

- (2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016(3): 167-181.
- [7] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes [J]. Eur Respir J, 2021, 59(1): 2102730.
- [8] 国家卫健委卫生发展研究中心. 关于心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南公开征求意见的公告[EB/OL]. (2022-06-29). <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0.shtml>.
- [9] DE BENEDICTIS F M, GIUDICE M M D, VETRELLA M, et al. Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation [J]. J Asthma, 2005, 42(5): 331-336.
- [10] CETINKAYA F, KAYIRAN P, MEMIOGLU N, et al. Effects of nebulized corticosteroids therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in young children with recurrent or persistent wheeze [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2008, 19(8): 773-776.
- [11] YU Y C, JIA L L, MENG Y, et al. Method development for clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs based on multi-criteria decision analysis: application to inhaled corticosteroids for children with asthma [J]. Paediatric drugs, 2018, 20(2): 195-204.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-01-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.012

• 论著 •

吗替麦考酚酯治疗儿童复发性眼肌型重症肌无力的疗效

陈会, 刘平, 曾向东, 蓝明平, 胡文广 (电子科技大学医学院附属妇女儿童医院, 成都市妇女儿童中心医院, 成都 611731)

[摘要]目的:探讨吗替麦考酚酯治疗儿童复发性眼肌型重症肌无力(OMG)的临床疗效及安全性。方法:分析成都市妇女儿童中心医院儿童神经内科 2017-2021 年收治的 5 例复发性 OMG 患儿应用吗替麦考酚酯治疗的临床资料及随访情况。结果:5 例患儿首次发病年龄 14~28 个月,使用吗替麦考酚酯前病程 21~94 个月,均在接受吗替麦考酚酯治疗前接受过激素、激素+溴吡斯的明单用或联合治疗,均出现多次(≥ 2 次)复发。最后一次复发时急性期均接受口服小剂量泼尼松及吗替麦考酚酯联合治疗方案,病情稳定后,逐渐减停泼尼松,单用吗替麦考酚酯治疗。随访时间 18~28 个月,随访期间无复发。随访未发现明显药物不良反应,且伴随激素减停,激素相关副作用逐渐缓解。结论:吗替麦考酚酯是一种对儿童复发性 OMG 安全、有效的治疗药物,但仍需大样本量的随机对照试验(RCT)进一步证实。

[关键词]眼肌型重症肌无力;复发;吗替麦考酚酯;儿童

[中图分类号]R746.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0043-04

Efficacy of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Recurrent Ocular Myasthenia Gravis in Children

Chen Hui, Liu Ping, Zeng Xiangdong, Lan Mingping, Hu Wenguang (The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 611731, China)

[Abstract]Objective: To probe into the clinical efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of recurrent ocular myasthenia gravis (OMG) in children. **Methods:** Clinical data and follow-up of 5 patients with OMG treated with mycophenolate mofetil and admitted into the pediatric neurology department of Chengdu Women's and Children's Central Hospital from 2017 to 2021 were analyzed. **Results:** Onset age of 5 children was from 14 to 28 months old, and the course of disease was from 21 to 94 months before application of mycophenolate mofetil. All 5 patients received hormones, hormones + pyridine bromide alone or in combination therapy before receiving mycophenolate mofetil therapy, with multiple (≥ 2) recurrences. In the last recurrence, all patients received oral low-dose prednisone and mycophenolate mofetil in the acute stage. After stabilization, prednisone was reduced and mycophenolate mofetil alone was administered. Follow-up was as short as 18 months and as long as 28 months, and there was no recurrence. No significant adverse drug reactions were observed during follow-up, and hormone-related side effects were alleviated with drug withdrawal of hormone. **Conclusion:** For children with recurrent ocular myasthenia gravis, mycophenolate mofetil may be the safe and effective treatment, which still needs to be further confirmed by a large sample of randomized controlled trials (RCT).

[Keywords]ocular myasthenia gravis; recurrence; mycophenolate mofetil; children

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由自身抗体介导的获得性神经肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病,

其中乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体是最常见的致病性抗体。当 MG 临床表现仅局限于

作者简介:陈会(1982.07-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 48864334@qq.com。

通讯作者:刘平(1976.01-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 35402865@qq.com。

影响眼球运动的上睑提肌、眼轮匝肌和眼外肌时,称为眼肌型重症肌无力(ocular myasthenia gravis, OMG)。我国 MG 发病率约 0.68/100 000^[1],各年龄段均可发病,其中青少年重症肌无力(juvenile myasthenia gravis, JMG)占 MG 患者的 50%,构成发病高峰之一^[2]。JMG 以眼肌型为主,较少向全身型转化^[3]。《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)》及《重症肌无力管理国际共识指南》推荐以胆碱酯酶抑制剂及糖皮质激素作为一线治疗药物,但对于部分激素治疗无效或不能耐受激素副作用或减量过程中多次复发的患者,非激素类免疫抑制剂在糖皮质激素减量及预防 MG 复发中发挥着重要作用^[4-5]。其中,吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)被列为非激素类免疫治疗药物之一。但国内文献尚无关于 MMF 治疗儿童复发性 OMG 的报道,因此本研究探讨了 MMF 治疗儿童复发性 OMG 的临床疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集成都市妇女儿童中心医院儿童神经内科 2017–2021 年收治的 5 例复发性 OMG 患儿应用 MMF 治疗的临床资料及随访情况。所有患儿根据 Osserman 改良法和美国重症肌无力协会(MGFA)临床分型,均为眼肌型(MGFA I 型),符合以下标准。(1)在具有典型 OMG 临床特征(波动性肌无力症状局限于眼肌)基础上,满足以下任意 1 条,①甲基硫酸新斯的明药物试验阳性;②重复神经电刺激检查阳性;③血清 AChR 抗体检测阳性,同时需排除其他疾病。(2)所有病例复发均≥2 次。5 例复发性 OMG 患儿中男 3 例,女 2 例,起病年龄 14~28 个月,使用 MMF 治疗前病程 21~94 个月。5 例患儿在使

用 MMF 治疗前均多次给予激素如甲泼尼龙、泼尼松等治疗,其中 1 例长期联合溴吡斯的明治疗,但随访中均出现复发≥2 次。入院后所有患儿行甲基硫酸新斯的明试验、血清 AChR 抗体检测(放射免疫沉淀法)、神经重复频率刺激实验肌电图、胸部 CT、血常规、血生化、甲状腺功能、抗核抗体谱等检查。5 例患儿甲基硫酸新斯的明试验、AChR 抗体检测、神经重复频率刺激实验肌电图检查均为阳性,胸部 CT 扫描未发现胸腺增生及胸腺瘤改变。

1.2 方法

MMF(赛可平,杭州中美华东制药有限公司),给药方案:每次 600 mg/m²,每天 2 次。鉴于 MMF 起效缓慢,在最初开始治疗 3~6 个月应与口服糖皮质激素联合治疗^[6]。5 例患儿应用 MMF 治疗均通过成都市妇女儿童中心医院药事委员会审批,患儿监护人均签署知情同意书。

2 结果

2.1 患儿入院时临床资料

5 例患儿临床症状主要为单侧或双侧眼睑下垂,其中 3 例伴有不同程度眼球活动受限,定量 MG 评分(quantitative MG score, QMGS)见表 1。5 例患儿病程中均曾给予激素(口服或静脉冲击)及溴吡斯的明单用或联用治疗,剂量、疗程不一,治疗后病情均有所好转,但均在激素减量过程中出现复发≥2 次。5 例患儿在激素使用期间均出现明显库欣貌,其中 1 例并发双眼激素性白内障,1 例并发双眼激素性高血压,1 例并发免疫性甲状腺炎。见表 1~2。

表 1 5 例患儿入院时临床资料

病例	性别	起病年龄/月	病程/月	眼睑下垂	眼球活动障碍	QMGS/分	新斯的明试验	重复电刺激	AChR 抗体	胸部 CT	头颅 MRI	并发症
1	男	14	94	+	+	7	+	+	+	正常	正常	库欣貌,双眼白内障
2	女	28	21	+	-	5	+	+	+	正常	正常	库欣貌
3	女	17	36	+	+	7	+	+	+	正常	正常	库欣貌,甲状腺炎
4	男	26	28	+	+	7	+	+	+	正常	正常	库欣貌
5	男	28	28	+	-	5	+	+	+	正常	正常	库欣貌,双眼高血压

表 2 5 例患儿既往治疗方案及疗效

病例	既往治疗方案	疗效	复发次数/次
1	醋酸泼尼松+溴吡斯的明(院外)	有效,泼尼松减量中多次复发	≥5
	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 19 个月复发	
2	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 3 个月复发	3
	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 16 个月复发	
3	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 12 个月复发	3
	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 24 个月复发	
4	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 3 个月复发	4
	甲泼尼龙琥珀酸钠+醋酸泼尼松	有效,间隔 7 个月复发	
5	醋酸泼尼松	有效,间隔 18 个月复发	3
	醋酸泼尼松	有效,间隔 9 个月复发	

2.2 临床治疗及疗效

治疗目标:根据 MGFA 对 MG 干预后状态的分级(表 3),达到微小状态(minimal manifestation status, MMS)或更好,治疗相关副作用(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)≤1 级(该治疗未引起临床症状或症状轻微,不需要干预)。5 例患儿均在急性期口服小剂量泼尼松[1 mg/(kg·d)]基础上加用 MMF 每次 600 mg/m²,每天 2 次治疗,应用 MMF 后进行临床随访,时间 18~28 个月。5 例患儿临床症状在联合治疗 1~3 个月后达到 MMS 或药物缓解(PR),症状控制后逐渐减停激素,5 例患儿激素与 MMF 联用时间约 6 个月。2022 年 8 月最后一次随访时,5 例患儿均为完全缓解(CSR)状态,无复发倾向,且激素相关副作用已缓解。见表 4。

表 3 MGFA 干预后状态分级

分级	干预后症状
CSR	至少 1 年无 MG 症状,期间未接受 MG 药物治疗;神经肌肉疾病医师检查未发现 MG 证据,允许出现轻微眼睑闭合无力
PR	需通过服药达到 CSR,服用胆碱酯酶抑制剂除外
MMS	无 MG 引起的功能受限,神经肌肉疾病医师检查可发现某些肌肉无力
改善	MG 临床症状明显减轻或 MG 治疗药物剂量明显减少
无变化	临床症状及 MG 治疗药物剂量无明显变化
加重	MG 临床症状明显加重或 MG 治疗药物剂量明显增加
恶化	已经达到 CSR、PR 或 MMS,出现新的临床症状
死亡	死于 MG 或 MG 治疗的并发症,或者胸腺切除术后 30 d 内死亡

表 4 5 例患儿 MMF 疗效

病例	起效时间 /月	联用激素 时间/月	随访期限 /月	治疗状态	副作用
1	3.0	6.0	19.0	药物缓解	无
2	1.0	5.0	20.0	药物缓解	无
3	1.5	5.0	28.0	药物缓解	无
4	2.0	6.0	18.0	药物缓解	无
5	1.5	6.0	25.0	药物缓解	无

2.3 不良反应

5 例患儿在口服 MMF 期间同时给予复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌肺炎^[7]。应用 MMF 后的前 6 个月,每月监测血常规及肝肾功能指标,此后每 3 个月监测血常规及肝肾功能。随访中未发现 MMF 对外周血白细胞、血红蛋白、肝肾功能有明显影响。MMF 用药期间未发现卡氏肺孢子菌肺炎等严重感染。

3 讨论

MG 是最常见的获得性神经肌肉接头疾病,MG 全球患病率为 150/1 000 000~250/1 000 000,预估年发病率为 4/1 000 000~10/1 000 000^[8-9]。有研究显示,早期免疫抑制治疗可减少 OMG 向全身型转化^[10]。《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)》仍推荐胆碱酯酶抑制剂及糖皮质激素为治疗 MG 的一线药物,可使 70%~80% 患者症状明显改善。胆碱酯酶抑制剂干预属于对症治疗,能有效减少患儿眼睑下垂,但不能缓解眼肌麻痹,且对免疫功能无调节作用,对部分患儿来说,只能暂时改善症状,并不能阻止疾病的潜在进展^[4]。自身免疫是 MG 病理学基础,因此免疫抑制治疗十分重要,但长期服用糖皮质激素可引起食量增加、体质量增加、向心性肥胖、血压升高、血糖升高、白内障、青光眼、内分泌功能紊乱、精神障碍、骨质疏松、股骨头坏死、消化道症状等,对处于生长发育中儿童的威胁应引起高度重视。近年来,非激素类免疫抑制剂在糖皮质激素减量及预防 MG 复发中发挥了重要作用,尤其是多次复发病例。但目前尚无临床研究比较不同非激素类免疫抑制剂的疗效,因此药物选择尚无统一标准,更多依赖于临床医师的经

验^[4]。本研究 5 例患儿均出现复发 ≥ 2 次,病程中反复使用糖皮质激素等治疗,联用 MMF 前 5 例患儿均出现不同程度糖皮质激素副作用,均有明显库欣面容,其中 1 例出现双眼激素性白内障,1 例出现双眼激素性高血压,1 例出现免疫性甲状腺炎。

MMF 是霉酚酸(MPA)的 2-乙基酯类衍生物,在体内经水解形成 MPA。MPA 是高效、选择性、非竞争性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂,对淋巴细胞具有高度选择性,特异性作用于 T、B 淋巴细胞,抑制其增殖,因此 MMF 属于第三代新型免疫抑制剂。与其他新型免疫抑制剂类似,在移植医学中获得作为抗排斥药物的初步经验之后逐渐被引入神经肌肉疾病治疗^[11-12]。MMF 作用机制与硫唑嘌呤相同,但硫唑嘌呤起效较慢,多于服药后 3~6 个月起效,1~2 年后可达全效,且主要不良反应包括骨髓抑制(如白细胞、红细胞、血小板减少等)、肝功能损害、脱发、流感样症状及消化道症状等,多发生在启动治疗 6 周左右。既往研究^[13-15]显示,MMF 临床起效时间较硫唑嘌呤更快且安全,耐受性好。目前,MMF 广泛应用于成人自身免疫性神经疾病中,如视神经脊髓炎及其谱系疾病、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体等,均获得了较好的临床治疗效果^[16-20]。近年来,国内也有研究报道 MMF 可降低儿童神经系统炎症脱髓鞘病(如抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病、AQP4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病、多发性硬化、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病等)及自身免疫性脑炎的复发率和改善神经功能障碍,且严重不良反应发生率较低^[21]。目前,MMF 被列为 MG 国际共识指南及中国指南推荐的免疫治疗药物之一,但 MMF 在 MG 应用经验较少,有研究^[22]表明 MMF 疗效稳定,但尚无文献推荐 MMF 用于儿童的具体剂量。儿童抗 NMDAR 抗体脑炎治疗的国际共识建议中 MMF 治疗方案为 600 mg/m²,每日 2 次,同时鉴于 MMF 起效缓慢,在最初开始治疗 3~6 个月应与口服糖皮质激素联用。MMF 主要不良反应包括腹泻、恶心、感染和白细胞减少,且具有致畸性,妊娠期禁用,若孕妇在怀孕前 3 个月应用有较高流产风险。此外,应用免疫抑制剂是卡氏肺孢子菌肺炎发生的危险

因素之一,建议 MMF 治疗期间常规给予复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌感染^[6-7]。应用 MMF 后的前 6 个月,建议每月监测血常规及肝肾功能指标,此后每 3 个月监测血常规及肝肾功能。本研究 5 例患儿采用“MMF 600 mg/m²,每日 2 次”联用口服泼尼松治疗方案,同时给予复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子菌感染。5 例患儿均在联合治疗 1~3 个月后症状达到 MMS 或 PR,后逐渐减量停用,激素联用时间为 6 个月左右,目前 5 例患儿均已停用激素,仅单用 MMF 维持,最后一次随访时患儿均为 CSR 状态,至今无复发。治疗期间所有患儿未见 MMF 严重不良反应(尤其是卡氏肺孢子菌感染),随着泼尼松减停,5 例患儿激素相关不良反应逐渐缓解。

综上所述,MMF 是一种对多次复发 OMG 患儿安全、有效的治疗药物,但还需大样本量的随机对照试验进一步证实。

参考文献:

- [1] CHEN J S, TIAN D C, ZHANG C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: a nationwide population-based study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 5: 100063. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100063.
- [2] HUANG X, LIU W B, MEN L N, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years [J]. *Neurological sciences*, 2013, 34 (6): 911-917.
- [3] HUANG X, LI Y, FENG H, et al. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in Southern China [J]. *Frontiers in neurology*, 2018, 9: 77. doi: 10.3389/fneur.2018.00077.
- [4] 常婷, 李柱一, 胡学强, 等. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 (2020 版) [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28 (1): 1-12.
- [5] NARAYANASWAMI P, SANDERS D B, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update [J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122.
- [6] NOSADINI M, THOMAS T, EYRE M, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis [J]. *Neurology neuroimmunology & neuroinflammation*, 2021, 8(5): e1052.
- [7] GANU S A, MATHEW A J, NADARAJ A, et al. Cotrimoxazole prophylaxis prevents major infective episodes in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressants: a non-concurrent cohort study [J]. *Lupus*, 2021, 30(6): 893-900.
- [8] CARR A S, CARDWELL C R, MCCARRON P O, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis [J]. *BMC Neurology*, 2010, 10: 46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- [9] HELDAL A T, OWE J F, GILHUS N E, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study [J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 150-151.
- [10] LI M X, GE F F, GUO R J, et al. Do early prednisolone and other immunosuppressant therapies prevent generalization in ocular myasthenia gravis in Western populations: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2019, 12: 1-8. doi: 10.1177/1756286419876521.
- [11] SIMMONS W D, RAYHILL S C, SOLLINGER H W. Preliminary risk-benefit assessment of mycophenolate mofetil in transplant rejection [J]. *Drug Saf*, 1997, 17(2): 75-92.
- [12] HAUSER R A, MALEK A R, ROSEN R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil [J]. *Neurology*, 1998, 51(3): 912-913.
- [13] 赵勇. 肾移植术后吗替麦考酚酯替换硫唑嘌呤疗效观察 [J]. *右江医学*, 2004, 32(1): 12-13.
- [14] 李明月, 王建平, 周晨光, 等. 硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯治疗晚发型视神经脊髓炎谱系疾病对比研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(21): 1869-1879.
- [15] 黄慧芬, 蔡学礼, 陈思莹, 等. 硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯治疗视神经脊髓炎谱系病临床疗效对比及血清免疫学变化 [C]//. 2020 年浙江省神经病学学术大会论文汇编. 2020: 169. doi: 10.26914/c.cnkihy.2020.071714.
- [16] NOSADINI M, MOHAMMAD S S, TOLDO I, et al. Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic literature review [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(1): 7-18.
- [17] HAMID S H M, WHITTAM D, SAVIOUR M, et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 65-71.
- [18] HACOEN Y, BANWELL B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(1): 2.
- [19] 徐晓璐. 1. 吗替麦考酚酯治疗自身免疫性脑炎临床与免疫指标观察 2. 细胞因子检测在抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎诊治中的应用价值研究 [D]. 北京协和医学院, 2017.
- [20] 黄艳露, 邱伟. 吗替麦考酚酯在神经系统免疫性疾病中的临床应用进展 [J]. *新医学*, 2016, 47(4): 210-213.
- [21] 曾意茹, 李小晶, 侯池, 等. 吗替麦考酚酯治疗儿童神经系统自身免疫性疾病的疗效 [J]. *新医学*, 2020, 51(11): 824-829.
- [22] HOBSON-WEBB L D, HEHIR M, CRUM B, et al. Can mycophenolate mofetil be tapered safely in myasthenia gravis? A retrospective, multicenter analysis [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(2): 211-215.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2022-10-23)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxxz.com.cn>。