



电子、语音版

· 论 著 ·

抗髓鞘寡突胶质糖蛋白抗体病及抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎重叠综合征的临床特点

陈晓莉¹, 王群², 刘佳², 李静², 雷琦¹

1. 陕西省人民医院神经内科, 陕西 西安 710068

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

摘要: **目的** 通过比较抗髓鞘寡突胶质糖蛋白(myelin oligodendroglia glycoprotein, MOG)抗体病(MOG antibody associated disease, MOGAD)及抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎重叠综合征(overlapping syndrome of MOG antibody disease and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, MNOS)与 MOGAD、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, NMDARe)的临床特点及差异,以提高对 MNOS 的认识。**方法** 回顾性收集 14 例 MNOS 患者(MNOS 组),以及年龄、性别相匹配的 MOGAD(MOGAD 组)、NMDARe(NMDARe 组)病例各 14 例,比较 3 组患者的临床表现、脑脊液检查、脑电图、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、治疗及预后等方面的异同。**结果** 3 组患者意识障碍和视神经炎的比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 MNOS 组意识障碍患者比例低于 NMDARe 组($P < 0.0167$),MNOS 组视神经炎的患者比例高于 NMDARe 组($P < 0.0167$)。MOGAD 组有正常脑电图的患者比例最高(54.6%);NMDARe 组有非特异性慢波的患者比例最高(35.7%);MNOS 组有癫痫波的患者比例最高(35.7%);NMDARe 组同时出现癫痫波和 δ 波的患者比例最高(35.7%);MOGAD 组患者无 δ 出现。3 组患者预后的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。MNOS 组患者复发的比例是(21.4%)。**结论** MNOS 的意识障碍和视神经炎的发生率有别于 MOGAD、NMDARe;癫痫波发生率较高;大部分患者预后良好,但有复发倾向。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 18-22]

关键词: 抗髓鞘寡突胶质糖蛋白抗体病及抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎重叠综合征;抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;抗髓鞘寡突胶质糖蛋白抗体相关性疾病

中图分类号: R742

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.004

Clinical features of the overlapping syndrome of myelin oligodendroglia glycoprotein antibody disease and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

CHEN Xiaoli¹, WANG Qun², LIU Jia², LI Jing², LEI Qi¹

1. Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: LEI Qi, Email: weqqqkkk@163.com

Abstract: **Objective** By comparing the overlap syndrome of anti myelin oligodendroglia glycoprotein (MOG) antibody associated disease (MOGAD) and anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (MNOS) with MOGAD the clinical characteristics and differences of N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (NMDARe) in order to improve the understanding of MNOS. **Methods** A retrospective collection of 14 MNOS patients (MNOS group), as well as 14 age and gender matched MOGAD (MOGAD group) and NMDARe (NMDARe group) cases each, was conducted to compare the clinical manifestations, cerebrospinal fluid examination, electroencephalogram, magnetic resonance imaging (MRI), treatment, and prognosis of the three groups of patients. **Results** There was a significant difference in the proportion of

收稿日期: 2022-07-20; 修回日期: 2022-12-20

作者简介: 陈晓莉(1984—), 女, 主治医师, 博士, 研究方向为神经免疫、神经保护。Email: chzhyxchenxiaoli@163.com。

通信作者: 雷琦(1971—), 女, 主任医师, 博士, 主要从事神经免疫性疾病、脑血管病及电生理的研究。Email: weqqqkkk@163.com。

consciousness disorders and optic neuritis among the three groups ($P<0.05$). Among them, the proportion of consciousness disorders patients in the MNOS group was lower than that in the NMDARe group ($P<0.0167$), and the proportion of optic neuritis patients in the MNOS group was higher than that in the NMDARe group ($P<0.0167$). The proportion of patients with normal EEG in the MOGAD group was the highest (54.6%). The proportion of patients with non-specific slow waves in the NMDARe group is the highest (35.7%). The proportion of patients with epileptic waves in the MNOS group was the highest (35.7%). The NMDARe group exhibited both epileptic waves and δ The proportion of patients with wave was the highest (35.7%). No δ wave was found in the MOGAD group. There was no significant difference in prognosis among the three groups ($P>0.05$). The rate of recurrence in the MNOS group was (21.4%). **Conclusions** The incidence of consciousness disorders and optic neuritis in MNOS is different from that in MOGAD and NMDARe. The incidence of epileptic waves is relatively high. Most patients have a good prognosis, but there is a tendency for recurrence.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 18–22]

Keywords: overlapping syndrome of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease

抗髓鞘寡突胶质糖蛋白抗体相关性疾病(myelin oligodendroglia glycoprotein antibody associated disease, MOGAD)是由髓鞘寡突胶质糖蛋白(myelin oligodendroglia glycoprotein, MOG)抗体引起一种中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病,儿童发病率较高,无明显性别差异。主要表现为视神经炎、脑膜脑炎、脑干脑炎、脊髓炎等,可为单一或以上症状的组合。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或电生理检查发现存在脱髓鞘表现;血清MOG抗体阳性(采用人全长MOG作为靶抗原)。糖皮质激素治疗有效。多数患者预后良好,部分遗留残疾^[1-2],但容易复发。其临床表现、病理特征与多发性硬化和水通道蛋白4阳性的视神经脊髓炎谱系疾病不同^[1]。

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, NMDARe)是由抗NMDAR抗体攻击GluN1引起的,其在自身免疫性脑炎中发病率最高^[3]。2014年Titulaer等^[4]首次发现10%的NMDARe患者合并有MOG抗体或水通道蛋白4抗体。2018年其被命名为MOG抗体病及抗NMDAR脑炎重叠综合征(overlapping syndrome of MOG - Ab disease and anti-NMDAR encephalitis, MNOS)^[5]。MNOS发病率极低(0.6%~2.7%)^[4,6]。英文相关文献报道不足10篇,病例数不足100例^[7]。

本文回顾性分析了中南大学湘雅医院和陕西省人民医院2017年1月至2022年4月收治的14例MNOS患者的病例资料,并比较分析了MNOS与MOGAD、NMDARe的临床特点的异同,以提高对本病的认知,早期识别MNOS,避免漏诊,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2017年1月至2022年4月在中南大学湘雅医院

和陕西省人民医院神经内科就诊的14例MNOS及年龄、性别与其匹配的MOGAD、NMDARe病例各14例,分别为MNOS组、MOGAD组和NMDARe组。本研究均经患者知情同意。

纳入标准:(1)NMDARe的诊断标准如下^[8]:①以下6大组症状中的至少4组快速发作(小于3个月):精神行为异常或认知障碍、言语障碍(言语减少、缄默等)、癫痫、瘫痪或姿势异常、意识障碍、自主神经功能障碍或中枢性通气不足。②经细胞检测和/或组织检测,脑脊液或血清中抗GluN1抗体阳性。③合理排除其他疾病。(2)MOGAD的诊断标准如下^[2]:①临床表现:视神经炎、脊髓炎、脑干脑炎或这些临床表现的任意组合。②MRI影像:视神经病变、脊髓病变、脊髓圆锥病变;无直角脱髓鞘征或皮质旁U纤维病变;单侧皮质T2-液体衰减反转恢复高信号;无邻近皮质旁白质受累;或呈正常MRI。③以全长人MOG为靶抗原,经细胞检测和/或组织检测MOG抗体血清阳性。④合理排除其他疾病。(3)MNOS组14例患者同时具有抗NMDAR抗体阳性和MOG抗体阳性,符合NMDARe和MOGAD诊断标准。

排除标准:临床资料不全或患者不同意参与本研究;既往有颅脑手术、癫痫、神经精神合并症、脊髓炎、由中枢神经系统引起的局灶性或全身性神经功能障碍、肝豆状核变性、线粒体疾病、严重的肝或肾功能障碍、播散性结核病、艾滋病和梅毒。

1.2 临床资料收集

收集3组患者的一般资料、临床表现、辅助检查结果、治疗及复发情况等。利用改良的Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评估患者神经功能恢复的状况,max mRS评估患者神经功能缺损最严重时的状态。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。对于符合正态分布的连续变量,以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的连续变量,用中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,2组间比较采用Wilcoxon秩和检验;3组间连续变量的比较采用单因素方差分析。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用皮尔逊卡方检验。计数资料3组间两两比较 $P<0.0167$ 有统计学意义;其余比较 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床症状比较

MNOS组男女例数分别为6例、8例,MOGAD组男女

例数分别为8例、6例,NMDARe组男女例数分别为5例、9例,3组性别构成的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MNOS组发病年龄为18(11.25, 29.25)岁,MOGAD组发病年龄为17(12, 29.25)岁,NMDARe组发病年龄为14.5(10.25, 29)岁,3组发病年龄的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

42例患者中,16例出现了前驱感染,其中MNOS组1例发热,4例发病前被诊断为病毒性脑炎,2例诊断为NMDARe;MOGAD组3例均为上呼吸道感染;NMDARe组1例为肺炎,3例为上呼吸道感染,1例为病毒性脑炎,1例发热。3组前驱感染比例的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 3组患者的临床数据比较

指标	MNOS组(n=14)	MOGAD组(n=14)	NMDARe组(n=14)	$\chi^2/H/F$ 值	P 值
临床表现[n(%)]					
前驱症状	7(50.0)	3(21.4)	6(42.9)	2.56	0.28
癫痫	7(50.0)	7(50.0)	7(50.0)	0	1.00
认知障碍	4(28.6)	0(0)	7(50.0)	1.65	0.21
意识障碍	1(7.1)	3(21.4)	7(50.0) ^{a,b}	7.53	0.01
言语障碍	1(7.1)	0(0)	4(28.6)	3.00	0.05
视神经炎	7(50.0)	7(50.0)	1(7.1) ^{a,b}	6.15	0.02
肢体无力	5(35.7)	4(28.6)	2(14.3)	1.68	0.42
脊髓炎	1(7.1)	4(28.6)	1(7.1)	3.42	0.17
精神行为异常	7(50.0)	0(0)	11(78.6)	2.35	0.13
不自主运动	2(14.3)	1(7.1)	2(14.3)	0.44	0.80
睡眠障碍	1(7.1)	0(0)	4(28.6)	3.15	0.05
脑干炎	0(0)	1(7.1)	3(21.4)	3.90	0.15
腰椎穿刺结果					
颅内压/mmH ₂ O;[$M(P_{25}, P_{75})$]	150.0(140.0, 175.0)	160.0(145.0, 200.0)	150.0(125.0, 182.5)	2.03	0.35
白细胞/ $(\times 10^6/L)$;[$M(P_{25}, P_{75})$]	6.0(3.0, 14.0)	2.0(0, 14.0)	17.5(1.5, 23.0)	1.56	0.17
蛋白/(g/L);($\bar{x}\pm s$)	380±158	322±173	372±188	1.02	0.57
病灶部位[n(%)]					
视神经	0(0)	1(7.1)	0(0)	1.00	0.38
软脑膜	1(7.1)	2(14.3)	1(7.1)	0.54	0.76
皮质	8(57.1)	10(71.4)	6(42.9)	2.28	0.31
皮质下	2(14.3)	3(21.4)	0(0)	1.34	0.20
边缘叶	4(28.6)	0(0)	3(21.4)	2.32	0.11
胼胝体	1(7.1)	3(21.4)	0(0)	2.00	0.15
丘脑	1(7.1)	2(14.3)	0(0)	1.05	0.36
基底节	4(28.6)	4(28.6)	1(7.1)	2.48	0.28
脑干	4(28.6)	2(14.3)	0(0)	5.00	0.10
脊髓	4(28.6)	4(28.6)	0(0)	3.78	0.06
强化病灶	3(21.48)	8(57.14)	2(14.29)	0.16	0.69
预后[$M(P_{25}, P_{75})$]					
max mRS/分	3.5(3.0, 4.0)	3.5(3.0, 4.0)	4(3.3, 4.0)	1.48	0.24
mRS/分	1.5(1.0, 2.0)	1(1.3, 1.8)	1(1.0, 1.0)	1.54	0.46
复发[n(%)]	3(21.4)	6(42.9)	2(14.3)	3.13	0.20

注:a为与NMOS组比较, $P<0.0167$;b为与MOGAD组比较, $P<0.0167$ 。

3组患者的首发症状多种多样,包括头痛、癫痫、发热等。MNOS组头痛(4/14)和癫痫(5/14)较其余2组更常见。见表2。

3组患者的意识障碍和视神经炎的发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$):MNOS组出现意识障碍的患者比例低于NMDARe组($P<0.0167$),而出现视神经炎的患者比例高于NMDARe组($P<0.0167$)。见表1。

2.2 实验室检查

42例患者在急性期均进行了腰椎穿刺,其中8例颅内压增高($200\sim 300\text{ mmH}_2\text{O}$),21例白细胞计数增多($12\times 10^6/\text{L}\sim 380\times 10^6/\text{L}$),13例蛋白含量增高($460\sim 800\text{ mg/dL}$)。3组患者的颅内压、白细胞计数、蛋白含量的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

MNOS组患者均检测了脑脊液和血清的抗NMDAR抗体、MOG抗体,其中脑脊液中MOG抗体阳性12例,14例血清中阳性;14例脑脊液中抗NMDAR抗体阳性,血清中8例阳性。

MOGAD组14例血清中MOG抗体均阳性,脑脊液中10例MOG抗体阳性。

NMDARe组14例脑脊液中抗NMDAR抗体均阳性例,血清中13例阳性。

虽然3组中均有部分病例合并抗核抗体等非特异性抗体(MNOS组4例、MOGAD组7例、NMDARe组7例),但是42例患者副肿瘤抗体检测均为阴性。

2.3 脑电图及影像学资料

42例患者中有39例急性期进行了脑电图检查(MOGAD组3例未做)。MNOS组脑电图正常4例(54.6%),非特异性慢波4例(28.6%),癫痫波5例(35.7%),癫痫波合并δ波1例(7.1%)。MOGAD组脑电图正常6例(54.6%),非特异性慢波2例(18.2%),癫痫波3例(27.3%),无δ波。NMDARe组脑电图正常1例(7.1%),非特异性慢波5例(5.7%),癫痫波3例(21.4%),癫痫波合并δ波5例(5.7%)。

42例患者急性期均进行了MRI检查,各组MRI完成情况如下:MNOS组14例脑部,7例视神经,8例脊髓;MOGAD组14例脑部,12例视神经,13例脊髓;NMDARe组14例脑部,2例脊髓。影像病灶3组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.4 治疗、预后及复发

42例患者中,除MNOS组有1例患者拒绝免疫治疗

外,有28例患者接受一线免疫治疗;13例患者因病情严重、疗效不佳或复发而接受一线联合二线免疫治疗。

3组患者预后的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

42例患者中,有11例复发。3组间复发率的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

3 讨论

MOGAD是一种在临床表现、病理特征等方面均与多发性硬化、经典视神经脊髓炎谱系疾病不同的中枢神经系统脱髓鞘性疾病;NMDARe为常见的自身免疫性脑炎,缺乏临床特异性表现,易误诊^[9],其与MOGAD具有各自的责任抗体,攻击特定的组织部位,从而导致2种疾病有不同的临床特点。MNOS患者的体内存在2种不同的责任抗体交织,但既往相关研究甚少,故其发病机制尚不明确。

本研究通过年龄、性别匹配尽量减少选择偏倚,共纳入42例患者,回顾性分析和比较3种疾病患者临床表现及辅助资料、预后等的差异。3组患者的前驱症状及首发症状均无明显差异,可能与MNOS中2种抗体非同步出现有关,因为单一抗体的触发因素相同,随之引起的首发症状一致。随着疾病进一步进展,2种抗体同时出现时,MNOS可能表现出其独特性。通过对3组患者临床治疗的对比分析,我们发现:①MNOS患者的意识障碍和视神经炎发生率有别于MOGAD、NMDARe。这提示其脑炎症状较明显,但具体临床表现与既往研究发现的以癫痫发作、言语障碍、不自主运动和睡眠障碍为主不符^[10]。此差异可能与本研究与NMDARe和MOGAD组患者进行了年龄、性别、病人数进行了匹配有关。②MNOS组与MOGAD组相比,前者精神行为异常、认知障碍及MRI上边缘叶病变多于后者,与既往发现的MNOS组患者言语障碍、精神和行为异常、不自主运动、睡眠障碍及MRI上皮质下白质、基底神经节病变比例明显高于MOGAD患者不相符^[10]。但是与Ding等^[7]发现的MNOS患者与MOGAD患者在精神行为异常、不自主运动和睡眠障碍方面存在差异的结论相似。这3项研究的差异可能与病例数量少、纳入病例标准不同有关。③与NMDARe组比较,MNOS组在意识障碍和视神经炎方面存在差异。既往研究表明,与皮质下白质病变和基底节病变有明显差异^[10],但MNOS患者的脑干较NMDARe患者更易受侵犯,这与既往研究一致^[7]。由上可见,MNOS患者与Ding等^[7]发现

表2 3组患者首发症状例数/例

组别	头痛	癫痫	发热	精神行为异常	视觉障碍	认知障碍	共济失调	肢体麻木	肢体无力
MNOS组	4	5	1	1	2	1	0	0	0
MOGAD组	3	3	2	0	3	0	0	2	1
NMDARe组	3	2	2	5	0	1	1	0	0

的MNOS患者症状类似于NMDARe患者,而影像学类似于MOGAD患者存在一定的区别。

根据上述分析,我们推测抗NMDAR抗体和MOG抗体都是MNOS责任抗体,先后或者同时出现的具体原因和发病机制不明。我们推测有以下几种可能:①病毒感染可能诱导多种抗体,包括针对神经元的自身免疫抗体^[11]。本研究中,有4例患者在病毒性脑炎后出现了MNOS,并且没有伴随肿瘤,与之前的报道一致^[7],表明肿瘤可能不是MNOS的主要触发因素。②少突胶质细胞表面含有少量NMDAR,活化的免疫细胞攻击同一个少突胶质细胞上MOG和NMDAR抗原,同时或先后产生MOG抗体和抗NMDAR抗体^[12]。③可能是自身抗原持续识别和激活,导致慢性免疫系统的激活,并产生多种抗体对抗表位扩散^[13-14]。这种假设解释了同时或先后出现MOG抗体和抗NMDAR抗体的原因。④免疫疗法可能会影响免疫状态。当药物剂量减少或停药时,免疫系统可能会从免疫抑制中恢复和重建,在此期间免疫细胞可能会错误的攻击自身抗原,并导致中枢神经系统出现炎症反应^[15]。这可能是视神经炎经治疗后好转,激素减量或停用后出现复发,以致出现新症状,并产生抗NMDAR抗体的发病机制。

本研究存在一些不足之处:①本研究是回顾性研究,病例数较少,存在一定的选择偏倚;②统计MNOS组患者的复发次数存在一定的困难,以发现2个抗体计算,存在复发次数少于实际发作的情况;③患者随访时间不规律,抗体复查时间及次数不统一,无法对抗体持续时间与临床症状进行相关性分析。

综上所述,MNOS可能是一种独特的疾病,其意识障碍和视神经炎相对较突出;MRI上脑干病灶较多见;病情严重和复发患者一线联合二线免疫治疗,有助于预防复发,减少残疾及病灶累积,改善预后。当MOGAD或NMDARe患者出现非典型症状或影像病灶时,建议扩大抗体筛查范围,必要时可联合二线免疫治疗。

参 考 文 献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘寡突胶质糖蛋白免疫球蛋白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.
- [2] AMBROSIOUS W, MICHALAK S, KOZUBSKI W, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody - associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 100.
- [3] HUANG QY, XIE Y, HU ZP, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis[J]. Brain Res, 2020, 1727: 146549.
- [4] TITULAER MJ, HÖFTBERGER R, IIZUKA T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Ann Neurol, 2014, 75(3): 411-428.
- [5] FAN SY, XU Y, REN HT, et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) - antibody disease and AQP4 - IgG - positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 20: 144-152.
- [6] CHEN WB, LI Q, WANG T, et al. Overlapping syndrome of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein inflammatory demyelinating diseases: a distinct clinical entity? [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 52: 103020.
- [7] DING JY, LI XY, TIAN ZY. Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody - associated encephalitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 711376.
- [8] GRAUS F, TITULAER MJ, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [9] 罗龙, 杨晓苏. 易误诊为病毒性脑炎的成人抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎(附16例临床分析)[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 289-293.
- [10] HOU C, WU WL, TIAN Y, et al. Clinical analysis of anti-NMDAR encephalitis combined with MOG antibody in children [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42: 102018.
- [11] CAO LM, REN LJ, HUANG XM. Clinical analysis of a patient simultaneously positive for antibodies of myelin oligodendrocyte glycoprotein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(1): e24234.
- [12] REN YJ, CHEN XQ, HE Q, et al. Co-occurrence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein inflammatory demyelinating diseases: a clinical phenomenon to be taken seriously[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1271.
- [13] CORNABY C, GIBBONS L, MAYHEW V, et al. B cell epitope spreading: mechanisms and contribution to autoimmune diseases [J]. Immunol Lett, 2015, 163(1): 56-68.
- [14] TUOHY VK, KINKEL RP. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2000, 48(5): 347-351.
- [15] van OBERGHEEN EK, COHEN M, ROCHER F, et al. Multiple immune disorders after natalizumab discontinuation: after the CIRIS, the SIRIS? [J]. Rev Neurol (Paris), 2017, 173(4): 222-224.

责任编辑: 龚学民