

论著·临床研究

他克莫司治疗儿童重症肌无力的疗效研究

李久伟 方方 任晓曦 张炜华 杨欣英 任长红
巩帅 吕俊兰 王晓慧 王旭 吴沪生 丁昌红

(国家儿童医学中心 / 首都医科大学附属北京儿童医院神经内科, 北京 100045)

[摘要] **目的** 评价他克莫司治疗儿童重症肌无力(MG)的疗效及安全性。**方法** 采用他克莫司治疗28例MG儿童,运用重症肌无力日常生活(MG-ADL)量表于治疗1、3、6、9、12个月时评估他克莫司的疗效及安全性。**结果** 他克莫司治疗1、3、6、9、12个月时的MG-ADL绝对评分与基线水平相比均降低($P<0.05$),且呈逐渐降低趋势。他克莫司治疗1、3、6、9、12个月时的有效率分别为59%、81%、84%、88%、88%。他克莫司治疗6、9、12、18个月时累计停用泼尼松4、13、14、15例。所有患儿治疗期间均未出现病情反复。主要不良反应/事件有无症状血镁降低(5例);尿潜血阳性(1例),后自行转为阴性;均未因不良反应/事件停药。1例患儿因反复呕吐自行停药。根据CYP3A5基因型分为慢代谢组(慢代谢型, $n=19$)、非慢代谢组(快代谢型+中间型, $n=9$)。慢代谢组患儿他克莫司剂量低于非慢代谢组($P<0.05$),非慢代谢组他克莫司血药谷浓度低于慢代谢组($P<0.05$),慢代谢组有效率高于非慢代谢组($P<0.05$)。**结论** 他克莫司治疗儿童MG疗效显著、安全性好,是需要免疫抑制剂治疗的MG患儿的良好选择。CYP3A5基因型对他克莫司使用剂量有一定的指导意义。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 964-969]

[关键词] 重症肌无力;免疫抑制剂;他克莫司;CYP3A5;儿童

Clinical effect of tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in children

LI Jiu-Wei, FANG Fang, REN Xiao-Tun, ZHANG Wei-Hua, YANG Xin-Ying, REN Chang-Hong, GONG Shuai, LYU Jun-Lan, WANG Xiao-Hui, WANG Xu, WU Hu-Sheng, DING Chang-Hong. Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China (Ding C-H, Email: 13641290689@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of children with myasthenia gravis (MG). **Methods** A total of 28 children with MG were treated with tacrolimus. MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) scale was used to assess clinical outcome and safety after 1, 3, 6, 9, and 12 months of treatment. **Results** After tacrolimus treatment, the MG-ADL score at 1, 3, 6, 9 and 12 months was lower than that at baseline ($P<0.05$), and the MG-ADL score showed a gradually decreasing trend. The response rates to tacrolimus treatment at 1, 3, 6, 9, and 12 months were 59%, 81%, 84%, 88%, and 88% respectively. At 6, 9, 12, and 18 months of treatment, 4, 13, 14, and 15 children respectively were withdrawn from prednisone. No recurrence was observed during treatment. Major adverse reactions/events were asymptomatic reduction in blood magnesium in 5 children and positive urine occult blood in 1 child, which turned negative without special treatment, and tacrolimus was not stopped due to such adverse reactions/events. One child was withdrawn from tacrolimus due to recurrent vomiting. According to CYP3A5 genotypes, all of the patients were divided into two groups: slow metabolic type ($n=19$) and non-slow metabolic type (fast metabolic type + intermediate type; $n=9$). The non-slow metabolism group received a higher dose of tacrolimus, but had a lower trough concentration of tacrolimus than the slow metabolism group ($P<0.05$). The slow metabolism group had a higher response rates to tacrolimus treatment than the non-slow metabolism group ($P<0.05$). **Conclusions** Tacrolimus appears to be effective and safe in the treatment of children with MG and is thus an option for immunosuppressive therapy. CYP3A5 genotyping has a certain guiding significance for determining the dosage of tacrolimus.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(9): 964-969]

Key words: Myasthenia gravis; Immunosuppressant; Tacrolimus; CYP3A5; Child

[收稿日期] 2020-05-01; [接受日期] 2020-06-28

[作者简介] 李久伟,男,硕士,副主任医师。

[通信作者] 丁昌红,女,主任医师。Email: 13641290689@163.com。

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种主要由乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体等介导、细胞免疫依赖、多种细胞因子及补体参与, 累及神经肌肉接头突触后膜, 引起神经肌肉接头传递障碍, 导致骨骼肌收缩无力的获得性自身免疫性疾病。免疫治疗是 MG 的主要治疗手段。由于儿童的特殊性, 目前可供选择的药物极少, 糖皮质激素是主要治疗药物之一^[1-2]。然而长期使用糖皮质激素可产生诸多不良反应, 或是减停糖皮质激素后复发, 甚至出现肌无力危象, 还有约 20% 患儿对糖皮质激素治疗不敏感^[3]。因此, 临床上迫切需要一种疗效更好、不良反应更小的药物来治疗儿童 MG。既往基于成人的大样本研究表明, 他克莫司无论是单药治疗还是添加治疗, 对于 MG 都是明确有效的, 且该药起效快、长期应用不良反应较少^[4-9]。近年来, 他克莫司已被德国、日本、英国等国家的 MG 治疗指南所推荐^[10]。他克莫司被日本药品与医疗器械管理局认为是 MG 免疫抑制治疗的标准方案^[11]。但是, 该药应用于儿童 MG 的研究甚少, 仅有零星的个案报道或小样本回顾性研究^[12-14]。因此, 应用他克莫司治疗儿童 MG 的疗效、安全性及用药的具体实施方法尚缺乏更多数据支持。本研究借鉴他克莫司治疗成人 MG 的经验, 对糖皮质激素依赖、或治疗不敏感、或停药后复发的 MG 儿童应用他克莫司进行治疗和随访, 旨在探讨他克莫司治疗儿童 MG 的临床疗效及安全性, 为以后的进一步的治疗和研究提供帮助和理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 7 月至 2018 年 12 月在首都医科大学附属北京儿童医院神经内科开始接受他克莫司治疗并随访的 MG 患儿为研究对象。入组标准: (1) 入组时年龄 2~18 岁; (2) 符合《中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015》^[15] 中诊断标准并采用改良 Osserman 分型法分型; (3) 存在糖皮质激素依赖, 糖皮质激素依赖是指较长时间 (一般指超过 6 个月) 使用糖皮质激素治疗 MG, 需要额外增加免疫抑制剂以提高疗效或减少糖皮质激素的不良反应^[16-17]; (4) 经规范的糖皮质激素治疗后, 病情复发 2 次及以上; (5) 糖皮质激素治疗效果

差, 需加用其他免疫抑制剂以改善病情。排除标准: (1) 明确的心、肺、脑、肾功能异常者; (2) 他克莫司过敏者; (3) 严重感染、恶性肿瘤、未治愈的结核等不宜使用免疫抑制剂者。

本研究获首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会批准 (2019-K-215)。使用他克莫司治疗前均取得患儿家属充分知情并签署知情同意书。

1.2 资料采集

详细采集患儿病例资料, 包括 (1) 一般信息: 姓名、性别、入组年龄、起病年龄、入组前病史、病程及辅助检查等。 (2) 临床资料: 现病史、MG 分型、既往史、家族史、不同时间点糖皮质激素及他克莫司剂量、治疗反应、不良反应/事件及随访情况。 (3) 辅助检查: 胸部 CT、甲状腺功能、AChR 抗体、肌肉特异性激酶 (MuSK) 抗体、CYP3A5 基因多态性、他克莫司血药谷浓度 (清晨服药前抽血), 以及服用他克莫司前后患儿的血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、血电解质、心电图等结果。

1.3 他克莫司给药方法

他克莫司 (普乐可复, 爱尔兰 Astellas 公司) 以每日 0.0375~0.0500 mg/kg 起始, 每隔 7 d 增加 0.0375~0.0500 mg/kg, 分 2 次口服, 均在餐前 1 h 服药。他克莫司剂量改变且维持 1 周后查他克莫司血药谷浓度, 目标血药谷浓度为 5~10 ng/mL^[9]。如患儿症状已明显改善, 即使他克莫司浓度未达到 5 ng/mL, 亦不再增加剂量以尽可能避免不良反应。如他克莫司每日剂量已达成人常规剂量 3 mg/d^[18], 即使血药谷浓度未达标, 原则上不再增加剂量。如症状仍未控制, 可考虑使用其他药物如硫唑嘌呤、利妥昔单抗或免疫球蛋白等。所有患儿在服用他克莫司治疗后达到美国重症肌无力基金会工作组规定的最轻微表现状态或更好且维持 1 个月以上, 可尝试逐步减停糖皮质激素^[19]。

1.4 分组

他克莫司代谢相关基因 CYP3A5 的基因型分为 CYP3A5*3/*3 (GG, 慢代谢型)、CYP3A5*I/*I (AA, 快代谢型) 及 CYP3A5*I/*3 (AG, 中间型)。根据 CYP3A5 基因型将患儿分为 2 组: 慢代谢组 (慢代谢型)、非慢代谢组 (快代谢型 + 中间型)^[20]。

1.5 疗效评价

分别于他克莫司给药当天及治疗 1、3、6、

9、12个月时行重症肌无力日常活动(Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL)量表评价^[21],每次评价均在下午2~5点,如同时服用溴吡斯的明,则须在服用该药至少4h后进行评价。

主要指标:(1)他克莫司治疗前后MG-ADL绝对评分比较;(2)他克莫司治疗前后MG-ADL相对评分比较,相对评分 $\geq 25\%$ 及以上为有效。相对评分=(治疗前绝对评分-治疗后绝对评分)/治疗前绝对评分 $\times 100\%$ 。相对评分 $\geq 90\%$ 为痊愈,50%~89%为显效,25%~49%为好转,<25%为无效^[22]。

次要指标:他克莫司治疗症状改善后,糖皮质激素的剂量变化,以及治疗前后MG相关抗体滴度变化。

1.6 安全性评价

观察患儿在服用他克莫司后内分泌系统、血液系统、消化系统、神经系统、心血管系统等不良反应的发生时间及表现。在用药前,用药后第0.5、1、3个月及以后每隔3个月进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、电解质及心电图等检查。

1.7 统计学分析

使用SPSS 22.0及R 3.6.3(geepack包)统计软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验。不符合正态分布计量资料以中位数(范围)表示。不同时间点MG-ADL绝对评分、泼尼松剂量与基线水平比较采用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)进行分析。计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入28例患儿,男13例,女15例,所有患儿均无系统性红斑狼疮、糖尿病、硬皮病等合并症。加用他克莫司前,糖皮质激素依赖者18例,糖皮质激素治疗后病情复发2次者3例、复发3次及以上者6例,糖皮质激素治疗效果差1例。1例患儿服用他克莫司半个月后因出现腹部不适、间断呕吐症状1周而停药,停药后上述症状消失。

2例患儿分别在治疗2、3个月后因未见病情改善自行停用他克莫司。余25例患儿坚持服用他克莫司并定期随访超过12个月。除1例Osseman III型患儿在治疗第18天时因出现肌无力危象加用免疫球蛋白(2g/kg)治疗外,余患儿均未使用其他免疫抑制剂、免疫球蛋白及血浆交换。其他临床特征见表1。

表1 28例MG患儿的临床特征

项目	结果
男[例(%)]	13(46)
发病年龄[中位数(范围),岁]	4.3(2.0~10.6)
入组年龄[中位数(范围),岁]	9.0(2.3~14.2)
入组前病程[中位数(范围),年]	3.4(0.3~7.9)
入组时改良Osseman分型[例(%)]	
I型	10(36)
II a型	7(25)
II b型	8(29)
III型	3(11)
AChR抗体阳性[例(%)]	13(46)
MuSK抗体阳性[例(%)]	0(0)
甲状腺功能正常[例(%)]	28(100)
胸腺瘤[例(%)]	
有	0(0)
无	28(100)
泼尼松剂量[中位数(范围),mg/d]	17.5(5.0~40.0)
随访时间[中位数(范围),月]	15.5(12.0~24.0)

注:[AChR]乙酰胆碱受体;[MuSK]肌肉特异性肌酶。

2.2 他克莫司疗效

对随访>12个月的25例患儿进行统计,经GEE分析显示,他克莫司治疗1、3、6、9、12个月时MG-ADL绝对评分与基线水平比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),随治疗时间延长,MG-ADL绝对评分呈逐渐下降趋势(治疗9个月和12个月时相等),见表2~3。

表2 不同时间点MG-ADL绝对评分结果

[中位数(范围),分]

时间点	MG-ADL绝对评分
基线	9(4~24)
治疗1个月	6(1~18)
治疗3个月	4(0~16)
治疗6个月	3(0~14)
治疗9个月	2(0~13)
治疗12个月	2(0~13)

注:[MG-ADL]重症肌无力日常活动。

表3 MG-ADL 绝对评分的 GEE 模型结果

时间点	系数 (95% 可信区间)	P 值
基线	1.000	—
治疗 1 个月	-0.423(-0.722~-0.124)	0.005
治疗 3 个月	-0.733(-1.117~-0.727)	<0.001
治疗 6 个月	-0.978(-1.433~-0.523)	<0.001
治疗 9 个月	-1.222(-1.717~-0.727)	<0.001
治疗 12 个月	-1.222(-1.717~-0.727)	<0.001

注: [MG-ADL] 重症肌无力日常活动。P 值示与基线比较。

他克莫司治疗 1、3、6、9 及 12 个月时的有效率 (MG-ADL 相对评分 $\geq 25\%$) 分别为 59%、81%、84%、88%、88%, 见表 4。

表4 不同时间点 MG-ADL 相对评分结果

时间点	例数	MG-ADL 相对评分 (例)				有效率 (%)
		$\geq 90\%$	50%~	25%~	<25%	
基线	28	—	—	—	—	—
治疗 1 个月	27	1	8	7	11	59
治疗 3 个月	26	6	9	6	5	81
治疗 6 个月	25	8	8	5	4	84
治疗 9 个月	25	9	9	4	3	88
治疗 12 个月	25	9	9	4	3	88

注: [MG-ADL] 重症肌无力日常活动。

2.3 糖皮质激素减量

他克莫司治疗后达到美国重症肌无力基金会工作组规定的最轻微表现状态或更好且维持 1 个月以上, 予逐渐减少糖皮质激素剂量。28 例患儿均服用泼尼松。经 GEE 分析显示, 除他克莫司治疗 6 个月时泼尼松剂量与基线水平比较差异无统计学意义 ($P=0.12$) 外, 治疗 9、12、18 个月时泼尼松剂量较基线水平均显著降低 ($P<0.001$), 且呈逐

渐下降趋势, 见表 5~6。治疗 6、9、12、18 个月时停用糖皮质激素者累计为 4、13、14、15 例, 余 10 例长期随访的患儿不同程度地减少了糖皮质激素的剂量。

2.4 CYP3A5 基因多态性与他克莫司血药谷浓度、疗效关系

他克莫司慢代谢组 19 例, 非慢代谢组 9 例 (包括中间型 4 例和快代谢型 5 例)。达到他克莫司目标血药谷浓度或血药谷浓度不高但他克莫司药物剂量已达上限后, 他克莫司慢代谢组较非慢代谢组患儿药物使用剂量小 ($P<0.05$)。非慢代谢组使用了较大剂量他克莫司, 但他克莫司药物谷浓度低于给药剂量偏小的慢代谢组 ($P<0.001$)。早期放弃他克莫司治疗的 3 例患儿按无效计算, 慢代谢组有效率高于非慢代谢组 ($P<0.05$)。见表 7。

表5 不同时间点泼尼松剂量 [中位数 (范围), mg/d]

时间点	剂量
基线	15.0(5.0~40.0)
治疗 6 个月	10.0(5.0~35.0)
治疗 9 个月	7.5(0~15.0)
治疗 12 个月	5.0(0~10.0)
治疗 18 个月	5.0(0~5.0)

表6 泼尼松的 GEE 模型结果

时间点	系数 (95% 可信区间)	P 值
基线	1.00	—
治疗 6 个月	-3.40(-7.64~0.84)	0.120
治疗 9 个月	-7.75(-11.59~-3.91)	<0.001
治疗 12 个月	-10.55(-14.19~-6.91)	<0.001
治疗 18 个月	-13.80(-17.27~-10.33)	<0.001

注: P 值示与基线比较。

表7 不同代谢组他克莫司的剂量、血药谷浓度及疗效比较

组别	例数	剂量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	血药谷浓度 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	疗效			
				有效 (例)	无效 (例)	放弃 (例)	有效率 (%)
慢代谢组	19	0.070 $\pm$ 0.013	5.7 $\pm$ 0.8	18	0	1	95
非慢代谢组	9	0.085 $\pm$ 0.017	3.4 $\pm$ 0.5	4	3	2	44
t 值		2.98	8.20	—	—	—	—
P 值		0.006	<0.001	—	—	—	0.007

2.5 AChR 抗体及 MuSK 抗体检测

28 例患儿加用他克莫司前均检测了 AChR 抗

体, 其中 13 例为阳性 (参考范围 <0.4 nmol/L), 平均滴度 1.7 ± 1.3 nmol/L。5 例患儿于治疗 6~12

个月后复查 AChR 抗体滴度,分别由之前的 4.67、2.29、3.18、1.23、0.82 nmol/L 下降至 3.19、1.22、1.77、0.87、0.36 nmol/L。共 11 例患儿检测了 MuSK 抗体,均为阴性。

2.6 不良反应 / 事件

5 例患儿出现血镁降低,最低为 0.65 mmol/L,但未出现相应临床症状,未停药,予门冬氨酸钾镁口服后血镁升高。1 例患儿于治疗 1 个月后出现连续 2 次尿潜血(+),行泌尿系超声、肾功检查均正常,未予特殊处理,1 个月后尿潜血转为阴性。1 例患儿服药半个月后出现腹部不适、反复呕吐,行腹部超声、血生化、胰淀粉酶、胰脂肪酶及大便常规检查均未见异常,停用他克莫司治疗后上述症状消失。其余患儿均未发现不良反应。

3 讨论

他克莫司可抑制钙调神经磷酸酶活性,阻止活化 T 细胞核因子的脱磷酸作用和易位,影响白细胞介素-2 等细胞因子的转录,抑制 T 细胞分化和增殖,进而抑制炎症反应的发生和减轻自身免疫性疾病的症状^[23]。本研究对 28 例糖皮质激素依赖性 MG 患儿加用他克莫司治疗并随访,结果显示,他克莫司治疗 1、3、6、9 个月时 MG-ADL 绝对评分呈逐渐降低趋势,治疗第 12 个月较治疗第 9 个月时无变化,约一半以上的患儿在治疗 1 个月时出现病情好转,80% 患儿于治疗 3 个月时病情得到改善,治疗 9 个月时有效率达 88% 并保持稳定。在他克莫司治疗有效后,未发现有患儿病情反复,表明他克莫司对儿童 MG 疗效明显、起效快,提示可将 3 个月作为评价他克莫司是否有效的参考性治疗时间节点。

本研究中年龄最小的是 2 岁 3 个月的 Osserman III 型患儿,该患儿经溴吡斯的明、糖皮质激素、血浆交换及免疫球蛋白治疗 3 个月后,病情仍然反复并出现肌无力危象,因此于起病 3 个月后加用他克莫司,之后未再出现肌无力危象且病情持续好转。该患儿服用他克莫司后出现连续 2 次尿潜血(+),故需警惕药物导致泌尿系统损害的可能,但该患儿当时泌尿系超声、肾功能检查均未发现异常,未予其他药物处理、未减停他克莫司,复查后即转为阴性;且由于导致短暂

尿潜血阳性的因素很多,故无确凿依据支持该患儿所出现的一过性尿潜血阳性与他克莫司有因果关系。加用他克莫司治疗成人 MG 后,可不同程度地减少糖皮质激素剂量^[4-6,8,24],这与他克莫司可显著增加糖皮质激素治疗的敏感性有关^[25]。但成人患者鲜有能够完全停用糖皮质激素而仅用他克莫司即可维持稳定疗效的报道。本研究中,对于病情好转较快的 15 例患儿逐渐减停糖皮质激素,另 10 例不同程度地减少了糖皮质激素的剂量,与 Liu 等^[14]报道的结果相似。由此可见,对于儿童 MG,他克莫司不仅具有减少糖皮质激素剂量的作用,甚至在停用糖皮质激素后单独给药亦可维持已取得的稳定疗效。究其原因,考虑可能由于成人与儿童 MG 之间存在如下差异:成人 MG 伴有胸腺瘤者比例较高,除 AChR 抗体介导外, MuSK、脂蛋白相关蛋白 4 (LRP4) 或神经肌肉接头突触后膜中的 Agrin 抗体亦与本病有关^[26],而儿童 MG 鲜有胸腺瘤,除 AChR 抗体外,其他抗体较罕见,且部分儿童 AChR 抗体为胚胎型抗体。此外,成人更容易伴随其他自身免疫性疾病也是可能的原因之一。

由于他克莫司在体内代谢过程个体差异大,对于 MG 疗效与血药谷浓度的关系目前尚不十分明确。本研究中,慢代谢组患儿使用了较小剂量 $[0.070 \pm 0.013 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 的他克莫司,血药谷浓度较高,有效率高达 95%;而非慢代谢组患儿给药剂量较大 $[0.085 \pm 0.017 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$,血药谷浓度却较低,有效率仅为 44%,提示药物谷浓度与疗效有关系^[18,27]。本研究有 3 例慢代谢型患儿的他克莫司血药谷浓度小于 5 ng/mL,亦取得满意疗效,推测儿童对此药的反应可能更好。对于慢代谢型,他克莫司参考剂量为 0.07 mg/(kg·d) 左右,条件允许时最好结合血药谷浓度调整剂量。由于 CYP3A5 基因多态性是影响他克莫司血药谷浓度的重要因素,因此, CYP3A5 基因多态性可指导不同代谢型患儿的 he 克莫司的服用剂量^[28]。对于 CYP3A5 基因多态性为非慢代谢型的患儿,在其疗效不佳时是否可以考虑增加药物剂量以期达到较高的血药谷浓度提高疗效有待进一步研究。

本研究在随访期间,患儿均未出现不可逆的或严重的不良反应 / 事件。共 5 例患儿出现血镁降低,但并未出现相应症状。他克莫司导致血镁降

低的原因在于它可加强肾脏对镁的排泄,引起尿镁丢失过多,而且血清镁水平与他克莫司血药谷浓度呈负相关^[29]。

综上所述,我们初步认为他克莫司治疗儿童MG临床疗效显著、起效快、安全性好,是需要免疫抑制剂治疗MG患儿的良好选择。疗效观察节点需要3个月,CYP3A5基因多态性检测对于指导他克莫司药物剂量及疗效评价有一定的预判作用。今后,采取大样本的前瞻性随机对照研究将是我们下一步的研究方向。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis[J]. Semin Pediatr Neurol, 2017, 24(2): 116-121.
- [2] Liew WK, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis[J]. Curr Opin Pediatr, 2013, 25(6): 694-700.
- [3] Gui M, Luo X, Lin J, et al. Long-term outcome of 424 childhood-onset myasthenia gravis patients[J]. J Neurol, 2015, 262(4): 823-830.
- [4] Ahn SW, Joo IS, Kim BJ, et al. A multicenter prospective observational study on the safety and efficacy of tacrolimus in patients with myasthenia gravis[J]. J Neurol Sci, 2017, 379: 271-275.
- [5] Zhao CB, 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.
- [6] Wang L, Zhang S, Xi J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2017, 264(11): 2191-2200.
- [7] Tao X, Wang W, Jing F, et al. Long-term efficacy and side effects of low-dose tacrolimus for the treatment of myasthenia gravis[J]. Neurol Sci, 2017, 38(2): 325-330.
- [8] Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis[J]. Neurology, 2005, 64(9): 1641-1643.
- [9] Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, et al. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2015, 8(2): 92-103.
- [10] 王维治, 刘卫彬. 重症肌无力管理国际共识(2016)解读[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 83-87.
- [11] Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, et al. Treatment of myasthenia gravis in patients with elderly onset at advanced age[J]. Jpn Clin Med, 2015, 6: 9-13.
- [12] Mori T, Mori K, Suzue M, et al. Effective treatment of a 13-year-old boy with steroid-dependent ocular myasthenia gravis using tacrolimus[J]. Brain Dev, 2013, 35(5): 445-448.
- [13] Kakisaka Y, Haginoya K, Yokoyama H, et al. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus[J]. Brain Dev, 2006, 28(8): 534-536.
- [14] Liu C, Gui M, Cao Y, et al. Tacrolimus improves symptoms of children with myasthenia gravis refractory to prednisone[J]. Pediatr Neurol, 2017, 77: 42-47.
- [15] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 934-940.
- [16] Chen P, Feng H, Deng J, et al. Leflunomide treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis: an open-label pilot study[J]. J Neurol, 2016, 263(1): 83-88.
- [17] Rowin J, Meriggioli MN, Tüzün E, et al. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis[J]. Neurology, 2004, 63(12): 2390-2392.
- [18] Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, et al. Adequate tacrolimus concentration for myasthenia gravis treatment[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(2): 270-275.
- [19] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary[J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425.
- [20] Pasternak AL, Zhang L, Hertz DL. CYP3A pharmacogenetic association with tacrolimus pharmacokinetics differs based on route of drug administration[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(6): 563-576.
- [21] Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile[J]. Neurology, 1999, 52(7): 1487-1489.
- [22] 王秀云, 许贤豪, 孙宏, 等. 重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法[J]. 中华神经科杂志, 1997, 30(2): 87-90.
- [23] MacMillan D. FK506 binding proteins: cellular regulators of intracellular Ca^{2+} signalling[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 700(1-3): 181-193.
- [24] Kim YH, Shin HY, Kim SM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus in myasthenia gravis[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(7): 633-639.
- [25] Takeuchi H, Iwamoto H, Nakamura Y, et al. Synergistic effects of calcineurin inhibitors and steroids on steroid sensitivity of peripheral blood mononuclear cells[J]. Cell Med, 2015, 7(2): 51-57.
- [26] Gilhus NE. Myasthenia gravis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(26): 2570-2581.
- [27] 陈玉萍, 王卫, 王中魁, 等. 他克莫司治疗重症肌无力疗效及安全性评价[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(7): 567-569.
- [28] Chen D, Hou S, Zhao M, et al. Dose optimization of tacrolimus with therapeutic drug monitoring and CYP3A5 polymorphism in patients with myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(8): 1049-e80.
- [29] Uslu Gökçeoğlu A, Comak E, Dogan CS, et al. Magnesium excretion and hypomagnesemia in pediatric renal transplant recipients[J]. Ren Fail, 2014, 36(7): 1056-1059.

(本文编辑: 王颖)