

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.008

论著·临床

视神经脊髓炎谱系疾病患者 AQP-4、MOG 抗体表达与临床表现、脑脊液生化特征及预后的关系

陈剑华, 张雪萍, 徐杪, 何盼盼, 闫鹤立, 王向波

基金项目: 国家科技资源共享服务平台计划项目(YCZYPT[2019]04)

作者单位: 100069 北京, 北京丰台右安门医院神经内科(陈剑华、张雪萍、徐杪、何盼盼、闫鹤立); 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科(王向波)

通信作者: 王向波, E-mail: wxb196005@163.com

【摘要】目的 分析视神经脊髓炎谱系疾病患者水通道蛋白-4(AQP-4)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体表达与临床表现、脑脊液生化特征和预后的关系。**方法** 选择2018年6月—2022年3月北京丰台右安门医院神经内科诊治视神经脊髓炎谱系疾病患者83例作为研究对象,检测患者AQP-4和MOG抗体表达,分析AQP-4和MOG抗体表达与患者临床表现、脑脊液生化及预后之间的关系,多因素Logistic回归分析影响患者复发的因素。**结果** 83例患者AQP-4抗体阳性率为61.45%(51/83),MOG抗体阳性率为25.30%(21/83),抗体双阴性率为13.25%,无2种抗体均阳性者;AQP-4阳性患者女性比例、EDSS评分、脊髓累及节段个数、维生素B₁₂水平、红细胞沉降率高于MOG阳性患者,双眼受累比例、血红蛋白水平、同型半胱氨酸水平均显著低于MOG阳性患者,差异均有统计学意义[$\chi^2(t)/P=4.139/0.042, 4.013/<0.001, 3.236/0.002, 5.936/<0.001, 6.261/<0.001, 4.840/0.028, 3.827/<0.001, 8.142/<0.001$];AQP-4阳性与MOG阳性患者脑脊液白细胞、蛋白、压力、葡萄糖及氯水平等比较差异无统计学意义($P>0.05$);AQP-4抗体阳性与MOG抗体阳性患者随访期间复发率分别为37.25%、28.57%,但差异无统计学意义($P>0.05$);复发患者年龄小于无复发患者,而脊髓炎、视神经炎比例、脊髓累及节段个数高于无复发患者($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,首发症状为脊髓炎、脊髓累及节段个数多是影响患者预后的危险因素[OR(95%CI)=1.619(1.118~2.345)、1.576(1.145~2.169)],年龄大为保护因素[OR(95%CI)=0.720(0.533~0.974)]。**结论** 视神经脊髓炎谱系疾病患者AQP-4和MOG抗体表达与临床表现有关,而与脑脊液生化特征及预后无关。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病;水通道蛋白4;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体;预后;相关性

【中图分类号】 R744.5⁺2

【文献标识码】 A

Association of AQP-4 and MOG antibody expression with clinical manifestations, cerebrospinal fluid biochemical characteristics and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders Chen Jianhua*, Zhang Xueping, Xu Miao, He Panpan, Yan Heli, Wang Xiangbo. *Department of Neurology, Youanmen Hospital, Fengtai, Beijing 100069, China

Corresponding author: Wang Xiangbo, E-mail: wxb196005@163.com

Funding program: National Science and Technology Resource Sharing Service Platform Project (YCZYPT[2019]04)

【Abstract】 Objective To analyze the association of aquaporin-4 (AQP-4) and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody expression with clinical manifestations, cerebrospinal fluid biochemical characteristics and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. **Methods** From June 2018 to March 2022, 83 patients with neuromyelitis optica spectrum disease diagnosed and treated by the Department of Neurology, Beijing Fengtai You'anmen Hospital were selected as the research subjects. The relationship between the clinical manifestations, cerebrospinal fluid biochemistry and prognosis of the patients, and the factors affecting the recurrence of patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The positive rate of AQP-4 antibody in 83 patients was 61.45% (51/83), the positive rate of MOG antibody was 25.30% (21/83), the double-negative rate of antibody was 13.25%, and no two antibodies were positive; AQP-4 The proportion of females, EDSS score, number of involved segments of spinal cord, vitamin B12 level, and erythrocyte sedimentation rate in positive patients were higher than those in MOG-positive patients, and the proportion of bilateral involvement, hemoglobin level, and homocysteine level were lower than those in MOG-positive patients. Statistical significance [$\chi^2(t)/P=4.139/0.042, 4.013/<0.001, 3.236/0.002, 5.936/<0.001, 6.261/<0.001, 4.840/0.028, 3.827/<0.001, 8.142/<0.001$];

Statistical significance [$\chi^2(t)/P=4.139/0.042, 4.013/<0.001, 3.236/0.002, 5.936/<0.001, 6.261/<0.001, 4.840/0.028, 3.827/<0.001, 8.142/<0.001$];

There was no significant difference in cerebrospinal fluid leukocyte, protein, pressure, glucose and chloride levels between AQP-4 positive and MOG positive patients ($P > 0.05$). The recurrence rate during follow-up in AQP-4 positive patients and MOG positive patients were 37.25% and 28.57%, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); patients with recurrence were younger than those without recurrence, and the proportion of myelitis, optic neuritis, and the number of segments involved in the spinal cord were higher than those in patients without recurrence ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the first symptom of myelitis and the number of involved segments of the spinal cord were the risk factors affecting the prognosis of patients [$OR(95\% CI) = 1.619(1.118 \sim 2.345)$, $1.576(1.145 \sim 2.169)$], older age was a protective factor [$OR(95\% CI) = 0.720(0.533 \sim 0.974)$]. **Conclusion** The expression of AQP-4 and MOG antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders is related to clinical manifestations, but not to cerebrospinal fluid biochemical characteristics and prognosis.

【Key words】 Neuromyelitis optica spectrum disorder; Aquaporin 4; Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody; Prognosis; Correlation

视神经脊髓炎是以脊髓及视神经等部位受到免疫介导的炎性脱髓鞘中枢神经系统疾病,患者在中青年及女性群体中发病率较高,且具有残疾率及复发率高的特征^[1]。水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP-4)为存在于中枢神经系统的蛋白,其相关抗体是视神经脊髓炎谱系疾病诊断的重要标志物,部分患者临床症状及影像学表现符合视神经脊髓炎谱系疾病诊断对应标准,但是其 AQP-4 抗体检查显示为阴性,而 AQP-4 抗体阳性与阴性患者临床特征、脑脊液生化及预后是否存在差异逐渐引起研究者关注^[2-3]。抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)为免疫球蛋白家族重要成员,已被证实可以诱导中枢系统阳性脱髓鞘疾病^[4]。近期研究证实, AQP-4 抗体阴性患者 MOG 抗体检查显示为阳性, MOG 抗体阳性与 AQP-4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者临床表现可能存在相似之处,但两者可能是 2 种不同疾病^[5]。因此对视神经脊髓炎谱系疾病 AQP-4 抗体表达阳性与 MOG 抗体表达阳性患者临床特征、脑脊液生化及预后之间关系进行探究,有助于进一步明确不同 AQP-4、MOG 抗体表达情况具体发病机制,为后期患者诊治及预后干涉提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月—2022 年 3 月北京丰台右安门医院神经内科诊治视神经脊髓炎谱系疾病患者 83 例相关资料进行回顾性分析,本研究经医院伦理委员会批准(2022-6-22-1),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①视功能存在障碍,符合相关视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准^[6];②接受 AQP-4 和 MOG 抗体检查;③临床特征、脑脊液生化及随访资料完整。(2)排除标准:①合并严重晶状体浑浊、增生性糖尿病视网膜病变、最佳矫正视力不足

0.05、药物治疗青光眼、眼部手术等眼科疾病者;②合并炎性反应、血管病、遗传因素、感染等所致视神经疾病者;③伴其他神经系统病变者;④资料不全者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过查阅患者病历获得患者临床特征资料,主要包括性别、发病年龄、病程、是否累及视神经、是否双眼受累、首发症状(脊髓炎、视神经炎、极后区综合征)、扩展残疾状况量表(expanded disability status scale, EDSS)评分、MR 影像学、血清指标、脑脊液生化指标等。

1.3.2 AQP-4 和 MOG 抗体表达测定:于患者治疗前收集空腹静脉血 3 ml 离心获得上清液待测, AQP-4、MOG 抗体表达采用间接免疫荧光法测定,转染重组至人胚肾细胞系表面 AQP-4 或 MOG 抗体表达肽段进行检测,测定具体步骤参照说明书进行,试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司。

1.3.3 MR 检查:于患者治疗前采用 Avabtol 型号 1.5T MR 成像系统(德国西门子公司)进行检查,颈髓 T₁WI 扫描重复时间与回波时间分别为 2 150 ms 和 90 ms, T₂WI 重复时间与回波时间分别为 3 560 ms 和 76 ms,轴位 T₂WI 重复时间与回波时间分别为 4 090 ms 与 81 ms,扫描层厚 3 mm,视野 24 cm,矩阵 256 × 320,间距 1 mm,激励 2 次。胸腰髓扫描 T₁WI 重复时间与回波时间分别为 3 000 ms 和 79 ms, T₂WI 重复时间与回波时间分别为 3 820 ms 和 88 ms,扫描层厚 3.5 mm,视野 24.5 cm × 28.7 cm,矩阵 288 × 224,间距 1 mm,激励 2 次。增强扫描 Gd-DTPA 对比剂以 0.1 mmol/kg 浓度及 2 ml/s 速率静脉注射,确定患者脊髓受累、大脑病灶及累及节段情况。

1.3.4 血清相关指标测定:于患者治疗前收集空腹静脉血 3 ml,离心后获得上清液。采用免疫化学发光法测定维生素 B₁₂(Vit B₁₂),采用酶联免疫吸附法测定同

型半胱氨酸(Hcy),试剂盒分别购自上海柯雷生物科技有限公司、优利科(上海)生命科学有限公司;血小板计数(PLT)采用电阻抗法测定,白细胞计数(WBC)采用荧光染色法测定,血红蛋白(Hb)采用光学比色法进行测定,仪器均为 K4500 型号血细胞分析仪(日本希森美康公司),红细胞沉降率(ESR)应用 XC-10 型号全自动血沉仪(上海三崑医疗设备有限公司)进行测定。

1.3.5 脑脊液生化指标检查:患者入院后行腰椎穿刺测定脑脊液压力,并获得脑脊液待测,白细胞采用电阻抗法,脑脊液蛋白与葡萄糖应用比色法,腺苷脱氨酶采用酶联免疫吸附法,氯水平采用直接电极法测定,试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司。

1.3.6 预后评估:患者出院后接受电话或门诊随访,随访终止时间为 2022 年 3 月 31 日。复发指患者脊髓炎、视神经炎、极后区综合征等症状再次发生,间隔时间超过 1 个月,且持续时间超过 24 h。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件统计分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 AQP-4、MOG 抗体表达阳性率情况 83 例患者中 AQP-4 抗体阳性 51 例(61.45%),AQP-4 抗体

阴性 32 例(38.55%);MOG 抗体阳性 21 例(25.30%),AQP-4 抗体与 MOG 抗体双阴性 11 例(13.25%),无 2 种抗体均阳性患者。

2.2 AQP-4、MOG 抗体阳性患者临床表现比较 AQP-4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性患者年龄、病程、累及视神经、首发症状、脊髓受累、大脑病灶、PLT、WBC 等比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);而 AQP-4 阳性患者女性比例、EDSS 评分、脊髓累及节段个数、VitB₁₂ 水平、ESR 高于 MOG 阳性患者,双眼受累比例、Hb 水平、Hcy 水平低于 MOG 阳性患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.3 AQP-4、MOG 抗体阳性患者脑脊液生化指标比较 AQP-4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性患者脑脊液白细胞、蛋白、压力、葡萄糖及氯水平等比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 AQP-4、MOG 抗体阳性患者脑脊液生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of biochemical indexes of cerebrospinal fluid in patients with positive AQP-4 and MOG antibodies

项 目	AQP-4 阳性 (<i>n</i> = 51)	MOG 阳性 (<i>n</i> = 21)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
白细胞($\times 10^6/L$)	5.16 ± 1.86	4.78 ± 1.23	0.860	0.393
蛋白(g/L)	0.57 ± 0.16	0.54 ± 0.12	0.773	0.442
压力(mmH ₂ O)	131.65 ± 22.73	135.81 ± 25.74	0.679	0.499
葡萄糖(mmol/L)	3.48 ± 0.82	3.72 ± 0.91	1.093	0.278
氯(mmol/L)	124.28 ± 5.14	123.86 ± 5.74	0.305	0.762

表 1 AQP-4、MOG 抗体阳性患者临床表现比较

Tab. 1 Comparison of clinical manifestations in patients with positive AQP-4 and MOG antibodies

项 目	AQP-4 阳性(<i>n</i> = 51)	MOG 阳性(<i>n</i> = 21)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	10(19.61)	9(42.86)	4.139	0.042
	女	41(80.39)	12(57.14)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	41.52 ± 13.52	46.53 ± 13.84	1.420	0.160	
病程($\bar{x} \pm s$,月)	42.06 ± 10.35	46.81 ± 12.62	1.658	0.102	
累及视神经[例(%)]	34(66.67)	18(85.71)	2.690	0.101	
双眼受累[例(%)]	13(25.49)	11(52.38)	4.840	0.028	
首发症状[例(%)]	脊髓炎	49(96.08)	20(85.24)	-	1.000*
	视神经炎	23(45.10)	14(66.67)	2.770	0.096
	极后区综合征	24(47.06)	11(52.38)	0.169	0.681
EDSS 评分($\bar{x} \pm s$,分)	5.23 ± 1.34	3.98 ± 0.75	4.013	<0.001	
MR 表现	脊髓受累[例(%)]	29(56.86)	9(42.86)	1.171	0.279
	大脑病灶[例(%)]	27(52.94)	12(57.14)	0.106	0.745
	脊髓累及节段($\bar{x} \pm s$,个)	5.76 ± 1.82	4.37 ± 1.15	3.236	0.002
VitB ₁₂ ($\bar{x} \pm s$,ng/L)	1 381.13 ± 354.26	889.75 ± 207.48	5.936	<0.001	
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	237.64 ± 58.75	254.81 ± 62.74	1.105	0.273	
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	7.29 ± 1.07	7.51 ± 1.36	0.731	0.467	
ESR($\bar{x} \pm s$,mm/h)	16.55 ± 3.86	10.72 ± 2.81	6.261	<0.001	
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	118.75 ± 10.53	129.84 ± 12.65	3.827	<0.001	
Hcy($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	12.32 ± 3.16	18.64 ± 2.53	8.142	<0.001	

注: * 表示采用 Fisher 精确概率法

2.4 AQP4、MOG 抗体阳性患者预后情况比较
 AQP4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性患者随访时间比较
 差异无统计学意义[(21.65 ± 4.28)个月 vs. (22.63 ± 4.76)个月, $t = 0.855, P = 0.396$]。随访期间 AQP4 抗体阳性患者发生视神经炎 3 例(5.88%), 视力下降 12 例(23.53%), 脊髓受累 3 例(5.88%), 颅脑受累 1 例(1.96%); MOG 抗体阳性患者发生视神经炎 1 例(4.76%), 视力下降 2 例(9.52%), 脊髓受累 3 例(14.29%), AQP4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性患者随访期间复发率分别为 37.25% (19/51)、28.57% (6/21), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.495, P = 0.482$)。

2.5 复发患者与无复发患者临床资料比较 83 例患者中复发 25 例, 无复发 58 例, 无复发与复发患者性别、病程、累及视神经、双眼受累、极后区综合征、EDSS 评分、脊髓受累、大脑病灶、VitB₁₂、PLT、WBC、ESR、Hb、Hcy、脑脊液白细胞、蛋白、压力、腺苷脱氨酸、葡萄

糖、氯水平, AQP4 抗体阳性、MOG 抗体阳性, 免疫抑制剂治疗等比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 复发患者年龄小于无复发患者, 而脊髓炎、视神经炎比例、脊髓累及节段个数高于无复发患者($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 患者复发多因素 Logistic 回归分析 首发症状为脊髓炎、脊髓累及节段个数多是影响患者复发的危险因素, 而年龄大是其保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 患者复发多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of recurrence in patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	-0.328	0.154	4.536	0.034	0.720	0.533 ~ 0.974
脊髓炎	0.482	0.189	6.504	0.011	1.619	1.118 ~ 2.345
视神经炎	0.508	0.279	3.315	0.069	1.662	0.962 ~ 2.872
脊髓累及节段多	0.455	0.163	7.792	0.005	1.576	1.145 ~ 2.169

表 3 复发患者与无复发患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data of patients with recurrence or not

项目		无复发(n=58)	复发(n=25)	t/χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	19(32.76)	8(32.00)	0.005	0.946	
	女	39(67.24)	17(68.00)			
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		46.52 ± 12.83	37.80 ± 12.53	2.773	0.007	
病程($\bar{x} \pm s$, 月)		44.26 ± 11.84	45.96 ± 10.85	0.596	0.553	
累及视神经[例(%)]		40(68.97)	21(84.00)	2.027	0.155	
双眼受累[例(%)]		18(31.03)	11(44.00)	1.292	0.256	
首发症状[例(%)]	脊髓炎	51(97.93)	25(100.00)	8.216	0.004	
	视神经炎	29(50.00)	20(80.00)	6.502	0.011	
	极后区综合征	33(56.90)	13(52.00)	0.170	0.681	
EDSS 评分[例(%)]		4.85 ± 1.77	4.98 ± 1.50	0.310	0.757	
MR 表现	脊髓受累[例(%)]	31(53.45)	17(38.00)	1.517	0.218	
	大脑病灶[例(%)]	35(60.37)	16(64.00)	0.099	0.754	
	脊髓累及节段($\bar{x} \pm s$, 个)	5.21 ± 1.52	6.09 ± 1.80	2.280	0.029	
血清指标($\bar{x} \pm s$)	VitB ₁₂ (ng/L)	1298.60 ± 403.50	1328.85 ± 342.20	0.317	0.752	
	PLT(×10 ⁹ /L)	238.18 ± 52.63	259.77 ± 74.60	1.474	0.145	
	WBC(×10 ⁹ /L)	7.39 ± 1.14	7.62 ± 1.22	0.803	0.425	
	ESR(mm/h)	14.79 ± 4.86	15.09 ± 3.43	0.270	0.788	
	Hb(g/L)	122.26 ± 9.84	125.33 ± 11.67	1.200	0.234	
	Hcy(μmol/L)	14.19 ± 4.25	14.48 ± 3.99	0.282	0.779	
	脑脊液指标($\bar{x} \pm s$)	白细胞(×10 ⁶ /L)	5.06 ± 1.57	5.19 ± 1.86	0.319	0.751
		蛋白(g/L)	0.57 ± 0.15	0.58 ± 0.16	0.266	0.791
压力(mmH ₂ O)		131.75 ± 24.11	138.44 ± 25.42	1.109	0.271	
腺苷脱氨酸(U/L)		1.99 ± 0.35	2.10 ± 0.41	1.214	0.228	
葡萄糖(mmol/L)		3.05 ± 0.92	3.12 ± 1.07	0.295	0.769	
氯(mmol/L)		126.75 ± 5.41	128.64 ± 5.19	1.344	0.156	
AQP4 抗体[例(%)]	阳性	32(55.17)	19(76.00)	0.071	0.790	
	阴性	26(44.83)	11(24.00)			
MOG 抗体[例(%)]	阳性	16(27.59)	5(20.00)	0.191	0.662	
	阴性	42(72.41)	15(80.00)			
免疫抑制剂治疗[例(%)]		16(27.59)	10(40.00)	1.251	0.263	

3 讨论

视神经脊髓炎被临床研究者概括为视神经脊髓炎谱系疾病炎性脱髓鞘疾病,为视神经炎及脊髓炎一同发生,其所致损伤多具有毁灭性,严重影响患者正常生活^[7-8]。本结果显示,患者中 AQP-4 抗体阴性且 MOG 抗体阳性为 25.30%,抗体双阴性率为 13.25%,证实 AQP-4 抗体阴性患者可以检出 MOG 抗体阳性。另有研究显示,部分视神经脊髓炎谱系疾病患者检查 AQP-4 抗体阴性者可以检出 MOG 抗体阳性,且患者临床特征及预后与 AQP-4 抗体阳性患者存在一定差异^[9],表明 MOG 抗体可能是 AQP-4 抗体阴性患者新型诊断标志物,对于此类患者诊断、治疗及预后意义重大。

视神经脊髓炎谱系疾病患者高发于女性群体, AQP-4 阳性患者中女性比例也较 MOG 阳性高,本研究结果也证实了这一结论。此外视神经脊髓炎谱系疾病患者视神经炎及脊髓炎 2 种症状共存,其中 MOG 抗体阳性患者双眼累及率更高,分析认为这与 MOG 是髓鞘抗原,中枢神经 MOG 在患者视神经部位表达异常有关^[10-11]。另一项研究也显示,MOG 阳性与 AQP-4 阳性患者临床表现存在众多相似之处,最显著相似之处为脊髓及视神经均会受到累及,但是双侧视神经受累是 MOG 抗体阳性患者更为特异性表现^[12],这与本研究中相关结论相似。EDSS 评分是反映患者神经功能损伤的重要指标,本研究结果显示,相对于 AQP-4 抗体阳性患者,MOG 抗体阳性患者神经系统损伤较轻,分析认为 MOG 抗体阳性患者会出现短时间轴突损伤或者脑水肿,其后不会出现补体活化及白细胞浸润,神经元死亡及神经胶质增生有限,其轴索和髓鞘相对较易恢复,因此患者神经系统损伤轻^[13]。一项针对小鼠研究证实,MOG 抗体在体外通过激活补体直接介导细胞死亡,在小鼠体内存在视神经脊髓炎谱系疾病样损伤,AQP-4 抗体直接靶向星形胶质细胞及神经元,而 MOG IgG 主要损伤少突胶质细胞^[14]。MR 在视神经脊髓炎诊断上发挥重要作用,本研究 MR 检查结果可见 AQP-4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性患者均有颅脑及脊髓受累,两者检出率相似,但是 AQP-4 阳性患者脊髓累及节段数更多。李昕颀等^[15]研究结果显示,AQP-4 阳性患者脊髓病灶多为单发,而 MOG 抗体阳性患者脊髓病灶为多发,因此前者脊髓病灶中位长度较 MOG 抗体阳性短,这与本研究相关结论不同。本研究中 AQP-4 阳性与 MOG 阳性患者 VitB₁₂、ESR、Hb、Hcy 等指标水平差异有统计学意义,这可能与同型半胱氨酸造成神经系统损伤,VitB₁₂调节机体同型半胱氨酸代谢及红细胞沉降率、血红蛋白参与介导机体免疫炎性

反应等过程关系密切^[16-18],但是其具体作用机制尚需要后期深入研究证实。本研究结果显示,AQP-4 阳性与 MOG 阳性患者脑脊液生化指标比较差异无统计学意义,表明患者 AQP-4、MOG 表达情况与脑脊液生化指标变化无关,这可能与 2 组患者颅脑异常发生率相差并不大有关。

国内研究者发现,AQP-4 表达阳性与 MOG 表达阳性患者随访复发率相似^[19],这与本研究相关结论一致,分析原因可能与纳入研究样本量较小,且随访时间相对较短有关。但是国外研究则显示,视神经炎 MOG 抗体阳性患者虽双侧视盘水肿发生率更高,随访终末期视觉效果却更佳^[20],这与本研究中相关结论不一致,可能与上述研究中以视盘水肿来评估患者复发情况,而本研究以患者视神经炎、视力下降、脊髓受累、颅脑受累症状再次出现时间超过 1 个月来评估患者复发情况有关。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄是患者预后影响因素,这可能与视神经脊髓炎在年轻群体发病率相对较高,年轻患者多处于急性期,病情较易复发有关^[21-22]。脊髓炎是患者发病重要症状之一,而累及脊髓节段越多,患者病情可能越严重,出现复发风险越高^[23-25],因此,脊髓炎与累及脊髓节段为患者预后重要影响因素。

综上所述,视神经脊髓炎谱系疾病患者 AQP-4、MOG 抗体表达阳性与患者部分临床特征有关,而与患者脑脊液生化指标及预后无关,患者预后易受到患者年龄、脊髓炎、脊髓累及节段等因素影响。本研究作为单中心回顾性研究,纳入样本量有限,后期需要进行多中心大样本研究以进一步证实研究结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈剑华:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,进行统计学分析;张雪萍、徐杪、何盼盼:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;闫鹤立、王向波:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Lancet Neuro*, 2021, 20(1): 60-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6.
 - [2] Duan T, Verkman AS. Experimental animal models of aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: progress and shortcomings[J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(1): 13-25. DOI: 10.1111/bpa.12793.
 - [3] 曹阳月, 王佳伟. 25 例 NMO 患者的中性粒细胞/淋巴细胞计数比值及血小板/淋巴细胞计数比值分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(6): 410-414. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2019.06.006.
- Cao YY, Wang JW. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio and

- platelet to lymphocyte ratio in 25 patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2019, 26 (6): 410-414. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2019.06.006.
- [4] Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease [J]. J Neurol, 2019, 266 (5): 1280-1286. DOI: 10.1007/s00415-018-9122-2.
- [5] Mao Z, Lu Z, Hu X. Distinction between MOG antibody-positive and AQP-4 antibody-positive NMO spectrum disorders [J]. Neurology, 2014, 83(12): 1122-1129. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000830.
- [6] 司建荣, 张雅丽. 对视神经脊髓炎谱系疾病国际诊断标准和中国指南的综合理解 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25 (1): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.01.018.
- Si JR, Zhang YL. Comprehensive understanding about international diagnostic criteria and Chinese guidelines for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2018, 25 (1): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.01.018.
- [7] Fujihara K, Cook LJ. Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics [J]. Curr Opin Neuro, 2020, 33 (3): 300-308. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000828.
- [8] 尹翔翔, 张遥, 王文君, 等. 免疫抑制剂治疗抗水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者复发风险分析 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211230-00941.
- Yin HX, Zhang Y, Wang WJ, et al. Relapse risk analysis in anti-aquaporin 4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with immunosuppressant [J]. Chin J Neurol, 2022, 55 (4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211230-00941.
- [9] Narayan R, Simpson A, Fritsche K, et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 25 (8): 66-72. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.025.
- [10] 姚海燕, 黄清梅, 邱伟, 等. MOG 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病临床和影像学特点 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44 (11): 646-650. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.11.002.
- Yao HY, Huang QM, Qiu W, et al. The clinical and radiological features of MOG antibody positive demyelinating diseases of central nervous system [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2018, 44 (11): 646-650. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.11.002.
- [11] Prasad S, Chen J. What you need to know about AQP-4, MOG, and NMOSD [J]. Semin Neurol, 2019, 39 (6): 718-731. DOI: 10.1055/s-0039-3399505.
- [12] 熊佳伟, 黄咏恒, 余建, 等. 伴发脑部异常对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性的视神经炎与水通道蛋白 4 抗体阳性的视神经炎视网膜视神经结构和功能的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2022, 22 (1): 47-50, 52. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.01.010.
- Xiong JW, Huang YH, Yu J, et al. Influences of concomitant cerebral abnormalities on the structure and function of retina and optic nerve in optic neuritis patients with aquaporin 4 positive and with myelin oligodendrocyte glycoprotein positive [J]. Chin J Ophthalmol Otorhinol, 2022, 22 (1): 47-50, 52. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.01.010.
- [13] 张植, 张敏, 刘恒方, 等. MOG 抗体阳性和 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者的临床及影像学分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35 (10): 873-876. DOI: CNKI;SUN;ZFSJ.0.2018-10-003.
- Zhang Z, Zhang M, Liu HF, et al. The analysis of clinical and radiological on MOG antibody positive and AQP4 antibody positive NMOSD patients [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35 (10): 873-876. DOI: CNKI;SUN;ZFSJ.0.2018-10-003.
- [14] Fang L, Kang X, Wang Z, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG contributes to oligodendrocytopathy in the presence of complement, distinct from astrocytopathy induced by AQP-4-IgG [J]. Neurosci Bull, 2019, 35 (5): 853-866. DOI: 10.1007/s12264-019-00375-8.
- [15] 李昕岷, 王化冰, 周衡, 等. 脑脊液 MOG 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特征 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24 (4): 249-255. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.04.004.
- Li XD, Wang HB, Zhou H, et al. Clinical features of NMOSD patients with anti-MOG antibodies [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2017, 24 (4): 249-255. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.04.004.
- [16] Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening [J]. Curr Opin Neuro, 2019, 32 (3): 385-394. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000694.
- [17] 武国良, 彭涛. AQP-4-IgG 阳性与 AQP-4-IgG 阴性 NMOSD 的临床学比较研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 38 (3): 217-222. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2021.0055.
- Wu GL, Peng T. Clinical comparative study of AQP4-IgG positive and AQP4-IgG negative NMOSD [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2022, 38 (3): 217-222. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2021.0055.
- [18] Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, et al. Pregnancy in patients with AQP-4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder [J]. Neurology, 2022, 96 (15): 2006-2015. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011744.
- [19] 孔秀云, 王佳伟, 景筠. 106 例抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体阳性与抗水通道蛋白 4 免疫球蛋白 G 抗体阳性视神经炎患者临床特征比较及预后因素分析 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 54 (9): 889-897. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201026-00809.
- Kong XY, Wang JW, Jing J. Comparison of clinical features and prognostic factors of 106 optic neuritis patients with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G antibody positive and anti-aquaporin 4 immunoglobulin G antibody positive [J]. Chin J Neurol, 2022, 54 (9): 889-897. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201026-00809.
- [20] Narongkhananukul C, Padungkiatsagul T, Jindahra P, et al. MOG-IgG- versus AQP-4-IgG-positive optic neuritis in Thailand: Clinical characteristics and long-term visual outcomes comparison [J]. Clin Ophthalmol, 2020, 11 (14): 4079-4088. DOI: 10.2147/OPHT.S288224.
- [21] 李慧, 黄晓曦, 李立恒, 等. 12 例更为晚发型视神经脊髓炎谱系疾病患者临床特点分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37

- (3);213-218. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2020.0306.
- Li H, Huang XX, Li LH, et al. Patients with very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: clinical analysis of 12 cases [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2020, 37(3):213-218. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2020.0306.
- [22] 刘平, 何静杰, 刘丽旭, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点及康复疗效分析 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(24):185-188.
- Liu P, He JJ, Liu LX, et al. Clinical characteristics and rehabilitation effect of neuromyelitis spectrum diseases [J]. *China Medical Herald*, 2019, 16(24):185-188.
- [23] Nakamura Y, Liu Z, Fukumoto S, et al. Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1):92-99. DOI:10.1111/ene.14038.
- [24] 李琴英, 王蓓, 李亚楠, 等. 视神经脊髓炎谱系病患者痛性强直痉挛与脊髓损伤之间的关系探讨 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(4):344-347. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.013.
- Li QY, Wang B, Li YN, et al. Painful tonic spasm and spinal cord injury in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2020, 42(4):344-347. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.013.
- [25] 程少强, 康永刚, 冯飞絮, 等. 疏唯嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗视神经脊髓炎谱系疾病缓解期患者的临床疗效及安全性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(11):102-105. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.203.
- Cheng SQ, Kang YG, Feng FX, et al. Clinical Efficacy and Safety of Azathioprine Combined with Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders at Remission Stage [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29(11):102-105. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.203.
- (收稿日期:2022-05-10)

(上接 808 页)

- [17] Yu N, Zhang S, Lu J, et al. Serum amyloid A, an acute phase protein, stimulates proliferative and proinflammatory responses of keratinocytes [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(3):e12320. DOI:10.1111/cpr.12320.
- [18] 韩红满, 秦伟, 左立辉, 等. 可溶性 HLA-G 和 Toll 样受体 2、Rta 基因在传染性单核细胞增多症中的表达及相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9):913-916. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.012.
- Han HM, Qin W, Zuo LH, et al. Expression and correlation analysis of soluble HLA-G, Toll like receptor 2 and Rta gene in infectious mononucleosis [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(9):913-916. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.012.
- [19] 刘文田, 唐芳华, 刘玉花, 等. 血清 TNF- α , SAA, ADA 对儿童 EBV 相关传染性单核细胞增多症的诊断价值研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(4):470-473. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2021.04.021.
- [20] 陆丹, 郝英婵. 异型淋巴细胞、VCS 和 SAA 检测在传染性单核细胞增多症并发肝功能损害中的早期诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(8):967-970. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.018.
- [21] 姜涛, 李黎平, 易思思, 等. 穿孔素和颗粒酶 B 在儿童传染性单核细胞增多症肝损伤中的表达及意义 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9):1956-1959. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.025.
- [22] 廖亦男, 于四景, 肖耿吉. 转移因子口服液联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症的临床效果及对患儿外周血滤泡调节性 T 细胞表达的影响 [J]. *中国医药*, 2020, 15(11):1786-1789. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.11.031.
- Liao YN, Yu SJ, Xiao GJ. Clinical effect of transfer factor oral liquid combined with ganciclovir on children with infectious mononucleosis and its effect on the expression of peripheral blood follicular regulatory T cells [J]. *China Medicine*, 2020, 15(11):1786-1789. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.11.031.
- [23] 陈勇, 王湘君, 王俊杰, 等. 重组人干扰素 α 1b 辅助治疗对传染性单核细胞增多症患者免疫功能及炎症因子的影响 [J]. *海南医学*, 2021, 32(18):2382-2384. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.18.019.
- [24] 祁正红, 陈雪夏, 林先耀, 等. 传染性单核细胞增多症患者外周血淋巴细胞亚群、细胞因子、TLRs 的表达变化及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12):51-56. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.009.
- [25] 徐晓梅, 高健, 陈必全. 热毒宁联合阿糖腺苷治疗传染性单核细胞增多症患儿的临床效果及对 T 淋巴细胞亚群和炎症因子水平的影响 [J]. *中国医药*, 2021, 16(12):1874-1877. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.026.
- Xu XM, Gao J, Chen BQ. Clinical effect of Reduning combined with vidarabine on infectious mononucleosis and its effect on T lymphocyte subsets and inflammatory factor levels [J]. *China Medicine*, 2021, 16(12):1874-1877. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.026.
- [26] 沈伟, 韦永琼, 廖志勇, 等. 血清 ADA、CD4/CD8 及 RL 在 EBV-IM 中的诊断价值 [J]. *四川医学*, 2020, 41(12):1231-1233. DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.12.004.
- [27] 张辉, 李虹媛, 张建国. 匹多莫德联合重组人干扰素 α 1b 及更昔洛韦治疗 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症患儿的效果 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(3):99-102.
- Zhang H, Li HY, Zhang JM. Effect of Pidotimod combined with recombinant human interferon α 1b and Ganciclovir in the treatment of children with EB virus associated infectious mononucleosis [J]. *China Medical Herald*, 2022, 19(3):99-102.
- [28] 黄璐. EBV-DNA 载量在传染性单核细胞增多症患者中的变化情况及其诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(24):3574-3577. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.006.
- [29] Naughton P, Healy M, Enright F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. *Brit J Biomed Sci*, 2021, 78(3):107-116. DOI:10.1080/09674845.2021.1903683.
- [30] 戴莎莎, 周凯. 重组人干扰素 α 1b 辅助治疗传染性单核细胞增多症疗效的前瞻性随机对照研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(9):953-957. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2002204.
- (收稿日期:2022-04-08)