

回顾性分析他克莫司在重症肌无力患者中的应用

王钟情¹, 张立波¹, 刘潺潺^{1,2}

摘要 目的:回顾性分析他克莫司在重症肌无力(MG)患者中的应用,并与硫唑嘌呤进行对比研究。**方法:**选择我科于2008年4月至2016年7月收治的了他克莫司或硫唑嘌呤治疗的MG患者,收集并比较2组患者的临床资料,包括年龄、性别、病程、神经系统表现、抗体滴度、治疗方案、预后和副作用等。采用美国重症肌无力基金会(MGFA)的干预后状态量表评价治疗效果,以完全稳定缓解(CSR)作为最优结局。**结果:**共纳入使用了免疫抑制剂并完成随访的MG患者290例,其中使用硫唑嘌呤212例,纳入硫唑嘌呤组,使用他克莫司78例,纳入他克莫司组。比较2组的临床数据结果显示,初治患者选择硫唑嘌呤较多($P=0.023$);他克莫司组发病年龄 >50 岁的患者比例更多($P=0.012$),联合使用激素的患者比例更低($P=0.022$),达到CSR的时间更短($P=0.018$),但2组内最终达到CSR的患者比例没有区别($P=0.113$)。**结论:**相对于硫唑嘌呤,他克莫司的副作用小、起效快,但两者疗效相近。

关键词 重症肌无力;他克莫司;硫唑嘌呤

中图分类号 R741;R741.05;R746.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201038

本文引用格式:王钟情, 张立波, 刘潺潺. 回顾性分析他克莫司在重症肌无力患者中的应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(2): 83-85.

Retrospective Study on Treating Myasthenia Gravis Patients with Tacrolimus WANG Zhong-qing¹, ZHANG Li-bo¹, LIU Chan-chan^{1,2}. 1. Department of Neurology, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ChinaAbstract Objective: To retrospectively investigate the use of tacrolimus in patients with myasthenia gravis (MG) and compare it with that of azathioprine. **Methods:** Patients with MG who were given tacrolimus or azathioprine in our department between April 2008 and July 2016 were enrolled and evaluated for age, gender, course of disease, neurological status, antibody titer, treatment regimen, prognosis, and side effects. The Myasthenia Gravis Foundation of American (MGFA) post-intervention status was determined to evaluate the curative effect, with complete stable remission (CSR) being the optimal result. **Results:** A total of 290 MG patients who required immunosuppression were included in this study. Of these, 212 were given azathioprine (azathioprine group) and 78 were given tacrolimus (tacrolimus group). Azathioprine was more often used in treating new-onset patients ($P=0.023$). Compared to the azathioprine group, the tacrolimus group contained a greater proportion of patients over the age of 50 ($P=0.012$) and a smaller proportion of patients simultaneously using hormone treatment ($P=0.022$); the tacrolimus group achieved CSR in a shorter time ($P=0.018$) but showed no significant difference in the proportion of patients to reach CSR ($P=0.113$). **Conclusion:** Tacrolimus has fewer side effects and faster onset of action than azathioprine, but there was no statistically significant difference in their curative effect.

Key words myasthenia gravis; tacrolimus; azathioprine

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是累及神经肌肉接头的自身免疫性疾病,其发病率呈逐渐上升趋势^[1]。MG的发病年龄呈双峰分布,女性通常在20至30岁发病,而男性多在50岁后发病。MG的症状呈波动性,可表现为肢体肌肉无力、上睑下垂,也可伴有咀嚼和吞咽困难。MG的主要治疗方法包括应用免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、皮质类固醇,手术切除胸腺等,急性期可采用免疫球蛋白或血浆置换。免疫抑制一般使用糖皮质激素,也可使用其它如硫唑嘌呤、

他克莫司、环磷酰胺、环孢菌素、甲氨蝶呤等。糖皮质激素副作用较大,硫唑嘌呤会导致肝肾功能损伤、骨髓抑制等。目前国外研究认为他克莫司的副作用相对较小,可替代硫唑嘌呤^[2]。

他克莫司是抗器官移植排斥反应的钙调磷酸酶抑制剂,具有良好的吸收性和生物利用度,大约99%药物和蛋白结合,并通过细胞色素P₄₅₀代谢,主要由粪便排泄。他克莫司的副作用包括高血压、头痛、震颤、肾功能损害、血糖增高、腹泻、恶性肿瘤(如淋巴

作者单位

1. 中国科学院大学
深圳医院(光明)神
经内科

广东 深圳 518000

2. 华中科技大学同
济医学院附属同济
医院神经内科

武汉 430030

收稿日期

2020-10-25

通讯作者

刘潺潺

wwwipad@sina.

com

瘤和皮肤病)和感染的风险增加,但降低使用剂量可以避免上述不良反应,且仍然对MG有效^[3]。

日本的研究多认为,与硫唑嘌呤相比,他克莫司起效时间更短、疗效更好,但是欧美的研究持不同观点^[1]。因此,本研究开展通过对中国人群的回顾性分析,比较他克莫司和硫唑嘌呤对MG的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2008年4月至2016年7月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的MG确诊患者。诊断依据:波动性骨骼肌无力,新斯的明试验(+),重复神经刺激(+)。本研究遵守赫尔辛基宣言并通过医院伦理委员会批准(批准号:IRB ID20130107)。

1.2 方法

收集患者临床资料,包括年龄、性别、病程、治疗方案。治疗方案包括胸腺切除术、胆碱酯酶抑制剂、激素和免疫抑制剂。根据美国重症肌无力基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)评分对MG进行分类。采用MGFA的干预后状态量表(post intervention status, PIS)评价治疗效果^[4]。以完全稳定缓解(complete stable remission, CSR)作为最优结局;其定义为患者无MG症状和体征,而且无需任何治疗至少1年,经仔细检查无任何肌肉无力,除外孤立的眼睑闭合无力^[4]。他克莫司剂量为3~4 mg/d,监测血药浓度,根据临床症状调药。病程定义为该患者首发MG症状的时间。达到CSR的时间定义为在随访8年间达到CSR的病程,随访期间再次出现MG症状则归

为其他结局。副作用的对比采用在6个月内出现的副作用资料。失访患者剔除。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件进行统计学分析。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,非正态分布采用 U 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;对达到CSR的患者作单因素分析采用Kaplan-Meier法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入使用了免疫抑制剂并完成随访的MG患者290例,其中使用硫唑嘌呤212例,纳入硫唑嘌呤组,使用他克莫司78例,纳入他克莫司组。比较2组的临床数据结果显示,初治患者选择硫唑嘌呤较多($P=0.023$);他克莫司组发病年龄 >50 岁的患者比例更多($P=0.012$),联合使用激素的患者比例更低($P=0.022$),达到CSR的时间更短($P=0.018$),但2组内最终达到CSR的患者比例没有区别($P=0.113$),见表1,图1。

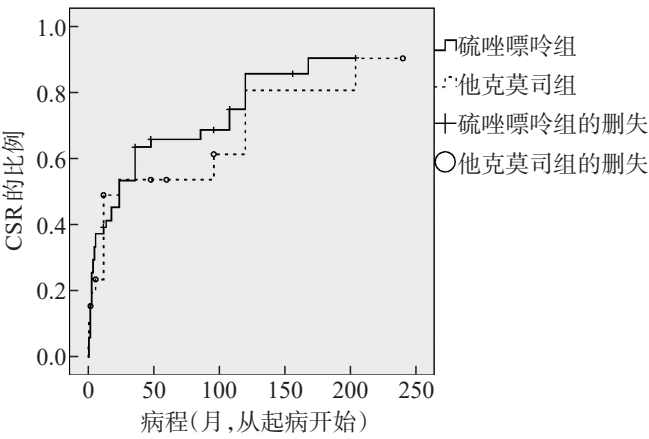
3 讨论

MG治疗主要是以类固醇激素和胆碱酯酶抑制剂为主,但部分患者效果不佳或者不能长期耐受激素的副作用,这时采用免疫抑制剂是合理的。他克莫司主要用于器官移植的抗排斥反应,目前国内外在治疗MG时的剂量都是3 mg左右^[1,5,6],以减少其副作用。他克莫司是通过抑制钙调神经磷酸酶信号的传导,从而

表1 硫唑嘌呤组和他克莫司组的临床特点比较[例(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	女性	发病年龄 ≤50岁	总病程 ≤12月	乙酰胆碱滴度 (≥0.4 nmol/L)	MGFA 分级 (IIb-V)	胸腺手术
硫唑嘌呤组	212	137(64.6)	162(76.4)	20(9.4)	192(9.1)	186(97.7)	8(3.8)
他克莫司组	78	45(57.7)	48(61.5)	5(6.4)	72(92.3)	70(89.7)	3(3.8)
P值		0.279	0.012	0.416	0.645	0.637	0.751
组别	胸腺瘤	胸腺增生	初治患者	难治患者	联合激素	达到CSR /月	CSR
硫唑嘌呤组	43(20.2)	26(12.3)	20(9.4)	12(5.7)	196(92.5)	49±5	51(24.1)
他克莫司组	15(19.2)	12(15.4)	15(19.2)	8(10.3)	65(83.3)	28±4	26(33.3)
P值	0.842	0.485	0.023	0.171	0.022	0.018	0.113
组别	药物缓解	轻微症状	没有变化	加重	恶化	白细胞减少	肝功能损害
硫唑嘌呤组	102(48.1)	15(7.1)	11(5.2)	8(3.8)	5(2.4)	10(4.7)	8(3.8)
他克莫司组	32(41)	8(10.3)	7(9.0)	3(3.8)	2(2.6)	0	1(1.3)
P值	0.283	0.374	0.362	0.75	0.741		0.482

注:“药物缓解”:患者接受治疗时无MG症状和体征至少1年,接受胆碱酯酶抑制剂治疗(提示存在肌肉无力)除外。“轻微症状”:患者无明显功能缺损症状,但部分肌肉可有一定程度的无力表现。“没有变化”:与治疗前相比,临床症状和治疗所需药物无显著变化。“加重”:与治疗前相比,临床症状显著加重或治疗所需药物剂量显著增加。“恶化”:患者曾经达到CSR、药物缓解或轻微症状,但随后再次出现临床症状。



注:他克莫司组更快的起效($P=0.036$),但2组最终的达到CSR的比例差异无统计学意义($P=0.539$),删失代表该患者失访脱落

图1 2组患者达到CSR的病程比较

影响T细胞的功能。但它可能增加感染风险,引起葡萄糖耐量异常^[7]。

国外主要是日本对他克莫司治疗MG研究较多,认为比硫唑嘌呤有更好的效果^[8]。特别适合80岁以上的老人^[8]、小孩和难治眼肌型^[9]。在本研究中,2组患者在性别、病程、乙酰胆碱抗体阳性、胸腺手术史、MGFA分级、胸腺瘤等方面差异没有统计学意义。但发病时年龄 ≤ 50 岁的患者多使用硫唑嘌呤,而 > 50 岁的患者可能合并其它疾病如贫血、白细胞减少、肝肾功能不全而选择他克莫司的比例较高。晚发型MG优先选择他克莫司,这和日本的研究结果一致^[10]。

本研究显示硫唑嘌呤组同时使用激素的患者较用他克莫司组多。日本的研究认为主要是因为他克莫司能减少激素的使用^[8]。但欧美的研究并没有肯定这个结果^[1]。

相对于硫唑嘌呤,他克莫司起效快,平均(28 ± 4)月达到CSR状态,但是达到CSR患者数量和比例差异没有统计学意义。因此,对于部分学者认为的他克莫司比硫唑嘌呤有更好的疗效,可能是因为随访时间太短所致。

从副作用上来说,硫唑嘌呤组出现白细胞下降的患者比例更高,他克莫司相对安全。2种药物的肝功能损害差异没有统计学意义。但是他克莫司的价格高,从而也限制了使用。

本研究为回顾性研究,结论与日本相关研究类似^[10],但存在一定偏倚,比如2组的CSR差异无统计学意义,与基线本身可能存在一定关联,与人种是否有关,有待于多中心大样本的研究。

综上所述,本研究结果显示,对MG患者特别是危重患者早期使用他克莫司比硫唑嘌呤起效更快,待病情稳定后可考虑更换为价格相对便宜的硫唑嘌呤。相比与硫唑嘌呤,他克莫司治疗时骨髓抑制发生更少,有条件的情况下推荐使用。由于MG属于少见病,积极参与国际多中心的研究有助于我们更深入的了解他克莫司。

参考文献

[1] Cruz J L, Wolff M L, Vanderman A J, et al. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2015, 8: 92-103.

[2] Imai T, Tsuda E, Hozuki T, et al. Early effect of tacrolimus in improving excitation-contraction coupling in myasthenia gravis[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123: 1886-1890.

[3] Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. FK506 attenuates thymic output in patients with myasthenia gravis[J]. Arch Med Sci, 2013, 9: 1090-1096.

[4] Gajdos P, Sharshar T, Chevret S. Standards of measurements in myasthenia gravis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 998: 445-452.

[5] Zhao C B, Zhang X, Zhang H, et al. Clinical efficacy and immunological impact of tacrolimus in Chinese patients with generalized myasthenia gravis[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11: 519-524.

[6] Chen Y P, Wang W, Wang Z K, et al. [The clinical efficacy and safety of tacrolimus in patients with myasthenia gravis] [J]. Zhonghua nei ke za zhi, 2013, 52: 567-569.

[7] 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.

[8] Alkhawajah N M, Oger J. Treatment of Myasthenia Gravis in the Aged [J]. Drugs Aging, 2015, 32: 689-697.

[9] Yagi Y, Sanjo N, Yokota T, et al. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis[J]. Eur Neurol, 2013, 69: 344-345.

[10] Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, et al. Treatment of Myasthenia Gravis in Patients with Elderly Onset at Advanced Age[J]. Jpn Clin Med, 2015, 6: 9-13.

(本文编辑:唐颖馨)