

• 专家共识 •

吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中应用的风湿病专家共识



吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中应用的风湿病专家共识小组

通信作者:曾小峰,Email:xiaofeng.zeng@cstar.org.cn 中国医学科学院 北京协和医院风湿免疫科 100730

【摘要】 吗替麦考酚酯作为一种免疫抑制剂,近年来在自身免疫病的治疗中得到了越来越多的应用,为了更好地指导中国医生在临床工作中使用吗替麦考酚酯治疗自身免疫病,中华医学会风湿病学分会成立了由 26 位专家组成的小组,对吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中的应用做出了共识建议。本共识包括 10 条,分别针对吗替麦考酚酯治疗 SLE、系统性血管炎、CTD 相关肺间质病变、SSc 等自身免疫病给出了建议。

【关键词】 吗替麦考酚酯; 自身免疫疾病; 共识

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.07.002

吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 通过高度选择性地抑制 T/B 细胞的增殖和活性从而发挥其免疫抑制作用,最初被批准用于抑制器官移植后的排异反应。近年来在自身免疫病的治疗中得到了越来越多的应用,在 SLE,尤其是 LN 方面取得了显著疗效。2012 年 ACR、EULAR 和改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出了成人和儿童 LN 治疗管理的指南,指南中均推荐 MMF 可以用于 LN 的诱导期和维持缓解期治疗^[1-3]。另外,在 SLE 的其他系统受累、幼年起病的 SLE、系统性血管炎、CTD 相关肺间质病变、SSc、炎性肌病、自身免疫性肝炎等方面也陆续出现治疗有效的报道,提示 MMF 可能成为自身免疫病治疗的新选择。

目前尚无 MMF 在自身免疫性病中应用的建议,因此通过检索国内外文献,结合我国的具体情况,首次制定 MMF 治疗自身免疫病的专家共识,草案经过专家组 3 次会议讨论,最终形成以下 10 条共识。

1 MMF 可以作为局灶增殖型(Ⅲ型)、弥漫增殖型(Ⅳ型)以及Ⅲ/Ⅳ+膜型(Ⅴ型) LN 诱导期治疗的一线免疫抑制剂

诱导期治疗是 LN 治疗的关键所在。遵循达标治疗的理念, LN 越早得到缓解,患者的长期预后越好。国外多项研究及荟萃分析表明 MMF 治疗增殖型 LN 疗效显著。接受 MMF 治疗患者的肾脏完全缓解

率及部分缓解率、肾脏病理改善、终末期肾病发生率等方面均与传统的环磷酰胺(cyclophosphamide)诱导缓解方案相当,而不良反应更低,尤其是闭经、脱发方面的发生率低于环磷酰胺^[4-8]。国内几项研究也得到了相似的结论^[9-10]。MMF 用于增殖性 LN 诱导期治疗时的剂量,欧美白人推荐 2.0~3.0 g/d,但是基于在中国患者中的临床观察和中国人的体质,建议 1.5~3.0 g/d。一项中国台湾的开放性研究,采用 MMF 联合激素治疗非初治的 LN, MMF 的日剂量从 0.5 g 渐增加至 1 g, 3 个月时有效率达 65.7%,且不良反应少^[11]。诱导期 MMF 应该与糖皮质激素联合,必要时可以采用激素冲击治疗。诱导期治疗的疗程通常为 6~12 个月。

2 MMF 可以作为Ⅲ型、Ⅳ型以及Ⅲ/Ⅳ+Ⅴ型 LN 维持期治疗的免疫抑制剂

多项临床研究显示:接受 MMF 维持治疗的临床肾炎患者在最长达 10 年的随访中无事件生存率、复发率、终末期肾病发生率和病死率等方面至少与硫唑嘌呤(azathioprine)相当,且不良反应相似^[8,12-13,14-15];与 CTX 维持治疗相比,MMF 维持治疗的患者复发率更低、生存率更高,闭经、感染、恶心呕吐等方面的不良反应更少见^[12]。ACR 和 EULAR 推荐 MMF 用于 LN 维持期治疗的剂量为 1.0~3.0 g/d^[1-2],同样基于中国人的体质,推荐维持剂量为 0.5~1.5 g/d。维持用药

时间的长短需根据患者的实际情况而定,时间过短复发风险高,建议维持治疗至少 3~4 年。

3 初始环磷酰胺诱导治疗无效或不能耐受的 LN 患者,或者难治性 LN 患者可考虑应用 MMF 治疗

近半数 LN 患者可以在 6 个月达到完全缓解,但是有些患者可能需要更长时间,甚至 2 年。对于初始采用环磷酰胺诱导治疗的增殖性 LN 患者,如果在 3~4 个月治疗期间没有改善,或者 6~12 个月治疗期间不能达到治疗目标的患者,可以考虑更换为 MMF 治疗。非对照性研究表明:对部分难治性 LN 或对环磷酰胺治疗无效或不耐受者,MMF 可能有效,重复活检可见肾脏活动性病变明显减轻^[9-10]。

4 MMF 可以用于治疗 SLE 的其他严重系统受累,如难治性血小板减少、难治性皮肤损害、肺出血、自身免疫性溶血性贫血

随着 MMF 在 LN 中的疗效得到越来越多临床研究的证实,MMF 开始被应用于治疗 SLE 的其他严重系统受累表现,如难治性血小板减少、难治性皮肤疾病、肺出血、自身免疫性溶血性贫血等。一项研究对 86 例有或无肾脏受累的 SLE 患者使用 MMF 治疗,发现 MMF 能够降低患者的疾病活动性,表现为欧洲狼疮活动性指标 ECLAM 评分、ESR、抗 dsDNA 抗体、补体 C3 等指标的改善以及激素用量的减少^[16]。新近一项研究观察了 MMF 治疗 177 例 SLE 的疗效,结果显示:标准治疗无效的难治性非肾脏表现 SLE 患者采用 MMF 长期治疗有效,可以控制 SLE 活动性,明显减低激素剂量^[17]。

5 MMF 可以用于治疗儿童 SLE

幼年起病的 SLE 患儿往往疾病活动性更高,较成人 SLE 患者发生肾脏受累的风险也更高($OR\ 1.5\sim 2.4$),往往需要更强的免疫抑制治疗,因此发生的药物毒性也更明显,例如糖皮质激素相关的生长迟缓等,在这些患儿中免疫抑制剂的作用更为重要。MMF 治疗幼年起病 SLE 患儿的经验主要借鉴于大量 MMF 有效治疗成人起病 LN 的研究数据,在儿童中数据相对有限,主要为非对照性研究。一项多中心研究评价了 MMF 在 26 例幼年起病 SLE 患儿中的有效性和安全性,结果表明:MMF 联合激素治疗使 54% 患儿的疾病活动度下降或者激素减量,31% 病情稳定,仅 4% 患儿治疗无效。13 例合并肾炎患儿对 MMF 的有效率为 69%。只有 2 例患者由于严重的腹泻和腹痛停药,未观察到其他不良反应^[18]。MMF 用于儿童时推荐剂量为 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。儿童使用该药

的安全性和有效性仍有待进一步验证。

6 MMF 可用于大动脉炎、ANCA 相关性血管炎等系统性血管炎的诱导及维持缓解治疗

对国外 2 项观察性研究^[19-20]的荟萃分析显示:激素联合 MMF 治疗大动脉炎,可以使患者的临床情况得到明显改善。与基线相比,患者的 ESR、CRP 以及糖皮质激素的剂量明显降低,疾病趋于稳定^[21]。我国一项前瞻性观察研究显示 MMF 治疗活动性大动脉炎的总体有效率为 90%^[22]。

MMF 治疗 ANCA 相关性血管炎主要为观察性研究。一项对 32 例不能耐受环磷酰胺,然而持续活动的 ANCA 相关性血管炎患者采用 MMF (2.0 g/d)联合泼尼松($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)进行诱导缓解治疗,结果 5 个月后 78% 患者达到完全缓解,19% 部分缓解^[23]。MMF 用于维持期治疗的一项研究,观察了 22 例有肾脏受累的 ANCA 相关性血管炎患者在为期 6 个月的诱导缓解治疗后,不需要透析治疗的 19 例患者均接受 MMF ($1\sim 2\text{ g/d}$)治疗,在 18 个月维持治疗期间患者的蛋白尿、血尿和血肌酐均有明显改善^[24]。然而,一项纳入 156 例 ANCA 相关性血管炎(AAV)患者的随机开放国际多中心研究(IMPROVE 研究)显示:在中位 39 个月维持随访期间,MMF 组患者复发风险明显高于硫唑嘌呤治疗组患者($HR=1.69$),然而不良反应更少见^[25]。

目前主要有 2 项我国开展的前瞻性随机对照研究,对 MMF 在以显微镜下多血管炎为主的 ANCA 相关性血管炎患者中的疗效进行了观察。结果发现:在大剂量激素治疗的基础上联合 MMF 或环磷酰胺冲击治疗,2 组患者的肾小球滤过率均有明显改善,缓解率相当^[26-27]。国内其他的观察性研究也表明 MMF 联合激素治疗能够有效地控制血管炎活动,改善肾功能,减少复发^[28-30]。

总之,MMF 联合激素可以用于 ANCA 相关性血管炎的诱导期治疗,但是主要用于没有危及生命重要脏器受累的患者,尤其是那些对环磷酰胺不能耐受的患者中。另外,MMF 是 ANCA 相关性血管炎维持治疗的一种选择,然而几项研究显示在维持治疗阶段 MMF 和激素减量过快可能导致疾病复发的风险增高。推荐 MMF 用于 ANCA 相关性血管炎维持期治疗时至少应该 24 个月。近年来几项研究显示 PR3-ANCA 阳性患者复发的风险更高,因此在这些患者中需要更长时间的维持治疗,例如至少 36 个月。

7 MMF 可以用于治疗 CTD 相关肺间质病变

有关 MMF 在 CTD 相关肺间质病变中疗效的研究多为小样本回顾性研究,其中有 2 项 SSc 合并新发肺间质病变的前瞻性研究,结果显示:经 MMF 联合激素治疗后,大多数患者的症状、肺功能和影像学改变得到改善。另外 2 项在 CTD 中的研究得到了类似的结果。一项研究报道 28 例不同种类 CTD 相关肺间质病变患者因先前使用的免疫抑制剂出现了副作用而启动 MMF 治疗。在超过 35.9 患者年的 MMF 治疗期间,患者用力肺活量、肺总量和一氧化碳弥散量占预计值的平均百分比均有提高,泼尼松用量减少^[31]。另一项对 10 例各种 CTD 相关肺间质病变患者进行研究,结果提示 MMF 治疗后患者的咳嗽、呼吸困难等症状得到改善,活动能力和生活质量提高;8 例重复进行肺高分辨 CT 检查的患者中 2 例改善、6 例稳定;5 例吸氧患者中 4 例停止吸氧,泼尼松使用量从每日 58 mg 逐渐减少到 1.4 mg,病情并无加重,且没有发现明显的不良反应^[32]。一项研究对 172 例 SSc 患者进行了回顾性分析,其中 109 例接受 MMF 治疗,63 例使用其他免疫抑制剂治疗。结果发现使用 MMF 治疗的患者发生肺纤维化的概率显著降低,5 年生存率更高^[33]。总之,MMF 治疗 CTD 相关肺间质病变有一定疗效,可以作为治疗的选择之一。

8 MMF 治疗炎症性肌病、SSc、自身免疫性肝炎等可能有效

几项小样本研究和病例报告显示 MMF 治疗炎症性肌病可以提高患者的肌力,改善皮肤症状、使血清肌酶水平下降,对激素的需求量也减低。一项研究对 12 例难治性皮肌炎患者采用 MMF 治疗,其中 10 例患者的肌力和皮肤症状得到改善^[34]。

SSc 的主要病理基础是皮肤和内脏器官的进行性纤维化,其中 TGF- β 具有促进纤维母细胞增殖的作用,在纤维化过程中起重要作用,研究表明 MMF 能够减少 TGF- β 的表达。一项前瞻性研究对 15 例皮肤处于早期肿胀期的弥漫型 SSc 患者使用 MMF 治疗 12 个月。在治疗超过 3 个月的所有患者中,采用修订罗南评分评价的皮肤硬化均有显著改善,外周血管受累和总体健康状况都有明显改善,患者肺功能有改善趋势^[35]。

自身免疫性肝炎的标准治疗方案通常是糖皮质激素,或者联合免疫抑制剂。既往有关硫唑嘌呤治疗的报道较多。近年来有文献报告 MMF 治疗硫唑嘌呤不能耐受的自身免疫性肝炎患者疗效满意。一

项为时 15 年的研究,131 例自身免疫性肝炎患者,其中 109 例接受 MMF 作为免疫抑制剂治疗;22 例接受硫唑嘌呤治疗。结果 MMF 组 93.6% 患者在治疗 2 个月时有效,在 2 年以上的随访过程中 71.6% 患者转氨酶正常且免疫球蛋白恢复正常。MMF 治疗组的有效率高于硫唑嘌呤组($P=0.03$),提示 MMF 可以作为治疗自身免疫性肝炎的一线免疫抑制剂^[36]。

9 妊娠期间禁用 MMF,近期有妊娠要求或哺乳的患者应慎用 MMF

MMF 增加妊娠最初 3 个月内流产的风险,妊娠女性服用 MMF 也影响胎儿发育,有导致胎儿畸形的可能,包括面部畸形(外耳畸形、唇裂、腭裂等)、远端肢体异常、心脏、食管、肾脏异常等,因此服药期间应严格避孕。关于怀孕前 MMF 停药的时间目前尚未完全达成一致,ACR 建议至少 6 周^[1],EULAR 建议至少 12 周^[2]。出于安全性的考虑,推荐我国患者在妊娠前至少停用 MMF 治疗 12 周。MMF 可通过乳汁分泌,对哺乳期婴儿可能有潜在的严重不良反应,应根据 MMF 对于母亲的重要性做出用药决定。

10 MMF 用药期间应定期监测血常规,肝、肾功能,注意药物相互作用,警惕相关不良反应

使用 MMF 与使用其他免疫抑制剂一样,需要定期监测。服用 MMF 的患者建议定期监测全血细胞计数、肝功能、肾功能及免疫球蛋白,如果发生中性粒细胞减少、肝功能损害或者低丙种球蛋白血症时,应考虑减量甚至停止继续使用本药,并对这些患者密切观察。MMF 的短期不良反应较环磷酰胺等免疫抑制剂轻,但少数患者仍可有严重不良反应,用药过程中仍应密切观察,谨防机会性感染的发生。

合并肝功能异常的患者使用 MMF 时可能需要调整剂量,合并严重肾功能异常的患者应该慎重使用 MMF。

应关注 MMF 与其他药物之间的相互作用,阿昔洛韦、利福平、消胆胺、抑酸药物可能会影响 MMF 的血药浓度。

MMF 作为一种免疫抑制剂广泛应用于器官移植的患者,最近越来越多证据表明 MMF 对 SLE、系统性血管炎、CTD 相关肺间质病变、SSc、炎症性肌病及等有一定的疗效。其中 MMF 治疗 LN 的有效性证据最为充分,耐受性良好,不良反应或更少。但是目前 MMF 对其他一些疾病的临床研究还多为小规模研究或个案报道,今后应积极开展多中心大规模的随机对照性研究来确定 MMF 在这些疾病中的确切

疗效及安全性。此外,MMF 使用应循个体化治疗原则,如无效时或无法耐受时,应更换成其他免疫抑制剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔人 张卓莉(北京大学第一医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序):山东大学齐鲁医院(丁峰),中国医科大学盛京医院(王晓非),吉林大学第三医院(毕黎琦),郑州大学附属第一医院(刘升云),重庆医科大学附属第三医院(刘重阳),西安交通大学第一附属医院(何岚),北京协和医院(冷晓梅),北京儿童医院(李彩凤),内蒙古医科大学附属医院(李鸿斌),北京协和医院(李梦涛),上海交通大学医学院附属瑞金医院(杨程德),中山大学第二医院(杨念生),北京协和医院(张文),浙江大学医学院附属第一医院(林进),北京大学第一医院(张卓莉),新疆维吾尔自治区人民医院(武丽君),宁夏医科大学总院(竺红),华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡绍先),复旦大学附属中山医院(姜林娣),广西医科大学第一附属医院(赵敏),海军军医大学长海医院(赵东宝),海军军医大学长征医院(徐沪济),北京医院(黄慈波),北京协和医院(曾小峰),海南省人民医院(詹锋),天津医科大学总医院(魏蔚)

参考文献

- [1] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(6): 797-808. DOI: 10.1002/acr.21664.
- [2] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11): 1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis work Group. Kdigo Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 139-274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9.
- [4] Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis[J]. Nephrology (Carlton), 2005, 10(5): 504-510. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x.
- [5] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1103-1112. DOI: 10.1681/asn.2008101028.
- [6] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2005, 353 (21): 2219-2228. DOI: 10.1056/nejm043731.
- [7] Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(1): 69-78. DOI: 10.3899/jrheum.100130.
- [8] Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343 (16): 1156-1162. DOI: 10.1056/nejm200010193431604.
- [9] 张江林, 张烜, 马丽, 等. 吗替麦考酚酯治疗系统性红斑狼疮的多中心前瞻性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(6): 406-410. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2002.02.033.
- [10] 黎磊石, 王海燕, 林善钺, 等. 吗替麦考酚酯治疗弥漫增生性狼疮性肾炎的多中心临床研究[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(7): 476-479. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2002.07.014.
- [11] Weng MY, Weng CT, Liu MF. The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(7): 771-775. DOI: 10.1007/s10067-010-1403-9.
- [12] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 971-980. DOI: 10.1056/nejmoa031855.
- [13] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(12): 2083-2089. DOI: 10.1136/ard.2010.131995.
- [14] Kaballo BG, Ahmed AE, Nur MM, et al. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(4): 717-725. DOI: 10.4103/1319-2442.185233.
- [15] Tamirou F, Cruz DD, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(3): 526-531. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
- [16] Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview[J]. Lupus, 2005, 14 (Suppl 1): s9-s11. DOI: 10.1191/0961203305lu2111oa.
- [17] Tselios KT, Gladman DD, Su JD, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an Observational cohort study[J]. J Rheumatol, 2016, 43(3): 552-558. DOI: 10.3899/jrheum.150779.
- [18] Falcini F, Capannini S, Martini G, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study[J]. Lupus, 2009, 18 (2): 139-143. DOI: 10.1177/0961203308094999.
- [19] Goel R, Danda D, Mathew J, et al. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(3): 329-332. DOI: 10.1007/s10067-009-1333-6.
- [20] Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(11): 1871-1875. DOI: 10.1007/s10067-007-0596-z.
- [21] Dai D, Wang Y, Jin H, et al. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and

- meta-analysis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37 (7): 1083-1088. DOI: 10.1007/s00296-017-3704-7.
- [22] Li J, Yang Y, Zhao J, et al. The efficacy of Mycophenolate mofetil for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis[J]. *Sci Rep*, 2016 7(6): 38687. DOI: 10.1038/srep38687.
- [23] Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(6): 798-802. DOI: 10.1136/ard.2006.060301.
- [24] Iatrou C, Zerbala S, Revela I, et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 72(1): 31-37. DOI: 10.5414/cnp72031.
- [25] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(21): 2381-2388. DOI: 10.1001/jama.2010.1658.
- [26] Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 1307-1312. DOI: 10.1093/ndt/gfm780.
- [27] Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(2): 185-192. DOI: 10.1159/000324364.
- [28] 胡伟新, 陈欣, 姚小丹, 等. 霉酚酸酯治疗小血管炎肾损害的临床研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11(2): 110-115. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298x.2002.02.003.
- [29] 陈樱花, 刘正钊, 杨柳, 等. 激素联合吗替麦考酚酯治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎肾脏损害患者的远期预后[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(4): 307-313. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298x.2014.04.002.
- [30] 胡伟新, 刘春蓓, 谢红浪, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗 ANCA 相关血管炎的对照研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14(6): 501-507. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298x.2005.06.001.
- [31] Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2006, 130(1): 30-36. DOI: 10.1378/chest.130.1.30.
- [32] Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 337(5): 329. DOI: 10.1097/maj.0b013e31818d094b.
- [33] Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a retrospective analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(3): 442-445. DOI: 10.1093/rheumatology/kel244.
- [34] Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(1): 65-69. DOI: 10.1001/archderm.142.1.65.
- [35] Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(12): 1595-1599. DOI: 10.1093/rheumatology/kep295.
- [36] Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10): 1035-1047. DOI: 10.1111/apt.13584.

(收稿日期:2018-10-17)

(本文编辑:董海原)