

视神经脊髓炎谱系疾病与新型生物标志物

高小珊¹, 谷有全², 雒扬², 姚利和², 张逸轩¹

摘要 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一类中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病,复发率、致残率高,预后相对较差。研究表明,NMOSD的新型标志物可预测疾病的严重程度、临床发作以及监测治疗效果等。本文对最新研究报道的NMOSD新型标志物相关文献进行综述,以期将来可通过临床检测相关特异标志物,实现NMOSD的早期诊断、早期治疗。改善NMOSD患者的预后、减少伤残、预防复发。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;新型生物标志物;诊断;疾病监测

中图分类号 R741;R741.02;R744.52 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220880

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Novel Biomarkers GAO Xiao-shan¹, GU You-quan², LUO Yang², YAO Li-he², ZHANG Yi-xuan¹. 1. The First School of Clinical Medical of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a kind of inflammatory demyelinating disease of central nervous system. It has high recurrence rate, high disability rate and poor prognosis. Studies have shown that the novel markers of NMOSD help to predict the severity and clinical onset of the disease and monitor the the rapeutic effect. In this review, literature on novel markers of NMOSD reported in recent studies was reviewed. Clinical detection of specific markers may help to diagnose and treat NMOSD earlier and improve the prognosis of patients with NMOSD.

Keywords neuromyelitis optica spectrum disorders; novel biomarkers; diagnosis; surveillance of disease

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一类以视神经炎和长节段横贯性脊髓炎为主要表现的中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病^[1]。疾病反复发作,可致半数患者5年内失明或5年后不能独立行走^[2],病情反复是患者神经功能损伤的主要驱动因素^[3]。因此,寻找可早期监测的相关特异性生物标志物具有重要的临床意义。依据体内致病性抗体的类型,NMOSD可分为血清水通道蛋白4(autoantibodies against aquaporin 4 AQP4)抗体阳性的NMOSD和AQP4抗体阴性的NMOSD,在AQP4抗体阴性的NMOSD类型中又进一步细分为髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体阳性的NMOSD和AQP4/MOG抗体双阴性的NMOSD亚型^[4]。研究表明,血清胶原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经丝轻链(neurofilament light, NfL)、S100B等血清标志物在NMOSD的疾病诊断、严重程度、复发风险的预测及疗效评价等方面具有巨大潜在应用价值,且研究发现通过检测各标志物表达水平的差异可精准诊断及区分不同类型的NMOSD。但是这些新型血清标志物在临床尚未应用。故本文对NMOSD中具有监测价值的相关新型标志物的最新研究进行综述,为NMOSD患者诊断、疾病监测及预后评估等各方面提供理论依据及文献支持。

1 血清GFAP与NMOSD

1.1 血清GFAP与NMOSD相关概述

NMOSD是一类由自身免疫介导的星形胶质细胞疾病。星形胶质细胞在中枢神经系统中维持髓鞘的致密性和完整性,其损伤为NMOSD的主要病理改变^[4,5]。GFAP是星形胶质细胞的主要中间丝蛋白,具有维持星形胶质细胞完整性的作用^[6]。神经系统损伤可使星形胶质细胞激活,继而发生细胞结构解体、形态改变,使得GFAP从解体的星形胶质细胞中释放,脑脊液中GFAP水平升高,可经通透性增高的血脑屏障渗透入血^[6,7]。Hyun等^[8]研究发现,NMOSD患者脑脊液和血清GFAP水平均明显升高,且二者具有很强的相关性。Watanabe等^[9]进一步研究表明,NMOSD患者脑脊液GFAP浓度显著高于血清GFAP浓度,并提出当脑脊液GFAP浓度增加10%,血清GFAP增加8.1%。也有研究表明,NMOSD缓解期的血清GFAP水平低于复发期,但仍显著高于健康对照组,推测NMOSD患者可能有持续的星形胶质细胞的损伤^[9,10]。此外,在Aktas等^[11]的一项临床实验中发现,部分未出现临床症状但颅脑核磁显示出现新病灶的NMOSD患者的血清GFAP浓度升高,这进一步证实了NMOSD患者体内存在持续的星形胶质细胞的损伤及血脑屏障的破坏,促使脑脊液及血清GFAP浓度升高。

1.2 血清GFAP与NMOSD的诊断及鉴别诊断

血清GFAP水平在NMOSD的诊断及鉴别诊断中具有重要价值。有文献报道,血清GFAP可作为疾病分期的一个可靠指标。Hyun等^[8]的研究显示,

作者单位

1. 兰州大学第一临床医学院
兰州 730000
2. 兰州大学第一医院神经内科
兰州 730000

基金项目

- 国家自然科学基金(No. 81960293);
甘肃省自然科学基金重点项目(No. 20JR5RA3);
甘肃省科技厅自然科学基金项目(No. 20JR10RA671);
甘肃省科技计划项目(No. 22JR5RA941);
中央高校基本科研业务费(No. lzujbky-2020-sp26);
甘肃省高等学校创新能力提升项目(No. 2019B-003);
兰州市新冠肺炎专项基金(No. 2020-XG-47)

收稿日期

2022-11-21

通讯作者

谷有全
2518412810@qq.com

所有临床发作的NMOSD患者血清GFAP水平显著升高,95%的患者在临床发作后3个月内降至临界值以下。Kim等^[12]的一项实验也得到相似结论并表示与其他标志物相比,血清GFAP可显示出更大的受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积来区分发作期和缓解期,敏感度为94.7%,特异度为74.6%。此外,血清GFAP还可区分不同亚型NMOSD患者。Schindler等^[13]研究发现,AQP4阳性的NMOSD较MOG阳性的NMOSD患者血清GFAP水平显著升高。刘波等^[14]则进一步指出,GFAP水平还与NMOSD患者的首发症状相关,GFAP高的患者较少以视神经脊髓炎和其他脑干综合征为首发症状。

虽然已经明确,NMOSD以星形胶质细胞损伤为主要病理特点,导致GFAP升高,而多发性硬化以神经轴突损伤为主要特征,引起血清NfL增加,但是临床上NMOSD与多发性硬化的鉴别仍较为困难。有研究表明,NMOSD患者的血清GFAP水平明显高于多发性硬化患者,血清GFAP/NfL比值可作为复发期NMOSD和多发性硬化患者的鉴别,但无法区分处于缓解期的两者鉴别,并表示在复发期NMOSD患者中GFAP/NfL比值增加^[9]。Chang等^[15]进一步研究发现,APQ4抗体阳性的NMOSD患者血清GFAP/NfL比值最高,多发性硬化患者血清GFAP/NfL比值处于另一个极端,MOG抗体阳性的NMOSD患者血清GFAP/NfL比值介于两者之间。由此可见,血清GFAP/NfL比值有助于复发期NMOSD和多发性硬化的鉴别,是NMOSD极有潜力的血清标志物。

1.3 血清GFAP与NMOSD的临床发作

多项研究表明,血清GFAP水平可作为识别和监测NMOSD临床发作的可靠指标。血清GFAP水平升高预示着临床复发。在一项随机双盲实验中,Cree等^[16]表明在NMOSD患者临床发作前1周血清GFAP水平较前显著升高。Zhang等^[17]也证实,血清GFAP水平在急性复发期显著升高,且血清GFAP高水平组较低水平组1年内的复发率明显升高。与其他标志物相比,GFAP可明显区分复发期与缓解期,是预测临床发作的一个可靠指标。另有研究显示,缓解期血清GFAP水平处于临界值以下且在随访1年内未复发^[18],进一步说明血清GFAP水平的升高可预测临床发作。

有文献报道,血清GFAP还与NMOSD的临床发作风险相关。Schindler等^[13]在一项前瞻性队列研究中,以血清GFAP浓度90 pg/mL作为临界值将AQP4抗体阳性的NMOSD患者分为2组,在血清GFAP水平>90 pg/mL的患者中,首次发作时间相较于另一组患者显著缩短,表明较高的血清GFAP浓度与短时间内临床发作相关;当调整临界值为110 pg/mL时,仍得到类似结果。一项随机对照临床试验也表明,血清GFAP浓度>170 pg/mL的患者与低于此界值的患者相比,NMOSD的发作风险增加了3倍,且血清GFAP浓度与发作风险呈显著线性相关^[11]。推测血清GFAP浓度升高与NMOSD的临床发作相关可能是由于星形胶质细胞持续受损以及炎症反应累积到一定临界值。

1.4 血清GFAP与NMOSD的严重程度及疗效评价

NMOSD可因严重的视力障碍、脊髓损伤而致盲、致残,预

后差。文献报道,血清GFAP水平可反映NMOSD的严重程度及治疗效应。Lee等^[19]探究了NMOSD患者血清GFAP水平与拓展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分的关系,发现NMOSD患者较对照组血清GFAP水平明显升高且与EDSS评分呈显著正相关,表明血清GFAP水平是衡量疾病严重程度的潜在生物学标志物。血清GFAP反映疾病严重程度与不同NMOSD抗体亚型相关,Schindler等^[13]的临床研究发现,AQP4抗体阳性NMOSD患者血清GFAP水平与EDSS评分呈正相关,而在MOG抗体阳性NMOSD患者中未发现存在相关性。有学者提出在NMOSD患者中,血清GFAP水平反映疾病严重程度还因患者年龄的不同而显著不同。因此, Lee等^[19]在一项前瞻性研究中,依据年龄分组时发现,血清GFAP与EDSS之间的相关性在年轻组明显强于年长组。由此,我们根据GFAP来评估NMOSD患者炎症程度时需考虑抗体类型及年龄因素。

血清GFAP水平可监测NMOSD患者的治疗效果,以便及时调整更有利于患者的治疗方案。Aktas等^[11]的一项对照实验中,临床发作的NMOSD患者经CD19介导的B细胞耗竭剂inebilizumab治疗后血清GFAP水平在4周后开始下降并趋于稳定,在随访期未观察到临床发作;服用安慰剂的患者血清GFAP水平较前升高,且在1周内发作风险增加。Zhang等^[17]的研究也表明,血清GFAP水平可反应NMOSD的治疗效果。与激素相比,靶向药物治疗后血清GFAP水平显著降低,但并未降至健康患者的水平,推测可能与NMOSD患者存在星形胶质细胞持续损伤有关。因此,血清GFAP水平是监测NMOSD治疗反应的可行性生物指标。

2 血清NfL与NMOSD

血清NfL在NMOSD的诊断、严重程度评估、治疗效应的监测中起一定的作用。Wei等^[20]通过临床试验表明,AQP4抗体阳性的NMOSD患者在首次发病急性期,脑脊液NfL水平显著高于AQP4抗体阴性的NMOSD患者和非炎症性脑病患者。Wang等^[21]的一项前瞻性研究发现,与健康对照组相比,血清NfL水平在NMOSD患者中明显升高,且与EDSS评分呈正相关,提示血清NfL水平在疾病诊断及严重程度评估中具有一定价值。Dinoto等^[22]通过总结分析进一步得出,血清NfL水平在急性发作后随时间降低,在缓解期水平与对照组相似,在多次复发的NMOSD患者中,血清NfL水平仅在首次复发期间增加,而后保持稳定,支持血清NfL在首次发作NMOSD患者中预测长期残疾的作用。此外,Liu等^[23]的一项队列研究显示,NMOSD患者经治疗后血清NfL水平明显低于未治疗的NMOSD患者,提示血清NfL水平是监测NMOSD治疗效果的一个潜在血清学生物标志物。

3 S100B与NMOSD

S100B是一种钙结合蛋白,参与细胞骨架形成和细胞增殖^[24]。神经系统损伤后S100B水平升高,在NMOSD的诊断及鉴别诊断、疾病严重程度评估等方面具有潜在应用价值。Fujii

等^[25]的一项研究表明,在NMOSD患者中,AQP4抗体阳性者急性期的血清S100B水平显著高于AQP4抗体阴性者,进一步观察发现AQP4抗体阳性患者的脑脊液和血清S100B水平呈显著正相关,推测血清S100B是疾病复发的一个有用指标。一项临床研究显示,脑脊液S100B在ROC下面积可显著区分NMOSD与多发性硬化和非炎症性脑病,还可明显区分MOG抗体阳性与阴性NMOSD患者,缓解期及发作期均与EDSS评分呈正相关,说明S100B在NMOSD的诊断、鉴别诊断及疾病严重程度评估方面具有很高的临床参考价值。且脑脊液S100B较GFAP在体内持续时间更长以及检测准确率更高,这就使得晚期就诊的患者通过检测该标志物也可从临床获益^[26]。然而,Jasiak等^[27]研究发现,NMOSD患者中,S100B与EDSS评分呈负相关。笔者认为两项研究结果存在差异的可能原因与不同研究中的疾病炎症反应强度不同。另有研究表明,S100B激活晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE),S100B-RAGE轴与髓鞘和神经元损伤程度及脱髓鞘后炎症反应有关,抑制S100B后可以防止轴突损伤和髓鞘丢失,同时增强功能性髓鞘再生,改善脱髓鞘病变^[28]。

4 其他新型标志物

也有许多其他新型标志物被不断研究报道。Kleerekooper等^[29]研究指出,星形胶质细胞表达的谷氨酰胺酶与GFAP水平呈正相关。与GFAP相比,谷氨酰胺酶对星形胶质细胞病敏感性更高,可对血清双阴性NMOSD患者进行筛查。Qin等^[30]研究发现,在首发的NMOSD患者中,AQP4抗体阳性者较MOG抗体阳性者补体C3显著降低、补体C4明显升高,而补体C3和C4组合后的ROC下面积明显区分AQP4阳性和MOG抗体阳性的NMOSD,提示补体C3、C4在不同亚型NMOSD的鉴别中起到重要作用。Liu等^[31]与Qin等得出相似结论。

Zhang等^[32]研究显示,50%的高同型半胱氨酸NMOSD患者在首次发病后35个月内复发,且同型半胱氨酸水平与EDSS评分呈正相关,表明血清半胱氨酸是首次发病的NMOSD患者日后复发和预后不良的独立预测因素。研究发现,一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白排斥性导向分子a(repulsive guidance molecules a, RGMa)在NMOSD患者中显著升高,且与EDSS评分、核磁共振强化程度、脊髓病变节段长度呈正相关,且血清RGMa水平在急性期显著高于缓解期,这表明RGMa水平可作为预测NMOSD疾病严重程度、预后评价的一种潜在生物标志物^[33]。Contentti等^[34]研究表明,血小板和淋巴细胞比值可鉴别NMOSD和多发性硬化,并且预测NMOSD患者2年后神经功能缺损的严重程度。

也有文献对NMOSD和炎症因子的关系进行分析报道。Haramati等^[35]在一项队列研究中发现,NMOSD患者复发时白介素-6水平明显升高,且与疾病复发严重程度、EDSS评分和脑萎缩程度正呈相关。炎症因子内皮素-1^[36]、白介素-36 α ^[37]、白介素-39^[38]在NMOSD患者中显著升高,且与EDSS评分呈正相关,说明炎症因子在NMOSD的发病中起到促炎作用,并可反映疾病的严重程度和预测预后。Wang等^[21]研究发现,由白介素-4、白

介素-10、白介素-13和白介素-1受体拮抗剂组成的T辅助细胞2源性细胞因子是NMOSD发作缓解的预测因子,其血清浓度升高说明NMOSD患者在急性发作后1个月随访期内得以缓解。

5 展望与不足

综上所述,GFAP、NfL、S100B等新型生物标志物在NMOSD疾病的早期诊断、临床发作、疾病严重程度的预测及疗效评价等方面价值很高,具有潜在临床效用。故需早期监测血清标志物水平变化,制定合适的诊疗策略,这对预防疾病复发和严重残疾具有重要意义。但是目前临床上这些新型标志物的检测尚未普及,且部分标志物无明确共识的临界值,因此,未来需一些高质量、同质性的多中心研究的临床数据支撑确定临界值以及需进一步完善检测技术,使得这些新型标志物能尽快应用于临床工作,为临床医生提供诊疗参考。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Mader S, Kumpfel T, Meinl E. Pathomechanisms in demyelination and astrogliopathy: autoantibodies to AQP4, MOG, GFAP, GRP78 and beyond[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35: 427-435.
- [3] Ma X, Kermode A G, Hu X, et al. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 46: 102522.
- [4] 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: 7908.
- [5] Tognatta R, Karl MT, Fyffe-Maricich SL, et al. Astrocytes Are Required for Oligodendrocyte Survival and Maintenance of Myelin Compaction and Integrity[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 74.
- [6] Heimfarth L, Passos FRS, Monteiro BS, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease - A systematic review[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108624.
- [7] Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage MA. Questions and (some) answers on reactive astrocytes[J]. Glia, 2019, 67: 2221-2247.
- [8] Hyun JW, Kim Y, Kim SY, et al. Investigating the Presence of Interattack Astrocyte Damage in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Longitudinal Analysis of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8: e965.
- [9] Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD[J]. Neurology, 2019, 93: e1299-e1311.
- [10] Kwon B K, Streijger F, Fallah N, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers To Stratify Injury Severity and Predict Outcome in Human Traumatic Spinal Cord Injury[J]. J Neurotrauma, 2017, 34: 567-580.
- [11] Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker[J]. Ann Neurol, 2021, 89: 895-910.
- [12] Kim H, Lee EJ, Kim S, et al. Longitudinal follow-up of serum biomarkers in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler, 2022, 28: 512-521.
- [13] 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.
- [14] 刘波, 唐玉兰, 廖韦静, 等. 血清GFAP抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特征[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 58-59.
- [15] Chang X, Huang W, Wang L, et al. Serum Neurofilament Light and GFAP Are Associated With Disease Severity in Inflammatory Disorders

With Aquaporin-4 or Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 647618.

[16] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394: 1352-1363.

[17] Zhang TX, Chen JS, Du C, et al. Longitudinal treatment responsiveness on plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211054952.

[18] Liu C, Lu Y, Wang J, et al. Serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis: A cohort study[J]. *J Neurochem*, 2021, 159: 913-922.

[19] Lee E J, Lim Y M, Kim S, et al. Clinical implication of serum biomarkers and patient age in inflammatory demyelinating diseases[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7: 992-1001.

[20] Wei Y, Chang H, Li X, et al. Cytokines and Tissue Damage Biomarkers in First-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Significance of Interleukin-6[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25: 215-224.

[21] 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.

[22] Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 866824.

[23] Liu C, Zhao L, Fan P, et al. High serum neurofilament levels among Chinese patients with aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 83: 108-111.

[24] Moss BP, Patel DC, Tavee JO, et al. Evaluating S100B as a serum biomarker for central neurosarcoidosis[J]. *Respir Med*, 2020, 162: 105855.

[25] Fujii C, Tokuda T, Ishigami N, et al. Usefulness of serum S100B as a marker for the acute phase of aquaporin-4 autoimmune syndrome[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 494: 86-88.

[26] Wei Y, Chang H, Li X, et al. CSF-S100B Is a Potential Candidate Biomarker for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5381239.

[27] Jasiak-Zatonska M, Pietrzak A, Wyciszkievicz A, et al. Different

blood-brain-barrier disruption profiles in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2022, 56: 246-255.

[28] Santos G, Barateiro A, Brites D, et al. S100B Impairs Oligodendrogenesis and Myelin Repair Following Demyelination Through RAGE Engagement[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 279.

[29] Kleerekoper I, Herbert MK, Kuiperij HB, et al. CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91: 605-611.

[30] Qin C, Chen B, Tao R, et al. The clinical value of complement proteins in differentiating AQP4-IgG-positive from MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 1-4.

[31] Lin L, Wu Y, Hang H, et al. Plasma Complement 3 and Complement 4 Are Promising Biomarkers for Distinguishing NMOSD From MOGAD and Are Associated With the Blood-Brain-Barrier Disruption in NMOSD[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853891.

[32] Zhang J, Li Y, Zhou Y, et al. Serum Homocysteine Level Is a Predictor of Relapse and Prognosis in Patients With First-Attack Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 667651.

[33] Tang J, Zeng X, Yang J, et al. Expression and Clinical Correlation Analysis Between Repulsive Guidance Molecule a and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 766099.

[34] Carnero Contentti E, Lopez PA, Criniti J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio differs between MS and NMOSD at disease onset and predict disability[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 58: 103507.

[35] Haramati A, Rechtman A, Zveik O, et al. IL-6 as a marker for NMOSD disease activity[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 370: 577925.

[36] Yi M, Liu MQ, Chou LS, et al. Correlation between serum levels of endothelin-1 and disease severity in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Immunobiology*, 2020, 225: 151959.

[37] Song Y, Zhu M, Liu C, et al. Interleukin-36 alpha levels are elevated in the serum and cerebrospinal fluid of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and correlate with disease activity[J]. *Immunobiology*, 2019, 224: 397-401.

[38] Yang MG, Tian S, Zhang Q, et al. Elevated serum interleukin-39 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders correlated with disease severity [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102430.

(本文编辑:唐颖馨)