

雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗缓解期视神经脊髓炎谱系疾病的临床观察

张洪连,周鑫华,谢琛,梅竹君,吴凌峰,曹文锋

摘要 **目的:**研究雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床疗效,及观察其不良反应发生情况。**方法:**采用前瞻性随机临床研究方法将45例缓解期NMOSD患者分为雷公藤多苷组、醋酸泼尼松组及联合治疗组,分别给予雷公藤多苷、醋酸泼尼松及雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗。检测每组患者治疗前及治疗后3、6、12月的扩展残疾状况评分(EDSS)及AQP4-IgG浓度,评估治疗后12月的复发频次及不良反应发生情况。**结果:**雷公藤多苷组、醋酸泼尼松组及联合治疗组患者的EDSS评分、降低AQP4-IgG浓度及复发频次均能改善($P<0.05$),且联合治疗组的疗效更明显($P<0.05$),同时3组间的不良反应发生情况差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**联合雷公藤多苷和醋酸泼尼松治疗缓解期NMOSD患者的临床疗效好,且未出现严重的药物不良反应。

关键词 雷公藤多苷;醋酸泼尼松;视神经脊髓炎谱系疾病;临床疗效;不良反应

中图分类号 R741;R744.5+2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20200535

本文引用格式:张洪连,周鑫华,谢琛,吴凌峰,曹文锋.雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗缓解期视神经脊髓炎谱系疾病的临床观察[J].神经损伤与功能重建,2021,16(3):167-169.

作者单位

江西省人民医院神经内科

江西 南昌 330000

基金项目

江西省卫生计生委中医药科研课题(No. 2017A071)

收稿日期

2020-05-24

通讯作者

曹文锋

caowf-2004@126.

com

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统炎性脱髓鞘病,其主要作用机制是抗原抗体相结合引起炎症反应所导致的胶质细胞损伤和凋亡,具有缓解-复发特点,病程分为急性期和缓解期^[1,2]。目前临床上对于缓解期NMOSD患者的治疗,建议长期使用小剂量激素(醋酸泼尼松)或免疫抑制剂维持治疗,但仍存在较高的复发率^[2-4]。由于雷公藤多苷具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒的功效^[5],已广泛应用于类风湿性关节炎、肾病综合征、系统性红斑狼疮、器官移植排斥反应等各类自身免疫性疾病的治疗^[6-8]。所以本文探讨联合雷公藤多苷和醋酸泼尼松治疗缓解期NMOSD的临床疗效及评估不良反应的发生情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2017年1月至2019年6月江西省人民医院收治的NMOSD缓解期患者45例,纳入标准:符合2015年的国际NMO专家组诊断标准(IPND);处于缓解期;年龄40~80岁。排除标准:雷公藤过敏;胃与十二指肠溃疡;精神病;电解质代谢异常;心肌梗死;青光眼;重症感染;肝肾功能异常;严重血液系统疾病;妊娠、哺乳期妇女。随机分为醋酸泼尼松组、雷公藤多苷组及联合治疗组,每组15例:①醋酸泼尼松组,男6例,女9例;年龄(44.13±5.26)岁;起病年龄(36.46±7.38)岁;病程(8.32±2.52)年;发作总频次(4.29±1.69)次;②雷公藤多苷组,男7例,女8例;年龄(46.21±7.43)岁;起病年龄(40.52±

8.32)岁;病程(6.43±1.28)年;发作总频次(3.54±1.34)次;③联合治疗组,男5例,女10例;年龄(42.18±6.86)岁;起病年龄(34.92±5.38)岁;病程(7.67±2.73)年;发作总频次(4.65±1.82)次。3组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),且所有患者无激素和雷公藤多苷使用禁忌证。本研究符合伦理道德规范及获得患者的知情同意权。

1.2 方法

醋酸泼尼松组患者顿服醋酸泼尼松片(购于天津力生制药股份有限公司)15 mg/d;雷公藤多苷组患者按1.0 mg/kg每天分3次口服雷公藤多苷(购于湖南千金协力药业有限公司);联合治疗组按上述方式和剂量同时口服上述两种药物;所有患者服药疗程为3月。

1.3 检测指标

记录所有患者入组前1年内的复发次数;于治疗前、治疗后3月、6月、12月评估患者扩展残疾状况评分(expanded disability status scale, EDSS);同时于治疗前、治疗后3月、6月、12月空腹采集静脉血5 mL,离心后取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清水通道蛋白AQP4-IgG(南京建成生物工程研究所)浓度;评估治疗12月后患者复发频次及药物不良反应情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料以(均数±标准差)表示,方差分析,计数资料以百分率(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组治疗前后EDSS评分比较

治疗前及治疗后3月、6月、12月,3组间的EDSS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但3组患者治疗后12月的EDSS评分比治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 3组治疗前后EDSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后3月
醋酸泼尼松组	15	4.61±1.15	4.12±0.98
雷公藤多苷组	15	3.98±1.47	3.59±1.51
联合治疗组	15	4.84±0.85	4.51±1.81
组别		治疗后6月	治疗后12月
醋酸泼尼松组		4.02±1.21	3.83±1.35 ^①
雷公藤多苷组		3.46±0.94	3.38±1.48 ^①
联合治疗组		3.97±1.38	3.37±1.14 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$

2.2 治疗前后 AQP4-IgG 浓度比较

每组患者在治疗后3、6、12月的血清AQP4-IgG浓度与治疗前比较均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗后3、6、12月患者的血清AQP4-IgG浓度比较无统计学差异($P>0.05$);3组间比较发现仅联合治疗组治疗3月后血清AQP4-IgG浓度低于其余2组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 3组治疗前后血清 AQP4-IgG 浓度比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	组别	治疗前	治疗后3月
醋酸泼尼松组	15	4.05±0.47	2.95±0.51 ^①
雷公藤多苷组	15	3.94±0.68	2.83±0.48 ^①
联合治疗组	15	4.12±1.26	2.41±0.82 ^{①②③}
组别		治疗后6月	治疗后12月
醋酸泼尼松组		2.91±0.64 ^①	2.84±0.32 ^①
雷公藤多苷组		2.78±0.29 ^①	2.59±0.71 ^①
联合治疗组		2.39±0.31 ^①	2.35±0.51 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与醋酸泼尼松组比较,^② $P<0.05$;与雷公藤多苷组比较,^③ $P<0.05$

2.3 治疗前后复发频次比较

3组治疗后1年的复发频次均较治疗前显著降低($P<0.05$),见表3,且联合治疗组的复发频次最低,与醋酸泼尼松组和雷公藤多苷组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但醋酸泼尼松组与雷公藤多苷组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 治疗前后复发频次比较(次, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前12月	治疗后12月
醋酸泼尼松组	15	1.95±0.75	1.0±0.37 ^①
雷公藤多苷组	15	2.02±0.47	1.26±0.29 ^①
联合治疗组	15	1.99±0.85	0.71±0.22 ^{①②③}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与醋酸泼尼松组比较,^② $P<0.05$;与雷公藤多苷组比较,^③ $P<0.05$

2.5 药物不良反应

3组患者出现不良反应症状主要包括以转氨酶升高的肝功能异常、以恶心厌食及胃部不适为主的胃肠道反应、月经紊乱(女性患者)、贫血、白细胞减少、脱发及感染。各组间比较不良

反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 3组药物不良反应比较[例(%)]

组别	例数	肝功能异常	月经紊乱	胃肠道反应
醋酸泼尼松组	15	1(6.67)	1(6.67)	4(26.67)
雷公藤多苷组	15	2(13.33)	3(20.0)	3(20.0)
联合治疗组	15	3(20.0)	3(20.0)	2(13.33)

组别	贫血	白细胞减少	脱发	感染
醋酸泼尼松组	2(13.33)	2(13.33)	0(0)	2(13.33)
雷公藤多苷组	0(0)	3(20.0)	2(13.33)	1(6.67)
联合治疗组	1(6.67)	4(26.67)	2(13.33)	2(13.33)

3 讨论

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是指主要累及视神经及脊髓的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,而NMOSD是指潜在免疫病理机制和临床特征与NMO相似,但临床受累局限不完全符合NMO的一系列疾病谱,包括NMO、长节段横断性脊髓炎、复发性视神经炎、双侧视神经炎等^[1,2]。虽然NMOSD在欧美西方人群中较少见,然而在中国、日本等亚洲人群中很常见^[2,9]。NMOSD病程分为急性期和缓解期,具有高复发和高致残特点,最终导致患者遗留严重后遗症^[2]。故对于NMOSD的治疗的关键是尽量减少病情复发,使患者长期处于疾病缓解期。目前治疗指南建议缓解期NMOSD患者长期使用小剂量激素或免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等以减少复发^[1,4,9]。由于雷公藤多苷同样具有免疫抑制剂功效^[5-7],本研究发现联合醋酸泼尼松和雷公藤多苷治疗缓解期NMOSD患者的临床疗效尚可,且未出现严重的药物不良反应。

临床上NMOSD的治疗难点之一为其具有高复发特性,因此如何降低其复发率是目前研究重点。国内外许多临床试验证实小剂量激素或免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、米托蒽醌等能降低NMOSD的复发率,且小剂量激素醋酸泼尼松可降低NMOSD的复发率^[10-13]。自20世纪60年代末发现雷公藤多苷对类风湿性关节炎具有显著疗效以来,国内外专家学者对其药理作用机制及临床应用的研究报道不断增多,研究证实其疗效显著,毒副作用较小,在各种免疫性疾病中显示了巨大的应用前景^[7,14],同时临床上雷公藤多苷已广泛应用于各类免疫性疾病的治疗^[6-8]。本研究同样发现雷公藤多苷能降低NMOSD患者的复发率,其治疗效果与醋酸泼尼松类似,且将两种药物联合使用后其对NMOSD的治疗效果显著提高。

AQP4是神经系统胶质细胞膜表面表达的水通道蛋白,主要的功能在于调节脑脊液体积和离子浓度,以及间接作用于神经兴奋性的调节过程^[15]。NMOSD就是以AQP4为主要靶点的神经系统免疫性疾病,其主要作用机制是机体B淋巴细胞产生抗AQP4抗体即AQP4-IgG,继而AQP4-IgG主要通过诱导激活补体系统、破坏血脑脊液屏障、介导星形胶质细胞的毒性作用等发挥作用^[16]。因此,AQP4-IgG可作为评估NMOSD患者体内免疫反应活跃程度的指标之一。本研究发现患者在单独使用醋酸泼尼松和雷公藤多苷或联合使用两种药物治疗3月后患者体内

AQP4-IgG 浓度显著降低,且在停药 9 月内抗体浓度未出现反弹,提示患者可较长时间处于免疫低活跃状态。同时国外研究发现 NMOSD 患者体内 AQP4-IgG 浓度常处于低水平状态时与其低复发率呈正相关^[17],这可能也是雷公藤多苷和醋酸泼尼松降低 NMOSD 患者复发频次的的原因之一。

EDSS 是临床应用最普遍的 NMOSD 的评估量表,也是临床试验中广泛采用的评价指标,不仅能较准确地反映 NMOSD 患者的残疾程度,还可用于预测 NMOSD 患者的生活质量^[18]。本研究发现醋酸泼尼松、雷公藤多苷和联合治疗均能在治疗 12 月后使患者 EDSS 评分较治疗前显著降低。但目前上述两种药物并未证实具有神经修复作用^[9],考虑其改善 EDSS 评分的原因之一为两种药物通过降低 NMOSD 复发频次,继而使患者神经功能受损程度减轻,同时使受到创伤的神经网络有足够的时间得以重建及自我修复^[19],最终表现为神经功能逐渐好转和 EDSS 评分降低。

醋酸泼尼松和雷公藤多苷均为临床上治疗自身免疫性疾病的常用药物,虽然本研究发现部分患者出现肝功能异常、胃肠道反应,月经紊乱、贫血、白细胞减少、脱发及感染等不良反应,但均不严重,且停药后上述不良反应均逐渐恢复;同时发现醋酸泼尼松和雷公藤多苷联合使用时患者的不良反应无明显增多^[14,20]。

综上所述,对于缓解期 NMOSD 患者的治疗来说,醋酸泼尼松和雷公藤多苷联合使用的方法安全,并有着较好的疗效,因此,值得在临床上进行推广应用。

参考文献

[1] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23: 155-166.
[2] Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LS, et al. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119: 35-48.
[3] Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 412-418.
[4] Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD [J]. Neurology, 2020, 94:

1-12.
[5] 刘素晓, 闫凤娜, 王幼平. 雷公藤多苷的抗炎作用与临床应用进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9: 131-134.
[6] 王志强, 宫彩霞, 张晓刚, 等. 雷公藤多苷不同时间给药联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29: 11-14, 54.
[7] 焦林娟, 陈庆云, 石帅, 等. 雷公藤多苷片对难治性肾病综合征患者尿蛋白、炎症因子及免疫功能的影响[J]. 临床研究, 2020, 28: 137-139.
[8] 叶君, 王锐, 张宝华, 等. 雷公藤多苷联合白芍总苷与单用雷公藤多苷在干燥综合症治疗疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6: 140-141.
[9] Holroyd K, Vogel A, Lynch K, et al. Neuromyelitis optica testing and treatment: Availability and affordability in 60 countries[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 33: 44-50.
[10] Jurewicz A, Selmaj K. Relapse of neuromyelitis optica during pregnancy—Treatment options and literature review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 130: 159-161.
[11] Huang W, Wang L, Zhang B, et al. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 35: 246-252.
[12] Xu Y, Wang Q, Ren HT, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A prospective cohort study[J]. J Neurol Sci, 2016, 370: 224-228.
[13] 李昕颀, 周安娜, 周衡, 等. 环孢素 A 与硫唑嘌呤治疗视神经脊髓炎谱系疾病的疗效及安全性比较[J]. 中国新药杂志, 2018, 27: 329-333.
[14] 李燕青, 郭春连, 卢家洪, 等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎患者的疗效及不良反应分析[J]. 内科, 2019, 14: 424-426.
[15] Woo J, Kim JE, Im JJ, et al. Astrocytic water channel aquaporin-4 modulates brain plasticity in both mice and humans: a potential gliogenetic mechanism underlying language-associated learning [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23: 1021-1030.
[16] Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG + neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 38: 101868.
[17] Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease [J]. Mult Scler, 2014, 28: 1-9.
[18] Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. Tryptophan-Immunadsorption bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica [J]. Der Nervenarzt, 2015, 86: 179-186.
[19] Smyk DS, Alexander AK, Walker M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to multiple sclerosis: Are infectious triggers involved?[J]. Immunol Res, 2014, 60: 16-22.
[20] 付晓春, 沈小莉, 蒋平, 等. 雷公藤多苷肝损毒性研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28: 4102-4104.

(本文编辑:王晶)

(上接第 166 页)

[6] Romoli M, Siliquini S, Corbelli I, et al. O064. Antiepileptic drugs in migraine and epilepsy disorders: who is at increased risk of adverse events? [J]. J Headache Pain, 2015, 16: 45-48.
[7] Chang K, Hsu Y, Chang M, et al. A Large-Scale Study Indicates Increase in the Risk of Epilepsy in Patients With Different Risk Factors, Including Rheumatoid Arthritis[J]. Medicine, 2015, 94: 1485-1489.
[8] Lamberts RJ, Blom MT, Wassenaar M, et al. Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community[J]. Neurology, 2015, 85: 212-218.
[9] 杜瑞兵. 肿瘤细胞坏死因子α和 C 反应蛋白在大面积脑梗死性癫痫中的动态观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7: 145-146.
[10] 裴裴, 卫汭. 癫痫患儿血清神经肽 Y、S100B、肿瘤坏死因子-α水平变

化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46: 872-874.
[11] 傅勇, 李希芝, 郭玉洁, 等. 癫痫发作患者近期 IL-1β、TNF-α 水平与脑电图异常的关系[J]. 山东医药, 2017, 57: 90-92.
[12] 李兰. 癫痫患者脑脊液和血清中 miRNAs 含量检测及其对相关细胞因子的调控作用[J]. 海南医学院学报, 2016, 22: 611-613.
[13] 李欣, 曹祥, 汪麟, 等. 老年癫痫患者脑电图检查与血清细胞因子水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35: 3055-3056.
[14] 郑艳, 陈岚, 余倩. 癫痫患者血清白细胞介素-1β及肿瘤坏死因子-α表达及其与脑电图的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 1217-1219.
[15] 桂兰, 康靖, 吕丽英. 癫痫患儿血清 HMGB1、IL-2、INF-γ 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57: 60-62.

(本文编辑:王晶)