

·临床研究·

他克莫司联合溴吡斯的明对重症肌无力的疗效及机制探索

韩雪¹,王登宇²,于焱³

作者单位

1. 辽宁省健康产业集团阜新矿总医院神经内科
辽宁 阜新 1230002. 北京京煤集团总医院神经内科
北京 1023003. 北京大学人民医院神经内科
北京 100044

收稿日期

2019-12-20

通讯作者

韩雪

Inf_x_1985@163.

com

摘要 目的:研究他克莫司联合溴吡斯的明对重症肌无力(MG)的疗效及机制探索的影响。方法:MG患者74例随机分为2组,各37例。对照组口服溴吡斯的明,联合组在口服溴吡斯的明的基础上,在晚餐后口服他克莫司,均连续治疗4个月。于治疗前后,采取绝对临床评分法评价疗效;采用定量重症肌无力评分(QMG)评价患者MG症状的改善程度;采用日常生活活动能力(ADL)量表判断患者生活能力;流式细胞术检测外周血CD25⁺CD4⁺/CD4⁺;采用Busch生存质量量表评价患者生存质量。结果:联合组的有效率明显高于对照组($P<0.05$);治疗后,2组的ADL评分高于同组治疗前($P<0.05$),QMG评分低于同组治疗前($P<0.05$),且联合组改变更为明显($P<0.05$);治疗后,2组外周血CD25⁺CD4⁺/CD4⁺比例均明显高于同组治疗前($P<0.05$),且联合组高于对照组($P<0.05$);治疗后,2组的Busch生存质量量表各项评分均低于同组治疗前($P<0.05$),且联合组低于对照组($P<0.05$)。结论:他克莫司联合溴吡斯的明对MG的疗效优于单用溴吡斯的明,能明显提高患者生存质量,其机制可能与提高调节性T细胞的比例有关。

关键词 他克莫司;溴吡斯的明;重症肌无力;生存质量;调节性T细胞

中图分类号 R741;R741.02;R746.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.017

韩雪,王登宇,于焱.他克莫司联合溴吡斯的明对重症肌无力的疗效及机制探索[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):120-122.

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是因神经-肌肉接头部位的传递功能发生障碍而导致局部/全身骨骼肌无力的自身免疫性疾病^[1]。其发病不仅与自身免疫系统缺陷和先天遗传相关,也与外界感染、环境和药物等因素有关^[2]。胆碱酯酶抑制剂是目前疗效最佳的方法之一^[3]。他克莫司是从链霉菌属中分离而出的发酵产物,有较强的免疫抑制作用,是临床上治疗MG的二线药物。本研究将免疫抑制剂(他克莫司)和胆碱酯酶抑制剂(溴吡斯的明)联合使用,分析其对MG的疗效及对患者生存质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年11月至2018年11月我院收治的MG患者74例。纳入标准:明确诊断为MG^[4];本研究开始前3个月内未接受过免疫抑制剂治疗;均签署知情同意书。排除标准:精神疾病患者;有严重的高血压及消化性溃疡患者;严重感染性疾病患者;不能采取免疫抑制剂治疗的患者;恶性肿瘤患者;对他克莫司和溴吡斯的明过敏患者。全部患者随机分为2组。对照组37例,男16例,女21例;年龄21~64岁,平均(37.54±12.39)岁;病程5个月~13年,平均(5.21±1.09)年;Osserman评级:Ⅱb型12例,Ⅲ型13例,Ⅳ型10例,Ⅴ型2例。联合组37例,男17例,女20例;年龄21~64岁,平均(37.86±11.04)岁;病程5个月~13年,平均(5.39±1.26)年;Osserman评级:Ⅱb型11例,Ⅲ型12例,Ⅳ型10例,Ⅴ型4例。2组的一般资料差异无统计学意义($P>$

0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:口服溴吡斯的明(国药准字H31022744,上海信谊药厂),60 mg/次,Q8h;联合组:口服溴吡斯的明,方法同对照组;于晚餐后口服他克莫司(国药准字J20110002,安斯泰来制药公司),3 mg/次,1次/d。均持续治疗4个月。

1.2.2 观察指标 于治疗前后,采取许贤豪^[5]的绝对临床评分法评估2组的症状积分,相对评分(%)=(治疗前的症状绝对评分-治疗后的症状绝对评分)/治疗前的症状绝对评分×100%。根据相对评分判断MG患者的疗效:①治愈:相对评分≥90%;②显效:相对评分为50%~89%;③有效:相对评分为25%~49%;④无效:相对评分<25%。总有效率%=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。于治疗前后,采用定量重症肌无力评分(quantitative myasthenia gravis score, QMG)评价患者MG症状的改善程度,分值越高,症状越严重;采用日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)量表判断患者生活能力,分值越高,生活能力越好;空腹采集3 mL静脉血,采取流式细胞术检测CD25⁺、CD4⁺细胞,计算CD25⁺CD4⁺/CD4⁺;采用Busch生存质量量表评价患者生存质量,分数越高,生存质量越低。同时记录患者白细胞数量下降、血小板数量降低、血糖升高和谷氨酸转氨酶升高的发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采

用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较

联合组的有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表1。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	治愈/[例(%)]	显效/[例(%)]
对照组	37	5(13.51)	10(27.03)
联合组	37	7(18.92)	14(37.84)

组别	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	有效率/%
对照组	10(27.03)	12(32.43)	67.57
联合组	12(32.43)	4(10.81)	89.19 ^①

注:与对照组比较,^① $P < 0.05$

2.2 2组ADL量表和QMG量表评分比较

治疗前,2组ADL量表和QMG量表评分差异无统计意义 ($P > 0.05$)。治疗后,2组的ADL评分高于同组治疗前 ($P < 0.05$),QMG评分低于同组治疗前 ($P < 0.05$),且联合组改变更为明显 ($P < 0.05$),见表2。

表2 2组ADL量表和QMG量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ADL评分	QMG评分
对照组	37	治疗前	29.34±6.25	7.29±1.15
		治疗后	40.15±9.36 ^①	4.45±0.83 ^①
联合组	37	治疗前	28.75±6.34	7.31±1.24
		治疗后	53.27±11.45 ^{①②}	3.16±0.52 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;对照组比较,^② $P < 0.05$

2.3 2组CD25⁺CD4⁺/CD4⁺比较

治疗前,2组CD25⁺CD4⁺/CD4⁺比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,2组外周血CD25⁺CD4⁺/CD4⁺比例均明显高于同组治疗前 ($P < 0.05$),且联合组高于对照组 ($P < 0.05$),见表3。

表3 2组CD25⁺CD4⁺/CD4⁺比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	37	6.49 ± 1.73	7.25 ± 1.85 ^①
联合组	37	6.47 ± 1.68	8.79 ± 2.34 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;对照组比较,^② $P < 0.05$

2.4 2组生存质量比较

治疗前,2组Busch生存质量量表评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,2组的Busch生存质量量表各项评分均低于同组治疗前 ($P < 0.05$),且联合组低于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

表4 2组Busch生存质量量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	角色功能	体力功能	认知功能	社会功能	6个生命力	情感功能
对照组	37	治疗前	6.34±1.12	14.26±2.83	6.29±1.37	5.63±1.12	18.36±3.24	10.29±2.36
		治疗后	5.17±0.92 ^①	9.31±2.24 ^①	5.36±1.28 ^①	4.38±0.97 ^①	13.41±2.75 ^①	7.35±1.42 ^①
联合组	37	治疗前	6.35±1.07	14.31±2.97	6.28±1.34	5.67±1.24	18.41±3.25	10.33±2.48
		治疗后	3.98±0.84 ^{①②}	4.73±1.25 ^{①②}	4.57±0.92 ^{①②}	2.67±0.53 ^{①②}	10.09±1.83 ^{①②}	5.68±1.14 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P < 0.05$;对照组比较,^② $P < 0.05$

2.5 不良反应

对照组发生白细胞数量下降1例,血小板数量降低1例,血糖升高1例,谷氨酸转氨酶升高2例,总发生率为13.51%(5/37);联合组发生白细胞数量下降1例,血小板数量降低2例,血糖升高1例,谷氨酸转氨酶升高1,总发生率为13.51%(5/37);差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

MG主要表现为全身或部分骨骼肌无力,影响患者的生存质量和劳动能力,严重者甚至危及生命^[6]。除合并胸腺瘤患者采取手术治疗外,其他患者的主要治疗方式为药物治疗^[7]。

胆碱酯酶抑制剂是MG的一线用药,其中应用最广泛的为溴吡斯的明。溴吡斯的明对MG患者早期的疗效显著,但该药仅能缓解其症状,对免疫损伤机制无任何的干预效果,远期疗效不佳,易出现耐药性,必须联合使用其他药物^[8]。他克莫司作为一种新型的强效免疫抑制剂,被广泛应用于自身免疫性肠炎、自身免疫性肝病及系统性红斑狼疮等自身免疫病的治疗中^[9]。他克莫司为脂溶性药物,高度选择性地抑制辅助性T细胞,还可明显抑制白细胞介素-2的活化,通过抑制炎症反应相关细胞因子的活化和产生而产生较强的免疫抑制功能^[10]。将他克莫司应用于MG患者的治疗中,可直接对T细胞产生作用,并能与蛋白质发生结合,具有满意的治疗效果,还能有效避免激素类药物治疗的副作用^[11]。以往的研究一般仅观察他克莫司对免疫功能的影响,而本研究创新性地观察了他克莫司对生活能力和生存质量,结果发现,联合组的有效率、ADL评分、生存质量评分明显高于对照组,QMG评分明显低于对照组。表明他克莫司联合溴吡斯的明对MG的疗效明显优于单用溴吡斯的明,能明显减轻症状,提高生活能力和生存质量。

他克莫司可能的作用机制:机体中自身反应性T细胞的大量激活、增殖及调节性T细胞数量明显降低是MG发病的重要机制之一^[12]。有研究表明,他克莫司能通过促进调节性T细胞比例的上调,达到治疗寻常型银屑病的临床效果^[13]。本研究发现,治疗后,2组的外周血CD25⁺和CD4⁺调节性T细胞在总CD4⁺T细胞所占的比例均明显升高,联合组明显更高。表明他克莫司可能是通过促进调节性T细胞的活性以及比例升高,降低自身反应性T细胞的激活以及增殖,从而发挥治疗效果。

综上所述,他克莫司联合溴吡斯的明对MG的疗效较佳,能明显减轻症状,改善生存质量,其机制可能与提高调节性T细胞的比例有关。

参考文献

- [1] 孙雪松, 王宁, 李杰, 等. 重症肌无力风险基因挖掘[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17: 5944-5949.
- [2] 张恒, 钱如林, 祁敏现. 胸腔镜胸腺扩大切除术治疗重症肌无力的临床疗效及影响因素研究[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23: 62-66.
- [3] 闫芳, 臧卫周, 孟祺, 等. 免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗老年重症肌无力患者的临床观察[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37: 398-399.
- [4] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19: 401-408.
- [5] 许贤豪, 侯世芳, 殷剑. 获得性自身免疫性重症肌无力[J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 210-211.
- [6] 李尊波, 郭俊, 沈定国, 等. 放射免疫法定量检测乙酰胆碱受体抗体与重症肌无力患者临床特征的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24: 156-161.
- [7] 董梦琪, 郭军红, 张金. 难治性重症肌无力的治疗管理[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40: 216-220.
- [8] 马甲, 章帆. 芪葛补益方联合溴吡斯的明治疗重症肌无力的疗效观察及其对生活质量的影 响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25: 99-100.
- [9] 辛华雯, 李冉, 刘飞. 他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36: 597-600.
- [10] 陈岷, 侯世芳, 赵明, 等. 重症肌无力患者他克莫司血药浓度监测与影响因素分析[J]. 中国药学杂志, 2018, 53: 295-299.
- [11] 陈岷, 侯世芳, 赵明, 等. 重症肌无力患者他克莫司血药浓度与疗效及安全性分析[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17: 370-371.
- [12] 辛华雯, 李冉, 刘飞. 他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36: 597-600.
- [13] 王娜, 邹利, 袁江, 等. 重症肌无力外周血调节性T细胞线粒体自噬异常的研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24: 270-275.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第77页)

- [4] Di Meco A, Li JG, Barrero C, et al. Elevated levels of brain homocysteine directly modulate the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24: 1696-1706.
- [5] Weekman EM, Woolums AE, Sudduth TL, et al. Hyperhomocysteinemia-Induced Gene Expression Changes in the Cell Types of the Brain[J]. *ASN Neuro*, 2017, 9: 1759091417742296.
- [6] Chen Z, Ge B, Hudson TJ, et al. Microarray analysis of brain RNA in mice with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and hyperhomocysteinemia[J]. *Brain Res Gene Expr Patterns*, 2002, 1: 89-93.
- [7] Kluijtmans LA, Wendel U, Stevens EM, et al. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[J]. *Eur J Hum Genet*, 1998, 6: 257-265.
- [8] 马文斌, 张辉, 赵丽, 等. 高同型半胱氨酸血症通过内质网应激抑制 ApoE 敲除鼠肾脏 CFTR 的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23: 237-242.
- [9] 任晓丽, 杨波, 陈锡文, 等. 高蛋白饲料饮食诱导血管内皮细胞损伤大鼠模型建立[J]. 温州医科大学学报, 2017, 13: 47-51.
- [10] Mccaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality[J]. *Nutr Rev*, 2015, 73: 723-735.
- [11] Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 211-239.
- [12] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580: 2994-3005.
- [13] Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, et al. Serum Folate, Homocysteine, Brain Atrophy, and Auto-CM System: The Treviso Dementia (TREDDEM) Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38: 581-587.
- [14] Li JG, Barrero C, Merali S, et al. Five lipoxygenase hypomethylation mediates the homocysteine effect on Alzheimer's phenotype[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46002.
- [15] Anna S, Qihua T, Matt MG, et al. Epigenome-Wide Association Study of Cognitive Functioning in Middle-Aged Monozygotic Twins[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 413.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第110页)

- Against Acute Ischemic Stroke by Suppressing Microglial Proteasome-Mediated Inflammation[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 2529-2540.
- [11] Wu SD, Xia F, Lin XM, et al. Ginsenoside-Rd Promotes Neurite Outgrowth of PC12 Cells through MAPK/ERK- and PI3K/AKT-Dependent Pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: E177.
- [12] Liu XY, Zhou XY, Hou JC, et al. Ginsenoside Rd promotes neurogenesis in rat brain after transient focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36: 421-428.
- [13] Wan Q, Ma X, Zhang ZJ, et al. Ginsenoside Reduces Cognitive Impairment During Chronic Cerebral Hypoperfusion Through Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulated by Epigenetic Modulation[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 2889-2900.
- [14] Li L, Liu J, Yan X, et al. Protective effects of ginsenoside Rd against okadaic acid-induced neurotoxicity in vivo and in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138: 135-141.
- [15] Zhang X, Shi M, Ye R, et al. Ginsenoside Rd Attenuates Tau Protein Phosphorylation Via the PI3K/AKT/GSK-3 β Pathway After Transient Forebrain Ischemia[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39: 1363-1373.
- [16] Liu JF, Yan XD, Qi LS, et al. Ginsenoside Rd attenuates A β 25 - 35-induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 239: 12-18.
- [17] Yan X, Hu G, Yan W, et al. Ginsenoside Rd promotes non-amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing by regulating phosphorylation of estrogen receptor alpha[J]. *Life Sci*, 2017, 168: 16-23.
- [18] Kim MS, Yu JM, Kim HJ, et al. Ginsenoside Re and Rd Enhance the Expression of Cholinergic Markers and Neuronal Differentiation in Neuro-2a Cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37: 826-833.
- [19] Zhang X, Wang Y, Ma C, et al. Ginsenoside Rd and ginsenoside Re offer neuroprotection in a novel model of Parkinson's disease[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2016, 5: 52-61.
- [20] Liu Y, Zhang RY, Zhao J, et al. Ginsenoside Rd Protects SH-SY5Y Cells against 1-Methyl-4-phenylpyridinium Induced Injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 14395-14408.
- [21] González-Burgos E, Fernández-Moriano C, Lozano R, et al. Ginsenosides Rd and Re co-treatments improve rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial impairment in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109: 38-47.
- [22] Zhu D, Liu M, Yang Y, et al. Ginsenoside Rd Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92: 1217-1226.
- [23] Wang B, Zhu Q, Man X, et al. Ginsenoside Rd inhibits apoptosis following spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1678-1687.
- [24] Cong L, Chen W. Neuroprotective Effect of Ginsenoside Rd in Spinal Cord Injury Rats[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119: 193-201.
- [25] Ye R, Zhao G, Liu X. Ginsenoside Rd for acute ischemic stroke: translating from bench to bedside[J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 6: 603-613.

(本文编辑:唐颖馨)