

• 综 述 •

视神经脊髓炎谱系疾病缓解期修饰治疗的研究进展

黄华生 高玉娟 韦仕荣 韦礼华

【中图分类号】 R744.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)04-0293-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.04.023

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是以视神经、脊髓和脑的中央结构炎性脱髓鞘为特征的中枢神经免疫性疾病,本病目前已被公认为是一类独立的自身抗体(水通道蛋白 4 抗体)介导的自身免疫性疾病,其分为 NMO-IgG 阳性组及 NMO-IgG 阴性组^[1-5]。NMOSD 在西方国家发病率约为 1/10 万^[6],而在亚洲地区更高。本病具有较高复发率、较高致残率及疾病负荷不断累积等特点^[7]。NMOSD 的缓解期修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)主要目的是减少复发频率、减轻残疾程度、改善长期预后。近年来 NMOSD 的 DMT 领域的研究证据不断涌现,经典的免疫抑制剂如硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯等作为 DMT 治疗药物依据更充分^[8-11];单抗药物中传统药物利妥昔单抗的治疗获益被发现^[12-13],且新型单抗如托珠单抗、依库单抗也可能有效预防 NMOSD 进展^[14-15],而早期认为对预防复发治疗有效的干扰素,目前证据则显示其无效甚至有可能加重病情^[16-17]。本研究旨在对近十年来 NMOSD 的 DMT 进展进行文献综述。

NMOSD 的缓解期 DMT 药物的主要分为(1)经典免疫抑制剂:糖皮质激素、硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯、米托蒽醌等;(2)单抗药物:B 细胞耗竭性药物-利妥昔单抗、白介素 6 受体阻断剂-托珠单抗、补体抑制剂-依库单抗等;(3)其他:丙种球蛋白(IVIG)、干细胞移植等;(4)正在研究的可能用于 NMOSD 的 DMT 药物:西维来司他、抗组胺药物、Aqua-porumab 等。本研究就相关药物进行分类论述,并列表出相关药物的用法、用量及相关副作用(表 1)。

1 经典的免疫抑制剂

1.1 糖皮质激素

糖皮质激素(以下简称激素)的冲击治疗可作为 NMOSD 急性期治疗的首选用药^[18],同时其也可以应用于 DMT。激素的主要作用机制为抑制炎症反应、促进白细胞凋亡、减少淋巴细胞和单核细胞浸润、减少前炎性细胞因子的转录等^[19]。有研究表明激素冲击治疗可终止或缩短 NMO 恶化,近期有效率达 80%,但是对远期预后改善不明显,也不能减少复发率^[20]。与 MS 不同,有部分 NMO 患者对激素有一定依赖性,在减量过程中病情可再次加重甚至复

发,对这部分患者激素减量要慢^[21]。Watanabe 等^[22]回顾性分析了 25 例单一使用小剂量激素口服治疗的 NMO 病例,其通过前后对照研究,年复发率(ARR)由 1.48(中位数)降至 0.49,同时发现口服激素>10 mg 的病例,年复发率较口服剂量≤10 mg/d 的病例低,两者的复发率比值为 8.75。有另两项研究^[23-24]亦得出了相似的研究结果。应用激素进行 DMT 的主要障碍在于长期服用激素可能带来的多种副作用,故目前的观点对于此类存在激素依赖的患者,建议激素联合免疫抑制剂使用,以减少激素的用量。目前有研究支持小剂量激素联合硫唑嘌呤治疗能明显减少 NMO 复发率^[25]。综合分析,对于存在激素依赖性患者,激素减量过程要慢,建议联合硫唑嘌呤使用,以减少激素的维持量,降低其可能带来的副作用。

1.2 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤是临床最常用的免疫抑制药之一,其广泛用于治疗自身免疫性疾病,主要机制是影响 T 细胞和 B 细胞的增殖,减轻炎症反应。有报道 7 例 NMO 患者给予硫唑嘌呤联合泼尼松片治疗,随访 18 个月,所有患者均无复发,EDSS 评分从 9 分降至 3 分^[26]。一项对巴西 NMO 患者的回顾性研究认为,硫唑嘌呤单药或与泼尼松联合用药可以降低 NMO 的复发频率和阻止残疾进展^[8]。Costanzi 等^[9]对 99 例 NMOSD 患者的回顾性研究,其中给予硫唑嘌呤治疗的 NMOSD 患者 70 例,均>1 年随访,治疗前年复发率为 2.09 次/年,治疗后复发率 0.82 次/年,并能改善 EDSS 和视力评分。一项针对中国南方人 NMOSD 患者的硫唑嘌呤联合小剂量糖皮质激素治疗的前瞻性研究,入组患者 77 例,结果显示有 44 例(57.1%)患者的 ARR、EDSS 及改良 Rankin 量表评分均有显著降低^[25]。2010 年欧洲神经科学协会联盟推荐硫唑嘌呤为 NMOSD 的 DMT 的一线方案,建议持续服用 5 年^[18]。有研究报道,在使用硫唑嘌呤治疗 MS 患者中出现过敏、诱发感染及血液系统障碍疾病患者占 1%~10%,出现胃肠道反应及白细胞减少者占 10%,而这些副作用很容易被调整剂量或中断治疗而控制^[27],总体而言硫唑嘌呤治疗的安全性是可以接受的,但需采用预期不良事件的管理策略。有研究报道硫唑嘌呤甲基转移酶(TPMT)活性低和/或 TPMT 基因突变型个体发生不良反应的危险增高^[28]。Stojiljkovic 等^[29]推荐根据 TPMT 多态性调整硫唑嘌呤用量。

1.3 麦考酚酸莫酯

麦考酚酸莫酯(MMF)在体内转化后形成具有免疫活性的麦考酚酸,其有抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖,抑制浆细胞

表 1 常用的 NMOSD 的 DMT 药物的用法、用量及相关副作用

药物名称	用法	用量	药物相关副作用
糖皮质激素 (泼尼松片)	口服	急性期治疗后晨顿服 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每周减 5 mg,直至维持量 20 mg/d,或联合免疫抑制使用(5~10 mg/2 d)	电解质紊乱、血压增高、血脂异常、肥胖、多毛、月经紊乱、骨质疏松、股骨头坏死、消化道出血等
硫唑嘌呤	口服	儿童 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,成人 2~3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,2~3 次/d,先给半量,约 1 周后如能耐受可用到足量,单用或联合泼尼松片 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,使用硫唑嘌呤 2~3 个月后将泼尼松渐缓慢减量,特别是对 AQP4 抗体阳性患者应长期行免疫抑制剂,以防止复发,建议服用 5 年	过敏反应:如全身不适、头晕、发热、寒战、肌痛等;消化道副作用:恶心、呕吐、肝功能损害、罕见胰腺炎等;骨髓抑制:白细胞减少、贫血、血小板减少等;诱发感染:病毒、真菌和细菌等感染
麦考酚酸莫酯	口服	1~3 g/d,1~2 次/d。建议疗程不少于 2 年	主要包括呕吐、腹泻、白细胞减少、肝功能损害、增加机会感染等
环磷酰胺	静脉滴注	每次 7~25 mg/kg,每个月 1 次,连续使用 6 个月	胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制、出血性膀胱炎;其他:脱发、增加机会感染等
米托蒽醌	静脉滴注	一次量按体表面积 12 mg/m ² ,将药物用 50 mL 以上等渗盐水或 5%葡萄糖液稀释后于 30 分钟内静滴,每月 1 次,连续使用 6 个月后改为每 3 个月 1 次,再用 3 次,总疗程 9 个月	消化道反应、骨髓抑制;少数可能出现心悸、早搏等;其他:乏力、脱发、口腔炎等
甲氨喋呤	口服	初始剂量为每周 7.5 mg,每周增加 2.5 mg,一般维持剂量为每周 15 mg,最大剂量为 25 mg,一般配合叶酸联用,建议服用不少于 2 年	胃肠反应、骨髓抑制、肝功能、肾功能损害;其他:脱发、皮炎、色素沉着及药物性肺炎等
环孢素 A	口服	2~3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,2 次/d。建议疗程不少于 2 年	肝肾毒性、胃肠道反应、骨髓抑制、多毛症、神经系统毒副作用等
他克莫司	口服	2~3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,2 次/d,如耐受好,可长期使用	心血管系统损害、神经系统损害、肾损害、肝损害、骨髓抑制等
B 细胞耗竭性药物-利妥昔单抗	静脉滴注	375 mg/m ² 静脉滴注,每周 1 次,连用 4 周;或 1000 mg 静脉滴注,共用 2 次(间隔 2 周)(国内经验:每周 100 gm,连用 4 周,6~12 月后重复使用) 疗程中监测 B 淋巴细胞消减情况,如发现 B 淋巴细胞再募集可进行下 1 疗程治疗	发热、寒颤、头痛、关节疼痛、皮疹、胃肠道反应、支气管痉挛、喉头水肿、心律失常、高血压、眩晕、感觉异常等
白介素 6 受体阻断剂-托珠单抗	静脉滴注	每次 6~8 mg/kg,每 4~6 周 1 次,疗程未定(个案报道方案)	上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛、高血压、肝功能损害等
补体抑制剂-依库珠单抗	静脉滴注	600 mg 每周,持续 4 周;第 5 周 900 mg;此后的 48 周内每 2 周给予 900 mg(个案报道方案)	头疼、高血压、秃头症等
干细胞移植	静注或鞘注	足量的干细胞	头昏、头痛、发热、感染等
丙种球蛋白(IVIG)	静脉滴注	0.4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每月 1 次	过敏反应;神经系统副作用、血液系统的副作用、病毒传播、脱发等

的活性,减少抗体的产生,同时抑制淋巴细胞、单核细胞、白细胞等而具有良好的抗炎作用。有研究报道,24 例 NMO 患者给予 MMF 治疗,平均随访 28 个月,年复发率从 1.28 次/年下降至 0.09 次/年,22(91%)例患者残疾稳定或减轻,6 例出现不良反应,1 例患者死于与 NMO 相关的心肺功能衰竭^[30]。一项 3 个中心的回顾性研究报道,经 MMF 治疗后共有 58 例患者被纳入药物疗效分析,最终 ARR 及 EDSS 评分均显著降低,其中 35 例(60%)患者无复发,EDSS 稳定或改善者 53 例(91%),14 例患者停用 MMF 治疗,主要由于持续的复发(10 例)、皮疹(1 例)、妊娠(1 例)、经济问题(2 例),总体 MMF 一般耐受性良好^[10]。另一项多中心回顾性研究报道,MMF 降低 NMOSD 的复发率达 87.4%,有 36% 的失败率;硫唑嘌呤降低复发率 72.1%,但有 53% 的失败率^[11]。2010 年欧洲神经病学联盟推荐 MMF 为 NMOSD 的 DMT 二线用药^[18],一般用于硫唑嘌呤无效或不耐受者,使用期间注意监测血常规,建议参照 2015 年中国重症肌无力诊断与治疗指南中推荐^[31]:第 1 个月每周测 1 次全血细胞计数,第 2、3 个月每月 2 次,3 个月 after 每月 1 次,如发现粒细胞减少时应及时减量使用或停用,避免与硫唑嘌呤联合使用。

1.4 环磷酰胺

环磷酰胺广泛用于治疗肿瘤、狼疮肾炎等疾病,其有调节细胞免疫及体液免疫作用,故也用于治疗重症肌无力、多发性硬化、NMOSD 等自身免疫性疾病。有研究报道,1 例 NMO 患者在服用环磷酰胺 50 mg/d 的 4.4 年治疗中 ARR 从之前的 2.82 次/年下降至 0.23 次/年^[32]。有一项回顾性研究报道,对 4 例 NMO-IgG 阳性的 NMOSD 患者给予环磷酰胺治疗,结论认为环磷酰胺不管在 NMOSD 患者的急性期或慢性期均有疗效。此外,还指出对于重度残疾 NMOSD 患者,添加环磷酰胺治疗可能是有益的^[33]。在临床中环磷酰胺更多运用于合并结缔组织病者,有研究回顾性比较了 119 例单纯 NMOSD 与 65 例合并结缔组织病的 NMOSD 者(NMOSD-CTD)缓解期药物治疗效果,在经连续 6 个月以上免疫抑制剂治疗,结果显示硫唑嘌呤和环磷酰胺均可减少单纯 NMOSD 和 NMOSD-CTD 患者的年复发率,但在预防 NMOSD-CTD 患者复发方面环磷酰胺可能优于硫唑嘌呤^[34]。但亦有研究报道,环磷酰胺治疗在 EDSS 评分及年复发率上均无统计学意义,且达 80% 患者出现副作用,相比利妥昔单抗、硫唑嘌呤等效果差^[35]。综上所述,环磷酰胺是

NMOSD 缓解期修饰治疗的有效药物,但是鉴于环磷酰胺疗法和其他更安全的治疗方案比较可能存在潜在的严重的副作用,故在选择患者治疗时需更严格及谨慎,建议在其他治疗效果不佳或合并结缔组织病患者中选择治疗对象,如有条件可同时应用美司钠注射,以预防出血性膀胱炎。

1.5 米托蒽醌

米托蒽醌是一种蒽醌类具有抗肿瘤作用的免疫抑制剂^[36],因其具有强大的免疫抑制作用而广泛用于治疗包括多发性硬化在内的多种自身免疫性性疾病^[37],有回顾性研究报道,对 20 例高度复发的 NMOSD 患者使用米托蒽醌治疗(最大累积剂量 120 mg/m²),平均随访了 41 个月,结果中位 ARR 降低 75%,有 50% 的患者无复发,所有患者残疾改善或稳定,且没有患者出现严重不良反应^[38],提示米托蒽醌治疗对高度复发的 NMO 患者有显著降低复发率。另有多项研究均显示米托蒽醌治疗对高度复发的 NMO 患者可显著降低复发率,并能改善或稳定残疾^[39-41]。其主要副作用为消化道反应,有报道米托蒽醌治疗的最终总量如超过 140 mg/m² 时,出现不可逆充血性心脏病的危险性增加^[42]。

1.6 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤为抗叶酸类抗肿瘤药,主要通过抑制二氢叶酸还原酶的抑制,干扰 DNA 的合成而发挥其免疫抑制作用。有回顾性研究对 2 个专科中心接受甲氨蝶呤治疗 NMO-IgG 阳性的 NMOSD 患者进行分析,随访中位数为 21.5 个月,平均 ARR 显著下降,有 43% 患者无复发,EDSS 稳定或有改善,且耐受性良好^[43]。Ramanathan 等对 9 例 NMOSD 患者急性期治疗后在缓解期使用甲氨蝶呤治疗,其结果亦显示对预防复发的效果显著,并指出甲氨蝶呤在 NMOSD 的缓解期预防复发治疗上是安全和可能有效的药物,其效果及安全性与其他免疫抑制剂联合激素治疗相当^[44]。而在 Bichuetti 等^[8]的对比研究中硫唑嘌呤的效果较甲氨蝶呤更为有效。目前甲氨蝶呤使用一般在硫唑嘌呤效果不佳或不能耐受的情况下使用,一般配合叶酸联用^[45]。副作用包括胃肠道反应、骨骼抑制及肝肾功能损害等。

1.7 环孢素 A

环孢素 A(CsA)是一种特异的免疫抑制剂,主要为阻断 T 细胞的增殖和功能,并具有神经保护作用。有研究报道,22 例患者中均为 NMO-IgG 阳性的缓解期 NMOSD 患者,其中使用硫唑嘌呤 9 例,环孢素 A 9 例,其余使用其他免疫抑制剂,结果环孢素 A 与泼尼松联合治疗组经治疗 13~51 个月后平均 ARR 减少 86%,3 例无复发,7 例 EDSS 稳定^[46],表明环孢素 A 可稳定 NMO-IgG 阳性的 NMOSD 患者的病情活动,其效果与硫唑嘌呤相当。目前环孢素 A 仅作为 NMOSD 缓解期修饰治疗的二线用药,一般在硫唑嘌呤、利妥昔单抗等一线药物无效或不能耐受情况下使用,治疗期间尤要注意其肾毒性及诱发血栓形成。

1.8 他克莫司

他克莫司具有抑制 T 淋巴细胞的作用,在自身免疫疾病的治疗中发挥着积极作用,有研究报道,对 1 例合并干燥综合征的高度复发和严重残疾的 NMOSD 患者,在静脉环磷酰胺治疗失败后给予他克莫司治疗后 36 个月以上,患者病

情稳定无复发^[47]。

2 单抗药物

2.1 B 细胞耗竭性药物-利妥昔单抗

体液免疫就是指 B 细胞产生自身抗体来保护机体免遭外来抗原破坏的免疫机制。当体液免疫功能紊乱时,其产生自身抗体破坏自身正常组织,导致自身免疫性疾病的发生和发展。利妥昔单抗是一种 CD20 单克隆抗体,其能与细胞膜的 CD20 抗原特异性结合,并引发 B 细胞溶解的免疫反应,从而选择性地杀伤 B 淋巴细胞,而不误伤其他免疫细胞,达到靶向治疗目的。NMO-IgG 的发现确立 B 细胞在 NMOSD 的发生和发展中的重要地位,也为本病的治疗提供了新的依据,开创了新局面。有回顾性研究报道,100 例 NMOSD 患者接受利妥昔单抗治疗至少 6 个月,平均 67 个月的随访,其中有 41 例 5 年以上的随访和 24 例超过 7 年的随访,96% 的患者 ARR 显著下降和 96% 的患者残疾改善或稳定^[12]。多项研究结论亦均示利妥昔单抗治疗 NMOSD 可以减少复发频率,且可稳定或改善 EDSS 评分,不良事件发生率总体平稳^[13,48-51]。另有两项多中心研究结果显示利妥昔单抗对比硫唑嘌呤、霉酚酸酯及环磷酰胺等治疗 NMOSD 患者在降低 ARR 和改善 EDSS 时均更优秀,同时具有更好的耐受性^[11,35]。目前利妥昔单抗已作为缓解期修饰治疗预防复发的一线药物,但其最佳适应证、给药间隔及疗程还不明确^[18],利妥昔单抗常见的副作用多发生在首次给药后 2 h 以内,减慢滴注或暂时停用可能缓解症状,用药前可服用抗过敏药物预防。目前尚未发现像其他单克隆抗体药物一样导致进行性多灶性白质脑病的致死性后果。一项对 540 000 例患者使用利妥昔单抗治疗疾病的研究发现,患者出现不良反应较轻,均具有良好的耐受性^[52]。FCGR3 基因的多态性与利妥昔单抗治疗反应之间的关系密切,有条件可检测 FCGR3A 基因来选择 NMOSD 个体化利妥昔单抗治疗^[12]。

2.2 白介素 6 受体阻断剂-托珠单抗

白介素 6(IL-6)是一种促炎细胞因子,能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能。其可促进浆母细胞中 AQP4 抗体的合成,NMO 患者脑脊液中 IL-6 的水平显著高于多发性硬化患者,提示 IL-6 在 NMO 的发病机制中起重要作用。Uzawa 等^[53]研究指出 IL-6 是判定 NMO 疾病活动与预后的生物学标记物。可见 IL-6 受体阻断剂治疗 NMOSD 是一种可行性策略。托珠单抗(tocilizumab)作为 IL-6 受体阻断剂已经应用于临床治疗 NMOSD。有研究报道,纳入 7 例 NMO-IgG 阳性的 NMOSD 患者,使用托珠单抗 8 mg/kg 治疗,每月 1 次,在为期 1 年的治疗后 ARR 明显下降,EDSS 评分、神经源性疼痛以及总体疲劳状态评分也改善,并发现托珠单抗对难治性疼痛改善效果显著^[14]。多项研究均显示托珠单抗治疗可明显降低 NMOSD 的 ARR,改善或稳定残疾^[54-56]。在 Ringelstein 等^[56]的研究中所有(8 例)受试对象均为利妥昔单抗治疗无效的 NMO 患者,而改用托珠单抗治疗后 ARR 显著下降,提示对其他传统免疫抑制剂和利妥昔单抗治疗均无效的 NMO 患者白介素 6 受体

阻断剂如托珠单抗可能是一种很有前景的治疗药物。

2.3 补体抑制剂-依库珠单抗

补体与 AQP4-IgG 结合后被激活,此被认为是造成 NMOSD 中枢神经系统炎症性髓鞘脱失的主要机制。依库珠单抗(Eculizumab)是一种针对补体蛋白 C5 的单克隆抗体,其可抑制 C5 转化酶导致 C5 裂解、阻止补体激活。Pittock 等^[15]在美国两个治疗中心进行了一项临床试验研究,14 例 NMOSD 患者均 AQP4-IgG 阳性,在经依库珠单抗治疗后的 12 个月的随访中 12 例患者未复发,2 例可疑发作,ARR 从治疗前的 3 次降到治疗期间发作 0 次,EDSS 评分亦有改善。目前依库珠单抗的研究仍较少,仍需要样本量更大的随机对照试验来验证。

3 其他

3.1 干细胞移植

干细胞移植治疗在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型中显示了一定治疗效果。有研究报道,使用间质干细胞移植治疗 EAE 小鼠模型,结果显示 EAE 小鼠的临床症状明显减轻,病理示炎症病灶及脱髓鞘程度均有减轻^[57]。多项研究示干细胞移植治疗多发性硬化(MS)安全有效^[58-60]。有研究报道,在 2 例病情严重的 NMOSD 患者中给予免疫抑制剂治疗后仍未能阻止病情的反复且残疾累积进展,经给予干细胞移植治疗后患者临床症状得到持续缓解,影像学示病灶改善,且 AQP4 抗体消失^[61]。一项回顾性调查分析 2001~2011 年这 10 年内 16 例 NMO 患者使用自体造血干细胞移植后预后,结果显示对常规治疗高度耐药的 NMO 患者短时间内使用自体造血干细胞移植治疗可控制病情,尽管长期看可能进展或复发^[62]。目前干细胞移植治疗的有效性、安全性及长期疗效等仍需大量临床试验来验证这一充满希望的治疗策略。

3.2 丙种球蛋白

丙种球蛋白(IVIG)具有免疫替代和免疫调节双重作用,大剂量可中和抗体,干扰免疫复合物的生成,保护自身组织细胞受侵袭,有研究报道每月 1 次的丙种球蛋白治疗 NMO 可明显降低其复发率,如果患者对免疫抑制剂不耐受,特别是对免疫抑制剂禁忌的儿童,定期给予 IVIG 输注值得尝试^[63]。

4 正在研究的可能用于 NMOSD 的缓解期修饰治疗药物

补体依赖的星形胶质细胞毒性反应(CDC)及抗体依赖的细胞毒性反应(ADCC)参与了 NMOSD 的致病机制,有研究通过采用细菌来源的内切糖苷酶 S 和链球菌来源的 IgG 降解酶处理 NMO-IgG,将病理性 NMO-IgG 转化为治疗性抗体,通过竞争性抑制来拮抗原致病性抗体,并可使 ADCC、CDC 减轻达 95%以上^[64-65],这一治疗设计给 NMO 的治疗带来了新突破。NMO 病理特点之一为病灶血管周围有嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞浸润。西维来司他为小分子的中性粒细胞蛋白酶抑制剂,有研究表明其在 NMO 大鼠模型中有减轻神经损伤作用^[66]。有研究利用抗组胺药物通过降低

嗜酸性粒细胞水平来治疗 NMO^[67]。Aquaporinab 是一种非致病性单克隆抗体,有研究证明其在动物模型中可选择性阻断致病性的 NMO-IgG 结合到水通道蛋白而发挥治疗作用^[68]。上述的研究性治疗试验均可能转化成为治疗和/或预防 NMOSD 复发的新的治疗策略。

5 结束语与展望

NMOSD 发病机制的多因素参与决定了其治疗的多种途径,近十年来对其发病机制的阐明及新药的开发,特别是 DMT 新型药物的出现,让 NMOSD 的治疗有了明显进步。但目前尚无统一的 NMOSD 的 DMT 的最佳药物和方案,并且目前绝大部分 DMT 治疗证据来源于回顾性及小样本研究。未来的研究方向只能是通过进一步探明 NMOSD 的发病机制,对当前经验性治疗药物进行随机双盲对照试验,以取得循证依据,同时扩大试验性治疗,从而将有可能增加 NMOSD 的治疗策略,降低或阻止复发,甚至对高危患者进行识别及预防。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. *The Lancet Neurology*, 2007, 6(9): 805-815.
- [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.
- [4] Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(7): 383-392.
- [5] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [6] Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution[J]. *J Neurol*, 2009, 256(11): 1891-1898.
- [7] Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2007, 68(8): 603-605.
- [8] Bichuetti DB, Lobato De Oliveira EM, De Souza NA, et al. Neuromyelitis optica treatment analysis of 36 patients[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(9): 1131-1136.
- [9] 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.
- [10] Huh SY, Kim SH, Hyun JW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1372-1378.
- [11] Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3): 324-330.

- [12] 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.
- [13] Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(11): 1443-1448.
- [14] Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica A pilot study[J]. *Neurology*, 2014, 82(15): 1302-1306.
- [15] Pittock SJ, Lennon VA, Mckeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 554-562.
- [16] Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, et al. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(5): 672-676.
- [17] Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFN β -1b May severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum[J]. *Neurology*, 2010, 75(16): 1423-1427.
- [18] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(8): 1019-1032.
- [19] Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 533(1/3): 2-14.
- [20] Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70(1): 59-66.
- [21] Wm C, Fujihara K. Neuromyelitis optica[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12(3): 244-255.
- [22] 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.
- [23] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica[J]. *Curr Treat Opti Neurol*, 2008, 10(1): 55-66.
- [24] 吴莹, 林艾羽, 王华燕, 等. 维持性泼尼松治疗视神经脊髓炎的疗效观察[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(3): 145-149.
- [25] Qiu W, Kermode AG, Li R, et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(7): 1178-1182.
- [26] Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine[J]. *Neurology*, 1998, 51(4): 1219-1220.
- [27] La Mantia L, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. safety profile in multiple sclerosis patients[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28(6): 299-303.
- [28] 魏红, 李成荣, 李智毅, 等. 硫嘌呤甲基转移酶遗传多态性检测在 6-MP 个体化治疗中的意义[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(1): 5-7.
- [29] Stojiljkovic M, Patrinos GP, Pavlovic S. Clinical applicability of sequence variations in genes related to drug metabolism[J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(5): 445-454.
- [30] Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(9): 1128-1133.
- [31] 李柱一, 胡学强, 许贤豪, 等. 中国重症肌无力诊断和治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(11): 934-940.
- [32] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica[J]. *Brain*, 2008, 131(11): 3072-3080.
- [33] Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I, et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Internal Medicine*, 2013, 52(9): 969-972.
- [34] 张遥, 费允云, 牛婧雯, 等. 合并结缔组织病的视神经脊髓炎谱系疾病回顾性研究[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(39): 3056-3061.
- [35] Torres J, Pruitt A, Balcer L, et al. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 351(1/2): 31-35.
- [36] Ehninger G, Schuler U, Proksch B, et al. Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. A review[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1990, 18(5): 365-380.
- [37] Edan G, Morrissey S, Le Page E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 223(1): 35-39.
- [38] Kim SH, Kim W, Park MS, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(4): 473-479.
- [39] Cabre P, Olindo S, Marignier R, et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5): 511-516.
- [40] Kitley JL, Leite MI, Matthews LA, et al. Use of mitoxantrone in neuromyelitis optica[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(8): 1086; author reply 1086-7.
- [41] Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease)[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(7): 957-963.
- [42] Gonsette RE. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis[J]. *Multiple Sclerosis*, 1996, 1(6): 329-332.
- [43] Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 918-921.
- [44] Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 51.
- [45] Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70(1): 59-66.
- [46] Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica[J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 627-634.
- [47] Zheng X, Zhang X, Liu X, et al. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combined with Sj gren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment [J]. *Intern Med*, 2014, 53(20): 2377-2380.
- [48] Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2005, 64(7): 1270-1272.
- [49] Capobianco M, Malucchi S, Di Sapio A, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease)[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28(4): 209-211.

- [50] Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica[J]. MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL, 2011, 17(10): 1225-1230.
- [51] 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.
- [52] Tolerability KE, Rituximab SO. MabThera[J]. Cancer Treat Rev, 2005, 31(6): 456-473.
- [53] Uzawa A, Mori M, Sato Y, et al. CSF interleukin-6 level predicts recovery from neuromyelitis optica relapse[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(3): 339-340.
- [54] Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(3): 394-397.
- [55] Kieseier BC, Storch O, Dehmel T, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(3): 390-393.
- [56] Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(7): 756-763.
- [57] Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy[J]. Blood, 2005, 106(5): 1755-1761.
- [58] Yamout B, Hourani R, Salti H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study[J]. Multiple Sclerosis, 2009, 15(9): S142.
- [59] Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Arch Neurol, 2010, 67(10): 1187-1194.
- [60] Tyndall A. EULAR stromal cell translational group. mesenchymal stem cells for multiple sclerosis: can we find the answer? [J]. Mult Scler, 2010, 16(4): 386.
- [61] Greco R, Bondanza A, Vago L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica[J]. Ann Neurol, 2014, 75(3): 447-453.
- [62] Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: A registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party [J]. Multiple Sclerosis, 2015, 21(2): 189-197.
- [63] Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica[J]. Intern Med, 2007, 46(19): 1671-1672.
- [64] Tradtrantip L, Ratelade J, Zhang H, et al. Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G into therapeutic antibody[J]. Ann Neurol, 2013, 73(1): 77-85.
- [65] Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS. Therapeutic cleavage of Anti-Aquaporin-4 autoantibody in neuromyelitis optica by an IgG-Selective proteinase [J]. Mol Pharmacol, 2013, 83(6): 1268-1275.
- [66] Saadoun S, Waters P, Macdonald C, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain [J]. Ann Neurol, 2012, 71(3): 323-333.
- [67] Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(9): 493-506.
- [68] Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica [J]. Ann Neurol, 2012, 71(3): 314-322.