

文章编号:1005-0957(2023)12-1269-08

· 临床研究 ·

督灸联合龟鹿胶治疗重症肌无力的疗效观察

郭瑞, 边丽, 陈瑞华, 王玲, 杨俊红, 李勤

(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450002)

【摘要】 目的 观察督灸联合口服龟鹿胶治疗重症肌无力的临床疗效。**方法** 将 84 例重症肌无力患者随机分为对照组(41 例)和观察组(43 例)。对照组予口服醋酸泼尼松治疗, 观察组予督灸联合口服龟鹿胶治疗。观察两组治疗前后重症肌无力肌群耐力量表(myasthenia gravis muscular endurance scale, MGMEs)评分、英国医学研究委员会(Medical Research Council, MRC)肌力量表评分、四肢骨骼肌指数和眼轮匝肌纤维电生理指标的变化。观察两组治疗前后血清 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺)、免疫指标[免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)和免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)]和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)]的水平变化。比较两组的临床疗效及不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗后、随访 6 个月及 12 个月的总有效率分别为 95.3%、69.8%和 51.2%, 高于对照组同期的 75.6%、46.3%和 26.8%($P<0.05$)。观察组治疗后 MGMEs 和眼轮匝肌纤维电生理指标均低于对照组($P<0.05$), 观察组治疗后 MRC 肌力量表评分和四肢骨骼肌指数均高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平低于对照组($P<0.05$), 而观察组治疗后 CD8⁺、IgA、IgM 和 IgG 水平高于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率为 2.3%, 低于对照组的 34.1%($P<0.05$)。**结论** 督灸联合口服龟鹿胶治疗重症肌无力的临床疗效优于口服醋酸泼尼松, 可提高患者肌肉耐受力 and 肌力, 改善 T 淋巴细胞亚群、免疫指标和炎症因子的水平。

【关键词】 灸法; 铺灸; 督灸; 重症肌无力; 肌力; T 淋巴细胞亚群; 免疫; 炎症因子

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2023.12.1269

Therapeutic observation of Governor Vessel moxibustion plus Gui Lu Jiao in treating myasthenia gravis GUO Rui, BIAN Li, CHEN Ruihua, WANG Ling, YANG Junhong, LI Qin. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China*

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of Governor Vessel moxibustion plus oral administration of Gui Lu Jiao in treating myasthenia gravis (MG). **Method** Eighty-four MG patients were randomized into a control group (41 cases) and an observation group (43 cases). The control group received oral Prednisone acetate for treatment, and the observation group received Governor Vessel moxibustion and oral administration of Gui Lu Jiao. Before and after the intervention, the myasthenia gravis muscular endurance scale (MGMEs) score, Medical Research Council (MRC) muscle strength scale score, limb skeletal muscle index, and myoelectrophysiological indicators of orbicularis oculi fibers were observed for both groups. The serum levels of T cell subsets (CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺), immune indicators [immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin G (IgG)], and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8)] were also detected before and after the treatment. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Result** The

基金项目:河南省中医药管理局项目(20-21ZY1044)

作者简介:郭瑞(1983—),女,讲师,Email:haoly777@126.com

通信作者:杨俊红(1971—),女,主任医师,教授,Email:doctor777zy@163.com

total effective rate was 95.3%, 69.7%, and 51.2% in the observation group after treatment and at the 6-month and 12-month follow-ups, respectively, higher than 75.6%, 46.3%, and 26.8% in the control group ($P<0.05$). After the treatment, the MGMEs score and myoelectrophysiological indicators of orbicularis oculi fibers were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$); the MRC muscle force scale score and limb skeletal muscle index were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). After the intervention, the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, $TNF-\alpha$, IL-4, and IL-10 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of $CD8^+$, IgA, IgM, and IgG were higher in the observation group ($P<0.05$). The observation group had an adverse reaction rate of 2.3%, which was lower than 34.1% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Governor Vessel moxibustion plus oral administration of Gui Lu Jiao can produce more significant clinical efficacy than oral Prednisone acetate in treating MG. This method can enhance muscle stamina and strength and improve the levels of T cell subsets, immune indicators, and inflammatory factors in the patients.

[Key words] Moxibustion; Long-snake moxibustion; Governor Vessel moxibustion; Myasthenia gravis; Muscle strength; T cell subsets; Immunity; Inflammatory factors

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由自身抗体介导异常引起的神经肌肉传导障碍,使肌肉收缩无力的自身免疫性疾病^[1]。MG为难治性疾病,致死率高,中国MG住院患者中病死率为14.7%^[2]。本病临床表现为上睑下垂、眼睑闭合无力、眼球转动不灵活、复视、鼻唇沟变浅、视力模糊、吞咽无力、构音困难、四肢无力、抬头无力,严重者可出现肌肉萎缩,并累及呼吸肌,出现肌危象,危及患者生命^[3]。西医治疗包括糖皮质激素类免疫抑制剂(临床一线药物,如泼尼松)、胆碱酯酶抑制剂(缓解症状为主,如溴吡斯的明)、免疫抑制剂(缓解症状、减少激素用量和预防复发,如环孢素)、靶向生物制剂、胸腺切除及自体造血干细胞移植,虽有一定疗效,但不良反应较多,复发率高^[4]。中医中药治疗MG经历长期临床实践,中药、艾灸、针刺等中医特色疗法为治疗MG的重要手段^[5-6]。中药复方制剂通过整体治疗和辨证论治,多靶向调节机体功能,可促进

MG患者的肌力恢复,降低病情复发率。督灸有益肾通督、益阳扶阴、强筋健骨和培补正气的作用,治疗MG具有独特的优势。本研究采用督灸联合口服泼尼松治疗MG,并与口服醋酸泼尼松治疗进行临床疗效比较。

1 临床资料

1.1 一般资料

将90例于2021年1月至2021年9月在河南中医药大学第一附属医院就诊的MG患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组45例。研究进行过程中,对照组有2例因依从性差剔除,另有2例因失访而脱落;观察组有2例因失访而脱落。最终纳入,对照组41例,观察组43例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。本研究经河南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批号2022HL-259-02)。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	平均病程/年 ($\bar{x} \pm s$)	MG分型 ^[7] /例	
		男	女			II型	III型
对照组	41	16	25	44 $\pm$ 6	1.90 $\pm$ 0.30	15	26
观察组	43	19	24	43 $\pm$ 6	2.00 $\pm$ 0.40	15	28

1.2 诊断标准

参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》^[7]制定。临床表现为波动性肌无力;药理学检测甲硫酸新斯的明检查呈阳性;电生理检查显示低频重复电刺激显示波幅递减超过10%,单纤维肌电图显示颤抖增宽;血清抗体检测可检测到乙酰胆碱受体抗体、抗

横纹肌抗体和抗肌肉特异性激酶抗体中的1种或多种。临床表现符合,且具备其余各项中的1项,即可诊断。

1.3 分型标准

参照美国重症肌无力基金会制定的分型标准^[8]。I型为眼肌无力,表现为闭眼无力及上睑下垂,其他肌群肌力未见明显异常;II型为四肢肌、躯干肌、喉肌及

呼吸肌肌群出现 1 种或多种较轻的肌无力;III型为四肢肌、躯干肌、喉肌及呼吸肌肌群出现 1 种或多种中度肌无力;IV型为四肢肌、躯干肌、喉肌及呼吸肌肌群出现 1 种或多种重度肌无力;V型为需要进行气管插管,可伴机械通气。

1.4 纳入标准

符合诊断标准;符合 MG 分型为 II 型和 III 型;年龄 20~65 岁,性别不限;患者签署知情同意书。

1.5 排除标准

接受过眼部手术或胸腺切除术者;入组前 1 个月内使用过免疫球蛋白或免疫抑制剂者;对糖皮质激素或中药过敏,或不接受艾灸治疗者;合并其他自身免疫性疾病,或重度营养不良,或严重的原发性基础疾病者。

1.6 剔除标准

不符合纳入标准而误纳入者;违反合并用药规定者;依从性差者;临床资料不全者。

1.7 脱落和中止标准

失访者;出现不良反应而中止治疗者;主动撤回同意书者。

2 治疗方法

2.1 对照组

口服醋酸泼尼松片(广东恒健制药有限公司,国药准字 H44021162,规格 5 mg)。第 1~2 天,每日 20 mg;第 3~8 天,每日 30 mg;第 9~14 天,每日 40 mg。若患者临床症状明显改善,维持每日 40 mg,连续治疗 6 周,然后每 2 周递减 10 mg,直至减完。若患者临床症状未明显改善,第 15~21 天,每日 50 mg;第 22~28 天,每日 60 mg;维持每日 60 mg,连续治疗 4 周,然后每 2 周递减 15 mg,直至减完。每日口服 1 次。

2.2 观察组

予督灸联合口服龟鹿胶治疗。龟鹿胶药物组成为鹿角 10 g,龟版 10 g,人参 5 g,枸杞子 10 g。每日 1 剂,分 2 次口服。督灸时患者取俯卧位,暴露背部,以督脉大椎穴至腰俞穴为施灸部位。沿大椎穴至腰俞穴,自上而下在棘突下用刮痧板轻压“十”字标记,采用 75%乙醇棉球对施灸部位进行 3 遍常规消毒。用无菌棉签沿“十”字标记轻轻涂抹生姜汁,生姜汁不应太多,以润湿皮肤为宜,然后均匀铺撒督灸粉 2 g,铺上长 80 mm,宽 15 mm 的桑皮纸,在桑皮纸表面涂抹姜泥,

姜泥呈梯形,顶宽 50 mm,底宽 70 mm,厚度 20 mm,将长 100 mm,直径 25 mm 的三棱锥形艾炷置于灸具中,放在施灸部位。用线香点燃艾炷的头、身、尾 3 处,待完全燃尽后,更换 1 壮,灸完 3 壮后,移除艾灰、姜泥、桑皮纸和督灸粉,用无菌纱布清理施灸区。每周 1 次,连续治疗 16 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 临床症状

采用 MG 肌群耐受力量表(myasthenia gravis muscular endurance scale, MGMEs)^[9]评估患者肌群耐受力,包括面肌疲劳程度、上肢肌耐受力、下肢肌耐受力、上睑疲劳程度、眼球活动、咀嚼能力、吞咽能力等,分值 0~85 分,得分越高表示肌群耐受力越差。采用英国医学研究委员会(Medical Research Council, MRC)的肌力量表评分^[10]评估患者肌力,包括上肢关节和下肢关节伸屈时肌力,分值 0~60 分,得分越高表示肌力越好。采用生物电阻抗测定仪(德国 MATTHIAS 公司,型号 LIN-STAR CPU)测定患者全身肌肉含量,用公式四肢肌肉含量指数=四肢肌肉含量/身高²,计算出四肢肌肉含量指数。

3.1.2 眼轮匝肌纤维电生理指标

采用单纤维肌电图仪(美国 Cadwell Laboratories 公司,型号 SierraWave)检测眼轮匝肌纤维电生理指标,包括平均颤抖指数(jitter)、jitter>55 μs 百分比和阻滞百分率。jitter 反映相邻颤抖电位的时间差异,jitter>55 μs 百分比和阻滞百分率反映异常电位情况。数值越高表示纤维肌的受损情况越重。

3.1.3 实验室指标

采用流式细胞仪(英国 Biofroxx 公司,型号 TP200L)测定患者外周血清 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺)的水平。采用特种蛋白分析仪(美国 abscix 公司,型号 PA800)检测患者血清免疫指标[免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)和免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)]。采用酶联免疫吸附法检测患者血清炎症因子[肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-8(interleukin-8,

IL-8)]的水平,试剂盒由美国 Bruker Daltonics 公司提供。

3.1.4 不良反应

观察治疗过程中出现恶心呕吐、头痛头晕、体质量变化、食欲减退等不良事件的情况。

3.2 疗效标准^[11]

基本痊愈:临床相对积分 $\geq 80\%$ 。

显效:临床相对积分为 $50\% \sim 79\%$ 。

好转:临床相对积分为 $25\% \sim 49\%$ 。

无效:临床相对积分 $< 25\%$ 。

总有效率=[(基本痊愈+显效+好转)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法

采用SPSS23.0统计软件处理数据。计量资料若符合正态分布则以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

观察组治疗后、治疗后6个月及治疗后12个月总有效率分别为 95.3% 、 69.8% 和 51.2% ,均高于对照组同期的 75.6% 、 46.3% 和 26.8% ,差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

表2 两组临床疗效比较

单位:例

组别	例数	时间	基本痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	41	治疗后	3	11	17	10	75.6
		治疗后6个月	0	7	12	22	46.3
		治疗后12个月	0	3	8	30	26.8
观察组	43	治疗后	15	19	7	2	95.3 ¹⁾
		治疗后6个月	11	12	7	13	69.8 ¹⁾
		治疗后12个月	2	9	11	21	51.2 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.4.2 两组治疗前后临床症状比较

治疗前,两组MGMES评分、MRC肌力量表评分和四肢肌肉含量指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后,两组MGMES评分均低于同组治疗前($P<0.05$),

MRC肌力量表评分和四肢肌肉含量指数均高于同组治疗前($P<0.05$);且观察组上述临床症状指标均优于对照组($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组治疗前后临床症状比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MGMES评分/分		MRC肌力量表评分/分		四肢肌肉含量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	53.79 $\pm$ 8.36	38.82 $\pm$ 6.59 ¹⁾	27.35 $\pm$ 5.19	39.83 $\pm$ 6.68 ¹⁾	6.52 $\pm$ 0.76	10.13 $\pm$ 1.19 ¹⁾
观察组	43	54.13 $\pm$ 8.41	27.92 $\pm$ 5.24 ¹⁾²⁾	28.09 $\pm$ 5.21	51.32 $\pm$ 7.09 ¹⁾²⁾	6.19 $\pm$ 0.71	12.82 $\pm$ 1.46 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.3 两组治疗前后眼轮匝肌纤维电生理指标比较

治疗前,两组jitter、jitter $>55 \mu\text{s}$ 百分比和阻滞百分率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗

后,两组jitter、jitter $>55 \mu\text{s}$ 百分比和阻滞百分率均低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组上述指标均低于对照组($P<0.05$)。详见表4。

表4 两组治疗前后眼轮匝肌纤维电生理指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	jitter/ μs		jitter $>55 \mu\text{s}$ 百分比(%)		阻滞百分率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	61.53 $\pm$ 11.26	33.59 $\pm$ 7.64 ¹⁾	33.43 $\pm$ 5.96	19.28 $\pm$ 4.26 ¹⁾	28.74 $\pm$ 5.73	15.46 $\pm$ 4.03 ¹⁾
观察组	43	60.91 $\pm$ 10.92	24.27 $\pm$ 5.78 ¹⁾²⁾	32.76 $\pm$ 6.17	11.63 $\pm$ 3.81 ¹⁾²⁾	27.91 $\pm$ 5.81	8.41 $\pm$ 3.26 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.4 两组治疗前后血清 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组外周血血清 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺)的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组外周血血清 CD4⁺ T 淋巴细胞

和 CD4⁺/CD8⁺水平均低于同组治疗前($P<0.05$),CD8⁺ T 淋巴细胞水平高于同组治疗前($P<0.05$);且观察组上述血清 T 淋巴细胞亚群水平均优于对照组($P<0.05$)。详见表 5。

表5 两组治疗前后血清T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	42.15±5.34	38.81±5.06 ¹⁾	22.09±4.38	24.96±4.53 ¹⁾	1.76±0.39	1.52±0.31 ¹⁾
观察组	43	42.76±5.41	35.61±4.53 ¹⁾²⁾	22.21±4.27	27.02±4.82 ¹⁾²⁾	1.73±0.37	1.32±0.26 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.5 两组治疗前后血清免疫指标比较

治疗前,两组外周血血清 IgA、IgM 和 IgG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组外周

血血清 IgA、IgM 和 IgG 水平均高于同组治疗前($P<0.05$),且观察组上述血清指标均高于对照组($P<0.05$)。详见表 6。

表6 两组治疗前后血清免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

单位:g·L⁻¹

组别	例数	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	1.72±0.35	1.74±0.36	0.85±0.11	0.89±0.12	9.46±3.01	9.51±3.06
观察组	43	1.75±0.37	2.35±0.48 ¹⁾²⁾	0.82±0.16	1.63±0.21 ¹⁾²⁾	9.25±3.48	12.13±2.62 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.6 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平均低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组上述指标均低于对照组($P<0.05$)。详

见表 7。

3.5 安全性评价

观察组不良反应发生率为2.3%,低于对照组的34.1%,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表8。

表7 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

单位:ng·L⁻¹

组别	例数	TNF- α		IL-4		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	25.16±3.52	17.53±3.16 ¹⁾	44.05±7.94	27.87±5.69 ¹⁾	35.79±5.02	28.25±4.81 ¹⁾
观察组	43	24.98±3.57	11.64±2.75 ¹⁾²⁾	43.91±7.26	21.94±3.57 ¹⁾²⁾	36.13±5.06	20.81±4.53 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

表8 两组患者不良反应比较

单位:例

组别	例数	恶心呕吐	头痛头晕	体重增加	食欲减退	荨麻疹	烦躁易怒	胸闷气短	不良反应发生率(%)
对照组	41	5	2	2	2	1	1	1	34.1
观察组	43	0	0	0	1	0	0	0	2.3 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

流行病学调查显示重症肌无力(MG)在全球发病率约为每百万 150~250 例,并以每年每百万 4~10 例的速度增长^[12]。CHEN J 等^[13]研究显示 MG 在中国的发病率为每百万 6.8 例,其中在河南发病率为每百万

5.1 例^[14],在武汉市为每百万 5.9 例^[15],在香港为每百万 4.0 例^[16],在广州为每百万 2.19~11.07 例^[17],在哈尔滨为每十万 2.4 例^[18],在河北为每百万 3.9 例^[19]。本病的病因包括以下 4 方面^[19-21]。第一,乙酰胆碱受体异常。神经肌肉接头处的兴奋传递受阻,使肌纤维终板区

的去极化减弱,导致肌无力。第二,免疫系统。MG 为一种自身免疫性疾病,且 MG 患者多伴有其他自身免疫性疾病。第三,遗传因素。MG 发病呈现明显的家族聚集性,但目前尚未发现确切的遗传因子。第四,内分泌因素。MG 发病与内分泌失调密切相关,女性患者在月经期病情加重,妊娠期病情减轻,在产后病情再次加重。2.1%~18%的 MG 患者合并甲状腺功能异常,且在甲状腺功能活跃,胆碱酯酶含量上升,肌无力程度加重^[22]。MG 为公认的难治性疾病,超过 85%的 MG 患者在发病 3 年会发展成全身型,累及肢体肌肉和延髓等^[23]。泼尼松为治疗 MG 的一线药物,具有免疫抑制活性,可改善 70%~80%的 MG 患者肌力,但长期大剂量服用泼尼松等糖皮质激素类药物,不良反应较多^[24]。

MG 归属中医学“痿证”范畴^[25]。多为虚证,基本病机为肾虚,中气不足。MG 病位在肌肉,表现为无力,包括眼睑下垂、咀嚼无力、吞咽困难、四肢无力,神疲乏力、抬头困难,少气懒言等。《素问·痿论》:“阳明虚,则宗筋纵,带脉不引,故足痿不用也。”肾藏精,为一身元阴元阳之本,肾脏亏虚,中气不足,肾脏对筋脉肌肉温煦滋养不足,统摄失职,出现肌痿无力。

龟鹿胶中鹿角温肾助阳,强健筋骨;龟板滋阴潜阳,益肾健骨。两药合用阳中有阴,阴中有阳,阴阳并补,共为君药。人参培补元气以鼓肾阳之气,补脾胃气以滋气血生化之源,助鹿角和龟板滋阴壮阳。枸杞子滋补肝肾,益精养血,助鹿角和龟板滋养肝肾精血,共为臣药。诸药合用,滋阴助阳,强筋健骨,补气养血,阴阳气血并补,先后天兼顾,药简力宏。

督脉隶属奇经八脉“贯脊属肾”,位于脊背正中,总督全身阳气。灸法通过点燃艾叶等熏灼,将温热和药力直接传导至经络,以温通助阳,行气通脉,舒筋强骨。本研究中督灸粉由附子、锁阳、肉桂、肉苁蓉、杜仲、补骨脂、细辛、白芥子组成,具有温肾助阳、强筋健骨、行气通络的功效。生姜泥辛温散寒。艾叶鼓舞阳气,温中通脉。督灸联合中药、穴位、经络等疗法,具有扶阳养阴、温煦形体和舒筋健骨的功效。研究^[26]显示,督灸过程中艾绒燃烧发生强大热传导效应,裹挟药力,对督脉局部皮肤、肌肉、血流速度、神经反应产生影响,进而调节五脏六腑机能,舒筋活络,强健筋骨。

本研究采用 MGES 评分、MRC 肌力量表评分、四肢肌肉含量指数和单纤维肌电图评价患者的肌力,观察组治疗后患者 MGES 评分降低, MRC 肌力量表评分和

四肢肌肉含量指数升高。提示督灸联合龟鹿胶可有效改善 MG 患者的四肢屈伸时肌力、四肢肌肉含量指数、咀嚼力度、吞咽能力、上睑闭合能力、眼球活动、肌力颤抖等症状。MG 为自身免疫性疾病,淋巴细胞亚群出现了严重失衡,自身固有的免疫耐受力被打破^[27]。CD4⁺为 T 淋巴辅助细胞,主要分布在外周血 T 细胞及胸腺细胞中,主要职能为诱导辅助 T 细胞和 B 淋巴细胞分泌^[28]。CD4⁺在 MG 的发病和病程进展中发挥着重要作用,活化的 CD4⁺与低亲和力抗乙酰胆碱受体的 B 细胞作用,激活 IgG 基因的相关体液免疫系统,刺激机体分泌高亲和力的抗乙酰胆碱受体^[29]。CD8⁺作用于 T 细胞和杀伤细胞,可抑制细胞免疫和体液免疫的免疫应答,生成细胞毒物质,CD4⁺和 CD8⁺失衡均为诱发 MG 的病因^[30]。CD4⁺水平下降,提示外界或自身对免疫系统的刺激出现一定程度的降低,CD8⁺水平升高增加了免疫细胞活性,抑制炎性介质分泌,CD4⁺/CD8⁺比值下降,说明生物学对免疫系统的刺激减弱或者免疫活性增强。在健康人体内 CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺含量处于动态的相对平衡状态, MG 患者免疫平衡被打破,出现 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量上升,CD8⁺含量下降。IgA、IgM、IgG 反映机体的总蛋白程度,为机体抵御外来攻击及自身免疫屏障的主要成分^[31]。Th1 细胞诱导 TNF- α 等炎性因子增殖、分化,放大炎症反应,增加细胞毒性^[32]。Th1 细胞诱导 IL-4、IL-10 等的炎性因子分泌,促进 B 细胞产生并分泌抗体,增强机体体液免疫应答反应^[33]。观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、TNF- α 、IL-4 和 IL-10 水平降低,CD8⁺、IgA、IgM 和 IgG 升高。提示督灸联合口服龟鹿胶通过滋阴助阳和培元正气可有效改善 MG 患者的免疫功能,降低机体的炎症反应。

综上所述,督灸联合口服龟鹿胶治疗 MG 的临床疗效优于口服醋酸泼尼松,可提高患者肌肉耐受力 and 肌力,改善 T 淋巴细胞亚群、免疫指标和炎性因子的水平。

参考文献

- [1] SAIJU J, SRIKANTH M P, AMANDA G, *et al.* Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 412(11):116803-116809.
- [2] 常婷, 李柱一. 中国重症肌无力研究进展近十年回顾与

- 展望[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(5):349-355.
- [3] SUZUKI S G, UZAWA A K, MURAI H Y. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis with or without anti-acetylcholine receptor antibodies: a worldwide and Japanese perspective[J]. *Exp Review Clin Immun*, 2022, 18(12):1207-1215.
- [4] ELENA C V, EDUARD G, RODRIGO Á V, *et al.* Myasthenia gravis treatment updates[J]. *Current Treat Opt Neurol*, 2020, 22(8):2570-2581.
- [5] 周生花. 王松龄教授治疗重症肌无力经验[J]. 中医研究, 2021, 34(2):77-80.
- [6] 盛昭园, 陈钢, 胡智海, 等. 温针灸配合中药治疗眼肌型重症肌无力临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(6):540-542.
- [7] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1):1-12.
- [8] JARETZKI A, BAROHN R J, ERNSTOFF R M, *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(1):327-334.
- [9] 乞国艳, 刘鹏, 顾珊珊, 等. 重症肌无力肌群耐力评分量表信度效度评价[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(8):905-909.
- [10] CONNOLLY B A, JONES G D, CURTIS A A, *et al.* Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5):R229-R237.
- [11] 许贤原. 神经免疫学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994:100-115.
- [12] CARR A S, CARDWELL C R, MCCARRON P O, *et al.* A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10(7):46-53.
- [13] CHEN J, TIAN D C, ZHANG C, *et al.* Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: a nationwide population-based study[J]. *Lancet Region Health*, 2020, 731(5):100063-100076.
- [14] GAO F, ZHAO X, ZHANG J, *et al.* Clinical features of patients with myasthenia gravis from the Henan province, China[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(5):711-716.
- [15] LIU C C, WANG Q, QIU Z D, *et al.* Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study[J]. *Neurol India*, 2017, 65(3):518-524.
- [16] YU Y L, HAWKINS B R, IP M S, *et al.* Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. Epidemiology and adult disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 1992, 86(2):113-119.
- [17] FANG W, LI Y, MO R, *et al.* Hospital and healthcare insurance system record-based epidemiological study of myasthenia gravis in southern and northern China[J]. *Neurological Sci*, 2020, 41(5):1211-1223.
- [18] GUO J, DANG D, LI C, *et al.* Current overview of myasthenia gravis and experience in China[J]. *Neuroimm Neuroin*, 2014, 1(3):127-130.
- [19] SANDERS D B, WOLFE G I, BENATAR M, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary[J]. *Neurol*, 2016, 87(4):419-425.
- [20] BEECHER G, PUTKO B N, WAGNER A N, *et al.* Therapies directed against B-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status[J]. *Drugs*, 2019, 79(4):353-364.
- [21] 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(1):32-38.
- [22] AMIN S, AUNG M, GANDHI F R, *et al.* Myasthenia gravis and its association with thyroid diseases[J]. *Cureus*, 2020, 12(9):e10248-e10257.
- [23] 王可, 徐鹏, 张影, 等. 重症肌无力治疗的中外指南对比及解析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8):917-922.
- [24] HEHIR M K, LI Y B. Diagnosis and management of myasthenia gravis[J]. *Continuum: Lifelong Learn Neurol*, 2022, 28(6):1615-1642.
- [25] 冯雨菡, 张运克. 组学技术在中医药防治重症肌无力中的应用进展[J]. 中医学报, 2022, 37(7):1432-1438.
- [26] JIN Z K, GAO B, ZHANG L D, *et al.* Exploration on the diagnosis and treatment of generalized myasthenia gravis with acupuncture and moxibustion based on the study of ancient medical works[J]. *Chinese Acupunct-Moxi*, 2021,

41 (7) :819-822.

- [27] HUANG X Y, ZHU J, LIU T, *et al.* Increased expression of CD95 in CD4⁺ effector memory T cells promotes Th17 response in patients with myasthenia gravis[J]. *J Neuroim Pharm*, 2021, 316 (5) :1-16.
- [28] 刘晓芳, 李学杰, 杜娟, 等. 重症肌无力患者CD4⁺T细胞中转录因子Foxp1表达的初步探讨[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20 (9) :886-891.
- [29] LUO M C, LIU X F, MENG H Y, *et al.* IFNA-AS1 regulates CD4⁺T cell activation in myasthenia gravis though HLA-DRB1[J]. *Clini Immun*, 2017, 183 (4) : 121-131.
- [30] KRAUSZ L T, MAJOR Z Z, MURESANU D F, *et al.* Characterization of CD4⁺ and CD8⁺ Tregs in a Hodg-kin's lymphoma patient presenting with myasthenia-like symptoms[J]. *Ideggyog Szemle*, 2013, 66 (9-10) :343-348.
- [31] WOLFE G I, WARD E S, HAARD H, *et al.* IgG regulation through fcγn blocking: a novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 430 (7) :118074.
- [32] YANG H W, LEI P, XIE Y C, *et al.* Correlations of TNF-α gene promoter polymorphisms with the risk of thymoma-associated myasthenia gravis in a northern Chinese Han population[J]. *Canc Gene Therap*, 2017, 24 (6) :259-266.
- [33] CANAN U, EUNMI K, ERDEM T Z, *et al.* Preferential production of IgG1, IL-4 and IL-10 in MuSK-immunized mice[J]. *Clin Immunol*, 2014, 151 (2) :155-163.

收稿日期2023-01-20