荧光法(CBA),4 种抗体检测原理是将 AQP4、MOG、MBP、GFAP 基因转染到哺乳动物细胞,在哺乳动物细胞表面特异表达 4 种抗原,且在转染中共表达了绿色荧光蛋白作为检测的内参。4 种抗体试剂盒均将转染细胞固定在 96 孔微板上制成抗原片,采用 CBA 半定量检测人血清、血浆或脑脊液样品中的抗体。结果判断:荧光显微镜下观察,先用绿光观察细胞转染情况,若质粒转染成功,则可观察到细胞有绿色荧光;然后用红光观察,若观察到标本孔中转染成功的细胞其细胞膜有较为明显的红色荧光(非转染细胞无明显红色荧光或红色荧光明显弱于转染细胞),且细胞膜边缘轮廓清晰,则为自身抗体阳性标本;若观察到标本孔中转染成功的细胞其细胞膜无较为明显的红色荧光、有红色荧光但边缘轮廓不清,或未转染成功的细胞均有红色荧光等情况,则为阴性标本。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或百分率表示,组间

[△] 通信作者, E-mail: labyshao@kingmed.com.cn.

本文引用格式:李云珍,李玲,苏坤华,等. 4 种自身抗体检测在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的鉴别诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 975-978.

比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别及年龄抗体阳性分布情况 1 368 例患者中, 抗体总阳性率(任意 1 种抗体阳性)为 24.93%(341 例)。男性阳性率为 18.43%(117/635), 女性阳性率为 30.56%(224/733), 男女阳性率比为 1.00 : 1.66; 平均发病年龄为 (41.10 ± 20.61) 岁, 其中 0 ~ < 18 岁阳性率为 18.63%(49/263), 18 ~ < 40 岁阳性率为 27.80%(114/410), 40 ~ < 60 岁阳性率为 25.91%(121/467), 60 ~ 92 岁阳性率为 25.00%(57/228), 0 ~ < 18 岁与 18 ~ 40 岁及 40 ~ < 60 岁患者抗体阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他年龄段患者抗体阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 不同抗体阳性组合模式在不同性别间差异及平均发病年龄 4 种抗体在阳性患者中有 5 种阳性组合模式, 分别为 GFAP 抗体阳性、MOG 抗体阳性、AQP4 抗体阳性、GFAP+MOG 抗体阳性和 GFAP+AQP4 抗体阳性, 未见 MBP 抗体阳性。男性 GFAP 抗体阳性率明显高于女性, 差异有统计学意义 ($P = 0.04$), 男女阳性率比为 1.00 : 0.64; 女性 AQP4 抗体阳性率明显高于男性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 男女阳性率比为 1.00 : 5.24; 其他抗体阳性组合模式男女间阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同抗体阳性患者平均发病年龄从低到高依次为

MOG 抗体阳性、GFAP 抗体阳性、AQP4 抗体阳性患者, 分别为 (27.49 ± 19.53)、(39.66 ± 19.93)、(48.38 ± 15.23) 岁。见表 1。

表 1 不同抗体阳性组合模式在男性和女性之间阳性率比较[n(%)]

阳性模式	总阳性	男	女	χ^2	P
GFAP 抗体	82(5.99)	47(7.40)	35(4.77)	4.17	0.04
MOG 抗体	78(5.70)	39(6.14)	39(5.32)	0.43	0.51
AQP4 抗体	162(11.84)	23(3.62)	139(18.96)	76.70	<0.01
GFAP+MOG 抗体	8(0.58)	5(0.79)	3(0.41)	2.47	0.12
GFAP+AQP4 抗体	11(0.80)	3(0.47)	8(1.09)	1.63	0.20

2.3 不同阳性组合模式在不同临床诊断中的阳性率比较 视神经脊髓炎 4 种抗体的总阳性率最高, 为 46.77%, 其次是脊髓炎 (32.90%), 再次是脑炎 (23.35%)。AQP4 抗体阳性率居前 3 位的疾病分别为视神经脊髓炎、脊髓炎和多发性硬化症; GFAP 抗体阳性率居前 3 位的疾病分别为颅内病变、脑炎和癫痫; MOG 抗体阳性率居前 3 位的疾病分别为脑炎、中枢神经脱髓鞘疾病和视神经脊髓炎; GFAP+AQP4 抗体可见于视神经脊髓炎、脊髓炎、头痛及头晕, 其他疾病未见; GFAP+MOG 抗体可见于视神经脊髓炎、脊髓炎、脑炎、中枢神经系统脱髓鞘疾病和肌无力, 其他疾病未见; MBP 抗体在所有疾病中未检测出阳性。见表 2。

表 2 不同阳性组合模式在不同临床诊断中的阳性率比较[n(%)]

临床诊断	n	总阳性	AQP4 抗体	GFAP 抗体	MOG 抗体	GFAP+AQP4 抗体	GFAP+MOG 抗体
视神经脊髓炎	263	123(46.77)	85(32.32)	10(3.80)	19(7.22)	6(2.28)	3(1.14)
脊髓炎	231	76(32.90)	54(23.38)	10(4.33)	8(3.46)	3(1.30)	1(0.43)
脑炎	167	39(23.35)	3(1.80)	16(9.58)	19(11.38)	0(0.00)	1(0.60)
中枢神经系统脱髓鞘疾病	151	29(19.21)	5(3.31)	7(4.64)	15(9.93)	0(0.00)	2(1.32)
肌无力	142	13(9.15)	4(2.82)	5(3.52)	3(2.11)	0(0.00)	1(0.70)
颅内病变	119	19(15.97)	0(0.00)	12(10.08)	7(5.88)	0(0.00)	0(0.00)
头痛及头晕	101	14(13.86)	1(0.99)	7(6.93)	4(3.96)	2(1.98)	0(0.00)
多发性硬化症	79	15(18.99)	9(11.39)	5(6.33)	1(1.27)	0(0.00)	0(0.00)
癫痫	66	7(10.61)	0(0.00)	6(9.09)	1(1.52)	0(0.00)	0(0.00)
周围神经病	25	4(16.00)	1(4.00)	2(8.00)	1(4.00)	0(0.00)	0(0.00)
脑梗死	24	2(8.33)	0(0.00)	2(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨 论

临床实践表明, 通过临床症状、病理学、影像学等进行诊断常易将不同的中枢神经系统脱髓鞘疾病混淆, 影响患者治疗和预后^[1-2]。中枢神经系统脱髓鞘疾病特异性抗体的发现, 为准确鉴别诊断中枢神经系统脱髓鞘疾病提供了重要的实验室依据。

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一组主要由体液免疫参与的抗原-抗体介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。AQP4-IgG 自身抗体是 NMOSD 特有的一种生物免疫标志物, 具有高度特异性^[3]。MOG-IgG 相关疾病(MOGAD)是近年来提出的一种免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 国际上提出的《MOG

脑脊髓炎诊断和抗体检测专家共识》^[4]和《MOG-IgG 相关疾病的拟诊断标准》^[5]建议把 MOGAD 定义为一种独立疾病谱。2020 年《中国神经免疫学和神经病学杂志》发表了《抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识》^[6],专家共识指出 MOG-IgG 是 MOGAD 的重要生物学诊断标志物,MOG-IgG 滴度与 MOGAD 病情严重程度相关。胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)是一种自身免疫性炎症性中枢神经系统疾病,主要累及脑膜、脑、脊髓和视神经,以发热、头痛、脑炎、脊髓炎、视力异常为主要临床特征,2016 年美国梅奥医院的 Lennon 团队首次报道了该疾病,确认了 GFAP-A 是不同于多发性硬化症和 NMOSD 的独立疾病,并指出特异性 GFAP 抗体是该类疾病的生物学标志物^[7]。髓鞘碱性蛋白(MBP)是构成神经髓鞘的主要成分之一,约占髓鞘蛋白总量的 30%,是髓鞘中抗原性最强的蛋白质,是在中枢神经系统由少突细胞和周围神经系统雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白,具有神经组织特异性^[8]。当中枢神经系统病变累及髓鞘时,MBP 可以进入脑脊液及血液中,通过免疫反应而产生 MBP 抗体,导致中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的发生。本研究通过对中枢神经系统脱髓鞘疾病患者的血清进行 AQP4、MOG、MBP、GFAP 抗体检测,并分析该 4 种抗体在该类疾病中的鉴别诊断价值。

本研究发现 1 368 例患者血清中 4 种自身抗体检测的总阳性率为 24.93%,因 MOGAD 和 GFAP-A 近年才被发现,以往的研究以 AQP4 抗体、MOG 抗体、GFAP 抗体或者两种抗体同时报道为主^[2,9-12],关于 AQP4、MOG、MBP、GFAP 这 4 种抗体同时报道的研究少有。女性总阳性率高于男性,男女阳性率比为 1.00 : 1.66。阳性抗体以 AQP4 抗体阳性率最高,女性 AQP4 抗体阳性率明显高于男性,男女阳性率比为 1.00 : 5.24;男女 MOG 抗体阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),男性 GFAP 阳性率高于女性,男女阳性率比为 1.00 : 0.64。MOG 抗体阳性患者平均发病年龄最小,为(27.49 ± 19.53)岁;GFAP 抗体阳性患者平均发病年龄为(39.66 ± 19.93)岁;AQP4 抗体阳性患者平均发病年龄最大,为(48.38 ± 15.23)岁。可见 MOGAD 和 GFAP-A 好发于青年人,NMOSD 好发于中年人。王倩雯等^[9]和康新梅等^[10]也报道,MOG 抗体阳性患者中男女比例相当,未见较大差异,而在 AQP4 抗体阳性的患者中女性则明显多于男性。康新梅等^[10]、武国良等^[2]和杨华才^[11]报道 AQP4-IgG 阳性患者平均发病年龄分别为(41.7 ± 14.9)、(42.15 ± 15.78)和(42.55 ± 13.15)岁,均好发于中年人,本文研究与以上研究结论一致。另外康新梅等^[10]还报道 MOG-IgG 阳性患者平均发病年龄为(27.0 ± 17.7)岁,本研究结果与之接近。杨华才^[11]报道的 GFAP 抗体阳性率与本研究结果一

致,也是男性高于女性,但该研究报道的平均发病年龄为(44.50 ± 16.08)岁,大于本研究中报道的平均发病年龄。GFAP-A 为罕见病,是一种新型的神经免疫系统疾病,目前研究数据还尚少,未来还需更多的研究数据补充。

在 4 种自身抗体检测中,诊断为视神经脊髓炎的患者阳性率最高,为 46.77%,其次是脊髓炎(32.90%),再次是脑炎(23.35%)。视神经脊髓炎、脊髓炎和多发性硬化症以 AQP4 抗体阳性为主。脑炎中抗体以 GFAP 抗体和 MOG 抗体阳性为主。AQP4 抗体少见于脑炎、中枢神经系统脱髓鞘疾病、肌无力、头痛及头晕、周围神经病,在颅内病变、癫痫、脑梗死患者中未发现 AQP4 阳性;MOG 抗体阳性率最高的是脑炎,其次是中枢神经系统脱髓鞘疾病和视神经脊髓炎;GFAP 抗体在本研究所有疾病中均可以检测到。出现双抗体阳性最多的是视神经脊髓炎和脊髓炎,均伴 GFAP 抗体阳性,抗体阳性与 GFAP-A 一致^[12]。本研究还发现,1 368 例中枢神经系统脱髓鞘疾病患者中,无 1 例患者检测出 MBP 抗体,本研究中检测方法为 CBA,以往关于 MBP 抗体的研究报道均采用酶联免疫吸附试验检测^[13-14],并且文献多数在 2016 年以前,之后显有对 MBP 抗体的报道,可见 MBP 抗体可能与中枢神经系统脱髓鞘疾病的相关性不大,或者临床并不认同 MBP 的诊断价值。

综上所述,AQP4 抗体、MOG 抗体和 GFAP 抗体检测可为中枢神经系统脱髓鞘疾病诊断和鉴别提供重要实验室依据,MBP 抗体检测价值不大,建议取消该项检测。

参考文献

- [1] 陈晨,任翠萍,赵瑞琛,等. ADC 及 DCE-MRI 对鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤与脱髓鞘假瘤的价值[J]. 中国临床医学影像杂志,2018,13(8):548-551.
- [2] 武国良,彭涛. AQP4-IgG 阳性与 AQP4-IgG 阴性 NMOSD 的临床学比较研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(3):217-222.
- [3] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(3):155-166.
- [4] JARIUS S, PAUL F, AKTAS O, et al. MOG encephalomyelitis; international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):134.
- [5] LÓPEZ-CHIRIBOGA A S, MAJED M, FRYER J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and propose after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(11):1355-1363.

- [6] 中国免疫学会神经免疫分会, 邱伟, 徐雁. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 86-95.
- [7] FANG B, MCKEON A, HINSON S R, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(11): 1297-1307.
- [8] 贺玉君, 秦新民, 黄明, 等. 髓鞘碱性蛋白的研究及进展[J]. 广西中医学院学报, 2004, 7(2): 75-79.
- [9] 王倩雯, 赵静静, 刘旭. MOG 抗体和 AQP4 抗体相关脱髓鞘疾病的临床鉴别诊断[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(11): 1048-1053.
- [10] 康新梅, 孙晓渤, 李静, 等. 水通道蛋白 4 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性患者临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(1): 26-31.
- [11] 杨华才. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病的临床表现、脑脊液及磁共振成像特点研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [12] 黄洁鸿, 李惠璐, 黄文瑶, 等. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病的研究现状[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(6): 437-440.
- [13] 高枫, 李群彦, 郝洪军, 等. 血清抗髓鞘碱性蛋白抗体对多发性硬化的诊断价值[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(5): 384-385.
- [14] 王朝辉. 抗髓鞘碱性蛋白抗体及抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体在中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病诊断中的价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(1): 63-64.
- (收稿日期: 2021-09-11 修回日期: 2020-01-09)
- 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.032

不同术式治疗原发性闭角型青光眼合并白内障患者的临床疗效分析

顾喆瑶, 奚婷[△]

苏州市立医院北区/南京医科大学附属苏州医院眼科, 江苏苏州 215000

摘要:目的 探讨不同手术方式治疗原发性闭角型青光眼(PACG)合并年龄相关性白内障的临床疗效。方法 回顾性分析该院 65 例(65 眼)PACG 合并年龄相关性白内障患者的临床资料。根据不同的手术方式将患者分为超声乳化白内障吸除(PE)+人工晶体植入(IOL)+房角分离(VG)术组(A 组, 33 例, 33 眼)和 PE+IOL+小梁切除(TE)术组(B 组, 32 例, 32 眼)。比较分析两组患者术前和术后 3 个月的最佳矫正视力(BCVA)、眼压、前房深度(ACD)及术后并发症发生情况。结果 两组患者术前眼压、BCVA、ACD 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与术前比较, 术后 3 个月两组患者眼压 ACD、BCVA 均升高, 眼压降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 A 组患者眼压 ACD 与 B 组比较, 差异无统计学意义($t=0.241, P=0.811$); 而 A 组患者眼压 BCVA 明显大于 B 组, 眼压明显高于 B 组, 差异有统计学意义($t=2.585, P=0.029; t=4.205, P=0.002$)。术后 A 组患者并发症发生率低于 B 组, 差异有统计学意义($\chi^2=4.617, P=0.031$)。结论 PE+IOL+VG 术及 PE+IOL+TE 术治疗均可达到一定的有效性, 其中 PE+IOL+VG 术更容易获得较好 BCVA, 手术创伤小, 安全性高, 而 PE+IOL+TE 术后眼压控制更佳。

关键词:原发性闭角型青光眼; 年龄相关性白内障; 房角分离术; 超声乳化; 小梁切除术

中图分类号:R779.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0978-03

青光眼是全球最主要的致盲性眼病之一, 对视力有着不可逆的损伤, 其中原发性闭角型青光眼(PACG)是青光眼的常见类型, 约占青光眼的 70%^[1]。PACG 主要发病机制是周边房角关闭, 房水外流受阻, 引起眼压升高, 造成视神经不可逆性损伤^[2]。有研究发现, 大约 3/4 的 PACG 患者合并有年龄相关性白内障, 两者之间相互作用, 致盲率明显上升^[3]。目前, 临床上对于 PACG 合并年龄相关性白内障的治疗手段包括药物治疗和手术治疗, 其中手术治疗可有效降低眼内压, 缓解视神经损伤, 促进视力恢复。《中国原发性闭角型青光眼诊治方案专家共识

(2021 年)》(简称: 共识)明确指出, 对于合并有白内障的 PACG, 推荐手术方案包括超声乳化白内障吸除(PE)+人工晶体植入(IOL)+房角分离(VG)术、PE+IOL+小梁切除(TE)术^[4], 但目前关于上述手术方案的临床疗效及术后并发症等尚存争议。因此, 本研究通过对比分析 PE+IOL+VG 术、PE+IOL+TE 术治疗 PACG 合并年龄相关性白内障的疗效, 为临床治疗提供新的依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 3 月苏州市立医院北区眼科收治的 65 例(65 眼)

[△] 通信作者, E-mail: xiting1981@hotmail.com。

本文引用格式: 顾喆瑶, 奚婷. 不同术式治疗原发性闭角型青光眼合并白内障患者的临床疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 978-