

·综述·

MOG 和 AQP4 抗体相关脱髓鞘疾病的研究进展

程畅, 王伟, 徐沙贝

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科
武汉 430030
基金项目
国家重点研发计划
(No. 81070962)
收稿日期
2022-11-26
通讯作者
徐沙贝
xushabei@126.com

摘要 早期研究发现,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)多存在于水通道蛋白4抗体(AQP4-IgG)阴性的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者中。随着研究的深入,与MOG抗体相关疾病的临床和影像学特点被发现与AQP4-IgG阳性的NMOSD有所重叠,又不尽相同。因此,本文总结目前国内外已发表的MOG-IgG阳性疾病和AQP4-IgG阳性NMOSD患者的研究,比较两者病理生理学、临床和影像学表现及预后特征,旨在提高对MOG和AQP4抗体阳性患者的鉴别。

关键词 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体;水通道蛋白4抗体

中图分类号 R741;R741.02;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220784

本文引用格式:程畅, 王伟, 徐沙贝. MOG 和 AQP4 抗体相关脱髓鞘疾病的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(2): 96-99.

Research Progress in Demyelinating Diseases Associated with MOG and AQP4 Antibodies
CHENG Chang, WANG Wei, XU Sha-bei. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Early studies have found that myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-IgG) is mostly present in optic neuromyelitis spectrum disease (NMOSD) patients with aquaporin 4 antibody (AQP4-IgG) negative. With further study, the clinical and imaging features of MOG-antibody related diseases have been found to overlap with AQP4-IgG positive NMOSD, but not the same. This paper summarized the studies on patients with MoG-IgG positive diseases and AQP4- IgG positive NMOSD, and compared the pathophysiology, clinical and imaging manifestations and prognostic characteristics of the two, in order to improve the identification of patients with MOG and AQP4 antibody positive.

Keywords myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody; aquaporins-4 antibody

中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病(inflammatory demyelinating diseases, IDD)是一种特发于脑(包括视神经)和(或)脊髓的自身免疫性疾病,病理表现以髓鞘脱失及炎性细胞浸润为主要特征。临床较常见的包括视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)等。临床表现呈高度异质性,且具有复发倾向,每次发作常会遗留神经系统症状与体征,最终导致不同程度神经功能障碍^[1]。随着基础和临床研究的不断进展,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-IgG)疾病逐渐出现在人们的视野中。起初,MOG-IgG被认为多存在于水通道蛋白4(aquaporins4, AQP4)-IgG阴性的NMOSD患者中。随着研究的不断深入,与MOG-IgG相关的疾病现在被认为超出了NMOSD表型,其在临床表现、治疗效果及预后等诸多方面均与MS及AQP4抗体阳性的NMOSD患者有所不同,该类疾病被称为MOG-IGG相关疾病(MOG-IgG associated disorders, MOGAD)。本文回顾近年来与MOG和AQP4抗体相关脱髓鞘疾病的研究成果,总结两者在病理生理学、临床表现、影像学特征及治疗和预后等方面的异同,旨在为临床的

早期诊断与治疗及预后评估提供线索。

1 概述

1.1 MOG-IgG

MOG属于免疫球蛋白超家族成员,仅表达于中枢神经系统(central nervous system, CNS)髓鞘最外层和少突胶质细胞足突上,约占总髓鞘蛋白的0.05%。MOG-IgG可分为致病性抗体和非致病性抗体,早期以大肠杆菌合成的线性MOG抗原表位为基础,利用免疫印迹方法或酶联免疫吸附法测定出的MOG-IgG是非致病性的,其在MS等脱髓鞘性CNS疾病和健康对照组中均能以相似的频率检测到^[2]。随后的动物研究表明仅能结合具有立体MOG抗原表位的MOG-IgG才具有致病性。基于细胞的测定(cell-based assays, CBA)将编码人全长MOG抗原的RNA转染进工程细胞后,该细胞膜表面表达出具有正确空间构象和糖基化的MOG抗原,随后再使用细胞免疫荧光方法检测患者体内是否存在能与该立体表位结合的MOG-IgG,此方法常用于检测致病性MOG-IgG^[3]。关于MOG-IgG的产生以及致病机制,有研究表明,仅表达于CNS的MOG抗原在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性增加时进入外周被免疫系统识别后产生MOG-IgG,外周生成的MOG-IgG进入CNS通过抗

体和补体介导的细胞毒作用导致少突胶质细胞损伤,同时CD4⁺T细胞进入CNS进一步分化为Th1、Th2、Th17等细胞,通过分泌各种细胞因子造成CNS损伤^[4]。

1.2 AQP4-IgG

AQP4是水通道蛋白家族的一员,主要表达于CNS星形胶质细胞的足突上。在CNS中,AQP主要在视神经、脊髓、室管膜周围、脑干、下丘脑、延髓极后区和视上核等组织表达。AQP4-IgG是IgG1类抗体,与星形胶质细胞足突表面的AQP4抗原的胞外段构象表位结合后通过抗体和补体依赖的细胞毒性作用导致星形胶质细胞损伤诱发一系列炎症反应,从而继发少突胶质细胞损害和脱髓鞘^[5]。研究表明星形胶质细胞的损伤可能会引起胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的释放,在AQP4-IgG阳性患者的急性期脑脊液中的GFAP抗体滴度显著增高,并且抗体水平与临床症状和脊髓损害的严重程度呈正相关^[6]。关于AQP4-IgG的合成是鞘内的还是外源性的以及是通过何种途径和机制进入CNS的,目前尚无明确定论。有研究表明在疾病急性期,B细胞首先在CNS外被激活并合成AQP4-IgG,AQP4-IgG通过通透性增强的BBB区域进入CNS,同时B细胞在外周和CNS之间发生动态交换,使血液和脑脊液中存在与抗体相关的B细胞和浆细胞^[7]。研究表明,AQP4-IgG是NMOSD较特异性的标志物,AQP4-IgG的发现使得NMOSD在发病机制、诊断及治疗上取得了较为显著的进步。

2 临床表现

AQP4-IgG阳性患者好发于女性,中位发病年龄为40岁,发病前可有前驱感染或疫苗接种史,病程长、复发率高,且易合并其他自身免疫性疾病,如:干燥综合征、系统性红斑狼疮、甲状腺疾病等。最常见的临床表现为视神经炎和脊髓炎。AQP4-IgG阳性的视神经炎主要表现为单眼或双眼视力下降,可出现眼球疼痛、复视、视野缺损,与抗体阴性的视神经炎患者相比,往往损伤重、复发率高^[8]。AQP4-IgG引起的脊髓炎多为长节段横贯性脊髓炎(long extensive transverse myelitis, LETM),常表现为单侧或双侧肢体无力、麻木、大小便障碍,还可出现一些特殊症状如:强直性痉挛、神经性疼痛、束带感和皮肤游走性瘙痒。其中疼痛性强直性痉挛比MOGAD相关性脊髓炎更常见,这可能是由于横贯性脊髓炎的发病率较高,伴有严重的脱髓鞘和组织坏死。此外,AQP4-IgG阳性患者较MOGAD患者更易出现以顽固性呃逆、恶心呕吐为主要临床表现的极后区综合征(are postrema syndrome, APS)^[9],约7.1%~10.3%的AQP4-IgG阳性患者以APS为首发症状。已有研究表明约3.2%的AQP4-IgG阳性的NMOSD患者可与副肿瘤相关联,并且可能与脱髓鞘的发病机制相关,较常见的为肺腺癌和乳腺癌^[10]。

与AQP4-IgG阳性患者相比,MOGAD发病年龄较轻(中位发病年龄为30岁),男女发病比例相仿,对激素治疗敏感,且整体预后较好^[11]。MOGAD不同年龄组的临床特征存在与年龄相关的变化,在儿童中易出现ADEM,其次是视神经炎。而在成人中则易出现视神经炎,其次是脊髓炎。MOGAD引起的视神

经炎以双侧更为常见,临床上约半数患者在起病时出现了双眼视力的严重减退,可伴眼痛,此类患者大多数能在眼底检查时发现视盘水肿,严重时可伴有视乳头周围出血,这在AQP4阳性患者中较少见。有研究表明,高达50%的患者在视力减退前几天可出现新发的眶周和额颞部头痛^[12]。尽管MOGAD患者的视神经炎具有损伤重、频繁复发的特点,但经适当的治疗后,其视力恢复仍较AQP4-IgG阳性患者好^[13]。MOGAD脊髓炎可为LETM,也可见短节段脊髓炎,其出现LETM的比例约为60%,较AQP4-IgG阳性脊髓炎中85%LETM的比例低^[14]。与AQP4-Ab相关的脊髓炎相比,MOG-Ab相关的脊髓炎表现为在首次发作或整个病程中出现脊髓炎的频率较低、男性更多见、发病年龄较轻、更常见出现前驱感染症状、痛性痉挛少见、较易累及脊髓圆锥而出现尿便障碍及性功能障碍,并且整体预后较好^[15]。此外,约20.7%的MOGAD患者可出现脑炎,部分可伴有脑膜炎,此类患者常可出现颅内压增高、脑脊液细胞数和蛋白升高。约30%的MOGAD患者可出现脑干脑炎,但极少单独累及脑干,常可伴有视神经炎或脊髓炎。目前,已有关于在周围神经病变^[16]、畸胎瘤^[17]、肺癌^[18]、COVID-19^[19]等患者中发现MOG-IgG阳性的相关报道。此外,MOGAD患者很少伴有自身免疫性疾病,但合并其他自身抗体更为常见,近年来在一些MOGAD患者中发现NMDA抗体阳性的报道越来越多^[20],而MOG和AQP4双阳性的情况极为少见^[21]。

3 影像学表现

AQP4-IgG阳性患者典型的头部病灶多位于AQP4高表达区域,如脑室旁、导水管旁、下丘脑、延髓极后区等。与MS垂直于侧脑室旁的病灶特点不同,AQP4-IgG阳性脑室旁病灶多呈线性排列,大脑半球处病灶多沿白质纤维束分布,边缘相对较模糊。脊髓病灶好发于颈胸髓,且病灶多位于脊髓中央,多不局限于灰质,病变范围常大于3个椎体节段,出现脊髓萎缩坏死的可能性较大^[22]。但长节段的脊髓病灶在治疗后可出现明显好转。近年来研究发现,脊髓的亮斑状损害(bright spotty lesions, BSL)为AQP4-IgG阳性患者较独特的影像学标志物,其特征是MRI扫描时轴位上T₂斑点状高信号,但不伴有T₁同等程度的低信号^[23]。视神经病灶多累及双侧、较长节段的视神经,病变部位多见于视觉传导通路的后部,即视交叉、视束和颅内段。而多发性硬化-视神经炎更常累及单侧、较短节段的视神经,病变部位多位于前视觉传导通路。

MOGAD患者的头部病灶更大,分布更分散,可出现在大脑的任何部位,以两侧脑室旁白质区病灶多见,其中皮质、丘脑以及海马病灶相对较为特异。MOGAD脊髓病变更易出现相对较短节段的、两个以上的非连续病灶。病灶易累及脊髓圆锥,病变多局限于灰质,在T₂相的轴位上呈现“H”征,矢状位上为沿脊髓腹侧的线样高信号。总的来说,脊髓下段病变、短节段病变、圆锥受累和“H”征是MOGAD脊髓炎较为代表性的影像学特征。MOGAD MRI病变的一个重要特征是约50%~80%的病例急性发作后病灶可完全消退,这在AQP4-IgG阳性患者和MS患者中

均较少见^[24]。MOGAD视神经损害以前部为主,常位于球后及眶内段,很少累及视交叉。MRI平扫可见视神经增粗、肿胀和迂曲,增强可见视神经鞘和周围软组织强化,是MOGAD视神经炎较为特异性的影像学改变^[25]。

4 治疗与预后

关于2组疾病的治疗,可分为急性期和缓解期治疗。由于目前缺乏来自MOGAD的大规模随机对照试验,现有的治疗建议大多是基于回顾性研究和其他自身免疫性疾病的经验。2组疾病的急性期治疗相似,首选为大剂量激素冲击,对激素治疗效果不理想的患者可选择静脉注射丙种球蛋白或血浆置换。研究表明尽早启动激素治疗更有助于神经功能恢复^[26]。对于AQP4抗体阳性的患者均需要接受缓解期治疗;而对于MOGAD患者,由于约半数患者呈单相病程,且临床症状恢复较好,因此对于首次发作的MOGAD患者是否需要维持长期免疫治疗有待更进一步评估。而对于已经出现复发的MOGAD患者需行缓解期预防复发的治疗。常用的缓解期治疗药物包括小剂量激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、利妥昔单抗和氨甲蝶呤等。对于MOGAD患者目前较为推荐的是小剂量激素联合其他免疫抑制剂,建议10~15 mg/d的泼尼松维持治疗至少6个月^[27]。尽管利妥昔单抗在预防AQP4-IgG阳性NMOSD复发方面具有很高的效用,但在MOGAD患者中的疗效似乎不如AQP4-IgG阳性患者。一项关于利妥昔单抗治疗2种疾病的对比研究发现,相较于AQP4-IgG阳性组,MOGAD组复发率高(37.5% vs. 24%)、中位复发时间短(2.6个月 vs. 7个月)^[28]。目前国际上已有3种单克隆抗体药物被美国FDA或欧盟批准用于NMOSD的治疗,分别是补体蛋白C5抑制剂--依库珠单抗(eculizumab),白细胞介素-6受体阻断剂--萨特利珠单抗(satralizumab)和CD19 B细胞耗竭剂--伊纳利珠单抗(inebilizumab,MEDI-551)。其中萨特利珠单抗在2021年4月30日被中国国家药品监督管理局正式批准用于治疗12岁以上的AQP4-IgG阳性的NMOSD患者,该药可显著延缓疾病的复发时间^[29]。由于缺乏大样本的临床研究数据,目前尚无明确结论表明单克隆抗体在MOGAD中的疗效。来自小样本的病例系列报告表明托珠单抗(白细胞介素-6阻断剂)可能对其他免疫抑制治疗无效的MOGAD患者有效^[30]。

总体而言,MOGAD的预后要好于AQP4-IgG阳性患者。大约40%~50%的MOGAD患者出现单相病程,50%~60%的病例治疗后出现复发,其中复发病状以视神经炎最为常见^[31]。还有研究发现MOGAD具有激素依赖性,相当部分患者疾病复发发生在激素减量的过程中,通常发生在激素用量<10 mg/d或停用后2个月内,并且还与激素治疗周期密切相关,当激素使用时间<3个月时,患者复发的概率明显增加^[32]。早期研究表明,MOGAD患者疾病复发期的MOG-IgG滴度高于缓解期,高的MOG-IgG滴度可以预测进一步的临床事件^[33]。但更近期的数据表明,患者可能多年保持血清阳性而不复发,甚至抗体转为阴性的患者仍然可以复发^[34]。此外,与儿童相比,成人复发的风险更高,功能恢复更差^[34,35]。关于抗体滴度与复发缓解情况以及疾

病长期预后间的关系,未来仍需要大规模的前瞻性临床研究。

越来越多的研究表明AQP4-IgG阳性患者的预后与发病年龄密切相关。一项华中地区相对早发型及晚发型NMOSD的临床特点及预后特征的研究表明^[36],相对晚发型(>40岁)患者比相对早发型患者出现更严重的残疾,随着发病年龄的增加,不可独立行走的风险(EDSS评分为6.0)增加,且发病年龄每增加10年,此风险增加65%。虽然晚发型患者的疾病严重程度更高,但晚发型患者相较于早发型患者的复发风险降低。关于AQP4-NMOSD生物学标志物与预后的相关性,有研究表明同型半胱氨酸、结缔组织疾病合并症、脑脊液24 h IgG合成率、血清IgG浓度与复发相关^[37]。血清神经丝轻链蛋白(neurofilament light, NFL)与疾病预后间的关系目前尚无明确定论,有研究表明血清NFL水平与发病时的EDSS评分呈正相关^[38],而也有研究认为NFL与疾病严重程度和复发无相关性,该研究认为较高的血清GFAP水平与较差的临床残疾评分相关,且基线时血清GFAP>90 pg/mL的AQP4-IgG NMOSD患者未来复发的时间比GFAP≤90 pg/mL的患者短^[39]。一项关于中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophils to lymphocytes ratio, NLR)与疾病预后的研究发现,NLR与发病时及随访时EDSS评分呈正相关^[40],但另一项研究表明NLR在发作时和随访时均较高,与疾病复发和严重程度之间无明显关联^[41]。在评价预后方面,目前尚无可靠证据表明AQP4-IgG滴度与疾病严重程度和复发相关。2017年一项国际多中心的大样本回顾性研究发现,AQP4-IgG不同滴度组在疾病病程、年平均复发率和平均残疾程度方面无明显统计学差异。更近期的研究表明AQP4-IgG血清状态的转化与疾病复发无显著相关,但AQP4-IgG(+)患者在转化为阴性后再次转为阳性的再阳性变化与疾病复发显著相关^[42]。AQP4-NMOSD免疫抑制剂治疗的持续时间与复发风险的降低密切相关,接受免疫抑制剂药物治疗后的患者5年内复发率明显降低,从5年后开始出现轻度反弹,且停用后的复发率可达77.5%^[43]。

5 结语

综上所述,MOG-IgG阳性患者与AQP4-IgG阳性患者在病理生理学、临床特征、影像学表现以及治疗和预后上均存在一定差异。正确认识上述特征对疾病的管理和预防工作非常重要。未来还需要更多的前瞻性研究进一步探索两者之间的异同。

参考文献

[1] 张洋洋, 黄丽琴, 张倩, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病一般临床特征和神经系统外表现研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 141-145.
[2] Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis[J]. The New England Journal of Medicine, 2007, 356: 371-378.
[3] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. [MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing][J]. Nervenarzt, 2018, 89: 1388-1399.
[4] Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139: 875-892.

- [5] Huang TL, Wang JK, Chang PY, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: From Basic Research to Clinical Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23.
- [6] Kim H, Lee EJ, Lim YM, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein in Blood as a Disease Biomarker of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 865730.
- [7] 贾琳琳, 蒋玮妹, 张梦歌, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病发病机制的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26: 132-138.
- [8] Gupta S, Rehani V, Dhull P, et al. A Comparative Analysis of Clinical and Imaging Features of Aquaporin 4 (AQP4) Antibody Positive, Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Positive and Double Seronegative Subtypes of Neuro Myelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25: 239-245.
- [9] Zhou C, Liao L, Sun R, et al. Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177: 400-406.
- [10] Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies[J]. *Mult Scler*, 2018, 24: 1753-1759.
- [11] Sharma J, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG associated disorder: A comprehensive neuro-ophthalmic review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 49: 186-202.
- [12] Asseger S, Hamblin J, Messina S, et al. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 40: 101965.
- [13] Li Y, Liu X, Wang J, et al. Clinical Features and Imaging Findings of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-IgG-Associated Disorder (MOGAD)[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 850743.
- [14] Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 885218.
- [15] ZhangBao J, Huang W, Zhou L, et al. Myelitis in inflammatory disorders associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and aquaporin-4 antibody: A comparative study in Chinese Han patients[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 1308-1315.
- [16] Rinaldi S, Davies A, Fehmi J, et al. Overlapping central and peripheral nervous system syndromes in MOG antibody-associated disorders[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8: e924.
- [17] Zhang XY, An DM, Liu L. MOG antibody disease with ovarian teratoma: A case report and review of the literature[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 367: 577858.
- [18] Li K, Zhan Y, Shen X. Multiple intracranial lesions with lung adenocarcinoma: A rare case of MOG-IgG-associated encephalomyelitis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102064.
- [19] Lambe J, McGinley MP, Moss BP, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders (MOGAD) following SARS-CoV-2 infection: A case series[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 370: 577933.
- [20] Fujimori J, Takahashi T, Kaneko K, et al. Anti-NMDAR encephalitis may develop concurrently with anti-MOG antibody-associated bilateral medial frontal cerebral cortical encephalitis and relapse with elevated CSF IL-6 and CXCL13[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 47: 102611.
- [21] Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 257-259.
- [22] Salama S, Khan M, Shanechi A, et al. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD[J]. *Mult Scler*, 2020, 26: 1854-1865.
- [23] Salama S, Levy M. Bright spotty lesions as an imaging marker for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2022, 28: 1663-1666.
- [24] Sechi E, Krecke KN, Messina SA, et al. Comparison of MRI Lesion Evolution in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders[J]. *Neurology*, 2021, 97: e1097-e1109.
- [25] Shor N, Deschamps R, Cobo Calvo A, et al. MRI characteristics of MOG-Ab associated disease in adults: An update[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177: 39-50.
- [26] Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis[J]? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6: e572.
- [27] 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27: 86-95.
- [28] Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87: 256-266.
- [29] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28: 423-436.
- [30] Elsbernd PM, Hoffman WR, Carter JL, et al. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): A case-series and review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 48: 102696.
- [31] Xu J, Liu L, Xiong J, et al. The Clinical, Radiologic, and Prognostic Differences Between Pediatric and Adult Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Encephalomyelitis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 679430.
- [32] Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33: 47-54.
- [33] Hennes E-M, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome[J]. *Neurology*, 2017, 89: 900-908.
- [34] Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 82-93.
- [35] Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollet F, et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89: 30-41.
- [36] Yu J, Yan S, Niu P, et al. Relatively Early and Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Central China: Clinical Characteristics and Prognostic Features[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 859276.
- [37] Li Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Analysis of Predictive Risk Factors in Aquaporin-4-IgG Positive Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 731835.
- [38] Wang J, Cui C, Lu Y, et al. Therapeutic Response and Possible Biomarkers in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Prospective Observational Study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720907.
- [39] Schindler P, Grittner U, Oechtering J, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 105.
- [40] Tong Y, Wang L, Liu K, et al. Serum Immunoglobulin G Level and Neutrophils to Lymphocytes Ratio Associated with the Prognosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2021, 18: 227-236.
- [41] Carnero Contentti E, Delgado-García G, Criniti J, et al. An Abnormally High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Not an Independent Outcome Predictor in AQP4-IgG-Positive NMOSD[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628024.
- [42] Zhang X, Liu X, Yu H, et al. Longitudinal evaluation of clinical characteristics of Chinese neuromyelitis optica spectrum disorder patients with different AQP4-IgG serostatus[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 62: 103786.
- [43] Li R, Li C, Huang Q, et al. Immunosuppressant and neuromyelitis optica spectrum disorder: optimal treatment duration and risk of discontinuation[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29: 2792-2800.

(本文编辑:唐颖馨)