

· 学术交流 ·

环磷酰胺序贯治疗伴胸腺瘤的重症肌无力 50 例

临床分析

黄玲 王磊 尹东涛 徐芳 卢燕 尹世敏

100088 北京,火箭军总医院神经内科(黄玲、王磊、徐芳、卢燕、尹世敏),胸外科(尹东涛)

通信作者:尹世敏,Email:yin_shi_min@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.012

【摘要】目的 观察环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力的疗效和不良反应。**方法** 对胸腺切除术后病理证实为胸腺瘤的重症肌无力患者 50 例进行环磷酰胺序贯治疗。先以环磷酰胺 0.20 g/d(2 次/周)静脉滴注,逐渐增加剂量至 0.80 g/次(1 次/周),至总量 10 g 时继续 0.80 g/次(1 次/月),直至治疗总剂量 20.4 g。根据临床绝对评分和相对评分判定肌无力严重程度及评价疗效,同时观察药物不良反应。**结果** 与治疗前临床绝对评分 $[20.44 \pm 8.80]$ 分)相比,治疗总剂量达到 6 g、10 g、20.4 g 时的临床绝对评分分别为 (14.20 ± 8.68) 分、 (10.96 ± 8.27) 分、 (3.84 ± 4.44) 分,明显降低($P < 0.05$)。总剂量达 6 g、10 g 时的临床绝对评分与 20.4 g 时相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。50 例患者在环磷酰胺总量达到 6 g、10 g 和 20.4 g 时有有效率分别为 70%、78% 和 94%,随剂量增加疗效越明显,不良反应轻微且可耐受。**结论** 环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力疗效明显,总剂量越大,疗效越好;环磷酰胺总剂量达 20.4 g 时效果显著、安全,值得推荐使用。

【关键词】 环磷酰胺; 重症肌无力; 胸腺瘤; 治疗

Cyclophosphamide therapy for myasthenia gravis with thymoma: a clinical analysis of 50 cases Huang Ling, Wang Lei, Yin Dongtao, Xu Fang, Lu Yan, Yin Shimin

Neurology Department, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China(Huang L, Wang L, Xu F, Lu Y, Yin SM); Department of Thoracic Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China(Yin DT)

Corresponding author: Yin Shimin, Email: yin_shi_min@126.com

【Abstract】Objective To observe the curative effects of cyclophosphamide treatment in myasthenia gravis (MG) with thymoma and adverse reactions in the treatment. **Methods** A total of 50 cases of myasthenia gravis patients that had proved thymoma by pathology after thymectomy were given cyclophosphamide sequential therapy. Cyclophosphamide was given intravenously at a dose of 0.20 g/d (twice a week), gradually increased to 0.80 g/d (once a week) till the total dose was 10 g, and continued at a dose of 0.80 g/d (once a month) until the total dose was 20.4 g. The severity and efficacy of myasthenia were evaluated according to clinical absolute score and relative score, and adverse drug reactions were observed. **Results** Compared with the clinical absolute scores of prior treatment (20.44 ± 8.80), when the total treatment dose reaches 6 g, 10 g, 20.4 g, the clinical absolute scores were (14.20 ± 8.68) , (10.96 ± 8.27) and (3.84 ± 4.44) respectively, which were significantly reduced ($P < 0.05$). Comparing the clinical absolute scores of the total dose 6 g and 10 g with 20.4 g, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate of 50 cases at the total dose 6 g, 10 g and 20.4 g were 70%, 78% and 94% respectively. With the increase of the cyclophosphamide dosages, the curative effect was more obvious, and the adverse reactions were mild and tolerable. **Conclusions** The curative effect of cyclophosphamide medicine for MG with thymoma is obviously. The greater the total dose, the better the curative effect. When cyclophosphamide total dose reaches 20.4 g, the curative effect is remarkable with less adverse reactions. It was worthy of recommendation.

【Key words】 Cyclophosphamide; Myasthenia gravis; Thymoma; Therapy

重症肌无力(myasthenia gravis)是一种神经肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病。其年发病率为 5.3(1.7~21.3)人/100 万,患病率为 77.7

(15~179)人/100 万^[1]。重症肌无力发病机制错综复杂,有多种因素和环节影响其发生、发展及转归,依据其发病机制和临床分型,治疗方法也不同^[2]。

对于伴有胸腺瘤的重症肌无力患者,胸腺切除是绝对适应证^[3-4],但是术后病情无好转或好转后又复发的患者仍需接受免疫抑制剂治疗^[5],包括肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素A、他克莫司等。但是目前环磷酰胺(cyclophosphamide)用于治疗伴有胸腺瘤的重症肌无力报道较少。现将火箭军总医院应用环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力50例患者的临床资料进行总结,结果报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象:选择2006年1月—2017年12月我院神经内科收治的伴胸腺瘤的重症肌无力患者。入组标准:(1)符合重症肌无力的诊断标准^[4];(2)病理学确诊胸腺瘤并分型;(3)年龄>18岁,排除严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、有妊娠需求的女性、依从性差、违背研究方案者及对环磷酰胺过敏者;(4)愿意接受环磷酰胺治疗并签署知情同意书。

共纳入67例患者,50例完成环磷酰胺20.4 g的治疗方案,17例被剔除。50例患者的Osseman重症肌无力改良分型^[4]:I型2例,II A型11例,II B型16例,III型11例,IV型10例。根据胸腺瘤WHO组织学诊断标准分型^[6],A型4例,AB型5例,B1型11例,B2型21例,B3型9例。50例患者男28例,女22例,年龄24~74岁,平均(45.34±10.86)岁,平均病程(1 023.38±1 375.97)d。

2. 治疗方法:第1周给予注射用环磷酰胺0.20 g加入0.9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,2次/周;如无不良反应,第2周环磷酰胺剂量增至0.40 g,2次/周;第3周进一步增至0.80 g,1次/周;至总量10 g后继续给予0.80 g,1次/月,直至环磷酰胺总剂量达20.4 g。发生不良反应时可给予止吐、保肝、升白细胞等对症治疗。在环磷酰胺治疗同时可给予溴吡斯的明180~360 mg/d分次口服,不长期应用其他免疫抑制剂或化疗药物,未给予放疗。所有患者在用药前及达到20.4 g的治疗终点后进行胸部CT扫描。

3. 疗效评价和药物不良反应监测:肌无力严重程度判定标准采用许贤豪^[7-8]临床绝对评分法;疗效判定标准采用临床相对评分法,临床相对评分≥95%为痊愈,80%~95%为基本痊愈,50%~80%为显效,25%~50%为好转,<25%为无效,总有效率=(痊愈+基本痊愈+显效+好转)例数/总例数×100%。于治疗前和环磷酰胺治疗总剂量分别达6 g、10 g和20.4 g时进行临床绝对评分和相对评分评定。治疗期间密切监测药物不良反应,每次环磷酰胺治疗前后均行血常规、肝肾功能检测。

4. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分析环磷酰胺与疗效的关系时采用单因素方差分析,不同剂量环磷酰胺疗效比较为定性资料,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 疗效评价:见表1、2。与治疗前比,50例患者在环磷酰胺总剂量达6 g、10 g、20.4 g时肌无力症状较治疗前均明显改善,重症肌无力临床绝对评分显著降低($P < 0.05$)。随着环磷酰胺治疗剂量的累积,重症肌无力临床绝对评分进一步下降,治疗总有效率进一步增加。

表1 环磷酰胺治疗不同时间点的临床绝对评分

比较(分, $\bar{x} \pm s$)		
时间	例数	临床绝对评分
环磷酰胺治疗前	50	20.44 ± 8.80
6 g环磷酰胺治疗时	50	14.20 ± 8.68 ^{ab}
10 g环磷酰胺治疗时	50	10.96 ± 8.27 ^{ab}
20.4 g环磷酰胺治疗时	50	3.84 ± 4.44

注: $F=56.87$, $P < 0.05$; 与治疗前比较, $^aP < 0.05$; 与治疗20.4 g比较, $^bP < 0.05$

表2 50例患者环磷酰胺不同治疗总剂量的总有效率

比较(例, %)		
治疗总剂量(g)	有效	无效
6	35(70)	15(30)
10	39(78)	11(22)
20.4	47(94)	3(6)

注: 治疗总剂量20.4 g与6 g比较, $\chi^2=9.575$, $P=0.008$

2. 药物不良反应监测:67例患者中3例失访,10例自行停药,2例死于肌无力危象,1例有严重消化道症状且伴发带状疱疹,在药物总剂量达到5.20 g时出现肌无力危象停药,1例在药物总剂量达到7.2 g时因为肺部感染不易控制而终止用药。余50例在18个月内均完成了20.4 g的终点治疗。20例在环磷酰胺治疗当天至1周出现不同程度恶心、呕吐,25例出现乏力感冒样症状;11例血清转氨酶水平升高,均经保肝药物治疗后恢复至正常;11例血白细胞计数减少,其中1例在总剂量达3.60 g时低至 $2.08 \times 10^9/L$ [(3.97~9.15) $\times 10^9/L$],经暂停环磷酰胺、口服升白药物治疗,此后白细胞计数波动于(2.87~4.5) $\times 10^9/L$,其余10例白细胞计数下降至(2.79~3.80) $\times 10^9/L$,经口服升白药治疗完成目标治疗剂量;8例女性患

者治疗期间闭经,年龄为34~49岁。其他不良反应包括4例脱发,2例带状疱疹,1例皮疹以及1例高调耳鸣。所有患者的不良反应未随着环磷酰胺总剂量增加而进一步增加。本组患者治疗期间无一例发生出血性膀胱炎,18例在完成20.4 g的治疗目标过程中未出现明显的药物不良反应。在总剂量达20.4 g时所有患者复查胸部CT,均未见胸腺瘤复发、转移。

讨论 目前临床常用的治疗重症肌无力的免疫抑制剂有肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素A、他克莫司等,通过抑制病理性自身抗体的产生,从而达到诱导维持和缓解疾病的目的^[9]。但是,伴有胸腺瘤的重症肌无力患者重症肌无力和胸腺瘤两者互为伴发,其发病机制及病情严重程度均与非胸腺瘤重症肌无力不同,因此对于伴有胸腺瘤的重症肌无力的免疫抑制剂相关治疗尚未达成共识。

作为细胞毒性药物的环磷酰胺具有抗肿瘤和免疫抑制的双重作用,可用于多种肿瘤的化疗。因为免疫效应细胞(B细胞、T细胞和自然杀伤细胞)对环磷酰胺极为敏感,因此其用于自身免疫性疾病的治疗也取得了较好疗效^[10-11]。近年,虽有环磷酰胺治疗重症肌无力的相关文献报道,但药物剂量和给药方法不尽相同^[7]。有研究显示,单次短期大剂量环磷酰胺[50 mg/(kg·d)]可以选择性破坏B淋巴细胞,并能迅速而稳定地降低患者血清抗乙酰胆碱受体抗体和肌肉特异性酪氨酸激酶抗体滴度,改善患者肌无力症状,而且能减少其他免疫抑制药物的剂量,但易导致骨髓抑制。每月冲击1次的500 mg/m²治疗方案,虽患者的症状可获得明显改善,但因为治疗相隔时间相对较长,易出现症状波动^[12-13]。在小剂量环磷酰胺治疗重症肌无力的报道中^[14],0.2 g环磷酰胺连续治疗6 d后,隔1~3个月重复给药,治疗3个月后疗效评价:显效8例,有效7例,有效率100%(15/15),且以每月1个疗程者较佳,因每个疗程的累积量小,不良反应不明显;而每周一次的0.4 g环磷酰胺给药^[15],治疗I/II型重症肌无力起效较快,治疗效果随药物累积量增加而增加,总剂量达到12 g时治疗有效率达到100%,且药物不良反应较小,可避免骨髓抑制等严重不良反应的发生,但以上两种小剂量方案均与其他免疫抑制剂联合应用,因而难以进行疗效评价。

回顾以上研究,笔者发现环磷酰胺治疗重症肌无力的总剂量多停留在10 g左右,且常合并使用其他免疫抑制剂;环磷酰胺治疗重症肌无力的疗效和不良反应的发生与单次使用环磷酰胺的剂量和总累

积剂量相关,首次使用剂量越大,不良反应越重,小剂量、间歇治疗可明显减少不良反应的发生,治疗效果更持久,且随着环磷酰胺剂量增加,重症肌无力症状改善更明显。基于以上分析,我们通过逐渐增加环磷酰胺的剂量,使患者对其不良反应逐渐耐受;而利用其总量越大、疗程越长、疗效越好的特点^[16-17],序贯累积环磷酰胺剂量而增加其疗效的持久性,以环磷酰胺总量20.4 g为终点治疗,观察其对伴胸腺瘤的重症肌无力患者的疗效和安全性。本研究结果表明,通过小剂量缓慢累积环磷酰胺总剂量,患者症状与体征逐渐好转;在环磷酰胺剂量达到6 g时已经出现明显疗效^[18],在药物总剂量达6 g、10 g和20.4 g时临床绝对评分较用药前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在总剂量达6 g和10 g时的治疗总有效率分别为70%和78%,随着剂量增长,总有效率明显增加,在20.4 g时总有效率高达94%,且与6 g的总有效率相比差异有统计学意义。虽然Feng等^[15]报道环磷酰胺累积至12 g时I/II型重症肌无力患者的临床相对计分 $\geq 95%$ 分别达到69.9%和64.8%,总有效率分别达到100%(106/106)、100%(54/54),明显高于本研究的环磷酰胺累积量至10 g和20.4 g的临床相对计分 $\geq 95%$ 的患者比例(12%和36%)及总有效率(78%和94%)。但是该研究在使用环磷酰胺的同时合并使用糖皮质激素,所以环磷酰胺的疗效难以单独评价。另外该研究仅仅对I/II型重症肌无力病例的疗效进行评价,并未对伴胸腺瘤患者进行单独评价。本研究中,所有患者均伴有胸腺瘤,且III型、IV型重症肌无力患者所占比例较高(42%),其相对I/II型重症肌无力患者病情更重,治疗更困难。另外,本研究还发现患者在达到20.4 g的治疗终点后除了肌无力症状明显改善,复查胸部CT也未发现胸腺瘤复发、转移,提示环磷酰胺对胸腺瘤的治疗同样有效。

以往研究认为^[14, 17],环磷酰胺短期大剂量冲击和短期密集给药可能引起骨髓抑制、感染不易控制、严重消化道症状、出血性膀胱炎等严重不良反应的发生。借鉴以上经验,本研究从小剂量开始用药,逐渐增加剂量,序贯累积环磷酰胺总量,有效避免了严重不良反应的发生。在治疗总剂量达到10 g时患者症状已经趋于稳定,我们通过延长给药间隔时间,每月给药一次巩固疗效,尽可能减少长期密集使用环磷酰胺的不良反应发生。在总剂量达20.4 g的治疗过程中与Feng等^[15, 17]报道的不良反应的发生情况相当,未出现骨髓抑制、出血性膀胱炎等不良

事件。本研究中 36.00%(18/50) 的患者治疗过程中未发生任何药物不良反应, 仅 5 例患者白细胞计数降至 $< 3.00 \times 10^9/L$, 且所有白细胞计数降低患者均未应用粒细胞集落刺激因子, 也未因此终止治疗。但是, 在环磷酰胺治疗过程中, 抑制异常免疫反应的同时亦可抑制机体的正常细胞和体液免疫反应, 有可能增加感染的风险及性腺受抑制^[19], 本研究中 8/17 年龄 < 50 岁的女性患者出现闭经; 2 例患者发生带状疱疹; 1 例患者因为肺部感染不易控制而终止治疗。这提示我们在关注环磷酰胺可能导致骨髓抑制的同时, 需警惕感染、生殖毒性等不良作用。

环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力具有预防胸腺瘤复发和免疫抑制的双重作用, 小剂量序贯递增法治疗既可以提升患者的耐受性, 降低骨髓抑制的发生率, 又可以提高治疗的持久性和疗效。以总剂量 20.4 g 为治疗终点的序贯治疗方案有效率高, 安全性好, 值得进一步扩大样本量进行临床研究的探讨和使用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 实验设计为黄玲、尹世敏, 研究实施、收集资料为黄玲、王磊, 数据分析为尹东涛, 论文撰写为黄玲, 论文修订、审校为尹世敏, 病例、分析工具提供为徐芳、卢燕

参 考 文 献

- [1] Cart AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis [J]. BMC Neurol, 2010, 10(1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46.
- [2] Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1412(1): 95-101. DOI: 10.1111/nyas.13537.
- [3] Yin DT, Huang L, Han B, et al. Independent long-term result of robotic thymectomy myasthenia gravis, a single center center experience [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(1): 321-329. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.07.
- [4] 中国免疫学会神经免疫分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 48(11): 930-940.
- [5] 黄玲, 王磊, 尹世敏, 等. 伴胸腺瘤的重症肌无力 95 例临床分析 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(8): 853-855.
- [6] Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma; refined definitions, histological criteria, and reporting [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(5): 596-611. DOI: 10.1097/JTO.000000000000154.
- [7] 许贤豪. 神经免疫学 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2000: 100-155.
- [8] Xu XH. Myasthenia gravis laboratory and clinical analysis of 120 cases [J]. Chin Med J (Engl), 1986, 99(7): 555-560.
- [9] Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis [J]. J Neurol Sci, 2016, 369: 294-302. DOI: 10.1016/j.jns.2016.08.057.
- [10] Garfall AL, Stadtmauer EA. Cellular and vaccine immunotherapy for multiple myeloma [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1): 521-527. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.521.
- [11] Dezern AE, Styler MJ, Drachman DB, et al. Repeated treatment with high dose cyclophosphamide for severe autoimmune diseases [J]. Am J Blood Res, 2013, 3(1): 84-90.
- [12] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide [J]. Ann Neurol, 2003, 53(1): 29-34. DOI: 10.1002/ana.10400.
- [13] Gladstone DE, Brannagan TH 3rd, Schwartzman RJ, et al. High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(5): 789-791. DOI: 10.1136/jnnp.2003.019232.
- [14] 蒋建明, 涂来慧, 吴涛, 等. 中小剂量环磷酰胺间隙疗法治疗重症肌无力 [J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(12): 1368-1370. DOI: 10.3321/j.issn: 0258-879X.2004.12.028.
Jiang JM, Tu LH, Wu T, et al. Interval low or median dose cyclophosphamide for treatment of myasthenia gravis [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(12): 1368-1370.
- [15] Feng HY, Liu WB, Huang X, et al. Efficacy and safety of low-dose cyclophosphamide plus corticosteroids for type I / II myasthenia gravis [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(33): 2323-2326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.33.006.
- [16] Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, et al. Stable remissions in myasthenia gravis [J]. Neurology, 1981, 31(1): 32-37.
- [17] Feng HY, Liu WB, Qiu L, et al. Randomized controlled clinical trial of middle-dose cyclophosphamide plus methylprednisolone for myasthenia gravis patients in crisis [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(35): 2473-2476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.35.007.
- [18] 黄玲, 王磊, 尹世敏, 等. 环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力临床研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(10): 878-882. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.010.
Huang L, Wang L, Yin SM, et al. Clinical evaluation of cyclophosphamide therapy in patients with myasthenia gravis and thymoma [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2014, 14(10): 878-882.
- [19] 徐婧, 张丹, 张卓莉. 环磷酰胺在治疗系统性自身免疫病中不良反应的研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(6): 392-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2015.06.008.
Xu J, Zhang D, Zhang ZL. The Side-effects of cyclophosphamide in the treatment of systemic autoimmune disease [J]. Chin J Rheumatol, 2015, 19(6): 392-395.

(收稿日期: 2018-05-25)

(本文编辑: 戚红丹)