

他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展

辛华雯, 李冉, 刘飞

(解放军武汉总医院临床药理科, 武汉 430070)

摘要 他克莫司是一种新型的免疫抑制药, 被用于多种自身免疫性疾病的治疗。越来越多的研究证明, 他克莫司对重症肌无力(MG)具有一定的治疗作用。该文综述了他克莫司治疗 MG 的作用机制、临床研究、不良反应、用法用量及临床评价等, 供临床运用参考。

关键词 他克莫司; 免疫抑制药; 重症肌无力

中图分类号 R979.5

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)06-0597-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.06.002

Progress of Clinical Research on Tacrolimus in Treatment of Myasthenia Gravis

XIN Huawen, LI Ran, LIU Fei (Department of Clinical Pharmacology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT Tacrolimus is a novel immunosuppressant used in the treatment of a variety of autoimmune diseases. More and more studies have shown that tacrolimus has a certain therapeutic effect on myasthenia gravis (MG). This article reviews the mechanism, clinical researches, adverse reactions, dosage and clinical evaluation of tacrolimus in the treatment of MG.

KEY WORDS Tacrolimus; Immunosuppressant; Myasthenia gravis

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种以神经-肌肉接头处传导障碍为特点的获得性自身免疫性疾病, 主要由乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)介导^[1]。其临床表现为肌无力、易疲劳、眼睑下垂、咀嚼和吞咽困难等症状, 常在活动后加重, 休息后减轻, 严重时患者丧失劳动力甚至死亡。MG 可发生于任何年龄段, 但以 20~30 岁女性及 50 岁以上男性居多。

MG 的发生率较低, 但近 50 年来其发生率不断升高, 而且治疗费用昂贵, 患者需伴随长期免疫抑制药治疗, 对 MG 的临床治疗研究也成了近年来的热点之一。合理的手术、药物治疗可缓解大多数 MG 患者的症状。通常需要根据患者的年龄、性别、疾病进程、器官功能状态等因素来制定个体化治疗方案^[2]。

胸腺切除术是治疗 MG 最有效的方法之一。大多数 MG 患者伴有胸腺异常, 其中 10%~20% 患者伴有胸腺瘤, 约 70% 患者伴有胸腺滤泡性增生^[3], 伴发胸腺瘤为胸腺切除术的绝对指征。其他治疗方案如静脉大剂量免疫球蛋白和血浆置换法可显著改善症状, 一般用于 MG 危象的治疗。

药物治疗方面, 胆碱酯酶抑制药的对症治疗是一线治疗方案之一, 但该类物质仅能改善症状, 并不能阻止 MG 的病理性进展, 且长期使用会造成敏感性降低,

一般用于轻型 MG 患者的治疗。免疫抑制疗法多用于胆碱酯酶抑制药无效的中重度 MG 的长期治疗, 常用药物包括糖皮质激素, 非激素类免疫抑制药, 如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺, 以及新型免疫抑制药麦考酚酸酯及他克莫司等^[4], 糖皮质激素联合环孢素或他克莫司可减少糖皮质激素用量, 从而减轻长期糖皮质激素治疗带来的副作用, 是临床最常用的治疗方案之一。

他克莫司是一种大环内酯类免疫抑制药, 其临床应用与环孢素相似, 常替代环孢素用于器官移植, 也可用于多种自身免疫性疾病的治疗。他克莫司治疗 MG 的机制尚未完全阐明, 一般认为他克莫司的免疫抑制是选择性抑制 T 细胞活化介导^[5-6]。他克莫司结合到作为细胞内受体的结合蛋白 12(FKBP12), 形成 FKBP12-TAC 复合物, 该复合物抑制钙调神经磷酸酶介导的核因子(NF-AT)的去磷酸化, 从而阻止 NF-AT 转移到细胞核而导致白细胞介素(IL)-2 的转录受阻。

另一方面, 各种细胞因子在 MG 的发病机制中起重要作用。研究发现^[7], 他克莫司可降低 MG 患者 IL-12、IL-17、 γ 干扰素(IFN- γ)、粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及巨噬细胞炎性蛋白-1 β (MIP-1 β)等细胞因子的水平, 提高 IL-10 的水平, 提示他克莫司的免疫抑制作用可能与巨噬细胞的抑制有关。另有一项国内研究表明, 他克莫司可降低 MG 患者 IFN- γ 、IL-2、IL-10 和 IL-13 等细胞因子水平, 诱导耐受性浆细胞样树突状细胞的增殖, 提示他克

收稿日期 2016-12-05 修回日期 2016-12-26

作者简介 辛华雯(1965-), 女, 广东汕头人, 主任医师, 博士生导师, 博士, 主要从事临床药学工作。电话: 027-50772991, E-mail: huawenxin@163.com。

莫司的免疫抑制作用可能与 IL-13 及 CD₁₉ 阳性(CD₁₉⁺) B 细胞活化因子受体阳性(BAFF-R⁺) B 细胞水平的降低有关。这两个研究在 IL-10 细胞因子变化上的差异可能由试验方法不同造成,前者检测外周血单核细胞中细胞因子含量,后者直接检测患者血清细胞因子含量。此外,他克莫司还能通过促进肌肉细胞中(肌浆网)钙离子释放,提高肌肉兴奋-收缩耦联,从而提高肌肉收缩能力^[8]。

笔者综述他克莫司治疗 MG 的临床研究、不良反应、用法用量及临床评价等,以便为他克莫司在 MG 中的合理应用提供参考依据。

1 临床研究

根据美国重症肌无力协会的临床分级来评价患者的疾病进程,根据临床表现严重程度一般将 MG 分成 I ~ V 级, I 级最轻微,而 V 级则需要插管,其中, II、III 和 IV 级又被分成了 a 和 b 两类, a 类主要累及四肢, b 类主要累及口咽及呼吸道^[9]。

在相关临床试验中,一般通过分析治疗过程中患者乙酰胆碱受体抗体水平、MG 评分、MG 肌力定量(quantitative myasthenia gravis, QMG)评分、徒手肌力检查(manual muscle testing, MMT)评分、肌肉强度(test to evaluate muscular strength, TEMS)评分、日常活动能力(activities of daily living, ADL)评分、完全稳定缓解率(complete stable remission, CSR)、糖皮质激素剂量等临床特征来评价治疗的有效性。

1.1 单用糖皮质激素治疗效果不理想或激素依赖的 MG 患者 KONISHI 等^[10-11]对 1997—2000 年间 19 例单用糖皮质激素不能达到理想效果的全身型 MG 患者做了一项前瞻性研究,患者使用他克莫司联合糖皮质激素,16 周后,患者乙酰胆碱受体抗体水平显著降低,其中 9 例患者的 MG 评分及 ADL 评分显著提升。随后,其中 12 例患者继续接受长达 2 年的小剂量他克莫司治疗,8 例患者 MG 评分及 ADL 评分显著提升,7 例患者糖皮质激素成功减量。

YUTAKA 等^[4]对 1993—2004 年 86 例全身型 MG 患者进行两项回顾性研究。研究者将其中 29 例患者纳入研究一,他克莫司组 13 例在 6 个月内开始联用他克莫司,而对照组 16 例仅使用糖皮质激素治疗。两组患者初始糖皮质激素稳定剂量相同,之后根据患者情况将糖皮质激素逐渐减量。在糖皮质激素治疗开始第 30 个月和第 36 个月,两组患者糖皮质激素剂量比较差异有统计学意义,第 30 个月他克莫司组中位剂量为 1.2 mg·d⁻¹,对照组为 6.0 mg·d⁻¹;第 36 个月他克莫司组为 0.0 mg·d⁻¹,对照组为 5.5 mg·d⁻¹。研究者将

其中 9 例由于肌无力症状的恶化导致激素无法减量的糖皮质激素依赖患者纳入研究二,在联合使用他克莫司后 6 个月,患者糖皮质激素剂量由起始 12.5 mg·d⁻¹ 减至 9.0 mg·d⁻¹,并在 3 年内逐渐减量至 8.0 mg·d⁻¹。这两个研究证明小剂量他克莫司有助于全身型 MG 患者激素减量。而且,小剂量他克莫司长期应用似乎比短期应用更有效。

国内的一个研究同样证实他克莫司有助于患者的糖皮质激素减量。ZHAO 等^[7]对 2007—2008 年 47 例全身型 MG 患者进行多中心前瞻性研究。纳入研究均为单用糖皮质激素不能耐受或不能达到理想治疗效果及激素依赖的患者,其中 43 例完成 24 周的研究,有 31 例患者在研究期间联用糖皮质激素,初始剂量 31 mg·d⁻¹。经过 24 周的治疗,患者的 QMG 评分、MMT 评分、ADL 评分都有显著提升。31 例使用糖皮质激素患者,有 24 例成功将糖皮质激素剂量减至平均 19.2 mg·d⁻¹。

MINAMI 等^[12]对 2001—2008 年 9 例全身型 MG 患者进行一项回顾性研究。MG 患者给予他克莫司联合糖皮质激素治疗,疗程长达 5 年。经过 5 年治疗,患者糖皮质激素用量显著下降(由 24.0 mg·d⁻¹ 降至 10.2 mg·d⁻¹),但其中 5 例患者在治疗期间经历不同程度的病情恶化和激素增量。患者 ADL 评分有所改善,但差异无统计学意义。研究者推测,纳入的 9 例患者均糖皮质激素依赖,或病情严重但不能耐受糖皮质激素,这些因素可能影响小剂量他克莫司对病情的控制。所以研究者认为他克莫司仍是 MG 治疗的重要选择,但也提示长期使用他克莫司可能需要管理和监测。

对于单用糖皮质激素不能达到理想治疗效果及激素依赖的患者,大部分研究均证明他克莫司治疗的有效性及他克莫司在糖皮质激素减量方面的积极影响。但唯一一项多中心、随机、对照、双盲试验中,他克莫司的糖皮质激素减量作用并未得到证实。YOSHIKAWA 等^[13]对 2006—2008 年 80 例分级为 I ~ V 级 MG 患者进行研究。所有患者都被允许使用固定剂量的胆碱酯酶抑制药,其中他克莫司组 40 例,初始糖皮质激素使用量为 10 ~ 20 mg·d⁻¹,联合使用他克莫司。对照组 40 例,仅使用糖皮质激素而不联用任何其他免疫抑制药。在试验开始 4 周后,根据患者病情稳定程度酌情减量糖皮质激素用药剂量。28 周,他克莫司组糖皮质激素平均 4.91 mg·d⁻¹,对照组平均 6.51 mg·d⁻¹,两组差异无统计学意义。研究者推测,纳入病情轻的 I 级眼肌型患者,患者病程过长及研究期较短等因素可能导致研究并没有达到预期治疗终点。但针对实验的二

次分析结果显示小剂量他克莫司对糖皮质激素减量有着积极作用,预示了他克莫司在 MG 治疗中有着潜在优势。

1.2 环孢素联合糖皮质激素治疗失败的 MG 患者 AZEM 等^[14]对 15 例分级为Ⅲ a-Ⅳ b 级的全身型 MG 患者做一项前瞻性研究。患者使用环孢素联合糖皮质激素不能达到理想治疗效果或不能耐受,改用他克莫司联合糖皮质激素。经过 12 个月的治疗,所有患者都成功达到药物缓解,乙酰胆碱受体抗体水平及 MG 评分显著降低。同一个团队对 2000—2004 年 79 例分级为Ⅱ b-V 级的全身型 MG 患者做了一项回顾性研究^[15],患者使用环孢素联合糖皮质激素不能达到理想治疗效果或不能耐受。经过平均 2.5 年的他克莫司联合糖皮质激素治疗,除了 2 例患者,其他 77 例均成功减少糖皮质激素用量,使用量由平均 $58.9 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 显著降至 $2.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。患者乙酰胆碱受体抗体水平和 QMG 评分均显著降低,TEMS 评分也得到显著提升。

以上两个研究结果证明,对于环孢素联用糖皮质激素不能达到理想治疗效果或不能耐受的,小剂量他克莫司联合糖皮质激素治疗是有效的。而且他克莫司可能代替糖皮质激素和环孢素单一用药治疗 MG。

1.3 胸腺切除的 MG 患者 针对胸腺切除术后 MG 患者,PONSETI 等^[16]做了一项前瞻性研究。49 例患者在术后 24 h 后即开始给予他克莫司联合糖皮质激素治疗。在经过平均 24.4 个月的治疗之后,患者乙酰胆碱受体抗体水平和 QMG 评分均显著降低,所有患者均成功停用糖皮质激素。

同一个团队对 2000—2006 年间 212 例 MG 患者做了一项回顾性研究^[17],其中 110 例患者在胸腺切除后因环孢素或糖皮质激素依赖而改用他克莫司,另 68 例患者在胸腺切除术后 24 h 即给予他克莫司治疗。研究结果与前一项研究基本一致,在经过平均 49.3 个月的治疗之后,患者乙酰胆碱受体抗体水平和 QMG 评分均显著降低,TEMS 评分显著增加,95% 患者成功停用糖皮质激素。

PONSETI 等^[18]对 1997—2002 年 80 例分级为Ⅲ a-V 级接受胸腺切除的全身型 MG 患者做了一项回顾性研究,患者根据术后免疫抑制药使用情况被分为两组,第一组 1997—1999 年手术 39 例患者,术后仅服用糖皮质激素,另一组 2000—2002 年手术的 41 例患者,服用糖皮质激素联合他克莫司。结果证明,接受糖皮质激素联用他克莫司治疗的早期胸腺切除术后患者 CSR 明显优于单用糖皮质激素治疗的患者。

值得一提的是,在第一项研究中,67% 非胸腺瘤患

者(占总例数 71%)在治疗 3 年后达到完全稳定缓解,而伴胸腺瘤患者均未达到完全稳定缓解。这说明伴胸腺瘤是 MG 患者的不良预后指标,而后一项研究同样验证这个结论。但无论是否伴胸腺瘤,这两个研究均证明他克莫司对胸腺切除 MG 患者的有效性。

1.4 眼肌型 MG 患者 YAGI 等^[19]对 2005—2010 年 23 例分级为Ⅰ级的眼肌型 MG 患者做了一项回顾性研究。其中 4 例患者因年龄(平均 74 岁)及胃肠道出血等并发症不能使用糖皮质激素,采用小剂量他克莫司(平均 $2.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)联合胆碱酯酶抑制剂治疗,对照组 19 例患者则采用激素等其他疗法。研究表明,经过 24 个月的治疗,他克莫司组患者的乙酰胆碱受体抗体水平显著下降,且较对照组获得更高的眼部 QMG 评分,这表明小剂量他克莫司作为单一免疫抑制药的长期疗法对眼肌型 MG 患者有效。

2 不良反应

文献报道他克莫司治疗 MG 引起的大部分不良反应较轻微,可自行缓解或在对症处理后缓解,包括呼吸道感染、白细胞增多、淋巴细胞减少、中性粒细胞异常、肌酐清除率降低、转氨酶异常、高血糖、高血脂、低钾血症、低镁血症、皮疹、腹泻、手颤、痉挛等。严重不良反应包括高血压、突发性失聪等^[20]。ZHAO 等^[7]研究发现 1 例患者因肌无力危象在治疗 9 d 后去世。由于目前大部分研究均使用他克莫司联合糖皮质激素治疗 MG,缺乏对照,很难确认不良反应与他克莫司之间的相关性。PONSETI 等^[15]一项研究证明,患者使用他克莫司替代环孢素联合糖皮质激素治疗 MG,发生激素相关不良反应的概率显著降低,如多毛症发生率由 50.6% 降至 2.3%,痤疮发生率由 54.1% 降至 1.2%,其他相关不良反应如感觉异常、牙龈增生、脚踝水肿、手颤、头痛、抑郁、腹泻、高胆固醇血症、血尿素氮增高、血清肌酐浓度增高及高血糖症的发生率显著降低。由此可见,与环孢素联合糖皮质激素的治疗方案比较,小剂量他克莫司联合糖皮质激素治疗 MG 似乎更安全,更适合 MG 患者的长期维持治疗。

3 剂量及给药方法

他克莫司联合糖皮质激素治疗 MG 的常用剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每天 1 次,晚餐后服用,无需根据患者年龄、性别、疾病进程等个人因素及他克莫司血药浓度调节剂量^[10]。ZHAO 等^[7]推荐 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次服用,早晨服用 1 mg,晚上服用 2 mg,需在餐后 2 h 服药^[7]。PONSETI 等^[15-18]推荐他克莫司的起始剂量达到 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次服用,后逐渐调节剂量至血药浓度为 $7 \sim 8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

由于他克莫司药动学个体差异大,在用于预防器官移植术后免疫排斥时常需监测血药浓度,以保证达到良好治疗效果的前提下,尽量使用小剂量他克莫司,可减轻副作用。在用于治疗 MG 时,笔者尚未看到文献报道他克莫司剂量与有效性之间的关系。但根据以往使用经验,有理由认为将他克莫司血药浓度控制在有效治疗窗内对于治疗 MG 是有意义的。

4 结束语

笔者介绍他克莫司用于治疗 MG 的近期临床试验进展,仍缺乏多中心、随机、对照、双盲试验来进一步证明他克莫司联合糖皮质激素与单用糖皮质激素或环孢素联用糖皮质激素相比在有效性与安全性上的优势。有研究证明他克莫司作为单一免疫抑制药治疗眼肌型 MG 的疗效,仍缺乏单一用药治疗全身型 MG 的临床研究。就目前的临床研究结果来看,小剂量他克莫司在减少糖皮质激素依赖性 MG 患者糖皮质激素用量方面的作用已经得到较多临床试验的证实,他克莫司治疗 MG 的疗效和安全性已得到初步证实。综上所述,他克莫司在 MG 治疗中有良好的使用前景。

参考文献

- [1] DRACHMAN D B. Myasthenia gravis[J]. *Semin Neurol*, 2016, 36(5):419-424.
- [2] GOTTERER L, LI Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 369:294-302.
- [3] RAICA M, CIMPEAN A M, RIBATTI D, et al. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review[J]. *Clin Exp Med*, 2008, 8(2):61-64.
- [4] YUTAKA F, HIROAKI Y, KAZUO Y, et al. Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 195 (1/2):108-115.
- [5] POUCHE L, STOJANOVA J, MARQUET P, et al. New challenges and promises in solid organ transplantation pharmacogenetics: the genetic variability of proteins involved in the pharmacodynamics of immunosuppressive drugs [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(3): 277-296.
- [6] MITSUI T, KURODA Y, UENO S, et al. FK506 attenuates thymic output in patients with myasthenia gravis [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(6): 1090-1096.
- [7] ZHAO C B, ZHANG X, ZHANG H, et al. Clinical efficacy and immunological impact of tacrolimus in Chinese patients with generalized myasthenia gravis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(4): 519-524.
- [8] IMAI T, TSUDA E, HOZUKI T, et al. Early effect of tacrolimus in improving excitation-contraction coupling in myasthenia gravis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(9): 1886-1890.

- [9] PENN A S, SANDERS D B, JARETZKI A, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards: task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America[J]. *Neurology*, 2000, 55(1): 16-23.
- [10] KONISHI T, YOSHIYAMA Y, TAKAMRI M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2003, 28(5): 570-574.
- [11] KONISHI T, YOSHIYAMA Y, TAKAMRI M, et al. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3):448-450.
- [12] MINAMI N, FUJIKI N, DOI S, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 300 (1/2):59-62.
- [13] YOSHIKAWA H, KIUCHI T, SAIDA Y, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(9):970-977.
- [14] AZEM J, FORT J M, CODINA A, et al. Benefits of FK506 (tacrolimus) for residual, cyclosporine- and prednisone-resistant myasthenia gravis: one-year follow-up of an open-label study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107(3):187-190.
- [15] PONSETI J M, AZEM J, FORT J M, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2005, 64 (9):1641-1643.
- [16] PONSETI J M, AZEM J, FORT J M, et al. Experience with starting tacrolimus postoperatively after transsternal extended thymectomy in patients with myasthenia gravis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(5): 885-895.
- [17] PONSETI J M, GAMEZ J, AZEM J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1132:254-263.
- [18] PONSETI J M, GAMEZ J, AZEM J, et al. Post-thymectomy combined treatment of prednisone and tacrolimus versus prednisone alone for consolidation of complete stable remission in patients with myasthenia gravis: a non-randomized, non-controlled study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1269-1278.
- [19] YAGI Y, SANJO N, YOKOTA T, et al. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis[J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(6):344-345.
- [20] CRUZ J L, WOLFF M L, VANDERMAN A J, et al. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(2): 92-103.