

文章编号:1003-2754(2025)04-0341-11

doi: 10. 19845/j. cnki. zfyxjbbzz. 2025. 0067

91 例 MOGAD 患者的临床特点及 复发风险与长期预后评估

孙文琳, 谢银银, 韩奥娅, 周鑫茹, 谢 祎, 徐洪亮, 谢南昌

摘要: **目的** 描述抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病(MOGAD)的临床特点及治疗, 评估影响复发及长期不良预后的风险因素。**方法** 收集 2018 年 1 月—2023 年 3 月郑州大学第一附属医院诊断为 MOGAD 的病例 91 例, 描述其临床特征及辅助检查, 并分析影响复发及长期预后的危险因素。**结果** 在 91 例病例中, 首次发作 69 例, 女性 39 例, 儿童(<18 岁)47 例。儿童急性播散性脑脊髓炎(ADEM)的比例明显高于成人(42. 6% vs 18. 2%, $P=0. 012$), 而成人横贯性脊髓炎(TM)的比例较高(29. 5% vs 2. 1%, $P<0. 001$)。住院期间激素与丙球联用的比例在儿童中(36. 2% vs 11. 4%, $P=0. 006$)较高, 出院时儿童的扩展残疾状态量表(EDSS)评分优于成人[1(0, 1) vs 2(0, 4. 75), $P=0. 007$]。视力下降是复发风险增加的独立危险因素($OR=4. 215$, 95% CI 1. 236~14. 377, $P=0. 022$)。出院时较高的 EDSS 评分($OR=5. 05$, 95% CI 1. 27~20. 07, $P=0. 021$)和较多的发作次数($OR=9. 235$, 95% CI 1. 352~63. 10, $P=0. 023$)是导致长期预后不良的独立因素; 初诊时激素维持时间>5 周($OR=0. 001$, 95% CI 0. 00~0. 33, $P=0. 001$)是改善长期预后的独立因素。**结论** 对于首次确诊的 MOGAD 患者, 尤其是出院时高 EDSS 评分及有高复发风险特征(如视力下降)的个体, 建议在急性期治疗后接受适当疗程的激素维持治疗。

关键词: 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病; 临床特点; 脑脊液; 复发; 预后

中图分类号: R744. 5 文献标识码: A

Clinical features, recurrence risk, and long-term prognosis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders: An analysis of 91 cases SUN Wenlin, XIE Yinyin, HAN Aoya, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders (MOGAD) and the risk factors for recurrence and poor long-term prognosis. **Methods** A total of 91 patients who were diagnosed with MOGAD in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to March 2023 were enrolled, and their clinical features and auxiliary examinations were analyzed, as well as the risk factors for recurrence and long-term prognosis. **Results** Among the 91 patients, 69 experienced the first attack of MOGAD, and there were 39 female patients and 47 children (aged<18 years). The proportion of patients with acute disseminated encephalomyelitis among children was significantly higher than that among adults (42. 6% vs 18. 2%, $P=0. 012$), while the proportion of patients with transverse myelitis among adults was significantly higher than that among children (29. 5% vs 2. 1%, $P<0. 001$). The proportion of patients receiving hormones combined with immunoglobulins during hospitalization among children was significantly higher than that among adults (36. 2% vs 11. 4%, $P=0. 006$), and the children had a significantly better Expanded Disability Status Scale (EDSS) score than the adults at discharge [1(0, 1) vs 2(0, 4. 75), $P=0. 007$]. Visual impairment was an independent risk factor for increased recurrence risk ($OR=4. 215$, 95% CI 1. 236~14. 377, $P=0. 022$). A higher EDSS score at discharge ($OR=5. 05$, 95% CI 1. 27~20. 07, $P=0. 021$) and a higher number of attacks ($OR=9. 235$, 95% CI 1. 352~63. 10, $P=0. 023$) were independent factors for poor long-term prognosis, while a steroid maintenance time of >5 weeks at initial diagnosis ($OR=0. 001$, 95% CI 0. 00~0. 33, $P=0. 001$) was an independent factor for improving long-term prognosis. **Conclusion** For patients newly diagnosed with MOGAD, especially those with a high EDSS score at discharge and features indicating a high risk of recurrence (such as visual impairment), it is recommended that they receive an appropriate course of steroid maintenance treatment after acute-stage treatment.

Key words: Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders; Clinical features; Cerebrospinal fluid; Recurrence; Prognosis

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG, MOG)表达于哺乳动物中枢神经系统髓鞘最外层, 是少突胶质细胞成熟的重要标志, 在人类中, MOG 参与了髓鞘的完成和维持以及细胞间的联络^[1,2]。20 世纪 90 年代在一些疑似多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者的血清中发现到

收稿日期: 2024-08-25; 修订日期: 2025-02-10

基金项目: 河南省中青年健康科技创新杰出青年人才项目(YXKC2022037)

作者单位: (郑州大学第一附属医院神经内科, 河南 郑州 450052)

通信作者: 谢南昌, E-mail: xienanchang2001@163. com

MOG抗体,随之首例MOG抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)被报道,认为MOG抗体可能是水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)阴性的NMOSD的一种新的病理机制^[3-5]。2018年Cobo-Calvo等^[6]首次发表了关于MOG脑炎的国际诊断及抗体检测建议,随后2020年中国发布关于抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病(anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders, MOGAD)诊断和检测的专家共识^[7],2023年国际MOGAD专家组进一步更新了该病的诊断标准^[8],目前认为,MOGAD是一种区别于MS和NMOSD的获得性中枢神经系统脱髓鞘疾病,受累患者可表现为急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、横贯性脊髓炎(transverse myelitis, TM)、视神经炎(optic neuritis, ON)、脑干综合征(brainstem syndrome, BS)及皮质脑炎(cortical encephalitis, CE)及其任何组合^[9]。尽管Banwell等^[8]于2023年更新了MOGAD的诊断标准,但迄今为止,关于MOGAD还有许多悬而未决的问题,如表型的异质性和疾病轨迹还需描述,需要确定与复发病程和长期不良预后相关的危险因素等,以指导个体化治疗。

本研究总结了郑州大学第一附属医院91例MOGAD患者的临床数据,对临床表现、抗体滴度、辅助检查及治疗进行了描述,并探索了可能与复发及长期不良预后相关的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入91例于2018年1月—2023年3月在郑州大学第一附属医院确诊为MOGAD的患者。纳入标准:(1)符合Banwell等^[8]2023年提出的诊断标准;(2)至少1次持续24 h以上的1个月内的临床发作;(3)随访时间≥6个月。排除标准:(1)缺乏关键临床资料及实验室检查结果者;(2)合并其他自身免疫性脑炎抗体和(或)脱髓鞘相关抗体的患者。

1.2 患者临床资料收集 (1)人口统计学及临床特征资料:起病年龄、性别、诱因及前驱表现、既往免疫史、临床表现、发作次数、病程。(2)实验室检查结果:C反应蛋白、降钙素原、补体C3、补体C4水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR);脑脊液白细胞计数、葡萄糖、氯及蛋白质水平;脑脊液ALB、免疫球蛋白IgG、ALB商值、IgG商值、IgG指数、24 h IgG鞘内合成率以及电泳分型;以及脑脊液和血清中MOG抗体及病毒IgG抗体检测结果(细胞为底物的实验法)。(3)影像及电生理检查结果:头部、脊髓及视神经MRI、EEG、VEP、视网膜电图(electroretino-

gram, ERG)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及眼底照相。(4)治疗:急性期免疫治疗包括静脉注射甲泼尼龙、静脉丙种球蛋白或血浆置换;维持期免疫治疗包括小剂量激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、他克莫司及利妥昔单抗、奥法托木单抗等。(5)疾病严重程度及预后评估:是否入住ICU,入院、出院及最后一次随访时的mRS、EDSS及CASE评分。所有患者均采取电话或门诊随访。

1.3 定义及分组 临床发作定义为:没有其他病因的、持续时间超过24 h的新的或恶化的神经症状。复发定义为:除外其他病因,距离上一次发作间隔超过1个月,出现持续超过24 h的新的神经系统症状和/或体征。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损伤定义为:脑脊液ALB/血清ALB比值大于其正常值[正常值=(4+患者年龄/15)×10⁻³]。总队列:于我院首次确诊为MOGAD的患者。首发队列:首次发作即就诊于我院并确诊为MOGAD的患者。根据年龄分为:儿童组(年龄<18岁)和成人组(年龄≥18岁);根据临床分型分为:ON组(不伴脊髓及脑损伤症状)、TM组(不伴视神经炎及脑损伤症状)、ADEM组(急性播散性脑脊髓炎表现不伴视神经症状)、孤立性CE组、孤立性BS组和Mixed组(混合型,即ON合并TM和/或脑损伤),ADEM、CE、BS或其他脑综合征共同构成Brain组(不伴视神经及脊髓损伤症状);根据复发与否分为:单相病程组与复发组;根据临床结局分为:预后良好组(最后一次随访时EDSS评分<2分且mRS评分≤2分且CASE评分≤2分)与预后不良组(最后一次随访时EDSS评分≥2分或/和mRS评分>2分或/和CASE评分>2分)。

1.4 统计学分析 数据处理采用统计软件SPSS 25.0。对连续变量采用Shapiro-Wilk进行正态性检验。定量变量如为正态或近似正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本的 t 检验,相关性分析采用Pearson相关;如不符合正态分布,则以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,相关性分析采用Spearman相关。定性资料采用例数、百分率或构成比[$n(\%)$]表示,组间比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用单因素和多因素二元Logistic回归进行危险因素。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学与疾病发作特征 整个队列共纳入91例患者(见图1),发病年龄在1~79岁,中位发病年龄17(8, 34)岁,5~10岁为发病高峰年龄(见图2),儿童47例(51.6%),成人44例(48.4%),女性39例(42.9%),男性52例(57.1%)。首发队列共有69名患者,发病年龄在1~79岁,中位起病年龄为17(7, 34)岁,起病高峰同样为5~10岁(见图3),儿

童 35 例 (50.7%), 成人 34 例 (49.3%), 女性 28 例 (40.6%), 男性 41 例 (59.4%)。与总队列相比, 首发队列的中位病程较短 (32.57 ± 1.64 vs $37(27, 50)$, $P=0.05$), 复发患者占比较低 (31.9% vs 48.4% , $P=0.036$)。

在全部队列中, 6.6% (6/91) 的患者有风湿免疫或肿瘤背景, 其中 3 例患者有过敏性紫癜病史, 1 例患者合并多形红斑及咳嗽变异性哮喘, 1 例患者乳腺恶性肿瘤及甲状腺恶性肿瘤切除术后, 1 例患者合并胃神经内分泌瘤。56.0% (51/91) 的患者发作前有先兆事件, 最常见的是发热 (76.5%, 39/51), 其次是近期呼吸系统感染 (31.4%, 16/51)。3 例患者发作前接种了肺炎疫苗。3 例患者发作前行妊娠相关手术, 其中 1 例宫外孕术后 8 月, 1 例剖宫产术后 7 月, 1 例人工流产后 1 月。2 例患者发病前 1 月停用免疫制剂。1 例患者发作前 3 d 使用 1.5% 菊酯复方水剂洗头灭虱。

在全部队列中 ADEM 是最常见的发病表型 (30.8%, 28/91), 其次是混合型 (29.7%)、TM (15.4%) 和 ON (14.3%), 孤立性 BS 最少见 (4.4%, 4/91)。追问病史并随访, 在全部队列的整个病程中共计 193 次发作, 其中 ADEM 最常见 (43.0%, 83/193), 其次是混合型 (23.4%)、TM (13.0%) 和 ON (13.0%), 孤立性 BS (3.1%, 6/193) 最少见。全部及首发队列的临床表型变化如图 4、图 5 所示。在全部队列中, 视力下降是最常见的临床症状 (42.2%, 38/90), 其次是头痛 (41.8%)、肢体无力 (41.8%) 以及运动障碍 (39.6%) (见图 6)。

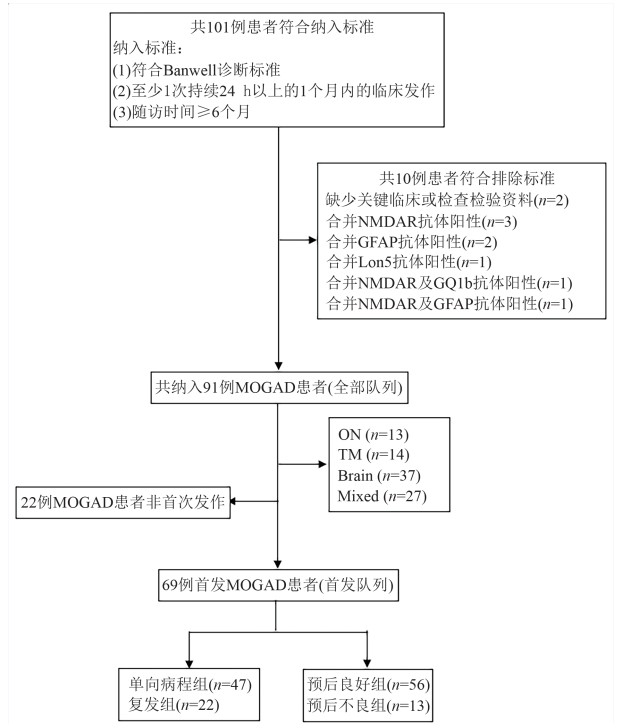


图1 患者筛选流程图

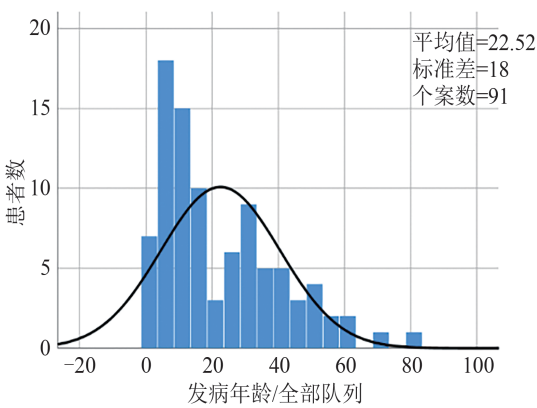


图2 全部队列患者发病年龄

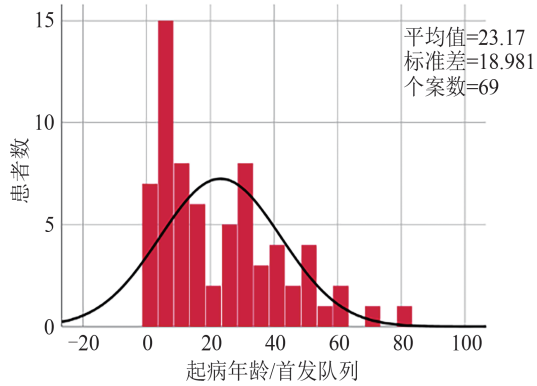


图3 首发队列患者发病年龄

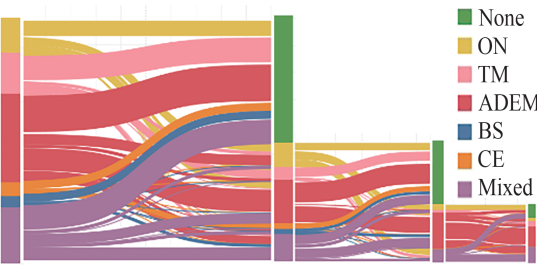


图4 全部队列临床分型转化

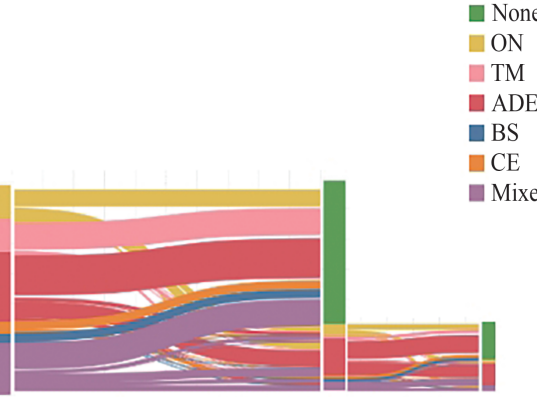


图5 首发队列临床分型转化

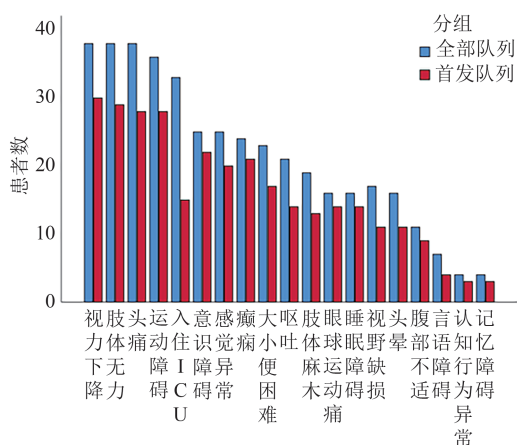


图6 MOGAD患者的临床症状

2.2 实验室、影像与电生理检查 总队列与首发队列的PLR、NLR、MLR及炎症指标、脑脊液的描述与比较见表1。

全部队列中,有44例患者进行了血清支原体及病毒抗体检测,39例(88.6%)患者阳性。9例(23.1%,9/39)患者肺炎支原体弱阳性。EB病毒抗体阳性率最高(89.7%,35/39),其次为巨细胞病毒抗体(84.6%)、柯萨奇病毒抗体(28.2%)和麻疹病毒抗体(20.5%),单纯疱疹病毒、腺病毒和鼻病毒抗体各有2例阳性,1例人微小病毒抗体阳性。有61例患者进行了脑脊液病毒检测,其中2例患者带状疱疹病毒IgG阳性,1例患者二代测序人类单疱病毒7型阳性,余患者均为阴性。

在全部队列中共有87例患者血清MOG抗体阳性(余4例患者血清抗体未查,但脑脊液抗体均阳性),其中61例患者有具体滴度,范围从1:10~1:320+,中位滴度为1:100。91名患者中,65名患者进行了脑脊液MOG抗体检测,17例(26.2%)抗体检测阴性,48例(73.8%)阳性,其中35名患者有具体滴度,范围从1:1到1:100+,中位滴度为1:10。

全部队列中的87例患者进行了头部MRI检查,其中最易受累的部位是额叶(65.5%,57/87),其次是顶叶(56.3%)、脑室旁(46.0%)及颞叶(35.6%)。68例患者进行了脊髓MRI检查,有48.5%(33/68)的患者有长节段(≥ 3 个连续节段)受累,最常见的受累部位是颈髓(55.9%,38/68),其次是胸髓(52.9%)及腰/骶段(2.9%)。在本研究中仅有1例患者圆锥及马尾异常。

在行EEG检查的28例患者中,50%(14/28)有异常表现,其中1例患者表现为睡眠期广泛性25~32 Hz快波发放,1例表现为睡眠期左侧前颞-中颞区2~3 Hz尖慢波发放,余患者表现为弥漫性或局灶性慢波。在行VEP检查的48例患者中,60.4%(29/48)的患者有单眼或双眼P100潜伏期延迟和(或)波幅下降。54.2%(13/24)行ERG检查的患者有指标异常和(或)波幅下

降。行眼底照相检查的43例患者中,44.2%(19/43)有视盘水肿表现。共有23例患者进行了OCT检查,有43.5%(10/23)结果异常,包括视神经纤维增厚或变薄、视盘水肿及视盘边缘隆起。

2.3 儿童与成人比较 47例患者为儿童(<18岁),44例患者为成人(≥ 18 岁)。儿童中位发病年龄为8岁(1~17岁),成人中位发病年龄为34岁(18~79岁),在儿童中患者最常于5~10岁发病,在成人中为30~35岁(见图2、3)。

儿童与成人的临床分型、炎症指标、抗体检测及脑脊液、影像、电生理检查比较结果见图7、图8及表1。儿童ADEM的比例明显高于成人(42.6% vs 18.2%, $P=0.012$),而成人TM的比例较高(29.5% vs 2.1%, $P<0.001$)。相应的临床表现有如下差异:儿童患者发热(59.6% vs 25.0%, $P=0.001$)、呕吐(40.4% vs 4.5%, $P<0.001$)、癫痫发作(36.2% vs 15.9%, $P=0.028$)、意识障碍(40.4% vs 4.5%, $P=0.04$)的比例比成人更高。而成人感觉异常(45.5% vs 10.6%, $P<0.001$)及肢体麻木(38.6% vs 4.3%, $P<0.001$)的比例更高。儿童的补体C3 [(1.33 $\pm$ 0.04) vs (1.12 $\pm$ 0.04), $P<0.001$]及降钙素原(procalcitonin, PCT) [0.20 (0.04, 0.20) vs 0.05 (0.02, 0.07), $P=0.002$]水平明显高于成人。儿童与成人的血清及脑脊液MOG抗体滴度未见明显差异。脑脊液结果可见成人的细胞数[48.0(14.0, 79.2) vs 34.0(14.0, 79.5), $P=0.031$]、氯[(125.73 $\pm$ 0.57) vs 122.20 (119.20, 124.55), $P<0.001$]、蛋白定量[380.80 (307.75, 562.60) vs 285.00 (223.50, 385.00), $P=0.001$]、免疫球蛋白IgG[(36.60(27.40, 56.95) vs 29.00 $\pm$ 2.94, $P=0.003$)]、脑脊液ALB [236.9(175.4, 331.9) vs 176.11 $\pm$ 12.28, $P<0.001$]、IgG商值[3.75(2.62, 5.68) vs 2.25(1.92, 3.84), $P=0.003$]、ALB商值[5.73 (4.17, 8.39) vs (4.15 $\pm$ 0.30), $P<0.001$]均高于儿童。儿童II型电泳(仅于脑脊液中见到OB,且OB >2 条)的比例(31.6% vs 8.8%, $P=0.018$)高于成人。儿童颞叶(50.0% vs 19.5%, $P=0.003$)、枕叶(37.0% vs 9.8%, $P=0.003$)、基底节(32.6% vs 7.3%, $P=0.004$)受累情况及VEP的异常比例(77.8% vs 38.1%, $P=0.005$)明显高于成人。

儿童与成人急性期严重程度、治疗方案、短期及长期预后比较可见:儿童ICU入住率高于成人(31.9% vs 6.8%, $P=0.005$),儿童在住院期间激素及丙球联用的比例明显高于成人(36.2% vs 11.4%, $P=0.006$)。儿童的出院时的短期预后优于成人[EDSS: 1(0, 1) vs 2(0, 4.75), $P=0.007$; mRS: 1(0, 1) vs 1(0, 2), $P=0.006$]。两者的长期预后及复发风险无明显差异。

表1 MOGAD 患者的人口学及临床特征

项目	总队列(<i>n</i> =91)	首发队列(<i>n</i> =69)	<i>P</i> 值	儿童(<i>n</i> =47)	成人(<i>n</i> =44)	<i>P</i> 值
女性[<i>n</i> (%)]	39/91(42.9)	28/69(40.6)	0.722	22/47(46.8)	17/44(38.6)	0.431
发病年龄[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),岁]	17(8,34)	17(7,34)	1.000	8(5,12)	34(25.25,47)	<0.001
临床症状[<i>n</i> (%)]						
发热	39/91(42.9)	30/69(43.5)	1.000	28/47(59.6)	11/44(25.0)	0.001
视力下降	38/90(42.2)	30/68(44.1)	0.812	19/46(41.3)	19/44(43.2)	0.857
眼球运动痛	16/90(17.8)	14/68(20.6)	0.809	10/46(21.7)	6/44(13.6)	0.315
视野缺损	17/79(21.5)	11/60(18.3)	0.643	11/41(26.8)	6/39(15.4)	0.211
头痛	38/91(41.8)	28/69(40.6)	1.000	20/47(42.6)	18/44(40.9)	1.000
头晕	16/91(17.6)	11/69(15.9)	0.784	9/47(19.1)	7/44(15.9)	0.685
睡眠障碍	16/91(17.6)	14/69(20.3)	0.818	9/47(19.2)	7/44(15.10)	0.685
恶心/呕吐	21/91(23.1)	14/69(20.3)	0.673	19/47(40.4)	2/44(4.5)	<0.001
腹部不适	11/91(12.1)	9/69(13.0)	1.000	8/47(17)	3/44(6.8)	0.136
大小便困难	23/91(25.3)	17/69(24.6)	0.927	6/47(12.8)	17/44(38.6)	0.005
感觉异常	25/91(27.5)	20/69(29.0)	0.833	5/47(10.6)	20/44(45.5)	<0.001
肢体无力	38/91(41.8)	29/69(42.0)	1.000	17/47(36.2)	21/44(47.7)	0.264
肢体麻木	19/91(20.9)	13/69(18.8)	0.905	2/47(4.3)	17/44(38.6)	<0.001
癫痫	24/91(26.4)	21/69(30.4)	0.571	17/47(36.2)	7/44(15.9)	0.028
记忆障碍	4/91(4.4)	3/69(4.3)	1.000	3/47(6.4)	1/44(2.3)	0.657
意识障碍	25/91(27.5)	22/69(31.9)	0.544	19/47(40.4)	6/44(13.6)	0.040
认知行为异常	4/91(4.4)	3/69(4.3)	1.000	2/47(4.3)	2/44(4.5)	1.000
运动障碍	36/91(39.6)	28/69(40.6)	0.896	16/47(34)	20/44(45.5)	0.266
言语障碍	7/91(7.7)	4/69(5.8)	0.878	6/47(12.8)	1/44(2.3)	0.138
入住ICU	33/91(19.8)	15/69(21.7)	0.762	15/47(31.9)	3/44(6.8)	0.003
血清学						
PLR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	135.1(104.7,228.0)	142.4(106.12,241.7)	0.718	156.5(105.9,257.6)	128.0(101.9,204.6)	0.163
NLR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.98(2.22,5.78)	3.05(2.29,5.88)	0.765	3.11(2.45,7.18)	2.78(2.02,5.12)	0.212
MLR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.239(0.176,0.345)	0.244(0.172,0.355)	0.964	0.23(0.16,0.32)	0.28±0.02	0.429
C反应蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/L]	2.71(0.50,8.00)	2.70(0.50,7.35)	0.912	2.21(0.50,9.70)	2.76(0.48,5.73)	0.654
补体C3($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.24±0.031	1.26±0.036	0.807	1.33±0.04	1.12±0.04	<0.001
补体C4[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),g/L]	0.31(0.26,0.35)	0.30±0.014	0.608	0.31±0.01	0.29(0.21,0.35)	0.353
血沉[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mm/h]	11.50(7.00,19.25)	12.00(7.00,19.00)	0.912	12.50(8.78,23.50)	8.75(5.90,17.00)	0.052
降钙素原[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),ng/ml]	0.08(0.04,0.20)	0.10(0.04,0.20)	0.768	0.20(0.04,0.20)	0.05(0.02,0.07)	0.002
血清病毒抗体阳性[<i>n</i> (%)]	39/44(88.6)	34/38(89.5)	1.000	28/32(87.5)	11/12(91.7)	1.000
血MOG抗体滴度<1:32[<i>n</i> (%)]	10/61(16.4)	8/45(17.8)	0.851	6/36(16.7)	4/25(16.0)	1.000
血MOG抗体滴度 [1:32,1:320][<i>n</i> (%)]	43/61(70.5)	31/45(68.9)	0.859	25/36(69.4)	18/25(72.0)	0.830
血MOG抗体滴度≥1:320[<i>n</i> (%)]	8/61(13.1)	6/45(13.3)	0.974	5/36(13.9)	3/25(12.0)	1.000
脑脊液						
MOG抗体阴性[<i>n</i> (%)]	17/52(32.7)	15/41(36.6)	0.695	9/33(27.3)	8/19(42.1)	0.272
MOG抗体滴度<1:32[<i>n</i> (%)]	21/52(40.4)	15/41(36.6)	0.709	13/33(39.4)	8/19(42.1)	0.848
MOG抗体滴度 [1:32~1:100][<i>n</i> (%)]	5/52(9.6)	4/41(9.8)	1.000	4/33(12.1)	1/19(5.3)	0.749
MOG抗体滴度≥1:100[<i>n</i> (%)]	9/52(17.3)	7/41(17.1)	0.976	7/33(21.2)	2/19(10.5)	0.548
细胞数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),10 ⁶ /L]	30.00(5.00,61.50)	32.00(7.75,76.00)	0.450	34.00(14.00,79.50)	48.00(14.00,79.20)	0.031
葡萄糖[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	3.28(2.78,3.60)	3.21(2.77,3.69)	0.778	3.41(2.80,3.95)	3.19(2.78,3.51)	0.302
氯[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	124.0(120.7,126.0)	124.0(121.0,126.0)	0.910	122.2(119.2,124.6)	125.73±0.57	<0.001
蛋白定量[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/L]	327(257.0,419.0)	326.0(259.35,423.0)	0.896	285.0(223.5,385.0)	380.8(307.8,562.6)	0.001
免疫球蛋白IgG [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), $\bar{x}\pm s$,mg/L]	30.65(20.70,44.05)	30.65(23.80,45.20)	0.817	29.00±2.94	36.60(27.40,56.95)	0.003
脑脊液白蛋白 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), $\bar{x}\pm s$,mg/L]	196.5(143.9,259.4)	200.2(145.7,278.5)	0.786	176.11±12.28	236.9(175.4,331.9)	<0.001
IgG商值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3.04(2.14,4.51)	3.04(2.17,4.46)	0.896	2.25(1.92,3.84)	3.75(2.62,5.68)	0.003
ALB商值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.55(3.38,6.07)	4.60(3.40,6.84)	0.719	4.15±0.30	5.73(4.17,8.39)	<0.001
IgG生成指数Index [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.69(0.60,0.84)	0.68(0.54,0.85)	0.779	0.70(0.63,0.85)	0.73±0.05	0.664
24hIgG鞘内合成率 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.17(0.5,78)	1.18(0.5,77)	0.925	0.10(0.3,30)	1.81(0.7,45)	0.183

续表

项目	总队列($n=91$)	首发队列($n=69$)	P 值	儿童($n=47$)	成人($n=44$)	P 值
I型电泳[$n(\%)$]	51/71(70.8)	36/54(66.7)	0.617	25/38(65.8)	26/34(76.5)	0.320
II型电泳[$n(\%)$]	15/72(20.8)	12/54(22.2)	0.851	12/38(31.6)	3/34(8.8)	0.018
IV型电泳[$n(\%)$]	6/72(8.3)	6/54(11.1)	0.599	1/38(2.6)	5/34(14.7)	0.155
影像学及电生理						
皮质[$n(\%)$]	9/87(10.3)	7/66(59)	0.958	4/46(8.7)	5/41(12.2)	0.855
额叶[$n(\%)$]	57/87(65.5)	43/66(65.2)	1.000	32/46(69.6)	25/41(61.0)	0.400
顶叶[$n(\%)$]	49/87(56.3)	39/66(59.1)	0.731	30/46(65.2)	19/41(46.3)	0.076
颞叶[$n(\%)$]	31/87(35.6)	25/66(37.9)	0.775	23/46(50.0)	8/41(19.5)	0.003
枕叶[$n(\%)$]	21/87(24.1)	19/66(28.8)	0.517	17/46(37.0)	4/41(9.8)	0.003
脑室旁[$n(\%)$]	40/87(46.0)	30/66(45.5)	0.949	22/46(47.6)	18/41(43.9)	0.714
基底节[$n(\%)$]	18/87(20.7)	15/66(22.7)	0.762	15/46(32.6)	3/41(7.3)	0.004
间脑[$n(\%)$]	19/87(21.8)	16/66(24.2)	0.726	13/46(28.3)	6/41(14.6)	0.125
脑干[$n(\%)$]	30/87(34.5)	23/66(34.8)	0.962	18/46(39.1)	12/41(29.3)	0.334
小脑[$n(\%)$]	12/87(13.8)	10/66(15.2)	0.813	8/46(17.4)	4/41(9.8)	0.303
长节段[$n(\%)$]	33/68(48.5)	25/50(50.0)	0.875	17/35(48.6)	16/32(50.0)	0.907
颈[$n(\%)$]	38/68(55.9)	28/50(56.0)	0.990	21/35(60.0)	16/32(50.0)	0.411
胸[$n(\%)$]	36/68(52.9)	28/50(56.0)	0.742	20/35(57.1)	16/32(50.0)	0.558
腰/骶[$n(\%)$]	2/68(2.9)	2/50(4.0)	1.000	2/35(5.7)	0/32(0)	0.493
圆锥/马尾[$n(\%)$]	1/68(1.5)	0/50(0)	1.000	0/35(0)	1/32(3.1)	0.478
EEG异常[$n(\%)$]	14/28(50.0)	11/21(52.4)	0.869	10/21(47.6)	4/7(57.1)	1.000
VEP异常[$n(\%)$]	29/48(60.4)	23/35(65.7)	0.622	21/27(77.8)	8/21(38.1)	0.005
ERG异常[$n(\%)$]	13/24(54.2)	10/16(62.5)	0.601	11/20(55)	2/4(50)	1.000
视盘水肿[$n(\%)$]	19/43(44.2)	14/31(45.2)	0.934	11/29(37.9)	8/14(57.1)	0.235
OCT异常[$n(\%)$]	10/23(43.5)	7/15(46.7)	0.847	5/12(41.7)	5/11(45.5)	1.000
治疗						
单用激素[$n(\%)$]	44/91(48.4)	39/69(56.5)	0.306	23/47(48.9)	21/44(47.7)	0.908
激素+丙球[$n(\%)$]	22/91(24.2)	19/69(27.5)	0.630	17/47(36.2)	5/44(11.4)	0.006
加用免疫抑制剂[$n(\%)$]	21/91(23.1)	8/69(11.6)	0.062	6/47(12.8)	15/44(34.1)	0.160
激素维持大于5周[$n(\%)$]	76/91(83.5)	59/69(85.5)	0.731	41/47(87.2)	35/44(79.5)	0.323
病程及预后						
住院时间[$M(P_{25}, P_{75}), d$]	16(12, 21)	17(13, 23)	0.425	16(10, 20)	16(11.5, 20.5)	0.572
病程[$M(P_{25}, P_{75}), 月$]	37(27, 50)	32.57±1.636	0.050	49(36, 66.8)	50.75(37.5, 108.5)	0.745
入院EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	4(3, 5)	4(3, 5)	0.428	4(3, 5)	3.83±0.32	0.553
出院EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	1(0, 2.5)	1(0, 2.25)	0.797	1(0, 2)	2(0, 4.75)	0.007
随访EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 1)	0(0, 1)	0.860	0(0, 1)	0(0, 1)	0.560
入院CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	1(0, 4)	1(0.5, 4.5)	0.866	2(0, 4)	1(0, 5)	0.746
出院CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 1)	0(0, 1)	0.954	0(0, 1)	0(0, 1.75)	0.375
随访CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 3)	0(0, 3)	0.860	0(0, 0)	0(0, 0)	0.957
入院mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	2(1, 4)	2(1, 4)	0.766	1(1, 3)	2(1, 4)	0.335
出院mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	1(0, 1)	1(0, 1)	0.840	1(0, 1)	1(0, 2)	0.006
随访mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	1(0, 2)	1(0, 2)	0.802	0(0, 1)	0.5(0, 1)	0.243
复发[$n(\%)$]	44/91(48.4)	22/69(31.9)	0.036	26/47(55.3)	18/44(40.9)	0.169
发作表型						
视神经炎[$n(\%)$]	13/91(14.3)	11/69(15.9)	0.771	7/47(14.9)	6/44(13.6)	0.864
脊髓炎[$n(\%)$]	14/91(15.4)	11/69(15.9)	0.923	1/47(2.1)	13/44(29.5)	<0.001
急性播散性脑脊髓膜炎[$n(\%)$]	28/91(30.8)	23/69(33.3)	0.730	20/47(42.6)	8/44(18.2)	0.012
皮质脑炎[$n(\%)$]	5/91(5.5)	4/69(5.8)	1.000	3/47(6.4)	2/44(4.5)	1.000
脑干脑炎[$n(\%)$]	4/91(4.4)	3/69(4.3)	1.000	3/47(6.4)	1/44(2.3)	0.657
混合型[$n(\%)$]	27/91(29.7)	17/69(24.6)	0.480	13/47(27.7)	14/44(31.8)	0.664

2.4 4种临床表型比较及脑脊液与脊髓受累节段相关性分析 表2比较了不同临床表型(ON、TM、Brain和Mixed)的MOGAD患者的脑脊液特征、抗体滴度水平、治疗方案、复发及预后情况。不难看出,表现为TM的患者年龄明显高于其他分型($P<0.001$)。4种分型的患者血清及脑脊液MOG抗体滴度未见统计学差异。比较他们的脑脊液结果,可见ON组的葡萄糖水平较高($P=0.010$)。蛋白定量($P=0.009$)、脑脊液免疫球蛋白IgG($P<0.001$)、脑脊液ALB($P<0.001$)、IgG商值($P<0.001$)、ALB商值($P<0.001$)、24h IgG鞘内合成率($P<0.001$)在TM组最高,且出现BBB损伤的比例最高($P=0.015$)。IgG生成指数在Brain组最高($P=0.008$)。入院时TM的EDSS($P=0.031$)及CASE($P<0.001$)评分均较高,在出院时Brain组的EDSS($P=0.002$)及mRS($P<0.001$)评分均较低。住院期间,4种表型的免疫治疗方案无统计学差异,37个月的中位随访时间后,4种表型的复发风险及长期预后无统计学差异。

TM组的BBB损伤及脑脊液检验结果与另外3组有明显差异,为进一步探索脑脊液检验结果与脊髓损伤的相关性,我们对脊髓损伤节段数与脑脊液检验结果进行了相关性分析(见图9)。剔除明显异常值后,对于高于正常范围的脑脊液总蛋白($r=0.713, P=0.0206$)、ALB($r=0.7246, P=0.0005$)、ALB商值($r=0.772, P=0.0054$)及IgG商值($r=0.8739,$

$P=0.0045$)水平与脊髓受累节段数呈正相关。脊髓受累节段与白细胞数、葡萄糖、氯、免疫球蛋白IgG、IgG指数、24h IgG鞘内合成率无相关性。

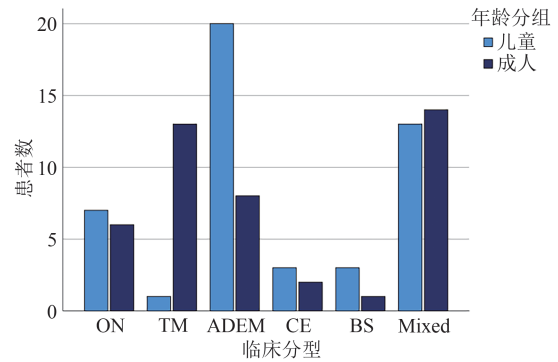


图7 全部队列患者的临床分型

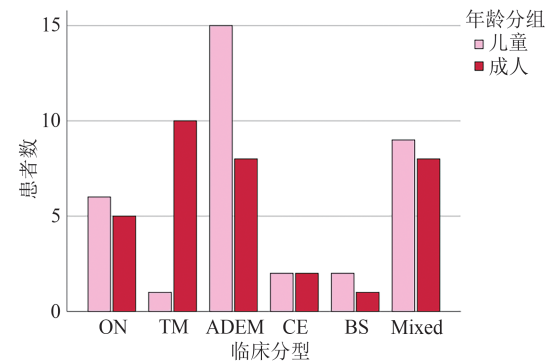


图8 首发队列患者的临床分型

表2 不同临床表型的人口学和临床特征

项目	视神经炎组(n=13)	横贯性脊髓炎组(n=14)	脑损伤组(n=37)	混合组(n=27)	P值
女性[n(%)]	5/13(38.5)	4/14(28.6)	15/37(40.5)	15/27(55.6)	0.372
发病年龄[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	20.08 $\pm$ 3.897	42.93 $\pm$ 4.870	10.0(5.5, 23.5)	18.0(10.0, 33.0)	<0.001
血MOG抗体滴度<1:32[n(%)]	4/10(40.0)	1/10(10.0)	3/24(12.5)	2/17(11.8)	0.180
血MOG抗体滴度[1:32-1:320][n(%)]	5/10(50.0)	7/10(70.0)	17/24(70.8)	14/17(82.4)	0.366
血MOG抗体滴度 $\geq$ 1:320[n(%)]	1/10(10.0)	2/10(20.0)	4/24(16.7)	1/17(5.9)	0.671
CSF MOG抗体阴性[例(%)]	4/7(57.1)	3/5(60.0)	6/22(27.3)	4/18(22.2)	0.188
CSF MOG抗体滴度<1:32[n(%)]	2/7(28.6)	0/5(0)	10/22(45.5)	9/18(50.0)	0.194
CSF MOG抗体滴度[1:32, 1:100][n(%)]	1/7(14.3)	1/5(20.0)	2/22(9.1)	1/18(5.6)	0.766
CSF MOG抗体滴度 $\geq$ 1:100[n(%)]	0/7(0)	1/5(20.0)	4/22(18.2)	4/18(22.2)	0.614
CSF细胞数[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^6/L$]	5.00(3.50, 51.75)	14.00(2.00, 14.00)	37.00(16.00, 76.00)	26.00(4.50, 52.00)	0.199
CSF葡萄糖[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), mmol/L$]	4.21 $\pm$ 0.310	2.98 $\pm$ 0.122	3.19(2.76, 3.52)	3.34(2.91, 3.57)	0.010
CSF氯[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), mmol/L$]	124.26 $\pm$ 0.852	125.20 (119.00, 127.90)	123.45 (120.45, 126.03)	123.61 $\pm$ 0.817	0.700
蛋白定量[$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	241.00 (161.75, 385.08)	399.20 (359.50, 753.60)	327.00 (271.00, 429.60)	293.20 (250.10, 387.95)	0.009
CSF免疫球蛋白IgG [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x}\pm s, mg/L$]	16.8(9.53, 24.85)	67.86 $\pm$ 11.785	31.15(24.63, 50.65)	29.17 $\pm$ 2.230	<0.001
脑脊液白蛋白 [$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]	117.60 (94.80, 181.05)	301.70 (217.10, 387.00)	188.35 (145.03, 260.08)	191.16 $\pm$ 11.391	<0.001
IgG商值[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]	1.72 $\pm$ 0.246	6.37 $\pm$ 0.737	3.36(2.27, 4.71)	2.86 $\pm$ 0.245	<0.001
ALB商值[$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x}\pm s$]	2.96(2.10, 3.88)	8.32 $\pm$ 0.950	4.51(3.51, 5.82)	4.39 $\pm$ 0.272	<0.001

续表

项目	视神经炎组(n=13)	横贯性脊髓炎组(n=14)	脑损伤组(n=37)	混合组(n=27)	P值
IgG生成指数Index[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]	0.53±0.070	0.78±0.052	0.80±0.051	0.64(0.60, 0.71)	0.008
24 h IgG鞘内合成率[$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x}\pm s$]	0.00(-4.46, 0.14)	10.16±2.327	2.51(0.00, 5.88)	0.55(0.00, 1.86)	<0.001
I型电泳[n(%)]	7/9(77.8)	9/11(81.8)	18/28(64.3)	17/24(70.8)	0.698
II型电泳[n(%)]	1/9(11.1)	1/11(9.1)	9/28(32.1)	4/24(16.7)	0.277
IV型电泳[n(%)]	1/9(11.1)	1/11(9.1)	1/28(3.7)	3/24(12.5)	0.688
BBB损伤[n(%)]	1/9(11.1)	8/11(72.7)	12/28(42.9)	6/24(25.0)	0.015
单用激[n(%)]	8/13(61.5)	6/14(42.9)	15/37(40.5)	15/27(55.6)	0.468
激素+丙球[n(%)]	2/13(15.4)	5/14(35.7)	11/37(29.7)	4/27(14.8)	0.324
加用免疫抑制剂[n(%)]	3/13(23.1)	3/14(21.4)	7/37(18.9)	8/27(29.6)	0.793
激素维持大于5周[n(%)]	12/13(92.3)	12/14(85.7)	27/37(73.0)	25/27(92.6)	0.146
住院时间[$M(P_{25}, P_{75}), d$]	14.00 (10.50, 20.00)	16.00 (13.00, 21.50)	17.00 (11.50, 25.00)	16.00 (13.00, 20.00)	0.767
病程[$M(P_{25}, P_{75}), 月$]	34(25.5, 60.5)	37(16.5, 41)	32.93±4.206	37(28, 53)	0.734
入院EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	3.192±0.2232	5.179±0.5587	4.00(2.75, 5.00)	4.037±0.3940	0.031
出院EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	2.00(2.00, 2.00)	5.25(1.00, 6.00)	0.00(0.00, 1.00)	1.00(0.00, 2.50)	<0.001
随访EDSS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 0)	1(0, 1)	0(0, 1)	0(0, 2)	0.694
入院CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 0)	3(1, 8)	2(1, 4)	2(1, 4)	<0.001
出院CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 0)	1.5(0, 4)	0(0, 1)	1(0, 1)	0.002
随访CASE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 0)	0(0, 0.25)	0(0, 1)	0(0, 1)	0.19
入院mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	2(1, 2)	4(1, 4)	1(1, 2)	1(1, 4)	0.092
出院mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	1(1, 1.5)	1.93±0.34	0(0, 1)	1(0, 1)	<0.001
随访mRS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	0(0, 1)	1(0, 1)	0(0, 0)	1(0, 1)	0.408
复发[n(%)]	7/13(53.8)	4/14(28.6)	16/37(43.2)	17/27(63.0)	0.169

2.5 治疗 在全部队列的91次发作中,90例患者启动了免疫治疗,1例患者仅抗癫痫治疗。在住院期间,68.9%(62/90)的患者仅静脉注射激素,26.7%(24/90)的患者联用激素及丙球,3例患者单用丙球,1例患者应用了激素、丙球及血浆置换3种治疗。在出院后,87例急性期静脉应用激素的患者均口服激素维持,其中87.4%(76/87)的患者激素维持时间大于5周,23.1%(21/91)的患者出院时加用了免疫抑制剂,14例患者应用吗替麦考酚酯,应用硫唑嘌呤的患者有3例,他克莫司2例,甲氨蝶呤1例,奥法托单抗1例。首发队列中98.6%(68/69)的患者启动免疫治疗。住院期间,67.6%(46/68)的患者单用激素,27.9%(19/68)的患者激素联合丙球,2例患者单用丙球,1例患者应用了激素、丙球及血浆置换3种治疗。在出院后,8例患者加用免疫抑制剂,分别为吗替麦考酚酯6例,硫唑嘌呤和甲氨蝶呤各1例。

有26.4%(24/91)的患者伴癫痫发作,在住院期间,共有7例患者接受了地西洋、咪达唑仑、右美托咪定等镇静药物治疗;15例患者应用了抗癫痫药物,单药治疗12例:左乙拉西坦5例、丙戊酸4例、苯巴比妥2例、卡马西平1例,苯巴比妥联合丙戊酸1例、苯巴比妥联合左乙拉西坦1例,苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠3者联合1例。维持期服用抗癫痫药物的患者有16例,除1例左乙拉西坦联合丙戊酸外,余患者均单药维持(左乙拉西坦7例、丙戊酸6例,卡马西平1例,吡仑帕奈1例)。

2.6 复发危险因素分析 为避免高估复发率,我们仅对中位随访时间为34个月的69例首发队列患者进行了分析,31.9%的患者在9.5(1~36)个月后出现复发(见图10)。我们评估的变量包括性别、发病年龄、临床表现、炎性指标、抗体滴度、脑脊液常规及电泳、治疗方案。单因素提示头痛($OR=3.081, 95\%CI 1.080\sim 8.789, P=0.035$)会增加复发风险,而激素维持时间>5周($OR=0.248, 95\%CI 0.062\sim 0.995, P=0.049$)是降低复发风险的因素。在多因素回归分析中,视力下降是增加复发风险的独立危险因素($OR=4.215, 95\%CI 1.236\sim 14.377, P=0.022$)(见表3)。

2.7 长期不良预后危险因素分析 为评价初诊时临床特征及治疗方案对患者预后的影响,我们将临床症状、脑脊液、出院时EDSS评分、总发作次数、治疗情况纳入分析,对69例首发队列患者进行单因素及多因素回归。单因素及多因素回归分析均提示出院时较高的EDSS评分($OR=5.050, 95\%CI 1.270\sim 20.074, P=0.021$)、较多的发作次数($OR=9.235, 95\%CI 1.352\sim 63.105, P=0.023$)是增加预后不良风险的因素,而I型电泳(血清及脑脊液均未见OB)($OR=0.004, 95\%CI 0.000\sim 0.402, P=0.019$)、激素使用时间>5周($OR=0.001, 95\%CI 0.000\sim 0.339, P=0.019$)是降低预后不良风险的因素。在单因素回归分析中,恶心/呕吐($OR=5.208, 95\%CI 1.282\sim 21.163, P=0.021$)是增加不良结局风险的因素,而在多因素回归中,这一表现并不明显(见表4)。

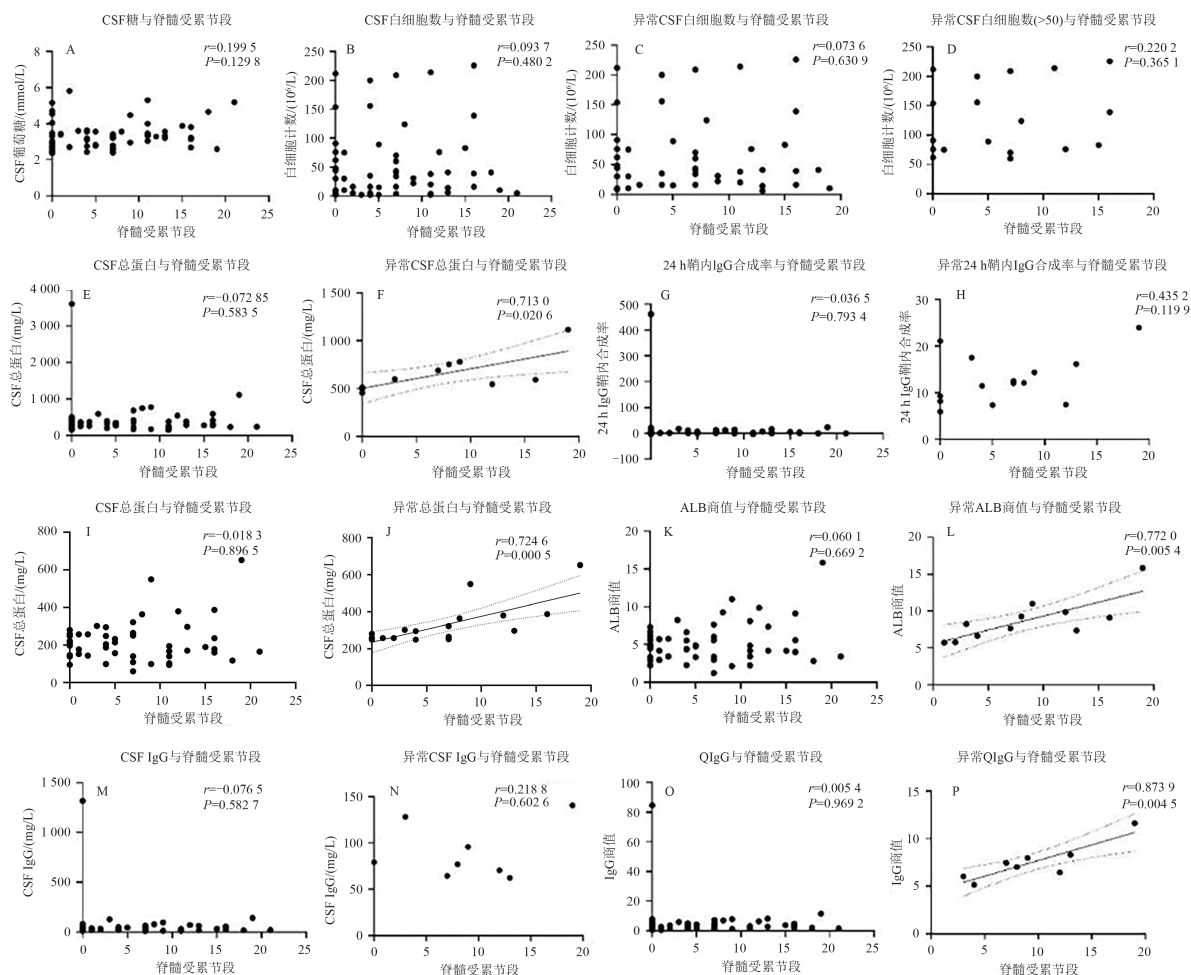


图9 脑脊液指标与脊髓受累节段相关性分析

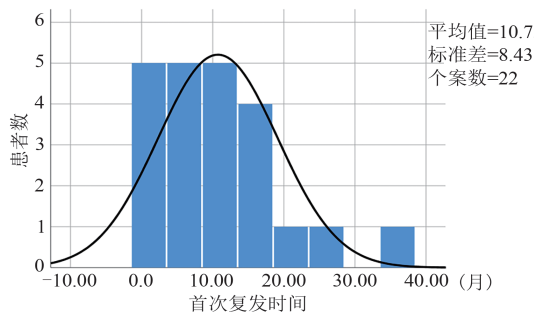


图10 首发患者初次复发跨越时间

3 讨论

本研究描述了中国中部地区单一中心的MOGAD患者的临床情况,共纳入了91例患者,其中69例患者构成首发队列。本研究对全部与首发队列、儿童与成人、不同临床表型之间进行了比较,并对脑脊液指标与脊髓损伤节段进行了相关性分析,此外,还评估了可能影响复发及长期预后的危险因素,以期能够对MOGAD的诊疗提供帮助。

与既往研究相似^[10,11],我们的研究提示MOGAD患者的男女性别比约为1.3:1.0。患者的中位发病年龄为17岁,在儿童中发病高峰为5~10岁,在成人中为30~35岁。约6%的患者有风湿免疫或肿瘤背

景,超过半数的患者发作前有先兆表现,并以发热最为常见。在众多临床表现中,视力下降最常见,其次为头痛和肢体无力,在全队列的91次发作中未发现呃逆、累及呼吸肌的症状。与既往研究不同^[8,12],ADEM组的患者最多,其次为Mixed组、TM组及ON组,出现这种差异可能是本研究将仅表现为视神经损伤的患者纳入ON组,而对于出现视神经症状并伴有脑或脊髓损伤表现的患者被纳入Mixed组,这一推论可被视力减退在本研究中的占比所支持。此外,在我们的研究中,儿童与成人的比例接近1:1,这一比例明显高于既往研究^[12,13],而ADEM在儿童中更为常见^[14],这一原因同样可解释上述临床分型比例。

在儿童与成人队列的比较中,ADEM在儿童中更常见,而TM在成人中更常见,并能够观察到与之对应的发热、呕吐、癫痫、意识障碍以及感觉异常、肢体麻木的差异,与此前的研究相一致^[13,15]。此外,在儿童中更高的颞叶、枕叶及基底节影像学异常比例进一步证实了与成人相比,儿童更易累及头部。虽然VEP异常比例在儿童中更高,但两组视物模糊、ERG异常、视盘水肿及OCT异常的比例未见统计学差异,因此VEP异常在两组间的差异可能由样本量不足导致。但是,不能排除对于潜在的视神经受累,

VEP检测在儿童中有更高的灵敏性,这一发现强调了VEP检测对于疑诊MOGAD或没有视觉症状的儿童患者的重要性。儿童比成人检测出II型电泳的概率更高,提示MOGAD鞘内合成抗体在儿童中更为常见。而两组间脑脊液中氯、蛋白定量、脑脊液免疫球蛋白、脑脊液白蛋白、IgG商值、ALB商值的差异考虑为不同临床分型的BBB损伤差异引起,详见下述。儿童与成人入院时的疾病严重程度无统计学差异,但儿童有更高的ICU入住率,考虑与两组患者入住ICU条件不同所致,在住院期间,儿童联用激素及丙球的比例明显高于成人,并且出院时儿童的EDSS评分及mRS评分均优于成人,提示在中位数为16 d的住院病程中,经激素及丙球联合治疗有可能使患者获得较好的短期预后。此外,由于儿童的神经修复功能优于成人^[16],且成人更易表现为TM,也可能导致儿童的短期预后优于成人。

比较不同临床分型患者的脑脊液指标,在TM中BBB损伤更为常见,且与其他症状组有统计学差异,与之对应的,蛋白定量、脑脊液免疫球蛋白IgG、脑脊液白蛋白、IgG商值、ALB商值、24 h IgG鞘内合成率在TM组水平最高。ON组的BBB损伤比例最低,脑脊液糖含量最高。我们推测在MOGAD相关的多种表型中,BBB损伤更易出现在TM中。本研究中TM组的男性占比高达71.4%,而Lai等^[17]在他的研究中指出,神经元表面抗体相关的男性患者BBB损伤的比例高于女性,在假设男性平均身高普遍高于女性的条件下,男性的蛛网膜下腔更大,脑脊液中ALB商值更高^[18],并且雌激素可增加BBB的稳定性,导致女性脑脊液中ALB商值降低^[19],因此,在TM中出现

更高比例的BBB损伤不能排除性别差异所致。由于样本量的限制,不能排除偏倚导致BBB损伤在TM中的偏向性。为进一步探索BBB损伤及脑脊液指标是否与脊髓损伤相关,本研究对脑脊液指标与脊髓损伤节段进行了相关性分析,在排除明显的异常值后,高于正常范围的脑脊液总蛋白、ALB、ALB商值及IgG商值水平与脊髓受累节段数呈正相关。这一结果可初步认为MOGAD患者的BBB损伤更易累及脊髓,且与脊髓受累节段相关。

在我们的研究中,几乎所有的患者均接受了免疫治疗,在一线方案中,单用激素最常见,其次为激素联合丙球和单用丙球。对于首发患者,56.5%的患者选择了单用激素治疗,而在全部队列的91次发作中,这一比例降低至48.4%,与之对应的,加用免疫抑制剂的比例由11%升至23.1%。对于二线免疫抑制剂,最常见的选择是吗替麦考酚酯,且几乎所有首次发作即加用免疫抑制剂的患者,均选择了吗替麦考酚酯。硫唑嘌呤、他克莫司、甲氨蝶呤及奥法托木单抗在本中心也有应用。本研究对69例首发患者进行了复发风险分析,在34个月的中位随访时间后,有31.9%的患者出现复发,中位复发时间为9个月,这一数据与此前的研究相似^[13]。单因素回归提示头痛是增加复发风险的因素,激素使用时间>5周是降低复发风险的因素。多因素回归提示视力减退是增加复发风险的因素。尽管可能由于分组差异,在我们的研究中并未发现ON组有更高的复发风险,但既往不少研究指出,ON是复发时最常见的临床表现^[6,20,21],而这与我们视力减退可增加复发风险的结论相一致。

表3 与复发病程相关的多因素Logistic回归分析

项目	β 值	SE	Wald χ^2 值	P值	OR	95%CI
视力下降	1.439	0.626	5.281	0.022	4.215	1.236~14.377
头痛	1.166	0.601	3.767	0.052	3.209	0.989~10.419
激素维持时间>5周	-1.558	0.808	3.719	0.054	0.211	0.043~1.026

注:视力下降是增加复发风险的独立危险因素。

表4 与长期不良预后相关的多因素Logistic回归分析

项目	β 值	SE	Wald χ^2 值	P值	OR	95%CI
恶心/呕吐	3.206	1.920	2.789	0.095	24.684	0.573~1 063.040
I型电泳	-5.510	2.347	5.513	0.019	0.004	0.000~0.402
出院EDSS(分)	1.619	0.704	5.289	0.021	5.050	1.270~20.074
总发作次(次)	2.223	0.981	5.140	0.023	9.235	1.352~63.105
激素使用时间>5周	-6.619	2.826	5.486	0.019	0.001	0.000~0.339

注:出院时较高的EDSS评分、较多的发作次数,是增加预后不良风险的因素,而I型电泳(血清及脑脊液均未见OB)、激素使用时间>5周,是降低预后不良风险的因素。

头痛可能提示更为严重的肿胀性脑病变^[22],进而导致更高的复发风险。此外有研究指出,MOG 相关视神经炎可出现眶内和视神经周围炎症并由此累及视神经周围的脑膜及通性纤维而引头痛表现^[23],因此不能排除头痛对复发的预测可能受视神经损伤的影响。由于样本量的限制,我们的结论还需进一步的研究来验证。既往研究指出较长时间的激素使用时间是低复发风险因素^[24-26],这一结论在我们的研究中被进一步证实。

在预后分析中,短期内神经系统的功能改善情况及累计发作次数会影响患者的长期结局,提示及时有效的免疫治疗可能对患者有益,且不良结局会随复发而累积。对于初次发作的患者,未出现鞘内合成水平增加及 BBB 损伤可能提示较好的长期预后,且较长时间的激素使用可能对患者有益。

伦理学声明: 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批号:2024-KY-0810)。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 孙文琳负责论文设计、资料收集、文献收集、统计学分析、绘制图表、撰写论文;谢银银负责文献收集、论文修改;韩奥娅、周鑫茹负责资料收集、文献收集;谢祎、徐洪亮负责提供修改意见;谢南昌负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Johns TG, Bernard CCA. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(1): 1-9.
- [2] Reindl M, Di Pauli F, Rostúsy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9: 455-461.
- [3] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 82(6): 474-481.
- [4] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3): 276-283.
- [5] Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children[J]. *Neurology*, 2017, 89(3): 269-278.
- [6] Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study[J]. *Neurology*, 2018, 90(21): e1858-e1869.
- [7] 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(2): 86-95.
- [8] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(3): 268-282.
- [9] Uzawa A, Oertel FC, Mori M, et al. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(10): 602-619.
- [10] Zhou L, Huang Y, Li H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 305: 19-28.
- [11] Chen L, Chen C, Zhong X, et al. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: a multicenter study in South China[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 83-91.
- [12] 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(1): 30-41.
- [13] Zhang Bao J, Huang W, Zhou L, et al. Clinical feature and disease outcome in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorder: a Chinese study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(10): 825-834.
- [14] Netravathi M, Holla VV, Nalini A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disorder: a new inflammatory CNS demyelinating disorder[J]. *J Neurol*, 2021, 268(4): 1419-1433.
- [15] 沈遥遥, 聂红兵. MOG 抗体病的临床表型分类[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2021, 38(9): 845-846.
- [16] Franklin RJM, Bodini B, Goldman SA. Remyelination in the central nervous system[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, 16(3): a041371.
- [17] Lai QL, Cai MT, Zheng Y, et al. Evaluation of CSF albumin quotient in neuronal surface antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1): 93.
- [18] Meixensberger S, Bechter K, Dersch R, et al. Sex difference in cerebrospinal fluid/blood albumin quotients in patients with schizophreniform and affective psychosis [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 67.
- [19] Maggioli E, McArthur S, Mauro C, et al. Estrogen protects the blood-brain barrier from inflammation-induced disruption and increased lymphocyte trafficking [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 51: 212-222.
- [20] Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study [J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3128-3138.
- [21] Jeyakumar N, Lerch M, Dale RC, et al. MOG antibody-associated optic neuritis[J]. *Eye*, 2024, 38(12): 2289-2301.
- [22] Cacciaguerra L, Morris P, Oliver Tobin W, et al. Tumefactive demyelination in MOG ab-associated disease, multiple sclerosis, and AQP-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neurology*, 2023, 100(13): e1418-e1432.
- [23] Asseyer S, Hamblin J, Messina S, et al. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 40: 101965.
- [24] Nosadini M, Eyre M, Giacomini T, et al. Early immunotherapy and longer corticosteroid treatment are associated with lower risk of relapsing disease course in pediatric MOGAD[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 10(1): e200065.
- [25] Thulasirajah S, Pohl D, Davila-Acosta J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated pediatric central nervous system demyelination: clinical course, neuroimaging findings, and response to therapy [J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47(4): 245-252.
- [26] Trewin BP, Dale RC, Qiu J, et al. Oral corticosteroid dosage and taper duration at onset in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease influences time to first relapse [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(11): 1054-1063.

引证本文:孙文琳,谢银银,韩奥娅,等. 91 例 MOGAD 患者的临床特点及复发风险与长期预后评估[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(4): 341-351.