

## 环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力临床研究

黄玲 王磊 尹世敏 王佳楠 陈红 张红丽 袁莉

**【摘要】** 目的 观察环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力的有效性和安全性。方法 共 95 例伴胸腺瘤的重症肌无力患者,其中 60 例接受环磷酰胺 0.20 g/次(2 次/周)治疗,逐渐增加剂量至 0.80 g/次(1 次/周),当总剂量达 6 和 10 g 时,采用许氏评分法进行疗效评价并记录药物不良反应。结果 与治疗前(19.65 ± 8.90)相比,总剂量达 6 g(13.73 ± 8.63)和 10 g(10.58 ± 8.11)时临床绝对评分降低(均  $P < 0.05$ ),治疗总有效率为 73.33%(44/60)和 81.67%(49/60),药物不良反应轻微且可耐受。结论 环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力疗效显著且安全性良好,推荐在临床应用;药物安全性仍待进一步观察。

**【关键词】** 重症肌无力; 胸腺瘤; 环磷酰胺

### Clinical evaluation of cyclophosphamide therapy in patients with myasthenia gravis and thymoma

HUANG Ling, WANG Lei, YIN Shi-min, WANG Jia-nan, CHEN Hong, ZHANG Hong-li, YUAN Li  
Department of Neurology, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China  
Corresponding author: YIN Shi-min (Email: smyin@126.com)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of cyclophosphamide in the treatment of patients with myasthenia gravis (MG) and thymoma. **Methods** Ninety-five MG patients with thymoma were selected, and 60 of them were finally involved in the study. Patients were given low or median dose of cyclophosphamide (0.20 g intravenously per day, twice a week), and the dose was gradually increased to 0.80 g intravenously per week. When the total dose of cyclophosphamide reached 6 and 10 g, the drug efficacy was respectively assessed by Clinical Absolute Score (CAS) and Clinical Relative Score (CRS). Adverse events were also recorded. **Results** Compared with the score before treatment (19.65 ± 8.90), the CAS after 6 g (13.73 ± 8.63) and 10 g (10.58 ± 8.11) cyclophosphamide treatment were significantly lower than that of before treatment ( $P < 0.05$ , for all). The drug efficacy of the treatment was 73.33% (44/60) and 81.67% (49/60) when the total dose reached 6 and 10 g, respectively. No serious adverse reactions occurred. **Conclusions** Cyclophosphamide is an effective and safe treatment for post-thymectomized patients with myasthenia gravis and thymoma. Further follow-up and study is still needed to evaluate the long-term outcome.

**【Key words】** Myasthenia gravis; Thymoma; Cyclophosphamide

重症肌无力(MG)是由乙酰胆碱受体(AChR)抗体介导、细胞免疫依赖和补体参与的神经-肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,年发病率为(8~20)/10万、患病率为50/10万,约80%以上患者合并胸腺异常,其中10%~20%合并胸腺瘤<sup>[2]</sup>。对于伴胸腺瘤的重症肌无力患者,胸腺切除术作为首选治疗方法业已获得广大学者的认可<sup>[3-4]</sup>,但胸腺瘤切除后的免疫抑制治疗至今仍存争议。目前,临床常用的免疫抑制剂包括肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤

、环孢素A、他克莫司等<sup>[5]</sup>,第二炮兵总医院神经内科近年来采用环磷酰胺治疗60例伴胸腺瘤的重症肌无力患者,取得较为满意的疗效,现将结果报告如下。

### 对象与方法

#### 一、研究对象

1. 重症肌无力诊断标准 具有受累肌群易疲劳,劳累后症状加重、晨轻暮重之特点;经休息或胆碱酯酶抑制剂治疗后症状缓解;以下临床试验中至少有1项呈阳性:新斯的明试验、重复神经电刺激(RNS)检查低频刺激动作电位波幅衰减 > 15%、血

清乙酰胆碱受体抗体阳性<sup>[2]</sup>。采用改良 Osserman 分型法<sup>[2]</sup>将重症肌无力分为 I、II A、II B、III 和 IV 型,根据世界卫生组织肿瘤分类及组织学诊断标准,将胸腺肿瘤分为三大类,即 A 型(髓质型)、AB 型(混合型);B1 型(器官样型)、B2 型(皮质型)、B3 型(鳞状上皮样胸腺瘤);C 型(胸腺癌)<sup>[6]</sup>。

2. 纳入与排除标准 (1)符合重症肌无力诊断标准。(2)病理学明确诊断为胸腺瘤并分型。(3)患者志愿参加本研究并签署知情同意书,愿意接受环磷酰胺治疗。(4)排除严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、有妊娠需求女性、依从性差、违背研究方案的患者。

3. 一般资料 选择 2006 年 1 月-2013 年 11 月在我院诊断与治疗的重症肌无力患者共 427 例,226 例行胸腺切除术,术后经病理证实为胸腺瘤 95 例,男性 57 例,女性 38 例;年龄 16~80 岁,平均(46.84±12.05)岁。其中 66 例予环磷酰胺治疗,共 60 例完成治疗方案,男性 34 例、女性 26 例,年龄 24~80 岁、平均(46.45±12.02)岁;余 6 例脱落。

## 二、研究方法

1. 治疗方案 (1)药品来源:注射用环磷酰胺(0.20 g/支)为德国 Baxter Oncology GmbH 公司产品。(2)给药方案:第 1 周予以环磷酰胺 0.20 g 加至 250 ml 生理盐水中静脉滴注(2 次/周);若无明显不良反应,第 2 周环磷酰胺剂量增至 0.40 g(2 次/周)、第 3 周增至 0.80 g(1 次/周),给药途径、频率、方法同第 1 周,持续治疗直至环磷酰胺总剂量达到 10 g。必要时予以止吐、水化尿液、保护肝功能、升高白细胞等对症支持治疗。

2. 疗效与药物安全性评价 (1)疗效评价:据患者受累肌群和易疲劳严重程度,采用许氏评分法<sup>[7]</sup>计算临床绝对评分(CAS)和相对评分[CRS,临床相对评分(%)=(治疗前临床绝对评分-治疗后临床绝对评分)/治疗前临床绝对评分×100%],分别于治疗前和环磷酰胺总剂量达 6 和 10 g 时观察患者病情严重程度和临床疗效,临床相对评分≥95%为痊愈、80%~为基本痊愈、50%~为显效、25%~为好转、<25%为无效,计算总有效率[总有效率(%)=(痊愈例数+基本痊愈例数+显效例数+好转例数)/总例数×100%]。(2)药物安全性评价:治疗期间密切监测药物不良反应,环磷酰胺治疗前后均行血常规

表 1 95 例伴胸腺瘤的重症肌无力患者改良 Osserman 分型和组织学分型 例(%)

Table 1. Modified Osserman classification and histological subtypes in 95 MG patients with thymoma case (%)

MG subtype	Type of thymoma					Total
	A	AB	B1	B2	B3	
I	0 (0.00)	1 (1.05)	1 (1.05)	1 (1.05)	1 (1.05)	4 (4.21)
II A	4 (4.21)	0 (0.00)	7 (7.37)	3 (3.16)	3 (3.16)	17 (17.89)
II B	3 (3.16)	2 (2.11)	9 (9.47)	17 (17.89)	6 (6.32)	37 (38.95)
III	0 (0.00)	1 (1.05)	4 (4.21)	7 (7.37)	5 (5.26)	17 (17.89)
IV	1 (1.05)	1 (1.05)	5 (5.26)	6 (6.32)	7 (7.37)	20 (21.05)
Total	8 (8.42)	5 (5.26)	26 (27.37)	34 (35.79)	22 (23.16)	95 (100.00)

规和肝肾功能试验等实验室监测。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 SNK-*q* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、重症肌无力分型与胸腺瘤分型

根据改良 Osserman 分型法,本组 95 例伴胸腺瘤的重症肌无力患者中 I 型 4 例、II A 型 17 例、II B 型 37 例、III 型 17 例、IV 型 20 例;组织学分型 A 型 8 例、AB 型 5 例、B1 型 26 例、B2 型 34 例、B3 型 22 例(表 1)。完成治疗方案的 60 例患者中 I 型 2 例、II A 型 15 例、II B 型 20 例、III 型 11 例、IV 型 12 例;组织学分型 A 型 6 例、AB 型 4 例、B1 型 16 例、B2 型 25 例、B3 型 9 例。本研究约有 10.53%(10/95)患者术后症状完全消失,63.16%(60/95)术后 2 周症状改善,26.32%(25/95)术后症状加重或无明显改善;其中 70%(49/70)症状完全消失或改善患者于术后 20 天至 11 年症状加重或复发。

### 二、疗效评价

本组共 60 例完成治疗方案,与治疗前相比,总剂量 6 和 10 g 组患者治疗后症状均明显改善,差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ,表 2~4)。环磷酰胺总剂量达 6 g 时,痊愈 3 例、基本痊愈 2 例、显效 6 例、好转 33 例、无效 16 例,治疗总有效率约为 73.33%(44/60);环磷酰胺总剂量达 10 g 时,痊愈 7 例、基本痊愈 3 例、显效 22 例、好转 17 例、无效 11 例,治疗总有效率为 81.67%(49/60)。

**表 2** 环磷酰胺治疗前与治疗各剂量(6 和 10 g)组患者临床绝对评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

**Table 2.** Comparison of CAS between pre-treatment and post-treatment with 6 and 10 g cyclophosphamide ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Group	N	Clinical Absolute Score
Before treatment (1)	60	19.65 ± 8.90
After treatment		
6 g (2)	60	13.73 ± 8.63
10 g (3)	60	10.58 ± 8.11

**表 3** 环磷酰胺治疗前与治疗各剂量(6 和 10 g)组患者临床绝对评分的重复测量设计的方差分析表

**Table 3.** Analysis of variance for repeated measurement design on CAS in different treatment groups

Source of variation	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	148.838	1	148.838	1.092	0.298
Time	3367.504	1	3367.504	257.668	0.000
Treatment × time	148.838	1	148.838	11.388	0.001
Error within group	1542.158	118	13.069		
Error among groups	16087.458	118	136.334		

**表 4** 环磷酰胺治疗前与治疗各剂量(6 和 10 g)组患者临床绝对评分的两两比较

**Table 4.** Paired comparison of CAS before and after treatment with 6 and 10 g cyclophosphamide

Paired comparison	P value
(1) : (2)	0.000
(1) : (3)	0.000

### 三、药物安全性评价

本组 66 例接受环磷酰胺治疗患者中 3 例死于肌无力危象、2 例自行停药、1 例出现严重消化道症状并伴发带状疱疹(药物总剂量达 5.20 g 时出现肌无力危象而停药),其余 60 例患者均于 17 周内总剂量达到 10 g。其中,16 例患者在环磷酰胺治疗当天至 1 周时出现不同程度恶心、呕吐、乏力症状;13 例肝酶谱水平升高,丙氨酸转氨酶(ALT)水平最高达 168 U/L (< 40 U/L),经保肝药物治疗后恢复至正常值范围,顺利完成 10 g 的终点治疗;11 例外周血白细胞计数减少,其中 1 例环磷酰胺总剂量达 3.60 g 时,白细胞计数短暂性下降,最低至  $2.08 \times 10^9/L$  [ $(3.97 \sim 9.15) \times 10^9/L$ ],因合并肺感染予抗生素治疗,更换抗生素种类、暂停环磷酰胺 2 周,并予盐酸小檗胺(112 mg, 3 次/d)、利可君 20 mg(3 次/d)、鲨肝醇 40 mg(3 次/d)和维生素 B<sub>12</sub> 20 mg(3 次/d),白细胞计数波动于  $(2.87 \sim 4.50) \times 10^9/L$ ,继续予环磷酰胺

至 17 周时完成目标治疗剂量,其余 10 例患者白细胞计数降至  $(2.98 \sim 3.53) \times 10^9/L$ ,予升高白细胞药物治疗后完成目标治疗剂量。本组有 6 例女性患者于治疗期间闭经,年龄为 34 ~ 49 岁。其他药物不良反应包括带状疱疹(2 例)、皮疹(1 例)、脱发(2 例),以及高调耳鸣(1 例,未予处理症状自行消失)。本组患者治疗期间无一例发生出血性膀胱炎,27 例在完成 10 g 的目标治疗剂量过程中未出现明显药物不良反应。

### 讨 论

重症肌无力合并胸腺瘤是胸腺切除术之绝对适应证<sup>[3-4]</sup>,分析本组 95 例伴胸腺瘤的重症肌无力患者的临床资料,发现改良 Osserman 分型中以 II B 型多见,约占 38.95%(37/95),组织学分型以 B2 型多见,约为 35.79%(34/95),与既往研究相似<sup>[8]</sup>。目前关于胸腺切除术后远期疗效的研究较多<sup>[9-10]</sup>,其中伴胸腺瘤的重症肌无力患者术后症状可获得明显改善,达 44.40% ~ 50%;但也有大样本(124 例)临床研究显示,部分患者(108 例,87.10%)术后症状无好转或好转后复加重,需接受免疫抑制剂治疗<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,约 10.53%(10/95)患者术后症状完全消失、63.16%(60/95)术后 2 周症状改善、26.32%(25/95)术后症状加重或无明显改善;在症状完全消失或改善患者中有 70%(49/70)于术后 20 天至 11 年症状加重或复发。推测可能与肿瘤复发、胸腺瘤残留或异位胸腺、二级淋巴组织中存在产生 AChR 抗体 B 细胞及其相应辅助性 T 细胞(Th)有关<sup>[7]</sup>。目前鲜见关于术后症状未改善或复发患者长期序贯治疗的文献报道。如何选择一种既能抑制肿瘤生长又能发挥免疫抑制作用的药物,值得关注。

环磷酰胺是一种烷化剂,作为细胞毒性药物具有抗肿瘤和免疫抑制双重作用,且治疗费用较低廉,广泛应用于实体瘤的药物化疗和自身免疫性疾病,疗效确切<sup>[12-13]</sup>。环磷酰胺治疗自身免疫性疾病的传统剂量为 20 ~ 200 mg/kg 或 500 ~ 1500 mg/m<sup>2</sup>,国内外学者一直在不断探索如何在患者能够耐受的情况下合理选择环磷酰胺治疗剂量和疗程。尽管近年关于环磷酰胺治疗重症肌无力的文献报道较多,但药物剂量和给药方法不尽一致<sup>[7]</sup>。Drachman 等<sup>[14]</sup>采取大剂量环磷酰胺[50 mg/(kg·d)]治疗 3 例难治性重症肌无力患者,结果显示:连续治疗 4 天后,患者血清 AChR 和肌肉特异性受体酪氨酸激酶



(MuSK)抗体表达水平同时下降,而且使联合应用的激素剂量减少,随访3.50年无复发。但短期内环磷酰胺总剂量达200 mg/kg易导致严重骨髓抑制<sup>[15]</sup>,从而限制了这一方法的临床应用。Lau等<sup>[16]</sup>以环磷酰胺500 mg/(m<sup>2</sup>·月)治疗伴呼吸困难的难治性重症肌无力患者,疗程4个月,每次治疗后的前1~2周症状与体征改善明显,但3~4周时再次加重。Feng等<sup>[17]</sup>采用中等剂量(0.40 g)环磷酰胺连续静脉注射3天后改为隔3天注射1次治疗重症肌无力危象,总剂量达1.20 g时,约69.20%患者呼吸困难消失,总剂量增至2.80 g时,约90%患者脱离呼吸机,提示随着环磷酰胺治疗剂量的增加,患者临床症状改善率逐渐升高。也有学者采用小剂量(0.20 g)环磷酰胺连续治疗6天,隔1~3个月重复给药,以每月静脉注射1次者效果较佳<sup>[18]</sup>。上述治疗方法的药物不良反应较小,可避免骨髓抑制的发生,由于用药时间短、剂量少且与其他免疫抑制剂联合应用,故难以对环磷酰胺疗效进行评价。Perez等<sup>[19]</sup>发现,环磷酰胺总剂量越大、疗程越长、疗效越佳,总剂量>10 g时治疗总有效率为90%,≥30 g时达100%;但随着治疗时间的延长、剂量的增加,虽然病情较易得到控制、症状缓解时间较长,但药物不良反应亦明显增加<sup>[20]</sup>。晚近国内临床研究显示,环磷酰胺总剂量达4~8 g可使I/II型重症肌无力患者临床痊愈且不良反应小、易于耐受;但该项研究仅评价I/II型重症肌无力的疗效,并未对伴胸腺瘤患者的疗效进行单独评价<sup>[21]</sup>。尽管也有小剂量(200~250 mg/d)环磷酰胺总剂量达8~12 g治疗伴胸腺瘤的重症肌无力的报道<sup>[11]</sup>,但由于病例数较少,未对治疗效果进一步评价。鉴于此,我们采用环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力,患者入组后未再进行放射治疗或其他药物化疗,结果显示:环磷酰胺治疗后临床症状明显好转,临床绝对评分明显降低,且随着药物剂量的增加,疗效更佳;当药物总剂量达6 g时,患者症状与体征明显改善,治疗总有效率约为73.33%(44/60)、10 g时高达81.67%(49/60)。但是本研究样本量尚小,环磷酰胺总剂量达10 g与6 g相比,临床绝对评分未显示出统计学差异,但已有明确下降趋势。我们逐渐增加环磷酰胺剂量使患者对其不良反应逐渐耐受,从而有效避免了严重骨髓抑制等不良反应的发生,约90.91%(60/66)患者完成了总剂量为10 g的治疗终点,仅1例因不能耐受消化道症状于药物剂量达5.20 g时退出;其中,45%(27/60)

的患者在治疗过程中未发生任何药物不良反应,18.33%(11/60)外周血白细胞计数减少,仅2例白细胞计数降至 $3 \times 10^9/L$ 以下(最低至 $2.08 \times 10^9/L$ )。本组所有白细胞计数减少患者均未应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF),仅通过口服盐酸小檗胺等药物和暂时延长给药时间使外周血白细胞计数逐渐恢复至正常值范围,同时继续予环磷酰胺治疗,完成总剂量10 g的终点治疗;21.67%(13/60)血清丙氨酸转氨酶升高,经保肝药物治疗后降至正常值范围且未进一步升高。但是亦有2例(3.33%)患者发生带状疱疹,6例(6/19)50岁以下的女性患者闭经。环磷酰胺治疗过程中在抑制异常免疫反应的同时,亦抑制机体的正常细胞和体液免疫,有可能增加感染风险,且环磷酰胺累积剂量越大,性腺受抑制发生率越高<sup>[20]</sup>。提示应警惕环磷酰胺引起的感染、生殖系统毒性作用等不良反应。由于环磷酰胺达10 g治疗终点时仅需3~4个月,且本研究不观察肿瘤复发或转移情况,因此大多数患者治疗期间及治疗后未复查胸部CT。

综上所述,伴胸腺瘤的重症肌无力患者病情复杂,胸腺切除术不能完全消除其肌无力症状且复发率较高,治疗十分棘手;术后接受进一步的规律性免疫抑制治疗,可减轻其肌无力症状、延长复发时间、阻止病情进展。环磷酰胺治疗伴胸腺瘤的重症肌无力,需自小剂量开始逐渐增加剂量,耐受后规律给药,以总剂量10 g为治疗终点的治疗方案安全、有效,值得推荐在临床应用,但仍待进一步观察其安全性。

#### 参 考 文 献

- [1] Li HF. Concomitant symptom and medicine related exacerbation in myasthenia gravis: how to analyse the clinical causal relationship. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 12:135-139. [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. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:135-139.]
- [2] Jia JP, Chen SD. Neurology, 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 365-370. [贾建平, 陈生弟. 神经病学, 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 365-370.]
- [3] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol, 2010, 17:893-902.
- [4] Chinese Society of Neuroimmunology, Neuroimmunology Group in Neurology Society of Chinese Medical Association. China expert consensus in diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2012, 19:401-408. [中国免疫学会神经免疫学分

- 会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19:401-408.]
- [5] Li ZY, Zhang W. Review and perspective of pathogenesis and treatment in myasthenia gravis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:113-116.[李柱一, 张巍. 重症肌无力发病机制和治疗的回顾与展望. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:113-116.]
- [6] Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumors of the thymus: World Health Organization international histological classification of tumours. Berlin: Springer, 1999: 65-68.
- [7] Xu XH. Neuroimmunology. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 2000: 100-155.[许贤豪. 神经免疫学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2000: 100-155.]
- [8] Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Mantegazza R. The thymus in myasthenia gravis: site of "innate autoimmunity"? *Muscle Nerve*, 2011, 44:467-484.
- [9] Cui J, Li JF, Zhou ZL, Huang YQ, Chen YT, Meng WP, Liu J, Wang J. Efficacy of video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis and the factors influencing the outcome. *Zhongguo Wei Chuang Wai Ke Za Zhi*, 2012, 12:682-686.[崔健, 李剑锋, 周足力, 黄宇清, 陈应泰, 孟完璞, 刘军, 王俊. 胸腔镜胸腺扩大切除术治疗重症肌无力的疗效观察及影响因素分析. 中国微创外科杂志, 2012, 12:682-686.]
- [10] Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, Apostolakis E, Baltayiannis N, Chatzimichalis A, Papapetropoulos T, Dougenis D. Modified maximal thymectomy for myasthenia gravis: effect of maximal resection on late neurologic outcome and predictors of disease remission. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88:1638-1645.
- [11] Wu T, Tu LH, Wang ZN, Jiang JM, Zhang RQ, Jin H. Clinical analysis of thymomas associated with myasthenia gravis: a report of 124 cases. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 24: 1163-1166.[吴涛, 涂来慧, 王志农, 蒋建明, 张仁琴, 金海. 重症肌无力伴胸腺瘤 124 例临床分析. 第二军医大学学报, 2003, 24:1163-1166.]
- [12] DeZern AE, Petri M, Drachman DB, Kerr D, Hammond ER, Kowalski J, Tsai HL, Loeb DM, Anhalt G, Wigley F, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in 207 patients with aplastic anemia and other autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90:89-98.
- [13] DeZern AE, Styler MJ, Drachman DB, Hummers LK, Jones RJ, Brodsky RA. Repeated treatment with high dose cyclophosphamide for severe autoimmune diseases. *Am J Blood Res*, 2013, 3:84-90.
- [14] Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol*, 2003, 53:29-34.
- [15] Gladstone DE, Brannagan TH 3rd, Schwartzman RJ, Prestrud AA, Brodsky I. High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:789-791.
- [16] Lau AY, Chan AY, Mok VC. Refractory bulbar and respiratory dysfunction in a young Chinese woman with seronegative, muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis: response to cyclophosphamide and rituximab treatment. *Hong Kong Med J*, 2011, 17:77-79.
- [17] Feng HY, Liu WB, Qiu L, Huang X, Luo CM, Li Y, Wang HY. Randomized controlled clinical trial of middle-dose cyclophosphamide plus methylprednisolone for myasthenia gravis patients in crisis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92: 2473-2476.
- [18] Jiang JM, Tu LH, Wu T, Zhang RQ, Ding SJ. Interval low or median dose cyclophosphamide for treatment of myasthenia gravis. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2004, 25:1368-1370.[蒋建明, 涂来慧, 吴涛, 张仁琴, 丁素菊. 中小剂量环磷酰胺间歇疗法治疗重症肌无力. 第二军医大学学报, 2004, 25:1368-1370.]
- [19] Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology*, 1981, 31:32-37.
- [20] Xu J, Zhang ZL. Treatment and prevention of adverse reaction from cyclophosphamide therapy for treating autoimmune diseases. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2012, 6:143-144.[徐婧, 张卓莉. 环磷酰胺治疗自身免疫性疾病中的不良反应及防治. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6: 143-144.]
- [21] Feng HY, Liu WB, Huang X, Qiu L, Li Y, Wang HY, Luo CM. Efficacy and safety of low-dose cyclophosphamide plus corticosteroids for type I/II myasthenia gravis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:2323-2326.

(收稿日期: 2014-08-11)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

神经元核抗原 neuronal nuclear antigen(NeuN)  
 神经元型一氧化氮合酶 neuronal nitric oxide synthase(nNOS)  
 生发中心 germinal center(GC)  
 生长分化因子 growth differentiation factor(GDF)  
 实验性自身免疫性脑脊髓炎 experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)  
 视神经脊髓型多发性硬化 opticospinal multiple sclerosis(OSMS)  
 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)  
 视神经脊髓炎谱系疾病

neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)  
 视野 field of view(FOV)  
 适应性调节性T细胞 adaptive regulatory T cell(aTreg)  
 受体酪氨酸激酶 receptor tyrosine kinase(RTK)  
 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶K protein tyrosine phosphatase, receptor type, K(PTPRK)  
 树突状细胞 dendritic cells(DC)  
 双反转恢复 double inversion recovery(DIR)  
 水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)  
 丝裂原活化蛋白激酶 mitogen-activated protein kinase(MAPK)