·临床研究·

丙种球蛋白联用甲泼尼龙 治疗重症肌无力的疗效评价及机制探讨

王涛, 于路

作者单位

无锡市人民医院神
经内科

江苏 无锡 214036

收稿日期

2021-07-10

通讯作者

于路

lulu141141@126.

com

摘要 目的:探讨丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗重症肌无力(MG)的疗效及对调节性T细胞(Tregs)、血清乙酰胆碱受体抗体(AchRAB)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和补体水平的影响。**方法:**使用随机数字表法将本院收治的104例MG患者分为激素组和联合组(各52例),在胆碱酯酶抑制剂治疗的基础上,激素组加大剂量甲强龙,联合组联合加用甲强龙和丙种球蛋白。于治疗前、后,检测2组血清AchRAB、TGF- β 1、补体C3、补体C4水平,血CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比;采用MG临床绝对评分标准评估患者的症状、变化,以相对评分判断疗效;记录症状缓解时间、总住院时间。**结果:**2组治疗后的CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比、TGF- β 1、补体C3、补体C4水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且联合组高于激素组($P<0.05$);AchRAB水平较治疗前明显降低,且联合组低于激素组($P<0.05$)。2组治疗后的MG临床绝对评分较治疗前降低($P<0.05$),且联合组低于激素组($P<0.05$);联合组的治疗总有效率明显高于激素组($P<0.05$),症状缓解时间、总住院时间明显短于激素组($P<0.05$)。**结论:**丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗MG的疗效优于单用甲泼尼龙,其机制可能与提高CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞比例、TGF- β 1及补体表达水平,降低血清AchRAB水平有关。

关键词 甲泼尼龙;丙种球蛋白;重症肌无力;调节性T细胞;补体

中图分类号 R741;R741.05;R746 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210142

本文引用格式:王涛, 于路. 丙种球蛋白联用甲泼尼龙治疗重症肌无力的疗效评价及机制探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(4): 242-244.

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由神经-肌肉接头处功能障碍所致的自身免疫性疾病,由乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AchRAB)介导、补体参与^[1],临床表现主要为骨骼肌易疲劳、无力,症状在活动后加重,休息后减轻。胆碱酯酶抑制剂是治疗MG的一线药物,糖皮质激素等免疫抑制剂可作为辅助用药,但长期应用有较大副作用,且容易产生依赖性^[2]。丙种球蛋白是一种免疫调节药物,静脉注射大剂量丙种球蛋白有助于增强机体免疫力^[3],可用于病情较急、术前的MG患者。本课题组在胆碱酯酶抑制剂治疗的基础上,联合运用糖皮质激素和丙种球蛋白治疗MG,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2020年9月我科收治的MG患者104例。纳入标准:符合MG诊断标准^[4](骨骼肌无力,症状在活动后加重,休息后减轻;肌疲劳试验阳性;新斯的明试验为阳性,胆碱酯酶抑制剂治疗有效;肌电图显示低频重复电刺激波幅递减,无高频波幅递减,或单纤维肌电图颤抖增宽);心、肝、肾等重要脏器功能正常;无意识障碍,有正常的交流理解能力;病历资料完整;患者对研究知情同意,并签署了知情同意书。排除标准:伴有胸腺瘤或其他肿瘤者;近3个月应用过糖皮质激素或免疫调节药物;有精神障碍疾病者;无自理能力者;

处于哺乳期或妊娠期者;对本研究用药有禁忌症。

使用随机数字表法将患者分为2组,各52例。联合组男24例,女28例,年龄21~45岁,平均年龄(32.58±6.71)岁,病程0.5~3年,平均病程(1.76±0.28)年,Osserman分型包括I型11例,IIa型18例,IIb型23例;激素组男27例,女25例,年龄20~46岁,平均年龄(33.09±7.74)岁,病程1~4年,平均病程(1.90±0.36)年,Osserman分型包括I型12例,IIa型19例,IIb型21例。2组患者的性别构成比、年龄、病程、Osserman分型差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过了我院伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗期间,2组均给予胆碱酯酶抑制剂治疗。在此基础上,激素组加大剂量甲强龙(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠Pfizer Manufacturing Belgium NV公司生产,国药准字HJ20170197,40 mg/支),剂量500 mg/次,加入250 mL生理盐水中,静脉滴注给药,1次/d,冲击治疗5 d后改强的松60 mg口服,维持治疗半年。联合组在激素组治疗用药的基础上,再加用丙种球蛋白(静注人免疫球蛋白,山西康宝生物制品有限公司生产,国药准字S19994004),剂量0.4 g/kg,静脉注射,1次/d,持续用药5 d,停药1个月后再按照前述方案用药,共用药3次。

1.2.2 指标观察 于治疗前、后,①采集患者的空腹静脉血,酶联免疫吸附法测定血清乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AchRAB)、转

化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β1水平;免疫比浊法测定补体C3、C4水平;流式细胞仪测定CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比。②采用MG临床绝对评分标准对患者的症状变化进行评估,评估内容包括咀嚼、吞咽功能,呼吸肌功能,上肢疲劳试验,下肢疲劳试验,面肌无力,眼球水平活动受限,上睑无力,上睑疲劳试验;根据症状严重程度依次计0~4分,总分最高60分,评分越高表明肌无力症状越严重。③记录患者的症状缓解时间、总住院时间。

1.2.3 疗效评价 根据患者治疗前后的MG临床绝对评分变化进行疗效评价,相对评分(%)=治疗前后评分差/治疗前评分×100%。相对评分>95%为治愈,80%~95%为基本治愈,50%~79%为好转,25%~49%为进步,<25%为无效。总有效率(%)=(治愈例数+基本治愈例数+好转例数+进步例数)/总例数×100%。

1.3 统计学处理

使用SPSS 20.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用χ²检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比比较

治疗前,2组的CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,2组的CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比均较治疗前明显升高(P<0.05),且联合组治疗组高于激素组(P<0.05),见表1。

2.2 血清AchRAb、TGF-β1及补体水平比较

治疗前,2组的血清AchRAb、TGF-β1及补体水平差异无统计学意义(P>0.05);治疗后2组的血清AchRAb水平较治疗前明显降低(P<0.05),且联合组低于激素组(P<0.05);TGF-β1、

表1 2组治疗前后的CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比比较(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
激素组	52	1.90±0.49	2.36±0.48 ^①
联合组	52	1.86±0.34	5.36±0.72 ^{①②}

注:与治疗前比较,^①P<0.05;与激素组比较,^②P<0.05

表2 2组治疗前后的血清AchRAb、TGF-β1及补体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AchRAb/(μg/L)	
		治疗前	治疗后
激素组	52	2.67±0.35	1.93±0.32 ^①
联合组	52	2.71±0.33	1.52±0.21 ^{①②}

组别	TGF-β1/(μg/L)		补体C3/(g/L)		补体C4/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
激素组	18.45±2.74	26.94±3.03 ^①	1.01±0.12	1.19±0.25 ^①	0.18±0.04	0.26±0.03 ^①
联合组	18.21±2.55	33.31±3.78 ^{①②}	1.02±0.15	1.45±0.17 ^{①②}	0.19±0.05	0.34±0.05 ^{①②}

注:与治疗前比较,^①P<0.05;与激素组比较,^②P<0.05

补体C3、补体C4水平较治疗前明显升高(P<0.05),且联合组高于激素组(P<0.05),见表2。

2.3 MG临床绝对评分比较

治疗前,激素组和联合组的MG临床绝对评分分别为(27.04±3.82)分和(26.65±3.12)分,差异无统计学意义(P>0.05);激素组和联合组的MG临床绝对评分分别为(18.02±2.56)分和(12.45±1.54)分,均低于同组治疗前,且联合组低于激素组(均P<0.05)。

2.4 症状缓解时间、总住院时间

激素组的症状缓解时间和总住院时间分别为(15.11±3.14)d和(30.44±4.96)d,均长于联合组的(6.45±1.24)d和(15.34±3.72)d(均P<0.05)。

2.5 临床疗效

联合组患者的治疗总有效率94.23%,高于激素组的75.00%(P<0.05),见表3。

2.6 不良反应情况

治疗期间,激素组的不良反应总发生率为11.54%,包括食欲减退1例,乏力3例,血压下降2例;联合组的不良反应总发生率为15.38%,包括食欲减退2例,乏力2例,体重增加1例,血压下降3例;差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

MG是自身免疫性疾病,免疫调节在其发病机制中有重要的作用。近年来,调节性T细胞(T-regulatory cells, Tregs)在MG的发生及发展过程中的作用引起了临床的重视。既往关于MG患者Tregs表达的报道结论差异较大,可能与研究者选取的Tregs相关分子不同有关。CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞、CD4⁺CD25⁺T细胞、CD4⁺FOXP3⁺T细胞都被认为是Tregs代表,其中CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞亚群的FOXP3表达稳定,其能对效应性T细胞发挥稳定的免疫抑制作用,因此将其作为Tregs的代表亚群较为合理^[5,6]。研究指出,治疗性胸腺切除术,因病情需要再次应用免疫抑制剂治疗的患者,不仅临床症状明显改善,其外周血Tregs比例明显提高,并达到了正常水平^[7]。本研究结果显示,2组治疗后的MG临床绝对评分明显降低,而CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞比例均明显升高,与前述报道结论一致。该结果提示甲泼尼龙对于MG患者症状及病情的控制可能与Tregs百分比的升高有关。研究发现,糖皮质激素能够诱导生成耐受性树突状细胞,未定向CD4⁺FOX3⁺T细胞会在耐受性树突状细胞的诱导下分化为Tregs^[8],发挥免疫调节作用。研究指出,单个剂量的诱导产生的Tregs细胞能够使自身免疫性胃炎患者已被损坏的胃组织结构及功能得到重建与恢复^[9],这是因为诱导产生的Tregs细胞能够诱导自身反应性T细胞失活。MG患者体内

表3 2组临床疗效比较

组别	例数	治愈/例	基本治愈/例	好转/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
激素组	52	7	12	10	10	13	75.00
联合组	52	13	16	9	11	3	94.23 ^①

注:与激素组比较,^①P<0.05

持续存在着效应性T细胞、mCD4⁺T细胞,一旦诱导产生的Tregs细胞水平降低,前述细胞就会引起自身免疫性疾病。持续性应用糖皮质激素能够诱导产生充足的Tregs细胞,但在糖皮质激素减量或停用后,诱导产生的调节性T细胞锐减,此时效应性T细胞占优势,就会引起病情复发。

大剂量应用免疫球蛋白能迅速缓解MG危象患者的症状^[9]。本研究也显示加用丙种球蛋白的联合组,其治疗后的MG临床绝对评分比激素组更低,CD4⁺CD25⁺FOX3⁺T细胞百分比则比激素组更高,与相关文献报道^[11]相符。这表明丙种球蛋白的加用进一步缓解了肌无力症状,同时提高了Tregs细胞占比。

AchRAb为MG的特异性抗体,在补体作用下参与免疫应答,干扰骨骼肌收缩,引发肌无力,临床常将其作为诊断MG的一个重要依据。TGF-β1是一种多肽性细胞生长负调控因子,能有效抑制淋巴细胞分化及免疫细胞增殖,对于纤维细胞生长有明显的促进作用。本研究显示,2组治疗后的血清AchRAb水平较明显降低,TGF-β1水平明显升高;在联合组,其血清AchRAb、TGF-β1改变幅度更大,总有效率更高,这与焦念会等^[12]报道结论一致。表明丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗MG的效果更好。这是因为甲泼尼龙有较好的抗炎及免疫抑制作用,其能在减轻炎症反应的同时抑制细胞介导的免疫反应,从而减少T淋巴细胞,降低淋巴母细胞水平,减轻原发免疫反应扩展。丙种球蛋白含有多种抗体,其能有效中和细菌、病毒的相关抗原作用,提高机体的非特异性免疫力。

补体C3位于补体旁路激活途径和经典激活途径交汇处,参与补体系统活化。补体C4在补体活化中能够有效防止免疫复合物沉着^[13]。本研究显示,2组治疗后的补体C3、C4水平均明显升高,且联合组的升幅更明显,与黄诗琴等^[14]的报道相符。这可能是由于丙种球蛋白联合甲泼尼龙能够更好地抑制补体复合物形成,助于减少补体消耗,改善抗乙酰胆碱受体的传递功能,

使补体浓度升高。

在不良反应方面,2组的不良反应发生率接近,且均为轻度反应,不影响持续用药,表明联合用药有较高的安全性。

综上所述,丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗MG能够通过提升患者体内的Tregs比例发挥免疫调节作用,同时能够降低血清AchRAb水平,提高TGF-β1及补体表达水平,其对临床症状的改善效果显著,疗效确切,用药安全性高,是治疗MG的理想方案。但本研究为单中心、小样本研究,要得到确切结论,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 常艳宇, 胡学强. 2019年度神经免疫性疾病进展回顾[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35: 13-13.
- [2] 陈勋. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗重症肌无力的效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26: 106-109.
- [3] 肖元媛. 免疫球蛋白联合利妥昔单抗对重症肌无力危象患者免疫功能的影响[J]. 当代医学, 2021, 27: 115-116.
- [4] 李柱一. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2015年简版)[C]. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(上), 2015.
- [5] 来小音, 孙家兰, 胡荣郭, 等. T淋巴细胞亚群失衡与全身型重症肌无力临床症状加重及缓解的相关性研究[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18: 84-88.
- [6] 阳玉洁, 袁江, 彭小倩, 等. 重症肌无力患者调节性T细胞线粒体自噬状态与其代谢的相关性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26: 6-11.
- [7] Méndez-Lagares Gema, Pozo-Balado María Mar, Miguel G, et al. Severe Immune Dysregulation Affects CD4⁺CD25^{hi}FoxP3⁺ Regulatory T Cells in HIV-Infected Patients With Low-level CD4 T-Cell Repopulation Despite Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2012, (10):10.
- [8] 张秋月. 他克莫司联合糖皮质激素治疗重症肌无力患者的临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响[J]. 医疗装备, 2019, 32: 136-137.
- [9] 弓雪莲, 陆国才, 袁伯俊. 实验性自身免疫性心肌炎模型中CD11c⁺树突状细胞和CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的作用[C]. 2013年(第三届)中国药物毒理学会暨药物非临床安全性评价研究论坛, 2013.
- [10] 肖明明, 李子斌. 大剂量免疫球蛋白联合大剂量甲基强的松龙治疗重症肌无力临床观察[J]. 海峡药学, 2018, 8: 169-170.
- [11] 冯苏, 潘婧, 梁翠娟, 等. IL-27在重症肌无力患者血清中的表达及与AChR抗体的相关性分析[J]. 河北医药, 2020, 42: 1983-1986.
- [12] 张晓旭, 段崇浩. 丙种球蛋白联合泼尼松治疗重症肌无力的疗效及对血清AchRAb TGF-β-1及补体的影响[J]. 河北医学, 2019, 25: 751-755.
- [13] 闫斌, 朱明振, 李卫君, 等. 自身免疫调节因子在重症肌无力患者胸腺内的表达及作用分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34: 913-915.
- [14] 黄诗琴, 韩蕴丽, 刘敏, 等. 糖皮质激素联合丙种球蛋白或硫唑嘌呤治疗重症肌无力患儿的疗效及对T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 广西医学, 2020, 42: 152-155.