

中图分类号: R969.4; R97 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2024)02 - 0090 - 04  
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2024.02.022



# 小剂量利妥昔单抗联合甲泼尼龙序贯治疗视神经脊髓炎谱系疾病疗效观察\*

辜忠灵, 甘秀红, 丁秀英

(四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000)

**摘要:**目的 探讨小剂量利妥昔单抗联合甲泼尼龙序贯治疗视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床疗效。方法 选取医院2017年1月至2020年6月收治的NMOSD患者112例,随机分为观察组和对照组,各56例。两组患者均予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠静脉冲击治疗(1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )3~5 d,逐渐减至125 mg/d,后改为口服甲泼尼龙片48 mg/d(继续减量至4 mg/d维持或停用);观察组患者加用利妥昔单抗注射液100 mg 静脉滴注,每周1次,连续治疗4周,6~12个月重复使用。结果 治疗后,观察组患者年复发率、扩展残疾状态量表(EDSS)评分均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),外周血T淋巴细胞 $\text{CD}_3^+$ 和 $\text{CD}_4^+$ 水平及 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),血清白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素17(IL-17)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后的天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、血尿素氮、血清肌酐水平均无显著改变( $P > 0.05$ )。观察组与对照组不良反应发生率相当(7.14%比12.50%, $P > 0.05$ )。结论 小剂量利妥昔单抗联合甲泼尼龙序贯治疗NMOSD,能有效改善患者的病情及机体炎症状况,提高免疫功能。

**关键词:**视神经脊髓炎谱系疾病;利妥昔单抗;小剂量;甲泼尼龙;序贯治疗;免疫功能;炎症因子;临床疗效

## Efficacy Observation of Low - Dose Rituximab Combined with Methylprednisolone in the Sequential Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

GU Zhongling, GAN Xiuhong, DING Xiuying

(The Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of low - dose rituximab combined with methylprednisolone in the

\*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[20PJ275]。

第一作者:辜忠灵,女,大学本科,副主任医师,研究方向为神经内科疾病的诊治,(电子信箱)gzl113366@163.com。

et al. Revisiting Experimental Models of Diabetic Nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3587 - 3862.

[5] 张阳, 朱勤, 陈洪宇. 糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 559 - 562.

[6] 李娟, 方敬爱. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织SOCS3、TGF- $\beta$ 1、MCP-1表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4): 291 - 294.

[7] 高裕闻, 邱昌龙. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(12): 38 - 41.

[8] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247 - 260.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 102 - 103.

[10] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190 - 197.

[11] 杨琳, 李美庆, 陈小丽. 糖尿病肾病患者糖化血红蛋白及尿微量白蛋白检验价值分析[J]. 中国药业, 2021, 30(1): 257 - 258.

[12] 朱奕陶, 刘芳. 雷公藤制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(14): 2510 - 2514.

[13] 楚臻慈, 宋立群, 负捷, 等. 基于中医传承计算平台探究宋立群教授治疗糖尿病肾病的中药组方规律[J]. 中医药学报, 2021, 49(3): 27 - 33.

[14] 靳贺超, 张冠文, 梁胜然, 等. 黄芪及黄芪药对有效成分对早期糖尿病肾脏疾病的肾保护作用研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(12): 1125 - 1127.

[15] 王震宇, 高超, 邢秀玲, 等. 健脾补肾、益气祛浊法治疗糖尿病肾病III期的疗效观察及对免疫功能的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 46 - 50.

[16] 王欣, 皇甫卫忠. 益肾祛浊方对2型糖尿病大鼠肾脏损伤及TLRs/MyD88/NF- $\kappa$ B通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(4): 115 - 119.

[17] 张卫欢, 吴军, 李秋云, 等. 葛根苓连祛浊方联合西药治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎的疗效及对血浆可溶性CD36、脂肪分化相关蛋白的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(9): 411 - 414.

[18] 尹金秀. 清热祛浊胶囊联合胰岛素强化治疗对痰湿瘀热型2型糖尿病患者炎症因子水平的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 780 - 783.

(收稿日期: 2023 - 07 - 04; 修回日期: 2023 - 10 - 26)

sequential treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). **Methods** A total of 112 patients with NMOSD admitted to the hospital from January 2017 to June 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 56 cases in each group. The patients in the two groups were given the intravenous pulse therapy with Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection (1 000  $\mu\text{g}$  / d) for 3 - 5 d, and the dosage gradually decreased to 125 mg / d, then the above therapy was replaced with oral Methylprednisolone Tablets (48 mg / d), with the dosage decreasing to 4 mg / d for maintenance or drug withdrawal. On this basis, the patients in the observation group were given the intravenous drip with 100 mg of Rituximab Injection for four weeks, once a week, repeating treatment after six to twelve months. **Results** After treatment, the annual recurrence rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) score in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), the T lymphocytes  $\text{CD}_3^+$ ,  $\text{CD}_4^+$  levels and  $\text{CD}_4^+ / \text{CD}_8^+$  in peripheral blood were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), the serum interleukin - 6 (IL - 6), interleukin - 17 (IL - 17) and tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ) levels were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) levels in the two groups were similar to those before treatment ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (7.14% vs. 12.50%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low - dose rituximab combined with methylprednisolone in the sequential treatment of NMOSD can effectively improve the condition and inflammatory status of patients, and improve their immune function.

**Key words:** neuromyelitis optica spectrum disorders; rituximab; low dose; methylprednisolone; sequential treatment; immune function; inflammatory factor; clinical efficacy

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)属中枢神经系统免疫性炎症疾病,主要累及视神经、脊髓、延髓等区域,可导致肢体瘫痪、失明、呼吸衰竭,甚至死亡<sup>[1]</sup>。NMOSD起病急、进展快,易反复发作,可对神经系统造成不可逆损害,临床需积极治疗<sup>[2]</sup>。大剂量甲泼尼龙冲击治疗是急性期NMOSD的首选治疗手段,能促进神经功能恢复,减轻炎症反应,但治疗后复发风险较高<sup>[3-4]</sup>。研究发现,NMOSD的发生与水通道蛋白4(AQP4)抗体相关,B淋巴细胞能对AQP4产生自身抗体,然后通过补体介导的细胞毒性破坏星形胶质细胞,造成中枢神经系统炎性脱髓鞘病变。因此,以B淋巴细胞为靶点进行治疗,可能对降低NMOSD复发率有作用。利妥昔单抗是针对B淋巴细胞表面 $\text{CD}_{20}$ 的单克隆抗体,通过与其作用靶点特异性结合,启动免疫程序,从而杀灭B淋巴细胞<sup>[5]</sup>。既往研究显示,利妥昔单抗治疗NMOSD的有效性和安全性良好,但其对机体免疫功能和炎症状况影响的报道较少<sup>[6]</sup>。为此,本研究中探讨了小剂量利妥昔单抗联合甲泼尼龙序贯治疗NMOSD的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合NMOSD诊断标准<sup>[7]</sup>,并经磁共振成像、自身抗体及眼底等检查确诊;年龄 $> 18$ 岁;接受并耐受激素治疗;积极配合,依从性良好;可长期随访;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批函编号zgsy2017-003),患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他眼科疾病;合并严重感染、肿瘤疾病、血液疾病及其他免疫性疾病;合并其他系统原发性疾病;严重肝肾等器官功能障碍;对本研究拟用药物过敏;精神或意识障碍;随访失联,中途退出研究。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2020年6月收治的NMOSD患者112例,随机分为观察组和对照组,各56例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 56$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 56$ )

项目	观察组	对照组	$\chi^2 / t$ 值	P值
性别(男/女,例)	44 / 12	41 / 15	0.439	0.508
年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	39.26 $\pm$ 11.63	41.32 $\pm$ 11.97	1.081	0.282
AQP4抗体阳性[例(%)]	48(85.71)	43(76.79)	1.465	0.226
首发症状[例(%)]			0.911	0.823
神经炎	24(42.86)	25(44.64)		
脊髓炎	25(44.64)	21(37.50)		
极后区综合征	3(5.36)	4(7.14)		
$\geq 2$ 个区域症状	4(7.14)	6(10.71)		
总病程( $\bar{X} \pm s$ ,月)	73.68 $\pm$ 19.68	71.68 $\pm$ 21.54	1.001	0.319
治疗前病程( $\bar{X} \pm s$ ,月)	45.29 $\pm$ 16.52	42.68 $\pm$ 15.83	0.900	0.370
随访时间( $\bar{X} \pm s$ ,月)	34.16 $\pm$ 8.35	33.87 $\pm$ 7.96	0.522	0.603

### 1.2 方法

两组患者均予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字H20040844,规格为每瓶250 mg)1 000 mg / d冲击治疗3 ~ 5 d,其后每3 d剂量减半,达到125 mg / d后,改为口服甲泼尼龙片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20213809,规格为每片16 mg)48 mg / d,之后每周减量4 mg,直至减至4 mg / d长期维持或停药;观察组患者加用小剂量利妥昔单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20200022,规格为每支10 mL:100 mg)100 mg静脉滴注,每周1次,连续治疗4周,6 ~ 12个月重复使用。

### 1.3 观察指标

采集患者治疗前后的外周静脉血,应用流式细胞仪检测全血细胞免疫指标(T淋巴细胞 $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ 和 $CD_8^+$ 水平,并计算 $CD_4^+ / CD_8^+$ );采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素17(IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平;应用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)等肝肾功能指标水平;应用扩展残疾状态量表(EDSS)评估患者病情的严重程度,满分10分,分值越高表明残疾程度越重。

复发情况:以患者新发神经症状体征,或原有症状加重,持续时间>24 h,且距上次发作间隔超过30 d为复发。计算年复发率(ARR)。

安全性:统计患者治疗期间头痛、皮疹、发热寒战、肺部感染、白细胞减少、肝功能异常等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布且方差齐时,以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者复发及残疾状态情况比较( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

Tab. 2 Comparison of recurrence and disability status between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

组别	ARR(%)		EDSS评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.36 ± 0.37	0.21 ± 0.11	3.69 ± 0.79	1.25 ± 0.49
对照组	1.39 ± 0.36	0.75 ± 0.26	3.51 ± 0.75	2.53 ± 0.55
$t$ 值	0.463	10.854	1.031	12.576
$P$ 值	0.644	0.000	0.305	0.000

## 3 讨论

NMOSD是B淋巴细胞所介导的自身免疫疾病,主要表现为视神经炎和长节段脊髓炎,具有高复发率、高致残率的特点<sup>[8]</sup>。目前,对于NMOSD发病机制尚未完

表3 两组患者免疫功能指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

Tab. 3 Comparison of immune function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

组别	$CD_3^+$ (%)		$CD_4^+$ (%)		$CD_4^+ / CD_8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65.61 ± 7.15	76.13 ± 6.18 <sup>*</sup>	36.98 ± 6.59	46.98 ± 6.68 <sup>*</sup>	1.23 ± 0.35	1.57 ± 0.41 <sup>*</sup>
对照组	63.92 ± 6.83	72.54 ± 6.79 <sup>*</sup>	36.35 ± 6.92	41.73 ± 6.21 <sup>*</sup>	1.28 ± 0.37	1.36 ± 0.34 <sup>*</sup>
$t$ 值	1.266	3.767	0.292	4.320	0.756	3.074
$P$ 值	0.208	0.000	0.771	0.000	0.451	0.003

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, <sup>\*</sup> $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, ng / L, n = 56$ )

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, ng / L, n = 56$ )

组别	IL-6		IL-17		TNF- $\alpha$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.34 ± 0.76	2.38 ± 0.52 <sup>*</sup>	26.15 ± 5.73	18.96 ± 4.15 <sup>*</sup>	5.65 ± 1.29	3.78 ± 0.51 <sup>*</sup>
对照组	4.37 ± 0.78	2.87 ± 0.63 <sup>*</sup>	26.21 ± 5.11	22.81 ± 4.57 <sup>*</sup>	5.76 ± 1.32	4.49 ± 0.63 <sup>*</sup>
$t$ 值	0.623	3.920	0.065	5.612	0.848	6.871
$P$ 值	0.534	0.000	0.948	0.000	0.398	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 56$ ]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%),  $n = 56$ ]

组别	头痛	皮疹	发热寒战	肺部感染	白细胞减少	肝功能异常	合计
观察组	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	0(0)	0(0)	4(7.14)
对照组	0(0)	2(3.57)	2(3.57)	0(0)	2(3.57)	1(1.79)	7(12.50)
$\chi^2$ 值							0.907
$P$ 值							0.341

全明晰,但B淋巴细胞介导的免疫机制是其发病的关键步骤<sup>[9]</sup>。因此,NMOSD的治疗可从免疫调节入手。利妥昔单抗属靶向治疗药物,通过与B淋巴细胞膜上 $CD_{20}$ 分子结合,激活补体级联反应,诱导B淋巴细胞凋亡,从而发挥免疫调节作用<sup>[10-11]</sup>。近年的研究发现,利妥昔单抗对系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等免疫性疾病的治疗具有良好效果<sup>[12]</sup>,而其对NMOSD的疗效及安全性需进一步研究。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的ARR及

表6 两组患者肝肾功能指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

Tab. 6 Comparison of liver and kidney function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 56$ )

组别	AST(U/L)		ALT(U/L)		BUN(mmol/L)		SCr( $\mu$ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.15 ± 5.19	25.45 ± 5.61	21.65 ± 5.19	23.12 ± 5.56	3.92 ± 1.15	4.08 ± 1.21	77.38 ± 6.68	78.21 ± 7.32
对照组	24.79 ± 5.26	25.03 ± 5.25	23.06 ± 5.53	23.95 ± 5.68	3.98 ± 1.13	4.11 ± 1.28	78.54 ± 6.73	78.85 ± 7.19
$t$ 值	0.339	0.454	1.456	0.919	0.739	0.541	0.872	0.515
$P$ 值	0.735	0.650	0.148	0.360	0.462	0.589	0.385	0.607

EDSS评分均低于对照组,外周血T淋巴细胞 $CD_3^+$ , $CD_4^+$ 水平及 $CD_4^+/CD_8^+$ 均高于对照组,提示联合治疗对NMOSD的效果较好,能有效改善NMOSD患者的神经功能缺损程度,调节机体细胞免疫功能,降低复发风险。正常情况下,体内T淋巴细胞各亚群比例相对稳定,能维护机体正常免疫功能,T淋巴细胞亚群失衡则是诱发自身免疫疾病的重要因素<sup>[13]</sup>。利妥昔单抗能选择性清除异常B淋巴细胞,减少自身抗体数量,增加调节性T淋巴细胞比例,从而改善机体免疫紊乱状态,缓解NMOSD病情和预防疾病复发。

免疫炎症机制在NMOSD发病过程中占重要地位,过度炎性反应会加重组织损害程度,增强疾病活动度,促进NMOSD的进展和复发<sup>[14]</sup>。IL-6是促炎因子,能诱导B淋巴细胞分化,促进免疫球蛋白合成,加快炎性反应进程,加重神经炎性损伤<sup>[15]</sup>。IL-17是辅助性T淋巴细胞17(Th17细胞)标志性因子,能诱导IL-6等的分泌和释放,促进中性粒细胞浸润,引发炎性级联反应,参与免疫炎性疾病的发生和发展<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$ 与IL-17具有协同作用,具有广泛免疫调节作用,参与免疫应答及炎性反应过程。有研究显示,NMOSD患者血清中IL-6,IL-17,TNF- $\alpha$ 等免疫炎性因子水平异常升高,且复发期升高尤为明显<sup>[17]</sup>。因此,抑制炎性因子表达,降低机体炎症损害程度,对治疗NMOSD具有重要意义。

本研究中,观察组患者治疗后的血清IL-6,IL-17,TNF- $\alpha$ 水平均显著低于对照组,提示联合治疗能有效降低机体免疫炎性反应程度。B淋巴细胞异常活化会促进自身抗体产生和炎性因子的表达,利妥昔单抗能清除病理性B淋巴细胞,降低补体介导的细胞毒性,抑制机体免疫炎性反应,从而减少IL-6,IL-17,TNF- $\alpha$ 等炎性因子的合成与释放。两组不良反应发生率相当,说明联合治疗对NMOSD有一定安全性,患者耐受性良好。但本研究为单中心、小样本研究,试验结果可能存在偏倚,仍需进一步验证。

综上所述,小剂量利妥昔单抗联合甲泼尼龙序贯治疗NMOSD,能有效改善患者的神经功能状况,调节机体细胞免疫功能,降低炎性反应程度,减少复发风险。

#### 参考文献

[1] COSTELLO F. Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Continuum (Minneapolis), 2022, 28(4): 1131 - 1170.  
[2] WINGERCHUK DM, LUCCHINETTI CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. N Engl J Med, 2022, 387(7): 631 - 639.  
[3] CHAN KH, LEE CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8638.  
[4] SIRITHO S, NOPSOPON T, PONGPIRUL K. Therapeutic

plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol, 2021, 268(12): 4549 - 4562.  
[5] ABOUD H, SALAZAR - CAMELO A, GEORGE N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. J Neurol, 2022, 269(4): 1786 - 1801.  
[6] BARRERAS P, VASILEIOU ES, FILIPPATOU AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease [J]. Neurology, 2022, 99(22): e2504 - e2516.  
[7] 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(6): 423 - 436.  
[8] ROMMER P, ZETTL UK. Treatment options in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(6): 428 - 436.  
[9] PITTOCK SJ, ZEKERIDOU A, WEINSHENKER BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(12): 759 - 773.  
[10] VALENCIA - SANCHEZ C, WINGERCHUK DM. Emerging targeted therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. BioDrugs, 2021, 35(1): 7 - 17.  
[11] SHI M, CHU F, JIN T, et al. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(7): 981 - 991.  
[12] YANG Y, CHEN L, WU L, et al. Effective rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders compared with azathioprine and mycophenolate [J]. Neurol Ther, 2022, 11(1): 137 - 149.  
[13] 华海琴, 郝小妹, 吴大平. 培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌生存预测中T淋巴细胞亚群基线水平的价值评估 [J]. 中国药业, 2022, 31(11): 96 - 100.  
[14] TAKAI Y, MISU T, SUZUKI H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Brain, 2021, 144(8): 2401 - 2415.  
[15] CHOY EH, DE BENEDETTI F, TAKEUCHI T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6): 335 - 345.  
[16] GUO HL, SHEN XR, LIANG XT, et al. The role of autophagy-related proteins in the pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Bioengineered, 2022, 13(6): 14329 - 14338.  
[17] MAGHBOOLI Z, NASERMOGHADASI A, REZAEIMANESH N, et al. The possible role of Interleukin-6 as a regulator of insulin sensitivity in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 167.  
(收稿日期: 2023-04-19; 修回日期: 2023-07-01)