

·论著·

丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗 急性播散性脑脊髓炎患儿的疗效

李玮玮, 刘晓鸣, 王路, 陆婉秋

作者单位
徐州市儿童医院小
儿神经内科
江苏 徐州 221000
收稿日期
2019-03-29
通讯作者
刘晓鸣
1205656815@qq.
com

摘要 目的:探讨丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿的临床疗效及副作用。方法:选取急性播散性脑脊髓炎患儿56例,随机分为单纯组与联合组各28例。2组均予甲强龙冲击治疗,联合组另给予丙种球蛋白。对比2组临床症状缓解时间,并比较治疗前、治疗1周、治疗1月的神经功能障碍量表(EDSS)评分及临床疗效,另观察药物副作用及后遗症情况。结果:联合组的临床症状恢复时间均短于单纯组($P<0.05$);2组治疗1周及治疗1月的EDSS评分均低于治疗前,2组治疗1月的EDSS评分均低于治疗1周,联合组治疗1周及治疗1月的EDSS评分均低于单纯组($P<0.05$);2组临床疗效等级分布比较差异具有统计学意义($P<0.05$),联合组总有效率高于单纯组($P<0.05$);2组总不良反应发生率及后遗症遗留率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿,可明显加快临床症状缓解,促进神经功能恢复,提高治疗效果,且安全性较好,并可在一定程度上减少后遗症。

关键词 丙种球蛋白;甲强龙;急性播散性脑脊髓炎;患儿;临床效果;副作用

中图分类号 R741;R741.05;R744.5+3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.007

李玮玮, 刘晓鸣, 王路, 等. 丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(3): 148-150, 172.

Effect of Gamma Globulin Combined with Methylprednisolone Pulse Therapy in Children with Acute Disseminated Encephalomyelitis LI Wei-wei, LIU Xiao-ming, WANG Lu, LU Wan-qiu. Department of Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy and side effects of gamma globulin combined with methylprednisolone pulse therapy in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis in children. **Methods:** Fifty-six children with acute disseminated encephalomyelitis were selected and randomly divided into the simple group and combined group with 28 cases in each group. The 2 groups were both treated with methylprednisolone pulse therapy while the combined group was additionally given gamma globulin. The recovery time of symptoms were compared between the 2 groups. The expanded disability status scale (EDSS) score before treatment, after 1 week of treatment, and after 1 month of treatment and clinical efficacy were compared, and drug side effects and sequelae were also monitored. **Results:** The recovery time of symptoms of the combined group were shorter than those of the simple group ($P<0.05$). The EDSS scores at 1 week and 1 month of treatment of both groups were lower than those before treatment, and the EDSS scores at 1 month of treatment of both groups were lower than those at 1 week of treatment; moreover, scores of the combined group at 1 week and 1 month of treatment were lower than those of the simple group ($P<0.05$). There was a significant difference in the clinical efficacy grade distribution between the 2 groups ($P<0.05$), and the total effective rate of the combined group was higher than that of the simple group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of total adverse reactions and the occurrence rates of sequelae between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Gamma globulin combined with methylprednisolone pulse therapy in the treatment of children with acute disseminated encephalomyelitis can significantly accelerate the relief of clinical symptoms, promote the recovery of nerve function, and improve therapeutic effect. Furthermore, it is relatively safe and can reduce sequelae to a certain extent.

Key words gamma globulin; methylprednisolone; acute disseminated encephalomyelitis; children; clinical effect; side effect

急性播散性脑脊髓炎是一种继发于风疹、麻疹等急性出疹性疾病或预防接种后,由免疫介导的炎症及中枢神经系统脱髓鞘性疾病,主要累及大脑及脊髓白质等,且好发于儿童^[1]。该病临床表现主要为高热、肢体瘫痪、意识障碍、头痛、惊厥及进行性昏迷加深等,来势凶险,发展快,病死率高,严重威胁患儿生命安全^[2]。目前,在常规营养神经、脱水、防治感染的基础上,主要采取以甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)为主的糖皮

质激素进行早期治疗,效果明显,但部分患儿对激素反应较差,临床疗效尚有上升空间^[3]。丙种球蛋白含有大量免疫球蛋白,具有增强机体免疫功能及预防传染性疾病的作用,近年来已逐渐应用于免疫系统疾病及感染性疾病的治疗中,且取得良好成效^[4,5]。基于此,本研究特探讨丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿的临床作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月至2018年7月本院收治的急性播散性脑脊髓炎患儿56例,纳入标准:均符合急性播散性脑脊髓炎诊断标准^[6],经脑脊髓核磁共振可见以白质为主的多个区域病变;年龄 ≤ 14 岁;既往无脱髓鞘病史;患儿及家属均知情同意。排除标准:怀疑有遗传代谢性疾病;有肿瘤、血管性疾病;无脱髓鞘病变影像学证据;风湿性疾病并发中枢神经系统脱髓鞘性改变;其他中枢神经系统病原体直接感染;药物过敏者。采用随机数字表法将所有患儿分为2组各28例:①单纯组,男17例,女11例;年龄1~14岁,平均 (6.95 ± 2.03) 岁;发病至入院时间2 h至6 d,平均 (1.26 ± 0.38) d;扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)^[7]评分3.5~7.0分,平均 (5.62 ± 1.13) 分;病情严重程度为轻度3例,中度16例,重度9例;疾病类型为脑型11例,脊髓型8例,脑脊髓型9例;②联合组,男18例,女10例;年龄2~13岁,平均 (7.12 ± 2.08) 岁;发病至入院时间2.4 h至7 d,平均 (1.31 ± 0.39) d;EDSS评分3.5~8.0分,平均 (5.68 ± 1.15) 分;病情严重程度为轻度2例,中度18例,重度8例;疾病类型为脑型12例,脊髓型6例,脑脊髓型10例。2组患儿一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),且本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

2组均给予甲强龙(购于天津金耀药业有限公司,国药准字H20123319,规格500 mg/瓶)冲击治疗。甲强龙静脉滴注20 mg/(kg·d),最大剂量为1 000 mg/d,连续5 d为1个疗程;并于疗程结束后给予泼尼松(江西国药有限责任公司,国药准字H36022367,规格:20 mL:100 mg)口服,2 mg/(kg·d),最大剂量60 mg/d,1次/d,早晨顿服,并依据病情逐渐减量至停止服用;总疗程为4~12周。联合组另给予丙种球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司,国药准字S19994004,规格:2.5 g/瓶)静脉滴注,0.4 g/(kg·d),连续5 d。2组患儿在病情急性期均给予营养神经、脱水、防治感染等治

疗,及补钾、补钙、胃黏膜保护剂等治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状恢复时间 运动障碍、意识障碍、括约肌障碍的恢复时间,发热、头痛、惊厥的消失时间。

1.3.2 EDSS评分 2组均于治疗1周及治疗1月进行EDSS测评(医师经过统一培训且取得测试资格,在相同测试环境下按照统一指导语进行),该量表0~10分,分数越高,表示神经功能障碍越严重。

1.3.3 临床疗效 分为速效、显效、有效及无效^[8],速效为治疗5 d内临床症状迅速恢复正常或接近正常;显效为治疗6~15 d内主要症状有肯定进步或部分症状消失;有效为治疗1月内主要症状基本恢复;无效为治疗1月内主要症状无改善或发生恶化;有效率=(速效+显效+有效)人数/总人数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 药物副作用 2组均于治疗期间及治疗后随访3月期间,观察药物副作用发生情况。

1.3.5 后遗症情况 在疗程结束后3月内,观察后遗症遗留情况,如运动功能障碍、神经源性膀胱、智能倒退、失明、癫痫等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,计数资料以率(%)表示, t 检验、 χ^2 检验,重复测量计量资料采用重复测量方差分析,理论频数 ≥ 1 且 ≤ 5 的组间计数资料使用校正检验,等级计数资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床症状恢复时间比较

联合组运动障碍、意识障碍与括约肌障碍的恢复时间及发热消退、头痛消失、惊厥消失时间均短于单纯组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 2组EDSS评分比较

2组治疗1周及治疗1月的EDSS评分均低于治疗前,2组治疗1月的EDSS评分均低于治疗1周,联合组治疗1周及治疗1月的EDSS评分均低于单纯组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 2组临床疗效比较

单纯组速效16例(57.14%),显效2例(7.14%),有效4例(14.29%),无效6例(21.43%),总有效22例(78.57%);联合组速效20例(71.43%),显效4例(14.29%),有效3例(10.71%),无效1例(3.57%),总有效27例(96.43%)。2组临床疗效等级分布比较差异有统计学意义($Z=4.269, P=0.041$),联合组总有效率高于

表1 2组临床症状恢复时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	运动障碍 恢复	意识障碍 恢复	括约肌障碍 恢复
单纯组	28	17.85±4.09	4.61±0.92	5.67±1.13
联合组	28	14.08±3.14	2.57±0.53	4.91±0.96
t值		3.869	10.167	2.712
P值		0.000	0.000	0.009

组别	发热消退	头痛消失	惊厥消失
单纯组	5.03±1.06	2.95±0.62	3.68±0.65
联合组	2.69±0.58	1.31±0.24	1.74±0.43
t值	10.248	13.053	13.172
P值	0.000	0.000	0.000

表2 2组EDSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗1周	治疗1个月
单纯组	28	5.62±1.13	4.60±0.71 ^①	3.36±0.57 ^{①②}
联合组	28	5.68±1.15	3.52±0.64 ^{①③}	2.18±0.45 ^{①②③}
F值		$F_{\text{时间}}=11.236, F_{\text{组间}}=9.168, F_{\text{交互}}=9.537$		
P值		$P_{\text{时间}}=0.000, P_{\text{组间}}=0.000, P_{\text{交互}}=0.000$		

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与治疗1周比较,^② $P<0.05$;与单纯组比较,^③ $P<0.05$

单纯组,差异有统计学意义($\chi^2=4.082, P=0.043$)。

2.4 药物副作用

单纯组出现体液潴留1例、肥胖2例、精神紊乱1例、消化道出血1例(分别给予利尿、止血、药物减量等处理),总不良反应发生率为17.86%(5/28);联合组出现体液潴留1例、过敏反应2例、肥胖3例、消化道出血1例(分别给予利尿、止血、药物减量等处理),总不良反应发生率为25.00%(7/28);2组总不良反应发生率比较差异无统计学意义(校正 $\chi^2=0.106, P=0.745$)。

2.5 后遗症情况

治疗结束后,单纯组有偏瘫2例、癫痫1例、构音障碍2例、智能减退1例、神经源性膀胱1例(分别给予康复训练或抗癫痫药物治疗等),后遗症遗留率为25.00%(7/28);联合组有偏瘫1例、癫痫1例、构音障碍1例(分别给予康复训练或抗癫痫药物治疗等),后遗症遗留率为10.71%(3/28);2组后遗症遗留率比较差异无统计学意义(校正 $\chi^2=1.096, P=0.295$)。

3 讨论

急性播散性脑脊髓炎是指急性或亚急性起病的一组中枢神经系统内脱髓鞘疾病,病毒感染、免疫接种是其直接病因或诱因,临床上儿童多见^[9]。本病临床表现复杂、病情严重,需积极采取有效治疗措施以促进疾病恢复^[10]。甲强龙冲击治疗是目前临床该病的首要治疗

方法,可有效促进患儿病情好转,改善神经功能^[11]。但部分患儿可能对激素不敏感,则疗效受限,因此,需积极探讨更加有效的治疗方案,以促进预后改善。

本研究结果发现,与单纯组相比,联合组运动障碍、意识障碍与括约肌障碍的恢复时间及发热消退、头痛消失、惊厥消失时间均明显缩短,EDSS评分降低更加明显,且临床总有效率显著提高,提示丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿可明显促进临床症状缓解,显著改善神经功能及提高疗效。甲强龙属皮质类固醇激素药,可促使毛细血管的内皮细胞功能增强,减少细胞粘附因子的表达及降低基质金属蛋白水解酶等的活性,从而可减少血管通透性,继而减轻水肿并修复血脑屏障,促使脱髓鞘区神经传导功能改善^[12];另甲强龙对浸润中枢神经系统的T细胞的凋亡具有诱导作用,可减轻中枢神经病变组织水肿及炎症反应^[13]。丙种球蛋白静脉大剂量滴注可封闭效应细胞表面的Fc受体,阻滞T细胞激活,阻断免疫反应及减少炎症因子释放,从而可保护脑组织并促进大脑功能恢复^[14];并可抑制淋巴细胞增殖、增强抗原识别及封闭抗自身抗体,从而减轻血管炎症性损害,阻断其对脑组织的损伤^[15];另可促进神经髓鞘的修复及少突胶质再生,有利于神经功能改善^[16]。此外,甲强龙大剂量应用后可使患儿免疫力降低,出现感染合并症,而丙种球蛋白可增强机体免疫,则有利于减少相关并发症^[17],且对惊厥有一定的抑制作用。有研究显示,对累及脑组织的急性播散性脑脊髓炎患者给予大剂量甲强龙及丙种球蛋白冲击治疗,病情好转^[18]。因此,在甲强龙冲击治疗的基础上,另给予丙种球蛋白配合治疗,可增强抗炎反应,并可调节机体免疫及修复神经髓鞘,促进少突胶质再生等,有效促进患儿临床症状缓解,减轻神经功能障碍,提高疗效。但甲强龙冲击治疗后突然停药,可导致病情复发及加重,继续口服泼尼松治疗并逐渐减量至停药,可延长激素作用,维持疗效。

本研究结果还发现,与单纯组比较,联合组总不良反应发生率无明显增加,另后遗症遗留情况有所减少,提示丙种球蛋白联合甲强龙冲击治疗急性播散性脑脊髓炎患儿,治疗副作用并未明显增加,另可相对减少后遗症。丙种球蛋白对人体副作用较小,偶可见咳嗽、发热等过敏反应,本研究联合组治疗期间出现的2例过敏反应患儿均表现为咳嗽,且症状轻微,药物完成后均自行缓解;另加用丙种球蛋白可更加保护脑功能,增强疗效,缩短病程,有利于预后改善,减少后遗症。但本研究样本量少,可能会影响研究结果的代表性,后续需扩大

张处的血流通常是双向的,逆行的血流会导致前向血流的减少和血流速度的下降^[15]。随着BA直径的增加,管腔内血流速度减慢,可能会伴有原位小血栓的形成,造成后循环供血区脑梗死。VBD患者血管迂曲、成角产生的机械牵拉作用可使动脉分支变形,也在一定程度上导致小穿支动脉开口处的狭窄及闭塞,使其血流灌注进一步减少,当椎基底动脉偏离中线程度越大时,小穿支动脉被拉伸、扭曲的程度越严重,小穿支动脉狭窄及闭塞的可能性越大,进而导致供血区发生缺血性卒中。

综上所述,VBD患者的BA直径越大、偏移度越大、FVH级别越高,则发生后循环梗死的可能性越大。因此,在临床工作中要注意VBD患者的BA各项指标及FVH征,可能提示后循环梗死。

参考文献

- [1] Lou M, Caplan LR. Vertebrobasilar dilatative arteriopathy (dolichoectasia)[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184: 121-133.
- [2] Yuan YJ, Xu K, Luo Q, et al. Research progress on vertebrobasilar dolichoectasia [J]. Int J Med Sci, 2014, 11: 1039-1048.
- [3] Förster A, Kerl HU, Wenz H, et al. Fluid attenuated inversion recovery vascular hyperintensities possibly indicate slow arterial blood flow in vertebrobasilar dolichoectasia[J]. J Neuroimaging, 2015, 25: 608-613.
- [4] Gutierrez J. Dolichoectasia and the risk of stroke and vascular disease: A critical appraisal[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16: 525-525.
- [5] Ubogu EE, Zaidat OO. Vertebrobasilar dolichoectasia diagnosed by

magnetic resonance angiography and risk of stroke and death: A cohort study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75: 22-26.

[6] Smoker WRK, Corbett JJ, Gentry LR, et al. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 2. Vertebrobasilar dolichoectasia: Clinical-pathologic correlation and review[J]. AJNR, 1986, 7: 61-72.

[7] Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD, et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20: 270-279.

[8] Garzuly F, Maródi L, Erdős M, et al. Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the alpha-Galactosidase A gene[J]. Brain, 2005, 128: 2078-2083.

[9] Ikeda K, Nakamura Y, Hirayama T, et al. Cardiovascular risk and neuroradiological profiles in asymptomatic vertebrobasilar dolichoectasia [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 30: 23-28.

[10] 汤亚男,朱英标,卢丽萍,等.椎基底动脉延长扩张症165例临床特征分析[J].中风与神经疾病杂志, 2013, 30: 41-44.

[11] 夏晓娜,嵇鸣,叶春涛.椎基底动脉延长扩张症的FLAIR影像分析[J].放射学实践, 2016, 31: 609-612.

[12] Amin-Hanjani S, Du X, Zhao M, et al. Use of quantitative magnetic resonance angiography to stratify stroke risk in symptomatic vertebrobasilar disease [J]. Stroke, 2005, 36: 1140-1145.

[13] 张丽,万慧,韩国哲,等.缺血性卒中患者椎基底动脉扩张延长症的临床和影像学特征:回顾性病例系列研究[J].国际脑血管病杂志, 2012, 20: 672-677.

[14] Pico F, Labreuche J, Gourfinkel-An I, et al. Basilar artery diameter and 5-year mortality in patients with stroke[J]. Stroke, 2006, 37: 2342-2347.

[15] 王雪,张春婷,贾庆霞,等.椎基底动脉扩张延长症与后循环脑梗死[J].中华神经医学杂志, 2016, 15: 26-29.

(本文编辑:雷琪)

(上接第150页)

样本量进行随机对照试验以评价其安全性及有效性。

参考文献

- [1] Boesen MS, Blinkenberg M, Koch-Henriksen N, et al. Implications of the International Paediatric Multiple Sclerosis Study Group consensus criteria for paediatric acute disseminated encephalomyelitis: a nationwide validation study[J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60: 1123-1131.
- [2] Orbach R, Schneebaum Sender N, Lubetzky R, et al. Increased Intracranial Pressure in Acute Disseminated Encephalomyelitis.[J]. J Child Neurol, 2019, 34: 99-103.
- [3] Kim MJ, Ryu CH, Kim SM, et al. Combined Treatment with Methylprednisolone and Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.[J]. Tissue Eng Regen Med, 2018, 15: 183-194.
- [4] Mohammadzadeh I, Noei S, Babazadeh K, et al. Comparison of early and late intravenous gamma globulin treatment of Kawasaki disease on fever and cardiovascular complications.[J]. Caspian J Intern Med, 2016, 7: 211-216.
- [5] 马莲,张其梅.4例MillerFisher综合征临床分析[J].神经损伤与功能重建, 2018, 13: 46-47.
- [6] 张晓雪.神经精神疾病[M].北京:科学出版社, 2011: 45-47.
- [7] Shroff G. Evaluation of patients with multiple sclerosis using reverse nutech functional score and expanded disability status scale after human embryonic stem cell therapy.[J]. Clin Transl Med, 2016, 5: 43.
- [8] 王晓青,李树华,董琰,等.甲基强的松龙治疗急性播散性脑脊髓炎临床观察[J].西部医学, 2013, 25: 1210-1212.
- [9] Patra KC, Shirolkar MS, Ghane VR. Acute disseminated encephalomyelitis: Extremely rare presentation of pediatric human immunodeficiency virus infection.[J]. J Pediatr Neurosci, 2014, 9: 150-153.

[10] Sarioglu B, Kose SS, Saritas S, et al. Severe acute disseminated encephalomyelitis with clinical findings of transverse myelitis after herpes simplex virus infection.[J]. J Child Neurol, 2014, 29: 1519-1523.

[11] Caruso MC, Daugherty MC, Moody SM, et al. Lessons learned from administration of high-dose methylprednisolone sodium succinate for acute pediatric spinal cord injuries.[J]. J Neurosurg Pediatr, 2017, 20: 567-574.

[12] Karabey-Akyurek Y, Gurcay AG, Gurcan O, et al. Localized delivery of methylprednisolone sodium succinate with polymeric nanoparticles in experimental injured spinal cord model.[J]. Pharm Dev Technol, 2017, 22: 972-981.

[13] Nishida H, Tanaka H, Kitamura M, et al. Methylprednisolone sodium succinate reduces spinal cord swelling but does not affect recovery of dogs with surgically treated thoracolumbar intervertebral disk herniation.[J]. Jpn J Vet Res, 2016, 64: 191-196.

[14] Manwani D, Chen G, Carullo V, et al. Single-dose intravenous gammaglobulin can stabilize neutrophil Mac-1 activation in sickle cell pain crisis.[J]. Am J Hematol, 2015, 90: 381-385.

[15] Garriga-Grimau L, Laveglia V. Gammaglobulin treatment in an unusual meningococcal case.[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81: 628.

[16] Othy S, Hegde P, Topçu S, et al. Intravenous gammaglobulin inhibits encephalitogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis.[J]. J Immunol, 2013, 190: 4535-4541.

[17] 王茜,姜永刚.人血丙种球蛋白和甲强龙联合冲击治疗流行性乙型脑炎远期疗效评价[J].现代仪器与医疗, 2015, 21: 109-110.

[18] 王新,焦立影,王喜慧,等.以累及脏体为特点的急性播散性脑脊髓炎一例诊治分析[J].实用心脑血管病杂志, 2016, 24: 101-104.

(本文编辑:王晶)