

# 71 例药物诱发/加重重症肌无力的文献分析

赵娟 熊建群 邹小娟 陈岩 杨远荣

(荆州市中心医院药学部 湖北荆州 434020)

**摘要 目的:**探讨药物诱发/加重重症肌无力(MG)的临床特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索 2000 年 1 月~2017 年 12 月 PubMed、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang)等国内外数据库,获得药物诱发/加重 MG 的个案病例文献,对诱发/加重 MG 的药物种类、名称、用药疗程,患者的基础疾病、出现症状的时间、处理措施、转归情况等进行分析。**结果:**诱发/加重 MG 所涉及的 29 个药品品种中免疫检查点抑制剂(ICB)调脂药和抗菌药物占比例较高,临床表现以眼肌型和轻中度全身型 MG 为主,大部分病例停用可疑药物,予乙酰胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗后症状缓解,14.08% 患者出现 MG 相关性死亡。**结论:**能够诱发/加重 MG 的药品品种广泛,医务人员需给予重视,对既往有 MG 病史的患者,需慎重选择此类药物。

**关键词** 重症肌无力; 药物; 诱发/加重; 药品不良反应

中图分类号:R746.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)03-0205-04

## Literature Analysis of Myasthenia Gravis Induced/exacerbated by Drugs

Zhao Juan, Xiong Jianqun, Zou Xiaojuan, Chen Yan, Yang Yuanrong

Department of Pharmacy, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinical characteristics of myasthenia gravis induced/exacerbated by drugs, and to provide references for the safe use of drugs in clinic. **Methods:** PubMed, CNKI, VIP and Wanfang Database were retrieved from January 2000 to December 2017, and the documents of MG induced/exacerbated by drugs were analyzed and discussed. The contents of the analysis included drug type, course, underlying diseases of patients, the time of symptom onset, treatments and outcomes. **Results:** Among the 29 drug Varieties involved, ICB, lipid-lowering drugs and antibiotics accounted for a high proportion. Ocular muscle type and mild/moderate systemic MG were mainly clinical manifestations. Most patients' symptoms were relieved after being treated with drug withdrawal, acetylcholinesterase inhibitors, glucocorticoids, immunosuppressive agents, etc. 14.08% of patients were death because of MG. **Conclusion:** There were a wide variety of drugs that can induce/exacerbate MG. Medical staff should pay attention to it and carefully select these drugs for patients with a history of MG.

**KEY WORDS** Myasthenia gravis; Drugs; Induction/exacerbation; Adverse drug reaction

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由乙酰胆碱受体抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与、主要累及神经肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体的获得性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。多种因素如感染、应激、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、药物等可使患者自身免疫情况发生变化,影响神经肌肉接头传导,从而诱发/加重 MG 症状。其中药物因素是近年来文献报道中较为常见的致病因素。本文检索国内外数据库有关药物诱导/加重 MG 的个例报道,并进行汇总分析,为临床安全用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以主题、题目、摘要中含有“引起、致、导致、诱

发、产生、加重”及“重症肌无力”等关键词检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang)等中文数据库。以主题、题目、摘要中含有“induce”或“lead to”或“exacerbate/exacerbation”或“aggravate/aggravation”及“myasthenia gravis”关键词检索 PubMed。检索时间为 2000 年 1 月~2017 年 12 月国内外公开发表的药物诱导/加重 MG 的文献,3 位作者分别独立检索和筛选有可能符合条件的文献,如遇意见分歧,通过讨论取得共识或由第 4 位作者裁决。

### 1.2 文献纳入及排除标准

仅纳入个案病例报道文献,病例中详细记录使用药物名称、用法用量,出现 MG 的症状、治疗及转归,患者既往病史等,排除综述、重复报道及资料不

完善者,排除非中文和英文文献,且所有纳入研究的病例中药物的用法用量、给药途径等均与药品说明书具有一致性。纳入文献病例依照国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准<sup>[2]</sup>评价药品不良反应(ADR)的关联性,纳入文献病例评价结果为可能43例、很可能24例、肯定4例。

1.3 记录项目

采用回顾性和描述性研究方法,记录诱发/加重MG的药物种类、名称、用药疗程,患者的基础疾病、出现症状的时间、处理措施、转归情况等。

1.4 数据处理方法

使用Excel 2007建立数据库,将记录的相关指标逐条输入数据库中,并对数据库中的内容进行筛选、分类、排序、汇总、制表和分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与患者基本情况

共检索得到中英文文献75篇,经筛选得到文献60篇,其中英文文献45篇,中文文献15篇,共涉及71例病例。纳入病例中男35例,女36例;患者年龄最大者86岁,最小者1岁6个月,年龄61~80岁34例,80岁以上6例,小于18岁4例,见表1。新发MG病例49例,MG症状加重病例22例。55例进行了抗乙酰胆碱受体抗体(anti-acetylcholine receptor antibody, ARAB)检测,其中40例ARAB值超过正常值(<0.2 nmol · L<sup>-1</sup>)。病例中有26例进行肌酸激酶(creatine kinase, CK)检测,有12例CK升高。大部分病例中未提到患者过敏史。

表1 诱发/加重MG患者的性别与年龄分布(n,%)

年龄(岁)	男	女	合计	构成比(%)
≤18	3	2	5	7.04
19~40	3	5	8	11.27
41~60	10	8	18	25.35
61~80	17	17	34	47.89
>80	2	4	6	8.45
合计	35	36	71	100.00

2.2 可疑药物品种及给药途径分布

见表2。共涉及29个药品。免疫检查点抑制药(immune checkpoint blockade, ICB)27例(2例为联合治疗),占总例数的38.03%;抗菌药物17例,占总例数的23.94%,其中包括大环内酯类11例,氟喹诺酮类3例,四环素类1例,氨基糖苷类3例;调脂药15例,占21.13%,他汀类药物为主要品种;因部分病例换用了几种他汀类药物<sup>[3~5]</sup>,品种例数合计大于15例。其他药物分别为抗心律失常药物丙吡

胺、免疫抑制药青霉胺等。MG症状加重病例22例中,ICB7例,调脂药4例,抗菌药物7例(6例为阿奇霉素所致)。

ICB采用静脉注射给药方式,用法用量按照说明书给药;调脂药采用口服给药方式;抗菌药物中氟喹诺酮类采用口服给药方式,庆大霉素雾化给药,其余采用静脉滴注给药方式;免疫增强药物聚乙二醇干扰素-α采用静脉注射给药方式;其余种类药物采用口服给药方式。静脉滴注给药的药物溶媒品种、用量和滴速均按照药品说明书要求。

表2 诱发/加重MG的可疑药物品种分布

药物种类	病例数	构成比(%)	品种数	品种(例)
免疫检查点抑制药(ICB)	27	38.03	5	伊匹单抗/ipilimumab(4), 纳武单抗/nivolumab(11), 帕母单抗/pembrolizumab(10), 德瓦鲁单抗/durval-uab + 曲美莫单抗/tremelimumab(1), 伊匹单抗 + 纳武单抗(1)
调脂药	15	21.13	8	阿托伐他汀(8), 瑞舒伐他汀(3), 辛伐他汀(4), 普伐他汀(3), 氟伐他汀(1), 洛伐他汀(1), 苯扎贝特(1), 依折麦布(1) <sup>a</sup>
抗菌药物	17	23.94	9	阿奇霉素(7), 红霉素(2), 泰利霉素(2), 诺氟沙星(1), 左氧氟沙星(2), 米诺环素(1), 庆大霉素(1), 阿米卡星(1), 阿米卡星(1)
抗心律失常药	1	1.41	1	丙吡胺(1)
钙通道阻滞药	1	1.41	1	维拉帕米(1)
抗组胺药	1	1.41	1	西替利嗪(1)
免疫抑制药	3	4.23	1	青霉胺(3)
免疫增强药	3	4.23	1	聚乙二醇干扰素-α(3)
抗癫痫药	3	4.23	2	加巴喷丁(2), 卡马西平(1)
合计	71	100.00	29	

2.3 不良反应发生时间与临床表现

ICB病例中有12例发生在用药后1~5周内,13例发生在用药后6~10周内,余2例分别发生在用药后的11周和12周。调脂类药物有12例发生在用药后的1~4周内,2例发生在用药后2~3个月内,1例使用依折麦布后立即发生MG加重。抗菌药物不良反应发生时间较快,10例发生在用药后1h内,最短的为用药后5min,7例发生在用药后2~7d内,最长时间为7d。服用青霉胺的3个病例中最长发生时间为4年,最短时间为5个月。

研究病例中药物诱发/加重MG的临床症状表现为复视、眼睑下垂、构音困难、吞咽困难、肢体无力、呼吸困难。大多数病例仅表现为眼肌型和轻中度全身型MG,26.56%病例累及呼吸肌,出现胸闷、呼吸困难症状。

2.4 治疗与转归

研究资料中有22.53%(16例)给予停用可疑药

物处理而后 MG 症状好转,余病例根据 MG 症状的严重程度给予溴比斯地明、糖皮质激素、免疫抑制药、血浆置换、静注人免疫球蛋白等单用或联合治疗。10 例(14.08%)的患者出现 MG 相关性死亡,其中 8 例为 ICB 所致病例,2 例为阿奇霉素所致病例,余病例 MG 症状缓解。21 例(29.58%)病例未提及经治疗后 MG 症状完全缓解的时间,其余病例 MG 症状缓解时间从数天到数月不等。

### 3 讨论

#### 3.1 药物诱发/加重 MG 发生特点

调查结果显示药物诱发/加重 MG 可发生于各个年龄,多发生于 61~80 岁年龄段。临床症状多为复视、上眼睑下垂、构音困难、吞咽困难、肢体无力、呼吸困难。在临床处理上少数病例经停用可疑药物而缓解,大部分病例给予乙酰胆碱酯酶抑制药、糖皮质激素、免疫抑制药、静注免疫球蛋白等治疗后好转,14.08% 的病例因病情严重而死亡。药物诱发/加重 MG 累及呼吸功能时,容易出现肌无力危象症状导致死亡,临床需给予密切关注并及时处理。

#### 3.2 药物品种及发生机制

本研究涉及 29 种药品,由于检索时间限制、检索数据库限制、药物使用广泛性差异及文献发表以少见、新的及严重的不良反应为主,可能导致已确定有此不良反应的药物如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、青霉素等药物例数较少,其他可能诱发/加重 MG 的药物如表 3 所示<sup>[6-8]</sup>。

表 3 诱发/加重 MG 的其他药物

药物种类	药物名称
抗菌药物	氨基糖苷类,阿莫西林,环丙沙星,多黏菌素
抗疟药物	氯喹,奎宁
抗心律失常药物	普鲁卡因胺,利多卡因,奎尼丁
β受体阻断药	普萘洛尔,阿替洛尔,拉贝洛尔
骨骼肌松弛药	维库溴铵,琥珀胆碱
吸入性麻醉药	甲氧氟烷,七氟烷
其他种类	左炔诺孕酮,苯海索,锂制剂,氯丙嗪,苯妥英钠,镁制剂

ICB 是现今备受瞩目的抗肿瘤药物,主要包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制药、程序性死亡受体 1(PD-1)抑制药及其配体程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制药。在取得抗肿瘤效果时 ICB 介导的免疫相关性 ADR 也日渐突出,MG 为其中一种罕见且严重的 ADR<sup>[9]</sup>。目前 ICB 所致 MG 的机制并不明确,有研究显示 CTLA-4 的不足与自身免疫疾病发生密切相关,CTLA-4 基因敲除的大鼠能自发产生 MG,CTLA-4 基因突变可使白种人和东亚人

患上 MG 的风险增加<sup>[10,11]</sup>;PD-1 过表达可耗竭 CD8 T 细胞从而对自身免疫性疾病产生有利作用,因而 PD-1 抑制药能够使得 MG 症状加重<sup>[12]</sup>。本研究资料中 27 例涉及 ICB 诱发/加重 MG 病例均发生在药物治疗的早期(治疗后 12 周内),因此建议应在使用 ICB 的早期加强临床观察,重点监测前 12 周内 MG 相关症状的发生。本研究资料中 10 例 MG 相关性死亡中有 8 例为 ICB 所致,部分病例中患者经过了积极的治疗,使用胆碱酯酶抑制药、免疫抑制药、静注免疫球蛋白及血浆置换等,但因病情进一步恶化后死亡<sup>[13-15]</sup>。ICB 致 MG 可继发严重后果,应重视并积极治疗。

本研究中调脂药物所致病例共 15 例,其中他汀类药物导致 13 例,另 2 例分别为苯扎贝特和依折麦布。调脂类药物所致 MG 一般发生在用药早期(3 月内),给予停药处理和相应药物治疗后症状大都可得到缓解,但再次使用该调脂药物时会再次出现 MG 症状。研究资料中有 5 例患者使用一种他汀类药物出现 MG 症状后,换用其他他汀类药物再次出现 MG 症状。有 1 例患者既往有 MG 病史,既往有使用辛伐他汀加重 MG 症状的不良反应,然而选用依折麦布行调脂治疗时也出现了 MG 症状加重,而后使用考来韦仑治疗未出现 MG 加重的症状<sup>[16]</sup>。依折麦布的肌肉毒性较他汀类药物低得多,其常见不良反应为头疼、发热、背痛等,其加重 MG 的机制目前并不明确。他汀类药物诱导/加重 MG 的发生机制目前考虑可能与他汀类药物调节辅助性 T 细胞亚群比例有关,一方面他汀可升高白细胞介素-4、5 和 10(IL-4、IL-5 和 IL-10)等细胞因子水平而诱导 Th2 细胞分化;另一方面他汀通过抑制干扰素-γ 水平而减少 Th1 细胞分化,而 Th2 细胞可以促进或加重抗体介导的自身免疫疾病如 MG<sup>[17,18]</sup>。对于 MG 患者应谨慎服用他汀类药物,一旦出现 MG 加重症状建议立即停药,换用其他类型调脂药物如依折麦布、考来烯胺、考来韦仑等,同时根据症状给予相应的药物治疗。

抗菌药物诱发/加重 MG 的原因包括具有拟箭毒作用,可同胆碱能神经传导递质乙酰胆碱争夺受体位点,使递质对运动终板膜不能产生去极化作用;降低运动终板膜对乙酰胆碱的敏感性,降低运动终板膜的反应性。喹诺酮类药物可与 Ca<sup>2+</sup> 形成螯合物,从而直接抑制突触前膜乙酰胆碱释放;氨基糖苷类抗菌药物具有与 Mg<sup>2+</sup> 类似的作用,与 Ca<sup>2+</sup> 相互竞争受体,抑制突触前膜乙酰胆碱的释放<sup>[19]</sup>。阿奇

霉素等大环内酯类抗菌药物可能同时影响了乙酰胆碱受体抗体以及酪氨酸激酶抗体从而诱发/加重 MG<sup>[20]</sup>。本文调查的文献显示阿奇霉素是近年来诱发/加重 MG 例数较多的抗菌药物品种,共有 7 例,其中有 2 例因累及呼吸肌,出现肌无力危象,给予呼吸机辅助呼吸后仍因呼吸衰竭而死亡<sup>[21,22]</sup>。抗菌药物诱导/加重 MG 一般发生较为迅速(7 d 以内),最快为用药后 5 min,故 MG 患者应尽量避免使用此类抗菌药物,不可避免要使用时需加强监测,警惕肌无力危象的发生。

影响神经肌肉传导或影响机体免疫状态的药物,都有可能诱发/加重 MG,除文中提到的药物品种,镇静催眠药、阿片类镇痛药物等对呼吸有抑制作用,具有呼吸困难的 MG 患者使用时应给予重视。既往有 MG 病史的患者在选药时应尽量避免使用文中所提的药物,但并非绝对禁忌,若确实有必要使用,应权衡利弊后,在严密监护下使用。

参 考 文 献

- 1 李海峰. 重症肌无力的伴随症状及药物相关性加重:如何看待临床因果关系[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(2):135-138
- 2 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11)[2018-06]http://www.cclr-adr.org.cn/xzxx/hyzl/hyzl2013nd/201304/wo2013042641985/149382.pdf
- 3 Elsaï A, Lund C, Kerty E. Ptosis, diplopia and statins: an association? [J]. Eur J Neuro, 2008, 15(10):e92-e93
- 4 Cartwright MS, Jeffery DR, Nuss GR, et al. Statin-associated exacerbation of myasthenia gravis[J]. Neurology, 2004, 63(11):2188
- 5 Parmar B, Francis PJ, Ragge NK. Statins, fibrates, and ocular myasthenia[J]. Lancet, 2002, 360(9334):717
- 6 Gale J, Danesh-Meyer HV. Statins can induce myasthenia gravis[J]. Clin Neurosci, 2014, 21(2):195-197
- 7 Ragbourne SC, Crook MA, et al. Use of lipid-lowering medications in myasthenia gravis: A case report and literature review[J]. Clinical Lipidology, 2015, 9(2): 256-259
- 8 Argov Z. Management of myasthenic conditions: nonimmune issues[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(5):493-497
- 9 Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related

- myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan [J]. Neurology, 2017, 89(11):1127-1134
- 10 Sun L, Meng Y, Xie Y, et al. CTLA4 variants and haplotype contribute genetic susceptibility to myasthenia gravis in northern Chinese population[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101986
- 11 Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors [J]. Eur J Cancer, 2017, 82:128-136
- 12 Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1):1-3
- 13 March KL, Samarin MJ, Sodhi A, Owens RE. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis: A fatal case report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(2):146-149
- 14 Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer[J]. Muscle Nerve, 2015, 52(2):307-308
- 15 Cooper DS, Meriggioli MN, Bonomi PD, Malik R. Severe Exacerbation of Myasthenia Gravis Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy [J]. J Neuromuscul Dis, 2017, 4(2):169-173
- 16 Ragbourne SC, Crook MA. Use of lipid-lowering medications in myasthenia gravis: A case report and literature review [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2):256-259
- 17 Olson EA, Hainsworth DP, Davis G, et al. Eye on statins: A comprehensive review[J]. Mo Med, 2013, 110(4):344-348
- 18 Khalid R, Ibad A, Thompson PD. Statins and myasthenia gravis[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(3):509
- 19 Deng M, Wang YF, Hu F, et al. Effect of different kinds of antibiotics on transmission function at the neuromuscular junction in mice with myasthenia gravis[J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(17): 233-235
- 20 Perrot X, Bernard N, Vial C, et al. Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment [J]. Neurology, 2006, 67(12):2256-2258
- 21 张颖,童庆伟. 阿奇霉素致重症肌无力危象 1 例[J]. 临床荟萃, 2009, 25(17):1548
- 22 赵月霞,王春胜,王伟. 阿奇霉素致重症肌无力危象 1 例[J]. 黑龙江医药, 2010, 23(5):114

(2018-09-14 收稿 2019-01-05 修回)