

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.03.021

❖ 临床研究 ❖

# 硫唑嘌呤或环孢素 A 联合糖皮质激素治疗重症肌无力的疗效比较

邓琳, 文贵斌

(自贡市第四人民医院神经内科, 四川 自贡 643000)

**【摘要】目的:** 探讨硫唑嘌呤(AZA)或环孢素 A(CyA)联合糖皮质激素(GC)治疗重症肌无力(MG)的疗效。**方法:** 选取 90 例 MG 患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 45 例。对照组采用 AZA + GC 治疗; 观察组采用 CyA + GC 治疗, 疗程均为两年。比较两组患者治疗前与治疗 1 年后重症肌无力定量评分(QMGS 评分)、重症肌无力复合量表(MGC 评分)、肌无力肌肉量表(MMS 评分)、抗乙酰胆碱受体抗体(AchR-Ab)、免疫球蛋白 E(IgE)、白细胞介素-6(IL-6)水平及总有效率、药物毒性反应与复发情况。**结果:** 治疗 1 年后, 两组患者 QMGS、MGC、MMS 得分明显减少且血清 AchR-Ab、IgE、IL-6 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗的总有效率、药物毒性总发生率与复发率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** AZA 或 CyA 联合 GC 治疗 MG 的疗效相当, 均能有效调节自身异常免疫反应, 恢复肌肉正常功能, 且有较高的安全性。

**【关键词】** 重症肌无力; 糖皮质激素; 硫唑嘌呤; 环孢素 A

**【中图分类号】** R746.1 **【文献标志码】** A

## Curative effect of azathioprine and cyclosporine A respectively combined with glucocorticoids in the treatment of myasthenia gravis: a comparative study

DENG Lin, WEN Gui-bin

(Department of Neurology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To compare the effect of azathioprine(AZA) and cyclosporine A(CyA) respectively combined with glucocorticoids(GC) in the treatment of myasthenia gravis(MG). **Methods:** 90 patients with MG were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 45 cases in each group. The control group was treated with AZA + GC, and the observation group was treated with CyA + GC, the course of treatment was 2 years. The scores of Quantitative Myasthenia Gravis Score(QMGS), Myasthenia Gravis Composite(MGC), Myasthenic Muscle Scale(MMS) and the levels of anti-acetylcholine receptor antibody(AchR-Ab), immunityglobulin E(IgE), interleukin-6(IL-6), total therapeutic efficiency, drug toxicity and recurrence of the two groups were compared before treatment and 1 year after treatment. **Results:** After 1 year of treatment, the scores of QMGS, MGC, MMS and the levels of AchR-Ab, IgE, IL-6 were significantly reduced in the two groups( $P < 0.05$ ), but there was no statistical difference between the two groups( $P > 0.05$ ). There was no statistical difference in the total response rate, the total incidence of drug toxicity and the recurrence rate between the two groups after 1 year of treatment( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** AZA and CyA respectively combined with GC have similar curative effects in the treatment of MG, both of which can effectively regulate their own abnormal immune response, restore normal muscle function, and with high safety guarantees.

**【Key words】** Myasthenia gravis; Glucocorticoid; Azathioprine; Cyclosporine A

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)患者通常会出现局部或全身范围内的骨骼肌无力, 并易获得疲劳感、伴随视物模糊等, 且活动后各项症状加重, 其与患病群体的神经-肌肉接头部位信号传递功能失常有关<sup>[1-2]</sup>。MG 在各类自身免疫性疾病中不常见, 但发病后若未能及时接受科学有效的诊疗, 病亡

风险较高<sup>[3]</sup>。有关 MG 的治疗方法随医学进步也在不断更新, 目前以药物治疗为主, 如硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、环孢素 A(cyclosporine, CyA)、醋酸泼尼松等, 均可通过不同途径抑制 MG 患者异常表达的免疫反应, 有助于减轻疾病相关症状<sup>[4]</sup>。黄诗琴等<sup>[5]</sup>合用糖皮质激素(glucocorticoids, GC)、AZA

后发现,部分 MG 患者的生理健康状态获得很大程度的改善,但有 CyA 与其他药物合用的疗效研究不足,有待进一步明确。本研究旨在探讨 AZA 或 CyA 联合 GC 治疗 MG 的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月至 2020 年 6 月自贡市第四人民医院收治的 90 例 MG 患者为观察对象,依据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各 45 例。本研究符合《赫尔辛宣言》,患者或其亲属签署知情同意书。两组患者性别、年龄、病程、改良 Osserman 分型等一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。纳入标准:(1)MG 由中国重症肌无力诊断和治疗指南(2015)<sup>[6]</sup> 诊断;(2)近 3 个月内或既往未服用其他免疫抑制剂、激素等药物;(3)未发生感染性疾病。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)近半年内有大型外科手术史;(3)存在认知功能失常或精神障碍;(4)确诊其他严重器官功能性疾病;(5)对 GC、AZA 或 CyA 不耐受或过敏。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	改良 Osserman 分型(例)		
				I 型	II 型	III 型
对照组 ( $n=45$ )	29/16	51.93 ± 10.29	0.89 ± 0.22	19	24	2
观察组 ( $n=45$ )	27/18	52.75 ± 11.03	0.91 ± 0.25	20	23	2
$t/\chi^2/Z$ 值	0.189	0.365	0.403	0.040		
$P$ 值	0.664	0.716	0.688	0.844		

### 1.2 方法

患者均使用醋酸泼尼松片(国药准字 H33021207)治疗,方法:1~1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>口服,早晚各 1 次,每天不超过 60 mg。当患者的症状全部缓解后减少 1/3 的给药剂量,之后间隔 2~4 周减少 2.5~5 mg 的给药剂量,减至最小剂量 2.5~5 mg/次后,给药频率为每日服药或间隔 1 d 服药,总治疗周期为两年。对照组另使用 AZA 片(国药准字 H20170288)治疗,方法:1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>口服,前 1 周或 10 d 内仅服用规定给药剂量的一半,待血常规、肝功能复查正常后再变为足量给药,每日分 2~3 次定量服用,治疗疗程为两年。观察组另使用

CyA 口服溶液(国药准字 H10930130)治疗,方法:每次用药均需采取除葡萄柚汁外的水果软饮料作为稀释液,与定量药物充分混合后口服,起始用药规格 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,早晚各 1 次,维持血药浓度范围为 150~200 ng/mL,治疗疗程为两年。

### 1.3 观察指标

(1)肌肉功能:治疗前与治疗 1 年后采用重症肌无力定量(QMGS)评分<sup>[7]</sup>、重症肌无力复合量表(MGC)评分<sup>[8]</sup>、肌无力肌肉量表(MMS)评分<sup>[9]</sup>评估,其中 QMGS 包含 13 条检查条目,每条目以 0~3 分计,总分 0~39 分,分数越高病情越重;MGC 包含 10 条项目,总分 0~50 分,分数越高病情越重;MMS 包含 9 条项目,前七条项目评分范围为 0~10 分,后两条项目评分范围为 0~15 分,总分 0~100 分,分数越高病情越重。(2)临床疗效:治疗 1 年后评估,分为痊愈(MG 病变症状基本消失,持续给药 30 d 以后未出现复发)、好转(MG 病变症状明显缓解,持续给药 30 d 以后未出现复发)、无效(MG 病变症状未出现好转,或出现恶化)。临床总有效率=(痊愈+好转)例数/总例数×100%。(3)免疫功能指标:患者治疗前及治疗 1 年后采集患者清晨空腹静脉血 2 mL,常规提取上清液后采用流式细胞仪检测白细胞介素-6(IL-6)、抗乙酰胆碱受体抗体(AchR-Ab)、血清免疫球蛋白 E(IgE)。(4)药物毒性反应与复发情况:药物毒性反应包括胃肠道反应、白细胞减少、黏膜溃疡等;MG 患者病变症状基本消失后再次发生与疾病相似的症状与体征视为复发。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数以[ $n$ (%)]表示,采用行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者肌肉功能比较

治疗 1 年后,两组患者 QMGS、MGC、MMS 评分均低于治疗前( $P < 0.05$ ),但组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者肌肉功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	QMGS 评分		MGC 评分		MMS 评分	
	治疗前	治疗 1 年后	治疗前	治疗 1 年后	治疗前	治疗 1 年后
对照组 ( $n=45$ )	26.02 ± 7.97	21.49 ± 4.98 *	32.11 ± 6.23	24.04 ± 5.21 *	59.24 ± 10.34	40.17 ± 6.11 *
观察组 ( $n=45$ )	26.14 ± 8.06	20.05 ± 4.72 *	32.22 ± 6.40	23.79 ± 5.11 *	58.99 ± 10.27	39.98 ± 6.03 *
$t$ 值	0.071	1.408	0.083	0.230	0.115	0.148
$P$ 值	0.944	0.163	0.934	0.819	0.909	0.882

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

## 2.2 两组患者临床疗效比较

治疗 1 年后,两组患者临床总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 2.3 两组患者免疫功能指标比较

治疗 1 年后,两组患者 AchR-Ab、IgE、IL-6 均低于治疗前( $P < 0.05$ ),但组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者疗效对比

组别	临床痊愈	有效	无效	总疗效率[n(%)]
对照组(n=45)	16	27	2	43(95.56)
观察组(n=45)	19	25	1	44(97.78)
$\chi^2$ 值				-
P 值				1.000

“-”为 Fisher 精确概率法。

表 4 两组患者免疫功能指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	AchR-Ab		IgE(g/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗 1 年后	治疗前	治疗 1 年后	治疗前	治疗 1 年后
对照组(n=45)	0.25 ± 0.03	0.13 ± 0.02 *	173.61 ± 15.77	53.01 ± 5.74 *	99.01 ± 10.55	39.54 ± 8.17 *
观察组(n=45)	0.24 ± 0.04	0.12 ± 0.03 *	173.59 ± 15.95	52.97 ± 5.60 *	99.28 ± 10.38	39.10 ± 8.32 *
t 值	1.342	1.861	0.006	0.033	0.122	0.253
P 值	0.183	0.066	0.995	0.973	0.903	0.801

\*  $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

## 2.4 两组患者药物毒性反应与复发情况比较

治疗 1 年后,两组患者药物毒性反应总发生率与复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者药物毒性反应与复发情况比较[n(%)]

组别	胃肠道反应	黏膜溃疡	白细胞减少	总发生率	复发率
对照组(n=45)	2	1	1	4(8.89)	1(2.22)
观察组(n=45)	1	1	1	3(6.67)	0
$\chi^2$ 值					-
P 值					1.000

“-”为 Fisher 精确概率法。

## 3 讨论

本研究结果发现,治疗 1 年后,两组患者 QMGS、MGC、MMS 评分均降低( $P < 0.05$ ),提示两组患者的治疗方法均有助于改善 MG 患者的肌肉功能。GC 具体药物为醋酸泼尼松,对糖代谢、炎症、过敏等具有良好的控制功效,与 AZA、CyA 分别联合用药后,患者自身免疫反应得到有效控制,相关神经肌肉接头信息传递逐渐恢复正常,骨骼肌收缩力不断增强,患者基础生命活动与日常体能活动能力也不断提升<sup>[10]</sup>。尽管两组患者的治疗药物存在差异,但治疗周期完成后的结果显示,三种肌肉功能评分无统计学差异( $P > 0.05$ ),提示 AZA、CyA 分别联合 GC 治疗在恢复 MG 患者肌肉功能方面的疗效相似,李勇<sup>[11]</sup>研究也表明,GC 联合不同免疫抑制剂的疗效相当,但其研究主要分析 AZA、丙种球蛋白的疗效,仅部分支持本研究结论。

本研究结果显示,治疗 1 年后,两组患者 AchR-Ab、IgE、IL-6 水平降低( $P < 0.05$ ),说明 AZA、CyA

分别联合用药均可进一步优化患者的免疫机制,纠正异常免疫反应,减轻 AchR-Ab、IgE、IL-6 指标的分泌活性。但两组患者免疫相关血清指标之间的差异不明显( $P > 0.05$ ),提示 AZA、CyA 分别结合 GC 在修复 MG 患者免疫机制方面的作用相当,与王芳<sup>[12]</sup>的研究结论部分相同。分析原因在于,AZA 在受到抗原刺激后,相关免疫活性细胞需要结合充足的嘌呤类物质完成增殖,当给予嘌呤拮抗后,脱氧核糖核酸、核糖核酸及蛋白质的合成受阻,淋巴细胞也随之停止增殖,即 AZA 的免疫抑制作用与嘌呤拮抗明显相关<sup>[13]</sup>。CyA 与丝孢纲真菌分离产物之间具有密切联系,作为世界范围内应用的主要免疫抑制剂之一,目前已大规模应用在器官移植患者的预后治疗中,其是避免自体免疫物质排斥外来物质的主要药物之一,其能够有选择地可逆性调控 T 淋巴细胞,干扰相关 IL 等其他免疫因子的分泌。而醋酸泼尼松可进一步控制基膜(上皮组织和结缔组织交界面的薄膜)表面通道,防止进入更多的免疫复合物,并降低 Ig 浓度,抑制异常免疫反应<sup>[14]</sup>。

观察治疗 1 年后两组患者的整体恢复情况,结果发现,两组患者总疗效率、药物毒性反应总发生率与复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),再次证实两种治疗方案疗效与安全性相当,与闫芳等<sup>[15]</sup>研究部分相符,其指出 AZA、CyA 可以提高自身免疫性疾病患者的身体康复速度,并保证安全性,部分支持了本研究结论。这与两药均能改善患者的肌肉功能、免疫功能有关,MG 是机体内部免疫系统紊乱引起的疾病,因此从免疫机制着手能可抑制病情进一步发展,同时修复患者的肌肉功能,恢复其正常活动能力,最大程度达到理想治疗效果。

综上所述,AZA、CyA 分别联合 GC 均可有效治疗 MG,能恢复患者的正常肌力活动,调节免疫反应机制,药物毒性反应发生风险与复发风险均较低。

#### 参考文献

- [1] Farmakidis C,Pasnoor M,Dimachkie MM, *et al.* Treatment of Myasthenia Gravis[J]. *Neurol Clin*,2018,36(2):311-337.
- [2] Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes[J]. *Continuum(Minneapolis)*,2019,25(6):1767-1784.
- [3] Westerberg E,Punga AR. Mortality rates and causes of death in Swedish Myasthenia Gravis patients [J]. *Neuromuscul Disord*,2020,30(10):815-824.
- [4] Deymeer F. Myasthenia gravis; MuSK MG, late-onset MG and ocular MG[J]. *Acta Myol*,2020,39(4):345-352.
- [5] 黄诗琴,韩蕴丽,刘敏,等. 糖皮质激素联合丙种球蛋白或硫唑嘌呤治疗重症肌无力患儿的疗效及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. *广西医学*,2020,42(2):152-155.
- [6] 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,李柱一. 国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. *中华神经科杂志*,2015,48(11):934-940.
- [7] Wolfe GI,Kaminski HJ,Aban IB, *et al.* Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis [J]. *N Engl J Med*,2016,375(6):511-522.
- [8] Barnett C,Merkies IS,Katzberg H, *et al.* Psychometric Properties of the Quantitative Myasthenia Gravis Score and the Myasthenia Gravis Composite Scale[J]. *J Neuromuscul Dis*,2015,2(3):301-311.
- [9] 高翔,张棚,杨欢,等. 重症肌无力严重程度量表的评价[J]. *中华神经科杂志*,2016,49(5):375-381.
- [10] Farmakidis C,Pasnoor M,Dimachkie MM, *et al.* Treatment of Myasthenia Gravis[J]. *Neurol Clin*,2018,36(2):311-337.
- [11] 李勇. 短程大剂量糖皮质激素冲击联合其他免疫抑制剂治疗重症肌无力的疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*,2018,22(7):38-41.
- [12] 王芳. 静脉注射免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象的近远期疗效研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2017,15(21):2782-2785.
- [13] Lai VWY,Sinclair R. Utility of azathioprine, methotrexate and cyclosporine as steroid-sparing agents in chronic alopecia areata: a retrospective study of continuation rates in 138 patients[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2020,34(11):2606-2612.
- [14] 李庚喜,刘丽芳,李良,等. 醋酸泼尼松片在中国人体内的药动学研究[J]. *中南药学*,2021,19(4):657-662.
- [15] 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(4):398-400.

(收稿日期:2021-10-09)

修回日期:2021-11-24)

#### (上接第 361 页)

- [12] Tian L,Fnc A,Smt B. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia-An umbrella review [J]. *Journal of Psychiatric Research*,2020,121:10-23.
- [13] Ballester P,Martínez MJ,Inda M, *et al.* Evaluation of agomelatine for the treatment of sleep problems in adults with autism spectrum disorder and co-morbid intellectual disability [J]. *Journal of Psychopharmacology*,2019,33(11):1395-1406.
- [14] 洪武,司天梅,李凌江,等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症临床应用专家建议[J]. *中国新药与临床杂志*,2018,37(11):601-607.
- [15] Kito S,Hasegawa T,Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression [J]. *Brain Stimulation*,2012,5(4):547-553.
- [16] Guse B,Wobrock FT. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; a systematic review [J]. *Journal of Neural Transmission*,2010,117(1):105-122.
- [17] Ma W,Shen D,Liu J, *et al.* Statin Function as an Anti-inflammation Therapy for Depression in Patients With Coronary Artery Disease by Downregulating Interleukin-1β [J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*,2016,67(2):129-135.
- [18] 许二平,苗明三,尚立芝. 基于抑郁症细胞因子、神经-内分泌发病机制的中医药治疗新进展 [J]. *河南中医*,2017,37(2):233-237.
- [19] Lenz M,Eichler A,Kruse P, *et al.* Neural inflammation alters synaptic plasticity probed by 10 Hz repetitive magnetic stimulation [J]. *Neurobiology*,2020,3(11):726-730.

(收稿日期:2021-05-11)

修回日期:2021-07-12)