

• 论 著 •

肝、肾功能及免疫相关指标在视神经脊髓炎谱系疾病诊断中的应用价值*

刘亚楠^{1,2}, 姜文灿^{1,2,3}, 陈柯霖^{1,2,3}, 邵春青^{1,2,3}, 刘雪松^{1,2}, 张国军^{1,2,3△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070; 3. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070

摘要:目的 分析肝功能、肾功能、自身抗体指标在神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者中的分布特点及其诊断价值。方法 回顾性收集 2015 年 6 月至 2023 年 6 月在首都医科大学附属北京天坛医院确诊为 NMOSD、多发性硬化(MS)患者,以及性别、年龄匹配的常规体检健康者肝功能、肾功能和自身抗体检测数据。共纳入 95 例 NMOSD 患者(NMOSD 组)、230 例 MS 患者(MS 组)、244 例常规体检健康者(常规体检组),评估各指标对 NMOSD 的诊断价值。结果 与 MS 组相比,NMOSD 组丙氨酸氨基转移酶、 α -羟丁酸脱氢酶、 γ -谷氨酰基转移酶水平,以及抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体和 Ro-52 抗体阳性率等明显升高,白蛋白、间接胆红素、总胆红素水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NMOSD 组与常规体检组差异指标与 MS 组相似。 α -羟丁酸脱氢酶、白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸和尿酸碱度 7 项指标均可用于 NMOSD 诊断,联合诊断的曲线下面积为 0.969,灵敏度和特异度为 92.6% 和 92.9%。结论 NMOSD 患者多种肝、肾功能指标与 MS 和常规体检健康者存在差异,NMOSD 患者部分自身抗体指标阳性率高于 MS 患者,临床可将肝、肾功能及自身抗体指标用于辅助诊断,并且多指标联合应用可进一步提升其诊断价值。

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病; 肝功能指标; 肾功能指标; 自身抗体指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.003

中图法分类号:R446.1;R744.5+2

文章编号:1673-4130(2024)18-2189-08

文献标志码:A

Application value of liver, renal function and autoantibody-related indexes
in the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder*

LIU Yanan^{1,2}, JIANG Wencan^{1,2,3}, CHEN Kelin^{1,2,3}, SHAO Chunqing^{1,2,3},LIU Xuesong^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2,3△}

1. Department of Clinical Diagnosis, Laboratory of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology, Beijing 100070, China; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Control for In Vitro Diagnostic, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To analyze the distribution characteristics and application value of liver, renal function indexes and autoantibody-related indexes of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). **Methods** The liver, renal function and autoantibody-related indexes data of patients diagnosed with NMOSD and multiple sclerosis (MS) in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from June 2015 to June 2023, as well as gender and age-matched controls underwent routine physical examination were retrospectively collected. A total of 95 patients with NMOSD (NMOSD group), 230 patients with MS (MS group), and 244 healthy controls (routine physical examination group) were selected to evaluate the diagnostic value of each index for NMOSD. **Results** Compared with MS group, the levels of alanine aminotransferase, as well as the positive rates of α -hydroxybutyrate dehydrogenase, γ -glutamyltransferase, anti-SS-A antibody, anti-SS-B antibody, anti-ribosomal P protein antibody and Ro-52 antibody were significantly increased in NMOSD group, while the levels of albumin, indirect bilirubin and total bilirubin were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The difference index between NMOSD and conventional physical examination group was similar to that of MS group. The seven indexes, α -hydroxybutyrate dehydrogenase, albumin, globulin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acid and uric acid alkalinity could be used for the

* 基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(2022-2-013)、北京市科学技术协会青年人才托举工程(BYESS2022170)、北京市医院管理中心登峰计划(DFL20220505)。

作者简介:刘亚楠,男,技师,主要从事检验指标临床意义评估研究。△ 通信作者,E-mail:guojun.zhang@ccmu.edu.cn。

diagnosis of NMOSD. The area under the curve of combined diagnosis of NMOSD was 0.969, and the sensitivity and specificity were 92.6% and 92.9%. **Conclusion** Multiple indexes of liver and kidney function in NMOSD patients are different from those in MS patients and healthy subjects underwent routine physical examination, and the positive rate of some autoantibody indexes in NMOSD patients is higher than that in MS patients. Liver, renal function and autoantibody-related indexes can be used clinically to assist diagnosis, and the combined application of multiple indexes can further enhance its diagnostic value.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disease; liver function indexes; renal function indexes; autoantibody-related indexes

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病,主要以视神经炎和纵向广泛的横贯性脊髓炎为特征^[1-3]。本病好发于青壮年女性,患者常表现为视力丧失、肢体无力、感觉障碍、膀胱和直肠功能异常、神经病理性疼痛和疲劳等症状^[4]。NMOSD的主要表现为视神经炎、长节段脊髓炎、极后区症状和急性脑干综合征、急性间脑综合征及大脑综合征 6 种临床症状^[5]。多发性硬化(MS)是以中枢神经系统白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫病。本病最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑,典型表现包括视力障碍、运动协调障碍、感觉异常等,与 NMOSD 在临床表现上具有一定的相似性,需要对二者进行鉴别诊断^[6-7]。

NMOSD 患者肝功能和肾功能异常的发生率相对较高,这可能与免疫系统的过度活跃有关,免疫系统过度活跃时,免疫反应攻击不仅限于中枢神经系统,还可能涉及其他器官。肾功能的损害可能表现为尿液异常,如蛋白尿、血尿等,或者更严重的肾脏疾病^[8]。为进一步明确 NMOSD 患者肝、肾功能等生化指标和自身抗体指标的特征,并进一步评估其是否可用于 NMOSD 的辅助诊断,本研究回顾性分析了 NMOSD 患者、MS 患者和常规体检者的相关实验室指标,以明确不同指标在 NMOSD 辅助诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性纳入 2015 年 6 月至 2023 年 6 月于首都医科大学附属北京天坛医院诊断为 NMOSD 的 95 例患者作为 NMOSD 组。NMOSD 诊断参照《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》^[9]中的要求:(1)视神经炎;(2)脊髓炎;(3)至少符合下述 3 个支持标准中的 2 个,连续脊髓病变的 MRI 证据,3 个或更多节段长度发病的脑 MRI 非多发性硬化诊断,血清 NMO-IgG 阳性。另纳入同期性别年龄匹配的 230 例 MS 患者作为 MS 组,244 例常规体检健康者作为常规体检组。MS 诊断均参照 2017 版 McDonald 诊断标准^[10]。NMOSD 组、MS 组标准:(1)NMOSD 或 MS 临床表现;(2)无精神性疾病;(3)无传染性疾病。常规体检组纳入标准:(1)无自身免疫性疾病;(2)无精神、神经疾病;(3)无肝、肾功能障

碍。本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理办公室审核通过,所有受试者均签署知情同意书。

NMOSD 组男 21 例、女 74 例,平均年龄(39.00±15.58)岁,伴肝功能异常 15 例;MS 组男 75 例、女 155 例,平均年龄(35.64±13.31)岁;常规体检组男 76 例、女 168 例,平均年龄(41.35±11.87)岁。NMOSD 组、MS 组和常规体检组性别构成和年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 使用日立 LABOSPECT008 全自动生化分析仪及配套试剂检测肝肾功能项目(尿酸、尿素、血肌酐、血葡萄糖等),所有项目参照 Westgard 规则开展质量控制工作。使用欧蒙全自动免疫印迹仪 EUROBlotOne 及配套抗核抗体谱(IgG)检测试剂盒(免疫印记法)检测抗核抗体,具体步骤操作包括预处理、温育等,使用第三方阳性质控品(广州博粹医学检验科技有限公司)开展质量监测,由仪器自动判读结果。

1.3 标本采集及检测 参照临床实验室标准操作流程,由临床护理人员采集患者空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,获得血清进行肝、肾功能和自身抗体相关指标的检测,不能及时检测的样本存放于 4℃ 冰箱。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 GraphPad Prism 9.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 来表示;计数资料采用例数或百分率形式表示。计量资料比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验进行分析。使用多因素 Logistic 回归分析(逐步法)对不同组间差异有统计学意义的指标进行分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)分析不同指标的诊断价值,采用 Delong 检验进行对比。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能相关指标分析 与 MS 组相比,NMOSD 组丙氨酸氨基转移酶、 α -羟丁酸脱氢酶、 γ -谷氨酰基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆汁酸水平明显升高,白蛋白、间接胆红素、总胆红素水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组总蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白、胆碱酯酶、直接胆红素、碱性磷酸

酶水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。NMOSD 组 α -羟基丁酸脱氢酶、 γ -谷氨酰基转移酶和总胆汁酸水平高于常规体检组, 总蛋白、白蛋白、球蛋白、胆碱酯酶、直接胆红素、间接胆红素和总胆红素水平低于常规体检组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 但两组丙氨酸氨基转移酶、白蛋白/球蛋白、碱性磷酸酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 肾功能相关指标分析 NMOSD 组血尿素、葡萄糖水平与 MS 组相比, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 但尿酸、血肌酐水平明显低于 MS 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。NMOSD 组与常规体检组血

尿素水平差异无统计学意义($P>0.05$), 但 NMOSD 组血尿酸、血肌酐和葡萄糖水平均低于常规体检组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 尿常规相关指标分析 NMOSD 组尿比密低于常规体检组, 尿酸碱度高于常规体检组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 同时, 对于定性指标, NMOSD 组和常规体检组尿白细胞、尿蛋白、尿糖、尿隐血、尿亚硝酸盐水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。NMOSD 组和 MS 组尿比密、尿酸碱度、尿蛋白和尿亚硝酸盐水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 其余指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 肝功能相关指标分析[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	常规体检组($n=244$)	P_1	P_2
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	17.60(12.30, 24.60)	14.45(10.38, 23.23)	16.20(12.43, 23.08)	0.009	0.346
α -羟基丁酸脱氢酶(U/L)	139.80(118.80, 174.10)	125.10(112.30, 142.50)	123.30(113.50, 139.80)	<0.001	<0.001
γ -谷氨酰基转移酶(U/L)	18.35(13.60, 26.33)	14.70(10.90, 23.65)	15.45(12.23, 22.10)	0.003	0.006
总蛋白(g/L)	65.80(61.30, 69.00)	66.05(63.28, 69.43)	72.3(60.73, 74.28)	0.193	<0.001
白蛋白(g/L)	40.60(37.80, 43.10)	41.30(39.30, 43.63)	44.85(43.60, 46.20)	0.012	<0.001
球蛋白(g/L)	23.90(21.90, 27.60)	24.60(22.78, 26.80)	27.25(25.90, 28.80)	0.718	<0.001
白蛋白/球蛋白	1.53(1.29, 1.72)	1.53(1.48, 1.66)	1.60(1.50, 1.70)	0.202	0.407
胆碱酯酶(U/L)	7 276.00(6 379.00, 8 250.00)	7 564.00(6 358.00, 8 658.00)	8 355.00(7 182.00, 9 757.25)	0.225	<0.001
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	2.50(1.70, 3.70)	2.70(2.10, 3.49)	3.00(2.39, 3.90)	0.169	<0.001
间接胆红($\mu\text{mol/L}$)	6.30(4.90, 7.90)	7.60(5.80, 9.40)	8.90(7.33, 11.00)	<0.001	<0.001
总胆红($\mu\text{mol/L}$)	8.80(6.80, 10.80)	10.29(7.83, 12.79)	12.20(9.80, 14.74)	0.003	<0.001
碱性磷酸酶(U/L)	59.30(49.00, 77.00)	57.40(47.15, 71.05)	59.25(49.78, 71.30)	0.240	0.890
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	16.30(13.70, 20.80)	14.90(12.80, 17.93)	17.30(14.68, 20.40)	0.003	0.416
总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	4.70(2.70, 8.50)	3.60(2.10, 5.60)	2.20(1.50, 3.10)	0.003	<0.001

表 2 肾功能相关指标分析[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	常规体检组($n=244$)	P_1	P_2
尿素(mmol/L)	4.40(3.50, 5.60)	4.65(3.90, 5.60)	4.70(4.00, 5.40)	0.145	0.076
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	246.50(204.40, 314.60)	274.00(232.00, 335.50)	284.80(242.80, 348.20)	0.001	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	47.40(40.88, 56.83)	4.40(4.11, 4.69)	54.6(48.23, 64.13)	<0.001	<0.001
葡萄糖(mmol/L)	4.43(4.01, 4.84)	4.40(4.11, 4.69)	4.92(4.63, 5.20)	>0.999	<0.001

表 3 尿常规相关指标分析[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

指标	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	常规体检组($n=244$)	P_1	P_2
尿比密	1.01(1.01, 1.02)	1.02(1.012, 10.25)	1.02(1.02, 1.03)	0.015	<0.001
尿酸碱度	6.00(5.50, 6.50)	5.50(5.00, 6.00)	5.50(5.00, 6.00)	<0.001	<0.001
尿白细胞				0.131	<0.001
—	49(51.58)	129(57.08)	112(46.67)		
±	18(18.95)	58(25.66)	86(35.84)		
1+	9(9.47)	16(7.08)	23(9.58)		
2+	7(7.37)	8(3.54)	14(5.83)		
3+	12(12.63)	15(6.64)	5(2.08)		
尿胆红素				>0.999	0.065
—	95(100.00)	225(99.56)	231(96.25)		

续表 3 尿常规相关指标分析[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]					
指标	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	常规体检组($n=244$)	P_1	P_2
1+	0	1(0.44)	9(3.75)		
尿蛋白				0.020	0.006
—	93(97.89)	214(94.70)	214(89.16)		
±	0	10(4.42)	24(10.00)		
1+	0	2(0.88)	1(0.42)		
2+	2(2.11)	0	1(0.42)		
尿糖				0.712	<0.001
—	87(91.57)	213(94.25)	239(99.58)		
1+	2(2.11)	5(2.21)	0		
2+	2(2.11)	2(0.88)	1(0.42)		
3+	4(4.21)	6(2.65)	0		
尿酮体				0.867	0.614
—	89(93.68)	211(93.36)	227(94.59)		
±	3(3.16)	6(2.65)	9(3.75)		
1+	1(1.05)	6(2.65)	2(0.83)		
2+	1(1.05)	2(0.88)	2(0.83)		
3+	1(1.05)	1(0.44)	0		
尿隐血				0.086	<0.001
—	54(56.84)	160(70.80)	199(82.91)		
±	22(23.16)	30(13.27)	6(2.50)		
1+	6(6.32)	11(4.87)	16(6.67)		
2+	4(4.21)	6(2.65)	15(6.25)		
3+	7(7.37)	12(5.31)	4(1.67)		
尿亚硝酸盐				0.002	<0.001
—	79(83.16)	213(94.25)	237(98.75)		
+	16(16.84)	13(5.75)	3(1.25)		

注：—表示阴性，±表示弱阳性，1+表示阳性，2+、3+表示强阳性且程度逐渐加强。

2.5 自身抗体相关指标分析 NMOSD 组抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体和 Ro-52 抗体阳性率显著高于 MS 组($P<0.05$),两组其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 自身抗体相关指标分析[$n(\%)$]			
指标	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	P
抗中性粒细胞细胞质抗体谱			0.196
阴性	88(97.78)	225(99.56)	
阳性	2(2.22)	1(0.44)	
中性粒细胞细胞质抗体核周型			0.486
阴性	88(98.88)	225(99.56)	
阳性	1(1.12)	1(0.44)	
中性粒细胞细胞质抗体胞浆型			0.283
阴性	88(98.88)	226(100.00)	
阳性	1(1.12)	0	
抗 nRNP 抗体			0.567
阴性	80(97.56)	217(98.64)	
弱阳性	1(1.22)	1(0.45)	
阳性	1(1.22)	2(0.91)	
抗 SM 抗体			>0.999

续表 4 自身抗体相关指标分析[$n(\%)$]			
指标	NMOSD 组($n=95$)	MS 组($n=230$)	P
阴性	77(100.00)	220(100.00)	
弱阳性	0	0	
阳性	0	0	
抗 SS-A 抗体			<0.001
阴性	65(80.25)	212(96.36)	
弱阳性	1(1.23)	6(2.72)	
阳性	15(18.52)	2(0.90)	
抗 SS-B 抗体			0.019
阴性	79(96.34)	220(100.00)	
阳性	3(3.66)	0	
抗 SCL-70 抗体			0.530
阴性	82(100.00)	218(99.09)	
阳性	0	2(0.91)	
抗 PM-SCL 抗体			>0.999
阴性	82(100.00)	220(100.00)	
阳性	0	0	
抗 JO-1 抗体			>0.999

续表 4自身抗体相关指标分析[n(%)]			
指标	NMOSD 组 (n = 95)	MS 组 (n = 230)	P
阴性	82(100.00)	218(99.09)	0.828
弱阳性	0	1(0.45)	
阳性	0	1(0.45)	
抗着丝点抗体			0.828
阴性	81(98.78)	216(98.18)	
弱阳性	0	2(0.91)	
阳性	1(1.22)	2(0.91)	0.728
增殖细胞核抗原抗体			
阴性	82(100.00)	219(99.54)	
阳性	0	1(0.45)	0.470
抗 dsDNA 抗体			
阴性	81(98.78)	219(99.54)	
弱阳性	0	1(0.46)	0.203
阳性	1(1.22)	0	
组蛋白抗体			
阴性	81(98.78)	216(98.18)	0.048
弱阳性	0	4(1.81)	
阳性	1(1.22)	0	
抗核糖体 P 蛋白抗体			0.179
阴性	78(95.12)	218(99.09)	
弱阳性	3(3.66)	2(0.91)	
阳性	1(1.22)	0	>0.999
抗线粒体 M2 亚型抗体			
阴性	77(93.90)	212(96.36)	
弱阳性	0	3(1.36)	0.922
阳性	5(6.10)	5(2.27)	
抗心肌抗体			
阴性	82(100.00)	220(100.00)	0.492
阳性	0	0	
抗胃壁细胞抗体			
阴性	81(98.78)	217(98.63)	0.639
阳性	1(1.22)	3(1.36)	
抗平滑肌抗体			
阴性	81(98.78)	219(99.55)	>0.999
阳性	1(1.22)	1(0.45)	
抗线粒体抗体			
阴性	80(97.56)	218(99.09)	>0.999
阳性	2(2.44)	2(0.91)	
抗肝肾微粒体抗体			
阴性	82(100.00)	220(100.00)	<0.001
阳性	0	0	
Ro-52 抗体			

续表 4自身抗体相关指标分析[n(%)]			
指标	NMOSD 组 (n = 95)	MS 组 (n = 230)	P
阴性	66(81.48)	208(96.74)	0.325
弱阳性	0	2(0.93)	
阳性	15(18.52)	5(2.32)	
核小体抗体			0.325
阴性	80(98.88)	215(99.08)	
弱阳性	0	2(0.92)	
阳性	1(1.23)	0	

注：部分数据删失。

2.6 Logistic 回归分析 对差异有统计学意义的肝功能和肾功能指标开展 Logistic 回归分析,结果显示,α-羟丁酸脱氢酶、白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、尿酸碱度 7 个指标可用于 NMOSD 的诊断($P<0.05$)。见表 5。

2.7 ROC 曲线分析 将上述指标纳入 ROC 曲线分析,结果显示:α-羟丁酸脱氢酶、白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸和尿酸碱度用于 NMOSD 诊断的 AUC 分别为 0.681、0.857、0.696、0.622、0.776、0.786、0.729。多指标联合应用的 AUC 为 0.969,灵敏度和特异度分别为 92.6%和 92.9%,对比结果显示,多指标联合诊断 NMOSD 的 AUC 显著高于单一指标($P<0.05$)。见表 6。

2.8 不同性别、年龄 NMOSD 患者肝、肾功能及自身抗体指标对比 为了进一步明确上述指标在不同性别、年龄的 NMOSD 患者中的差异,进一步将 NMOSD 患者按照性别和年龄段分组,分析不同指标的差异。男性 NMOSD 患者白蛋白、直接胆红素和间接胆红素水平显著高于女性,差异均有统计学意义($P<0.05$);低年龄段组(<40 岁)NMOSD 患者白蛋白水平显著高于高年龄段组(≥40 岁),差异均有统计学意义($P<0.05$)。对于自身抗体相关指标分析,不同性别、年龄抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体和 RO-52 抗体差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、2、3。

表 5多因素 Logistic 回归分析						
指标	β	标准 误差	P	Exp (β)	95%CI	
					下限	上限
葡萄糖	−0.841	0.359	0.019	0.431	0.213	0.871
α-羟丁酸脱氢酶	0.033	0.012	0.005	1.033	1.010	1.057
白蛋白	−0.805	0.127	<0.001	0.447	0.349	0.573
球蛋白	−0.240	0.071	0.001	0.787	0.684	0.904
直接胆红素	1.897	0.438	<0.001	6.668	2.829	15.720
间接胆红素	−0.940	0.216	<0.001	0.391	0.256	0.597
总胆汁酸	0.496	0.098	<0.001	1.643	1.357	1.989

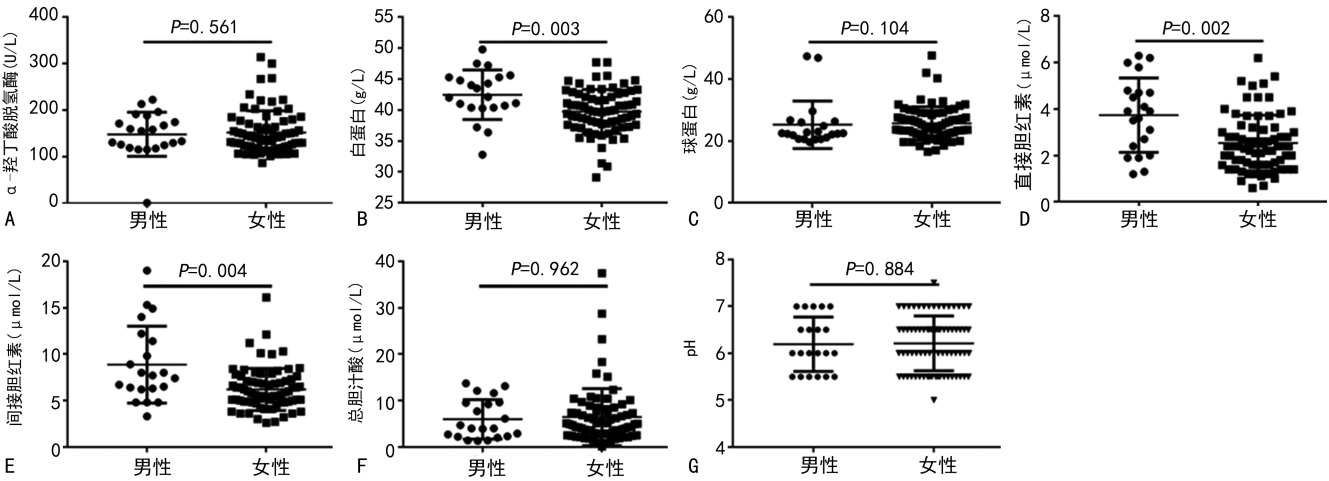


图 1 NMOSD 患者不同性别各指标对比

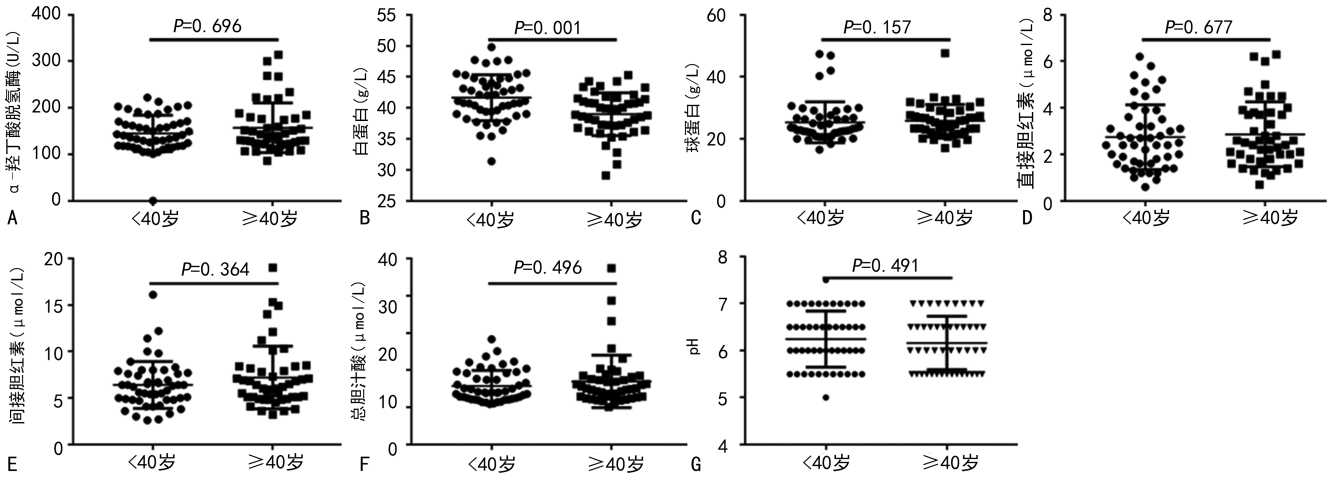


图 2 不同年龄段 NMOSD 患者各指标对比

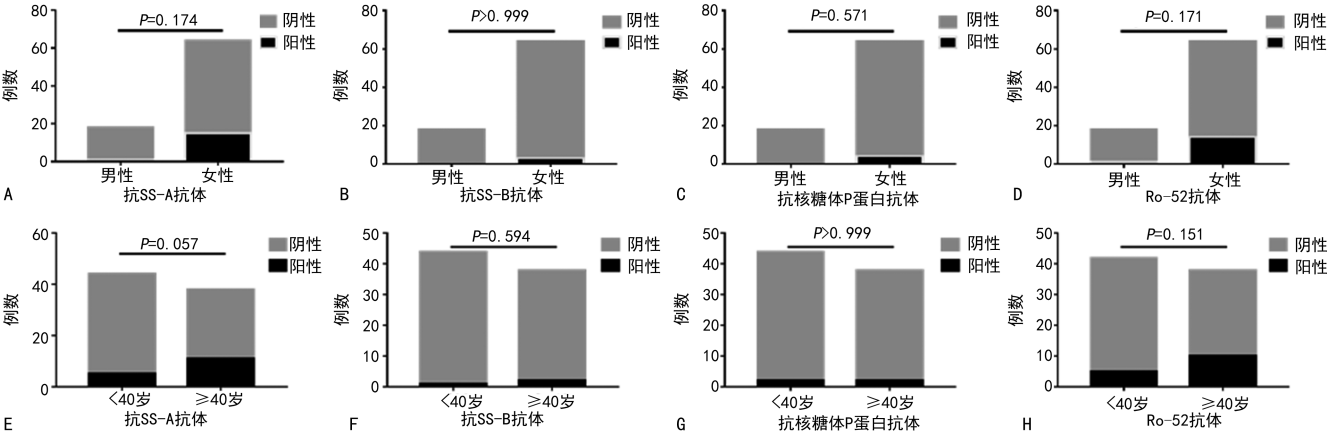


图 3 不同性别、年龄 NMOSD 患者自身抗体指标对比

指标	AUC	标准误	渐近显著性	95%CI		P
				下限	上限	
多指标联合	0.966	0.011	<0.001	0.945	0.987	—
葡萄糖	0.741	0.034	<0.001	0.673	0.808	<0.001
α-羟丁酸脱氢酶	0.681	0.034	<0.001	0.614	0.749	<0.001
白蛋白	0.857	0.027	<0.001	0.805	0.910	<0.001
球蛋白	0.696	0.038	<0.001	0.621	0.771	<0.001

表 6 各指标诊断 NMOSD 的价值分析

指标	AUC	标准误	渐近显著性	95%CI		P
				下限	上限	
直接胆红素	0.622	0.037	0.001	0.549	0.694	<0.001
间接胆红素	0.776	0.030	<0.001	0.717	0.835	<0.001
总胆汁酸	0.786	0.029	<0.001	0.729	0.844	<0.001

续表 6 各指标诊断 NMOSD 的价值分析

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

NMOSD 是一种免疫介导的中枢神经系统疾病，

其特点是视神经和脊髓的广泛炎症性损伤^[11]。目前, NMOSD 的诊断主要依靠临床症状、影像学检测和水通道蛋白 4(AQP4) 抗体检测, 可用于其诊断的实验室指标较少, 亟需寻找可用于 NMOSD 诊断的新型标志物^[12]。有研究表明, NMOSD 患者常伴随肝、肾功能的损伤^[13]。因此, 本研究针对肝、肾功能等指标和自身抗体相关指标进行了深入分析, 以探讨其是否可用于 NMOSD 的辅助诊断。

已有报道显示, 除中枢神经系统外, AQP4 抗体可在肾、胃肠器官的上皮细胞基底外侧膜表达, 造成肾等外周器官损害^[14], 进而导致患者出现肾小球高滤过和尿浓缩能力受损的症状^[15]。本研究结果发现, NMOSD 组尿酸、血肌酐水平较 MS 组和常规体检组均降低。尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 其代谢与多个生物化学过程和酶的协同作用有关, 其产生来源主要有核苷酸嘌呤代谢途径和食物中嘌呤的代谢两种途径^[16]; NMOSD 患者免疫系统的过度活跃和炎症可能会对嘌呤代谢途径产生影响; 同时, NMOSD 患者可能接受免疫抑制剂等药物, 这些药物可能会抑制嘌呤的合成或增加尿酸的排泄, 从而导致尿酸水平下降^[17]; 此外, NMOSD 患者也可出现营养不良导致的肌肉组织代谢水平降低的情况, 影响肌酐的释放^[18]。本研究中, 尿常规对比结果显示, NMOSD 组与常规体检组尿比重、尿酸碱度存在明显差异, 提示患者可能是由于自身免疫反应或者受生活习惯、用药影响导致尿液浓缩稀释功能的变化。

本研究结果显示, NMOSD 患者的血清胆红素水平降低。既往研究表明, 吉兰巴雷综合征(GBS) 患者可出现直接胆红素、间接胆红素水平降低的情况, 而 GBS 的发病特征同样以脱髓鞘和轴突受损为主, 其发病机制为自由基引起的氧化应激反应和炎症损伤, 与 NMOSD 的发病机制存在相似之处^[19]。因此推断 NMOSD 患者直接胆红素、间接胆红素水平降低与 GBS 中相似, 可能是直接胆红素、间接胆红素在参与机体内抗氧化反应中消耗有关。

AQP4 除调控水分子转运等功能外, 还具有调节谷氨酸稳态、神经细胞兴奋等各种生理功能。AQP4-IgG 结合星型胶质细胞可下调其兴奋性氨基酸转运体 2 的表达, 导致细胞外的谷氨酸无法被星形胶质细胞摄取而产生堆积, 而神经元和少突胶质细胞对细胞外谷氨酸的积累高度敏感, 由此引起细胞兴奋性毒性, 进而加重 NMOSD 病变^[20]。本研究结果显示, NMOSD 组 γ -谷氨酰转移酶显著升高($P < 0.05$), 原因可能是, γ -谷氨酰转移酶主要参与谷氨酸的代谢, 当肝脏受损或受疾病影响时, 其水平通常会升高。有研究表明, γ -谷氨酰转移酶在炎症和各种肿瘤的进展中上调, 并且与许多与氧化应激相关的生理疾病有关, 如心血管疾病和糖尿病^[21]。因此可以推测, NMOSD 病变可直接或间接累及肝脏, 造成肝功能受

损, 导致 γ -谷氨酰转移酶水平升高。

此外, 为了探索自身抗体等免疫指标在辅助诊断 NMOSD 中的应用价值, 本研究进一步分析了 NMOSD 和 MS 患者自身抗体表达水平的差异, 结果发现 NMOSD 组抗 SS-A 抗体、SS-B 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体及 Ro-52 抗体阳性率均显著性高于 MS 组($P < 0.05$)。Ro-52 抗体作为目前已知的抗核抗体谱中阳性率较高的自身抗体, 在干燥综合征和系统性红斑狼疮等风湿性疾病中可检出, 常伴随 SS-A 抗体的生成而出现^[22]。AQP4 抗体阳性患者更易合并非器官特异性自身免疫抗体异常, 由于 NMOSD 的发病与 AQP4 抗体密切相关。因此, 推测 NMOSD 患者 Ro-52 抗体的阳性率较高可能是与在神经细胞中高表达的 AQP4 抗体的作用相关。核糖体 P 蛋白抗体是系统性红斑狼疮的特异性抗体, 一般与患者的肝脏损害有关, 与本研究中肝功能指标的异常情况存在一定关联^[23]。

本研究 Logistic 回归分析及 ROC 曲线分析结果发现, α -羟丁酸脱氢酶、白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸和尿酸碱度 7 个指标均可用于 NMOSD 的诊断, 其联合诊断的 AUC 达 0.969, 明显大于单一指标, 说明上述指标的联合应用可在 NMOSD 的辅助诊断中发挥一定的作用。由于常规体检组未开展自身抗体相关检测, 未将其纳入 NMOSD 的联合诊断中, 但上述指标可用于 MS 和 NMOSD 的鉴别诊断。

在此基础上, 为了进一步明确不同指标在 NMOSD 的诊断中是否受性别和年龄因素的影响, 本研究将联合诊断中所使用的 7 个指标和存在差异的自身抗体分别进行了性别和年龄对比分析, 结果显示, 除白蛋白、直接胆红素和间接胆红素外, 其余指标在不同性别、年龄中差异均无统计学意义($P > 0.05$)。一方面, 说明不同的指标在进行联合应用时, 可以忽略患者年龄的因素; 另一方面, 在参照相关指标诊断 NMOSD 时, 需要综合考虑。

本研究存在一定的局限性。首先, 所有的数据结果均来自单中心, 代表性不够强, 后续进一步增加多中心进行分析; 其次, 由于 NMOSD 整体发病率较低, 病例资料相较于常规体检组较少, 后续将继续收集病例。

综上所述, 本研究发现, NMOSD 患者多种肝、肾功能指标相较于 MS 患者和常规体检者存在明显差异, NMOSD 患者部分自身抗体指标阳性率更高。因此, 临床可将肝、肾功能及自身抗体指标用于辅助诊断, 并且多指标联合应用可进一步提升其诊断价值。

参考文献

[1] WINGERCHUK D M, LUCCHINETTI C F. Neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. N Engl J Med, 2022,

387(7):631-639.

[2] SHI M, CHU F, JIN T, et al. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(7):981-991.

[3] FADDA G, FLANAGAN E P, CACCIAGUERRA L, et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD [J]. Front Neurol, 2022, 13:1011579.

[4] SIRIRATNAM P, HUDA S, BUTZKUEVEN H, et al. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(12):103465.

[5] ORTIZ SALAS P A, GAVIRIA CARRILLO M, CORTÉS BERNAL G A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: do patients positive and negative for anti-aquaporin-4 antibodies present distinct entities? A Colombian perspective [J]. Neurologia (Engl Ed), 2023, 38(7):504-510.

[6] BUKHARI W, KHALILIDEHKORDI E, MASON D F, et al. NMOSD and MS prevalence in the indigenous populations of Australia and New Zealand [J]. J Neurol, 2022, 269(2):836-845.

[7] MIRMOSAYYEB O, GHAFARY E M, VAHEB S, et al. Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) following COVID-19 vaccines: a systematic review [J]. Rev Neurol (Paris), 2023, 179(4):265-281.

[8] CHEN Y, WANG Y, JIN R, et al. Renal dysfunction in AQP4 NMOSD and MS: a potential predictor of relapse and prognosis [J]. Clin Immunol, 2024, 259:109875.

[9] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6):423-436.

[10] WILLIAM M CARROL L. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 2018, 24(2):92-95.

[11] JIANG W, YIN X, WANG Y, et al. Establishment of a comprehensive diagnostic model for neuromyelitis optica spectrum disorders based on the analysis of laboratory indicators and clinical data [J]. Neurol Sci, 2023, 44(10):3647-3657.

[12] SANDHYA P, AKAISHI T, FUJIHARA K, et al. A novel association of osmotic demyelination in Sjögren's syndrome prompts revisiting role of aquaporins in CNS demyelinating diseases: a literature review [J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 69:104466.

[13] TUGIZOVA M, FENG H, TOMCZAK A, et al. Case series: hearing loss in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 41:102032.

[14] JARIUS S, PAUL F, WEINSHENKER B G, et al. Neuro-myelitis optica [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):85.

[15] CHEN Y, WANG Y, JIN R, et al. Renal dysfunction in AQP4 NMOSD and MS: a potential predictor of relapse and prognosis [J]. Clin Immunol, 2024, 259:109875.

[16] 孙艺祯, 侯紫微, 汪驰, 等. 高血压合并高尿酸血症患者尿酸代谢特征及其对肾损害的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(6):581-586.

[17] 隋修锐, 郭志峰, 张洪玉, 等. 长期禁食对尿酸代谢的影响及其调控机制探讨 [J]. 空间科学学报, 2023, 43(2):310-320.

[18] SAITAKIS G, CHWALISZ B K. Treatment and relapse prevention of typical and atypical optic neuritis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):9769.

[19] 张天娇. 吉兰-巴雷综合征临床特点及血清胆红素水平相关分析[D]. 长春: 吉林大学, 2020.

[20] 李静, 刘家伶, 林永忠. 水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的发病机制研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(4):422-426.

[21] MITRIĆ A, CASTELLANO I. Targeting gamma-glutamyl transpeptidase: a pleiotropic enzyme involved in glutathione metabolism and in the control of redox homeostasis [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 208:672-683.

[22] LIN L, HANG H, ZHANG J, et al. Clinical significance of anti-SSA/Ro antibody in Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 58:103494.

[23] 蔡槟煌, 陈李好. 抗核抗体与抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮的诊断价值[J]. 医疗装备, 2023, 36(12):88-90.

(收稿日期:2024-04-15 修回日期:2024-05-26)

(上接第 2188 页)

[23] 刘熔, 王昌敏, 郝立君, 等. 调节性 T 细胞在布鲁氏菌感染中的变化特点研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(10):847-851.

[24] LI A, HERBST R H, CANNER D, et al. IL-33 signalin-galters regulatory T cell diversity in support of tumor de-velopment[J]. Cell Rep, 2019, 29(10):2998-3008.

[25] WEN Y H, LIN H Q, LI H, et al. Stromal interleukin-33 promotes regulatory T cell-mediated immunosuppression in head and neck squamous cell carcinoma and correlates with poor prognosis[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(2):221-232.

(收稿日期:2024-01-16 修回日期:2024-05-09)