

环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力研究进展

张晓琳¹ 陈炯华² 综述 王永生³ 审校

1. 南京中医药大学 江苏省南京市 210046

2. 江苏省中医药研究院 江苏省南京市 210028

3. 江苏省中医院脑病中心 江苏省南京市 210029

摘要: 伴胸腺瘤重症肌无力(MG)病情较重,环磷酰胺(CTX)的免疫抑制作用及抗肿瘤作用在伴胸腺瘤MG的治疗中有较好作用,无论在胸腺瘤围手术期,还是在胸腺瘤术后,CTX单独使用,或者联合其他化疗药物以及糖皮质激素运用,都有明确疗效,合理使用能避免其毒副作用发生。

关键词: 胸腺瘤;重症肌无力;环磷酰胺

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)处传递障碍的自身免疫性疾病。胸腺瘤是一种少见的肿瘤,占有恶性肿瘤的0.2%~1.5%,年发病率0.13/100000^[1]。据统计,90%的MG患者胸腺异常,其中10%~15%合并有胸腺瘤。伴有胸腺瘤的MG往往病情较重,Osseman分型常为ⅡB、Ⅲ、Ⅳ型^[2],发病年龄以40~59岁为高峰^[3,4]。目前治疗MG的药物较多,主要是通过对症治疗、减少抗体生成、抑制免疫等使病情缓解。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)作为一种免疫抑制剂和抗肿瘤药,在伴胸腺瘤MG的治疗中有良好疗效。

CTX是一种烷化剂,1958年首次人工合成,作为一种细胞毒性药物被广泛应用于肿瘤化疗中,因其有较强的免疫抑制作用随后在自身免疫性疾病中得到广泛应用。在自身免疫性疾病的治疗中剂量使用从2~6 mg/kg到1600 mg/m²不等。可静脉也可口服,两者有相同的疾病缓解率,但口服使用的累积毒性大于静脉使用^[5]。CTX常见毒副作用有胃肠道反应、脱发、血液系统毒性、出血性膀胱炎和肿瘤可能以及性腺毒性等。胃肠道反应、脱发为可逆性。骨髓抑制呈剂量依赖性,多在静脉冲击后7~14 d。致癌危险大多发生于累积剂量超过80 g的患者^[6]。出血性膀胱炎常见于平均累积口服剂量90 g,平均使用38个月的患者^[7]。性腺毒性依赖于累积剂量和年龄的增加。常规血常规

等检测能及时发现异常并避免不良反应发生。

1 CTX在胸腺瘤围手术期中的应用

手术是治疗伴胸腺瘤MG的主要方法。早期胸腺切除可明显改善肌无力发展的进程^[8]。胸腺瘤是否完全切除是影响预后的重要因素。伴胸腺瘤MG胸腺肿瘤大多为侵袭性,肿瘤进展及对周围组织器官的浸润使手术存在很大困难。胸腺瘤对化疗敏感,术前使用包含CTX在内的化疗药物可使肿瘤显著减小,从而达到肿瘤完全切除目的。常用的化疗方案有:顺铂+阿霉素+CTX、顺铂+阿霉素+长春新碱+CTX、顺铂+依托泊苷+表阿霉素等。Bretti等^[9]术前采用ADOC方案(阿霉素40 mg/m²、顺铂50 mg/m²、长春新碱0.6 mg/m²和CTX100 mg/m²),使Ⅲ期胸腺瘤的完整切除比率由46.5%升至65.1%,Ⅳa期由0%升高至20%。伴胸腺瘤MG具有以下特点:术后易发生危象^[10]、术后肌无力缓解率低且死亡率较高^[11]、术后肌无力症状容易复发^[12,13]。同时,侵袭性胸腺瘤有较高的复发风险,Blumberg等^[14]发现即使肿瘤完全切除于平均3.8年后仍有29%的复发率。因此,手术后的药物治疗是伴胸腺瘤MG治疗的重点。

2 CTX在MG中的应用

2.1 CTX单药治疗伴胸腺瘤MG观察研究

黄玲等^[15]用CTX(0.2 g/次,2次/周;逐渐增加至0.8 g/次,1次/周;总剂量6 g和10 g)治疗60例伴胸腺瘤MG,与治疗前相比临床绝对评分下

收稿日期:2014-12-01;修回日期:2015-01-22

作者简介:张晓琳(1989-),女,南京中医药大学2012级研究生,主要从事中医脑病防治研究。

通讯作者:王永生(1969-),男,主任医师,主要从事神经免疫疾病的中西医结合诊疗。

降明显,治疗总有效率 73.33% 和 81.67%,不良反应轻微。王俊玲等^[16]用中剂量 CTX(200 mg/次,每天或隔天一次,20 次 1 疗程,总量 4 g)治疗 17 例难治性全身型 MG,1 疗程后症状稳定缓解可达数月,10 例伴胸腺瘤 MG 与未伴胸腺瘤者疗效无统计学差异。冯娴慧^[17]用 CTX(0.2 g/次,静滴 2 次第一周;0.4 g/次 静滴/第二周;0.8 g/次 静滴 1 次/周至总剂量 10 g)治疗 62 例伴胸腺瘤 MG,治疗后临床绝对评分明显下降,总有效率 85%,不同病理分型胸腺瘤疗效无统计学差异。

2.2 CTX 联合其他化疗药对伴胸腺瘤 MG 疗效研究

Butler 等^[18]用 CTX(750 mg/m²)、多柔比星(50 mg/m²),3~4 周 1 疗程,治疗 1 例胸腺瘤转移 MG,3 个疗程后转移瘤减小同时肌无力症状改善、乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体水平下降 50%、溴吡斯的明由 720 mg/d 减至 90 mg/d,13 个月无复发。Nagappa 等^[19]用 CTX(1.0~1.5 g/m²,分 4~5 d 使用,共 6 个疗程)、顺铂、阿霉素治疗 1 例伴胸腺瘤 MG,第 6 个月肌无力症状缓解,39 个月无复发。Kosmidis 等^[20]用 CTX(800 mg/m²)、阿霉素(50 mg/m²)、长春新碱(1.4 mg/m²),21 d 1 个疗程,治疗 2 例发生肌无力危象的伴胸腺瘤 MG,2 例患者分别在首个疗程后 2 d、3 d 症状改善且实现拔管。

2.3 CTX 对肌无力症状缓解时间观察

Drachman 等^[21]用大剂量 CTX(50 mg/kg,连续 4 d)治疗 12 例难治性 MG,11 例在 3 周到 3 个月时症状改善,5 个月到 7.5 年无复发。Nagappa 等^[19]用 CTX(1.0~1.5 g/m²,分 4~5 d 使用,每月 1 次,共 6~12 个疗程)治疗 12 例全身型 MG,平均起效时间 3.6 个月,平均 20.3 个月无复发,最长 39 个月。Perez 等^[22]发现,CTX 总剂量越大、疗程越长、疗效越佳,总剂量>10 g 时治疗有效率为 90%,≥30 g 时达 100%;但随着治疗时间的延长、剂量的增加,虽然病情较易得到控制、症状缓解时间较长,但药物不良反应亦明显增加。

2.4 MG 复发时 CTX 疗效观察

Drachman 等^[21]用大剂量 CTX(50 mg/kg,连续 4 d)治疗 1 例肌无力复发患者,CTX 使用 2 个月内症状恢复。DeZern 等^[23]用大剂量 CTX(50 mg/kg,连续 4 d)治疗 3 例 MG 复发患者,第二次使用时疗效明显,部分与第一次相比更为显著,1 例患者在

第三次使用时无效。

综上,CTX 单独或联合其他化疗药物均能有效改善伴胸腺瘤 MG 肌无力症状,且对胸腺瘤及其转移瘤有抑制作用。

3 CTX 联合糖皮质激素在伴胸腺瘤 MG 中的应用

以往,糖皮质激素是治疗 MG 最常用的免疫抑制剂,它通过抑制 T 细胞活性、降低循环 T 细胞,抑制 AChR 抗体合成使 NMJ 突触后膜上的 AChR 免受或少受自身免疫攻击破坏。然而,67% 的患者在糖皮质激素使用过程中出现肌无力症状突然恶化^[24],其机制尚不明确,然有研究发现伴有胸腺瘤^[25]、老年、主要表现为延髓肌受累、低 MSS 评分^[26]与肌无力症状恶化密切相关。同时长期使用糖皮质激素会引起 P-糖蛋白功能亢进而导致激素耐药,以及糖皮质激素长期应用带来一系列其他常见不良反应,如血糖、血压升高,骨质疏松,电解质紊乱等。

3.1 糖皮质激素与 CTX 联用对改善肌无力症状、减少激素用量的观察研究

尽管欧洲指南^[27]建议仅激素治疗不能获得比较持续改善的 MG 患者可合用硫唑嘌呤,起效后维持硫唑嘌呤剂量并逐渐减少激素剂量,但荟萃分析发现环孢素和 CTX 单独或与激素联用时能改善病情,而硫唑嘌呤、霉酚酸酯和他克莫司均无充分证据^[28]。一项联用 CTX(初始剂量 500 mg/m²,初始每月静脉使用,后改为隔月,共 9 个疗程)治疗激素减量困难或激素治疗无效的双盲、对照研究显示,CTX 组激素减量明显,肌无力症状显著改善^[29]。冯慧宇等^[30]用小剂量 CTX(8 mg/kg,静推,每周 1 次)联合泼尼松(0.5 mg/kg 口服,1 次/d)、吡啶斯的明(36 mg,口服,1 次/d),共用 30 周,治疗 160 例 I/II 型激素不敏感性 MG,I 型患者总剂量 4~8 g,II 型患者 8~12 g 时达到痊愈(临床相对评分≥95%),30 周内症状好转无复发。丛志强等^[31]用非手术免疫抑制疗法(泼尼松起始 30~60 mg/d,10~20 mg/d 维持 1~2 年;CTX 15 mg/kg,每周 1 次,共 30 次;放射疗法 2 Gy,1 次/d,共 50 Gy)治疗 84 例伴胸腺瘤 MG,肌无力症状改善,完全缓解期 0.5~20 年(平均 4.6 年);同时部分患者胸腺瘤缩小;其远期疗效良好,远期存活率和存活质量不亚于手术治疗。

3.2 糖皮质激素联用 CTX 对 MG 危象的疗效观察

冯慧宇等^[32]用中剂量 CTX(0.4 g,静推,连用

3 d 后改为每 3 d 1 次) 联合甲泼尼松龙 (500 mg/d, 连用 3 d 后改为 250 mg, 隔 3 d 剂量减半, 至 62.5 mg/d 改为 30 mg/d, 口服) 治疗 MG, 共用 30 d, 与甲强龙组相比, 3 d 内呼吸困难消失比率、肢体和吞咽功能改善时间以及肺部感染比率均有显著差异; CTX 总量 1.6 g 时, 90% MG 危象成功脱机。黄洞^[33] 用中剂量 CTX (0.4 g, 静推, 连用 3 d 后改为 0.2 g, 隔日 1 次, 口服) 联合甲强龙 (500 mg/d, 连用 3 d 后, 每 3 d 减半) 治疗 MG 危象, 与甲强龙组相比, 联用 CTX 可明显缩短呼吸机应用时间。唐白云等^[34] 运用甲强龙 (20 mg/kg/d) 联合 CTX (0.25 g/m²/d) 术后免疫冲击 3 d 防治危重型 MG 术后危象发现, 免疫冲击组术后危象发生数、二次插管率、呼吸肌带机时间、住院日均低于对照组, 不良反应可控。吴涛等^[35] 对 5 例术后肌无力危象经放射治疗和类固醇治疗无效的伴胸腺瘤 MG 加用 CTX (200 ~ 250 mg/d, 总量 8 ~ 12 g) 治疗后, 危象消失, 5 年和 10 年生存率分别为 88.9% 和 57.1%, 而仅用皮质醇或放射治疗的患者 5 年和 10 年生存率为 71.4% 和 44.4%。因此, 糖皮质激素与 CTX 联用对减少激素用量、防治肌无力危象有重要作用, 然而尚未见危象患者症状缓解时间相关研究。

4 小结

伴胸腺瘤 MG 病情较重, 即使胸腺瘤手术切除后, 多数患者肌无力症状不能缓解, 部分患者甚至有加重倾向, CTX 的免疫抑制作用及抗肿瘤作用在伴胸腺瘤 MG 的治疗中有良好疗效, 无论在胸腺瘤围手术期, 还是在胸腺瘤术后, CTX 单独使用, 或者联合其他化疗药物以及糖皮质激素运用, 都有明确地疗效, 合理使用往往能避免其毒副作用发生。但是, 由于胸腺瘤较低的发病率, 使得目前 CTX 治疗伴胸腺瘤 MG 的大型临床研究尚未见报道, 借助实验研究、进行临床科研, 按照循证医学的要求, 进行大规模、多中心的临床观察, 进一步验证 CTX 在伴胸腺瘤 MG 中的疗效将是一个值得我们深入研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S260.
- [2] Wang W, Chen YP, Wang ZK, et al. A cohort study on myasthenia gravis patients in China. *Neurolsci*, 2013, 34(10): 1759-1764.
- [3] Palmisani MT, Evoli A, Batocchi AP, et al. Myasthenia gravis associated with thymoma. *Eur Neurol*, 1993, 34: 78.
- [4] 叶应湖. 四十岁以后重症肌无力患者胸腺切除. 国外医学参考资料神经病学神经外科学分册, 1978, 5(6): 297.
- [5] Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 955-960.
- [6] 王海燕. 肾脏病学. 见: 免疫抑制剂. 北京: 人民卫生出版社, 2012, 2204-2221.
- [7] Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urology*, 1989, 141(5): 1063-1069.
- [8] Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, et al. Myasthenia gravis with thymoma: analysis of and postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 1984, 38(1): 46-52.
- [9] Bretti S, Berruti A, Loddo C, et al. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer*, 2004, 44(1): 69-77.
- [10] Chu X, Xue Z, Wang R, et al. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chinese Med J Peking*, 2011, 124(8): 1246.
- [11] Durelli L, Maggi G, Casadio C, et al. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Ps*, 1991, 54(5): 406-411.
- [12] Hsu HS, Huang CS, Huang BS, et al. Thymoma is associated with relapse of symptoms after transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Interact Cardio Th*, 2006, 5(1): 42-46.
- [13] 刘宏斌, 杨光伟, 梁庆成. 198 例胸腺切除的重症肌无力临床分析. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(4): 301-303.
- [14] Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(4): 908-914.
- [15] 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. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(10): 878-882.
- [16] 王俊玲, 杨勇, 杨明山, 等. 中剂量环磷酰胺治疗难治性全身型重症肌无力 17 例分析. 神经损伤与功能重建, 2006, 1(1): 35-37.
- [17] 冯娴慧. 伴有胸腺瘤的重症肌无力患者环磷酰胺治疗的疗效评价. 苏州大学, 2014.
- [18] Butler WM, Diehl LF, Taylor HG, et al. Metastatic thymoma with myasthenia gravis. Complete remission with combination chemotherapy. *Cancer*, 1982, 50(3): 419-422.

- [19] Nagappa M , Netravathi M , Taly AB , et al. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* , 2014 , 21(11) : 1909-1914.
- [20] Kosmidis PA , Iliopoulos E , Pentea S. Chemotherapy in thymoma and myasthenia gravis. *Cancer* , 1988 , 61 (9) : 1736-1740.
- [21] Drachman DB , Adams RN , Hu R , et al. Rebooting the Immune System with High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis. *Ann Ny Acad Sci* , 2008 , 1132(1) : 305-314.
- [22] Perez MC , Buot WL , Mercado-Danguilan C , et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* , 1981 , 31 (1) : 32-37.
- [23] DeZem AE , Styler MJ , Drachman DB , et al. Repeated treatment with high dose cyclophosphamide for severe autoimmune diseases. *Am J Blood Res* , 2013 , 3(1) : 84.
- [24] Bromberg MB , Carter O. Corticosteroid use in the treatment of neuromuscular disorders: Empirical and evidence-based data. *Muscle Nerve* , 2004 , 30(1) : 20-37.
- [25] Cheong JS , Myong HJ. A Clinical Study on Crises in Myasthenia Gravis. *J Korean Med Assoc* , 1984 , 2(1) : 29-39.
- [26] Bae JS , Go SM , Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* , 2006 , 13(10) : 1006-1010.
- [27] Skeie GO , Apostolski S , Evoli A , et al. Guideline for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* , 2006 , 13(7) : 691-699.
- [28] Hart IK , Sathasivam S , Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* , 2007 , (4) : CD005224.
- [29] Gustavo De Feo L , Schottlender J , Martelli NA , et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe , generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* , 2002 , 26(1) : 31-36.
- [30] 冯慧宇 , 刘卫彬 , 黄鑫 , 等. 小剂量环磷酰胺联合糖皮质激素治疗 I/II 型重症肌无力的疗效与安全性观察. *中华医学杂志* , 2012 , 33(92) : 2323-2326.
- [31] 丛志强 , 刘敏 , 赵仁亮 , 等. 非手术免疫抑制疗法治疗伴胸腺瘤的重症肌无力患者的远期疗效观察. *中华神经科杂志* , 1999 , 32(5) : 296-299.
- [32] 冯慧宇 , 刘卫彬 , 邱力 , 等. 中剂量环磷酰胺联合甲泼尼龙治疗重症肌无力危象的随机对照临床研究. *中华医学杂志* , 2012 , 92(35) : 2473-2476.
- [33] 黄洞. 中剂量环磷酰胺联合甲基强的松龙治疗重症肌无力危象探讨. *中国实用神经疾病杂志* , 2011 , 14 (5) : 38-39.
- [34] 唐白云 , 杨圣良 , 刘卫彬 , 等. 甲泼尼龙联合环磷酰胺防治危重型重症肌无力术后危象. *中山大学学报(医学科学版)* , 2008 , 27(B03) : 213-215.
- [35] 吴涛 , 涂来慧 , 张仁琴. 伴胸腺瘤的重症肌无力患者治疗和预后. *中华神经科杂志* , 2001 , 34(2) : 84-87.

Th17 细胞与 Treg 细胞在肌肉疾病免疫机制中作用的研究进展

丛璐 综述 蒲传强 审校
解放军总医院神经内科 北京市 100853

摘要: 在原有的 Th17 细胞发挥促炎性作用及 Treg 细胞发挥免疫抑制作用的理论基础上 , 近年来 , 探寻 Th17 细胞和 Treg 细胞在多种免疫性疾病的发生、发展中所起到的作用已成为临床研究的一大热点。多项针对两种细胞的致病机制的研究表明 , Th17 细胞和(或) Treg 细胞表达量的失衡可用来解释部分免疫性肌肉病的发病。本文从总结 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化来源及相互作用的功能入手 , 对两种细胞在肌肉病免疫致病机制中的作用进行综述。

关键词: Th17 细胞; Treg 细胞; 肌肉疾病; 假肥大型肌营养不良; 多发性肌炎

近年来 , 在针对自身免疫性疾病的研究中发现 , 单纯用 Th1 细胞与 Th2 细胞的平衡理论已不能

完全解释其发病机制 , 继而关于两类新的 T 细胞亚群即辅助 T 细胞 17(Th17 细胞) 和调节性 T 细胞

收稿日期: 2014-12-12; 修回日期: 2015-02-08

作者简介: 丛璐(1985-) , 女 , 解放军医学院神经病学博士研究生 , 主要从事神经肌肉病的研究。

通讯作者: 蒲传强(1958-) , 男 , 主任医师 , 博士研究生 , 主要从事神经系统疾病的诊治 , 尤其是肌病、脑血管病以及周围神经与肌肉病理学诊断技术的研究。E-mail: pucq3028@sina.cn。