粒细胞集落刺激因子联合甲泼尼龙治疗多发性硬化的效果及对免疫球蛋白、基质金属蛋白酶 9 及组织金属蛋白酶抑制物 1 的影响

陈秀霞[1]，张金令[2*]，魏艳蕾[3]
（1. 东营区人民医院检验科，山东东营 257099；2. 东营区人民医院神经内科，山东东营 257099；
3. 东营市人民医院检验科，山东东营 257091）

摘要：目的 探讨粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）联合甲泼尼龙治疗多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的效果及对免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）9 及组织金属蛋白酶抑制物（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）1 的影响。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 11 月在东营区人民医院神经内科接受治疗的 MS 患者 127 例，采用随机数表法分为试验组（n = 64）和对照组（n = 63）。对照组给予甲泼尼龙治疗，试验组在对照组治疗基础上加用 G-CSF。比较两组临床疗效、Ig、MMP9、TIMP1、T 淋巴细胞亚群、MS 影响量表（multiple sclerosis impact scale，MSIS）评分、多维疲劳量表（multidimensional fatigue inventory，MFI）评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，试验组总有效率高于对照组（87.50% *vs* 69.84%），差异有统计学意义（P < 0.05）。两组 IgA、IgG、IgM、MMP9、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平、MSIS 评分、MFI 评分均随时间推移而下降，且试验组低于对照组（P < 0.05）；TIMP1 水平均随时间推移而升高，且试验组高于对照组（P < 0.05）。**结论** 在 MS 患者中应用 G-CSF 联合甲泼尼龙效果显著，可有效改善患者 Ig、MMP9 及 TIMP1 水平，且安全性较佳。

关键词：粒细胞集落刺激因子；甲泼尼龙；多发性硬化；免疫球蛋白；基质金属蛋白酶 9；组织金属蛋白酶抑制物 1
中图分类号：R714.461 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）12-1602-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.014

Effects of granulocyte colony-stimulating factor combined with methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis and its effects on immunoglobulin, matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1

CHEN Xiuxia[1], ZHANG Jinling[2*], WEI Yanlei[3]
（*1. Department of Clinical Laboratory, Dongying District People's Hospital, Dongying 257099, Shandong Province, China;*
2. Department of Neurology, Dongying District People's Hospital, Dongying 257099, Shandong Province, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Dongying People's Hospital, Dongying 257091, Shandong Province, China）

Abstract: ***Objective*** To explore effects of granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）combined with methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis（MS）and its effects on immunoglobulin（Ig）, matrix metalloproteinase（MMP）9 and tissue inhibitor of metalloproteinase（TIMP）1. ***Methods*** A total of 127 MS patients treated department of neurology, Dongying district people's hospital from January 2019 to November 2021 were selected and divided into experimental group（n=64）and control group（n=63）by random number table method. The control group was given methylprednisolone treatment, and the experimental group was given G-CSF on the basis of the control group. The clinical efficacy, Ig, MMP9, TIMP1, T lymphocyte subsets, MS multiple sclerosis impact scale（MSIS）score, multidimensional fatigue inventory（MFI）score and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of experimental group was higher than that of control group（87.50% *vs* 69.84%）,

收稿日期：2021-12-05；**修回日期：**2022-09-30
作者简介：陈秀霞，主管检验师，研究方向：临床生化检验与临床医疗质量。
通信作者：张金令，主治医师，研究方向：神经内科疾病诊治。

the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IgA, IgG, IgM, MMP9, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, MSIS and MFI score in both groups were decreased over time, and the test group was lower than the control group ($P<0.05$). The level of TIMP1 was increased with time, and the test group was higher than the control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** In MS patients, G-CSF combined with methylprednisolone has a significant effect, which can effectively improve the levels of Ig, MMP9 and TIMP1, and with good safety.

Key words: granulocyte colony stimulating factor; methylprednisolone; multiple sclerosis; immunoglobulin; matrix metalloproteinase 9; tissue metalloproteinase inhibitor 1

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种自身免疫性疾病，多发生在中青年女性人群，常累及视神经、脊髓和小脑等，临床表现为认知障碍、肢体烧灼样疼痛、肢体功能障碍等症状，若治疗不及时则易导致残疾，给患者身心带来巨大的痛苦[1-2]。研究显示，MS 是一种中枢神经系统疾病，其发病机制与自身免疫相关，可导致免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）水平异常[3]。粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）是一种多效细胞生长因子，是先天性免疫反应的激活剂及适应性免疫反应的抑制因子[3]；基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）9 可破坏细胞基底膜，降解细胞外基质，促进 T 细胞浸润；组织金属蛋白酶抑制物（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）1 则可促进胞外基质的沉积[4]。

目前，针对尚无完全治愈 MS 的方法，一般仅在急性发作期给予甲泼尼龙缓解临床症状，延缓疾病复发，但停药后即会复发，疗效不十分理想[5]。G-CSF 具有刺激造血干细胞分化的功能，可动员内源性干细胞参与 MS 的治疗，但目前 G-CSF 治疗 MS 的相关报道较少，且对患者 Ig、MMP9 及 TIMP1 的影响尚不明确[6]。因此，本研究探讨了 G-CSF 联合甲泼尼龙治疗 MS 的效果，并分析其对 Ig、MMP9 及 TIMP1 的影响，旨在为探寻更多治疗新方案提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2019 年 1 月至 2021 年 11 月在东营区人民医院接受治疗的 MS 患者 127 例，采用随机数表法分为试验组 64 例，对照组 63 例。研究已获得我院伦理委员会批准实施（2019-01-016）。

样本量计算根据总有效率，采用率的计算公式计算[7]：$n=P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)/(P_2-P_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预实验中观察组有效率为 90%，对照组 66%，$n=[(0.90\times0.10)+(0.66\times0.34)]\times(1.96+1.28)^2/(0.90-0.66)^2$，计算得出 $n=57$ 例，根据 1∶1 分配，两组最少需要 114 例，实际入组 127 例。

纳入标准：①符合《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识》[8]MS 相关诊断标准，即头 MRI 检查提示小脑幕以上部位 T2 病灶超过 3 个，同时强化扫描提示小脑幕以上部位超过 1 个强化病灶。②初次确诊 MS。③对本研究知情同意。④临床资料完整。排除标准：①其他脱髓鞘疾病患者。②严重免疫性疾病者。③近 3 个月有干扰素治疗史。④肝肾功能不全。⑤妊娠者。⑥造血系统疾病患者。⑦对本研究药物过敏。

1.2 方法

对照组给予泼尼松龙片（2 ml∶10 mg，20181121，江西安利君制药有限责任公司）1 000 mg＋5% 葡萄糖注射液 500 ml 静脉滴注，一日 1 次，3 d 后剂量减半。试验组在对照组治疗基础上加用 G-CSF（75 μg∶0.3 ml，20181209，协和发酵麒麟株式会社）5 μg/kg，一日 1 次，前臂三角肌皮下注射，连续应用 2 周。

1.3 观察指标

主要观察指标：治疗有效率。疗效评定标准[9]，采用 Kurtzke 扩展致残量表进行评价：显效：较治疗

前降低 2 分以上；有效：较治疗前降低 0.5 ～ 2 分以上；无效：无明显改善或加重。

次要观察指标：采集治疗前、治疗后 2 周肘静脉血 4 ml，提取血清，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法（试剂盒购自北京博凌科为生物科技有限公司，自动分析酶标仪购自 Bio-Rad 公司）测定 MMP9 及 TIMP1；采用全自动流式细胞仪（干细胞流式细胞仪购于上海玉研科学仪器有限公司），对治疗前、治疗后 2 周 T 细胞亚群进行测定；记录 Ig、MS 影响量表（multiple sclerosis impact scale，MSIS）-29、多维疲劳量表（multidimensional fatigue inventory，MFI）评分变化情况；记录不良反应。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理，计量资料均符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较使用独立样本 t 检验，计数资料以 n(%) 表示，χ^2 检验，以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组男 45 例，女 19 例，年龄 22 ～ 66 岁，平均（35.56±7.14）岁，病程 1 ～ 8 年，平均（4.87±1.11）年，病灶部位：大脑半球 29 例，小脑 11 例，脊髓 8 例，脑干 16 例；对照组男 48 例，女 15 例，年龄 20 ～ 64 岁，平均（35.47±7.10）岁，病程 1 ～ 7 年，平均（4.69±1.19）年，病灶部位：大脑半球 25 例，小脑 10 例，脊髓 10 例，脑干 18 例。两组基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

试验组显效 32 例（50.00%），有效 24 例（37.50%），无效 8 例（12.50%），总有效 56 例（87.50%）；对照组显效 28 例（44.44%），有效 16 例（25.40%），无效 19 例（30.16%），总有效 44 例（69.84%）。试验组总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（$\chi^2=5.914$，$P<0.05$）。

2.3 两组 Ig 水平比较

与治疗前比较，两组 Ig 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 IgA、IgG 及 IgM 水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组 MMP9、TIMP1 水平比较

与治疗前比较，两组血清 MMP9、TIMP1 水平

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	病程/年	病灶部位/n(%)			
				大脑半球	小脑	脊髓	脑干
试验组（n=64）	45（70.31）/19（29.69）	35.56±7.14	4.87±1.11	29（45.31）	11（17.18）	8（12.50）	16（25.00）
对照组（n=63）	48（76.19）/15（23.81）	35.47±7.10	4.69±1.19	25（39.68）	10（15.87）	10（15.87）	18（28.57）
χ^2/t值	0.559	0.071	0.882	0.676			
P值	0.454	0.943	0.379	0.879			

表 2 两组 Ig 水平比较（单位：g/L）

Table 2 Comparison of Ig levels between the two groups（unit: g/L）

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=64）	2.79±1.21	2.31±0.89	13.65±4.12	7.56±2.31	2.21±0.61	1.14±0.23
对照组（n=63）	2.81±1.22	2.65±0.96	13.71±4.21	10.12±2.35	2.19±0.63	1.65±0.35
t值	0.093	2.070	0.081	6.191	0.182	9.719
P值	0.926	0.040	0.935	0.000	0.856	0.000

检验结果差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，试两组血清 MMP9 水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，TIMP1 水平均随时间推移而升高，且试验组高于对照组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3

表 3 两组 MMP9、TIMP1 水平比较（单位：ng/ml）
Table 3 Comparison of MMP9 and TIMP1 levels between the two groups(unit: ng/ml)

组别	MMP9		TIMP1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=64）	30.15±4.87	18.59±2.51	4.40±0.68	5.98±0.79
对照组（n=63）	30.22±4.96	23.35±3.79	4.35±0.72	5.12±0.75
t值	0.080	8.357	0.402	6.289
P值	0.936	0.000	0.688	0.000

2.5 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

与治疗前比较，两组 T 淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 两组 MSIS-29、MFI 评分比较

与治疗前比较，两组 MSIS-29、MFI 评分水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 MSIS-29、MFI 评分水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

2.7 两组安全性评价比较

试验组恶心 4 例（6.25%），肌体无力 2 例（3.13%），发热 1 例（1.56%），总发生 7 例（10.94%）；对照组恶心 5 例（7.94%），肌体无力 3 例（4.76，总发生 8 例（12.70%）。试验组不良反应发生率低于对照组，但结果相近，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.095$，$P = 0.759$）。

表 5 两组 MSIS-29、MFIS 评分比较（单位：分）
Table 5 Comparison of MSIS-29 and MFIS scores between the two groups(unit: score)

组别	MSIS-29		MFI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=64）	51.81±5.34	21.32±3.02	37.92±4.87	22.14±3.41
对照组（n=63）	51.90±5.53	30.72±4.12	38.13±4.92	30.67±4.29
t值	0.093	14.681	0.242	12.414
P值	0.926	0.000	0.809	0.000

3 讨论

MS 是一种中枢神经系统疾病，是遗传易感性个体在环境因素作用下免疫调节功能紊乱所致。MS 每次发作均会遗留一系列神经系统症状，导致神经、运动和感觉认知功能被破坏，神经功能出现不可逆性损害[10-11]。目前尚无确切可治愈 MS 的方案，多使用糖皮质激素缓解临床症状，甲泼尼龙是临床常用的糖皮质激素，具有免疫抑制作用，能诱导 T 细胞凋亡，减少 T 细胞增殖，终止中枢神经系统炎症，同时抑制细胞 DNA 合成，调节免疫系统众多环节，被广泛用于 MS 的治疗中[12-13]。但据一项随访调查，单独使用甲泼尼龙治疗 MS 仅能在一定程度上改善临床症状，整体疗效并不十分理想[14]。

G-CSF 是先天性免疫反应的激活剂，可通过诱导自身反应性 T 细胞凋亡，延缓疾病进展，降低发

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较
Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups

组别	$CD3^+$/%		$CD4^+$/%		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=64）	75.21±8.47	65.31±8.64	46.19±8.61	31.21±5.02	2.04±0.87	1.67±0.41
对照组（n=63）	75.19±8.50	70.15±8.15	46.25±8.54	37.04±5.03	2.06±0.89	1.82±0.37
t值	0.013	3.246	0.039	6.537	0.128	2.163
P值	0.989	0.002	0.969	0.000	0.898	0.032

病率，被广泛用于多种癌症化疗中，且取得较佳的效果，但关于其治疗 MS 方面的报道较少[15]。

本研究中，试验组总有效率高于对照组，且治疗期间未发生明显不良反应，提示 G-CSF 联合甲泼尼龙治疗 MS 效果显著，且不会增加不良反应发生率。研究显示，MS 活动期存在细胞免疫异常[16]。本研究结果显示，治疗后患者 IgA、IgG、IgM、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平明显下降，且试验组低于对照组，说明 G-CSF 联合甲泼尼龙可改善体内免疫水平，降低 Ig 水平。分析其原因可能是甲泼尼龙可调节免疫细胞活化，减少免疫细胞因子分泌，G-CSF 能促进中性粒细胞成熟，增强中性粒细胞趋化和吞噬的功能，两种药物联用起协同作用并共同调节免疫功能，从而改善 Ig 水平。

研究显示，在 MS 进展过程中，T 淋巴细胞穿透血脑屏障并在中枢神经系统内浸润，这是发病的第一步，而该步骤依赖蛋白酶对细胞外基质的水解作用[17]。国外研究亦显示，在 MS 中 MMP9 及 TIMP1 水平表达明显异常，而 MMP9 能破坏血脑屏障完整性，有利于 T 淋巴细胞穿过血脑屏障及后续在中枢神经系统内浸润，TIMP1 又阻碍了 MMP9 的水解作用[18]。本研究观察了在不同治疗方案下患者 MMP9 及 TIMP1 水平变化情况，结果显示，治疗后患者 MMP9、TIMP1 水平明显改善，且 G-CSF 联合甲泼尼龙治疗的患者改善程度优于对照组。分析其原因可能与 G-CSF 联合甲泼尼龙更能明显改善 MS 患者神经功能有关。本研究结果还显示，治疗后患者 MSIS-29、MFI 评分水平较治疗前明显下降，且试验组低于对照组，进一步说明了 G-CSF 联合甲泼尼龙可改善患者临床症状。

然而，本研究时间相对较短，样本量尚且不足，关于 G-CSF 是如何通过 Ig、MMP9 及 TIMP1 对 MS 发挥作用，期待未来开展更多、更大样本量、更多疗效指标的研究，为临床提供更多有意义的参考。

4 结论

综上所述，在 MS 患者中应用 G-CSF 联合甲泼尼龙效果显著，可有效改善 Ig、MMP9 及 TIMP1 水平，且不增加不良反应。

参考文献：

[1] 臧福才, 林平. 注射用重组人干扰素β-1b对复发缓解型多发性硬化干预疗效探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(6): 516-519.

[2] 谢瑶, 严冬, 孟甜甜, 等. 基于电话回访探讨中医药对复发缓解型多发性硬化患者复发与残疾的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 509-513.

[3] 林建容, 况时祥. 益肾解毒复方对复发缓解型多发性硬化患者临床疗效及T淋巴细胞亚群, 免疫球蛋白的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39(12): 1598-1601.

[4] Jarius S, Ruprecht K, Stellmann JP, *et al*. MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 88.

[5] 卢兰香, 李世平, 王雪, 等. α-硫辛酸联合甲基泼尼松龙治疗多发性硬化患者的疗效分析[J]. 河北医药, 2020, 42(5): 751-753.

[6] 黄琴, 谢宁, 罗纳川, 等. 粒细胞集落刺激因子和促红细胞生成素单药或联合用药治疗多发性硬化的临床效果分析[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(10): 919-925.

[7] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[8] 邱伟, 徐雁. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 387-394.

[9] 顾瑶, 李咏梅, 韩永良, 等. 复发缓解型多发性硬化患者深部灰质核团体积和灌注改变与临床评分的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(2): 181-185.

[10] 樊永平, 陈克龙, 尤昱中, 等. 补肾益髓胶囊治疗肝肾阴虚复发缓解型多发性硬化临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4220-4223.

[11] Nicholas J, Boster A, Wu N, *et al*. Comparison of disease-modifying therapies for the management of multiple sclerosis: analysis of healthcare resource utilization and relapse rates from US insurance claims data[J]. Pharmacoecon Open, 2018, 2(1): 31-41.

[12] 赵静芳, 许琴, 曹娟. 他克莫司联合甲基强的松龙治疗难治性特发性膜性肾病的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(21): 112-114.

（下转第 1626 页）

研究进展[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(20): 1714-1717.
[2] 李敏, 吴日伟. 国内外单抗药物市场概述[J]. 中国生物工程杂志, 2017, 37(3): 106-114.
[3] 李凯悦, 刘辉, 蒋倩. 历年国家医保谈判药物概况与分析: 抗肿瘤药物专题[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(2): 229-235.
[4] Diao YF, Qian J, Liu Y, *et al*. How government insurance coverage changed the utilization and affordability of expensive targeted anti-cancer medicines in China: an interrupted time-series study[J]. J Glob Health, 2019, 9(2): 020702.
[5] 魏蓉, 周江华, 李勤. 贝伐珠单抗在结直肠癌治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(23): 2388-2091.
[6] Reichert JM, Rosensweg CJ, Faden LB, *et al*. Monoclonal antibody successes in the clinic[J]. Nat Biotechnol, 2005, 23(9): 1073-1078.
[7] 遥望. 最新！医院销售TOP20药品名单出炉[EB/OL]. [2022-09-01]. https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20210111/content-1179490.html.
[8] 林永晴, 乔涌起, 戴媛媛. 门诊肿瘤患者单抗类药物超药物说明书使用分析[J]. 中国药物评价, 2016, 33(6): 510-513.
[9] 陈嘉楠, 丁文龙, 朱思遥, 等. 贝伐珠单抗治疗恶性腹腔积液的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(2): 172-177.
[10] Gradusgar WJ, Anderson BO, Balassanian R, *et al*. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(3): 310-320.
[11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
[12] 李楠, 邓列华. 阿达木单抗注射液治疗关节病型银屑病的临床疗效和安全性的meta分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(1): 16-22.

(编辑：王 佳)

(上接第1606页)

[13] 李建军, 李佳, 韩明霞. 益肾补髓通络汤辅助甲基泼尼松龙治疗多发性硬化疗效及对炎性因子、HMGB1表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4012-4016.
[14] 周弦. 探究聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子对化疗相关性粒细胞减少骨髓抑制的预防效果[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(2): 213-216.
[15] Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, *et al*. Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 17.
[16] 蒋觉安, 刘翠平, 薛群, 等. CD28⁻T细胞亚群在多发性硬化患者外周血中的变化及临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(6): 391-396.
[17] Sprenger T, Kappos L, Radue EW, *et al*. Association of brain volume loss and long-term disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide[J]. Mult Scler, 2020, 26(10): 1207-1216.
[18] 柯莉, 方登富, 潘飞豹, 等. 米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的疗效及对血清学指标的影响[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 603-606.

(编辑：虞 瑛)