

中枢神经系统脱髓鞘病患者的临床特征及与血清 HP-IgG、AQP4 抗体的相关性研究

张顶花¹, 卢干珍²

(1. 东方市人民医院内科, 海南 东方 572600; 2. 重庆市璧山区人民医院神经内科, 重庆 402760)

【摘要】目的: 探讨中枢神经系统脱髓鞘病 (DDCS) 患者的临床特征及与血清幽门螺旋杆菌-免疫球蛋白 (HP-IgG)、水通道蛋白 (AQP4) 抗体的相关性。**方法:** 77 例多发性硬化 (MS) 患者和视神经脊髓炎 (NMO) 患者, 分为 MS 组和 NMO 组, 40 名健康体检者设为对照组。观察 3 组患者临床特征及 HP-IgG、AQP4 表达水平。**结果:** NMO 组年龄、女性比例、脑脊液 (CSF)-IgG 指数升高率大于 MS 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); NMO 组多数较 MS 组病情较重; NMO 组的 CSF 寡克隆区带 (OCB) 阳性率、血清 HP-IgG 阳性率低于 MS 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); MS 组和 NMO 组 CSF 细胞数、AQP4 抗体阳性率均高于对照组, 且 NMO 组高于 MS 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** MS 和 NMO 患者临床特征具有差异性, 且与血清 HP-IgG、AQP4 抗体水平具有相关性, 可以作为临床鉴别诊断的重要指标。

【关键词】 多发性硬化; 视神经脊髓炎; 幽门螺旋杆菌免疫球蛋白; 水通道蛋白-4 抗体

【中图分类号】 R744.52 **【文献标志码】** A

Clinical features of demyelinating diseases of central nervous system patients and the correlation with serum HP-IgG and AQP4 antibodies

ZHANG Ding-hua¹, LU Gan-zhen²

(Department of Medicine, 1. Dongfang People's Hospital, Dongfang 572600, Hainan; 2. The People's Hospital of Chongqing Bishan District, Chongqing 402760, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of demyelinating diseases of central nervous system (DDCS) patients and the correlation between serum *Helicobacter pylori*-Immunoglobulin G (HP-IgG) and Aquaporin4 (AQP4) antibodies. **Methods:** 77 multiple sclerosis (MS) patients and neuromyelitis optica (NMO) patients were divided into the MS group and the NMO group, and 40 patients who underwent physical examination during the same period were set as the control group. Clinical characteristics and expression the levels of HP-IgG and AQP4 in the three groups were compared. **Results:** Age, proportion of women and increase rate of Cerebrospinal fluid (CSF)-IgG index in the NMO group were higher than those in the MS group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Most cases in the NMO group were more serious than those in the MS group. The CSF oligoclonal band positive rate and serum HP-IgG positive rate in the NMO group were lower than those in the MS group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The number of CSF cells and the positive rate of AQP4 antibodies in both the MS group and the NMO group were higher than those in the control group, and NMO group was higher than MS group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical characteristics of MS and NMO patients are different and correlated with serum HP-IgG and AQP4 antibodies, which can be used as important indicators for clinical differential diagnosis.

【Key words】 Multiple sclerosis; Neuromyelitis optica; *Helicobacter pylori*-Immunoglobulin G; Aquaporin4

中枢神经系统脱髓鞘病 (demyelinating diseases of central nervous system, DDCS) 是一类与自身免疫相关的原发或特发于脑 (包括视神经) 和 (或) 脊髓的炎性脱髓鞘疾病, 主要由于免疫平衡状态失常、原有免疫稳态被打破, 导致炎症细胞浸润、髓鞘反复脱失再生一系列炎性细胞因子分泌失调^[1-3]。常见类型包括多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)、视神经

脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)^[4]。近几年来, 幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori*, HP) 感染被怀疑与 MS 和 NMO 有关^[5], 但未阐明 HP-免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 与患者体内特异性指标水通道蛋白 4 (aquaporin4, AQP4) 抗体之间的联系。本研究将会探讨 MS 和 NMO 患者不同的临床特征及机体内 AQP4 和 HP-IgG 的相关性, 为临床检测和

治疗手段的选择提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医学伦理委员批准后,将 2017 年 5 月至 2019 年 5 月期间本院神经内科收治的 77 例 DDGS 患者,根据疾病类型不同分为 MS 组、NMO 组,并选取 40 名健康体检人群为对照组。MS 组患者为 36 例,男性患者为 14 例,女性患者为 22 例,年龄 16 ~ 65 岁,平均(38.60 ± 11.32)岁;NMO 组患者为 41 例,男性 6 例,女性 35 例,年龄 20 ~ 68 岁,平均(44.27 ± 12.75)岁;对照组为 40 例,男性 22 例,女性 18 例,年龄 20 ~ 62 岁,平均(40.65 ± 10.28)岁。NMO 组年龄大于 MS 组,NMO 组女性比例较 MS 组高,MS 组与对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①MS 组临床诊断均符合 2010 版 MS McDonald 诊断标准^[6];②NMO 组临床诊断均符合 2006 版 Wingerchuk 诊断标准^[7];③患者签署知情同意书。

排除标准:①患有颅内感染、颅脑外伤的患者;②急性出血或脑卒中患者;③神经系统退行性病变导致认知功能障碍;④存在严重视觉或听觉障碍。

1.3 检测方法

1.3.1 脑脊液(CSF)指标检测 使用腰椎穿刺取 3 管,每管 1 ~ 2 mL,1 h 内送检(细菌学检查、生化及免疫学检查及细胞学检查)。

1.3.2 寡克隆区带(oligoclonal bands, OCB)测定 采用等电聚焦电泳分离法,将脑脊液及对照组血清标本进行电泳分离,将分离的蛋白条带用碱性磷酸酶标记的 IgG 抗体再进行免疫固定,然后进行蛋白区染色,观察 OCB。

1.3.3 影像学检测 脊髓 MRI 及头部 MRI,检查设备均为德国西门子公司 Magnetom Avanto 1.5T 型。

1.3.4 血清 HP-IgG 检测 采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由上海西塘生物科技有限公司提供。抽取患者空腹状态下外周血 5 mL 置促凝管中离心 10 min,取血清置于 -80 °C 冷藏。试剂盒采用纯化抗体包被板 ELISA 原理,用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光值,检测血清中 HP-IgG 浓度。

1.3.5 AQP4 抗体测定 采用双抗体夹心法测定,用纯化的 AQP4 抗体包被板制成固相抗体,往包被单抗的微孔中依次加入 AQP4 及与辣根过氧化物酶标记的 AQP4 抗体结合,彻底洗净后加四甲基联苯胺

染色。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光值,计算 AQP4 抗体的浓度。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件处理和分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

NMO 组年龄大于 MS 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与 MS 组比,NMO 组女性比例更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);NMO 组多数较 MS 组病情较重;NMO 组的 CSF 寡克隆区带阳性率低于 MS 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);MS 组和 NMO 组 CSF 细胞数均高于对照组,且 NMO 组高于 MS 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);NMO 组的 CSF-IgG 指数升高率大于 MS 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

表 1 3 组的临床特征分析

临床特征	MS 组($n=36$)	NMO 组($n=41$)	对照组($n=40$)
年龄(岁)	38.6 ± 11.32	44.27 ± 12.75 *	40.65 ± 10.28
性别(男/女)	9/27	15/26 *	22/18
症状程度	多数较轻	多数较重	
CSF 寡克隆区带[$n(\%)$]	31(86.11)	7(17.07) *	
CSF 细胞数($\times 10^6$)	16.95 ± 5.61	31.64 ± 9.23 *#	5.75 ± 2.36
CSF-IgG 指数[$n(\%)$]	21(58.33)	13(31.71) *	
脊髓 MRI	病灶多分布于白质,一般少于 2 个椎体节段。	病灶多分布于脊髓中央,一般多于 3 个椎体节段。	
头部 MRI	病灶多分布在侧脑室旁白质、皮质下白质、小脑及脑干。	无异常或有片状病灶,分布于皮质下、丘脑、丘脑等。	

* $P < 0.05$,与 MS 组比较;# $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 血清 HP-IgG 与 MS、NMO 的关系

3 组血清 HP-IgG 阳性率具有差别,MS 组阳性率高于 NMO 组和对照组($P < 0.05$);NMO 组与对照组的阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 HP-IgG 与 MS、NMO 的关系[$n(\%)$]

分组	n	HP-IgG 阳性	HP-IgG 阴性
MS 组	36	23(63.89) *	13(36.11)
NMO 组	41	16(39.02)	25(60.98)
对照组	40	16(40.00)	24(60.00)
合计	117	56(47.86)	61(52.14)

* $P < 0.05$,与 NMO 组和对照组比较。

2.3 血清 HP-IgG 与抗 AQP4 抗体的关系

抗 AQP4 抗体阳性组和阴性组的 HP-IgG 阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 HP-IgG 与抗 AQP4 抗体的关系 [n (%)]

抗 AQP4 抗体	n	HP-IgG 阳性	HP-IgG 阴性
阳性	38	21 (55.26)	17 (44.74)
阴性	39	18 (46.15)	21 (53.85)
合计	77	39 (50.65)	38 (49.35)

2.4 抗 AQP4 抗体与 MS、NMO 的关系

3 组抗 AQP4 抗体阳性率有差异, NMO 组的阳性率高于 MS 组, 且与对照组比, NMO 组和 MS 组阳性率均较高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 抗 AQP4 抗体与 MS、NMO 的关系 [n (%)]

分组	n	抗 AQP4 抗体阳性	抗 AQP4 抗体阴性
MS 组	36	6 (16.67)*	30 (83.33)
NMO 组	41	32 (78.05)*#	9 (21.95)
对照组	40	0 (0.00)	40 (100.00)
合计	117	38 (32.48)	79 (67.52)

* $P < 0.05$, 与 MS 组比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较。

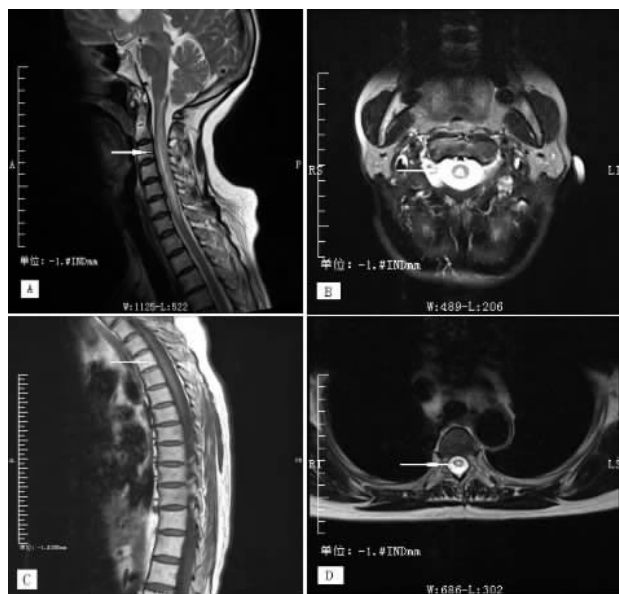


图 1 NMO 患者 MRI 检查显示脊髓病变 (箭头所示)
A. 颈髓病变; B. 颈髓病变; C. 胸髓病变; D. 胸髓病变。

3 讨论

DDCS 是一组脑和脊髓以髓鞘破坏或脱髓鞘病变为主要特点的疾病, 主要分为髓鞘形成障碍型和髓鞘破坏型两种, 后者可分为两型: 一种为继发性, 即全身继发性疾病, 另一种为原发或特发性炎性脱髓鞘病^[8-10], 其发病与免疫有关, 可累及中枢神经

系统任何部位, 并有相似点, 在早期容易误诊^[11-12], 如 MS、NMO, 故本研究对 MS、NMO 临床特征进行分析并对两种疾病患者血清 HP-IgG、AQP4 抗体的相关性进行探讨, 为临床 MS、NMO 的诊断提供依据。

CFS 及 OCB 是检测 DDCCS 患者病变鞘内免疫蛋白合成的可靠指标, 具有较高的敏感性和特异性^[13-14]。本研究显示 NMO 组的 OCB 阳性率 (39.02%) 低于 MS 组 (63.89%)。虽然 NMO 患者 OCB 阳性率明显低于 MS 患者, 但是部分 NMO 患者依然存在 OCB 阳性, 因此 OCB 在两组中的表达并不特异, 而本研究中两组患者脊髓 MRI 和头部 MRI 影像学特征差别较大, 因此可结合影像学图片区分鉴别 MS 和 NMO。本研究中也显示 NMO 组和 MS 组 CSF 细胞数均高于对照组, 且 NMO 组高于 MS 组; NMO 组的 CSF-IgG 指数升高率大于 MS 组。由于 MS 组病情较 NMO 组轻, 体内中枢系统免疫反应较弱, 中枢神经系统内的活化 B 淋巴细胞少, IgG 的鞘内合成下降^[15], 所以 NMO 组的 CSF-IgG 指数升高率大。

本研究中, 3 组血清 HP-IgG 阳性率具有差别, 其中 MS 组阳性率高于 NMO 组和对照组, NMO 组与对照组的阳性率差异无统计学意义, NMO 组与对照组的比较结果与既往研究一致^[16], 但少有文献将 MS 组和 NMO 组进行对比研究。根据分子模拟学说^[17], DDCCS 患者感染的病原体可能与中枢神经系统髓鞘蛋白或少突胶质细胞存在共同抗原, 病原体感染后, 激活体内 T 细胞, 活化的 T 细胞通过血脑屏障, 与抗原呈递细胞呈递的髓鞘碱性蛋白等靶抗原结合后, 触发自身免疫反应, 导致中枢神经系统白质脱髓鞘病变。有研究认为^[18], HP 中性粒细胞激活蛋白与引起 DDCCS 的病原菌蛋白显著同源, 提示 HP 感染可能参与脱髓鞘疾病的发生和发展。有文献证实^[19], HP 感染是 MS 的致病因素, HP 感染和 MS 的发生均与细胞免疫相关, 而 NMO 为体液免疫性疾病, 提示 HP-IgG 阳性率可作为 MS 和 NMO 的鉴别指标。

本研究中 3 组研究对象 AQP4 抗体阳性率有差异, 其中 NMO 组的阳性率高于 MS 组, MS 组高于对照组。研究^[20]显示 AQP4 抗体来自于外周血 B 细胞, 通过与 AQP4 结合形成免疫复合物, 从而激活补体, 导致炎性脱髓鞘病变, 进而引起视神经和脊髓的一系列病变, 并且因为 AQP4 的发现, 证实 NMO 是独立于 MS 的自身免疫性水通道蛋白病, 因此 AQP4 抗体检测可以区别 MS、NMO 的特异性指标。

综上所述, MS 与 NMO 作为两种不同的疾病实体, 在临床特征与血清 HP-IgG、AQP4 抗体表达均有较大差异, 本研究结果进一步证实了 HP 感染可能

与 MS 的发生发展有关,而与 MS、NMO 是否含有 AQP4 抗体无关,有助于 MS、NMO 病因学及发病机制的研究。

参考文献

- [1] 孙长录. 中枢神经系统脱髓鞘性假瘤的 MRI 特征与诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(12): 8-10.
- [2] 吴茜, 陈博, 柯高潭, 等. 脱髓鞘性视神经病变的临床特征[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(2): 125-127.
- [3] Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, *et al.* Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(4): e572.
- [4] 段桂开, 石建新, 何植华, 等. 细胞免疫荧光法在视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中水通道蛋白 4 抗体检测中的运用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(7): 759-761, 785.
- [5] 熊英琼, 梅竹君, 章伟, 等. 血清抗幽门螺旋杆菌抗体和抗 AQP4 抗体在中枢神经系统脱髓鞘病中的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9): 1371-1374.
- [6] 王青松, 戴庆箐, 王浩, 等. 视神经脊髓炎患者水通道蛋白 4 基因单核苷酸多态性位点的研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 331-336.
- [7] 于鹭, 汤可娜, 仲星星, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病患者中水通道蛋白 4 抗体与视神经损害的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(4): 345-348.
- [8] 邵春青, 李兆伦, 刘志伟, 等. 血脑屏障完整性及鞘内 IgG 合成率在中枢神经系统疾病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2): 164-166.
- [9] Baghbanian SM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, *et al.* Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Series from Iran [J]. *Iran J Child Neurol*, 2019, 13(3): 99-104.
- [10] You Y, Zhu L, Zhang T, *et al.* Evidence of Müller glial dysfunction in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(6): 801-810.
- [11] 徐小敏, 魏有东. NMO-IgG 在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的诊断价值[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(9): 576-581.
- [12] 白亚楠, 赵代弟, 赵聪, 等. 基于 2015 年版诊断标准的视神经脊髓炎谱系疾病临床与影像学特征分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(9): 582-590.
- [13] 黄丽醒, 陈红霞. 多发性硬化病人临床特点的性别差异分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(3): 367-369.
- [14] 赵文, 钱伟军. 视神经脊髓炎患者脑部损害 MRI 特征及临床表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(10): 25-27.
- [15] 崔海梦, 罗庆锋, 许乐. 幽门螺旋杆菌与胃外疾病相关性研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(14): 2221-2227.
- [16] 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[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(5): 707-710.
- [17] Azadani NN, Norouzi F, Hajizadeh M, *et al.* Serum level measurement of progranulin in relapsing-remitting multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2019, 8(3): 16-20.
- [18] Yamaguchi K, Hayashi T, Kiriya A, *et al.* Spontaneous improvement of visual acuity in a 13-year-old boy with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neuroophthalmology*, 2018, 43(2): 114-119.
- [19] Vabanesi M, Pisa M, Guerrieri S, *et al.* In vivo structural and functional assessment of optic nerve damage in neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10371.
- [20] 郭艳丽, 付振强, 刘艳茹, 等. 视神经脊髓炎患者 NMO-IgG 抗体阳性与阴性患者临床症状对比及预后分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 726-728, 733.

(收稿日期: 2019-10-18

学术编辑: 柳华)