

· 神经眼科诊疗新进展专题 ·

视神经炎及相关神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病的
生物免疫治疗新进展[△]

段颖慧 薛群

(苏州大学附属第一医院神经内科 苏州 215006)

【摘要】 视神经炎 (ON) 泛指累及视神经的炎性病变, 其中特发性视神经炎是主要的疾病类型。近年来, 随着对该类疾病认识的逐渐加深, 新的疾病类型被分列出来, 命名发生了改变, 相应的治疗也发生了改变。特别是生物靶向治疗已在近年正式走上舞台, 部分生物制剂被相关指南推荐为一线治疗。本文就近年来生物制剂在 ON, 特别是特发性脱髓鞘性视神经炎中的规范应用和相关研究进展做总结介绍, 为 ON 规范治疗提供参考。

【关键词】 视神经炎; 神经脱髓鞘疾病; 生物免疫治疗

【中图分类号】 R774.6

【文献标志码】 A

DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2024.05.002

Recent advances in the biological immunotherapy for optic neuritis and related idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the nervous system DUAN Yinghui, XUE Qun. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: XUE Qun, Email: qxue_sz@163.com

【Abstract】 Optic neuritis (ON) is characterized by inflammatory lesions involving the optic nerve, with idiopathic optic neuritis being the main subtype. In recent years, a deeper understanding of idiopathic optic neuritis led to the identification of additional diseases corresponding changes in treatment approaches. Furthermore, biological immunotherapy has entered a new era, with some treatments recommended as first-line options according to relevant guidelines. This article introduces and summarizes the standardized application and progress of biological agents in ON, especially in idiopathic demyelinating optic neuritis, aiming to provide a reference for standardized treatment.

【Key words】 Optic neuritis; Neurodemyelinating diseases; Biological immunotherapy

视神经炎 (optic neuritis, ON) 泛指累及视神经的炎性病变, 常见的症状包括视力下降、视野缺损、对比敏感度下降、色觉缺失、眼部疼痛或转眼痛等。按照受累部位分为: 球后视神经炎、视乳头炎、视神经周围炎和视神经网膜炎 4 种; 按照《视神经炎诊断和治疗专家共识 (2014 年)》病因分类可以分为: 特发性视神经炎 (idiopathic optic neuritis, ION) 包括特发性脱髓鞘性视神经炎 (idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON) 即多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 相关视神经炎 (MS-ON) 和视神经脊髓炎相关性视神经炎 (NMO-ON)[现视神经脊髓炎改称为视神经脊髓炎谱系病 (neuromyelitis optic spectrum disorder, NMOSD)]、感染和感染相关性视神经炎、自身免疫性视神经炎和其他无法归类的视神经炎^[1]。随

着特发性炎性脱髓鞘疾病 (idiopathic inflammatory demyelinating disease, IIDD) 疾病谱的改变, ION 的疾病种类也随之更新, 包括 MS、NMOSD、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病 (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD)、急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 等 IIDD、系统性自身免疫性疾病累及视神经和其他特发性 ON。

神经系统脱髓鞘疾病是指由各种原因引起的一组以脑、视神经、脊髓或周围神经髓鞘损伤或脱失为主要病理特征的疾病谱。导致髓鞘脱失病理损伤的原因可分为继发性及原发性 2 种, 而临床上, 神经系统脱髓鞘疾病通常指代一组原发性与自身免疫紊乱相关的疾病。根据受累神经的不同, 分

[△]基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82371365); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20211075); 苏州大学辰申协同创新中心 (H230028)
通信作者: 薛群 (Email: qxue_sz@163.com)

为中枢神经系统脱髓鞘疾病和周围神经系统脱髓鞘疾病,前者主要包括 NMOSD、MS、Schilder 病 (Schilders disease)、Balo 同心圆硬化、ADEM、急性和亚急性坏死出血性脑脊髓炎和 MOGAD,后者主要包括吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS) 和慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP),其中 GBS 的临床分型米勒-费希尔综合征 (Miller-Fisher syndrome, MFS) 可出现眼肌受累,主要表现为眼肌麻痹、共济失调和腱反射消失^[2]。这些疾病中涉及视觉通路的病种主要有 MS、NMOSD、MOGAD。其中 MOGAD 为近年来确立的一类自身免疫性中枢神经系统脱髓鞘疾病,以血清可检测出抗全长髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 IgG1 为关键诊断标准。该病在儿童发病率较高,性别差异不大,表现为 ON、脊髓炎、脑干脑炎、脑膜脑炎等,对激素敏感,但患者常常有激素依赖,反复发作,多数预后良好,仅部分留有残疾^[3]。

随着对上述疾病病理机制理解的加深,新的干预靶点被一一发掘,并逐渐开发出一系列的生物制剂,其中部分已进入临床并被指南推荐使用,代替传统免疫抑制剂成为了一线治疗药物。生物制剂是指通过生物技术手段制备的药物,常用于治疗肿瘤、自身免疫性疾病等。它们通过干预异常的免疫应答,调节炎症反应,从而达到治疗的效果。在 ON 的治疗中,生物制剂可以通过抑制系统或局部免疫炎症反应,改善血脑屏障通透性等机制改善患者的症状和视力。常用的生物制剂包括抗补体 C5 抗体、抗白细胞介素 (interleukin, IL)-6 受体抗体、B 细胞耗竭剂、新生儿 Fc 受体 (neonatal Fc receptor, FcRn) 拮抗剂等^[4]。本文主要关注生物制剂在 ON 尤其是特发性炎症性脱髓鞘病相关 ON 治疗中的临床应用和研究进展。

ON 的治疗应在明确诊断的基础上,针对病因治疗,最大限度挽救视功能,防止、减轻和延缓病情进展,甚至引起神经系统损伤。如可能与其他疾病相关,应尽快联系相关科室进行系统检查。在慢性复发性 ON 治疗中,除急性期治疗、康复期治疗,还包括序贯治疗。

1 ON 的急性期治疗

1.1 激素

排除感染等其他原因引起的 ON,ION 急性期治疗的首选药物是激素,常常采用静脉滴注或口服,

而不是球后或球周注射。不同 IID 采用的激素治疗方案不尽相同。MS 推荐甲基强的松龙 1 g/d, 3~5 d,如症状迅速缓解可以直接停用,如改善不明显可予 60~80 mg 口服,继以每 1~2 天减 1 片的速度递减,3~4 周后停用;后续衔接免疫修饰治疗 (DMT)^[5]。NMOSD 推荐甲基强的松龙 1 g 静脉点滴,1 次/d, 3~5 d;视病情减量至 500 mg 静脉滴注,1 次/d, 3 d; 240 mg 静脉滴注,1 次/d, 3 d; 120 mg 静脉滴注,1 次/d, 3 d;改为泼尼松 60 mg 口服,1 次/d, 5~7 d; 50 mg 口服,1 次/d, 5~7 d;顺序阶梯递减至中等剂量 30~40 mg/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 5 mg,至 5~10 mg 口服,1 次/d,长期维持或停用^[6]。MOGAD 中 ON 的发生比例较高,尤其在儿童患者中多见,MOGAD 相关 ON (MOGAD-ON) 对激素治疗敏感,且有一定依赖性,减量应慢,并长期低剂量维持,至今尚无美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的序贯治疗生物制剂^[7]。ADEM 相关的 ON 报道比较少,多与其他神经系统症状相伴,大剂量激素治疗多数有效,如能度过危险期,预后相对较好。自身免疫性视神经病包括自身免疫性疾病伴发 ON,或以 ON 为首发症状的自身免疫性疾病。急性期治疗时若遇患者的病情比较轻微,一般使用 15 mg/kg 的激素即可达到治疗效果,但如果患者的病情比较严重,可能需要使用 20 mg/kg 的激素。

1.2 血浆置换

血浆置换可快速降低体内致病抗体滴度,因此被广泛应用于自身免疫性疾病的急性期治疗。血浆置换是 NMOSD 患者急性期的一线治疗方案^[6],但对于 MOGAD 患者,血浆置换仅在经激素和静脉注射丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗失败后可尝试使用^[8]。

1.3 免疫吸附治疗

免疫吸附治疗是通过蛋白 A 吸附柱非特异性吸附体内 IgG,因此也可有效降低体内治病抗体滴度。在 NMOSD、MS 患者的急性期治疗中取得显著效果,被《中国神经免疫病免疫吸附治疗临床应用指南》推荐使用^[9]。

1.4 IVIG

对于 MS 患者急性期的治疗仍缺乏有效证据证明其疗效,被作为 MS 急性期二线治疗方案^[5]。对于 NMOSD 和 MOGAD 患者,IVIG 多用于激素治疗效果欠佳的患者^[6,8]。

1.5 FcRn 拮抗剂

FcRn 为 IgG1 亚型衍生的 Fc 片段,可特异性与 FcRn 结合发挥拮抗功能,主要调节 IgG 在细胞内和跨细胞的转运,通过与 IgG 结合使其免受细胞内溶酶体的降解,以延长 IgG 的半衰期^[10]。而 FcRn 拮抗剂通过特异性阻断 FcRn 与 IgG 结合,阻止 IgG 的再循环,加速其降解。多种以 FcRn 为靶点的生物制剂正在进行临床药物试验,如艾加莫德、Nipocalimab、Rozanolixizumab、Batoclimab 和 Orilanolimab 等^[11]。

本文所述的脱髓鞘疾病,除 MS 外,均由明确 IgG 抗体介导致病。目前,有研究^[12]显示, FcRn 拮抗剂和血浆置换一样可减少 IgG 水平和致病抗体水平改善患者临床症状,同时其也发挥了 IVIG 竞争性结合 FcRn 以加速 IgG 清除的作用,推荐应用于 IgG 抗体介导的自身免疫性神经系统和血液系统疾病中。

目前, FcRn 拮抗剂中仅有艾加莫德已获得 FDA 批准用于乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体阳性的成人全身型重症肌无力患者的治疗。在人体研究中,单次给予艾加莫德可将 IgG 水平降低达 50%,而多次给药可将 IgG 平均进一步降低 75%,在第 1 周即可快速达到有临床意义的改善,可见其起效迅速,被称为装在瓶子里的血浆置换^[13]。

巴托利单抗 (Batoclimab): 一种全人源化抗 FcRn 的特异性单克隆抗体。Batoclimab 在 NMOSD 患者的疗效仍在进一步探究中,二期正在招募中^[11,14]。

虽然尚无临床数据证实 FcRn 拮抗剂在 MOGAD 患者中的疗效,但动物实验^[15]证明, FcRn 拮抗剂的使用可减轻 MOG-IgG 相关实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的视力减退和病程中的神经功能障碍。

2 ION的序贯治疗

在急性期后,作为 ION 中的主要病种 IID 由于常常存在复发风险,需要序贯免疫抑制剂或免疫修饰治疗。以往多采用传统免疫抑制剂,但由于起效较慢,造血功能损害、肝功能损害、脱发、胃肠反应、膀胱出血等不良反应较多,患者耐受性差,并且随着新的生物制剂进入临床,该类药物的地位有被替代的趋势。

目前,在 IID 中 MS 的发病机制依然不十分明确。既往观点^[16]认为, T 细胞在 MS 的致病过程中发挥关键作用,但是随着 CD20 单克隆抗体对 MS 治疗有效性的证实, B 细胞在 MS 疾病发生发展中的作用逐渐被深入研究。有研究^[17]表明, B 细胞通过影响和调节不同自身免疫过程 (如 T 细胞产生和

抗原提呈细胞活性)参与 MS 的发病,同时自身免疫性 B 细胞的募集和激活在 MS 的发生发展中也起到重要作用。在此过程中, T 细胞和 B 细胞相互作用,共同参与 MS 的发病和复发。

本文中除 MS 外,其他神经系统脱髓鞘疾病均主要由体液介导。对于这些疾病, B 细胞在其疾病发生过程中发挥重要作用。活化的 B 细胞在淋巴结和脾脏中分化为抗体分泌细胞,抗体分泌细胞产生的自身抗体通过调节重要途径、启动免疫复合物介导的炎症和消耗特定类型的细胞而导致自身免疫性疾病^[18]。除了分泌抗体, B 细胞还参与抗原呈递、细胞因子产生、调节性 B 细胞功能障碍、T 细胞活化和极化以及其他炎症细胞的调节^[19]。B 细胞可以产生大量影响自身免疫病理的细胞因子,包括 IL-6、TNF、IL-10、IFN- γ 等。抗原抗体结合可激活补体系统,进而触发补体系统级联反应而导致细胞和组织损伤^[20]。

2.1 NMOSD

2.1.1 B 细胞耗竭剂

在 B 细胞耗竭剂使用前应筛查乙肝、结核等慢性感染以及肿瘤等。禁用于乙肝表面抗原 (HBsAg) 和抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 阳性检测结果证实的活动性 HBV 患者,对于 HBsAg 阴性且乙肝核心抗体 (HBcAb) 阳性或 HBsAg 阳性的 HBV 携带者,在治疗前和治疗期间请咨询肝病专家;对于 HBV-DNA 定量小于 10^4 /mL 且肝功能正常的,治疗前 1 周或最迟同时应开始抗 HBV 治疗,并持续至治疗结束后至少 18 个月^[21]。通常该类药物不会增加结核活动的发生风险,但有活动性结核的患者应治疗后或至少同时启动抗结核治疗。

(1) 抗 CD20 单抗。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的 CD20 特异性单克隆抗体,可与前 B 细胞和成熟 B 细胞表面表达的 CD20 特异性结合诱导补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC) 介导的 B 细胞溶解。由日本学者发起的一项多中心随机双盲对照临床试验共纳入 38 例 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者,结果显示,相较于安慰剂 37%(7/19) 的复发率,接受利妥昔单抗的患者在研究期间均未出现复发 (0/19)^[22]。而在一项回顾性研究中比较了 RTX 与 AZA、MMF 的疗效,显示 RTX 与 MMF 降低年复发率 (ARR) 和残疾进展 (EDSS 评分) 的能力优于 AZA, RTX 减少激素使用优于 MMF 和 AZA^[23]。亦有研究^[24]证实,利妥昔单抗可显著降低 AQP4 抗体阳性和阴性 NMOSD 患者的复发率。现

已被我国 NMOSD 指南列为 NMOSD 缓解期的 A 级推荐药物^[6]。国际方案：按体表面积 375 mg/m² 静脉滴注，每周 1 次，连用 4 周；或 1 000mg 静脉滴注，共用 2 次（间隔 2 周）。国内方案：单次 500~600 mg 静脉滴注，或 100 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维持 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 >1% 或 CD27 阳性记忆性 B 淋巴细胞比例 >0.05%，则建议重复进行 RTX 注射治疗。RTX 耐受性较好，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、泼尼松龙以减少副反应；RTX 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，如卡氏肺孢子菌性肺炎。

(2) 抗 CD19 单抗。伊奈丽珠单抗是人源化的 CD19 特异性单克隆 IgG1κ 抗体，可选择性清除 CD19+ B 细胞。一项 III 期临床试验^[24](N-MOMentum) 证实，伊奈丽珠单抗可显著降低疾病复发率，并显著降低患者疾病残疾程度，其于 2020 年在美国经 FDA 批准上市，获批用于 AQP4 抗体阳性的成年 NMOSD 患者。我国 NMOSD 指南将其作为 NMOSD 缓解期的 A 级推荐药物^[6]，并于 2022 年 3 月经我国药监局批准上市。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 300 mg。

2.1.2 B 细胞调节剂

IL-6 受体阻断剂。

1) 托珠单抗：一种重组人源化抗人白介素 6(IL-6) 受体单克隆抗体，目前主要用于类风湿关节炎的缓解期治疗。在 NMOSD 治疗方面，托珠单抗的疗效仍以病例报道为主，缺乏大样本量的临床研究。由施福东教授团队进行的 TANGO 研究，硫唑嘌呤组和托珠单抗组均纳入 59 例 NMOSD 患者，结果显示，托珠单抗对于预防 NMOSD 患者复发方面，效果明显优于硫唑嘌呤 (86% vs 53%)^[25]。此外，该研究团队也发现相较于单纯激素治疗，托珠单抗可有效减少 NMOSD 患者的复发^[26]。一项纳入 159 例 NMOSD 患者的 meta 分析^[27] 显示，托珠单抗在 NMOSD 患者的治疗方面具有良好安全性，并可减少患者年复发率、提高患者神经功能，但托珠单抗对 AQP4 抗体阳性患者的疗效明显优于 AQP4 抗体阴性患者。

2) 萨特利珠单抗：一种人源化的靶向抑制 IL-6

受体的单克隆 IgG2 抗体，并采用抗体再循环技术使其半衰期延长。萨特利珠单抗主要通过与其膜 IL-6 受体和可溶性 IL-6 受体结合，减少 IL-6 通路介导的炎症以及 T 细胞和 B 细胞活化，以阻断 B 细胞分化为浆细胞产生致病抗体^[28]。针对萨特利珠单抗在减少 NMOSD 患者复发方面的两个关键临床试验为 SAKuraStar 和 SAKuraSky 研究。共 111 例患者纳入最终研究，其中 71 例患者接受萨特利珠单抗时间达 3.7 年以上，约 70% 的患者在此期间未出现复发，约 90% 的患者未出现严重复发且未出现疾病恶化^[29]。目前该药物已在多个国家地区（加拿大、美国、日本、韩国和欧洲）获批用于治疗 AQP4-IgG 阳性的成人和 12 周岁以上儿童 NMOSD 患者。在我国，萨特利珠单抗在 2021 年 4 月获批上市，成为首个 NMOSD 治疗适应证的药物。推荐用法：萨特利珠单抗 120 mg 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，并在开始治疗的 1 年内，每 4 周定期监测肝功能及中性粒细胞。

3) 泰他西普：是将 B 淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 受体跨膜蛋白活化物 (TACI) 的胞外特定的可溶性部分，与 IgG1 的可结晶片段 (Fc) 构建成的融合蛋白。由于 TACI 受体对 BLyS 和增殖诱导配体 (APRIL) 具有很高的亲和力，泰他西普可以阻止 BLyS 和 APRIL 与它们的细胞膜受体、B 细胞成熟抗原、B 细胞活化分子受体之间的相互作用，从而达到抑制 BLyS 和 APRIL 的生物学活性的作用。它与常规治疗联合，适用于在常规治疗基础上仍具有高疾病活动的活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮 (SLE) 成年患者。管阳太教授团队报道了泰他西普在 NMOSD 中的临床研究^[30] 结果显示，治疗 48 周后，2 例患者 (25%) 复发，5 例患者 (63%) 无复发。第一次复发时间延长，复发次数减少。1 例患者因中性粒细胞计数低退出研究，未发生严重不良事件。目前 NMOSD 仍在进行 III 期临床招募中 (NCT03330418)。

2.1.3 补体抑制剂

(1) 依库珠单抗。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，可以防止其分裂成 C5a 和 C5b 片段参与的补体级联反应，从而阻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。一项 III 期随机双盲临床对照试验^[31](PREVENT) 证明，在约 4 年的研究期内，96% 接受依库珠单抗治疗的 NMOSD 患者未出现复发，95% 的患者未出现疾病严重程度加重。

依库珠单抗于 2019 年在美国获批用于 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者, 中国指南也予以推荐(A 级推荐)^[6]。目前, 在我国依库珠单抗在神经系统免疫疾病获批适应证仅有乙酰胆碱受体抗体阳性的难治性全身型重症肌无力。推荐用法: 推荐方案为第 0、2、3、4 周 900 mg, 以后每 2 周 1 200 mg。采用静脉注射, 输注时间控制在 25~45 min(欧盟) 或 35 min(美国), 每次注射后应继续监测患者 1 h。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 2 h。依库珠单抗有增加脑膜炎球菌和包裹性细菌感染风险, 因此推荐首次用药前 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、鼻咽炎和恶心。

(2) 雷夫利珠单抗 (Ravulizumab): 是一种人源化特异性结合人补体蛋白 C5 的单克隆抗体, 但其半衰期是依库珠单抗的 4 倍, 因此用药频率较依库珠单抗显著降低。一项 III 期临床试验^[32](CHAMPION-NMOSD) 共纳入 58 例 NMOSD 患者, 患者接受雷夫利珠单抗后的 1 年内均未出现复发, 且不良反应均为轻中度。该药物已于 2022 年 4 月经 FDA 批准用于成人全身型重症肌无力患者, 并于 2024 年 3 月获批用于 AQP4-IgG 阳性的成年 NMOSD 患者, 但该药物在我国仍未上市。

2.2 MOGAD

相较于 NMOSD 患者, MOGAD 患者一般预后良好, 且 40%~50% 患者为单相病程。因此, 缓解期预防性治疗多在出现首次复发后启动^[33]。目前, 对于 MOGAD 患者的缓解期用药推荐仍来自于小样本、回顾性病例报告, 尚缺乏统一的治疗方案。

2.2.1 CD20 单抗

一项纳入 16 例 MOGAD 和 29 例 NMOSD 患者的研究^[34]显示, 在接受利妥昔单抗治疗后, 37.5%(6/16) 的 MOGAD 患者出现复发, 而 NMOSD 患者的复发率仅为 24%(7/24)。此外, 一项纳入 239 例 MOGAD 的 Meta 分析^[35]显示, 相较于其他免疫治疗, 接受利妥昔单抗治疗的 82 例患者的复发率并没有明显下降。因此, 利妥昔单抗对于 MOGAD 患者的治疗效果仍缺乏有效佐证。

2.2.2 IL-6 受体阻断剂

在 2 篇病例系列报告^[36-37]中, 分别纳入 10 例和 3 例 MOGAD 患者, 均显示托珠单抗可降低 MOGAD 患者的复发。目前, 一项探究萨特利珠单抗在 MOGAD 患者中疗效、安全性、药代动力学及药效学的 III 期临床试验正在招募中 (NCT05271409)。

2.3 MS

用于 MS 患者的免疫修饰治疗药物种类众多, 目前经美国 FDA 批准用于 MS 的免疫修饰治疗药物达 20 种, 且目前仍有多种药物在研发及临床试验中^[38]。 β 干扰素和醋酸格拉替雷减少 MS 患者年复发率水平均在 30% 左右, 但随着更高效和高耐受性新药的出现, 上述 2 种药物在临床中的应用逐渐减少。临床上, 常用药物包括鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 受体调节剂 (芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、庞西莫德等)、特立氟胺、富马酸二甲酯以及克拉屈滨等^[5]。但是本文着重总结生物制剂在 MS 免疫修饰治疗的研究新进展 (详见表 1)。

2.3.1 那他珠单抗

那他珠单抗是一种选择性黏附分子抑制剂, 可阻止 $\alpha 4$ 整合, 并促进外周血淋巴细胞迁移到中枢神经系统。一项纳入 942 例 MS 患者的临床研究中, 627 例患者接受了那他珠单抗治疗, 经过 2 年的观察, 相较于安慰剂组, 接受那他珠单抗治疗的 MS 患者的残疾进展率、年复发率和新发灶增强病灶数分别降低了 54%、68% 和 92%^[39]。该药物于 2004 年 11 月在未完成 III 期临床试验的情况下提前上市, 后因严重不良反应 (即进行性多灶性白质脑病) 于 2005—2006 年短暂撤市, 现仅在严密监测的情况下使用。

2.3.2 阿仑单抗

阿仑单抗是一种选择性靶向 CD52 的人源化单克隆抗体, 可选择性与 CD52 抗原结合后诱导淋巴细胞深度耗竭, 而后恢复具有调节表型的 T 细胞和 B 细胞。一项 III 期临床研究^[40]对比了阿仑单抗和干扰素-1 α 在复发缓解型 MS 的有效性, 结果显示阿仑单抗组有 22%(82/376) 患者复发, 而在干扰素-1 α 组中 40%(75/187) 患者复发, 阿仑单抗组的有效率提高了 54.9%。2014 年 11 月, 阿仑单抗已经经过 FDA 批准用于治疗 2 种及以上 MS 药物无效的复发型 MS 患者。

2.3.3 CD20 单抗

(1) 利妥昔单抗。观察性临床研究和临床试验均证实其在 MS 患者治疗中的疗效, 其中, 最重要的临床试验为 2 项 II 期随机对照临床试验, 分别为 OLYMPUS^[41] 和 HERMES^[42]。OLYMPUS 试验主要探究利妥昔单抗在原发进展型 MS 的疗效, 研究共纳入 439 例原发进展型 MS 患者, 其中 292 例患者接受利妥昔单抗治疗, 其余患者接受安慰剂治疗。结果显示, 尽管利妥昔单抗对原发进展型 MS

患者的疾病进展无显著影响,但亚组分析表明,利妥昔单抗可减少年轻患者(≤ 51 岁)钆增强病灶数量,此外,接受RTX治疗的患者T2病灶体积增加较少($P=0.010$)。HERMES试验旨在探究利妥昔单抗在复发进展型MS的疗效,该研究共纳入104例患者,其中69例患者接受利妥昔单抗治疗。结果显示,与安慰剂相比,利妥昔单抗可显著减少新发钆增强病灶数量,此外,利妥昔单抗组患者的复发率较安慰剂在24周(14.5% vs 34.3%)和48周(20.3% vs 40.0%)均显著下降。虽然利妥昔单抗在MS的治疗中取得令人鼓舞的疗效,但是目前利妥昔单抗在MS患者的应用仍为标签外用药,仍首选其他CD20特异性抗体。

(2) 奥瑞利珠单抗。是一种靶向CD20阳性B细胞的人源化的单克隆抗体。在2项独立的III期临床试验中,821例和835例复发型MS患者分别接受了奥瑞利珠单抗和干扰素- 1α ^[43]。2项结果显示,与干扰素- 1α 相比,接受奥瑞利珠单抗的患者年复发率降低46%(0.16 vs 0.29)和47%(0.16 vs 0.29),新发钆增强病灶数量减少63%和61%。该药物于2017年3月在美国获批上市,成为全球首个用于治疗复发型MS和原发进展型MS治疗的CD20单抗。

(3) 奥法妥木单抗。是一种皮下注射的全人源化单克隆CD20特异性IgG1抗体,其清除B细胞的作用机制与利妥昔单抗相仿。在2项双盲III期随机临床试验中,共有946例患者和936例复发型患者分别接受了奥法妥木单抗和特立氟胺^[44]。结果显示,2项试验中奥法妥木单抗组患者的年复发率较特立氟胺组均显著下降,分别下降51%(0.22 vs 0.11)和58%(0.25 vs 0.10)。此外,相较于特立氟胺组,2项试验中接受奥法妥木单抗治疗的患者新发钆增强病灶数量分别减少了97%和98%。2020年8月FDA已批准该药物上市用于复发型成人MS的治疗,2021年12月我国国家药品监督管理局也批准奥法妥木单抗上市用于相同适应证患者。

(4) 乌妥昔单抗。是一种靶向CD20单克隆抗体,但其结合位点与利妥昔单抗和奥法妥木单抗不

同,经糖基化改造,具有更强的抗体依赖的细胞毒作用。该药物在复发型MS患者疗效经2项独立的III期临床药物试验(ULTIMATEI和ULTIMATEII)验证^[45]。2项试验分别纳入549例和545例患者,在ULTIMATEI和ULTIMATEII中接受乌妥昔单抗患者的年复发率分别为特立氟胺组的41%(0.08 vs 0.19)和51%(0.09 vs 0.18)。此外,乌妥昔单抗治疗组新发钆增强病灶数量也显著减少,在ULTIMATEI和ULTIMATEII中分别为特立氟胺组的3%(0.02 vs 0.49)和4%(0.01 vs 0.25)。该药物已于2022年12月经FDA批准用于治疗各种形式的复发型MS,包括成人的临床孤立综合征、复发缓解型MS和继发进行性MS。

3 展望

近几年,神经脱髓鞘疾病的治疗已快速迈入生物制剂时代,针对疾病发病机制不同靶点的分子靶向药物层出不穷。这些药物虽然较传统药物存在较少不良反应,也显现出更好的治疗效果,但该类药物价格高昂,低收入患者和家庭负担该治疗费用尚存在很大压力,仍需进一步优化药物效益。目前,多种新研发的生物靶向药物临床试验正在神经脱髓鞘疾病中开展,部分现有分子靶向药物亦在探究和拓展其在其他疾病的疗效和适应证(表2)。

对于ON的治疗,专家们对生物制剂的应用存在一些争议。一方面,生物制剂可以有效控制炎症反应,改善症状,但长期使用可能会引起免疫抑制和免疫反应性的副作用。另一方面,生物制剂的疗效在不同患者之间存在差异,且治疗效果可能会随时间而变化。

因此,在使用生物制剂治疗ON时,应根据患者的具体情况进行评估和决策。综合考虑患者的病情、病变程度、治疗目标、潜在风险等因素,权衡利弊,制定个体化的治疗方案。

总的来说,生物制剂是一种常用的治疗ON的方法,但在使用时需要慎重考虑,确保在医师的指导下进行,并定期进行疗效评估和安全监测。

表1 常见中枢神经系统IIDD的生物制剂序贯治疗方案(截至2024年6月1日)

疾病名称	作用机制	药物名称	结构特点	药物状态	用法	剂量	不良反应	注意事项
NMOSD	B 细胞耗竭剂	伊奈丽珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内已获批	静脉滴注	初始负荷剂量，第 0、2 周 300 mg，以后每 6 个月重复静脉注射 300 mg	尿路感染、头痛、关节痛、恶心和背痛	监测 B 细胞亚群
		利妥昔单抗	人鼠嵌合	标签外	静脉滴注	国际方案：按体表面积 375 mg/m ² ，每周 1 次，连用 4 周；或 1 000 mg，共用 2 次（间隔 2 周）。国内方案：单次 500~600 mg，或 100 mg，1 次/周，连用 4 周，6~12 个月重复应用	皮疹、瘙痒、低血压和呼吸急促、感染。严重的副作用包括既往乙肝感染者的再激活、进行性多灶性白质脑病、中毒性表皮坏死松解和死亡	监测活动性 HBV 感染的实验室指标、全细胞计数等
	IL-6 受体拮抗剂	萨特利珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内已获批	皮下注射	初始负荷剂量，第 0、2、4 周皮下注射；以后每 4 周重复皮下注射	普通感冒（鼻咽炎）、头痛、上呼吸道感染、胃炎、皮疹、关节疼痛、四肢疼痛、疲劳和恶心	监测肝功能及中性粒细胞
	补体 C5 拮抗剂	托珠单抗	人源化	标签外	静脉滴注	8 mg/kg，每 4 周重复 1 次	淋巴细胞减少、贫血和转氨酶升高	监测肝功能及中性粒细胞
		依库珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内已上市但未获批适应证	静脉滴注	第 0、2、3、4 周 900 mg，以后每 2 周 1 200 mg	普通感冒（上呼吸道感染）、鼻子或喉咙疼痛或肿胀（鼻咽炎）、腹泻、背痛、头晕、疲倦、流涎样症状（包括发烧、头痛、疲倦、咳嗽、喉咙痛和身体疼痛）、关节疼痛、喉咙刺激（咽炎）	首次用药前接种脑膜炎球菌疫苗
		雷夫利珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内未上市	静脉滴注	使用剂量基于患者体重：40~60 kg，负荷剂量为 2 400 mg，维持剂量为 3 000 mg；60~100 kg（含 60 kg），负荷剂量为 2 700 mg，维持剂量为 3 300 mg；100 kg 及以上，负荷剂量为 3 000 mg，维持剂量为 3 600 mg。第 1 天使用负荷剂量，从第 15 天开始，每 8 周接受 1 次维持剂量给药	肺部感染、头痛、背痛、尿路感染和关节疼痛	首次用药前接种脑膜炎球菌疫苗
	FcRn 拮抗剂	艾加莫德	人源化	FDA 已批准 / 国内已上市但未获批适应证	静脉滴注	使用剂量为 10 mg/kg，每周输注 1 次，连续 4 周为 1 个治疗周期，推荐每隔 4~6 周重复 1 个治疗周期用药	呼吸道感染、头痛、尿路感染和感觉异常（麻木、刺痛）	监测丙种球蛋白水平

续表1

疾病名称	作用机制	药物名称	结构特点	药物状态	用法	剂量	不良反应	注意事项
MOGAD	B 细胞耗竭剂	利妥昔单抗	人鼠嵌合	标签外	静脉滴注	国际方案：按体表面积375 mg/m ² ，每周1次，连用4周；或1 000 mg，共用2次(间隔2周)。国内方案：单次500~600 mg，或100 mg，1次/周，连用4周，6~12个月重复应用	皮疹、瘙痒、低血压和呼吸急促、感染。严重的副作用包括既往乙肝感染者再激活、进行性多灶性白质脑病、中毒性表皮坏死松解和死亡	监测活动性HBV感染的实验室指标、全细胞计数等
	淋巴细胞迁移抑制剂	那他珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内未上市	静脉滴注	每 4 周输注 300 mg	尿路感染、鼻咽炎、头痛、头晕、恶心、关节疼痛和疲劳；进行性多灶性白质脑病	密切监测有无多灶性白质脑病发生
MS	CD52 阳性细胞耗竭剂	阿仑单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内未上市	静脉滴注	第一疗程每天12 mg，连续5 d；第二疗程为12个月，每天12 mg，连续3 d	皮疹，头痛，鼻咽炎，恶心，呕吐，尿路感染，乏力，失眠，上呼吸道感染，疱疹病毒感染，荨麻疹，皮肤瘙痒，带状疱疹，真菌感染，腹痛，关节疼痛，头晕，腹泻等	监测血常规和肾功能
	B 细胞耗竭剂	利妥昔单抗	人鼠嵌合	标签外	静脉滴注	国际方案：按体表面积375 mg/m ² ，每周1次，连用4周；或1 000 mg，共用2次(间隔2周)。国内方案：单次500~600 mg，或100 mg，1次/周，连用4周，6~12个月重复应用	皮疹、瘙痒、低血压和呼吸急促、感染。严重的副作用包括既往乙肝感染者再激活、进行性多灶性白质脑病、中毒性表皮坏死松解和死亡	监测B细胞亚群
		奥瑞利珠单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内未上市	静脉滴注	第1天输注300 mg，第2周再次输注300 mg，后每6个月输注600 mg	输液反应(包括皮肤发痒、皮疹、荨麻疹、潮红、喉咙和口腔刺激)、发热、疲劳、恶心、心跳加快、头痛和头晕	监测B细胞亚群
		奥法妥木单抗	人源化	FDA 已批准 / 国内未上市	皮下注射	第0、1和2周皮下注射20 mg，从第4周开始每4周皮下注射20 mg	上呼吸道感染、头痛、输液相关反应、局部注射部位反应和中性粒细胞减少	监测B细胞亚群
		乌妥昔单抗	人鼠嵌合	FDA 已批准 / 国内未上市	静脉滴注	第1天输注150 mg，第15天输注450 mg，后每24周输注450 mg	输液反应，包括发热、发冷、头痛、流感样症状、心率加快、恶心、喉咙刺激、皮肤发红和过敏反应；感染(严重和致命的细菌、真菌和新的或重新激活的病毒感染)以及免疫球蛋白减少	监测B细胞亚群

表2 生物制剂在神经脱髓鞘疾病应用的在研临床试验

疾病名称	药物名称	药物靶点	NCT 编号	临床试验阶段	状态
NMOSD	奥法妥木单抗 (Ofatumumab)	CD20	NCT05504694	PHASE1/2	招募中
	雷夫利珠单抗 (Ravulizumab)	补体 C5	NCT04201262	PHASE3	试验进行中, 但目前不招募
	达雷妥尤单抗 (Daratumumab)	CD38	NCT05403138	PHASE2/3	招募中
	BAT4406F	CD20	NCT06044350	PHASE2	招募中
	MIL62	CD20	NCT05314010	PHASE3	招募中
	贝利尤单抗 (Belimumab)	B 淋巴细胞活化因子 (BAFF)	NCT05154734	PHASE1/2	招募中
	泰它西普 (RC18)	BAFF 和增殖诱导配体 (APRIL)	NCT03330418	PHASE3	招募中
	divozilimab	CD20	NCT05730699	PHASE3	招募中
	BAT4406F	CD20	NCT04146285	PHASE1	招募中
	B001 injection	CD20	NCT05145361	EARLY_PHASE1	招募中
MOGAD	洛利昔珠单抗 (Rozanolixizumab)	FcRn	NCT05063162	PHASE3	招募中
	萨特利珠单抗 (Satralizumab)	IL-6	NCT05271409	PHASE3	招募中
MS	泰它西普 (RC18)	BAFF 和 APRIL	NCT04625153	PHASE2	招募中
	Rituximab/Cladribine	CD20	NCT04121403	PHASE3	招募中
	乌妥昔单抗 (Ublituximab)	CD20	NCT05877963	PHASE3	招募中
	乌妥昔单抗 (Ublituximab)	CD20	NCT04130997	PHASE3	试验进行中, 但目前不招募
	福雷芦单抗 (Foralumab)	CD3	NCT06292923	PHASE2	招募中
	Frexalimab	CD40L	NCT06141486	PHASE3	招募中
	Frexalimab	CD40L	NCT06141473	PHASE3	招募中
	Rituximab/Ocrelizumab	CD20	NCT05758831	PHASE3	招募中
	Rituximab	CD20	NCT05834855	PHASE3	招募中
	Rituximab	CD20	NCT03979456	PHASE3	试验进行中, 但目前不招募
	Rituximab	CD20	NCT05078177	PHASE1	招募中
	Rituximab/Ocrelizumab	CD20	NCT04578639	PHASE3	试验进行中, 但目前不招募
	Rituximab/Ocrelizumab	CD20	NCT04688788	PHASE3	招募中
	RO7121932	CD20	NCT05704361	PHASE1	招募中
	SAR441344 (Frexalimab)	CD40L	NCT04879628	PHASE2	试验进行中, 但目前不招募

注： 信息来自 ClinicalTrials.gov (2024-06-01)

参考文献

[1] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014,50(6): 459-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.06.013. Neuro-ophthalmology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association.Expert consensus on diagnosis and treatment of optic neuritis (2014)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014(6): 459-463.

[2] TEENER J W. Miller fisher’s syndrome[J]. Semin Neurol, 2012, 32(5): 512-516. DOI:10.1055/s-0033-1334470.

[3] CACCIAGUERRA L, FLANAGAN E P. Updates in NMOSD and MOGAD diagnosis and treatment: a tale of two central nervous

system autoimmune inflammatory disorders[J]. Neurol Clin, 2024, 42(1): 77-114. DOI:10.1016/j.ncl.2023.06.009.

[4] BENNETT J L, COSTELLO F, CHEN J J, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(1): 89-100. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00187-9.

[5] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(1): 10-23. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20230918-00173. Chinese Society of Neuroimmunology.Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(1): 10-23.

[6] 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:10.3969/j.issn.1006-2963.2021.06.002.
- Neuroimmunologic division of Chinese Society of Immunology. Chinese guideline for diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders(2021 Edition)[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2021, 28(6): 423-436.
- [7] BAYAS A, BERTHELE A, HEMMER B, et al. Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and MOG-IgG-associated disorders[J]. Neurol Res Pract, 2021, 3(1): 45. DOI:10.1186/s42466-021-00139-8.
 - [8] 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 86-95. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2020.02.002.

Neuroimmunology Branch of Chinese Society for Immunology. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of MOG-IgG associated disorders[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2020, 27(2): 86-95.

 - [9] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国神经免疫病免疫吸附治疗临床应用指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(2): 81-84. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2022.02.001.

Neuroimmunology Committee of Chinese Society for Immunology. Chinese guidelines on the use of immunoadsorption in clinical practice for neuroimmune diseases[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2022, 29(2): 81-84.

 - [10] ZHANG G, LIN J X, GHOURI S, et al. Modulation of IgG-FeRn interactions to overcome antibody-mediated inhibition of nerve regeneration[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(2): 321-324. DOI:10.1007/s00401-017-1730-x.
 - [11] NELKE C, SPATOLA M, SCHROETER C B, et al. Neonatal fc receptor-targeted therapies in neurology[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 729-740. DOI:10.1007/s13311-021-01175-7.
 - [12] YUNCE M, KATYAL N, MONIS G F, et al. Neonatal Fc receptor blockade as emerging therapy in diseases with plasma exchange indications[J]. J Clin Apher, 2023, 38(5): 632-640. DOI:10.1002/jca.22055.
 - [13] HEO Y A. Efgartigimod: first approval[J]. Drugs, 2022, 82(3): 341-348. DOI:10.1007/s40265-022-01678-3.
 - [14] RAJABALLY Y A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: current therapeutic approaches and future outlooks[J]. Immunotargets Ther, 2024, 13: 99-110. DOI:10.2147/ITT.S388151.
 - [15] REMLINGER J, MADARASZ A, GUSE K, et al. Antineonatal fc receptor antibody treatment ameliorates MOG-IgG-associated experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9(2): e1134. DOI:10.1212/NXI.0000000000001134.
 - [16] VAN LANGELAAR J, RIJVERS L, SMOLDERS J, et al. B and T cells driving multiple sclerosis: identity, mechanisms and potential triggers[J]. Front Immunol, 2020, 11: 760. DOI:10.3389/fimmu.2020.00760.
 - [17] ARNETH B M. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 128. DOI:10.1186/s12974-019-1517-1.
 - [18] Ludwig R J, KAREN V, FRANK L, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology[J]. Front Immunol, 2017, 8: 603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603.
 - [19] MENARD L C, MINNS L A, DARCHE S, et al. B cells amplify IFN-gamma production by T cells via a TNF-alpha-mediated mechanism[J]. J Immunol, 2007, 179(7): 4857-4866. DOI:10.4049/jimmunol.179.7.4857.
 - [20] THURMAN J M, YAPA R. Complement therapeutics in autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2019, 10: 672. DOI:10.3389/fimmu.2019.00672.
 - [21] SHIH C A, CHEN W C. Prevention of hepatitis B reactivation in patients requiring chemotherapy and immunosuppressive therapy[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(21): 5769-5781. DOI:10.12998/wjcc.v9.i21.5769.
 - [22] 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.
 - [23] CAO S G, YU H, TIAN J L, et al. Efficacy and safety of modified reduced-dose rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective cohort study[J]. J Neurol Sci, 2021, 429: 117616. DOI:10.1016/j.jns.2021.117616.
 - [24] KÜMPFEL T, GIGLHUBER K, AKTAS O, et al. 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(1): 141-176. DOI:10.1007/s00415-023-11910-z.
 - [25] ZHANG C, ZHANG M N, 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.
 - [26] 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, 12: 660230. DOI:10.3389/fimmu.2021.660230.
 - [27] WANG Y P, ZHAO M C, YAO M Y, et al. Tocilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorders: Updated meta-analysis of efficacy and safety[J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 80: 105062. DOI:10.1016/j.msard.2023.105062.
 - [28] HEO Y A. Satralizumab: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(14): 1477-1482. DOI:10.1007/s40265-020-01380-2.
 - [29] KLEITER I, TRABOULSEE A, PALACE J, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SakuraSky and SakuraStar[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(1): e200071. DOI:10.1212/nxi.0000000000200071.
 - [30] DING J, JIANG X G, CAI Y, et al. Telitacicept following plasma exchange in the treatment of subjects with recurrent neuromyelitis optica spectrum disorders: a single-center, single-arm, open-label study[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(10): 1613-1623. DOI:10.1111/cns.13904.
 - [31] PITTOCK S J, FUJIIHARA 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. DOI:10.1177/13524585211038291.
 - [32] PITTOCK S J, BARNETT M, BENNETT J L, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Ann Neurol, 2023, 93(6): 1053-1068. DOI:10.1002/ana.26626.
 - [33] REDENBAUGH V, FLANAGAN E P. Monoclonal antibody therapies beyond complement for NMOSD and MOGAD[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 808-822. DOI:10.1007/s13311-

- 022-01206-x.
- [34] DUROZARD P, RICO A, BOUTIERE C, et al. Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(2): 256-266. DOI:10.1002/ana.25648.
- [35] BAI P, ZHANG M N, YUAN J, et al. A comparison of the effects of rituximab versus other immunotherapies for MOG-IgG-associated central nervous system demyelination: a meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 53: 103044. DOI:10.1016/j.msard.2021.103044.
- [36] ELSBERND P M, HOFFMAN W R, CARTER J L, et al. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): a case-series and review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 48: 102696. DOI:10.1016/j.msard.2020.102696.
- [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. DOI:10.1016/j.msard.2020.102483.
- [38] AMIN M, HERSH C M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, 13(1): 47-70. DOI:10.2217/nmt-2021-0058.
- [39] POLMAN C H, O'CONNOR P W, HAVRDOVA E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(9): 899-910. DOI:10.1056/nejmoa044397.
- [40] COHEN J A, COLES A J, ARNOLD D L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9856): 1819-1828. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [41] HAWKER K, O'CONNOR P, FREEDMAN M S, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(4): 460-471. DOI:10.1002/ana.21867.
- [42] HAUSER S L, WAUBANT E, ARNOLD D L, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 676-688. DOI:10.1056/NEJMoa0706383.
- [43] Hauser S L, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277
- [44] Hauser S L, Bar-Or A, Cohen J A, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020,383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
- [45] STEINMAN L, FOX E, HARTUNG H P, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(8): 704-714. DOI:10.1056/nejmoa2201904.
- (收稿日期 2024-07-01)
(本文编辑 诸静英)

试题 1. 答案: C。大约 10% 的男性和 0.5%~1.0% 的女性存在先天性色觉缺陷, 为双侧对称性, 一般无进展变化。最常见和表现不明显的色觉缺陷形式为异常三色觉者, 或称为色弱, 在组织学上是与三种视锥细胞感光色素中的任一种 (L、M、S) 的异常有关。异常二色觉者则存在更明显的色觉缺陷, 仅能够用二元色比配光谱中任何有色区域的各种颜色, 提示存在有一种类型的感光细胞功能不全或缺失。全色盲者只有明度感觉而无色觉, 可能只有一种视锥细胞感光色素或视锥细胞完全没有功能。

试题 2. 答案: D。视 - 隔发育不良也称为 de Morsier 综合征, 典型的三联征包括脑部透明隔缺损、视神经发育异常和垂体功能低下, 当临床上出现体型短小、眼球震颤和视盘发育不全时, 应当考虑到 de Morsier 综合征, 神经影像学检查显示其侧脑室中隔缺如, 可能还伴有新生儿低张力状态、癫痫、持续性胆红素血症、生长激素、促肾上腺皮质激素、抗利尿激素等缺乏, 以及智力发育迟缓。

试题 3. 答案: C。视盘水肿最终可能会在黄斑留下以中心凹为核心的放射状渗出物, 称为星芒状黄斑, 是非特异性的眼底表现, 在糖尿病、高血压患者的眼底中可见到, 也提示视

盘本身的炎症如视乳头炎、视神经视网膜炎, 其原因包括各种病毒感染、猫抓病、螺旋体病以及类肉瘤病等, 很少发展为多发性硬化。星芒状黄斑较少见于因颅内压增高引起的视乳头水肿, 罕见于缺血性视神经病。

试题 4. 答案: B。强直性瞳孔即 Adie 瞳孔的症状和体征为: 散大的瞳孔对光刺激几乎无反应, 存在光 - 近反应分离现象。若伴有腱反射减退时, 称为 Holmes-Adie 综合征。Adie 瞳孔也可见于体位性低血压、Riley-Day 综合征、副癌综合征、Fisher 综合征、巨细胞动脉炎的患者。Honer 综合征表现为瞳孔缩小, 对光刺激和近视目标的反应正常, 但有瞳孔的缓慢再扩大。

试题 5. 答案: A。双侧对称的中心盲点性视野缺损而周边视野正常, 是营养不良性、中毒性视神经病变的典型视野改变; 开角型青光眼的视野改变常表现为鼻侧旁中心暗点、弓形暗点、鼻侧阶梯和晚期管状视野; 原发性视网膜色素变性的视野改变常表现为早期中周出现孤立暗区, 进展至环形暗区并向中心及周边发展, 视野进行性、向心性缩小; 侵及视交叉前凹处的垂体腺瘤常导致双侧颞上方视野偏盲, 通常是非对称性的, 会伴有沿垂直子午线的注视区旁的偏盲性暗点。