

· 优先出版 ·

免疫抑制剂治疗抗水通道蛋白 4 抗体 阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者 复发风险分析

尹翊翔¹ 张遥¹ 王文君¹ 徐雁¹ 彭斌¹ 崔丽英²¹中国医学科学院北京协和医院神经科, 北京 100730; ²中国医学科学院北京协和医院神经科 中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730

通信作者: 徐雁, Email: xuyanpumch@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨免疫抑制剂治疗抗水通道蛋白 4 抗体(AQP4-IgG)阳性视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者复发危险因素。**方法** 收集 2011 年 1 月至 2021 年 6 月北京协和医院多发性硬化及相关疾病患者数据登记系统中使用免疫抑制剂治疗 5 年及以上的 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者资料, 分析治疗期间有复发患者和无复发患者的临床特点和复发因素差异。**结果** 共纳入 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者 112 例, 其中女性 105 例(93.8%); 发病年龄(34.9±11.3)岁; 发病年龄≥50 岁(晚发型)患者 13 例(11.6%); 病程为 8.1(6.6, 11.4)年。64 例(57.1%)患者出现复发。与无复发组相比, 复发组中晚发型患者比例较低[分别为 4/64(6.3%)和 9/48(18.8%), $\chi^2=4.18, P=0.041$]。复发组治疗前年复发率[分别为 1.07(0.36, 2.25)次/年和 0.34(0, 1.11)次/年, $Z=2.92, P=0.003$]、复发患者比例[分别为 54/64(84.4%)和 33/48(68.8%), $\chi^2=3.86, P=0.049$]均显著高于无复发组。多因素 Logistic 回归分析结果表明晚发型患者相较于早发型患者复发风险下降($HR=0.26, 95\%CI 0.10\sim0.73, P=0.010$), 治疗前年复发率高者治疗期间的复发风险显著升高($HR=1.55, 95\%CI 1.26\sim1.91, P<0.001$)。**结论** 发病年龄<50 岁或开始治疗前复发频繁的 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者接受传统免疫抑制剂治疗后的复发风险较高, 可能需要启动高效治疗。

【关键词】 视神经脊髓炎; 抗水通道蛋白 4 抗体; 免疫抑制剂; 复发; 治疗应用

Relapse risk analysis in anti-aquaporin 4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with immunosuppressant

Yin Hexiang¹, Zhang Yao¹, Wang Wenjun¹, Xu Yan¹, Peng Bin¹, Cui Liying²¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xu Yan, Email: xuyanpumch@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the relapse risk factors of anti-aquaporin 4 (AQP4)-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) patients treated with immunosuppressant. **Methods** Data (from January 2011 to June 2021) of AQP4-IgG positive NMOSD patients treated with immunosuppressant for longer than 5 years from MSNMObase, a hospital-based electronic registry for multiple sclerosis and related disorders in Peking Union

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211230-00941

收稿日期 2021-12-30 本文编辑 郑晴

引用本文: 尹翊翔, 张遥, 王文君, 等. 免疫抑制剂治疗抗水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者复发风险分析[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211230-00941.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Medical College Hospital, were collected. Clinical features and risk factor differences between patients with and without relapse under the immunosuppressive therapy were analyzed. **Results** One hundred and twelve patients with AQP4-IgG positive NMOSD were included, 105 (93.8%) of which were female. The disease onset age was (34.9 ± 11.3) years, 13 (11.6%) had an older disease onset age than 50 years (late onset), and the disease duration was 8.1 (6.6, 11.4) years. Sixty-four (57.1%) patients had relapse, and the proportion of late onset patients was significantly lower in relapse group than in non-relapse group $[4/64(6.3\%) \text{ vs } 9/48(18.8\%), \chi^2=4.18, P=0.041]$. Compared with those without relapse, both the annualized relapse rate (ARR) before treatment $[1.07 (0.36, 2.25) \text{ vs } 0.34 (0, 1.11), Z=2.92, P=0.003]$ and the proportion of patients with relapse before treatment $[54/64(84.4\%) \text{ vs } 33/48(68.8\%), \chi^2=3.86, P=0.049]$ were significantly higher for patients in relapse group. Multivariate Logistic regression analysis revealed the relapse risk of late-onset patients was lower than that of early-onset patients ($HR=0.26, 95\%CI 0.10-0.73, P=0.010$) and patients with higher ARR before treatment showed a higher risk of relapse under the immunosuppressive therapy ($HR=1.55, 95\%CI 1.26-1.91, P<0.001$). **Conclusion** AQP4-IgG positive NMOSD patients with younger disease onset age than 50 years or with frequent relapses before treatment had a higher relapse risk under the immunosuppressive therapy, and they may need highly effective treatments.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Anti-aquaporin 4 autoantibody; Immunosuppressive agents; Recurrence; Therapeutic uses

Conflicts of interest: None declared

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一组由体液免疫介导、主要累及视神经和脊髓、脑亦可受累的中枢神经系统自身免疫性疾病^[1]。2004年,致病性抗水通道蛋白4抗体(anti-aquaporin 4-immunoglobulin, AQP4-IgG)的发现^[2-3]将NMOSD与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)分开,成为一组独立疾病。2015年Wingerchuk等^[1]在NMOSD的诊断共识中正式将该病分为AQP4-IgG阳性和阴性2个亚组,并提出相应诊断标准。近来,越来越多研究结果显示,AQP4-IgG阴性NMOSD患者可能合并其他抗体,并具有不同的发病机制和临床特点^[4]。此外,与AQP4-IgG阴性患者相比,抗体阳性患者复发风险较高^[5]。

与MS不同,反复临床发作是导致NMOSD残疾进展的主要因素,因此减少复发进而改善预后是该病治疗的主要目标。目前,国际上已有3种单克隆抗体获批用于治疗NMOSD^[6-8],但在我国由于经济原因,传统免疫抑制剂[如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和硫唑嘌呤等]仍是NMOSD患者治疗的主要药物,这些药物尽管目前暂无适应证,但其疗效和安全性已被真实世界队列研究所验证^[9-10]。然而,仍有部分NMOSD患者在接受足量免疫抑制剂治疗后仍出现频繁复发,因此探索此类患者复发危险因素对于指导患者个体化治疗具有重要意义。

文中对北京协和医院建立的MS及相关疾病患者数据登记系统(MSNMObase)中长期接受免疫抑制治疗(治疗时间 ≥ 5 年)的AQP4-IgG阳性NMOSD患

者的临床资料进行分析,旨在探讨影响患者治疗后复发的危险因素,以期改善患者的临床诊疗和预后。

资料和方法

一、研究对象

本文研究对象来自北京协和医院神经科自2011年建立的MSNMObase^[9, 11]。该登记系统前瞻性定期收集患者的人口学资料和疾病相关资料。截至2021年6月,登记系统共纳入762例AQP4-IgG阳性NMOSD患者,诊断符合2015年Wingerchuk等^[1]提出的血清AQP4-IgG阳性NMOSD诊断标准。除外缓解期未接受治疗、应用单克隆抗体治疗或免疫抑制剂治疗不足5年以及登记资料不完善患者后,最终将112例患者纳入最后分析(流程图见图1)。

本研究为队列研究,获得北京协和医院伦理委员会批准(批号:ZS-1041),受试者均知情同意。

二、研究方法

由统一培训的神经科医生收集患者的人口学资料,包括性别、年龄、发病年龄、病程等,同时定期(至少间隔半年)收集患者的疾病相关资料,包括扩展功能障碍状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分、实验室检查结果(血清AQP4-IgG及其他免疫指标)、复发情况(包括发作时间、临床表现、治疗及恢复情况等)、缓解期治疗(治疗方案、治疗起始日期、有无治疗中断)等。临床复发定义为新的神经功能缺损症状持续超过24 h,除外感染、发热



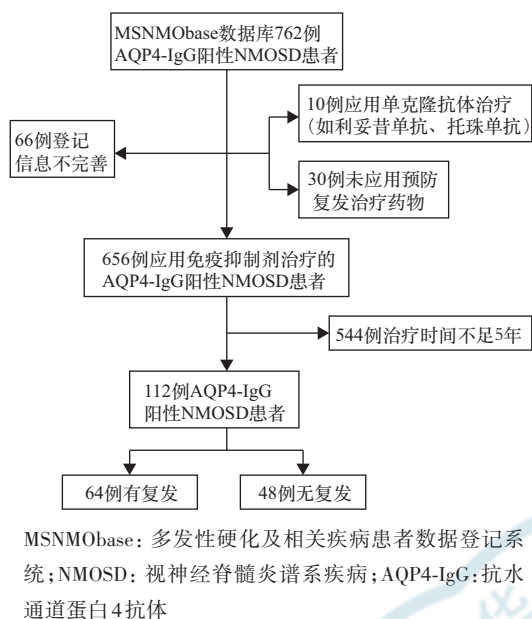


图1 研究对象纳入流程图

Figure 1 Flow chart of the inclusion of research subjects

等其他可能病因,且距离前一次发作时间超过1个月。以发病年龄<50岁为早发型,发病年龄≥50岁为晚发型。根据患者在治疗期间有无复发分为复发和无复发两组,比较两组患者临床特点。

三、统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。复发风险因素采用Cox单因素和多因素Logistic回归分析,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入选人群基本特征及临床特点(表1)

共纳入AQP4-IgG阳性NMOSD患者112例,其中女性105例(93.8%),年龄(45.5 ± 12.2)岁。发病年龄(34.9 ± 11.3)岁,其中晚发型患者13例(11.6%)。病程8.1(6.6, 11.4)年。末次EDSS评分1.5(0, 3.0)分。

112例患者中有32例(28.6%)合并确诊系统性免疫病,以原发性干燥综合征(25例)最为常见;68例(60.7%)患者合并其他自身免疫性抗体,包括多种抗核抗体、抗可溶性核抗原抗体和甲状腺抗体等;48例(42.9%)患者首次发作时存在前驱感染、妊娠、劳累和情绪不稳等诱因。99例患者首次发

表1 112例抗水通道蛋白4抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者人口学及临床特点

Table 1 Demographic and clinical characteristics of 112 aquaporin4-immunoglobulin positive neuromyelitis optica spectrum disorders patients

项目	数据
女性[例(%)]	105 (93.8)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.5±12.2
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	34.9±11.3
发病年龄≥50岁[例(%)]	13 (11.6)
病程[年, $M(Q_1, Q_3)$]	8.1 (6.6, 11.4)
基线EDSS评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	2.3 (1.5, 3.5)
末次EDSS评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	1.5 (0, 3.0)
合并系统性免疫病[例(%)] ^a	32 (28.6)
合并自身免疫性抗体[例(%)] ^b	68 (60.7)
首次发作诱因[例(%)]	
妊娠	3 (2.7)
感染	17 (15.2)
其他 ^c	28 (25.0)
无	64 (57.1)
首次发作累及部位[例(%)]	
视神经	43 (38.4)
脊髓	45 (40.2)
大脑/小脑/脑干	11 (9.8)
混合型	13 (11.6)
首次发作恢复程度[例(%)]	
完全恢复	43 (38.4)
不完全恢复	69 (61.6)
治疗药物[例(%)]	
吗替麦考酚酯	34 (30.4)
硫唑嘌呤	22 (19.6)
硫唑嘌呤换吗替麦考酚酯	24 (21.4)
吗替麦考酚酯换硫唑嘌呤	7 (6.3)
其他 ^d	25 (22.3)
治疗时间[年, $M(Q_1, Q_3)$]	6.9(6.3, 8.0)
治疗前年复发率[次/年, $M(Q_1, Q_3)$]	0.67 (0.12, 1.77)
治疗后年复发率[次/年, $M(Q_1, Q_3)$]	0.16 (0, 0.36)

注:^a原发性干燥综合征(25例)、系统性红斑狼疮(3例)、血小板减少性紫癜(1例)、重症肌无力(1例);^b抗可溶性抗原抗体阳性(31例,包括抗干燥综合征A、抗干燥综合征B抗体)、抗甲状腺抗体阳性(25例,包括抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体)、抗核抗体阳性(60例,包括抗双链DNA、抗细胞质抗体、抗核内糖核蛋白抗体、抗干燥综合征A、抗干燥综合征B、抗scl-70、抗核糖体抗体、增殖型核抗原抗体、抗组蛋白抗体、抗Ro52抗体、抗PM-Scl抗体、抗核小体抗体、抗着丝点B抗体、抗线粒体抗体M2型、脱氧核糖核蛋白乳胶凝集试验);^c劳累、情绪不稳、呕吐、受凉;^d曾经或者最终使用其他免疫抑制剂如环磷酰胺、他克莫司等;EDSS:扩展功能障碍状态量表

作时累及单一部位,包括视神经43例、脊髓45例和脑11例。43例(38.4%)患者首次发作后完全恢复。

二、入选人群治疗特点(表1)



所有患者在发作的急性期均予大剂量甲泼尼龙冲击(1 g/d,应用 3~5 d 后逐渐递减,小剂量口服激素维持)和(或)静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG; 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,应用 5 d)治疗。缓解期 34 例(30.4%)患者使用 MMF(1.5 g/d)治疗, 22 例(19.6%)患者接受硫唑嘌呤(2~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗。24 例(21.4%)患者早期应用硫唑嘌呤,后期因不耐受或复发换用 MMF 治疗。7 例(6.3%)患者早期使用 MMF,后期因不耐受改为硫唑嘌呤治疗。25 例(22.3%)患者应用其他免疫抑制剂,包括环磷酰胺、他克莫司和甲氨蝶呤等。患者接受免疫抑制剂治疗的中位时间为 6.9(6.3, 8.0)年。

三、复发情况

64 例(57.1%)患者治疗 5 年以上出现复发。患者接受免疫抑制剂治疗后年复发率由 0.67(0.12,

1.77)次/年降至 0.16(0, 0.36)次/年($Z=-6.79$, $P<0.001$)。

四、复发危险因素分析

与治疗 5 年以上无复发患者相比,复发组晚发型患者比例显著减低,治疗前复发患者比例和治疗前年复发率显著升高,治疗后 EDSS 评分显著升高(表 2)。两组患者在性别、发病年龄、基线 EDSS 评分、合并系统性免疫病者比例、合并其他自身免疫抗体阳性者比例、首次发作累及部位、首次发作恢复程度、治疗药物和治疗时间方面差异无统计学意义(表 2)。

Cox 单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示,晚发型患者较早发型患者免疫抑制剂治疗后复发风险显著减低;而治疗前年复发率高的患者免疫抑制剂治疗期间复发风险显著升高(表 3)。

表 2 治疗 5 年以上复发组和无复发组抗水通道蛋白 4 抗体视神经脊髓炎谱系疾病患者临床特点比较

Table 2 Comparisons of clinical features between relapse and non-relapse groups of anti-aquaporin 4-immunoglobulin positive neuromyelitis optica spectrum disorders patients under treatment for longer than 5 years

项目	无复发组(n=48)	复发组(n=64)	检验值	P 值
女性[例(%)]	44 (91.7)	61 (95.3)	0.62 ^d	0.430
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.5±11.9	33.7±10.7	-1.31 ^e	0.192
发病年龄≥50 岁[例(%)]	9 (18.8)	4 (6.3)	4.18 ^d	0.041
基线 EDSS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	2.0 (1.0, 3.4)	2.5 (1.6, 3.5)	1.43 ^f	0.153
末次 EDSS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	0 (0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)	3.66 ^f	<0.001
合并系统性免疫病[例(%)] ^a	13 (27.1)	19 (29.7)	0.09 ^d	0.763
合并自身免疫性抗体[例(%)] ^b	31 (64.6)	37 (57.8)	0.53 ^d	0.468
首次发作累及部位[例(%)]			0.88 ^d	0.349
单一受累型	44 (91.7)	55 (85.9)		
混合受累型	4 (8.3)	9 (14.1)		
首次发作恢复程度[例(%)]			0.05 ^d	0.822
完全恢复	19 (39.6)	24 (37.5)		
不完全恢复	29 (60.4)	40 (62.5)		
治疗药物[例(%)]			3.68 ^d	0.451
吗替麦考酚酯	15 (31.3)	19 (29.7)		
硫唑嘌呤	12 (25.0)	10 (15.6)		
硫唑嘌呤换吗替麦考酚酯	10 (20.8)	14 (21.9)		
吗替麦考酚酯换硫唑嘌呤	1 (2.1)	6 (9.4)		
其他 ^c	10 (20.8)	15 (23.4)		
治疗时间[年, $M(Q_1, Q_3)$]	6.7 (6.2, 8.0)	7.1 (6.3, 8.2)	1.42 ^f	0.156
治疗前年复发率[次/年, $M(Q_1, Q_3)$]	0.34 (0, 1.11)	1.07 (0.36, 2.25)	2.92 ^f	0.003
治疗前有复发[例(%)]	33 (68.8)	54 (84.4)	3.86 ^d	0.049

注:^a原发性干燥综合征(25 例)、系统性红斑狼疮(3 例)、血小板减少性紫癜(1 例)、重症肌无力(1 例);^b抗可溶性抗原抗体阳性(31 例,包括抗干燥综合征 A、抗干燥综合征 B 抗体)、抗甲状腺抗体阳性(25 例,包括抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体)、抗核抗体阳性(60 例,包括抗双链 DNA、抗细胞质抗体、抗核内糖核蛋白抗体、抗干燥综合征 A、抗干燥综合征 B、抗 scl-70、抗核糖体抗体、增殖型核抗原抗体、抗组蛋白抗体、抗 Ro52 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗核小体抗体、抗着丝点 B 抗体、抗线粒体抗体 M2 型、脱氧核糖核蛋白乳胶凝集试验);^c曾经或者最终使用其他免疫抑制剂如环磷酰胺、他克莫司等;^d为 χ^2 检验的 χ^2 值;^e为 t 检验的 t 值;^f为 Mann-Whitney U 检验的 Z 值;EDSS:扩展功能障碍状态量表



表 3 112 例抗水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者复发风险因素 Cox 单因素和多因素 Logistic 回归分析**Table 3** Cox univariate and multivariate Logistic regression analysis of relapse risk factors for 112 anti-aquaporin 4-immunoglobulin positive neuromyelitis of optica spectrum disorders patients

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
女性	1.66(0.50~5.51)	0.411		
发病年龄	0.99(0.97~1.02)	0.563		
发病年龄≥50 岁	0.31(0.09~1.05)	0.060	0.26(0.10~0.73)	0.010
合并系统性免疫病 ^a	1.37(0.73~2.57)	0.320		
合并自身免疫性抗体 ^b	0.86(0.48~1.54)	0.860		
首次发作累及多部位	1.00(0.47~2.12)	0.994		
首次发作恢复不完全	1.23(0.72~2.12)	0.455		
治疗前年复发率	1.53(1.18~1.97)	0.001	1.55(1.26~1.91)	<0.001
治疗前有复发	0.85(0.37~1.92)	0.689		

注:^a原发性干燥综合征(25 例)、系统性红斑狼疮(3 例)、血小板减少性紫癜(1 例)、重症肌无力(1 例);^b抗可溶性抗原抗体阳性(31 例,包括抗干燥综合征 A、抗干燥综合征 B 抗体)、抗甲状腺抗体阳性(25 例,包括抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体)、抗核抗体阳性(60 例,包括抗双链 DNA、抗细胞质抗体、抗核内糖核蛋白抗体、抗干燥综合征 A、抗干燥综合征 B、抗 scl-70、抗核糖体抗体、增殖型核抗原抗体、抗组蛋白抗体、抗 Ro52 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗核小体抗体、抗着丝点 B 抗体、抗线粒体抗体 M2 型、脱氧核糖核蛋白乳胶凝集试验)

讨 论

本研究结果显示,经过免疫抑制剂治疗 5 年后,与无复发患者组相比,复发患者组中晚发型患者占比显著较低,同时治疗前存在复发患者比例和治疗前年复发率显著更高;进一步多因素回归分析显示,发病年龄(<50 岁)和治疗前年复发率高是 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者经过传统免疫抑制剂治疗后出现复发的独立危险因素,提示对于发病年龄<50 岁或开始治疗前复发频繁的患者宜早期启动除传统免疫制剂以外的高效治疗药物。

尽管缺乏随机、双盲、安慰剂对照研究证据,传统免疫抑制剂,特别是 MMF 和硫唑嘌呤,在 NMOSD 治疗中的疗效和安全性已得到多个真实世界研究证实^[9, 10, 12-14]。与既往研究结果一致,本研究 112 例 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者接受免疫抑制剂治疗后年复发率亦显著下降,从而在一定程度上再次证实了传统免疫制剂治疗 NMOSD 的疗效。然而,值得注意的是,在接受免疫抑制剂治疗的患者中,仍有 64 例(57.1%)患者出现复发,提示传统免疫抑制剂治疗的局限性,进一步探讨免疫抑制剂治疗患者复发的危险因素对于临床实现分层管理和个体化治疗具有重要意义。

发病年龄与 NMOSD 残疾预后的相关性已被多项临床研究证实,且结果提示,发病年龄较大是临床发作后恢复不完全从而导致运动残疾的独立危险因素^[14-16]。至今,有关发病年龄与 NMOSD 复发风险相关性研究不多。本研究结果显示与免疫抑制剂治疗 5 年无复发患者相比,复发组中晚发型(发病年龄≥

50 岁)患者比例较低,进一步多因素回归分析亦显示晚发型患者接受免疫抑制剂治疗后复发风险显著低于早发型患者。这一结果与 Liu 等^[17]和 Seok 等^[18]研究结果一致,后两项研究均显示患者发病年龄越大年复发率越低。此外,年龄越大者免疫系统越趋于不活跃的事实亦可解释我们的研究结果^[19-20]。结合发病年龄与 NMOSD 复发和残疾预后的相关性,晚发型患者尽管复发风险较低也应重视预防复发治疗,因其每次发作所致功能残疾较重。

与无复发患者相比,本研究结果显示复发组患者治疗前有复发患者比例和年复发率显著增高,且后者是患者免疫抑制剂治疗期间出现复发的独立危险因素,这一结果可能是由于开始治疗前复发频繁患者体内存在更明显的免疫系统活动度,从而使其较难从效力相对较低的传统免疫抑制中获益。而既往的多个研究结果表明,相较于硫唑嘌呤等传统免疫抑制剂,利妥昔单抗等生物制剂以及萨特丽珠单抗的添加治疗都可能是更加高效的治疗^[21-23]。因此针对此类患者,可能需要权衡利弊后启动较高效治疗。

本研究中复发组和无复发组患者基线 EDSS 评分差异无统计学意义,但末次 EDSS 评分复发组显著高于无复发组患者,这一事实再次证实, AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者残疾进展与临床发作密切相关,预防复发是延缓 NMOSD 残疾进展进而提高患者生活质量的重要治疗策略。

本研究为单中心队列研究,可能存在一定选择偏倚。此外,由于样本量原因,危险因素分析除临床特点外,未纳入影像学 and 血清免疫学指标。未来尚需大



规模、多中心、前瞻性队列研究以精准预测免疫抑制剂治疗获益人群,为 NMOSD 个体化治疗提供依据。

综上所述,发病年龄<50 岁或开始治疗前频繁复发的 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者较难从传统免疫抑制剂治疗中获益,权衡利弊后宜早期启动高效治疗。该研究为 NMOSD 患者分层管理和个体化治疗提供了证据和思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 尹翻翔:研究实施、数据采集、统计分析、起草文章;张遥:研究实施、数据采集、分析/解释数据;王文君:数据采集;徐雁:试验设计、研究实施、分析/解释数据、文章批评性审阅;彭斌、崔丽英:文章批评性审阅、行政支持、试验实施指导

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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [2] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 364(9451): 2106-2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
- [3] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 11): 3072-3080.
- [4] 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. DOI: 10.1186/742-2094-9-14.
- [5] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8): 639-647. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315603.
- [6] 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(10206): 1352-1363. DOI: 10.016/S0140-6736(19)31817-3.
- [7] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 614-625. DOI: 10.1056/NEJMoa1900866.
- [8] Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 391-401. DOI: 10.1016/S1473-2603(20)30070-3.
- [9] Xu Y, Wang Q, Ren HT, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 370: 224-228. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.035.
- [10] Chen H, Qiu W, Zhang Q, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 219-226. DOI: 10.1111/ene.13186.
- [11] Yin H, Zhang Y, Xu Y, et al. The Impact of COVID-19 on patients with neuromyelitis optica spectrum disorder beyond infection risk[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 657037. DOI: 10.3389/fneur.2021.657037.
- [12] Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(10): 1377-1384. DOI: 10.1177/1352458516678474.
- [13] Luo D, Wei R, Tian X, et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of real-world studies[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102484. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102484.
- [14] Shi Z, Du Q, Chen H, et al. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study[J]. *J Neurol*, 2020, 267(4): 913-924. DOI: 10.1007/s00415-019-9649-7.
- [15] Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(8): 1086-1094. DOI: 10.1177/1352458513515085.
- [16] Papathanasiou A, Tanasescu R, Tench CR, et al. Age at onset predicts outcome in aquaporin-4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorder from a United Kingdom population[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 431: 120039. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120039.
- [17] Liu YH, Guo YC, Lin LY, et al. Treatment response, risk of relapse and clinical characteristics of Taiwanese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J/OL]. *J Formos Med Assoc*, 2021(2021-11-18) [2021-12-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929-6646\(21\)00499-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929-6646(21)00499-X). DOI: 10.1016/j.jfma.2021.11.002. [published online ahead of print].
- [18] Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(13): 1748-1756. DOI: 10.1177/1352458516685416.
- [19] Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. Autoimmunity in the elderly: insights from basic science and clinics-a mini-review[J]. *Gerontology*, 2017, 63(6): 515-523. DOI: 10.1159/000478012.
- [20] Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(1): 10-19. DOI: 10.1038/s41590-017-0006-x.
- [21] Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(10): 2025-2037. DOI: 10.1002/acn3.51451.
- [22] Yang Y, Chen L, Wu L, et al. Effective rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders compared with azathioprine and mycophenolate[J/OL]. *Neurol Ther*, 2021(2021-11-19) [2021-12-20]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-021-0298-5>. DOI: 10.1007/s40120-021-00298-5. [published online ahead of print].
- [23] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2114-2124. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747.

