

- [9] 张宛玉, 赵彬, 劳小香, 等. 外固定支架联合髓内针固定术治疗犬股骨骨折 [J]. 动物医学进展, 2022, 43 (11): 122-126.
- [10] 王欣, 谢哲, 李宗焕, 等. 外固定支架结合普朗特治疗合并多重耐药菌感染的复杂开放性骨折的疗效分析 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2022, 24 (6): 503-509.
- [11] 张勇华, 李竖飞, 朱国权. 外固定支架联合有限内固定分期治疗 GustiloIII 型胫腓骨复杂开放性骨折的疗效 [J]. 广州医科大学学报, 2019, 47 (4): 75-78.
- [12] 任胜, 吴磊, 马志国, 等. 外固定架与负压封闭引流后植皮在胫腓骨骨折中应用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44 (3): 312-316.
- [13] 赵诗铁. 胫腓骨复杂开放性骨折感染创面采用外固定架与持续负压封闭引流治疗的临床效果 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49 (24): 3438-3440.
- [14] 容向宾, 曾平, 田兵, 等. 外固定架联合柔性皮肤牵张闭合器治疗开放性足踝骨折合并皮肤软组织缺损 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2023, 38 (8): 864-867.
- [15] 游小军. 外固定支架在四肢骨折中的应用 [J]. 河北医药, 2020, 42 (17): 2618-2621.

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0101-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.030

重症肌无力患者给予糖皮质激素联合 硫唑嘌呤或环孢素 A 治疗的效果

孙玉敏

(安阳市第三人民医院, 河南 安阳 455000)

[摘要] 目的: 分析重症肌无力患者给予糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环孢素 A 治疗的效果。方法: 选取 2020 年 7 月至 2022 年 5 月安阳市第三人民医院收治的 80 例重症肌无力患者, 根据随机数表法分为对照组和观察组, 各 40 例。两组均采用糖皮质激素治疗, 同时对照组另予以硫唑嘌呤治疗, 观察组另予以环孢素 A 治疗。比较两组患者肌肉功能、临床症状评分、免疫功能指标、临床疗效、不良反应发生情况。结果: 治疗 3 个月后, 两组患者重症肌无力定量评分 (QMGS)、重症肌无力复合量表 (MGC) 评分低于治疗前, 肌无力肌肉量表 (MMS) 评分高于治疗前, 且观察组患者各项肌肉功能评分均优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, 两组患者临床症状评分低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, 两组患者白细胞介素 (IL)-6、乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab)、免疫球蛋白 (Ig) E 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。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: 无论采取糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗, 还是糖皮质激素联合环孢素 A 治疗, 均具有良好的治疗效果和安全性, 但相对比而言, 糖皮质激素联合环孢素 A 治疗更能有效恢复肌肉功能, 缓解临床症状, 调节免疫功能。

[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] R 746.1 **[文献标识码]** B

重症肌无力主要是由神经肌肉传递障碍引起的骨骼肌收缩无力, 使得附着在骨骼上、能够作出动作的肌肉逐渐失去力量。该疾病最常见的首发症状是上睑下垂和双眼复视, 在疾病早期, 患者还可能会单独出现眼外肌、咽喉肌或四肢肌肉无力, 随后逐渐累及更多的骨骼肌, 如面部-四肢-呼吸肌等, 不仅影响患者的身心健康, 还会对其日常生活造成困扰, 甚至危及生命安全^[1-2]。

临床针对此类患者常予以药物治疗, 其中糖皮质激素虽能促使多数患者的临床症状得到明显改善, 但临床应用存在一定的局限性, 单一用药治疗的效果不够理想^[3]。李勇学者^[4]的研究指出, 相对单一用药治疗, 联合用药治疗的效果更为突出。硫唑嘌呤能与糖皮质激素联合应用, 适用于眼肌型和全身型重症肌无力患者^[5]。环孢素 A 适用于无法耐受糖皮质激素或出现硫唑嘌呤不良反应,

[收稿日期] 2023-09-14

[作者简介] 孙玉敏, 男, 主治医师, 主要研究方向是脑缺血性疾病。

或对糖皮质激素、硫唑嘌呤治疗效果欠佳的患者^[6]。鉴于此,为选择出一种更为适宜的治疗方案,本研究选取80例重症肌无力患者,分析糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环孢素A治疗的效果,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年5月安阳市第三人民医院收治的80例重症肌无力患者,根据随机数表法分为对照组和观察组,各40例。对照组患者男性22例,女性18例;年龄48~73岁,平均(60.56±4.24)岁;病程2~13个月,平均(7.53±1.82)个月;改良Osseman分型:I型14例、II型25例、III型1例。观察组患者男性23例,女性17例;年龄49~75岁,平均(62.01±4.38)岁;病程2~13个月,平均(7.55±1.87)个月;改良Osseman分型:I型15例、II型23例、III型2例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(伦理审批编号:20191023)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)均符合《中国重症肌无力诊断和治疗指南2015》^[7]中关于重症肌无力的诊断标准;(2)入组前未使用其他激素或免疫抑制剂治疗;(3)患者知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1)过敏体质;(2)伴有严重感染、恶性肿瘤、精神疾病等;(3)遵医嘱依从性较差。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗。给予醋酸泼尼松片(安徽金太阳生化药业有限公司,国药准字H34021846)口服,5~10 mg·次⁻¹,3次·d⁻¹。硫唑嘌呤片(浙江奥托康制药集团股份有限公司,国药准字H33020153)饭后用水吞服,1 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次·d⁻¹,7d后复查,若无异常则增至2 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次·d⁻¹。持续治疗6个月。

1.3.2 观察组 采用糖皮质激素联合环孢素A治疗。糖皮质激素(醋酸泼尼松片)治疗的用法用量与对照组保持一致。同时另予以环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H10960121)口服,5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次服用1次·(12 h)⁻¹。持续治疗6个月。

1.4 观察指标

观察两组患者肌肉功能、临床症状评分、免疫功能指标、临床疗效、不良反应发生情况。(1)肌肉功能。治疗前和治疗3个月后采用重症肌无力定量评分(quantitative myasthenia gravis score, QMGS)^[8]、重症肌无力复合量表(myasthenia gravis complex scale, MGC)^[9]

与肌无力肌肉量表(myasthenic muscle score, MMS)^[10]进行评估。QMGS共有13个条目,评分范围为0~39分,患者病情的严重程度随着所得分数的提高而加重;MGC共有10个条目,评分范围为0~50分,患者病情的严重程度与所得分数呈正相关;MMS共有9个条目,评分范围为0~100分,所得分数越高表示病情越轻。(2)临床症状评分。分别于治疗前和治疗3个月后采用Likert 4级评分法进行评价,主要包括上睑下垂、双眼复视、吞咽困难、四肢近端无力和呼吸困难,评分范围为每项0~3分,评分越高,症状越严重。(3)免疫功能指标。治疗前和治疗3个月后采集患者晨起空腹肘静脉血,使用高速离心机(贝克曼库尔特股份有限公司,批准文号:沪械注准2019126054,型号:Optima XE)以离心半径8 cm,2500 r·min⁻¹作离心10 min处理后,分离血清,取上清液,使用流式细胞仪[中生(苏州)医疗科技有限公司,批准文号:苏械注准20182400723,型号:ZS-AE7S]检测血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibodies, AchR-Ab)以及免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)E。(4)临床疗效。治疗6个月后对患者疗效进行评估^[11],患者临床症状和体征基本消失,且无复发为显效;患者临床症状和体征均得到明显改善,且无复发为有效;患者的临床症状和体征无明显变化,甚至加重为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(5)不良反应。治疗期间统计患者胃肠道反应、白细胞减少和贫血等发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肌肉功能比较

治疗3个月后,两组患者QMGS、MGC评分低于治疗前,MMS评分高于治疗前,且观察组患者各项肌肉功能评分均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后肌肉功能比较($n = 40, \bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	QMGS	MGC评分	MMS评分
对照组	治疗前	26.12 ± 5.89	32.16 ± 6.23	41.63 ± 6.22
	治疗后	22.23 ± 4.28 ^a	25.03 ± 5.15 ^a	59.45 ± 7.68 ^a
观察组	治疗前	26.14 ± 5.91	32.15 ± 6.34	41.61 ± 6.24
	治疗后	20.08 ± 3.34 ^{ab}	22.12 ± 5.06 ^{ab}	63.61 ± 6.74 ^{ab}

注:QMGS—重症肌无力定量评分;MGC—重症肌无力复合量表;MMS—肌无力肌肉量表。

与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

治疗 3 个月后，两组患者临床症状评分低于治疗前，

且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

($n = 40, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	上睑下垂	双眼复视	吞咽困难	四肢近端无力	呼吸困难
对照组	治疗前	1.34 ± 0.92	1.31 ± 0.87	1.45 ± 0.78	1.28 ± 0.73	1.39 ± 0.75
	治疗后	0.96 ± 0.34 ^c	0.94 ± 0.29 ^c	0.86 ± 0.25 ^c	0.83 ± 0.26 ^c	0.76 ± 0.18 ^c
观察组	治疗前	1.35 ± 0.93	1.34 ± 0.89	1.48 ± 0.77	1.31 ± 0.75	1.38 ± 0.72
	治疗后	0.78 ± 0.31 ^{cd}	0.79 ± 0.25 ^{cd}	0.72 ± 0.24 ^{cd}	0.68 ± 0.27 ^{cd}	0.67 ± 0.13 ^{cd}

注：与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗 3 个月后，两组患者血清 IL-6、AchR-Ab、IgE 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-6/pg · mL ⁻¹	AchR-Ab /nmol · L ⁻¹	IgE/g · L ⁻¹
对照组	治疗前	97.23 ± 10.19	0.23 ± 0.06	172.51 ± 15.46
	治疗后	39.45 ± 8.19 ^e	0.13 ± 0.04 ^e	52.59 ± 5.37 ^e
观察组	治疗前	97.17 ± 10.21	0.24 ± 0.05	172.42 ± 15.43
	治疗后	34.67 ± 8.17 ^{ef}	0.11 ± 0.03 ^{ef}	49.68 ± 5.12 ^{ef}

注：IL-6 白细胞介素；AchR-Ab 乙酰胆碱受体抗体；IgE 免疫球蛋白。

与同组治疗前比较，^e $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^f $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者临床疗效比较

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 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 ($n = 40, \text{例}$)

组别	显效	有效	无效	总有效 n (%)
对照组	19	18	3	37(92.50)
观察组	21	17	2	38(95.00)

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 ($n = 40, \text{例}$)

组别	胃肠道反应	白细胞减少	贫血	总发生 n (%)
对照组	2	1	1	4(10.00)
观察组	1	1	1	3(7.50)

3 讨论

重症肌无力在任何年龄段均可发病，全身骨骼肌均可出现症状，该疾病具有病程迁延等特点，容易受相关危险因素的影响而导致病情加重^[12]。临床认为重症肌无力的发病原因主要是机体免疫系统出现紊乱，当自身抗体攻击神经肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体时，会直接

影响神经肌肉的正常传导和动作发生。而影响机体免疫系统紊乱的原因包括环境因素、感染因素、内分泌因素等^[13]。随着诊疗水平的不断提高，目前，针对重症肌无力患者多以药物治疗为主，但在临床实际应用过程中发现，长期、大剂量的应用糖皮质激素治疗容易增加不良事件的发生概率，因此常选择联合用药治疗的形式来降低糖皮质激素的用量，以降低不良反应，致使病情得到良好控制^[14]。

本研究结果显示，治疗 3 个月后，两组患者 QMGs、MGC 评分低于治疗前，MMS 评分高于治疗前，且观察组患者各项肌肉功能评分均优于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后，两组患者临床症状评分低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后，两组患者血清 IL-6、AchR-Ab、IgE 水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；提示糖皮质激素联合环孢素 A 治疗更有助于平衡机体免疫系统，提升肌肉功能，减轻临床症状。IL-6 水平越高时，则自身免疫反应越强烈，重症肌无力病情越严重。AchR-Ab 是诊断重症肌无力的标志性抗体。重症肌无力是以体液免疫为主的疾病，治疗靶点主要针对 B 淋巴细胞和浆细胞，而乙酰胆碱可与 B 淋巴细胞上的乙酰胆碱受体结合，进而促进 B 淋巴细胞分化为浆细胞，且当重症肌无力患者体内 T 细胞受损后，会进一步加剧 B 淋巴细胞的增殖分化，从而破坏免疫耐受度。IgE 具有参与机体免疫调节作用，IgE 水平的高低与重症肌无力具有相关性，即 IgE 水平越高，重症肌无力病情越严重，且随着病情的改善，IgE 水平也会出现不同程度的下降。糖皮质激素对免疫应答的许多环节均有影响，主要是阻碍淋巴细胞脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 的合成和有丝分裂，促使淋巴细胞凋亡，并损伤浆细胞，抑制细胞免疫和体液免疫反应，降低 AchR-Ab 水平；同时还能调节 T 淋巴细胞的表达能力，增强免疫抑制细胞的活性。硫唑嘌呤属于免疫抑制剂，可通过代谢产物 6-巯基嘌呤发挥作用，能竞争性抑制参与细胞 DNA、核糖核酸 (ribonucleic

acid, RNA) 合成的次黄嘌呤, 其主要作用于增殖阶段的 T、B 淋巴细胞, 阻断丝裂原诱导的反应及抗体反应, 同时还具有轻度的抗炎效应。环孢素 A 也是免疫抑制剂的一种, 能够抑制细胞介导的反应发生, 并具有抑制辅助性 T 淋巴细胞的优势, 促进抑制性 T 细胞的增殖, 还能特异而可逆地作用于淋巴细胞。糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗与糖皮质激素联合环孢素 A 治疗均能有效控制患者自身免疫反应, 逐渐恢复神经肌肉接头信息的传递, 不断增强骨骼肌收缩力, 以缓解患者的临床症状, 从而帮助患者早日回归正常生活。但硫唑嘌呤发挥治疗作用时间较缓慢, 因此糖皮质激素联合环孢素 A 治疗对肌肉功能、临床症状、免疫功能指标的改善方面更具优势。此外, 邓琳等^[15]的研究结果也证实了糖皮质激素联合环孢素 A 在临床中治疗重症肌无力具有独特的优势。

本研究结果显示, 两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 提示两种联合治疗方式均安全有效。分析原因: 两种联合治疗方式可发挥协同作用, 充分展现各自的优势。糖皮质激素治疗具有见效快、性价比高等优势, 但大剂量应用, 可能会在早期加重症状, 严重时还可能出现危象, 而联合硫唑嘌呤或环孢素 A 治疗均能有效减少糖皮质激素的使用剂量, 从而保障治疗的有效性和安全性, 同时需注意把控硫唑嘌呤和环孢素 A 的使用剂量, 用药期间定期监测不良反应, 并及时予以有效处理。

综上所述, 无论采取上述哪种治疗方案, 均能获得确切的治疗效果, 因此需按照患者自身需求, 并结合实际情况进行合理选择, 但在同等条件下, 相对建议患者选择糖皮质激素联合环孢素 A 治疗。

[参考文献]

[1] 常婷, 李柱一. 重症肌无力的治疗: 期待靶向免疫治疗时代的到来 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (4): 271-279.

[2] 况时祥, 张树森, 李王杏安. 中西医结合治疗重症肌无力 50 年的回顾与思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41 (11): 1395-1400.

[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 (4): 398-400.

[4] 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.

[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] 张宁. 硫唑嘌呤和环孢素 A 在全身型重症肌无力免疫抑制中的有效性和安全性比较研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.

[7] 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. 中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.

[8] 高翔, 张栩, 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, 63 (5): 375-381.

[9] 闫旭东, 张莹. 重症肌无力临床常用测评量表的介绍与应用 [J]. 中国临床神经科学, 2019, 27 (3): 339-346.

[10] 王琳. 重症肌无力严重程度量表的研制与考核 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.

[11] 冯苏, 梁翠娟, 潘婧, 等. 重症肌无力患者细胞和体液免疫指标变化及糖皮质激素治疗的效果 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32 (7): 72-76.

[12] 李万春, 单志愿, 康霞. 重症肌无力患者危象前状态的临床特征及影响因素分析 [J]. 数理医药学杂志, 2020, 33 (7): 960-962.

[13] 贾雪莹, 巩丽, 张伟. 重症肌无力病因学及发病机制的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37 (4): 368-372.

[14] 范海青, 张睿, 韩海燕, 等. 丙种球蛋白联合短程大剂量糖皮质激素冲击疗法对重症肌无力的疗效研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15 (5): 296-297.

[15] 邓琳, 文贵斌. 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 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37 (3): 362-365.