

·标准·方案·指南·

儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病的治疗专家共识(2025)

中华医学会儿科学分会神经学组
中华医学会儿科学分会药理学组
中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:吴晔,北京大学第一医院儿童医学中心,北京 102627, Email: dryewu@263.net;任晓曦,国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院神经内科,北京 100045, Email: rxt1997@126.com

【摘要】 儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病是一组由自身免疫介导的,主要累及中枢神经系统白质的疾病。在临床工作中,中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病尚缺乏规范统一的治疗方案。中华医学会儿科学分会神经学组、中华医学会儿科学分会药理学组和中华儿科杂志编辑委员会联合制订“儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病的治疗专家共识(2025)”,对儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病治疗提出 29 条推荐意见,以进一步规范其治疗。

基金项目:北京大学第一医院高质量临床研究专项(2024HQ04)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN984)

Expert consensus on the treatment of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating diseases (2025)

The Subspecialty Group of Neurology Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Pharmacology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wu Ye, Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102627, China, Email: dryewu@263.net; Ren Xiaotun, Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: rxt1997@126.com

儿童中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症性脱髓鞘疾病(inflammatory demyelinating diseases, IDD)是一组由自身免疫介导的,主要累及CNS白质的疾病。根据其临床影像表现、病程单相或多相,是否存在特异性脱髓鞘抗体等,可分为不同的疾病,如急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、临

床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS),髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis spectrum disease, NMOSD),多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等。目前国内成人MS、NMOSD及MOGAD分别有相关指南或共识指导疾

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250327-00258

收稿日期 2025-03-27 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会神经学组,中华医学会儿科学分会药理学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病的治疗专家共识(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(9): 949-959. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250327-00258.



病的诊断和治疗^[1-3];在儿童中仅 MOGAD 有相关指南且多数证据级别较低^[4]。由于一些治疗成人 CNS-IDD 的药物尚无儿童适应证,成人的共识和指南并不完全适用于儿童患者;另外,在临床工作中,很多医生对不同 CNS-IDD 的治疗目标和策略也存在混乱。因此,由中华医学会儿科学分会神经学组、中华医学会儿科学分会药理学组和中华儿科杂志编辑委员会联合制订“儿童中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病的治疗专家共识(2025)”(简称本共识),以进一步为临床工作提供依据。

一、共识的制订过程

本共识由中华医学会儿科学分会神经学组、中华医学会儿科学分会药理学组和中华儿科杂志编辑委员会共同发起,2024 年 6 月启动共识制订工作,2025 年 3 月定稿,共邀请 54 名具有 CNS-IDD 临床诊治经验的成人和儿童神经病学专家以及有 CNS-IDD 治疗药物使用经验的儿童药理学专家参与,由首都医科大学附属北京儿童医院临床与循证医学中心提供技术支持与方法学指导。以“儿童”“多发性硬化”“视神经脊髓炎”“髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病”“治疗”及“children”“multiple sclerosis”“neuromyelitis”“myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease”“therapy”等检索中国知网、万方全文数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of science 建库至 2024 年 6 月相关中英文文献。根据文献检索结果,由专家组提出核心临床问题并撰写提纲,共同讨论后通过。2024 年 11 月完成初稿后,采用德尔菲法经过 2 轮专家讨论和沟通,最终针对 12 个临床问题形成 29 条推荐意见。每个问题结果分 5 级:强烈反对、反对、中立、同意和强烈同意。强烈同意及同意的人数占所有参与调查人数的比例定义为共识度。若共识度>75% 表示该推荐意见达成共识推荐^[5]。几乎每个临床问题均针对 MS、NMOSD 和 MOGAD 这 3 种疾病分别进行推荐。另外还有其他的 CNS-IDD,如抗体阴性的 ADEM、不能归类的复发性 CNS-IDD 则单列问题进行推荐。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台进行前瞻性注册(PREPARE-2025CN984),适用人群为诊断 CNS-IDD 的患儿,使用人群为儿科和神经科医生。

二、临床问题及推荐意见

临床问题 1: 儿童 CNS-IDD 急性发作期的首选

治疗是什么?

推荐意见 1: 儿童 CNS-IDD 急性发作期首选大剂量甲泼尼龙治疗,使用方法为 20~30 mg/(kg·d) (最大剂量为 1 000 mg/d),静脉滴注,连用 3~5 d [共识度 100%(54/54)]。

推荐说明: 2000 年 Cochrane 一篇系统评价纳入 6 项糖皮质激素或促肾上腺皮质激素治疗 MS 急性发作的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[6],结果证实了大剂量糖皮质激素治疗 MS 急性发作的有效性。虽然这些研究的对象多为成人患者,但结合大量前瞻或回顾性队列、病例系列研究,国外儿童 MS 的指南及共识均推荐大剂量糖皮质激素作为儿童 MS 急性发作的首选治疗^[7-8]。治疗药物首推甲泼尼龙,推荐的使用方法为 20~30 mg/(kg·d) (最大剂量为 1 000 mg/d),静脉滴注,连续使用 3~5 d。在 NMOSD 或 MOGAD 治疗中,大剂量甲泼尼龙治疗急性发作均为观察性研究,但结合国内外指南及共识推荐在儿童 NMOSD 和 MOGAD 急性发作期同样选择大剂量甲泼尼龙作为一线治疗,使用方法与 MS 相同^[2-3, 9-10]。

临床问题 2: 儿童 CNS-IDD 急性发作期后糖皮质激素如何减量?

推荐意见 2: 在儿童 MS 中,急性期应用大剂量糖皮质激素后,若症状明显恢复可直接停用;否则,可改为醋酸泼尼松口服 1~2 mg/(kg·d) (最大剂量为 60 mg/d) 起始,逐渐减量,总疗程<1 个月 [共识度 81%(44/54)]。

推荐意见 3: 在儿童 NMOSD 和 MOGAD 中,若在急性期后需序贯免疫抑制剂预防复发治疗,糖皮质激素的疗程取决于免疫抑制药物的起效时间;若未序贯免疫抑制剂,可醋酸泼尼松口服 1~2 mg/(kg·d) (最大剂量为 60 mg/d),逐渐减量,总疗程 3~6 个月 [共识度 98%(53/54)]。

推荐说明: MS 患者急性期后糖皮质激素治疗的系统分析未发现长期低剂量激素维持治疗可降低残疾风险,同时也未降低随访中复发的风险^[11]。虽然研究中多为成人患者,但根据目前国内外指南及共识^[1, 7-8],推荐在儿童 MS 患者中,糖皮质激素大剂量短疗程即冲击治疗后,若临床症状恢复,可直接停用;若症状改善不明显,可改为醋酸泼尼松口服 1~2 mg/(kg·d) (最大剂量为 60 mg/d) 起始,逐渐减量,总疗程<1 个月。在 NMOSD 和 MOGAD 中,大剂量糖皮质激素应用后的减量方案尚缺乏高级别证据。国内一项多中心研究纳入 820 例 NMOSD 患



者,多因素回归分析发现不使用免疫抑制剂或糖皮质激素疗程短于6个月是复发的危险因素^[12]。另外,在MOGAD中,多项观察性研究发现复发常发生在醋酸泼尼松减量至10~15 mg/d时,或与使用时间不足2~3个月相关^[13-14]。因此,推荐在NMOSD和MOGAD治疗中糖皮质激素大剂量冲击后逐渐减量,减量速度先快后慢;对于急性发作后不加用预防复发治疗的患儿(通常为首次发作),序贯醋酸泼尼松口服总疗程3~6个月;对于加用预防复发治疗的患者,糖皮质激素疗程取决于免疫抑制剂的起效时间。如果患儿在停用糖皮质激素后出现复发,提示需要加用免疫抑制剂作为糖皮质激素的助减剂,而不是一直延长糖皮质激素的使用时间。如确实糖皮质激素依赖,推荐尽量将醋酸泼尼松的剂量控制在7.5 mg/d以下(可根据体重调整),从而避免糖皮质激素的长期不良反应。

临床问题3: 儿童CNS-IDD急性发作期在糖皮质激素治疗的基础上如何添加治疗?

推荐意见4: 儿童CNS-IDD的急性发作期,若有糖皮质激素使用禁忌证可替代治疗;若病情重或糖皮质激素治疗效果不佳可添加治疗[共识度98%(53/54)]。

推荐意见5: 在儿童MS治疗中,推荐血浆置换,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可作为备选[共识度83%(45/54)]。

推荐意见6: 在儿童NMOSD治疗中,首选血浆置换,对于有血浆置换禁忌证的患儿或无法行血浆置换的医疗中心可考虑IVIG[共识度93%(50/54)]。

推荐意见7: 在儿童MOGAD治疗中,推荐血浆置换或IVIG[共识度96%(52/54)]。

推荐说明: 两项成人RCT研究证实了血浆置换对糖皮质激素效果不佳的MS急性发作的疗效^[15-16]。在儿童中血浆置换治疗MS急性发作的证据多来自观察性研究^[17-18]。有成人研究认为免疫吸附治疗MS急性发作的效果不劣于血浆置换^[19],儿童中使用免疫吸附尚缺乏经验。两项成人RCT比较单用甲泼尼龙和甲泼尼龙联合IVIG治疗MS急性发作的效果^[20-21],未发现联合用药组的优势。也有一些观察性研究证实IVIG对MS急性发作的有效性^[22-23]。鉴于研究结果的不一致性,IVIG仅作为儿童MS急性发作添加治疗的备选手段。在NMOSD中,多篇基于观察性研究的Meta分析证实

血浆置换治疗成人和儿童NMOSD急性发作的有效性^[24-25]。血浆置换的效果与使用时间相关,在急性发作后1个月内使用血浆置换与良好预后相关;使用时间晚则效果不佳^[24]。少数观察性研究也证实IVIG治疗NMOSD急性发作的效果^[26-27],但报道例数尚少,推荐在无条件进行血浆置换的患儿中考虑联合IVIG治疗。一些回顾性队列或病例系列研究证实血浆置换和IVIG对儿童MOGAD急性发作的有效性^[28-30],故推荐对于大剂量甲泼尼龙治疗存在禁忌、治疗效果不佳或重症时可应用IVIG或血浆置换治疗。血浆置换的推荐剂量为患儿血浆容量的1.0~1.5倍,每日或隔日1次,2周内重复5~7次。IVIG的推荐剂量为总量2 g/kg,3~5 d输注。

临床问题4: 其他儿童CNS-IDD急性发作期如何治疗?

推荐意见8: 对于儿童CIS或抗体未知的ADEM推荐急性期首选大剂量甲泼尼龙治疗;对于有糖皮质激素使用禁忌证、病情重或糖皮质激素治疗效果不佳的患儿,可酌情添加血浆置换或IVIG治疗[共识度98%(53/54)]。

推荐说明: 除MS、NMOSD和MOGAD的急性发作外,儿童CNS-IDD急性发作还涉及ADEM、CIS等。约40%ADEM由髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, MOG-IgG)介导,另一部分患者血清学阴性。既往已有不少回顾性队列或病例系列研究证实大剂量甲泼尼龙治疗ADEM有效^[31]。同时也有一些文献报道IVIG或血浆置换在ADEM中的有效性^[29, 32-33]。CIS可为MS或其他血清学阴性的CNS-IDD的首次发作,对于怀疑为MS首次发作的CIS患者可按MS急性期治疗。

临床问题5: 儿童CNS-IDD何时添加预防复发治疗?

推荐意见9: 在儿童MS中,确诊后应尽早加用疾病修正治疗(disease modifying therapies, DMT)[共识度94%(51/54)]。

推荐意见10: 儿童水通道蛋白4抗体(aquaporin-4 antibodies, AQP4-IgG)阳性的NMOSD需在首次发作后加用预防复发的治疗;对AQP4-IgG阴性的NMOSD患儿可于复发后加用,若首次发作病情重可考虑提前加用[共识度93%(50/54)]。

推荐意见11: 儿童MOGAD在首次急性发作后通常不考虑添加预防复发的治疗,常于第2次急性

发作后添加,若首次发作病情重可考虑提前加用[共识度 93%(50/54)]。

推荐说明:儿童 MS 中 98% 为复发缓解型 MS,故本共识均针对复发缓解型 MS,不包括原发或继进展型 MS 的治疗。根据国内外 MS 的指南及共识^[1, 7-8],MS 一旦确诊需尽早加用 DMT。DMT 是 MS 缓解期的标准治疗药物,这些药物通过抑制或调节免疫功能以达到控制疾病炎症活动、延缓残疾进展、提高生活质量的目标。根据自然病史研究,NMOSD 患者中 60%~98% 会经历复发。对比 AQP4-IgG 阴性的患者,AQP4-IgG 阳性复发率更高,可达 90% 以上^[34-35]。由于 NMOSD 的任何一次临床发作均有可能造成严重的神经系统后遗症,因此推荐 AQP4-IgG 阳性患儿首次发作后即加用预防复发的治疗;AQP4-IgG 阴性患儿可考虑于复发后加用,若首次发作病情重则可考虑提前加用以预防复发。

MOGAD 可为单相或复发缓解病程,根据文献报道,33.8%~54% 的 MOGAD 患者呈复发-缓解病程^[36]。因此目前国内外指南及共识均推荐对于复发性 MOGAD 的患者加用预防复发的治疗^[4, 10],若首次发作病情重,残疾风险高,可考虑于首次急性发作后即加用预防复发的治疗。若首次发作与第 2 次发作间隔时间长(≥ 18 月)可考虑推迟加用预防复发的治疗^[10]。

临床问题 6: 儿童 CNS-IDD 如何选择预防复发的治疗药物及方案?

推荐意见 12: 在儿童 MS 中,需根据病情活动度选择 DMT,若活动度低,建议选择干扰素 β -1b、醋酸格拉替雷、特立氟胺或富马酸二甲酯;若活动度高,则选择芬戈莫德、利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗[共识度 94%(51/54)]。

推荐意见 13: 在儿童 NMOSD 中,可使用萨特利珠单抗(限 AQP4-IgG 阳性且年龄 ≥ 12 岁)、RTX、托珠单抗(tocilizumab, TCZ)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)或硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)作为预防复发的治疗药物[共识度 100%(54/54)]。

推荐意见 14: 在儿童 MOGAD 中,可使用定期 IVIG(每个月 1~2 g/kg)、RTX、MMF、AZA 或 TCZ 作为预防复发的治疗药物[共识度 94%(51/54)]。

推荐说明: 国外已批准治疗 MS 的 DMT 近 20 种^[37]。国内批准的 DMT 有 8 种,其中仅特立氟胺及芬戈莫德有儿童适应证。儿童 DMT 的证据大部分来源于前瞻性或回顾性队列、病例系列和病例

报道研究,仅 3 个关于儿童 DMT 的 RCT 研究,涉及芬戈莫德、特立氟胺及富马酸二甲酯^[38-41]。干扰素 β 和醋酸格拉替雷作为治疗 MS 的传统药物,虽无儿童 RCT 研究,但大量观察性研究证实了其在儿童 MS 治疗中的有效性和安全性,多数指南和共识也推荐此两种药物作为儿童 MS 的一线治疗^[7-8]。RTX 虽未被批准作为 MS 的 DMT,但多项观察性研究和基于此的 Meta 分析均证实了其治疗儿童 MS 的有效性^[42-43]。另外有研究报道自体干细胞移植治疗高活动性 MS 有效^[44],但例数尚少。

MS 的初始治疗有两种方案,一种为升级方案即从干扰素 β 、醋酸格拉替雷等低效药物起始,在使用过程中若出现疾病复发或残疾进展再升级为更高效的药物;另一种为早期高效治疗即早期加用 S1P 受体调节剂或 CD20 单克隆抗体控制疾病进展。这两种方案的选择一直存在争议。在儿童 MS 中,几项多中心回顾性研究证实了使用早期高效治疗的益处^[45-46]。目前大多数 MS 的指南或共识中仍推荐根据患者的临床活动度决定初始治疗方案,高活动性 MS 可早期使用高效治疗,低活动性 MS 则可选择升级方案。关于高活动性 MS 的定义在不同的文献中存在差异,可参考中国 MS 指南(2023 版)中关于高活动性 MS 的定义^[1]。结合文献及国内可及的 DMT,本共识推荐在儿童 MS 中根据病情活动度选择初始治疗药物,活动度低选择干扰素 β -1b、醋酸格拉替雷、特立氟胺或富马酸二甲酯治疗;若活动度高,选择芬戈莫德或 RTX 治疗。另外还需要结合药物使用方法、不良反应、可及性及费用等方面,与患儿及家属沟通后共同决定。

在 2019 年之前,关于 NMOSD 治疗的研究多为前瞻性或回顾性队列研究和病例系列研究,证实了 AZA、MMF 及 RTX 治疗 NMOSD(包括 AQP4-IgG 阳性和阴性)患者的有效性^[47-49],而治疗 MS 的药物如干扰素 β 、芬戈莫德、那他珠单抗等则无效或可能加重病情。另外也有少量病例报道甲氨蝶呤、他克莫司、环磷酰胺、IVIG 治疗 NMOSD 有效,但例数偏少。自体干细胞移植治疗难治性 NMOSD 也有报道,可考虑在难治性患者中尝试^[50]。在 2019 年之后,多项关于单克隆抗体的 RCT 研究开启了 NMOSD 治疗的新时代^[51-56]。但这些 RCT 或只纳入 AQP4-IgG 阳性的患者,或在亚组分析中发现药物对 AQP4-IgG 阴性患者效果不佳,因此目前这些单克隆抗体批准的适应证均为 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者。关于治疗 NMOSD 药物的疗效差异,

有 2 篇 RCT 研究分别证明了 RTX 和 TCZ 治疗 NMOSD 优于 AZA^[57-58]。其余关于药物疗效差异的证据均来源于前瞻性或回顾性队列、病例系列或基于此的 Meta 分析研究,目前认为针对补体 C5 的单克隆抗体对减少 NMOSD 复发效果最优^[59]。在儿童 NMOSD 中,由于萨特利珠单抗的 SAKuraSky 研究纳入 12 岁及以上患者^[55],因此该药被批准用于 12 岁及以上 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 儿童患者的治疗,而其他单克隆抗体均未获批儿童适应证。在儿童 NMOSD 中,预防复发治疗的证据多来源于前瞻性或回顾性队列、病例系列或病例报道。这些研究证实 RTX、MMF 和 AZA 治疗儿童 NMOSD 有效,在治疗效果方面 RTX 优于 MMF 和 AZA^[49, 60-61]。在 RTX 的使用剂量方面,目前标准剂量为每次 375 mg/m²,每周 1 次,连续使用 4 周;之后每 6 个月 1 次或监测 CD19 阳性的 B 细胞数量决定下一剂使用时间。虽有报道低剂量 RTX 治疗 NMOSD 有效^[62-63],但其使用方案不一且疗效也未与标准剂量 RTX 比较。另外,也有一些病例系列研究证实 TCZ 治疗儿童 NMOSD 的有效性^[64-65]。基于目前研究证据,在儿童 NMOSD 中可考虑使用萨特利珠单抗(限 AQP4-IgG 阳性且年龄≥12 岁)、RTX、TCZ、MMF 或 AZA 治疗。

在 MOGAD 的预防复发的治疗中,仅 1 项前瞻性队列研究,纳入 79 例成人和儿童患者,54 例使用 MMF,25 例为对照组,研究结果证实了 MMF 治疗 MOGAD 的有效性^[66];余均为回顾性队列、病例系列或病例报道,无 RCT 研究,证据等级低。这些研究结果表明 RTX、MMF、定期 IVIG、AZA 均可降低 MOGAD 患者的年复发率,改善预后^[67-70]。关于不同药物的疗效差异,不同于 NMOSD,RTX 在 MOGAD 中的疗效并不优于 MMF。在 NMOSD 中,脱髓鞘复发常与 B 细胞数值增高相关,在 MOGAD 中则未发现相关性^[71]。在多项回顾性队列或基于此的 Meta 研究中,定期 IVIG 无复发率最高^[63, 68, 72]。IVIG 治疗 MOGAD 的效果与使用剂量及频率有关。一项多中心回顾性研究纳入 59 例 IVIG 治疗的 MOGAD 患者,发现每个月使用 1 g/kg 及以上复发率为 17%,而低于此剂量复发率为 50%^[73]。另外,也有一些研究报道 TCZ 治疗难治性 MOGAD 患者有效^[74-76]。但尚无关于上述药物疗效差异的队列或 RCT 研究。除此之外,有少量病例报道环磷酰胺或甲氨蝶呤治疗 MOGAD 有效,但例数少,证据不足。基于以上文献综述,本共识推荐定期 IVIG、RTX、MMF、AZA 和 TCZ 均可作为儿童 MOGAD 预

防复发的治疗药物。

临床问题 7: 儿童 CNS-IDD 何时需更换预防复发的治疗及如何更换?

推荐意见 15: 在儿童 MS 中,推荐当目前 DMT 规律使用 1 年及以上,仍出现≥1 次临床复发,≥2 个明确的新发或扩大的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)病灶或扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分增加≥0.5 分,则更换为更高效的药物治疗。若出现不能耐受的不良反应,则可在相似疗效不同作用机制的药物间切换[共识度 100%(54/54)]。

推荐意见 16: 在儿童 MOGAD 及 NMOSD 中,在合理使用目前预防复发的药物且其充分发挥疗效后,若仍有临床复发,或出现不能耐受的不良反应,可考虑换用作用机制不同的其他药物治疗[共识度 100%(54/54)]。

推荐意见 17: 在儿童 NMOSD 中,使用 2 种及以上单一预防复发的药物仍不能控制病情时(需包含 RTX,除非有药物使用禁忌),可考虑联合治疗。联合治疗的选择包括生物制剂联合传统免疫抑制剂、生物制剂和(或)传统免疫抑制剂联合低剂量醋酸泼尼松[共识度 96%(52/54)]。

推荐意见 18: 在儿童 MOGAD 中,对于使用 2 种及以上单一预防复发的药物仍不能控制病情时,可考虑联合治疗。联合治疗的选择包括生物制剂联合传统免疫抑制剂、生物制剂和(或)传统免疫抑制剂联合低剂量醋酸泼尼松、生物制剂和(或)传统免疫抑制剂联合定期 IVIG[共识度 96%(52/54)]。

推荐说明: 关于 MS 的转换治疗,目前多数指南和共识推荐当药物规律使用 1 年及以上,仍出现≥1 次临床复发,≥2 个明确的新发或扩大的 MRI 病灶或 EDSS 评分增加≥0.5 分可考虑更换为更高效的药物^[77-78]。若出现不能耐受的不良反应,则考虑在相似疗效不同作用机制的药物间切换。已报道芬戈莫德和那他珠单抗可在停药后出现疾病反跳^[79-80]。停药反跳定义为停用 DMT 药物后疾病活动度超过使用前水平。因此在芬戈莫德转换药物治疗时需注意尽量缩短洗脱时间,防止疾病反跳发生。在 NMOSD 和 MOGAD 中,当患儿遵医嘱使用当前预防复发的药物(传统免疫抑制剂或生物制剂),药物充分发挥疗效后,若仍然出现临床复发,或使用过程中出现不能耐受的不良反应,可考虑换用不同作用机制的预防复发的药物。对于使用 2 种及以上单一预防复发的药物仍不能控制病情时(在

NMOSD 中需包含 RTX, 除非有药物使用禁忌), 可考虑联合治疗。关于联合治疗的选择尚无文献依据, 可考虑生物制剂联合传统免疫抑制剂, 或生物制剂和(或)传统免疫抑制剂联合小剂量醋酸泼尼松治疗。在 MOGAD 中, 由于文献报道定期输注 IVIG 的有效性, 亦可考虑生物制剂和(或)传统免疫抑制剂联合定期 IVIG 治疗。考虑到可能存在过度免疫抑制的风险, 应避免联合使用 2 种生物制剂。

临床问题 8: 儿童 CNS-IDD 何时停用预防复发的免疫治疗疗程?

推荐意见 19: 对于病情稳定的儿童 MS 患者建议长期使用 DMT [共识度 91%(49/54)]。

推荐意见 20: 对于病情稳定的儿童 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者, 推荐维持当前免疫治疗。对于 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 患儿在病情稳定至少 2 年后, 可考虑逐渐减停预防复发的药物, 但需密切监测, 警惕复发 [共识度 96%(52/54)]。

推荐意见 21: 对于病情稳定至少 2 年的儿童 MOGAD 患者, 可考虑逐渐减停预防复发的药物, 但需密切监测, 警惕复发 [共识度 93%(50/54)]。

推荐说明: 目前关于 MS 减停药物的研究尚不足。多项回顾性研究发现减停药后疾病复发与患者年龄小、女性、停药前疾病活动度高等因素相关^[81-83]。考虑到年轻患者(<60 岁)中停药复发风险高, 目前 MS 的指南或共识中不推荐年轻患者(<60 岁)降级或停用 DMT^[77-78]。在 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 中, 多篇回顾性队列或病例系列研究表明, 患者在减药或停药后复发率高达 77.5%~82%^[84-86]。鉴于 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 的每次发作均可能遗留严重神经系统后遗症, 因此, 不建议 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患儿降级或停用免疫治疗。对于 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 患儿, 其临床特征差异性大, 可考虑在病情稳定至少 2 年后尝试逐渐减停免疫治疗, 但需密切监测病情变化。儿童 NMOSD 患者起病年龄早, 使用免疫抑制剂时间长, 长期维持高强度的免疫治疗是否会造成肿瘤高发及机会性感染增多, 还需长期的真实世界研究进一步证实。复发性 MOGAD 患者减停预防复发药物的时机尚缺乏研究。MOGAD 的发作总体较 AQP4-IgG 阳性的患者症状轻, 治疗效果好, 考虑到长期免疫抑制治疗的不良反应, 可考虑在病情稳定至少 2 年的患儿中尝试逐渐减停预防复发的治疗, 但需结合脱髓鞘发作的严重程度、复发频率、残疾状况等因素综

合考虑。在减药过程中还需密切监测病情变化, 警惕疾病复发。

临床问题 9: 其他不能归类的儿童复发性 CNS-IDD 如何预防复发治疗?

推荐意见 22: 推荐使用 AZA、MMF 或 RTX 作为不能归类的复发性 CNS-IDD 患儿的预防复发药物 [共识度 94%(51/54)]。

推荐说明: 对于不能归类的复发性 CNS-IDD 的治疗缺乏文献证据。由于治疗 MS 的药物, 如芬戈莫德、干扰素 β 、醋酸格拉替雷等对于抗体相关 CNS-IDD 无效, 甚至有可能加重病情。而 AZA、MMF 或 RTX 则更为广谱, 在抗体介导的 CNS-IDD 或 MS 中均可使用, 因此推荐在不能归类的复发性 CNS-IDD 中可使用 AZA、MMF 或 RTX 作为预防复发治疗的药物。但此类疾病预防复发药物减停原则缺乏文献证据, 需注意对此类患儿的持续规律随访。

临床问题 10: 儿童 CNS-IDD 无症状的影像学复发如何处理?

推荐意见 23: 不推荐对仅有影像学复发的儿童 MS 患者予急性期治疗 [共识度 76%(41/54)]。

推荐意见 24: 在儿童 MS 中, 若发现 ≥ 2 个确定的新发或扩大的病灶, 需结合 DMT 使用情况评估是否需更换为更高效治疗 [共识度 98%(53/54)]。

推荐意见 25: 在儿童 NMOSD 或 MOGAD 中, 在缓解期出现明确的影像学新病灶的患儿需密切随访注意临床发作; 另外需结合免疫药物的使用情况评估是否需调整预防复发的治疗 [共识度 96%(52/54)]。

推荐说明: 影像学复发在 MS 中常见, 已有的指南和共识均不推荐对于影像学复发的 MS 患者予急性期治疗^[1, 7-8]。但多项研究表明 ≥ 2 个明确的新发或扩大的病灶与疾病残疾进展相关。如在一项前瞻性研究中 516 例 MS 患者被纳入分析, 多因素回归发现 ≥ 3 个新发 T2 病灶和 ≥ 2 个 Gd 增强的病灶与 EDSS 评分进展有关^[87]。另一项多中心的研究纳入 131 例复发型 MS 患者调查孤立的 MRI 活动是否需升级 DMT, 研究结果发现在有 2 个新发 T2 病灶的患者中升级 DMT 复发率降低 80%, 在有 ≥ 3 新发 T2 病灶的患者中复发率降低 70%; 但如果只有 1 个新 T2 病灶则复发率降低差异无统计学意义^[88]。需要注意的是, 如果缓解期 MRI 参照急性发作期 MRI 出现了新病灶, 不一定是明确的新病灶, 可能发生在急性发作期只是当时 MRI 未能捕捉到。缓解期

MRI 对比急性发作至少 4 周后的 MRI 出现新病灶, 才为明确的新病灶。推荐当出现 ≥ 2 个明确的新发或扩大的 MRI 病灶时, 需结合目前 DMT 使用情况评估是否需更换为更高效的治疗。一项回顾性研究纳入 82 例 MOGAD 和 222 例 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者影像学进行分析^[89], 研究将与最后一次临床发作间隔至少 3 个月的 MRI 归类为缓解期 MRI, 研究结果表明, MOGAD 中 167 例次缓解期的 MRI 中仅 3% (5 次) 有缓解期新病灶, 缓解期 MRI 有新病灶的患者到下次临床发作中位时间 2 个月, 无新病灶的则为 73 个月; NMOSD 中 269 例次缓解期 MRI 仅 2.6% (7 次) 存在缓解期新发病灶, 缓解期 MRI 有新发病灶的患者到下次临床发作中位时间 5 个月, 无病灶的则为 85 个月。这项研究不仅证明了在 NMOSD 和 MOGAD 中影像学复发少见, 还提示若存在无症状影像学新病灶往往需注意临床发作可能^[90]。目前, 关于 MOGAD 和 NMOSD 中影像学复发是否需要治疗暂无文献依据。由于在这两种疾病中影像学复发常提示即将临床复发, 因此推荐对于明确影像学复发的患儿需密切随访注意临床发作, 另外需根据目前免疫药物的使用情况评估是否需调整预防复发的治疗。

临床问题 11: 儿童 CNS-IDD 中抗体滴度是否影响治疗?

推荐意见 26: 不推荐在儿童 NMOSD 中监测 AQP4-IgG 滴度或仅根据抗体滴度调整治疗 [共识度 91% (49/54)]。

推荐意见 27: 推荐在儿童 MOGAD 中监测 MOG-IgG 滴度; 若出现抗体滴度持续不降低或复阳, 需加强临床复发监测; 但不能仅根据抗体滴度调整治疗 [共识度 96% (52/54)]。

推荐说明: 在 NMOSD 中, 多项研究结果表明 AQP4-IgG 的滴度与疾病的严重程度、复发情况均无相关性。AQP4-IgG 很少转阴, 转阴的患者也可能出现复发^[91-92]。因此不推荐在 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者中监测抗体滴度或仅根据抗体滴度调整治疗。在 MOGAD 中, 未发现抗体滴度与病情严重程度之间的相关性。但多项研究表明急性期抗体滴度高于缓解期; 随访中抗体滴度持续不下降的患者复发率高, 而转阴的患者复发率低^[93-94]。因此推荐在 MOGAD 随访中监测 MOG-IgG 滴度, 若出现抗体滴度持续不降低或复阳需加强临床复发监测, 但不能仅根据抗体滴度调整治疗。另外需注意目前 MOG-IgG 检测尚缺乏统一的质控和标准, 不同实验

室异质性大, 滴度检测结果需结合临床综合考虑。

临床问题 12: 儿童 CNS-IDD 的对症治疗及随访监测需注意哪些问题?

推荐意见 28: 重视儿童 CNS-IDD 中的对症治疗, 对症治疗应将药物和非药物治疗相结合 [共识度 100% (54/54)]。

推荐意见 29: 推荐在儿童 CNS-IDD 急性发作后 3、6 个月及随后每 6 个月对患儿进行随访, 随访内容主要包括临床有无复发、视力情况、影像学有无活动性病灶及 EDSS 评分; 另外还需结合目前用药情况, 定期监测药物不良反应 [共识度 98% (53/54)]。

推荐说明: 对于儿童 CNS-IDD 的治疗, 除急性期和预防复发治疗外, 对症治疗是不可或缺的部分。对症治疗应将药物治疗与非药物治疗相结合。药物治疗包括使用巴氯芬、氯硝西洋等改善痉挛, 使用卡马西平、普瑞巴林等改善疼痛, 使用苯海索、肉毒杆菌毒素局部注射等改善运动障碍, 使用氟西汀、舍曲林等改善抑郁等。非药物治疗包括康复训练、认知训练、心理疏导等。另外还需帮助患儿建立良好的生活习惯, 注意饮食营养均衡、规律作息、适度运动, 并保持心情愉悦。在儿童 CNS-IDD 治疗过程中需定期监测疾病活动, 以指导治疗方案调整。在 MS 中, 疾病治疗的目标为实现疾病无活动证据, 包括临床无复发、无确认的残疾进展和无 MRI 活动性病灶。也有研究将脑容积丢失率 $\leq 0.4\%$ 、神经丝轻链蛋白、认知评估等指标纳入治疗目标中。在 NMOSD 和 MOGAD 中, 目前尚无对疾病治疗目标的国际共识定义。推荐在儿童 CNS-IDD 中急性发作后 3、6 个月及随后每 6 个月进行随访, 随访内容主要包括有无临床复发、视力情况、MRI 有无活动性病灶以及 EDSS 评分。另外, 不同于成人患者, 儿童处于 CNS 快速发育阶段, 应重视患儿认知、语言等高级智能活动的定期评估。最后认真评估药物的不良反应, 特别是联合用药时更需要密切监测药物的不良反应, 及时发现药物不良反应, 调整治疗方案。

三、局限性和展望

本共识文献证据多为观察性, 高水平的 RCT 研究尚不足, 临床医生需在本共识基础上, 结合患儿病情、药物的可及性和自身的用药经验等情况, 选择合适的药物进行治疗。治疗效果不好的患儿需及时转诊到医疗条件较好且经验丰富的中心。未来, 需要更多国际或国内的多中心、设计优良的高

水平研究为儿童 CNS-IDD 的治疗提供更高级别的证据。目前 MS 和 MOGAD 的发病机制尚未完全清楚,也需要更多临床与基础的合作,进一步明确发病机制以期提供更精准的靶向治疗药物。

(周季 常旭婷 任晓曦

吴晔 姜玉武 执笔)

共识制订专家组成员(以单位和姓氏拼音为序):安徽医科大学第一附属医院(吴德);北京大学第一医院(季涛云、姜玉武、吴晔);北京大学人民医院(杨志仙);北京儿童医院黑龙江医院(王春雨);北京儿童医院新疆医院(孙岩);沧州市人民医院(王荣);重庆医科大学附属儿童医院(洪思琦);复旦大学附属儿科医院(周水珍);复旦大学附属华山医院(全超);福建医科大学附属协和医院(陈燕惠、胡君);广西医科大学第一附属医院(韩蕴丽);广州医科大学附属妇女儿童医疗中心(杨思达);河南省人民医院(高丽);华中科技大学同济医学院附属同济医院(刘艳);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(刘智胜、孙丹);吉林大学白求恩第一医院(梁建民);江西省儿童医院(吴华平);解放军总医院(黄德晖、吴卫平、杨光);兰州大学第二医院(陈永前);南京医科大学附属儿童医院(郑帆);内蒙古医科大学附属医院(杨光路);宁夏回族自治区人民医院(卞广波);青海省妇女儿童医院(王守磊);山东大学齐鲁医院(李保敏);山西省儿童医院(韩虹);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王纪文);上海交通大学医学院附属新华医院(何大可、李玲);深圳市儿童医院(廖建湘、林素芳);首都医科大学附属北京儿童医院(方方、任晓曦、张炜华);首都医科大学附属北京天坛医院(田德财);首都医科大学附属首都儿童医学中心(杨健);四川大学华西第二医院(甘靖、罗蓉);苏州大学附属儿童医院(张利亚);天津市儿童医院(张玉琴);西安交通大学第二附属医院(周骞平);西藏自治区人民医院(赵蓉);新乡医学院第三附属医院(韩金芬、王家勤);云南省第一人民医院(汤春辉);浙江大学医学院附属儿童医院(高峰);郑州大学第一附属医院(嵇志红);中国医科大学附属盛京医院(张俊梅);中南大学湘雅医院(彭镜);遵义医科大学附属医院(田茂强)

共识制订工作组成员:首都医科大学附属北京儿童医院(周季);北京大学第一医院(常旭婷)

共识制订方法学指导专家:首都医科大学附属北京儿童医院(聂晓璐)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 首都医科大学附属北京儿童医院图书馆朱颖老师对文献检索的指导和帮助

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023 版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(1): 10-23. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230918-00173.
- [2] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.06.002.
- [3] 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.02.002.

- [4] 中华医学会儿科学分会神经学组, 复旦大学附属儿科医院复旦大学 GRADE 中心. 儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南(2023)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(11): 964-977. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230817-00111.
- [5] Makkawi S, Abulaban A, Al Malik Y, et al. Administration and monitoring burden of high-efficacy disease-modifying therapies for multiple sclerosis: a Delphi Consensus of Clinical Experts from Saudi Arabia[J]. Neurol Ther, 2025, 14(1):413-427. DOI: 10.1007/s40120-024-00707-5.
- [6] Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2000(4): CD001331. DOI: 10.1002/14651858.CD001331.
- [7] Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists[J]. J Child Neurol, 2011, 26(6): 675-682. DOI: 10.1177/0883073810395141.
- [8] Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view[J]. Mult Scler, 2010, 16(10): 1258-1267. DOI: 10.1177/1352458510375568.
- [9] Kämpfel 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.
- [10] Bruijstems AL, Wendel EM, Lechner C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: part 5-treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 29:41-53. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.10.005.
- [11] Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, et al. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1): CD006264. DOI: 10.1002/14651858.CD006264.pub2.
- [12] 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.
- [13] Trewin BP, Dale RC, Qiu J, et al. Oral corticosteroid dosage and taper duration at onset in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease influences time to first relapse[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024, 95(11):1054-1063. DOI: 10.1136/jnnp-2024-333463.
- [14] Nosadini M, Eyre M, Giacomini T, et al. Early immunotherapy and longer corticosteroid treatment are associated with lower risk of relapsing disease course in pediatric MOGAD[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(1): e200065. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200065.
- [15] Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis[J]. Neurology, 1989, 39(9): 1143-1149. DOI: 10.1212/wnl.39.9.1143.
- [16] Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease[J]. Ann Neurol, 1999, 46(6):



- 878-886. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46: 6<< 878::aid-ana10>3.0.co;2-q.
- [17] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response[J]. *Neurology*, 2002, 58(1): 143-146. DOI: 10.1212/wnl.58.1.143.
- [18] Llufrui S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months[J]. *Neurology*, 2009, 73(12): 949-953. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be.
- [19] Leng B, Chen XJ, Wang C, et al. A short-term functional recovery comparison of therapeutic plasma exchange and immunoadsorption in severe acute neuroimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112796. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112796.
- [20] Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, et al. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS[J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2028-2033. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145798.61383.39.
- [21] Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i. v. immune globulins in combination with i. v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS[J]. *Mult Scler*, 2004, 10(1): 89-91. DOI: 10.1191/1352458504 ms978sr.
- [22] Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(11): 1163-1167. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02258.x.
- [23] Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(2): 84-89. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31820a17f3.
- [24] Huang X, Wu J, Xiao Y, et al. Timing of plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 48: 102709. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102709.
- [25] Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4549-4562. DOI: 10.1007/s00415-020-10257-z.
- [26] Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44: 102325. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102325.
- [27] Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(4): 501-504. DOI: 10.1177/1352458513495938.
- [28] Chen JJ, Flanagan EP, Pittock SJ, et al. Visual outcomes following plasma exchange for optic neuritis: an international multicenter retrospective analysis of 395 optic neuritis attacks[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 252: 213-224. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.02.013.
- [29] Manguinao M, Krysko KM, Maddike S, et al. A retrospective cohort study of plasma exchange in central nervous system demyelinating events in children[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 50-54. DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.004.
- [30] Lotan I, Chen JJ, Hachon Y, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute attacks in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(9): 1080-1089. DOI: 10.1177/13524585231184738.
- [31] Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(3): 264-275. DOI: 10.1007/s11940-012-0170-0.
- [32] Ravaglia S, Piccolo G, Ceroni M, et al. Severe steroid-resistant post-infectious encephalomyelitis: general features and effects of IVIg[J]. *J Neurol*, 2007, 254(11): 1518-1523. DOI: 10.1007/s00415-007-0561-4.
- [33] Akcay N, Barlas UK, Bektas G, et al. Therapeutic plasma exchange in pediatric patients with acute demyelinating syndromes of the central nervous system: a single-center experience[J]. *Transfus Apher Sci*, 2022, 61(4): 103421. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103421.
- [34] Ma X, Kermodé 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.
- [35] Siriratnam P, Huda S, Butzkueven H, et al. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(12): 103465. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103465.
- [36] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 89-102. DOI: 10.1038/s41582-018-0112-x.
- [37] Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2024, 403(10422): 183-202. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.
- [38] Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1017-1027. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149.
- [39] Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1001-1011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
- [40] Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: open-label extension of TERIKIDS[J]. *Mult Scler*, 2024, 30(7): 833-842. DOI: 10.1177/13524585241242050.
- [41] Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2230439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30439.
- [42] Etemadifar M, Nouri H, Sedaghat N, et al. Anti-CD20 therapies for pediatric-onset multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 91: 105849. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105849.
- [43] Breu M, Sandesjö F, Milos RI, et al. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(5): e16228. DOI: 10.1111/ene.16228.
- [44] Burman J, Kirgizov K, Carlson K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric



- multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(8): 1133-1137. DOI: 10.1038/bmt.2017.40.
- [45] Sharmin S, Roos I, Malpas CB, et al. Disease-modifying therapies in managing disability worsening in paediatric-onset multiple sclerosis: a longitudinal analysis of global and national registries[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024, 8(5): 348-357. DOI: 10.1016/S2352-4642(24)00047-6.
- [46] Benallegue N, Rollot F, Wiertlewski S, et al. Highly effective therapies as first-line treatment for pediatric-onset multiple sclerosis[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3):273-282. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5566.
- [47] 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.
- [48] 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/s00415-019-09649-7.
- [49] Ma J, Yu H, Wang H, et al. Evaluation of effect of empirical attack-preventive immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorders: an update systematic review and meta-analysis[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 363: 577790. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577790.
- [50] Nabizadeh F, Masrouri S, Sharifkazemi H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 105: 37-44. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.08.020.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [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] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] Luo J, Yu J, Sui Z, et al. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: a modeling analysis of literature aggregate data[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109004. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109004.
- [60] Pizzolato Umeton R, Waltz M, Aaen GS, et al. Therapeutic response in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurology*, 2023, 100(9): e985-e994. DOI: 10.1212/WNL.00000000000021625.
- [61] Paolilo RB, Hachon Y, Yazbeck E, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5): e837. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000837.
- [62] Zhao D, Ren K, Lu J, et al. Rituximab at lower dose for neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter, open-label, self-controlled, prospective follow-up study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1148632. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1148632.
- [63] Bilodeau PA, Vishnevetsky A, Molazadeh N, et al. Effectiveness of immunotherapies in relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [J]. *Mult Scler*, 2024, 30(3): 357-368. DOI: 10.1177/13524585241226830.
- [64] Wang Y, Zhao M, Yao M, et al. Tocilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorders: updated meta-analysis of efficacy and safety[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 80: 105062. DOI: 10.1016/j.msard.2023.105062.
- [65] Yang S, Zhang C, Zhang TX, et al. A real-world study of interleukin-6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neurol*, 2023, 270(1):348-356. DOI: 10.1007/s00415-022-11364-9.
- [66] Li S, Ren H, Xu Y, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: a prospective study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3):e705. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000705.
- [67] Rempe T, Rodriguez E, Elfasi A, et al. Frequency, characteristics, predictors and treatment of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 87: 105672. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105672.
- [68] Chang X, Zhang J, Li S, et al. Meta-analysis of the effectiveness of relapse prevention therapy for myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 72:104571. DOI:



- 10.1016/j.msard.2023.104571.
- [69] 张炜华,任晓敏,韩彤立,等. 儿童抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关中枢神经系统炎症脱髓鞘病临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(24):1858-1861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.24.005.
- [70] 滕新岭,张捷,常旭婷,等. 儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床随访[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12):1048-1054. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210703-00549.
- [71] 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.0000000000201260.
- [72] Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder[J]. *Neurology*, 2020, 95(2): e111-e120. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009758.
- [73] Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(5): 518-525. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0489.
- [74] Kang YR, Kim KH, Hyun JW, et al. Efficacy of tocilizumab in highly relapsing MOGAD with an inadequate response to intravenous immunoglobulin therapy: a case series[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 91:105859. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105859.
- [75] 常旭婷,李尚茹,张捷,等. 托珠单抗治疗儿童难治性多相性髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病 2 例病例报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2024, 19(2):98-103. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.02.004.
- [76] Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(1): e1100. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001100.
- [77] Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper) [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211039648. DOI: 10.1177/17562864211039648.
- [78] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2018, 90(17): 777-788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- [79] Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(7):790-794. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0826.
- [80] Gross RH, Corboy J. De-escalation and discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2024, 24(9):341-353. DOI: 10.1007/s11910-024-01355-w.
- [81] Kister I, Spelman T, Patti F, et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 391: 72-76. DOI: 10.1016/j.jns.2018.06.001.
- [82] Coerver E, Bourass A, Wessels M, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in relapse onset multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 74: 104706. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104706.
- [83] Prosperini L, Haggiag S, Ruggieri S, et al. Stopping disease-modifying treatments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of real-world Studies [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(10): 915-927. DOI: 10.1007/s40263-023-01038-z.
- [84] Demuth S, Collongues N, Audoin B, et al. Rituximab de-escalation in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurology*, 2023, 101(4): e438-e450. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207443.
- [85] Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of immunosuppressive therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibodies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(2):e947. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000947.
- [86] Li R, Li C, Huang Q, et al. Immunosuppressant and neuromyelitis optica spectrum disorder: optimal treatment duration and risk of discontinuation[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(9):2792-2800. DOI: 10.1111/ene.15425.
- [87] Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(3): 322-330. DOI: 10.1177/1352458517698052.
- [88] Bsteh G, Aicher ML, Walde JF, et al. Association of disease-modifying treatment with outcome in patients with relapsing multiple sclerosis and isolated MRI activity [J]. *Neurology*, 2024, 103(6): e209752. DOI: 10.1212/WNL.00000000000209752.
- [89] Camera V, Holm-Mercer L, Ali A, et al. Frequency of new silent MRI lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12): e2137833. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37833.
- [90] Syc-Mazurek SB, Chen JJ, Morris P, et al. Frequency of new or enlarging lesions on MRI outside of clinical attacks in patients with MOG-antibody-associated disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(18): 795-799. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201263.
- [91] Jitprapaikulsan J, Fryer JP, Majed M, et al. Clinical utility of AQP4-IgG titers and measures of complement-mediated cell killing in NMOSD[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(4): e727. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000727.
- [92] Liu J, Tan G, Li B, et al. Serum aquaporin 4-immunoglobulin g titer and neuromyelitis optica spectrum disorder activity and severity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 746959. DOI: 10.3389/fneur.2021.746959.
- [93] Gastaldi M, Foadelli T, Greco G, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD: a multicentre retrospective study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(3):201-210. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330237.
- [94] Wendel EM, Thonke HS, Bertolini A, et al. Temporal dynamics of mog antibodies in children with acquired demyelinating syndrome[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(6): e200035. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200035.