

免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象的临床研究

刘刚

(河南省社旗县人民医院 ICU 社旗 473300)

摘要:目的:探讨免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象的临床效果。方法:选择 2017 年 2 月~2018 年 10 月收治的 64 例重症肌无力危象患者,按随机数字表法分为对照组(32 例)和观察组(32 例),对照组给予大剂量糖皮质激素冲击疗法,观察组给予免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗,对比两组疗效、治疗前后免疫球蛋白指标。结果:观察组治疗总有效率为 90.62% (29/32),高于对照组的 68.75%(22/32),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 6 个月后,观察组免疫球蛋白 A(2.10 ± 0.52) g/L、免疫球蛋白 M(0.89 ± 0.35) g/L、免疫球蛋白 G(10.18 ± 2.09) g/L 及免疫球蛋白 E(53.43 ± 5.42) g/L 水平均低于对照组的 (2.61 ± 1.32) g/L、(1.43 ± 0.42) g/L、(13.65 ± 3.21) g/L、(102.23 ± 8.36) g/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:重症肌无力危象患者采用免疫球蛋白注射联合利妥昔单抗治疗,有利于改善患者的免疫功能,减轻患者的痛苦,提高患者的生活质量,疗效高于糖皮质激素冲击疗法。

关键词:重症肌无力危象;免疫球蛋白;利妥昔单抗

中图分类号:R746.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.09.058

重症肌无力危象主要是由疾病发展以及抗胆碱酯酶药物不足所引发的自身肌无力症状突然加重现象,可引起呼吸肌、吞咽肌进行性无力或麻痹,增加死亡风险。临床治疗重症肌无力危象患者时,不仅要快速有效地清除体内抗体,还要保证相对稳定的长期治疗效果,避免危象的反复出现^[1]。既往临床治疗重症肌无力危象主要实施大剂量糖皮质激素冲击治疗,能较好地控制疾病的发展。但是重症肌无力危象患者往往病程以及治疗周期较长,长期使用激素类药物会产生药物依赖,不良反应发生率高。静脉注射大剂量免疫球蛋白方案可有效通过负反馈机制抑制体内抗体的产生以及补体的激活,在重症肌无力危象患者中能起到较好的短期疗效。利妥昔单抗是一种免疫增强剂,可调节人体免疫功能,促进淋巴细胞增殖,联合免疫球蛋白可保持稳定的长期疗效^[2]。本研究旨在探讨免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象的临床效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月~2018 年 10 月本院收治的重症肌无力危象患者 64 例,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 32 例。观察组男 15 例,女 17 例;年龄 20~61 岁,平均年龄(45.17 ± 3.46)岁;病程 1~8 年,平均病程(5.31 ± 1.34)年;III 型重症肌无力 18 例,IV 型重症肌无力 14 例。对照组男 13 例,女 19 例;年龄 22~63 岁,平均年龄(45.23 ± 3.68)岁;病程 1~10 年,平均病程(5.87 ± 1.46)年;III 型重症肌无力 20 例,IV 型重症肌无力 12 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可对比。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:均经临床确诊为重症肌无力危象,新斯的明试验阳性;签署知情同意书且配合本研究。(2)排除标准:对本研究使用药物过敏者;心、肝、肾等重要器官功能障碍者;合并精神疾病患者;合并凝血疾病、血小板疾病者。

1.3 治疗方法 对照组采用糖皮质激素冲击疗法,起始给予醋酸泼尼松龙注射液(国药准字 H42021216)1 g/d,静脉滴注,每 3 天剂量减半,连续用药 9 d 后,改为口服醋酸泼尼松龙片(国药准字 H31020771)60 mg/d,每 3 天剂量减半,连续用药 21 d。观察组采用免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗,静脉滴注静注人免疫球蛋白(PH₄)(国药准字 S19993011)0.4g/(kg·d),同时给予利妥昔单抗注射液(国药准字 J20170005)375 mg/m² 静脉滴注,连续使用 7 d。两组均随访 6 个月。

1.4 观察指标 (1)疗效:痊愈为复视、吞咽困难等症状基本消失,停药后无复发;显效为复视、吞咽困难等症状明显改善,药物减量 1/2 后,超过 1 个月未复发;有效为复视、吞咽困难等症状有所好转,药物减量 1/4 后,超过 1 个月未复发;无效为临床症状无变化甚至恶化。治疗总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)免疫球蛋白指标:治疗前及治疗 6 个月后,分别采集患者肘静脉血液 3 ml,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清中免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 E(IgE)水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	32	7(21.88)	6(18.75)	9(28.12)	10(31.25)	22(68.75)
观察组	32	12(37.50)	10(31.25)	7(21.88)	3(9.38)	29(90.62)
χ^2						4.730
P						0.030

2.2 两组免疫球蛋白指标对比 治疗前,两组免疫球蛋白指标对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,观察组 IgA、IgM、IgG 及 IgE 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组免疫球蛋白指标对比(g/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	IgA	IgM	IgG	IgE
治疗前	对照组	32	3.43± 1.48	1.68± 0.56	15.13± 4.32	174.31± 14.23
	观察组	32	3.42± 1.50	1.67± 0.53	14.87± 3.69	174.26± 14.38
	t		0.029	0.073	0.259	0.014
	P		0.979	0.942	0.797	0.989
治疗 6 个月后	对照组	32	2.61± 1.32	1.43± 0.42	13.65± 3.21	102.23± 8.36
	观察组	32	2.10± 0.52	0.89± 0.35	10.18± 2.09	53.43± 5.42
	t		2.034	5.587	5.125	27.707
	P		0.046	0.000	0.000	0.000

3 讨论

近年来根据超微结构的研究发现,重症肌无力危象主要是突触后膜乙酰胆碱受体发生的病变所致,很多临床现象也提示该病和免疫机制紊乱有关^[9]。重症肌无力危象患者病情进展快,病情较为严重,需及时采取科学有效的药物方案予以治疗。

本研究结果显示,对比对照组,观察组治疗总有效率较高,IgA、IgM、IgG 及 IgE 水平较低,表明免疫球蛋白联合利妥昔单抗有助于降低体内 IgA、IgM 等抗体水平,改善患者的临床症状。目前,临床对于重症肌无力危象患者常采用大剂量糖皮质激素冲击疗法治疗,因为糖皮质激素不仅可以抑制淋巴 T 细胞受体的活性,调节细胞免疫功能,减少炎症介质的释放,还可以直接作用于乙酰胆碱受体的相关基因,改善体液免疫功能。但短期大剂量的糖皮质激素易引起一过性肌无力加重、感染等严重不良反应^[4]。注射免疫球蛋白可特异性地中和乙酰胆碱受体(AChR),减少血清抗体滴度,改善 Fc 受体的表达,从而影响细胞因子和补体系统,抑制 Th1 细胞因子分泌,促进 Th2 细胞因子分泌,改善重症肌无力危

象患者机体免疫功能^[5-6]。另外,免疫球蛋白还可调节炎症介质释放,促进炎症介质拮抗剂的合成,起到抗炎作用,能有效改善重症肌无力危象患者的临床症状^[7]。相关研究表明,B 细胞通过加速降解突触后膜的 AChR、封锁 AChR 结合位点等引起乙酰胆碱受体抗体异变,导致重症肌无力危象的发生及发展^[8]。而利妥昔单抗是一种抗 B 细胞表面 CD20 抗原抗体,与 CD20 结合后,可调节 B 淋巴细胞的溶菌作用,另外还可通过磷脂酶 C 的激活、转录因子 3 与白细胞干扰素 -6 信号通道的阻断等细胞毒性作用来促进 B 淋巴细胞的凋亡。据统计,利妥昔单抗可在 3 d 内让机体内 B 细胞含量下降 90%,从而减少乙酰胆碱受体抗体的作用^[9-10]。因此,注射免疫球蛋白和利妥昔单抗可改善 T 细胞及 B 细胞的释放,调节细胞免疫和体液免疫,减轻炎症反应,改善患者重症肌无力危象症状,提高患者的生活自理能力。

综上所述,重症肌无力危象患者采用免疫球蛋白注射联合利妥昔单抗有利于改善患者的免疫功能,减少患者的痛苦,提高患者的生活质量,疗效高于糖皮质激素冲击疗法。

参考文献

[1]黄玲,王磊,徐芳,等.74 例重症肌无力危象的临床分析[J].神经疾病与精神卫生,2019,19(5):477-481.

[2]黄玲.重症肌无力危象的防治研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(12):1288-1292.

[3]郭明凤,孙虹,刘翠.Ⅱ型重症肌无力危象的诱因及其多因素分析[J].卒中与神经疾病,2018,25(6):713-715.

[4]李勇.短程大剂量糖皮质激素冲击联合其他免疫抑制剂治疗重症肌无力的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2018,22(7):38-41.

[5]黄玲,尹世敏,陆明,等.免疫球蛋白对重症肌无力危象前状态的疗效[J].北京医学,2020,42(5):387-389.

[6]王芳.静脉注射免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象的近远期疗效研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(21):2782-2785.

[7]顾文菊.MMF 联合免疫球蛋白对 MG 患者 CD4⁺T 细胞亚群及细胞因子的影响[J].西南国防医药,2017,27(11):1153-1156.

[8]王彩琴,应鸣翹,薛群,等.可诱导共刺激分子与程序性死亡-1 在重症肌无力患者外周血表达的研究[J].中华神经科杂志,2018,51(2):105-110.

[9]李婷,杨丽.利妥昔单抗在抗 MuSK 抗体阳性重症肌无力中的应用进展[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(1):48-54.

[10]杨俊山.静脉注射免疫球蛋白联合利妥昔单抗治疗重症肌无力危象患者的近远期效果[J].中国药物经济学,2020,15(11):71-73,77.

(收稿日期: 2020-12-18)



欢迎广告惠顾! 欢迎投稿! 欢迎订阅!