

- RNA PVT1: Emerging biomarker in digestive system cancer[J]. Cell Prolif, 2017, 50(6): 12398.
- [38] SHANG C, GUO Y, ZHANG J, et al. Silence of long non-coding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(5): 1061-1067.
- [39] SHANG C, SUN L, ZHANG J, et al. Silence of cancer susceptibility candidate 9 inhibits gastric cancer and reverses[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15393-15398.
- [40] YAO X M, TANG J H, ZHU H, et al. High expression of LncRNA CASC15 is a risk factor for gastric cancer prognosis and promote the proliferation of gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(24): 5661-5667.
- [41] LIU Z, SHAO Y, TAN L, et al. Clinical significance of the low expression of FER1L4 in gastric cancer patients [J]. Tumour Biol, 2014, 35(10): 9613-9617.
- [42] WEI Y, LIU Z, FANG J. H19 functions as a competing endogenous RNA to regulate human epidermal growth factor receptor expression by sequestering let-7c in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2600-2606.
- [43] WU D C, WANG S S W, LIU C J, et al. Reprogramming Antagonizes the Oncogenicity of HOXA13-Long Noncoding RNA HOTTIP Axis in Gastric Cancer Cells[J]. Stem Cells, 2017, 35(10): 2115-2128.
- [44] ZHANG K, SHI H, XI H, et al. Genome-Wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(1): 213-227.
- [45] XU T P, WANG Y F, XIONG W L, et al. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2837.
- [46] ZHANG Y, SONG X, WANG X, et al. Silencing of LncRNA HULC enhances chemotherapy induced apoptosis in human gastric cancer[J]. J Med Biochem, 2016, 35(2): 137-143.
- [47] ZHANG R, GUO Y, MA Z, et al. Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26079-26089.
- [48] YU Z Y, WANG Z, LEE K Y, et al. Effect of silencing colon cancer-associated transcript 2 on the proliferation, apoptosis and autophagy of gastric cancer BGC-823 cells [J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3127-3132.
- [49] ZHANG Z X, LIU Z Q, JIANG B, et al. BRAF activated non-coding RNA (BANCR) promoting gastric cancer cells proliferation via regulation of NF- κ B1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(2): 225-231.

(收稿日期: 2018-08-06 修回日期: 2018-10-12)

• 综 述 •

视神经脊髓炎免疫学发病机制研究进展*

谢屿平, 卢婷霞 综述, 曹颖平[△] 审校

(福建医科大学附属协和医院检验科, 福建福州 350001)

摘 要: 近年来, 由于在视神经脊髓炎(NMO)中发现了特异性抗体-抗水通道蛋白抗体, 学者开始重视对NMO的研究。随着研究的不断深入, 人们对NMO发病机制的了解也日益增多, 目前认为, NMO的发病是基因、免疫机制、环境等多种影响因素共同作用的结果, 其中免疫系统在NMO的发生、发展中具有重要作用。免疫系统是一个复杂的大网络, 各部分之间的相互协调是维持机体正常稳态的关键, 任何一个环节的破坏均可能会引起免疫平衡的打破。该文从抗体、补体、免疫细胞的角度就NMO的免疫学发病机制研究进展作一综述。

关键词: 视神经脊髓炎; 抗体; 水孔蛋白质类; 脱髓鞘疾病; 星形细胞; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.028

中图法分类号: R744.5+2

文章编号: 1673-4130(2019)01-0107-05

文献标识码: A

Research progress on immunological pathogenesis of neuromyelitis optica*

XIE Yuping, LU Pingxia, CAO Yingping[△]

(Department of Clinical Laboratory, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Recently, researchers have begun to pay attention to the study of neuromyelitis optica (NMO) due to the discovery of the specific antibody-anti-aquaporin antibodies. With the deepening of research, under-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171656); 福建省医学创新课题(2017-CX-20); 福建省科技创新联合资助项目(2017Y9051)。

[△] 通信作者, E-mail: caoyingping@aliyun.com.

本文引用格式: 谢屿平, 卢婷霞, 曹颖平. 视神经脊髓炎免疫学发病机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 107-111.

standing of the pathogenesis of NMO is increasing. It is believed that the pathogenesis of NMO is the consequence of the combined effect of genes, immune mechanisms and environment. Among them, the immune system is the most important role. The immune system is a large complex network, The coordination of which is the key to maintaining the homeostasis of body. And the destruction of any link might break the balance of immune system. In the present review, we will summarize the research progress of immunological pathogenesis of NMO from the perspective of antibody, complement and immune cells.

Key words: neuromyelitis optica; antibody; aquaporin 4; demyelinating disease; astrocyte; review

视神经脊髓炎(NMO)即德维克病或德维克综合征,是以急性视神经炎与长节段横贯性脊髓炎同时或相继出现的中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘病变。常于青壮年起病,东方人的发病率高于多于西方人,女性发病率高于男性,复发率较高,预后不佳,可能导致患者瘫痪与失明,甚至死于呼吸衰竭。严重降低了 NMO 患者的生活质量,给患者本人、家庭及社会医保体系产生巨大的经济压力^[1]。过去,由于对 NMO 的认识不足,多将 NMO 认为是多发性硬化的亚型纳入研究^[2],但二者的发病部位、易感人群、临床表现及血清学抗体均具有一定区别^[3],因此,近年来,将 NMO 从多发性硬化中独立出来。而自从将 NMO 视为独立的自身免疫性脱髓鞘疾病后,国内外关于 NMO 的研究也越来越多。其病因与发病机制尚未明确,本文从抗体、补体、免疫细胞的角度就 NMO 的免疫学发病机制研究进展作一综述。

1 抗水通道蛋白(AQP4)抗体

AQP4 分子是在中枢神经系统的星型胶质细胞与室管膜细胞上表达的双向水通道蛋白,在参与维持机体的水平衡中具有不可或缺的作用^[4]。2004 年 LENNON 等^[5]初次在 NMO 患者血液中检测到免疫球蛋白(Ig)AQP4 抗体(NMO-IgG),并在小鼠组织中通过间接免疫荧光追踪发现,该抗体主要分布在病变的微血管、血管周围间隙、软脑膜及软脑膜下等部位。这一里程碑的发现将 NMO 从多发性硬化症中区别开来,且 AQP4 抗体在 NMO 及其具有相关症状的综合征中特异度很高,其诊断灵敏度为 73%,特异度达 91%,因此,可将 AQP4 抗体作为 NMO 的特异性生物标志物。2006 年在新修订的 NMO 确诊标准中又补充了血液中检出 AQP4 抗体作为支持条件,从以前的视神经炎及脊髓炎 2 个条件修订为这 2 条为必备标准加上以下 3 项支持标准中至少成立 2 项即可确定为 NMO:脊髓磁共振成像(MRI)检测 T2 信号提示有超过 3 个脊椎节段的病灶,头颅 MRI 检测信号排除多发性硬化影像学诊断标准或血清 AQP4-IgG 阳性^[6]。当机体免疫系统受到外源性未知抗原刺激后初始 T 细胞分化为 AQP4 反应性 T 细胞,继而辅助效应 B 细胞分化为功能性浆细胞并产生 AQP4 抗体,抗体可透过血-脑屏障,与构成血-脑屏障的星型胶质细胞足突上的 AQP4 分子特异性结合,继而破坏血-

脑屏障通透性与完整性,AQP4 抗体及其他炎症成分随之进入到中枢神经系统内,产生血管周围炎性反应并杀伤少突胶质细胞,最终发生脱髓鞘反应并引起神经元变性^[7]。有学者认为,AQP4 抗体与星形胶质细胞结合后 AQP4 分子内吞,进而引起细胞膜 Na⁺ 依赖的谷氨酸转运体(GLT1)的缺失与氨基酸转运蛋白下降,导致谷氨酸转运到细胞内受限,最终打破谷氨酸平衡,引起中枢神经系统兴奋毒性,造成神经细胞损伤与脱髓鞘^[8],而有学者针对是否是 AQP4 抗体造成这一现象持有不同的观点,RATELADE 等^[9]发现,虽然 NMO-IgG 和 AQP4 在转染的细胞培养物中迅速内化,但在原代星形胶质细胞培养物中并未发现 NMO-IgG,其认为,AQP4 分子或 GLT1 的内吞并不是 AQP4 抗体在体内出现所致。因此,对 AQP4 抗体是否是启动因素目前尚无定论。

脑干是 NMO 好发的重要部位,对血清 AQP4 抗体阳性的 NMO 患者进行回顾性分析结果显示,脑干病变发生率明显高于 AQP4 阴性患者,且复发率更高^[10]。但患者中存在的抗 AQP4 抗体与复发率的相关性尚存在争议,并不是所有 NMO 患者均能检测到 AQP4 抗体,且最近一项研究表明,复发期、缓解期不同阶段 NMO 谱系疾病活动度患者血浆 AQP4 抗体水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),CHAN-SON 等^[11]也发现,AQP4 抗体与疾病活动或严重程度无关,其认为,在临床中该自身抗体作为 NMO 患者随访或预测复发生物标志物的有效性仍有待考究。说明 AQP4 抗体仅作为 NMO 的病因之一,其在复发期患者中已不是主导的因素,疾病的复发可能是通过其他方式,如分泌细胞因子及细胞免疫等所致^[12]。

2 补体

补体是一组存在于健康者或动物血清、组织液中的蛋白质,经活化后有酶活性,其在固有免疫与适应性免疫中均具有至关重要的作用,NMO-IgG 也需要补体发挥补体依赖的细胞毒作用。有研究表明,仅将 NMO 患者外周血 Ig 注射入小鼠脑中不能使小鼠致病,而从 NMO 中提取补体与 Ig 一同注射入小鼠则会出现类似 NMO 的临床和病理改变,如神经胶质细胞水肿、髓鞘分解和轴突损伤^[13]。

补体系统的激活能诱导粒细胞浸润,星形胶质细胞损伤甚至死亡,继而引起继发性少突胶质细胞死

亡,脱髓鞘和最终导致神经元细胞死亡,补体介导的星形胶质细胞死亡可能是引发中枢神经系统炎症反应的最初事件^[14]。在 AQP4 抗体与星形胶质细胞 AQP4 分子结合后,活化的可溶性补体蛋白也跟着连接到 AQP4 分子上,然后形成 C5b~9 攻膜复合物并在附近的少突胶质细胞沉积,引发一系列炎症反应。在 AQP4-IgG 和补体存在的条件下,将大鼠星形胶质细胞和成熟少突胶质细胞原代共培养,可观察到与星形胶质细胞紧密接触的少突胶质细胞早期死亡,而这些特征在单纯少突胶质细胞培养及在 AQP4-IgG 和 C6 耗竭血清的共培养下却看不到^[15]。因此,补体也是除 AQP4 分子外,另一参与 NMO 发生的重要分子。另外,有研究表明,补体系统仅在 NMO-IgG 阳性患者中被激活,可能表明 NMO-IgG 阴性患者仍存在与前者不同的复杂的发病机制^[16]。

3 自然杀伤(NK)细胞

NK 细胞具有高效、非特异性杀伤靶细胞的功能,其能通过自身 FC 受体,与带有靶细胞的抗体 FC 段结合并活化,活化的 NK 细胞释放促进靶细胞凋亡的穿孔素和颗粒酶,高效杀伤靶细胞,即抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)。有研究表明,在不存在补体的情况下,体外将小鼠星形胶质细胞培养物与人重组单克隆 NMO-IgG 和 NK 细胞共培养,NK 细胞能结合 NMO-IgG 的 FC 段,导致穿孔素和颗粒酶的释放而引发 ADCC^[17]。在小鼠颅内注射 NMO-IgG 和 NK 细胞能引起 AQP4 和 GFAP 的丧失,但髓磷脂损失很小;而在 NMO 的离体脊髓切片模型中 NK 细胞极大地加剧了由 NMO-IgG 和补体产生的 NMO 损伤,引起髓磷脂显著丢失^[17]。在 NMO-IgG 存在下,将 NK 细胞与人胎儿星型胶质细胞共培养,通过检测表面标志物显示,NK 细胞脱颗粒,进而星型胶质细胞死亡^[18]。这些动物模型及人星型胶质细胞模型均表明,NMO-IgG 可通过补体依赖或非依赖性方式杀伤星形胶质细胞^[19],非依赖方式可通过 NK 细胞的细胞免疫方式损害神经细胞。

4 T 细胞

虽然 NMO-IgG 参与了介导中枢神经系统组织损伤,但 NMO 的致病级联机制仍有待商榷。有研究表明,抗原特异性 T 细胞有助于在外周免疫隔室中产生 NMO-IgG,以及在中枢神经系统中参与 NMO 病程的发展。AQP4 特异性 T 细胞与 NMO-IgG 共转移能导致小鼠产生类似 NMO 样炎症组织损伤^[20-21]。NMO 患者脑脊液、外周血中白细胞介素(IL)-6 和 IL-17 升高^[22],与此同时,NMO 患者外周血中辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞增多,相关的细胞因子 IL-17、趋化因子(CXCL)1 等也升高^[23]。滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)是近年来发现的归类于 CD4⁺ T 细胞亚群之一的新细胞群,定位于脾脏与淋巴结等外周免疫器官的生发中心,能通过分泌 IL-21 促进 B 细胞活化,并促

进其克隆选择和亲和力成熟^[24-25]。最近一项研究表明,对 NMO 谱系疾病患者的检测发现,外周血中 CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺T 细胞比例和血清 IL-21 水平比多发性硬化患者和健康对照组更高,且在复发期与缓解期 NMO 谱系疾病患者比较中,复发期比缓解期外周血中的表达更高,此外,用甲泼尼龙治疗患者后 Tfh 细胞群和血清 IL-21 水平降低^[26]。提示 Tfh 细胞和 IL-21 与疾病活动有关。另外,在动物模型实验中,携带有 MOG 特异性 T、B 细胞的转基因鼠也产生了严重的 NMO 样症状^[27],说明 NMO 的发病可能是 T-B 联合免疫的结果。与健康对照组比较,在 NMO 中 AQP4 p61-80 特异性 T 细胞扩增并表现出 Th17 极化^[28]。此外,NMO 中的单核细胞能产生更多的能促进 Th17 极化的细胞因子——IL-6^[29]。越来越多的研究表明,细胞免疫也在 NMO 的发生、发展中占据重要的地位。

5 其 他

NK 细胞及杀伤性 T 细胞在人类 NMO 病灶中较少见,人类 NMO 病灶周围常含有丰富的巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞,其均可引起 ADCC,以及通过调理和活化补体诱导的脱颗粒,参与补体依赖的细胞毒作用^[30]。有研究表明,在小鼠大脑模型中,中性粒细胞蛋白酶抑制剂可减轻模型中病灶的损伤,由此可见,中性粒细胞是导致 NMO 病理生理的因素之一^[31]。

嗜酸细胞浸润在 NMO 病灶比多发性硬化病灶更为多见^[32]。体外在 NMO 抗体存在下,将小鼠骨髓来源的嗜酸粒细胞与表达 AQP4 的细胞系共培养后嗜酸粒细胞能通过 FC 受体杀伤靶细胞;在体内通过持续性注射 AQP4 抗体与补体构建 NMO 小鼠模型后发现,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞缺陷的小鼠病变比正常免疫小鼠病变轻^[33]。在 NMO-IgG 和补体存在下加入巨噬细胞可加重 NMO 病灶的严重程度,可能与加入巨噬细胞后激活了内源性小胶质细胞有关^[30]。

6 小 结

NMO 免疫学相关的病因错综复杂,其发病因素并不是孤立的,各种免疫因素构成的网络常相互促进、互为因果。目前认为,是机体免疫系统产生 AQP4 抗体而与星型胶质细胞细胞足突上的 AQP4 分子结合,激活补体、NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞等其他免疫相关的细胞与分子,引起中枢神经系统脱髓鞘及神经元变性。尽管目前的免疫研究给 NMO 的诊治带来了曙光,但有效的临床治疗措施尚不多,科研的研究病例较少,为进一步深入了解 NMO,仍需对该病的病因、发病机制、诊治和预防等进行大规模的研究,从而为今后 NMO 的预防与治疗提供更有效的理论依据。

参考文献

- [1] HARDY T A, REDDEL S W, BARNETT M H, et al. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 967-981.
- [2] JARIUS S, WILDEMAN B. The history of neuromyelitis optica [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(6): 8.
- [3] MASAKI K. Molecular pathology of multiple sclerosis and neuromyelitis optica [J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72(11): 1909-1917.
- [4] PAPADOPOULOS M C, VERKMAN A S. Aquaporin water channels in the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(4): 265-277.
- [5] 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.
- [6] WINGERCHUK D M, LENNON V A, PITTOCK S J, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1485-1489.
- [7] JACOB A, MCKEON A, NAKASHIMA I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 922-930.
- [8] HINSON S R, MCKEON A, LENNON V A. Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4 [J]. *Neuroscience*, 2010, 168(4): 1009-1018.
- [9] RATELADE J, BENNETT J L, VERKMAN A S. Evidence against cellular internalization in vivo of NMO-IgG, aquaporin-4, and excitatory amino acid transporter 2 in neuromyelitis optica [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52): 45156-45164.
- [10] ASGARI N, SKEJOE H P, LILLEVANG S T, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13(3): 33.
- [11] CHANSON J B, ALAME M, COLLONGUES N, et al. Evaluation of clinical interest of anti-aquaporin-4 autoantibody followup in neuromyelitis optica [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 146219.
- [12] ZHAO C, LI H Z, ZHAO D D, et al. Increased circulating T follicular helper cells are inhibited by rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 104.
- [13] 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(Pt 2): 349-361.
- [14] LIU Y, HARLOW D E, GIVEN K S, et al. Variable sensitivity to complement-dependent cytotoxicity in murine models of neuromyelitis optica [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 301.
- [15] TRADTRANTIP L, YAO X, SU T, et al. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(1): 35-44.
- [16] CHEN Y, LI R, WU A M, et al. The complement and immunoglobulin levels in NMO patients [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(2): 215-220.
- [17] 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.
- [18] VINCENT T, SAIKALI P, CAYROL R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment [J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5730-5737.
- [19] NISHIYAMA S, MISU T, NURIYA M, et al. Complement-dependent and -independent aquaporin 4-antibody-mediated cytotoxicity in human astrocytes: Pathogenetic implications in neuromyelitis optica [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2016, 7(1): 45-51.
- [20] POHL M, FISCHER M T, MADER S, et al. Pathogenic T cell responses against aquaporin 4 [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1): 21-34.
- [21] JONES M V, HUANG H, CALABRESI P A, et al. Pathogenic aquaporin-4 reactive T cells are sufficient to induce mouse model of neuromyelitis optica [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3(3): 28.
- [22] BARROS P O, CASSANO T, HYGINO J, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin(IL)-6 produced during remission phase [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3): 480-489.
- [23] DOS PASSOS G R, SATO D K, BECKER J, et al. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 5314541.
- [24] UENO H, BANCHEREAU J, VINUESA C G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2): 142-152.
- [25] VINUESA C G, LINTERMAN M A, YU D, et al. Follicular Helper T Cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34(4): 335-368.
- [26] LI Y J, ZHANG F, QI Y, et al. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 278(3): 239-246.
- [27] KRISHNAMOORTHY G, LASSMANN H, WEKERLE H, et al. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2385-2392.
- [28] VARRIN-DOYER M, SPENCER C M, SCHULZE-TOPHOFF U, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize *Clostridium*

ABC transporter [J]. Ann Neurol, 2012, 72(1): 53-64.

[29] KONG B S, KIM Y, KIM G Y, et al. Increased frequency of IL-6-producing non-classical monocytes in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 191.

[30] SAADOUN S, BRIDGES L R, VERKMAN A S, et al. Paucity of natural killer and cytotoxic T cells in human neuromyelitis optica lesions [J]. Neuroreport, 2012, 23(18): 1044-1047.

[31] PAPADOPOULOS M C, BENNETT J L, VERKMAN A S. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(9): 493-506.

[32] MICHAEL B D, ELSONE L, GRIFFITHS M J, et al. Post-acute serum eosinophil and neutrophil-associated cytokine/chemokine profile can distinguish between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis; and identifies potential pathophysiological mechanisms-a pilot study [J]. Cytokine, 2013, 64(1): 90-96.

[33] ZHANG H, VERKMAN A S. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 2306-2316.

(收稿日期: 2018-08-04 修回日期: 2018-10-10)

• 综 述 •

LAMP 在临床微生物检测中的应用及进展

郭 绮¹综述, 杨魁庆^{2△}审校

(1. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 401120; 2. 重庆医疗器械质量检验中心, 重庆 401147)

摘 要: 环介导等温扩增技术(LAMP)是在等温条件下对目标 DNA 序列进行扩增的一种技术。在临床微生物检测方面, LAMP 与染色镜检、生化鉴定、逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)、核磁共振等技术比较, 具有方法简单、特异度强、便于观察结果、不需要精密仪器等优势, 是一种非常有价值的检测技术。该文主要对 LAMP 的终点检测方法以及 LAMP 在临床微生物检测上的应用及进展作一综述, 并对其应用的优缺点进行了分析, 旨在为检验人员选择 LAMP 作为临床微生物检验手段提供参考。

关键词: 核酸扩增技术; 细菌; 病毒; 寄生虫; 敏感度; 特异度

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 01. 029 **中图法分类号:** R446. 5

文章编号: 1673-4130(2019)01-0111-05 **文献标识码:** A

The application and progress of LAMP in clinical microorganism detection

GUO Qi¹, YANG Suqing^{2△}

(1. Chongqing Technical Center of Drug Evaluation Certification, Chongqing, 401120, China;
2. Chongqing Quality Testing & Inspection Center of Medical Devices, Chongqing 401147, China)

Abstract: Loop mediated Isothermal Amplification (LAMP) is a technique for amplification of target DNA sequences under isothermal conditions. It is a hot research topic in recent years. In clinical microorganism detection, Compared with staining microscopy, biochemical identification, reverse transcriptase chain reaction (RT-PCR) and nuclear magnetic resonance (NMR), LAMP has the advantages of simplicity, strong specificity, easy observation and no need of precision instruments. It is a very valuable detection technology. In this paper, the end point detection method of LAMP and the application and progress of LAMP in clinical microorganism detection are reviewed, and the advantages and disadvantages of the application are analyzed. The purpose of this article is to provide a reference for examiners to select lamp as a means of clinical microorganism detection.

Key words: nucleic acid amplification technique; bacteria; virus; parasite; sensitivity; specificity

环介导等温扩增技术(LAMP)的关键是链置换型合成酶、引物及终点检测方法^[1]。与一般的 DNA 聚合酶不同, 链置换型合成酶能催化引物以双链 DNA 的一条链为模板延伸, 合成一条与之互补的链, 替换另一条链。为保证核酸扩增的特异度与灵敏度,

LAMP 的引物至少需设计 4 条, 用于识别 DNA 模板的 6 个不同区域。在产物检测方法方面, LAMP 主要通过监测颜色变化评价反应。近 20 年来, 研究者们开发出了引物设计软件, 发现了新型链置换型合成酶, 优化了产物检测方法, 还设计出了多重 LAMP 及

△ 通信作者, E-mail: 516688048@qq. com。

本文引用格式: 郭绮, 杨魁庆. LAMP 在临床微生物检测中的应用及进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 111-114.