

论 著

血清水通道蛋白4抗体联合MRI在中枢神经脱髓鞘疾病诊断中的价值分析

四川省成都市第六人民医院放射科
(四川 成都 610051)

陈小平 石 林 郑小华

【摘要】目的 探讨分析血清水通道蛋白4抗体(AQP-4Ab)联合MRI诊断中枢神经脱髓鞘疾病的价值。**方法** 回顾性分析我院2013年8月-2015年10月收治的45例拟诊诊断为中枢神经脱髓鞘疾病患者的临床资料,所有患者均行MRI检查及AQP-4Ab检测,以AQP-4Ab检测结果分为阳性组和阴性组,比较两组的临床特征,进行为期3年的随访,比较两组的生存情况,以病理结果为金标准,分析AQP-4Ab检测及MRI诊断的灵敏度、特异性、阳(阴)性预测值。**结果** AQP-4Ab检测结果显示,AQP-4Ab检测阳性20例,AQP-4Ab检测阴性25例,两组在伴随严重视神经炎、MRI示脊髓病灶节段 ≥ 3 方面比较,具有显著差异($P < 0.05$);阳性组的随访时间为12.8-35.2个月,平均 (24.22 ± 2.41) 个月,阴性组的随访时间为13.5-35.9个月,平均 (26.22 ± 3.25) 个月,生存分析显示,阴性组的累积生存率显著高于阳性组($P < 0.05$);AQP-4Ab检测的灵敏度为0.667、特异度为0.810;MRI诊断的灵敏度为0.833、特异度为0.524;两者联合诊断的灵敏度为0.917、特异度为0.619。**结论** AQP-4Ab联合MRI诊断中枢神经脱髓鞘疾病可显著提高诊断灵敏度,且AQP-4Ab对于中枢神经脱髓鞘疾病患者的预后具有一定评估价值。

【关键词】 血清水通道蛋白4抗体; MRI; 中枢神经脱髓鞘疾病

【中图分类号】 R322.81

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.12.009

通讯作者: 郑小华

Value of Serum Aquaporin 4 Antibody Combined with MRI in the Diagnosis of Central Nervous System Demyelinating Diseases

CHEN Xiao-ping, SHI Lin, ZHENG Xiao-hua. Department of Radiology, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, Sichuan Province, China

[Abstract] Objective To explore and analyze the value of serum aquaporin 4 antibody (AQP-4Ab) combined with MRI in the diagnosis of central nervous system demyelinating diseases. **Methods** The clinical data of 45 patients diagnosed as central nervous system demyelinating diseases admitted to our hospital from August 2013 to October 2015 were retrospectively analyzed. All patients were examined by MRI and AQP-4Ab, according to the AQP-4Ab test results, they were divided into positive group and negative group. The clinical features of the two groups were compared, and the patients were followed up for 3 years. The survival of the two groups was compared, and the sensitivity, specificity and positive (negative) predictive value of AQP-4Ab detection and MRI diagnosis were analyzed by taking the pathological results as the gold standard. **Results** The results of AQP-4Ab detection showed that there were 20 positive cases and 25 negative cases by AQP-4Ab detection, and there were significant differences between the two groups from the aspect of severe optic neuritis and spinal cord lesions segment ≥ 3 showed by MRI ($P < 0.05$). The follow-up time in positive group was 12.8-35.2 months with an average of (24.22 ± 2.41) months, and the follow-up time in negative group was 13.5-35.9 months with an average of (26.22 ± 3.25) months. The survival analysis showed that the cumulative survival rate in negative group was significantly higher than that in positive group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of AQP-4Ab detection were 0.667 and 0.810. The sensitivity and specificity of MRI diagnosis were 0.833 and 0.524. The sensitivity and specificity of the combined diagnosis were 0.917 and 0.619. **Conclusion** AQP-4Ab combined with MRI for central nervous system demyelinating diseases can significantly improve the diagnostic sensitivity, and AQP-4Ab has a certain evaluation value for the prognosis of patients with central nervous system demyelinating diseases.

[Key words] Serum Aquaporin 4 Antibody; MRI; Central Nervous System Demyelinating Diseases

中枢神经脱髓鞘疾病是以中枢神经系统多灶性以及炎性脱髓鞘为主的一种自身免疫系统疾病,反复发作、多次缓解及复发为其典型的临床表现,据相关资料报道,该病的发病人范围较广,年龄最小者9岁,最大者53岁,并以青少年居多,且男女患病并无差异^[1],多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎(NMO)、横贯性脊髓炎(TM)、视神经炎(ON)等均是常见的中枢神经脱髓鞘疾病,TM、ON是中枢神经脱髓鞘疾病的常见临床表现形式,且随着疾病发展,部分患者最终会发展成为MS或NMO。由于该病的影像学表现缺乏特异性,常常以中枢神经系统单发肿块形式出现,极易被误诊为脑肿瘤,但多数病例采用激素治疗便可取得满意疗效^[2],因此正确认识、准确诊断这一病变具有重要的临床意义。随着医学的快速发展,如今该病已被认为是一种自身免疫性水通道疾病,因此异性靶抗原水通道蛋白4(AQP-4)也被纳入NMO的诊断标准中^[3],本研究则在MRI基础上联合检测AQP-4,旨在探讨其对中枢神经脱髓鞘疾病的诊断价值,详细报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2013年8月-2015年10月收治的45例拟诊断为中枢神经脱髓鞘疾病患者为研究对象, 男性31例, 女性14例; 年龄25-60岁, 平均 (48.55 ± 6.43) 岁; 病程5-18个月, 平均 (12.22 ± 2.34) 个月。以病理结果为金标准, 所有患者均行MRI检查及AQP-4Ab检测, 并与金标准进行对比研究。

纳入标准: 符合2006年的NMO诊断标准及2010年的Mcdonald MS诊断标准^[4]; 均行MRI检查及AQP-4Ab检测; 血常规正常; 无脑部病灶的复发性视神经炎; 伴随有其它自身免疫性疾病的ON或TM; 脊髓病变超过3个节段的脊髓炎; 病例资料完整; 所有患者均知情, 并同意将病例资料用于本研究。排除标准: 存在明显病毒感染; 发热病史; 有疫苗接种史; 行脑脊液检查; 其它可疑病因因子; 其它恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查方法: 采用GE Signa echospid 1.5T磁共振成像系统, 头颅表面线圈, FSE或SE序列, 扫层厚度5-8mm, 间隔3mm, $T_1WITR400-550ms$ 、 $TE10-15ms$, $T_2WITR2000-3000ms$ 、 $TE90-100ms$, 以体重 $0.1mmol/kg$ 静脉注射Gd-DTPA后行增强扫描, 采用横轴面、矢状面、冠状面行常规扫描。

1.2.2 AQP-4Ab检测方法: 所有患者均行空腹静脉采血3-5ml, 以 $3000r/min$ 离心10min后收集血清, 置于 $-40^{\circ}C$ 低温储存。运用AQP-4Ab酶联免疫试剂盒(购自武汉美生物有限公司), 严格按照试剂盒说明书操作, 采用酶联免疫法检测所有患者的AQP-4Ab。检测以最小滴度的 $10 \times$ 作为阳性判断的临界值。

1.3 观察指标 ①以AQP-4Ab检测结果分为阳性组和阴性组,

比较两组的性别、发病年龄、是否伴随严重视神经炎、MRI显示脊髓病灶是否超过3个椎体节段; ②采用电话随访形式进行为期3年的随访, 以患者复发或随访截止时间为随访重点, 比较两组的生存情况; ③以病理为金标准, 分析AQP-4Ab检测及MRI诊断的灵敏度、特异性、阳(阴)性预测值, 两者联合诊断以一种诊断结果阳性为阳性标准。

1.4 统计学方法 本次所有研究数据采用统计学软件SPSS21.0处理分析, 并由双人独立不交流录入EXCEL表格, 计数资料以n和%表示, 无序分类采用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 符合正态分布且方差齐时, 两组间采取t检验分析, 若不符合则使用非参数Mann-Whitney U检验; 所有检验均为双侧检验, 检验标准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 AQP-4Ab检测

表1 AQP-4Ab检测阳性及阴性患者临床特征比较

临床特征		阳性组 (n=20)	阴性组 (n=25)	χ^2/t	P
性别	男	13	18	0.254	0.614
	女	7	7		
发病年龄 (岁)		49.63 ± 5.34	48.32 ± 4.88	1.145	0.256
伴随严重视神经炎	是	17	11	7.946	0.005
	否	3	14		
MRI示脊髓病灶节段 ≥ 3	是	16	10	5.740	0.017
	否	4	15		

表2 AQP-4Ab及MRI诊断结果比较

检测方法		病理结果		灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
		阳性	阴性				
AQP-4Ab	阳性	16	4	0.667	0.810	0.800	0.680
	阴性	8	17				
MRI	阳性	20	10	0.833	0.524	0.667	0.733
	阴性	4	11				
联合检测	阳性	22	8	0.917	0.619	0.733	0.867
	阴性	2	13				

结果显示, AQP-4Ab检测阳性20例, AQP-4Ab检测阴性25例, 两组在伴随严重视神经炎、MRI示脊髓病灶节段 ≥ 3 方面比较, 具有显著差异($P < 0.05$), 见表1。

2.2 生存情况 阳性组的随访时间为12.8-35.2个月, 平均 (24.22 ± 2.41) 个月, 阴性组的随访时间为13.5-35.9个月, 平均 (26.22 ± 3.25) 个月, 生存分析显示, 阴性组的累积生存率显著高于阳性组($P < 0.05$), 见图1。

2.3 诊断结果 AQP-4Ab检测的灵敏度为0.667、特异度为0.810; MRI诊断的灵敏度为0.833, 特异度为0.524; 两者联合诊断的灵敏度为0.917、特异度为0.619, 见表2。

3 讨论

中枢神经系统脱髓鞘疾病是以神经髓鞘脱失为主, 神经元胞体及其轴索相对受累较轻为特征的一组病理综合症, 其中以多发性硬化最为常见, 但对于一些非典型病例, 仅仅通过临床症状、

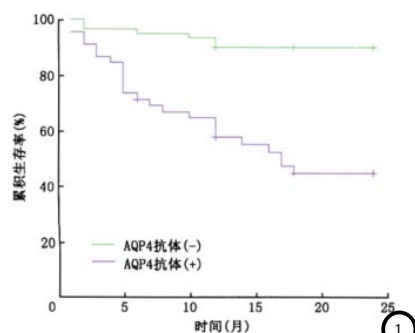


图1 AQP-4Ab阳性与阴性患者生存情况分析。

影像学、病理学等很难准确鉴别,极易被误诊为脑肿瘤,猜测有如下原因:虽然以多发硬化较为常见,但对于无典型临床表现的病例,其病情并无缓解、复发交替的特点;该病的影像学表现缺乏特异性;其发病率较低,目前尚未见大量病例的文献报道,因此缺乏对该病深入的认识^[5-6]。

随着MRI等影像学技术的发展,其在中枢神经系统脱髓鞘疾病与中枢神经系统肿瘤的诊断与鉴别中起到重要作用,MRI由于无颅底骨质伪影的干扰以及具备多方位成像的能力,能够清晰显示病灶的数量、范围;同时,MRI对于脑白质区病灶的显示较为敏感、准确,显影特别,也为其定性诊断带来一定优势^[7-9]。孙长录等^[10]认为,MRI诊断中枢神经系统脱髓鞘性假瘤具有影像学扫描特征,具有一定临床价值。但针对非典型病例,单纯的MRI检查缺乏典型性及特异性,为临床诊断带来一定困难^[11],AQP-4Ab是中枢神经系统的主要水道蛋白,其广泛存在于实质与积液区的交界处,具有调节水平衡、参与钾离子的摄取及释放等作用,其能通过体液免疫、补体活化、细胞毒作用等介导着中枢神经脱髓鞘疾病,国外也曾有相关研究证实,AQP-4Ab在中枢神经脱髓鞘疾病的发病机制中发挥重要作用^[12],因此猜测通过其水平监测能够对该病诊断具有一定辅助作用。本研究采用检测AQP-4Ab辅助诊断中枢

神经脱髓鞘疾病,结果显示其诊断的灵敏度为0.667、特异度为0.810,且阳性组与阴性组在伴随严重视神经炎、MRI示脊髓病灶节段 ≥ 3 方面具有显著差异,提示AQP-4Ab检测通过临床特征的不同利于中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊出,同时本研究还表明,AQP-4Ab阳性患者具有更高的复发率,阴性者的生存情况明显优于阳性者,因此AQP-4Ab的检测有助于预测疾病的转归,连淑芬等^[13]通过探讨AQP-4Ab运用于多发性硬化及视神经脊髓炎诊断的临床价值,发现AQP-4Ab对于视神经脊髓炎敏感性为81.25%,特异性为100.00%,其诊断灵敏度、特异度均高于本研究结果,认为是目前开展AQP-4Ab检测时间较短,而对于阳性的一大类中枢神经系统脱髓鞘疾病,更倾向于诊断视神经脊髓炎疾病谱疾病。

本研究采用AQP-4Ab联合MRI诊断中枢神经脱髓鞘疾病,结果显示,两者联合诊断的灵敏度显著高于AQP-4Ab及MRI单独诊断,说明AQP-4Ab辅助MRI检测中枢神经脱髓鞘疾病,可明显提高疾病的检出率,利于病情的早期诊断。

综上所述,在MRI检查的基础上予以AQP-4Ab检测,可显著提高中枢神经脱髓鞘疾病的诊断灵敏度,并予以及时治疗,有效避免病情持续恶化发展或复发,且AQP-4Ab还具有一定的评估预后价值。

参考文献

[1] 范桂梅. 中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(5): 452-453.
[2] 梁国华. 硫辛酸联合地塞米松治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(03): 136-138.

[3] 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.
[4] 杨坤芳, 陈育才. 儿童多发性硬化和其他中枢神经系统脱髓鞘疾病诊断标准共识(2012版)解读[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1199-1204.
[5] 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.
[6] 马建芳, 陈捷, 李根, 等. 视神经脊髓炎诊断的发展历程与解读[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(6): 690-694.
[7] 张晓飞, 于生元. 多发性硬化伴认知功能障碍磁共振成像研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(4): 239-243.
[8] Otallah S, Matsumoto J A, Goodkin H P. Teaching neuroimages: Resolution of MRI abnormalities in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts [J]. Neurology, 2014, 82(19): e167.
[9] 李瑛, 李咏梅. 瘤样脱髓鞘病变的影像学研究进展[J]. 磁共振成像, 2015, 6(3): 225-229.
[10] 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.
[11] Stone T J, Misra S P, McKinstry R C, et al. Imaging of Central Nervous System Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Chronologic Approach to Pathology and Implications for Management[J]. Neurographics, 2015, 5(4): 133-144.
[12] Features of anti-aquaporin 4 antibody-seropositive Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum optic neuritis[J]. Journal of Neurology, 2015, 262(10): 2293-2304.
[13] 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[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 2051-2052.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-11-20