

·论著·

他克莫司治疗难治性重症肌无力的短期疗效观察

王玉环, 韦贺, 刘敏

作者单位
青岛大学附属医院
神经内科
山东 青岛 266003
收稿日期
2018-08-19
通讯作者
刘敏
liumin1968@yeah.
net

摘要 目的:观察不同剂量他克莫司治疗难治性重症肌无力患者的短期疗效。**方法:**纳入32例难治性重症肌无力患者,分为A(2 mg/d)、B(3 mg/d)两组进行治疗,分析第2、4、12周疗效,并记录不良反应。**结果:**25例患者完成试验,A组11例,B组14例。与治疗前相比,A组在治疗4、12周时MG临床评分均显著降低($P<0.05$);B组在治疗2、4、12周时临床评分较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗2周时B组MG临床评分降低程度高于A组($P<0.05$);4周、12周时2组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周时A、B组临床总有效率分别为81.82%、85.71%,差异无统计学意义($P>0.05$)。服用他克莫司后共6例患者发生不同程度的全身/关节疼痛、恶心、腹胀、腹泻等不良反应,均经对症处理或停药后好转。2组总不良反应发生率差异无统计学意义($P=1.000$)。**结论:**小剂量他克莫司短期内治疗难治性重症肌无力可明显改善临床症状,且不良反应发生率较低。

关键词 重症肌无力;他克莫司;短期;疗效

中图分类号 R741;R746.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.004

王玉环, 韦贺, 刘敏. 他克莫司治疗难治性重症肌无力的短期疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 228-231.

Short-Term Efficacy of Tacrolimus in Treatment of Refractory Myasthenia Gravis WANG Yu-huan, WEI He, LIU Min. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Shandong 266003, China

Abstract Objective: To observe the short-term effects of different doses of tacrolimus (FK506) in the treatment of patients with refractory myasthenia gravis. **Methods:** Thirty-two patients with refractory myasthenia gravis (MG) were randomly divided into two groups: group A (2 mg/d) and group B (3 mg/d). Therapeutic efficacy was analyzed at the 2nd, 4th, and 12th week, and adverse reactions were recorded. **Results:** Twenty-five patients completed the trial, 11 in group A and 14 in group B. Compared with before treatment, clinical scores of MG in group A were significantly decreased at 4 and 12 weeks after treatment ($P<0.05$). Compared with before treatment, clinical scores in group B showed significant difference at 2, 4, and 12 weeks after treatment ($P<0.05$). At 2 weeks after treatment, reduction in clinical scores of group B was greater than that of group A ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups at 4 and 12 weeks ($P>0.05$). At 12 weeks after treatment, total effective rate of group A and group B was 81.82% and 85.71%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After taking FK506, a total of 6 patients experienced different degrees of systemic/joint pain, nausea, bloating, diarrhea, and other adverse reactions, all of which were improved after symptomatic treatment or withdrawal. The difference in incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P=1.000$). **Conclusion:** Low-dose tacrolimus in the short-term treatment of refractory myasthenia gravis can significantly improve clinical symptoms, and the incidence of adverse reactions is low.

Key words myasthenia gravis; tacrolimus; short-term; efficacy

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由特异性抗体与神经肌肉接头突触后膜的乙酰胆碱受体或功能相关分子结合引起的一种传递功能障碍的自身免疫性疾病^[1]。传统的治疗方法包括胸腺切除、胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换、免疫抑制剂。这在很大程度上控制了病情、降低了死亡率,但仍然存在对常规的胆碱酯酶抑制剂及糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗不敏感的眼肌型/全身型MG,而呈难治性。

他克莫司作为一种强力新型免疫抑制剂,近年来被逐步应用于神经系统免疫性疾病的治疗中,并取得令人鼓舞的效果。多项临床研究表明低剂量他克莫司可改善MG患者临床症状,同时可减少联合激素用量^[2-4]。但目前他克莫司的使用方法和剂量大多参照器官移植方面的经验和数据,其最佳有效剂量和安全性尚不明确。本研究分析不同剂量他克莫司(2或3 mg/d)治疗MG的临床疗效,为进一步确定他克莫司最

佳给药剂量提供数据支持和理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2012年9月至2017年10月就诊于青岛大学医学院附属医院确诊为难治性MG的患者32例,男15例,女17例;平均年龄(40.0±9.1)岁;平均病程(3.65±1.72)年;均为汉族;4例因长期口服醋酸泼尼松导致严重肥胖、高血压、高血糖,不能耐受激素副作用;胸腺增生8例,胸腺瘤7例(行胸腺切除术),胸腺正常17例;22例口服醋酸泼尼松联合应用硫唑嘌呤,肌无力症状未见明显缓解;6例醋酸泼尼松联合应用环磷酰胺,治疗后仍伴明显无力症状;Osserman临床分型Ⅱa级14例,Ⅱb级16例,Ⅳ级2例。难治性MG诊断标准目前尚无统一定义,本研究采用较为普遍认可的Drachman界定标准^[5]:对常规的胆碱酯酶抑制剂及糖皮质激素、免疫抑制剂等系统治疗不敏感,包括眼肌型和全身型MG;不能耐受常规系统治疗副反应;常规系统治疗不能减药,凡是有以上情况之一者考虑为难治性MG。纳入标准:年龄18~75岁;应用胆碱酯酶抑制剂和免疫抑制剂(不包括他克莫司)后出现下列情形之一:一种或联合两种免疫抑制剂治疗后效果欠佳,且严重影响患者工作和生活;醋酸泼尼松使用剂量减至30 mg/d以下症状明显加重,且出现严重激素副作用,如高血压、高血糖、胃溃疡、股骨头坏死、库欣综合征等;对糖皮质激素不能耐受。排除标准:他克莫司过敏;肝肾功能异常;合并其他器质性疾病;恶性肿瘤、活动性肺结核、合并严重感染、糖尿病血糖控制差(空腹血糖>8.0 mmol/L)等不适于应用免疫抑制剂;妊娠及哺乳期女性;精神疾病。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

将受试者随机分为A、B 2组,均继续小剂量醋酸泼尼松维持治疗,停止联合应用其他免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环孢素A或环磷酰胺等。A组给予他克莫司1 mg/次,2次/d,于餐前1 h服用;B组给予他克莫司1.5 mg/次,2次/d,于餐前1 h服用。分别于治疗2、4、12周时监测患者他克莫司血药浓度(服药前0.5 h采血),进行入组前、2周、4周、12周的血常规、肝肾功能、电解质实验室检查,记录试验过程中所有不良反应。疗效评价:分别于治疗前、治疗2、4、12周时进行美国MG基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)量表^[6]、日常生活能力(Activities of Daily Living, ADL)量表^[7]评分测定。使用重症肌无力定量

评分(Quantitative Myasthenia Gravis score, QMG)相对评分法比较临床有效率^[8]:MG患者相对评分=(患者治疗前QMG评分-患者治疗后QMG评分)/患者治疗前QMG评分×100%。痊愈,>95%;基本痊愈,80%~95%;显效,50%~79%;好转,25%~49%;有效,>25%;无效,<25%。有效包括痊愈、基本痊愈、显效、好转。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以中位数表示。组内比较采用配对t检验,组间比较采用重复测量方差分析,当所纳数据分布不符合正态分布时应用Wilcoxon秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料均衡性分析

25例患者完成12周的他克莫司治疗,脱落7例,其中A组在治疗2周时均因未达到有效血药浓度4~8 ng/mL^[9]而脱落4例;B组脱落3例,1例因经济困难不能承担他克莫司较高费用放弃治疗;1例因严重腹泻(6~7次/天)而停药;1例因未达到有效血药浓度而脱落。最终纳入25例:①A组11例,男4例,女7例;年龄(39.96±8.87)岁;病程(3.62±1.72)年;临床分型:Ⅱa 5例,Ⅱb 5例,Ⅳ 1例;QMG评分(16.89±2.41)分;ADL评分(8.00±1.25)分;②B组14例,男6例,女8例;年龄(38.88±8.65)岁;病程(3.76±1.71)年;临床分型:Ⅱa 7例,Ⅱb 6例,Ⅳ 1例;QMG评分(17.06±2.46)分;ADL评分(7.98±1.31)分。2组在性别、年龄、疾病病程、临床分型以及MG患者起始QMG量表、ADL量表评分上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 疗效分析

2.2.1 2组QMG、ADL评分比较 与治疗前比较,A组治疗2周时QMG、ADL评分均未见明显下降($P>0.05$),治疗4周、12周时两量表评分较治疗前明显降低,有显著性差异($P<0.01$);B组治疗2、4、12周时两量表评分较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗2周时QMG、ADL评分低于A组,有显著性差异($P<0.01$),治疗4、12周时与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。表明A组患者至少从他克莫司治疗2周后开始显效,B组2周时可见疗效,短期内2组随他克莫司用药时间的延长,临床症状逐渐改善。

2.2.2 2组疗效比较 治疗12周时2组总有效率分别为81.82%、85.71%,差异无统计学意义($P=0.88$),见表2。

表1 2组QMG、ADL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	随访时间	例数	QMG量表评分	ADL量表评分
A组	0周	11	16.89±2.41	8.00±1.25
	2周		16.58±0.39 ^①	7.68±0.35 ^①
	4周		14.31±2.17 ^②	5.41±2.10 ^②
	12周		13.01±4.01 ^③	4.24±3.09 ^③
B组	0周	14	17.06±2.46	7.98±1.31
	2周		15.50±2.77 ^{①④}	5.66±2.54 ^{①④}
	4周		14.17±3.21 ^②	5.10±2.41 ^②
	12周		13.14±4.03 ^③	4.09±3.23 ^③

注:与治疗0周比较,^① $P<0.05$;与治疗2周比较,^② $P<0.01$;与治疗4周比较,^③ $P<0.01$;与A组比较,^④ $P<0.01$

表2 2组终点疗效比较

组别	例数	痊愈/例	基本痊愈/例	显效/例
A组	11	1	2	2
B组	14	2	3	5

组别	好转/例	无效/例	总有效率/%
A组	4	2	81.82
B组	2	2	85.71

2.3 血药浓度监测

记录各观察点检测的他克莫司血药浓度,有效血药浓度4~8 ng/mL^[9]。结果未见血药浓度超标(>20 ng/mL)患者。在治疗2周时,A组4例患者血药浓度未达到4 ng/mL,1例患者有效血药浓度达11.50 ng/mL;B组1例患者血药浓度为2.20 ng/mL,3例有效血药浓度分别为12.6 ng/mL、13.89 ng/mL、16.80 ng/mL;余治疗观察点患者血药浓度均为4~8 ng/mL。治疗2周时,A、B组的血药浓度分别为(3.89±1.23) ng/mL、(6.49±2.12) ng/mL;治疗4周时,A、B组的血药浓度分别为(5.93±1.91) ng/mL、(7.27±3.19) ng/mL;治疗12周时,A、B组的血药浓度分别为(6.97±2.10) ng/mL、(7.84±3.24) ng/mL。

2.4 不良反应

治疗过程中,仅1例患者因严重腹泻而终止治疗,停药后症状消失。完成12周治疗的2组中,A组出现不良反应3例(27.2%),其中全身疼痛2例,关节疼痛、肿胀1例;B组出现不良反应3例(21.4%),其中腹胀、不适2例,头痛、恶心1例,以上症状均经对症处理后消失。2组总不良反应发生率差异无统计学意义($P=1.000$)。

3 讨论

他克莫司属于脂溶性大环内酯类,主要在肝脏通

过细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶系的亚家族CYP3A进行代谢,该药物代谢酶活性的高低是导致个体药物疗效差异较大的重要原因,不同种族、地域、环境等因素均可引起他克莫司药物代谢酶活性的不同。他克莫司具有治疗窗窄、个体间差异较大等药理学特点,如何能够确定他克莫司治疗MG的最佳给药剂量,是临床上面临的一大难题。

目前,他克莫司治疗MG的临床使用剂量尚未得到一致结论。国外Minami等^[10]应用低剂量他克莫司2~3 mg/d治疗9例激素依赖型MG,患者ADL量表评分显著降低,且联合激素减量。Cruz等^[11]进行12项他克莫司治疗MG疗效分析,给予患者他克莫司3 mg/d,8项结果表明他克莫司可明显改善临床症状,且在远期评价疗效(最长5年)方面是获益的。Ahn等^[12]应用他克莫司3 mg/d治疗150例MG患者,患者临床症状改善,联合激素均减量,且副作用较小。国内赵重波等^[13]应用他克莫司3 mg/d治疗5例ⅡB型难治性MG,20周后发现患者症状较治疗前显著改善,且药物不良反应较轻。裴耀华等^[14]研究他克莫司治疗眼肌型和全身型MG疗效,给予患者口服低剂量他克莫司1~3 mg/d,治疗3月后肌无力评分降低,有效率达88.9%。林婧等^[3]使用他克莫司3 mg/d治疗难治性全身型MG 12例,9例肌无力症状显著改善。以上研究他克莫司剂量均为1~3 mg/d,本研究选择应用他克莫司剂量2 mg/d、3 mg/d治疗难治性MG。

本研究结果表明,低剂量他克莫司治疗难治性MG可改善临床症状,与多项他克莫司治疗MG的研究结果一致^[10,12-16],且随着用药时间的延长,QMG、ADL量表评分呈下降趋势,患者临床症状趋于改善,应用他克莫司3 mg/d治疗2周时可起效。Konishi等^[16]应用他克莫司3 mg/d治疗19例全身型MG,治疗2周时患者下肢肌力便得到缓解;Yoshikawa等^[17]应用他克莫司3 mg/d治疗2例难治性MG,2周时患者肌肉收缩力量增强;Shimajima等^[18]发现他克莫司治疗难治性MG患者,可较早改善ADL评分。应用他克莫司2 mg/d治疗2周时患者症状较治疗前未见明显改善,目前暂未发现相关研究。

监测患者血药浓度发现,在治疗2周时A组4例患者的他克莫司血药浓度未达4 ng/mL,B组有1例患者未达4 ng/mL,余观察点患者血药浓度均为4~8 ng/mL;且治疗第4周、12周时2组平均血药浓度水平相差不多。Shimajima等^[18]表示在监测他克莫司血药浓度的同时可安全应用他克莫司治疗MG。本研究建议临床

治疗MG时可先给予他克莫司治疗剂量2 mg/d,2周时监测血药浓度,如果达到4~8 ng/mL血药浓度,可继续治疗;如果低于此血药浓度值,可将他克莫司剂量上调至3 mg/d,2周后复测血药浓度,继续治疗。这样在保证疗效的同时最大程度降低患者治疗费用,具有良好的社会效益。

他克莫司治疗MG的不良反应包括头痛、高血压、高血糖、消化道症状、电解质失衡、肾功能损害、骨髓抑制、震颤等^[19]。本研究不良反应发生情况包括全身疼痛、关节疼痛、恶心、腹胀、腹泻,均经对症处理或停药后症候消失,他克莫司的低不良反应发生率及安全性在一定程度上得到肯定^[20]。另外本研究为短期研究,终点时间12周,文献报道的他克莫司的远期副作用可能并未完全出现,因此在长期口服他克莫司治疗时应密切关注、严密监测,及时处理药物不良反应,避免引起严重不良后果。

本研究通过观察不同剂量他克莫司治疗难治性MG的短期疗效,发现低剂量他克莫司在短期内治疗难治性MG,可明显改善肌无力症状,且发生不良事件的机率较低,安全系数高。本研究的不足之处在于收集样本量较小、观察时间较短,他克莫司作为一种强力新型免疫抑制剂,在治疗MG方面有着广阔的前景,确定他克莫司最佳给药剂量,实现用药规范化、个体化,仍需进行长时间大样本量研究。

参考文献

- [1] Gilhus NE. Myasthenia Gravis [J]. N Engl J Med, 2016, 375: 2570-2581.
- [2] MDuddridge RJP. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases [J]. Ann Rheum Dis, 1997, 56: 690-692.
- [3] 林婧,李荣,张旻,等.小剂量他克莫司治疗难治性全身型重症肌无力的初步评价[J].神经损伤与功能重建,2013,8: 181-184.
- [4] 陈玉萍,李月敏,王卫,等.他克莫司治疗激素依赖性重症肌无力的疗效观察[J].解放军医学杂志,2015,52: 46-49.
- [5] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of Refractory Myasthenia: "Rebooting" with High-Dose Cyclophosphamide [J]. Ann Neurol, 2003, 53: 29-34.
- [6] Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70: 327-334.
- [7] Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile [J]. Neurology, 1999, 52: 1487-1489.
- [8] Liu GC, Gao BL, Yang HQ, et al. The clinical absolute and relative scoring system—A quantitative scale measuring myasthenia gravis severity and outcome used in the traditional Chinese medicine [J]. Complement Ther Med, 2014, 22: 877-886.
- [9] Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Tacrolimus in refractory patients with myasthenia gravis: Coadministration and tapering of oral prednisolone [J]. J Clin Neurosci, 2006, 13: 39-44.
- [10] Minami N, Fujiki N, Doi S, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis [J]. J Neurol Sci, 2011, 300: 59-62.
- [11] Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, et al. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2015, 8: 92-103.
- [12] Ahn SW, Joo IS, Kim BJ, et al. A multicenter prospective observational study on the safety and efficacy of tacrolimus in patients with myasthenia gravis [J]. J Neurol Sci, 2017, 379: 271-275.
- [13] 赵重波,朱雯华,卢家红.小剂量他克莫司治疗难治性全身型重症肌无力的初步研究[J].中国临床神经科学,2005,13: 406-409.
- [14] 裴耀华,王磊,史延锋,等.他克莫司治疗慢代谢型重症肌无力的疗效[J].广东医学,2012,50: 1004-1005.
- [15] Ponseti JM, Gamez J, Azem J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132: 254-263.
- [16] Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis [J]. Muscle Nerve, 2003, 28: 570-574.
- [17] Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, et al. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis [J]. J Clin Neurosci, 2002, 9: 627-628.
- [18] Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Tacrolimus in refractory patients with myasthenia gravis: coadministration and tapering of oral prednisolone [J]. J Clin Neurosci, 2006, 13: 39-44.
- [19] Tao X, Wang W, Jing F, et al. Long-term efficacy and side effects of low-dose tacrolimus for the treatment of Myasthenia Gravis [J]. Neurol Sci, 2017, 38: 325-330.
- [20] Wang L, Zhang S, Xi J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol, 2017, 264: 2191-2200.

(本文编辑:王晶)