

视神经脊髓炎谱系疾病的免疫机制及治疗进展

林凤芳¹⁾ 杨昊翔²⁾

1)承德医学院,河北 承德 067000 2)秦皇岛市第一医院,河北 秦皇岛 066000

通信作者:杨昊翔

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病是一种有着高复发、高致残性特点的中枢神经系统自身免疫性疾病。随着对其发病机制的不断研究深入,目前,已有多项实验研究证明了一些新药的疗效,且淋巴血浆置换作为一种将淋巴细胞单采术和血浆置换相结合的新的输血治疗技术,近十多年来被应用于治疗神经系统自身免疫性疾病,并取得一定的疗效。本文对视神经脊髓炎谱系疾病新近的治疗方案做一综述。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病;免疫机制;淋巴血浆置换;重症肌无力;吉兰-巴雷综合征

【中图分类号】 R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0776-05

Immune mechanism and treatment progress of neuromyelitis optica spectrum disorders

LIN Fengfang¹⁾, YANG Haoxiang²⁾

1) Chengde Medical College, Chengde 067000, China; 2) The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: YANG Haoxiang

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorders is an autoimmune disease of the central nervous system with high recurrence and high disabling characteristics. At present, a number of experimental studies have proved the efficacy of new drugs. And lymphatic plasmapheresis, as a new blood transfusion treatment technique that combines lymphocyte apheresis and plasmapheresis, has been used in the treatment of autoimmune diseases of the nervous system in the past more than ten years, and has achieved certain curative effects. This article provides a brief review of recent treatment options for neuromyelitis optica spectrum disorder.

【Key words】 Neuromyelitis optica spectrum disorders; Immune mechanism; Lymphoplasmapheresis; Myasthenia gravis; Guillain-Barre syndrome

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种由特异性抗体介导以星形胶质细胞为主要免疫损伤靶点的脱髓鞘性自身免疫性疾病,好发于青壮年女性,主要表现为特征性的长节段横贯性脊髓炎、严重的视神经炎及顽固性的呃逆呕吐,早期称为德维克病,又称作视神经脊髓炎,曾隶属于多发性硬化的一种亚型,直到2004年特异性致病性抗体水通道蛋白4(aquaporin 4 Antibody, AQP4-IgG)的发现才将其独立出来。而随

着AQP4-IgG的发现及对此类疾病发病机制的研究不断深入,2015年美国神经病学学会提出NMOSD这一概念并更新了诊断标准^[1]。NMOSD有高复发率、高致死率、高致残率的特点,流行病学研究显示,NMOSD的发病率为(0.3~4.4)/10万人,且在高加索人中NMOSD仅占脱髓鞘疾病的1%~2%,但在亚洲人所占的比例为20%~48%^[2]。如果不治疗,可能会有约50%的患者发展为残疾人,多为无法独立行走必须使用轮椅者或不能视物成为盲人,而约33%

DOI:10.12083/SYSJ.220157

本文引用信息:林凤芳,杨昊翔. 视神经脊髓炎谱系疾病的免疫机制及治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(6):776-780. DOI: 10.12083/SYSJ.220157

Reference information: LIN Fengfang, YANG Haoxiang. Immune mechanism and treatment progress of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 776-780. DOI:10.12083/SYSJ.220157

的患者在发病后 5 a 内死亡^[3],是中国青壮年残疾的主要原因之一。最近,随着对 NMOSD 免疫机制的研究不断深入,已有多项随机双盲多中心研究发现并证实,针对特定免疫靶点的药物有显著疗效。近十几年来,淋巴血浆置换(lymphoplasmapheresis, LPE)作为一项新的治疗技术被应用于治疗神经系统自身免疫性疾病,如重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS),取得显著疗效,尤其是重症难治性患者,目前尚未见将此项技术应用于治疗 NMOSD 的报道。

1 NMOSD 的免疫学机制

NMOSD 患者主要血清学致病性抗体是 AQP4-IgG。AQP4 是一种水通道蛋白,主要分布于大脑、脊髓和视神经,尤其集中在与脑脊液接触的脑膜和室管膜表面,同时也存在于肾集合管、胃壁细胞、气道、分泌腺和骨骼肌等^[4]。但 NMOSD 患者受累部位主要是视神经和脊髓,ROSITO 等^[5]研究表明中枢神经系统(central nervous system, CNS)与骨骼肌中 AQP4 分子结构不同,SAADOUN 等^[6]研究表明大脑缺乏局部补体抑制剂,使得分布于肾、胃的外周器官相对不受抗体介导的免疫损害,可能有助于解释 AQP4 的表达对于 NMOSD 患者的敏感性差异。

AQP4-IgG 是由未知因素诱发 B 细胞分化成浆母细胞后产生的。目前研究表明,血清中 AQP4-IgG 穿透血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)后结合星形胶质细胞足突上的 AQP4 激活补体,同时激活自然杀伤细胞等与 AQP4-IgG 的 Fc 区域结合,介导抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependant cell cytotoxicity, ADCC)导致星形胶质细胞脱颗粒,从而触发星形胶质细胞损伤^[7]。AQP4 与 AQP4-IgG 结合引起补体依赖性细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)和 ADCC 的能力是通过 IgG FC 区域结合补体蛋白 C1q 和效应细胞受体 FcR 表现的^[8]。AQP4-IgG 有多种亚型,其中 IgG1 是 AQP4-IgG 的主要亚型,激活补体作用较强,并结合参与 ADCC 的所有类别的 FC 受体^[9]。此外,补体的激活、损伤的星形胶质细胞可分泌 IL-6 等细胞因子进一步破坏 BBB,导致中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润,此时少突胶质细胞受到攻击,终致髓鞘、轴索损伤、神经元坏死^[10]。免疫病理研究表明, NMOSD 患者星形细胞蛋白、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和水通道蛋白-4 的免疫活性明显丧失,尤其在血管周围区域有活性补体和免疫球蛋白的沉积^[11]。总的

来说, AQP4-IgG 具有激活补体、加速 BBB 和星形细胞膜破坏的能力。还有研究发现, NMOSD 的发病机制涉及谷氨酸的兴奋性毒性, AQP4-IgG 诱导星形胶质细胞谷氨酸转运体下调,损伤细胞外谷氨酸摄取能力,导致少突胶质细胞损伤和髓鞘丢失^[8]。

研究表明, AQP4-IgG 主要由 CD19CD27CD38 高表型的 B 淋巴细胞亚群产生,在 NMOSD 中 B 淋巴细胞发挥着各种作用,包括抗原提呈、细胞因子及免疫球蛋白等的产生^[12]。QUAN 等^[13]研究也发现, NMOSD 患者脑脊液中 B 细胞激活因子水平显著升高,表明鞘内 B 细胞的募集和活性增强。然而,当 AQP4-IgG 单独存在时并不致病,只有当星形胶质细胞膜上的 M1、M23 两种 AQP4 亚型聚集形成正交排列颗粒时^[14],才能被抗体识别,且血清 AQP4-IgG 检测敏感性高于脑脊液,提示 AQP4-IgG 可能大部分起源于外周淋巴组织。GRABER 等^[15]研究表明,当自身抗原提呈细胞,如血管周围间隙、脉络膜丛或软脑膜中的树突状细胞和巨噬细胞激活,星形胶质细胞可能激活 T 淋巴细胞并向 CNS 迁移。激活的 AQP4 特异性 T 淋巴细胞可进一步破坏 BBB,提示 T 淋巴细胞不同程度地参与 NMOSD 患者的致病。研究表明, NMOSD 患者周围有 AQP4 特异性激活的 T 细胞,且 Th1 和 Th17 亚群比例增加^[16]。而目前越来越多的证据表明, Th17 和 B 细胞之间存在广泛的关联,在 NMOSD 背景下 B 细胞可作为抗原提呈细胞,并且是白介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子的产生来源,这可能会使 T 细胞向 Th17 反应倾斜^[17]。T 淋巴细胞亚群平衡失调是促进 NMOSD 患者发病的不可忽视因素。

当然,在 NMOSD 中除外 AQP4 这一免疫靶点,尚有其他几种免疫致病靶点,如髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、胶质纤维酸性蛋白、S100 蛋白、金属蛋白酶-9^[18]。其中,脑脊液胶质纤维酸性蛋白被认为是诊断 NMOSD 的另一种附加生物标志物,研究表明,其在复发期间更高,并与残疾损害相关,是少突胶质细胞损伤的特异性标志^[19]。而少突胶质细胞糖蛋白抗体是另一种可在 NMOSD 患者血清和脑脊液中检测到的蛋白质,其可能激活特异性 T 细胞进入 CNS 并识别所呈现的抗原,引起与 AQP4-IgG 相关的 NMOSD 不同的表现。NMOSD 免疫机制复杂,涉及多种抗体介导的体液免疫及 B 细胞、T 细胞参与的细胞免疫等。

2 NMOSD 的治疗

2.1 急性期治疗

2.1.1 糖皮质激素:目前循证医学已经证实,大剂量

甲泼尼龙(methylprednisolone, IVMP)静滴是 NMOSD 急性发作的一种首选治疗方案。IVMP 的作用可能是通过抗炎、抑制免疫反应并恢复 BBB 的完整性而达到治疗效果^[20]。STEBEL-KALISH 等^[21]发现,早期使用 IVMP 患者可能获得更好的视力恢复。IVMP 最常见的不良反应是电解质紊乱、血糖、血压和血脂异常,上消化道出血、骨质疏松和股骨头坏死等^[22]。然而, KLEITER 等^[23]研究表明, IVMP 仅对 83.8% 的 NMOSD 患者有效。

2.1.2 血浆置换和免疫吸附:血浆置换(plasma exchange, PE)和免疫吸附(immunoadsorption, IA)通常用于 IVMP 治疗欠佳或中重度的急性期 NMOSD 患者,其作用机制可能是通过去除循环血液中的 AQP4 抗体、细胞因子和补体等改善病情,除上述直接作用外,还可以降低促炎因子水平,改变 T 细胞和 B 细胞的数量,并修饰 Th 细胞表型。SONGTHAMMAWAT 等^[24]回顾性研究表明,PE 联合 IVMP 治疗在脊髓和视神经严重受累患者中比 IVMP 单药治疗更有效,即使 NMOSD 患者的视力在急性发作期间恶化,使用 PE 治疗仍然有机会使患者可以恢复更好的视力。IA 在近十余年发展较快,其利用抗原抗体或某些具有特定理化亲和力的物质作为配体,通过化学键与载体结合形成吸附柱,利用吸附性能与免疫球蛋白 Fc 段或抗原抗体特异性结合或与配体受体特异性相互作用^[25],选择性或特异性地从血液中去掉某些特定的致病物质而达到治疗的目的。IA 能快速有效地去除自身致病抗体,避免非选择性清除所致的有用成分的丢失。目前, KLEITER 等^[26]回顾性研究对比 PE 和 IA 的疗效,显示无显著性差异。关于 IA 治疗 NMOSD 的安全性和有效性尚需前瞻性、多中心和大规模的临床试验提供证据。此外,PE 的另一种治疗方式—淋巴血浆置换(lymphoplasmapheresis, LPE)是一种新兴技术,由于其特异性较 PE 高,有减少置换量及置换次数、降低感染、减轻患者痛苦和经济负担等优点^[27],近十多年来被应用于治疗神经系统自身免疫性疾病。研究表明,LPE 治疗重度 MG、GBS 有显著疗效^[28-29],可通过调节去除外周血单个核细胞,纠正 Th1/Th2 及 Th17/Treg 细胞失衡,去除免疫球蛋白及补体、纤维蛋白原等途径调节免疫而发挥疗效^[30-32]。目前,尚无关于 LPE 治疗 NMOSD 的报道,但基于 NMOSD 的发病机制,如 B 和 T 细胞活化、AQP4-IgG 和多种促炎因子的产生、抗原抗体结合、CDC 和 ADCC 的激活以及 BBB 的破坏等,可以预测 LPE 同样可能会成为难治性 NMOSD 患者的一种治疗方案,尚

需要临床研究进一步验证。

2.1.3 静滴免疫球蛋白:对于 IVMP/PE 治疗反应差或不耐受的患者,也可采用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)静滴,其治疗机制可能是中和血液中的抗体、补体、细胞因子,破坏外来病原菌等发挥免疫增强作用^[33]。虽为一线治疗方案,但其疗效尚不确定。且费用高昂限制了其在临床上的广泛应用,只有少数队列报告评估了 IVIg 对 NMOSD 急性加重的影响。

2.2 序贯(缓解期)治疗

2.2.1 免疫抑制剂:NMOSD 患者不干预治疗复发率较高,因此,缓解期仍需继续服用药物治疗,缓解期药物包括免疫抑制剂及新进的单克隆抗体药物两类,其中吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil, MMF)作用于次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,发挥较强的抑制 T 淋巴细胞增殖的作用^[34]。氨甲蝶呤、硫唑嘌呤均为广谱免疫抑制剂,氨甲蝶呤是二氢叶酸还原酶抑制剂,而硫唑嘌呤是 DNA、RNA 合成抑制剂。研究^[35-36]表明,免疫抑制剂可不同程度减少 NMOSD 患者复发并减缓神经功能障碍进展,其中 MMF 效果可能相对较好,不良反应更少^[37]。此外,尚还有环磷酰胺—一种烷化剂,他克莫司—一种新型强力可以抑制 IL-2 释放的 T 细胞抑制剂,也称作 FK506,是一种链霉菌属发酵产物^[38]。米托蒽醌作用靶点为拓扑异构酶 II,可以减少 B 细胞、T 细胞数量。当 NMOSD 患者治疗效果不佳时,这些药物可作为替代治疗方案。

2.2.2 单克隆抗体药物:近几年,随着对免疫靶点研究的深入,单克隆抗体药物陆续进入眼帘,并经随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验表明,此类药物对缓解 NMOSD 的疾病进展有显著作用。萨特利珠单抗是一种人源化 IgG2 亚型重组抗 IL-6R 单克隆抗体。一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的第 3 期试验研究^[39]表明,其可通过阻断 IL-6R 的信号传导抑制淋巴细胞炎症过程,可有效延缓 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的疾病复发。利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种可耗竭 B 细胞的 CD20 单克隆抗体,研究^[40]表明,RTX 可以在很大程度上减少浆细胞及抗体的产生,同时降低了 ADCC 作用,显著减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能障碍进展。托珠单抗以 IL-6R 为靶点,通过抑制 IL-6 炎性因子发挥作用^[41]。伊纳利珠单抗是被美国 FDA 授予突破性疗法称号,但目前国内尚未上市的新型人源化 CD19 单克隆抗体药物,其可以耗竭 B 细胞以及表达 CD19 的浆细胞发挥抑制抗体补体的作用,对 AQP4-IgG 阳性患者效

果较好。伊纳利珠单抗可显著减少 NMOSD 患者复发并明显减缓神经功能缺损进展。依库珠单抗同样是在国内未上市的一种人源化单克隆抗体,是 2019 年国外特别批准的第一个用于治疗 AQP4-IgG 阳性药物,其可通过防止补体蛋白 C5 分裂成 C5a、C5b 片段,从而参与补体级联反应、阻断炎症、防止膜攻击复合体形成发挥作用^[42-50]。依库珠单抗同样可显著降低抗体阳性患者的复发。目前随着对 NMOSD 发病机制的不断深入,国内已研发出多种有效缓解神经功能进展的免疫药物,且 LPE 有望成为急性期危重 NMOSD 患者的有效治疗方案。

3 总结与展望

NMOSD 免疫机制较为复杂,是一种主要由 B 淋巴细胞亚群产生致病性抗体 AQP4-IgG,同时细胞免疫参与的青壮年高致残性疾病^[51-56]。目前,LPE 因其可减少置换量、延长治疗间隔时间、降低感染免疫反应等优点而有望代替 PE 成为急性期中重度或 IVMP 治疗效果欠佳的 NMOSD 患者的有效治疗手段,而对于缓解期患者,已有多项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验证实了单克隆抗体药物的有效性,有望成为易复发患者长期治疗的希望。

4 参考文献

- [1] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85 (2) : 177-189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [2] LEVIN M H, BENNETT J L, VERKMAN A S. Optic neuritis in neuromyelitis optica [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 36: 159-171. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.03.001.
- [3] HUDA S, WHITTAM D, BHOJAK M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(2) : 169-176. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
- [4] PAPAPOULOS M C, VERKMAN A S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (6) : 535-544. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.
- [5] ROSITO S, NICCHIA G P, PALAZZO C, et al. Supramolecular aggregation of aquaporin-4 is different in muscle and brain: correlation with tissue susceptibility in neuromyelitis optica [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2) : 1236-1246. DOI: 10.1111/jcmm.13401.
- [6] SAADOUN S, PAPAPOULOS MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2015, 21 (13) : 1644-1654. DOI: 10.1177/1352458515571446.
- [7] RATELADE J, VERKMAN A S. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44 (9) : 1519-1530. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.06.013.
- [8] PEREIRA W L, REICHE E M, KALLAUR A P, et al. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 355(1/2) : 7-17. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.034.
- [9] VINCENT T, SAIKALI P, CAYROL R, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (8) : 5730-5737. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5730.
- [10] WU Y, ZHONG L, GENG J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 27: 412-418. DOI: 10.1016/j.msard.2018.12.002.
- [11] WRIGHT S K, WASSMER E, VINCENT A. Pathogenic antibodies to AQP4: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863 (12) : 183772. DOI: 10.1016/j.bbmem.2021.183772.
- [12] ETEMADIFAR M, SALARI M, MIRMOSAYYEB O, et al. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: Review of evidence [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22: 18. DOI: 10.4103/1735-1995.200275.
- [13] QUAN C, YU H, QIAO J, et al. Impaired regulatory function and enhanced intrathecal activation of B cells in neuromyelitis optica: distinct from multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2013, 19(3) : 289-298. DOI: 10.1177/1352458512454771.
- [14] 李娇, 商秀丽. 水通道蛋白 4 抗体的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21 (13) : 1499-1504. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.13.350.
- [15] GRABER D J, LEVY M, KERR D, et al. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4 [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 22. DOI: 10.1186/1742-2094-5-22.
- [16] 杨彬彬, 吴茜, 孙林, 等. NMOSD 患者外周血滤泡辅助性 T 细胞及其亚群的表达研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(6) : 385-389. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.06.002.
- [17] JAIN R W, YONG V W. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 1-12. DOI: 10.1038/s41577-021-00652-6.
- [18] BRUSCOLINI A, SACCHETTI M, LA CAVA M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17 (3) : 195-200. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.001.
- [19] LI W, LIU J, TAN W, et al. The role and mechanisms of Microglia in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(14) : 3059-3065. DOI: 10.7150/ijms.61153.
- [20] MA X, KERMODE A G, HU X, et al. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 348: 577387. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387.
- [21] STIEBEL-KALISH H, HELLMANN MA, MIMOUNI M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(4) : e572. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000572.
- [22] YU H H, QIN C, ZHANG S Q, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 350: 577449. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577449.
- [23] 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.
- [24] SONGTHAMMAWAT T, SRISUPA-OLAN T, SIRITHO S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 38: 101506. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101506.
- [25] OJI S, NPMURA K. Immunoabsorption in neurological disorders

- [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(5):671-676. DOI: 10.1016/j.transci.2017.08.013.
- [26] KLEITER I, GAHLEN A, BORISOW N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(6):e504. DOI: 10.1212/NXI.000000000000504.
- [27] 李碧娟, 童环祥, 王智纯. 淋巴血浆置换术治疗难治性自身免疫性疾病(附 7 例报告)[J]. *中国医师杂志*, 2001, 3(8):605-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2001.08.021.
- [28] 李碧娟, 杨晓苏, 陈冰, 等. 淋巴血浆置换抢救重症肌无力危象的应用研究[J]. *中国输血杂志*, 2006, 19(6):469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1004-549X.2006.06.012.
- [29] 彭晶晶, 杨晓苏, 李碧娟, 等. 淋巴血浆置换治疗 Guillain-Barre 综合征的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(1):30-32. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2008.01.011.
- [30] 段维维. 淋巴血浆置换治疗重症肌无力的疗效观察及其对 AChR 特异性 B 细胞的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2012. DOI: 10.7666/d.y2196127.
- [31] 李肇坤, 苏静, 石睿, 等. 吉兰-巴雷综合征患者血浆置换治疗前后外周血淋巴细胞亚群的变化[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(8):1033-1036, 1042. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.08.006.
- [32] LUO M C, WANG W F, YIN W F, et al. Clinical efficacy and mechanism of lymphoplasma exchange in the treatment of Guillain-Barre syndrome[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(10):106-115. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.10.17.
- [33] LUNEMANN J D, NIMMERJAHN F, DALAKAS M C. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(2):80-89. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.253.
- [34] SONGWISIT S, KOSIYAKUL P, JITPRAIKULSAN J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):16727. DOI: 10.1038/s41598-020-73882-8.
- [35] JIAO Y, CUI L, ZHANG W, et al. Dose effects of mycophenolate mofetil in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series study[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1):47. DOI: 10.1186/s12883-018-1056-x.
- [36] RAMANATHAN R S, MALHOTRA K, SCOTT T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:51. DOI: 10.1186/1471-2377-14-51.
- [37] 李明月, 王建平, 周晨光, 等. 硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯治疗晚发型视神经脊髓炎谱系疾病对比研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(21):1869-1879. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.22.001.
- [38] CHEN B, WU Q, KE G, et al. Efficacy and safety of tacrolimus treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):831. DOI: 10.1038/s41598-017-00860-y.
- [39] TRABOULSEE A, GREENBERG B M, BENNETT J L, 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] LEVY M, FUJIHARA K, PALACE J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1):60-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6.
- [43] WALLACH A I, TREMBLAY M, KISTER I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1):35-49. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.003.
- [44] CREE B A C, BENNETT J L, KIM H J, 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.
- [45] CARNERO CONTENTTI E, CORREALE J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
- [46] LOTAN I, MCGOWAN R, LEVY M. Anti-IL-6 Therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review of Safety and Efficacy [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021;19(2):220-232. doi: 10.2174/1570159X18666200429010825.
- [47] GAO Y, ZHANG B, YANG J. Satralizumab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders [J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(9):1167-1171. doi: 10.1177/1060028020976669.
- [48] ILLÉS Z. Treatment and new evidences in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Ideggyogy Sz*, 2021, 74(9/10):309-321. Hungarian. doi: 10.18071/isz.74.0309.
- [49] DUCHOW A, BELLMANN-STROBL J. Satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2021, 11(1):49-59. doi: 10.2217/nmt-2020-0046.
- [50] 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*, 2021, 9(1):e1100. doi: 10.1212/NXI.0000000000001100.
- [51] 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.
- [52] UZUNKÖPRÜ C, TÛTÜNCÜ M, GÜNDÜZ T, et al. The efficacy of rituximab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A real-world study from Turkey [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(7):e14158. doi: 10.1111/ijcp.14158.
- [53] DU C, ZENG P, HAN J R, et al. Early Initiation of Tocilizumab Treatment Against Moderate-to-Severe Myelitis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder [J]. *Front Immunol*, 2021 Oct 21; 12:660230. doi: 10.3389/fimmu.2021.660230.
- [54] BISWAS A, MUKHERJEE A. Therapy of NMO spectrum disorders [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18(Suppl 1):S16-23. doi: 10.4103/0972-2327.164818.
- [55] LUCIANI L, NINOVE L, ZANDOTTI C, et al. Fatal underhand chronic enterovirus infection associated with anti-CD20 monotherapy for central nervous system demyelinating disease [J]. *Mult Scler*, 2021, 27(2):320-323. doi: 10.1177/1352458520923978.
- [56] LEVY M, HAYCOX A R, 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.