

奥法妥木单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病疗效分析

张锐 陶永丽 蒋晨阳 刘凯 许予明 宋波

【摘要】 目的 探讨奥法妥木单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)的疗效及安全性。方法 纳入2022年4月至2023年3月郑州大学第一附属医院采用奥法妥木单抗治疗方案的25例NMOSDs患者,分为定期给药组(A组,12例)及按CD19⁺B细胞百分比给药组(B组,13例),计算用药前和用药1年时年化复发率(ARR)、复发例数、复发次数和时间、复发病状,采用扩展残疾状态量表(EDSS)评估神经功能,记录用药期间药物不良反应。**结果** 奥法妥木单抗治疗1年时3例(12%)复发,A组1例患者复发2次,分别为用药后1和5个月;B组2例患者复发,1例复发2次,为用药后2和6个月,1例复发1次,为用药后2个月。两组用药1年时与用药前仅ARR变化幅度差异具有统计学意义($F=29.061, P=0.000$),A组用药1年时ARR较用药前下降($t=13.215, P=0.001$),B组用药1年时ARR亦较用药前下降($t=19.259, P=0.000$)。有8例出现注射部位疼痛、3例注射后发热、1例注射后头痛,其中1例诊断为细菌性脑膜炎;14例感染新型冠状病毒,其中1例因新型冠状病毒感染致肺炎入住重症监护病房;均无残疾、死亡等严重不良反应,EDSS评分均未增加。**结论** 奥法妥木单抗定期给药或依据CD19⁺B细胞百分比给药均可减少患者复发风险,改善EDSS评分;早期与糖皮质激素联用需警惕感染风险。

【关键词】 视神经脊髓炎; 奥法妥木单抗(非MeSH词); 复发; 药物相关性副作用和不良反应

Observation of the efficacy of ofatumumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders

ZHANG Rui, TAO Yong-li, JIANG Chen-yang, LIU Kai, XU Yu-ming, SONG Bo

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan, China

Corresponding author: SONG Bo (Email: songbo519@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of ofatumumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs). **Methods** The clinical data of 25 patients with NMOSDs hospitalized in The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2022 to March 2023 and treated with ofatumumab were retrospectively analyzed. They were divided into 2 groups, Group A with 12 cases receiving regular medication, and Group B with 13 cases receiving medication based on the percentage of CD19⁺B lymphocytes. Annual relapse rate (ARR), the number of relapses, the frequency and time of relapses, and the symptoms of relapses were calculated before and at one year of medication. The neurological function was assessed by Expanded Disability Status Scale (EDSS) before and at one year of medication. The adverse drug reactions were recorded during medication. **Results** After one year treatment with ofatumumab, 3 patients (12%) experienced recurrence. One patient in Group A experienced recurrence twice, one month and 5 months after treatment, respectively. At the second recurrence, the percentage of CD19⁺B lymphocytes was 2.80%. Two patients in Group B experienced recurrence, one patient relapsed twice at 2 and 6 months after medication. The percentage of CD19⁺B lymphocytes was 0.80% and 0.21%, respectively; another patient relapsed once at 2 months after medication. At the time of recurrence, the percentage of CD19⁺B lymphocytes was 0.70%. There was a statistically significant difference in ARR before and after one year treatment ($F=29.061, P=0.000$). After one year's treatment, the ARR of Group A ($t=13.215, P=0.001$) and Group B ($t=19.259, P=0.000$) was decreased than before.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.012

基金项目:河南省二〇二四年科技发展计划(项目编号:242102310191)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院神经内科

通讯作者:宋波,Email:songbo519@163.com

There were 8 cases of the injection site pain, 3 cases of fever after injection, and one case of headache after injection. There were no serious adverse reactions such as disability and death, and EDSS scores were not increased. **Conclusions** Continuous administration of ofatumumab every 3 months or based on the percentage of CD19⁺B lymphocyte can reduce recurrence. Combination with corticosteroids should be alert to the risk of infection.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Ofatumumab (not in *MeSH*); Recurrence; Drug-related side effects and adverse reaction

This study was supported by Science and Technology Development Plan of He'nan in 2024 (No. 242102310191).

Conflicts of interest: none declared

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)是主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统自身免疫性炎症性脱髓鞘疾病。患者一般症状较重,且具有极高的复发率和病残率,如不使用药物,约60%的患者于1年内复发,90%的患者于3年内复发,且复发患者预后较差,可导致永久性失明、瘫痪等^[1]。因此,NMOSDs维持期最关键的管理策略是预防疾病复发。现有的维持期治疗主要包括传统免疫抑制剂如糖皮质激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等,虽然可一定程度上减少复发风险,但可造成肝肾功损害及血液系统不良反应,导致患者依从性差^[2];新的靶向药物如萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗虽疗效更好但价格昂贵^[3];以利妥昔单抗为代表的靶向B淋巴细胞表面CD20的单克隆抗体可有效减少NMOSDs的复发风险和延缓神经功能障碍进展,但需要静脉滴注,且输液相关不良反应多发,增加感染风险,因此限制其临床应用^[4]。奥法妥木单抗是目前最新的全人源抗CD20单克隆抗体,与利妥昔单抗相比,免疫原性低,应用方便;皮下注射不直接通过血液运输到脾脏,因此也保留了脾脏边缘区的B淋巴细胞,从而能很好地保留机体抗感染的作用。奥法妥木单抗已广泛应用于多发性硬化的治疗且安全性良好^[5-6]。目前也有多项病例报告尝试应用奥法妥木单抗治疗其他神经系统免疫性疾病^[7-9],基于此,本研究旨在观察奥法妥木单抗对NMOSDs患者的疗效及不良反应,以期为临床实践中治疗NMOSDs提供新选择。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)符合《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)》^[10]。(2)血清抗水通道蛋白4(AQP4)抗体阳性。(3)接受奥法妥木单抗

治疗1年及以上,联合口服糖皮质激素治疗6个月。(4)所有患者均来自我院神经免疫系统登记研究。(5)本研究获郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准(审批号:2021-KY-0822-005)。(6)所有患者及其家属均对本研究知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并肿瘤。(2)存在严重肝肾功能异常。(3)拒绝提供临床信息。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择2022年4月至2023年3月在郑州大学第一附属医院神经内科住院并接受奥法妥木单抗治疗方案的NMOSDs患者共25例,男性4例,女性21例;发病年龄为17~63岁,中位年龄40.00(29.52,56.58)岁;合并干燥综合征4例。既往免疫抑制剂使用情况:吗替麦考酚酯6例(24%),硫唑嘌呤5例(20%),利妥昔单抗1例(4%),糖皮质激素10例(40%),未用3例(12%)。

二、研究方法

1. 用药方案 所纳入患者分为两组,A组:定期给药,结合临床实践及文献^[11]的标准,每3个月给药1次,予以皮下注射奥法妥木单抗20mg。B组:根据患者CD19⁺B细胞百分比给药,每月监测CD19⁺B细胞百分比,CD19⁺B细胞百分比>1%则给予皮下注射奥法妥木单抗20mg^[12]。上述两组患者同时联合糖皮质激素治疗,初始醋酸泼尼松剂量为1mg/kg,逐渐减量,6个月内逐渐减停;为减轻激素不良反应,同时予以碳酸钙D₃、氯化钾、维生素D等药物。对于存在肢体麻木、疼痛或痛性痉挛患者予以普瑞巴林、奥卡西平等对症治疗。记录用药前CD19⁺B细胞百分比、用药时间、用药次数、用药1年时CD19⁺B细胞百分比。

2. 疗效评估 (1)复发:将复发定义为用药期间出现新的神经系统症状包括肢体无力、视力下降、感觉障碍、呃逆等;新症状持续24h以上;扩展残疾

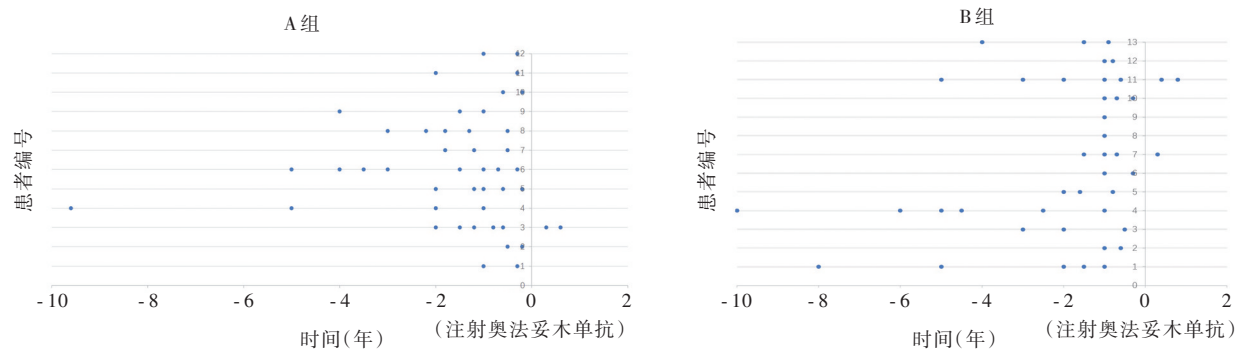


图1 持续应用奥法妥木单抗患者用药前后复发情况(1个蓝点代表1次复发,用药前时间用负数表示)

Figure 1 Recurrence before and after treatment in patients with continuous use of ofatumumab (one blue dot represents one recurrence, the number of years before medication is expressed as a negative number).

状态量表(EDSS)评分较此次发病前增加 >0.5 分;头部MRI证实存在与神经系统功能缺损相关的新病灶。计算用药前、用药1年时的年化复发率(ARR)^[13]、复发例数、复发次数及时间、复发病状。(2)神经功能恢复情况:采用EDSS量表评估用药前、用药1年时患者的神经功能,包括视觉系统、脑干、小脑、大脑、运动系统、感觉系统、行动、膀胱/直肠功能等8个功能系统,根据症状严重程度进行评分,评分0~10分,评分越高、代表残疾累积的程度越严重。

3. 安全性评估 记录患者自我院初次用药开始整个用药期间的不良反应,包括注射相关不良反应如注射部位疼痛、发热、头痛,感染如肺部感染、泌尿系统感染、其他全身系统感染等。

4. 统计分析方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示。正态性检验通过绘制直方图和正态概率图(Q-Q图)进行验证,呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,将用药前及用药1年时ARR和EDSS评分视为近似正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用药前及用药1年时ARR和EDSS评分的比较采用前后测量设计的方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组25例患者用药前CD19⁺B细胞百分比为8.12%~41.41%,中位值为26.32%(14.51%, 36.92%);A组患者为定期给药,共12例,用药前CD19⁺B细胞百分比8.12%~38.92%,中位值为

28.12%(15.13%, 35.21%);用药1年时CD19⁺B细胞百分比为0.01%~1.21%,中位值为0.18%(0.08%, 0.52%)。B组按CD19⁺B细胞百分比给药,共13例,用药前CD19⁺B细胞百分比11.87%~41.41%,中位值为30.12%(15.23%, 33.12%);用药次数3~6次,中位值为4.60(3.20, 5.10)次;用药1年时CD19⁺B细胞百分比为0~0.88%,中位值为0.22%(0.06%, 0.65%);用药间隔为1~5个月,中位值为3.60(2.50, 4.70)个月。

本组所有患者用药前复发次数为1~8次,中位值为3(2, 5)次;病程2~10年,中位值为4(3, 8)年;复发病状主要表现为脊髓炎(46例次)、视神经炎(24例次),以及恶心呕吐、意识障碍等大脑及脑干症状(11例次)。奥法妥木单抗治疗1年时,共3例患者(12%)复发,A组1例患者复发2次,分别为用药后1和5个月,第2次复发时CD19⁺B细胞百分比为2.80%;第1次复发表现为视力下降,第2次复发表现为双下肢无力。B组有2例患者复发,1例复发2次,分别为用药后2和6个月,复发时CD19⁺B细胞百分比分别为0.80%和0.21%,第1次复发表现为双下肢无力,第2次复发表现为四肢无力;另1例复发1次,为用药后2个月,复发时CD19⁺B细胞百分比为0.70%,复发表现为双上肢无力(图1)。

本组25例患者用药1年时有96%(24/25)患者ARR下降,A组12例患者ARR均下降;B组有12例患者ARR下降,两组ARR变化幅度差异无统计学意义($P=0.280$),用药1年时与用药前ARR变化幅度差异有统计学意义($P=0.000$);但处理因素与测量时间之间不存在交互作用($P=0.850$;表1,2)。进一步两两比较发现,A组用药1年时ARR较用药前

表 1 奥法妥木单抗治疗前后 ARR 和 EDSS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)**Table 1.** Comparison of ARR and EDSS score before and after treatment with ofatumumab ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药前	用药 1 年时
ARR			
A 组	12	1.75 ± 1.39	0.42 ± 0.79
B 组	13	1.40 ± 0.75	0.15 ± 0.55
EDSS(评分)			
A 组	12	4.67 ± 2.67	3.79 ± 2.24
B 组	13	3.81 ± 2.09	2.54 ± 1.70

ARR, annual relapse rate, 年化复发率; EDSS, Expanded Disability Status Scale, 扩展残疾状态量表。The same for Table 2

表 2 奥法妥木单抗治疗前后 ARR 和 EDSS 评分的前后测量设计的方差分析表**Table 2.** Premeasure - postmeasure design of ANOVA of ARR and EDSS score before and after treatment with ofatumumab

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
ARR					
处理因素	1.188	1	1.188	1.226	0.280
测量时间	20.692	1	20.692	29.061	0.000
处理因素 × 测量时间	0.026	1	0.026	0.037	0.850
组间误差	22.293	23	0.969		
组内误差	16.376	23	0.712		
EDSS					
处理因素	2.789	1	2.789	0.356	0.557
测量时间	2.982	1	2.982	0.579	0.455
处理因素 × 测量时间	0.602	1	0.602	0.117	0.736
组间误差	180.211	23	7.853		
组内误差	118.518	23	5.153		

下降 ($t = 13.215, P = 0.001$), B 组用药 1 年时 ARR 较用药前亦下降 ($t = 19.259, P = 0.000$)。

本组 25 例患者用药 1 年时有 52% (13/25) 患者 EDSS 评分下降, 28% (7/25) 患者 EDSS 评分稳定, 其中 A 组有 6 例 EDSS 评分下降, 3 例 EDSS 评分稳定; B 组有 7 例 EDSS 评分下降, 4 例 EDSS 评分稳定, 两组用药前后 EDSS 评分差异无统计学意义且处理因素与测量时间之间亦不存在交互作用 (均 $P > 0.05$; 表 1, 2)。

本组 25 例患者发生注射部位疼痛 8 例、注射后发热 3 例、注射后头痛 1 例, 均于第 1 次注射后出现, 均未特殊处理, 于 48 h 内恢复, 1 例注射后第 3 天出现发热、头痛, 诊断为细菌性脑膜炎, 住院给予抗生素及对症治疗, 患者好转, EDSS 评分未增加。本组

有 14 例患者感染新型冠状病毒出现发热、咽痛、头痛等症状, 经对症治疗后好转, 其中 1 例因感染新型冠状病毒后发生肺炎入住重症监护病房 (ICU), 给予抗感染、糖皮质激素及对症支持治疗后好转, EDSS 评分未增加。所有患者均无残疾、死亡等严重不良反应。

讨 论

B 淋巴细胞通过浆母细胞及浆细胞分泌致病性抗 AQP4 抗体、促炎因子以及抗原呈递等多种机制在 NMOSDs 发病过程中起重要作用^[1,5,14-15]。靶向 CD20⁺B 细胞治疗可通过清除 B 淋巴细胞, 减少致病性抗体的产生, 减轻炎症反应, 缩短病程, 改善患者预后^[4]。利妥昔单抗为经典的靶向 CD20⁺B 细胞的单克隆抗体。多项临床研究证实利妥昔单抗治疗 NMOSDs 的有效性。Barreras 等^[16]回顾分析长期 [中位时间为 3.70 (0.50, 13.20) 年] 应用利妥昔单抗的抗 AQP4 抗体阳性 NMOSDs 患者, 发现长期利妥昔单抗治疗可使中位 ARR 从 1.10 降至零。药代动力学研究显示, 100 mg 利妥昔单抗维持 B 淋巴细胞耗竭的平均时间为 3 个月^[17]。Ghosh 等^[18]应用利妥昔单抗治疗 NMOSDs, 3 个月后患者临床症状改善, 未残留神经功能缺损。因此利妥昔单抗也被纳入中国、美国、日本、加拿大等多国 NMOSDs 治疗指南^[19]。但目前尚未通过欧洲药品管理局或美国食品与药品管理局 (FDA) 批准用于 NMOSDs 的治疗。利妥昔单抗在治疗过程中存在一定局限性: 41% 的患者会出现输液反应且感染风险较高, 部分出现重度肺炎或泌尿系统感染, 因此限制了临床应用^[20]。

奥法妥木单抗为全人源性, 免疫原性低, 且为皮下注射, 因此大大降低了输液反应的发生率。虽然同为抗 CD20 单克隆抗体, 但奥法妥木单抗可以结合 CD20 在大小细胞外环上的 2 个特异性位点, 与 CD20 的结合更紧密且持久^[21]。奥法妥木单抗的补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 作用均比利妥昔单抗强^[22], 因此在治疗 NMOSDs 方面有一定的理论基础, 但多为个案报道^[23-24], 尚无国内外相关临床研究。有关奥法妥木单抗的 MIRROR (Ofatumumab Subcutaneous Administration in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) 研究^[25]显示, 当奥法妥木单抗使用剂量为 3 ~ 60 mg 时, 3 个月后 CD19⁺B 细胞百分比上升。基于此, 本研究分为两组, A 组为每 3 个月给

药1次, B组按CD19⁺B细胞百分比给药^[11-12], A组和B组患者用药后ARR均明显下降, 提示两种给药方式均可减少疾病复发风险。在临床实践中, 定期给药相对更为便捷, 而根据CD19⁺B细胞百分比给药更加精准, 但需定期复查血液B淋巴细胞。

研究显示, 在应用利妥昔单抗治疗NMOSDs过程中, 77%的患者治疗失败发生于开始使用利妥昔单抗后最初6个月内, 或发生在利妥昔单抗用药时间延迟或外周血B淋巴细胞重建的情况下^[16,26]。本研究有3例患者复发, 复发时间均为用药6个月内, 其中1例复发时CD19⁺B细胞百分比高于2%。在维持CD19⁺B细胞百分比<1%的情况下, 仍有2例复发。研究显示, 在利妥昔单抗治疗的早期阶段, 尽管CD19⁺B细胞百分比<1%, 若CD27⁺记忆B细胞亚群重建较快或消耗不足, 仍可能导致疗效欠佳^[27]。因此仅检测CD19⁺B细胞并维持在较低水平, 并不足以防止复发。由于检测条件限制, 本研究未检测CD27⁺记忆B细胞, 在进一步的研究中, 关注CD27⁺记忆B细胞水平, 并于必要时进行药物调整, 可能会使更多患者获益。

本研究患者用药期正值新型冠状病毒流行期间, 有14例感染新型冠状病毒, 但症状均较轻, 其中1例因新型冠状病毒感染后肺炎入住重症监护病房, 也于2周内好转; 1例首次应用奥法妥木单抗后出现细菌性脑膜炎, 该例患者此时正在接受60 mg/d醋酸泼尼松治疗, 提示奥法妥木单抗联用糖皮质激素可能增加感染风险, 经过积极治疗后症状好转, 未出现复发及EDSS评分增加。

综上所述, 奥法妥木单抗定期给药或依据CD19⁺B细胞百分比给药均可减少复发风险; 早期与糖皮质激素联用需警惕感染风险。然而本研究存在一定的局限性: 首先, 纳入病例数较少, 所得结果外推性受限; 其次, 为回顾性研究, 未进行血液及影像学资料的收集及总结, 且所得结果可能存在回忆偏倚。未来将进行扩大样本量的前瞻性随机对照研究, 进一步探索奥法妥木单抗治疗NMOSDs的安全、有效方法。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6:85.
- [2] Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Neurol Clin, 2021, 39:35-49.
- [3] Xie Q, Sun M, Sun J, Zheng T, Wang M. New progress in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder with monoclonal antibodies (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 21: 148.
- [4] Levy M, Mealy MA. B-cell targeted treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder: a focus on CD19 and CD20 [J]. Immunotargets Ther, 2021, 10:325-331.
- [5] Samjoo IA, Klotz L, Giovannoni G, Drudge C, Haltner A, Worthington E, Zhao M, Brennan R, Häring DA, Cameron C, Adlard N. Simulated treatment comparison of efficacy outcomes for ofatumumab in ASCLEPIOS I/II versus ocrelizumab in OPERA I/II for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 66:104031.
- [6] Kramer J, Linker R, Paling D, Czaplinski A, Hoffmann O, Yong VW, Barker N, Ross AP, Lucassen E, Gufran M, Hu X, Zielman R, Seifer G, Vermersch P. Tolerability of subcutaneous ofatumumab with long-term exposure in relapsing multiple sclerosis [J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2023, 9: 20552173231203816.
- [7] Podestà MA, Trillini M, Portalupi V, Gennarini A, Tomatis F, Villa A, Perna A, Rubis N, Remuzzi G, Ruggenti P. Ofatumumab in rituximab-resistant and rituximab-intolerant patients with primary membranous nephropathy: a case series [J]. Am J Kidney Dis, 2024, 83:340-349.e1.
- [8] Zhang R, Wang L, Tao Y, Zhang X, Liu K, Song B, Xu Y. The case report of MOG and NMDAR IgG double positive encephalitis treated with subcutaneous ofatumumab [J]. Front Immunol, 2023, 14:1183488.
- [9] Gou B, Yang P, Feng J, Li Y, Huang G, Shi J, Wen L, Guo X, Zheng P, Yu G. The case report of AQP4 and MOG IgG double positive NMOSD treated with subcutaneous Ofatumumab [J]. J Neuroimmunol, 2023, 376:578035.
- [10] Neuroimmunology Branch, Chinese Society of Immunology. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in China (2021 edition) [J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2021, 28:423-436. [中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28:423-436.]
- [11] Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Barzegar M, Nehzat N, Ghajarzadeh M. Efficacy and safety of rituximab in treating patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20:102727.
- [12] Cao S, Wang X, Ji X, Tian J, Zhu Y, Wang X, Gu Y, Duan X, Xiao X, Fang Q, Zhang X, Xue Q. B-cell proliferation characteristics and monitoring significance under the modified reduced-dose rituximab regimen for NMOSD: a real-world case series study [J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 70:104524.
- [13] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakariieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis [J]. N Engl J Med, 2020, 383:546-557.
- [14] Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review [J]. Neurology, 2021, 96:59-77.

- [15] Pittock SJ. Demyelinating disease, NMO spectrum disorders: clinical or molecular classification [J]? *Nat Rev Neurol*, 2016, 12:129-130.
- [16] Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, Fitzgerald KC, Levy M, Pardo CA, Newsome SD, Mowry EM, Calabresi PA, Sotirchos ES. Long-term effectiveness and safety of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody disease [J]. *Neurology*, 2022, 99:e2504-e2516.
- [17] Chen DQ, Chen YH, Lou LX, Liu ZZ, Zhang HT, Xie HL, Hu WX. Reduced dose rituximab for refractory lupus nephritis: a preliminary observational study [J]. *Shen Zang Bing Yu Tou Xi Shen Yi Zhi Za Zhi*, 2022, 31:401-406. [陈独群, 陈樱花, 娄丽璇, 刘正钊, 章海涛, 谢红浪, 胡伟新. 低剂量利妥昔单抗治疗顽固和复发性狼疮性肾炎的临床观察 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31:401-406.]
- [18] Ghosh Md R, Roy D, León-Ruiz M, Das S, Dubey S, Benito-León J. Seropositive neuromyelitis optica in a case of undiagnosed ankylosing spondylitis: a neuro-rheumatological conundrum [J]. *Qatar Med J*, 2022, 2022:29.
- [19] Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi AR, Asgari N, H Akhoundi F, Abolfazli R, Alaie S, Ashtari F, Ayromlou H, Baghbanian SM, Moghadam NB, Fatehi F, Foroughipour M, Langroodi HG, Majdinasab N, Nickseresh A, Nourian A, Shaygannejad V, Torabi HR. 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.
- [20] Lemoine L, Agier MS, Audemard - Verger A, Chouchana L, Michot J, Jonville - Béra AP, Maillot F. Adverse effect of *Pneumocystis Jirovecii* infection associated with rituximab therapy for autoimmune disease are more frequently reported in older vs. younger patient [J]. *Thérapie*, 2023, 78:409-417.
- [21] Førde JL, Herfindal L, Myhr KM, Torkildsen Ø, Mollnes TE, Skrede S. Ocrelizumab and ofatumumab, but not rituximab, trigger complement induction in vitro [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B):111021.
- [22] Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment [J]. *J Neurol*, 2024, 271:1515-1535.
- [23] Zhang W, Jiao Y, Jiao J, Jin M, Peng D. Successful treatment of rituximab - unresponsive elderly - onset neuromyelitis optica spectrum disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1047992.
- [24] Zhan Y, Zhao M, Li X, Ouyang H, Du C, Chen G, Lou Z, Chen H, Zhao Y, Xu H. A meaningful exploration of ofatumumab in refractory NMOSD: a case report [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1208017.
- [25] Bar - Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, Derosier FJ, Lopez MC, Kavanagh ST, Miller AE, Sorensen PS. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis: the MIRROR study [J]. *Neurology*, 2018, 90:e1805-e1814.
- [26] Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Günsior M, Yan L, She D, Cimbora D, Pittock SJ, Weinschenker BG, Paul F, Marignier R, Wingerchuk D, Cutter G, Green A, Hartung HP, Kim HJ, Fujihara K, Levy M, Katz E, Cree BAC; N-MOMentum Study Investigators. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: an exploratory analysis from N - MOMentum, a double - blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial [J]. *EBioMedicine*, 2022, 86:104321.
- [27] Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V, Mansourian M. 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.

(收稿日期:2024-05-06)

(本文编辑:袁云)

《中国现代神经疾病杂志》2024 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)、2020年版(即第9版)和2023年版(即第10版)的核心期刊,中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021 和 2022 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。