

不同免疫抑制剂治疗全身型重症肌无力患者的疗效及其对免疫功能的影响

韦礼华, 韦仕荣
(河池市人民医院神经内科二病区, 广西 河池 547000)

【摘要】目的: 探讨不同免疫抑制剂硫唑嘌呤和他克莫司治疗对全身型重症肌无力(MG)患者的疗效及其对免疫功能的影响。**方法:** 选取 86 例全身型 MG 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组($n=42$)和观察组($n=44$)。对照组患者给予硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗;观察组患者给予他克莫司联合糖皮质激素治疗,疗程均为 1 年。比较两组患者临床疗效、免疫功能[抗乙酰胆碱受体抗体(AchR-Ab)、血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)及补体(C_4)]、肌肉功能[MG 定量评分量表(QMGS)评分、重症肌无力复合量表(MGC)评分]、日常生活功能[日常生活量表(ADL)评分]及不良反应发生情况。**结果:** 两组患者治疗总有效率比较,差异无统计学意义(93.18% vs. 92.86% , $P>0.05$)。治疗后 3 个月及 1 年,两组患者 QMGS 评分、MGC 评分及 AchR-Ab、 C_4 水平均降低($P<0.05$);ADL 评分及 IgA、IgG 水平均增高($P<0.05$),且观察组患者治疗后 3 个月 QMGS 评分、MGC 评分低于对照组($P<0.05$);ADL 评分高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 硫唑嘌呤、他克莫司均可有效治疗全身型 MG,恢复患者正常肌力活动,改善其免疫功能,药物不良反应均较低,但他克莫司短期内见效更快,临床可根据患者需求及具体情况合理选择。

【关键词】 重症肌无力;硫唑嘌呤;他克莫司;免疫功能;疗效
【中图分类号】 R746.1 **【文献标志码】** A

Effects of different immunosuppressant therapy on the efficacy and immune function of patients with generalized myasthenia gravis

WEI Li-hua, WEI Shi-rong
(Department of Neurology II, the People's Hospital of Hechi, Hechi 547000, Guangxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of different immunosuppressant therapy on the efficacy and immune function of patients with generalized myasthenia gravis (MG). **Methods:** Retrospective analysis of clinical data of 86 patients with systemic MG, they were divided into control group ($n=42$, thiopyurine + glucocorticoid) and observation group ($n=44$, tacrolimus + glucocorticoid) according to different treatment methods. Both groups were treated for 1 year. The clinical efficacy, immune function index [Anti-acetylcholine receptor antibodies (AchR-Ab), serum immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG) and complement (C_4)], muscle function [QMGS scale, myasthenia gravis composite scale (MGC)], daily living scale (ADL) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate after treatment was 93.18% in the observation group and 92.86% in the control group, and there was no difference in comparison ($P>0.05$). After treatment 3 month and 1 year, the QMGS score, MGC score and AchR-Ab, C_4 levels of the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the ADL score and IgA, IgG levels increased ($P<0.05$). The QMGS score and MGC score of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$), and the ADL score was higher than those of the control group at 3 months after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the comparison of the remaining indicators ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Both azathioprine and tacrolimus can effectively treat systemic MG, restore normal muscle activity, improve immune function, and have low adverse drug reactions, but tacrolimus can be effective faster in the short term, and can be reasonably selected according to the needs and specific conditions of patients.

【Key words】 Myasthenia gravis; Azathioprine; Tacrolimus; Immune function; Efficacy

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种获得性自身免疫性疾病,主要由神经-肌肉接头传递功能障碍所致,易导致患者部分或全身骨骼肌无力、极易疲劳等症状。相关数据^[1]显示,全身型 MG 在自

身免疫性疾病中较为少见,但发病之后如未及时进行诊治,患者死亡风险较高。临床治疗 MG 的方法较多,包括糖皮质激素、血浆置换、免疫抑制剂等,治疗效果尚可,可一定程度延缓患者病情进展,改善其生活质量;但仍有部分全身型 MG 患者因疗效欠佳及骨髓抑制等不良反应导致其病情控制不佳^[2-3]。MG 的治疗方法随医学进步亦在不断更新,而目前仍以药物治疗为主,如免疫抑制剂硫唑嘌呤、他克莫司等,均可通过不同途径控制全身型 MG 患者异常表达的免疫反应,有助于减轻疾病相关症状^[4]。但目前临床有关硫唑嘌呤、他克莫司治疗全身型 MG 的疗效及对患者免疫功能的影响仍存在争议。本研究旨在探讨不同免疫抑制剂硫唑嘌呤和他克莫司治疗对全身型 MG 患者的疗效及对免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2024 年 1 月河池市人民医院收治的 86 例全身型 MG 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组($n=42$)与观察组($n=44$)。本研究经医院医学伦理委员会审评,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)患者均经临床确诊,符合全身型 MG 相关诊断标准^[5];(2)年龄 >18 岁,且临床相关资料齐全;(3)近期无相关手术或药物

治疗史;(4)患者意识清晰,可与医护人员交流。排除标准:(1)脑、肝、肾等重要脏器功能异常者;(2)合并肺癌、胃癌等恶性肿瘤疾病者;(3)近期内存在激素、免疫抑制剂等药物治疗史;(4)糖代谢异常、免疫功能异常或合并严重感染者;(5)对本研究使用药物过敏。

1.2 方法

两组患者入院后均给予常规对症及糖皮质激素治疗,糖皮质激素均给予醋酸泼尼松(河南利华制药有限公司)口服,20 mg 起始,每 5~7 d 递增 10 mg,至目标剂量(按体质量 $0.5\sim1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量 $\leq 100\text{ mg/d}$),维持 6~8 周后逐渐减量,每 2~4 周减 5~10 mg,至 20 mg 后每 4~8 周减 5 mg,酌情隔日口服最低有效剂量($5\sim10\text{ mg/d}$);口服泼尼斯的明片(上海医药集团股份有限公司)60 mg/次,3~4 次/d。同时,对照组患者口服硫唑嘌呤(上海信谊药厂),从小剂量开始,50 mg/d,每隔 2 周增加 50 mg,复查肝功能、血常规正常后逐渐加量至有效治疗剂量为止(成人 $2\sim3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 2~3 次口服),使用硫唑嘌呤前,均建议患者行硫唑嘌呤用药安全基因检测为低风险组后方可使用;观察组患者口服他克莫司(华北制药华胜有限公司),小剂量开始,开始 0.5 mg/次,2 次/d,无不良反应逐渐加量至有效剂量(血药浓度在 $4\sim9\text{ ng/mL}$)。两组患者疗程均为 1 年。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	性别		年龄 (岁)	病程 (年)	改良 Osserman 分型		
	男	女			Ⅱ A 型	Ⅱ B 型	Ⅳ 型
对照组($n=42$)	27(64.29)	15(35.71)	44.05 $\pm$ 3.14	3.14 $\pm$ 0.22	23(54.76)	12(28.57)	7(16.67)
观察组($n=44$)	29(65.91)	15(34.09)	45.41 $\pm$ 3.85	3.07 $\pm$ 0.18	21(47.73)	14(31.82)	9(20.45)
t/χ^2 值	0.025		1.790	1.618	0.449		
P 值	0.875		0.077	0.109	0.799		

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗 6 个月后评估。痊愈为患者症状基本消失,MG 定量评分量表(quantitive MG score,QMGS)评分较治疗前下降 $>80\%$;好转为患者症状明显缓解,QMGS 评分较治疗前下降 $25\%\sim70\%$;无效为患者症状无变化或加重,QMGS)较治疗前下降 $<25\%$ 。(2)肌肉功能及日常生活功能:治疗前、治疗后 3 个月及 1 年分别采用 QMGS 量表、重症肌无力复合量表(myasthenia gravis composite,MGC)及日常生活量表(ability to live in daily living,ADL)评分评估。QMGS 共包括 13 个条目,共 39 分;MGC 包括 20 个条目,共 50 分,分数越高,患者病情越重;ADL 共 14 个条目,总分 100 分,分数越高,日常生活活动能力越好。(3)免疫功能:治疗前

及治疗后 1 年抽取晨起空腹外周静脉血 5 mL,离心分离血清,采用流式细胞仪检测抗乙酰胆碱受体抗体(anti-acetylcholine receptor antibodies,AchR-Ab)、血清免疫球蛋白 A(immunoglobulin A,IgA)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)及补体(C_4)水平。(4)不良反应发生情况:包括胃肠道反应、骨髓抑制、肺部感染、肝损伤、皮肤瘙痒、黏膜溃疡等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验,多组间比较采用重复测量方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者治疗的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	痊愈	好转	无效	总有效
对照组($n=42$)	29(69.05)	10(23.81)	3(7.14)	39(92.86)
观察组($n=44$)	30(68.18)	11(25.00)	3(6.82)	41(93.18)
χ^2 值				0.004
P 值				0.953

表 3 两组患者肌肉功能及日常生活功能比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	QMGS 评分			MGC 评分			ADL 评分		
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 1 年	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 1 年	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 1 年
对照组($n=42$)	26.4 $\pm$ 2.56	23.1 $\pm$ 2.04 ^①	18.6 $\pm$ 1.03 ^{①②}	33.5 $\pm$ 3.74	28.6 $\pm$ 2.04 ^①	20.1 $\pm$ 1.25 ^{①②}	59.3 $\pm$ 4.76	63.3 $\pm$ 6.17 ^①	80.9 $\pm$ 8.47 ^{①②}
观察组($n=44$)	26.8 $\pm$ 2.03	20.3 $\pm$ 1.96 ^①	18.3 $\pm$ 1.22 ^{①②}	33.9 $\pm$ 3.85	24.4 $\pm$ 1.99 ^①	20.6 $\pm$ 1.31 ^{①②}	58.7 $\pm$ 4.17	71.3 $\pm$ 7.04 ^①	81.7 $\pm$ 9.01 ^{①②}
t 值	0.805	6.492	1.229	0.488	9.664	1.809	0.623	5.594	0.424
P 值	0.423	<0.001	0.222	0.627	<0.001	0.074	0.535	<0.001	0.623

① $P<0.05$,与同组治疗前比较;② $P<0.05$,与同组治疗后 3 个月比较。

表 4 两组患者免疫功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	AchR-Ab		IgA(g/L)		IgG(g/L)		C ₄ (g/L)	
	治疗前	治疗 1 年后	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($n=42$)	0.28 $\pm$ 0.07	0.14 $\pm$ 0.06 ^①	1.84 $\pm$ 0.15	2.14 $\pm$ 0.41 ^①	6.87 $\pm$ 0.35	8.14 $\pm$ 0.69 ^①	0.31 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.04 ^①
观察组($n=44$)	0.27 $\pm$ 0.07	0.13 $\pm$ 0.03 ^①	1.86 $\pm$ 0.18	2.26 $\pm$ 0.44 ^①	6.83 $\pm$ 0.32	8.35 $\pm$ 0.83 ^①	0.33 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.03 ^①
t 值	1.316	1.047	0.558	1.307	0.554	1.273	1.307	1.316
P 值	0.192	0.298	0.578	0.195	0.581	0.207	0.195	0.192

① $P<0.05$ 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组患者发生胃肠道反应、骨髓抑制、肺部感染、肝损伤、黏膜溃疡各 1 例;观察组患者发生胃肠道反应、肺部感染、皮肤瘙痒各 1 例。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

MG 是一种体液免疫介导、补体参与,且具有细胞免疫依赖性的一种疾病。糖皮质激素是目前临床治疗 MG 中常用且有效的免疫抑制剂,但仍有一些患者出现晚期症状反弹或治疗失败^[6]。研究^[7-8]认为这可能与患者的免疫异常尚未得到根本纠正,或者免疫细胞在生理上发生了改变有关,与用药时间与数量无关。

他克莫司目前已被广泛应用于一些自身免疫性

2.2 两组患者肌肉功能及日常生活功能比较

治疗前,两组患者 QMGS、MGC 评及 ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 3 个月及 1 年,两组患者 QMGS 评分、MGC 评分均逐渐降低($P<0.05$),且观察组治疗后 3 个月低于对照组($P<0.05$);ADL 评分均逐渐升高($P<0.05$),且观察组治疗后 3 个月高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者免疫功能比较

治疗 1 年后,两组患者 AchR-Ab、C₄ 水平均降低($P<0.05$);IgA、IgG 水平均增高($P<0.05$)。但两组患者治疗前及治疗 1 年后组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

疾病的治疗,包括自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮等^[9]。硫唑嘌呤则是一种具有免疫抑制作用的抗代谢物,可抑制核酸生物合成,防止细胞增殖,并可导致 DNA 损伤^[10]。但硫唑嘌呤存在一定不足之处,如会对血液系统造成损害,还可能引起胃肠道的副反应(如恶心、呕吐等),且其临床疗效需在治疗开始后 3~12 个月才体现出来^[11]。本研究中,两组患者对治疗均有较好疗效;治疗后 QMGS、MGC 及 ADL 评分均改善($P<0.05$),但后观察组患者治疗 3 个月改善程度优于对照组($P<0.05$)。国外研究^[12-13]多个病例报道显示,他克莫司可改善 MG 患者临床症状。推测原因可能是因为他克莫司属于大环内酯类的强效免疫抑制剂,且其免疫抑制作用是环孢素的 10~100 倍,故起效更快^[14]。

既往研究^[15-16]表明,MG 发病可能与 AchR-Ab 介导的体液免疫反应和 T 细胞介导的细胞免疫反

应有关,通过监测患者免疫反应在评估其疗效方面具有重要意义。赵思佳等^[17]研究证实,他克莫司可有效抑制 AchR 抗体的产生,并减少抗原特异性 T 细胞的反应性。本研究结果显示,治疗后两组患者 AchR-Ab、C₄、IgA、IgG 水平均明显改善($P < 0.05$),说明免疫抑制剂均可有效纠正全身型 MG 患者紊乱的免疫功能。机制可能是免疫抑制剂可通过与免疫细胞上相应受体特异性结合从而影响患者免疫功能,调节体液免疫;且硫唑嘌呤、他克莫司可通过抑制患者机体的免疫细胞功能,比如 T 细胞、B 细胞或吞噬细胞以及其它细胞,从而起到抑制机体免疫力的作用^[18]。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明硫唑嘌呤、他克莫司治疗全身型 MG 的药物不良反应相当。

综上,硫唑嘌呤、他克莫司均可有效治疗全身型 MG,可恢复患者正常肌力活动,改善其免疫功能,药物不良反应均较低,但他克莫司短期内见效更快。

参考文献

[1] 李茜,陈志刚,高芳,等. 基于伏邪理论治疗难治性全身型重症肌无力一例[J]. 环球中医药,2022,15(3):503-505.

[2] 唐亚娟,史金平,张琰,等. 免疫检查点抑制剂所致免疫相关性肝损伤的真实世界研究[J]. 中南药学,2024,22(3):772-777.

[3] Alfaro-Paredes K, Aguilar-Ydiáquez C, Aguirre-Flores R, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: impact and approach[J]. Revista de Neurologia,2022,75(5):117-122.

[4] 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.

[5] 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(6):401-408.

[6] 中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会,中国罕见病联盟重

症肌无力协作组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国难治性全身型重症肌无力诊断和治疗专家共识(2024版)[J]. 中华神经科杂志,2024,57(8):840-847.

[7] Gilhus NE. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes [J]. Handbook of Clinical Neurology,2023,195:635-652.

[8] Tannemaat MR, Huijbers MG, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis-pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. Handbook of Clinical Neurology,2024,200:283-305.

[9] 吴京,王佳伟,崔世磊. 他克莫司治疗老年眼肌型重症肌无力的临床疗效[J]. 临床药物治疗杂志,2024,22(8):40-45.

[10] 王麦利,刘新红,刘丁萍,等. 硫唑嘌呤致重症肌无力患者肺部感染 1 例[J]. 中南药学,2022,20(12):2954-2956.

[11] Daeschler SC, Feinberg K, Harhaus L, et al. Advancing nerve regeneration: translational perspectives of tacrolimus (FK506) [J]. International Journal of Molecular Sciences,2023,24(16):12771.

[12] Lloberas N, Grinyó JM, Colom H, et al. A prospective controlled, randomized clinical trial of kidney transplant recipients developed personalized tacrolimus dosing using model-based Bayesian Prediction[J]. Kidney International,2023,104(4):840-850.

[13] Ci L, Hard M, Zhang H, et al. Biodistribution of lipid 5, mRNA, and its translated protein following intravenous administration of mRNA-encapsulated lipid nanoparticles in rats[J]. Drug Metabolism and Disposition,2023,51(7):813-823.

[14] 龚清平,罗琴,石强. 小剂量他克莫司与复合益生菌制剂联合治疗对重症肌无力患者炎症因子,免疫功能及相关细胞因子的影响[J]. 中国临床神经科学,2023,31(6):685-689.

[15] 陈玉辉,侯世芳,刘芳,等. 小剂量他克莫司治疗重症肌无力致心肌肥厚一例[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(11):87-89.

[16] García Estévez DA, Pardo Fernández J. Myasthenia gravis. update on diagnosis and therapy [J]. Medicina Clinica,2023,161(3):119-127.

[17] 赵思佳,郭俊,李柱一. 重症肌无力的治疗进展[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(6):649-652.

[18] 戴廷军,焉传祝. 重症肌无力的免疫靶向治疗进展[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(5):603-609.

(收稿日期:2024-11-20

修回日期:2025-02-20)