

依库珠单抗注射液与静注人免疫球蛋白在重症肌无力临床中的应用对比

徐红杰 张倩 遆慧珍 王静 赵秀丽

清华大学玉泉医院神经内科 北京 100040

摘要：目的：本研究依库珠单抗注射液与免疫球蛋白在重症肌无力患者治疗中的起效时间和复发率，并为临床中选择何种药物治疗提供依据。方法：本次以回顾性研究纳入60例重症肌无力患者，A组患者在以往住院期间均接受输注静注人免疫球蛋白(IVIg)。B组患者为本次住院输注依库珠单抗注射液。收集患者用药前，用药后各时间段MG-ADL量表评分的变化。结果：研究显示输注依库珠单抗注射液要比静注人免疫球蛋白(pH4)效果起效时间提早5天，A组改善率为73%(30/22)，B组改善率为100%(30/30)。治疗结束后输注依库珠单抗注射液患者MG-ADL量表评分总体优于静注人免疫球蛋白(IVIg)患者71.8%。结论：依库珠单抗注射液C5补体药物可作为AChRMG补体激活途径中一个重要的靶点。通过本次研究证实了临床应用国内首个C5补体抑制剂依库珠单抗注射液对比静注人免疫球蛋白(IVIg)起效更为迅速，复发效率小，症状得到显著改善，依库珠单抗注射液耐受性良好，其临床效果更有安全性，因此依库珠单抗注射液对于重症肌无力患者应优先推荐使用。

关键词：重症肌无力；依库珠单抗；起效时间；复发率

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)可全身骨骼肌均可受累,症状呈“晨轻暮重”是对常规免疫治疗药物反应有限、不能耐受药物不良反应或病情易反复、难以达到治疗目标的一类疾病。为了便于在临床研究中对其诊断标准形成共识,为重症肌无力的诊疗方案及新型靶向药物的规范使用提供参考依据^[1],重症肌无力患者的病情进展较为缓慢,但是如果未及时得到有效的救治,就会累积。延髓肌、呼吸机无法维持正常换气功能,通气性呼吸功能衰竭,产生肌无力危象,危及患者生命安全。本研究依库珠单抗注射液与静注人免疫球蛋白(IVIg)在重症肌无力患者治疗中的应用效果,依库珠单抗注射液最先适用于儿童及成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)-非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)后研究发现截止2023年7月在中国内地a抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的重症肌无力效果显著。本文利用MG-ADL量表评分对输注依库珠单抗注射液与静注人免疫球蛋白(IVIg)进行重症肌无力的临床治疗起效时间和复发率的对比。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在神经内科接受重症肌无力治疗的患者,随机数字为A、B两组,每组30例。A组:男13例,女17例;年龄21~68岁,平均(41.60±5.26)岁;病程1~8年,平均病程(5.23±1.30)年。研究组:男14例,女16例;年龄24~78岁,平均(47.71±5.29)岁;病程3~10年,平均病程(6.86±3.44)年。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。患者签署知情同意书,且配合本次研究。

1.2 治疗方法

A组:选用神经内科常规治疗方法,静注人免疫球蛋白(IVIg)可以调节免疫系统,抑制自身免疫反应。用量标准:每日400mg/kg,静脉注射5d。不良反应:头痛、恶心呕吐、流感样症状和肾功能损坏等,上述反应大多轻微且常发生在输液开始一小时内,因此建议在输注的全过程定期观察病人的一般情况和生命特征,必要时减慢或暂停输注,一般无需特殊处理即可自行恢复^[2]。少数患者在静注人免疫球蛋白(IVIg)输注结束后发生上述反应,一般在24小时内均可自

行恢复。给药间隔时间关注患者人血清 IgG 水平, 一般每月输注一次。

B 组: 依库珠单抗注射液是中国唯一获批的 C5 补体抑制剂, 输注依库珠单抗注射液最常见的不良反应是头痛, 主要发生在给药初期, 最严重的不良反应是脑膜炎球菌感染, 为了降低脑膜炎球菌感染风险, 患者均在接受依库珠单抗输注前 2 周接种此疫苗^[3]。为预防头痛的发生, 在患者每次输注依库珠单抗注射液前半小时遵医嘱给予患者口服对乙酰氨基酚 0.5g。初始期用量: 前 4 周每周一次 0.9%NS90ml + 依库珠单抗注射液 900mg 静脉输注, 维持期用量: 第 5 周用 0.9%NS120ml + 依库珠单抗注射液 1200mg 静脉输注, 后续用量: 每 14 ± 2 天静脉输注依库珠单抗注射液 1200mg^[4]。每次使用输液泵精准给药输注在 25-45 分钟内输注完毕即可。输液中全程进行心电监护, 低流量吸氧, 有吞咽困难者备用负压吸引器, 预防呛咳, 吸入性肺炎的发生, 期间未发生输液中的不良反应事件。重症肌无力为罕见病的一种绝大多数患者对疾病治疗担忧同时伴随情绪问题及时给予情志护理进行干预。焦虑引起失眠者遵医嘱给予耳穴贴压: 神门、皮质下、交感、肝、肾、脾。耳穴贴压是用王不留行籽粘贴压于耳廓上的穴位或反应点, 通过其疏通经络、促进机体的阴阳平衡。用食指和拇指在耳部穴位处使用对压法, 一旦找到敏感点, 则持续对压 20~30 秒, 出现热、麻、胀、痛等感觉, 中医叫“得气”。耳穴贴压治疗可达到防治疾病、改善症状治疗目的, 其安全、无创、简单、有效, 且能起到持续的治疗作用, 每周二次耳穴贴压, 双耳轮流交替进行贴压治疗。患者充足的睡眠, 情绪的愉悦有利于病情的恢复, 症状的减轻。

1.3 观察标准

肌无力严重程度及生活能力, MG-ADL 量表评估范围从眼肌、面肌、咽喉、呼吸、颈部、四肢肌力等多项内容, 比较 2 组在治疗前、治疗后重症肌无力日常生活量表 (MG-ADL) 评分, MG-ADL 总分 24 分, 得分越高表明日常生活影响越严重。治疗后得分下降 3.88 分可表明治疗有效, 评分下降时间越早说明药物起效时间越早。

1.4 统计方法

使用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 P 检验, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 A/B 两组患者 MG-ADL 量表评分起效时间的对比

治疗后 1 周、2 周、5 周、6 周后, 2 组的 MG-ADL 量表评分, B 组评分均低于治疗前, 两组 MG-ADL 量表评分 B 组均高于 A 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 见表 1。

2.2 A/B 两组患者治疗后复发率的对比

在第一阶段治疗后, A 组复发率为 26.67%, B 组无复发, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 两组患者 MG-ADL 量表评分比较 [n= 例 ($\bar{x} \pm p$, (分)]

组别	治疗前	1 周	2 周	5 周	6 周
A 组 (n=30)	52.46 ± 8.12	62.48 ± 9.28	54.46 ± 7.46	70.34 ± 8.07	53.04 ± 7.46
B 组 (n=30)	52.23 ± 8.03	70.56 ± 9.93	54.32 ± 7.36	76.07 ± 8.16	52.76 ± 7.31
X2 值	0.110	3.256	0.072	2.735	0.042
P 值	0.912	0.002	0.941	0.008	0.967

表 2 两组患者复发率对比 [n= 例 (%)]

组别	1 个月	2 个月	3 个月	合计
A 组 (n=30)	2(6.67)	2(6.67)	4(13.33)	8 (26.67)
B 组 (n=30)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

3 讨论

研究表明现代医学治疗重症肌无力主要以改善症状和免疫治疗为主, 但在患者输注免疫球蛋白注射液 (IVIg) 是免疫系统中含量最高的血清免疫球蛋白, 它由 B 细胞分泌, 存在于血液和细胞外液中。后产生的免疫力是被动给予的, 我国指南提及静注人免疫球蛋白 (IVIg) 多于使用后 5~10 天左右起效, 作用可持续 2 个月左右^[5-6]。之后体内又恢复到原来水平, 传统治疗方案复发率高为 26.67%, 在重症肌无力患者中, Treg / Th17 细胞值偏低, 说明调节性 T 细胞的数量不足, 自身免疫反应得不到有效控制, 治疗效果欠佳。输注依库珠单抗靶向补体 C 5 补体的人源化单克隆抗体, 可有效抑制 C 5 激活。早在 2016 年 17 个国家的 76 家医院已进行了 3 期的临床研究。治疗过程中最常见的副作用: 上呼吸道感染、头痛、鼻咽炎和恶心^[7], 本次实验中无一例不良反应者。通过 MG-ADL 量表评估一般 5 天内起效, 12 ~ 24 周症状达到持续缓解^[8]。依库珠单抗起效时间相对较快, 疾

病加重发生住院率下降73%，降低了MG急性发作风险，是目前国内最新用药的治疗手段之一。在安全性方面，依库珠单抗注射液耐受性良好，复发率低，结果显示其症状得到迅速而显著的改善。

4 总结

在我国重症肌无力发病率约为6.8/100万，其中抗乙酰胆碱受体（AChR）抗体阳性的难治性全身型重症肌无力约占其2-7%，预估目前中国年发患者约500人，我国再入院率最高的十大罕见病之一，高达38.5%，重症肌无力是罕见病的其中的一种。疾病会影响呼吸肌，患者会因疾病导致的呼吸衰竭而死亡。目前治疗重症肌无力的常见方式包括药物治疗和手术治疗。药物治疗主要是使用胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂、皮质激素等药物，其中最常用的药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂，可有效的减轻肌肉无力和疲劳感，手术治疗是胸腔镜下胸腺切除术^[9]。传统治疗方案复发率高，预后欠佳。该文根据重症肌无力的发病机制、发病特点和临床表现，从用药原则、用药方案、用药提示等方面，对重症肌无力的合理用药进行了阐述。2007年依库珠单抗注射液在美国上市，2018年在中国获批并应用。依库珠单抗注射液最先适用于儿童及成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）-（aHUS）。2017年通过临床试验被批准用于治疗难治性AChR-Ab+全身型重症肌无力，本病因神经肌肉接头传递障碍引起的自身免疫性疾病，可导致肌肉功能丧失和严重衰弱。依库珠单抗是中国首个也是唯一一个获批用于治疗gMG的补体抑制剂，也是全球首个获批的C5补体抑制剂，通过选择性抑制末端补体C5蛋白质的激活来发挥作用，这是该药在中国获批第三个适应症^[10-11]。2023年10月中国国家药监局（NMPA）已授权依库珠单抗注射液国内开始进入临床应用。重症肌无力患者由于免疫功能异常，分泌炎性细胞增加，对细菌、病毒的易感性升高，诱导炎症因子的释放。依库珠单抗注射液C5补体药物可作为AChRMG补体激活途径中一个重要的靶点。本次研究输注依库珠单抗与静注人免疫球蛋白（IVIg）在重症肌无力患者中的治疗应用，并通过MG-ADL量表评分进行对比，静注人免疫球蛋白（IVIg）抗体清除手段，时效较短，易复发，且短时间内不能反复应用。依库珠单抗对比静注人免疫球蛋白（IVIg）起效更为迅速，复发效率小，症状得到显著改善，依库珠单抗耐受性良好，其临床效果更有安全性，依库珠单抗在MG-ADL量表评分的参数方面有显著改

善 $P < 0.05$ ，在持续治疗至少52周期间得以维持^[12-13]避免了重症肌无力患者的病情加重的风险，因此依库珠单抗对于重症肌无力患者应优先推荐使用。患者需要多次住院输注依库珠单抗注射液，药物治疗的疗效才是患者定期来院治疗的动力。疗效与安全性国外已超17年临床使用经验^[14-16]，更能表明此药的安全性高，疗效性好，降低了复发风险。其获益已被临床研究特征得到广泛验证，减少疾病相关管理成本，如；输血、透析、急救、住院、等其他治疗及相关费用支出^[17-18]。可广泛的推荐应用依库珠单抗治疗重症肌无力，帮助更多患者减轻疾病带来的痛苦。2024年1月份国家把依库珠单抗注射液纳入医保范围内用药，此药纳入医保是患者医疗上的福音，大大降低了患者用药的成本。我们也持续长期的进行治疗后的随访，有任何医疗上的问题我们也会及时给予医疗帮助，更好有效的延长患者生存期。

参考文献：

- [1] 中国难治性全身型重症肌无力诊断和治疗专家共识（2024）版
- [2] 陈晓静,程曼,张雪芳,等. 丙种球蛋白与甲泼尼龙治疗重症肌无力的疗效及对淋巴细胞亚群与Treg/Th17的影响[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(04): 413-418. DOI: 10.20159/j.cnki.jmf.2024.04.016.
- [3] Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O' Brien F, Howard JF; REGAIN study group. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *JNeurol*. 2020 Jul; 267(7): 1991-2001. doi: 10.1007/s00415-020-09770-y. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32189108; PMCID: PMC7320935.
- [4] 国家卫生健康委员会. 2019罕见病诊疗指南依库珠单抗说明书. NMPA. 2023年
- [5] Hewet Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O' Brien F, Howard JF; REGAIN study group. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *JNeurol*. 2020 Jul; 267(7): 1991-2001. doi: 10.1007/s00415-020-09770-y. Epub 2020 Mar 18.
- [6] PMID: 32189108; PMCID: PMC7320935. t K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, Zvartau-Hind M, Bril V; BEL115123 Study Group. Randomized study of adjunctive

- belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2018 Apr 17;90(16):e1425–e1434. doi: 10.1212/WNL.0000000000005323. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29661905; PMCID: PMC5902787.
- [7] 中国神经免疫学和神经病学杂志 2021年1月第28卷第1期 *Chin J Neuroimmunol & Neurol* 2021, VOL.28. No.1
- [8] 殷剑, 王红, 闻洁曦等. 静脉注射人免疫球蛋白治疗全身型重症肌无力的短期疗效观察 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(01): 27–30.
- [9] *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 663 – 675 Wiley Periodicals Inc.
- [10] 李建萍. 《重症肌无力管理国际共识指南: 2020 更新版》解读 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2021, 17(01): 32–38.
- [11] Howard J F, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526–536
- [12] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O’ Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):976–986. doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):954. PMID: 29066163.
- [13] 中国免疫学会神经免疫分会. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021;28(1):1–16.
- [14] Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):367–376. doi: 10.1007/s40265-018-0875-9. Erratum in: *Drugs*. 2018 Mar 9;: PMID: 29435915; PMCID: PMC5845078.
- [15] 罕见病诊疗指南 (2019年版): 547–551
- [16] 嵇鑫陈, 王百通, 徐鹏等. 中医药治疗重症肌无力临床研究核心结局指标集构建研究 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2023, 25(06): 2180–2187.
- [17] 徐刚领, 王兰. 治疗重症肌无力抗体类药物的研究进展 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2023, 51 (04): 82–86.
- [18] 丰丽娟, 白玉莹, 高捷, 等. 重症肌无力临床合理用药 [J]. *人民军医*, 2020, 63(05): 505–508.
- 作者简介:**
徐红杰 (1988—), 女, 本科, 主管护师, 职务: 护士工作年限, 12 年, 从事领域: 神经内科, 工作单位: 清华大学中西医结合医院。