

中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南

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

关键词：脱髓鞘疾病；视神经脊髓炎谱系疾病；诊断；治疗；指南
中图分类号：R744.5 文献标识码：C 文章编号：1006-2963 (2016) 03-0155-12

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘疾病^[1-3]。NMO的病因主要与水通道蛋白4抗体(AQP4-IgG)相关,是不同于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的独立疾病实体^[4-5]。NMO临床上多以严重的视神经炎(optic neuritis, ON)和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)为特征表现,常于青壮年起病,女性居多,复发率及致残率高^[1]。

传统概念的 NMO 被认为病变仅局限于视神经和脊髓。随着深入研究发现,NMO 的临床特征更为广泛,包括一些非视神经和脊髓表现。这些病变多分布于室管膜周围 AQP4 高表达区域,如延髓最后区、丘脑、下丘脑、第三和第四脑室周围、脑室旁、胼胝体、大脑半球白质等。AQP4-IgG 的高度特异性进一步扩展了对 NMO 及其相关疾病的研究。临床上有一组尚不能满足 NMO 诊断标准的局限形式的脱髓鞘疾病,可伴随或不伴随 AQP4-IgG 阳性,例如单发或复发性 ON(ON/r-ON)、单发或复发性 LETM(LETM/r-LETM)、伴有风湿免疫疾病或风湿免疫相关自身免疫抗体阳性的 ON 或 LETM 等,它们具有与 NMO 相似的发病机制及临床特征,部分病例最终演变为 NMO。2007 年 Wingerchuk 等把上述疾病统一命名为视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)^[6]。

在随后的观察研究中发现:(1) NMO 和 NMOSD 在生物学特性上并没有统计学差异;(2) 部分 NMOSD 患者最终转变为 NMO;(3) AQP4-IgG 阴性 NMOSD 患者还存在一定的异质性,但目前的免疫治疗策略与 NMO 是相似或相同的。鉴

于上述原因,2015 年国际 NMO 诊断小组(IPND)制定了新的 NMOSD 诊断标准,取消了 NMO 的单独定义,将 NMO 整合入更广义的 NMOSD 疾病范畴中。自此, NMO 与 NMOSD 统一命名为 NMOSD,它是一组主要由体液免疫参与的抗原-抗体介导的 CNS 炎性脱髓鞘疾病谱。鉴于 AQP4-IgG 具有高度的特异性和较高的敏感性, IPND 进一步对 NMOSD 进行分层诊断,分为 AQP4-IgG 阳性组和 AQP4-IgG 阴性组,并分别制定了相应的诊断细则^[7]。

1 NMOSD 的流行病学特征

目前为止,国际上尚无准确的 NMOSD 流行病学数据,从已有的小样本流行病学资料显示, NMOSD 的患病率在全球各地区均比较接近,约为 (1~5)/(10 万人·年),但在非白种(亚洲、拉丁美洲、非洲、西班牙裔和美国原住民)人群中更为易感。在特发性炎性脱髓鞘(IIDDS)疾病构成比例上,NMOSD 明显高于白种人群。如在 NMOSD:MS 比例上,白色人种约为 1:100,非白色人种约为 40:60。在性别构成上,NMOSD 女性明显高发,女男患病比例高达(9~11):1。NMOSD 首次发病见于各年龄阶段,以青壮年居多,中位数为 39 岁。NMOSD 常与一些自身免疫疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、桥本氏病等发生共病现象。NMOSD 为高复发、高致残性疾病,90% 以上患者为多时相病程;约 60% 的患者在 1 年内复发,90% 的患者在 3 年内复发,多数患者遗留有严重的视力障碍和或肢体功能障碍、尿便障碍^[8-11]。

2 NMOSD 的临床表现及分型

doi:doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2016.03.001
通讯作者:黄德晖,100853 中国人民解放军总医院神经内科,Email:huangdehui@gmail.com;吴卫平,100853 中国人民解放军总医院南楼神经内科,Email:wuwp@vip.sina.com

2.1 NMOSD 的临床表现与 MRI 影像特征 NMOSD 有 6 组核心临床症候,其中 ON、急性脊髓炎、延髓最后区综合征的临床及影像表现最具特征性。需要强调的是每组核心临床症候与影像同时对应存在时支持 NMOSD 的诊断特异性最高,如仅单一存在典型临床表现或影像特征,其作为支持诊断的特异性会有所下降(ON 的 MRI 特征可以为阴性,后三组临床症候可以为阴性)^[7,12-35]。结果见表 1、图 1~3。

2.2 NMOSD 的临床表现形式

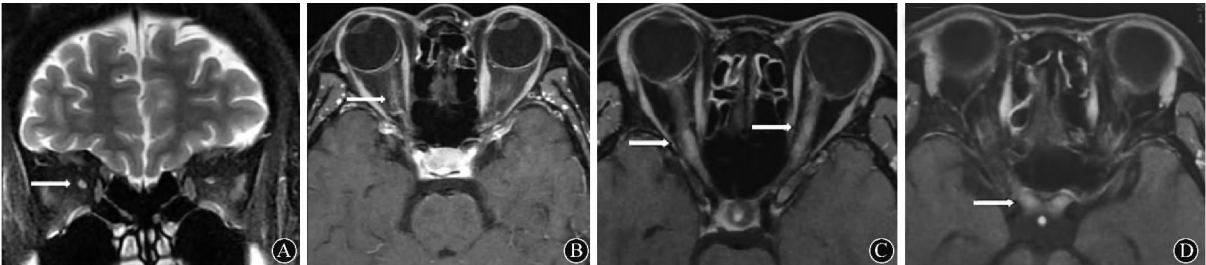
2.2.1 NMO:传统 NMO 被认为病变仅局限于视神经和脊髓。早在 18 世纪,由德维克和他的学生高尔特描述了一组临床上单时相快速进展的严重的视神经和脊髓受累病例并最终命名德维克氏病(Devic disease)。随后研究发现 80%~90% 的 NMO 病例临床表现为多时相复发过程,约 50% 合并有脑内受累表现。

2.2.2 ON/r-ON:部分 NMOSD 在疾病的某一阶段或是整个病程中均表现为单一的视神经受累症候。ON 可以为单次或复发病程,每次 ON 发作可

表 1 NMOSD 的临床与影像特征

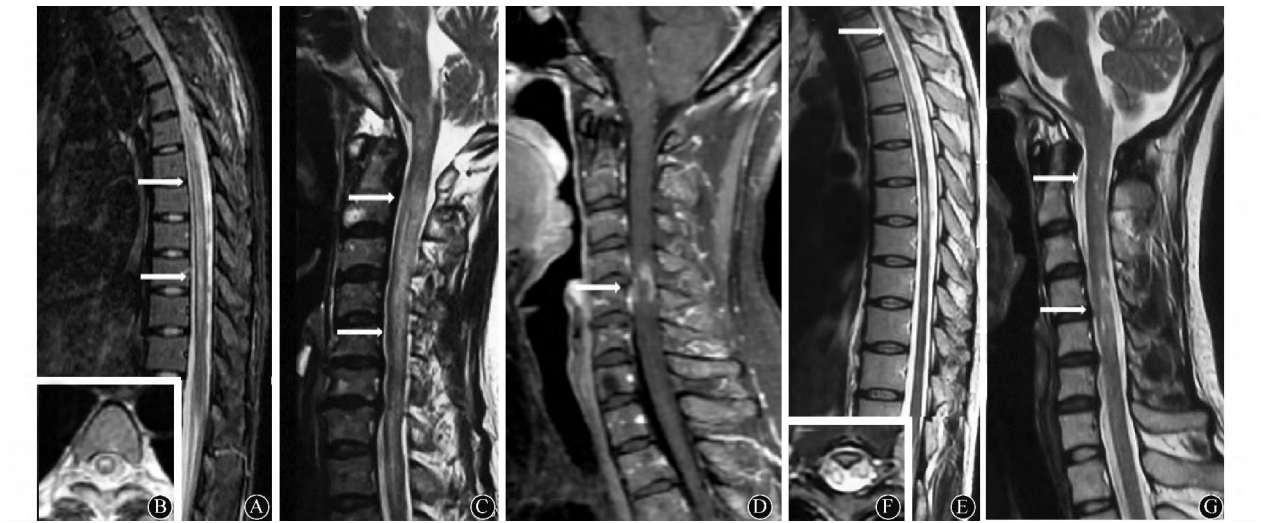
疾病	临床表现	MRI 影像特征
ON	可为单眼、双眼同时或相继发病。多起病急,进展迅速。视力多显著下降,甚至失明,多伴有眼痛,也可发生严重视野缺损。部分病例治疗效果不佳,残余视力<0.1	更易累及视神经后段及视交叉,病变节段可大于 1/2 视神经长度。急性期可表现为视神经增粗、强化,部分伴有视神经鞘强化等。慢性期可以表现为视神经萎缩,形成双轨征(图 1)
急性脊髓炎	多起病急,症状重,急性期多表现为严重的截瘫或四肢瘫,尿便障碍,脊髓损害平面常伴有根性疼痛或 Lhermitte 征,高颈髓病变严重者可累及呼吸肌导致呼吸衰竭。恢复期较易发生阵发性痛性或非痛性痉挛、长时期瘙痒、顽固性疼痛等	脊髓病变多较长,纵向延伸的脊髓长节段横贯性损害是 NMOSD 最具特征性的影像表现,矢状位多表现连续病变,其纵向延伸往往超过 3 个椎体节段以上,少数病例可纵贯全脊髓,颈髓病变可向上与延髓最后区病变相连。轴位病变多累及中央灰质和部分白质,呈圆形或 H 型,脊髓后索易受累。急性期,病变可以出现明显肿胀,呈长 T1 长 T2 表现,增强后部分呈亮斑样或斑片样、线样强化,相应脊膜亦可强化。慢性恢复期:可见脊髓萎缩、空洞,长节段病变可转变为间断、不连续长 T2 信号(图 2)。少数脊髓病变首次发作可以小于 2 个椎体节段,急性期多表现为明显肿胀及强化
延髓最后区综合征	可为单一首发症候。表现为顽固性呃逆、恶心、呕吐,不能用其他原因解释	延髓背侧为主,主要累及最后区域,呈片状或线状长 T2 信号,可与颈髓病变相连(图 3A~D)
急性脑干综合征	头晕、复视、共济失调等,部分病变无明显临床表现	脑干背盖部、四脑室周边、弥漫性病变(图 3E、F)
急性间脑综合征	嗜睡、发作性睡病样表现、低钠血症、体温调节异常等。部分病变无明显临床表现	位于丘脑、下丘脑、三脑室周边弥漫性病变(图 3I)
大脑综合征	意识水平下降、认知语言等高级皮层功能减退、头痛等,部分病变无明显临床表现	不符合典型 MS 影像特征,幕上部分病变体积较大,呈弥漫云雾状,无边界,通常不强化。可以出现散在点状、泼墨状病变。胼胝体病变多较为弥漫,纵向可大于 1/2 胼胝体长度。部分病变可沿基底节、内囊后支、大脑脚锥体束走行,呈长 T2、高 Flair 信号。少部分病变亦可表现为类急性播散性脑脊髓炎、肿瘤样脱髓鞘或可逆性后部脑病样特征(图 3G、H、J)

注:NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;ON:视神经炎



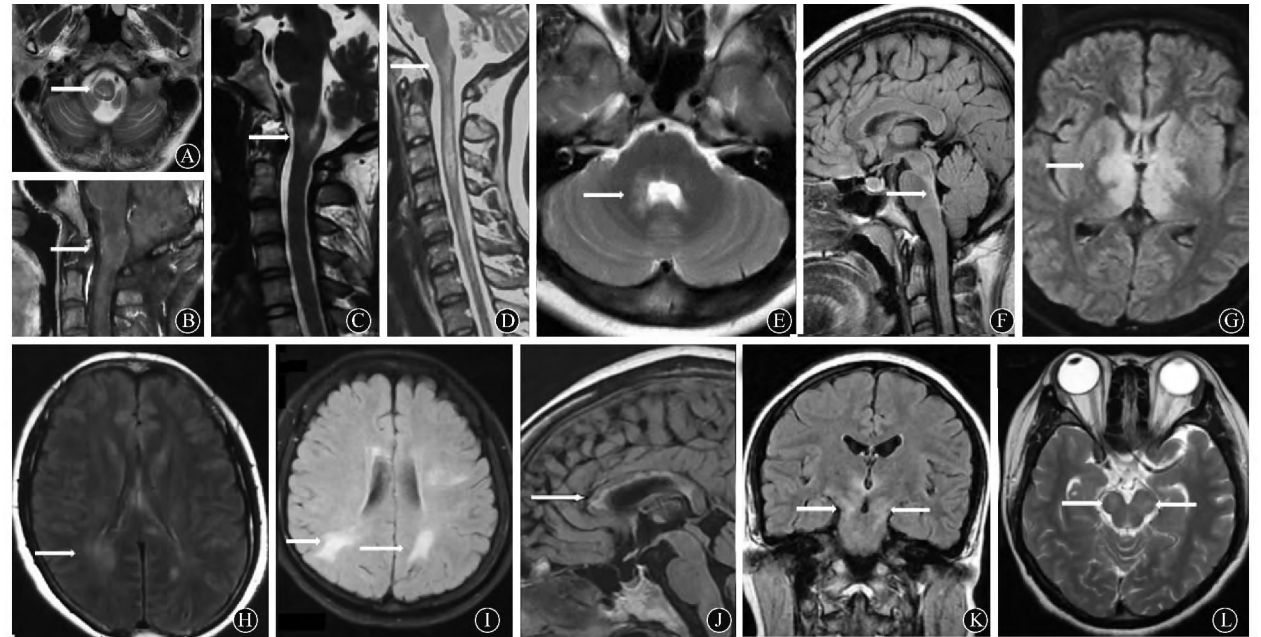
NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;ON:视神经炎;A:单侧 ON;B:急性期视神经强化;C:双侧 ON,病变节段>1/2;D:病变累及视交叉

图 1 NMOSD 患者 MRI 检查显示视神经病变(箭头所示)



NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;A:显示脊髓长节段损害;B:为 A 图病灶轴位图,呈中央型损害;C:显示脊髓呈长节段横贯性损害,急性期脊髓肿胀;D:急性期病变明显强化;E:慢性恢复期脊髓变细;F:为 E 图病灶的轴位图;G:慢性恢复期病变间断不连续状

图 2 NMOSD 患者 MRI 检查所示脊髓病变(箭头所示)



NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;A:延髓病变;B:急性期延髓病变强化;C:最后区线状病变;D:最后区片状病变,与颈髓病变相连;E/F:第四脑室周围分布病灶;G:丘脑、下丘脑、第三脑室周围病灶;H/I:大脑半球病灶体积较大且融合,弥漫云雾状;J:胼胝体较弥漫病灶;K/L:病变沿锥体束走行,累及大脑脚

图 3 NMOSD 患者 MRI 检查显示颅内病变(箭头所示)

为单眼、相继双眼或同时受累。部分病例在随后病程演变过程中出现其他部位受累表现。

2.2.3 TM/LETM/r-LETM:部分 NMOSD 病例在疾病的某一阶段或是整个病程中突出表现为单一的脊髓受累症候。临床可以为单次或多次病程,影像学病变长度多超过 3 个椎体节段,且多为横贯性受损。部分早期病例脊髓受累长度可以短于 3

个椎体节段或不完全横贯受累。部分病例在随后病程演变过程中出现其他部位受累表现。

2.2.4 延髓最后区综合征:部分 NMOSD 病例在疾病的某一阶段或是首次发作中突出表现为顽固性呃逆、恶心、呕吐等与影像对应的延髓最后区受累症候及体征,部分病例可与脊髓病变相连续,亦可无任何症候。

2.2.5 其他脑病类型:部分病例在疾病的某一阶段可以单独或合并出现与 NMOSD 脑内特征影像对应的临床症候。(1)脑干及第四脑室周边症候:头晕、复视、共济失调等;(2)下丘脑症候:困倦、发作性睡病样表现、顽固性低钠血症、体温调节障碍等;(3)大脑半球白质或胼胝体症候:淡漠、反应迟缓、认知水平下降、头痛等;(4)可无任何症候。

在临床观察中,以上几种类型可以以不同形式组合;合并或不合并 AQP4-IgG 阳性;合并或不合并风湿相关自身免疫性疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、桥本氏病等;合并或不合并风湿自身免疫性相关抗体阳性,如 ANA、SSA、SSB 等情况。

2.3 NMOSD 的实验室检查

2.3.1 脑脊液(CSF):多数患者急性期 CSF 白细胞 $>10 \times 10^6/L$,约 1/3 患者急性期 CSF 白细胞 $>50 \times 10^6/L$,但很少超过 $500 \times 10^6/L$ 。部分患者 CSF 中性粒细胞增高,甚至可见嗜酸粒细胞;CSF 寡克隆区带(OLB)阳性率 $<20\%$,CSF 蛋白多明显增高,可大于 $1g/L$ 。

2.3.2 血清及 CSF AQP4-IgG:AQP4-IgG 是 NMO 特有的生物免疫标志物,具有高度特异性^[4-5,36-45]。目前检测方法众多,公认的特异度和灵敏度均较高的方法有细胞转染免疫荧光法(cell based transfection immunofluorescence assay, CBA)及流式细胞法,其特异度高达 90% 以上,敏感度高达 70%。酶联免疫吸附法测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)AQP4-IgG 较敏感,但有假阳性,用其滴定度对疾病进展和复发预测评价尚有争议。因此,对 ELISA 结果中低滴定度的 AQP4-IgG 阳性病例和不典型临床表现者应该谨慎判断。推荐采用 CBA 法检测 AQP4-IgG 或两种以上方法动态反复验证^[46-53]。

2.3.3 血清其他自身免疫抗体检测:约近 50% NMOSD 患者合并其他自身免疫抗体阳性,如血清抗核抗体(ANAs)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗甲状腺抗体等。合并上述抗体阳性者更倾向于支持 NMOSD 的诊断^[54-56]。

2.3.4 NMOSD 是否存在异质性一直存在争议:临床观察发现,有 20%~30% 的 NMOSD 患者 AQP4-IgG 阴性。最近报道 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 患者合并血清髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体阳性较高。这些病例发病更年轻,男性居多,下段胸髓更易受累,临床过程相对较轻,复发不频

繁^[57-61]。临床上亦有肿瘤合并 AQP4-IgG 阳性或合并 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体阳性的病例报道,仍需要进一步观察研究。

2.4 NMOSD 的视功能相关检查 (1)视敏度:(最佳矫正)视力下降,部分患者残留视力小于 0.1。严重者仅存在光感甚至全盲。(2)视野:可表现为单眼或双眼受累,表现为各种形式的视野缺损。(3)视觉诱发电位:多表现为 P100 波幅降低及潜伏期延长,严重者引不出反应。(4)OCT 检查:多出现较明显的视网膜神经纤维层变薄且不易恢复。

3 NMOSD 的诊断

NMOSD 的诊断原则:以病史、核心临床症候及影像特征为诊断基本依据,以 AQP4-IgG 作为诊断分层,并参考其他亚临床及免疫学证据做出诊断,还需排除其他疾病可能。目前国际上广为应用的相关诊断标准主要有以下几种。

3.1 2006 年 Wingerchuk 等制定的 NMO 诊断标准^[3] (1)必要条件:1)视神经炎;2)急性脊髓炎。(2)支持条件:1)脊髓 MRI 异常病变超过 3 个椎体节段以上;2)头颅 MRI 不符合 MS 诊断标准;3)血清 NMO-IgG 阳性。具备全部必要条件和 2 条支持条件,即可诊断 NMO。

3.2 2015 年国际 NMO 诊断小组(IPND)制定的 NMOSD 诊断标准^[7] 见表 2。新的标准将 NMO 纳入 NMOSD 统一命名,以 AQP4-IgG 作为分层,分为 AQP4-IgG 阳性与阴性组,列举了 6 大临床特征性表现,其中 ON、急性脊髓炎及延髓最后区综合征最具特征性。强调影像学特征与临床特征的一致性,对 AQP4-IgG 阴性 NMOSD 提出了更加严格的 MRI 附加条件。此外,伴随自身免疫疾病或自身免疫抗体阳性患者,CSF 细胞数轻度升高及视神经轴索损害等证据亦提示支持 NMOSD 诊断,最后强调了除外其他可能疾病。

需要指出的是,无论是 2006 年 NMO 诊断标准还是 2015 年 NMOSD 的诊断标准均存在着一定的诊断特异度及敏感度问题,2015 年 NMOSD 诊断标准着重强调了 AQP4-IgG 的诊断特异性,但是任何一项化验检查均存在一定的假阳性及假阴性情况。所以推荐对 AQP4-IgG 进行多种方法、多时间节点重复验证。

此外,新的 NMOSD 诊断标准亦无法规范下列情况的疾病分类归属问题:对于 AQP4-IgG(+)

表 2 成人 NMOSD 诊断标准(IPND,2015)

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

注:NMOSD;视神经脊髓炎谱系疾病;AQP4-IgG;水通道蛋白 4 抗体;ON;视神经炎;LETM;长节段横贯性脊髓炎

表 3 不支持 NMOSD 的表现

临床或实验室表现
(1)临床特征和实验室结果
1)进展性临床病程(神经系统症候恶化与发作无关,提示 MS 可能)
2)不典型发作时间的低限:发作时间<4 h(提示脊髓缺血或梗死)
3)发病后持续恶化超过 4 周(提示结节病或肿瘤可能)
4)部分性横贯性脊髓炎,病变较短(提示 MS 可能)
5)CSF 寡克隆区带阳性(不排除 MS)
(2)与 NMOSD 表现相似的疾患
1)神经结节病:通过临床、影像和实验室检查诊断(纵隔腺病、发热、夜间出汗、血清血管紧张素转换酶或白细胞介素-2 受体增高)
2)恶性肿瘤:通过临床、影像和实验室检查排除淋巴瘤和副肿瘤综合征(脑衰蛋白(collapsing)反应性调节蛋白-5 相关的视神经病和脊髓病或抗 Ma 相关的间脑综合征)
3)慢性感染:通过临床、影像和实验室检查除外艾滋病、梅毒等
常规影像表现
(1)脑
1)影像特征(MRI T2 加权像)提示 MS 病变:侧脑室表面垂直(Dawson 指);颞叶下部病变与侧脑室相连;近皮层病变累及皮质下 U-纤维
2)影像特征不支持 NMOSD 和 MS:病变持续性强化(>3 个月)
(2)脊髓
支持 MS 的 MRI 表现:脊髓矢状位 T2 加权像病变<3 个椎体节段;横轴位像病变主要位于脊髓周边白质(>70%);T2 加权像示脊髓弥散性、不清晰的信号改变(可见于 MS 陈旧性病变或进展型 MS)

注:NMOSD;视神经脊髓炎谱系疾病;MS;多发性硬化;CSF;脑脊液

病例:(1)无临床症候;(2)合并肿瘤+自身免疫脑炎抗体(+)等。对于 AQP4-IgG(-)或未知结果病例:(1)临床发作+无前 3 项核心症候+有/无影像支持;(2)临床发作+核心症候+无影像支持;(3)临床发作+无 DIS 或 rON;rLETM。对于上述情况,均不符合 2015 年 NMOSD 标准的脱髓鞘疾病,建议定期进行临床、影像及免疫标记物的随访观察,并进一步查找证据和其他可能疾病相鉴别。

4 NMOSD 的鉴别诊断

对于早期 NMOSD 或临床、影像特征表现不典型的病例,应该充分进行实验室及其他相关检查。注意与其他可能疾病相鉴别,并进行动态随访。

- 4.1 不支持 NMOSD 的表现^[7] 见表 3。
- 4.2 相关鉴别疾病 主要包括:(1)其他炎性脱髓

鞘病:MS(表 4)、急性播散性脑脊髓炎、假瘤型脱髓鞘等;(2)系统性疾病:系统性红斑狼疮、白塞病、干燥综合征、结节病、系统性血管炎等。(3)血管性疾病:缺血性视神经病、脊髓硬脊膜动静脉瘘、脊髓血管畸形、亚急性坏死性脊髓病等;(4)感染性疾病:结核、艾滋病、梅毒、布氏杆菌感染、热带痉挛性截瘫等;(5)代谢中毒性疾病:中毒性视神经病、亚急性联合变性、肝性脊髓病、Wernick 脑病、缺血缺氧性脑病等;(6)遗传性疾病:Leber 视神经病、遗传性痉挛性截瘫、肾上腺脑白质营养不良等;(7)肿瘤及副肿瘤相关疾病:脊髓胶质瘤、室管膜瘤、脊髓副肿瘤综合征等;(8)其他:颅底畸形、脊髓压迫症等。

5 NMOSD 的治疗

NMOSD 治疗应该遵循在循证医学证据的基础上,结合患者的经济条件和意愿,进行早期、合理治疗。目前 NMOSD 的治疗推荐主要是基于一些小样本临床试验、回顾性研究、以及专家共识并借助其他自身免疫性疾病治疗经验而得出^[61-69]。NMOSD 的治疗分为急性期治疗、序贯治疗(免疫抑制治疗)、对症治疗和康复治疗。

5.1 急性期治疗

主要目标:NMOSD 的急性期治疗以减轻急性

期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症。

适应对象:为有客观神经功能缺损证据的发作或复发期患者。

主要药物及用法如下:

5.1.1 糖皮质激素(以下简称激素):激素治疗短期内能促进 NMOSD 急性期患者神经功能恢复(A 级推荐),延长激素用药对预防 NMOSD 的神经功能障碍加重或复发有一定作用^[61-65]。

(1)治疗原则:大剂量冲击,缓慢阶梯减量,小剂量长期维持。

(2)推荐方法:大剂量甲泼尼龙冲击治疗能加速病情缓解,具体用法如下:甲泼尼龙 1 g 静脉点滴,1 次/d,共 3 d;500 mg 静脉点滴,1 次/d,共 3 d;240 mg 静脉点滴,1 次/d,共 3 d;120 mg 静脉点滴,1 次/d,共 3 d;泼尼松 60 mg 口服,1 次/d,共 7 d;50 mg 口服,1 次/d,共 7 d;顺序递减至中等剂量 30~40 mg/d 时,依据序贯治疗免疫抑制剂作用时效快慢与之相衔接,逐步放缓减量速度,如每 2 周递减 5 mg,至 10~15 mg 口服,1 次/d,长期维持。

(3)注意事项:部分 NMOSD 患者对激素有一定依赖性,在减量过程中病情再次加重,对激素依赖性患者,激素减量过程要慢,可每 1~2 周减 5~10 mg,至维持量(每天 5~15 mg),与免疫抑制剂长期联合使用。

表 4 NMOSD 与 MS 的鉴别

	NMO/NMOSD	MS
种族	非白种人	白种人
发病年龄中位数(岁)	39	29
性别(女:男)	(5~11):1	(1.5~2.0):1
严重程度	中重度多见	轻度多见
早期功能障碍	早期可致盲或截瘫	早期功能正常
临床病程	>90%为复发型,无继发进展过程	85%为复发-缓解型,最后半数发展成继发进展型,15%为原发进展型
血清 AQP-IgG 阳性	70%~80%	<5%
CSF 寡克隆区带阳性	<20%	>70%~95%
IgG 指数	多正常	多增高
CSF 细胞	多数患者白细胞>10×10 ⁶ /L,部分患者白细胞>50×10 ⁶ /L,可见中性粒细胞,甚至可见嗜酸细胞	多数正常,少数轻度增多,白细胞<10×10 ⁶ /L,以淋巴细胞为主
脊髓 MRI	脊髓>3 个椎体节段,急性期多明显肿胀、亮斑样强化,轴位呈中央对称横贯性损害;缓解期脊髓萎缩、空洞	<2 个椎体节段,轴位多呈非对称性部分损害,脊髓病变短节段、非横贯、无肿胀、无占位效应
脑 MRI	延髓最后区、第三和第四脑室周围、下丘脑、丘脑病变,皮质下或深部较大融合的白质病变,胼胝体病变较长较弥散(>1/2 胼胝体)、沿锥体束走行对称较长病变	脑室旁(直角征)、近皮质、圆形、类圆形病变、小圆形开环样强化

注:NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;NMO:视神经脊髓炎;MS:多发性硬化;AQP-IgG:水通道蛋白 4 抗体;CSF:脑脊液

大剂量激素治疗可引起心律失常,应注意激素冲击速度要慢,每次静脉滴注应持续 3~4 h,以免引起心脏副反应,一旦出现心律失常应及时处理,甚至停药。应用质子泵抑制剂预防上消化道出血,对于年龄较大或有卒中危险因素的患者应进行卒中预防。激素其他常见副作用包括电解质紊乱,血糖、血压、血脂异常,上消化道出血,骨质疏松、股骨头坏死等。激素治疗中应注意补钙,应用维生素 D,较长时间应用激素可加用二膦酸盐。尽量控制激素用量和疗程,以预防激素引起的骨质疏松、股骨头坏死等并发症。

5.1.2 血浆置换(plasma exchange, PE)^[63-65]:部分重症 NMOSD 患者尤其是 ON 或老年患者对大剂量甲基泼尼松龙冲击疗法反应差,用 PE 治疗可能有效(B 级推荐),对 AQP4-IgG 阳性或抗体阴性 NMOSD 患者均有一定疗效,特别是早期应用。建议置换 5~7 次,每次用血浆 1~2 L。

5.1.3 静脉注射大剂量免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)^[63-65]:对大剂量甲基泼尼松龙冲击疗法反应差的患者,可选用 IVIg 治疗(B 级推荐)。免疫球蛋白用量为 0.4 g/(kg·d),静脉点滴,连续 5 d 为 1 个疗程。

5.1.4 激素联合免疫抑制剂:在激素冲击治疗收效不佳时,因经济情况不能行 IVIg 或 PE 治疗者,可以联用环磷酰胺治疗。

5.2 序贯治疗(免疫抑制治疗)

治疗目的:为预防复发,减少神经功能障碍累积。

适应对象:对于 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 以及 AQP4-IgG 阴性的复发型 NMOSD 应早期预防治疗。临床上应该谨慎评估,目前尚无有效手段区分单时相及多时相 NMOSD;反之,将单时相 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 进行过度免疫干预也是不必要的。

一线药物包括:硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、利妥昔单抗(rituximab)等。二线药物包括环磷酰胺、他克莫司、米托蒽醌,定期 IVIg 也可用于 NMOSD 预防治疗,特别适用于不宜应用免疫抑制剂者,如儿童及妊娠期患者。

5.2.1 硫唑嘌呤:能减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能障碍进展^[70-74]。

(1)推荐用法:按体重 2~3 mg/(kg·d)单用或联合口服泼尼松[按体重 0.75 mg/(kg·d)],通常在硫唑嘌呤起效以后(4~5 个月)将泼尼松渐减

量至小剂量长期维持。

(2)注意事项:由于部分患者用硫唑嘌呤可引起白细胞降低、肝功能损害、恶心呕吐等胃肠道副反应,应注意定期监测血常规和肝功能。有条件的医院在应用硫唑嘌呤前建议患者测定硫代嘌呤甲基转移酶(TMTP)活性或相关基因检测,避免发生严重不良反应。

5.2.2 吗替麦考酚酯:能减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能障碍进展^[75]。

(1)推荐用法:1~1.5 g/d,口服。

(2)注意事项:起效较硫唑嘌呤快,白细胞减少和肝功能损害等副作用较硫唑嘌呤少。其副作用主要为胃肠道症状和增加感染机会。

5.2.3 利妥昔单抗:利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体,临床试验结果显示 B 细胞消减治疗能减少 NMOSD 的复发和减缓神经功能障碍进展,具有显著疗效^[76-83]。

(1)推荐用法:按体表面积 375 mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,连用 4 周;或 1000 mg 静脉滴注,共用 2 次(间隔 2 周)。国内治疗经验表明,中等或小剂量应用对预防 NMOSD 仍有效,且副反应小,花费相对较少。用法为:单次 500 mg 静脉点滴,6~12 个月后重复应用;或 100 mg 静脉点滴,1 次/周,连用 4 周,6~12 个月后重复应用。

(2)注意事项:为预防静脉点滴的副反应,治疗前可用对乙酰氨基酚、泼尼松龙;利妥昔单抗静脉点滴速度要慢,并进行监测。大部分患者治疗后可维持 B 淋巴细胞消减 6 个月,可根据 CD19/CD20 阳性细胞或 CD27⁺ 记忆细胞监测 B 淋巴细胞,若 B 淋巴细胞再募集可进行第 2 疗程治疗。既往有文献报道采用利妥昔单抗治疗肿瘤或类风湿关节炎时发生进行性多灶性白质脑病,但所报道的病例大多合用了其他免疫抑制剂。

5.2.4 环磷酰胺:小样本临床试验表明,环磷酰胺对减少 NMOSD 复发和减缓神经功能障碍进展有一定疗效^[63-65,84]。为二线药物,可用于其他治疗无效者。

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

(2)注意事项:监测血常规、尿常规,白细胞减少应及时减量或停用,治疗前后嘱患者多饮水。主要副作用有恶心、呕吐、感染、脱发、性腺抑制、月经不调、停经和出血性膀胱炎。预防出血性膀胱炎可

同时应用美司钠(Uromitexan)注射,恶心和呕吐可适当应用止吐药对抗。

5.2.5 米托蒽醌:临床试验表明米托蒽醌能减少 NMOSD 复发^[63-65,85]。为二线药物,对于反复发作而 other 方法治疗效果不佳者可选用。

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

(2)注意事项:其主要副作用为心脏毒性和治疗相关的白血病,据报道应用米托蒽醌治疗致使发生心脏收缩功能障碍、心功能衰竭和急性白血病的风险分别为 12%、0.4% 和 0.8%。使用时应注意监测其心脏毒性,每次注射前应检测左室射血分数(LVEF),若 LVEF<50 或较前明显下降,应停用米托蒽醌。此外,因米托蒽醌的心脏毒性有迟发效应,整个疗程结束后,也应定期监测 LVEF。

5.2.6 激素:小剂量泼尼松维持治疗能减少 NMOSD 复发,可以联合免疫抑制剂使用。

5.2.7 甲氨蝶呤:小样本临床研究表明,甲氨蝶呤单用或与泼尼松合用能减少 NMOSD 复发和功能障碍进展,其耐受性和依从性较好,价格较低,适用于不能耐受硫唑嘌呤的副作用及经济条件不能承担其他免疫抑制剂的患者。推荐 15 mg/周单用,或与小剂量泼尼松合用。

5.2.8 IVIg:间断小剂量 IVIg 治疗能减少 NMOSD 的复发,但仅有开放临床试验报道有效,尚缺乏大样本随机对照研究。

5.2.9 环孢素 A:推荐剂量 2~3 mg/(kg·d),2 次/d,通过监测血药浓度调整剂量,注意肾毒性。应注意的是,一些治疗 MS 的药物,如 β 干扰素、芬戈莫德、那他珠单抗可能会导致 NMOSD 的恶化^[86-88]。另外,NMOSD 长期免疫抑制治疗的风险尚不明确,根据长期应用免疫抑制剂治疗其他疾病的经验推测可能有潜在增加机会性感染和肿瘤的风险。

5.3 对于生育期患者应用免疫抑制剂的相关风险
研究发现,NMOSD 患者妊娠期复发的几率与非妊娠期相似,有复发的可能;NMOSD 患者产后复发几率显著增高,需要坚持免疫抑制治疗。需要特别关注的是生育期患者应用免疫抑制剂的相关风险:对于生育期的男性患者,以及妊娠前期、妊娠期、哺乳期的女性患者,长期应用免疫抑制剂可对胎儿或新生儿产生不良影响^[89]。

5.3.1 妊娠和哺乳期药物使用建议:

(1)激素的使用建议:1)妊娠各个时期均可以使用泼尼松龙(A 级推荐);2)哺乳期可使用泼尼松龙;3)甲泼尼松龙的胎盘转运率与泼尼松龙相似,产生等效抗炎作用所需剂量为泼尼松龙的 80%,妊娠期、哺乳期可使用甲泼尼松龙。

(2)丙种球蛋白的使用建议:1)妊娠期可使用 IVIg(A 级推荐);2)哺乳期可使用 IVIg(D 级)。

(3)硫唑嘌呤的使用建议:1)整个妊娠期可使用硫唑嘌呤,但剂量需 ≤ 2 mg/(kg·d)(B 级推荐);2)哺乳期可使用硫唑嘌呤(D 级)。

(4)环孢素 A 的使用建议:1)整个妊娠期可使用最低有效剂量环孢素 A(B 级推荐);2)不应阻止服用环孢素 A 的母亲进行哺乳(D 级)。

(5)他克莫司的建议:1)整个妊娠期可使用最低有效剂量他克莫司(D 级);2)不应阻止服用他克莫司的母亲进行哺乳(D 级)。

5.3.2 妊娠前期、妊娠和哺乳期不建议使用的药物:

(1)环磷酰胺:除极特殊情况,妊娠前期、妊娠和哺乳期不建议使用环磷酰胺:1)环磷酰胺具有致畸性和性腺毒性,因此只有在孕妇具有生命危险或器官功能衰竭风险时才考虑使用(C 级推荐);2)没有证据推荐哺乳期使用环磷酰胺。

(2)麦考酚酸酯:1)妊娠期间禁忌使用麦考酚酸酯(D 级);2)在计划怀孕前至少 6 周,应停用麦考酚酸酯(D 级);3)尚无麦考酚酸酯是否通过乳汁排泄的数据,因此不建议哺乳期间使用麦考酚酸酯(D 级)。

(3)甲氨蝶呤:1)妊娠期应避免使用任何剂量的甲氨蝶呤,并在受孕前 3 个月停用甲氨蝶呤(D 级);2)在受孕前 3 个月内接受低剂量甲氨蝶呤治疗的女性,应在妊娠之前至整个孕期补充叶酸(5 mg/d)(B 级推荐);3)使用低剂量甲氨蝶呤期间意外怀孕的病例,应立即停用甲氨蝶呤,继续补充叶酸(5 mg/d),由当地专家仔细评估胎儿的风险(D 级);4)因为理论上存在风险和证据不充分,哺乳期不推荐使用甲氨蝶呤(D 级)。

(4)利妥昔单抗:因为胎儿的安全性文献不足,理论上存在风险,并可导致新生儿 B 淋巴细胞减少,妊娠前期、妊娠和哺乳期不建议使用利妥昔单抗(D 级)。

5.4 对症治疗

(1)痛性痉挛可选用卡马西平、加巴喷汀、普瑞巴林、巴氯芬等药物。

(2)慢性疼痛、感觉异常等可应用阿米替林、普瑞巴林、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)及去甲肾上腺素能与特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物(NaSSA)。

(3)顽固性呃逆可用巴氯芬。

(4)抑郁焦虑可应用 SSRI、SNRI、NaSSA 类药物以及心理治疗。

(5)乏力、疲劳可用莫达非尼(Modafinil)、金刚烷胺。

(6)震颤可应用盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔等药物。

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

(8)性功能障碍可应用改善性功能药物等。

(9)认知障碍可应用胆碱酯酶抑制剂等。

(10)下肢痉挛性肌张力增高可用巴氯芬口服,也可用肉毒毒素 A。

5.5 康复治疗及生活指导

NMOSD 的康复治疗同样重要。对伴有肢体、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练,在应用大剂量激素治疗时,避免过度活动,以免加重骨质疏松及股骨头负重。当激素减量到小剂量口服时,可鼓励活动,进行相应的康复训练。

医务人员应耐心对患者及亲属进行宣教指导,强调早期干预、早期治疗的必要性,合理交代病情及预后,增加患者治疗疾病的信心,提高治疗的依从性。医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠、饮食、心理及用药等生活的各个方面提供合理建议,包括避免预防接种,避免过热的热水澡、强烈阳光下高温暴晒,保持心情愉快,不吸烟,不饮酒,作息规律,合理饮食,适量运动,补充维生素 D 等。

6 展望

随着一个多世纪的发展,尤其是 AQP4-IgG 里程碑式的发现,NMO 的概念不断得到更新,NMOSD 的临床谱得到进一步扩大,一些非视神经脊髓临床及影像表现得到公认。然而临床上还存在许多未知,更加需要对 NMOSD 进行系统观察研究。在治疗上迫切需要开展设计合理的安慰剂对照临床药物试验来指导 NMOSD 的长程治疗。

参与指南制定人员(按姓氏汉语拼音顺序):

安中平(天津市环湖医院);卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院);曾丽莉(上海瑞金医院);陈向军(复旦大学附属华山医院);成江(宁夏医科大学总医院);程琦(上海交大瑞金医院);楚兰(贵阳医学院附院);董会卿(首都医科大学宣武医院);杜彦辉(宁夏医科大学总医院);段瑞生(山东大学附属千佛山医院(山东省千佛山医院));高聪(广州医科大学附属第二医院);高枫(北京大学第一医院);管阳太(第二军医大学附属长海医院神经内科);郭力(河北医科大学第二医院);胡学强(中山大学附属第三医院);黄德晖(北京解放军总医院);吉维忠(青海省人民医院);金涛(吉林大学附属第一医院);景筠(首都医科大学附属北京同仁医院);李海峰(山东大学齐鲁医院);李宏增(陕西省第四军医大学唐都医院神经内科);李泽宇(内蒙古医科大学附属医院神经内科);李柱一(陕西省第四军医大学唐都医院神经内科);廖小平(海南医学院);刘广志(北京大学人民医院神经内科);刘卫彬(中山大学附属第一医院);莫雪安(广西医科大学神经病学研究所);戚晓昆(海军总医院神经内科);秦新月(重庆医科大学附属第一医院);邱伟(中山大学附属第三医院神经科);屈洪党(蚌埠医学院附属医院);施福东(天津医科大学总医院);汪鸿浩(南方医院);王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院);王津存(第四军医大学西京医院);王丽华(哈尔滨医科大学附属二院神经内科);王满侠(兰州大学第二医院神经内科);王维治(哈尔滨医大附二院神经科);王永刚(上海交通大学附属仁济医院);魏东宁(北京市解放军 309 医院神经内科);吴卫平(解放军总医院南楼神经内科);吴晓牧(江西省人民医院);肖保国(上海复旦大学华山医院神经病学研究所);徐雁(北京协和医院神经科);徐竹(贵州医学院);许贤豪(北京医院神经科);余刚(重庆医科大学附属第一医院);张华(北京医院神经内科);张美妮(山西医科大学第一医院);张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院);张旭(温州医科大学附属第一医院);赵玉武(上海交通大学附属第六人民医院);郑雪平(青岛大学附属医院);周红雨(四川大学华西医院);周文斌(中南大学湘雅医院)

参考文献:

- [1] 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.

- [2] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:8.
- [3] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [4] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis [J]. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [5] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel [J]. *J Exp Med*, 2005, 202:473-477.
- [6] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 805-815.
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International panel for NMO diagnosis International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85(2):177-189.
- [8] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69 (9): 1176-1180.
- [9] Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians [J]. *Neurology*, 2011, 76:1589-1595.
- [10] Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba [J]. *J Neurol*, 2009, 256:35-44.
- [11] Ochi H, Fujihara K. Demyelinating diseases in Asia [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016. [Epub ahead of print]
- [12] Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:1360-1364.
- [13] Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica [J]. *Neurology*, 2005, 65:1479-1482.
- [14] Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68:757-761.
- [15] Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients [J]. *Mult Scler*, 2014, 20:843-847.
- [16] Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement [J]. *Mult Scler*, 2005, 11:617-621.
- [17] Vernant JC, Cabre P, Smadja D, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome [J]. *Neurology*, 1997, 48:58-64.
- [18] Kim W, Kim SH, Lee SH, et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler*, 2011, 17:1107-1112.
- [19] Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2009, 72:712-717.
- [20] Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 1026-1031.
- [21] Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications [J]. *Neurology*, 2011, 76:1229-1237.
- [22] Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 81-87.
- [23] Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity [J]. *Mult Scler*, 2010, 16: 1229-1236.
- [24] Huh SY, Min JH, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Mult Scler*, 2014, 20:695-704.
- [25] Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution [J]. *Neurology*, 2013, 80:1330-1337.
- [26] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63:390-396.
- [27] Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63:964-968.
- [28] Nakamura M, Misu T, Fujihara K, et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2009, 15:695-700.
- [29] Kim JE, Kim SM, Ahn SW, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 302:43-48.
- [30] Lu ZQ, Qiu W, Zou Y, et al. Characteristic linear lesions and longitudinally extensive spinal cord lesions in Chinese patients with neuromyelitis optica [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 293:92-96.
- [31] Lu ZQ, Zhang BJ, Qiu W, et al. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e22766.
- [32] Qiu W, Kermode AG. Brain MRI in neuromyelitis optica: What is its role? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11 (6):526-528.
- [33] Cheng C, Jiang Y, Chen XH, et al. Clinical, radiographic characteristics and immunomodulating changes in neuromyelitis optica with extensive brain lesions [J]. *BMC Neurology*, 2013, 13:72.
- [34] Wu L, Yang Y, Huang DH, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of spinal cord lesions and brain abnormalities in Chinese patients with neuromyelitis optica [J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2010, 30(12):2733-2737.

- [35] Chen Z, Lou X, Liu M, et al. Assessment of optic nerve impairment in patients with neuromyelitis optica by MR diffusion tensor imaging[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5).
- [36] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23: 661-683.
- [37] Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays [J]. *Neurology*, 2012, 78: 665-671.
- [38] Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2013, 80: 2210-2216.
- [39] Long YM, Qiu W, Lu ZQ, et al. Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19: 96-102.
- [40] Long YM, Lu ZQ, Hu XQ. Antibody NMO in Chinese patients[J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39: 232-235.
- [41] Zhong XN, Wang HH, Bao J, et al. Relationship between neuromyelitis optica-IgG status and spinal cord magnetic resonance imaging in patients with neuromyelitis optica[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(2): 270-274.
- [42] Yang Y, Huang DH, Wu WP, et al. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 94-98.
- [43] Yang Y, Wu WP, Huang DH, et al. Prognostic value of aquaporin-4 antibody in patients of inflammatory demyelinating diseases in central nervous system [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi* [J]. 2012, 92(43): 3032-3035.
- [44] Wu L, Yang Y, Huang DH, et al. Seroprevalence and diagnostic value of aquaporin-4 antibody in patients with inflammatory central nervous system demyelinating diseases [J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2011, 31(2): 350-352.
- [45] Mai W, Hu X, Lu Z, et al. Preliminary study on the association of AQP4 promoter polymorphism with anti-aquaporin-4 antibody positivity in southern Han Chinese patients with idiopathic demyelinating disorders of central nervous system[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 255(1-2): 75-80.
- [46] Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays [J]. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2014, 5: 290-303.
- [47] Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 1433-1436.
- [48] Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype [J]. *Neurology*, 2012, 79: 1273-1277.
- [49] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelinoligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 276-283.
- [50] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica [J]. *Brain*, 2008, 131: 3072-3080.
- [51] Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2013, 81: 1197-1204.
- [52] McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG [J]. *Neurology*, 2011, 76: 1108-1110.
- [53] Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306: 82-90.
- [54] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease[J]. *Mult Scler*, 2012, 18: 5-10.
- [55] Wu L, Huang DH, Yang Y, et al. Combined screening for serum anti-nuclear and anti-aquaporin-4 antibodies improves diagnostic accuracy for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis[J]. *Eur Neurol*, 2014, 72: 103-108.
- [56] Li H, Zhang Y, Yi Z, et al. Frequency of autoantibodies and connective tissue diseases in Chinese patients with optic neuritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99323.
- [57] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 14.
- [58] Magana SM, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66: 964-966.
- [59] Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity [J]. *Neurology*, 2013, 80: 2194-2200.
- [60] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 82: 474-481.
- [61] Mao Z, Lu Z, Hu X, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2014, 83(12): 1122.
- [62] Torres J, Pruitt A, Balcer L, et al. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 351(1-2): 31-35.
- [63] Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2012, 1: 180-187.
- [64] Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4: 111-121.

- [65] Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, et al. Treatment of neuromyelitis optica: current debate[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2008, 1(1): 5-12.
- [66] Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review[J]. Arq Neuro-Psiquiatr, 2012, 70(1): 59-66.
- [67] Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients[J]. Arch Neurol, 2010, 67(9): 1131-1136.
- [68] Bompreszi R, Postevka E, Campagnolo D, et al. A review of cases of neuromyelitis optica[J]. Neurologist, 2011, 17(2): 98-104.
- [69] 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.
- [70] Elson L, Kitley J, Luppe S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK[J]. Mult Scler, 2014, 20(11): 1533-1540.
- [71] Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2011, 77(7): 659-666.
- [72] Qiu W, Kermode AG, Li R, et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22: 1178-1182.
- [73] Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(8): 918-921.
- [74] Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine[J]. Neurology, 1998, 51(4): 1219-1220.
- [75] Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients[J]. Arch Neurol, 2009, 66: 1128-1133.
- [76] Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Longterm follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab[J]. Neurology, 2011, 76: 1310-1315.
- [77] Kim SH, Huh SY, Lee SJ, et al. A 5 year followup of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(9): 1110-1117.
- [78] Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, et al. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica[J]. J Neurol Sci, 2012, 317(1-2): 103-105.
- [79] Yang CS, Yang L, Li T, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2013, 81: 710-713.
- [80] 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.
- [81] Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: Retrospective analysis of 25 patients[J]. Arch Neurol, 2008, 65(11): 1443-1448.
- [82] Dai YQ, Lu TT, Wang YG, et al. Rapid exacerbation of neuromyelitis optica after rituximab treatment[J]. J Clin Neurosci, 2016, 26: 168-170.
- [83] Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica[J]. Mult Scler, 2011, 17(10): 1225-1230.
- [84] Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I, et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Intern Med, 2013, 52(9): 969-972.
- [85] Kim SH, Kim W, Park MS, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica[J]. Arch Neurol, 2011, 68(4): 473-479.
- [86] Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica[J]. Mult Scler, 2007, 13: 256-259.
- [87] Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica[J]. Arch Neurol, 2012, 69: 239-245.
- [88] Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler, 2012, 18: 113-115.
- [89] BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. Rheumatology (Oxford), 2016 Jan 10. [Epub ahead of print]

(收稿日期: 2016-4-15)

(本文编辑: 时秋宽)