

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.22.011

健脾补肾益气方辅助治疗重症肌无力 脾肾两虚证患者的随机对照试验

卫佳豪, 张子玥, 刘如歌, 刘韩彬, 王家慧, 张杰, 柳雪影, 杨俊红✉

河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路19号, 450046

[摘要] 目的 观察健脾补肾益气方辅助治疗重症肌无力脾肾两虚证患者的临床疗效及安全性, 并初步阐明其可能作用机制。方法 将54例重症肌无力脾肾两虚证患者随机分为对照组28例、治疗组26例。两组均予溴吡斯的明片和醋酸泼尼松片口服, 治疗组同时口服健脾补肾益气方, 疗程均为12周。评估主要结局指标为定量重症肌无力评分量表(QMG)评分、中医证候积分和临床疗效; 次要结局指标为重症肌无力日常生活活动评定量表(MG-ADL)评分、治疗后最小症状表达(MSE)情况、重症肌无力患者干预后状态(MGFA-PIS)分级情况、美国重症肌无力基金会(MGFA)分型情况、基础西药使用剂量情况以及血清抗乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)水平; 并进行安全性评价。结果 治疗组脱落2例, 对照组脱落4例, 最终两组各纳入分析24例。治疗组临床总有效率87.50% (21/24) 高于对照组的25.00% (6/24, $P<0.01$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组QMG评分、MG-ADL评分、血清AChR-Ab水平、溴吡斯的明及醋酸泼尼松使用剂量均降低, 治疗组中医证候积分降低, MGFA分型中I型增多, II型、III型、IV型减少 ($P<0.05$)。治疗组治疗后QMG评分、中医证候积分、MG-ADL评分、溴吡斯的明及醋酸泼尼松使用剂量均低于对照组, 且上述各指标的治疗前后差值均高于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组达到MSE的患者为18例 (75.00%), 对照组为11例 (45.83%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组治疗后MGFA-PIS分级情况与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组不良事件2例、对照组5例, 均非严重不良事件。结论 健脾补肾益气方可改善重症肌无力脾肾两虚证患者肌无力症状和中医证候, 提升日常活动能力, 促进向稳定状态转变并减少基础西药的使用剂量, 其机制可能与降低血清AChR-Ab水平而调节免疫有关, 且具有良好的安全性。

[关键词] 重症肌无力; 脾肾两虚证; 健脾补肾益气方; 定量重症肌无力评分量表; 生活质量; 抗乙酰胆碱受体抗体

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 属于慢性自身免疫性疾病, 其特征为患者的自身抗体干扰了神经肌肉接头处的信号传递^[1], 主要临床症状为眼睑下垂、视物重影, 构音障碍, 饮水呛咳, 咀嚼、吞咽困难以及四肢肌肉无力、行走困难, 且上述症状存在晨轻暮重的特点, 严重者会出现肌无力危象^[2]。目前中国MG女性发病率总体较高, 该病

最终导致呼吸衰竭是患者主要死亡原因^[2]。MG病程的迁延反复不仅严重降低了患者的生活质量, 而且增加了社会经济负担^[3]。

MG归属中医学“痿病”范畴^[4], 中医药疗法能够改善临床症状、缓解西药相关不良反应、有效调节MG患者的免疫功能并提高生存质量^[5-6]。该病临床常见脾肾两虚证, 经长期临床实践观察发现, 李发枝教授的自拟经验方健脾补肾益气方对于长期服用激素的MG脾肾两虚证患者的肌无力症状改善明显, 且安全性良好^[7], 但缺乏高质量的临床疗效评价证据。因此, 本研究拟采用前瞻性随机对照试验设计观察健脾补肾益气方治疗MG患者的临

基金项目: 国家中医药管理局、国家卫生健康委办公厅、中央军委后勤保障部卫生局重大疑难疾病中西医临床协作项目(ZDYN-2024-A-157); 河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项(2024ZXZX1033); 河南省重点研发与推广专项(232102311196)

✉ 通讯作者: 13838119371@163.com

床疗效及安全性,并探讨其可能的作用机制,为其临床应用提供依据。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理审查委员会审批(批件号:2023HL-467-02)。

1 资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》^[2]拟定。1)必备条件:受累横纹肌无力、易疲劳,朝轻暮重,休息后减轻,活动后加重,可表现为眼睑下垂、四肢无力、构音障碍、呛咳、吞咽困难等;2)参考条件:新斯的明试验阳性;肌电图检查重复低频电刺激呈衰减效应;胸部CT或MRI示胸腺肥大或胸腺肿瘤;血清中可检测出抗乙酰胆碱受体(AChR-Ab)或抗肌肉特异性酪氨酸激酶抗体;疲劳试验阳性。符合必备条件并同时符合参考条件中任1项,排除其他病因,即可诊断。

临床分型标准参照文献[8]拟定。1)Ⅰ型:任何眼肌无力,可伴有眼闭合无力,其他肌群肌力正常;2)Ⅱ型:无论眼肌无力的程度,其他肌群轻度无力;3)Ⅲ型:无论眼肌无力的程度,其他肌群中度无力;4)Ⅳ型:需气管插管,伴或不伴机械通气(除术前常规准备),有胃管而无插管的患者归为Ⅳb型。

中医诊断及辨证标准参照《中医内科临床诊疗指南(第一册)》^[9]中MG脾肾两虚证拟定。主症:四肢倦怠无力,腰膝酸软,畏寒肢冷;次症:吞咽困难,口齿不清,腹部冷痛,小便清长,浮肿少尿,或便溏,或完谷不化;舌淡胖,苔薄白或白滑,脉沉迟无力或脉沉细。符合主症中至少1项,并且伴随次症至少1项,结合舌脉,即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准,年龄3~75岁;2)就诊前2个月未采用中医药治疗;3)同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并视神经脊髓炎、自身免疫性脑炎、格林-巴利综合征等其他自身免疫性疾病;2)近1个月内曾静脉应用过丙种球蛋白或进行血浆置换;3)合并胸腺瘤、胸腺增生的患者于近2个月内考虑手术、放疗治疗;4)妊娠期、哺乳期妇女,过敏体质或具有糖皮质激素应用禁忌证;5)合并心血管疾病(如急性心力衰竭、严重心律失常)、肝脏疾

病(肝功能指标高于正常上限1倍)、肾脏功能障碍及其他器官功能衰竭、血液系统的主要原发性疾病;6)合并精神疾病;7)近2个月内参加过其他药物临床试验。

1.4 脱落标准

1)未按照计划完成本研究中规定的治疗时间,患者中途自主退出;2)失访或去世;3)临床疗效难以准确评估或由于信息不完善,影响确切评定本试验的有效性和安全性,经研究者判定不适宜继续参加研究。

1.5 一般资料

本研究采用简单随机对照试验设计,以定量重症肌无力评分量表(QMG)评分为主要结局指标,参考既往研究^[3],并根据前期预试验结果,对照组治疗后的QMG评分为(6.34±4.30)分,预计治疗组治疗后QMG评分可下降3.64分。样本量计算采用双侧检验,设检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.8$,Ⅱ型错误的概率 $p=0.2$,应用NCSS-PASS 11软件计算出每组所需样本量至少为22例。预估脱落率为10%,则每组至少需纳入24例患者。

按患者就诊的先后顺序进行编号,采用随机数字表法,以1:1比例分为治疗组和对照组,再由研究者将分配方案装入不透明密封的信封中,仅在入组时拆封,后续试验过程该研究者不再参与。

纳入2023年1月1日至2024年12月31日就诊于河南中医药大学第一附属医院的MG脾肾两虚证患者共54例,随机分为对照组28例、治疗组26例。表1示,两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

根据《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》^[2]中治疗方案,溴吡斯的明作为胆碱酯酶抑制剂是治疗所有类型MG的一线药物。对照组给予基础西药溴吡斯的明片和醋酸泼尼松片口服。溴吡斯的明片(上海中西三维药业有限公司,国药准字:H31020867,60 mg/片),每日3或4次,每次60 mg,每日最大剂量不超过480 mg。醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,国药准字:H12020123,5 mg/片),每日早晨1次,首次50~60 mg,之后每日1 mg/kg体重,最高不超过100 mg。

治疗组在对照组治疗的基础上给予健脾补肾益气方口服,药物组成:黄芪30 g,党参15 g,龟甲

表 1 两组重症肌无力脾肾两虚证患者基线资料比较

项目	治疗组（26 例）	对照组（28 例）	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	40.52±19.88	46.09±12.72	1.216	0.230
首发年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	31.23±21.08	41.10±16.79	1.893	0.064
病程/年, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)	3.00 (1.00, 7.00)	3.00 (1.00, 5.00)	1.409	0.158
性别/例 (%)			0.076	0.779
男	11 (42.31)	11 (39.29)		
女	15 (57.69)	17 (60.71)		
首发部位/例 (%)			2.269	0.321
眼肌	15 (57.69)	19 (67.86)		
四肢肌	5 (19.23)	2 (7.14)		
其他肌群	6 (23.08)	7 (25.00)		
受累肌群/例 (%)			2.630	0.621
眼肌	25 (96.15)	27 (96.43)		
四肢肌	9 (34.62)	3 (10.71)		
球部	6 (23.08)	7 (25.00)		
颈部	2 (7.69)	4 (14.29)		
呼吸肌	5 (19.23)	3 (10.71)		
MGFA 分型/例 (%)			1.410	0.703
I 型	14 (53.85)	19 (67.86)		
II 型	7 (26.92)	6 (21.43)		
III 型	3 (11.54)	2 (7.14)		
IV 型	2 (7.69)	1 (3.57)		
AChR-Ab 阳性/例 (%)	25 (96.15)	27 (96.43)	0.049	0.503
胸腺肿瘤/例 (%)	4 (15.38)	3 (10.71)	0.127	0.721

注：MGFA，美国重症肌无力基金会；AChR-Ab，抗乙酰胆碱受体抗体。

10 g，鹿角片 20 g，当归 10 g，升麻 10 g，北柴胡 10 g，炙甘草 10 g。每日 1 剂，水煎服，饭后 30 min 温服。15 岁以下患者每日半剂。

两组疗程均为 12 周，分别于第 4 周和第 8 周进行 2 次电话随访，记录中药和西药的使用剂量。

减药方案参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南（2020 版）》^[2]，对基础西药溴吡斯的明、醋酸泼尼松可根据病情变化进行适当调整，若患者病情已稳定并有好转趋势，初次给药 4 周后可开始逐步减少药物使用剂量。醋酸泼尼松的具体减药方案为：每 2 周减少 5 mg，待剂量降至 20 mg 后，每 4 周再减少 5 mg，可隔日服最低有效剂量；溴吡斯的明用量根据患者病情适当调整。嘱患者及时记录每日最大、最小和研究期间的总使用剂量。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要结局指标 1) 治疗前后评估美国重症肌无力基金会（MGFA）QMG 评分^[10]：包含 13 项检查项目，覆盖全身多个肌群，每项按正常、轻度、中度、重度分别计为 0、1、2、3 分，总分 39

分，得分越高表明 MG 病情越严重。2) 治疗前后评估中医证候积分：根据《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11]拟定中医证候积分量表，包含主症、次症及舌脉共 13 项，每项症状按轻度、中度、重度分别计为 1、2、3 分，舌脉有计为 1 分、无计为 0 分，总分 33 分，得分越高表明中医证候越显著。3) 临床疗效评定：参照《重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法》^[12]，临床相对计分=（治疗前 QMG 评分-治疗后 QMG 评分）/治疗前 QMG 评分×100%。临床相对计分>80% 为痊愈，50%<临床相对计分≤80% 为显效，25%<临床相对计分≤50% 为好转，临床相对计分≤25% 为无效。总有效率=（痊愈例数+显效例数+好转例数）/总例数×100%。

2.2.2 次要结局指标 1) 治疗前后评估重症肌无力日常活动评定量表(MG-ADL)评分^[13]：MG-ADL 是一种专门用于评估 MG 患者症状对日常生活影响的标准化工具，包含 8 项检查项目，每项 0（正常）~3 分（最严重），总分 24 分，得分越高表明症状越严

重。其中, MG-ADL 总分 ≤ 4 分(日常活动基本不受限)是治疗后最小症状表达(MSE)的判定标准^[2]。2) 治疗后评估重症肌无力患者干预后状态(MGFA-PIS)^[14]: 完全稳定缓解即无症状且无需治疗, 药物缓解即无症状但需胆碱酯酶抑制剂治疗, 最小临床状态即无功能受限但检查可见肌无力, 改善即症状减轻但仍有肌无力。3) 治疗前后评估 MGFA 分型^[8]: 分为 I 型、II 型、III 型、IV 型, 反映了 MG 患者的严重程度及受累肌群范围。4) 评估基础西药减药情况: 溴吡斯的明、醋酸泼尼松用量变化通过记录治疗前后的每日最大剂量、最小剂量及研究期间总使用剂量, 计算用药剂量的绝对差值及相对降幅并进行量化评估。5) 治疗前后检测免疫学指标: 空腹抽取患者外周静脉血 6 ml, 采用 ELISA 法检测血清 AChR-Ab 水平(试剂盒购自英国 RSR 公司, 批号: KAE115B), 严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.3 安全性评价

记录患者治疗前后体温、呼吸、血压、心率、生命体征以及心电图、肝功能、肾功能、血常规、尿常规、便常规等, 并记录不良事件发生情况。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 对于缺失数据的病例予以剔除。计量资料符合正态分布以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 方差齐采用 t 检验, 方差不齐采用 t' 检验; 非正态分布以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数、百分比表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

治疗组脱落 2 例(1 例中途自主退出, 1 例研究期间感冒后致危象); 对照组脱落 4 例(2 例中途自

主退出, 2 例失访), 最终纳入患者 48 例, 两组各 24 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 2 示, 治疗组临床总有效率为 87.50%, 对照组为 25.00%, 治疗组临床疗效优于对照组($\chi^2=17.140, P<0.01$)。

表 2 两组重症肌无力脾肾两虚证患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effectiveness between two groups of myasthenia gravis with spleen-kidney deficiency syndrome before and after treatment [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效
治疗组	24	0	17(70.83)	4(16.67)	3(12.50)	21(87.50)
对照组	24	0	6(25.00)	0	18(75.00)	6(25.00)

3.2 两组患者治疗前后 QMG 评分及中医证候积分比较

表 3 示, 两组治疗前 QMG 评分、中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 QMG 评分、中医证候积分均降低, 对照组治疗后仅 QMG 评分降低($P<0.05$)。治疗后治疗组 QMG 评分、中医证候积分低于对照组($P<0.01$)。治疗组 QMG 评分、中医证候积分治疗前后差值高于对照组($P<0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后 MG-ADL 评分及血清 AChR-Ab 水平比较

表 4 示, 两组治疗前 MG-ADL 评分、血清 AChR-Ab 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后 MG-ADL 评分、血清 AChR-Ab 水平均降低($P<0.05$)。治疗后治疗组 MG-ADL 评分低于对照组($P<0.05$), 而血清 AChR-Ab 水平较对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 MG-ADL 评分、血清 AChR-Ab 水平治疗前后差值均高于对照组($P<0.05$)。

治疗组达到 MSE 的患者为 18 例(75.00%),

表 3 两组重症肌无力脾肾两虚证患者治疗前后 QMG 评分及中医证候积分比较

Table 3 Comparison of QMG score and TCM syndrome score between two groups of myasthenia gravis with spleen-kidney

deficiency syndrome before and after treatment [分, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	QMG 评分	中医证候积分
治疗组	治疗前	24	12.53 $\pm$ 3.67	17.32 $\pm$ 3.91
	治疗后	24	5.03 $\pm$ 2.13 ^{a) b)}	5.00 (3.00, 6.00) ^{a) b)}
	治疗前后差值	24	7.50 (6.00, 9.00) ^{c)}	12.00 (10.25, 15.00) ^{c)}
对照组	治疗前	24	13.71 $\pm$ 3.09	17.49 $\pm$ 3.88
	治疗后	24	8.26 $\pm$ 2.54 ^{a)}	14.50 (10.00, 17.00)
	治疗前后差值	24	6.00 (6.00, 7.00)	3.00 (2.25, 4.75)

注: QMG 评分, 定量重症肌无力评分量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.01$; c) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.01$ 。

表4 两组重症肌无力脾肾两虚证患者治疗前后 MG-ADL 评分及血清 AChR-Ab 水平比较

Table 4 Comparison of MG-ADL score and serum AChR-Ab level between two groups of myasthenia gravis with spleen-kidney deficiency syndrome before and after treatment [$\bar{x}\pm s/M$ (P_{25} , P_{75})]				
组别	时间	例数	MG-ADL/分	AChR-Ab/nmol·L ⁻¹
治疗组	治疗前	24	10.38±2.83	8.84±5.78
	治疗后	24	4.00 (2.25, 4.75) ^{a) b)}	0.67±2.31 ^{a)}
	治疗前后差值	24	7.00 (5.00, 8.75) ^{c)}	6.49 (3.83, 12.47) ^{c)}
对照组	治疗前	24	10.33±3.13	6.40±5.41
	治疗后	24	5.00 (3.00, 6.00) ^{a)}	1.87±4.83 ^{a)}
	治疗前后差值	24	6.00 (5.00, 7.50)	2.84 (1.48, 5.96)

注：MG-ADL，重症肌无力日常活动评定量表；AChR-Ab，抗乙酰胆碱受体抗体。
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ ；c) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.05$ 。

对照组为 11 例 (45.83%)，两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=2.883$, $P=0.090$)。

3.4 两组患者治疗前后 MGFA 分型情况比较

表 5 示，两组治疗前及治疗后 MGFA 分型情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，治疗组治疗后 MGFA 分型中 I 型增多，II 型、III 型、IV 型均减少 ($P<0.05$)，对照组治疗后 MGFA 分型情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表5 两组重症肌无力脾肾两虚证患者治疗前后 MGFA 分型情况比较

Table 5 Comparison of MGFA classification between two groups of myasthenia gravis with spleen-kidney deficiency syndrome before and after treatment [例 (%)]						
组别	时间	例数	I 型	II 型	III 型	IV 型
治疗组	治疗前	24	14(58.34)	5(20.83)	3(12.50)	2(8.33)
	治疗后	24	20(83.33)	3(12.50)	1(4.17)	0
对照组	治疗前	24	15(62.50)	6(25.00)	2(8.33)	1(4.17)
	治疗后	24	18(75.00)	4(16.67)	2(8.33)	0

注：MGFA，美国重症肌无力基金会。

3.5 两组患者治疗前后基础西药使用剂量比较

表 6 示，两组治疗前溴吡斯的明和醋酸泼尼松使用剂量比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

与本组治疗前比较，两组治疗后溴吡斯的明和醋酸泼尼松使用剂量均降低 ($P<0.05$)。治疗后治疗组溴吡斯的明和醋酸泼尼松使用剂量低于对照组 ($P<0.05$)。治疗组溴吡斯的明和醋酸泼尼松使用剂量的治疗前后差值高于对照组 ($P<0.01$)。

3.6 两组患者治疗后 MGFA-PIS 分级情况比较

治疗组 24 例患者中达到药物缓解 4 例 (16.67%)、最小临床状态 6 例 (25.00%)、改善 14 例 (58.33%)，对照组 24 例患者中达到药物缓解 1 例 (4.17%)、最小临床状态 7 例 (29.16%)、改善 16 例 (66.67%)，两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.199$, $P=0.333$)。

3.7 两组患者安全性评价结果比较

两组患者治疗前后心电图、肝功能、肾功能、血常规、尿常规、便常规检查均无显著异常指标。治疗组共 2 例不良事件 (腹泻和恶心各 1 例)，暂停服药后上述反应消失。对照组共 5 例不良事件 (腹痛 1 例、腹泻 3 例及痤疮 1 例)，经判定该不良事件为服用基础西药所致，继续维持原治疗方案，未予特殊处理，后上述症状自行消失。经研究者评估均为非严重不良事件。

表6 两组重症肌无力脾肾两虚证患者治疗前后基础西药使用剂量比较

Table 6 Comparison of baseline western medication dosage between two groups of myasthenia gravis with spleen-kidney deficiency syndrome before and after treatment [mg, M (P_{25} , P_{75})]				
组别	时间	例数	溴吡斯的明	醋酸泼尼松
治疗组	治疗前	24	240.00 (180.00, 240.00)	35.00 (30.00, 38.75)
	治疗后	24	120.00 (90.00, 120.00) ^{a) b)}	10.00 (10.00, 13.75) ^{a) b)}
	治疗前后差值	24	120.00 (90.00, 120.00) ^{c)}	25.00 (20.00, 25.00) ^{c)}
对照组	治疗前	24	240.00 (195.00, 240.00)	35.00 (30.00, 35.00)
	治疗后	24	180.00 (120.00, 180.00) ^{a)}	15.00 (15.00, 20.00) ^{a)}
	治疗前后差值	24	60.00 (60.00, 90.00)	20.00 (15.00, 20.00)

注：a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ ；c) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.01$ 。

4 讨论

临床中 MG 多见脾肾两虚型,脾主身之肌肉,脾虚不能濡养则四肢不用,故见眼睑下垂、肢倦体困;肾主一身阳气,主骨生髓,髓由肾精所化生,肾虚则髓不能满,不能充养肌肉筋骨,咀嚼困难、抬头无力、声音低嘶等均与肾脏虚损相关。治病必求于本,治疗 MG 的关键在于健脾补肾、填精益髓、扶正固本。健脾补肾益气方由补中益气汤和龟鹿二仙胶化裁而成,具有健脾补肾、填精益髓之功^[15]。方中黄芪益气温中、升提脾气,为君药;龟甲滋阴养血、补益脾肾,鹿角片益髓填精、强筋健骨,共为臣药;党参助黄芪增强补中益气之功,当归温润甘补以补血活血,升麻、柴胡提升阳气,以助升提下陷之中气,共为佐药;炙甘草调和诸药,为使药。

本研究结果显示,治疗后治疗组 QMG 评分、MG-ADL 评分、中医证候积分均较治疗前降低,且改善效果优于对照组,说明健脾补肾益气方可减轻肌无力程度,改善中医证候及患者日常活动能力,并提高生活质量。治疗组临床总有效率(87.50%)亦明显高于对照组(25.00%)。基础西药使用剂量方面,治疗组治疗后溴吡斯的明和醋酸泼尼松的使用剂量均低于对照组,且治疗前后用量差值明显高于对照组,提示健脾补肾益气方可减少患者对基础西药的依赖,有助于降低长期使用胆碱酯酶抑制剂及糖皮质激素可能引发的不良反应风险。此外,治疗组达到 MSE 的比例(75.00%)高于对照组(45.83%);治疗组 MGFA 分型中 I 型比例增多、中重度型(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型)比例降低,表明健脾补肾益气方可促进病情向稳定状态转化。两组均未发生严重不良事件,治疗组仅出现 2 例胃肠道反应症状,证实了健脾补肾益气方在临床应用中的安全性。

AChR-Ab 作为 MG 的特征性自身抗体,其生成与 B 淋巴细胞异常活化、Th 细胞亚群失衡密切相关^[16]。本研究中,健脾补肾益气方可降低血清 AChR-Ab 水平,且改善效果优于对照组,提示该方可能通过调控 B 细胞功能与 Th 细胞亚群平衡,调节免疫功能,抑制自身抗体的过度产生。进一步分析其潜在机制,MG 的发病与 Th1/Th2 型细胞失衡密切相关,Th2 型细胞可促进 B 细胞活化及自身抗体产生,加剧神经肌肉接头处的免疫损伤,从而促进 MG 进程^[17-18]。以上提示,健脾补肾益气方可通过降低血清 AChR-Ab 水平,抑制 B 细胞活化、

纠正 Th 细胞平衡的协同作用来干预 MG 自身免疫进程,并改善神经肌肉接头的功能状态,从而缓解肌无力症状。本研究未直接检测 T 细胞亚群或 B 细胞功能指标,未来需通过体外实验或动物模型,进一步验证健脾补肾益气方对免疫细胞亚群及相关细胞因子的具体调控作用。

综上,健脾补肾益气方辅助西药治疗能改善 MG 患者肌无力症状,缓解脾肾两虚证候,提高患者日常生活能力,促进疾病向稳定状态转化,调节免疫功能,减少西药依赖,且具有良好的有效性和安全性。本研究受限于设计缺陷如未采用盲法、样本量小、观察时间较短等,可能存在一定评估偏倚的风险,未来仍需通过多中心、大样本、盲法设计的随机对照试验进一步寻求更高级别的循证依据。

参考文献

- [1] GILHUS NE, VERSCHUUREN JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1023-1036.
- [2] 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.
- [3] JACKSON K, PARTHAN A, LAUHER-CHAREST M, et al. Understanding the symptom burden and impact of myasthenia gravis from the patient's perspective: a qualitative study[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(1): 107-128.
- [4] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 554-555.
- [5] 刘蔚. 弃杖汤联合免疫球蛋白治疗重症肌无力疗效及作用机制分析[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9): 2295-2297.
- [6] 黄春华, 刘丽婷, 饶旺福. 中医药治疗重症肌无力系统评价/Meta 分析的再评价[J]. *中医杂志*, 2019, 60(15): 1294-1298, 1335.
- [7] 杨俊红, 樊飞燕. 李发枝教授运用龟鹿二仙胶治疗神经内科疑难杂病经验[J]. *中医研究*, 2020, 33(6): 31-34.
- [8] JARETZKI A 3RD, BAROHN RJ, ERNSTOFF RM, 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] 中华中医药学会. 中医内科临床诊疗指南(第一册)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 5-19.
- [10] NARAYANASWAMI P, SANDERS DB, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122.

- [11]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:364-387.
- [12]王秀云,许贤豪,孙宏,等. 重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法[J]. 中华神经科杂志, 1997, 30(2):87-90.
- [13]DEWILDE S, QI CZ, PHILLIPS G, et al. Association between myasthenia gravis-activities of daily living (MG-ADL) and EQ-5D-5L utility values: the additional effect of efgartigimod on utilities[J]. Adv Ther, 2023, 40(4):1818-1829.
- [14]RUZHANSKY K, LI Y, WOLFE GI, et al. Standardization of myasthenia gravis outcome measures in clinical practice: a report of the MGFA task force [J]. Muscle Nerve, 2025, 72(1):56-65.
- [15]王家慧,刘如歌,刘韩彬,等. 基于 Agrin/LRP4/MuSK 信号通路探讨健脾补肾益气方促进 AChR 聚集改善 EAMG 小鼠神经-肌肉接头功能的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15):4325-4332.
- [16]SABATINO JJ JR, PRÖBSTEL AK, ZAMVIL SS. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(12):728-745.
- [17]THIRUPATHI M, ROWIN J, GANESH B, et al. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis[J]. Clin Immunol, 2012, 145(3):209-223.
- [18]CAVALCANTE P, MANTEGAZZA R, ANTOZZI C. Targeting autoimmune mechanisms by precision medicine in myasthenia gravis [J]. Front Immunol, 2024, 15:1404191. doi:10.3389/fimmu.2024.1404191.

Jianpi Bushen Yiqi Formula (健脾补肾益气方) as an Adjuvant Therapy in the Treatment of Myasthenia Gravis with Spleen-Kidney Deficiency Syndrome: A Randomized Controlled Trial

WEI Jiahao, ZHANG Ziyue, LIU Ruge, LIU Hanbin, WANG Jiahui, ZHANG Jie, LIU Xueying, YANG Junhong

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000

ABSTRACT Objective To investigate the efficacy and safety of *Jianpi Bushen Yiqi Formula* (健脾补肾益气方, JBYF) as an adjuvant treatment for myasthenia gravis (MG) patients with spleen-kidney deficiency syndrome and to preliminarily clarify its possible mechanism. **Methods** A total of 54 MG patients with spleen-kidney deficiency syndrome were randomly assigned to either control group (28 cases) or treatment group (26 cases). Both groups received oral pyridostigmine bromide and prednisone acetate tablets, while the treatment group additionally received JBYF. The treatment course for both groups was 12 weeks. Primary outcomes included Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and overall clinical efficacy; secondary outcomes included Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score, the rate of minimal symptom expression (MSE) after treatment, the Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) classification, MGFA clinical classification, baseline western medicine dosage, and serum anti-acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) levels. Safety evaluations were also performed. **Results** Two cases in the treatment group and four in the control group withdrew from the study, therefore, 24 cases in each group were included in the final analysis. The total clinical effective rate in the treatment group was 87.50% (21/24), significantly higher than 25.00% (6/24) in the control group ($P < 0.01$). After treatment, both groups showed significant reductions in QMG scores, MG-ADL scores, serum AChR-Ab level and the dosages of pyridostigmine bromide and prednisone acetate ($P < 0.05$). In the treatment group, the TCM syndrome score also decreased, and MGFA classification showed an increase in class I and a decrease in classes II, III, and IV ($P < 0.05$). The treatment group demonstrated significantly lower QMG score, TCM syndrome score, MG-ADL score, and western medication dosages compared to the control group, with more changes from baseline ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The proportion of patients achieving MSE was 75.00% (18/24) in the treatment group, significantly higher 45.83% (11/24) in the control group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in MGFA-PIS classification between groups after treatment ($P > 0.05$). There were 2 cases mild adverse events in the treatment group and 5 cases in the control group, none of which were serious. **Conclusion**

JBYF can improve muscle weakness symptoms and TCM syndrome manifestations in MG patients with spleen-kidney deficiency, enhance daily living ability, promote transition to a stable disease state, and reduce the required doses of baseline western medications. Its mechanism may be related to the modulation of immune function by reducing serum AChR-Ab levels. The treatment demonstrates good safety and tolerability.

Keywords myasthenia gravis; spleen-kidney deficiency syndrome; *Jianpi Bushen Yiqi Formula* (健脾补肾益气方); quantitative myasthenia gravis score; quality of life; anti-acetylcholine receptor antibody

(收稿日期: 2025-06-21; 修回日期: 2025-08-15)

[编辑: 叶晨]