

健脾益肾法联合西药治疗耐受糖皮质激素重症肌无力临床研究

刘小云¹ 陈松林² 张为西²

摘要 目的 探讨健脾益肾法治疗耐受糖皮质激素(glucocorticoids, GC)重症肌无力(myasthenia gravis, MG)的有效途径。方法 将 27 例经胆碱酯酶抑制剂和 GC 系统治疗后症状复发,再次经 GC 治疗产生耐受性的 MG 患者,分为脾肾气阴两虚型(15 例)和脾肾阳虚型(12 例)两组。西药均用甲泼尼龙及溴吡斯的明;中药治疗脾肾气阴两虚型用补中益气丸及六味地黄丸,脾肾阳虚型用补中益气丸及滋肾育胎丸;溴吡斯的明、甲泼尼龙、中成药用量均随治疗时间的延长而递减。治疗根据用药情况依次分为症状治疗、恢复乙酰胆碱受体功能、调节免疫功能和强化个体机能 4 个阶段。所有病例在治疗各阶段前后复查肌力和整体状态。结果 27 例患者 1 年内完全缓解 9 例,药物缓解 7 例,显著改善 5 例,中度改善 1 例,不变 3 例,死亡 2 例。结论 中西医结合治疗耐受糖皮质激素 MG 疗效确定,值得进一步探索。

关键词 重症肌无力;糖皮质激素耐受;健脾益肾

Clinical Study of Strengthening Pi and Nourishing Shen Therapy Combined with Western Medicine on Patients with Glucocorticoid Resistant Myasthenia Gravis LIU Xiao-yun, CHEN Song-lin, and ZHANG Wei-xi
Department of Chinese Medicine, the First Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of strengthening Pi and nourishing Shen therapy (SPNST) in treating patients with glucocorticoid resistant myasthenia gravis (GR-MG). **Methods** Twenty-seven patients with MG were enrolled, who were relapse cases after treated by cholinesterase inhibitor with systemic glucocorticoid treatment and showed resistance to glucocorticoid. All were treated by Western medicines, methylprednisolone (MP) and pyridostigmine bromide (PSB), together with Chinese medicine (CM) given according to their syndrome types, namely, for the 15 patients of Pi-Shen qi-yin deficiency type, Buzhong Yiqi Pill and Liuwei Dihuang Pill, and for the 12 patients of Pi-Shen yang-deficiency type, Buzhong Yiqi Pill and Zishen Yutai Pill. The dosages of medicines were reduced gradually in MP-PSB-CM order along with the progressing of the therapy in 4 stages (symptom curing, choline receptor restoration, immune regulation, and functional strengthening). Muscle strength and overall state of patients were re-examined before and after each of the 4 stages. **Results** After 1-year treatment, the therapeutic effect in 9 patients was judged as completely remitted; in 7 as remitted with continuous medication; in 5, 1 and 3 as significantly improved, moderately improved and unchanged respectively, while 2 patients died. **Conclusion** Integrative medicine shows definite effects in treating GR-MG, and it is worthy of further studying.

KEYWORDS myasthenia gravis; glucocorticoid resistance; strengthening Pi and nourishing Shen

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由于神经-肌肉接头处乙酰胆碱受体减少,导致乙酰胆碱传递障碍所引起的自身免疫疾病。开始为部分骨骼肌易于疲劳,活动后加重,休息后减轻,随着病情进展,渐出现球部肌肉瘫痪的肌无力危象,治疗主要是糖皮质激素

(glucocorticoid, GC)系统治疗^[1],然后渐减量维持,直至完全撤除药物,达临床治愈。但在后期,有相当一部分患者症状反复或撤药困难,并耐受 GC,给 MG 的治疗带来困难。

为了探讨耐受 GC 的 MG 患者的治疗方案,我们用健脾益肾法辅助治疗 27 例此类患者,取得较满意疗效,现将结果报道如下。

资料与方法

1 病例选择 选择 2003 年 8 月—2008 年 1 月在中山大学附属第一医院(黄埔院区)门诊及住院治

基金项目:广东省医学科研基金资助项目(No. A2006177);广东省自然科学基金资助项目(No. 06300815)

作者单位:1. 中山大学附属第一医院中医科(广州 510080);
2. 中山大学附属第一医院神经内科

通讯作者:陈松林, Tel: 020-82379576, E-mail: csl071@163.com

疗的 MG 患者,符合重症肌无力诊断^[2]:典型的重症肌无力表现;肌疲劳试验阳性;新斯的明试验阳性;单纤维肌电图、肌电图重频电刺激结果符合重症肌无力。伴发胸腺瘤者 2 例,胸腺增生 5 例;伴发甲状腺功能亢进者 3 例。本组 27 例均系确诊 MG 患者,经 GC 系统治疗后症状复发或撤药困难,并对 GC 治疗敏感性明显降低者。27 例患者中男 12 例,女 15 例,年龄 18 ~ 66 岁,平均 (41.5 ± 8.6) 岁,病程 3 ~ 16 年,平均 (6.5 ± 5.2) 年。根据改良的 Osserman 法进行分型^[3],ⅡA 型 5 例,ⅡB 型 8 例,Ⅲ型 4 例,Ⅳ型 10 例。

中医辨证由高年资主治医师判定。脾肾气阴两虚(自拟,下同):疲乏无力、腰膝痠痛、怕冷或手足心热、自汗或盗汗、口不渴或咽干痛,舌淡红边有齿痕或舌胖大、苔薄白或薄黄而干,脉细数而无力。脾肾阳虚:面色苍白、形寒肢冷、神疲乏力、气短懒言、心悸怔忡、腰膝痠软、小便清长、大便溏薄,舌质暗淡、苔薄或白,脉沉细或涩。27 例中脾肾气阴两虚型 15 例,脾肾阳虚型 12 例。

2 排除标准 Ⅲ型、Ⅳ型患者反复出现肌无力危象者;合并心、脑、肾脏器严重器质性病变者;合并恶性肿瘤者。

3 治疗方法 27 例 MG 患者均予中西医结合治疗,治疗分 4 个阶段

3.1 第一阶段(症状治疗) 两组均每天服甲泼尼龙(天津天药股份有限公司)20 ~ 32 mg 起始;溴吡斯的明(上海三维制药有限公司)60 ~ 120 mg,每 6 h 口服 1 次。脾肾气阴两虚型加服补中益气丸水丸(由黄芪、党参、白术、炙甘草、当归、升麻、柴胡、陈皮组成,每 8 粒相当于生药 3 g,东莞市亚洲制药有限公司)15 ~ 25 粒,每天 3 次口服;六味地黄丸水丸(由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、丹皮、茯苓组成,每 8 粒相当于生药 3 g,江苏康缘药业股份有限公司)15 ~ 25 粒,每天 3 次口服。脾肾阳虚组除加服补中益气丸(剂量服法同上)外,加服滋肾育胎丸(由党参、续断、白术、巴戟天、何首乌、杜仲、菟丝子、熟地黄等组成,60 g/瓶,广州中一药业有限公司)6 g,每天 3 次口服。两组按中医分型联合用药,肌无力症状消失后,继续用药 1 ~ 2 个月后,进入第二阶段。

3.2 第二阶段(恢复乙酰胆碱受体功能) 溴吡斯的明减量至 30 ~ 60 mg,每 6 h 口服 1 次;2 ~ 3 周后减至 30 ~ 60 mg,每天 3 次口服;于 2 ~ 3 周后减至 30 ~ 60 mg,每天 2 次口服;2 ~ 3 周后停药。其余治疗用药不变,症状无复发,则进行第三阶段治疗。

3.3 第三阶段(调节免疫功能) 减甲泼尼龙用

量,每 2 周减 4 mg,至 16 ~ 20 mg 时,每 4 周减 4 mg,减至半片(2 mg),维持 2 周后停药。其余治疗不变。症状无复发,则进行第四阶段治疗。

3.4 第四阶段(强化个体机能) 两组仅服用中成药。继续各自服用补中益气丸 15 ~ 25 粒,每天 3 次口服;六味地黄丸 15 ~ 25 粒,每天 3 次口服;滋肾育胎丸 6 g,每天 3 次口服,3 ~ 6 个月后减量;补中益气丸及六味地黄丸每月每次减 5 粒;滋肾育胎丸每月每次减 1 g,3 ~ 6 个月减完。症状无复发,则第 4 阶段治疗结束,进入跟踪观察期。

3.5 辅助治疗 所有 18 岁以上且合并胸腺瘤或胸腺增生者(7 例)予手术治疗。合并甲状腺功能亢进者(3 例)使用他巴唑 10 mg,每天 2 ~ 3 次口服,到症状消失,复查甲状腺功能无异常。

4 疗效判断标准 疗效判断标准^[4]如下:完全缓解:完成全部 4 个疗程治疗,无肌无力的症状体征,停用各种治疗,随访至少 0.5 年以上无复发。药物缓解:无肌无力症状体征,但仍需服用小剂量的甲泼尼龙或中成药。显著改善:肌无力的严重度计分降低 2 分。中度改善:肌无力的严重度计分只降低 1 分或不足 1 分。不变:肌无力症状无客观改善。达完全缓解、药物缓解和显著改善属显著好转;其余属于无明显疗效。

肌无力严重度记分采用有关标准^[4],把 MG 的严重度用以下标准作临床计分。0 分:临床缓解,无肌无力的症状与体征。1 分:仅有有限症状。2 分:轻度全身无力,能生活自理。3 分:中度全身无力,生活受限。4 分:严重全身无力,不能自理,延髓麻痹症状明显,并有呼吸困难。5 分:必须使用人工呼吸器。

5 统计学方法 组间显著好转率比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 27 例 MG 患者经予治疗后 1 年内完全缓解 9 例,药物缓解 7 例,显著改善 5 例,中度改善 1 例,不变 3 例,死亡 2 例。即 1 年内获疗效显著好转者共 21 例(77.8%)。

在治疗的第一阶段结束时 6 例症状波动,无法撤减溴吡斯的明,则继续长期服用;第二阶段结束时 5 例无法撤减甲泼尼龙,但症状显著改善,则继续长期服用;第三阶段 7 例症状缓解,但继续服用中成药或小剂量的甲泼尼龙;第四阶段 9 例撤药成功,随访 0.5 年以上未见复发。其余患者维持原治疗方案。

2 疗效与各种因素的关系

2.1 疗效与病型的关系 将 27 例 MG 患者按分

型分组,Ⅱ型组(13例)和Ⅲ、Ⅳ型组(14例),比较两组疗效:Ⅱ型组显著好转11例(84.6%),Ⅲ、Ⅳ型组显著好转10例(71.4%),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.62, P>0.05$)。

2.2 疗效与病程的关系 病程<5年者18例,显著好转16例(88.9%);>5年者9例,显著好转5例(55.6%),两者疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=3.85, P<0.05$)。

2.3 疗效与中医辨证分型的关系 脾肾气阴两虚型15例,显著好转12例(80.0%);脾肾阳虚型12例,显著好转9例(75.0%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

MG主要是由乙酰胆碱受体抗体介导、细胞免疫依赖以及补体参与的自身免疫性疾病^[5]。溴吡斯的明可抑制胆碱酯酶功能,GC可抑制乙酰胆碱受体抗体合成,缓解肌无力症状^[6]。但是GC有诸多副作用、减药反跳和病情复发等问题。症状反跳与患者的免疫异常并未根本性矫正、免疫细胞发生生理性改变等有关^[7]。

治疗MG的根本是调整患者免疫功能紊乱。我们的治疗方案旨在用西药控制症状,辅以中药调整机体的免疫功能。起始治疗用溴吡斯的明和GC,快速控制症状。所以,我们称此阶段(第一阶段)为症状治疗阶段。症状控制后,逐步减去胆碱酯酶抑制剂,用GC等调控免疫功能,此阶段(第二阶段)称恢复乙酰胆碱受体功能。

中医学认为本病属“痿症”范畴,多由脾肾亏损、气虚血瘀所致^[8],治疗宜温肾健脾、益气活血^[9]。我们结合中医学理论及临床实践,从脾肾入手,将MG分为脾肾气阴两虚型,用补中益气丸和六味地黄丸;脾肾阳虚型用补中益气丸和滋肾育胎丸。选用中成药并加大剂量,旨在确保疗效,提高患者的依从性。

文献报道补中益气丸可使气虚患者外周血T细胞明显上升,自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性升高,脾虚患者血清IgG升高^[10]。六味地黄丸^[11]有肝脾肾三阴并补之功。氢化可的松致免疫低下小鼠,经六味地黄丸治疗,小鼠腹腔的巨噬细胞吞噬活性、脾脏淋巴细胞转化增殖、白介素-2分泌和NK细胞活性均有所改善^[12]。对脾肾气阴两虚型MG患者,联合使用补中益气丸和六味地黄丸治疗,既是中医治疗MG的途径,又有改善MG患者免疫功能和降低激素副作用的功效。

滋肾育胎丸主要成分为党参、续断、白术、巴戟天、何首乌、杜仲、菟丝子、熟地黄等。具有补肾健脾、益气培元和强壮身体之效。研究表明,此组方能提高小鼠巨噬细胞吞噬作用,使脾细胞NK细胞活性显著增强,能增强脾虚小鼠的免疫功能,因而调节了整个机体的细胞免疫^[13]。对脾肾阳虚型MG,我们联合使用补中益气丸和滋肾育胎丸治疗,收到理想的治疗效果。所以此治疗称调节免疫功能(第三阶段)和强化个体机能(第四阶段)。

对于MG合并胸腺瘤或胸腺增生者,应按照手术适应症予以外科治疗;手术治疗本身对MG有一定治疗效果。对合并甲状腺功能亢进者,予以抗甲亢治疗,使甲状腺恢复正常,改善患者机体状态,提高治疗依从性。

本方案疗效与MG的严重程度有关,轻症者(Ⅱ型)治疗效果好,但与较重者(Ⅲ、Ⅳ型)比较差异无统计学意义;本方案疗效与MG的病程有明显关系,病程长者疗效差,可能与长期GC治疗,机体对其反应发生改变^[14];或长期治疗破坏了乙酰胆碱受体(AchR)的结构导致^[15]。

MG患者存在体液免疫和细胞免疫失调,但免疫失调的形式复杂。其免疫状态以低下或抑制为主,还有相当比例在正常范围。我们对患者的免疫学指标IgG、IgA、IgM、IgD、IgE等做了动态观察,未得出有意义的结果。

本法治疗耐受GC的MG,在疗效出现的时间和疗效持久稳定性等方面有优越性,不良反应少,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 许贤豪.重症肌无力的肾上腺皮质激素疗法[J].内科急危重症杂志,2003,9(3):124-126.
Xu XH. Adrenal cortex hormones therapy for myasthenia gravis[J]. J Inter Intensive Med, 2003, 9(3):124-126.
- [2] 董艳玲,王铁建,李瑶宣.重症肌无力80例临床分析[J].脑与神经疾病杂志,2004,12(4):303.
Dong YL, Wang TJ, Li YX. Clinical analysis for 80 myasthenia gravis patients[J]. J Brain Nerv Dis, 2004, 12(4):303.
- [3] 刘亚军,满运军,王佳,等.重症肌无力中医辨证与西医分型及疗效探讨[J].北京中医药,2009,28(3):206-208.
Liu YJ, Man YJ, Wang J, et al. Discussion on traditional Chinese medicine differentiation, Western medicine typing and the efficacy for myasthenia gravis[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2009, 28(3):206-208.

- [4] Iwamoto T, Ioka M, Naito Y, et al. Successful treatment by tacrolimus in two patients with Osserman's grade III intractable myasthenia gravis and elderly II b [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(4):237-241.
- [5] 李罗清, 孙圣刚, 徐金枝, 等. 糖皮质激素对重症肌无力患者细胞和体液免疫功能影响的研究[J]. *临床内科杂志*, 2004, 21(5):334-336.
- Li LQ, Sun SG, Xu JZ, et al. A study of the effect of glucocorticosteroid to the cellular and humoral immunity of myasthenia gravis patients [J]. *J Clin Intern Med*, 2004, 21(5):334-336.
- [6] 乞国艳, 李晓玲. 中西医结合治疗重症肌无力的临床观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2007, 35(5):57-60.
- Qi GY, Li XL. The clinical observation for myasthenia gravis treated by integrated traditional Chinese and Western medicine[J]. *Chin J Clin*, 2007, 35(5):57-60.
- [7] 刘卫彬, 姚晓黎, 吴乃允, 等. 重症肌无力患者淋巴细胞糖皮质激素受体与激素疗效依赖性的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1999, 25(4):195-197.
- Liu WB, Yao XL, Wu NY, et al. The dependable relationship between glucocorticoid receptor on lymphocytes and the effect of glucocorticoid in patients with myasthenia gravis[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 1999, 25(4):195-197.
- [8] 潘邓记, 杨明山, 蔡玉祥. 中西医结合治疗重症肌无力的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(1):64-65.
- Pan DJ, Yang MS, Cai YX. The clinical observation for myasthenia gravis treated by integrated traditional Chinese and Western medicine[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2001, 21(1):64-65.
- [9] 刘萍, 章怡祎, 乔健. 脾肾虚型重症肌无力患者血清双向电泳图谱的建立及分析[J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(2):150-154.
- Liu P, Zhang YW, Qiao J. Establishment and analysis of serum two-dimensional gel electrophoresis profiles of myasthenia gravis patients with spleen and kidney deficiency syndrome[J]. *J Chin Integr Med*, 2007, 5(2):150-154.
- [10] 罗晶, 顾红缨, 徐国宪. 补中益气汤对脾虚小鼠免疫功能的调节[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(17):2613-2615.
- Luo J, Gu HY, Xu GX. Regulation of functional immunity in mice with spleen-deficiency with Buzhong Yiqi Decoction [J]. *Modern J Integr Tradit Chin West Med*, 2006, 16(17):2613-2615.
- [11] 张尊, 陈建国. 六味地黄丸滋阴功效的思考[J]. *中成药*, 2006, 28(8):1244-1245.
- Zhang Z, Chen JG. The consideration to the effect of nourishing-yin of Liuwei Dihuang Pill[J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2006, 28(8):1244-1245.
- [12] 徐瑶, 杨解人, 卞国武. 六味地黄汤对氢化可的松模型小鼠的免疫调节作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2000, 9(13):1204-1206.
- Xu Y, Yang JR, Bian GW. Immunomodulatory effects of Liuwei Dihuang Tang on hydrocortisone model mice[J]. *J Modern Chin Integr Med*, 2000, 9(13):1204-1206.
- [13] 童光东, 袁静, 刘惠玲, 等. 温补培元方对脾虚与脾肾阳虚模型细胞免疫功能的实验研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2001, 9(1):8-10.
- Tong GD, Yuan J, Liu HL, et al. Effects of Wenbu Peiyuan Recipe on cellular immune function in Spleen insufficiency and Spleen and Kidney yang-deficiency models [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2001, 9(1):8-10.
- [14] 刘敏, 丛志强, 殷拥军, 等. 重症肌无力患者糖皮质激素受体含量与疗效的关系[J]. *中华神经科杂志*, 1999, 32(2):96-98.
- Liu M, Cong ZQ, Yin YJ, et al. A study of the relationship between the contents of glucocorticoid receptors in myasthenia gravis patients and the efficacy of steroid therapy [J]. *Chin J Neurol*, 1999, 32(2):96-98.
- [15] 张微微. 重症肌无力的病理及其研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(6):361-363.
- Zhang WW. The pathology and the researching advancement of myasthenia gravis[J]. *J Clin Intern Med*, 2005, 22(6):361-363.

(收稿:2008-07-18 修回:2009-11-16)