

血清 AQP4-Ab 在视神经炎患者中的表达

赵峰¹, 陈伟¹, 孙青山², 付金营³

作者单位:¹(253012)中国山东省德州市立医院眼科;
²(253012)中国山东省德州市中医院眼科;³(253000)中国山东省德州市,中国水电十三局医院眼科

作者简介:赵峰,男,副主任医师,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:付金营,男,主治医师,研究方向:视神经病变、视神经炎.2732161140@qq.com

收稿日期:2016-06-27 修回日期:2016-08-25

Expression of serum AQP4 - Ab and the significance in patients with optic neuritis

Feng Zhao¹, Wei Chen¹, Qing - Shan Sun², Jin - Ying Fu³

¹Department of Ophthalmology, Dezhou Municipal Hospital, Dezhou 253012, Shandong Province, China;²Department of Ophthalmology, Dezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dezhou 253012, Shandong Province, China;³Department of Ophthalmology, China Water Resource and Hydropower No. 13th Engineering Bureau Hospital, Dezhou 253000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jin - Ying Fu. Department of Ophthalmology, China Water Resource and Hydropower No. 13th Engineering Bureau Hospital, Dezhou 253000, Shandong Province, China. 2732161140@qq.com

Received:2016-06-27 Accepted:2016-08-25

Abstract

• **AIM:** To investigate the serum antibody of aquaporin 4 (AQP4 - Ab) in positive expression rate and the significance in patients with neuritis.

• **METHODS:** A total of 98 cases (128 eyes) of patients with optic neuritis were studied to detect the patient's serum AQP4 - Ab positive rate of antinuclear antibodies (ANAs) from Jan. 2012 to Dec. 2015 in ophthalmology center of our hospital. According to the expression of AQP4 - Ab group, the best corrected visual acuity between the two groups, peripapillary nerve fiber layer thickness (pRNFL), the volume of the macula, macular RNFL (mRNFL), macular core layer volume (mINL) measurement were compared.

• **RESULTS:** Ninety-eight patients (128 eyes) with optic neuritis cases diagnosed through examination revealed AQP4 - Ab positive in 22 patients (22%), negative in 76 patients (78%), ANAs positive in 21 patients (21%), negative 77 patients (79%). Optic neuritis patients with serum AQP4 - Ab positive rate and ANAs positive significant correlation ($r = 0.707, P < 0.05$). After examination revealed AQP4 - Ab patients and negative -

positive patients with best corrected visual acuity difference was not statistically significance ($P > 0.05$). After inspection found pRNFL, macular volume measured value AQP4 - Ab positive patients were significantly less than the negative patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). AQP4 - Ab positive patients and negative patients the mRNFL, mINL measured values were not significantly different ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** AQP4 - Ab and ANAs expression in optic neuritis patients is a significant correlation. AQP4 - Ab positive patients with optic neuritis pRNFL thinning of macular volume are decreased compared with negative patients.

• **KEYWORDS:** aquaporin 4 antibody; optic neuritis; antinuclear antibody; macula

Citation: Zhao F, Chen W, Sun QS, *et al.* Expression of serum AQP4 - Ab and the significance in patients with optic neuritis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(10):1956-1958

摘要

目的:探讨血清水通道蛋白4抗体(AQP4-Ab)在视神经炎患者中的阳性表达率及其意义。

方法:选取2012-01/2015-12本院眼科中心确诊的98例128眼视神经炎患者进行研究,检测患者的血清AQP4-Ab、抗核抗体(ANAs)的阳性率,根据AQP4-Ab表达进行分组,对比两组间最佳矫正视力、盘周视网膜神经纤维层厚度(pRNFL)、黄斑容积、黄斑部RNFL(mRNFL)、黄斑部内核层容积(mINL)测定值。

结果:确诊的视神经炎患者98例128眼,经过检查发现AQP4-Ab阳性患者22例(22%),阴性患者76例(78%);ANAs阳性患者21例(21%),阴性患者77例(79%);视神经炎患者的血清AQP4-Ab阳性率与ANAs阳性率具有显著的相关关系($r = 0.707, P < 0.01$);经过检查发现AQP4-Ab阳性患者和阴性患者的最佳矫正视力差异无统计学意义($P > 0.05$);经过检查发现AQP4-Ab阳性患者的pRNFL、黄斑容积测定值均显著地小于阴性患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);AQP4-Ab阳性患者和阴性患者的mRNFL、mINL测定值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:AQP4-Ab在视神经炎患者中的阳性表达与ANAs存在显著的相关性,AQP4-Ab阳性视神经炎患者的pRNFL变薄、黄斑容积下降明显。

关键词:水通道蛋白4抗体;视神经炎;抗核抗体;黄斑

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.10.45

引用:赵峰,陈伟,孙青山,等.血清AQP4-Ab在视神经炎患者中的表达.国际眼科杂志2016;16(10):1956-1958

0 引言

相关研究^[1]发现,中枢神经系统脱髓鞘性疾病与视神经炎关系密切,认为部分水通道蛋白4抗体(Aquaporin 4 antibody, AQP4-Ab)出现阳性表达的患者与视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)有关,极易发展成NMO。此外,小部分抗核抗体(antinuclear antibody, ANAs)等自身免疫性抗体阳性视神经炎的患者可出现视神经病变,有学者将其归为炎性视神经病或自身免疫性视神经病^[2]。西方国家多将视神经炎(optic neuritis, ON)直接定义为特发性脱髓鞘性视神经炎(idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON),而IDON与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)密切相关^[3]。NMO和MS均先累及视神经,多以ON为首发症状而就诊。但是两病的发病机制差异较大,NMO主要是B淋巴细胞介导的体液免疫,MS主要是T淋巴细胞介导的免疫,因而相关治疗及预后不同,所以两种疾病的早期诊断尤为重要^[4]。因此,本研究探讨了血清AQP4-Ab在ON患者中的阳性表达率及其意义,旨在为临床ON的准确诊断提供数据参考。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2012-01/2015-12本院眼科中心确诊的98例128眼视神经炎患者进行研究。其中男31例47眼,女67例81眼,年龄19~69(平均 39.4 ± 16.5)岁,病程6~18(平均 7.6 ± 5.2)mo,其中单次发病62例84眼,复发36例44眼。

1.1.1 纳入标准 (1)视神经炎患者的诊断标准参考美国视神经炎研究小组(ONSG)标准制定^[5];(2)患者主要表现为或不伴有急性视力下降,视野异常;(3)患者年龄范围19~69岁;(4)在本院眼科中心接受最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼前节、眼底及光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查。

1.1.2 排除标准 (1)既往具有眼部外伤、眼科手术病史的患者;(2)视盘水肿的患者;(3)合并其他眼科疾病的患者;(4)屈光度超过 ± 6.00 DS、散光超过 ± 2.00 DC。

1.2 方法

1.2.1 患者视力、血清AQP4-Ab和ANAs检测方法 所有患者均采用国际标准视力表5m远测并以小数记录结果,均由同一位经验丰富的验光师检查最佳矫正视力;均于本院风湿科实验室检测ANAs,主要包括抗双链DNA抗体(A-dsDNA)、抗核抗体(ANA)及抗ENA多肽抗体谱中的抗SSA。每例患者在检测ANAs抗体的同时,采用细胞间接免疫荧光法检测血清标本的AQP4-Ab。

1.2.2 OCT检查方法 应用德国Heidelberg公司的OCT仪对视盘和黄斑区进行扫描检查。使用视神经扫描模式下的盘周RNFL(pRNFL)程序对旁轴及其鼻侧、颞侧及盘斑束(PMB)RNFL厚度及鼻侧、颞侧RNFL厚度进行分析。应用黄斑程序对黄斑容积、黄斑部RNFL(mRNFL)、黄斑部内核层容积(mINL)进行测定。

统计学分析:数据分析及统计在软件SAS9.0软件包中处理,正态分布指标采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本独立 t 检验;最佳矫正视力(BCVA)为非正态分布数据,换算成最小分辨角对数(LogMAR)视力,组间比较采用Mann-Whitney U检验;相关性分析

表1 AQP4-Ab检测结果及与ANAs的相关性 例

组别	ANAs(+)	ANAs(-)	合计
AQP4-Ab(+)	17	5	22
AQP4-Ab(-)	4	72	76
合计	21	77	98

采用Spearman秩相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者AQP4-Ab检测结果及其与ANAs的相关性

确诊的视神经炎患者98例128眼,经过检查发现,AQP4-Ab阳性患者22例(22%),阴性患者76例(78%);ANAs阳性患者21例(21%),阴性患者77例(79%);视神经炎患者的血清AQP4-Ab阳性率与ANAs阳性率具有显著的相关关系($r = 0.707, P < 0.01$,表1)。

2.2 AQP4-Ab阳性和阴性患者的最佳矫正视力比较

经过检查发现,AQP4-Ab阳性患者的最佳矫正视力为 0.98 ± 0.47 ,阴性患者的最佳矫正视力为 0.92 ± 0.50 ,差异无统计学意义($Z = -0.398, P > 0.05$)。

2.3 AQP4-Ab阳性和阴性患者的pRNFL与黄斑区内层视网膜结构指标比较

经过检查发现,AQP4-Ab阳性患者的pRNFL、黄斑容积测定值均显著小于阴性患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);AQP4-Ab阳性患者和阴性患者的mRNFL、mINL测定值差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

3 讨论

ON主要是指发生于视神经的急性、亚急性或慢性炎症病理过程,其病因复杂多样,治疗策略、临床特点及转归均存在差异。其中单纯视神经炎中的特发性脱髓鞘性视神经炎约占75.3%,部分可发展为NMO及MS^[6]。张大启等^[7]研究发现NMO患者存在特异性抗体NMO-IgG,即AQP4抗体。AQP4抗体是诊断NMO的重要指标之一,对NMO具有高度的特异性和敏感性,其特异性靶抗原主要分布于跨膜蛋白-水通道蛋白4和血-脑屏障的星形胶质细胞,两者的有效结合可激活免疫应答反应而破坏血-脑屏障,进而引发神经阻滞的轴索损害和脱髓鞘的发生^[8-9]。单纯性视神经炎患者体内也可发现此抗体,并且表现为抗体阳性的视神经炎脊髓受累的风险程度较高,转归成NMO的比例明显高于抗体阴性的患者;其发病机制可能是AQP4抗体易通过血-脑屏障的薄弱结构的视盘区,还可与视神经星形胶质细胞内存在的AQP4发生免疫应答反应,进而诱发视神经炎^[10]。本研究中98例确诊的视神经炎患者,经过检查发现AQP4-Ab阳性患者22例(22%),阴性患者76例(78%)。

ANAs是一种常见于自身免疫性疾病的人体细胞核不同成分分泌的自身抗体,主要包括ANA、ACA、A-dsDNA及抗ENA可提取核抗原,可作为不同自身免疫病诊断及筛查的重要指标^[11]。临床上系统性自身免疫性疾病(如SLE)可伴发视神经病变,并有学者认为此种系统性自身免疫性疾病伴发相关阳性抗体的视神经炎不同于脱髓鞘性视神经炎,称为自身免疫性视神经炎,其主要发病机制是视神经滋养血管的视神经膜炎性细胞或原发性血管炎细胞的浸润,导致视神经轴突和脱髓鞘的坏死,其最主要是血管炎^[12-13]。本研究中ANAs阳性患者21例

表2 AQP4-Ab 阳性和阴性患者的 pRNFL 和黄斑区内层视网膜结构指标比较

组别	例数/眼数	pRNFL(μm)	黄斑容积(mm ³)	mRNFL(mm ³)	mINL(mm ³)	$\bar{x} \pm s$
AQP4-Ab(+)	22/34	53.39±8.76	7.83±0.41	0.57±0.23	1.13±0.32	
AQP4-Ab(-)	76/94	70.61±13.02	8.35±0.38	0.62±0.26	1.24±0.40	
<i>t</i>		5.823	5.553	0.814	1.183	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.496	0.221	

(21%), 阴性患者 77 例(79%), 视神经炎患者的血清 AQP4-Ab 阳性率与 ANAs 阳性率具有显著的相关关系。上述结果从 ON 角度证实了自身免疫抗体与 NMO 的关系, ANAs 可用于诊断单纯性 ON 对其转归做出较准确的判断, 两种指标相结合后诊断的特异度和灵敏度可能会高于单独指标检测的结果。

进一步经过检查发现, AQP4-Ab 阳性患者和阴性患者的最佳矫正视力差异无统计学意义; AQP4-Ab 阳性患者的 pRNFL、黄斑容积测定值均显著小于阴性患者, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); AQP4-Ab 阳性患者和阴性患者的 mRNFL、mINL 测定值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果说明, AQP4-Ab 阳性视神经炎患者较阴性患者的 pRNFL 变薄、黄斑容积下降, 可为 ON 的准确诊断提供参考。这种现象的具体机制尚不明晰, 但这可能解释 MS-ON 比 NMO-ON 患眼视力预后佳的特点。上述特点可能与 AQP4 的表达分布具有密切关系, 它主要表达在血管周围星形胶质细胞的足突上, 可参与血-脑屏障的形成^[14-15]。故而, 视盘周围上、下方及鼻侧, 血管分布丰富的区域引发的神经损伤较重, 神经纤维的丢失较为明显。

对本研究的结果分析发现, AQP4-Ab(+) ON 患者 pRNFL、mRNFL 及 mRNFL 形态学损伤的特点与 NMO 性 ON 相同; mRNFL 与 pRNFL 损伤的部位及程度与 AQP4-Ab(-) ON 有明显差异, 可作为判断 ON 转变成 NMO 的结构学指标。但是本研究主要是横断面研究, 视神经和黄斑部视网膜存在较大差异, 故而结果还需要进行纵向、大样本深入研究证实。

综上所述, AQP4-Ab 在视神经炎患者中的阳性表达与 ANAs 存在显著的相关性, AQP4-Ab 阳性视神经炎患者的 pRNFL 变薄、黄斑容积下降明显。

参考文献

1 王静. 视神经脊髓炎疾病谱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):1-4
 2 李敏, 秦新月. 多种方法检测视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中水

通道蛋白 4 抗体的临床应用. 中国实验诊断学 2015;19(8):1261-1263

3 李婷, 张大启, 杨春生, 等. 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(17):52-53

4 张包静子, 全超, 卢家红, 等. 血清水通道蛋白 4 抗体阳性的中枢神经系统脱髓鞘病 104 例临床特点分析. 中国临床神经科学 2014;22(4):361-368

5 厉向, 童巧文, 柯建明, 等. 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(11):1974-1979

6 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(9):806-811

7 张大启, 杨丽, 杨春生, 等. 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(9):914-918

8 Ambika S, Balasubramanian M, Theresa L, et al. Aquaporin 4 antibody [NMO Ab] status in patients with severe optic neuritis in India. Int Ophthalmol 2015;35(6):1-6

9 陈淑媛. 水通道蛋白 4 抗体对视神经脊髓炎的诊断价值. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2014;21(5):332-334

10 Li H, Wang Y, Xu Q, et al. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seropositive Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum optic neuritis. J Neurol 2015;262(10):2293-2304

11 Numata Y, Uematsu M, Suzuki S, et al. Aquaporin-4 autoimmunity in a child without optic neuritis and myelitis. Brain Dev 2015;37(1):149-152

12 龙友明, 单福兰, 解龙昌, 等. 水通道蛋白-4 抗体阳性患者血清抗 Hu、Yo 抗体的检测. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2014;17(3):174-176

13 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(5):707-710

14 Okumura A, Nakazawa M, Igarashi A, et al. Anti-aquaporin 4 antibody-positive acute disseminated encephalomyelitis. Brain Dev 2014;37(3):339-343

15 连淑芬. 抗水通道蛋白-4 抗体应用于中枢神经系统脱髓鞘疾病的鉴别诊断价值. 检验医学与临床 2015;34(14):2051-2052