



(扫描二维码查看原文)

· 药物与临床 ·

硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗视神经脊髓炎谱系疾病缓解期患者的临床疗效及安全性研究

程少强¹, 康永刚¹, 冯飞絮¹, 程蕊¹, 陈宁宁²

【摘要】 背景 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)作为一类由体液免疫参与的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,易反复发作,极易致残甚至死亡,目前临床主要采用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗此病,但关于联合治疗的相关研究较少。目的 探讨硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗NMOSD缓解期患者的临床疗效及安全性,以期为临床治疗提供新思路。方法 选取2015年4月至2019年3月咸阳市第一人民医院神经内科收治的60例NMOSD患者作为研究对象,按照治疗方案分为对照组和治疗组,每组30例。患者在疾病急性期时均予以常规对症治疗,待疾病处于缓解期后,对照组患者采用硫唑嘌呤口服治疗,治疗组患者在对照组基础上加用吗替麦考酚酯治疗,均持续治疗6个月。比较两组患者治疗前、治疗后6个月日常生活活动能力(ADL)量表、扩展的功能障碍状况量表(EDSS)评分及出院后6、12个月复发次数,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 治疗前两组患者ADL量表评分、EDSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后6个月治疗组患者ADL量表评分高于对照组,EDSS评分低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后6个月ADL量表评分分别高于本组治疗前,EDSS评分分别低于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗组患者治疗期间不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者出院后6、12个月复发次数少于对照组($P < 0.05$)。结论 硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯可有效改善NMOSD缓解期患者的ADL,减轻神经功能障碍,减少复发次数,且安全性较高。

【关键词】 视神经脊髓炎; 硫唑嘌呤; 吗替麦考酚酯; 治疗结果; 安全性

【中图分类号】 R 744.52 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.203

程少强, 康永刚, 冯飞絮, 等. 硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗视神经脊髓炎谱系疾病缓解期患者的临床疗效及安全性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 102-105. [www.syxnf.net]

CHENG S Q, KANG Y G, FENG F X, et al. Clinical efficacy and safety of azathioprine combined with mycophenolate mofetil in the treatment of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders at remission stage [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(11): 102-105.

Clinical Efficacy and Safety of Azathioprine Combined with Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders at Remission Stage CHENG Shaoqiang¹, KANG Yonggang¹, FENG Feixu¹, CHENG Rui¹, CHEN Ningning²

1. Department of Neurology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang 712000, China

2. Department of Ophthalmology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang 712000, China

Corresponding author: CHEN Ningning, E-mail: 344015812@qq.com

【Abstract】 **Background** Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a kind of inflammatory demyelinating disease of central nervous system involved by humoral immunity. Patients with NMOSD are prone to relapse, disability and even death. At present, the clinical treatment of this disease mainly adopt azathioprine, mycophenolate mofetil and the other immunosuppressive agents. However, there were few studies on the combination therapy. **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of clinical efficacy and safety of azathioprine combined with mycophenolate mofetil in the treatment of patients with NMOSD at remission stage, in order to provide a new idea for clinical treatment. **Methods** A total of 60 patients with NMOSD treated in the Department of Neurology of Xianyang First People's Hospital from April 2015 to March 2019 were selected as the research objects, and they were divided into control group and treatment group according to the treatment scheme, with 30 cases in each group. Patients in the acute phase were treated with routine symptomatic treatment, after the disease was in remission, the patients in the control group were treated with azathioprine orally, and the patients in the treatment group were treated with mycophenolate mofetil on the basis of the control group, both groups were treated for 6 months. The scores of Activities

1.712000 陕西省咸阳市第一人民医院神经内科 2.712000 陕西省咸阳市第一人民医院眼科

通信作者: 陈宁宁, E-mail: 344015812@qq.com

of Daily Living (ADL) Scale, Expanded Disability Status Scale (EDSS) before treatment and 6 months after treatment, and the recurrence times at 6 and 12 months after discharge were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions during treatment was observed in the two groups. **Results** There was no significant difference in scores of ADL Scale and EDSS between the two groups before treatment ($P > 0.05$); 6 months after treatment, ADL Scale score of the treatment group was higher than that of the control group, and EDSS score was lower than that of the control group ($P < 0.05$). Six months after treatment, ADL Scale score of the two groups were higher than those before treatment, and EDSS score were lower than those before treatment ($P < 0.05$). Incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The recurrence times at 6 and 12 months after discharge in the treatment group were less than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Azathioprine combined with mycophenolate mofetil can effectively improve the ADL and lessen neurological dysfunction in patients with NMOSD at remission stage, reduce the recurrence times, and has high safety.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Azathioprine; Mycophenolate mofetil; Treatment outcome; Safety

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)指视神经和脊髓受累所引起的中枢免疫性脱髓鞘疾病,即Devic's综合征^[1-2],患者主要表现为脊髓炎、反复发作的视神经炎和顽固性呃逆、呕吐等。近年研究发现,水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP-4)抗体在NMO早期诊疗中具有重要作用^[3]。视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)作为与NMO发病机制相似的中枢神经系统疾病,具有较高的复发率,且随着病情进展,极易致残,严重者甚至死亡^[4]。因此,探索一种能有效治疗NMOSD的方案意义重大。硫唑嘌呤可通过烷基化作用而抑制DNA合成,进而抑制机体免疫功能,其治疗糖皮质激素依赖型结肠炎、自身免疫性疾病的效果较好^[5]。杨俊峰等^[6]研究亦发现,硫唑嘌呤治疗NMOSD的效果较好,但长期服用较易产生各种不良反应。吗替麦考酚酯是近年临床治疗NMOSD的新药,可通过非选择性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性而抑制B和T淋巴细胞嘌呤合成,进而抑制抗体生成和免疫反应。李妙嫦等^[7]研究发现,吗替麦考酚酯治疗伴或不伴其他自身抗体阳性的NMOSD效果较好。但关于吗替麦考酚酯联合硫唑嘌呤治疗NMOSD的研究较罕见。本研究旨在探讨硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗NMOSD缓解期患者的临床疗效及安全性,以期为该类患者的临床治疗提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年4月至2019年3月咸阳市第一人民医院神经内科收治的60例NMOSD患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合2015年《视神经脊髓炎谱系疾病国际共识及诊断标准》^[8]中的NMOSD诊断标准:①AQP-4-免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G阳性;②NMOSD的核心临床特征包括急性脊髓炎、视神经炎、最后区综合征、间脑综合征、症状发作性睡病、其他脑干综合征、大脑综合征及伴有特征性的间脑和大脑病变,至少符合1项核心临床特征。(2)硫基嘌呤甲基转移酶水平正常。(3)自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)近期服用免疫抑制剂治疗者;(2)对本研究药物过敏者;(3)合并脏器功能异常、恶性肿瘤和自身免疫缺陷性疾病者;(4)有认知障碍或精神异常者;(5)治疗期间停药者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。按照治疗方案将所有患者分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组中男18例,女12例;年龄18~77岁,平均 (45.6 ± 5.2)

岁;病程50~168个月,平均 (85.6 ± 10.4) 个月。对照组中男20例,女10例;年龄18~80岁,平均 (45.2 ± 5.0) 岁;病程48~172个月,平均 (84.5 ± 10.3) 个月。两组患者性别($\chi^2=0.287, P=0.592$)、年龄($t=0.304, P=0.762$)、病程($t=0.412, P=0.682$)比较,差异无统计学意义。本研究经咸阳市第一人民医院伦理委员会审核并批准(伦理批号:201500424)。

1.2 方法 患者在疾病急性期时均予以激素冲击治疗,首先予以大剂量甲泼尼龙治疗,起始剂量为1 000 mg,静脉滴注3~5 d,按剂量阶梯依次减半;而后口服醋酸泼尼松代替治疗,剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周减5 mg,以30 mg/d的剂量维持治疗5周,再每2周减5 mg,最终以15~20 mg/d的剂量长期维持治疗。此外,在治疗期间均给予抑酸药物以保护胃黏膜等。对于激素冲击治疗无效者可予以静脉注射免疫球蛋白 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以5 d为1个治疗疗程。待疾病处于缓解期后,对照组患者采用硫唑嘌呤口服治疗,首次剂量为50 mg/次,而后酌情加量至200 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组基础上加用吗替麦考酚酯治疗,首次剂量为0.5 g/次,而后酌情加量至1.0 g/次,2次/d。两组患者均持续治疗6个月。

1.3 观察指标 (1)分别于患者治疗前、治疗后6个月应用日常生活活动能力(Activities of Daily Living, ADL)量表、扩展的功能障碍状况量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评估其ADL及神经功能障碍情况,ADL量表总分为100分,得分越高表明患者ADL越高;EDSS评分范围为0~10分,分值越高表明患者神经功能障碍越严重。(2)比较两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括呕吐、恶心、发热、肝功能损伤、血小板计数减少、脱发等。(3)随访1年,记录两组患者出院后6、12个月复发次数。

1.4 统计学方法 应用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADL量表评分、EDSS评分 治疗前两组患者ADL量表评分、EDSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后6个月治疗组患者ADL量表评分高于对照组,EDSS评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后6个月ADL量表评分分别高于本组治疗前,EDSS评

分分别低于本组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前及治疗后 6 个月 ADL 量表评分、EDSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of scores of ADL Scale, EDSS before treatment and 6 months after treatment between the two groups

组别	例数	ADL 量表评分		EDSS 评分	
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月
对照组	30	68.8 ± 7.8	80.9 ± 4.7 ^a	4.7 ± 0.5	3.3 ± 0.5 ^a
治疗组	30	68.0 ± 10.9	92.9 ± 5.0 ^a	4.6 ± 0.7	2.1 ± 0.4 ^a
<i>t</i> 值		0.327	9.578	0.67	10.265
<i>P</i> 值		0.745	< 0.001	0.527	< 0.001

注: ^a 表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ADL= 日常生活活动能力, EDSS= 扩展的功能障碍状况量表

2.2 不良反应发生情况 治疗组患者治疗期间不良反应发生率为 3.3% (1/30), 低于对照组的 26.7% (8/30), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.706$, $P=0.030$), 见表 2。

2.3 复发次数 治疗组患者出院后 6、12 个月复发次数少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗期间不良反应发生情况 [n (%)]

Table 2 Incidence of adverse reactions during treatment of the two groups

组别	例数	呕吐	恶心	发热	血小板计数减少	脱发
对照组	30	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (3.3)	1 (10.0)
治疗组	30	1 (3.3)	0	0	0	0

表 3 两组患者出院后 6、12 个月复发次数比较 ($\bar{x} \pm s$, 次)

Table 3 Comparison of recurrence times at 6 and 12 months after discharge between the two groups

组别	例数	出院后 6 个月	出院后 12 个月
对照组	30	1.67 ± 0.20	3.76 ± 1.03
治疗组	30	0.98 ± 0.11	2.06 ± 0.86
<i>t</i> 值		16.557	6.939
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

3 讨论

NMOSD 是一种严重的具有致残性的中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘疾病, 患者多表现为视力下降、视野缺损、眼球胀痛、二便障碍、感觉运动障碍、顽固性呃逆等, 严重影响患者的生活质量。此外, NMOSD 复发率和致残率均较高, 治疗难度大且棘手^[9]。目前临床主要采用利妥昔单抗、硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗 NMOSD 缓解期患者^[10-12], 其中利妥昔单抗治疗复发率较低、患者耐受性好, 但价格相对高昂, 因此患者接受度低^[13]; 而硫唑嘌呤起效快 (3~6 个月), 可有效抑制病情恶化, 现已成为临床治疗 NMOSD 的一线药物, 然而长期使用硫唑嘌呤会引发造血系统损伤、皮疹、脱发、消化系统反应等情况^[14]。近年来, 临床上开始采用吗替麦考酚酯治疗 NMOSD, 该药能够非选择性地抑制次黄嘌呤

核苷酸脱氢酶活性, 减轻机体免疫反应; 同时, 可以抑制一氧化氮合酶表达, 减轻神经功能损伤, 其在 NMOSD 治疗中具有一定价值^[15]。但是临床上关于硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗 NMOSD 的研究并不多。基于此, 本研究旨在探讨硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗 NMOSD 缓解期患者的临床疗效及安全性, 以为临床治疗提供参考。

本研究结果显示, 治疗后 6 个月治疗组患者 ADL 量表评分高于对照组, EDSS 评分低于对照组, 表明硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯可有效改善 NMOSD 缓解期患者的 ADL 及减轻神经功能障碍。黄巧等^[15]研究亦发现, 吗替麦考酚酯能够在一定程度上改善 NMOSD 患者神经功能, 其原因可能是吗替麦考酚酯是由青霉菌属真菌分离而来的一种具有较强抗代谢作用的霉酚酸半合成物, 进入人体后可迅速转变为霉酚酸, 抑制 NO 合成酶表达, 进而减轻神经功能损伤^[16]。此外, 本研究结果还显示, 治疗组患者治疗期间不良反应发生率低于对照组, 出院后 6、12 个月复发次数少于对照组, 与李昕颖等^[17]研究结果一致, 表明硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯治疗 NMOSD 缓解期患者的安全性较高, 还可减少疾病复发次数, 其原因可能是吗替麦考酚酯能够非选择性地抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性, 具有特异度高、效率高的特点, 可明显抑制淋巴细胞增殖和机体免疫反应, 且不影响肝肾鸟嘌呤核苷酸合成, 毒性较低^[18]。

综上所述, 硫唑嘌呤联合吗替麦考酚酯可有效改善 NMOSD 缓解期患者的 ADL, 减轻神经功能障碍, 减少复发次数, 且安全性较高。但本研究纳入样本量较小, 观察指标较少, 随访时间较短, 导致结果可能存在一定偏倚。今后需扩大样本量、延长随访时间进一步验证本研究结论。

作者贡献: 程少强进行文章的构思与设计, 撰写、修订论文; 康永刚进行研究的实施与可行性分析; 冯飞絮进行数据收集、整理、分析; 程蕊进行结果分析与解释; 陈宁宁负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] AKAISHI T, NAKASHIMA I, SATO D K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neuroimaging Clin N Am, 2017, 27 (2): 251-265. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.010.
- [2] ROMEO A R, SEGAL B M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31 (3): 250-255. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000603.
- [3] 张星虎. 客观认识水通道蛋白 4 抗体及其他胶质细胞抗体与视神经脊髓炎谱系疾病的关系 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24 (2): 85-87. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.02.003.
- [4] HUDA S, WHITTAM D, BHOJAK M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Clin Med (Lond), 2019, 19 (2): 169-176. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
- [5] 汤超, 张刚, 秦新月. 视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点及复发影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33 (6): 963-966. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.06.031.
- [6] 杨俊峰, 曾培, 杜琛, 等. 托珠单抗和硫唑嘌呤对 NMOSD 患者

- 视神经炎后视神经变化的影响[J].天津医药, 2021, 49(1): 32-35.DOI: 10.11958/20202137.
- YANG J F, ZENG P, DU C, et al.Effects of tozumab and azathioprine on optic nerve changes after optic neuritis in nmosd patients [J].Tianjin Medicine, 2021, 49(1): 32-35.DOI: 10.11958/20202137.
- [7] 李妙嫦, 王玉鸽, 李蕊, 等.吗替麦考酚酯治疗伴其他自身抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的疗效[J].新医学, 2020, 51(3): 190-194.DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.03.007.
- LI M C, WANG Y G, LI R, et al.Clinical efficacy of mycophenolate mofetil in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder with other positive autoantibodies [J].New medicine, 2020, 51(3): 190-194.DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.03.007.
- [8] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J].Neurology, 2015, 85(2): 177-189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [9] ZAREI S, EGGERT J, FRANQUI-DOMINGUEZ L, et al. Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical characteristics of neuromyelitis optica patients in puerto rico [J]. Surg Neurol Int, 2018, 9(1): 242-253.DOI: 10.4103/sni.sni_224_18.
- [10] COLLONGUES N, AYME-DIETRICH E, MONASSIER L, et al. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options [J].Drugs, 2019, 79(2): 125-142.DOI: 10.1007/s40265-018-1039-7.
- [11] 李燕飞, 贾延劼.单克隆抗体治疗在视神经脊髓炎谱系疾病中的应用[J].中华神经科杂志, 2021, 54(2): 149-153. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200428-00309.
- LI Y F, JIA Y J.Application of monoclonal antibodies therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder [J].Chinese Journal of Neurology, 2021, 54(2): 149-153.DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200428-00309.
- [12] 乔燕燕, 刘斌, 路燕.常规静脉给药联合鞘内药物注射治疗急性期视神经脊髓炎谱系疾病的临床疗效研究[J].中国全科医学, 2020, 23(12): 1513-1516, 1522.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.816.
- QIAO Y Y, LIU B, LU Y.Clinical efficacy of conventional intravenous and intrathecal drug therapies in acute neuromyelitis optica spectrum disorders [J].Chinese General Practice, 2020, 23(12): 1513-1516, 1522.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.816.
- [13] 贾晓涛, 顾乃兵, 刘志勤, 等.小剂量利妥昔单抗序贯治疗视神经脊髓炎谱系疾病的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(22): 3256-3258.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.22.005.
- JIA X T, GU N B, LIU Z Q, et al.Clinical observation on low-dosage rituximab in the sequential treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders [J].Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2018, 16(22): 3256-3258. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.22.005.
- [14] 王蒙蒙, 许静, 马春来.硫唑嘌呤治疗视神经脊髓炎谱系病致1例粒细胞缺乏的分析[J].药学与临床研究, 2017, 25(4): 363-365.DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2017.04.023.
- [15] 黄巧, 王玉鸽, 舒崖清, 等.吗替麦考酚酯治疗视神经脊髓炎谱系疾病的有效性和安全性评价: 广州地区多中心、前瞻性、自身对照研究[J].中华医学杂志, 2018, 98(21): 1664-1668.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.009.
- HUANG Q, WANG Y G, SHU Y Q, et al.Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in treating neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter, prospective, self-control study in Guangzhou City [J].Chinese Journal of Medicine, 2018, 98(21): 1664-1668.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.009.
- [16] 杨春生, 张秋侠, 张璘洁, 等.视神经脊髓炎谱系疾病免疫治疗的研究进展[J].中华全科医师杂志, 2019, 18(5): 488-491.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.05.021.
- YANG C S, ZHANG Q X, ZHANG Y J, et al.Progress of immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2019, 18(5): 488-491.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.05.021.
- [17] 李昕昀, 周安娜, 周衡, 等.环孢素A与硫唑嘌呤治疗视神经脊髓炎谱系疾病的疗效及安全性比较[J].中国新药杂志, 2018, 27(3): 329-333.DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2018.03.014.
- LI X Y, ZHOU A N, ZHOU H, et al.Comparison of the efficacy and safety between cyclosporine A and azathioprine in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders [J].Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(3): 329-333.DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2018.03.014.
- [18] SONGWISIT S, KOSIYAKUL P, JITPRAPAIKULSAN J, et al.Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis [J].Sci Rep, 2020, 10(1): 16727-16735. DOI: 10.1038/s41598-020-73882-8.
- (收稿日期: 2021-06-06; 修回日期: 2021-08-10)
(本文编辑: 李越娜)