

· 论 著 ·

合并慢性失眠患者血清水通道蛋白4抗体及炎症因子与视神经脊髓炎复发的相关性

王锋¹, 胡小平¹, 田茹萍¹, 杨欢²

1. 武汉科技大学附属孝感医院检验科, 湖北 孝感 432100; 2. 武汉科技大学附属孝感医院神经内科, 湖北 孝感 432100

摘要: **目的** 探讨视神经脊髓炎(NMO)合并慢性失眠患者的血清水通道蛋白4(AQP-4)抗体、细胞炎症因子水平及其与NMO复发的相关性。**方法** 选取2017年2月至2019年6月于武汉科技大学附属孝感医院神经内科住院确诊的NMO患者103例进行回顾性研究,根据是否有慢性失眠将患者分成失眠组(54例)和无失眠组(49例)。检测两组患者血清AQP-4抗体、白细胞介素(IL)-6、IL-27水平,随访两组患者2年内复发率、脊髓受累节段数及扩展残疾状况评分(EDSS)。利用受试者工作特征曲线(ROC)计算血清AQP-4抗体、IL-6及IL-27水平预测NMO患者复发的诊断价值。**结果** 失眠组患者血清AQP-4抗体、IL-6水平明显高于无失眠组($P<0.05$), IL-27水平明显低于无失眠组($P<0.05$)。失眠组患者2年内NMO复发率明显高于无失眠组(46.3% vs 20.4%, $P<0.05$),且复发患者脊髓受累节段数和EDSS评分均明显高于无失眠组($P<0.05$)。血清AQP-4抗体、IL-6、IL-27对NMO复发预测的ROC曲线下面积(AUC)及其95%CI分别为0.867(0.738~0.984)、0.853(0.776~0.924)、0.850(0.710~0.981)。NMO两年未复发率,在低AQP-4抗体、低IL-6、高IL-6水平患者分别高于高AQP-4抗体、高IL-6、低IL-27水平患者($P<0.05$)。**结论** NMO复发与慢性失眠相关,可能与长期慢性失眠导致的血清AQP-4抗体和IL-6升高及IL-27降低有一定关系。慢性失眠对两年内NMO复发具有重要的提示价值。

关键词: 失眠; 视神经脊髓炎; 水通道蛋白4抗体; 白细胞介素6; 白细胞介素27

中图分类号: R744.5⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)12-1667-06

Correlation between serum AQP-4 antibody, inflammatory cytokines and recurrence of neuromyelitis optica in patients with chronic insomnia

WANG Feng*, HU Xiao-ping, TIAN Ru-ping, YANG Huan

* Laboratory Department, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432100, China

Corresponding author: YANG Huan, E-mail: yanghuan9804@163.com

Abstract: Objective To investigate the levels of serum aquaporin 4(AQP-4) antibodies and cytoinflammatory factors in patients with neuromyelitis optica(NMO) complicated with chronic insomnia and their correlation with the recurrence of NMO. **Methods** A total of 103 NMO patients diagnosed in the Department of Neurology of Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from February 2017 to June 2019 were selected for retrospective study. The patients were divided into insomnia group($n=54$) and non-insomnia group($n=49$) according to whether there was chronic insomnia. Serum AQP-4 antibody, interleukin(IL)-6, and IL-27 levels were detected in the two groups. The recurrence rate, number of spinal cord involved segments, and extended disability status score(EDSS) in the two groups were followed up for 2 years. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to calculate serum AQP-4 antibody, IL-6 and IL-27 levels to predict the diagnostic value of recurrence in NMO patients. **Results** The level of serum AQP-4 antibody and IL-6 in insomnia group was significantly higher than that in non-insomnia group($P<0.05$), and the level of IL-27 was significantly lower than that in non-insomnia group($P<0.05$). The relapse rate of NMO in the insomnia group was significantly higher than that in the non-insomnia group within 2 years(46.3% vs 20.4%, $P<0.05$), and the number of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.007

基金项目: 湖北省孝感市自然科学基金(XGKJ2021010061)

通信作者: 杨欢, E-mail: yanghuan9804@163.com

出版日期: 2022-12-20

involved segments of spinal cord and EDSS score in the relapse group were significantly higher than those in the non-insomnia group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI of serum AQP-4 antibody, IL-6 and IL-27 for predicting NMO recurrence were 0.867(0.738–0.984), 0.853(0.776–0.924) and 0.850(0.710–0.981), respectively. The annual non-recurrence rate of NMO2 was higher in patients with low AQP-4 antibody, low IL-6 and high IL-6 levels than in patients with high AQP-4 antibody, high IL-6 and low IL-27 levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The recurrence of NMO is related to chronic insomnia, which may be related to the increase of serum AQP-4 antibody and IL-6 and the decrease of IL-27 caused by long-term chronic insomnia. Chronic insomnia has an important value in indicating the recurrence of NMO within 2 years.

Keywords: Insomnia; Neuromyelitis optica; Aquaporin 4 antibody; Interleukin 6; Interleukin 27

Fund program: Xiaogan Natural Science Foundation of Hubei Province(XGKJ2021010061)

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种严重的中枢神经系统自身免疫性炎症性疾病,具有较高的发病率及致残率,在中国、日本等亚洲地区的发病率明显高于欧美等国家^[1]。NMO 临床症状严重,常导致视力丧失,肢体瘫痪^[2],且发病年龄偏早,容易复发且预后较差^[3]。NMO 核心特征主要是血清水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP-4)抗体作用于 AQP-4,进而影响大脑、视神经和脊髓并产生相应的临床症状^[4-5]。AQP-4 抗体阳性的 NMO 主要是血清 AQP-4 抗体激活补体后介导炎症反应,进而破坏水和谷氨酸稳态^[6],引起星形胶质细胞毒性^[7]和膜损伤^[8-9],促进炎症细胞如白细胞和自然杀伤细胞迁移,内皮屏障对血浆蛋白的渗透性增加^[10]。已有研究报道炎症反应中释放的炎症因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-27 在 NMO 的发病及进展中起重要作用^[11-12]。IL-6 作为一种与辅助性 T 细胞相关的促炎细胞因子,可刺激机体分泌炎症因子,在炎症反应及免疫应答中起重要作用^[13]。IL-27 可以通过抑制辅助性 T 细胞分化而增加 T 细胞数量,进而通过控制炎症反应的进展而参与自身免疫性疾病^[14]。研究认为睡眠障碍可以通过激活炎症细胞及相关的信号通路,如激活 NF- κ B 信号通路等,进而促进炎症基因表达、促炎细胞因子的释放及全身炎症反应的发生^[15-16]。已有研究报道睡眠障碍患者血清 IL-6 水平升高^[15]。此外,睡眠障碍与类淋巴清除功能障碍相关^[17],可能通过影响 AQP-4 抗体的清除而参与 NMO 疾病的进展及复发。本研究旨在探讨慢性失眠对 NMO 患者血清 AQP-4 抗体、炎症因子水平及复发的影响,为降低 NMO 患者的复发提供思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月至 2019 年 6 月在武汉科技大学附属孝感医院神经内科住院的 NMO 确诊患者 127 例进行回顾性研究,其中 12 例因资料

不全、8 例因无法联系或拒绝随访及 4 例因其他原因在 2 年内死亡而被剔除,最终纳入符合条件的 NMO 患者 103 例,根据有无慢性失眠分成:失眠组 54 例,年龄(42.3 ± 11.2)岁,无失眠组 49 例,年龄(41.1 ± 10.9)岁。本研究经该医院伦理委员会审批(编号: XGLY2021-07-01),所有受试者临床资料及血清学数据均获得书面知情同意。

1.2 入组标准 (1)符合 2015 年国际专家组关于 AQP-4 抗体阳性的 NMO 谱系病(NMOSD)诊断标准^[18];(2)处于发病急性期,即发病 7 d 内,入组时未采用免疫治疗;(3)年龄大于 18 岁;(4)同意静脉采血,临床资料完整,知晓并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并其他心脑血管、肝肾疾病者;(2)合并神经系统、血液系统、内分泌系统等相关的自身免疫性疾病;(3)近 2 周内接受非甾体抗炎药、免疫抑制剂、肾上腺糖皮质激素等治疗;(4)合并全身系统感染及恶性肿瘤者;(5)妊娠与哺乳期患者。

1.4 研究内容和方法 (1)一般资料收集:收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、既往焦虑抑郁病史、个人史(吸烟、饮酒)、病情严重程度等资料。由经验丰富的神经科医师对所有入组患者行扩展残疾状况评分量表(expanded disability status scale, EDSS)评分。对所有患者通过门诊或者电话随访记录 2 年内 NMO 复发情况。随访终点事件为 2 年内出现 NMO 复发(出现新的临床症状或者原有症状加重或经 MRI 证实有新的病灶或原有病灶面积扩大)。研究起点为患者发病时,研究终止时间为发病后 2 年。(2)主要研究内容:所有患者均在发病后 1 周内行血清 AQP-4 抗体、IL-6 和 IL-27 水平检测,根据 EDSS 评分评估患者神经功能,记录患者 EDSS 评分及脊髓受累节段数。对所有患者进行半年一次的随访,根据患者临床症状、头颅影像学等情况记录患者复发情况。利用受试者工作特征曲线(ROC)计算血清 AQP-4 抗体、IL-6 和 IL-27 水

平对预测 NMO 复发的诊断价值。(3)血清学 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平的检测:对所有入组患者空腹(禁食 8 h 以上)状态下采集外周静脉血 5 ml,不抗凝离心获得血清,于-80 °C 冰箱中保存待检测。使用多功能酶标仪及配套的试剂盒以酶联免疫吸附法测定血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平。相关操作均严格按照仪器和试剂盒说明进行,严格执行正规化、无菌化原则。

1.5 统计学方法 使用 EXCEL 2016 进行数据汇总,使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。计量数据均先行正态性检验。正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间的比较为成组 t 检验或校正 t' 检验(统计量为 t)。偏态资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,两组比较为 Wilcoxon 秩检验。计数资料以例数及率描述,两组比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。此外,随访所得复发情况资料建立 Kaplan-Meier 乘积限模型,组间复发资料的比较为 log-rank 检验。使用 ROC 进行预测诊断评估价值分析。检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者发病时的年龄、性别、病程、既往焦虑、抑郁病史、个人史(吸烟、饮酒)、EDSS 评分未见明显差异($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平及复发情况比较 治疗前及治疗后,失眠组 NMO 患者血清 AQP-4 抗体、IL-6 水平明显高于无失眠组,IL-27 水平明显低于无失眠组($P<0.05$)。见表 2。随访 2 年内失眠组复发 25 例(46.3%),无失眠组复发 10 例(20.4%),失眠组复发率明显高于无失眠组($\chi^2=11.358, P=0.001$);失眠组复发病例脊髓受累节段数明显多于无失眠组($P<0.01$),EDSS 评分明显高于无失眠组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 失眠组及无失眠组 NMO 患者临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of NMO patients between insomnia group and non-insomnia group

临床特征	失眠组 (n=54)	无失眠组 (n=49)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁) ^a	42.3±11.2	41.1±10.9	0.550	0.584
女性 ^b	34(63.0)	29(59.2)	0.154	0.694
病程(月) ^a	11.3±5.1	11.8±5.7	0.470	0.639
焦虑病史 ^b	16(29.6)	14(28.5)	0.014	0.906
抑郁病史 ^b	12(22.2)	9(18.4)	0.235	0.628
吸烟史 ^b	13(24.1)	10(20.4)	0.199	0.655
饮酒史 ^b	9(16.7)	9(18.4)	0.052	0.820
EDSS ^c	4.5(4.0,7.0)	5.0(4.0,6.5)	1.429	0.153

注:^a为 $\bar{x} \pm s$; ^b为例(%); ^c为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

2.3 血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 对 NMO 复发的预测价值 以 NMO 复发患者为阳性样本($n=25+10=35$),其他患者为阴性样本($n=103-35=68$),建立 ROC 诊断分析模型。三指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大点,对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算敏感度、特异度、准确度。结果,血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 对 NMO 复发预测的 ROC 曲线下面积(AUC)及其 0.95%CI 分别为 0.867(0.738~0.984)、0.853(0.776~0.924)、0.850(0.710~0.981),显示均有较高的预测价值。见表 4 及图 1。

2.4 不同血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平对 NMO 患者 2 年内累积复发率的影响 对所有患者进行为期 2 年的随访追踪,收集其复发情况。再利用 ROC 曲线所得各血清指标阈值,分别将所有 NMO 患者分为高水平组和低水平组。(1)AQP-4 抗体:高水平组 37 例,复发 27 例(72.97%);低水平组 66 例,复发 8 例(12.12%)。(2)IL-6:高水平组 44 例,复发 26 例(59.09%);低水平组 59 例,复发 9 例(15.25%)。(3)IL-27:高水平组 64 例,复发 11 例(17.19%);低水平组 39 例,复发 24 例(61.54%)。依据上述资料用 Kaplan-Meier 法绘制各血清指标不同水平组累积未复发曲线(图 2)。并分别行不同水平组未复发资料比较的 log-rank 检验,低 AQP-4 抗体组患者 2 年未复发率明显高于高 AQP-4 抗体组患者;低 IL-6 组患者 2 年未复发率明显高于高 IL-6 组患者;高 IL-27 组患者 2 年未复发率明显高于低 IL-27 组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组 NMO 患者血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Serum AQP-4 antibody, IL-6, IL-27 levels of NMO patients between two groups (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	时间	失眠组 (n=54)	无失眠组 (n=49)	t 值	P 值
AQP-4 抗体	发病时	61.59±6.52	57.43±5.41	3.513	0.001
	治疗后	56.50±5.70	53.90±6.45	2.172	0.032
IL-6	发病时	14.61±3.57	12.81±2.96	2.826	0.006
	治疗后	12.73±2.48	10.74±2.82	3.883	<0.001
IL-27	发病时	38.17±7.54	41.07±6.38	2.113	0.037
	治疗后	41.13±6.48	43.84±7.48	1.993	0.049

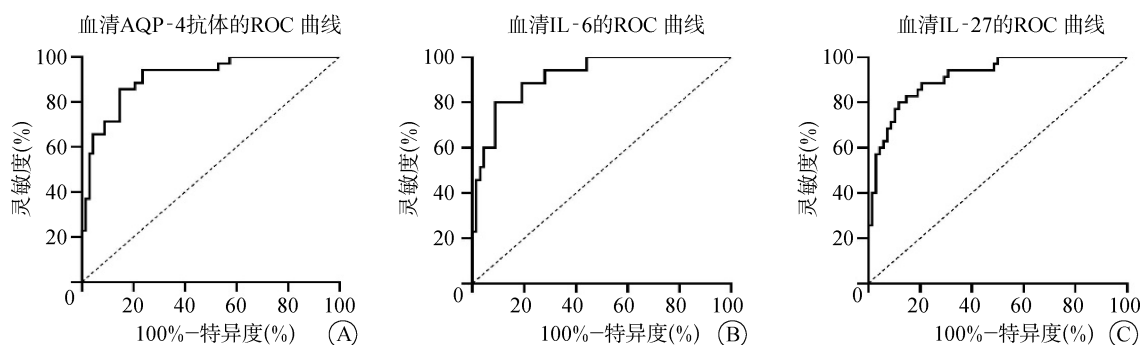
表 3 失眠组及无失眠组 NMO 复发患者复发相关指标比较
Tab. 3 Comparison of relapse-related indicators in patients with NMO relapse between insomnia group and non-insomnia group

指标	失眠组复发 (n=25)	无失眠组复发 (n=10)	t/Z 值	P 值
复发受累脊髓节段数 ($\bar{x} \pm s$)	7.20±2.50	4.30±1.70	3.356	0.002
复发 EDSS 评分 [$M(Q_1, Q_3)$]	6.5(5.0,8.0)	4.5(4.0,6.5)	2.457	0.014

表 4 血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 对 NMO 复发预测价值的 ROC 分析结果

Tab. 4 Results of ROC analysis of the predictive value of serum AQP-4 antibody, IL-6 and IL-27 for NMO recurrence

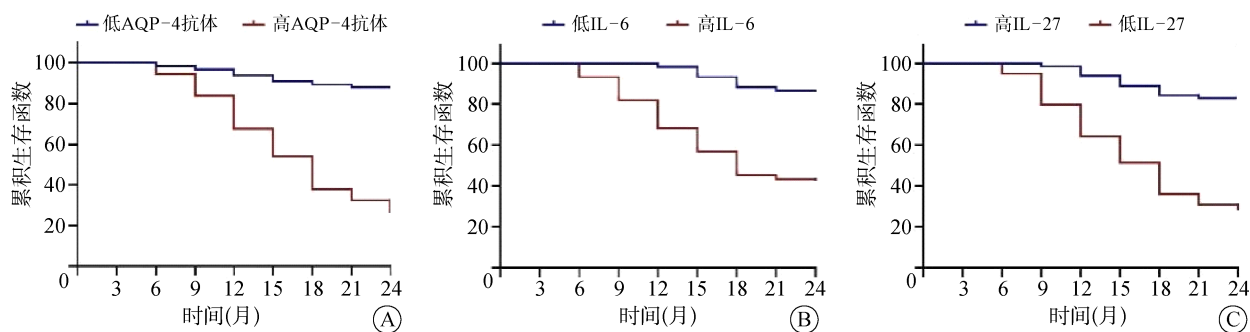
指标	AUC(95%CI)	阈值	灵敏度(n/N)	特异度(n/N)	约登指数	准确度(n/N)
AQP-4 抗体	0.867(0.738~0.984)	60 ng/ml	0.857(30/35)	0.853(58/68)	0.710	0.854(88/103)
IL-6	0.853(0.776~0.924)	15 pg/ml	0.886(31/35)	0.809(55/68)	0.695	0.835(86/103)
IL-27	0.850(0.710~0.981)	35 pg/ml	0.829(29/35)	0.853(58/68)	0.682	0.845(87/103)



注：A、B、C 分别为血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27。

图 1 血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 水平对 NMO 复发诊断的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum AQP-4 antibody, IL-6 and IL-27 levels for the diagnosis of NMO recurrence



注：A、B、C 分别为血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27。

图 2 各指标不同水平组患者 2 年未复发的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2 Kaplan-Meier curve of patients with different levels of each index without recurrence in 2 years

3 讨论

AQP-4 抗体参与 NMO 的进展及复发^[19-20], 研究提示约 84.9% 的 NMO 患者可以出现血清 AQP-4 抗体阳性, 且其表达水平与 NMO 患者发病 3 年内复发频率相关^[21]。AQP-4 抗体主要分布于脑内微血管、血管周围间隙及软脑膜等处, 其确切致病机制尚不明确, 可能包括以下几个方面^[22-24]: (1) 结合星形胶质细胞后激活补体, 释放大量过敏性毒素进而引发血管炎性反应; (2) 损伤血脑屏障的完整性后导致血管壁通透性增加, 紧密连接开放, 星形胶质细胞功能障碍; (3) 通过自然杀伤细胞及抗体介导的细胞毒性作用造成星形胶质细胞功能损伤及中枢神经系统髓鞘脱落。因此, AQP-4 抗体的清除可能是延缓 NMO 进展及减轻其复发的核心环节。类淋巴系统在大分子物质及抗原抗体的清除中发挥重要作用^[25], 而类淋巴

系统的功能与睡眠质量密切相关^[17]。既往研究表明睡眠障碍可能通过 β 淀粉样蛋白的清除障碍而加剧认知功能损伤^[26], 然而目前尚未见关于睡眠障碍是否会通过 AQP-4 抗体清除障碍而加重 NMO 进展及复发的研究。本研究结果表明, 慢性失眠的 NMO 患者血清 AQP-4 抗体水平较无失眠的 NMO 患者明显升高, 其 2 年内复发率明显高于无慢性失眠的 NMO 患者, 同时, 低 AQP-4 抗体水平患者 2 年未复发率明显高于高 AQP-4 抗体水平患者。因此, 改善 NMO 患者的睡眠质量可能从一定程度上减轻 AQP-4 抗体的清除障碍, 进而减少 NMO 的复发。

炎症细胞因子与 NMO 的进展及复发密切相关, 其可破坏血脑屏障而导致 AQP-4 抗体进入中枢神经系统进而参与 NMO 的进展。血清炎症因子 IL-6 作为促炎细胞因子之一, 由小胶质细胞及星形胶质细胞分泌, 与 IL-6 受体结合后参与机体的炎症及细胞免

疫反应。升高的 IL-6 可以诱导 B 细胞生长分化而促进自身抗原相关的抗体分泌增多,导致有髓纤维上自身抗体与浸润的巨噬细胞相结合及吞噬髓鞘进而引发 NMO 病变^[27-28]。NMO 患者中血清 IL-6 水平显著升高,且与疾病的进展及复发密切相关。睡眠障碍与炎症反应存在相关性^[16],睡眠障碍患者血清 IL-6 水平升高^[15]。IL-27 作为一种抗炎细胞因子,研究表明其可以抑制能分泌 IL-10 的 T 细胞的表达而阻止自身免疫性脑脊髓炎的进展。其可作用于 p38 丝裂原活化蛋白激酶、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子等信号通路而调节免疫系统,抑制炎症反应。且血清 IL-27 水平与 NMO 患者脊髓受累节段数、EDSS 评分、复发率呈显著负相关^[14]。本研究结果表明,慢性失眠 NMO 患者血清 IL-6 水平显著高于无失眠的 NMO 患者,IL-27 水平低于无失眠组;低 IL-6 水平患者 2 年未复发率明显高于高 IL-6 水平患者;高 IL-27 水平患者 2 年未复发率明显高于低 IL-27 水平患者。

不少研究已证实,血清 AQP-4 抗体、IL-6 及 IL-27 水平对 NMO 复发具有重要预测价值。Kitley 等^[29]研究提示,血清 AQP-4 抗体阳性患者 NMO 疾病复发率更高;有研究表明 NMO 患者血清 AQP-4 抗体、IL-6 及 IL-27 水平与其脊髓受累节段、EDSS 评分呈正相关^[11],而脊髓受累节段及 EDSS 评分与患者病情严重程度及复发密切相关。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 AQP-4 抗体、IL-6、IL-27 对 NMO 的复发均有较高预测价值。

综上所述,NMO 复发与慢性失眠相关,可能与长期慢性失眠导致的血清 AQP-4 抗体、IL-6 升高及 IL-27 降低有关。慢性失眠对 2 年内 NMO 复发有重要的提示价值,改善睡眠质量、调节血清 AQP-4 抗体及 IL-6、IL-27 水平可能对降低 NMO 复发有重要意义。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Hor JY, Lim TT, Chia YK, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 19: 20-24.
- [2] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4): 663-679.
- [3] 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.
- [4] Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 922-930.
- [5] Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update[J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1165-1173.
- [6] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2 [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11): 2473-2481.
- [7] Saadoun S, Bridges LR, Verkman AS, et al. Paucity of natural killer and cytotoxic T cells in human neuromyelitis optica lesions [J]. *Neuroreport*, 2012, 23(18): 1044-1047.
- [8] Soltys J, Liu YT, Ritchie A, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2000-2013.
- [9] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2007, 69(24): 2221-2231.
- [10] 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.
- [11] Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1): 35-49.
- [12] 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.
- [13] Barros PO, Cassano T, Hygino J, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3): 480-489.
- [14] Tang SC, Fan XH, Pan QM, et al. Decreased expression of IL-27 and its correlation with Th1 and Th17 cells in progressive multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(1/2): 174-180.
- [15] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(1): 40-52.
- [16] Irwin MR, Wang MG, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 538-540.
- [17] Xie LL, Kang HY, Xu QW, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [18] Tan CT, Mao ZF, Qiu W, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2016, 86(5): 491-492.
- [19] Tajfirouz D, Padungkiatsagul T, Beres S, et al. Optic chiasm involvement in AQP-4 antibody-positive NMO and MOG antibody-associated disorder[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(1): 149-153.
- [20] 韩冰,朱辉,刘晶瑶.AQP4 与 NMO-IgG 在视神经脊髓炎谱系疾病发病机制中的作用[J].*中风与神经疾病杂志*,2017,34(11): 1045-1046.

(下转第 1675 页)

- Jin XH, Feng JY, Zhang J, et al. Influence of chronic periodontitis and smoking on peri-implantitis in patients undergoing local implant denture restoration [J]. Chin J Nosocomiology, 2018, 28(9): 1398-1400.
- [7] Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, et al. Effect of smoking on periodontitis: a systematic review and meta-regression [J]. Am J Prev Med, 2018, 54(6): 831-841.
- [8] Hanioka T, Morita M, Yamamoto T, et al. Smoking and periodontal microorganisms[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2019, 55(1): 88-94.
- [9] Nakonieczna-Rudnicka M, Bachanek T. Number of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* in saliva versus the status of cigarette smoking, considering duration of smoking and number of cigarettes smoked daily [J]. Ann Agric Environ Med, 2017, 24(3): 396-400.
- [10] Preus HR, Sandvik L, Gjermo P, et al. Baseline adjustment and change revisited: effect of smoking on change in periodontal status following periodontal therapy[J]. Eur J Oral Sci, 2014, 122(2): 89-99.
- [11] Costa FO, Cota LOM. Cumulative smoking exposure and cessation associated with the recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: a 6-year follow-up [J]. J Periodontol, 2019, 90(8): 856-865.
- [12] Chang J, Meng HW, Lalla E, et al. The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(1): 60-75.
- [13] Karasneh JA, Al Habashneh RA, Marzouka NA, et al. Effect of cigarette smoking on subgingival bacteria in healthy subjects and patients with chronic periodontitis[J]. BMC Oral Health, 2017, 17(1): 64.
- [14] Salhi L, Albert A, Seidel L, et al. Respective effects of oral hygiene instructions and periodontal nonsurgical treatment (debridement) on clinical parameters and patient-reported outcome measures with respect to smoking[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): E2491.
- [15] Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, et al. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years [J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(2): 150-159.
- [16] Salhi L, Seidel L, Lambert F, et al. Predicting probing depth reduction after periodontal non-surgical treatment in smokers according to the nicotine dependence and the number of cigarette consumed [J]. Heliyon, 2022, 8(8): e10143.
- [17] Kloukos D, Koukos G, Gkantidis N, et al. Transgingival probing: a clinical gold standard for assessing gingival thickness[J]. Quintessence Int, 2021, 52(5): 394-401.
- [18] Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres[J]. J Clin Periodontol, 2013, 40(10): 907-915.
- [19] 葛子铭,赵海礁,杨雪,等.吸烟对慢性牙周炎患者牙槽骨缺损影响研究[J].中国实用口腔科杂志,2015,8(1):17-21.
- Ge ZM, Zhao HJ, Yang X, et al. Effect of smoking on alveolar bone defect in patients with chronic periodontitis[J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2015, 8(1): 17-21.

收稿日期:2022-10-22 修回日期:2022-11-13 编辑:王宇

(上接第 1671 页)

- Han B, Zhu H, Liu JY. The role of AQP4 and NMO-IgG in the pathogenesis of neuromyelitis optic spectrum diseases [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2017, 34(11): 1045-1046.
- [21] 黄鑫,刘建国,雷霞,等.视神经脊髓炎谱系疾病复发相关因素的临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(5):433-437.
- Huang X, Liu JG, Lei X, et al. Clinical study the relapse correlation factors of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(5): 433-437.
- [22] Jarius S, Aktas O, Wildemann B. Gamma-aminobutyric acid receptor agonists, aquaporin-4, and neuromyelitis optica: a potential link[J]. Med Hypotheses, 2015, 85(5): 628-630.
- [23] 于鹭,汤可娜,仲星星,等.视神经脊髓炎谱系疾病患者中水通道蛋白4抗体与视神经损害的相关性[J].中国医科大学学报, 2017,46(4):345-348.
- Yu L, Tang KN, Zhong XX, et al. Correlation between aquaporin-4 antibody and optic neuropathy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. J China Med Univ, 2017, 46(4): 345-348.
- [24] 蒋雨平.视神经脊髓炎的发病机制[J].中国临床神经科学, 2015,23(3):321-323.
- Jiang YP. The pathogenesis of neuromyelitis optica[J]. Chin J Clin Neurosci, 2015, 23(3): 321-323.
- [25] Lundgaard I, Lu ML, Yang E, et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(6): 2112-2124.
- [26] Osorio RS, Pirraglia E, Agüera-Ortiz LF, et al. Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(3): 559-562.
- [27] Irani SR, Vincent A. Targeting the interleukin 6 receptor to treat neuromyelitis optica[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(7): 747-748.
- [28] Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(1): 12-21.
- [29] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan [J]. Brain, 2012, 135Pt 6: 1834-1849.

收稿日期:2022-04-07 修回日期:2022-06-21 编辑:石嘉莹