

# 肝肾阴虚型视神经脊髓炎和多发性硬化患者血清补体及免疫球蛋白水平比较

王苏 樊永平 杨涛 万江龙

**【摘要】 目的** 观察肝肾阴虚型视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者血清免疫球蛋白和补体的表达水平。**方法** 观察 2012 年 10 月至 2014 年 6 月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院中医科门诊的 NMO 患者 20 例,作为 NMO 组,MS 患者 10 例,作为 MS 组;11 例健康志愿者作为对照组。记录 NMO 组及 MS 组患者发病年龄、病程及复发次数,并进行扩展残疾量表评分(Expanded Disability Status Scale, EDSS)。采用免疫比浊法定量测定三组血清中补体成分 3(C3)、补体成分 4(C4)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)及免疫球蛋白 M(IgM)水平。**结果** 与 MS 组比较,NMO 组患者的病程长、复发次数多( $P < 0.05$ ),其 EDSS 评分较高、发病年龄较早,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。NMO 组患者补体 C3 水平与对照组比较显著降低( $P < 0.05$ ),亦低于 MS 组( $P < 0.01$ ),而 MS 组与对照组间无显著差异( $P > 0.05$ )。NMO 患者补体 C3 水平与发病年龄、病程、复发次数及 EDSS 评分均无显著相关性( $P > 0.05$ )。NMO 组血清补体 C4 水平略低于对照组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但显著低于 MS 组( $P < 0.01$ ),MS 组与对照组间无显著差异( $P > 0.05$ )。NMO 组、MS 组患者的 IgG、IgA、IgM 水平与对照组比较均无显著差异( $P > 0.05$ ),两组间差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** NMO 的发病过程中补体 C3 激活起到了重要作用,在缓解期部分患者仍存在补体水平降低,这对于鉴别 NMO 与 MS 具有一定意义。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 多发性硬化; 肝肾阴虚; 补体; 免疫球蛋白

**【中图分类号】** R744.5+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.01.006

**Comparison of serum complement and immunoglobulin levels of neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients with deficiency of kidney-liver Yin syndrome** WANG Su, FAN Yong-ping, YANG Tao, et al. The First Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China  
Corresponding author: FAN Yong-ping, E-mail: yongpingf@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To observe the levels of complement and immunoglobulin in serum of neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients with deficiency of kidney-liver yin syndrome. **Methods** 20 patients with NMO visiting at traditional medicine Department of Beijing Tiantan hospital affiliated capital medical university during 10, 2012 to 06, 2014 were divided into NMO group, and 10 patients with MS were divided into MS group, 11 healthy volunteer were in control group. The age of onset, duration, frequency of recurrence and Expanded Disability Scale score (EDSS score) of NMO and MS patients were recorded. The levels of complement component 3 (C3), complement component 4 (C4), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM) in serum were detected by Immunoturbidimetry. **Results** NMO patients had longer duration, more recurrence compared with the MS group ( $P < 0.05$ ), and their EDSS score was higher, age of onset was earlier, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Complement 3 levels in serum of patients with NMO group were significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ), and also lower than MS group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between the MS group and the control group ( $P > 0.05$ ). The complement 3 levels of NMO patients and the

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2011-2-09);国家自然科学基金(81173237);北京市自然科学基金(7142053)

作者单位:100070 北京中医药大学第一临床医学院[王苏(博士研究生)];首都医科大学附属北京天坛医院(樊永平、杨涛、万江龙)

作者简介:王苏(1986-),女,2012年在读博士研究生,研究方向:中医脑病学研究。E-mail:wangsu.1986@163.com

通讯作者:樊永平(1965-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合神经系统疾病临床和研究。E-mail:yongpingf@hotmail.com

age of onset, duration, recurrence, EDSS scores were not significantly correlated ( $P > 0.05$ ). The serum complement 4 levels in NMO group were slightly lower than the control group ( $P > 0.05$ ), but significantly lower than MS group ( $P < 0.01$ ), there was no significant difference between the MS group and the control group ( $P > 0.05$ ). The IgG, IgA, IgM levels between three groups were not significantly different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Complement 3 activation plays an important role in the pathogenesis of NMO. The complement levels of some patients are still reduced even during remission, which has some significance for the identification of NMO and MS.

**【Key words】** Neuromyelitis Optica; Multiple Sclerosis; Deficiency of kidney-liver yin; Complement; Immunoglobulin

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,临床表现为严重的视神经炎和横贯性脊髓炎共存,病变部位较多发性硬化(multiple sclerosis, MS)局限,是不同于MS的一种独立的疾病。NMO由致病性的水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体-NMO-IgG介导<sup>[1-2]</sup>,病灶血管周围可见活化补体和免疫球蛋白沉积<sup>[3]</sup>,MS则是以细胞免疫为主的自身免疫性疾病,不伴有免疫球蛋白及补体沉积。国外一些研究显示在NMO患者脑脊液及血清中补体水平存在异常,但结果不甚一致<sup>[4-5]</sup>。由于两种疾病临床表现相近,在中医病名及辨证分型上有共同之处,两者均可归属于中医“痿证”范畴,以肝肾阴虚型居多<sup>[6-7]</sup>。为排除中医证型间差异的可能,本研究选取肝肾阴虚型NMO、MS患者,对其临床特点及血清补体、免疫球蛋白水平进行比较,进而分析两种疾病临床特点及发病机制的差异。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究共观察2012年10月至2014年06月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院中医科门诊的NMO患者20例,作为NMO组;MS患者10例,为MS组,并随机选取11例健康志愿者作为对照组。其中NMO组男性1例,女性19例,年龄19~60岁,平均 $35.15 \pm 12.19$ 岁;MS组男性2例,女性8例,年龄18~62岁,平均 $38.11 \pm 16.63$ 岁;对照组男性2例,女性9例,年龄25~54岁,平均 $33.36 \pm 9.55$ 岁。三组患者年龄差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。NMO与MS两种疾病存在性别比例的差异,故两组不进行性别比较。20例NMO患者中,11例进行了抗水通道蛋白4抗体(NMO-IgG)检测,其中9例阳性,2例为阴性。

1.2 纳入标准

(1)NMO患者均符合2006年Wingerchuk等修

订的诊断标准<sup>[8]</sup>,并经三甲医院神经内科专家确诊;(2)MS患者参照2010年修订的McDonald诊断标准<sup>[9]</sup>,亦由三甲医院神经内科专家确诊;(3)所有NMO及MS患者均处于缓解期;(4)NMO组及MS组患者中医辨证分型属于肝肾阴虚型,中医证型诊断参考《实用中西医结合神经病学》<sup>[10]</sup>,由1名中医师主任医师确定。

1.3 实验方法

记录NMO组及MS组患者发病年龄、病程、复发次数,并进行扩展残疾量表评分(EDSS评分)。三组患者均晨起空腹采集静脉血3.5 ml,采用免疫比浊法定量检测患者免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、补体成分3(C3)以及补体成分4(C4)。

1.4 统计分析

统计分析软件使用SPSS 13.0,两组间均数比较采用 $t$ 检验,多组间均数比较采用方差分析,两两比较采用SNK法,两变量间相关性采用典型相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NMO组及MS组患者临床特点

由表1可见,与MS组患者比较,NMO组患者的病程长、复发次数多,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.048、0.004,均 $< 0.05$ ),其EDSS评分较高、发病年龄较早,但差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.092、0.230,均 $> 0.05$ )。

表1 NMO、MS患者临床发病年龄、病程、复发次数、EDSS评分比较

组别	病程(年)	复发次数(次)	EDSS评分	发病年龄
NMO组	$5.82 \pm 4.09^a$	$3.20 \pm 1.51^a$	$2.86 \pm 1.32$	$28.35 \pm 11.35$
MS组	$2.85 \pm 1.78$	$1.56 \pm 0.53$	$1.94 \pm 1.36$	$35.00 \pm 17.36$

注:与MS组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 血清补体(补体 C3、C4)水平比较

NMO 组患者补体 C3 与对照组比较显著降低( $P=0.027<0.05$ ),亦显著低于 MS 组( $P=0.004<0.01$ ),而 MS 组与对照组间无显著差异( $P=0.476>0.05$ )。经典型相关分析,NMO 患者补体 C3 水平与发病年龄、病程、复发次数、EDSS 评分均无显著相关性, $P$  值分别为 0.119、0.157、0.563、0.186。NMO 组血清补体 C4 水平略低于对照组,差异无统计学意义( $P=0.146>0.05$ ),但显著低于 MS 组( $P=0.001<0.01$ ),MS 组与对照组间无显著差异( $P=0.126>0.05$ )。

表 2 血清补体 C3、C4 水平比较(g/L)

组别	<i>n</i>	补体 C3	补体 C4
NMO 组	20	0.97 ± 0.15 <sup>ab</sup>	0.18 ± 0.06 <sup>b</sup>
MS 组	10	1.14 ± 0.18	0.25 ± 0.04
对照组	11	1.10 ± 0.15	0.21 ± 0.07

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 MS 组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

2.3 血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平比较

NMO 组、MS 组患者的 IgG、IgA、IgM 水平与对照组比较均无显著差异( $P>0.05$ ),NMO 组与 MS 组间亦无显著差异( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 血清 IgG、IgA、IgM 水平比较(g/L)

组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM
NMO 组	20	11.08 ± 6.36	1.85 ± 0.64	1.70 ± 0.96
MS 组	10	10.47 ± 2.36	2.26 ± 0.40	1.57 ± 0.49
对照组	11	12.01 ± 2.35	2.22 ± 0.55	1.21 ± 0.38

3 讨论

NMO 最初被认为是 MS 的一个临床亚型,两种疾病都与中枢神经系统的炎症、脱髓鞘病变有关,但两者在病理改变、临床特征及治疗上均存在显著差异<sup>[11-12]</sup>。近年来中医药对 MS 的认识日渐完善,但对于 NMO 尚无系统性研究。80% 的 MS 患者可归于中医“痿证”范畴,其次是“麻木不仁”、“视瞻昏渺”、“颤证”、“中风”、“头晕”等,病变部位在髓,病变脏腑主要在肾,证型以肾阴亏虚为主。根据 NMO 不同阶段临床表现主要将其归属于“暴盲”、“痿证”,两者常同时出现,病变部位在目和髓,与肝肾精血亏虚关系密切。肝肾同源,两种疾病均以肝肾阴虚为主,但有肝、肾偏重的不同。本研究发现肝肾阴虚型 NMO 患者较肝肾阴虚型 MS 患者的病程

长、复发次数多,女性患者更多,其 EDSS 评分较高、发病年龄较早,提示 NMO 临床特征有别于 MS,病情较重。

补体系统在固有免疫应答和适应性免疫应答中均发挥重要作用,补体激活是特异性体液免疫的主要效应机制,具有细胞毒作用、调理作用等。血清补体系统中 C3 含量最高,达 1200 mg/L,在三条补体激活途径中均起到了重要作用,而 C4 主要参与补体经典激活途径<sup>[13]</sup>。在 60% ~ 90% 的 NMO 患者血清中可以检测到 NMO-IgG<sup>[1-2]</sup>,临床及实验室研究均证实 NMO-IgG 具有致病性,其主要致病机制为补体依赖性细胞毒作用。在小鼠脑内注射 NMO-IgG 和补体会出现类似 NMO 的临床和病理改变<sup>[14]</sup>,但在补体缺失的情况下则不能导致该病理变化<sup>[15]</sup>。补体系统的激活在星形胶质细胞死亡方面起到了关键性重要作用,补体介导的星形胶质细胞的死亡可能是中枢神经系统炎症反应的最初事件<sup>[16]</sup>。目前 NMO 患者脑脊液及血清补体水平的研究相对较少。Kuroda 等<sup>[4]</sup>发现 NMO 复发期患者脑脊液中 C5a 水平升高,血清中 C3a、C4a、C5a 水平无论缓解期还是复发期均无变化。Nóra Veszeli 等<sup>[5]</sup>对缓解期患者血清中的补体路径进行了系统研究发现,在经典和凝集素激活途径,补体活性均较对照组升高,而补体 C3、B 因子水平较对照组显著下降,结果提示在缓解期虽然未见补体大量活化,但补体系统仍存在异常,旁路激活途径作用更大。本研究显示,NMO 组患者血清补体 C3 水平显著低于 MS 组及对照组,补体 C4 水平亦较 MS 组及对照组下降。20 例 NMO 患者中 6 例补体 C3 低于正常范围,而 MS 患者均无异常。NMO 患者补体水平 C3 水平的降低与疾病过程中补体激活、消耗有关,但其降低程度与发病年龄、病程、复发次数、EDSS 评分均无显著相关性。MS 患者补体水平与对照组无显著差异,提示在 MS 发病过程中不涉及补体激活,再次证实其发病机制有别于 NMO。

免疫球蛋白即抗体,能通过中合作用、激活补体、调理作用来调节免疫应答。在自身免疫性疾病中,针对自身的抗体会调动自身的补体系统和效应细胞发生反应,造成自身组织损伤<sup>[13]</sup>。NMO-IgG 作用靶点即中枢神经系统星形胶质细胞足突上的 AQP4,由外周血中的 B 细胞分泌。本研究未见 NMO 患者血清免疫球蛋白水平有异常升高或降低,可能与缓解期抗体滴度下降及复发期消耗有关。

MS 是自身反应性 T 淋巴细胞引起的自身免疫性疾病,免疫球蛋白水平与健康对照组无显著差异。

总之,NMO 与 MS 临床特点不同,血清免疫球蛋白水平无明显差异。部分 NMO 患者缓解期仍存在血清补体水平明显降低,这对于鉴别 NMO 与 MS 具有一定意义,提示两种疾病发病机制不同。

# 参 考 文 献

- [1] Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance[J]. Nature Reviews Neurology, 2010, 6(7): 383-392.
- [2] Lennon V A, Kryzer T J, Pittock S J, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel[J]. The Journal of experimental medicine, 2005, 202(4): 473-477.
- [3] Lucchinetti C F, Mandler R N, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica[J]. Brain, 2002, 125(7): 1450-1461.
- [4] Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica[J]. Journal of neuroimmunology, 2013, 254(1): 178-182.
- [5] Veszeli N, Füst G, Csuka D, et al. A systematic analysis of the complement pathways in patients with neuromyelitis optica indicates alteration but no activation during remission[J]. Molecular immunology, 2014, 57(2): 200-209.
- [6] 樊永平, 尤昱中, 陈克龙, 等. 261 例多发性硬化患者临床特点和中医证候分布[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(3): 301-306.
- [7] 樊永平, 胡蕊, 鲍显慧, 等. 63 例视神经脊髓炎患者临床特点和中医证型分布[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(3): 322-325.
- [8] Wingerchuk D M, Lennon V A, Pittock S J, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66(10): 1485-1489.
- [9] Polman C H, Reingold S C, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. Annals of neurology, 2011, 69(2): 292-302.
- [10] 孙怡, 杨任民, 韩景献. 实用中西医结合神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 571-583.
- [11] Drori T, Chapman J. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's Syndrome)[J]. Autoimmunity reviews, 2014, 13(4): 531-533.
- [12] Ferreira M L B. Comparing neuromyelitis optica and multiple sclerosis severity: is there a difference? [J]. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2013, 71(5): 271-272.
- [13] 宋云庆, 姚智. 医学免疫学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 37-47.
- [14] Saadoun S, Waters P, Bell B A, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice[J]. Brain, 2010, 133(2): 349-361.
- [15] Chan K H, Zhang R, Kwan J S C, et al. Aquaporin-4 autoantibodies cause asymptomatic aquaporin-4 loss and activate astrocytes in mouse[J]. Journal of neuroimmunology, 2012, 245(1): 32-38.
- [16] Papadopoulos M C, Verkman A S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica[J]. The Lancet Neurology, 2012, 11(6): 535-544.

(收稿日期: 2014-08-27)

(本文编辑: 董历华)

## · 信息之窗 ·

### 本刊对标注作者单位和作者简介的有关要求

作者姓名全部列出,置于题名下方。所有作者单位须写全称(包括具体科室、部门)并注明省份、城市和邮政编码。投稿时要确定一名对文稿负责的通讯作者。如来稿没有特别注明,则视第一作者为通讯作者。来稿请注明第一作者和通讯作者姓名、性别、出生年、最高学位、职称、主要研究方向、联系电话、E-mail 地址。论著、综述类文稿均须附英文题名、前三名作者姓名汉语拼音,以及第一作者单位名称的英译。如作者中有在读研究生,请注明入学年份。

### 本刊对来稿中缩略语的有关要求

在摘要及正文中首次出现缩略语时应注明全称。缩略语应尽量少用,以免影响阅读的流畅性,不超过 4 个汉字的名词不使用缩略语。已被公知公认的缩略语可以直接使用,如 DNA、RNA、HBsAg、PCR 等。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。全文缩略语以 5 个以下为宜。