

· 综 述 ·

视神经脊髓炎生物标志物的研究进展

陈俊 综述 何剑峰 战家霖 审校

530027 南宁,广西医科大学第一附属医院眼科

通信作者:何剑峰,Email:hejianf@foxmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.016

【摘要】 视神经脊髓炎(NMO)是一种免疫介导的、以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,多以视神经炎和长节段横贯性脊髓炎为特征表现。目前,水通道蛋白4(AQP4)抗体被认为是 NMO 特异性生物标志物;然而,仍有 10%~25% 的 NMO 患者血清 AQP4 抗体为阴性,提示 NMO 免疫发病中还有其他因子参与。本文拟从 AQP4、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、AQP1 和胶质纤维酸性蛋白抗体 4 个方面综述目前 NMO 生物标志物,为 NMO 的早期临床诊断、鉴别及治疗诊断提供帮助。

【关键词】 视神经脊髓炎;水通道蛋白4;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;水通道蛋白-1;胶质纤维酸性蛋白

基金项目: 国家自然科学基金项目(81260149)

Advance in biomarkers of neuromyelitis optica Chen Jun, He Jianfeng, Zhan Jialin

Department of Ophthalmology, Affiliated First Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530027, China

Corresponding author: He Jianfeng, Email: hejianf@foxmail.com

【Abstract】 Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system manifesting with optic neuritis and longitudinally extensive transverse myelitis. Aquaporin-4 (AQP4)-IgG is currently regarded as a specific biomarker of NMO. Nevertheless, AQP4-IgG seronegativity in 10%–25% of NMO patients suggests that there are several other factors involved in NMO immunopathogenesis. In this article, we reviewed current knowledge about biomarkers of NMO from AQP4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, AQP1 and glial fibrillary acidic protein, providing a new insight in the diagnosis of NMO.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Aquaporin-4; Myelin-oligodendrocyte glycoprotein; Aquaporin-1; Glial fibrillary acidic protein

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81260149)

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病^[1-2]。以往 NMO 被认为是多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的亚型,随着特异性水通道蛋白(aquaporin, AQP)4 抗体的发现,证实 NMO 是不同于 MS 的、独立的、自身免疫性中枢神经系统疾病^[3]。2015 年,国际 NMO 诊断小组(International Panel for NMO Diagnosis, IPND)制定的视神经脊髓炎谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSD)诊断标准中以 AQP4 抗体作为诊断要素,将 NMO 分为 AQP4 抗体阳性组与阴性组,把生物标志物在 NMO 诊断中的意义提升到新高度^[4]。研究表明,有 10%~25% 的 NMO 患者血清 AQP4 抗体为阴性,提示 NMO 免疫发病中还有其他因子参与^[5]。近期,在 NMO 患者血清中相继发现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体、AQP1 抗体和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体等新的生物标志物。本文拟对 NMO 生物标志物进行综述,为 NMO 早期临床诊断、鉴别及治疗提供一定的帮助。

1 NMO 生物标志物

1.1 AQP4 抗体

AQP4 属于Ⅲ型水跨膜转运通道蛋白家族,是具有高度选择性的细胞膜蛋白^[6],主要功能是参与脑组织与血液和脑脊液之间的水分子转运和渗透压调节,维持中枢神经系统水平衡^[7]。AQP4 主要存在于星形胶质细胞及其终足以及下丘脑视上核、小脑、海马齿状回、中缝核等部位,并呈极性分布^[6,8]。在脊髓内,AQP4 表达于脊髓前角运动神经元胞膜^[9]。AQP4 有 M1 和 M23 2 种亚型,AQP4-M23 能在细胞膜上形成大面积的正交排列颗粒(orthogonal array of particles, OAP),而 OAP 是 AQP4 抗体识别的位点^[10]。当 AQP4 抗体与分布在星形胶质细胞的 AQP4 结合,激活补体系统,引发炎症级联反应,募集炎症细胞和炎症因子,产生补体依赖性细胞毒性和细胞介导的抗体依赖性细胞毒性作用^[11]。

作为 NMO 诊断分层的特异性生物标志物,AQP4 抗体有较高的灵敏度和特异度^[12]。同时,不同种族 NMO 患者 AQP4 抗

体阳性率存在较大差异:中国人为 70%~77%,日本人为 63%~90%,高加索人为 56%~73%,加勒比人为 33%,意大利人为 47%^[13]。与 AQP4 抗体阴性 NMO 患者相比较,AQP4 抗体阳性 NMO 患者临床症状更严重,脱髓鞘后运动障碍更明显,患者视功能预后较差,复发率明显升高^[14-17]。Kitley 等^[18]对英国和日本 NMO 患者预后进行一项多中心研究,结果显示 AQP4 阳性患者视神经坏死和脱髓鞘性损害较 AQP4 阴性者多见。

目前,检测 AQP4 抗体的方法有细胞分析法 (cell-based assay, CBA)、ELISA、荧光免疫沉淀分析 (fluoroimmunoprecipitation assay, FIPA)、放射免疫沉淀分析 (radioimmunoprecipitation assay, RIPA) 和间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence assay, IF),其中 CBA 法的灵敏度为 90%,特异度为 100%,被推荐为常规检测方法^[19-20]。2015 年,NMOSD 诊断标准着重强调 AQP4 抗体的诊断特异性,推荐对 AQP4 抗体进行多种方法、多时间节点重复验证^[1]。

1.2 MOG 抗体

20 世纪 80 年代,MOG 在 MS 的自身免疫模型实验中被发现^[24],随后, Mader 等^[27]通过 CBA 法发现 AQP4 抗体阴性 NMO 患者中 MOG 抗体表达阳性。该结果在多项相关研究中得到证实^[26-28]。MOG 存在于中枢神经系统,是髓鞘最外层含量极微的髓鞘蛋白成分,约占髓鞘蛋白总含量的 0.05%^[29],MOG 抗体是免疫球蛋白 IgG 的一种亚型,参与调节补体依赖性细胞毒性反应,而不是由 IgM 引起对损伤的急性免疫应答^[21]。

MOG 抗体与 NMO 以及相关疾病明确相关,如孤立性视神经炎或脊髓炎^[30]。Kim 等^[31]对 270 例炎性脱髓鞘疾病患者进行分析,结果显示 6.3% (17/270) 患者 MOG 抗体阳性,18.1% (49/270) 患者 AQP4 抗体阳性,无一例患者 2 种抗体同时阳性。然而, Peschl 等^[24]通过复习近年发表的 MOG 抗体相关炎性脱髓鞘疾病临床特征的论著,发现 515 例 AQP4 抗体阳性 NMO 患者中仅 3 例出现 MOG 抗体阳性,双抗体阳性率不到 1%。相对于 AQP4 抗体阳性 NMO 患者,MOG 抗体阳性 NMO 患者呈现发病更年轻、男性和高加索人多见^[32]和双眼同时发病的特点^[17,21]。视神经 MRI 显示双侧视神经广泛受累,尤其是前部视觉通路,伴有前部视神经肿胀并累及球后视神经。脊髓 MRI 表现为炎性脱髓鞘病灶,病灶主要于胸段、腰段,累及脊髓圆锥,这与 AQP4 抗体阳性患者多表现为颈段、胸段脊髓受累不同^[15,22]。MOG 抗体阳性患者接受早期、持续的免疫治疗效果明显,但是,由于存在糖皮质激素依赖,在撤消糖皮质激素时存在迅速复发的倾向^[21]。

目前,检测 MOG 抗体的方法有 CBA 和 ELISA;其中,CBA 检测法敏感度和特异度均较高。MOG 抗体阳性 NMO 患者具有相似的临床表现^[15,26,28]。MOG 抗体与 AQP4 抗体双抗体阳性患者的报道罕见。AQP4-NMO 和 MOG-NMO 临床特征差异见表 1。

总体来看,MOG 抗体很可能是视神经脊髓炎的另一种生物标志物,有部分研究认为 MOG 抗体疾病也可能是独立于 AQP4 抗体阳性 NMO 的另一种疾病。因此,对 MOG 抗体在疾病中的发病机制的进一步研究,建立明确的诊断标准,改进 MOG 抗体的检测方法,对临床工作具有重要意义。

表 1 AQP4-NMO 和 MOG-NMO 临床特征分析

	AQP4-NMO	MOG-NMO
性别(男性:女性) ^[17]	女性多见(2:18)	无明显性别差异(5:4)
双眼发病 ^[17,21]	少见,约占 33%	常见,约占 75%
血清学特征 ^[17]	比较稳定	病情好转可转阴性
自身免疫指标 ^[17]	常见,约占 45%	少见,约占 11%
视盘水肿 ^[22]	少见,约占 9%	多见,约占 53%
视神经 MRI ^[15,22]	长节段、后段强化明显	长节段、前段强化明显
脊髓 LETM ^[22]	颈段、胸段多见	胸段、腰段多见
视神经纤维厚度 ^[23]	(63.63±14.31) μm	(75.33±14.67) μm
恢复与预后 ^[15-17]	恢复缓慢、预后差	恢复迅速、预后好
复发 ^[15]	多见,约占 83%	相对少见,约占 50%

注:AQP4-NMO:AQP4 抗体阳性相关视神经脊髓炎;MOG-NMO:MOG 抗体阳性相关视神经脊髓炎;LETM:长节段横贯性脊髓炎

1.3 AQP1 抗体

AQP1 是 20 世纪 80 年代由 Agre 研究组从红细胞和肾小管中分离纯化所得的水选择性通道跨膜蛋白^[33],在星形胶质细胞中,尤其在 NMO 病变损害区域,如脊髓、视神经、脑白质等中表达丰富^[34-35]。AQP1 在微血管内皮细胞中的高表达表明可能存在血-脑屏障破坏和星形胶质细胞损伤^[35]。NMO 病变区域星形胶质细胞表面表达的 AQP1 选择性减少或转移至星形胶质细胞内颗粒中,与 AQP4 的表达分布相似^[36-37]。目前已相继发现 AQP1 与年龄相关性黄斑变性、青光眼等眼科疾病相关^[38],还与多种肿瘤的发生和发展相关^[39-40]。

AQP1 抗体阳性 NMO 患者与 AQP4 抗体阴性 NMO 患者的临床特征相似:女性患病率低,视神经炎少见,长节段横贯性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) 常见^[34]。Tzartos 等^[37]发现疑似 NMO 患者血清中可检测到 AQP1 抗体和 AQP4 抗体阳性,阳性率分别为 16.7% 和 12.0%。Tüzün 等^[41]纳入研究的 AQP1 抗体和 AQP4 抗体双重阳性患者首次发病均出现视神经炎,单纯 AQP4 抗体阳性患者的临床扩展致残量表 (expanded disability status scale, EDSS) 评分高于双重阳性和双重阴性患者,双重阳性和单纯 AQP4 抗体阳性患者复发率较双重阴性患者明显增高。但是 Long 等^[35]的研究表明,AQP1 抗体特异性较低,AQP1 抗体仅存在于 74.5% (73/98) AQP4 抗体阳性患者中,同时,28.4% (19/67) MS 患者存在 AQP1 抗体阳性;与 AQP4 抗体相比,AQP1 抗体对于 NMO 的诊断价值不高。

目前,已报道用于 AQP1 抗体的检测方法有 (Western blot)^[34]、RIPA^[34]、CBA^[35] 和 ELISA^[41]。

AQP1 抗体可能是 AQP4 抗体阴性 NMO 的新型生物标志物,因为它在星形胶质细胞表达丰富,在一些中枢神经系统脱髓鞘患者的血清中存在,临床特征与 AQP4 抗体阴性 NMO 有相似之处。但是 AQP1 抗体在 NMO 中的诊断价值存在争议:AQP1 抗体在 NMO 和 MS 的患者中均有存在,影响对二者的鉴别诊断。

1.4 GFAP 抗体

GFAP 是中枢神经系统星形胶质细胞胞质内特异性酸性中间丝蛋白^[42]。它在细胞核和细胞膜之间形成连接,参与细胞内细胞骨架重组,维持脑内髓鞘形成、细胞黏附和神经元的结构,以及作为细胞信号转导通路等^[43]。GFAP 缺失可以引起继发性髓鞘脱失,最终导致星形胶质细胞损伤、轴索变性及神经元死亡^[44]。GFAP 抗体对多种中枢神经系统疾病,如脑外伤、脑肿瘤、糖尿病、自闭症、铅暴露等的诊治具有重要临床意义^[45-48]。Fang 等^[49]发现,GFAP 抗体可以作为复发性免疫性脑膜炎的生物标志物,提出 GFAP 自身免疫性星形细胞病变的概念,并推荐使用 CBA 检测 GFAP 抗体。Flanagan 等^[50]对 102 例 GFAP 自身免疫性星形细胞病变患者进行临床分析,结果发现脑膜、脑和脊髓是病变的主要炎症部位,病变患者除中枢系统表现异常外,通常还伴有视力下降和视盘水肿;脊髓 MRI 通常为纵向延伸的 T2 高信号病灶,与典型 AQP4 阳性 NMO 的脊髓表现类似;同时,GFAP 自身免疫性星形细胞病变还表现为线状血管周围出现放射状增强,从脑室向外延伸,具有特征性,患者中 N-甲基天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA-R) IgG 阳性率为 22%, AQP4 抗体阳性率为 10%。Takano 等^[44]检测到急性期 NMO 患者脑脊液 GFAP 抗体的表达水平明显增高,且与临床症状和脊髓损害的严重程度呈正相关,使用糖皮质激素治疗病情好转后,脑脊液 GFAP 抗体水平恢复正常。Majed 等^[51]认为脑脊液检查优先选用 GFAP 抗体,血清检查则优先选用 AQP4 抗体。

目前,GFAP 抗体相关的 NMO 研究相对较少,其临床表现和预后,以及与其他类型抗体 NMO 的关系仍需进一步探讨。尽管如此,GFAP 抗体的发现仍然为 NMO 的诊断拓宽了思路。

2 展望

随着 AQP4 抗体相关研究的不断进展,NMO 的概念得到不断更新,基础及临床研究仍在不断推进 NMO 其他潜在生物标志物的发现。生物标志物的测定有助于归纳总结 NMO 的临床特点,并为其诊断和治疗提供帮助。通过神经免疫、组织、病理等方面的进一步研究,将有助于我们深入认识 NMO 及其生物标志物,明确生物标志物在 NMO 免疫发病机制中的作用以及抗体间的相互作用,优化生物标志物的检测方法,是生物标志物深入研究的必由之路。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2963. 2016. 03. 001.
- [2] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 8. DOI: 10. 1186/1742-2094-10-8.
- [3] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel [J]. J Exp Med, 2005, 202(4): 473-477. DOI: 10. 1084/jem. 20050304.
- [4] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001729.
- [5] Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczyk A, Michalak S, et al. The immunology of neuromyelitis optica-current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives [J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 273 [2018-03-11]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/26950113. DOI: 10. 3390/ijms17030273.
- [6] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(6): 535-544. DOI: 10. 1016/S1474-4422(12)70133-3.
- [7] Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain [J]. Physiol Rev, 2013, 93(4): 1543-1562. DOI: 10. 1152/physrev. 00011. 2013.
- [8] 张宁男楠, 张璋. 水通道蛋白 4 抗体阴性视神经脊髓炎的临床诊断进展 [J]. 天津医药, 2017, 45(5): 548-552. DOI: 10. 11958/20170132. Zhang NNN, Zhang Z. Progress in clinic diagnosis of sera aquaporin-4 antibody negative neuromyelitis optica [J]. Tianjin Med J, 2017, 45(5): 548-552. DOI: 10. 11958/20170132.
- [9] Crane JM, Lam C, Rossi A, et al. Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/M23 isoforms and orthogonal arrays [J]. J Biol Chem, 2011, 286(18): 16516-16524. DOI: 10. 1074/jbc. M111. 227298.
- [10] Nicchia GP, Mastroianni M, Rossi A, et al. Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies [J]. Glia, 2009, 57(13): 1363-1373. DOI: 10. 1002/glia. 20855.
- [11] Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, et al. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss [J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(6): 861-872. DOI: 10. 1007/s00401-012-0986-4.
- [12] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica [J]. Neurology, 2006, 66(10): 1485-1489. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000216139. 44259. 74.
- [13] Melamed E, Levy M, Waters PJ, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica [J/OL]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2(4): e134 [2018-03-12]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/26236760. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000000134.
- [14] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients [J/OL]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 14 [2018-03-09]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/22260418. DOI: 10. 1186/1742-2094-9-14.
- [15] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders [J]. Neurology, 2014, 82(6): 474-481. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000000101.
- [16] Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis [J]. Neurology, 2008, 70(23): 2197-2200. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000303817. 82134. da.
- [17] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(3): 276-283. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2013. 5857.
- [18] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan [J]. Brain, 2012, 135(Pt 6): 1834-1849. DOI: 10. 1093/brain/awb109.
- [19] Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays [J]. Int MS J, 2008, 15(3): 99-105.
- [20] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre [J]. Brain, 2007, 130(Pt 5): 1235-1243. DOI: 10. 1093/brain/awm062.
- [21] Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis [J/OL]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2014, 1(4): e40 [2018-03-11]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/25364774. DOI:

10. 1212/NXI. 0000000000000040.
- [22] Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2016, 22(4): 470–482. DOI:10. 1177/1352458515593406.
- [23] Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, et al. Retinal nerve fiber layer may be better preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG optic neuritis: a cohort study [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170847 [2018-03-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125740>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0170847.
- [24] Peschl P, Bradl M, Höftberger R, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 529 [2018-03-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533781>. DOI: 10. 3389/fimmu. 2017. 00529.
- [25] Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 184 [2018-03-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204662>. DOI: 10. 1186/1742-2094-8-184.
- [26] Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype [J]. *Neurology*, 2012, 79(12): 1273–1277. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e31826aac4e.
- [27] Rostasy K, Mader S, Schanda K, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(6): 752–756. DOI: 10. 1001/archneurol. 2011. 2956.
- [28] Rostásy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2013, 19(8): 1052–1059. DOI:10. 1177/1352458512470310.
- [29] Vourc'h P, Andres C. Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp): evolution, structure and function [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 45(2): 115–124. DOI:10. 1016/j. brainresrev. 2004. 01. 003.
- [30] Jarius S, Rupprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 279 [2018-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788675>. DOI:10. 1186/s12974-016-0717-1.
- [31] Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS [J/OL]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(6): e163 [2018-03-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26516628>. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000000163.
- [32] Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor $\alpha 1$ subunit in patients with isolated optic neuritis [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(2): 187–193. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2014. 3602.
- [33] Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel [J]. *Am J Physiol*, 1993, 265(4 Pt 2): F463–476. DOI:10. 1152/ajprenal. 1993. 265. 4. F463.
- [34] Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, et al. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74773 [2018-03-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24086369>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0074773.
- [35] Long Y, Zheng Y, Shan F, et al. Development of a cell-based assay for the detection of anti-aquaporin 1 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 273(1–2): 103–110. DOI:10. 1016/j. jneuroim. 2014. 06. 003.
- [36] Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 815–827. DOI:10. 1007/s00401-013-1116-7.
- [37] 范欣,冯丽莎. 视神经脊髓炎相关抗体 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(10): 660–664. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-6731. 2016. 10. 004.
- Fan X, Feng LS. Autoantibodies in patients with neuromyelitis optica [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2016, 16(10): 660–664. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-6731. 2016. 10. 004.
- [38] Patil R, Wang H, Sharif NA, et al. Aquaporins: novel targets for age-related ocular disorders [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(1–2): 177–187. DOI:10. 1089/jop. 2017. 0024.
- [39] Moon C, Soria JC, Jang SJ, et al. Involvement of aquaporins in colorectal carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2003, 22(43): 6699–6703. DOI: 10. 1038/sj. onc. 1206762.
- [40] Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, et al. Aquaporin 1 expression in cystic hemangioblastomas [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 392(3): 178–180. DOI:10. 1016/j. neulet. 2005. 09. 083.
- [41] Tüzün E, Tzartos J, Ekizoğlu E, et al. Aquaporin-1 antibody in neuromyelitis optica patients [J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(5–6): 271–272. DOI:10. 1159/000364904.
- [42] Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(3): 421–443. DOI:10. 1016/j. pneurobio. 2011. 01. 005.
- [43] 刘霞,秦雪. 胶质纤维酸性蛋白的生物学特性及临床研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, (18): 2716–2717. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 18. 041.
- [44] Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study [J]. *Neurology*, 2010, 75(3): 208–216. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e3181e2414b.
- [45] Wei P, Zhang W, Yang LS, et al. Serum GFAP autoantibody as an ELISA-detectable glioma marker [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2283–2292. DOI:10. 1007/s13277-013-0770-7.
- [46] Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92698 [2018-03-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667434>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0092698.
- [47] Gómez-Touriño I, Camiña-Darriba F, Otero-Romero I, et al. Autoantibodies to glial fibrillary acid protein and S100beta in diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 2010, 27(2): 246–248. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2009. 02911. x.
- [48] Kirkman NJ, Libbey JE, Sweeten TL, et al. How relevant are GFAP autoantibodies in autism and Tourette Syndrome? [J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(2): 333–341. DOI:10. 1007/s10803-007-0398-9.
- [49] Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1297–1307. DOI:10. 1001/jamaneurol. 2016. 2549.
- [50] Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 298–309. DOI:10. 1002/ana. 24881.
- [51] Majed M, Fryer JP, McKeon A, et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: guidance for physicians [J/OL]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(3): e231 [2018-02-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144221>. DOI:10. 1212/NXI. 0000000000000231.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-07-20)

(本文编辑:张宇)