

丁香园社区,《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊疗指南(2021版)》首发及修订



羽徽争驰

发布于 2022-01-15 · IP广东

这个帖子发布于 2 年零 186 天前, 其中的信息可能已发生改变或有所发展。

摘要:视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders,NMOSD)是一种主要累及青壮年人群,高复发、高致残性中枢神经系统炎性脱髓鞘,主要与水通道蛋白4(aquaporin-4,AQP4)抗体相关,需要早诊断及长期预防复发治疗。随着我国《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》(2016版OSD)的正确诊疗率显著提高。2020年发布了基于住院登记信息的流行病学数据;同时国际上完成了多项针对AQP4-IgG阳性NMOSD的RCT研究,均取得了一些新型作用靶点的单克隆抗体药物在中国食品药品监督管理局递交了申请,已经或即将获批上市;NMOSD治疗迎来了高效、高循证医学证据治疗的时代。病学及新药物循证数据的更新以及MOG-IgG相关疾病(MOG-IgG associated disorders)的定义分类,完善疾病管理,中国免疫学会神经免疫分会组织国内专家对NMOSD指南进行了改版更新。

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders,NMOSD)是一组自身免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性脱髓鞘疾病。NMOSD的发病机制主要与水通道蛋白4(aquaporin-4,AQP4)抗体相关,是不同于多发性硬化(multiple sclerosis,MS)的独立疾病实体,好发于青壮年,女性居多,临床上多以严重的视神经炎(optic neuritis,ON)和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis,LETM)为特征,复发率及致残率高。

早在19世纪,由Devic描述了一组视神经和脊髓相继严重受累的病例,最终命名德维克病(Devic disease),又名视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)。I类属于MS的特殊亚型。2004年Lennon等研究并证实AQP4-IgG高度聚集于脊髓灰质、中脑导水管脑室周围的星形胶质细胞足突中,直接参与了NMOSD的发病。Wingerchuk将AQP4-IgG纳入NMO诊断标准。对AQP4-IgG的深入研究发现,某些局限形式的脱髓鞘疾病,如单发或复发性ON(ON/r-ON)单发或复发性LETM、伴有风湿免疫疾病或相关自身免疫抗体阳性的ON或LETM等,与NMO具有相同或类似的发病机制。Wingerchuk等2007年把上述临床表型命名为NM。2017年国际NMO诊断小组(International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis,IPND)将经典的NMO及局限形式的NMOSD整合为广义概念的NMOSD,并作为分层,制定了诊断标准。中国免疫学会神经免疫分会2016年颁布了《中国NMOSD诊断与治疗指南》,使NMOSD的正确诊疗率显著提高。

NMOSD中约70%-80%患者AQP4-IgG表达阳性。在AQP4-IgG阴性NMOSD患者中发现,约20%-25%患者的血清中存在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein,MOG)抗体,其临床表现与NMOSD存在着一定的异质性。目前,更多的学者认为MOG-IgG是一种特异性致病抗体,并将其相关疾病命名为相关疾病(MOG-IgG associated disorders,MOGAD),独立于MS和NMOSD。2020年中国神经免疫专家制定了《MOGAD诊断和治疗中国专家共识》。

2020年发布了基于住院登记信息的流行病学数据;同时国际上完成了多项针对AQP4-IgG阳性NMOSD的RCT研究,均取得了显著疗效;一些新型作用靶点的药物在中国食品药品监督管理局递交了申请,已经或即将获批上市;NMOSD治疗迎来了高效、高循证医学证据治疗的时代。基于对流行病学及新药物循证数据及MOGAD的定义分类,完善疾病管理,中国免疫学会神经免疫分会组织国内专家对NMOSD指南进行了改版更新。

1、流行病学特征

NMOSD的病因不明,吸烟、低维生素D水平、EB病毒感染等环境因素与遗传易感的共同作用导致了疾病的发生。流行病学数据显示,依据2015年诊断标准,在全球各地区约为(0.5-10)/(10万人·年),在非高加索人群中更为易感。2020年中国发布了基于住院登记系统的数据,NMOSD发病率约为0.278/(10万人·5)/(10万人·年),成人0.347/(10万人·年)。NMOSD见于各年龄阶段,以青壮年居多,平均发病年龄约40岁;AQP4-IgG阳性患者,女男患病比例高达(4.7-11):1。NMO为高致残性疾病,90%以上为多时相病程,其中40%-60%在1年内复发,约90%在3年内复发。自然病程患者中,约50%在5-10年内遗留有严重的视觉功能障碍。

2、临床症候与影像特征

NMOSD有6组核心临床症候:ON、急性脊髓炎、极后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征和大脑综合征;同时具有与之相对应的影像学特征性表现,见表1、图1-3。

表1 NMOSD的临床与MRI影像特征^[4]

疾病	临床表现	MRI影像特征
ON	急性起病,迅速达峰。多为双眼同时或相继发病,伴有眼痛,视功能受损,程度多严重;视野缺损,视力明显下降,严重者仅留光感甚至失明	眼眶MRI:病变节段多大于1/2视神经长度,视交叉易受累。急性期视神经增粗、强化,可合并视神经周围组织强化。缓解期视神经萎缩、变细,形成双轨征(图1)。也可以为阴性
急性脊髓炎	急性起病,多出现明显感觉、运动及排便障碍。多有根性疼痛,颈髓后索受累可出现Lhermitte征。严重者可表现为截瘫或四肢瘫,甚至呼吸肌麻痹。恢复期遗留较长时间痛性或非痛性痉挛、僵硬、尿便障碍等	脊髓病变长度多超过3个椎体节段,甚至可累及全脊髓。轴位多为横贯性,累及脊髓中央灰质和部分白质,呈圆形或H型,脊髓后索易受累。少数病变可小于2个椎体节段。急性期病变肿胀明显,可呈亮斑样、斑片样或线样强化,脊髓亦可强化。缓解期长节段病变可转变为间断、不连续信号(图2),部分可有萎缩或空洞形成
极后区综合征	不能用其他原因解释的顽固性呃逆、恶心、呕吐,亦可无临床症状	延髓背侧为主,轴位主要累及最后区域,矢状位呈片状或线状长T2信号,可与颈髓病变相连(图3A~3D)

3.4其他自身免疫抗体 约近50% AQP4-IgG阳性NMOSD患者合并其他自身免疫抗体阳性，常见有血清抗核抗体(ANAs)抗SSA抗体、抗SSB抗体、甲状腺过氧化物酶(TPO)阳性等。

死等合并症因素的共同影响。

3.6其他 NMOSD也可以表现为一些理化指标的异常:如高三酰甘油血症、肌酸激酶异常等。

4、视功能检查

4.1视敏度 视力多明显下降,严重患者残留视力小于0.1,甚至全盲。

4.2视野 可单眼或双眼受累,表现为各种形式的视野缺损。

4.3眼底 慢性病变多有视神经萎缩,表现为视乳头苍白。

4.4视觉诱发电位(visual evoked potential,VEP) 多有明显异常,P100波幅降低及潜伏期延长,严重者诱发不出波形。

4.5光学相干断层扫描(optic coherence tomography,OCT) 多见较明显的视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)厚度变薄。

5、NMOSD的诊断

NMOSD的诊断原则:以“病史+核心临床症候+影像特征+生物标记物”为基本依据,以 AQP4-IgG作为分层,并参考其他亚临床及免疫学证据做出诊断,此外疾病可能。NMOSD诊断标准(IPND,2015)见表2。

表 2 NMOSD 诊断标准 (IPND,2015)

AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 诊断标准
(1)至少 1 项核心临床特征
(2)用可靠的方法检测 AQP4-IgG 阳性(推荐 CBA 法)
(3)排除其他诊断
AQP4-IgG 阴性或 AQP4-IgG 未知状态的 NMOSD 诊断标准
(1)在 1 次或多次临床发作中,至少 2 项核心临床特征并满足下列全部条件:①至少 1 项临床核心特征为 ON、急性 LETM 或延髓最后区综合征;②空间多发 T2 个或以上不同的临床核心特征;③满足 MRI 附加条件
(2)用可靠的方法检测 AQP4-IgG 阴性或未检测
(3)排除其他诊断
核心临床特征
(1)ON
(2)急性脊髓炎
(3)极后区综合征,无其他原因能解释的发作性呃逆、恶心、呕吐
(4)其他脑干综合征
(5)症状性发作性睡病、间脑综合征,脑 MRI 有 NMOSD 特征性间脑病变
(6)大脑综合征伴有 NMOSD 特征性大脑病变
AQP4-IgG 阴性或未知状态下的 NMOSD MRI 附加条件
(1)急性 ON;需脑 MRI 有下列之一表现:①脑 MRI 正常或仅有非特异性白质病变;②视神经长 T2 信号或 T1 增强信号 $\geq$ 1/2 视神经长度,或病变累及视交叉
(2)急性脊髓炎;长脊髓病变 $\geq$ 3 个连续椎体节段,或有脊髓炎病史的患者相应脊髓萎缩 $\geq$ 3 个连续椎体节段
(3)最后区综合征;延髓背侧/最后区病变
(4)急性脑干综合征;脑干室管膜周围病变

注:NMOSD;视神经脊髓炎谱系疾病;AQP4;水通道蛋白 4;
ON;视神经炎;LETM;纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎

6、鉴别诊断

NMOSD的诊断及鉴别诊断至关重要,需要注意疾病的复杂性以及检测方法的局限性等因素影响。NMOSD患者首次发作或病程在某一阶段 AQP4-IgG检测性。对于早期或临床及影像特征不典型的病例,应该充分完善实验室及其他相关检查,同时与可能疾病相鉴别,并进行动态随访,查找相关支持或排除证据。身抗体阳性患者,如自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis,AE),需结合临床综合评价哪一个可能是责任致病抗体,切忌唯抗体阳性诊断。

病、脑小血管病、脊髓硬脊膜动静脉瘘、脊髓血管畸形、亚急性坏死性脊髓病等;(4)感染性疾病:结核、艾滋病、梅毒、布氏杆菌感染、热带痉挛性截瘫、病毒性疾病:中毒性视神经病、亚急性联合变性、肝性脊髓病、Wernicke脑病、缺血缺氧性脑病等;(6)遗传性疾病:Leber视神经病、遗传性痉挛性截瘫、肾小管不良等;(7)肿瘤及副肿瘤相关疾病:脊髓胶质瘤、室管膜瘤、淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、脊髓副肿瘤综合征等;(8)其他:颅底畸形、脊髓压迫症等。

6.2 NMOSD与MS和MOGAD的鉴别诊断, 具体见表3。

表 3 NMOSD 与 MS 和 MOGAD 的鉴别诊断^[14,67-68]

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

注:NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;MS:多发性硬化;MOGAD:MOG-IgG 相关疾病;CSF:脑脊液;OCB:寡克隆区带;AQP4:水通道蛋白 4;ON:视神经炎;ADEM:急性播散性脑脊髓炎;LETM:纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎

6.3 不支持NMOSD诊断的警示征(Red Flag), 具体见表4。

表 4 不支持 NMOSD 诊断的警示征(IPND, 2015)^[4]

临床或实验室表现

(1) 临床特征和实验室结果

- ① 进展性临床病程(神经系统症状恶化与发作无关,提示 MS 可能)
- ② 不典型发作时间的低限:发作时间<4 h(提示脊髓缺血或梗死)
- ③ 发病后持续恶化超过 4 周(提示结节病或肿瘤可能)
- ④ 部分性横贯性脊髓炎,病变较短(提示 MS 可能)
- ⑤ CSF 特异性 OCB 阳性(Ⅱ型,提示 MS 可能)

(2) 与 NMOSD 表现相似的疾病

- ① 神经结节病:通过临床、影像和实验室检查诊断(肺门纵隔淋巴结肿大、发热、夜间出汗、血清血管紧张素转换酶或白介素-2 受体增高)
- ② 恶性肿瘤:通过临床、影像和实验室检查排除淋巴瘤和副肿瘤综合征
- ③ 慢性感染:通过临床、影像和实验室检查除外艾滋病、梅毒等

影像表现

(1) 脑

- ① 影像特征(MRI T2 加权像)提示 MS 病变:侧脑室表面垂直(Dawson 指征状);颞叶下部病变与侧脑室相连;近皮层病变累及皮质下 U-纤维
- ② 影像特征不支持 NMOSD 和 MS:病变持续性强化(>3 个月)

(2) 脊髓

支持 MS 的 MRI 表现:脊髓矢状位 T2 加权像病变<3 个椎体节段;横轴位像病变主要位于脊髓周边白质(>70%);T2 加权像示脊髓弥散性、不清晰的信号(可见于 MS 陈旧性病变或进展型 MS)

注:NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;MS:多发性硬化;CSF:脑脊液;OCB:寡克隆区带

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

NMOSD治疗药物的选择应在遵循循证证据基础上,结合安全性、有效性以及患者意愿进行。长期免疫抑制治疗有增加机会性感染和肿瘤的风险,推荐定期有效指标监测,有条件的地区单位可开展免疫抑制剂药物基因筛查及血药浓度监测,做到个体化指导。

近年来,一些新兴治疗靶点单克隆抗体药物不断涌现,RCT研究结果显示显著疗效,为NMOSD治疗领域提供了更高的循证依据。国际上已有3种药物被盟正式批准用于治疗 NMOSD,包括补体抑制剂、IL-6受体阻断剂以及B淋巴细胞耗竭剂。2021年4月30日中国国家药品监督管理局正式批准萨特利珠单抗周岁以上AQP4-IgG阳性的NMOSD患者,成为中国大陆首个获批NMOSD治疗适应证的药物。

7.1急性期治疗 治疗目标:减轻急性期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症。治疗人群:有客观临床及影像发作证据的急性发作期患者。

7.1.1糖皮质激素(以下简称“激素”):静脉注射甲泼尼龙龙(intravenous methylprednisolone, IVMP)治疗可促进NMOSD急性期患者神经功能恢复(A级推荐)。

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

(2)推荐用法:甲泼尼龙龙lg静脉点滴,1次/d,3-5d;视病情减量至500mg静脉点滴,1次/d,3d;240mg静脉点滴,1次/d,3d;120mg静脉点滴,1次/d,3d;改为泼尼松次/d, 5-7d;50mg口服,1次/d,5-7d;顺序阶梯递减至中等剂量30-40mg/d后,依据序贯免疫治疗药物起效时效快慢,逐步放缓减量速度,例如每2周递减5mg口服,1次/d,长期维持或停用。

(3) 注意事项:在激素冲击后,需衔接序贯治疗药物。静脉激素冲击治疗应注意静滴速度,推荐持续3-4h缓慢静滴。推荐同时应用质子泵抑制剂预防上消化年龄较大患者,应监测凝血功能,预防发生血栓。激素其他常见副作用包括电解质紊乱以及血糖、血压、血脂异常等。注意补钾、补钙、补充维生素D,较元素可加用双磷酸盐类药物。尽可能减少中等剂量以上激素疗程,以预防骨质疏松、股骨头坏死等并发症。

7.1.2 血浆置换(plasmaexchange,PE)及免疫吸附(immunoadsorption,IA):PE的治疗机制是从血液循环中消除病理性AQP4-IgG补体和细胞因子。此外,还可分布的脉冲诱导和随后的免疫调节变化,改变细胞因子平衡和Fc受体活化的修饰。IA作为PE的一种新型替代治疗方法,是将患者的血浆通过特定免疫吸附体和免疫复合物后重新输回体内。IA通过选择生吸附致病性抗体,起到类似PE的作用机制,同时无需血浆补充。推荐有条件的单位可以开展。

对于中重度发作的NMOSD患者,早期PE/ IA或与IVMP联合应用对促进长期临床功能残障恢复有益(A级推荐)。

(1)治疗原则:对高AQP4-IgG抗体滴定度、重症、视功能损害严重、激素冲击疗效不佳或不耐受IVMP患者早期联合或辅助治疗。

(2)推荐用法:PE/IA,单次置换剂量以患者血浆容量的1.0-1.5倍为宜隔日1次,2周内重复5-7次。

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

7.1.3 静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg):对大剂量甲泼尼龙龙冲击疗效不佳的患者,IVIg可能对NMOSD急性期残障功能恢复有效。

(1)治疗原则:对激素冲击疗效不佳、合并感染、低免疫球蛋白血症及妊娠期患者可选择IVIg治疗。

(2)推荐用法:人免疫球蛋白,0.4g/(kg·d),静脉点滴,连续5d为1个疗程。

(3)注意事项:应避免IVIg后马上进行PE治疗。在治疗过程中注意心脏负荷、高血液黏稠度及过敏等。

7.2 序贯治疗(预防复发治疗) 治疗目标:预防复发,减少疾病反复发作导致的神经功能障碍累积。

治疗人群:适用于AQP4-IgG阳性以及 AQP4-IgG未知或阴性、复发病程的NMOSD患者。确诊后尽早启动治疗,并坚持长程治疗。

治疗药物:分为单克隆抗体药物及免疫抑制剂两大类。按照循证证据级别及国内药物可及性推荐如下:

7.2.1 萨特利珠单抗(satralizumab):该药是一种人源化IgG2亚型重组抗IL-6R单克隆抗体,可通过阻断IL-6R的信号传导达到抑制淋巴细胞炎症过程的作用。抗单药或联合传统免疫抑制剂可显著延缓AQP4-IgG阳性NMOSD患者的疾病复发时间(A级推荐)。

(1)治疗人群:12周岁以上儿童及成人AQP4 IgG阳性的NMOSD患者。

(2)推荐用法:萨特利珠单抗120mg皮下注射,首次先给予负荷剂量:第0、2、4周皮下注射;以后每4周重复皮下注射。

(3)注意事项:萨特利珠单抗耐受性良好,常见不良反应有鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染、中性粒细胞轻度下降等。推荐在第一次用药前进行乙型肝炎病毒筛查。在开始治疗的1年内,每4周定期监测肝功能及中性粒细胞。

7.2.2 利妥昔单抗(rituximab, RTX):RTX是一种人鼠嵌合性CD20单克隆抗体,通过B细胞耗竭最大程度减少浆细胞继而减少抗体产生,从而减少抗体依赖的



(1)推荐用法:初始方案:按体表面积 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,每周1次,连续5个月;1000mg静脉滴注,每个月1次,共12个月。维持方案:每次 $500\sim 600\text{mg}$ 静脉滴注,1次/周,连用4周,6-12个月后重复应用。大部分患者治疗后可持续B淋巴细胞耗竭约6-8个月。推荐监测B淋巴细胞亚群,若CD19或CD20阳性细胞比例 $>0.05\%$,则建议重复进行RTX注射治疗。

(2)注意事项:RTX表现出可接受的耐受性,不良事件主要为输液相关的不良反应;RTX开始静脉点滴速度要慢,输注前可应用对乙酰氨基酚、泼尼松龙以减少不良反应多见中性粒细胞减低,少部分患者出现低免疫球蛋白血症;对卧床患者,有继发严重感染可能,如卡氏肺孢子虫性肺炎。

7.2.3 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF):MMF为T细胞免疫抑制剂,能特异性抑制淋巴细胞嘌呤从头合成途径中次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMP)而具有强大的抑制淋巴细胞增殖的作用。MMF能减少NMOSD的复发和减缓神经功能障碍进展(B级推荐)。

(1)推荐用法:1.0-2.0g/d,口服。

(2)注意事项:MMF依从性较好,副作用主要为胃肠道症状和继发感染机会。可监测MMF血药波谷及波峰浓度。

7.2.4 硫唑嘌呤(azathioprineAZA):AZA为广谱免疫抑制剂,能抑制DNA、RNA及蛋白质的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,阻止抗原敏感淋巴细胞转化为免疫作用。AZA能减少NMOSD的复发和减缓神经功能障碍进展(B级推荐)。

(1)推荐用法:按体重2-3mg/(kg·d)通常在AZA达到优效以后(4-5个月)将泼尼松渐减量至小剂量长期维持。

(2)注意事项:AZA的不良反应发生概率较高。常见不良反应有:白细胞降低、肝功能损害、恶心呕吐等胃肠道副反应,可增加肿瘤风险。首次应用前可测定转移酶(TMT)活性或相关药物基因检测;推荐定期监测血常规和肝功能及AZA血药浓度。

7.2.5 氨甲蝶呤(methotrexate):该药为广谱免疫抑制剂,是一种二氢叶酸还原酶抑制剂。小样本临床研究表明,氨甲蝶呤单用或与泼尼松合用能减少NMOSD障碍进展(B级推荐)。

7.2.6 托珠单抗(tocilizumab):该药是针对IL-6R为靶点的单克隆抗体,通过抑制IL-6从而在阻断T细胞活化、浆细胞免疫球蛋白分泌、巨噬细胞活性等过程中与AZA比较,托珠单抗可显著降低AQP4-IgG阳性患者的疾病复发(B级推荐)。

(1)推荐用法:8mg/kg,静脉输注,每4周重复1次。

(2)注意事项:托珠单抗可导致淋巴细胞减少、贫血和转氨酶升高。推荐在第一次用药前进行HBV和结核病筛查。在开始治疗的1年内,每4周定期监测肝细胞。

7.2.7 他克莫司(tacrolimus):他克莫司又名FK506,是从链霉菌属中分离出的发酵产物,隶属于大环内酯类,是一种强力的新型免疫抑制剂,主要通过抑制的释放,全面抑制T淋巴细胞发挥作用。小样本临床试验表明他克莫司对减少NMOSD复发和减缓神经功能障碍进展有一定疗效(C级推荐)。

(1)推荐用法:2-3mg/d,分2次空腹口服。

(2)注意事项:他克莫司可导致血糖升高、血镁降低、震颤、肝肾功损害以及罕见的骨髓抑制。推荐在第一次用药前进行HBV和结核病筛查。有条件时可监测血药浓度,谷浓度在4-10 ng/mL。

7.2.8 环磷酰胺:该药为烷化剂,可用于其他治疗无效时的替代治疗,为二线药物。小样本临床试验表明环磷酰胺对减少NMOSD复发和减缓神经功能障碍进展(C级推荐)。

(1)推荐用法:600mg静脉滴注,1次/2周,连续5个月;600mg静脉滴注,每个月1次,共12个月。年总负荷剂量不超过10-15g。

(2)注意事项:主要副作用有恶心、呕吐、感染、脱发、性腺抑制、月经不调、停经和出血性膀胱炎。预防出血性膀胱炎可同时应用美司钠(uromitexan)注吐可适当应用止吐药对抗。白细胞减少时应及时减量或停用。

7.2.9 米托蒽醌:通过抑制拓扑异构酶II,导致B细胞和T细胞计数减少。该药为二线药物对于其他药物治疗效果不佳者可作为替代治疗。米托蒽醌能减少NMOSD复发和减缓神经功能障碍进展(C级推荐)。

(1)推荐方法:按体表面积(10-12)mg/m²静脉滴注,每个月1次,共3个月,后每3个月1次再用3次,总量不超过100mg/m²。

(2)注意事项:主要副作用为心脏毒性和治疗相关的白血病。应用米托蒽醌治疗致使发生心脏收缩功能障碍、心功能衰竭和急性白血病的风险分别为12%、8%。使用时应注意监测其心脏毒性,每次注射前应检测左室射血分数(LVEF),若LVEF <50 或较前明显下降,应停用米托蒽醌。此外,因米托蒽醌的心脏毒性,每个疗程结束后,也应定期监测LVEF。

7.2.10 伊纳利珠单抗(inebilizumab, MEDI-551):该药是一种人源化的IgG亚型CD19单克隆抗体,可导致B细胞及表达CD19的浆细胞耗竭,从而抑制抗体及胞毒性作用。伊纳利珠单抗可显著降低NMOSD患者的疾病复发和减缓残疾进展(A级推荐)。

(1)推荐人群:AQP4-IgG阳性的NMOSD患者。

(2)推荐用法:初始负荷剂量,第0、2周300 mg,静脉注射。以后每6个月重复静脉注射

注意事项:常见不良事件为尿路感染、关节痛、输液反应、鼻咽炎、头痛和背痛,输液相关反应及感染发生率较低。推荐在第一次用药前进行 HBV和结核期间监测免疫球蛋白水平。美国FDA已经授予MEDI551突破性疗法称号,用于治疗成人AQP4-IgG阳性NMOSD。国内尚未上市。

7.2.11 依库珠单抗(eculizumab)该药是一种重组人源化的IgG2/4单克隆抗体,为终端补体蛋白C5抑制剂,可以防止其裂解成C5a和C5b片段参与的补体级联断炎症和膜攻击复合体形成,减少星形胶质细胞的破坏和神经元的损伤。依库珠单抗单药或联合传统免疫抑制剂可显著降低AQP4-IgG阳性患者的疾病复发率。

(1)推荐人群:AQP4-IgG阳性的NMOSD患者。

(2)推荐用法:推荐方案为第0、2、3、4周900 mg,以后每2周1200mg。采用静脉注射,输注时间控制在25-45min(欧盟)或35min(美国),每次注射后应继续观察。如果在给药期间发生不良事件,医师可自行决定减缓或停止输液,总输液时间不得超过2h。

(3) 注意事项:有增加脑膜炎球菌和包裹性细菌感染风险,推荐首次用药前2周接种脑膜炎球菌疫苗。常见不良反应是上呼吸道感染、头痛、鼻咽炎和肺炎。依库珠单抗是2019年欧盟、美国、加拿大和日本特别批准的第一个用于治疗成人AQP4-IgG阳性NMOSD患者的药物。国内尚未上市。

7.3 应该避免应用的药物 一些治疗MS的药物,如B干扰素、芬戈莫德、那他珠单抗阿伦单抗可能会导致NMOSD的恶化,不推荐应用。

7.4 生育期患者应用免疫抑制剂的相关风险 NMOSD患者妊娠期复发的概率与非妊娠期相似,分娩或流产后的0-6个月复发率显著升高。年龄较小、AQP4高和治疗不足的患者发生妊娠相关疾病的风险较高。对于育龄期患者,激素及人免疫球蛋白是安全的,其他免疫抑制剂及单克隆抗体药物尚缺乏充足临床证据,谨慎使用。

7.5 对症治疗

7.5.1 痛性痉挛:卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林、巴氯芬等药物。

7.5.2 慢性疼痛、感觉异常:阿米替林、普瑞巴林、选择性5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素能与特异性5-羟色胺能抗抑郁药。

7.5.3 顽固性呃逆:巴氯芬。

7.5.4 抑郁焦虑:SSRI/SNRI/NaSSA类药物以及心理治疗。

7.5.5 乏力、疲劳:莫达非尼、金刚烷胺、氨吡啶(钾通道阻滞剂)。

7.5.6 震颤:盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔等药物。

7.5.7 膀胱直肠功能障碍:尿失禁可应用丙咪嗪、奥昔布宁、哌唑嗪、盐酸坦索罗辛等,尿潴留应导尿,便秘可用缓泻药,重者可给予灌肠处理。

7.5.8 性功能障碍:改善性功能药物等。

7.5.9 认知障碍:胆碱酯酶抑制剂等。

7.5.10 肌张力增高:巴氯芬,肉毒毒素A。

7.5.11 其他:对于合并高胆固醇、高三酰甘油血症患者,推荐他汀类药物降脂治疗。

7.6 康复治疗及生活指导 NMOSD的康复治疗同样重要。对伴有肢体、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练,在激素治疗时,避免过度活动,以免加重骨质疏松及股骨头负重。当激素减量到小剂量时,可鼓励活动,进行相应的康复训练。生活中保持心情愉快,戒烟,不饮酒,合理饮食,保持适当户外阳光下活动,补充维生素D等。

8、展望

一个多世纪以来,人们对NMOSD的认识取得了长足的进步,AQP4-IgG的发现以及参与NMOSD发病的机制研究进一步促进了免疫治疗靶点相关药物的研发。治疗药物如选择性补体抑制、IL6-R阻断、B细胞耗竭等单克隆抗体的应用研究提供了更高的循证医学证据。这些新的药物疗法获批无疑将成为NMOSD治疗领域的里程碑。

原文: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:10.006-2963.2021.06.002.