

# 中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年)

中华医学会眼科学分会神经眼科学组 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心

通信作者:魏世辉,解放军总医院第一医学中心眼科,北京 100853, Email: weishihui706@hotmail.com; 杨克虎,兰州大学循证医学中心 730000, Email: yangkehu-ebm@lzu.edu.cn

**【摘要】** 脱髓鞘性视神经炎(DON)是主要累及视神经的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。准确诊断、降低复发率、改善预后一直是临床诊疗过程中关注的重点。随着有关DON临床诊断标志物、疾病分型及不同亚型治疗研究的深入,越来越多的临床证据不断涌现,迫切需要及时制定DON的诊断和治疗循证指南,指导临床进一步规范开展工作。为此中华医学会眼科学分会神经眼科学组联合兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心,按照循证指南制定的方法和步骤,成立指南指导委员会、指南共识专家组和指南外审专家组以及指南制定工作组,通过调研临床一线神经眼科医师、眼科医师及神经内科医师,收集并整理临床关注问题,全面检索和系统评价国内外相关研究证据,制定新的系统评价,组织召开专家共识会议,深入访谈和剖析患者偏好和价值观,最终形成16条针对DON诊断和治疗的推荐意见,主要涉及分类和诊断、急性期和慢性期治疗、随访管理等方面,并对每条推荐意见进行详细的解释说明,以期临床有效治疗DON和降低复发率发挥指导作用。(中华眼科杂志,2021,57:171-186)

**【关键词】** 视神经炎; 视神经脊髓炎; 诊疗准则(主题); 循证医学

基金项目:国家重点研发计划(2018YFE0113900)

## Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of demyelinating optic neuritis in China (2021)

Neuro-ophthalmology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University/World Health Organization Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation

Corresponding author: Wei Shihui, Department of Ophthalmology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: weishihui706@hotmail.com; Yang Kehu, Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China, Email: yangkehu-ebm@lzu.edu.cn

**【Abstract】** Demyelinating optic neuritis (DON) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, which can lead to visual loss in young adults as a major factor. The key points concerned by neuro-ophthalmologists are to reduce the rate of recurrence and improve the prognosis in the course of diagnosis and treatment of DON. Companied with the deep research of diagnostic markers, different classifications and therapies, and evidence-based medicine, there are more and more clinical evidences for the development and standardization of evidence-based guidelines for diagnosis and treatment. According to the routine procedures, the expert steering

DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20201124-00769

收稿日期 2020-11-24 本文编辑 黄翊彬

引用本文:中华医学会眼科学分会神经眼科学组,兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心.中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年)[J].中华眼科杂志,2021,57(3):171-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20201124-00769.





committee, the guideline development group, the external review expert group and the working group were established. The clinical concerns were collected directly from neuro-ophthalmologists, ophthalmologists of other subspecialties and neurologists. The guideline development group comprehensively searched and systematically evaluated the relevant research evidence at home and abroad, analyzed the preferences and values of patients, and organized the expert consensus meeting. Sixteen recommendations for the diagnosis and treatment of DON were formulated, including classification and diagnosis, therapies in acute and chronic phases, and the follow-up management, which has important guiding significance for the improvement of clinical treatment and reduction of the recurrence rate. (*Chin J Ophthalmol*, 2021, 57:171-186)

**【 Key words 】** Optic neuritis; Neuromyelitis optica; Practice guidelines as topic; Evidence-based medicine

**Fund program:** National Key R & D Projects(2018YFE0113900)

## 一、背景和目的

脱髓鞘性视神经炎(demyelinating optic neuritis, DON)泛指视神经的炎性脱髓鞘病变,可引起急性或亚急性视力下降,是青壮年视力丧失的主要因素之一。DON的全球发病率为1.0/10万~5.36/10万,男女比约为1:3<sup>[1-6]</sup>。我国至今尚无DON的流行病学数据。临床研究结果显示,其亚型具有种族特异性,典型DON包括特发性DON(idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON)和多发性硬化(multiple sclerosis, MS)相关性视神经炎(multiple sclerosis related optic neuritis, MS-ON),在高加索人中高发;视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)相关性视神经炎(neuromyelitis optica spectrum disorder related optic neuritis, NMOSD-ON)在亚洲人群中高发;视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)在欧美人群的中枢神经系统脱髓鞘疾病中仅占1%~2%,而在亚洲人群中的比例可达到24%~48%<sup>[7]</sup>。NMOSD-ON作为我国中青年DON患者中最常见的视神经病变,在14亿人口中的发病率和患病率不容忽视。本病易复发且致盲、致残率高,5年复发率高达80%,近半数患者发生单眼盲<sup>[5]</sup>,给家庭及社会带来巨大负担。

近年来,中枢神经系统脱髓鞘疾病抗体在DON诊断和治疗中的价值越来越受到关注。水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP-4)抗体的发现,将NMO与MS区分开,并扩展了NMOSD的定义。2015年提出的有关NMOSD的最新国际诊断标准<sup>[6]</sup>,将AQP-4抗体阳性的视神经炎纳入NMOSD,其治疗不同于经典MS,早期需要使用免疫抑制剂预防复发。越来越多的研究表明,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体相关疾病(MOG-IgG associated

disorders, MOGAD)及其局限型视神经炎的发病机制不同于MS和NMOSD。MOG抗体相关性视神经炎(MOG antibodies optic neuritis, MOG-ON)在儿童和复发视神经炎患者中多见,部分具有慢性复发性炎性视神经病变(chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, CRION)的特点,糖皮质激素治疗反应较好且糖皮质激素依赖、易复发。随着临床研究深入,焦点问题随即出现,各种亚型之间临床症状重叠、出现抗体阴性的非典型视神经炎概念、缺少规范的分方法等,均给中国神经眼科医师的临床工作带来新的挑战。

中华医学会眼科学分会神经眼科学组2014年制定的《视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年)》<sup>[8]</sup>对提高我国视神经炎的临床诊治水平发挥了重要的指导作用。目前,国内、外尚缺乏针对DON诊疗的指南。随着DON临床诊断标志物、疾病分型及不同亚型治疗研究的深入,越来越多的临床证据不断涌现,迫切需要及时制定DON的诊断和治疗循证指南,指导临床进一步规范开展工作。为此,中华医学会眼科学分会神经眼科学组联合兰州大学循证医学中心/世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指南实施与知识转化合作中心,按照循证指南制定的方法和步骤,开展相关指南的制定工作,以期提高DON的临床诊疗水平。

## 二、方法

本指南的制定方法和步骤主要基于WHO发布的《世界卫生组织指南制定手册》<sup>[9]</sup>,参考美国医学科学院提出的临床实践指南定义<sup>[10]</sup>和中华医学会发布的《制定/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法及程序》<sup>[11]</sup>,遵循指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE) II<sup>[12]</sup>和国际实践指南报告标准<sup>[13]</sup>,并借鉴WHO颁布的《国际疾病分类》(第11次修订版)<sup>[14]</sup>。具体制定方法和步骤见图1。





GRADE 示推荐分级的评估、制定与评价, PICO 示目标人群、干预措施、对照措施和结局指标, AMSTAR 示系统评价方法学质量评价工具, CBM 示中国生物医学文献数据库, CNKI 示中国知网, EMBASE 示医学文摘数据库, NGC 示美国国立临床实践指南文库, NICE 示英国国家卫生与临床优化研究所, GIN 示国际指南协作网, SIGN 示苏格兰校际指南网络, WHO 示世界卫生组织, AAO 示美国眼科学会, ICO 示国际眼科理事会

图1 指南制定的具体方法和步骤

(一) 指南发起、制定和支持单位

本指南由中华医学会眼科学分会神经眼科学组发起和负责制定, 由推荐分级的评估、制定与评价(Grades of Recommendations Assessment, Development And Evaluation, GRADE)中国中心/兰州大学循证医学中心/WHO 指南实施与知识转化合作中心提供方法学支持。本指南已在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.cn>)注册(注册号: IPGRP-2020CN015), 读者可联系注册平台索要指南计划书。

(二) 指南使用者和目标人群

为了规范临床 DON 的诊断和治疗工作, 提高临床医师诊疗 DON 的整体水平, 从而更加有效减

轻患者的病痛, 降低 DON 潜在的致盲及致残风险, 减轻社会及家庭负担, 本指南制定项目组遵循循证指南制定的方法和步骤, 制定《中国脱髓鞘性视神经炎诊断与治疗循证指南》, 以为 DON 的临床诊疗提供有效而具体的指导。本指南适用于全国二级及以上医院的临床眼科医师和患者, 使用人群为临床医师及护理人员, 主要目标人群是临床诊断为 DON 的患者。

(三) 指南制定项目组

指南制定项目组由指南指导委员会、指南共识专家组、指南制定工作组(包括指南学术秘书组和证据评价组)及指南外审专家组构成。指南指导委员会和指南共识专家组共 36 人, 来自 7 个学科或专



业、17个省或直辖市。患者代表列席推荐意见专家共识会议,并和法律顾问参与指南外审工作。

#### (四)临床问题的遴选

在方法学专家指导下,首先经过全面检索和阅读相关文献,初步拟定指南涉及的35个临床问题和17个结局指标;采用文献回顾、问卷调查、组织专家讨论等方法,凝练出28个临床问题,并形成结构化问卷。指南制定工作组以问卷星形式调查解放军总医院第一医学中心神经眼科团队、兰州大学第二医院眼科和甘肃省人民医院眼科的58名临床一线医师。经过投票评分和反馈后,形成16个临床问题和18个结局指标。随后指南制定项目组召开专家共识会议(线上与线下结合),将16个临床问题制作成问卷,并以问卷星形式发送给29名指南共识专家组成员,采用改良德尔菲法进行评分,3轮征求临床一线专家的意见。最终,指南制定工作组确定指南拟关注的16个有关DON诊断和治疗的临床问题(表1);19个结局指标:(1)急性期治疗结局指标,包括最佳矫正视力、视野参数、相干光层析成像术(optical coherence tomography, OCT)检查的视网膜神经纤维层厚度、视觉诱发电位参数、色觉、OCT检查的(黄斑区)神经节细胞-内丛状层厚度、对比敏感度、OCT显示的内核层状况、有效率,其中OCT显示的内核层状况为重要结局指标,其他为关键结局指标。(2)慢性期维持治疗结局指标,包括年复发率、是否最佳矫正视力 $\geq 0.5$ 或 $\leq 0.1$ 、治疗前和治疗后复发次数、严重不良事件数、无复发生

存时间、OCT的视网膜神经纤维层厚度、不良事件数、扩展的残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分、视觉结局量表评分,其中视觉结局量表评分为重要结局,其他为关键结局。

#### (五)证据的检索

使用计算机检索Medline(PubMed)、Embase、the Cochrane Library、Web of Science等英文数据库,中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(Sinomed)等中文数据库以及美国国立临床实践指南文库、国际指南协作网、苏格兰校际指南网络、英国国家卫生与临床优化研究所、世界卫生组织、美国眼科学会、国际眼科理事会等指南文库。检索时限均从建库至2020年7月,限制语言为中文和英文,限制研究对象为人。检索工作仅针对电子数据库,未进行手工检索。同时补充核心研究的参考文献。

#### (六)证据遴选和数据提取

主要纳入来自现有临床指南、系统评价、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、横断面研究并以DON患者为主要目标人群的研究证据。必要时对证据发表时间至检索时间超过2年的系统评价进行更新,形成新的证据。通过阅读文题、摘要和全文逐级筛选文献,然后根据预先设计的数据提取表,提取纳入研究的信息。每篇文献的筛选和信息提取工作均由2人独立完成,若存在分歧,则共同讨论加以解决或咨询第三方。

表1 中国脱髓鞘性视神经炎(DON)诊断和治疗循证医学临床问题

临床问题分类	临床问题	临床问题分级
DON 诊断相关问题	1. DON 的诊断标准?	关键问题
	2. DON 血清抗体的检测条件和检测方法?	关键问题
	3. DON 的核磁共振检查表现和检查序列?	关键问题
DON 治疗相关问题	4. 大剂量糖皮质激素冲击治疗 DON 的效果?	关键问题
	5. 血浆置换治疗 DON 的效果?	关键问题
	6. 静脉输注丙种球蛋白治疗 DON 的效果?	重要问题
	7. 首选哪种免疫抑制剂治疗 DON?	关键问题
	8. 利妥昔单抗克隆抗体治疗水通道蛋白4抗体阳性 DON 的效果?	关键问题
	9. 利妥昔单抗克隆抗体治疗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性 DON 的效果?	重要问题
	10. 对于采用免疫抑制剂或利妥昔单抗克隆抗体治疗后复发 DON 的推荐治疗方案?	关键问题
	11. 长期口服小剂量糖皮质激素治疗 DON 的效果?	关键问题
	12. 儿童 DON 首选哪种免疫抑制剂预防复发?	关键问题
	13. 女性妊娠期和哺乳期 DON 首选哪种免疫抑制剂预防复发?	关键问题
DON 随访管理相关问题	14. 如何预防糖皮质激素治疗相关不良事件?	关键问题
	15. DON 患者应用免疫抑制剂期间应注意哪些问题?	关键问题
	16. 利妥昔单抗克隆抗体治疗 DON 的不良事件及其预防措施?	关键问题



### (七) 证据质量评价与分级

使用系统评价方法学质量评价工具 (measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR) 2 量表<sup>[15]</sup>评价现有系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析的方法学质量, 使用 AGREE II<sup>[12]</sup>评价指南证据和决策支持数据库证据的方法学质量; 检索年份不限, 若证据的方法学质量高, 符合指南的目标人群、干预措施、对照措施和结局指标要求, 则对其进行更新, 作为指南制定证据; 否则由指南制定工作组重新制定系统评价或使用其他证据。更新和制定系统评价, 检索以上相同数据库, 并采用 Cochrane 风险偏倚评估工具<sup>[16]</sup>对随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 的偏倚风险进行评估。

最终采用 GRADE 方法<sup>[17]</sup>对证据体进行质量评价, 将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级 (表 2)。证据分级过程中的 5 个降级因素为局限性、不精确性、不一致性、间接性及发表偏倚; 3 个升级因素为效应量、剂量反应关系及可能的混杂因素。完成证据质量评价后, 采用证据概要表呈现证据。

表 2 GRADE 的证据质量和推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高 (A)	对观察值非常有把握: 观察值接近真实值
中 (B)	对观察值有中等把握: 观察值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限: 观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎无把握: 观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱 (2)	干预措施利弊不确定或无论证据质量高低, 均显示利弊相当

注: GRADE 示推荐分级的评估、制定与评价

### (八) 患者偏好和价值观

将本指南初步推荐意见中患者有可能存在不同偏好的临床问题制成调查问卷, 在全国视神经炎患者友群中选取 100 例 DON 患者进行患者偏好调查, 共收集到 100 份有效问卷反馈。指南制定工作组对调查结果进行统计分析和整理, 并在推荐意见形成过程中予以考虑。

### (九) 形成和更新推荐意见

指南指导委员会与指南共识专家组的临床一线专家一起, 根据纳入的国内外证据的质量、患者偏好和价值观、干预措施的经济成本和风险获益以

及临床诊疗经验, 召开线上与线下结合的推荐意见专家共识会议。采用改良德尔菲法进行 2 轮调查, 平衡利弊, 就推荐意见达成共识, 形成最终的 16 条推荐意见。指南制定工作组计划于 1~2 年后根据本指南的推广应用情况和国内外证据的更新情况, 对本指南进行更新。

### (十) 外部评审

推荐意见达成共识并形成指南初稿后, 交由指南外审专家组进行评审, 外审人员由临床神经眼科和神经内科专家、指南制定方法学专家、法律顾问及患者代表组成。

### (十一) 资金来源及作用

本指南制定得到中华医学会眼科学分会神经眼科学组科研专项基金和国家重点研发计划资金支持, 其承担指南制定所需的科研费用、材料费用及项目组织实施费用等。

### (十二) 指南的传播和实施

在中华医学会眼科学分会官方学术媒体《中华眼科杂志》正式以文字形式刊出本指南全文, 包括指南制定的具体方法和步骤以及指南制定项目组的成员和分工。本指南发布后, 指南制定项目组将联合中华医学会中华眼科杂志, 主要通过以下方式进行传播、实施和评价: (1) 在全国性学术会议中宣讲, 为从事 DON 诊疗工作的临床医师进行指南解读和培训; (2) 在国内部分省 (市) 有计划组织推广会议, 推动临床眼科及神经眼科医师全面准确掌握和应用指南; (3) 通过线上多媒体形式推广指南内容; (4) 在未来 2 年定期开展研究, 对国内 DON 诊断和治疗现状进行评价, 进一步了解本指南实施后的传播应用价值和临床决策影响。

### (十三) 指南应用时的促进和障碍因素

有利因素: 随着临床医师和患者对 DON 的认识加深, 对 DON 临床诊断和治疗规范的需求也将相应提升; 随着循证医学的发展, 临床医师对基于高质量证据循证指南的需求也将与日俱增。本指南遵循科学的循证方法, 由中华医学会眼科学分会神经眼科学组组织神经眼科、眼科、神经内科、影像科和循证领域专家共同制定, 具有较强的科学性、权威性及指导意义。不利因素: 鉴于不同区域医疗资源分布不均, 不同层次临床医师对循证医学知识掌握的不均衡以及 DON 属于多学科交叉疾病, 推广、普及、传播和熟练应用本指南尚需要一定时间。

### 三、结果

本指南由指南指导委员会、指南共识专家组、



指南外审专家组和指南制定工作组通过构建临床问题,系统查找、评价、综合证据,制定新的系统评价或对已有系统评价进行规范更新,调查患者意愿,组织专家共识会议,最终形成 16 条推荐意见,主要涉及 DON 的诊断、急性期治疗、慢性期治疗及随访管理等方面。

### (一) 疾病诊断类推荐意见

1. 推荐意见 1: 推荐 DON 的诊断条件: (1) 急性视力下降, 伴或不伴眼球转动痛。(2) 至少合并以下 2 项异常: 相对性瞳孔传入阻滞、视野缺损、视觉诱发电位异常、色觉障碍。(3) 排除缺血性、外伤性、压迫及浸润性、中毒性、营养代谢性、遗传性视神经病变等(1C)。建议对于初诊怀疑 DON 者, 同时评估对侧眼视功能情况(2D)。

推荐说明: 依据中枢神经系统脱髓鞘血清抗体情况进行临床亚型诊断, 考虑各临床亚型之间症状可能交叉重叠, 建议病因诊断优先: (1) NMOSD-ON: 视神经炎伴 AQP-4 抗体阳性, 或符合 AQP-4 抗体阴性 NMOSD 诊断的视神经炎; (2) MOG-ON: 视神经炎伴有 MOG 抗体阳性; (3) MS-ON: 依据 2017 年 McDonald 诊断标准诊断 MS, 并且视神经炎至少发作 1 次; (4) IDON: AQP-4 抗体和 MOG 抗体阴性, 视力持续下降时间小于 2 周, 视力在发病约 3 周开始恢复; (5) CRION: AQP-4 抗体和 MOG 抗体阴性, 至少复发 1 次, 糖皮质激素治疗快速有效, 表现出糖皮质激素依赖特点, 在糖皮质激素减量或停药后快速复发; (6) 未归类的视神经炎: AQP-4 抗体和 MOG 抗体阴性的非典型视神经炎或其他中枢神经系统脱髓鞘疾病伴发的视神经炎。

2. 推荐意见 2: 建议非典型视神经炎及临床可疑 NMOSD 行 AQP-4 抗体和 MOG 抗体检测(2D); 建议 AQP-4 抗体阴性的 NMOSD 行 MOG 抗体检测(2C); 推荐使用基于细胞底物的检测法(cell-based assay, CBA)行 AQP-4 抗体检测; 荧光激活细胞分选法(fluorescence-activated cell sorting, FACS)和 CBA 不可行时, 可采取间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)检测 AQP-4 抗体; 推荐使用 CBA 检测 MOG 抗体(1C)。

推荐说明: 证据评价组制定系统评价<sup>[18-24]</sup>, 结果显示 AQP-4 抗体检测, FACS 的诊断正确率最高(正确率为 0.996 5, 灵敏度为 0.7, 特异度为 0.98), CBA 次之(正确率为 0.957 4, 灵敏度为 0.72, 特异度为 0.97), 酶联免疫吸附法

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 最低(正确率为 0.655 7, 灵敏度为 0.59, 特异度为 0.95), 因此建议使用 FACS 和 CBA 行 AQP-4 抗体检测。NMOSD 的国际诊断标准推荐采用 CBA 行 AQP-4 抗体检测<sup>[6]</sup>; ELISA 和 IIF 均劣于 FACS 和 CBA, IIF 的诊断正确率为 89.75%, 而 ELISA 仅为 65.57%, 故在 FACS 和 CBA 无法进行检测的情况下, 可行 IIF 检测 AQP-4 抗体。2018 年有关 MOG 脑脊髓炎诊断和抗体检测的专家共识建议使用 CBA, 采用人全长 MOG 作为靶抗原行 MOG 抗体检测<sup>[25]</sup>; 不推荐采用免疫组织化学方法, 其灵敏度差, 而有关其特异度的数据有限。

3. 推荐意见 3: 建议急性期 DON 行常规眼眶 MRI 检查(1D); 推荐常规眼眶 MRI 检查序列, 包括 T1、T2、磁共振脂肪抑制技术、T1 增强。扫描范围: 从眼球后部至颅内视束, 扫描层厚为 2~3 mm, 层间距 0~0.5 mm(1D)。

推荐说明: 在视神经炎急性期, 视神经异常率高达 92%, 眶内段受累最为多见(87%), 视束受累最为少见(10%)。MOG-ON 累及长度多大于 1/2 视神经长度; 视交叉受累以 NMOSD-ON 多见。急性期视神经炎 MRI 可表现为视神经肿胀、增粗, 在使用脂肪抑制技术的 T2 加权成像以及联合使用脂肪抑制技术和钆喷酸葡甲胺增强的 T1 加权像中均为高信号, 在冠状面显示效果最好。慢性期视神经炎 MRI 主要表现为视神经萎缩变细、视神经鞘蛛网膜下腔增宽。MRI 检查的目的: 一是排除导致视神经病变的其他原因; 二是检查是否具有特异性脱髓鞘病灶。伴有神经系统症状的患者建议完善头颅和脊髓 MRI。

### (二) 急性期治疗类推荐意见

1. 推荐意见 4: 推荐双眼受累或重症 IDON 急性期进行大剂量糖皮质激素静脉输注治疗(1B); 对于已在恢复期的单眼 IDON(发病 3 周最佳矫正视力可提高 2 行), 不强烈推荐进行甲泼尼龙静脉输注(intravenous methylprednisolone, IVMP)治疗, 不推荐以每千克体重直接口服 1 mg 泼尼松作为起始给药方式(2B); 推荐合并 AQP-4 抗体和 MOG 抗体阳性 DON 明确诊断后及早进行 IVMP 治疗(1C)。

推荐说明: 证据评价组更新 Gal 等<sup>[26]</sup> Cochrane 系统评价(AMSTAR 2 量表评分为高质量), 结果显示 IDON 急性期静脉输注或口服糖皮质激素后 1、6 个月及 1 年时最佳恢复视力与安慰剂对照组比较, 差异无统计学意义。视神经炎治疗试验研究结



果显示,与安慰剂对照组比较,静脉输注糖皮质激素治疗可加速视功能恢复;而口服糖皮质激素治疗组与安慰剂对照组比较,治疗后6个月内最佳恢复视力及视力恢复速度差异均无统计学意义;同时,口服糖皮质激素治疗组5年内视神经炎的复发率几乎是静脉输注糖皮质激素治疗组( $P=0.004$ )和安慰剂对照组( $P=0.003$ )的2倍;5年内MS转化率可达30%<sup>[27-28]</sup>。基于视神经炎种族特异性,中国视神经炎患者5年内NMO转化率高达40%,MS转化率只有4.8%<sup>[29]</sup>,因此中国IDON的治疗不能完全依照视神经炎治疗试验的研究结果,建议针对恢复期的典型性单眼IDON,不强烈推荐进行IVMP治疗,同时也不推荐以每千克体重直接口服1 mg泼尼松作为起始给药方式。其他亚型尤其合并AQP-4抗体和MOG抗体阳性DON,明确诊断后及早进行IVMP治疗<sup>[30-31]</sup>。

治疗方案:注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1 g/d(儿童建议每千克体重20~30 mg/d),连续静脉输注3~5 d,后序贯减量;改为口服醋酸泼尼松(每千克体重1 mg)或同等有效剂量甲泼尼龙。IDON或MS-ON可快速停用糖皮质激素,其他亚型视神经炎序贯减量,至少维持4~6个月,以避免早期复发。

患者偏好:指南制定工作组针对大剂量糖皮质激素冲击治疗方案,对100例DON患者进行调查,83%患者愿意接受该方案,12%患者选择先观察,必要时再进行治疗。

2. 推荐意见5:急性期DON大剂量糖皮质激素治疗无效时,建议尽早开始血浆置换或免疫吸附治疗(2D);对于双眼发作的重症视神经炎(视力 $\leq 0.1$ )伴AQP-4抗体阳性患者,建议尽早进行血浆置换或免疫吸附治疗(2C)。

推荐说明:证据评价组制定系统评价<sup>[32-41]</sup>。结果显示,MS-ON( $OR=0.78$ ,  $95\%CI:0.68\sim 0.85$ ,  $P<0.001$ )、临床孤立综合征相关视神经炎( $OR=0.76$ ,  $95\%CI:0.57\sim 0.88$ ,  $P=0.01$ )、NMO/NMOSD-ON( $OR=0.71$ ,  $95\%CI:0.53\sim 0.84$ ,  $P=0.02$ )血浆置换或免疫吸附治疗均可获得有效缓解。血浆置换( $OR=0.68$ ,  $95\%CI:0.62\sim 0.75$ ,  $P<0.001$ )及免疫吸附( $OR=0.82$ ,  $95\%CI:0.68\sim 0.91$ ,  $P<0.001$ )对视神经炎均有治疗作用。血浆置换或免疫吸附治疗6个月内的临床有效率达73%( $95\%CI:0.61\sim 0.83$ ,  $P=0.0004$ )。同时,多因素分析结果显示,血浆置换治疗后完全缓解的可能性与临床疾病的严重程度和血浆置换治疗的时机相关( $OR=5.3$ ,  $95\%CI:1.8\sim 15.9$ )<sup>[42]</sup>,疾病

发作时即进行血浆置换治疗达到临床完全缓解的可能性为50%,而发作20 d以后进行血浆置换治疗,临床完全缓解的可能性降低至1%~2%。针对严重NMOSD(视神经炎表型占42.9%),早期同时行IVMP叠加血浆置换治疗的临床疗效好于IVMP后序贯血浆置换治疗(两者治疗6个月前后的EDSS评分差值为-1.8与-1.2,  $P<0.05$ )<sup>[43]</sup>。

血浆置换治疗方案:建议行血浆置换治疗5~7次,隔日1次,单次置换剂量以患者血浆容量的1.0~1.5倍为宜,置换液为白蛋白或新鲜血浆。临床应避免血浆置换治疗与静脉输注丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗同期进行,且血浆置换治疗应先于IVIG治疗。

免疫吸附治疗方案:免疫吸附治疗与血浆置换治疗比较,其优势在于具有选择性,无需血浆替代。在免疫吸附治疗期间,患者的血浆通过免疫吸附柱吸附并去除抗体和免疫复合物后,重新输回体内。免疫吸附治疗可有效规避白蛋白或新鲜冷冻血浆输注引起的过敏反应,降低病毒或未知病原体感染的风险,同时还可避免血浆置换引起的蛋白液丢失。需注意的是,免疫吸附治疗是所有抗体特异性吸附,包括AQP-4抗体。目前建议行免疫吸附治疗5~7次,隔日1次,每个疗程最多处理2.5 L血浆。

患者偏好:指南制定工作组针对血浆置换治疗方案,对100例DON患者进行调查,71%患者愿意接受该方案,14%患者不愿意接受该方案。

3. 推荐意见6:建议IVMP治疗无反应或继续加重的DON可以考虑行IVIG(2D);对于对其他治疗具有禁忌证的DON患者,建议将IVIG治疗作为一种选择(2C)。

推荐说明:目前有关IVIG治疗DON的研究数量有限。尽管RCT研究结果显示,IVIG并不能逆转视功能损伤<sup>[44]</sup>,但对于IVMP治疗无反应、反应性不佳或进行性加重的DON,IVIG治疗有助于快速控制症状并降低复发率<sup>[45-47]</sup>。DON急性期IVIG治疗方案:(1)每天每千克体重0.4 g,连续5 d;(2)总剂量每千克体重2 g,分2次输注。

患者偏好:指南制定工作组针对IVIG治疗方案,对100例DON患者进行调查,IVMP治疗无不良反应时75%患者愿意接受该方案,9%患者不愿意接受该方案。

### (三)慢性期治疗类推荐意见

1. 推荐意见7:推荐AQP-4抗体阳性的NMOSD-ON尽早启动免疫抑制疗法



(immunosuppressive treatments, IST)进行治疗, 硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)可作为治疗的一线免疫抑制剂(1D); 复发性 IDON、CRION、复发性 MOG-ON 及 MOG 抗体持续阳性 DON, 建议行 IST 治疗(2D); NMOSD-ON 和 MOG-ON 不推荐采用治疗 MS 的疾病修饰疗法(disease-modifying treatment, DMT)(1C)。

推荐说明: 多个 NMOSD 临床实践指南或专家共识推荐用于慢性期维持治疗的一线药物主要包括硫唑嘌呤、MMF 和利妥昔单抗抗体(rituximab, RTX)<sup>[47-50]</sup>。2019 至 2020 年, 美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)基于 4 项安慰剂对照的随机临床试验结果, 先后批准 Eculizumab<sup>[51]</sup>、Inebilizumab<sup>[52]</sup>、Satralizumab<sup>[53]</sup>用于治疗成人 AQP-4 抗体阳性 NMOSD。在临床诊疗过程中除了药物的有效性和可用性外, 还应当考虑患者的特征和价值偏好。目前国家药品监督管理局尚未批准上述单克隆抗体类药物用于治疗 NMOSD。

多个研究建议对于复发性 IDON、CRION、复发性 MOGAD 以及 MOG 抗体持续阳性的 DON 行 IST 治疗<sup>[54]</sup>, 多种传统免疫抑制剂如硫唑嘌呤、MMF 和规律性 IVIG 注射均可降低复发率。研究结果显示, 用于治疗 MS 的 DMT 无法预防 NMOSD 和 MOG 抗体相关性疾病复发<sup>[55-57]</sup>。目前国家药品监督管理局批准用于治疗 MS 的 DMT 药物主要包括注射用重组人  $\beta$ -1b 干扰素(2010 年)、特立氟胺(2018 年)、芬戈莫德(2019 年)和西尼莫德(2020 年)<sup>[58]</sup>。早期合理使用高效 DMT 药物有助于延缓 MS-ON 疾病进展<sup>[59]</sup>。

治疗方案: (1) MMF: 推荐剂量为 1 500~3 000 mg, 分 2 次口服; 儿童推荐剂量 500~750 mg/m<sup>2</sup>体表面积, 每天 2 次; 建议从 250 mg、1 或 2 次/d 开始, 每 7 d 调整 1 次剂量, 直至最终剂量, 以提高患儿的耐受性。(2) 硫唑嘌呤: 推荐每天每千克体重 2~3 mg。(3) IVIG: 诱导总剂量为每千克体重 2 g, 每月每千克体重 1 g 维持; 或每天每千克体重 0.4 g, 连续 5 d, 随后每月每千克体重 0.4 g。

患者偏好: 指南制定工作组针对免疫抑制剂治疗方案, 对 100 例 DON 患者进行调查, 45% 患者考虑药品的并发症, 36% 患者考虑药品的价格, 25% 患者考虑当地是否可购买此药品。在 AQP-4 抗体阳性 DON 患者中, 55% 患者愿意尽早接受该方案, 6% 患者在疾病复发时再考虑; 56% 患者选择 RTX

治疗, 13% 患者选择 MMF 治疗, 11% 患者选择小剂量糖皮质激素维持治疗, 5% 患者选择硫唑嘌呤。

2. 推荐意见 8 和 9: 推荐 AQP-4 抗体阳性 DON 可以选择 RTX 治疗作为慢性期一线治疗方案(1D); 建议复发性 MOG 抗体阳性 DON 选择 RTX 治疗降低复发率(2D)。建议在急性期糖皮质激素序贯减量期间行 RTX 治疗, 糖皮质激素减量疗程至少维持 1~2 个月(2C); 推荐采用外周血 CD19+B 淋巴细胞或 CD27+ 记忆 B 细胞作为 RTX 治疗的监测指标(1C)。

推荐说明: 证据评价组针对 RTX 治疗 AQP-4 抗体阳性 NMOSD 制定系统评价。RTX 治疗 AQP-4 抗体阳性 NMOSD 的多中心 RCT 研究结果显示, 对照组有 7 次复发事件, RTX 治疗组无复发病例, RTX 治疗可显著降低 AQP-4 抗体阳性 NMOSD 的复发率<sup>[60]</sup>。证据评价组还对 RTX 治疗 AQP-4 抗体阳性 NMOSD 的非 RCT 原始研究进行汇总评估<sup>[61-69]</sup>, 结果显示 RTX 治疗可降低年复发率及 EDSS 评分。同时, 证据评价组还检索到 1 篇比较 RTX 与硫唑嘌呤在 NMOSD 治疗效果方面的 RCT 研究文献, 结果提示 RTX 和硫唑嘌呤治疗均可显著改善 NMOSD 的年复发率和 EDSS 评分, 但 RTX 治疗效果明显优于硫唑嘌呤治疗<sup>[70]</sup>。因此, 建议 AQP-4 抗体阳性 DON 将 RTX 作为一线治疗方案以降低复发率。

对于复发性 MOG-ON, 可考虑采用 RTX 治疗。但是, 相当比例的 MOG 抗体相关性疾病在 RTX 有效治疗期间仍复发, 部分患者复发时 CD19+B 淋巴细胞比例低于 1% 和(或)CD27+/CD19+B 淋巴细胞比例低于 0.05%<sup>[71-74]</sup>。目前仍推荐采用外周血 CD19+B 淋巴细胞或 CD27+ 记忆 B 淋巴细胞作为监测指标, 但同时建议须规律注射治疗。目前尚缺乏设计规范、合理的临床研究探讨 MOG 抗体相关性疾病复发的危险因素及 RTX 治疗失败的预测因素。

治疗方案: (1) RTX 治疗的常规输注方案: 375 mg/m<sup>2</sup>体表面积(最大剂量 1 000 mg), 连续 2 次, 间隔 2 周。(2) RTX 治疗的小剂量输注方案: 每周 100 mg/次, 连续 4 次; 或 200 mg/次, 连续 2 次, 间隔 2 周。(3) 每 6 个月重复注射, 或当 CD19+B 淋巴细胞大于 1% 时重复注射初始方案同等剂量药物。

患者偏好: 指南制定工作组针对 RTX 治疗方案, 对 100 例 DON 患者进行调查。在 AQP-4 抗体阳性 DON 患者中, 56% 患者愿意接受该方案; 在



MOG-ON 患者中,55% 患者愿意接受该方案。

3. 推荐意见 10: 建议硫唑嘌呤或 MMF 等免疫抑制剂治疗无效或应用后出现不可耐受不良反应的 DON 患者,可考虑 RTX 治疗(2D);建议对于采用硫唑嘌呤、MMF 和 RTX 等一线免疫抑制剂治疗仍复发的 DON,联合口服小剂量糖皮质激素或采用规律注射免疫球蛋白治疗,或改为采用二线药物环磷酰胺、甲氨蝶呤治疗(2C);建议采用硫唑嘌呤、MMF 或 RTX 等一线免疫抑制剂治疗无效的 NMOSD-ON,可考虑采用 Eculizumab、Satralizumab、Inebilizumab 等药物(2B)。

推荐说明:免疫抑制剂用药期间临床判定为复发者首先应进行治疗剂量及用药期间患者依从性评估。一般认为,对于硫唑嘌呤或 MMF 有效治疗剂量治疗 6 个月以上期间出现 2 次及以上复发或 1 次及以上严重复发者,建议更换免疫抑制剂<sup>[75]</sup>。

证据评价组制定系统评价,结果显示 RTX 可用于硫唑嘌呤或 MMF 等其他免疫抑制剂治疗无效或应用后出现不可耐受不良反应(如骨髓抑制、肝肾功能损伤)的患者。此外,对于硫唑嘌呤单药治疗复发的 NMOSD 或复发性视神经炎,联合 IVIG 注射(每月每千克体重 0.4 g)或联合口服小剂量糖皮质激素有助于降低年复发率<sup>[47, 76-77]</sup>。对于一线 IST(硫唑嘌呤、MMF 或 RTX)治疗无效者,可采用口服糖皮质激素联合环磷酰胺或甲氨蝶呤治疗。MOG-ON 的复发管理建议参考 NMOSD。对于 MS-ON,DMT 治疗期间治疗效果评估及管理建议参考《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)》<sup>[59]</sup>。

4. 推荐意见 11: 不推荐将长期口服小剂量糖皮质激素作为 AQP-4 抗体阳性 DON 慢性期治疗的一线方案(2C);建议对于无严重不良反应或可耐受不良反应的复发性 MOG-ON 患者,可考虑采用小剂量糖皮质激素维持治疗(2D)。

推荐说明:一项包含 77 例中国 NMO 或 NMOSD 患者的非随机临床试验发现,采用硫唑嘌呤联合小剂量糖皮质激素长期维持治疗的复发风险明显低于单纯口服硫唑嘌呤,因此对于可耐受硫唑嘌呤不良反应或硫唑嘌呤单药治疗效果不佳的患者,可尝试联合服用小剂量糖皮质激素<sup>[78]</sup>。有关 MOG 抗体阳性 DON 维持期糖皮质激素治疗的研究数量有限。研究结果显示,复发性 MOG 抗体相关性脱髓鞘性疾病采用小剂量糖皮质激素维持治疗的失败率要低于其他非糖皮质激素类免疫抑制剂( $n=59$ ,

5% 与 38%, $P=0.016$ )<sup>[74]</sup>,建议无严重不良反应或可耐受糖皮质激素不良反应的复发性 MOG 抗体阳性视神经炎患者可考虑采用小剂量糖皮质激素维持治疗。

小剂量糖皮质激素维持治疗方案:每天醋酸泼尼松口服剂量 5~10 mg 或等效生物剂量的甲泼尼龙、醋酸泼尼松龙(建议体重 <40 kg 者口服 5 mg,体重 ≥40 kg 者口服 10 mg)。

5. 推荐意见 12: 推荐 10 岁以上儿童复发性 MS-ON 首选芬戈莫德(1B);建议儿童 NMOSD-ON 和复发性 MOG-ON 首选 RTX 治疗和 MMF 治疗作为慢性期一线治疗方案(2D)。

推荐说明:2018 年 5 月美国 FDA 批准首个用于 10 岁及以上儿童和青少年的 DMT 药物,即芬戈莫德。多个研究结果证实,治疗 MS 的其他 DMT 药物( $\beta$  干扰素、醋酸格拉替雷、那他珠单抗抗体)也可用于治疗儿童 MS<sup>[79-80]</sup>。多项研究结果显示,硫唑嘌呤、MMF 及 RTX 均能有效降低儿童 NMOSD 的疾病活动程度<sup>[81-84]</sup>。Meta 分析结果显示,儿童 NMOSD 的 RTX 治疗前、后年复发率的降低程度要高于硫唑嘌呤(标准化均差:0.93,95%CI:0.17~1.70, $P=0.02$ )和 MMF 治疗(标准化均差:0.72,95%CI:0.17~1.28, $P=0.01$ ),且 RTX 治疗后 EDSS 评分较治疗前改善。硫唑嘌呤治疗前、后 EDSS 评分的改善程度差异无统计学意义( $n=1$ ,标准化均差:0.51,95%CI:-0.34~1.36, $P=0.24$ )<sup>[81-82, 84]</sup>。因此,推荐儿童 NMOSD-ON 首选 RTX 治疗和 MMF 治疗作为慢性期一线治疗方案。

患者偏好:指南制定工作组针对儿童慢性期方案,对 100 例 DON 患者进行调查,44% 患者选择 RTX 治疗,7% 患者选择 MMF 治疗,11% 患者选择小剂量糖皮质激素长期口服维持治疗,9% 患者选择每月 IVIG 治疗。

6. 推荐意见 13: 建议妊娠期和哺乳期女性 DON 急性发作首选 IVMP 治疗,若治疗反应不佳或不能采用糖皮质激素者,可考虑 IVIG 治疗。妊娠期 MS-ON 不建议启动 DMT 治疗(2C);妊娠期 NMOSD-ON 不建议使用 MMF、RTX 治疗,须肯定孕妇利大于弊时方可应用硫唑嘌呤,但每天剂量应不大于每千克体重 2 mg(2D)。

推荐说明:有关妊娠期和产后用药的研究数量有限。任何决策均应权衡风险,在充分告知并征求患者意见的情况下,制定个体化治疗方案。NMOSD-ON 一旦复发,其视力损伤较其他视神经炎



损伤程度更重。对妊娠前 1 年疾病发作频繁或在疾病未缓解情况下妊娠的患者,可选择在妊娠期间使用小剂量泼尼松( $<15\text{ mg/d}$ )维持治疗。目前尚无糖皮质激素引起早产、死产、流产的报道<sup>[85]</sup>。通常情况下,妊娠期不使用免疫抑制剂,因其对胎儿有较大致畸作用。

妊娠期 MS 患者接受 DMT 药物存在不同程度的潜在风险。美国神经科学学会发布的有关 MS 的临床实践指南建议,对于计划妊娠和意外妊娠的 MS 患者,建议在妊娠前期和妊娠期停用 DMT 药物,除非 MS 疾病活动风险大于特定 DMT 妊娠期风险<sup>[86]</sup>。因此,MS-ON 妊娠期不建议启动 DMT 治疗,不建议人工哺乳,且产后应尽早开始 DMT 治疗,以预防复发<sup>[59]</sup>。

目前针对 NMOSD 患者妊娠期硫唑嘌呤应用的研究数量有限。个别观察性研究结果和 NMOSD 及其他风湿免疫学疾病孕期管理共识显示其相对安全。美国 FDA 将硫唑嘌呤列为 B 级妊娠期用药,须肯定孕妇利大于弊时方可应用,且每天的剂量应不大于每千克体重  $2\text{ mg}$ <sup>[48]</sup>。妊娠期禁用 MMF,在计划怀孕前至少 6 周应停用 MMF,不建议哺乳期使用 MMF<sup>[87]</sup>。

有关 RTX 治疗对胎儿影响的研究数量有限。妊娠前期、妊娠期和哺乳期不建议采用 RTX 治疗,RTX 治疗后 6 个月内应避免孕。分娩后是否尽早重启 RTX 治疗,应根据疾病活动程度而定,RTX 用药期间停止母乳喂养<sup>[48,87-89]</sup>。

患者偏好:指南制定工作组针对妊娠期和产后治疗方案,对 100 例 DON 患者进行调查,78% 患者选择听从医师安排,7% 患者选择 IVMP 治疗,8% 患者愿意 IVIG 治疗,12% 患者选择怀孕期不应用免疫抑制剂治疗,29% 患者愿意必要时分娩后尽早停止母乳喂养以开始免疫抑制剂治疗。

#### (四)随访管理类推荐意见

1. 推荐意见 14:在启动糖皮质激素治疗前应常规筛查排除潜在感染;在启动糖皮质激素治疗前、后应常规监测血压、血糖浓度、心脏功能;用药期间注意监测眼部情况,关注有无糖皮质激素相关性青光眼、后发性白内障、视网膜神经上皮层脱离等发生;密切关注糖皮质激素的全身不良反应,包括睡眠障碍、抑郁症、急性胰腺炎、股骨头坏死等(2C)。

推荐说明:预防糖皮质激素相关不良反应,建议用药前充分评估患者全身和眼部情况,询问有无

严重骨质疏松、消化道出血、精神疾病、恶性肿瘤等病史,充分告知糖皮质激素治疗的潜在风险。在启动糖皮质激素治疗前应常规筛查排除潜在感染,包括细菌、真菌、病毒等,如结核杆菌、人类免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体、丙型及乙型肝炎病毒等;在启动糖皮质激素治疗前、后应常规监测血压、血糖浓度(空腹和餐后 2 h 的血糖浓度)及心脏功能;出现血糖浓度和血压水平增高、心率异常时,请专科医师及时诊治。注意调整用药量,避免糖皮质激素减量期发生低血糖。

考虑使用糖皮质激素会增加细菌、真菌和病毒感染风险,同时存在结核杆菌、人类免疫缺陷病毒、乙型及丙型肝炎病毒再活化等可能,且免疫抑制患者一旦发生感染,更倾向出现严重且不常见感染,因此在启动糖皮质激素治疗前应常规筛查排除潜在感染。最近一项评估 NMOSD 急性期治疗不良事件的回顾性研究发现,急性期 IVMP 治疗不良事件的发生率为 36.7%,最常见的不良事件为高血糖(43.5%)和感染(29.0%)<sup>[90]</sup>。

证据评价组制定系统评价,结果显示视神经炎患者糖皮质激素治疗后血压升高的风险增加( $n=3$ ,  $OR=3.85\%$ ,  $95\%CI: 1.96\%~6.54\%$ ,  $P<0.000\ 01$ );视神经炎患者糖皮质激素治疗的严重不良事件发生率为 2.9% ( $95\%CI: 0.99\%~6.54\%$ ,  $n=4$ ,  $P<0.000\ 01$ )。常见的严重不良事件包括急性糖皮质激素相关性血糖、血压和眼压增高以及后发性白内障<sup>[90-92]</sup>。其他罕见的严重不良反应包括重度抑郁症、急性胰腺炎、过敏性休克等。因此,在应用糖皮质激素前应充分评估全身状况,并告知患者潜在的风险。

患者偏好:指南制定工作组针对糖皮质激素应用相关注意事项,对 100 例 DON 患者进行调查,61% 患者愿意遵医嘱进行血糖浓度、血压监测,71% 患者愿意接受定期眼科检查。

2. 推荐意见 15:推荐 IST 治疗前须完善全身系统评估,包括进行血液常规项目、肝肾功能、免疫球蛋白水平、肺部 CT 等检查,排查潜在感染,合理制定疫苗接种计划(1C)。建议硫唑嘌呤或 MMF 等免疫抑制剂治疗期间应联合口服泼尼松 4~6 个月,且泼尼松剂量不低于  $10\sim 20\text{ mg}$ (或同等有效剂量甲泼尼龙),待免疫抑制剂完全起效后糖皮质激素可逐渐减量至停药(2D)。推荐 IST 治疗期间应定期监测药物剂量和药物不良反应,建议开始用药后的第 1 个月每周监测全血细胞计数和肝肾功能,随后每



1~3 个月规律复查全血细胞计数和肝肾功能(1C)。建议定期检测血清免疫球蛋白水平,发生低免疫球蛋白血症时(IgG 浓度 $<5$  g/L),可以考虑每月补充 1 次丙种球蛋白(每千克体重 0.4 g)(2C)。

推荐说明: DON 患者免疫抑制剂用药期间的管理主要集中在治疗前的评估和治疗过程中对疗效、安全性及依从性的监测。长期接受 IST 或 DMT 治疗的患者可能会增加肝功能损伤、骨髓抑制、免疫球蛋白降低、机会性感染和潜在疾病复发等可能性,建议使用免疫调节剂或免疫修饰药物前,根据个体情况及具体 IST 方案,完善全身系统评估并告知患者潜在风险。

患者偏好: 指南制定工作组针对免疫抑制剂应用相关注意事项,对 100 例 DON 患者进行调查,76% 患者愿意定期接受肝功能和血液常规项目检查。

3. 推荐意见 16: RTX 治疗 DON 不良事件的预防措施: 所有患者在应用 RTX 前推荐常规检查乙型肝炎病毒表面抗原和抗乙型肝炎病毒核心抗体、肺部 CT 及血液、尿液常规项目(1C)。推荐 RTX 输注前预防性给予抗组胺类药物,以降低输注相关不良反应的发生率,若出现急性输注反应,可静脉给予甲泼尼龙或地塞米松磷酸钠注射液(1D)。建议间断性应用免疫球蛋白预防和降低发生感染的可能性。一旦患者出现不明原因发热、咳嗽,呼吸困难等症状,建议立即停药,并完善胸部 CT 检查,以排除间质性肺炎等可能(2D);若发生低丙种球蛋白血症,可考虑定期行 IVIG 治疗(每月每千克体重 0.4 g)。

推荐说明: 证据评价组制定系统评价,结果显示有关 RTX 治疗 DON 潜在不良反应的报道涉及输注相关不良事件(0.25, 95%CI: 0.173~0.286,  $P<0.001$ )、低免疫球蛋白血症、白细胞及中性粒细胞减少(0.065, 95%CI: 0.029~0.138,  $P<0.001$ )、感染(0.174, 95%CI: 0.123~0.231)、肝肾功能异常、肿瘤及死亡(0.029, 95%CI: 0.010~0.048,  $P<0.001$ )、严重不良事件(0.074, 95%CI: 0.048~0.107,  $P<0.001$ )<sup>[93-98]</sup>。其中,以输注相关不良反应最为常见。输注相关不良反应是指 RTX 输注过程中或输注后 24 h 内发生的不良反应,主要表现为低血压或高血压、头痛、乏力、寒战发热、恶心、喉咙刺激、咳嗽或支气管痉挛、皮疹、瘙痒等<sup>[93]</sup>。部分研究报道 RTX 治疗后可出现持续性低丙种球蛋白血症,临床并无感染迹象<sup>[63]</sup>。建议接受 RTX 治疗的患者定期复查血液常规项目及免疫球蛋白亚类,研究结果显示间

断性应用免疫球蛋白可以防治 RTX 相关感染。RTX 治疗可能导致乙型肝炎病毒再活化,引起暴发性肝炎、肝功能衰竭,甚至死亡<sup>[99-101]</sup>。考虑中国为乙型肝炎病毒感染高发区域,推荐所有患者在应用 RTX 前常规进行乙型肝炎病毒表面抗原和抗乙型肝炎病毒核心抗体筛查,必要时启动抗病毒治疗。

患者偏好: 指南制定工作组针对 RTX 治疗相关注意事项,对 100 例 DON 患者进行调查,87% 患者愿意定期复查 B 淋巴细胞亚群,70% 患者愿意接受肺部 CT 检查,50% 患者愿意定期接受 IVIG 治疗。

#### 四、总结

本指南是我国第一部严格按照 WHO 指南制定规范和国际标准制定的有关 DON 诊断及治疗的指南。指南制定工作组通过调研临床一线神经眼科医师、眼科医师、神经内科医师及专家,整理收集临床视神经炎诊疗关注问题;全面检索和系统评价国内外相关研究证据,深入访谈和剖析患者偏好和价值观,最终形成 16 条针对 DON 诊断和治疗的推荐意见,并对每条推荐意见进行详细的解释说明,对于急性期治疗、慢性期治疗以及降低复发率等具有重要的指导意义。指南制定工作组提示,鉴于临床证据本身的不充分或缺乏,部分推荐意见的级别为弱推荐。神经眼科及相关专业临床医师在使用本指南时,应接受相关培训,并结合所在医院的条件和患者因素具体判断和使用。同时,指南制定工作组提示临床各种治疗对 DON 慢性期降低复发率的效果尚需要大样本、多中心、高质量的临床研究结果加以验证。

本指南由中华医学会眼科学分会神经眼科学组承担制定工作,由多学科专家共同完成。欢迎指南使用者对本指南存在的不足提出宝贵建议和意见,保证本指南在持续更新中不断完善。此外,本指南不用于商业推广和宣传。

形成指南意见的专家组成员:(\*示中华医学会眼科学分会神经眼科学组委员)

指南指导委员会

魏世辉 解放军总医院第一医学中心眼科(中华医学会眼科学分会神经眼科学组组长)\*

杨克虎 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心

张文芳 兰州大学第二医院眼科\*

吴卫平 解放军总医院第一医学中心神经内科医学部

韦企平 北京中医药大学东方医院眼科



姜 昕 解放军总医院第一医学中心放射诊断科

#### 指南共识专家组

钟 勇 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科(中华医学会眼科学分会神经眼科学组副组长)\*

姜利斌 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(中华医学会眼科学分会神经眼科学组副组长)\*

陈长征 武汉大学人民医院眼科\*

岑令平 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心\*

范 珂 河南省人民医院 河南省立眼科医院\*

黄小勇 陆军军医大学西南医院全军眼科医学专科中心\*

江 冰 中南大学湘雅二医院眼科\*

李才锐 大理大学第一附属医院眼科

李晓明 吉林省人民医院眼科\*

李志清 天津医科大学眼科医院\*

陆 方 四川大学华西医院眼科\*

陆培荣 苏州大学附属第一医院眼科\*

马 嘉 昆明医科大学第一附属医院眼科\*

马 瑾 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科

毛俊峰 中南大学湘雅医院眼科\*

彭春霞 首都医科大学附属北京儿童医院眼科

邱 伟 中山大学附属第三医院神经内科

邱怀雨 首都医科大学附属北京朝阳医院眼科\*

施 维 首都医科大学附属北京儿童医院眼科\*

孙传宾 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心\*

孙艳红 北京中医药大学东方医院眼科\*

田国红 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科

王 敏 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科\*

王 影 中国中医科学院眼科医院\*

王艳玲 首都医科大学附属北京友谊医院眼科\*

杨 晖 中山大学中山眼科中心

张丽琼 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科\*

赵 颖 青岛市市立医院眼科

钟敬祥 暨南大学附属第一医院眼科\*

钱海燕 解放军总医院第一医学中心眼科

#### 指南外审专家组

童 绎 福建东南眼科医院

唐 健 四川大学华西医院眼科

孙世龙 郑州市第二人民医院神经内科

江汉秋 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科

陈耀龙 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心

张宝珠 解放军总医院第一医学中心医疗风险管理科(法律顾问)

蔡欣欣 (患者代表)

#### 指南学术秘书组

周欢粉 解放军总医院第一医学中心眼科(执笔)

徐全刚 解放军总医院第一医学中心眼科(执笔)\*

杨 沫 解放军总医院第一医学中心眼科

宋宏鲁 解放军总医院第一医学中心眼科

刘 勤 甘肃省人民医院眼科

程康鹏 解放军总医院第一医学中心眼科

赖梦莹 解放军总医院第一医学中心眼科

王锦翠 解放军总医院第一医学中心眼科

#### 证据评价组

谢林丹 解放军总医院第一医学中心眼科(执笔)

魏莉莉 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心(执笔)

李美莹 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心

付俊霞 解放军总医院第一医学中心眼科

张建萍 兰州大学第二医院眼科

徐歆桐 解放军总医院第一医学中心眼科

樊爱芳 甘肃省人民医院眼科

王 浩 兰州大学第二医院眼科

李 易 兰州大学第二医院眼科

周娟平 兰州大学第二医院眼科

徐新花 甘肃省人民医院眼科

孙明明 解放军总医院第一医学中心眼科

王永平 解放军总医院第一医学中心眼科

王雪娇 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科

孙子系 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科

以下人员在指南制定过程中完成问卷调查工作(按姓氏拼音排序)

陈 洁 温州医科大学附属眼视光医院\*

付 晶 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心\*

宫媛媛 上海交通大学附属第一人民医院眼科\*

韩 梅 天津市眼科医院\*

纪淑兴 陆军特色医学中心眼科\*

雷迅文 兰州大学第一医院眼科

李宏武 大连医科大学附属第二医院眼科\*

卢 艳 首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科\*

潘雪梅 山东中医药大学附属眼科医院\*

石 璇 北京大学人民医院眼科\*

宋 鄂 苏州大学附属理想眼科医院\*

苏 莉 甘肃省中医院眼科

孙 岩 沈阳何氏眼科医院\*

王欣玲 中国医科大学附属第四医院眼科\*

肖彩雯 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科\*



徐梅 重庆医科大学附属第一医院眼科\*

于全国 天津医科大学总医院眼科\*

张秀兰 中山大学中山眼科中心\*

声明 本指南制定严格按照 WHO、中华医学会的指南制定规范,并参考指南研究与评价工具和国际实践指南报告标准,旨在为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;制定过程中严格遵循 WHO 指南制定利益冲突条例和指南伦理道德标准,全体参与成员均填写利益冲突声明表,经过评价均与指南制定不存在直接利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Rodriguez M, Siva A, Cross SA, et al. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota[J]. *Neurology*, 1995, 45(2): 244-250. DOI: 10. 1212/wnl. 45. 2. 244.
- [2] Wakakura M, Ishikawa S, Oono S, et al. Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan: optic neuritis treatment trial multicenter cooperative research group (ONMRG) [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1995, 99(1): 93-97.
- [3] Braithwaite T, Subramanian A, Petzold A, et al. Trends in optic neuritis incidence and prevalence in the UK and association with systemic and neurologic disease[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1-11. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2020. 3502.
- [4] Hassan MB, Stern C, Flanagan EP, et al. Population-based incidence of optic neuritis in the era of aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies[J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 220: 110-114. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2020. 07. 014.
- [5] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis[J]. *Lancet*, 2014, 13(1): 83-99. DOI: 10. 1016/S1474-4422(13)70259-X.
- [6] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001729.
- [7] Chan KH, Lee R, Lee JC, et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 262(1-2): 100-105. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2013. 06. 004.
- [8] 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.
- [9] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed[EB/OL]. [2020-09-24]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [10] Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington (DC): National Academies Press, 2011: 57-103.
- [11] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 04. 004.
- [12] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II : advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(12): 1308-1311. DOI: 10. 1016/j. jclinepi. 2010. 07. 001.
- [13] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10. 7326/M16-1565.
- [14] World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD) [EB/OL]. [2020-10-09]. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- [15] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10. 1136/bmj. j4008.
- [16] Cochrane Community. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2020-09-24]. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.
- [17] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. *BMJ*, 2008, 337: a744. DOI: 10. 1136/bmj. a744.
- [18] Yang J, Kim SM, Kim YJ, et al. Accuracy of the fluorescence-activated cell sorting assay for the aquaporin-4 antibody (AQP4-Ab): comparison with the commercial AQP4-Ab assay Kit[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162900. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0162900.
- [19] Kim Y, Kim G, Kong BS, et al. Large-scale in-house cell-based assay for evaluating the serostatus in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder based on new diagnostic criteria[J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2): 175-180. DOI: 10. 3988/jcn. 2017. 13. 2. 175.
- [20] 李敏, 秦新月. 多种方法检测视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中水通道蛋白 4 抗体的临床应用[J]. *中国实验诊断学*, 2015, (8): 1261-1263.
- [21] 徐雁, 任海涛, 李文涵, 等. 不同基质的间接免疫荧光法同时检测血清和脑脊液水通道蛋白 4 抗体在视神经脊髓炎诊断中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(10): 676-679. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2014. 10. 002.
- [22] 段桂开, 石建新, 何植华, 等. 细胞免疫荧光法在视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中水通道蛋白 4 抗体检测中的运用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(7): 759-761.
- [23] Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity[J]. *Neurology*, 2013, 80(24): 2194-2200. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e318296e917.
- [24] Kim YJ, Jung SW, Kim Y, et al. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA[J]. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(3): 184-189. DOI: 10. 1002/jcla. 21508.
- [25] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 134. DOI: 10. 1186/s12974-018-1144-2.
- [26] Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,



- 2015(8): CD001430. DOI: 10. 1002/14651858. CD001430. pub4.
- [27] Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(7): 994-995. DOI: 10. 1001/archophth. 126. 7. 994.
- [28] Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(6): 727-732. DOI: 10. 1001/archneur. 65. 6. 727.
- [29] Zhou H, Zhao S, Yin D, et al. Optic neuritis: a 5-year follow-up study of Chinese patients based on aquaporin-4 antibody status and ages[J]. *J Neurol*, 2016, 263(7): 1382-1389. DOI: 10. 1007/s00415-016-8155-7.
- [30] 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. 000000000000572.
- [31] Akaishi T, Takeshita T, Himori N, et al. Rapid administration of high-dose intravenous methylprednisolone improves visual outcomes after optic neuritis in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 932. DOI: 10. 3389/fneur. 2020. 00932.
- [32] Trebst C, Reising A, Kielstein JT, et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis[J]. *Blood Purif*, 2009, 28(2): 108-115. DOI: 10. 1159/000224630.
- [33] Wang KC, Wang SJ, Lee CL, et al. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(1): 43-46. DOI: 10. 1016/j. jocn. 2010. 05. 030.
- [34] 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.
- [35] Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, et al. Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis[J]. *J Neurol*, 2016, 263(5): 883-887. DOI: 10. 1007/s00415-016-8073-8.
- [36] Yeo FE, Bohlen EM, Yuan CM, et al. Therapeutic plasma exchange as a nephrological procedure: a single-center experience[J]. *J Clin Apher*, 2005, 20(4): 208-216. DOI: 10. 1002/jca. 20059.
- [37] Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(2): 185-192. DOI: 10. 1177/1352458515581438.
- [38] 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.
- [39] Jiao Y, Cui L, Zhang W, et al. Plasma Exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders in chinese patients and factors predictive of short-term outcome[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(4): 603-612. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2018. 03. 007.
- [40] Skorupka N, Miclea A, Jalowiec KA, et al. Visual outcomes of plasma exchange treatment of steroid-refractory optic neuritis: a retrospective monocentric analysis[J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(6): 417-422. DOI: 10. 1159/ 000504027.
- [41] Song W, Qu Y, Huang X. Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(11): 2477-2483. DOI: 10. 1007/s10792-019-01090-z.
- [42] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4): 346-351. DOI: 10. 1136/jnnp-2017-316286.
- [43] 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.
- [44] Noseworthy JH, O'Brien PC, Brien PC, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis[J]. *Neurology*, 2001, 56(11): 1514-1522. DOI: 10. 1212/wnl. 56. 11. 1514.
- [45] Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(11): 1163-1167. DOI: 10. 1111/j. 1468-1331. 2008. 02258. x.
- [46] Spalice A, Properzi E, Lo Faro V, et al. Intravenous immunoglobulin and interferon: successful treatment of optic neuritis in pediatric multiple sclerosis[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(8): 623-626. DOI: 10. 1177/ 088307380401900811.
- [47] Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi AR, et al. Diagnosis and management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in Iran: a consensus guideline and recommendations[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18: 144-151. DOI: 10. 1016/j. msard. 2017. 09. 015.
- [48] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 23(3): 155-166. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2963. 2016. 03. 001.
- [49] Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 45: 102428. DOI: 10. 1016/j. msard. 2020. 102428.
- [50] 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. DOI: 10. 1111/j. 1468-1331. 2010. 03066. x.
- [51] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves first treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder, a rare autoimmune disease of the central nervous system[EB/OL]. (2019-06-27) [2020-09-24]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-rare-autoimmune-disease-central>.
- [52] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves new therapy for rare disease affecting optic nerve, spinal cord: second fda approved therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder offers patients additional treatment



- option[EB/OL]. (2020-06-11)[2020-10-02]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-rare-disease-affecting-optic-nerve-spinal-cord>.
- [53] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for rare disease affecting optic nerves, spinal cord: third fda-approved therapy in just over a year for neuromyelitis optica spectrum disorder gives patients another treatment option[EB/OL]. (2020-08-17)[2020-09-24]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-rare-disease-affecting-optic-nerve-spinal-cord>.
- [54] Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19(3): 187-195. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001787.
- [55] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 280. DOI: 10.1186/s12974-016-0718-0.
- [56] Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder[J]. *Neurology*, 2020, 95(2): e111-e120. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009758.
- [57] Hacoheh Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(4): 478-487. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4601.
- [58] 张星虎. 特立氟胺用于中国复发型多发性硬化患者的有效性和安全性: III期 TOWER 研究亚组分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11): 984. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.11.023.
- [59] 钟晓南, 胡学强. 《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版)》解读[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(2): 80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2019.02.002.
- [60] 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.
- [61] 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. DOI: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5.
- [62] Collongues N, Brassat D, Maillart E, et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(7): 955-959. DOI: 10.1177/1352458515602337.
- [63] Kim SH, Kim Y, Kim G, et al. Less frequent rituximab retreatment maintains remission of neuromyelitis optica spectrum disorder, following long-term rituximab treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(4): 486-487. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318465.
- [64] 王均清, 徐全刚, 周欢粉, 等. 小剂量利妥昔单抗预防视神经脊髓炎谱系疾病复发的有效性及安全性观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2018, 34(2): 155-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.02.011.
- [65] 王志红. 视神经脊髓炎复发预防的回顾性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [66] Seyed Ahadi M, Naser Moghadasi A, Asgari N, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with refractory neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective observation in Iranian cases[J]. *Caspian J Intern Med*, 2020, 11(2): 155-162. DOI: 10.22088/cjim.11.2.155.
- [67] Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V, et al. Disease course, progression and activity of neuromyelitis optica (NMOSD) in patients who were treated with Rituximab, 6 and 12 months after receiving the first dose of drug, in Isfahan city[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 34: 77-82. DOI: 10.1016/j.msard.2019.06.013.
- [68] Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study[J]. *J Neurol*, 2018, 265(4): 917-925. DOI: 10.1007/s00415-018-8771-5.
- [69] Ip VH, Lau AY, Au LW, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 324(1-2): 38-39. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.024.
- [70] 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. DOI: 10.1007/s00415-017-8590-0.
- [71] Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 134. DOI: 10.1186/s12974-019-1525-1.
- [72] 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.
- [73] Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44: 102251. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102251.
- [74] Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(2): 127-137. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316880.
- [75] Kim SH, Hyun JW, Joung A, et al. Predictors of response to first-line immunosuppressive therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(14): 1902-1908. DOI: 10.1177/1352458516687403.
- [76] Lim YM, Kim H, Lee EJ, et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102109. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102109.
- [77] Altunrende B, Akdal G, Bajin MS, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent optic neuritis[J]. *Noro Psikiyatry Ars*, 2019, 56(1): 3-6. DOI: 10.5152/npa.2017.20577.
- [78] Qiu W, Kermodé AG, Li R, et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(7): 1178-1182. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.01.028.
- [79] Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis



- [ ]]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1017-1027. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149.
- [80] Krupp LB, Vieira MC, Toledano H, et al. A review of available treatments, clinical evidence, and guidelines for diagnosis and treatment of pediatric multiple sclerosis in the United States[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(10): 612-620. DOI: 10.1177/0883073819855592.
- [81] Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28: 213-220. DOI: 10.1016/j.msard.2018.12.038.
- [82] Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5)DOI: 10.1212/NXI.0000000000000837.
- [83] Longoni G, Banwell B, Filippi M, et al. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: preliminary results in 5 children[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4): e46. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000046.
- [84] Baghbanian SM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, et al. Disability and therapeutic response in paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder: a case series from Iran[J]. *Iran J Child Neurol*, 2019, 13(3): 99-104.
- [85] 黄艳露, 邱伟. 视神经脊髓炎谱系疾病与妊娠: 临床及机制研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(6): 493-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.06.016.
- [86] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology[J]. *Neurology*, 2018, 90(17): 777-788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- [87] Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 154-170. DOI: 10.1038/s41582-020-0313-y.
- [88] Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(4): 255-264. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.11.005.
- [89] Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(3): e453. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000453.
- [90] Veerachit-O-Larn T, Siritho S, Prayoonwiwat N. Retrospective study of the adverse events of the treatment for an acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(4): 453-460. DOI: 10.1111/1744-9987.13456.
- [91] 侯池, 陈文雄, 邱伟, 等. 未成年人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关视神经炎的临床特点、治疗及预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(9): 685-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.008.
- [92] Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW, et al. Side effects of glucocorticoid treatment: experience of the optic neuritis treatment Trial[J]. *JAMA*, 1993, 269(16): 2110-2112.
- [93] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1276.
- [94] Radaelli M, Muiola L, Sangalli F, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(4): 511-519. DOI: 10.1177/1352458515594042.
- [95] Alldredge B, Jordan A, Imitola J, et al. Safety and efficacy of rituximab: experience of a single multiple sclerosis center[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(2): 56-59. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000268.
- [96] Annovazzi P, Capobianco M, Muiola L, et al. Rituximab in the treatment of neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study[J]. *J Neurol*, 2016, 263(9): 1727-1735. DOI: 10.1007/s00415-016-8188-y.
- [97] Rigal J, Ciron J, Lépine Z, et al. Late-onset neutropenia after RITUXIMAB therapy for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 41: 102019. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102019.
- [98] Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2014, 3(2): 269-272. DOI: 10.1016/j.msard.2013.08.001.
- [99] Mitka M. FDA: increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab[J]. *JAMA*, 2013, 310(16): 1664. DOI: 10.1001/jama.2013.281115.
- [100] Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(5): 831-836.
- [101] Oh MJ, Lee HJ. A study of hepatitis B virus reactivation associated with rituximab therapy in real-world clinical practice: a single-center experience[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(1): 51-59. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.1.51.