

## 视神经脊髓炎谱系疾病生物靶向治疗研究进展

张梦洁, 秦新月

重庆医科大学附属第一医院 神经内科(重庆 400010)

**【摘要】** 视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)是一种自身免疫性中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,主要侵犯视神经和脊髓,具有高复发、高致残的特点,严重影响了患者的生活质量。在NMOSD的病程管理中,序贯治疗尤为重要。近年来,生物靶向制剂治疗NMOSD较传统免疫抑制剂显示出更好的疗效。本文就目前全球已获批准用于治疗NMOSD的3类生物靶向制剂做一评述,包括补体抑制剂、IL-6受体阻断剂和B淋巴细胞耗竭剂,以期为NMOSD的生物靶向制剂治疗提供借鉴与参考。

**【关键词】** 视神经脊髓炎谱系疾病;生物靶向治疗;免疫治疗;自身免疫性脱髓鞘疾病

**【中图分类号】** R744.52

**文献标志码** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.003

## Research Progress on Biological Targeted Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

ZHANG Mengjie, QIN Xinyue

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**【Abstract】** Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune, inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, primarily affecting the optic nerves and spinal cord. It is characterized by high relapse rates and significant disability, severely impacting patients' quality of life. Sequential therapy plays a crucial role in the management of NMOSD. In recent years, biological therapies have demonstrated superior efficacy compared to traditional immunosuppressants in treating NMOSD. Aiming to provide reference and guidance for the biotargeted treatment of NMOSD, this article reviewed three types of biological agents which have been approved globally for the treatment of NMOSD, including complement inhibitors, IL-6 receptor blockers, and B lymphocyte depleting agents.

**【Key words】** Neuromyelitis optica spectrum disorder; Biological targeted therapy; Immunotherapy; Autoimmune demyelinating disease



**专家简介:** 秦新月, 二级教授, 博士研究生导师, 留美学者, 原重庆医科大学附属第一医院神经内科主任。国家卫生计生委突出贡献中青年专家, 国务院政府特殊津贴获得者, 第三批重庆市学术技术带头人。神经内科国家临床重点专科建设项目负责人, 重庆市神经内科医疗质量控制中心副主任, 重庆市神经内科专科联盟负责人。现任中华医学会神经病学分会委员、中国医师协会神经内科医师分会常务委员、中国医师协会神经内科医师分会脑血管疾病

专委会副主任委员、中国卒中学会转化医学分会副主任委员、中国卒中学会医疗质量管理与促进分会常务委员、中国罕见病联盟神经系统罕见病专委会委员、重庆市医学会心身与行为医学分会主任委员。长期从事脑血管疾病及神经免疫疾病的科学研究工作。主持国家自然科学基金6项, 参与国家重点研发计划数字诊疗装备研发专项1项, 获重庆市科技进步奖二等奖及中华医学科技奖三等奖各1项。发表SCI论文70余篇及其他专业学术论文134篇, 主编及副主编《神经病学(专升本第3-4版)》、《神经系统疾病与精神疾病(5+3医学整合课程)》等教材或专著6本, 参编其他专著7本。

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)常于青壮年时期起病, 临床上多以严重的视神经炎和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎为特征表现<sup>[1]</sup>。国内一项NMOSD多中心流行病学调查数据显示, NMOSD的发病率为0.278/10万, 成人(0.347/10万)的发病率高于儿童(0.075/10万), 发病男女比例约1:4.71, 地理分布与纬度无明显相关性<sup>[2]</sup>。最初认为, NMOSD是多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的一种亚型, 直至2004年有研究<sup>[3]</sup>在NMOSD患者的血清中发现了一种特异性抗体NMO-IgG, 这种抗体能够特异性识别星形胶质细胞上的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4), 揭示了其在NMOSD发病机制中的关键作用, 并将NMOSD确立为与MS不同的独立疾病实体<sup>[4]</sup>。NMOSD包括6种主要症状: 视神经炎、急性脊髓炎、延髓极后区综合征、大脑综合征及急性间脑、脑干综合

**通信作者:** 秦新月, E-mail: qinxinyuecqmu@163.com

**引用本文:** 张梦洁, 秦新月. 视神经脊髓炎谱系疾病生物靶向治疗研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.003.

征,前3种症状是最为常见的临床表现。同时,还可根据AQP4抗体的表达将NMOSD分为AQP4-IgG阳性和AQP4-IgG阴性两种类型<sup>[5]</sup>。NMOSD具有高复发率和高致残率,研究显示,约90%的患者会在3年内复发<sup>[6]</sup>,约62%的患者在疾病的自然进程中出现功能性失明,约50%的患者需要依赖轮椅行动<sup>[7]</sup>,且其残疾程度会随着每次复发而累积<sup>[8]</sup>。因此,预防复发在NMOSD的疾病管理中至关重要。随着对其病理机制的深入了解,生物靶向治疗逐渐成为该领域的研究焦点。这种治疗策略旨在通过精确调控相关的分子和细胞途径,达到控制病情、降低复发率、缓解残疾进展并提升患者生活质量的目的。本文就目前用于治疗NMOSD的主要生物靶向制剂进行评述,以期为NMOSD的生物靶向制剂治疗提供借鉴与参考。

## 1 NMOSD的发病机制

目前普遍认为,NMOSD的发病机制主要由体液免疫介导,同时细胞免疫也参与其中。NMOSD的关键病理特征是产生针对水通道蛋白4的自身抗体(AQP4-IgG),这种抗体在70%~80%的NMOSD患者中可以被检测到<sup>[9]</sup>,并直接引发中枢神经系统(central nervous system, CNS)的炎症损伤。AQP4-IgG通过破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),与星形胶质细胞上的AQP4结合,激活经典补体通路,导致补体依赖的细胞毒性作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC),引起粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的聚集,进而引发星形胶质细胞损伤、髓鞘和轴突损害,最终导致NMOSD的临床表现<sup>[10]</sup>。另一方面,AQP4-IgG与AQP4结合后,可以诱发抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),通过招募并激活免疫系统的细胞,如自然杀伤细胞和巨噬细胞等,释放细胞毒性物质直接杀伤星形胶质细胞,进而引发脱髓鞘和神经炎症<sup>[11]</sup>。有研究表明,在NMOSD的发病机制中,IL-6通过促进AQP4抗体的产生、破坏血脑屏障,以及促进Th17细胞的分化发挥关键作用<sup>[12-13]</sup>。在NMOSD急性阶段,脑脊液中的IL-6及其可溶性受体IL-6R的水平普遍上升。体外实验表明,IL-6能够促进B淋巴细胞的存活并促进AQP4抗体的产生,而通过抗IL-6受体(IL-6R)抗体阻断IL-6R信号传导则能有效地降低B细胞的活跃度并减少AQP4抗体的生成<sup>[14]</sup>。此外,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因的多态性、环境因素如维生素D缺乏、吸烟、营养不良及某些病毒和细菌的感染,也被认为是诱发或加重NMOSD的危险因素<sup>[15-17]</sup>。

## 2 NMOSD生物靶向治疗研究进展

NMOSD患者确诊后约半数未能接受有效的系统

治疗,面临截瘫、四肢瘫痪和失明等严重后果<sup>[18]</sup>。相较于MS,NMOSD因复发导致的高致残性及早期死亡率更高,约1/3的患者在发病后5年内死亡<sup>[19]</sup>。通常用于治疗MS患者的免疫疗法,包括干扰素 $\beta$ 、芬戈莫德和那他珠单抗等药物,对NMOSD患者无效,甚至可能增加年复发率<sup>[20]</sup>。NMOSD的治疗分为急性期治疗和缓解期的序贯治疗,急性期治疗方案主要有大剂量的皮质类固醇治疗、静脉注射免疫球蛋白以及血浆置换疗法<sup>[21]</sup>。然而,传统方法的治疗效果有限,促进了对新型免疫调节疗法的探索。目前,国际上已有4种生物靶向制剂被欧盟批准用于NMOSD的治疗,分别是依库珠单抗(eculizumab)、雷夫利珠单抗(ravulizumab)、萨特利珠单抗(satralizumab)和伊奈利珠单抗(inebilizumab)。其中,依库珠单抗、萨特利珠单抗和伊奈利珠单抗在我国已获批用于NMOSD的治疗。NMOSD的主要发病机制及其生物靶向治疗靶点,包括补体抑制剂、IL-6受体阻断剂和B淋巴细胞耗竭剂,如图1所示。

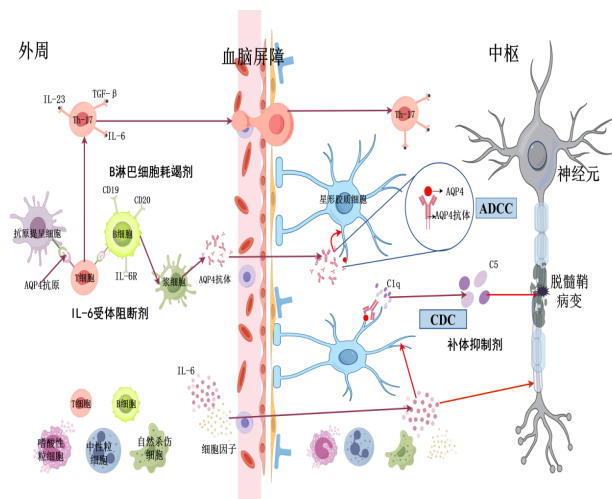


图1 视神经脊髓炎谱系疾病发病机制及其生物靶向治疗靶点图解  
Figure 1 Pathogenesis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Potential Biologic Targets for Therapy

### 2.1 补体抑制剂

补体抑制剂通过阻断补体途径,减少对视神经和脊髓的免疫介导损伤,从而在NMOSD治疗中发挥作用。依库珠单抗是第一个获批用于AQP4-IgG阳性NMOSD治疗的生物靶向制剂。它是一种人源化单克隆抗体,以高亲和力特异性结合补体蛋白C5,抑制其裂解为C5a和C5b,并阻止末端补体复合物C5b-9的产生,从而减少CDC途径在NMOSD中的致病作用<sup>[22-23]</sup>。PREVENT研究<sup>[24]</sup>是一项针对AQP4抗体阳性、疾病高度活跃的NMOSD患者使用依库珠单抗治疗的Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照多中心研究,该研究共纳入143例成年NMOSD患者,按照2:1随机分入依库珠单抗组(治疗起始前4周按每周静脉注射900 mg/次,之后每2周口服1 200 mg)和安慰剂组,整个观察期持续91周。研究结果显示,依库珠单抗组96名患者中有3例出现

复发,而安慰剂组47名患者中有20例复发,依库珠单抗组较安慰剂组相对风险降低了94%,但两组间扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分无明显差异,依库珠单抗的安全性与安慰剂相似,最常见的不良反应是上呼吸道感染、头痛、鼻咽炎和恶心。在开放标签的扩展期研究中,依库珠单抗展示了长期安全性,并能有效降低临床复发风险<sup>[25]</sup>。此外,考虑到依库珠单抗增加了脑膜炎球菌引发感染的风险<sup>[26-27]</sup>,所有患者在首次用药前2周接种了脑膜炎球菌疫苗。

雷夫利珠单抗是一种长效C5补体抑制剂,通过替换依库珠单抗中的4个氨基酸,提高了与C5的解离效率并增强了通过新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)的再循环作用,从而显著延长了药物的半衰期和作用时间<sup>[28-29]</sup>,给药间隔时间从依库珠单抗的每2周一次延长为每8周一次<sup>[30]</sup>。CHAMPION-NMOSD是一项全球多中心的Ⅲ期临床试验<sup>[31]</sup>,旨在评估雷夫利珠单抗在AQP4-IgG阳性NMOSD成人患者中的疗效和安全性。对照组选取PREVENT研究<sup>[24]</sup>中的47名安慰剂对照组,给药方案为第1天接受基于体重的雷夫利珠单抗静脉注射,并在第15天及随后每8周接受维持剂量。研究结果显示,在接受雷夫利珠单抗治疗中位数时间为73周的58例患者中没有出现复发,相比安慰剂组复发风险降低了98.6%。安全性方面,大多数治疗相关的不良事件为轻到中度,没有死亡病例,其安全性与依库珠单抗相似。其中,接受雷夫利珠单抗治疗的两名患者出现了脑膜炎球菌感染,但经治疗后均完全康复,未遗留明显后遗症,其中1名患者继续接受雷夫利珠单抗治疗。基于上述研究结果,雷夫利珠单抗于2023年被欧洲药品管理局批准用于治疗AQP4-IgG阳性的成人患者。

## 2.2 IL-6受体阻断剂

IL-6受体阻断剂通过抑制IL-6与其受体的结合,降低炎症反应和免疫活性,从而在NMOSD治疗中显示出潜在效益,减少复发并改善患者的神经功能。萨特利珠单抗和托珠单抗(tocilizumab)均为针对IL-6受体的靶向治疗药物。一项名为SAkura-Sky的多中心随机对照临床试验<sup>[32]</sup>,研究了在稳定的免疫抑制治疗基础上添加萨特利珠单抗治疗的有效性和安全性。该研究共纳入83名12~74岁的NMOSD患者,按照1:1随机分配到萨特利珠单抗组和安慰剂组,观察期为96周。研究结果显示,接受萨特利珠单抗治疗的41例患者和接受安慰剂的42例患者中分别有8例和18例出现复发,萨特利珠单抗组较安慰剂组首次复发时间的相对风险降低了62%,但在疼痛或疲劳评分上未见显著差异。在另一项名为SAkura-Star的RCT研究<sup>[33]</sup>中,纳入了95名18~74岁的NMOSD患者,按照2:1随机分配

到萨特利珠单抗组和安慰剂组,所有患者均无基础免疫治疗。该研究在到达主要终点时,萨特利珠单抗组63例中有19例复发,安慰剂组32例中有16例复发。96周后,72%接受萨特利珠单抗的患者未出现复发,表现出比安慰剂组更佳的效果,尤其是在AQP4抗体阳性患者中效果更显著。在上述两项研究中萨特利珠单抗表现出良好的安全性,两项研究中均未观察到死亡或过敏反应事件。仅在SAkura-Star试验中,1位患者因肺炎而中断治疗<sup>[32-33]</sup>。

托珠单抗是IL-6受体的第一个人源化单克隆抗体。研究表明,托珠单抗无论是单独用于治疗还是与其他免疫抑制剂联合使用,均能有效降低年复发率,并可改善一些患者的疲劳和神经性疼痛症状<sup>[34-35]</sup>。国内一项多中心Ⅱ期临床试验探讨了托珠单抗治疗NMOSD的有效性和安全性<sup>[36]</sup>,该研究共纳入118名成年NMOSD患者,按照1:1随机分入托珠单抗组(每4周静脉给药,每次8 mg/kg)和硫唑嘌呤组(口服,每次2~3 mg/kg),研究结果显示,托珠单抗组有8例出现复发,硫唑嘌呤组28例复发,托珠单抗组较硫唑嘌呤组复发风险显著降低了76%,尤其对合并其他自身免疫性疾病的NMOSD患者托珠单抗疗效更佳,且托珠单抗治疗组的副作用发生率较低。此外,有研究<sup>[37]</sup>表明,托珠单抗在治疗难治性NMOSD患者中显示出安全性和有效性,4例难治性AQP4-IgG阳性患者和3例难治性AQP4-IgG阴性MOGAD患者接受托珠单抗治疗后均未出现疾病复发,其中有4例未观察到任何不良反应,有2例出现感染。托珠单抗目前尚未获得批准用于治疗NMOSD,未来需要进行更多的临床研究来进一步确认其有效性和安全性。

## 2.3 B淋巴细胞耗竭剂

B淋巴细胞不仅参与AQP4抗体的产生,还通过呈递抗原、分泌细胞因子等多种机制参与免疫应答,是NMOSD病理过程中的关键细胞类型<sup>[38]</sup>。伊奈利珠单抗是一种人源化的IgG亚型CD19单克隆抗体,可特异性结合并消耗CD19阳性的B细胞,包括成熟B细胞和浆细胞前体,通过抑制抗体及补体依赖性细胞毒性作用,进而控制NMOSD复发<sup>[39]</sup>。一项多国多中心Ⅲ期随机对照安慰剂研究(n-momentum)及其开放标签扩展研究(open label extension study, OLE)验证了伊奈利珠单抗在NMOSD治疗中的有效性和安全性<sup>[40-42]</sup>。研究共纳入了230名成年NMOSD患者,其中包括213名血清AQP4-IgG阳性和17名AQP4-IgG阴性的患者,以3:1随机分为伊奈利珠单抗(患者在第1天和第15天静脉注射300 mg,之后每6月给药300 mg/次)和安慰剂治疗组,所有患者在入组前21天内接受传统免疫抑制治疗(2周内每天口服激素20 mg,2周后逐渐减量,直到第21天时停药激素)。该研究在到达主要终点时,伊奈利

珠单抗组 174 例中 21 例复发,安慰剂组 56 例中 22 例复发,伊奈利珠单抗组较安慰剂组复发风险降低了 73%,特别是在 AQP4 抗体阳性患者中效果更显著<sup>[40]</sup>。安全性方面,伊奈利珠单抗的安全性与安慰剂相似,整个研究期间未报告与治疗直接相关的死亡事件,最常见的不良反应是尿路感染、关节痛等。伊奈利珠单抗有效稳定了 EDSS 评分,与安慰剂相比,接受伊奈利珠单抗治疗的患者 EDSS 评分恶化的比例显著降低,且其减缓 EDSS 评分恶化的效果在不同基线 EDSS 评分、疾病持续时间和既往发作次数的患者中均得到验证<sup>[41]</sup>。在开放标签扩展研究中,RENSEL 等<sup>[42]</sup>对接受伊奈利珠单抗治疗的 NMOSD 患者进行了长达 4 年的随访,结果提示接受伊奈利珠单抗治疗的患者其 EDSS 评分稳定且耐受性良好。伊奈利珠单抗治疗可能引起的副作用主要是感染和输液相关反应,这些反应多在首次输液时出现,严重程度通常为轻到中度<sup>[43]</sup>。由于 B 细胞消耗疗法可能增加肿瘤、感染风险,故在使用伊奈利珠单抗治疗期间,除了监测 B 细胞水平外,还需监测血清免疫球蛋白水平。基于上述实验研究,伊奈利珠单抗先后获得美国、欧洲及中国等批准用于 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者的序贯治疗。

利妥昔单抗(rituximab)是一种人鼠嵌合式的抗 CD20 单克隆抗体,其主要通过补体依赖的细胞毒性和抗体依赖的细胞介导的细胞毒性效应,有效减少外周血、淋巴组织以及中枢神经系统中的记忆 B 细胞,进而干扰 B 细胞的抗原呈递功能,降低前炎症 B 细胞因子(如  $\gamma$  干扰素和白介素 1、2)的活性,从而抑制 T 细胞和巨噬细胞的激活<sup>[44]</sup>。TAHARA 等<sup>[45]</sup>开展的一项多中心双盲的 RCT 研究探讨了利妥昔单抗的长期安全性和有效性,研究结果显示,在 B 细胞监测下,利妥昔单抗再次输注间隔延长至 9 个月,有效地降低年复发率至 0.035,而安慰剂组的年复发率为 0.321。同时,多项研究表明与硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯相比,利妥昔单抗在降低年复发率、减轻复发严重程度以及预防新的复发方面更为有效<sup>[46-49]</sup>,即便利妥昔单抗的给药剂量未达最优化,其失败率仍低于硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯<sup>[49]</sup>。利妥昔单抗在 NMOSD 治疗中的使用经验已超过 15 年,然而,关于其安全性的对照数据依然较为有限。总的来说,利妥昔单抗的安全性是尚可接受的,但仍可能受到多种因素的影响,包括患者的年龄、性别、体重、残疾程度、治疗持续时间以及之前接受的免疫抑制治疗等<sup>[50-52]</sup>,因此在建议 NMOSD 患者使用利妥昔单抗治疗时需结合上述因素综合考虑给药,避免发生严重的感染。

奥法妥木单抗(ofatumumab)是第一个全人源化 CD20 单抗,主要通过删除 B 细胞发挥治疗作用,已被获批用于治疗成人复发型多发性硬化<sup>[53]</sup>。虽然奥法妥

木单抗在治疗多发性硬化中的有效性得到一致肯定,但它在 NMOSD 治疗中的有效性尚无 RCT 研究证实,现阶段的证据多基于病例报道和经验性用药。MAILLART 等<sup>[54]</sup>报道了 1 例难治性儿童 NMOSD 患者使用奥法妥木单抗的有效性和安全性案例。该儿童既往使用利妥昔单抗治疗时出现了严重的过敏反应和由感染引起的脓毒血症,在转为使用奥法妥木单抗治疗后的两年期间,未出现复发,并且没有过敏或感染事件发生。ZHANG 等<sup>[55]</sup>报告了 1 例老年起病对利妥昔单抗无反应的难治性 NMOSD 患者,在接受奥法妥木单抗治疗 6 个月期间无复发,且患者恢复独立行走能力。基于以上报道,奥法妥木单抗治疗难治性 NMOSD 可能有更好的有效性及安全性,但未来仍需更大样本量、更深入的研究进一步证实。

针对治疗 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者的国际德尔夫共识指出,依库珠单抗、伊奈利珠单抗、萨特利珠单抗均为 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的首选治疗药物。共识还建议,在对单一药物治疗进行充分的有效性评估后,如果疗效不佳,应考虑转用机制不同的其他两种生物靶向药物进行治疗尝试<sup>[56]</sup>。在 NMOSD 的治疗中,了解各类靶向药物的安全性是至关重要的。药物的安全性评估通常通过系统的临床试验进行,这包括监测和记录治疗期间的所有不良事件(adverse events, AEs)。这些事件按照严重性分类,并进行详细分析,以确定可能的风险因素和预防措施。因此,对于 NMOSD 患者的治疗选择,不仅要考虑药物的疗效,还要充分评估其安全性。长期的安全性监控和药物不良反应报告系统的实时更新,是保障患者安全和优化治疗效果的关键措施。NMOSD 生物靶向治疗药物的作用机制与临床应用,包括各药物的适应证、给药方式、常见副作用及其在中国的获批情况见表 1。

此外,尽管这些生物制剂已在临床中显示出良好的疗效,但这些治疗方案并非适用于所有 NMOSD 患者,个体化治疗的需求仍未得到充分满足。长期使用这些生物靶向药物可能引发副作用,包括感染风险的增加、潜在的免疫系统抑制等问题。目前的生物靶向治疗主要集中在已知的疾病通路,如补体系统、IL-6 通路以及 B 细胞的作用,但 NMOSD 的病理机制复杂,涉及多种免疫细胞和分子,因此发现和验证新的治疗靶点是未来研究的重要方向。例如,研究表明 T 细胞在 NMOSD 中也可能扮演重要角色,但目前针对 T 细胞的治疗策略尚不成熟。在 QIN 等<sup>[57]</sup>开展的一项开放标签、单臂、I 期临床试验中,CAR-T 细胞疗法展现出对 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的治疗潜力。试验共纳入 12 名患者,初步结果显示,在中位 5.5 个月的随访期间,11 名患者未发生复发,所有患者报告了残疾减轻和生活质量的改善。目前,该疗法的扩展试验仍在积极进

表1 NMOSD生物靶向治疗药物的作用机制与临床应用概览

Table 1 Overview of Mechanisms and Clinical Applications of Biologic Targeted Therapies in NMOSD

药物名称	药物类型	作用机制	适应证	给药方式	常见副作用	中国是否获批
依库珠单抗 (eculizumab)	补体抑制剂	C5补体抑制	AQP4-IgG阳性的NMOSD	静脉注射	头痛、恶心、感染风险增加	是
雷夫利珠单抗 (ravulizumab)	补体抑制剂	C5补体抑制,延长补体活性抑制时长	AQP4-IgG阳性的NMOSD	静脉注射	头痛、恶心、感染风险增加	未明确(2023年5月在欧盟获批)
萨特利珠单抗 (satralizumab)	IL-6受体阻断剂	阻断IL-6与其受体的结合	AQP4-IgG阳性的NMOSD	皮下注射	上呼吸道感染、注射部位反应	是
托珠单抗 (tocilizumab)	IL-6受体阻断剂	阻断IL-6受体,减轻IL-6介导的炎症	在NMOSD中尚未明确	静脉注射	上呼吸道感染、注射部位反应	未明确(中国2021版指南为B级推荐)
伊奈利珠单抗 (inebilizumab)	B细胞耗竭剂	针对CD19的B细胞耗竭治疗	AQP4-IgG阳性的NMOSD	静脉注射	输液相关反应、感染风险增加	是
利妥昔单抗 (rituximab)	B细胞耗竭剂	针对CD20的B细胞耗竭治疗	在NMOSD中尚未明确	静脉注射	输液相关反应、感染风险增加	未明确(中国2021版指南为A级推荐)

行中,以进一步验证其安全性和有效性。同时,研究者还在探索小分子药物、单克隆抗体、基因编辑技术(如CRISPR-Cas9)以及干细胞疗法等其他治疗策略。

### 3 小结与启示

在NMOSD的治疗领域,生物靶向治疗研究和应用已取得显著进展。伊奈利珠单抗等新型药物的出现为NMOSD患者提供了更有效的治疗方案。然而,疾病管理仍面临安全性、治疗成本和长期疗效等挑战。总之,未来的研究应致力于探索新的治疗靶点,发展个体化的治疗方案,并优化现有治疗策略,以提高疗效,减少副作用,从而更全面地满足NMOSD患者的治疗需求。同时,深入了解疾病的基础生物学和免疫调节机制,为发现新的治疗靶点和策略提供理论基础。

### 4 参考文献

[1] WINGERCHUK DM, LUCCHINETTI CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(7): 631-639.

[2] TIAN DC, LI ZX, YUAN M, *et al.* Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: a national population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 2: 100021.

[3] 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.

[4] WINGERCHUK DM, LENNON VA, LUCCHINETTI CF, *et al.* The spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 805-815.

[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] WINGERCHUK DM, HOGANCAMP WF, O'BRIEN PC, *et al.* The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999, 53(5): 1107-1114.

[7] WINGERCHUK DM, WEINSHENKER BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival[J]. *Neurology*, 2003, 60(5): 848-853.

[8] AKAISHI T, TAKAHASHI T, MISU T, *et al.* Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13890.

[9] HAMID SHM, WHITTAM D, MUTCH K, *et al.* What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are

MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients[J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2088-2094.

[10] KAWACHI I, LASSMANN H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2): 137-145.

[11] ASAVAPANUMAS N, RATELADE J, VERKMAN AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(4): 539-551.

[12] BARROS PO, CASSANO T, HYGINO J, *et al.* Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3): 480-489.

[13] UCHIDA T, MORI M, UZAWA A, *et al.* Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: their possible role on blood-brain barrier disruption[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(8): 1072-1084.

[14] CHIHARA N, ARANAMI T, SATO W, *et al.* Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(9): 3701-3706.

[15] SELLNER J, HEMMER B, MÜHLAU M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(4): 371-379.

[16] BRILL L, MANDEL M, KARUSSIS D, *et al.* Increased occurrence of anti-AQP4 seropositivity and unique HLA Class II associations with neuromyelitis optica (NMO), among Muslim Arabs in Israel[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 293: 65-70.

[17] NASER MOGHADASI A. Environmental and genetic risk factors in the development of neuromyelitis optica[J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2020, 15(1): 1-9.

[18] XIAO J, GAO L, ZHANG M, *et al.* Clinical features of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor with rapid blindness misdiagnosed as NMOSD and literature review[J]. *SN Compr Clin Med*, 2019, 1(6): 434-441.

[19] PALACE J, LEITE MI, JACOB A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica[J]. *Pract Neurol*, 2012, 12(4): 209-214.

[20] PALACE J, LIN DY, ZENG DL, *et al.* Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Brain*, 2019, 142(5): 1310-1323.

[21] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 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.

[22] SCHATZ-JAKOBSEN JA, ZHANG YC, JOHNSON K, *et al.* Structural basis for eculizumab-mediated inhibition of the complement terminal pathway[J]. *J Immunol*, 2016, 197(1): 337-344.

- [23] PARDO S, GIOVANNONI G, HAWKES C, *et al.* Editorial on: Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 33: A1-A2.
- [24] 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.
- [25] PITTOCK SJ, FUJIHARA K, PALACE J, *et al.* Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(3): 480-486.
- [26] FRAMPTON JE. Eculizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Drugs*, 2020, 80(7): 719-727.
- [27] LEVY M, FUJIHARA K, PALACE J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 60-67.
- [28] LEE JW, KULASEKARARAJ AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(3): 227-237.
- [29] SHERIDAN D, YU ZX, ZHANG YC, *et al.* Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195909.
- [30] LEE JW, SICRE DE FONTBRUNE F, WONG LEE L, *et al.* Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 530-539.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] ZHANG C, ZHANG MN, 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.
- [37] RIGAL J, PUGNET G, CIRON J, *et al.* Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: a case-series[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102483.
- [38] BENNETT JL, O'CONNOR KC, BAR-OR A, *et al.* B lymphocytes in neuromyelitis optica[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(3): e104.
- [39] CHEN D, GALLAGHER S, MONSON NL, *et al.* Inebilizumab, a B cell-depleting anti-CD19 antibody for the treatment of autoimmune neurological diseases: insights from preclinical studies[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(12): 107.
- [40] CREE BAC, 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.
- [41] MARIGNIER R, BENNETT JL, KIM HJ, *et al.* Disability outcomes in the N-Momentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(3): e978.
- [42] RENSEL M, ZABETI A, MEALY MA, *et al.* Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for  $\geq 4$  years in the N-Momentum trial[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(6): 925-932.
- [43] COTZOMI E, STATHOPOULOS P, LEE CS, *et al.* Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 auto-antibody production[J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1598-1615.
- [44] CENCIONI MT, MATTOSIO M, MAGLIOZZI R, *et al.* B cells in multiple sclerosis—from targeted depletion to immune reconstitution therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17: 399-414.
- [45] TAHARA M, OEDA T, OKADA K, *et al.* Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 60: 103730.
- [46] 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.
- [47] JEONG IH, PARK B, KIM SH, *et al.* Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(3): 329-339.
- [48] 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.
- [49] STELLMANN JP, KRUMBHOLZ M, FRIEDE T, *et al.* Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8): 639-647.
- [50] 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.
- [51] KIM SH, PARK NY, KIM KH, *et al.* Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and risk of infection in neuromyelitis optica spectrum disorders: a 14-year real-life experience[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(5): e1179.
- [52] VOLLMER BL, WALLACH AI, CORBOY JR, *et al.* Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(9): 1477-1487.
- [53] HAUSER SL, BAR-OR A, COHEN JA, *et al.* Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 546-557.
- [54] MAILLART E, RENALDO F, PAPEIX C, *et al.* Dramatic efficacy of ofatumumab in refractory pediatric-onset AQP4-IgG neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e683.
- [55] ZHANG WH, JIAO YJ, JIAO JS, *et al.* Successful treatment of rituximab-unresponsive elderly-onset neuromyelitis optica spectrum disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047992.
- [56] PAUL F, MARIGNIER R, PALACE J, *et al.* International Delphi consensus on the management of AQP4-IgG+ NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(4): e200124.
- [57] QIN C, TIAN DS, ZHOU LQ, *et al.* Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 5.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-03-31;修回日期:2024-05-27)