

黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗多发性硬化症的临床研究

张弟文

绵阳市第三人民医院 神经内科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 探讨黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗多发性硬化症的临床疗效。**方法** 选取2014年6月—2015年8月在绵阳市第三人民医院神经内科住院治疗的多发性硬化症患者78例,随机分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,1.0 g/次加入生理盐水500 mL,1次/d,连续用药5 d后改为口服醋酸泼尼松片,60 mg/次,1次/d,1周后逐渐减量,每5天减10 mg,直至完全停用。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注黄芪注射液,30 mL加入5%葡萄糖溶液250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗6周。观察两组的临床疗效,同时比较治疗前后两组Kurtzke扩展致残量表(EDSS)评分、外周血单核细胞(PBMC)平均刺激指数(SI)、IL-23、IL-17的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为74.36%、92.31%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者EDSS评分、SI值、IL-23、IL-17均较治疗前明显降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗多发性硬化症具有较好的临床疗效,可降低血清中IL-23、IL-17水平,并能抑制PBMC增殖活化,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 黄芪注射液;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠;醋酸泼尼松片;多发性硬化症;外周血单核细胞平均刺激指数

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0517-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.026

Clinical study on Huangqi Injection combined with methylprednisolone in treatment of multiple sclerosis

ZHANG Di-wen

Department of Neurology, the Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huangqi Injection combined with methylprednisolone in treatment of multiple sclerosis. **Methods** Patients (78 cases) with multiple sclerosis in Department of Neurology of the Third Hospital of Mianyang from June 2014 to August 2015 were randomly divided into control ($n = 39$) and treatment ($n = 39$) groups. The patients in the control group were iv administered with Methylprednisolone Sodium Succinate for injection, 1.0 g added into normal saline 500 mL, once daily. And they were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets after 5 d, 60 mg/time, once daily. The dosage of Prednisone Acetate Tablets was gradually reduced after one week, minus 10 mg every five days until completely stopped. The patients in the treatment group were iv administered with Huangqi Injection on the basis of the control group, 30 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. The patients in two groups were treated for six weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of EDSS scores, SI of PBMC, IL-23, and IL-17 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 74.36% and 92.31%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, EDSS scores, SI, IL-23, and IL-17 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huangqi Injection combined with methylprednisolone has clinical curative effect in treatment of multiple sclerosis, and can decrease the serum level of IL-23, IL-17, also can inhibit the proliferation and activation of PBMC, which has a certain clinical application value.

Key words: Huangqi Injection; Methylprednisolone Sodium Succinate for injection; Prednisone Acetate Tablets; multiple sclerosis; SI of PBMC

收稿日期: 2015-12-19

作者简介: 张弟文(1979—), 主治医师, 研究方向是脑血管病的诊疗。Tel: 13990191659 E-mail: zdw0191@163.com

多发性硬化症为中枢神经系统白质炎性脱髓鞘性病变,是一种自身免疫性疾病,其发病机制为自身免疫系统对中枢神经轴突髓鞘蛋白进行免疫性攻击,使得髓鞘脱落,进而破坏患者的神经信号传导通路^[1]。临床上多见于 20~40 岁人群,其特点为空间的多发性、时间的多次性和多病灶的缓解复发性,并以失语、精神症状、麻木及瘫痪等为主要临床表现,给患者的生活带来极大不便^[2]。因此,积极有效的治疗手段对于多发性硬化症来说极为重要。甲泼尼龙具有增强毛细血管功能,降低毛细血管通透性,改善血-脑屏障,减轻脱髓鞘病变组织的炎症反应和水肿,逆转神经传导阻滞,减轻脱髓鞘的程度,改善脱髓鞘区的神经功能等作用^[3]。黄芪注射液具有扩张血管、改善微循环、改善脑血流、减少血栓形成、清除体内氧自由基、降低血脂以及增强机体免疫功能等作用^[4]。基于上述药物作用,绵阳市第三人民医院对多发性硬化症患者采用黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗,取得了较为满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2015 年 8 月在绵阳市第三人民医院神经内科住院治疗的多发性硬化症患者 78 例为研究对象,其中男 40 例,女 38 例;年龄 25~58 岁,平均年龄(35.46±4.67)岁;病程 5 个月~6 年,平均病程(25.87±2.33)个月;复发 2~6 次,平均复发(3.28±0.84)次。所有患者均符合多发性硬化症诊断标准^[5]。

入选标准 (1)均符合多发性硬化症的诊断标准;(2)年龄大于 25 岁者;(3)中枢神经系统白质内有≥2 处病灶;(4)病程中有 2 次或有 2 次以上的复发缓解史,每次间隔超过 1 月者;(5)签署知情同意书者。

排除标准 (1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)进展期多发性硬化症;(4)对实验药物过敏者;(5)入院前应用过实验相关药品及对实验结果有影响的药物等。

1.2 药物

黄芪注射液由神威药业集团有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 140308;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠由比利时辉瑞制药有限公司生产,规格 0.5 g/支,产品批号 S09831;醋酸泼尼松片由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 140308。

1.3 分组和治疗方法

采用计算机法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 39 例。其中,对照组中男 21 例,女 18 例;年龄 25~57 岁,平均年龄(35.46±4.67)岁;病程 6 个月~5 年,平均病程(25.82±2.33)个月;复发 3~6 次,平均复发(3.27±0.81)次。治疗组中男 19 例,女 20 例;年龄 26~58 岁,平均年龄(35.43±4.65)岁;病程 5 个月~6 年,平均病程(25.85±2.36)个月;复发 2~6 次,平均复发(3.25±0.82)次。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,1.0 g/次加入到生理盐水 500 mL,1 次/d,连续用药 5 d 后改为口服醋酸泼尼松片,60 mg/次,1 次/d,1 周后逐渐减量,每 5 天减 10 mg,直至完全停用。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注黄芪注射液,30 mL 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL,1 次/d。两组患者均连续治疗 6 周后进行疗效评价。用药期间两组均给予补钾、补钙及保护黏膜类药物等支持治疗。

1.4 临床疗效评价标准

依据 Kurtzke 扩展致残量表(EDSS)对多发性硬化症患者神经系统功能进行评定^[6]。显效:经过治疗后,EDSS 评分较前降低≥2 分;有效:经过治疗后,0.5 分≤EDSS 评分较前降低<2 分;无效:经过治疗后,EDSS 评分较前降低没有明显变化或降低<0.5 分。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

比较两组治疗前后 EDSS 评分变化情况。比较两组患者治疗前后外周血单核细胞(PBMC)增殖情况;PBMC 增殖情况用平均刺激指数(SI)表示,于治疗前后采集患者静脉血后用密度梯度离心法分离 PBMC,将 PBMC 接种到 96 孔培养板,在 5 mg/mL MTT 中孵育 4 h 后离心,加入二甲亚砜,采用 2 g/mL PHA 刺激,对刺激和非刺激组细胞的吸光度值(A)进行测定,刺激组细胞的 A 值除以非刺激组细胞的 A 值即得到 SI 值,通过 MTT 比色法检测细胞增殖情况。采用免疫酶联双抗体夹心 ELISA 法检测两组患者治疗前后血清中 IL-23、IL-17 水平。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无皮疹、恶心、呕吐、头晕等不良反应发生。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 14 例, 有效 15 例, 总有效率为 74.36%; 治疗组显效 17 例, 有效 19 例, 总

有效率为 92.31%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组患者 EDSS 评分、SI 值、IL-23、IL-17 均较治疗前明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	14	15	10	74.36
治疗	39	17	19	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	EDSS 评分/分	SI 值	IL-23/(ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.55 ± 0.83	19.48 ± 4.38	573.84 ± 122.17	87.56 ± 9.74
	治疗后	2.63 ± 0.28*	13.68 ± 3.21*	258.46 ± 14.18*	49.86 ± 8.34*
治疗	治疗前	3.54 ± 0.82	19.47 ± 4.35	573.73 ± 121.16	87.58 ± 9.72
	治疗后	1.97 ± 0.25*▲	11.24 ± 3.15*▲	187.12 ± 14.21*▲	41.63 ± 8.23*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应, 未见皮疹、恶心、呕吐、头晕等不良情况。

3 讨论

多发性硬化症为中枢神经系统白质炎性脱髓鞘性病变, 是自身免疫性疾病, 其发病机制为自身免疫系统对中枢神经轴突髓鞘蛋白进行免疫性攻击, 使得髓鞘脱落, 进而破坏患者的神经信号传导^[1], 临床上以行走不稳、吞咽困难、视力障碍以及肢体肌力减退等反复发作的神经功能障碍为主要表现, 病变范围较广, 无法治愈, 现阶段临床上对于多发性硬化症的治疗尚没有特效的药物。临床上多给予类固醇药物和免疫抑制剂等药物来治疗, 类固醇类药物能够减轻炎症反应和具有免疫抑制作用, 但起效慢、疗效也比较差, 长期应用不良反应较多; 免疫抑制剂的临床疗效显著, 不良反应也较少, 但长期用药费用昂贵, 绝大多数患者不能接受^[7]。因此, 积极有效的治疗手段对于多发性硬化症来说极为重

要。在多发性硬化症发病过程中, Th17 细胞起重要作用^[8]。IL-23、IL-17 均由 Th17 细胞产生或分化而来; IL-17 是 Th17 细胞产生的早期炎症因子, 在炎症反应过程中有着重要作用, 有着一定生物活性; IL-23 可以调节 Th17 细胞的稳态和扩增, 是 Th17 细胞存在的必需细胞因子^[9]。有关研究显示, IL-17 和 IL-23 与多发性硬化症的发展有着密切关系^[10]。而对于多发性硬化症神经功能缺损和残疾的评价 EDSS 量表已经被广泛接受, 是多发性硬化症的疗效标准, 具有较好的可靠性, 被认为是“金标准”。而多发性硬化症患者外周血单核细胞与疾病严重程度也存在相关性, 研究表明, 多发性硬化症病情越重外周血单核细胞水平也越高^[11]。

甲泼尼龙是中效糖皮质激素, 其抗炎作用强、水盐代谢作用弱, 在治疗多发性硬化症过程中的作用机制为^[3,12-13]: (1) 具有免疫抑制作用: 可以明显抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, 使得辅助 T 细胞计数降低, 减慢 B 细胞分化成浆细胞的过程, 进而使

抗体减少;能够防止血液中免疫细胞活性因子、血清中有害因子对中枢神经系统的损害作用。(2)直接的神经生理作用:具有增强毛细血管功能,降低毛细血管通透性,改善血-脑屏障,减轻脱髓鞘病变组织的炎症反应和水肿,逆转神经传导阻滞,减轻脱髓鞘的程度,改善脱髓鞘区的神经功能。(3)降低受损脊髓中脂质过氧化物的含量,减轻细胞膜以及微血管的损伤,使得局部血流增加,减轻度脊髓的损伤,进而减轻脱髓鞘病变的程度,多神经传导功能进行改善。(4)起到补偿肾上腺皮质功能减退和糖皮质激素分泌不足的作用。黄芪注射液的主要成分为黄芪多糖类、总黄酮以及总皂苷等,具有扩张血管、改善微循环、改善脑血流、减少血栓形成、清除体内氧自由基、降低血脂以及增强机体免疫功能等作用^[4,14]。

本研究结果表明,治疗组与对照组的总有效率分别为92.31%、74.36%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清IL-23、IL-17均较治疗前明显降低,但治疗组降低的更显著($P<0.05$)。治疗后,两组患者EDSS评分及PBMC的SI值均较治疗前明显降低,且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),这些结果表明黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗多发性硬化症效果显著。

综上所述,黄芪注射液联合甲泼尼龙治疗多发性硬化症具有较好的临床疗效,可降低血清中IL-23、IL-17水平,并能抑制PBMC增殖活化,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 蒋雨平,乌日罕,刘学源.多发性硬化的发病机制[J].中国临床神经科学,2013,21(2):188-190.

- [2] 胡梅,杨玉秀.多发性硬化患者生活质量状况及相关因素分析[J].安徽医药,2013,17(2):280-282.
- [3] 李永清.糖皮质激素的药理作用及不良反应[J].北方药学,2013,10(11):32-33.
- [4] 陈健,房志仲.黄芪注射液的药理作用及临床应用[J].天津医科大学学报,2005,11(1):153-157.
- [5] 张星虎.多发性硬化的诊断[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(2):79-82.
- [6] Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) [J]. *Neurology*, 1983, 33(11): 444-1452.
- [7] 冯凯,许贤豪.治疗多发性硬化的口服药物[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(2):89-91.
- [8] 刘力,何红美,康熙雄,等.脑脊液中Th17细胞相关因子对脱髓鞘疾病鉴别诊断的意义[J].中国免疫学杂志,2013,29(7):730-732.
- [9] 梁军利,吕海东,钱琪,等.甲泼尼龙对复发缓解型多发性硬化辅助T细胞17相关细胞因子的影响[J].中华神经科杂志,2014,47(4):246-249.
- [10] 梁军利,赵丽君,吕海东,等.甲基强的松龙对复发缓解型多发性硬化血清及脑脊液白介素-23、白介素-17水平的影响[J].中华神经医学杂志,2014,13(3):301-303.
- [11] 叶心国,毛善平,吴旭,等.多发性硬化患者外周血单核细胞TNF- α 及IL-6的变化[J].中风与神经疾病杂志,1999,16(5):288-289.
- [12] 郭沂涟,李义召,孙琳.甲基强的松龙冲击疗法治疗神经免疫性疾病的研究[J].临床神经病学杂志,2000,13(1):55-56.
- [13] 符爱玉,林芳崇.甲泼尼龙联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(9):1091-1094.
- [14] 蓝运竟,陈兴玲.乌司他丁联合黄芪注射液治疗心肌梗死PCI术后炎症反应的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(7):841-845.