

中小剂量环磷酰胺间隙疗法治疗重症肌无力

蒋建明*, 涂来慧, 吴 涛, 张仁琴, 丁素菊
(第二军医大学长海医院神经内科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 观察中小剂量环磷酰胺间隙疗法治疗重症肌无力的疗效和不良反应。**方法:** 选择综合治疗效果不佳的ⅡB型或Ⅳ型难治性重症肌无力患者15例, 给予环磷酰胺0.2 g/d静脉滴注, 6d为1个疗程, 间隔1~3个月重复1次, 共3~6个疗程, 随访0.5~3年。**结果:** 15例患者治疗1个月后症状开始改善, 治疗3个月后疗效评价: 显效8例, 有效7例。随访0.5~3年, 不良反应少而轻微, 仅少数患者用药时出现恶心, 用药后短期脱发, 均不需特殊处理。**结论:** 中小剂量环磷酰胺间隙疗法治疗重症肌无力疗效可靠, 无严重不良反应, 值得进一步观察试用。

[关键词] 重症肌无力; 环磷酰胺; 治疗学

[中图分类号] R 746.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)12-1368-03

Interval low or median dose cyclophosphamide for treatment of myasthenia gravis

JIANG Jian-Ming*, TU Lai-Hui, WU Tao, ZHANG Ren-Qin, DING Su-Ju (Department of Neurology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To assess the efficacy and side effects of interval low or median dose cyclophosphamide for treatment of myasthenia gravis. **Methods:** Fifteen patients with myasthenia gravis ⅡB or Ⅳ type, which could not be controlled well by usual comprehensive treatment, were given low or median dose cyclophosphamide (200 mg intravenously per day) for 6 consecutive days. The treatments were repeated 3-6 times after every 1-3 months. The patients were followed up for 0.5-3 years. **Results:** All the 15 patients were improved 1 month later, with 8 obvious remissions and 7 improvements after 3 months. The side effects were rare and slight. Only a few patients had nausea during treatment and slight diarrhea several days after being treated. All the side effects need no special treatment. **Conclusion:** This interval low or median dose cyclophosphamide treatment appears to be an effective and safe treatment for the refractory myasthenia gravis. Further follow-up and more patients study is needed to determine the long-term outcome.

[KEY WORDS] myasthenia gravis; cyclophosphamide; therapeutics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(12): 1368-1370]

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种目前了解得比较深入的自身免疫性疾病, 主要由于产生针对神经-肌肉接头突触后膜的烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)的抗体, 使该处nAChR减少, 从而出现以骨骼肌无力为特征的各种症状。轻者仅累及眼外肌, 重者则呼吸肌麻痹发生危象。针对MG的发病机制, 治疗上多采用对症处理和免疫抑制疗法, 前者如胆碱酯酶抑制剂、人工呼吸机辅助呼吸等; 后者如糖皮质激素、免疫抑制剂、胸腺放疗或手术切除、血浆交换或大剂量免疫球蛋白等。但对具体的患者究竟哪种或哪几种疗法联合应用才能达到最佳效果, 目前仍主要依靠临床经验。临床上常常经多种方法综合治疗后病情仍反复波动, 甚至出现危象, 令临床医生甚感棘手。能否在控制治疗总量的前提下, 应用中小剂量环磷酰胺间隙疗法来进行治疗, 同时避免发生不良反应呢? 2001年3月至2003年12月, 本组应用此疗法共治疗难治性MG 15例, 获较好效果, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 入选条件: (1) 临床确诊的MG, 典型的骨骼肌无力, 新斯的明试验阳性, 血清nAChR-Ab阳性(部分患者可阴性), 或肌电图低频重复刺激递减试验阳性; (2) 虽经调整胆碱酯酶抑制剂用量、糖皮质激素、胸腺放疗或切除等综合治疗, 疗效不佳或病情反复加重。本组共15例, 其中男7例, 女8例; 年龄25~70岁, 平均(47.6±15.4)岁; 病程0.5~20年, 平均(4.5±3.6)年; 按改良Osseman分型^[1], ⅡB型6例, Ⅳ型9例, 其中3例曾发生危象; nAChR-Ab阳性9例, 胸腺瘤相关抗体(CAE-Ab)阳性8例。在接受此疗法前曾采用糖皮质激素治疗15例, 胸腺放疗5例, 胸腺瘤切除8例, 胸腺增

[基金项目] 国家自然科学基金(30270486)。

[作者简介] 蒋建明(1964-), 男(汉族), 博士, 副教授、副主任医师。

*Corresponding author. E-mail: jjmjcn@yahoo.com.cn

生切除3例。胸腺手术者均为术后1年以上。

1.2 用药前检查 用药前查血常规、肝肾功能。

1.3 用药方法 环磷酰胺0.2 g,加入5%的葡萄糖生理盐水500 ml中静脉滴注,每日1次;连续6 d(其中2例第1个疗程为15 d)。每隔1~3个月重复1个疗程,共治疗3~6个疗程。

1.4 疗效判定 显效:肌无力症状明显改善,胆碱酯酶抑制剂减量2/3以上或停用,糖皮质激素停用,能参加部分体力劳动。有效:肌无力症状有所改善,胆碱酯酶抑制剂减量1/3,糖皮质激素减量,生活能自理。无效:病情无改善,甚至死亡。

2 结果

2.1 疗效 本组15例患者,经治疗1个月后症状开始出现改善,治疗3个月后疗效评价:显效8例,有效7例。随访0.5~3年,疗效以开始时每月1个疗程者较佳。治疗后血清nAChR-Ab和CAE-Ab滴度也有不同程度下降,但抗体滴度下降的程度与病情改善之间并不一定成正比。

2.2 典型病例 男性,40岁。1992年4月中旬起双眼睁眼无力,活动后全身乏力;1993年8月症状加重,伴讲话、吞咽费力转入我院。查血清nAChR-Ab 6.43 P/N(正常值2.1 P/N)和CAE-Ab 5.84(正常值2.0 P/N),新斯的明试验阳性,纵隔CT发现胸腺瘤。行胸腺瘤切除术后,口服地塞米松。1994年6月病情加重,予胸腺区放疗及调整吡啶斯的明用量(300 mg/d),3个月后病情一度稳定,吡啶斯的明渐减量为120~150 mg/d,地塞米松减量为1.5 mg/隔日,能坚持从事职员工作。直到2000年8月,病情又加重,吡啶斯的明加量300 mg/d,地塞米松加量至4.5 mg/d,持续1个月无效,改用环磷酰胺,静脉滴注0.2 g,每日1次,持续6 d;1个月后,病情好转,吡啶斯的明渐减量为60~120 mg/d,恢复工作。此后共治疗4个疗程,病情一直稳定,血清nAChR-Ab和CAE-Ab滴度也下降。

2.3 不良反应 应用环磷酰胺较常见的不良反应为消化道症状、骨髓抑制、脱发和膀胱刺激症状。本组15例中,5例在用药3~4 d后出现食欲下降,用药结束后即恢复,无明显恶心及呕吐;8例在治疗2周后出现白细胞轻度下降,但均未低于 $4.0 \times 10^9/L$,无红细胞或血小板下降;5例发生一过性脱发,但很快再生;未发现膀胱刺激症状。

3 讨论

环磷酰胺是常用的免疫抑制剂,它是一种烷化

剂,通过与DNA共价结合而破坏DNA的结构和功能,为细胞周期非特异性药物,但主要针对G₂期细胞。可抑制细胞免疫和体液免疫。Pestronk等^[2]用实验性自身免疫性MG大鼠模型证实,单次大剂量环磷酰胺可以选择性破坏B淋巴细胞,并能迅速而稳定地降低nAChR-Ab的滴度,使运动终板的nAChR较未治疗的对照组多1倍。近些年来,一次性大剂量环磷酰胺(200 mg/kg)被用于治疗多种严重的自身免疫性疾病^[3~5],造血干细胞由于含大量的醛脱氢酶而免于被大剂量环磷酰胺抑制,免疫效应细胞(B细胞、T细胞和自然杀伤细胞)则由于醛脱氢酶含量少而对大剂量环磷酰胺极为敏感^[6],因此用于自身免疫性疾病大多能取得较好疗效^[3~7]。由于免疫效应细胞短期内急剧减少,患者抵抗力低下,很容易继发感染,必须输血、静脉滴注大剂量免疫球蛋白或应用粒细胞刺激集落因子促进白细胞恢复,代价很大。而每日口服小剂量环磷酰胺,则由于其累积剂量相关的不良反应而难以坚持治疗^[8],现已很少采用这种疗法。

本组使用中小剂量环磷酰胺间隙疗法,既避免短期内环磷酰胺大剂量所造成的造血系统严重抑制;又避免了长期口服所带来的一系列不良反应。15例治疗后,病情均控制,获得一定疗效,不良反应少而轻微,不需特殊处理。由于该疗法每日仅用环磷酰胺0.2 g,持续6 d即停,每日使用的量不大,1个疗程的累积量也小,因此不良反应不明显。恶心、呕吐反应与每天用药量直接相关。本组病例中,仅少数出现恶心,未发生呕吐,另有少数病例出现一过性脱发。根据病情的轻重,相隔1~3个月后,再重复治疗,不会增加不良反应。本疗法安全性高,可使病情缓解、保持稳定、防止复发,尤其适合于全身型病情较重,且病情反复波动,病程稽延的患者。然而由于环磷酰胺单一疗程的用药量较少,不适于重危患者的抢救之用。对危重患者还是以逐日坚持延续用药治疗,总量以4~8 g为宜^[3,4,7]。另外,由于观察的病例数有限,每个疗程的用量,以及疗程的间隙时间都有待优化。本疗法值得扩大病例数进一步探讨。

参考文献

- [1] Osserman KE. Clinical aspects [A]. In: Osserman KE ed. *Myasthenia gravis* [M]. New York: Grune & Stratton, 1958. 79-80.
- [2] Pestronk A, Drachman DB, Adams RN. Treatment of ongoing experimental myasthenia gravis with short term high dose cyclophosphamide [J]. *Muscle Nerve*, 1982, 5(1): 79-84.
- [3] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory

- myasthenia; "rebooting" with high-dose cyclophosphamide[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(1): 29-34.
- [4] De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26(1): 31-36.
- [5] Moyo V, Smith B, Brodsky I, et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia[J]. *Blood*, 2002, 100(2): 704-706.
- [6] Jones RJ, Barber JP, Vala MS, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells[J]. *Blood*, 1995, 85(10): 2742-2746.
- [7] Jiang JM, Tu LH, Wu T, et al. An open add-on study on cyclophosphamide in patients with refractory myasthenia gravis[J]. *J Med Coll PLA*, 2003, 18(1): 45-47.
- [8] Aptekar RG, Atkinson JP, Decker JL, et al. Bladder toxicity with chronic oral cyclophosphamide in nonmalignant disease[J]. *Arthritis Rheum*, 1973, 16(4): 461-467.
- [收稿日期] 2004-07-27 [修回日期] 2004-09-22
- [本文编辑] 曹 静

• 临床研究 •

小儿原发性肾病综合征 36 例临床分析

Child nephritic syndrome: a clinical analysis of 36 cases

龚红蕾, 王 富, 徐 坚, 倪凯华, 倪海东

(南通医学院附属医院儿科, 南通 226001)

[摘要] 目的: 探讨小儿原发性肾病综合征的临床特点。方法: 原发性肾病综合征患儿 36 例, 其中男 31 例、女 5 例, 平均年龄 (8.9 ± 6.1) 岁, 病程 9 个月至 5 年, 单纯性肾病 28 例、肾炎性肾病 8 例。另选择 15 例健康儿童作为对照组。分别检测两组血胆固醇、载脂蛋白、血浆清蛋白、纤维蛋白原、24 h 尿蛋白定量、尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性, 并进行比较。对 28 例单纯性肾病根据血纤维蛋白原定量分组, 分别使用及不使用小分子肝素抗凝治疗, 观察尿蛋白转阴时间改变。结果: 原发性肾病综合征患儿血胆固醇、载脂蛋白、血浆清蛋白、纤维蛋白原、24 h 尿蛋白定量、尿 NAG 与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$), 血胆固醇与血浆清蛋白呈负相关 ($r = -0.5434, P < 0.01$)。使用小分子肝素治疗的纤维蛋白原增高组与未使用小分子肝素治疗的纤维蛋白原增高组比较, 尿蛋白转阴时间有明显差异 ($P < 0.01$)。结论: 肾病患儿体内存在免疫损伤, 治疗过程中及时控制免疫反应、抗凝、抗炎及其重要。

[关键词] 肾病综合征; 儿童; 临床特征

[中图分类号] R 726.92 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2004)12-1370-01

小儿原发性肾病综合征为儿科泌尿系统常见病, 本研究对 2002 年 1 月至 2004 年 3 月本院儿科收治的 36 例原发性肾病综合征患儿的病历资料进行分析, 探讨其临床特点, 以期临床治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2002 年 1 月至 2004 年 3 月在我院儿科住院治疗的原发性肾病综合征患儿 36 例, 均符合 2001 年中华医学会儿科学分会肾病学组修订的原发性肾病综合征诊断标准^[1]。其中男 31 例、女 5 例, 平均年龄 (8.9 ± 6.1) 岁, 病程 9 个月至 5 年。单纯性肾病 28 例, 肾炎性肾病 8 例; 首次发病 32 例, 反复 2 例, 复发 2 例。同时选择 15 例健康儿童作为对照组, 其中男 10 例、女 5 例, 平均年龄 (8.2 ± 3.0) 岁。

1.2 检测项目 36 例患儿均进行了腹部 B 超、心电图检查。采用酶法、免疫学方法分别检测血胆固醇、载脂蛋白、血浆清蛋白、纤维蛋白原、24 h 尿蛋白定量、尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性等。将 28 例单纯性肾病患儿根据血纤维蛋白原定量分为 3 组: 纤维蛋白原正常 ($2.0 \sim 4.0$ g/L) 未使用小分子肝素抗凝治疗组 5 例, 纤维蛋白原增高 (> 4.0 g/L) 使用小分子肝素治疗组 18 例, 纤维蛋白原增高未使用小分子肝素治疗组 5 例, 观察尿蛋白转阴时间改变。

1.3 治疗方法及疗效判断 36 例患儿均使用泼尼松, 2 mg/(kg $\cdot$ d), 或 60 mg/($m^2 \cdot$ d), 行中长程疗法。31 例对激素敏感。4 例肾炎性肾病使用环磷酰胺(CTX)冲击治疗, CTX 每次 $500 \sim 750$ mg/ m^2 , 1 次/月, 6 次为 1 个疗程, 并辅以抗炎、抗凝、支持等治疗。治疗转归判定标准^[1]: 临床治愈: 完全缓解, 停止治疗 > 3 年无复发; 完全缓解: 血常规、生化及尿常规完全正常; 部分缓解: 尿蛋白阳性 ($< (++)$); 未缓解: 尿蛋白 $\geq (++)$ 。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用标准 State 统计学软件, 分别进行两组样本 t 检验、相关分析、单因素方差分析。

2 结果

2.1 原发性肾病综合征血脂和肾功能的变化 36 例患儿血胆固醇、载脂蛋白、纤维蛋白原、24 h 尿蛋白定量及尿 NAG 水平均高于对照组 ($P < 0.01$), 血浆清蛋白低于对照组 ($P < 0.01$)。36 例患儿血胆固醇与血浆清蛋白呈负相关 ($r = -0.5434, P < 0.01$)。详见表 1。

(下转第 1376 页)

[作者简介] 龚红蕾(1962-), 女(汉族), 硕士, 副教授、副主任医师。
E-mail: Gonghonglei@pub. nt. jsinfo. net