

# 隔日顿服大剂量强的松 治疗重症肌无力17例报告

附院内科 陈保健

我们于1977年7月至1978年12月用大剂量强的松治疗重症肌无力17例(住院7例,门诊10例),取得显著效果,报告如下:

## 资 料 和 方 法

### 一、诊断标准:

1.有横纹肌异常疲劳或无力的症状;2.上述症状运动后加重和休息后暂时缓解,多为上午轻下午重;3.新斯的明试验阳性。

### 二、治疗对象:

本组17例中男性9例,女性8例,年龄5~55岁。其中眼肌型10例(两侧受累者9例),全身型7例(生活不能自理者4例)。病程7天~11年。胸部X线检查未发现胸腺肿大者。

### 三、治疗方法:

本组病例均停用抗胆碱酯酶药物,采用隔日(晨间)一次顿服强的松100毫克的治疗方法,儿童酌情减量。待症状与体征明显好转后则逐渐减量,或者改为隔两日服用,若病情无加重再逐渐减量。由于每个病例治疗后显效的快慢不同,最短者服8次,最长者服23次后即可减量或改为隔两日服药。减量的方法是每隔20~30天减少10毫克,如在减量过程中症状又加重,可仍服用减量前的剂量,待两个月左右再试行减量,以达到停药或寻求其最小有效维持量的目的。最小有效维持量(成人)一般为隔日或隔两日一次顿服20~40毫克。在服用强的松的同时给予低盐饮食、氯化钾、氢氧化铝及维生素B等药。

### 四、疗效标准(在服药期间):

痊愈:肌力恢复正常;显效:肌无力的症状与体征大部分消失;好转:肌无力的症状与体征部分改善;无效:治疗后症状与体征无变化。

## 疗 效 分 析

本组除2例随访3个月外,其余15例均随访9~20个月,其结果:17例中痊愈9例,显效5例,好转1例,无效2例。其中全身型的7例中6例痊愈,1例显效;眼肌型的10例中,痊愈3例,显效4例,好转1例,无效2例(均经近2个月的连续治疗)。好转及无效的3例均为女性眼肌型。此外,本组有6例患者(4例全身型,2例眼肌型),已停用一切药物达8~14个月,无复发者,其服药时间为4~8个月。

全身型的疗效出现最快者在首次服药后8小时左右,最迟者为第5天,平均2.25天;眼肌型的疗效出现最快者为首次服药后的第3天,最迟者为第17天,平均8.33天。其中首次服药后24小时内即出现疗效的3例均为全身型。而十余天后才出现效果的2例均为眼肌型。说明全身型的疗效开始出现的时间比眼肌型为早。但最大疗效开始出现的时间,上述两型则无明显差别,最快者在首次服药后的第8天,最迟者为3月余。从开始出现疗效的部位来看,全身型的7例均有眼部症状,其中3例先从眼部开始恢复,2例头面部(包括眼肌)与四肢同时恢复,2例先从四肢开始恢复,且眼部症状均较快的恢复正常;眼肌型治疗有效的8例中,有上眼睑下垂及复视者3例,此3例经治疗后,均先从上眼睑开始恢复,而复视恢复较慢。本组在治疗的早期,未发现症状与体征有明显加重者。

此外,本组10例眼肌型的疗效与病程的长短有一定的关系,病程在一年半以内的6例患者均为痊愈或显效,而病程在一年半以上的4例,仅一例痊愈,好转1例,无效2例。且无效及好转者均为女性。

药物副作用:本组17例中除1例儿童出现满月脸及短时间的胃部不适感外,其余均无显著的副作用。有3例患者,服强的松后出现全身酸痛(包括胸部),此症状多在每次服药后的当天及次日上午为著,但随着治疗的进行,上述症状逐渐减轻以至消失。在服强的松期间有4例患者周围血象中白细胞轻度增加,最高为16100个/毫米<sup>3</sup>。

#### 讨 论

重症肌无力是神经肌肉接头处兴奋传递障碍所引起的一种慢性疾病。近年来虽然通过大量的实验室和临床研究,对本病的病因、发病机理和治疗获得很大进展,但目前仍无理想的根治措施。在药物治疗方面,长期以来,仍停留在抗胆碱酯酶药物的使用上,此药虽可改善肌无力的症状,但其疗效短暂,需长期服用,这不仅可引起运动终板的器质性变化,使之有可能出现继发性肌萎缩(1),而且由于在长期用药过程中不断产生耐药性,使剂量逐渐增加,这样又可出现或加重抗胆碱酯酶药物的副作用,并最终将导致无效的结局。此外,抗胆碱酯酶药物对本病的眼肌麻痹、上眼睑下垂在没有出现明显的药物毒性的情况下常常不能完全控制(2)。因而抗胆碱酯酶药物远不能满足临床要求。关于激素治疗重症肌无力,虽然早在1935年Simon氏及1944年Torda和Wolff氏用ACTH治疗本病获得初步疗效之后,于1952年Schlezienger氏又用类固醇治疗本病取得良好的效果(3、4),但此疗法一度未被采用,甚至有人认为激素治疗重症肌无力是不合适的(5),这是因为在激素治疗的初期,许多患者有病情加重现象,且治疗后肌力的改善并不持久的缘故(6)。自1960年Simpson氏提出重症肌无力为一自身免疫性疾病以来,越来越多的证据证明了这一点(6、7)。因此,在这之后各国纷纷使用激素治疗本病,取得良好的效果,用大剂量进行治疗后,其有效率大多在90%左右,痊愈和显效率亦大多在60%以上。近来国内亦有用ACTH及类固醇抢救重症肌无力危象及用类固醇治疗25例重症肌无力取得100%疗效的报道(7)。本组17例用大剂量强的松治疗后,经3~20个月的随访观察,取得了显著效果,痊愈和显效者14例(占82.2%),有效1例(占5.9%),无效2例(占11.8%),且全身型的疗效更为突出,7例中6例痊愈,1例显效。此外,本

组绝大多数病人于治疗后两周内开始好转,三个月内可达最好的治疗效果,这与 Mann 氏采用每日大剂量强的松治疗30例患者的结果是一致的(3)。

激素治疗单纯眼肌型患者是否有效,尚有不同看法,许多人认为单纯眼肌型不必用这种疗法,但有人报道用隔日强的松治疗8例眼肌型患者,取得良好的效果,且无一例出现病情加重(2)。从本组疗效看,不仅7例全身型的眼部症状与体征较快的消失或明显好转,而且10例眼肌型患者的效果也是肯定的,尽管还不及全身型那样良好。不少作者认为,其疗效与病程长短有关,病程越短疗效越好(7,9,10)。从本组眼肌型患者的疗效来看亦是如此。这可能是由于病程较长的病例,发生了不可逆的神经肌肉损害的缘故。因此,对本病患者应尽早进行治疗。

目前应用激素治疗重症肌无力的方法很不一致,大致可以归纳为以下三种(5,7):

1. 大剂量短疗程间歇疗法:此方法的优点是有效率高、出现效果快,缺点是严重的副作用、维持疗效时间短及绝大多数患者于治疗早期有肌力减退;
2. 大剂量突击小剂量维持疗法:此方法的优点是有效率高、出现效果快、疗效维持的时间久、复发率低,缺点是激素的副作用较多;
3. 小剂量长期持续疗法:此方法的优点是治疗初期几无加重现象,也无类固醇的副作用,但出现疗效的时间太迟。本组病例基本上采用了上述第2种治疗方法:隔日(晨间)一次服药,待获得显著疗效后,再逐渐减量(或改隔两日服药)至停药或维持最小有效维持量。我们在开始用强的松治疗本病后不久,有3例经治疗后迅速好转的患者,因故突然停药强的松,停药后的第4~10余天症状有所加重,但服药后又好转。由此启发我们,在开始减少用量时,首先采用将隔日服药改为隔两日服药的方法,若病情无加重,再逐渐减量。通过临床观察,初步体会到这种隔两天服药的方法,不仅将强的松用量实际上减少了1/3,以防止其副作用,更重要的是多数患者可以将已获得的疗效加以巩固且仍可取得继续好转的治疗效果。此外,为了维持其疗效、防止复发及其激素的副作用,我们采用了逐步、缓慢的减量方法,以达到停药或从中寻找其最小有效维持量的目的。至于能否停药或最小有效维持量是多少,这要看每个患者的治疗效果及减量过程中的病情变化而灵活掌握,不能千篇一律。本组12例中已停药者6例,11例仍在服药,在这11例中除1例正在逐步减量外,其余10例中有8例的最小有效维持量为隔日或隔两日顿服20~40毫克,另外2例最小有效维持量分别为隔两日顿服50毫克及90毫克。

虽然激素对全身型重症肌无力的治疗已获承认(2),但不少作者提出,用激素治疗的早期出现病情加重者占44%~90%,故不应轻易采用,必须在配备有效的呼吸护理和在设备完善的治疗单位进行这种疗法,甚至有的主张于治疗前先进行气管切开,而且指定了用此疗法的用药指征及范围(4~8)。因此,使我们在开始应用激素治疗本病时顾虑较大,不仅将治疗的全身型重症肌无力患者均收容住院,且严密观察病情变化,以便及时发现和抢救重症肌无力危象。但本组7例全身型患者,在治疗早期并未发现病情明显加重者。这与 Warmolts 氏采用间日100毫克强的松治疗5例严重患者也无1例加重的结果是一致的(6)。因此,近来眼肌型及症状较轻的全身型均在门诊进行治疗。但需将上述情况及服药时的注意事项向患者说明,以配合治疗。治疗早期出现一过性加重的机

理,许多人认为是胆碱能无力现象,这一现象的出现可能是由于强的松促进神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,此点已被Wilson等所证实。因此当类固醇合并应用抗胆碱酯酶药物时,治疗早期出现症状加重的多(7)。丛氏报告的25例中未并用抗胆碱酯酶药物的19例患者无一例加重,但其余并用抗胆碱酯酶药物的6例中,有4例出现过加重现象(7),此点是符合上述情况的。虽然本组亦与上述情况类似,但由于治疗全身型患者仅7例,故需观察更多的病例,才能进一步阐明这一点。至于隔日服药的方法是否可以减少加重现象,尚待进一步观察。为此,我们初步认为:凡可以在用激素治疗时停用抗胆碱酯酶药物者应尽量停用,若因病情不能停用,则在用激素治疗时酌情减量。当后者出现肌无力加重时,则应仔细区别是胆碱能无力还是神经肌肉接头处乙酰胆碱不足,以便采取相应的治疗措施。

激素治疗重症肌无力的机理还未明了。Wilson等发现强的松龙可以促使乙酰胆碱的自发性释放,提示激素治疗时至少部分是对神经肌肉传导的直接作用(5)。有人认为激素可以抑制胸腺生发中心的形成、改善淋巴细胞特别是T细胞、B细胞的功能和抑制血清中的抗运动终板抗体的产生及其作用(9、10)。但是,有人发现胸腺切除后无效的患者,再用激素时还可以有效,说明激素的治疗不仅是通过胸腺,可能还有另外的机理(7)。

应用大剂量激素时,应注意其禁忌症及副作用。国内丛氏采用每日大剂量治疗时,出现满月脸、多毛等占68%,但未出现高血压、糖尿病及消化道溃疡等副作用(7)。我组病例及Kenneth等(2)所报告一组病例均采用隔日大剂量强的松的治疗方法,其副作用很少,这可能与隔日用药有关。因此,作者初步体会到本组的治疗方法有以下优点:疗效显著且显效快,治疗早期未发生明显的一过性加重,至今尚无复发者,激素的副作用较少,是治疗重症肌无力较好的措施。

#### 参 考 文 献

- (1)井形昭弘:日内会志,65(11):1145,1976。
- (2)杨期东摘:国外医学参考资料神经病学神经外科学分册,6:238,1975。
- (3)MannTD等:Neurology,26(8):729~740,1976。
- (4)孙世骥综述:国外医学参考资料儿科学分册,2:88~92,1978。
- (5)徐越综述:国外医学参考资料内科学分册,8:334~339,1975。
- (6)朱汉英等综述:国外医学参考资料神经病学神经外科学分册,1:16~21,1976。
- (7)丛志强:重症肌无力的类固醇疗法,内部资料,1978。(其文摘参加第二届全国神经精神科学学术会议交流资料)。
- (8)上海第一医学院华山医院等编:实用神经病学,第一版,第707页,上海科技出版社,1978。
- (9)市川幸延:日内会志,65(7):669~680,1976。
- (10)宇尾野公义:日内会志,64(9):995~996,1975。