

## 论著·临床研究

## 视神经脊髓炎谱系疾病患者血脑屏障通透性与肢体伤残的相关性分析

黄欣欣<sup>1</sup>, 丁 婕<sup>2</sup>, 韩 露<sup>2</sup>, 于 鹭<sup>1</sup>, 朱德生<sup>2</sup>, 管阳太<sup>1,2</sup>

1. 第二军医大学附属长海医院神经内科, 上海 200433; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127

**[摘要]** **目的**·探讨视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)患者血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性与肢体伤残的关系及其临床意义。**方法**·回顾性分析2009年6月—2016年6月第二军医大学附属长海医院与上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科确诊的105例NMOSD患者临床资料。根据出院与入院时扩展残疾状况评分量表(expanded disability status scale, EDSS)评分差值将患者分为残疾状况减轻组与加重组,并比较2组患者间的临床特征;分析BBB通透性与肢体伤残之间的相关性。**结果**·残疾状况减轻组与残疾状况加重组NMOSD患者在性别、年龄、病程、诱发因素、临床症状与治疗用药方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),临床检查中胸髓异常率差异有统计学意义( $P=0.023$ )。2组患者生化资料差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),脑脊液检查中脑脊液白蛋白/血清白蛋白(cerebrospinal/serum albumin ratio, QALB)偏高率差异有统计学意义( $P=0.042$ )。QALB正常组与偏高组患者残疾状况加重发生人数百分比分别为27.60%(16/58)与46.80%(22/47)( $\chi^2=4.150$ ,  $P=0.042$ )。BBB通透性与肢体伤残发生呈正相关( $r=0.299$ ,  $P=0.042$ )。**结论**·NMOSD患者入院时BBB通透性越高,肢体残疾程度越高。BBB通透性差异为探讨NMOSD患者肢体伤残发生的免疫机制提供重要线索。

**[关键词]** 神经免疫;视神经脊髓炎谱系疾病;血脑屏障通透性;肢体伤残**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.007 **[中图分类号]** R742 **[文献标志码]** A

## Correlation between blood-brain barrier permeability and physical disability in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

HUANG Xin-xin<sup>1</sup>, DING Jie<sup>2</sup>, HAN Lu<sup>2</sup>, YU Lu<sup>1</sup>, ZHU De-sheng<sup>2</sup>, GUAN Yang-tai<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore association between blood-brain barrier (BBB) permeability and physical disability in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). **Methods**·Clinical data of 105 patients with NMOSD was retrospectively analyzed in Department of Neurology at Changhai Hospital, Second Military Medical University and Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from June 2009 to June 2016. According to the difference between the expanded disability status scale (EDSS) scores when discharged from hospital and when admitted to hospital, NMOSD patients were divided into disability-reduction group and disability-exacerbation group, and their clinical characteristics were compared between the two groups, then association between BBB permeability and physical disability was analyzed. **Results**·Between the disability-reduction group and the disability-exacerbation group, there was no significant difference in gender, age, disease duration, inducing factor, clinical symptoms, and medication (all  $P>0.05$ ), and the abnormal rates of thoracic spinal cord in clinical examination were statistically different ( $P=0.023$ ). There was no significant difference in biochemical data between the two groups ( $P>0.05$ ), and a statistically significant difference was observed in the rate of cerebrospinal/serum albumin ratio (QALB) in the cerebrospinal fluid examination ( $P=0.042$ ). The percentages of exacerbation of disability in the QALB normal and high groups were 27.60% (16/58) and 46.80% (22/47), respectively, and there was a statistically significant difference between the two groups ( $\chi^2=4.150$ ,  $P=0.042$ ). BBB permeability was positively correlated with physical disability ( $r=0.299$ ,  $P=0.042$ ). **Conclusion**·The higher the BBB permeability of NMOSD patients on admission is, the higher the degree of physical disability is. The difference in BBB permeability provides key clues to the investigation of the immunological mechanisms of physical disability in NMOSD patients.

**[Key words]** neural immune; neuromyelitis optica spectrum disorders; blood-brain barrier permeability; physical disability

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD),前身为视神经脊髓炎或者Devic病,是一种侵袭视神经、脊髓与大脑的神经免疫性疾病,多数患者检出NMO-IgG阳性<sup>[1-2]</sup>。该病主要发生于30~40岁女性,全球患病率为(0.05~4.4)/100 000,男女比例为3:1~9:1<sup>[3]</sup>。目前国内外研究影响NMOSD预后的因素

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81471219);上海交通大学医学院转化医学协同创新合作研究项目(TM201508, TM201706)(National Natural Science Foundation of China, 81471219; Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Translational Medicine Collaborative Innovation Cooperation Research Project, TM201508, TM201706)。

**[作者简介]** 黄欣欣(1994—),女,硕士生;电子信箱:15821693736@163.com。**[通信作者]** 管阳太,电子信箱:yangtaiguan@sina.com。

多集中在诱发因素、基础疾病、病情轻重、神经损伤形式及脑脊液蛋白水平等方面<sup>[4]</sup>。对神经免疫性疾病而言,血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性可能影响外周免疫对中枢神经系统的作用<sup>[5]</sup>,但有关BBB通透性与NMOSD临床预后的相关性的研究较少。因此,本研究通过分析NMOSD患者BBB通透性来探讨其与临床预后的关系,为NMOSD免疫相关发病机制研究提供线索。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2009年6月—2016年6月在第二军医大学附属长海医院与上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科住院确诊的NMOSD患者。入组标准:①符合2015年国际视神经脊髓炎谱系疾病诊断共识<sup>[1]</sup>。②年龄为6~80岁的住院患者。③接受腰椎穿刺检查。④临床资料完整。⑤知情同意患者。排除标准:①伴有以下一种或多种引起扩展残疾状况评分量表(expanded disability status scale, EDSS)评分变化的疾病,包括重症肌无力、脑(膜)炎、脑或脊髓肿瘤、脑出血、脑脓肿或癫痫及其他自身免疫疾病。②入院前已行激素、免疫球蛋白或免疫抑制剂治疗患者。共纳入病例105例,其中男性35例,女性70例;年龄13~85岁,平均年龄(43.85±16.90)岁。住院患者使用甲强龙的时间均为发作后3日以内;从1 g/L开始,静脉滴注3~4 h,共3 d,剂量阶梯依次减半,后改为1 mg/(kg·d)口服,并逐渐减量;所有患者使用相同的药物;脑脊液白蛋白/血清白蛋白(cerebrospinal/serum albumin ratio, QALB)检测均在甲强龙等药物使用之前。血检验与腰椎穿刺检查等均经患者知情同意,本研究方案通过长海医院和仁济医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 通过医院电子病例系统回顾性收集NMOSD患者资料,包括性别、年龄、EDSS评分、上呼吸道感染等临床资料,血常规、血生化、QALB、免疫球蛋白G(IgG)、IgG指数、24 h鞘内IgG合成率等生化指标,头颅MRI、颈椎MRI及腰椎MRI检查结果。

1.2.2 检测方法 入院后次日清晨经肘静脉采集空腹血4 mL,并离心制备血清;入院后次日上午免疫药物治疗前行腰椎穿刺采集脑脊液2 mL,均于-20℃冰箱保存。使用全自动程序化分析仪(型号为BN II,西门子,德国),采用免疫散射比浊法测定脑脊液和血清IgG、白蛋白值,分析仪自动计算脑脊液蛋白、QALB和24 h鞘内IgG合成率等指标。

1.2.3 评估标准 根据EDSS评分,出院与入院时评

分差值≤0分为残疾状况减轻组,评分差值>0分为残疾状况加重组。生化资料:QALB>7×10<sup>-3</sup>为偏高(提示BBB损伤);脑脊液蛋白值>0.45 g/L为偏高,脑脊液IgG>50 mg/L为偏高,脑脊液IgG指数>0.7为偏高,24 h鞘内IgG合成率>3.3 mg/dL为偏高。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。定性资料以百分数(%)表示,2组间比较采用χ<sup>2</sup>检验或Fisher精确概率计算法。正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的定量资料以中位数和四分位间距表示,2组间比较采用Mann-Whitney U检验。BBB通透性与EDSS评分的相关性采用Spearman秩相关分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 按EDSS评分分组的患者临床资料比较

本研究中残疾状况减轻组与残疾状况加重组NMOSD患者人数百分比分别为63.81%(67/105)和36.19%(38/105)。2组患者在性别、年龄、病程、诱发因素、临床症状与治疗用药方面差异无统计学意义(均P>0.05),临床检查中胸髓异常率差异有统计学意义(P=0.023)(表1)。2组患者生化资料差异无统计学意义(均P>0.05),脑脊液检查中QALB偏高率差异有统计学意义(P=0.042)(表2)。

表1 残疾状况减轻组和加重组NMOSD患者临床特征比较  
Tab 1 Comparison of clinical characteristics of patients with NMOSD between the disability-reduction group and the disability-exacerbation group

指标	残疾状况减轻组 (N=67)	残疾状况加重组 (N=38)	P 值
性别(女性)/n(%)	47(70.15)	23(60.53)	0.315
年龄/岁	43.82±16.54	43.97±16.82	0.964
病程/月	2.00(0.42~18.50)	6.00(1.00~28.50)	0.123
诱发因素			
上呼吸道感染/n(%)	9(13.43)	9(23.68)	0.180
胃肠道感染/n(%)	2(2.99)	3(7.89)	0.256
临床症状			
视力受损/n(%)	32(47.76)	20(52.63)	0.631
肢体乏力/n(%)	51(76.63)	22(57.89)	0.051
肢体麻木/n(%)	51(76.63)	25(65.80)	0.250
尿便障碍/n(%)	32(47.76)	17(44.74)	0.765
临床检查			
VEP异常/n(%)	26(66.81)	15(39.47)	0.904
颈髓异常/n(%)	26(66.81)	15(39.47)	0.463

(续表 1)

指标	残疾状况减轻组 (N=67)	残疾状况加重组 (N=38)	P 值
胸髓异常 /n (%)	26 (66.81)	24 (63.16)	0.023
治疗用药			
甲强龙 /n (%)	54 (80.59)	26 (68.42)	0.118
免疫球蛋白 /n (%)	8 (11.94)	5 (13.16)	0.856
环磷酰胺 /n (%)	3 (4.48)	2 (5.27)	0.869

注: VEP 为视觉诱发电位。

表 2 残疾状况减轻组和加重组 NMOSD 患者生化资料比较  
Tab 2 Comparison of biochemical data of patients with NMOSD between the disability-reduction group and the disability-exacerbation group

指标	残疾状况减轻组 (N=67)	残疾状况加重组 (N=38)	P 值
生化检查			
白细胞 / (×10 <sup>9</sup> /L)	7.67±3.33	7.83±3.63	0.811
TAG/ (mmol/L)	1.25±0.62	1.44±0.83	0.203
LDL/ (mmol/L)	2.68±0.82	2.96±0.93	0.140
UA/ (mmol/L)	0.24±0.08	0.28±0.11	0.063
Scr/ (mmol/L)	57.84±15.54	61.21±16.25	0.295
AQP4-IgG/ n (%)	16 (23.88)	12 (31.57)	0.195
脑脊液化验			
蛋白偏高 / n (%)	28 (41.79)	15 (39.47)	0.816
QALB 偏高 / n (%)	25 (37.31)	22 (57.89)	0.042
IgG 偏高 / n (%)	32 (47.76)	19 (50.00)	0.630
IgG 指数偏高 / n (%)	8 (11.94)	6 (15.79)	0.577
24 h 鞘内 IgG 合成率 / n (%)	13 (19.40)	12 (31.57)	0.233

注: TAG 为三酰甘油; LDL 为低密度脂蛋白胆固醇; UA 为尿酸; Scr 为血肌酐; AQP4-IgG 为水通道蛋白 4-IgG。

2.2 按 QALB 分组患者 EDSS 评分比较

本研究中 QALB 正常组与偏高组 NMOSD 患者人数百分比分别为 55.23% (58/105) 和 44.76% (47/105)。QALB 正常组与偏高组患者残疾状况加重发生人数百分比分别为 27.60% (16/58) 与 46.80% (22/47), 2 组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.150, P=0.042$ )。

2.3 BBB 通透性与 EDSS 评分的相关性

QALB 偏高组患者残疾状况加重发生率明显高于 QALB 正常组, 经 Spearman 秩相关分析得出: BBB 通透性与肢体伤残发生呈正相关 ( $r=0.299, P=0.042$ )。

3 讨论

目前 NMOSD 的发病机制尚未完全明确。本研究发现残疾状况减轻组与残疾状况加重组 NMOSD 患者脑脊液检

查中 QALB 偏高率差异有统计学意义, 研究显示 BBB 通透性与肢体伤残发生呈正相关。

BBB 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的天然屏障, 它可以阻止血清中的蛋白质、脂肪酸和微生物等进入 CNS 破坏稳态环境。BBB 对脑脊液及脑间质液的形成至关重要, 通过细胞外渗漏和跨细胞转运等不同形式, BBB 对不同的物质表现出不同的通透性<sup>[6]</sup>。白蛋白仅在 CNS 以外生成, 通常不会穿过完整的 BBB。当 CNS 发生炎症时, BBB 受到破坏, 循环系统中的白蛋白进入脑脊液。QALB 是脑脊液白蛋白与血清白蛋白的比值, 是公认的反映 BBB 通透性的指标, 在临床实践和研究中被广泛使用<sup>[7]</sup>。急性期大部分中枢神经免疫性疾病患者 QALB 值会升高; QALB 能够特异性反映 BBB 损伤, 但对疾病没有特异性。

EDSS 是目前评估多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 疾病进展使用最广泛的量表, 近年来也逐渐应用于 NMOSD。其优势主要是作为临床试验中评价神经功能缺损的主要观察指标, 具有很高的国际认可度<sup>[8]</sup>。EDSS 以 CNS 8 个功能系统的评价为基础, 以 0 ~ 10 分进行分级, 能客观反映神经功能的变化, 其评分是衡量疾病进展的标准<sup>[9]</sup>。然而, EDSS 也存在一定缺陷, 尽管其评分基于标准的神经系统检查, 但其本质上是主观的, 每个功能系统的原始评分规则和总体衡量标准是不确定的。因此, 此标准在评分者内部和评分者之间的可靠性较差<sup>[10]</sup>。EDSS 分数的计算也存在争议, 4.0 ~ 7.5 的评分主要取决于患者独立行走的距离以及是否需要辅助, 而且 EDSS 很少考虑 MS 相关的认知功能障碍。尽管 EDSS 存在公认的缺陷, 但它仍是近期使用最广泛的评价 MS 残疾结局的指标; 尽可能细化其评价体系及与其他评价措施相结合, 可以更好地涵盖其评价不充分的领域, 如认知功能障碍。

关于 NMOSD, 当前大多数研究集中在水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 抗体与疾病的关系上。研究发现 AQP4 抗体阳性的患者较 AQP4 抗体阴性的患者预后差<sup>[11]</sup>; 也有关于髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体的研究<sup>[12]</sup>, 而关于 NMOSD 患者 BBB 通透性变化的研究较少。NMOSD 患者 BBB 功能的异常与炎症反应相关, 且 BBB 功能的异常是其发病机制中的重要因素。虽然 QALB 作为 BBB 通透性的良好指标得到公认, 但是在 NMOSD 患者中其与临床表现及预后之间的关系尚未见报道。在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 动物模型中已证实急性期 BBB 的通透性与疾病严重程度直接相关, 但尚未在人体中证实此关联<sup>[13]</sup>。Uher 等<sup>[14]</sup>进行了前瞻性研究纵向调



查了 MS 患者 QALB 水平与 MRI 影像表现及疾病恶化的临床结局的关联性,发现临床急性发作期高 QALB 水平与发病后 48 月内的侧脑室扩大,全脑、脑白质和丘脑体积减小有相关性;高 QALB 水平与 48 月内的高 EDSS 评分相关, QALB  $\geq 6.0$  的患者 EDSS 评分  $\geq 3.0$  的风险是低 QALB 水平患者的 3 倍。此研究进一步验证了 BBB 通透性的病理生理变化与 MS 疾病进展密切相关。众所周知,脑容积的减少与永久性的肢体残疾相关<sup>[15]</sup>,尤其是影像学上显示全脑和丘脑体积减小与肢体残疾程度密切相关<sup>[16]</sup>。近来也有研究显示 MS 患者脑脊液中趋化因子水平或 QALB 值与残疾状况进展的相关性,支持了脑脊液生物标记物在判断预后中的价值<sup>[17-18]</sup>,但尚未有研究在 NMOSD 患者中观察 QALB 值与残疾状况进展的相关性,本研究首次在 NMOSD 中发现此关联。

在 NMO 患者中可发现 BBB 的破坏,但是其临床意义及与伤残程度的相关性仍不明确。Kim 等<sup>[19]</sup>发现 NMO 患者中 EDSS 评分与 QIgG (即脑脊液 IgG 与血清 IgG 浓度比率)、QALB 及累积发作次数显著相关,急性期患者脑脊液 QIgG 与 QALB 同样显著相关,且其研究中纳入的患者 IgG 指数在正常范围,表明 NMO 患者 CNS 中的 IgG 大部分来源于体循环,而非鞘内合成,提示 BBB 损伤可通过促进循环系统中 IgG 漏入 CNS 而升高疾病活动水平,

加重患者伤残程度。动物实验表明,在 EAE 动物模型中注射 AQP4 抗体阳性 NMO 患者血清,其血清中的抗体通过损伤的 BBB 进入 CNS 可加重疾病活动性<sup>[20]</sup>。NMO 急性期患者预先存在的炎性环境增加致病性 AQP4 抗体接触 CNS 中 AQP4 抗原的机会<sup>[21]</sup>,反过来会导致 BBB 的损伤和炎症细胞的聚集<sup>[22]</sup>,从而引发恶性循环加重发病。血循环中的 IgG 漏入 CNS 不仅仅是 BBB 破坏的副产物,而且可能积极参与疾病的进展过程,进一步将研究集中于 AQP4 抗体的滴度有助于明确此现象<sup>[19]</sup>。本研究还发现肢体伤残程度与影像学病灶部位有关,胸髓受累患者肢体伤残重,但由于没有细化统计每一例患者的影像病灶数,所以没有深入研究 BBB 损伤与颈胸髓影像病灶数量之间的关联,这也是下一步影像学研究的思路。

综上所述,本研究得出结论:NMOSD 患者急性发作期 BBB 通透性越高,患者的肢体伤残程度越重,两者之间呈正相关关系,提示外周免疫系统产生的 IgG 通过受损的 BBB 进入中枢可能是疾病恶化的重要因素。此结论尚需大样本、前瞻性队列研究进一步证实。BBB 损伤可作为 NMOSD 患者发生肢体瘫痪、行走受限的预测因素,同时也可能参与疾病发病的始动环节。QALB 值可作为判断 NMOSD 疾病预后的生物标记物运用到临床实践中。

## 参·考·文·献

- [1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [2] Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(7): 964-968.
- [3] 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.
- [4] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4): 663-679.
- [5] Kowarik MC, Grummel V, Wemlinger S, et al. Immune cell subtyping in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases[J]. *J Neurol*, 2014, 261(1): 130-143.
- [6] Johanson CE, Stopa EG, McMillan PN. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 686: 101-131.
- [7] Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(9): 913-922.
- [8] Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 58.
- [9] Ebers GC, Daumer M, Scalfari A. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis: a meta-analytic approach[J]. *Neurology*, 2011, 76(11): 1025-1026.
- [10] Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group[J]. *Neurology*, 1992, 42(4): 859-863.
- [11] Martinez-Lapiscina EH, Sepulveda M, Torres-Torres R, et al. Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 436-440.
- [12] Luppe S, Robertson NP. MOG-IgG in neuromyelitis optica[J]. *J Neurol*, 2014, 261(3): 640-642.
- [13] Fabis MJ, Scott GS, Kean RB, et al. Loss of blood-brain barrier integrity in the spinal cord is common to experimental allergic encephalomyelitis in knockout mouse models[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(13): 5656-5661.
- [14] Uher T, Horakova D, Tyblova M, et al. Increased albumin quotient (QAlb) in patients after first clinical event suggestive of multiple sclerosis is associated with development of brain atrophy and greater disability 48 months later[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(6): 770-781.
- [15] Gout O, Tourbah A. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 463.
- [16] Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects[J]. *Neurology*, 2013, 80(2): 210-219.
- [17] Akaishi T, Narikawa K, Suzuki Y, et al. Importance of the quotient of albumin, quotient of immunoglobulin G and reibergram in inflammatory neurological disorders with disease specific patterns of blood-brain barrier permeability[J]. *Neurol Clin Neurosci*, 2015, 3(3): 94-100.
- [18] Modvig S, Degen M, Roed H, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(14): 1761-1770.
- [19] Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Cerebrospinal fluid/serum gradient of IgG is associated with disability at acute attacks of neuromyelitis optica[J]. *J Neurol*, 2011, 258(12): 2176-2180.
- [20] Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin *in vivo*[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 630-643.
- [21] Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(4): 202-214.
- [22] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment[J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5730-5737.

[收稿日期] 2018-04-08

[本文编辑] 邵碧云

