

抗水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病 诊断与治疗进展

许鸿嘉 舒崖清 王蘋 李蕃 许顺良 邱伟 马晓宇

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)以抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体阳性 NMOSDs 最为多见,主要表现为反复发作的视神经炎和脊髓炎等,严重降低患者生活质量。近年来,对该病的诊断技术、诊断标志物和免疫治疗药物不断有新的认识,本文综述抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的诊断技术和诊断标志物新进展以及新的治疗药物,以促进对该病的诊断与治疗新技术的理解和应用,探索更多可能的临床诊断与治疗方法。

【关键词】 视神经脊髓炎; 水通道蛋白 4; 免疫疗法; 综述

Advances on the diagnosis and treatment of aquaporin 4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorders

XU Hong-jia¹, SHU Ya-qing², WANG Pin¹, LI Fan¹, XU Shun-liang¹, QIU Wei², MA Xiao-yu¹

¹Department of Neurology, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, Shandong, China

²Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat - Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: MA Xiao-yu (Email: xiaoyumao@163.com)

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) are most common in anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody positive NMOSDs, which are characterized by recurrent episodes of optic neuritis and myelitis, etc., and severely reduce the quality of life. In recent years, new insights into the diagnostic techniques, diagnostic markers, and immunotherapy of anti - AQP4 antibody positive NMOSDs have continued to emerge, and here we focus on synthesizing new advances in the diagnostic techniques and diagnostic markers of anti-AQP4 antibody positive NMOSDs and the most recent recommendations for its treatment, in hopes of summarizing to promote the understanding and application of new diagnostic and therapeutic techniques for anti-AQP4 antibody positive NMOSDs in China, and to explore more possible clinical diagnostic and therapeutic approaches.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Aquaporin 4; Immunotherapy; Review

This study was supported by Cultivation Fund of The Second Hospital of Shandong University (No. 2023YP01), the National Natural Science Foundation of China (No. 82071343, 82371354, 81701188), Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund (No. 2021A1515010393), Guangzhou Science and Technology Key Research and Development Plan (No. 2023B03J1347), and Guangzhou Municipal School (Hospital) Joint Funding (No. 202201020415).

Conflicts of interest: none declared

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.002

基金项目: 山东大学第二医院培育基金资助项目(项目编号: 2023YP01); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82071343); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82371354); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81701188); 广东省基础与应用基础研究基金资助项目(项目编号: 2021A1515010393); 广东省广州市科技计划重点研发计划项目(项目编号: 2023B03J1347); 广东省广州市校(院)联合资助项目(项目编号: 202201020415)

作者单位: 250033 济南, 山东大学第二医院神经内科(许鸿嘉, 王蘋, 李蕃, 许顺良, 马晓宇); 510630 广州, 中山大学附属第三医院神经内科(舒崖清, 邱伟)

通讯作者: 马晓宇, Email: xiaoyumao@163.com

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是一种中枢神经系统的炎症性免疫性疾病,可以导致一系列不同严重程度的综合征,包括反复发作的视神经炎和脊髓炎等,最终造成神经功能障碍。2018年5月,NMOSDs被纳入我国《第一批罕见病目录》(www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm)。NMOSDs主要是由B淋巴细胞介导的疾病,由病理性自身抗体生成、促炎因子分泌和B淋巴细胞抗原呈递所引起^[1]。大多数情况下,NMOSDs的发病与针对水通道蛋白4(AQP4)IgG的抗体有关,在其致病性中起重要作用^[2];少部分患者为抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体阳性,可见抗AQP4抗体阳性NMOSDs可能与抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病(MOGAD)相混淆;此外,NMOSDs与多发性硬化(MS)在免疫发病机制、最佳治疗和预后方面均存在差异,但两种疾病临床表现和影像学存在诸多相似之处,鉴别诊断成为难点^[3]。2021年,《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)》更新^[2],2023-2024年,《视神经脊髓炎谱系疾病的诊断和治疗更新:视神经脊髓炎研究组(NEMOS)的修订建议》公布^[4,5],上述指南更新了更加精确的疾病诊断及鉴别诊断标准,提供了最新的且经指南认证的治疗方案。本文拟结合最新临床指南及临床研究结果,综述抗AQP4抗体阳性NMOSDs诊断与治疗进展,以期对疾病诊断与治疗提供指导。

一、抗AQP4抗体阳性NMOSDs诊断技术及诊断标志物更新

1. 诊断技术更新 目前,抗AQP4抗体阳性NMOSDs诊断依赖外周血抗AQP4抗体检测。《视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准国际共识》^[6]推荐,基于细胞表达的抗体检测方法——流式微球阵列(CBA)法是抗AQP4抗体检测的“金标准”;虽然该方法具有较高的灵敏度(72.4%)和特异度(100%)^[7],但耗时较长,且对实验仪器要求较高,检测成本较高,大大限制其在医疗欠发达地区的临床应用。面对临床需求,邱伟教授团队设计出一种高效、易操作的抗AQP4抗体检测新技术——IDoT法,该方法是一种针对免疫点的排除色谱法,从稳定表达AQP4的细胞中分离出完整且高纯度的膜碎片(带有完整的AQP4空间构象)作为抗原底物,该技术与目前“金标准”具有相似检测效能:纳入多中心抗AQP4抗体阳性NMOSDs及其他免疫性疾病患者及健康志愿者

总计836份血清样本,同时进行IDoT法和CBA法检测后发现,IDoT法总体灵敏度为99.4%,特异度为99.2%^[8];且IDoT法优化了提取途径,通过温和手段获得过表达的AQP4细胞膜片段,保留完整空间构象的正交粒子阵列(OAP)结构,以保持其抗原性;能够获得高浓度的对照细胞;通过膜碎片预处理,可清除血清中非特异性蛋白,显著降低背景色;提取获得的AQP4细胞膜复合物无需特殊储备条件,无需分光光度计及其他设备,且能在2小时内完成检测。与CBA法相比,IDoT法高效、易操作,可实现在普通实验室、一般技术人员、广泛人群中进行抗AQP4抗体检测;可实现抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者的早诊断、早治疗;同时为资源较少和经验不足的基层医院及其他经济欠发达国家提供一种可选择方法,对推动全球抗AQP4抗体阳性NMOSDs的早期精确诊断具有重要意义。

2. 诊断标志物更新 血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和神经丝轻链(NfL)是抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者疾病活动如复发、进展的生物学标志物^[9-11]。研究发现,NMOSDs患者GFAP水平显著高于健康对照组和多发性硬化组,其较高的GFAP水平与较重的临床表现和较长的脊髓节段受累有关;GFAP水平较高的NMOSDs患者复发风险高于GFAP水平较低患者,GFAP水平在复发时显著上升,在给予相应治疗后下降,进一步支持GFAP可以作为NMOSDs严重程度的标志物及预测疾病复发、进展可能性的指标^[10]。另Schindler等^[11]也得出相似结论,此外,该项研究还发现复发间隔时间短的患者GFAP水平较高,这证明GFAP可能是预测临床缓解的抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者未来疾病活动的标志物。另有研究发现,抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者发病后血清NfL水平显著上升,1周后仍保持较高水平^[12]。此外,与GFAP等其他生物学标志物相比,NfL水平变化与抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者扩展残疾状态量表(EDSS)评分变化的相关性最强,进一步支持了NMOSDs发作时神经轴突损伤与残疾恶化之间的直接联系,尤其对NMOSDs中脊髓炎的发作更加敏感;而经伊奈利珠单抗(inebilizumab)治疗后症状获得明显缓解,与之相对应NfL水平也显著下降,故可以依据NfL水平变化对接受伊奈利珠单抗的患者进行疾病严重程度评估^[12]。上述研究表明可于发作期监测NfL水平辅助临床医师了解发作的严重程度和发作后残疾

的可能性,以为后续疾病的治疗提供指导。

二、抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的新疗法

在新疗法获批之前,利妥昔单抗(RTX)、吗替麦考酚酯(MMF)和硫唑嘌呤(AZA)等药物通常作为 NMOSDs 的一线维持治疗超适应证使用。然而患者治疗后多有复发^[13],亟待有效、具有循证医学证据支持的药物延缓或预防 NMOSDs 的复发。目前,日本、美国、欧洲等国家或地区已批准了 4 种用于抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的预防性免疫疗法:依库珠单抗(eculizumab)、伊奈利珠单抗、萨特利珠单抗(satralizumab)和雷夫利珠单抗(ravulizumab)。上述新药可能会取代利妥昔单抗和经典的免疫抑制剂。其中,依库珠单抗、伊奈利珠单抗、萨特利珠单抗已经《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)》列为 A 级推荐药物^[2]。

1. 依库珠单抗 该药是首个受美国食品与药品管理局(FDA)获批用于治疗成人抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的药物。给药途径为静脉滴注,治疗方案为前 4 周时每周一次 900 mg 诱导治疗,随后每 2 周一次 1200 mg 维持治疗。关于依库珠单抗治疗抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的重要研究为 PREVENT (Prevention of Relapses in Neuromyelitis Optica) 研究,该项研究共纳入 143 例成年抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者,允许继续使用既往应用的其他传统免疫抑制剂(3 个月内应用利妥昔单抗、米托蒽醌除外),结果发现,与安慰剂组相比,依库珠单抗组复发风险降低 94.2%(3% 对 43%);未接受其他传统免疫抑制剂的患者(34 例)依库珠单抗单药预防复发的效果仍然显著,依库珠单抗组 21 例患者均无复发,而安慰剂组 13 例患者中有 7 例复发;在年化复发率(ARR)方面,依库珠单抗组为 0.02,安慰剂组为 0.35;该项研究证实依库珠单抗治疗的有效性和安全性,长期使用能降低患者复发风险及复发后残疾可能性^[14],但暂无有效证据证明其能改善疾病严重程度和生活质量;可能与随访时间较短(最长 6 周)有关,尚需进一步评估依库珠单抗的长期疗效。完成 PREVENT 研究或在研究期间明确复发的 119 例患者进入长期开放标签扩展(OLE)研究,中期(中位随访时间为 3.7 年)分析显示,94.4% 的患者未见复发,复发患者主要表现为视神经炎(7/9);患者总体年化复发率仍保持在 0.025,37% 的患者能减少或停止使用其他传统免疫抑制剂,提示依库珠单抗能持续降低抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 复发风险;而且,

接受依库珠单抗治疗(中位时间 2.5 年)后 EDSS、健康老龄化量表(HAI)、改良 Rankin 量表(mRS)、三水平五维健康量表(EQ-5D-3L)评分较安慰剂组持续改善(均 $P \leq 0.05$)^[15],与 PREVENT 研究所得结果相一致^[14]。且依库珠单抗的临床获益并不局限于某些特定 NMOSDs 患者群体(如亚洲抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者)^[16]。Sen 等^[17]对 10 例使用依库珠单抗治疗的 NMOSDs 患者的长期随访发现,有 7 例患者在经过 7 年的治疗停药后均在 3 个月内出现疾病复发和症状加重,故即使用药后病情稳定,也应继续长期使用依库珠单抗。在安全性方面,PREVENT 及正在进行的 OLE 研究发现,依库珠单抗治疗 NMOSDs 的安全性与其在其他获批适应证包括重症肌无力、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)中的安全性相当^[16,18-21]。其不良反应和严重感染的发生率与安慰剂组类似,常见不良反应为头痛、上呼吸道感染等;严重不良事件如病死率未见明显增加^[6,14-15]。该药严重但少见的不良反应包括脑膜炎奈瑟菌感染,建议患者在行依库珠单抗治疗前先接种脑膜炎奈瑟菌疫苗并于必要时预防性使用抗生素^[21]。虽然利妥昔单抗的补体依赖性细胞毒性与依库珠单抗的补体介导作用机制之间可能存在药理学相互作用,既往使用利妥昔单抗但未次治疗时间超过 3 个月,并不会影响依库珠单抗的疗效或安全性^[15]。此外,补体 C5 的杂合变异(c.2654G > A)能阻止依库珠单抗与 C5 结合,从而影响依库珠单抗的疗效且与不良反应的发生有关,故在依库珠单抗治疗前也应明确患者是否存在 C5 杂合变异^[21-22]。

2. 伊奈利珠单抗 伊奈利珠单抗是一种靶向 B 淋巴细胞表面特异性抗原 CD19 的人源化 IgG1 单克隆抗体,属于 B 淋巴细胞清除抗体,也用于复发性多发性硬化等疾病的治疗^[23]。相对于靶向 CD20 的利妥昔单抗,伊奈利珠单抗表现出对 B 淋巴细胞具有较强选择性的同时,还能更广泛地耗竭 B 淋巴细胞,提示伊奈利珠单抗的效果和安全性可能更好,可直接靶向产生抗体的细胞或前体细胞,减少致病性抗体的产生。伊奈利珠单抗的给药途径为静脉滴注,治疗方案为第 1 和 15 天静脉注射 300 mg,随后每隔 6 个月静脉注射 300 mg。N - Momen (Inebilizumab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) 研究是一项旨在评估伊奈利珠单抗对 NMOSDs 疗效和安全性的 II ~ III 期临床

试验:为减少伊奈利珠单抗首剂静脉注射后的早期发作风险,所有患者均于入组前2周口服皮质类固醇(泼尼松20 mg/d或与泼尼松相似的其他同等剂量皮质类固醇)治疗,随后1周内逐渐减停激素,试验不允许使用其他免疫抑制剂,结果显示,伊奈利珠单抗可显著延长复发时间,伊奈利珠单抗组复发率为12%,而安慰剂组复发率为39%,伊奈利珠单抗可降低73%的复发风险;抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者伊奈利珠单抗组复发率为11%,而安慰剂组为42%,可降低77%的疾病复发风险^[18];且视神经炎或脊髓炎疾病类型、不同种族、不同民族等亚组分析发现,伊奈利珠单抗的治疗效果与总体人群一致;但该项研究血清抗AQP4抗体阴性患者数量较少,暂无法证明伊奈利珠单抗对血清抗AQP4抗体阴性NMOSDs的疗效^[18]。由于伊奈利珠单抗和利妥昔单抗的作用机制密切相关,需在使用时考虑是否适合既往使用过利妥昔单抗的患者,且需格外警惕感染风险,尚需进一步扩大样本量深入研究^[24]。为探索伊奈利珠单抗对NMOSDs的长期疗效,完成N-MOmentum研究或在研究期间明确复发的患者进入OLE研究(包括201例抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者),发现伊奈利珠单抗治疗1年以后的疗效会更强,研究期间使用伊奈利珠单抗的患者年化复发率为0.052,4年无复发率高达83%,第4年年化复发率为0.01^[19]。伊奈利珠单抗还可显著降低抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者EDSS评分^[18],随后的OLE研究中这部分患者EDSS评分保持稳定^[19],提示伊奈利珠单抗可降低疾病恶化风险。伊奈利珠单抗还可降低疾病活动性,如可明显降低MRI显示的活动病变的累积数,减少疾病相关住院次数^[18];还可耗竭B淋巴细胞数目^[19],降低抗AQP4抗体滴度^[25],但仍需要长时间的临床实践进行验证。虽然接受伊奈利珠单抗治疗的抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者视神经炎发作风险降低,但尚无证据表明伊奈利珠单抗可减轻视神经炎发作的严重程度及有助于视力恢复^[18]。另外,有研究发现,患者体内自带抗伊奈利珠单抗抗体^[25]或存在FCGR3A基因多态性^[26],均不影响伊奈利珠单抗的疗效。在不良反应方面,N-MOmentum研究中伊奈利珠单抗组与安慰剂组的不良事件(如恶心、四肢疼痛、关节疼痛等)和严重不良事件(如急性胆管炎、肝功能异常、急性肺炎等)的发生率相当^[18]。常见不良事件包括输液相关反应、尿路感染、关节痛、背痛、头痛等^[18]。此外,伊

奈利珠单抗治疗≥4年的NMOSDs患者感染率和感染严重程度并未随治疗时间延长而增加^[19];偶可见中性粒细胞计数减少,通常为短暂性,与严重感染无关^[18]。N-MOmentum研究中OLE研究未见机会性感染和进行性多灶性白质脑病(PML)的病例^[19]。

3. 萨特利珠单抗 萨特利珠单抗是一种靶向抗白细胞介素-6受体(IL-6R)的人源化IgG2重组单克隆抗体,可阻断IL-6对T淋巴细胞辅助B淋巴细胞进行体液免疫和炎症作用。与传统的抗IL-6R抗体如托珠单抗相比,萨特利珠单抗在酸性pH值下可与体内的受体(抗原)分离,并返回血液循环再次与抗原结合,从而延长药物血浆半衰期^[27]。萨特利珠单抗是全球首个也是唯一获FDA批准治疗抗AQP4抗体阳性NMOSDs的皮下治疗药物,方案为单次剂量120 mg,第0、2、4周进行皮下注射,以后每4周重复皮下注射一次。关于萨特利珠单抗治疗NMOSDs的研究包括SAkuraSky(Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, 83例)和SAkuraStar(Safety and Efficacy of Satralizumab Monotherapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, 95例)研究,所纳入的NMOSDs患者包括抗AQP4抗体阳性和阴性NMOSDs患者^[28-29]。SAkuraSky研究允许合并使用其他免疫抑制剂(6个月内应用利妥昔单抗除外),在预防疾病复发方面,总体人群中萨特利珠单抗组复发率为19.51%(8/41),而安慰剂组复发率为42.86%(18/42),萨特利珠单抗降低了62%的疾病复发风险;抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者中,萨特利珠单抗组复发率为11.11%(3/27),而安慰剂组复发率为42.86%(12/28),萨特利珠单抗降低了79%的复发风险;亚洲人群复发率为41.03%(16/39),预防复发的治疗效果与总体人群一致^[28]。SAkuraStar研究不允许合并使用其他免疫抑制剂,总体NMOSDs患者中萨特利珠单抗组和安慰剂组分别有30%和50%的患者复发,萨特利珠单抗降低了55%的复发风险;抗AQP4抗体阳性NMOSDs患者中,萨特利珠单抗组和安慰剂组分别有22%和57%患者复发,萨特利珠单抗降低了74%的复发风险^[29]。在年化复发率方面,SAkuraSky研究中萨特利珠单抗组为0.11,安慰剂组为0.32^[28]。SAkura研究中OLE研究的长期研究结果表明,在超过3.5年的治疗过程中,SAkuraSky和SAkuraStar研究的年化复发率分别为0.12和0.08,随着时间延长年化复发率始终保持稳定,很高比例

的患者未见复发、严重复发(复发且症状较上次发作有较大进展)、病情恶化^[30]。尽管萨特利珠单抗在抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者中疗效显著,但对抗 AQP4 抗体阴性患者并无显著益处^[28-29]。此外,萨特利珠单抗还能使抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者血清 IL-6R 水平持续、显著降低^[31];亦对 12 岁以上的 NMOSDs 患者同样表现出良好疗效^[28],故《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)》^[2]推荐萨特利珠单抗治疗 12 岁以上的儿童和成年人。不良反应方面,SAkuraSky 和 SAkuraStar 研究及其进入 OLE 研究后发现,萨特利珠单抗常见不良事件为鼻咽炎、上呼吸道感染和尿路感染,不良事件的发生率相似,亦与安慰剂组相似,均未见死亡或过敏反应,表明萨特利珠单抗作为一种联合治疗药物或单药治疗时具有良好的安全性^[28-29,32]。SAkuraSky 研究中 OLE 研究发现,即使是在激素不断减量的情况下,不良反应发生率并未进一步增加,证实其中长期应用中的安全性^[32]。值得注意的是,SAkuraSky 研究发现,与安慰剂组相比,萨特利珠单抗组的注射部位反应和注射相关反应更多,但尚无患者因注射相关反应而停药^[28]。

4. 雷夫利珠单抗 雷夫利珠单抗和依库珠单抗存在相似的作用位点,由于雷夫利珠单抗在互补结构上较依库珠单抗替换了 4 种氨基酸,从而有效增强了 C5 的内体解离,使其具有更长的半衰期;该药是唯一一个长效补体 C5 抑制剂。雷夫利珠单抗已获 FDA 批准多项适应证,主要包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血性尿毒症综合征、重症肌无力等^[33]。该药在治疗 NMOSDs 中也取得了较好的疗效^[34]。其给药途径为静脉注射,于第 1 天静脉注射负荷剂量为 2400~3000 mg,于第 15 天静脉注射维持剂量为 3000~3600 mg,然后每 8 周静脉滴注维持剂量,具体的使用剂量需要依据患者体重进行调整。CHAMPION - NMOSDs (Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) 是一项评估雷夫利珠单抗治疗抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 的疗效和安全性的开放标签、多中心 III 期临床试验,该项研究使用 PREVENT 试验中的安慰剂组进行比较,允许继续使用既往应用的其他传统免疫抑制剂(利妥昔单抗等除外),在药物疗效方面,雷夫利珠单抗组(58 例)在 144 周的治疗期间无一例复发,而安慰剂组有 42.55%(20/47)的患者复发,雷夫利珠单抗复发风险降低 98.6%,依库珠

单抗单药预防复发的效果仍然显著,可降低 97.9% 的复发风险;在疾病严重程度方面也有较好的疗效,89.66%(52/58)的患者未见 EDSS 评分升高;在安全性方面,CHAMPION-NMOSDs 试验中雷夫利珠单抗组与安慰剂组的不良事件相似,常见的不良事件为新型冠状病毒感染、头痛、背痛等,治疗期间雷夫利珠单抗组有 2 例患者出现脑膜炎球菌感染,经抗感染治疗后均已康复,提示在应用补体抑制剂时,需辅以降低脑膜炎球菌感染风险的措施。

5. 传统药物和新药物的应用选择 新药物的出现为 NMOSDs 的治疗提供新的思路,但费用较高。目前,萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗已获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,且从 2023 年 3 月 1 日起伊奈利珠单抗享受国家基本医疗保险报销;依库珠单抗、萨特利珠单抗正在参加医疗保险谈判,相信上述药物将会在我国更广泛的使用。根据现有的随机对照试验及经验治疗,2023 年《抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 管理的国际德尔菲共识:对依库珠单抗、伊奈利珠单抗和萨特利珠单抗的建议》^[9]对于成年抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者,依库珠单抗、伊奈利珠单抗和萨特利珠单抗均可在诊断明确或首次发作或使用其他药物治疗失败复发后使用,必要时可相互替换使用;对于 12~18 岁的青少年患者可首选萨特利珠单抗,同时应注意选择与既往使用药物出现疗效欠佳或严重并发症的机制不同的药物,如使用托珠单抗治疗失败者避免选择萨特利珠单抗或使用利妥昔单抗治疗失败者避免选用伊奈利珠单抗;在选择治疗方案时,首先考虑药物的疗效和安全性;使用传统药物治疗稳定无复发且无明显不良反应的患者无需替换为上述新药物,但传统药物治疗后仍有疾病活动则需考虑替换为上述新药物;从安全角度出发,更推荐上述 3 种药物单药治疗,特殊情况下如合并免疫共病时,依库珠单抗和萨特利珠单抗可以联合传统免疫抑制剂治疗,同时注意不良反应监测;在转换药物时,当其中一种单抗充分治疗后患者仍有严重复发或不良反应及患者偏好要求换药时,可停止当前单抗立刻更换另两种单抗之一;治疗过程中均应注意监测短期及长期感染风险,并在治疗前完成常规疫苗接种,如使用依库珠单抗的患者在治疗前接种脑膜炎球菌疫苗;对于妊娠期女性服用单抗后存在不良反应的研究较为有限,尚待进一步探索。目前尚不清楚何种药物应作为一线治疗药物,以及何种临床检

查或辅助检查可指导治疗决策。新药物的出现引起了个体化药物选择方面的挑战,需要更多研究证明在不同年龄、疾病活动度、疾病严重程度、疾病亚型的 NMOSDs 患者新药物的选择,以及既往使用传统免疫抑制剂的患者是否需要转换药物。

综上所述,抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 诊断及诊断标志物的更新助力临床对于疾病的认识。上述随机对照试验样本量较小,对上述新药物的临床价值仍需进一步探索。且新药物在我国 NMOSDs 患者中的应用仍有诸多空白,期待未来我国神经病学医师开展相关循证医学研究,进一步证实其有效性和安全性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, von Büdingen HC, Stuve O, Yeaman MR, Smith TJ, Stadelmann C. B lymphocytes in neuromyelitis optica [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e104.
- [2] Neuroimmunology Branch, Chinese Society of Immunology. Diagnosis and treatment guidelines for optic neuromyelitis spectrum diseases in China (2021 edition) [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2021, 28:423-436.[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, 28:423-436.]
- [3] Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15:134.
- [4] Kümpfel T, Gighuber K, Aktas O, Azyenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Jarius S, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Trebst C, Tumani H, Warmke C, Wildemann B, Berthele A; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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, 271:141-176.
- [5] Jarius S, Aktas O, Azyenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Gighuber K, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Kümpfel T, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Tumani H, Wildemann B, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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, 270:3341-3368.
- [6] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana - Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [7] Chinese Society of Neuroimmunology. Expert consensus on the detection of antibodies associated with autoimmune diseases of the central nervous system 2022 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2023, 56:257-268.[中华医学会神经病学分会神经免疫学组.中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022 [J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56:257-268.]
- [8] Fu Y, Bi J, Yan Y, Sun X, Li K, Kim SY, Han SM, Zhou L, Li R, Huang Q, Wang N, Lin A, Kim HJ, Qiu W. Rapid immunodot AQP4 assay for neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80:1105-1112.
- [9] Paul F, Marignier R, Palace J, Arrambide G, Asgari N, Bennett JL, Cree BAC, De Seze J, Fujihara K, Kim HJ, Hornby R, Huda S, Kissani N, Kleiter I, Kuwabara S, Lana-Peixoto M, Law L, Leite MI, Pandit L, Pittock SJ, Quan C, Ramanathan S, Rotstein D, Saiz A, Sato DK, Vaknin - Dembinsky A. International Delphi consensus on the management of AQP4-IgG+ NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10:e200124.
- [10] Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, Cree BAC; N - Mumentum Scientific Group and the N - Mumentum Study Investigators. Serum glial fibrillary acidic protein: neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89:895-910.
- [11] Schindler P, Grittner U, Oechtering J, Leppert D, Siebert N, Duchow AS, Oertel FC, Asseyer S, Kuchling J, Zimmermann HG, Brandt AU, Benkert P, Reindl M, Jarius S, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kuhle J, Ruprecht K. 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, 18:105.
- [12] Aktas O, Hartung HP, Smith MA, Rees WA, Fujihara K, Paul F, Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Cutter G, She D, Günsior M, Cimbara D, Katz E, Cree BA; N - Mumentum Study Investigators. 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, 94:757-768.
- [13] Nie T, Blair HA. Inebilizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36:1133-1141.
- [14] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:614-625.
- [15] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin - 4 IgG - positive NMOSD [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89:1088-1098.
- [16] Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja - Guevara C, Kim HJ, Nakashima I, Levy M, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Pittock S; PREVENT Study Group. 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.
- [17] Sen S, Tuncer A, Terzi M, Bunul SD, Ozen - Acar P, Altunrende

- B, Ozakbas S, Tutuncu M, Uygunglu U, Akman - Demir G, Karabudak R, Efendi H, Siva A. Severe disease reactivation in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders patients after stopping eculizumab treatment [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 79:104949.
- [18] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOMentum Study Investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394:1352-1363.
- [19] Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial[J]. *Mult Scler*, 2022, 28: 925-932.
- [20] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:976-986.
- [21] Kim HJ, Nakashima I, Viswanathan S, Wang KC, Shang S, Miller L, Yountz M, Wingerchuk DM, Pittock SJ, Levy M, Berthele A, Totolyan N, Palace J, Barnett MH, Fujihara K; PREVENT Study Group. Eculizumab in Asian patients with anti-aquaporin-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a subgroup analysis from the randomized phase 3 PREVENT trial and its open-label extension[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 50:102849.
- [22] Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, Manabe Y, Okamura K, Hasegawa K, Fujihara K. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16:1-13.
- [23] Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, Wesley J, Madani S, Barron G, Katz E, Flor A. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study [J]. *Mult Scler*, 2019, 25:235-245.
- [24] Flanagan EP, Levy M, Katz E, Cimbora D, Drappa J, Mealy MA, She D, Cree BAC. 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.
- [25] Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Günsior M, Yan L, She D, Cimbora D, Pittock SJ, Weinshenker BG, Paul F, Marignier R, Wingerchuk D, Cutter G, Green A, Hartung HP, Kim HJ, Fujihara K, Levy M, Katz E, Cree BAC; N-MOMentum Study Investigators. 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.
- [26] Kim HJ, Aktas O, Patterson KR, Korff S, Kunchok A, Bennett JL, Weinshenker BG, Paul F, Hartung HP, Cimbora D, Smith MA, Mittereder N, Rees WA, She D, Cree BAC. Inebilizumab reduces neuromyelitis optica spectrum disorder risk independent of FCGR3A polymorphism [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10:2413-2420.
- [27] Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S, Moriyama C, Watanabe T, Takubo R, Doi Y, Wakabayashi T, Hayasaka A, Kadono S, Miyazaki T, Haraya K, Sekimori Y, Kojima T, Nabuchi Y, Aso Y, Kawabe Y, Hattori K. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28:1203-1207.
- [28] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2114-2124.
- [29] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. 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: 402-412.
- [30] Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, Javed A, Mayes D, Büdingen HV, Klingelschmitt G, Stokmaier D, Bennett JL. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAKuraSky and SAKuraStar [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 10:e200071.
- [31] Lennon-Chrimes S, Baumann HS, Klingelschmitt G, Kou X, Anania VG, Ito H, von Budingen HC. Characterisation of the PK and PD of satralizumab, a recycling antibody, to Support Q4W dosing in patients with NMOSD [J]. *Neurology*, 2020, 94.
- [32] Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, von Büdingen HC, Kou X, Weber K, Greenberg B. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 66:104025.
- [33] Vu T, Ortiz S, Katsuno M, Annane D, Mantegazza R, Beasley KN, Aguzzi R, Howard JF Jr. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis[J]. *J Neurol*, 2023, 270:3129-3137.
- [34] Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93:1053-1068.

(收稿日期:2024-03-29)

(本文编辑:袁云)