

利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力有效性和安全性的 Meta 分析

储珊珊 陈邓 朱丽娜 谭戈 徐达 王海蛟 张宇 刘凌

【摘要】目的 评价利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的有效性和安全性。**方法** 以 rituximab、myasthenia gravis 等英文检索词计算机检索 2000 年 1 月 1 日–2018 年 4 月 30 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane 图书馆,并辅助手工检索获得回顾性病例分析和病例观察研究,采用 Newcastle-Ottawa 量表和 Stata 12.0 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。**结果** 共 1772 篇英文文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 11 篇文献(包括回顾性病例分析 10 篇和病例观察研究 1 篇)共 160 例利妥昔单抗治疗的难治性重症肌无力患者[包括血清抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性 88 例、抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体阳性 65 例、抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性 7 例]。Meta 分析显示,利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力的临床症状改善率为 77%(95%CI:0.642~0.899, $P=0.030$),治疗血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力的临床症状改善率为 73%(95%CI:0.631~0.829, $P=0.048$),且可以显著减少激素日剂量[治疗前 31.80(20.00, 45.90) mg/d、治疗后 6.81(3.44, 8.00) mg/d, 减量 21.70(15.50, 42.46) mg/d; $Z=2.366, P=0.018$];利妥昔单抗不良反应主要包括白细胞减少症、阵发性心房颤动、感染性肺炎、进行性多灶性白质脑病、口腔带状疱疹等。**结论** 循证医学方法对评价利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的有效性和安全性具有重要意义。利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力安全、有效,并可以显著减少激素日剂量。

【关键词】 重症肌无力; 受体,胆碱能; 受体蛋白质酪氨酸激酶类; Meta 分析

Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory myasthenia gravis: Meta-analysis

CHU Shan-shan, CHEN Deng, ZHU Li-na, TAN Ge, XU Da, WANG Hai-jiao, ZHANG Yu, LIU Ling
Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China
Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTX) in the treatment of refractory myasthenia gravis (MG). **Methods** Retrieve relevant retrospective case analysis and observational studies that reported RTX therapy in patients with refractory MG from online databases (January 1, 2000–April 30, 2018) in PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Online Library with key words: rituximab, myasthenia gravis. Quality of studies was evaluated by using Newcastle-Ottawa Scale (NOS). All data were pooled by Stata 12.0 software for Meta-analysis. **Results** A total of 1772 articles were enrolled, and 10 retrospective case analysis and one observational study with 160 eligible participants taking RTX were finally included after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. Among 160 patients, 88 were tested positive for acetylcholine receptor antibody (AChR - Ab+), 65 were tested positive for muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK - Ab+), and 7 were tested negative for two antibodies. Meta-analysis showed the overall effective rate of RTX treating refractory MG patients with serum AChR - Ab+ was 77% (95% CI: 0.642–0.899, $P=0.030$); the overall effective rate of RTX treating refractory MG patients with serum MuSK - Ab+ was 73% (95% CI: 0.631–0.829, $P=0.048$); RTX significantly reduced average daily dose of corticosteroids [before treatment 31.81 (20.00, 45.90) mg/d, after treatment 6.81 (3.44, 8.00) mg/d, decrement 21.70 (15.50, 42.46) mg/d; $Z=2.366, P=0.018$]; the main

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.07.005

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通讯作者: 刘凌 (Email: zjllxx1968@163.com)

side effects of RTX were leukopenia, paroxysmal atrial fibrillation, infectious pneumonia, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), oral herpes zoster, et al. **Conclusions** Critical findings have been demonstrated in the evidence-based evaluation on efficacy and safety of RTX in the treatment of refractory MG. The effect of RTX on refractory MG is remarkable, and can significantly reduce the average daily dosage of corticosteroids.

【Key words】 Myasthenia gravis; Receptors, cholinergic; Receptor protein - tyrosine kinases; Meta-analysis

重症肌无力(MG)是最常见的神经-肌肉接头(NMJ)疾病^[1],以随意波动性肌无力和易疲劳为特点,病变主要累及神经-肌肉接头突触后膜的乙酰胆碱受体(AChR),是抗AChR抗体介导的、细胞免疫性、补体参与的神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病。普通人群发病率为0.50~3.00/10万,患病率为10~20/10万,且推测随着时间的推移,发病率和患病率持续增长^[1]。有85%~90%的重症肌无力患者血清检出抗AChR抗体,约40%~60%的抗AChR抗体阴性患者检出抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体^[2]。目前的治疗方案主要包括胆碱酯酶抑制剂;短期免疫抑制剂治疗如静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换(PE)疗法;长期治疗如激素、免疫抑制剂如硫唑嘌呤、环孢素、麦考酚吗乙酯、环磷酰胺等^[3]。免疫抑制剂可显著降低重症肌无力患者病死率并提高生活质量,但部分难治性重症肌无力患者即使服用高剂量激素和免疫抑制剂,仍有明显肌无力症状、复发或出现不可耐受的不良反应。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,可特异性结合跨膜抗原CD20,该抗原表达于95%的B细胞淋巴瘤细胞和正常B淋巴细胞表面^[4]。利妥昔单抗业已成为非霍奇金淋巴瘤(NHL)标准化治疗的一部分;自身免疫性疾病在一定程度上由B淋巴细胞介导,利妥昔单抗的作用机制是消除自身活化性B淋巴细胞克隆^[4]。一项Meta分析显示,利妥昔单抗可以用于缓解难治性或严重重症肌无力症状,并减少其他免疫抑制剂剂量甚至停用,延长疾病缓解期^[5]。本研究旨在系统收集利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的临床试验,观察血清抗AChR抗体阳性、抗MuSK抗体阳性或抗AChR和MuSK抗体阴性的重症肌无力患者经利妥昔单抗治疗后临床症状改善率、激素日剂量、药物不良反应等指标,以系统评价利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的有效性和安全性。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的关于利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的临床研究。(2)研究设计:关于利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的回顾性病例分析和病例观察研究。(3)研究对象:符合美国重症肌无力基金会(MGFA)制定的重症肌无力诊断标准^[6];难治性重症肌无力系指应用足剂量、足疗程糖皮质激素和至少2种其他免疫抑制剂后,干预后状态(PIS)无改变甚至恶化,或者症状持续或伴药物不良反应导致的功能障碍^[3]。(4)干预措施:予利妥昔单抗口服治疗。(5)结局指标:治疗前后美国重症肌无力基金会干预后状态(MGFA PIS)、重症肌无力定量评分(QMGS)或徒手肌力测定(MMT),激素或免疫抑制剂日剂量、血清抗AChR和MuSK抗体水平以及利妥昔单抗不良反应等。

2. 排除标准 (1)动物实验、个案报道、综述等。(2)研究对象纳入与排除标准不明确或者不合理。(3)失访率高或者随访时间不符合研究设计。(4)研究对象<3例。(5)结局指标不明确或为非量化指标如图像等。

二、文献检索

参照PRISMA原则^[7],采用预先设计的文献检索策略,分别以rituximab、myasthenia gravis等英文词汇作为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)和Cochrane图书馆等国外数据库收录的关于利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的回顾性病例分析和病例观察研究,并查阅纳入研究的参考文献补充可能遗漏的相关临床研究。语言限制为英文。检索时间2000年1月1日-2018年4月30日。

三、文献筛选及数据提取

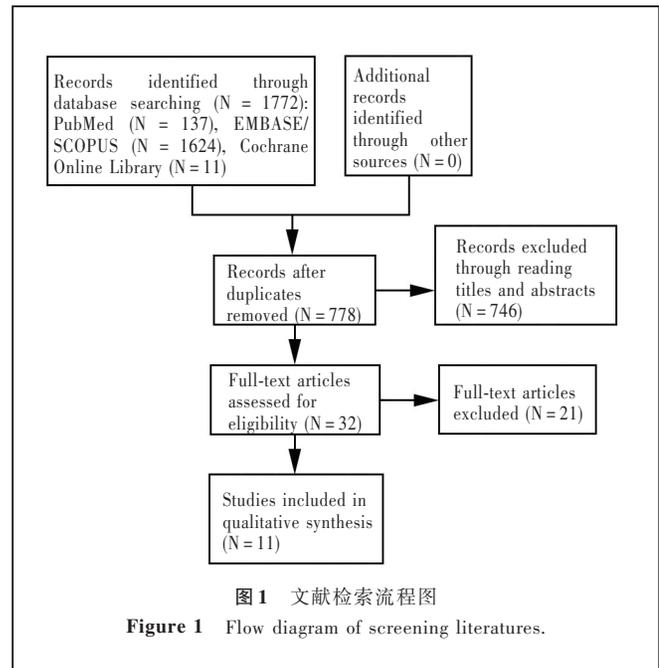
由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,由两位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,请第三位评价者进一步评价。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料如性别、年龄,基线资料如是否予利妥昔单抗治疗、开始利妥昔单抗治疗的年龄、血清抗体类型(抗 AChR 或 MuSK 抗体)、肌无力严重程度、随访时间、失访人数和失访处理等。(3)结局指标,治疗前后 MGFA PIS、QMGS 或 MMT 评分,其他免疫抑制剂日剂量,血清抗 AChR 和 MuSK 抗体水平、利妥昔单抗不良反应等。

四、文献质量评价

由两位相互独立的评价者采用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)^[8]评价所纳入的非随机对照临床研究的方法学质量水平。分别对研究对象的选择、组间可比性和暴露因素测量进行评价:(1)研究对象的选择,共 4 分,分为 4 项条目,即纳入对象的确定是否恰当、纳入对象是否具有代表性、暴露因素的确定、研究开始时感兴趣的结局指标是否存在。(2)组间可比性,共 2 分,仅 1 项条目,即研究设计和统计分析中治疗前与治疗后的可比性。(3)结局,共 3 分,分为 3 项条目,即结局的评估、随访时间是否足够长、随访是否合适。总评分为 9 分,评分 ≥ 5 分者为高质量文献、 < 5 分为低质量文献。

五、统计分析方法

采用 Stats 12.0 统计软件进行 Meta 分析。呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 符号秩和检验,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$;计数资料以合并效应量 (ES) 表示,区间估计以 95%CI 表示,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。根据 Higgins 等^[9]的方法,各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验,异质性定量判断采用 I^2 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时,存在异质性,分析其异质性



来源,采用随机效应模型进行合并效应分析。采用敏感性分析评价 Meta 分析结果的稳定性;将固定效应模型与随机效应模型相互转换,重新计算合并效应量及其 95%CI,经上述转换后所得研究结论一致表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。采用 Egger 法对所纳入文献的潜在发表偏倚进行检验,以 $P > 0.05$ 为不存在发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

初步检索获得相关英文文献 1772 篇,阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准文献 1740 篇,进一步阅读全文剔除文献 21 篇,最终纳入 11 篇文献^[10-20]共 160 例难治性重症肌无力患者(血清抗 AChR 抗体阳性 88 例、抗 MuSK 抗体阳性 65 例、抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性 7 例),包括回顾性病例分析 10 篇^[10-14,16-20]和病例观察研究 1 篇^[15]。NOS 量表评价文献质量,评分 8 分 1 篇^[16]、6 分 3 篇^[10,13,15]、5 分 2 篇^[11,20]、4 分 5 篇^[12,14,17-19]。文献检索流程参见图 1,所纳入临床研究的基线资料和质量评价参见表 1。

二、Meta 分析结果

1. 利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的临床症状改善率 (1) 血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力患者临床症状改善率:共纳入 9 项临床研究^[10-11,13-15,17-20]计 88 例血清抗 AChR 抗体阳性的重症肌无力患者,以临床症状改善(MGFA PIS、MMT 评

表 1 所纳入 11 项临床研究的一般资料和质量评价

Table 1. General information and quality evaluation of 11 included clinical studies

Study	N	Sex [case (%)]		Age (year)	AChR-Ab+ [case (%)]	MuSK-Ab+ [case (%)]	Antibodies negative [case (%)]	Intervention	Outcome indicator	Follow up	NOS (score)
		Male	Female								
Robeson, et al ^[10] (2017)	16	6 (6/16)	10 (10/16)	42.00	16 (16/16)	0 (0/16)	0 (0/16)	RTX, other IS	MGFA PIS, titers of AChR-Ab	18-84 months	6
Diaz-Manera, et al ^[11] (2012)	17	2 (2/17)	15 (15/17)	44.30	11 (11/17)	6 (6/17)	0 (0/17)	RTX, other IS	MGFA PIS, titers of AChR-Ab, doses of corticosteroid, B cell count	4-60 months	5
Keung, et al ^[12] (2013)	9	1 (1/9)	8 (8/9)	40.00	0 (0/9)	9 (9/9)	0 (0/9)	RTX, pyridostigmine, prednisone	MGFA PIS, titers of MuSK-Ab	2.00-2.50 years	4
Afanasiev, et al ^[13] (2017)	28	13 (46.43)	15 (53.57)	50.60	21 (75.00)	3 (1.07)	4 (1.43)	RTX, other IS	MGFA PIS, doses of corticosteroid	27.20 months (6-60 months)	6
Nowak, et al ^[14] (2011)	14	3 (3/14)	11 (11/14)	43.40	6 (6/14)	8 (8/14)	0 (0/14)	RTX, pyridostigmine, other IS	Symptoms, doses of corticosteroid, titers of antibodies, numbers of PE	1-2 years	4
Jing, et al ^[15] (2017)	8	—	—	35.00	8 (8/8)	0 (0/8)	0 (0/8)	RTX, pyridostigmine, other IS	QMGS, MMT, doses of corticosteroid, B cell count, titers of antibodies	6-15 months	6
Hehir, et al ^[16] (2016)	14	6 (6/14)	8 (8/14)	50.90	5 (5/14)	6 (6/14)	3 (3/14)	RTX, pyridostigmine, other IS	MMT, doses of corticosteroid, numbers of IVIg or PE	11-44 months	4
Hehir, et al ^[17] (2017)	24	—	—	40.00	0 (0/24)	24 (24/24)	0 (0/24)	RTX, other IS	MGFA PIS, doses of IS	> 3.50 years	8
Illa, et al ^[18] (2008)	6	1 (1/6)	5 (5/6)	48.30	3 (3/6)	3 (3/6)	0 (0/6)	RTX, prednisone	MGFA PIS, doses of corticosteroid, titers of antibodies, titers of IgG	9-22 months	4
Maddison, et al ^[19] (2011)	10	1 (1/10)	9 (9/10)	24.30	7 (7/10)	3 (3/10)	0 (0/10)	RTX, other IS	MGFA PIS	12-48 months	4
Blum, et al ^[20] (2011)	14	5 (5/14)	9 (9/14)	59.00	11 (11/14)	3 (3/14)	0 (0/14)	RTX, other IS	MGFA PIS, B cell count, doses of corticosteroid	14.20 months (4-47 months)	5

—, not mentioned, 未提及。+, positive, 阳性。AChR-Ab, acetylcholine receptor antibody, 抗乙酰胆碱受体抗体; MuSK-Ab, muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody, 抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体; NOS, Newcastle-Ottawa Scale, Newcastle-Ottawa 量表; RTX, rituximab, 利妥昔单抗; IS, immunosuppressive therapy, 免疫抑制治疗; MGFA PIS, Myasthenia Gravis Foundation of America Postintervention Status, 美国重症肌无力基金会干预后状态; QMGS, Quantitative Myasthenia Gravis Score, 重症肌无力定量评分; MMT, Manual Muscle Testing, 徒手肌力测定; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白; PE, plasma exchange, 血浆置换

分)作为结局指标,各项研究之间存在异质性($P=0.009, I^2=60.500\%$),分析其异质性来源,未发现导致异质性大的来源,但敏感性分析结果稳定,故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示,利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力患者的总体临床症状改善率为 77% (95%CI: 0.642~0.899, $P=0.030$;图 2)。(2)血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力患者临床症状改善率:共 9 项临床研究^[11-14,16-20]计 72 例血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力患者,以临床症状改善(MGFA PIS、QMGS、MMT 评分)作为结局指标,各项研究之间不存在异质性($P=0.418, I^2=1.900\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,利妥昔单抗治疗血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力的总体临床症状改善率为 73% (95%CI: 0.631~0.829,

$P=0.048$;图 3)。

2. 利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的激素日剂量改变 共 7 项临床研究^[10-13,16-18]计 98 例利妥昔单抗治疗的难治性重症肌无力患者以激素日剂量改变为结局指标,治疗前激素日剂量 31.80 (20.00, 45.90) mg/d,治疗后为 6.81 (3.44, 8.00) mg/d,减量 21.70 (15.50, 42.46) mg/d,治疗前后激素日剂量差异有统计学意义($Z=2.366, P=0.018$)。

3. 利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的不良反应 共 8 项临床研究^[10-14,16,19-20]计 122 例利妥昔单抗治疗的难治性重症肌无力患者出现药物不良反应,包括白细胞减少症、阵发性心房颤动、感染性肺炎、进行性多灶性白质脑病(PML)和口腔带状疱疹等。1 项临床研究^[13]随访 6~60 个月、平均 27.20 个月,严重不良反应(包括无菌性中性粒细胞减少症、阵发性心房颤动、感染性肺炎)发生率为 14.29% (4/28)、轻微不良反应(包括支气管炎、流感样症状、急

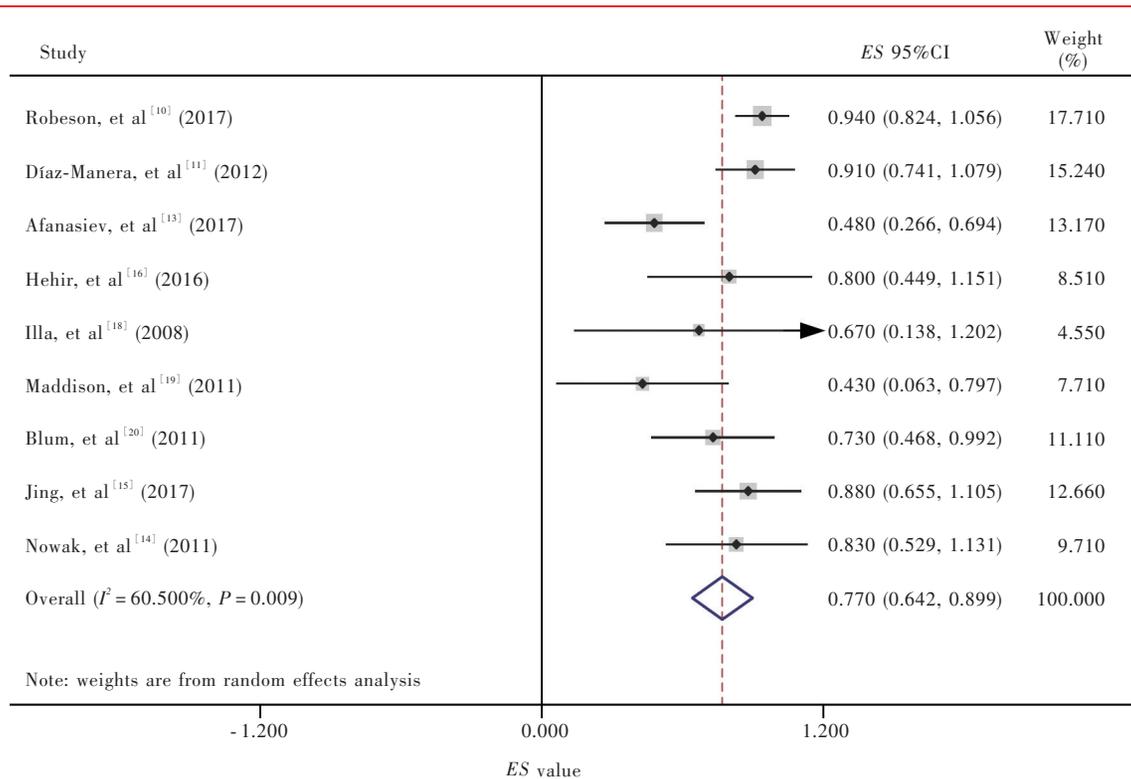


图2 利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力临床症状改善率的森林图

Figure 2 Forest plot for effective rate of RTX treating refractory MG patients with AChR-Ab+.

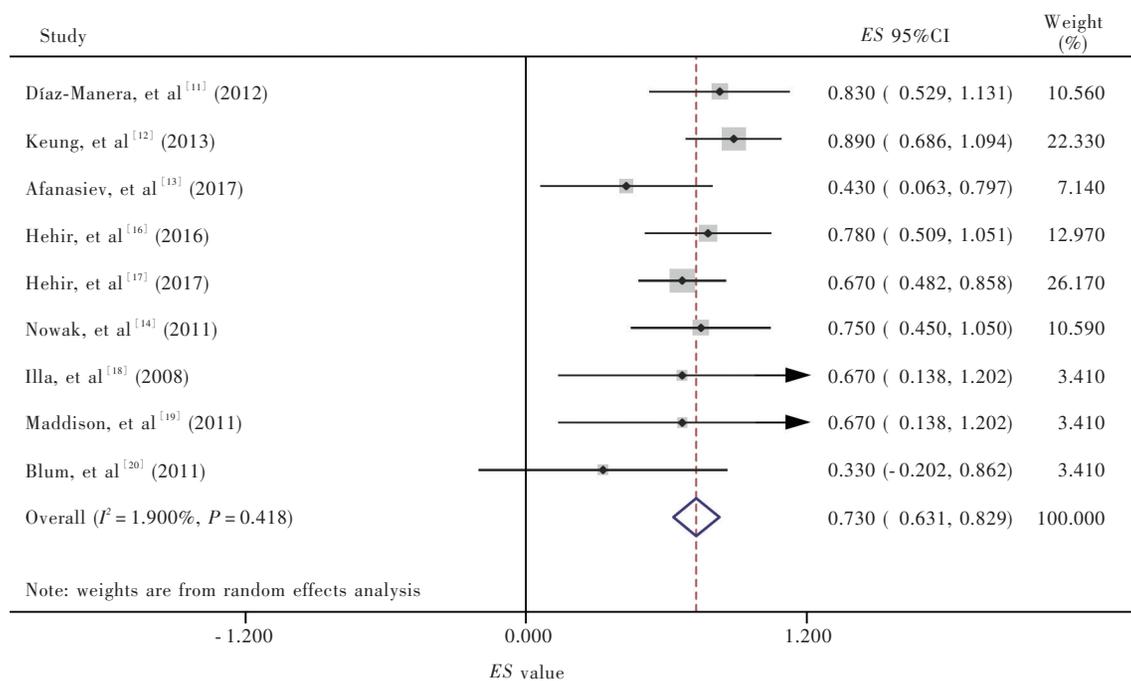


图3 利妥昔单抗治疗血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力临床症状改善率的森林图

Figure 3 Forest plot for effective rate of RTX treating refractory MG with MuSK-Ab+ or antibodies negative.

性皮疹和感觉异常)发生率约为 39.29% (11/28); 余 7 项临床研究^[10-12, 14, 16, 19-20]均为轻微不良反应, 其中有 4 项仅表现为面色潮红、皮疹、头痛或寒战, 经对症

处理后好转, 发生率为 12% (6/50); 2 项中各有 1 例治疗过程中出现短暂性白细胞减少症, 其中 1 例正在服用硫唑嘌呤; 1 项随访 4 ~ 47 个月、平均为

14.20 个月, 2 例出现流感样症状、发热、高血压, 1 例出现口腔带状疱疹, 1 例出现嗜酸性粒细胞增多症。

三、敏感性分析及发表偏倚评价

利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力患者临床症状改善率的研究中, 将随机效应模型与固定效应模型相互转换, 重新计算的合并临床症状改善率为 82.49% (95% CI: 0.753 ~ 0.896, $P = 0.007$), 与研究结论一致, 表明 Meta 分析结果稳定; 采用 Egger 法进行发表偏倚评价, 结果显示存在发表偏倚 ($P = 0.004$)。利妥昔单抗治疗血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力患者临床症状改善率的研究中, 将固定效应模型与随机效应模型相互转换, 经重新计算的合并临床症状改善率为 73.10% (95% CI: 0.634 ~ 0.829, $P = 0.006$), 与研究结论一致, 表明 Meta 分析结果稳定; 采用 Egger 法进行发表偏倚评价, 结果显示不存在发表偏倚 ($P = 0.138$)。利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力患者激素日剂量改变的研究中, 采用 Egger 法进行发表偏倚评价, 结果显示不存在发表偏倚 ($P = 0.170$)。

讨 论

重症肌无力的病理生理学机制目前尚未完全阐明, 自身活化性 B 淋巴细胞在一定程度上参与这一自身免疫性疾病的病理生理学过程, CD20 表达于除浆细胞 (分泌免疫球蛋白的 B 淋巴细胞) 外的各发育分化阶段的 B 淋巴细胞表面, 通过调节跨膜钙离子转运直接作用于 B 淋巴细胞, 在 B 淋巴细胞增殖与分化中发挥重要调节作用。

利妥昔单抗是人鼠嵌合性单克隆抗体, 可以特异性结合跨膜抗原 CD20。抗原抗体结合后, 通过补体依赖性细胞毒性作用或抗体依赖性细胞的细胞毒性作用, 启动 B 淋巴细胞溶解的免疫反应, 进而使 B 淋巴细胞产生自身抗体减少, 从而缓解重症肌无力症状, 改善其短期或长期预后。本研究对利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的有效性进行系统评价, 结果显示, 利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性以及抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力的临床症状改善率分别为 77% 和 73%; 激素日剂量减少 21.70 (15.50, 42.46) mg/d, 表明利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力疗效显著, 并可显著减少激素日剂量。

Iorio 等^[5]的研究显示, 利妥昔单抗治疗难治性

重症肌无力的临床总体有效率为 83.90%, 且血清抗 MuSK 抗体阳性患者的临床总体有效率较抗 AChR 抗体阳性患者高 (88.80% 对 80.40%)。但是本 Meta 分析结果显示, 利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的难治性重症肌无力的临床症状改善率较血清抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性患者高 (77% 对 73%), 可能与纳入研究、随访时间、症状缓解评价指标等不同有关。Jing 等^[15]的研究显示, 8 例血清抗 MuSK 抗体阳性的难治性重症肌无力患者予总剂量为 600 mg 的利妥昔单抗治疗后, B 淋巴细胞计数减少并维持低水平至少 6 个月, 与基线资料相比, 血清 CD19⁺B 细胞比例显著减少 (第 1 个月: -9.69%, $P = 0.012$; 第 3 个月: -9.64%, $P = 0.007$; 第 6 个月: -9.50%, $P = 0.008$); 补体水平明显升高 (3 个月后: C3 $P = 0.017$, C4 $P = 0.015$; 6 个月后: C3 $P = 0.046$, C4 $P = 0.025$), 提示利妥昔单抗治疗重症肌无力的机制是通过补体依赖性细胞毒性作用而消耗自身活化性 B 淋巴细胞。

本 Meta 分析仅纳入公开发表的临床研究, 可能有一些尚未发表的临床研究未纳入, 导致检索偏倚。纳入的 11 项临床研究中, 重症肌无力临床症状严重程度评价采用 MGFA、MGFA PIS、QMGS、MMT 和具体症状描述等不同标准, 可能导致结果差异; 难治性重症肌无力的诊断标准均采用 MGFA 制定的诊断标准, 但各项研究基线 MGFA 评分不同、利妥昔单抗剂量不同, 也可能导致结果差异。本 Meta 分析敏感性分析结果稳定, 而利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性的重症肌无力的临床试验存在发表偏倚, 可能因本研究检索文献样本量较小有关。

本 Meta 分析显示, 利妥昔单抗治疗血清抗 AChR 抗体阳性、抗 MuSK 抗体阳性或抗 AChR 和 MuSK 抗体阴性的难治性重症肌无力的总体临床症状改善率分别为 77%、73%, 激素日剂量减少 21.70 (15.50, 42.46) mg/d, 治疗过程中可能出现白细胞减少症、阵发性心房颤动、感染性肺炎、进行性多灶性脑白质病等不良反应, 临床实践中应予以注意, 适当选择药物剂量和疗程。目前关于利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力的临床研究较少, 亟待更多高质量的随机对照临床试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology[J]. *Neurol Clin*, 2018, 36:253-260.

- [2] Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle - specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:530-535.
- [3] Li HF, Xie Y, Hong Y. Letter re: International consensus guidance for management of myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2017, 88:505.
- [4] Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14:520-535.
- [5] Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2015, 262:1115-1119.
- [6] Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America [J]. *Neurology*, 2000, 55:16-23.
- [7] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151:65-94.
- [8] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis [J]. *Appl Eng Agriculture*, 18:727-734.
- [9] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [10] Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, Patwa HS, Stathopoulos PA, Goldstein JM, O'Connor KC, Nowak RJ. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody - positive myasthenia gravis [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:60-66.
- [11] Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia [J]. *Neurology*, 2012, 78:189-193.
- [12] Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, Nowak RJ. Long - term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:1407-1409.
- [13] Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27:251-258.
- [14] Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4:259-266.
- [15] Jing S, Song Y, Song J, Pang S, Quan C, Zhou L, Huang Y, Lu J, Xi J, Zhao C. Responsiveness to low - dose rituximab in refractory generalized myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 311:14-21.
- [16] Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long - term follow - up [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3:552-555.
- [17] Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti - MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review [J]. *Neurology*, 2017, 89:1069-1077.
- [18] Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 202:90-94.
- [19] Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, Jungbluth H, Robb S, Hilton-Jones D. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:671-673.
- [20] Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, Hogan P, Kubler P, Lander C, Limberg N, Pillans P, Prain K, Staples C, Walsh M, McCombe P, Wong R. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:659-663.

(收稿日期:2018-06-24)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

少突胶质细胞转录因子 2

oligodendrocytes transcription factor-2(Olig-2)

蛇静脉酶凝结时间 ecarin clotting time(ECT)

世界卫生组织 World Health Organization(WHO)

视野 field of view(FOV)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经-肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)

神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)

神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)

瘦体重 lean body mass(LBS)

水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)

睡眠呼吸暂停综合征

sleep apnea hypopnea syndrome(SAHS)

丝裂原激活蛋白激酶

mitogen-activated protein kinase(MAPK)

提前终止密码子 premature termination codons(PTCs)

体重指数 body mass index(BMI)

天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)

突触素 synaptophysin(Syn)

徒手肌力测定 Manual Muscle Testing(MMT)

微管相关蛋白-2 microtubule-associated protein-2(MAP-2)

系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)

细胞色素 C 氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)