

成人视神经脊髓炎谱系疾病复发相关因素分析

王方园 王 纾 杨 楠 巩诗彤 李晴晴 王敦敬

摘要 **目的** 探讨成人视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)复发的相关影响因素,并构建预测 NMOSD 患者首次发病后 1 年内复发风险的 Nomogram 模型。**方法** 采用回顾性分析方法,收集 2014 年 1 月~2021 年 1 月于徐州医科大学附属医院确诊为 NMOSD 的 87 例患者的临床资料,并分为复发组($n=53$)和非复发组($n=34$),采用 Logistic 回归分析筛选出成人 NMOSD 复发的相关影响因素,并构建 Nomogram 预测模型。应用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估模型的预测价值,并对模型进行内部验证,绘制校准图。**结果** 复发组与非复发组在总胆固醇、尿酸、脑脊液蛋白、抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)阳性、水通道蛋白 4(aquaporin protein-4, AQP4)抗体阳性、脊髓累及部位、脊髓病灶长度、免疫抑制剂使用情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,成人 NMOSD 患者 ANA 阳性、AQP4 阳性、脊髓病灶长度与疾病复发呈明显的正相关,使用免疫抑制治疗与疾病复发呈负相关。Logistic 回归分析结果显示,ANA 阳性、AQP4 阳性、脊髓病灶长度、未使用免疫抑制剂治疗为成人 NMOSD 疾病复发的危险因素。基于上述疾病复发危险因素构建 Nomogram 模型,验证结果显示,该模型校准预测曲线与理想曲线拟合反映良好,ROC 曲线下面积为 0.795 (95% CI: 0.697~0.894, $P<0.001$),表明该模型对疾病复发具有良好的预测效能。**结论** ANA 阳性、AQP4 抗体阳性、长节段脊髓病灶、未使用免疫抑制剂治疗是成人 NMOSD 复发的危险因素,可作为预测成人 NMOSD 复发的指标。基于上述危险因素建立的 Nomogram 模型具有良好的预测效能,可为临床及早筛查复发高风险人群提供参考依据。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病 复发 Nomogram 模型

中图分类号 R744.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.015

Recurrence-related Factors of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Adults. WANG Fangyuan, WANG Shu, YANG Nan, et al.

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the related factors influencing the recurrence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adults, and to establish a Nomogram model to predict the recurrence risk of patients with NMOSD within 1 year after the first onset. **Methods** The clinical data of 87 patients diagnosed with NMOSD in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to January 2021 were retrospectively collected, and they were divided into the recurrence group ($n=53$) and the non-recurrence group ($n=34$). The related factors of NMOSD recurrence in adults were screened out by Logistic regression analysis, and the Nomogram prediction model was established. The predictive value of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, and the model was internally verified and the calibration diagram was drawn. **Results** There were significant differences between the recurrence group and the non-recurrence group in the total cholesterol (TC), uric acid, cerebrospinal fluid protein, antinuclear antibodies (ANA) positive, aquaporin protein-4 (AQP4) antibody positive, spinal cord involvement site, spinal cord lesion length and immunosuppressive use ($P<0.05$). Correlation analysis results show that ANA positive, AQP4 positive and spinal cord lesion length were significantly positively correlated with disease recurrence in adult NMOSD patients, while immunosuppressive therapy was negatively correlated with disease recurrence. Logistic regression analysis results showed ANA positive, AQP4 antibody positive, spinal cord lesion length and no immunosuppressant therapy were risk factors for recurrence of NMOSD in adults. To construct the Nomogram model based on the above risk factors for recurrence, the experimental results show that the calibration prediction curve fits well with the ideal curve, and the area under the ROC curve was 0.795 (95% CI: 0.697-0.894, $P<0.001$), indicating that this model had a good prediction efficiency for disease recurrence. **Conclusion** ANA positive, AQP4 antibody positive, long segment spinal cord lesions and no immunosuppressant therapy are the risk factors for recurrence of NMOSD in adults, and can be used as indicators to predict recurrence of NMOSD in adults. This Nomogram model based on the above risk factors has good predictive efficacy and can provide a reference for early screening

基金项目:江苏省科技计划重点项目(临床前沿技术)(BE2019666)

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院神经内科

通信作者:王敦敬,电子邮箱:wangdunjing@163.com

of patients at high risk of recurrence.

Key words Neuromyelitis optica spectrum disorder; Relapse; Nomogram model

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是一组以视神经炎和急性脊髓炎为主要临床特征的具有高复发率的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 复发是导致病情加重的重要因素^[1,2]。研究 NMOSD 复发相关影响因素对于预防复发至关重要^[3]。本研究采用回顾性分析方法, 分析成人 NMOSD 患者首次发病时的一般资料、实验室指标、影像学检查以及治疗等资料, 探讨成人 NMOSD 复发的相关因素, 旨在通过早期干预减少复发、降低神经功能损伤程度。

对象与方法

1. 研究对象: 收集 2014 年 1 月 ~ 2021 年 1 月于徐州医科大学附属医院就诊的首次发病的成人 NMOSD 患者 87 例, 所有患者均符合 2015 年 NMOSD 诊断标准^[4]。排除标准: ①未行 AQP4 抗体检测的患者; ②合并严重肝肾功能损害或全身重要脏器衰竭或恶性肿瘤的患者; ③临床资料不完整的患者; ④未进行规范的急性期治疗的患者。本研究已通过徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号: XYFY2020 - KL107 - 01)。

2. 一般资料收集: 回顾性收集所有的患者的临床资料, 必要时对患者或者家属进行门诊或电话随访, 并完成统一的登记表。临床资料, 包括: ①一般资料: 性别、首次发病年龄、发病诱因、发病季节等; ②实验室检查资料: 由入院后首次采集清晨空腹静脉血完善的相关指标, 包括血常规 [白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LYM)、单核细胞计数 (monocyte count, MONO)、血小板计数 (platelet count, PLT)、超敏 - C 反应蛋白 (high sensitivity C - reactive protein, hs - CRP)]、血生化 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high - density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low - density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)]、甲状腺功能 [游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素 (thyroid - stimulating hormone, TSH)]、自身免疫性抗体

[抗核抗体 (ANA)、抗 SSA/SSB 抗体等]、血清和 (或) 脑脊液 AQP4 抗体、脑脊液指标 [脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 压力、细胞数、糖、蛋白、氯化物]; ③影像学资料: 脊髓 MRI; ④治疗用药情况; ⑤复发情况。

3. 研究分组: 根据确诊后 1 年内是否复发将入组患者分为复发组 53 例和非复发组 34 例。NMOSD 复发的诊断标准^[5]: NMOSD 患者首次发病后出现新发核心临床症状或原有核心临床症状加重, 时间间隔 ≥ 4 周, 且再次发作时仍满足 2015 年 NMOSD 诊断标准。

4. 统计学方法: 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 独立样本 *t* 检验用于组间比较。不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示, Mann - Whitney *U* 检验用于两组间比较。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。采用相关性分析研究各因素与复发之间的关系。采用 Logistic 回归分析影响复发的相关因素, 基于多因素分析结果, 应用 R4.1.2 软件中的 rms 安装包建立 Nomogram 预测模型, 绘制校正曲线和 ROC 曲线评估模型的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较: 两组患者发病年龄、性别、首次发病季节、诱发因素比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [n (%), M (Q1, Q3)]

项目	非复发组 (n = 34)	复发组 (n = 53)	<i>t/z/</i> χ^2	<i>P</i>
发病年龄 (岁)	41 (31, 49)	47 (41, 53)	-1.654	0.098
性别			0.565	0.452
男性	8 (23.5)	9 (17.0)		
女性	26 (76.5)	44 (83.0)		
首次发病季节			2.447	0.485
春	9 (26.5)	10 (18.9)		
夏	10 (29.4)	14 (26.4)		
秋	7 (20.6)	19 (35.8)		
冬	8 (23.5)	10 (18.9)		
诱发因素			0.041	0.839
无	25 (73.5)	40 (75.5)		
有	9 (26.5)	13 (24.5)		

2. 两组患者实验室指标比较:复发组 TC、脑脊液蛋白水平高于非复发组,ANA 阳性、AQP4 阳性人数所占比例均高于非复发组,尿酸水平低于非复发组,

差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者其余实验室指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者实验室指标比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	非复发组 ($n = 34$)	复发组 ($n = 53$)	$t/z/\chi^2$	P
WBC ($\times 10^9/L$)	8.13 \pm 4.24	8.28 \pm 3.09	0.186	0.853
NEU ($\times 10^9/L$)	4.71 (3.44, 7.31)	5.29 (3.77, 8.53)	-1.083	0.279
LYM ($\times 10^9/L$)	1.70 (1.30, 2.13)	1.70 (1.15, 2.20)	-0.375	0.708
MONO ($\times 10^9/L$)	0.43 (0.29, 0.61)	0.37 (0.29, 0.51)	-1.083	0.279
PLT ($\times 10^9/L$)	238.35 \pm 64.26	245.66 \pm 53.23	0.576	0.566
CRP (mg/L)	1.00 (0.48, 3.80)	1.60 (0.70, 4.40)	-1.419	0.156
NLR	2.68 (2.02, 4.78)	3.37 (1.96, 6.42)	-0.744	0.457
PLR	135.71 (103.67, 183.61)	138.5 (115.56, 232.11)	-0.992	0.321
TC (mmol/L)	4.14 \pm 0.97	5.02 \pm 1.14	3.691	<0.001
TG (mmol/L)	1.08 \pm 0.64	1.23 \pm 0.69	1.031	0.306
HDL-C (mmol/L)	1.34 \pm 0.4	1.38 \pm 0.38	0.534	0.595
LDL-C (mmol/L)	2.51 \pm 0.85	2.73 \pm 0.78	1.273	0.206
尿素 (mmol/L)	5.01 \pm 1.86	4.73 \pm 1.34	0.816	0.416
肌酐 (μ mol/L)	55.26 \pm 14.34	52.36 \pm 12.29	1.008	0.316
尿酸 (μ mol/L)	218.50 (156.75, 293.75)	187.00 (147.00, 244.50)	-2.114	0.035
胱抑素 C (μ mol/L)	0.79 \pm 0.16	0.77 \pm 0.17	0.539	0.591
FT ₃ (pmol/L)	3.97 \pm 1.11	3.82 \pm 0.84	0.723	0.472
FT ₄ (pmol/L)	16.1 \pm 2.76	15.78 \pm 2.65	0.526	0.600
TSH (mIU/L)	1.87 \pm 1.42	1.67 \pm 1.2	0.711	0.479
ANA			10.000	0.002
阴性	24 (70.6)	19 (35.8)		
阳性	10 (29.4)	34 (64.2)		
CSF 压力 (mmH ₂ O)	138.41 \pm 43.2	142.94 \pm 36.59	0.525	0.601
CSF 细胞数 ($\times 10^6/L$)	7.50 (4.15, 25.00)	9.00 (5.00, 15.00)	-0.719	0.472
CSF 糖 (mmol/L)	3.58 \pm 0.85	3.37 \pm 0.78	1.175	0.243
CSF 氯化物 (mmol/L)	120.86 \pm 3.55	121.26 \pm 4.16	0.461	0.646
CSF 蛋白 (g/L)	0.51 \pm 0.27	0.67 \pm 0.36	2.193	0.031
AQP4 抗体			5.895	0.015
阴性	9 (26.5)	3 (5.7)		
阳性	25 (73.5)	50 (94.3)		

3. 两组患者脊髓病灶比较:复发组颈髓 + 胸髓同时受累、脊髓病灶长度 ≥ 6 节段所占比例均高于非复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

4. 两组患者免疫抑制剂使用情况比较:复发组未使用免疫抑制剂人数明显高于非复发组($P < 0.05$),详见表 4。

表 3 两组患者脊髓病灶比较 [$n(\%)$]

项目	非复发组 ($n = 34$)	复发组 ($n = 53$)	z/χ^2	P
脊髓 MRI			13.166	0.004
正常	10 (29.4)	3 (5.7)		
仅颈髓受累	5 (14.7)	13 (24.5)	1.218	0.270
仅胸髓受累	12 (35.3)	13 (24.5)	1.172	0.279
颈髓 + 胸髓同时受累	7 (20.6)	24 (45.3)	5.507	0.019
脊髓病灶长度 (节段)			8.243	0.004
< 6	26 (76.5)	24 (45.3)		
≥ 6	8 (23.5)	29 (54.7)		

表 4 两组患者免疫抑制剂使用情况比较 [$n(\%)$]

项目	非复发组 ($n = 34$)	复发组 ($n = 53$)	χ^2	P
使用免疫抑制剂	23 (67.6)	24 (45.3)	4.171	0.041
未使用免疫抑制剂	11 (32.4)	29 (54.7)	-	-

5. 疾病复发的相关性分析:经单因素分析,发现两组之间在 TC、脑脊液蛋白、尿酸、ANA、AQP4 抗体、脊髓累及部位、脊髓病灶长度、免疫抑制剂使用情况存在差异。通过相关性分析发现,成人 NMOSD 患者

AQP4 阳性 ($r = 0.294, P = 0.006$)、ANA 阳性 ($r = 0.339, P = 0.001$)、脊髓病灶长度 ($r = 0.308, P = 0.004$)与疾病复发呈明显的正相关,使用免疫抑制治疗 ($r = -0.219, P = 0.042$)与疾病复发呈负相关。

6. 疾病复发相关因素的 Logistic 回归分析:以成人 NMOSD 患者首次发病后 1 年内是否复发为因变

量,以 ANA 阳性、AQP4 抗体阳性、脊髓病灶长度、免疫抑制剂使用情况为自变量,建立二元 Logistic 回归模型。结果显示,ANA 阳性、AQP4 阳性、脊髓病灶长度、未使用免疫抑制剂治疗为成人 NMOSD 疾病复发的危险因素,详见表 5。

表 5 NMOSD 复发相关因素的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
ANA 阳性	1.222	0.549	4.95	0.026	3.395 (1.157 ~ 9.964)
AQP4 阳性	1.744	0.826	4.455	0.035	5.723 (1.133 ~ 28.916)
脊髓病灶长度	1.581	0.566	7.793	0.005	4.861 (1.602 ~ 14.755)
未使用免疫抑制剂治疗	0.927	0.459	4.080	0.043	2.527 (1.028 ~ 6.210)

7. NMOSD 疾病复发的 Nomogram 预测模型建立与验证:基于 ANA 阳性、AQP4 抗体阳性、脊髓病灶长度、未使用免疫抑制剂治疗这 4 项独立危险因素,应用 rms 软件包建立成人 NMOSD 疾病复发风险的 Nomogram 预测模型。各条评分线左侧端点均对应为 0 分,右侧端点自 ANA 指标起依次为 70、100、90、40 分,总分为 300 分,详见图 1。采用 Bootstrap 法(原始数据重复抽样 1000 次后)对 Nomogram 预测模型进

行内部验证,校准曲线显示,该模型的校准预测曲线与理想曲线拟合反映良好,说明该模型预测精确度及区分度均为良好,详见图 2。为进一步评估 Nomogram 模型的预测效率,绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析显示,该模型 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.795 (95% CI: 0.697 ~ 0.894, $P < 0.001$),提示该预测模型具有良好的预测能力,详见图 3。

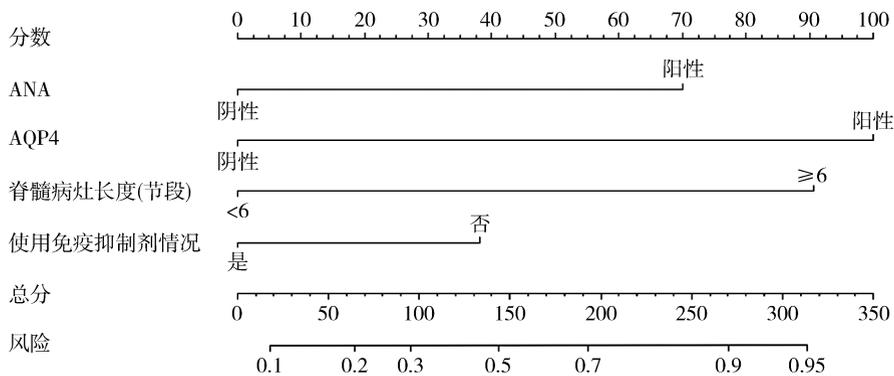


图 1 NMOSD 患者疾病复发风险的 Nomogram 预测模型

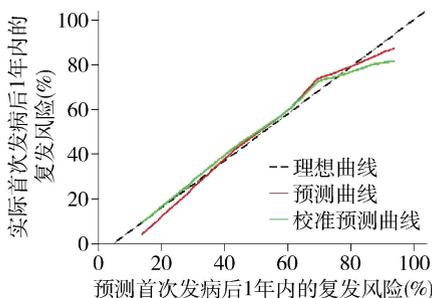


图 2 Nomogram 风险模型的校准曲线

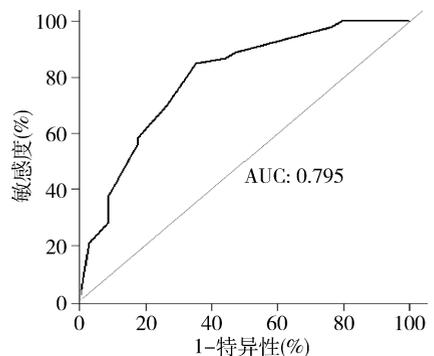


图 3 Nomogram 风险模型的 ROC 曲线

讨 论

视神经脊髓炎谱系疾病是一种主要累及青壮年的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,是导致青壮年非创伤性神经功能缺损的主要原因^[6]。高复发性是其重要的临床特征,并且复发多集中在首次发病后12个月内,而且每一次临床发作都会加重患者的神经功能损伤程度^[7-9]。因此,探讨引起NMOSD复发的因素具有重要意义。

研究表明,约一半的NMOSD患者同时存在自身免疫抗体阳性,其中抗核抗体(ANA)较为常见^[4]。本研究中,复发组患者ANA阳性比例明显高于非复发组($P=0.002$),采用相关性分析提示ANA阳性与疾病复发呈正相关($r=0.339, P=0.001$),进一步多因素分析结果提示ANA阳性是疾病复发的危险因素($OR=3.395, P=0.026$)。此外,多项研究同样发现,合并自身免疫抗体阳性的NMOSD患者复发更频繁^[10-12]。

AQP4抗体是NMOSD相对特异性致病抗体,能特异性结合星形胶质细胞足突中表达的AQP4,同时激活并诱导补体和抗体依赖性细胞毒性,进而导致NMOSD发病或者复发^[13,14]。本研究中,复发组患者AQP4抗体阳性比例明显高于非复发组($P=0.015$),采用相关性分析提示AQP4抗体阳性与疾病复发呈正相关($r=0.294, P=0.006$),进一步多因素分析结果提示AQP4抗体阳性是疾病复发的危险因素($OR=5.723, P=0.035$)。汤超等^[15]对58例NMOSD的研究也发现,AQP4抗体阳性为预测NMOSD复发的独立危险因素。

纵向延伸的脊髓长节段病变不仅是NMOSD最具标志性的病变,而且也是NMOSD疾病复发的危险因素^[16,17]。本研究中,复发组患者脊髓病灶长度 ≥ 6 节段比例明显高于非复发组($P=0.004$),采用相关性分析提示脊髓病灶长度与疾病复发呈正相关($r=0.308, P=0.004$),进一步多因素分析结果提示脊髓病灶长度是疾病复发的危险因素($OR=4.861, P=0.005$)。Jarius等^[18]通过对175例白色人种患者的回顾性研究,发现脊髓病灶大于6节段与NMOSD患者在1年内及3年内复发都相关,也进一步说明了脊髓的长节段病灶与复发存在一定的联系。

NMOSD的治疗包括急性期治疗和缓解期治疗。本研究中所有患者在急性期均使用了大剂量激素冲击或免疫球蛋白治疗。序贯治疗是缓解期治疗的重要组成部分,本研究中有54%的患者使用免疫抑制

剂治疗。经统计分析发现,复发组未使用免疫抑制剂人数明显高于非复发组($P=0.041$),采用相关性分析提示使用免疫抑制剂治疗与疾病复发呈负相关($r=-0.219, P=0.042$),进一步多因素分析结果显示,未使用免疫抑制剂治疗是疾病复发的危险因素($OR=2.527, P=0.043$)。另外的研究也证实,使用免疫抑制剂治疗可降低NMOSD疾病复发风险^[19]。因此对于NMOSD患者应尽早给予免疫抑制剂治疗,以减少复发的可能性。

此外,为了有助于临床早期筛选复发高风险的患者,尽早有针对性地实施有效干预,降低NMOSD疾病复发的风险,本研究基于多因素Logistic回归分析筛选出的独立危险因素构建了预测首次发病后1年内疾病复发风险的Nomogram模型,将复杂的回归方程转变为可视化的图形,使预测模型的结果更为直观,具有可读性,更方便对患者进行个体化病情评估。其次,本研究为评估该模型的预测能力,绘制了校正曲线、ROC曲线进行验证,结果显示该模型校准预测曲线与理想曲线拟合反映良好,ROC曲线下面积为0.795(95%CI:0.697~0.894, $P<0.001$),以上均提示Nomogram模型对疾病复发具有良好的预测效能。

本研究的创新性:①本研究以首次发病后1年内是否复发进行分组,从一般资料、实验室指标、影像学检查、治疗方面较为系统地分析了成人NMOSD患者疾病复发的危险因素;②基于这些危险因素建立了首次发病1年内疾病复发预测模型,为成人NMOSD患者提供了一个相对准确的预测1年内是否复发的工具,以便早期识别出复发高风险人群,对临床实行个体化治疗具有一定的指导意义。但是,本研究也存在一定的局限性:①因NMOSD发生率低,本研究收集的样本量较小;②本研究中患者的总体病程较短,随着随访时间的延长,可能会有更多患者出现复发,也可能进一步影响本研究的结果。

综上所述,ANA阳性、AQP4抗体阳性、长节段脊髓病灶、未使用免疫抑制剂治疗是成人NMOSD疾病复发的危险因素,基于上述危险因素建立的Nomogram模型具有良好的预测效能,针对具有这些复发危险因素的患者及早进行序贯治疗,有助于减少复发的可能性,减少病残。

参 考 文 献

- 1 Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse - preventive measures and personalized treatment strategies[J]. EPMA J, 2018, 9(3): 249 - 256

(转第58页)

(2): 181 - 188

- 17 梅凡, 姚峰, 朱磊, 等. 桃叶珊瑚苷对肺癌细胞增殖、侵袭的抑制作用及对 TGF- β 1/SOX7 通路的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 10 - 14
- 18 Shao S, Li S, Liu C, *et al.* Toosendanin induces apoptosis of MKN-45 human gastric cancer cells partly through miR23a3p mediated downregulation of BCL2 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 1793 - 1802
- 19 黄建棋, 郭文利, 范伟民, 等. miR-4715-5p 通过靶向 MUC1 基因对乳腺癌细胞迁移和增殖的影响 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 47 - 52
- 20 Yu MC, Ding GY, Ma P, *et al.* CircRNA UBAP2 serves as a sponge of miR-1294 to increase tumorigenesis in hepatocellular carcinoma through regulating c-Myc expression [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(10): 1293 - 1303
- 21 Li C, Wang G, Ma X, *et al.* Upregulation of exosomal circPLK1 promotes the development of non-small cell lung cancer through the miR-1294/high mobility group protein A1 axis [J]. *Bioengi-*

neered, 2022, 13(2): 4185 - 4200

- 22 Chen R, Liang F, Yan J, *et al.* CircCDK17 knockdown inhibits tumor progression and cell glycolysis by downregulating YWHAZ expression through sponging miR-1294 in cervical cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 24
- 23 Xie J, Guo T, Zhong Z, *et al.* ITGB1 drives hepatocellular carcinoma progression by modulating cell cycle process through PXN/YWHAZ/Akt pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 711149
- 24 Che Y, Li Y, Zheng F, *et al.* TRIP4 promotes tumor growth and metastasis and regulates radiosensitivity of cervical cancer by activating MAPK, PI₃K/Akt, and hTERT signaling [J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 1 - 13
- 25 Wang W, Guo X, Dan H. α 2A - adrenergic receptor inhibits the progression of cervical cancer through blocking PI₃K/Akt/mTOR pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10535 - 10546

(收稿日期: 2022-04-09)

(修回日期: 2022-06-08)

(接第 63 页)

- 2 Ochi H, Fujihara K. Demyelinating diseases in Asia [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(3): 222 - 228
- 3 Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(2): 2 - 15
- 4 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177 - 189
- 5 Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, *et al.* Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler*, 2016, 22(11): 1413 - 1420
- 6 Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system [J]. *Neurol Res Int*, 2012, 2012: 1 - 13
- 7 Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7(1): 1 - 9
- 8 Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1366(1): 20 - 39
- 9 Trebst C, Jarius S, Berthele A, *et al.* Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS) [J]. *J Neurol*, 2014, 261(1): 1 - 16
- 10 刘瑞华, 李艳, 杜艳皎, 等. 不同自身抗体视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特点 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 266 - 269
- 11 Pereira WLCJ, Reiche EMV, Kallaur AP, *et al.* Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis op-

tica [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(3): 170 - 178

- 12 贾红娟, 叶静, 赵义, 等. 抗核抗体谱阳性的视神经脊髓炎患者的临床和磁共振特征分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(43): 3042 - 3045
- 13 Chang VTW, Chang HM. Review: recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(3): 199 - 218
- 14 Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pathogenesis, treatment, and experimental models [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 27: 412 - 418
- 15 汤超, 张刚, 秦新月. 视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点及复发影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 963 - 966
- 16 Orman G, Wang KY, Pekcevic Y, *et al.* Enhancing brain lesions during acute optic neuritis and/or longitudinally extensive transverse myelitis may portend a higher relapse rate in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(5): 949 - 953
- 17 Mehdipour - Dastjerdi R, Ashtari F, Shaygannejad V, *et al.* The pathologic and diagnostic in magnetic resonance imaging of brain and cervical spine of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Iran J Neurol*, 2018, 17(2): 58 - 63
- 18 Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, *et al.* Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(14): 2 - 17
- 19 Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, *et al.* Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4 - IgG + neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 38: 1 - 8

(收稿日期: 2022-04-14)

(修回日期: 2022-05-06)