

· 论 著 ·

视神经脊髓炎谱系疾病患者副肿瘤特征性抗体筛查分析

邵春青¹, 张冬琬², 吕虹¹, 马瑞敏¹, 王毅娟¹, 杨薇¹, 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070;

2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070

摘要:目的 探讨对视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者进行副肿瘤特征性抗体常规筛查的必要性。方法 回顾性分析 71 例 NMOSD 患者的临床及实验室资料, 其中水通道蛋白-4(AQP4)-IgG 阳性患者 51 例(71.8%), 阴性或未能检测者 20 例(28.2%)。副肿瘤特征性抗体采用免疫印迹法检测。结果 71 例 NMOSD 患者中, 4 例(5.6%)检测出抗 Amphiphysin 抗体。1 例(1.4%)不能排除肿瘤, 31 例(43.7%)存在肿瘤标志物异常。结论 副肿瘤特征性抗体在 NMOSD 患者中虽然罕见, 但筛查副肿瘤特征性抗体可以全面了解患者是否存在副肿瘤病因及免疫状态。

关键词:视神经脊髓炎谱系疾病; 水通道蛋白-4; 副肿瘤特征性抗体; 副肿瘤性神经系统综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.021

中图法分类号:R744.52

文章编号:1673-4130(2021)14-1757-03

文献标志码:A

Analysis of well characterized onconeural antibodies screening in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

SHAO Chunqing¹, ZHANG Dongwan², LV Hong¹, MA Ruimin¹,
WANG Yijuan¹, YANG Wei¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/
Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research,
Beijing 100070, China; 2. Faculty of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical
University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To investigate the necessity of routine screening for characterized onconeural antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). **Methods** The clinical and laboratory data of 71 patients with NMOSD were retrospectively analyzed. Among them, 51 (71.8%) were positive for Aquaporin-4 (AQP4)-IgG, and 20 (28.2%) were negative or undetectable. The characterized onconeural antibodies were detected by Western blotting. **Results** Anti-Amphiphysin antibody was detected in 4 (5.6%) of 71 NMOSD patients. One case (1.4%) could not be excluded tumor and 31 cases (43.7%) had abnormal tumor markers. **Conclusion** Although characterized onconeural antibodies are rare in NMOSD patients, screening for these antibodies can fully understand the cause and immune status of NMOSD patients.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders; Aquaporin-4; well characterized onconeural antibody; paraneoplastic neurological syndrome

视神经脊髓炎(NMO)是一种自身免疫介导的中枢神经系统急性或亚急性炎性脱髓鞘性疾病, 多表现为严重的视神经炎(ON)及纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(LETM)^[1-5]。2015 年, 国际 NMO 诊断小组对 NMO 的命名及诊断标准作了修订, 确定应用视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)统一命名, 并按照血清水通道蛋白-4(AQP4)-IgG 阴阳性进行分组^[6-7]。

副肿瘤性神经系统综合征(PNS)是由恶性肿瘤造成其远隔部位神经系统损伤的一组综合征, 其发病

与肿瘤神经抗体相关^[8-10]。根据 2004 年 PNS 的诊断标准^[11], 将肿瘤神经抗体划分为特征性抗体(包括抗 Hu、Yo、CV2、Ri、Ma2、Amphiphysin 抗体)与非特征性抗体; 将临床表现划分为经典与非经典临床综合征。在 PNS 非经典临床综合征中, 视神经炎和脊髓炎与 NMOSD 临床表现相重叠。特别是有研究发现合并肿瘤的 NMOSD 存在副肿瘤的病因, 在某些 NMO 患者中, AQP4 抗体本身也是副肿瘤免疫反应的标志物, 可作为副肿瘤性神经抗体参与发病^[12-13]。

作者简介:邵春青, 女, 副主任技师, 主要从事神经系统疾病免疫学检验方面的研究。△ **通信作者,** E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式:邵春青, 张冬琬, 吕虹, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病患者副肿瘤特征性抗体筛查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1757-1759.

对于 NMOSD 患者中出现肿瘤神经抗体的研究国内外较少,本研究总结了副肿瘤特征性抗体及肿瘤在 NMOSD 患者中的检出率,分析对 NMOSD 患者进行副肿瘤特征性抗体筛查的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2021 年 1 月在北京天坛医院就诊,并诊断为 NMOSD 的患者 71 例,其中男 18 例,女 53 例;年龄 15~72 岁,平均(40.9±17.0)岁,所有患者均符合 2015 年国际 NMO 诊断小组所制定的诊断标准^[6]。通过电子病例查询系统,获得患者临床资料及实验室检测结果。其中 AQP4-IgG 阳性 51 例,AQP4-IgG 阴性 19 例,1 例未能检测。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 副肿瘤特征性抗体检测 采用德国欧蒙 EU-ROBlotMaster II 全自动免疫印迹仪和 EUROLin-eCamera 全自动成像系统检测。试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断股份公司提供,检测膜条上含有 Hu、Yo、Ri、Ma2、CV2、Amphiphysin 蛋白抗原条带,按标准操作规程操作,结果以阴性(一)、+、++、+++报告。血清样本 1:101 稀释,脑脊液样本 1:3 稀释。

1.2.2 肿瘤标志物检测 采用罗氏 e602 全自动电化学发光免疫检测系统及配套试剂检测甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA19-9、CA15-3、CA72-4、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、前列腺特异抗原(PSA)、游离前列腺特异抗原(FPSA)。

1.3 方法 收集患者空腹肘静脉血 5 mL,离心分离血清,同时行常规腰椎穿刺,留取脑脊液标本 2 mL。血清学样本用于副肿瘤特征性抗体和肿瘤标志物的

检测,脑脊液样本仅用于副肿瘤特征性抗体的检测。
1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

71 例 NMOSD 患者中 AQP4-IgG 阳性 51 例[占 71.8%(51/71)],AQP4-IgG 阴性 19 例[占 26.8%(19/71)],1 例[占 1.4%(1/71)]未能检测。AQP4-IgG 阳性组与阴性组比较,年龄差异无统计学意义;而性别构成比例差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

71 例 NMOSD 患者中,4 例(5.6%)在血清中检测出副肿瘤特征性抗体,见表 2,脑脊液未能检出,并且全部为抗 Amphiphysin 抗体。71 例患者中仅 1 例(1.4%)不能排除肿瘤,患者 PET-CT 提示脑桥等部位病灶代谢增高,不能完全除外中枢神经系统淋巴瘤。31 例[43.7%(31/71)]存在肿瘤标志物结果异常,其中 5 例[16.1%(5/31)]为 AQP4-IgG 阴性,阳性率较高的肿瘤标志物有 CYFRA21-1[35.5%(11/31)]、CA72-4[32.3%(10/31)]、CA19-9[22.6%(7/31)]、NSE[16.1%(5/31)]。

表 1 NMOSD 患者年龄、性别构成

组别	<i>n</i>	男性[<i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x} \pm s$)
AQP4-IgG 阳性组	51	8(15.7)	41.1±18.0
AQP4-IgG 阴性组	19	10(52.6)*	39.4±14.4
AQP4-IgG 未检测组	1	0(0.0)	—
合计	71	18(25.4)	40.9±17.0

注:与 AQP4-IgG 阳性组比较,* $P < 0.05$;—表示无数据。

表 2 4 例副肿瘤特征性抗体阳性的 NMOSD 患者临床信息

患者编号	性别	年龄(岁)	AQP4-IgG	抗 Amphiphysin 抗体		肿瘤标志物	临床表现	发病特点
				血清	脑脊液			
1	女	50	+	+	—	—	ON 和 LETM	病程 16 年,发作 9 次
2	女	17	+	+	—	—	ON 和 APS	病程 2 年,发作 2 次
3	男	64	+	+	—	NSE↑	ON、LETM 和 APS	病程 8 个月,发作 2 次
4	男	28	—	+	—	—	ON 和 LETM	病程 14 个月,发作 4 次

注:APS 为最后区综合征。

3 讨论

近些年来,关于副肿瘤性 NMOSD 的个案报道越来越多,是由于部分 NMOSD 患者在发病之前或之后被检出肿瘤^[14-15]。2004 年,LENNON 等^[16]在一部分副肿瘤性亚急性多灶性神经病疑似患者的血清中检测到抗 AQP4-IgG 抗体;2008 年 PITTOCK 等^[12]筛查 180 000 份用于检测副肿瘤性自身抗体的血清中,发现了 31 例患者 AQP4-IgG 阳性,在具备临床信息

的 28 例患者中,26 例被诊断为 NMOSD,6 例有肿瘤;而 141 例疑似 NMOSD 患者中,7 例检出肿瘤,说明 AQP4-IgG 在一些 NMOSD 患者中出现副肿瘤免疫反应。因此,对于 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者进行副肿瘤相关抗体筛查值得进行前瞻性研究。

本研究回顾性分析 NMOSD 患者副肿瘤特征性抗体的检出情况,有 4 例在血清中检测出副肿瘤特征性抗体,全部为抗 Amphiphysin 抗体。这 4 例患者均

未发现肿瘤,只有 1 例存在肿瘤标志物 NSE 轻度升高,该患者既往有高血压、结节性甲状腺肿、右肾囊肿,头部、颈部及胸部核磁及增强未见新发病灶。在这 4 例患者中,1 例为 AQP4-IgG 阴性。在 71 例 NMOSD 患者中仅有 1 例患者不能除外中枢神经系统淋巴瘤,其 AQP4-IgG 也为阴性。其余也均未检测出肿瘤。龙友明等^[17]对 80 例 AQP4-IgG 阳性患者筛查抗 Hu 抗体和抗 Yo 抗体,仅有 1 例 NMO 患者出现典型的血清抗 Yo 抗体。YANG 等^[18]报道了 1 例 AQP4-IgG 和抗 Hu 抗体同时阳性的副肿瘤性 NMOSD,同时检出胸腺瘤。而 BERGER 等^[19]对 23 例 NMOSD 患者进行肿瘤神经抗体筛查,全部为阴性;有 2 例患者检出肿瘤,均为 AQP4-IgG 阴性。虽然副肿瘤性 NMOSD 报道有所增加,但是在 NMOSD 患者检出副肿瘤特征性抗体仍然罕见,特别是 NMOSD 患者合并抗 Amphiphysin 抗体阳性,仅检索到四川有 1 例抗 Amphiphysin 和抗水通道蛋白 4 抗体阳性神经系统副肿瘤综合征并重症肌无力^[20]。而本研究中 4 例患者全部合并抗 Amphiphysin 抗体。而研究显示抗 Amphiphysin 抗体阳性患者会出现 1 个或者多个其他抗体,如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体等。在本研究中,4 例合并抗 Amphiphysin 抗体的患者,应当进行全面肿瘤筛查,即使肿瘤阴性,也应该进行长期随访。由于本研究中仅有 71 例患者,样本量还比较小,并且是回顾性研究,部分病例没有进行全面的肿瘤筛查,研究仍然存在很多局限。

虽然副肿瘤特征性抗体在 NMOSD 患者中比较罕见,但仍然有必要进行筛查,以便全面了解患者是否存在副肿瘤病因及免疫状态。确诊为 NMOSD 时,识别肿瘤症状和体征是非常重要的,特别是对于 AQP4-IgG 阴性的患者不能忽视。对于副肿瘤特征性抗体阳性的患者还要进行全面的肿瘤筛查和长期随访。

参考文献

- [1] WINGERCHUK D M, LENNON V A, PITTOCK S J, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1485-1489.
- [2] WINGERCHUK D M, HOGANCAMP W F, O'BRIEN P C, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999, 53(5): 1107-1114.
- [3] 张亚岚, 刘会, 谢沁芳, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病相关实验室指标研究现状及进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5): 573-578.
- [4] 亓斐, 谢沁芳, 马莉花, 等. 视神经脊髓炎与产气荚膜梭菌相关性研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(5): 430-433.
- [5] HOR J Y, ASGARI N, NAKASHIMA I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its

- Prevalence and Incidence Worldwide[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 501.
- [6] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [7] 徐雁, 王维治. 视神经脊髓炎谱系疾病 2015 新诊断标准解读[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(6): 499-501.
- [8] TOOTHAKER T B, RUBIN M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review[J]. *Neurologist*, 2009, 15(1): 21-33.
- [9] IORIO R, SPAGNI G, MASI G. Paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36(4): 279-292.
- [10] ROSENFELD M R, DALMAU J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes[J]. *Neurol Clin*, 2018, 36(3): 675-685.
- [11] GRAUS F, DELATTRE J Y, ANTOINE J C, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8): 1135-1140.
- [12] PITTOCK S J, LENNON V A. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(5): 629-632.
- [13] 贺电, 蔡刚, 楚兰. 副肿瘤性视神经脊髓炎谱系疾病[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(8): 715-718.
- [14] DINOTO A, BOSCO A, SARTORI A, et al. Hiccups, severe vomiting and longitudinally extensive transverse myelitis in a patient with prostatic adenocarcinoma and Aquaporin-4 antibodies[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 352: 577488.
- [15] VIRGILIO E, VECCHIO D, VERCELLINO M, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(6): 2519-2522.
- [16] LENNON V A, WINGERCHUK D M, KRYZER T J, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2106-2112.
- [17] 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[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014(3): 174-176, 181.
- [18] YANG H K, WOO S J, PARK W Y, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica associated with ANNA-1 antibodies in invasive thymoma[J]. *BMC Ophthalmol*, 2014, 3(14): 106.
- [19] BERGER B, HOTTENROTT T, RAUER S, et al. Screening for onconeural antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 5.
- [20] 林敬, 何妮. 抗 amphiphysin 和抗水通道蛋白 4 双抗体阳性神经系统副肿瘤综合征并重症肌无力一例[J]. *华西医学*, 2020, 35(6): 750-752.