

· 论 著 ·

# 丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力临床疗效

郭 东, 李 聪, 万 婷, 蒋智林<sup>△</sup>

(中国人民解放军第二〇二医院神经内科, 沈阳 110001)

**摘要:**目的 分析探讨丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力临床疗效及炎症因子的影响。方法 选取 2012 年 9 月至 2015 年 9 月在该院神经内科接受治疗的 96 例重症肌无力患者, 分成观察组和对照组各 48 例。对照组患者应用泼尼松予以治疗, 观察组则在对照组基础上应用丙种球蛋白给予 5 d 的治疗。两组患者均连续治疗 4 个星期。观察、比较两组患者的临床效果、治疗前后调节性 T 细胞、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-2(IL-2)等水平的变化情况。结果 经过相应的治疗之后, 观察组患者的总有效率为 95.8%, 明显高于对照组的 83.3%, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者的定量重症肌无力评分均较治疗前明显提高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者的调节性 T 细胞、TNF- $\alpha$  和 IL-2 水平较治疗前均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力患者能够获得良好的治疗效果, 改善其免疫紊乱情况, 降低炎症细胞因子水平, 具有重要的临床意义。

**关键词:**重症肌无力; 丙种球蛋白; 泼尼松; 调节性 T 细胞; 炎症细胞因子

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.024 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)20-3040-03

## Clinical effect of gamma globulin combined with prednisone in treating myasthenia gravis

GUO Dong, LI Cong, WAN Ting, JIANG Zhilin<sup>△</sup>

(Department of Neurology, 202 Hospital of PLA, Shenyang, Liaoning 110001, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze and investigate the clinical effect of gamma globulin combined with prednisone in the treatment of myasthenia gravis(MG) and its influence on inflammatory factors. **Methods** Ninety-six cases of MG in the hospital from September 2012 to September 2015 were selected and divided into the observation group and control group, 48 cases in each group. The control group was treated with prednisone, while on this basis the observation group used gamma globulin for 5 d. The two groups were treated for continuous 4 weeks. The clinical effects and changes of regulatory T cells, tumor necrosis factor(TNF- $\alpha$ ) and interleukin(IL-2) levels before and after treatment were observed and compared between the two groups. **Results** The total effective rate after the corresponding treatment in the observation group was 95.8%, which was significantly higher than 83.3% in the control group, the difference between the two groups was statistically significant( $P < 0.05$ ); the quantitative myasthenia gravis(QMG) score in the two groups were all significantly improved compared with before treatment, the difference between them was statistically significant( $P < 0.05$ ); of the levels of regulatory T cells, TNF- $\alpha$  and IL-2 after treatment in the two groups were all significantly decreased compared with before treatment, the difference were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Gamma globulin combined with prednisone in the treatment of MG can obtain good therapeutic effect, improves the immune dysfunction situation, reduces the inflammatory factors levels and has an important clinical significance.

**Key words:** myasthenia gravis; gamma globulin; prednisone; regulatory T cells; inflammatory cytokines

重症肌无力为神经内科的一种自身性免疫疾病,是由细胞免疫途径和胆碱能受体抗体途径介导形成的,主要会累及到患者的神经-肌肉接头。相关研究显示,重症肌无力的发生率为万分之一左右,通常好发于 20~40 岁的人群<sup>[1-2]</sup>。目前临床上对重症肌无力的治疗主要包括对症治疗及免疫治疗。对症治疗主要应用胆碱酯酶抑制剂进行,抑制胆碱酯酶活性,提高乙酰胆碱水平。免疫治疗主要包括免疫调节以及免疫抑制等。为了进一步了解免疫抑制剂在重症肌无力治疗中的效果,选取 2012 年 9 月至 2015 年 9 月在本院神经内科接受治疗的 96 例重症肌无力患者应用免疫抑制剂丙种球蛋白联合泼尼松进行了相关治疗研究,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 9 月至 2015 年 9 月在本院神经内科接受治疗的 96 例重症肌无力患者作为研究对象,使用随机数字表将其分成观察组和对照组,每组 48 例。观察组中男 26 例,女 22 例;年龄 12~60 岁,平均(26.4±2.1)岁;疾病分

期:急性期 34 例,缓解期 14 例;疾病类型:胸腺正常 31 例,胸腺增生 13 例,胸腺瘤 4 例;Osserman 分型:眼肌型 32 例,全身型 10 例,迟发型 6 例。对照组中男 27 例,女 21 例;年龄 11~58 岁,平均(26.0±2.3)岁;疾病分期:急性期 36 例,缓解期 12 例;疾病类型:胸腺正常 33 例,胸腺增生 11 例,胸腺瘤 4 例;Osserman 分型:眼肌型 34 例,全身型 8 例,迟发型 6 例。两组患者在性别、年龄以及病情等一般资料方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有一定的可比性。本研究经过医院伦理委员会的审核通过。

**1.2 纳入标准** (1)根据重症肌无力的相关诊断标准<sup>[3]</sup>确诊的患者;(2)具有重症肌无力的典型临床症状:横纹肌易疲劳、无力,并且经过胆碱酯酶抑制剂的治疗或者休息之后能够得到缓解或者消失;(3)经过低频(2~5 Hz)的重复电刺激,动作电位存在>10%的递减波,亦可伴随单纤维肌电图呈现阳性;(4)患者及其家属对本次研究内容有所了解,并且签署了知情同意书,同意参加本次研究。

作者简介:郭东,男,主治医师,从事神经内科临床和介入方面的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:13352450220@163.com。

**1.3 排除标准** (1)伴有其他的免疫性疾病的患者;(2)本次研究前的 1 个月之内应用过免疫调节剂的患者;(3)近期出现过外伤或者感染等的患者;(4)处于妊娠期或者哺乳期的女性患者;(5)具有精神障碍的患者。

**1.4 方法** 两组患者在入院后均接受对症治疗,常规应用溴吡斯的明(每次 30~60 mg,4 次/天,最高用量<220 mg/d),同时对患者进行常规的护理干预。在常规治疗基础上,对照组患者应用糖皮质激素泼尼松予以治疗,剂量为 1.5 mg/(kg·d);观察组患者则在对照组基础上,应用免疫抑制剂丙种球蛋白予以治疗,剂量为 0.4 g/(kg·d),连续治疗 5 d,泼尼松用法用量同对照组。两组患者均连续接受 4 个星期的治疗,之后进行相应的比较。

**1.5 评价标准** 根据患者的临床症状、体征变化情况,并参考文献[4],将其治疗效果分为显效、有效、无效三种。显效:患者的临床症状得以消失,动作电位恢复正常水平;有效:患者的临床症状得到一定程度的改善,动作电位亦得到一定程度的改善;无效:患者的临床症状以及动作电位情况均未得到明显改善,甚至出现恶化的情况。总有效率=显效率+有效率。

**1.6 观察指标** (1)观察、比较两组患者的临床治疗效果。(2)观察、比较两组患者治疗前后的定量重症肌无力评分(QMG),分值为 0~10 分,当患者的分值越高时表明其恢复情况越好。(3)观察、比较两组患者治疗前后的调节性 T 细胞水平,包括 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>OX40<sup>+</sup>T 细胞。检测方法:采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,加入肝素钠抗凝,并且于 3 h 内送检,使用流式细胞仪对患者的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>OX40<sup>+</sup>T 细胞水平进行检测。(4)观察、比较两组患者治疗前后的炎症细胞因子水平,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)

和白细胞介素-2(IL-2)。检测方法:采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,加入肝素钠抗凝,离心,分离血清,使用酶联免疫吸附试验对患者的 TNF-α 和 IL-2 水平进行检测。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用单向有序分类资料的秩和检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者临床治疗效果的比较** 经过相应的治疗之后,观察组患者中 40 例(83.3%)显效,6 例(12.5%)有效,2 例(4.2%)无效,总有效率为 95.8%;对照组患者中 28 例(58.3%)显效,12 例(25.0%)有效,8 例(16.7%)无效,总有效率为 83.3%;两组患者在总有效率方面比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 两组患者治疗前后 QMG 评分情况的比较** 经过相应的治疗之后,两组患者的 QMG 评分分别为(8.2±1.0)分和(6.4±0.9)分,较治疗前的(2.6±0.5)分和(2.5±0.7)分明显提高,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 两组患者治疗前后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>OX40<sup>+</sup>T 细胞水平的比较** 经过相应的治疗之后,两组患者的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>OX40<sup>+</sup>T 细胞水平均较治疗前明显下降,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.4 两组患者治疗前后 TNF-α 和 IL-2 水平的比较** 经过相应的治疗之后,两组患者的 TNF-α 和 IL-2 水平均较治疗前明显下降,且观察组患者下降更明显,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>OX40<sup>+</sup>T 细胞水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T 细胞				CD4 <sup>+</sup> OX40 <sup>+</sup> T 细胞			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	48	8.6±1.2	5.7±0.9	13.395	0.000	11.4±1.7	8.6±1.4	8.809	0.000
对照组	48	8.5±1.0	7.0±1.1	6.991	0.000	11.5±1.9	10.2±1.5	3.721	0.000
t		0.444	6.337			0.272	5.403		
P		0.329	0.000			0.393	0.000		

表 2 两组患者治疗前后 TNF-α 和 IL-2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF-α(ng/L)				IL-2(μg/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	48	13.6±2.0	7.8±1.5	16.073	0.000	33.1±3.4	15.2±1.3	34.069	0.000
对照组	48	13.7±2.3	8.9±1.2	12.819	0.000	33.6±3.7	22.7±1.9	18.156	0.000
t		0.227	3.967			0.689	22.571		
P		0.410	0.000			0.246	0.000		

**3 讨 论**

重症肌无力为神经内科临床上的一种自身免疫性疾病,通常主要是由胆碱能受体抗体介导的,临床上的症状主要包括骨骼肌的易疲劳、无力等<sup>[5-6]</sup>。相关研究显示,重症肌无力主要好发于中年以下年龄层次的人群,患者一般需要接受 5 年以上的专业性治疗方可好转、痊愈。重症肌无力的发生与患者体内调

节性 T 细胞及其炎症因子的异常有着一定的联系,能够通过诱导细胞的凋亡,自身反应性 T 细胞的活化等,引发自身免疫反应,导致重症肌无力的发生<sup>[7-8]</sup>。

在重症肌无力的治疗方面,医药工作者们一直在进行着努力,希望能够获得一种药物、方法,使疾病能够得到彻底的治疗。目前临床上,糖皮质激素类药物广泛地应用于重症肌无力

的治疗,该类药物主要通过对患者体内淋巴细胞分化、增殖的抑制,从而改善淋巴细胞的分布,以达到治疗的目的<sup>[9-10]</sup>。但是,当重症肌无力患者的病情较为严重、危急时,就需要采取快速的治疗手段加以控制,如免疫抑制剂的应用。丙种球蛋白作为一种免疫抑制剂,能够快速使得重度患者的病情得到改善,为一种较常使用的免疫抑制剂,其治疗效果能够同血浆滤过相当,并且具有高效、便捷的特点<sup>[11]</sup>。本次研究中,观察组患者治疗的总有效率明显优于对照组,QMG 评分的改善情况也明显优于对照组,表明了丙种球蛋白用于重症肌无力的治疗能够发挥良好的效果,有效改善患者的疾病情况,具有重要的临床意义。

在重症肌无力患者体内,CD4<sup>+</sup> T 细胞的水平直接关系到患者疾病的改善情况,虽然健康人群的体内也可能出现 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平异常的情况,但是一般不会出现自身免疫反应,究其原因可能是与机体的耐受程度相关<sup>[12]</sup>。OX40 为活化后的 T 细胞所表达的协同刺激分子,该类 T 细胞主要为 CD4<sup>+</sup> T 细胞,又能够反过来使得 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化、增殖得到增强,从而在自身免疫反应中发挥作用。免疫抑制剂原先主要是应用于抗体代偿疗法中,治疗原发性免疫缺陷疾病的。该类药物能够与自身抗体进行竞争性的结合,使得吞噬细胞的表达及其功能出现障碍,从而使得体液免疫水平降低,以达到其治疗目的<sup>[13]</sup>。本次研究中,两组患者在经过治疗之后,其 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup> T 细胞水平均较治疗前明显下降,且观察组患者下降更明显,表明丙种球蛋白在重症肌无力的治疗中,能够有效地发挥其免疫抑制作用,促进患者病情的改善。

相关研究显示,重症肌无力患者体内 TNF- $\alpha$  水平与其病情以及临床症状之间有着密切的联系<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由单核细胞产生,能够对胸腺细胞的活化、增殖起到一定的促进作用,亦可以促进 IL-2 的产生,提高 T 细胞的活化水平,促进自身免疫反应的发生。IL-2 主要由 T 细胞分泌,能够促进淋巴细胞的分化、增殖,同时还能够提高自然杀伤细胞的功能,在免疫应答中有着重要的作用<sup>[15]</sup>。IL-2 水平的高低对于重症肌无力患者的治疗效果及其预后也有着重要的临床意义。本次研究中,两组患者在经过相应的治疗之后,其 TNF- $\alpha$  和 IL-2 水平均较治疗前明显下降,且观察组患者下降得更明显,进一步表明了丙种球蛋白在重症肌无力患者治疗中的免疫抑制作用,能够有效改善患者的免疫水平,促进患者的有效恢复,具有重要的临床意义。

综上所述,丙种球蛋白联用泼尼松治疗重症肌无力患者能够获得良好的治疗效果,有效改善其免疫紊乱的情况,降低 TNF- $\alpha$  和 IL-2 等炎性细胞因子水平,具有重要的临床应用价值,值得加以推广应用。

## 参考文献

[1] 王卫,魏东宁.重症肌无力的治疗[J].现代生物医学进

展,2013,13(12):2373-2376.

- [2] 吴怀国,吴晓宇,任明山.他可莫司治疗重症肌无力的研究进展[J].中华神经医学杂志,2013,12(5):535-537.
- [3] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国免疫学会神经免疫学分会.中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015 [J].中华神经科杂志,2015,48(11):934-940.
- [4] Punga T, Le Panse R, Andersson M, et al. Circulating miRNAs in myasthenia gravis: miR-150-5p as a new potential biomarker[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(1): 49-58.
- [5] 王华英,段莉琴,吕婷,等.重症肌无力 169 例临床分析[J].脑与神经疾病杂志,2015,23(5):376-379.
- [6] Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years[J]. Neurol Sci, 2013, 34(6): 911-917.
- [7] 许文华,任明山,王芳,等.重症肌无力患者外周血中调节性 T 细胞的变化及免疫抑制剂对调节性 T 细胞的影响[J].中国临床保健杂志,2013,16(5):479-481.
- [8] Catzola V, Battaglia A, Buzzonetti A, et al. Changes in regulatory T cells after rituximab in two patients with refractory myasthenia gravis[J]. J Neurol, 2013, 260(8): 2163-2165.
- [9] 庄战强,许文华,吴元波,等.糖皮质激素对重症肌无力患者外周血调节性 T 细胞中 Foxp3 及其胞内 CTLA-4 表达的影响[J].安徽医科大学学报,2015,50(9):1297-1300.
- [10] 赵翀翀,王欢,蔡宏斌,等.糖皮质激素对重症肌无力患者血清 IL-6 及免疫球蛋白的影响[J].甘肃医药,2014,33(8):569-571.
- [11] 郭黎,张娟.激素联合丙种球蛋白治疗小儿重症肌无力的疗效及对免疫球蛋白和补体的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(17):108-109.
- [12] 赵青,袁宁璐.重症肌无力患者外周血 T 细胞亚群变化及其临床意义[J].临床荟萃,2013,28(9):997-999.
- [13] 李尊波,熊葶,刘建军,等.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].中国神经免疫学和神经病学杂志,2015,22(1):16-19.
- [14] 刘慧华.重症肌无力患者血管内皮细胞损伤的研究[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(3):250-253.
- [15] Ben-Ami E, Miller A, Berrih-Aknin S. T cells from autoimmune patients display reduced sensitivity to immunoregulation by mesenchymal stem cells: role of IL-2 [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(2): 187-196.

(收稿日期:2017-03-03 修回日期:2017-05-12)

(上接第 3039 页)

[9] Kang YD, Kim YM. Comparison of needle aspiration and vacuum-assisted biopsy in the ultrasound-guided drainage of lactational breast abscesses [J]. Ultrasonography, 2016, 35(2): 148-152.

[10] 安兆峰,刘清泉,张义伟.超声引导下置管引流及麦默通微创旋切术治疗乳腺脓肿临床分析[J].中国医师进修杂志,2016,39(8):724-726.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-20)