临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0088-03

免疫吸附治疗急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病疗效观察

韦滋滟,秦新月

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察免疫吸附治疗(Immunoadsorption,IA)对急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy,AIDP)的治疗效果。方法:对 36 例 AIDP 患者进行回顾性分析,其中 15 例患者行 IA 治疗,21 例患者行隔日小剂量血浆置换(Plasma exchange,PE)治疗,以 Hughes 评分及 MRC(Medical research council)评分对神经功能缺损进行评定,观察治疗前后神经功能缺损情况、疗效及治疗副作用。结果:2 组治疗均明显改善 AIDP 患者的神经功能缺损情况,且无统计学差异;治疗后 1 天 IA 组治疗整体有效率明显高于 PE 组,但治疗后 1 周及 2 周两组间差异无统计学意义;两组按临床分型及年龄分层后,有效率比较无统计学差异。结论:与隔日小剂量 PE 治疗相比,IA 具有同样的疗效,是治疗 AIDP 较为有效的方法。

【关键词】急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;免疫吸附;血浆置换

【中国图书分类法分类号】R 745.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-08

Effects of immunoadsorption therapy for acute inflammatory demyelinating polyneuropathy

WEI Lian-yan, et al

(*Department of Neurology, Key Laboratory of Neurology of Chongqing, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the comparative efficacy of Immunoadsorption(IA) versus Low dose alternate day plasma exchange(PE) in patients with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy(AIDP). *Methods*: 36 patients with AIDP were studied retrospectively. 15 were treated with IA, and 21, with Low dose alternate day PE. The neurological deficits of both groups were evaluated by Hughes scale and Medical Research Council (MRC)-score, based on which the improvement of neurological deficits and clinical efficacy were observed. *Results*: Both therapies improved the neurological deficits of the patients with AIDP, and there was no significant difference between them. The whole effective rate was much higher in the IA group on the 1st day after the treatment, but no significant difference was found at 1 week and 2 weeks between the two groups, which showed no significant difference in effective rate between the two groups according to the clinical types and the age stratification study. *Conclusion*: Compared with low dose alternate day PE, IA therapy was found with approximately the same efficacy. Therefore, IA is recommended as an alternative plasmapheresis method.

【Key words】Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP); Immunoadsorption (IA); Plasma exchange(PE)

急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy,AIDP),亦称吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome,GBS),其病情发展迅速,病死率较高,是神经内科常见的危重症之一。目前确定有效的免疫治疗方法是静脉免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin,IVIG)和血浆置换(Plasma exchange,PE)治疗。免疫吸附(Immuno adsorption,IA)是近年来血液净化领域的一项新技术,可选择性清除自身免疫性疾病的抗体。本文观察了 15 例 AIDP 患者应用 IA 治疗的临床疗效。

作者介绍:韦滋滟(1985-),女,硕士,研究方向为脱髓鞘疾病。

通讯作者:秦新月,女,教授,E-mail:qinxinyue@yahoo.com。

1 资料与方法

1.1 临床资料

36 例 AIDP 患者均为 2005 年 5 月 ~2009 年 2 月在重庆医科大学附属第一医院神经内科住院病人,其中 15 例自愿接受 IA 治疗为治疗组,另外 21 例为对照组。入组标准:年龄:15~75 岁;发病时间≤11 d;诊断符合中华神经精神科杂志编委 1993 年 10 月制定的标准[1]。排除标准:不符合上述入选标准者,纯运动型、运动感觉型及 Fisher 综合征,合并严重的其它系统器质性疾病者。按肢体瘫痪程度、有无呼吸肌麻痹分为 3 型:(1)轻型:四肢肌力Ⅳ级以上,无颅神经损伤及呼吸肌麻痹;(2)中型:肌力Ⅳ级以下,可有颅神经损伤及呼吸略有困难但不需要应用呼吸机者;(3)重型:四肢肌力 0~

Ⅱ级,伴呼吸肌麻痹,需气管切开及应用呼吸机者。两组在性别、年龄、治疗前病程及病情严重程度方面无显著性差异($P>0.05$)(表 1)。

1.2 *治疗方法*

对照组采用隔日小剂量 PE 治疗加对症支持治疗,治疗组采用 IA 治疗加对症支持治疗。

隔日小剂量 PE 治疗方法:静脉采血 400 ml,分离血浆,生理盐水稀释后回输血细胞,然后输同型异体冰冻新鲜血浆 400 ml(加地塞米松 5~10 mg)。隔日 1 次,5 次为 1 疗程,每位患者行 1~2 个疗程。

IA 治疗方法:经贝朗 Diapact-CRRT 机(Braun Medical, Tuttlingen, Germany)将血液引出体外,使其通过 OP-08W (Asahi Medical, Tokyo, Japan)膜式血浆分离器,分离出的血浆先后进入 Immunbo PH-350(Asahi Medical, Tokyo, Japan)免疫吸附柱及微粒子去除滤器(Microfilter),最后除去病理成分的血浆和血细胞一起回输体内,血浆处理量为 3 000~4 000 ml,时间约为 3~4 h。间隔 2~3 d 后进行下次治疗,每位患者行 1~2 次治疗。

1.3 观察指标

所有患者分别于治疗前、治疗后第 1 天、第 1 周、第 2 周进行如下指标评定:(1)Hughes 评分[2];(2)MRC(Medical Research Council)标准评分[3]。同时观察 2 种疗法的治疗副作用。

1.4 *疗效评定*

近期疗效评定标准:(1)显效:治疗后 2 周内 Hughes 评分恢复至 0 分或 1 分,生活能自理,颅神经麻痹体征消失;(2)好转:治疗后 2 周内 Hughes 评分提高至少 1 分或至少 2 个肢体的 MRC 评分提高至少 1 分,颅神经体征明显恢复,无呼吸困难、吞咽及构音障碍;(3) 无效:Hughes 评分及 MRC 评分无改变或下降,呼吸肌麻痹及球麻痹无改善。显效及好转均归为有效。

1.5 统计学处理

所有数据经核对后以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 13.0 进行统计学分析,所用的分析方法有成组 t 检验、重复数据方差分析及 Fisher's 确切概率法,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组基本临床特征(表 1)*

2.2 *神经功能缺损评分比较(表 2)*

两组间比较:患者在治疗前和治疗后 1 d、1 周及 2 周,Hughes 评分及 MRC 评分差异亦均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后分别比较:(1)Hughes 评分:治疗后 1 d、1 周与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 周与治疗前比较有显著改善($P<0.01$);(2)MRC 评分:治疗后 1 d、1 周、2 周与治疗前比较均有明显改善($P<0.05$)。

2.3 *疗效比较*

整体疗效比较:治疗后 1 d,IA 组整体有效率明显高于 PE 组($P<0.05$)(表 3)。分层疗效比较:按临床类型及年龄分层后,两组有效率比较差异无显著性($P>0.05$)(表 4、表 5)。

2.4 *不良反应*

IA 组主要不良反应为出血 1 例次,低血压心动过速 1 例次,凝血功能异常 1 例次。PE 组主要不良反应为过敏反应 1 例次。均在给予相应处理后好转。

表 1 IA 组及 PE 组基本临床特征

分组	性别		年龄(岁)		治疗前病程(d)		病前上感史	病前腹泻史	球麻痹症状	面神经麻痹	呼吸机辅助
	男	女	范围	平均	范围	平均	(例)	(例)	(例)	(例)	呼吸(例)
IA 组	9	6	15~74	46.60 ± 20.51	2~11	5.67 ± 2.85	9	1	9	2	3
PE 组	12	9	16~75	48.90 ± 15.04	2~10	7.29 ± 2.10	6	2	7	6	1

表 2 IA 组及 PE 组神经功能缺损评分比较($\bar{x} \pm s$)

分组		神经功能缺损评分			
		0 d	1 d	1 周	2 周
Hughes	IA 组	3.33 ± 1.46*	3.33 ± 1.45*	3.27 ± 1.44*	2.80 ± 1.86*#
	PE 组	3.33 ± 0.80	3.33 ± 0.80	3.00 ± 0.95	2.52 ± 1.08 #
MRC	PE 组	41.07 ± 10.78	41.76 ± 10.32 #	44.90 ± 14.79 △	47.29 ± 13.12 #
	IA 组	42.67 ± 8.93*	45.57 ± 7.22*#	44.17 ± 10.53*△	45.77 ± 12.91*#

注:与 PE 组比较,*$P>0.05$;与治疗前比较,△$P<0.05$,#$P<0.01$

表 3 IA 组及 PE 组间整体疗效比较

临床分组	例数	有效人次(百分比)		
		1 d	1 周	2 周
IA 组	15	8(53.3)△	9(60.0)	10(66.7)
PE 组	21	3(14.3)	14(66.7)	18(85.7)

注:与 PE 组比较,△$P<0.05$

表 4 IA 组及 PE 组不同临床分型间有效率比较

临床分型	临床分组	总人数	有效人次(百分比)		
			1 d	1 周	2 周
轻	IA 组	6	3(50.0)*	5(83.3)*	5(83.3)*
	PE 组	8	0(0.0)	5(62.5)	7(87.5)
中	IA 组	6	3(50.0)*	3(50.0)*	4(66.7)*
	PE 组	12	2(16.7)	9(75.0)	11(91.7)
重	IA 组	3	2(66.7)*	1(33.3)*	1(33.3)*
	PE 组	1	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

注:与 PE 组比较,*P>0.05

表 5 IA 组及 PE 组不同年龄组间有效率比较

年龄分组	临床分组	总人数	有效人次(百分比)		
			1 d	1 周	2 周
15~44 岁	IA 组	6	4(66.7)*	4(66.7)*	4(66.7)*
	PE 组	9	2(22.2)	4(44.4)	7(77.8)
45~75 岁	IA 组	9	4(44.4)*	5(55.6)*	6(66.7)*
	PE 组	12	1(8.3)	10(83.3)	11(91.7)

注:与 PE 组比较,*P>0.05

3 讨 论

AIDP 是周围神经系统的多灶性脱髓鞘疾病,同时存在细胞、体液免疫异常。研究发现抗神经节苷脂(Ganglioside, GS)抗体可能与 GBS 的发病机制密切相关[4],但目前尚未在 AIDP 患者体内发现特异性抗 GS 抗体,特异性吸附 GS 抗体的吸附柱尚处研究阶段。

本研究结果显示,IA 和隔日小剂量 PE 治疗均明显且同等改善 AIDP 患者的神经功能缺损情况,改善程度与时间有关,即随时间延长神经功能缺损改善越趋明显。2 组患者的 Hughes 评分于治疗后 2 周开始与治疗前比较有显著改善,而 MRC 评分于治疗后 1 d 开始即有显著改善。由于 MRC 评分采用双侧 6 组肌群的肌力评分,更为细致地反映了神经功能缺损状况,故较 Hughes 评分敏感。治疗后 1 d IA 组的整体有效率明显高于 PE 组,但治疗后 1 周及 2 周未 IA 治疗未显示出更好的疗效,且按临床类型及年龄分层后,两组有效率比较未显示出差别,可能与样本量较小有关。因而,与隔日小剂量 PE 治疗相比,IA 具有同样的疗效,是治疗 AIDP 较为有效的方法。

关于起始治疗时间,Takei 等[6]回顾性分析了分别经 IA 和 PE 治疗的 33 例 AIDP 患者情况,发现在发病后 6d 内应用 IAPP 治疗疗效最佳。Kleyweg[3]等认为如果将 MRC 和 Hughes 两种评分联合运用,可更详细的反应神经功能缺损改变情况,并能更早的体现神经功能的改变情况。但 Takei 等[6]在其研究中只应用了 Hughes 评分 1 个评价指标,其研究得出的治疗有效临界时间可能比实际临界时间短。上世纪 90 年代,一大型控制试验[7]结果显示,在 GBS 发病最初 2 周内进行 PE 治疗,可显著提高疾病治愈率。故本研究中入组选用发病时间≤11 d。

隔日小剂量 PE 治疗操作简单,价格适中,易于开展,但需输入新鲜血浆,增加了疾病传染风险及过敏的发生,且目前血液制品来源紧张,限制了其使用。与其相比,IA 治疗能较为选择且更充分地去除致病抗体,无需额外补充新鲜冷冻血浆,减少了感染[8]和过敏反应的发生。但 IA 为有创、抗凝操作,且治疗程中在降低致病因子的 IgG、IgM 水平的同时,也会降低纤维蛋白原水平,可能增加患者出血倾向,也可能导致低血压发生,加之治疗费用较昂贵,在一定程度上限制了它的临床普及。

对发病急、进展快和病情重的患者,有条件应尽快行 IA 治疗。由于 IA 治疗神经系统疾病在国内开展还不久,本试验病例数较少,其结果尚需大规模的实验进一步证实。

参 考 文 献

[1] 中华神经精神科杂志编委会.格林-巴利综合征诊断标准[J].中华神经精神科杂志,1994,27(6):380.

[2] Rudolph T,Larsen J P,Farbu.The long-term functional status in patients with guillain-barre syndrome[J].Eur J Neurol,2008,15(12):1332-1337.

[3] Kleyweg R P,van der Meché F G A,Schmitz P I M. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome[J]. Muscle Nerve,1991,14:1103-1109.

[4] Hartung H P,Pollard J D,Harvey G K,et al. Immunopathogenesis and treatment of the guillain-barre syndrome-partI[J].Muscle Nerve,1995,18:137-53.

[5] Fadul J E M,Danielson B G,Wikstrom B. Reduction of plasma fibrinogen,immunoglobulin G,and immunoglobulin M concentrations by immunoadsorption therapy with tryptophan and phenylalanine adsorbents[J]. Artif Organs,1996,20(9):986-990.

[6] Takei H,Komaba Y,Araki T,et al.Plasma immunoadsorption therapy for Guillain-Barre sydrome:critical day for initiation[J].J Nippon Med Sch,2002,69(6):557-563.

[7] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain- Barre Syndrome. Plasma exchange in guillain-barre syndrome: one-year follow-up[J]. Ann Neurol,1992,32:94-97.

[8] Shahar E.Current therapeutic options in severe Guillain-Barre syndrome[J]. Clin Neuropharmacol,2006,29(1):45-51.

(责任编辑:冉明会)