doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.015

· 综述 ·

他克莫司治疗儿童重症肌无力研究进展

平静,洪思琦(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0061-04

Progress of Tacrolimus in the Treatment of Myasthenia Gravis in Children

Ping Jing, Hong Siqi (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400014, *China*)

1 重症肌无力研究概况

重症肌无力(myasthenia gravis,MG)是一种常见的神经肌肉传递障碍疾病,是 B 细胞驱动、T 细胞依赖、补体和抗体介导,由针对神经肌肉接头突触后膜的自身抗体所引起的自身免疫性疾病[1]。其主要临床特征是肌肉无力,常累及眼外肌、延髓、四肢及躯干肌肉,表现为易疲劳性且晨轻暮重[2]。

MG 相对少见,年发病率(7~23)/1 000 000,患病率(70~320)/1 000 000[3],发病和临床特征具有地域和种族差异[4]。女性发病高峰年龄在 20~39 岁,发病年龄曲线呈双峰态,有早发高峰和晚发高峰[5];男性发病高峰年龄在 50~70 岁,往往只有 1 个晚发高峰[6]。亚洲人群报告了更多的早发性 MG 病例,且眼肌型 MG(OMG)更常见,全身型(GMG)少见[7-8]。<18 岁发病称为青少年重症肌无力(juvenile MG,JMG),亚洲人比欧洲人更普遍,特别是婴儿期发病,女性多于男性,主要表现为 OMG。在美国的一项研究[9]中,儿科病例占 MG 病例总数的 10%~15%。而我国多达 50%的 MG 病例出现在儿童期,且多数为 OMG,发病高峰年龄为 5~10 岁,女性多于男性[10]。

绝大多数 MG 患者机体中都存有各种类型的自身抗体,常见有抗乙酰胆碱受体(acetylcholinereceptors,AChR)抗体(AChR-Ab)及亚类、抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle specific receptor tyrosine kinase,MuSK)抗体、抗低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4,LRP4)抗体、抗 Ryanodine 受体抗体(RYR)及人抗连接素抗体(Titin-Ab)等。这些抗体的致病机制包括攻击乙酰胆碱受体、固定补体及逐渐减少 AChR 数量等,从而使神经肌肉接头递质传递障碍引起骨骼肌收缩无力。但此类自身抗体选择性产生的机制尚不清楚,大多数 AChR 抗体阳性的患者有胸腺瘤或者胸腺滤泡增生,可产生大量生发中心(B 细胞发育和成熟的部位),包括抗 AChR 抗体的 B 细胞生发中心,其中 T 淋巴细胞是刺激 B 细胞产生上述自身抗体的重要触发因素[2,8]。但 MG 的发病机制尚未完全研究清楚。

MG 的主要临床特征是波动性骨骼肌无力,常伴真性肌肉疲劳,主要分为 OMG 和 GMG。在 OMG 中,无力仅限于眼睑和眼外肌,临床主要表现为上睑下垂和不同程度的眼肌麻痹,同时还可出现复视及斜视,且双眼可不对称出现[11]。约 85%的 MG 患儿为 OMG,且有周期性自发性缓解,但如果眼部症状出现而不接受积极治疗,就会遗留长期后遗症如斜视和弱视[12-13]。在 GMG 中,无力也常累及眼肌,但还会出现延髓肌、四肢肌和呼吸肌受累的不同组合,如构音障碍、吞咽困难、近端肢体无力等。儿童出现 GMG 的病程是不可预测的,可能与包括肌无力危象在内的反复发作有关[14]。表现为单纯 OMG 的儿童,可能会继续发展为 GMG。大多数转化的病例在症状出现后 6 个月内发生,如果眼部症状单独持续>2 年,则很少发生[12,15]

MG 是一种慢性但可治疗的疾病,其治疗目标是减轻患者症状或实现症状持久缓解并获得全部功能能力,同时尽量减少药物副作用。常用治疗方法有 4 种[16]:(1)对症治疗,如乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI);(2)长期免疫抑制治疗,如糖皮质激素和非甾体类免疫抑制药;(3)快速免疫疗法,如治疗性血浆置换术和静脉注射免疫球蛋白;(4)外科治疗,如胸腺切除术,是伴胸腺瘤 MG 的主要治疗手段。见表 1。

表 1 MG 常用治疗方法及起效时间

分类	方案	起效时间	达最大效果时间
对症治疗	溴吡斯的明	10~15 min	2 h
长期免疫抑制治疗	泼尼松	2~3 周	5~6 个月
	硫唑嘌呤	2~12 个月	1~2 年
	吗替麦考酚酯	6~12 个月	1~2 年
	环孢素和他克莫司	1~6 个月	≤1 年
快速免疫疗法	血浆置换术	1~7 d	1~3 周
	静脉注射免疫球蛋白	1~2 周	13 周
外科手术	胸腺切除术	1~10 年	1~10 年

2 他克莫司治疗 MG 的临床价值及进展

MG 的一线治疗药物为 AChEI,其对大多数患儿的症状控制良好,若疗效不佳,则可添加皮质类固醇激素

作者简介:平静(1995.09-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:353090782@qq.com。
通信作者:洪思琦(1975.02-),女(满族),博士,副教授,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:siqihong@hotmail.com。

口服,如泼尼松。通常在激素使用 4 周后症状可得到缓解,总疗程可达 18~24 个月。但激素治疗伴随着多种不良反应,如失眠、糖耐量降低、生长迟缓、骨质疏松症、肥胖等,影响儿童的生长发育及心理健康[17-18]。此外,部分对激素不敏感、激素依赖的 MG 患儿,需要考虑加用其他免疫制剂,如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素(CsA)、他克莫司(TAC)等[19]。大量的临床实践[20]证明,对 OMG 患者使用免疫抑制治疗不仅能降低其发展为 GMG 的可能性,还可以维持病情的稳定,降低复发及症状加重率,避免长期、大剂量使用糖皮质激素的不良反应。

作为免疫抑制剂治疗 MG,除激素外,硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯更多见,但这两种药物的最大缺点是起效太慢[16],而 CsA、TAC 则起效更快。TAC 无论是应用在成人 MG 患者,还是儿童 MG 患者,都具有疗效较好和不良反应较少的优点。Fan Z R 等[21]研究表明,单用 TAC 或 TAC+激素治疗 MG 是一种快速、有效、较安全的方案,可减轻不同类型 MG 患者的常见症状,特别是针对上睑下垂和球部症状的患者。另外 TAC+激素治疗激素耐药或依赖的成人 MG 患者中的疗效和安全性已在双盲研究中得到证实,可降低激素使用的剂量并促进肌力恢复[22-23],从而减少因大剂量激素使用带来的副作用[24]。

2.1　TAC 的作用机制

TAC 是一种靶向 T 细胞免疫抑制剂,是与 CsA 相同的免疫抑制剂类别的大环内酯类分子。TAC 可与细胞内免疫素 FKBP-12 结合,进一步形成抑制钙调神经磷酸酶的复合物,减少 T 细胞的活化和增殖,从而发挥免疫抑制作用[22]。而部分 MG 的致病性抗体如乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)是高亲和力 IgG,其合成需要活化的 $CD4^+$ T 细胞与合成低亲和力抗体的 B 细胞相互作用,并产生高亲和力抗体,再激活补体途径,导致了肌无力的发生[25]。$CD4^+$ T 细胞不同的亚群所分泌的细胞因子在 MG 发病机制中也起着不同的作用,Th1、Th2、Th17 和 Tfh 细胞均参与了 MG 的致病机制[26-27]。调节性 T 细胞(Treg)在维持自我耐受和抑制自身免疫方面尤为重要,而 MG 患者的 Treg 可能存在数量、功能或迁移缺陷,致使自我耐受的崩溃[28]。此外,IL-2 可以促进 Th1 和 Th2 的分化和增殖,并影响 Th17/Treg 的平衡,从而参与 MG 的自身免疫反应[29]。Wu H 等[30]报道证明,TAC 可通过下调 IL-2 水平等改变 Th1、Th2 相关细胞因子的表达、降低 Tfh 百分比和增加 Treg 百分比来治疗 MG。但 TAC 治疗 MG 的原理尚未完全阐明。

2.2　TAC 治疗儿童 MG 的临床研究概况

目前报道的关于 TAC 应用于儿童 MG 治疗的临床研究尚少,多为个案报告,见表 2。

表 2　TAC 治疗儿童 MG 的个案报告

文献	一般资料	分型	原治疗方案	起始剂量/(mg/d)	维持剂量/(mg/d)	血药浓度/(ng/mL)	治疗前/后 AChR-Ab/(nmol/L)	起效时间	预后
Kakisaka Y 等[31]	女,2 岁 5 个月,15 kg	GMG	AChEI、激素、免疫球蛋白	1.0	2.0	1.9~5.2	1.7/0.6	8 d	激素减量,完全缓解
Goto T 等[32]	女,7 岁 1 个月,20 kg	GMG	AChEI、激素	1.0	3.8	3.4~4.7	2.4/0.5	2 周	激素减量,完全缓解
Ishigaki K 等[33]	女,10 个月,18 kg	OMG	AChEI、激素、胸腺切除	0.5	2.5	4.3	3.7/1.3	3 周	激素减量,完全缓解
Mori T 等[34]	男,2 岁 3 个月,38 kg	OMG	AChEI、激素	0.4	3.8	6.1	1.5/1.4	3 周	激素减停,完全缓解
Yoshikawa Y 等[35]	男,1 岁 5 个月,11 kg	GMG	AChEI、激素、免疫球蛋白	0.5	1.8	3.0~5.0	1.1/0.8	2 周	激素减量,完全缓解
Tozawa T 等[36]	男,3 岁	GMG	AChEI、激素、免疫球蛋白	0.25	2~3	2.1~5.0	-	4 周	激素减停,完全缓解

Liu C C 等[37]在 2017 年发表了一项前瞻性研究,招募了 14 例 5~14 岁 MG 患儿,他们在接受 AChEI 和激素联合治疗后未能取得满意疗效,并出现了激素引起的严重不良反应;在开始 TAC 治疗时平均病程 42 个月,TAC 剂量 1~2 mg/d,并根据治疗反应和血药浓度对 TAC 及激素剂量进行调整,2 周后 1 例退出,余 13 例(OMG 11 例,GMG 2 例)完成了 1 年的治疗。TAC 治疗第 4 周多数患儿症状改善、激素减量、MG 日常生活能力量表得分(MG-activities of daily living score, MG-ADL)降低($P<0.05$),最终 10 例(76.9%)完全停用激素。AChR-Ab 平均滴度从 1.96 nmol/L 下降至 0.70 nmol/L,TAC 血药浓度(4.22±0.98)ng/mL,未发生严重不良反应。该研究证明了 TAC 与 AChEI 联用疗效尚佳,并可减少甚至减停激素,大大缓解了激素的副作用。

徐芳等[38]回顾性统计分析了 31 例年龄≤14 岁且使用 TAC 治疗的 MG 患儿的临床资料(OMG 和 GMG 均有)。其中,男 15 例,女 16 例,发病年龄 3 个月~14 岁,服药前病程 10 d~12 年,随访时间 4~92 个月。TAC 起始剂量 0.5 mg/d,与进餐时间间隔 2~3 h,目标血药浓度 3~8 ng/mL。最终维持剂量在 0.03~0.07 mg/(kg·d),血药浓度在 1.92~5.90 ng/mL。所有应用激素的患儿在服用 TAC 后均成功将激素减停,相关副作用也好转。该研究提出免疫抑制治疗时间影响 MG 临床缓解率:治疗时间越长,缓解率越高。此外,发病年龄早、病情多次反复的患儿服用 TAC 疗效欠佳。服药期间未出现患儿不能耐受等不良反应。

李久伟等[39]为评价 TAC 治疗儿童 MG 的疗效及安全性,共治疗了 28 例 MG 患儿(2~14 岁,男 13 例,女 15 例),AChR-Ab 阳性 13 例,OMG 及 GMG 均有,且存在激素治疗效果不佳、激素依赖、病情反复≥2 次等问题。TAC 起始剂量 0.037 5~0.050 0 mg/(kg·d),分 2 次口服,均在餐前 1 h 服药。TAC 剂量调整且维持 1 周后完善血药浓度检测,目标范围 5~10 ng/mL。应用 MG-ADL 治疗 1、3、6、9、12 个月时评估 TAC 的疗效及安全性。结果显示,TAC 治疗后的 MG-ADL 绝对评分与基线水平相比均降低(P 均<0.05);治疗有效率为 59%~88%;治疗 6、9、

12、18 个月时累计停用激素例数分别为 4、13、14、15 例，血药浓度在 2.9~6.5 ng/mL；所有患儿治疗期间均未出现病情反复。因此，对于儿童 MG，TAC 不仅具有减少激素剂量的作用，甚至在停用激素后单独给药亦可维持已取得的稳定疗效。

2.3 TAC 治疗 MG 的常用方案

日本批准 TAC 用于 MG 治疗的口服剂量为 3 mg/d；我国指南推荐其用于不能耐受激素和其他免疫抑制剂副作用或疗效不佳的 MG 患者，尤其是 RyR 抗体阳性者，推荐剂量为 3 mg/d 或 0.05~0.10 mg/(kg·d)，治疗 2 周左右即可改善肌无力症状，可根据血药浓度进行剂量调整，目标血药浓度范围为 2~9 ng/mL[40]。但 Kanai T 等[41]研究表明，使用 TAC 治疗 MG 的血药浓度应≥4.8 ng/mL。

TAC 治疗儿童 MG 尚无明确推荐剂量及起效时间。TAC 主要用于治疗难治性 OMG 以及激素效果欠佳、激素依赖或多次复发的 GMG 患儿。一般从小剂量[0.011~0.067 mg/(kg·d)]口服开始，逐渐增加至维持剂量[0.100~0.190 mg/(kg·d)]，最大剂量可达到 3.800 mg/d，血药浓度维持在 1.9~6.1 ng/mL。患儿症状多在服药后 1~4 周开始改善，在激素逐渐减量甚至停用后，患儿症状仍可保持缓解无复发。但仍有一些患儿在激素减停后出现复发，此时仅增加 TAC 的剂量，也很难完全缓解症状，这提示完全终止激素治疗并使用 TAC 作为单一治疗是有待进一步观察研究的；部分患儿在减停 TAC 的过程中出现复发时，予以重新加量仍能控制症状。

有研究[42]表明，TAC 的血药浓度与性别、年龄、体质量及剂量无明显相关性，影响 TAC 血药浓度的主要因素是 *CYP3A5**3 基因多态性：在肝肾移植患者中，*CYP3A5**3 基因多态性与 TAC 剂量存在显著相关性；*CYP3A5**3 基因可能影响 MG 患者 TAC 血药浓度，不同基因型患者达到目标浓度的合适剂量不同，而不是统一规定的 3 mg/d，即 *CYP3A5**3*3 患者为 2 mg/d，*CYP3A5**1*3 及 *CYP3A5**1*1 患者为≥3 mg/d。因此，如果在 TAC 给药前检测 *CYP3A5* 基因，可以大致预测目标剂量，以便更合理地制定治疗方案，尽量避免不良反应发生。

2.4 TAC 在儿童 MG 治疗中的局限及安全性

儿童 MG 症状较轻且多为 OMG，多数对 AChEI 治疗或 AChEI 联合糖皮质激素一线治疗反应较好，因此在临床上 TAC 主要用于二线治疗，但因数据有限，无法推荐儿童给药剂量。TAC 药品说明书提示主要用于抑制移植物排斥反应[43]，而在儿童中应用研究大多在治疗难治性及激素抵抗型肾病综合征[44]。此外，部分地区因购药困难、未纳入国家医保或价格昂贵等原因，限制了医师及患儿家属对 TAC 的使用。临床应用 TAC 时还应考虑不良反应，如肝功能异常、高血糖症、高脂血症、白细胞减少症、腹泻、高尿酸血症、关节或肌肉疼痛、高钾血症、肾功能异常等。TAC 常见的不良反应为肝功能异常。随着血药浓度的增加，不良反应发生率也会增加；血药浓度>10 ng/mL 时，不良反应发生率将大大增加[42]。但较低 TAC 血药浓度可控制及减轻肌无力症状时，不良反应较少，患儿可耐受。目前有关 TAC 在儿童 MG 治疗中不良反应的研究较少，尚需更多研究进一步验证。

3 小结

儿童 MG 是一种自身免疫性神经肌肉疾病，多为 OMG，大多患儿对一线治疗反应较好，而难治性 OMG、激素依赖型 GMG 等患儿需要其他免疫抑制剂治疗。TAC 起效时间较快，具有较高的有效性和安全性，可辅助减少激素的口服剂量甚至是停用激素，在儿童 MG 的治疗中起始剂量较小，可根据症状改善程度及血药浓度调整剂量；有条件的情况下，进行 TAC 治疗前检测 *CYP3A5* 基因，有助于预测目标剂量，调整治疗方案。

参考文献：

[1] ZHONG H H, ZHAO C B, LUO S S. HLA in myasthenia gravis: from superficial correlation to underlying mechanism [J]. Autoimmunity reviews, 2019, 18(9): 102349.

[2] GILHUS N E, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis [J]. Nature reviews disease primers, 2019, 5(1): 30.

[3] PERAGALLO J H, BITRIAN E, KUPERSMITH M J, et al. Relationship between age, gender, and race in patients presenting with myasthenia gravis with only ocular manifestations [J]. Journal of neuro-ophthalmology, 2016, 36(1): 29-32.

[4] BREINER A, WIDDIFIELD J, KATZBERG H D, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada [J]. Neuromuscular disorders, 2016, 26(1): 41-46.

[5] BEGHI E, ANTOZZI C, BATOCCHI A P, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients [J]. Journal of the neurological sciences, 1991, 106(2): 213-220.

[6] KEESEY J C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis [J]. Muscle & nerve, 2004, 29(4): 484-505.

[7] BUBUIOC A M, KUDEBAYEVA A, TURUSPEKOVA S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis [J]. Journal of medicine and life, 2021, 14(1): 7-16.

[8] DRESSER L, WLODARSKI R, REZANIA K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations [J]. Journal of clinical medicine, 2021, 10(11): 2235.

[9] PHILLIPS L H. The epidemiology of myasthenia gravis [J]. Seminars in neurology, 2004, 24(1): 17-20.

[10] ZHANG X F, YANG M S, XU J Z, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in Hubei province, China [J]. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2007, 78(4): 386-390.

[11] O'CONNELL K, RAMDAS S, PALACE J. Management of juvenile myasthenia gravis [J]. Frontiers in neurology, 2020, 11: 743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743.

[12] VANIKIETI K, LOWWONGNGAM K, PADUNGKIATSAGUL T, et al. Juvenile ocular myasthenia gravis: presentation and outcome of a large cohort [J]. Pediatric neurology, 2018, 87(6): 36-41.

[13] PINELES S L, AVERY R A, MOSS H E, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis [J]. American journal of ophthalmology, 2010, 150(4): 453-459.
[14] BARRAUD C, DESGUERRE I, BARNERIAS C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort [J]. Muscle & nerve, 2018, 57(4): 603-609.
[15] POPPERUD T H, BOLDINGH M I, RASMUSSEN M, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort [J]. European journal of paediatric neurology, 2017, 21(5): 707-714.
[16] 陶亮, 黄志. 儿童重症肌无力治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 59-63.
[17] TANNEMAAT M R, VERSCHUUREN J J. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: towards treatment without corticosteroids [J]. Neuromuscular disorders, 2020, 30(2): 111-119.
[18] SANDERS D B, WOLFE G I, BENATAR M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary [J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425.
[19] DALAKAS M C. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics [J]. Nature reviews neurology, 2019, 15(2): 113-124.
[20] ALLEN J A, SCALA S, JONES H R. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis [J]. Muscle & nerve, 2010, 41(3): 379-384.
[21] FAN Z R, LI Z B, SHEN F X, et al. Favorable effects of tacrolimus monotherapy on myasthenia gravis patients [J]. Frontiers in neurology, 2020, 11: 594152. doi: 10.3389/fneur.2020.594152.
[22] YOSHIKAWA H, KIUCHI T, SAIDA T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis [J]. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2011, 82(9): 970-977.
[23] KONISHI T, YOSHIYAMA Y, TAKAMORI M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis [J]. Muscle & nerve, 2003, 28(5): 570-574.
[24] KIM Y H, SHIN H Y, KIM S M. Long-term safety and efficacy of tacrolimus in myasthenia gravis [J]. Yonsei medical journal, 2019, 60(7): 633-639.
[25] WIEDERRECHT G, LAM E, HUNG S, et al. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A [J]. Annals of the New York Academy of sciences, 1993, 696: 9-19. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb17137.x.
[26] CONTI-FINE B M, MILANI M, WANG W. $CD4^+$ T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis [J]. Annals of the New York Academy of sciences, 2008, 1132: 193-209. doi: 10.1196/annals.1405.042.
[27] PUNGA A R, KUSNER L, BERRIH-AKNIN S, et al. Editorial: advances in autoimmune myasthenia gravis [J]. Frontiers in immunology, 2020, 11: 1688. doi: 10.3389/fimmu.2020.01688.
[28] DANIKOWSKI K M, JAYARAMAN S, PRABHAKAR B S. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis [J]. Journal of neuroinflammation, 2017, 14(1): 117.
[29] LIU X F, LUO M C, MENG H Y, et al. MiR-181a regulates $CD4^+$ T cell activation and differentiation by targeting IL-2 in the pathogenesis of myasthenia gravis [J]. European journal of immunology, 2019. doi: 10.1002/eji.201848007.
[30] WU H, WANG Z Y, XI J Y, et al. Therapeutic and immunoregulatory effects of tacrolimus in patients with refractory generalized myasthenia gravis [J]. European neurology, 2020, 83(5): 500-507.
[31] KAKISAKA Y, HAGINOYA K, YOKOYAMA H, et al. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus [J]. Brain & development, 2006, 28(8): 534-536.
[32] GOTO T, MORI M, YAMAGATA T, et al. A child with generalized myasthenia gravis successfully treated with tacrolimus [J]. Brain & development, 2007, 39(4): 300-303.
[33] ISHIGAKI K, SHISHIKURA K, MURAKAMI T, et al. Benefits of FK506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis [J]. Brain & development, 2009, 31(8): 634-637.
[34] MORI T, MORI K, SUZUE M, et al. Effective treatment of a 13-year-old boy with steroid-dependent ocular myasthenia gravis using tacrolimus [J]. Brain & development, 2013, 35(5): 445-448.
[35] YOSHIKAWA Y, ISHIGAKI K, SHISHIKURA K, et al. Pre-evening meal administration of tacrolimus improved refractory ocular symptoms in two young children with latent general myasthenia gravis [J]. Brain & development, 2013, 45(4): 318-322.
[36] TOZAWA T, NISHIMURA A, UENO T, et al. A 5-year follow-up of triple-seronegative myasthenia gravis successfully treated with tacrolimus therapy [J]. Neuropediatrics, 2018, 49(3): 200-203.
[37] LIU C C, GUI M C, CAO Y Y, et al. Tacrolimus improves symptoms of children with myasthenia gravis refractory to prednisone [J]. Pediatric neurology, 2017, 77(8): 42-47.
[38] 徐芳, 黄艾华, 赵建国, 等. 他克莫司治疗儿童重症肌无力临床观察[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(6): 366-370.
[39] 李久伟, 方方, 任晓暾, 等. 他克莫司治疗儿童重症肌无力的疗效研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 964-969.
[40] 常婷. 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.
[41] KANAI T, UZAWA A, KAWAGUCHI N, et al. Adequate tacrolimus concentration for myasthenia gravis treatment [J]. European journal of neurology, 2017, 24(2): 270-275.
[42] CHEN D, HOU S, ZHAO M, et al. Dose optimization of tacrolimus with therapeutic drug monitoring and *CYP3A5* polymorphism in patients with myasthenia gravis [J]. European journal of neurology, 2018, 25(8): 1049-e80.
[43] SCOTT L J, MCKEAGE K, KEAM S J, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation [J]. Drugs, 2003, 63(12): 1247-1297.
[44] REN H, SHEN P Y, LI X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial [J]. American journal of nephrology, 2013, 37(1): 84-90.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-09-17 修回日期:2021-10-17)