

# “基于德尔菲法的AQP4-IgG阳性NMOSD管理国际共识”解读

黄文娟, 全 超

(复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040)

**摘要** 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统自身免疫性炎性疾病, 复发率和致残率高, 其发病机制主要与水通道蛋白4免疫球蛋白G(AQP4-IgG)抗体有关。自2021年4月中国国家药品监督管理局正式批准萨特利珠单抗用于治疗12岁以上AQP4-IgG阳性的NMOSD患者以来, 陆续又有新的单克隆抗体在中国获批治疗NMOSD。但目前国内对于这些药物的规范使用尚无明确的指导性意见。2023年7月, 来自15个不同国家或地区的24名专家联合发布了首个“基于德尔菲法的AQP4-IgG阳性NMOSD管理国际共识”(简称“共识”), 该“共识”采用改良德尔菲法, 就萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗在AQP4-IgG阳性NMOSD患者中的应用达成了25项声明。文中对该“共识”进行解读, 旨在为中国临床医生科学管理AQP4-IgG阳性NMOSD提供参考。

**关键词** 视神经脊髓炎谱系疾病; 水通道蛋白4; 免疫球蛋白G; 国际共识; 德尔菲法; 解读

**Interpretation of “International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG<sup>+</sup> NMOSD”** HUANG Wen-juan, QUAN Chao Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**ABSTRACT** Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system that mainly affects the optic nerve and spinal cord. It has a high rate of recurrence and disability. Its pathogenesis is mainly related to aquaporin 4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) antibodies. Since satralizumab was approved by National Medical Products Administration (NMPA) for the treatment of AQP4-IgG-seropositive NMOSD in adults and adolescents ( $\geq 12$  years) in April 2021, new monoclonal antibodies have been approved to treat NMOSD in China. However, there is currently no clear guidance on the standardized use of these drugs. In July 2023, 24 experts from 15 different countries or regions jointly released the “International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+NMOSD”. The consensus adopted a modified Delphi method and reach 25 statements regarding the use of satralizumab, eculizumab and inelizumab in patients with AQP4-IgG-seropositive NMOSD. This article interprets this consensus and provide a reference for the scientific management of AQP4-IgG-seropositive NMOSD by Chinese clinicians.

**KEY WORDS** neuromyelitis optica spectrum disorder; aquaporin-4; immunoglobulin G; international consensus; Delphi; interpretation

[文章编号] 1008-0678(2024)06-0697-08

[中图分类号] R744.5

[文献标识码] A

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 82171341)。

[作者简介] 黄文娟, 博士研究生, 住院医师, 主要从事视神经脊髓炎谱系疾病相关的临床研究。

[通信作者] 全超, E-mail:chao\_quan@fudan.edu.cn

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)是一种自身免疫介导的中枢神经系统炎性疾病,临床上以视神经炎和纵向延伸的横贯性脊髓炎为主要特征,疾病复发率及致残率高<sup>[1,2]</sup>。NMOSD的发生具有种族和地域差异性,患病率为0.7~10/100 000,以女性多见<sup>[3~5]</sup>。约90%的NMOSD患者血清中可检测到水通道蛋白4免疫球蛋白G(aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG)抗体<sup>[1]</sup>,该抗体不仅是诊断NMOSD的特异性生物标志物,也与病情严重程度相关。NMOSD的治疗主要包括急性期治疗和序贯/维持治疗,其中维持治疗旨在预防复发和延缓累积性残疾,是改善患者长期预后的关键。随着新药的不断研发上市,目前全球范围内已有3种生物制剂获批用于AQP4-IgG抗体阳性NMOSD患者的维持治疗。包括:萨特利珠单抗(satralizumab)、伊奈利珠单抗(inebilizumab)和依库珠单抗(eculizumab)<sup>[6~9]</sup>,均已被中国国家药品监督管理局批准用于治疗AQP4-IgG阳性NMOSD。萨特利珠单抗用于12周岁及以上的青少年和成人患者,伊奈利珠单抗和依库珠单抗用于成人患者。但国内外针对这些生物制剂在NMOSD维持治疗中的使用并无标准治疗建议。

2023年5月,来自15个不同国家或地区的24名专家,就萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗在AQP4-IgG阳性NMOSD患者中的应用达成了25项共识声明,并在美国神经病学学会Neurology子刊Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm发布首个“基于德尔菲法的AQP4-IgG阳性NMOSD管理国际共识(International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+NMOSD)”,简称“共识”<sup>[1]</sup>,以期规范应用萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗和依库珠单抗治疗AQP4-IgG阳性NMOSD患者提供具体建议。为及时了解NMOSD的国际动态,文中对该“共识”中的所有声明进行解读,以便国内同行更清晰地理解和掌握“共识”内容,优化对AQP4-IgG阳性NMOSD患者的科学管理。

参与“共识”解读的人员不存在与原“共识”相关的学术或商业利益冲突。

## 1 “共识”制定方法

该“共识”采用改良德尔菲法,首先通过收

集文献资料并咨询专家意见拟定了25项NMOSD管理相关的初步声明,然后通过两轮匿名投票对这些声明的同意程度进行评分(6分李克特量表:非常同意、同意、稍微同意、稍微不同意、不同意和非常不同意),以确定该项声明是否达成“共识”。“共识”参与者由来自美国、英国、德国、日本、中国等15个国家的24名专家组成,包括3名指导委员会成员(设1名主席)和21名专家组成员。复旦大学附属华山医院的全超医生作为中国专家参加了制定。指导委员会成员在NMOSD领域具有丰富的专业知识,参与了萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗的关键Ⅲ期临床试验,对国际上NMOSD领域经验丰富的临床医生有广泛的了解,他们主要负责选拔其他专家组成员、制定德尔菲问卷和“共识”声明以及确定声明达成“共识”的阈值( $\geq 67\%$ )。指导委员会选拔的其他21名专家也在NMOSD诊疗领域具有丰富经验,主持了这些生物制剂在中国开展的队列研究或参与了关键临床试验,对AQP4-IgG阳性NMOSD的新获批疗法非常了解。因此,参与“共识”制定的专家不仅在地域上具有广泛的代表性,在NMOSD诊疗领域亦具有权威性。

除主席外,另外2名指导委员会成员也参与德尔菲问卷填写,因此共有23名专家具有表决权,他们至少参与一轮德尔菲投票。第一轮投票的专家参与率为78.3%(18/23),在投票的25项声明中共有23项达成“共识”,未达成“共识”的2项声明基于专家反馈进行修改后进入第二轮投票,专家参与率为91.3%(21/23)在这轮投票中均达成“共识”,因此未再进行第三轮投票。

最终,共有25项声明达成“共识”,涉及3种生物制剂治疗NMOSD的7个方面,包括启动时机及药物选择、单药与联合治疗、转换治疗、特殊人群的使用、安全性监测、生物标志物的应用及患者报告结局、未来研究方向。

## 2 “共识”声明

**2.1 生物制剂的启动时机及药物选择** 见表1。这一主题共包括9项声明(声明1~9)。基于几项关键的临床试验(PREVENT<sup>[9]</sup>、N-MOMentum<sup>[10]</sup>、SAkuraSky<sup>[11]</sup>和SAkuraStar试验<sup>[12]</sup>)声明1~3分别指出,对于血清AQP4-IgG阳性的NMOSD成人患者,

可在确诊时、首次发作后或因现有治疗失败而复发时启用萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗，其中萨特利珠单抗还可用于12岁及以上的青少年。

选择NMOSD患者的治疗方案时，专家认为首要考虑的因素是药物有效性和安全性(声明4)，此外，最常考虑的因素还包括：患者当前的疾病活动性或复发严重程度、患者对给药途径的偏好以及该治疗是否有益于缓解并发症，等(声明5)。针对不同生物制剂的选择，声明6提出，患者对给药频率、给药途径的偏好以及对潜在安全风险的接受度(包括妊娠期患者)与选择结果密切相关。萨特利珠单抗(皮下注射给药)，初始期前4周每2周1次，随后每4周1次。而依库珠单抗(静脉输注给药)，初始期前4周每周1次，维持期每2周1次。伊奈利珠单抗(静脉输注给药)，首次给药后间隔2周再次给药，之后每6个月1次。

对于作用机制相似的药物，患者的治疗反应可能相差不大。声明7提出，若患者对既往维持治

疗药物无应答，临床医生应换用一种不同作用机制的药物进行治疗。但对于在当前治疗期间未出现复发、临床症状稳定(无疾病活动性)的患者，认为无需更换新疗法(声明8)。这是由于依库珠单抗、伊奈利珠单抗和萨特利珠单抗当前的临床研究中排除了未复发、临床稳定的受试者，因此目前尚无证据表明未出现复发的患者应转换为上述3种生物制剂。但专家也表示，这一建议可能会随着未来长期真实世界数据的出现而变化。此外有研究发现，部分NMOSD患者仅使用传统免疫抑制剂可能不足以预防复发，而停用该药物又可能会增加患者的复发风险<sup>[13,14]</sup>。因此，声明9指出，对于接受免疫抑制剂和(或)口服类固醇治疗期间出现疾病活动的NMOSD患者，额外添加萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗可能是合理的，但仍需进一步的证据确认该方法的获益与风险。对于正在使用免疫抑制剂治疗的患者，同时联用萨特利珠单抗或依库珠单抗已在关键临床试验中显示出较好的治疗效果和安全性<sup>[9,11]</sup>。

表 1 关于萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗启动时机和药物选择的声明

Tab 1 NMOSD Delphi consensus statements on the initiation of eculizumab, inebilizumab, or satralizumab

声明 Statement	同意率[例/例(%)] Consent rate [Case/Case (%)]
声明1 Statement 1	14/18(77.8)
声明2 Statement 2	18/18(100.0)
声明3 Statement 3	17/18(94.4)
声明4 Statement 4	18/18(100.0)
声明5 Statement 5	18/18(100.0)
声明6 Statement 6	18/18(100.0)
声明7 Statement 7	17/18(94.4)
声明8 Statement 8	16/18(88.9)
声明9 Statement 9	16/18(88.9)

注：AQP4-IgG=抗水通道蛋白4免疫球蛋白G抗体；NMOSD=视神经脊髓炎谱系病

Notes: AQP4-IgG= antiaquaporin-4 immunoglobulin G; NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder

**2.2 单药治疗与联合治疗的应用** 见表2。有3项声明(声明10~12)涉及生物制剂单药治疗或与免疫抑制剂联合治疗。声明10指出,血清AQP4-IgG阳性NMOSD患者应首选生物制剂进行单药治疗,以降低联合用药的不良反应发生风险。但对于合并其他全身系统疾病(如另一种自身免疫性疾病)且正在接受免疫抑制剂治疗的患者,专家认为可以联用萨特利珠单抗或依库珠单抗,但应考虑免疫抑制剂的短期和长期安全性以及耐受性特点(声明11)。这是

由于PREVENT和SakuraSky试验及其开放扩展阶段数据表明,在免疫抑制剂治疗基础上联合生物制剂(萨特利珠单抗或依库珠单抗)未出现严重的安全问题<sup>[9,11,15-17]</sup>。

针对已接受常规免疫抑制剂联合生物制剂治疗的患者,鉴于目前尚无长期安全性数据,专家建议联合治疗期间,应密切监测其不良反应,并根据生物制剂的作用起效时间逐步减少免疫抑制剂的剂量(声明12)。

表 2 关于萨特利珠单抗、依库珠单抗、伊奈利珠单抗单药治疗或联合治疗及转换治疗的声明

Tab 2 NMOSD Delphi consensus statements on monotherapy vs. combination therapy and switching therapies of eculizumab, inebilizumab, or satralizumab

声明 Statement	同意率[例/例(%)] Consent rate [Case/Case (%)]
声明10 Statement 10	15/18(83.3)
声明11 Statement 11	18/21(85.7)
声明12 Statement 12	17/18(94.4)
声明13 Statement 13	16/18(88.9)
声明14 Statement 14	18/21(85.7)

注: AQP4-IgG=抗水通道蛋白4免疫球蛋白G抗体; NMOSD=视神经脊髓炎谱系病

Notes: AQP4-IgG= aquaporin-4 immunoglobulin G; NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder

**2.3 生物制剂之间的转换治疗** 见表2。有2项声明(声明13、14)与转换治疗有关。对于3种生物制剂之间的转换,“共识”指出,临床医生在考虑转换前,应留出足够的时间观察初始治疗的起效情况(如各生物制剂的关键临床试验中允许随访至第24~48周以观察其主要终点);关于转换的原因,最常见的回答是治疗期间出现严重复发或不良反应。此外,多数专家认为转换时应考虑患者的偏好(声明13)。关于转换的时间(声明14),第一轮投票对此未达成“共识”,原因是部分专家考虑在前一种生物制剂停用后过早开始新的生物治疗,可能会因缺乏药物洗脱期而导致患者出现严重的免疫抑制反应,但修订后的声明在强调应考虑前一种疗法的作用机制和持续时间后,在第二轮投票中达成“共识”。

**2.4 特殊患者人群的使用** 见表3。包括2项声明(声明15、16)。NMOSD患者长期口服类固醇会增加感染风险<sup>[14]</sup>,并可加重现有疾病,如2型糖尿病、骨质疏松症和青光眼<sup>[19-21]</sup>。因此,尽早转换使用萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗可能是合适的。此外,部分NMOSD患者伴有系统性红斑狼疮、干燥综合征、桥本甲状腺炎、重症肌无力等其他自身免疫性疾病,生物制剂可作为伴发自身免疫性疾病的补充治疗,如萨特利珠单抗可用于辅助治疗类风湿性关节炎,依库珠单抗可用于辅助治疗重症肌无力。因此声明15提出,在选择萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗时,应考虑NMOSD患者的并发症以及共患的其他自身免疫性疾病。

对于≥12岁的青少年血清AQP4-IgG阳性

NMOSD患者，“共识”建议使用萨特利珠单抗进行治疗(声明16)，这是因为SakuraSky研究已证实了萨特利珠单抗在青少年( $\geq 12$ 岁)中的疗效，但该研究仅

包含8例青少年患者( $\geq 12$ 岁)<sup>[11]</sup>，因此仍需更大样本量的临床研究进一步验证。目前尚无依库珠单抗或伊奈利珠单抗应用于青少年患者的临床数据。

表 3 关于萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗应用于特殊患者人群的声明

Tab 3 NMOSD Delphi consensus statements of eculizumab, inebilizumab, or satralizumab on patient populations

声明 Statement	同意率[例/例(%)] Consent rate [Case/Case (%)]
声明15 Statement 15	18/18(100.0)
声明16 Statement 16	16/18(88.9)

注: AQP4-IgG=抗水通道蛋白4免疫球蛋白G抗体; NMOSD=视神经脊髓炎谱系病

Notes: AQP4-IgG= aquaporin-4 immunoglobulin G; NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder

**2.5 生物制剂的安全性监测** 见表4。“共识”中共有5项声明(声明17~21)涉及生物制剂的安全性监测(表4)。“共识”认为，感染是需要监测的主要安全性问题(声明17)，尤其是机会性感染、脑膜炎球菌感染性脑膜炎、带状疱疹、进行性多灶性脑白质病，等。当专家被问及哪些人群应增加监测频率时，最常提及的人群为存在并发症(影响感染风险)的患者、青少年、老年人、孕妇和有明显免疫抑制的患者(声明18)。

NMOSD好发于青壮年女性，患者妊娠期使用萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗的安全性同样值得关注。萨特利珠单抗与托珠单抗的作用

机制相似，托珠单抗在妊娠期类风湿关节炎患者中表现出的合理安全性，可能提示妊娠期可使用萨特利珠单抗<sup>[22-24]</sup>。有文献<sup>[22,25]</sup>报道妊娠期应用依库珠单抗未出现严重的安全性问题，妊娠中晚期给予伊奈利珠单抗治疗，可能引起胎儿暂时性血液学异常。因此声明19表示，需进一步研究生物制剂在妊娠期NMOSD患者中的短期和长期并发症风险，以便为患者计划生育和治疗方法的决策提供依据。

关于疫苗接种的问题，“共识”认为，血清AQP4-IgG阳性NMOSD患者在萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗前应及时完成所有疫苗接种，包括新型冠状病毒疫苗(声明20)。这是因为

表 4 关于萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗安全性的声明

Tab 4 NMOSD Delphi consensus statements on safety of eculizumab, inebilizumab, or satralizumab

声明 Statement	同意率[例/例(%)] Consent rate [Case/Case(%)]
声明17 Statement 17	18/18(100.0)
声明18 Statement 18	15/18(83.3)
声明19 Statement 19	18/18(100.0)
声明20 Statement 20	16/18(88.9)
声明21 Statement 21	17/18(94.4)

注: AQP4-IgG=抗水通道蛋白4免疫球蛋白G抗体; NMOSD=视神经脊髓炎谱系病

Notes: AQP4-IgG= aquaporin-4 immunoglobulin G; NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder

PREVENT试验中所有血清AQP4-IgG阳性NMOSD患者在接受依库珠单抗治疗前均已接种脑膜炎球菌疫苗，研究期间均未出现脑膜炎球菌感染<sup>[9]</sup>。此外，依库珠单抗药品说明书(美国)中建议所有接受依库珠单抗治疗的患者在开始治疗前至少2周接种脑膜炎球菌疫苗<sup>[26]</sup>，部分国家(如英国)的依库珠单抗说明书中还建议进行抗生素治疗。因此声明21指出，对于使用依库珠单抗的患者，应阐明脑膜炎球菌疫苗接种的时间和频率，是否推荐使用预防性抗生素及其使用时长，已使用免疫抑制剂的患者是否需要使用抗生素以降低免疫应答。但目前尚未明确这些生物制剂(萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗)对疫苗接种效果的潜在干扰，仍需进一步研究。

**2.6 生物标志物的应用及患者报告结局** 见表5。包括3项声明(声明22~25)。N-Momentum试验中的生物标志物分析结果显示，基线时血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)升高与NMOSD发作可能性增加呈显著相关<sup>[23]</sup>，而发作后血清神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)水平

与扩展残疾状态量表评分(Expanded Disability Status Scale score)显著相关<sup>[28]</sup>，专家认为GFAP和NfL可能有助于预测患者的预后，但仍需更多证据支持(声明22)，尤其是对接受萨特利珠单抗或依库珠单抗治疗的NMOSD患者。

针对NMOSD患者生活质量报告结局，关键是临床试验结果并未显示萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗可以改善血清AQP4-IgG阳性NMOSD患者的生活质量。声明23指出，评估血清AQP4-IgG阳性NMOSD患者的健康相关生活质量结局相当重要，但现有的临床证据尚不足以影响生物制剂的治疗决策。此外，部分专家对目前使用的36项健康状况调查简表(36-item Short-Form Health Survey)和欧洲五水平多维健康量表(Euro Qol Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D-5L)等生活质量测定方法的可靠性持怀疑态度。因此，亟需一种新的且经过良好验证的针对NMOSD患者报告结局的测量方法，以便评估NMOSD治疗方案对患者生活质量的影响(声明24)。

**表 5 关于生物标志物使用，萨特利珠单抗、依库珠单抗或伊奈利珠单抗治疗的患者报告结局和研究缺口的声明**  
**Tab 5 NMOSD Delphi consensus statements on the use of biomarkers and patient-reported outcomes and research gaps**

声明 Statement	同意率[例/例(%)] Consent rate [Case/Case (%)]
声明22 Statement 22	16/18(88.9)
声明23 Statement 23	16/18(88.9)
声明24 Statement 24	15/18(83.3)
声明25 Statement 25	15/18(83.3)

注：AQP4-IgG=抗水通道蛋白4免疫球蛋白G抗体；GFAP=胶质纤维酸性蛋白；NfL=神经丝轻链；iNMOSD=视神经脊髓炎谱系病

Notes: AQP4-IgG=antiaquaporin-4 immunoglobulin G; GFAP=glial fibrillary acidic protein; NfL=neurofilament light chain; NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder

### 3 未来研究方向

目前，针对NMOSD的研究逐步深入，生物制剂在NMOSD应用中也已取得重大进展。但NMOSD诊疗领域仍有许多问题需进一步探索，声明25中总结了未来NMOSD领域的研究重点，包括评估复发和

疾病进展等预后表现和预测药物治疗反应的生物标志物、影像学在疾病管理中的作用，开展不同生物制剂(萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗)间以及这些生物制剂与超适应证药物(如托珠单抗、利妥昔单抗)的头对头研究，并进一步通过临床试验和真实世界研究收集萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊

奈利珠单抗的长期治疗数据。

#### 4 总结/专家点评

“共识”为萨特利珠单抗、依库珠单抗和伊奈利珠单抗在AQP4-IgG阳性NMOSD患者中的使用提供了25项实用声明，其中24项声明获得超过80%的同意率，11条声明获得超过90%的同意率，提示来自不同国家和地区的专家对各项声明具有较高的一致性，也进一步体现了该“共识”的可靠性。中国发布的“中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)<sup>[2]</sup>对于AQP4-IgG阳性NMOSD患者的预防复发治疗中可以使用的生物制剂种类和用法进行了详细介绍，但关于这些生物制剂的启动时机及药物选择、单独使用和联合使用、转换治疗、特殊人群使用、安全性监测等未给出明确的指导意见。该“共识”采用德尔菲法，结合不同国家或地区专家的经验 and 现有的临床证据，就上述关键问题给出了详细建议，同时就NMOSD治疗过程中生物标志物及患者报告结局的应用以及目前NMOSD领域研究的不足和未来研究有待突破的方向发表观点，对中国NMOSD的管理具有重要的参考价值。但受限于现有证据的不足，部分声明(如治疗效果的持续时间、严重复发的定义等)仍不够明确，未来仍需通过更多基础研究、临床研究以及真实世界研究来进一步完善NMOSD的个体化治疗策略，从而改善患者的长期预后，提高患者生活质量。

#### 参考文献

- [1] Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(4): e200124
- [2] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(6): 423-436
- [3] Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): 59-77
- [4] Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 501
- [5] 张包静子, 全超, 卢家红, 等. 血清水通道蛋白4抗体阳性的中枢神经系统脱髓鞘病104例临床特点分析[J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22(4): 361-368
- [6] 蔡同甲, 王蓓, 邬剑军. 视神经脊髓炎谱系疾病免疫靶向药物治疗研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3): 314-319+355
- [7] 黄文娟, 谭红梅, 常雪纯, 等. 视神经脊髓炎谱系病维持治疗研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(1): 92-100
- [8] 陈欣, 龚思引, 潘启源, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病免疫机制及单抗治疗进展[J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(4): 464-468
- [9] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 614-625
- [10] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1352-1363
- [11] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2114-2124
- [12] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 402-412
- [13] 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
- [14] Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(2): e947
- [15] Wingerchuk D, Pittock S, Berthele A, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2019, 25(2\_suppl): 45-46
- [16] Levine T, Mantegazza R, Oreja-Guevara C, et al. Infection Risk in Patients with Complement-Mediated Neurological Disorders Receiving Eculizumab: Findings from Two Phase 3 Studies and Their Extensions in Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (AQP4+ NMOSD) and Acetylcholine-Receptor Antibody-Positive Refractory Generalized Myasthenia Gravis (AChR+gMG) (1829)[J]. *Neurology*, 2020, 94(15\_supplement): 1829
- [17] Mantegazza R, Levine T, Oreja-Guevara C, et al. No change in risk of infection among NMOSD and refractory gMG patients treated with eculizumab: findings from two phase 3 studies and their extensions[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(S1): 381
- [18] Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(1): 157-176
- [19] Lambrinoudaki I, Kung AW. Management of steroid-induced osteoporosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2000, 113(8): 681-685
- [20] Phulke S, Kaushik S, Kaur S, et al. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness[J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2017, 11(2): 67-72
- [21] Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-GutiérrezR, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(8): 1073-1081
- [22] 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
- [23] Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, et al. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4522-4536

[24] Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(2): 238-245

[25] D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K, et al. Pregnancy and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder- Reciprocal Effects and Practical Recommendations: A Systematic Review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 544434

[26] SOLIRIS® (eculizumab)药品使用说明书[Z]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/125166s4451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125166s4451bl.pdf)

[27] Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(5): 895-910

[28] Aktas O, Hartung H, Smith M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels (sNfL) Correlate Best with Attack-related Disability in Neuromyelitis Optica (4105)[J]. *Neurology*, 2020, 94(15\_supplement): 4105

(2024-03-04收稿 2024-04-16修回)

( 上接第 662 页 )

[12] Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, et al. The WOVEN trial: Wingspan One-year Vascular Events and Neurologic Outcomes[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(4): 307-310

[13] Meyer L, Leischner H, Thomalla G, et al. Stenting with Acclino (flex) for symptomatic intracranial stenosis as secondary stroke prevention[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(11): 1127-1131

[14] Diana F, Frauenfelder G, Botto A, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after intracranial stenting: Case report and systematic review[J]. *Interv Neuroradiol*, 2021, 27(6): 843-849

[15] Barnard ZR, Alexander MJ. Device profile of the Wingspan Stent System for the treatment of intracranial atherosclerotic disease: overview of its safety and efficacy[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(3): 167-171

[16] Shen S, Wang Y, He X, et al. Thirty-Day and One-Year Outcomes of Endovascular Treatments for Severe Atherosclerotic Stenosis of Intracranial ICA: Results From a Single Center[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 668868

[17] Peng G, Zhang Y, Miao Z. Incidence and Risk Factors of In-Stent Restenosis for Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(8): 1447-1452

(2024-01-26收稿 2024-04-15修回)

( 上接第 668 页 )

[16] Benson JC, Chiu S, Flemming K, et al. MR characteristics of unruptured intracranial arteriovenous malformations associated with seizure as initial clinical presentation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(2): 186-191

[17] Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, et al. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16(2): 345-350

[18] Galletti F, Costa C, Cupini LM, et al. Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3): 284-288

[19] Josephson CB, Rosenow F, Al-Shahi SR. Intracranial Vascular Malformations and Epilepsy[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 223-234

[20] Eliava S, Gorozhanin V, Shekhtman O, et al. Surgical Treatment of Unruptured Brain AVMs: Short- and Long-Term Results[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2021, 132: 87-90

[21] Hirano T, Enatsu R, Iihoshi S, et al. Effects of Hemosiderosis on Epilepsy Following Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2019, 59(1): 27-32

[22] Nnode-Ekane XE, Hayward N, Gröhn O, et al. Vascular changes in epilepsy: functional consequences and association with network plasticity in pilocarpine-induced experimental epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2010, 166(1): 312-332

[23] Van Lanen RH, Melchers S, Hoogland G, et al. Microvascular changes associated with epilepsy: A narrative review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(10): 2492-2509

[24] Church EW, Rohatgi P, Feidt AE, et al. Neurophysiological Monitoring During Arteriovenous Malformation Embolization[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2019, 17(5): 503-508

[25] Steiger HJ, Etminan N, Hanggi D. Epilepsy and headache after resection of cerebral arteriovenous malformations[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2014, 119: 113-115

[26] Cao Y, Wang R, Yang L, et al. Bipolar electrocoagulation on cortex after AVMs lesionectomy for seizure control[J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(1): 48-53

(2024-04-03收稿 2024-08-23修回)