

中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2025 版)

中华医学会神经病学分会神经免疫学组

通信作者:施福东,天津医科大学总医院神经内科,天津 300052,Email: fshi@tmu.edu.cn

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种以急性视神经炎和脊髓炎为主要临床表现的中枢神经系统自身免疫性疾病,具有高复发性和高致残性的特点,大多数患者体内存在针对特异性抗水通道蛋白 4 的血清自身抗体,临床病程包括急性发作期和缓解期,早期确诊以及长期预防复发的治疗非常关键。自《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》2016 版和 2021 版先后发表以来,我国 NMOSD 的识别率和诊疗率有了很大提高。近年来,随着针对 NMOSD 的多种新型生物制剂在我国获批上市,NMOSD 诊疗领域发生了重大的进展。为进一步提高我国 NMOSD 的诊治水平,完善疾病管理,中华医学会神经病学分会神经免疫学组对 NMOSD 的诊治指南进行此次修订。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病; 治疗; 生物制剂; 指南

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (2025 edition)

Chinese Society of Neuroimmunology

Corresponding author: Fu-Dong Shi, Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China, Email: fshi@tmu.edu.cn

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system characterized by acute optic neuritis and myelitis, with high recurrence and high disability. Most patients have specific serum autoantibodies against the astrocyte water channel aquaporin 4. And the clinical course of the disease consists of acute exacerbation and remission, so early diagnosis, treatment and long-term relapse prevention are very critical. Since the publication of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of optic neuromyelitis optica spectrum disorders 2016 edition and 2021 edition, identification and diagnosis rates in China have improved greatly. In recent years, significant advances have occurred in the field of NMOSD diagnosis and treatment with the approval and marketing of a variety of novel biological agents in China. In order to further improve the diagnosis and treatment of NMOSD and improve the disease management, the Chinese Society of Neuroimmunology has organized experts to revise the guidelines for the diagnosis and treatment of NMOSD.

【Key words】 Neuromyelitis optica spectrum disorders; Treatment; Biological agents; Guidelines

Conflicts of interest: None declared

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统自身免疫性炎性疾病,80% 以上的患者体内存在针对水通道蛋白

4(aquaporin-4, AQP4)的自身抗体免疫球蛋白 G(AQP4-IgG)^[1]。NMOSD 的发病机制主要与致病性 AQP4-IgG 相关,AQP4-IgG 攻击中枢神经系统内的星形胶质细胞,造成严重的轴索损害和脱髓鞘反

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250211-00075

收稿日期 2025-02-11 本文编辑 郑晴

引用本文:中华医学会神经病学分会神经免疫学组.中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2025 版)[J].中华神经科杂志,2025,58(7):687-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250211-00075.



应,是不同于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体相关疾病(MOG antibody-associated disease, MOGAD)的独立疾病实体^[2-3]。NMOSD 主要指 AQP4-IgG 阳性的患者,也包括与之密切相关的 AQP4-IgG 阴性的临床综合征患者,后者的血清 AQP4-IgG 和 MOG-IgG 均为阴性,一般称为抗体阴性的 NMOSD^[4]。NMOSD 好发于青壮年,以女性居多,临床上以严重的视神经炎(optic neuritis)和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(longitudinal extensive transverse myelitis, LETM)为主要临床特征,复发率和致残率高,需要早诊早治。

自 2021 年开始,国家药品监督管理局已批准多种单抗类药物用于治疗 NMOSD,极大地改善了我国 NMOSD 患者的诊疗状况。为完善 NMOSD 的管理,中华医学会神经病学分会神经免疫学组遵循循证医学的原则,采用中华医学会推荐的牛津循证医学中心标准制订适应我国国情的诊治指南。本指南在 2016 版和 2021 版的基础上,进一步明确了 AQP4-IgG 的检测方法,提出了对于有无病灶的极后区综合征的诊断依据,并对疾病修饰药物的使用原则进行详细解释,为我国 NMOSD 的诊治提供重要依据。

流行病学特征

NMOSD 的病因不完全明确,目前认为吸烟、低维生素 D 水平、疱疹类病毒感染等环境因素与某些人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)类型(如 HLA-DPB1*0501 等)遗传易感因素的共同作用可能导致 NMOSD 的发生^[5]。流行病学数据显示, NMOSD 患病率在全球各地约为(0.5~10)/(10 万人年)^[6],在非高加索人群中更为易感^[7]。2020 年,我国发布了基于住院登记系统(2016—2018 年)的 NMOSD 住院患者数据,显示 NMOSD 发病率约为 0.278/(10 万人年),成人为 0.348/(10 万人年),儿童为 0.075/(10 万人年)^[8]。考虑到数据主要来源于住院患者,因此推测其实际发病率要高于这些数据。NMOSD 见于各个年龄段,平均发病年龄 40 岁,发病率在中年人中呈现高峰。在 AQP4-IgG 阳性的患者中,女性与男性的比例可高达(8~9):1^[9],而在血清阴性的患者中,女性与男性的比例也高达 3:1^[10]。

NMOSD 为高复发、高致残性疾病,90% 以上为多时相病程,其中 40%~60% 的患者在 1 年内复发,约 90% 的患者在 3 年内复发。在自然病程患者中,

约 50% 的患者在 5~10 年内遗留有严重的视觉功能和(或)运动、感觉功能障碍。脑干或高颈髓病变导致的呼吸、心血管功能不全和严重残疾继发的感染是 NMOSD 最常见的死亡原因。

临床症候与影像特征

NMOSD 有 6 组核心症候群,包括视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征和大脑综合征;同时具有与之相对应的影像学特征性表现。

一、视神经炎

主要引起突发的视力下降、视物模糊、视野缺损和(或)色觉减退,伴或不伴有头痛、眼球后疼痛。相对传入性瞳孔功能障碍(relative afferent pupillary defect, RAPD),即 Marcus-Gunn 征/闪光试验阳性。眼底镜检查可见视盘肿胀或视乳头水肿。双眼均需检查,因为双眼视神经可能同时受累,一只眼可能仅有轻微甚至亚临床受损^[11]。

二、急性脊髓炎

常表现为 LETM,脊髓病变长度超过 3 个椎体节段,引起严重的运动系统、感觉系统和自主神经系统损害,也可表现为短节段性脊髓炎^[12]。其中感觉异常形式多样,如神经病理性疼痛、神经性瘙痒、胸腹束带感和痛觉超敏等^[13-15]。

三、极后区综合征(area postrema syndrome, APS)

累及延髓背侧极后区,引起顽固性恶心、呕吐和(或)呃逆。这些症状可同时发生,也可孤立存在,可急性起病,也可呈慢性病程^[16-18]。诊断 APS 主要根据临床症状、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和症状持续时间。如果 MRI 显示极后区病灶,恶心、呕吐和(或)呃逆症状持续时间<48 h 即可诊断 APS。如果 MRI 未显示极后区受累,上述症状至少需要持续 48 h 方可考虑 APS。同时,对症治疗(如止吐、呃逆治疗等)后症状不能完全缓解,并排除其他病因如胃肠道/纵隔、代谢性疾病(如肝肾功能不全、低钠血症等)、中枢神经系统肿瘤、脑卒中、偏头痛、精神性进食障碍等^[19]。APS 在 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 患者中较少见^[20]。

四、少见症状

NMOSD 的患者可出现一些少见症状,如肌肉酸痛,可伴血肌酸激酶水平轻、中度升高^[21-22]。

具体见表 1^[23-28],图 1~3。



表 1 视神经脊髓炎谱系疾病的临床与 MRI 影像特征^[23]Table 1 Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders^[23]

疾病	临床表现	MRI 影像特征 ^[24]
视神经炎	急性起病,迅速达峰。多为双眼同时或相继发病,伴有眼痛,视功能受损:视野缺损,视力明显下降,严重者仅留光感甚至失明	眼眶 MRI:病变节段多大于 1/2 视神经长度,视交叉易受累。急性期视神经增粗、强化,可合并视神经周围组织强化。缓解期视神经萎缩、变细,形成双轨征(图 1)。也可以为阴性
急性脊髓炎	急性起病,多出现明显的运动、感觉及尿便障碍。多有根性疼痛,脊髓后索受累可出现 Lhermitte 征。严重者可表现为截瘫或四肢瘫,甚至呼吸肌麻痹。恢复期易残留较长时间痛性或非痛性痉挛、瘙痒、尿便障碍等	脊髓病变长度多超过 3 个椎体节段,甚至可累及全脊髓。轴位多为横贯性,累及脊髓中央灰质和部分白质,呈圆形或 H 形,脊髓后索易受累。少数病变可小于 2 个椎体节段。急性期病变肿胀明显,可呈亮斑样、斑片样或线样强化,脊膜亦可强化。缓解期长节段病变可转变为间断、不连续信号(图 2),部分可有萎缩或空洞形成
极后区综合征	不能用其他原因解释的顽固性呃逆、恶心、呕吐,亦可无临床症状	延髓背侧为主,轴位主要累及极后区,矢状位呈片状或线状长 T ₂ 信号,可与颈髓病变相连(图 3A~D)
急性脑干综合征	头晕、复视、面部感觉障碍、共济失调,亦可无临床症状 ^[25]	脑干背盖部、第四脑室周边、桥小脑脚;病变呈弥漫性、斑片状,边界不清(图 3E、F)
急性间脑综合征	嗜睡、发作性睡病、体温调节异常、低钠血症等,亦可无临床症状 ^[26]	丘脑、下丘脑、三脑室周边弥漫性病变,边界不清(图 3G)
大脑综合征	意识水平下降、高级皮质功能减退、头痛等,亦可无临床症状 ^[27-28]	不符合经典的 MS 影像特征,幕上病变多位于皮质下白质,呈弥漫云雾状。可以出现点状、泼墨状病变。胼胝体病变纵向可大于 1/2 全长,多弥漫,边界模糊。病变可沿锥体束走行,包括基底节、内囊后肢、大脑脚。少部分可为 ADEM 或 TDLs 表现,有轻度占位效应等(图 3H~L)

注: MRI: 磁共振成像; ADEM: 急性播散性脑脊髓炎; TDLs: 肿瘤样脱髓鞘病变

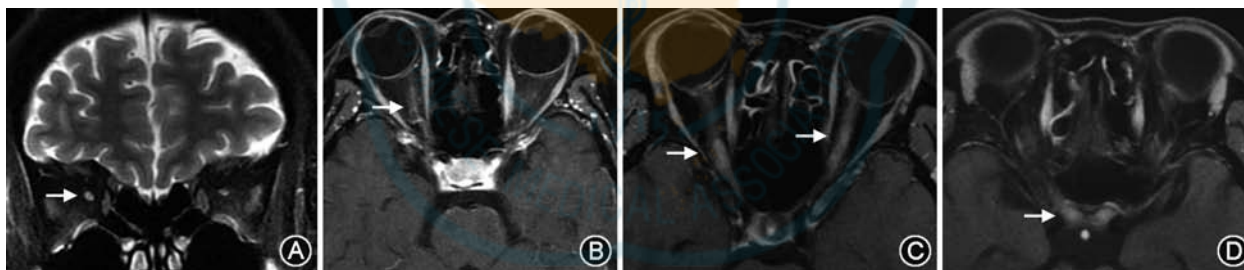


图 1 视神经脊髓炎谱系疾病患者视神经病变磁共振成像影像特征(由解放军总医院第一医学中心提供)。A: T₂ 像显示单侧视神经炎(箭头); B: T₁ 增强像显示急性期视神经强化(箭头); C: T₁ 增强像显示双侧视神经炎,病变节段 > 1/2 视神经(箭头); D: T₁ 增强像显示病变累及视交叉(箭头)

Figure 1 Magnetic resonance imaging characteristics of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (Adopted from the People's Liberation Army General Hospital First Medical Center)

辅助检查

一、血清 AQP4 抗体和 MOG 抗体检测

抗体检测应尽量在免疫治疗开始前采集标本,血清是 AQP4-IgG 测定的首选生物样本^[29]。AQP4-IgG 需通过基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)法进行检测(I 级推荐, A 级证据)。该方法使用表达构象完整、全长重组人 AQP4 蛋白的固定或活细胞作为抗原底物,并使用转染的(或至少是非转染的)细胞作为对照底物^[30]。福尔马林固定的 CBA 法较易推广,但基于活细胞的 CBA 法(live-CBA)敏感度稍高^[31]。两种检测方法均可使用。需要用相同方法检测血和脑脊液

MOG-IgG^[32-33]。以啮齿类动物或灵长类动物中枢神经组织切片为底物的免疫组织化学法、直接和间接酶联免疫吸附试验、荧光免疫共沉淀、免疫印迹和放射免疫共沉淀等方法过去都曾使用过,但整体敏感度和(或)特异度不如 CBA,因此不再推荐用于临床常规检测。

二、脑脊液检测

腰椎穿刺压力多正常;急性期白细胞多大于 $10 \times 10^6/L$, 约 1/3 患者大于 $50 \times 10^6/L$, 少数病例可高达 $500 \times 10^6/L$; 可见中性粒细胞及嗜酸性粒细胞增多。急性期生化: 蛋白多明显增高, 可大于 $1 g/L$, 葡萄糖及氯化物多正常。建议同时评估 IgG、IgM、IgA 和脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值(结合 reiber

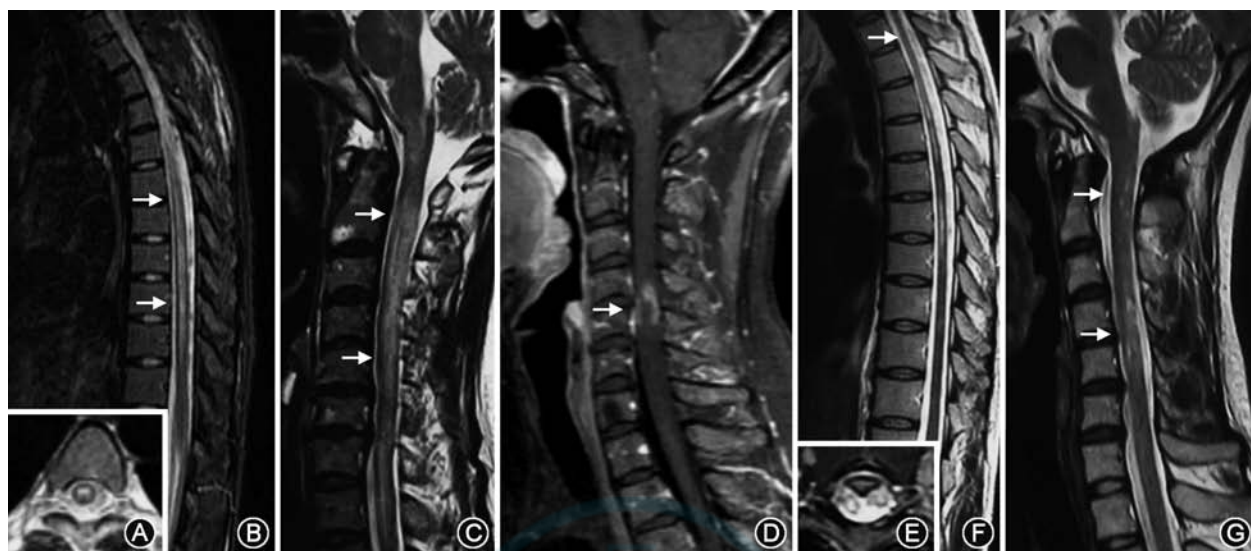


图2 视神经脊髓炎谱系疾病患者脊髓病变磁共振成像影像特征(由解放军总医院第一医学中心提供)。A、B: T₂轴位像呈中央型损害(A),矢状位像显示脊髓长节段损害(箭头,B);C: T₂增强像显示脊髓长节段横贯性损害,急性期脊髓肿胀(箭头);D: T₁增强像显示急性期病变明显强化(箭头);E、F: T₂像显示慢性期脊髓变细、萎缩(箭头);G: T₂像显示慢性期病变间断、不连续(箭头)

Figure 2 Magnetic resonance imaging characteristics of transverse myelitis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (Adopted from the People's Liberation Army General Hospital First Medical Center)

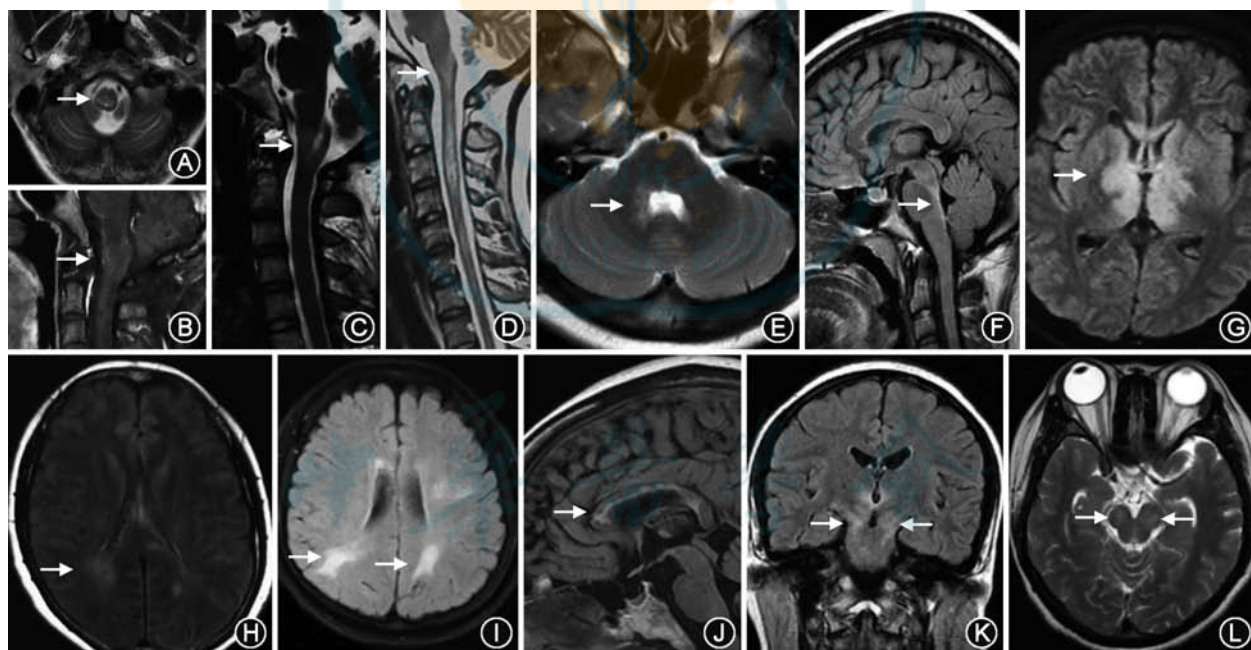


图3 视神经脊髓炎谱系疾病患者颅内病变磁共振成像影像特征(由解放军总医院第一医学中心提供)。A: T₂像显示延髓病变(箭头);B: T₁增强像显示急性期延髓病变强化(箭头);C: T₂像显示最后区线状病变(箭头);D: T₂像显示最后区片状病变,与颈髓病变相连(箭头);E、F: T₂及液体衰减反转恢复(FLAIR)序列显示第四脑室周围病变(箭头);G: FLAIR序列显示丘脑、下丘脑、第三脑室周围病变(箭头);H、I: FLAIR序列显示大脑半球病灶弥漫性云雾状(箭头);J: FLAIR序列显示胼胝体弥漫性病变(箭头);K、L: FLAIR序列及T₂像显示沿锥体束走行病变,累及大脑脚(箭头)

Figure 3 Magnetic resonance imaging characteristics of intracranial lesions in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (Adopted from the People's Liberation Army General Hospital First Medical Center)

图)、IgG/IgM/IgA 分数等。脑脊液特异性寡克隆区带(oligoclonal band, OCB)见于 20%~25% 的 NMOSD 患者^[34]。脑脊液中有时可检测到

AQP4-IgG,但通常为滴度低于血清样本^[29]。目前认为仅脑脊液 AQP4-IgG 阳性是不足以诊断 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 的。



三、神经丝蛋白轻链(neurofilament light chain, NfL)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)

血清 NfL 和 GFAP 分别作为轴索和星形胶质细胞损伤的生物标志物,有利于观察疾病的进展及不可逆性损伤,可以作为 NMOSD 残疾进展和治疗评价的生物学指标,同时需要综合如高血压、糖尿病、脑梗死等合并症因素的共同影响^[35-39]。

四、其他自身免疫抗体检测

风湿免疫性疾病相关的血清学检查可以(如抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、c/p 抗中性粒细胞胞质抗体、抗心磷脂抗体等)帮助鉴别相应的疾病。另外还需排除维生素 B12 缺乏、甲状腺功能异常等代谢性疾病、感染、自身免疫性脑炎、肿瘤性和副肿瘤性疾病(例如:抗壁细胞/内因子抗体、甲状腺相关抗体、抗 Ma 相关的间脑综合征等)。

五、视功能检查

(一)视力、视野、色觉和眼底检查

NMOSD 患者视力多明显下降,严重患者残留视力小于 0.1,甚至全盲。所有疑似 NMOSD 发作的患者均需评估双眼的矫正视力。可使用标准 Snellen 视力表、糖尿病视网膜病变早期治疗研究对比度视力表和 SLOAN 字母表。视野可单眼或双眼受累,表现为各种形式的视野缺损。色觉可采用 Farnsworth-Munsell 100 hue test 等进行色相测试。眼底可见有视盘肿胀和视乳头水肿,慢性期多有视神经萎缩和视乳头苍白。双眼均需检查,因为双眼视神经可能同时受累,一只眼可能仅有轻微甚至亚临床受损。

(二)视觉诱发电位

多有明显异常,P100 波幅降低及潜伏期延长,严重者诱发不出波形。

(三)光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)

OCT 是一种非侵入性的技术,可以生成视网膜的神经和血管成分的高分辨率 2D 和 3D 图像,可进行高分辨率的黄斑容积扫描,以便分析所有黄斑层,并对所有层进行半自动分割^[40]。视乳头周围视网膜神经纤维层厚度是最有意义的评估参数。此外,还可以联合神经节细胞/内丛状层厚度、内核层有无微囊性黄斑水肿、黄斑中心凹的大小和形状以及视网膜血管密度(使用 OCT 血管成像)等指标^[41]。

诊 断

根据 2015 年国际视神经脊髓炎诊断小组(International Panel for NMO Diagnosis, IPND)提出的修订诊断标准对 NMOSD 进行诊断^[23](表 2)。NMOSD 的诊断原则以“病史+核心临床症状+影像特征+生物标志物”为基本依据,以 AQP4-IgG 作为分层,并参考其他亚临床及免疫学证据作出诊断,此外还需排除其他疾病可能。

鉴别诊断

NMOSD 的诊断及鉴别诊断至关重要,需要注意疾病的复杂性以及检测方法的局限性等因素影响。NMOSD 患者首次发作或病程在某一阶段 AQP4-IgG 检测均可能为阴性,需要定期复查血清 AQP4-IgG 抗体。对于早期或临床及影像特征不典型的病例,应该充分完善实验室及其他相关检查,同时与可能疾病相鉴别,并进行动态随访,查找相关支持或排除证据。

一、与 MS 和 MOGAD

NMOSD 需与 MS 和 MOGAD 进行鉴别,见表 3^[42-43]。

二、与其他相关疾病

NMOSD 还需要与其他疾病进行鉴别,见表 4^[44]。

三、警示征或红旗征(red flag sign)

需要注意不支持 NMOSD 诊断的警示征或红旗征(red flag sign),具体见表 5^[44]。

NMOSD 的治疗

NMOSD 的治疗包括急性发作期的治疗和序贯治疗(即预防复发的治疗)、对症治疗和康复治疗,以最大限度地减少疾病反复发作导致的残疾。如果没有适当的治疗,NMOSD 患者可能会因病情反复发作造成严重残疾^[45]。

NMOSD 药物治疗原则:NMOSD 任何一次临床发作均有可能带来不可逆性损伤,其残障主要归因于发作后神经功能缺损的累积。对于 AQP4-IgG 阳性以及 AQP4-IgG 阴性复发病程的患者,一经诊断应尽早开始序贯治疗,并坚持长程治疗。

一、疾病发作期的治疗

NMOSD 发作期治疗是指针对首发或复发的治

表 2 NMOSD 诊断标准(国际视神经脊髓炎诊断小组, 2015 年)^[23]Table 2 Diagnosis criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders by the International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis (2015)^[23]

AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 诊断标准	
(1) 至少 1 项核心临床特征	
(2) 用可靠的方法检测 AQP4-IgG 阳性(推荐 CBA 法)	
(3) 排除其他诊断	
AQP4-IgG 阴性或 AQP4-IgG 未知状态的 NMOSD 诊断标准	
(1) 在 1 次或多次临床发作中, 至少出现 2 项核心临床特征并满足下列全部条件: ①至少 1 项临床核心特征为视神经炎、急性 LETM 或延髓极后区综合征; ②空间多发, 2 个或以上不同的临床核心特征; ③满足 MRI 附加条件	
(2) 用可靠的方法检测 AQP4-IgG 阴性或未检测	
(3) 排除其他诊断	
核心临床特征	
(1) 视神经炎	
(2) 急性脊髓炎	
(3) 极后区综合征, 无其他原因能解释的发作性呃逆、恶心、呕吐	
(4) 急性脑干综合征	
(5) 急性间脑综合征, 脑 MRI 有 NMOSD 特征性间脑病变	
(6) 大脑综合征伴有 NMOSD 特征性大脑病变	
AQP4-IgG 阴性或未知状态下 NMOSD 的 MRI 附加条件	
(1) 急性视神经炎: 需头颅 MRI 有下列之一表现: ①头颅 MRI 正常或仅有非特异性白质病变; ②视神经长 T ₂ 信号或 T ₁ 增强信号 > 1/2 视神经长度, 或病变累及视交叉	
(2) 急性脊髓炎: 长脊髓病变 > 3 个连续椎体节段, 或有脊髓炎病史的患者相应脊髓萎缩 > 3 个连续椎体节段	
(3) 极后区综合征: 延髓背侧/极后区病变	
(4) 急性脑干综合征: 脑干室管膜周围病变	

注: NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病; AQP4-IgG: 水通道蛋白 4-免疫球蛋白 G; CBA: 基于细胞底物的实验; LETM: 纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎; MRI: 磁共振成像

表 3 NMOSD 与 MS 和 MOGAD 的鉴别诊断^[42-43]Table 3 Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders from multiple sclerosis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease^[42-43]

特征	MS	NMOSD (AQP4-IgG 阳性)	MOGAD
生物标志物	脑脊液特异性 OCB 阳性	血清 AQP4-IgG 阳性	血清 MOG-IgG 阳性
女:男	3:1	(8~9):1	(1~2):1
常见发病年龄	30 岁	40 岁	儿童期较成人常见
病程	复发缓解型或慢性进展型	复发型多见	复发缓解型多见
临床表现	视神经炎、部分性脊髓炎、脑干或小脑症状, 认知功能障碍和累及其他 MS 典型脑区的症状	较重视神经炎、LETM、极后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征、大脑综合征	复发性视神经炎、ADEM、脑炎或脑膜脑炎、视神经-脊髓炎
头颅 MRI	累及皮质/近皮质、脑室旁、幕下; 病灶 3 mm 至 2 cm; 呈卵圆形、圆形、Dawson 指状征; 急性期环形或开环强化; 煎蛋征	无脑部病变, 或不符合经典 MS 病变; 累及极后区、第四脑室、第三脑室、中脑导水管、丘脑、下丘脑、胼胝体; 病变弥漫、边界欠清	不符合经典 MS 病变; ADEM, 累及皮质、丘脑、下丘脑、大脑脚、脑桥; 急性期可伴有脑膜强化
脊髓 MRI	短节段病灶; 偏侧部分性病变	长节段病变(多长于 3 个椎体节段); 颈段及颈胸段最多受累; 轴位呈横贯性; 急性期肿胀明显, 亮斑样强化; 慢性病变可见脊髓萎缩, 病变可不连续, 空洞	长节段病灶(长于 3 个椎体节段); 部分短节段病灶, 累及腰髓和圆锥; 轴位呈横贯性
视神经 MRI	短节段或未见异常	病变长(长于视神经 1/2), 视神经后段或视交叉易受累	病变长, 视神经前段易受累
脑脊液细胞增多	轻度(<50% 患者)	常见(>70% 患者)	常见(>70% 患者)
脑脊液 OCB 阳性率	常见(>70% 患者)	少见(<25% 患者)	少见(<20% 患者)
预后	致残率高, 与疾病进展相关	致残率高, 与高复发率和发作时恢复不良相关	致残率低, 发作后恢复较好

注: NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病; MS: 多发性硬化; MOGAD: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 相关疾病; OCB: 寡克隆区带; AQP4-IgG: 水通道蛋白 4-免疫球蛋白 G; ADEM: 急性播散性脑脊髓炎; LETM: 纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎; MRI: 磁共振成像



表 4 NMOSD 的鉴别诊断^[44]Table 4 Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders^[44]

非感染性炎症性疾病
风湿性疾病如干燥综合征 ^a 、系统性红斑狼疮 ^a 、重叠综合征、系统性血管炎、神经结节病、白塞病；巨细胞动脉炎；原发性中枢神经系统血管炎；抗 NMDA 受体、CASPR2、LGI1 脑炎；自身免疫性 GFAP 脑膜炎/脑脊髓炎；副肿瘤综合征 ^b （如抗 CV2/CRMP5、抗 GAD65、抗 Hu、抗 Ri、抗 Amphiphysin、抗 Ma2/Ta-、抗 IgLON5）；感染后脊髓炎；疫苗接种后脊髓炎；IgG4 相关性疾病；CLIPPERS；亚急性坏死性脊髓病
感染性疾病
病毒性脊髓炎（如水痘-带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、肠道病毒、西尼罗病毒、HIV、HTLV-1 热带痉挛性截瘫、带状疱疹病毒、脊髓灰质炎病毒等）；结核；梅毒；莱姆病；布氏杆菌病；汉赛巴通体病
血管性疾病
前/后部缺血性（包括非动脉炎性）视神经病变；静脉窦血栓形成；脑小血管病；常染色体显性遗传动脉病合并皮质下梗死及脑白质病；Susac 综合征；脊髓梗死；脊髓硬脊膜动静脉瘘；脊髓血管畸形
中枢神经系统肿瘤性疾病 ^c
髓内肿瘤（如室管膜瘤、星形细胞瘤、血管母细胞瘤等）；中枢神经系统淋巴瘤；淋巴瘤样肉芽肿
中毒代谢性疾病
中毒性视神经病；亚急性联合变性；肝性脊髓病；Wernicke 脑病；缺血缺氧性脑病；叶酸、维生素 E、铜或生物素酶缺乏
遗传性疾病
Leber 遗传性视神经病变；遗传性痉挛性截瘫；脑白质营养不良（包括亚历山大病、肾上腺脑白质营养不良等）
其他疾病
特发性颅内高压（双侧视乳头水肿）；脊髓、脑、脑干或视神经外伤；颅底畸形（如 Chiari 畸形）、脊髓空洞症；脊髓压迫症

注：^a可能与水通道蛋白 4-免疫球蛋白 G (AQP4-IgG) 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD) 共存；^bAQP4-IgG 的存在本身并不排除 NMOSD 的副肿瘤性，然而，副肿瘤病例是罕见的；^c在脊髓活组织检查前必须进行广泛的诊断性检查；CADASIL：常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病；CLIPPERS：类固醇反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥血管周围强化症；GAD：谷氨酸脱羧酶；GFAP：胶质纤维酸性蛋白；HIV：人类免疫缺陷病毒；CASPR2：接触蛋白相关蛋白-2；HTLV：人类嗜 T 细胞病毒；LGI1：富亮氨酸胶质瘤灭活蛋白 1；NMDA：N-甲基-D-天冬氨酸

表 5 不支持 NMOSD 诊断的警示征（红旗征）^[44]Table 5 Warning signs of neuromyelitis optica spectrum disorders (red flag sign)^[44]

临床及实验室特征
(1) 临床病程呈进行性加重（神经系统症状恶化与发作无关，提示 MS 可能）
(2) 发病时间 <4 h（提示脊髓缺血/梗死）或从发病起神经功能持续恶化 >4 周（提示结节病或肿瘤可能）
(3) 部分性横贯性脊髓炎，病变较短（提示 MS 可能）
(4) AQP4-IgG 仅在脑脊液中阳性，在血清中不呈阳性（极少数情况下可能为真的阳性；例如：如果血清检测受到强烈的背景染色的影响，或在血液净化治疗后不久；需要常复检血清和脑脊液）
(5) AQP4-IgM 和（或）AQP4-IgA 阳性，AQP4-IgG 阴性（临床意义未知；不足以诊断血清阳性 NMOSD）
(6) AQP4-IgG 和 MOG-IgG 双阳性（所有情况下均建议重复上述两种试验）
(7) 存在脑脊液特异性寡克隆区带（II 型，提示 MS 可能）
(8) 存在双或三特异性 MRZ 反应（约 67% 的 MS 患者存在，在 NMOSD 中几乎不存在）
神经影像学表现
(1) 提示 MS 的脑部影像学特征（即 MS 典型表现）：MRI T ₂ 加权像显示垂直于侧脑室表面的病灶（Dawson 手指征）；或颞叶下部病变与侧脑室相连；或累及皮质下 U 纤维的近皮质病灶；或皮质病灶
(2) 脊髓影像学特征支持 MS 的可能性大：脊髓矢状位 T ₂ 加权像病变 <3 个椎体节段；或横轴位病变呈偏心性，主要位于脊髓周边白质（>70%）；或 T ₂ 加权像显示弥漫性、不清晰的信号改变（常见于 MS 陈旧性病变或进展型 MS）
(3) 持续的 Gd 增强病灶（>3 个月）（对 NMOSD 和 MS 均无提示作用）或尽管进行了免疫治疗但仍持续增强的病变（考虑肿瘤/淋巴瘤或血管畸形）
(4) 脑部血管周围线状放射状 Gd 增强病变（考虑自身免疫性胶质纤维酸性蛋白脑膜脑脊髓炎，可能与神经结节病、血管炎、淋巴瘤有关）

注：NMOSD：视神经脊髓炎谱系疾病；MRI：磁共振成像；AQP4：水通道蛋白 4；LETM：纵向广泛横贯性脊髓炎；MRZ：麻疹/风疹/带状疱疹病毒感染反应，即鞘内产生针对这 3 种病毒中至少 2 种病毒的抗体；MS：多发性硬化

疗，目标是减轻症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症。治疗人群：有客观临床及影像学证据的急性发作期患者。NMOSD 复发一般是指出现新的神经系统症状和（或）原有症状加重，且持续时间超

过 24 h，同时伴有或不伴有新的/增大或增强的 MRI 病灶。同时需要和假性复发区别，后者是指因感染、发热、合并症、药物不良反应、情绪变化、疼痛或自主神经功能障碍等因素造成的症状波动，去除诱



因后可完全恢复^[45-46]。NMOSD 急性发作一经诊断,需要立即开展治疗。

(一)糖皮质激素(简称激素)

静脉注射甲泼尼龙(intravenous methylprednisolone, IVMP)治疗可促进 NMOSD 急性期患者神经功能恢复(I 级推荐, C 级证据)。

1. 治疗原则:对于急性发作或复发患者,IVMP 治疗可迅速阻断病情发展,待病情稳定后,遵循先快后慢原则,逐渐阶梯减量,同时需视序贯药物起效时间,最终减至小剂量长期维持或停用。

2. 推荐用法:甲泼尼龙 1 g 静脉点滴,1 次/d,× 3~5 d;视病情减量至 500 mg 静脉点滴,1 次/d,× 3 d;240 mg 静脉点滴,1 次/d,× 3 d;120 mg 静脉点滴,1 次/d,× 3 d;改为泼尼松 60 mg 口服,1 次/d,× 5~7 d;50 mg 口服,1 次/d,× 5~7 d;顺序阶梯递减至中等剂量 30~40 mg/d 后,依据序贯免疫治疗的药物起效时间,逐步放缓减量速度,例如每 2 周递减 5 mg,至 5~10 mg 口服,1 次/d,长期维持或停用。一般激素减量期需要维持 3~6 个月^[47],尤其是在序贯免疫治疗开始或转换时。

3. 注意事项:在激素冲击后,需衔接序贯治疗。静脉激素冲击治疗应注意静滴速度,推荐持续 3~4 h 缓慢静滴。推荐同时应用质子泵抑制剂预防上消化道出血,对于年龄较大患者,应监测凝血功能,预防发生静脉血栓。激素其他常见不良反应包括电解质紊乱以及血糖、血压、血脂异常等。注意补钾、补钙、补充维生素 D,较长时间应用激素可加用双磷酸盐类药物。尽可能减少中等剂量(0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹)以上激素的疗程,以预防骨质疏松、股骨头坏死等并发症。

(二)血液净化疗法

包括血浆置换(plasma exchange)及免疫吸附(immunoadsorption),如果患者在最初几天内激素治疗反应不佳,则应尽早使用血液净化疗法(血浆置换或免疫吸附)进行救治^[48](I 级推荐, C 级证据)。治疗原理:血浆置换的治疗机制是从血液循环中消除病理性 AQP4-IgG、补体和细胞因子。此外,还可引起抗体再分布的脉冲诱导和随后的免疫调节变化,改变细胞因子平衡和 Fc 受体活化的修饰。免疫吸附作为血浆置换的一种新型替代治疗方法,是将患者的血浆通过特定免疫吸附柱吸附去除抗体和免疫复合物后重新输回体内。免疫吸附通过选择性吸附致病性抗体,起到类似血浆置换的作用机制,同时无须血浆补充。血浆置换和免疫吸

附在有条件的医院可以作为急性期的一线治疗方式。对于中重度发作的 NMOSD 患者,早期血浆置换/免疫吸附或与 IVMP 联合应用对促进长期神经功能残障的恢复有益。

1. 治疗原则:(1)在既往发作期间对糖皮质激素反应不足;(2)在既往发作期间对血液净化疗法有足够反应的严重脊髓炎;(3)高 AQP4-IgG 抗体滴度者;(4)严重视神经炎;(5)激素冲击疗效不佳或不耐受 IVMP 患者早期联合或辅助治疗。如果患者在 NMOSD 发作的第一个疗程后反应不充分或继续加重,可重复疗程[血液净化疗法和(或)糖皮质激素]。

2. 推荐用法:双重血浆置换或者免疫吸附,平均每天或隔天进行至少 5 个周期的治疗,最多可使用 10 个周期^[49]。

3. 注意事项:血浆置换需有创静脉置管,应避免导管相关感染,在置换过程中注意心脏负荷相关低血压及过敏、电解质紊乱等。

(三)静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)

对大剂量甲泼尼龙冲击疗效不佳的患者,IVIG 可能对 NMOSD 急性期神经功能残障的恢复有益(II 级推荐, C 级证据)。

1. 治疗原则:对激素冲击疗效不佳、合并感染、低免疫球蛋白血症及妊娠期患者可选择 IVIG 治疗。对于急性视神经炎,不推荐用 IVIG。

2. 推荐用法:IVIG, 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹, 静脉点滴,连续 5 d 为 1 个疗程。

3. 注意事项:应避免 IVIG 后马上进行血浆置换治疗。在治疗过程中注意心脏负荷、高血液黏稠度、血栓事件及过敏等。

二、序贯治疗(预防复发的治疗)

几乎所有 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者都会复发^[50],因此建议每 6 个月定期复查血清 AQP4-IgG。确诊 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 后需要尽早启动序贯治疗,并坚持长期应用(见表 6^[51])。这些药物主要包括单克隆抗体类药物,如 IL-6 受体单抗[萨特利珠单抗(satralizumab)、托珠单抗(tocilizumab)]、B 细胞删除类单抗[伊奈利珠单抗(inebilizumab)、利妥昔单抗(rituximab, RTX)和奥法妥木单抗]、补体 C5 抑制剂[依库珠单抗(eculizumab)、瑞利珠单抗(ravulizumab)]以及一些传统的免疫抑制剂药物。目前,我国已批准萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗和依库珠单抗用于治疗 AQP4-IgG 阳性 NMOSD,并逐渐成为首选药物。



表6 序贯治疗视神经脊髓炎谱系疾病药物的应用、监测和重要风险建议^[51]

Table 6 Recommendations on the application, monitoring, and important risks of preventive immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorders ^[51]						
药物	使用方法	常见不良反应	感染风险	其他重要风险	血液检测	其他建议的监测
萨特利珠单抗	皮下注射, 每次 120 mg, 第 0、2 和 4 周开始, 随后每 4 周一次	输液相关反应、头痛、关节痛	轻度至中度感染, 迄今未报告机会性感染	中性粒细胞减少、血小板减少、肝酶升高、胆固醇或甘油三酯升高、补体 C3/C4 和纤维蛋白原降低	血常规和分类、肝功能、血脂	监测感染
伊奈利珠单抗	静脉输注, 用药前给予 (皮质类固醇、抗组胺药和退热药) 预防输液反应; 初始在第 1 天和第 15 天分别输注 300 mg, 然后自首次用药开始, 每 6 个月输注 300 mg	关节痛、背痛	上呼吸道感染、尿路感染、机会性感染 (包括进行性多灶性白质脑病)	输液相关反应、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、低丙种球蛋白血症	血常规和分类、血清免疫球蛋白、CD19/20 阳性 B 细胞计数	监测输液相关反应
依库珠单抗	静脉输注, 前 4 周每周 900 mg, 第 5 周 1 200 mg, 之后每 2 周 1 200 mg	头痛、上呼吸道感染	脑膜炎球菌感染和其他荚膜细菌感染	贫血、白细胞减少、真菌感染、输液相关反应	血常规和分类	对脑膜炎球菌感染进行患者教育和密切监测 (每次输注前需排除脑膜炎球菌感染)
瑞利珠单抗	静脉输注, 根据体重给药, 第 1 天诱导剂量为 2 400~3 000 mg, 从第 15 天开始维持剂量 3 000~3 600 mg, 每 8 周给药 1 次	头痛、上呼吸道感染	脑膜炎球菌感染和其他荚膜细菌感染	贫血、白细胞减少、真菌感染、输液相关反应	血常规和分类	对脑膜炎球菌感染进行患者教育和密切监测 (每次输注前需排除脑膜炎球菌感染)
糖皮质激素	激素冲击后逐渐减量: 口服, 1 次/d, 从 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 或 20~30 mg/d 开始, 然后在 4 周内逐渐减量至 10~15 mg/d 长期使用: 口服, 单独给药 (理想情况下 ≤ 7.5 mg/d)	血液学异常、肝功能异常	感染风险增加, 包括机会性感染 (如卡氏肺孢子虫病, 尤其是与其他免疫抑制剂合用并用药时)	糖尿病、高血压、骨质疏松症、白内障、库欣综合征	血常规和分类、肝功能、电解质、血糖	需要监测血压和血栓风险; 长期使用: 骨密度测定、眼科检查、心血管检查
利妥昔单抗	静脉输注, 术前用药 (糖皮质激素、抗炎药、抗组胺药); 通常在第 1 天和第 14 天给予 500~1 000 mg, 然后每 6 个月给予 500~1 000 mg	恶心、皮疹、头痛	上呼吸道感染、尿路感染、乙型肝炎病毒再激活、机会性感染 (包括进行性多灶性白质脑病)	输液相关反应、白细胞减少、中性粒细胞减少	血常规和分类、血清免疫球蛋白、CD19/20 阳性 B 细胞计数	监测输液相关反应
托珠单抗	静脉输注, 8 mg/kg, 每 4 周 1 次	输液相关反应、头痛	上呼吸道感染、尿路感染	中性粒细胞减少、血小板减少、肝功能异常、慢性憩室炎发作伴潜在胃肠道穿孔、胆固醇或甘油三酯升高、输液相关反应	血常规和分类、肝功能、血脂	监测感染
硫唑嘌呤	口服, 2.5~3.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	血液学异常、肝功能异常、胃肠道反应	上呼吸道感染、尿路感染、机会性感染	药物相互作用 (包括别嘌醇、抗病毒和抗凝药物)、皮肤光敏反应、治疗持续时间超过 10 年的恶性肿瘤风险增加	血常规和分类、肝功能	定期进行肿瘤筛查
吗替麦考酚酯	口服, 1 000~2 000 mg/d	血液学异常、肝功能异常、胃肠道反应	上呼吸道感染、尿路感染、机会性感染	增加恶性肿瘤风险、有致畸和胚胎毒性作用	血常规和分类、肝功能	定期进行肿瘤筛查



而 AQP4-IgG 阴性的患者病程可能是单相病程^[10],目前尚无国际批准的适应证的用药,一般选择经验性的免疫抑制疗法。

(一)适应证内的疗法

1. 萨特利珠单抗:该药是一种重组人源化 IgG2 亚型抗 IL-6 受体单克隆抗体,可通过阻断 IL-6 受体的信号传导达到抑制淋巴细胞炎症过程的作用,并对浆细胞具有调节作用^[52],可用于 12 周岁以上儿童及成人。与托珠单抗相比,萨特利珠单抗具有优化的抗体再循环和更长的半衰期,临床起效期一般认为在 8~12 周。萨特利珠单抗单药或联合传统免疫抑制剂可显著延缓 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的疾病复发时间^[53-54](I 级推荐, A 级证据)。(1)推荐用法:萨特利珠单抗 120 mg 皮下注射,首次先给予负荷剂量,即第 0、2、4 周皮下注射,以后每 4 周重复皮下注射。(2)注意事项:萨特利珠单抗耐受性良好,常见不良反应有头痛、上呼吸道感染、中性粒细胞轻度下降等。推荐在第一次用药前进行 HBV 和结核病筛查。在开始治疗的 1 年内,每 4 周定期监测肝功能及中性粒细胞。需要注意的是,萨特利珠单抗对几种 CYP450 酶有影响,可能需要对治疗指数较窄的药物(如华法林和卡马西平)进行剂量调整。

2. 伊奈利珠单抗:伊奈利珠单抗是一种人源化的 IgG1 亚型抗 CD19 单克隆抗体,可导致 B 细胞及表达 CD19 的浆母细胞和部分浆细胞耗竭,从而抑制抗体及补体依赖性细胞毒性作用。伊奈利珠单抗可显著降低 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的疾病复发和减缓残疾进展^[55-58](I 级推荐, A 级证据)。(1)推荐用法:在第 1 天和第 15 天分别输注 300 mg,然后自首次用药开始,每 6 个月输注 300 mg。(2)注意事项:常见不良事件为关节痛、输液相关反应、头痛和背痛,需要监测泌尿系感染和机会性感染。推荐在第一次用药前进行 HBV 和结核病筛查。治疗期间监测 B 细胞和免疫球蛋白水平。

对于部分使用 RTX 仍有复发的患者,使用伊奈利珠单抗可有效控制复发,且伊奈利珠单抗的疗效不依赖于 *FCGR3A* 基因的多态性^[59-60]。

3. 依库珠单抗:该药是一种重组人源化的 IgG2/4 单克隆抗体,为补体蛋白 C5 抑制剂,可以阻止其裂解成 C5a 和 C5b 片段,从而阻止膜攻击复合体形成,减少炎症反应造成的星形胶质细胞的破坏和神经元的损伤。依库珠单抗单药或联合传统免疫抑制剂可显著降低 AQP4-IgG 阳性患者的疾病复发

风险^[61-64](I 级推荐, A 级证据)。(1)推荐用法:推荐方案为前 4 周每周 900 mg,第 5 周 1 200 mg,之后每 2 周 1 200 mg。静脉滴注,在 25~45 min 内输注完毕,每次用药后应继续监测 1 h。如果在给药期间发生不良事件,医师可自行决定减缓或停止输液,总输液时间不超过 2 h。(2)注意事项:有增加脑膜炎球菌和荚膜细菌感染风险,推荐首次用药前 2 周接种脑膜炎球菌疫苗。常见不良反应是上呼吸道感染、头痛和恶心。应注意有个别患者尽管接种了脑膜炎球菌疫苗,但仍有发生荚膜细菌感染的风险^[65]。

4. 瑞利珠单抗:是一种针对补体 C5 的长效单克隆抗体。它的设计改变了细胞内抗体的再循环,半衰期比依库珠单抗长 4 倍,是依库珠单抗的长效版。瑞利珠单抗单药或联合传统免疫抑制剂亦可显著降低 AQP4-IgG 阳性患者的疾病复发风险(I 级推荐, A 级证据)^[66]。(1)静脉输注,根据体重给药,第 1 天诱导剂量为 2 400~3 000 mg,从第 15 天开始维持剂量 3 000~3 600 mg,每 8 周给药 1 次。(2)注意事项:同依库珠单抗。

(二)超适应证的经验性疗法

1. 低剂量口服激素:NMOSD 患者对激素有一定的剂量敏感性,尤其当单用激素低于泼尼松 10 mg/d(或等效剂量激素)时,容易导致 NMOSD 复发^[67-68]。特别强调,除非没有其他选择,否则不应将低剂量糖皮质激素用作预防发作的单一疗法。低剂量糖皮质激素可在桥接后续免疫治疗(包括各种单克隆抗体)时使用,直至达到后续免疫治疗的最佳效果。如需长期使用,理想情况下应减少到 7.5 mg/d 或更低,以减少长期使用带来的不良反应(II 级推荐, C 级证据)。

2. RTX:RTX 是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,通过耗竭 CD20⁺B 细胞而减少抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用。RTX 能显著减少 NMOSD 的复发、延缓残疾进展^[69-75](I 级推荐, B 级证据)。(1)推荐用法:国际方案:每 m²体表面积 375 mg,静脉滴注,每周 1 次,连用 4 周;或 1 000 mg 静脉滴注,共用 2 次(间隔 2 周)。国内方案:单次 500~600 mg 静脉滴注,或 100 mg 静脉滴注,1 次/d,连用 3~4 d。由于经验上,大部分患者治疗后可维持 B 细胞耗竭约 6 个月,所以上述疗法一般是每半年用 1 次。严格意义上来说,推荐每 2~3 个月监测外周血 B 细胞比例,若 CD19⁺或 CD20⁺细胞占单个核细胞的比例>1%或 CD27⁺记忆性 B 细胞比例>0.05%,则建议重复 RTX 输注治疗^[76-77]。对于 B 细胞再生周期短(<3 个



月)的患者,可进行 *FCGR3A* 基因多态性(158 V/F)或 RTX 抗抗体的检测,必要时增加 RTX 剂量输注或者换为其他药物^[78-79]。(2)注意事项:RTX 的不良反应包括输液相关反应,所以 RTX 静脉点滴速度要慢,输注前可应用对乙酰氨基酚和激素以减少不良反应。少部分患者可出现低免疫球蛋白血症或中性粒细胞减少,也有继发感染甚至严重感染的可能,如卡氏肺孢子虫性病或者结核病。因此,在 RTX 使用期间,需要严密监测其不良反应^[80-82]。在用药前需要进行 HBV 和结核病筛查。

近来也有报道,全人源化抗 CD20 单抗奥法妥单抗亦可较为高效地在短期内耗竭外周血 B 细胞,成为不能耐受 RTX 治疗的替代性选择(Ⅲ级推荐,C 级证据)^[83]。

3. 托珠单抗:该药是针对 IL-6 受体为靶点的单克隆抗体,通过抑制 IL-6/IL-6 受体信号通路从而在阻断 T 细胞活化、抑制浆细胞分泌抗体等过程中发挥作用^[84]。与硫唑嘌呤(azathioprine)比较,托珠单抗可显著降低 AQP4-IgG 阳性患者的疾病复发风险^[85](Ⅰ级推荐,B 级证据)。(1)推荐用法:每次 8 mg/kg,静脉输注,每 4 周重复 1 次。(2)注意事项:托珠单抗可导致淋巴细胞减少、贫血和转氨酶升高。推荐在第一次用药前进行 HBV 和结核病筛查。在开始治疗的 1 年内,每 4 周定期监测肝功能及血常规,之后可每 3~6 个月复查 1 次。

4. 硫唑嘌呤:硫唑嘌呤为广谱免疫抑制剂,能抑制 DNA、RNA 及蛋白质的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,阻止抗原敏感淋巴细胞转化为免疫母细胞,产生免疫作用。硫唑嘌呤能减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能残疾进展。它通常与口服糖皮质激素合用^[86](Ⅱ级推荐,C 级证据)。(1)推荐用法:按体重 2~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,通常在硫唑嘌呤达到优效以后(4~5 个月)将泼尼松渐减量至小剂量长期维持。(2)注意事项:硫唑嘌呤的不良反应发生率较高,常见的不良反应有:白细胞降低、肝功能损害、恶心呕吐等胃肠道反应,可增加肿瘤风险。首次应用前可测定硫唑嘌呤甲基转移酶(*TMTP*)基因多态性,并推荐定期监测血常规、肝功能和硫唑嘌呤代谢物血药浓度。

5. 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF):MMF 为 T 细胞免疫抑制剂,能特异性抑制淋巴细胞嘌呤从头合成途径中次黄嘌呤核苷酸脱氢酸的活性,因而具有强大的抑制淋巴细胞增殖的作用。MMF 能减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能残疾进展^[87](Ⅱ级推荐,C 级证据)。(1)推荐用

法:1.0~2.0 g/d,口服。(2)注意事项:MMF 的不良反应主要为胃肠道反应和继发感染机会。近期有妊娠计划的患者须避免使用。

多数研究结果表明,硫唑嘌呤和 MMF 这药物在预防 NMOSD 复发方面具有中等的疗效,均不如利妥昔单抗^[88-92]。

对于使用上述适应证外的药物的 NMOSD 患者,若病情控制稳定且无明显不良反应,无须改用其他治疗。

三、序贯治疗药物使用的原则

临床医生需要对 NMOSD 患者的病情和社会因素等进行充分评估,结合患者的基础疾病状态、药物的安全性、有效性和可及性、经济因素及个体偏好等情况,制定个体化治疗策略。首先根据 AQP4-IgG 阳性或阴性进行分层治疗;其次,需结合药物的作用机制及可能出现的不良反应等选取有循证医学证据支持的药物;启动序贯治疗后,需要对患者进行全程药物的安全性和有效性评估,根据患者的整体情况综合考虑药物的调整方案。

(一)启动序贯治疗的时机

序贯治疗可在急性期后激素减量过程中启动,并根据不同药物的作用机制和药物代谢学、动力学特点选择合适的时机。依库珠单抗/瑞利珠单抗、伊奈利珠单抗/利妥昔单抗、萨特利珠单抗和托珠单抗均是治疗 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 的高效疗法,疗效优于传统免疫抑制剂。但是迄今为止尚未对包括利妥昔单抗在内的单克隆抗体进行头对头研究。使用单克隆抗体的长期免疫治疗可与基线药物(如激素)桥接使用,之后可以单药治疗长期维持。如果和激素桥接使用,激素至少维持 3~6 个月,方可酌情考虑停用激素。除非因合并症需要,一般不建议单克隆抗体与传统免疫抑制长期联合使用。

(二)治疗顺序和免疫疗法之间的切换

启动预防复发的治疗后,对于患者是否出现临床复发需要进行随访和评估。当出现如下情况:第一,药物不耐受;第二,患者个人因素(妊娠、合并症等);第三,维持治疗失败,即超过 1 年时,出现 1 次严重或≥2 次复发时,可考虑转换不同作用机制的药物^[93]。如果传统免疫抑制治疗失败,应换为单克隆抗体治疗。如果单克隆抗体治疗失败,应改用另一种单克隆抗体治疗。两次治疗之间的间隔时间应尽可能短,可根据后续治疗的起效时间和重叠治疗可能产生的不良反应来确定。当转换免疫治疗时,可口服低剂量激素作为桥接治疗,以最大限度



地降低转换期间复发的风险,具体时间取决于后续治疗的起效时间、前序治疗的作用持续时间、疾病活动度、合并症和不良反应等。

(三)治疗监测

不同的疗法会在不同程度上改变患者的免疫系统,因此需要进行定期监测。应考虑潜在的治疗相关不良反应,包括感染、胃肠道反应、肝脏毒性以及心血管和致癌风险(表6)。我国 NMOSD 患者要注意 HBV 和结核病的筛查和监测。在疾病初发、复发、治疗转换期和疑似中枢神经系统感染(如进行性多灶性白质脑病)时进行脑和脊髓 MRI 检查,以进行确诊和安全监测。

规范的管理和定期随访,对于监测疾病活动、评价治疗效果至关重要。建议每 3~6 个月进行一次扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评估,每 6~12 个月进行 MRI 检查和血清 AQP4-IgG 检测。此外,还可以使用其他测试和评分,如视神经脊髓损伤评分、Hauser 行走指数、25 英尺步行试验以及生活质量评估等。最近的研究表明,EDSS 与 EuroQol5 生活质量之间存在密切联系^[94]。VEP、MRI 和 OCT 也可用于监测病灶的长期演变,并有助于鉴别临床发作和假性复发。

虽然 AQP4-IgG 滴度与疾病活动性之间没有明确的相关性^[95-96],但由于缺乏更为特异性的指标,每 6~12 个月检测一次抗体水平对于病情的监测有一定作用。有研究发现血清 GFAP 水平可反映 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 的疾病活动度,并与 EDSS 评分呈正相关,但仍需更多的研究进一步确定。

(四)抗体阴性的 NMOSD

抗体阴性的 NMOSD 需要尽可能排除潜在的鉴别诊断,如 MS、其他自身抗体相关疾病(如 MOGAD、自身免疫性 GFAP 脑脊髓炎等)或其他罕见病(如神经结节病)。目前,临床上尚无批准的针对抗体阴性的 NMOSD 的疗法,一般在第 1 次严重发作或第 2 次发作后开始长期预防复发的治疗。一线治疗通常包括传统的免疫抑制疗法和利妥昔单抗,具体取决于患者的特征。如果治疗失败,可以考虑联合治疗、托珠单抗或其他试验性疗法。

(五)治疗持续时间

由于单次发作即可导致严重残疾,建议对 AQP4-IgG 阳性患者进行长期免疫治疗。如果由于不良反应或患者原因选择而暂时或永久停止治疗,则必须密切监测患者病情变化。对于病情稳定超过 5 年的抗体阴性的 NMOSD 患者,可考虑重新评估免疫治疗。

(六)计划生育和妊娠

对于 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 的育龄女性患者,必须尽早接受有关生育计划以及妊娠期和免疫治疗的风险与获益的咨询,不应因怀孕的愿望而停止或推迟长期免疫治疗。应在疾病的稳定阶段计划怀孕,并根据序贯治疗药物的半衰期、作用时间、停药后疾病复发的风险、风险/收益比、患者的偏好和药物的可及性进行评估,并在整个怀孕期间和产后密切监测母亲和胎儿的健康状况^[97]。育龄患者应避免使用致畸药物,如吗替麦考酚酯,但低剂量硫唑嘌呤可在妊娠期间继续使用。妊娠期间若出现复发,可予以 IVIG 冲击治疗,需要注意预防深静脉血栓形成。

如果在妊娠期间暴露于 B 细胞清除药物,应进行新生儿脐带血淋巴细胞和 B 细胞计数检测。若在怀孕期间继续使用单克隆抗体,则必须与儿科医生讨论减毒活疫苗的接种计划。如果怀孕期间治疗中断,应在分娩后不久恢复长期免疫治疗。

(七)无效药物和不推荐使用的药物

β -干扰素、那他珠单抗、芬戈莫德、阿伦单抗和富马酸二甲酯,有引发 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 复发的报道^[98-100],故不推荐用于 AQP4 抗体阳性患者。

四、对症治疗

在 NMOSD 的治疗过程中,症状管理是 NMOSD 治疗不可或缺的一部分,对症治疗应将药物治疗和非药物治疗相结合。现将 NMOSD 常见症状及相应的对症治疗方式归纳为表 7。

五、康复治疗及生活指导

NMOSD 的康复治疗同样重要。对伴有肢体、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练,在应用大剂量激素治疗时,避免过度活动,以免增加股骨头负重。当激素减量到小剂量时,可鼓励活动,进行相应的康复训练。生活中注意保持心情愉快、戒烟戒酒、作息规律、合理饮食、保持适当户外阳光下活动、补充维生素 D 等。

展 望

近来对 NMOSD 机制的深入研究促使人们研发出针对 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的多种新型高效靶向疗法。需考虑疾病活动、年龄、合并症、妊娠、不良反应、给药途径、患者选择、可及性和经济因素等,提供更加个性化的治疗方法。在出现不良反应或治疗效果不佳的情况下,可以在不同疗法之间进行切换。然而,长期用药经验、单抗类药物的



表 7 视神经脊髓炎谱系疾病患者常见症状及相应的对症治疗方法

症状	药物治疗	非药物治疗
痛性痉挛	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、巴氯芬等	运动、理疗、水疗
慢性疼痛	卡马西平、奥卡西平、阿米替林、普瑞巴林、选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能与特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物	理疗、手术治疗
顽固性呃逆	巴氯芬、氯丙嗪	
抑郁、焦虑	选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能与特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物	心理治疗
乏力、疲劳	莫达非尼、金刚烷胺、氨吡啶	运动、认知行为疗法、职业疗法、能量管理、有氧训练
震颤	盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔	理疗、手术治疗
膀胱功能障碍	膀胱活动过度：丙咪嗪、奥昔布宁、哌唑嗪、盐酸坦索罗辛、托特罗定	间歇性自我导尿、留置导管和耻骨上导管（排空困难）、手术治疗（保守措施失败）
肠道功能障碍	便秘可用缓泻药，重者可给予灌肠处理	便秘可进行腹部按摩、生物反馈再训练；失禁可盆底理疗、生物反馈再训练、灌肠或直肠灌注及手术治疗
性功能障碍	改善性功能药物：一线：西地那非；二线：尿道内前列地尔	认知行为疗法（如有潜在抑郁症）、盆底理疗（女性性功能障碍，单独或与电刺激或经皮胫神经刺激联合）
认知障碍	胆碱酯酶抑制剂	认知康复、行为干预、职业疗法
肌张力增高	巴氯芬、肉毒毒素 A	

优选顺序以及潜在风险的管理经验仍在不断积累中。为收集这些真实世界的的数据,应建立登记注册的临床试验平台,并采用标准化的数据收集方法。

在 NMOSD 治疗方面,尚未满足的需求包括了解长期病程、确定最佳免疫疗法持续时间、制定停止治疗和降级治疗的策略,寻找预测疾病复发风险的生物标志物等。影响少数患者的抗体阴性的 NMOSD 也应在国际合作研究加以解决。

执笔 张超(天津医科大学总医院)、杨春生(天津医科大学总医院)、樊茱丽(天津医科大学总医院)

专家委员会成员(按姓名拼音顺序排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、常婷(空军军医大学唐都医院)、陈晟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、成江(宁夏医科大学总医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、冯慧宇(中山大学附属第一医院)、冯娟(中国医科大学附属盛京医院)、付莹(福建医科大学附属第一医院)、管阳太(上海市浦东新区浦南医院)、郝峻巍(首都医科大学宣武医院 国家神经疾病医学中心)、侯世芳(北京医院 国家老年医学中心)、黄德晖(解放军总医院)、金涛(吉林大学第一医院)、金薇娜(国家神经系统疾病临床医学研究中心)、李春阳(内蒙古自治区脑科医院)、李晓玲(兰州大学第二医院)、刘洪波(郑州大学第一附属医院)、刘建国(解放军总医院第六医学中心)、刘明媛(复旦大学附属中山医院青浦分院)、龙友明(广州医科大学附属第二医院)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、邱伟(中山大学附属第三医院)、全超(复旦大学附属华山医院 国家神经疾病医学中心)、施福东(首都医科大学附属北京天坛医院 国家神经系统疾病临床医学研究中心、天津医科大学总医院)、檀国军

(河北医科大学第二医院)、唐玉兰(广西医科大学第一附属医院)、汪鸿浩(广州市第一人民医院)、王化冰(首都医科大学附属北京天坛医院 国家神经系统疾病临床医学研究中心)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王胜军(山东大学齐鲁医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、徐竹(贵州医科大学附属医院)、杨春生(天津医科大学总医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、张存金(四川省人民医院)、张美妮(山西医科大学第一医院)、张勤(四川大学华西医院)、张旭(温州医科大学附属第一医院)、赵奕楠(首都医科大学宣武医院 国家神经疾病医学中心)、周官恩(天津市环湖医院)

指南特邀评审专家 董会卿(首都医科大学宣武医院)、杨丽(天津医科大学总医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、薛群(苏州大学附属第一医院)、冯金洲(重庆医科大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 805-815. DOI: 10.1016/s1474-4422(7)70216-8.

[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(4)17551-x.

[3] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel[J]. J Exp Med, 2005, 202(4): 473-477. DOI: 10.1084/jem.20050304.

[4] Wu Y, Gerales R, Jurynczyk M, et al. Double-negative neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler, 2023,

- 29(11-12): 1353-1362. DOI: 10.1177/13524585231199819.
- [5] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 85. DOI: 10.1038/s41572-020-0214-9.
 - [6] Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): 59-77. DOI: 10.1212/wnl.00000000000011153.
 - [7] Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(5): 775-783. DOI: 10.1002/ana.24617.
 - [8] Tian DC, Li Z, Yuan M, et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: a national population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 2: 100021. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100021.
 - [9] Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(8): 1092-1103. DOI: 10.1177/1352458516671203.
 - [10] 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: 10.1186/1742-2094-9-14.
 - [11] Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1120-1134. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00200-9.
 - [12] Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(1): 81-87. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2137.
 - [13] Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(8): 1026-1031. DOI: 10.1001/archneurol.2012.112.
 - [14] Liu J, Zhang Q, Lian Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: Prevalence, clinical implications and treatment options[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17: 99-102. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.004.
 - [15] Xiao L, Qiu W, Lu Z, et al. Intractable pruritus in neuromyelitis optica[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(6): 949-954. DOI: 10.1007/s10072-016-2523-z.
 - [16] Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2005, 65(9): 1479-1482. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183151.19351.82.
 - [17] Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(5): 757-761. DOI: 10.1002/ana.22121.
 - [18] Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications[J]. *Neurology*, 2011, 76(14): 1229-1237. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318214332c.
 - [19] Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD[J]. *Neurology*, 2018, 91(17): e1642-e1651. DOI: 10.1212/wnl.00000000000006392.
 - [20] Hyun JW, Kwon YN, Kim SM, et al. Value of area postrema syndrome in differentiating adults with AQP4 vs. MOG antibodies[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 396. DOI: 10.3389/fneur.2020.00396.
 - [21] Shouman K, Prieto PG, Stino AM, et al. Serum creatine kinase in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330: 87-89. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.12.008.
 - [22] Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode[J]. *Neurology*, 2010, 74(19): 1543-1545. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd445b.
 - [23] 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.
 - [24] 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. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001367.
 - [25] Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(7): 843-847. DOI: 10.1177/1352458513507822.
 - [26] Poppe AY, Lapiere Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement[J]. *Mult Scler*, 2005, 11(5): 617-621. DOI: 10.1191/1352458505 ms1200cr.
 - [27] Kim W, Kim SH, Lee SH, et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2011, 17(9): 1107-1112. DOI: 10.1177/1352458511404917.
 - [28] Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2009, 72(8): 712-717. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343001.36493.ae.
 - [29] Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance[J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 52. DOI: 10.1186/1742-2094-7-52.
 - [30] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(6): 661-683. DOI: 10.1111/bpa.12084.
 - [31] Waters P, Reindl M, Saiz A, et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(9): 1005-1015. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312601.
 - [32] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. *Nervenarzt*, 2018, 89(12): 1388-1399. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
 - [33] Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2): e674. DOI: 10.1212/nxi.0000000000000674.
 - [34] Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1-2): 82-90. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.038.
 - [35] Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD[J]. *Neurology*, 2019, 93(13):



- e1299-e1311. DOI: 10.1212/wnl.0000000000008160.
- [36] Schindler P, Grittner U, Oechtering J, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 105. DOI: 10.1186/s12974-021-02138-7.
 - [37] Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum glial fibrillary acidic protein: a neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(5): 895-910. DOI: 10.1002/ana.26067.
 - [38] Schindler P, Aktas O, Ringelstein M, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in neuromyelitis optica spectrum disorder: a current review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(1): 71-91. DOI: 10.1080/1744666x.2023.2148657.
 - [39] Zhang TX, Chen JS, Du C, et al. Longitudinal treatment responsiveness on plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 91631256. DOI: 10.1177/17562864211054952.
 - [40] Graves JS, Oertel FC, Van der Walt A, et al. Leveraging visual outcome measures to advance therapy development in neuroimmunologic disorders[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(2): e1126. DOI: 10.1212/nxi.0000000000001126.
 - [41] Oertel FC, Specovius S, Zimmermann HG, et al. Retinal optical coherence tomography in neuromyelitis optica[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*, 2021, 8(6): e1068. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001068.
 - [42] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 82(6): 474-481. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000101.
 - [43] Mao Z, Lu Z, Hu X. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 83(12): 1122. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000830.
 - [44] Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)-revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: diagnosis and differential diagnosis[J]. *J Neurol*, 2023, 270(7): 3341-3368. DOI: 10.1007/s00415-023-11634-0.
 - [45] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1, 153 treatment courses[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2): 206-216. DOI: 10.1002/ana.24554.
 - [46] Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(5): e269. DOI: 10.1212/nxi.0000000000000269.
 - [47] Wang L, Du L, Li Q, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin-4 antibody: outcome prediction models[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 873576. DOI: 10.3389/fimmu.2022.873576.
 - [48] Bonnan M, Valentino R, Olindo S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2009, 15(4): 487-492. DOI: 10.1177/1352458508100837.
 - [49] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2019, 34(3): 171-354. DOI: 10.1002/jca.21705.
 - [50] Ma X, Kermod AG, Hu X, et al. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: recognition and preventive strategy[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102522. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102522.
 - [51] Kumpfel T, Gighuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)-revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: attack therapy and long-term management[J]. *J Neurol*, 2024, 271(1): 141-176. DOI: 10.1007/s00415-023-11910-z.
 - [52] Akatani R, Chihara N, Hara A, et al. Interleukin-6 signaling blockade induces regulatory plasmablasts in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11(4): e200266.89. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200266.
 - [53] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Eng J Med*, 2019, 381(22): 2114-2124. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747.
 - [54] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 402-412. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
 - [55] Cree B, 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: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
 - [56] Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, et al. Disability outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(3): e978. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000978.
 - [57] Aktas O, Hartung HP, Smith MA, et al. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(9): 757-768. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330412.
 - [58] Bennett JL, Aktas O, Rees WA, et al. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: an exploratory analysis from N-MOMentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial[J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104321. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104321.
 - [59] Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 57: 103352. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103352.
 - [60] Kim HJ, Aktas O, Patterson KR, et al. Inebilizumab reduces neuromyelitis optica spectrum disorder risk independent of FCGR3A polymorphism[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(12): 2413-2420. DOI: 10.1002/acn3.51911.
 - [61] 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.



- [62] Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4-neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 47: 102641. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102641.
- [63] Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(3): 480-486. DOI: 10.1177/13524585211038291.
- [64] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(6): 1088-1098. DOI: 10.1002/ana.26049.
- [65] Ringelstein M, Asseger S, Lindenblatt G, et al. Eculizumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: routine clinical care data from a european cohort[J]. *Neurology*, 2024, 103(9): e209888. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209888.
- [66] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(6): 1053-1068. DOI: 10.1002/ana.26626.
- [67] Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis[J]. *Mult Scler*, 2007, 13(8): 968-974. DOI: 10.1177/1352458507077189.
- [68] Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 49: 102750. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102750.
- [69] Yang CS, Yang L, Li T, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2013, 81(8): 710-713. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aac7.
- [70] Longoni G, Banwell B, Filippi M, et al. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: Preliminary results in 5 children[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4): e46. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000046.
- [71] Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease[J]. *Neurology*, 2014, 5683(2): 142-150. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000570.
- [72] Zephir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability[J]. *J Neurol*, 2015, 262(10): 2329-2335. DOI: 10.1007/s00415-015-7852-y.
- [73] Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1342-1348. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
- [74] Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 298-306. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30066-1.
- [75] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term effectiveness and safety of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(22): e2504-e2516. DOI: 10.1212/WNL.00000000000021260.
- [76] Abbadessa G, Miele G, Maida E, et al. Optimal retreatment schedule of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 63: 103926. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103926.
- [77] Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 60: 103730. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103730.
- [78] Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 989-995. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1276.
- [79] Li T, Zhang LJ, Zhang QX, et al. Anti-rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose rituximab[J]. *J Neuroimmunology*, 2018, 316: 107-111. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aac7.
- [80] Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infections in AQP4 and MOG antibody-associated diseases[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(3): e977. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000977.
- [81] Kim SH, Park NY, Kim KH, et al. Rituximab-Induced hypogammaglobulinemia and risk of infection in neuromyelitis optica spectrum disorders: a 14-year real-life experience[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(5): e1179. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001179.
- [82] Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, et al. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(9): 1477-1487. DOI: 10.1002/acn3.51136.
- [83] Zhang W, Jiao Y, Jiao J, et al. Successful treatment of rituximab-unresponsive elderly-onset neuromyelitis optica spectrum disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047992. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047992.
- [84] Fujihara K, Bennett JL, De Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5): e841. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000841.
- [85] 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/S1474-4422(20)30070-3.
- [86] Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2011, 77(7): 659-666. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780.
- [87] Chen H, Zhang Y, Shi Z, et al. The efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil in treating neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Western China[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(2): 81-87. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000131.
- [88] Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in



- neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial[J]. J Neurol, 2017, 264(9): 2003-2009. DOI: 10.1007/s00415-017-8590-0.
- [89] Yang Y, Wang CJ, Wang BJ, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. J Neurol Sci, 2018, 385: 192-197. DOI: 10.1016/j.jns.2017.12.034.
- [90] Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD [J]. Neurology, 2020, 94(15): e1645-e1656. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009245.
- [91] Huang W, Wang L, Xia J, et al. Efficacy and safety of azathioprine, mycophenolate mofetil, and reduced dose of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Eur J Neurol, 2022, 29(8): 2343-2354. DOI: 10.1111/ene.15355.
- [92] 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.
- [93] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International delphi consensus on the management of AQP4-IgG+NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(4): e200124. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200124.
- [94] Levy M, Haycox AR, Becker U, et al. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: insights from the SAKura studies[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 57: 103332. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103332.
- [95] Yin HX, Wang YJ, Liu MG, et al. Aquaporin-4 antibody dynamics and relapse risk in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder treated with immunosuppressants [J]. Ann Neurol, 2023, 93(6): 1069-1081. DOI: 10.1002/ana.26623.
- [96] Majed M, Valencia Sanchez C, Bennett JL, et al. Alterations in aquaporin-4-IgG serostatus in 986 patients: a laboratory-based longitudinal analysis[J]. Ann Neurol, 2023, 94(4): 727-735. DOI: 10.1002/ana.26722.
- [97] Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(3): 154-170. DOI: 10.1038/s41582-020-0313-y.
- [98] Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series[J]. J Neurol, 2016, 263(1): 25-29. DOI: 10.1007/s00415-015-7925-y.
- [99] Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler, 2012, 18(1): 113-115. DOI: 10.1177/1352458511431973.
- [100] Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica [J]. Arch Neurol, 2012, 69(2): 239-245. DOI: 10.1001/archneurol.2011.216.

· 启事 ·

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录;超过3人只著录前3人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。文献 DOI 号著录在该条文献最后。

具体举例如下:

[1] 杨璐萌, 程忻, 凌倚峰, 等. 华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

Yang LM, Cheng X, Ling YF, et al. Intravenous thrombolysis treatment compliance with alteplase in patients with acute ischemic stroke in Huashan Hospital[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第1版不著录)。

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

以电子版优先发表的文献,著录格式为:主要责任者.题名[文献类型标识].刊名,年,卷(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.数字对象唯一标志符.[网络预发表(published online ahead of print)].

具体举例如下:

[2] Li Y, Chen SH, Guniganti R, et al. Onyx embolization for dural arteriovenous fistulas: a multi-institutional study[J]. J Neurointerv Surg, 2021(2021-02-25)[2021-05-10]. https://jn.bmj.com/content/early/2021/02/25/neurintsurg-2020-017109. long. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-017109. [published online ahead of print].

中华神经科杂志编辑部

