

甲基泼尼松龙联合人免疫球蛋白改善急性播散性脑脊髓炎患儿免疫功能的影响和疗效分析

魏 龙¹, 纪 青²

1. 株洲市中心医院 药学部, 湖南 株洲 412000

2. 株洲市中心医院 儿科, 湖南 株洲 412000

摘要: **目的** 探究甲基泼尼松龙联合人免疫球蛋白对于急性播散性脑脊髓炎患儿免疫功能的改善情况及临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2017年12月至株洲市中心医院治疗的急性播散性脑脊髓炎患儿98例,按随机数字表法分为甲基泼尼松龙组和地塞米松组,每组均49例,两组患者均予以人免疫球蛋白400~500 mg/(kg·d),治疗3~5 d。甲基泼尼松龙组患者予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠10~15 mg/(kg·d),地塞米松组患者予以地塞米松0.5 mg/(kg·d)。两组均治疗1个月。另选取至株洲市中心医院体检的健康患儿49例作为对照组,采用免疫比浊法检测3组免疫球蛋白IgA、IgG、IgE、IgM,记录比较接受治疗的两组患儿症状消失时间、疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗前,与对照组比较,两组患儿IgG和IgM显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患儿组间比较差异均无统计学意义。治疗后,两组患儿IgG和IgM水平均有下降,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);且甲基泼尼松龙组各项指标均恢复到正常水平,与对照组比较差异均无统计学意义;而地塞米松组IgG和IgM水平高于对照组和甲基泼尼松龙组,差异有统计学意义($P<0.05$)。甲基泼尼松龙组症状缓解时间短于地塞米松组,差异有统计学意义($P<0.05$)。甲基泼尼松龙组治疗有效率为97.96%,高于地塞米松组的87.76%,差异有统计学意义($\chi^2=6.091$, $P<0.05$)。治疗期间两组患儿均未出现严重不良反应,甲基泼尼松龙组不良反应发生率为20.41%,地塞米松组为26.83%,两组差异无统计学意义。**结论** 甲基泼尼松龙可明显改善急性播散性脑脊髓炎患儿的免疫功能,临床疗效好且不良反应较少,值得临床推广使用。

关键词: 急性播散性脑脊髓炎; 小儿; 甲基泼尼松龙; 地塞米松; 免疫功能

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0697-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.019

Effects of methylprednisolone on immune function in children with acute disseminated encephalomyelitis

WEI Long¹, JI Qing²

1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China

2. Department of Paediatrics, Central Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of methylprednisolone on immune function and clinical efficacy in children with acute disseminated cerebral spinal cord. **Methods** 98 children with acute disseminated encephalomyelitis treated in our hospital from January 2017 to December 2017 were selected and divided into methylprednisolone group and dexamethasone group by random number table method. 49 patients in each group. 49 healthy children who had physical examination in our hospital were selected as the control group. Immunoglobulin assay was used to detect three groups of IgA, IgG, IgE, and IgM. The symptom remission time, efficacy, and adverse reactions of the two groups were recorded. **Results** There was no significant difference in IgA and IgE between the two groups of children with acute disseminated cerebral spinal cord and the control group, IgG and IgM were higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of IgG and IgM decreased in the two groups, and the decrease in the methylprednisolone group was more obvious. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The symptom remission time of methylprednisolone group was less than dexamethasone group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The effective rate of methylprednisolone group was 97.96%, higher than that of the dexamethasone group, the

收稿日期: 2018-09-09

第一作者: 魏 龙(1973—),男,本科,副主任药师,研究方向为药学。E-mail: tmm4997@163.com

diffidence was statistically significant ($\chi^2=6.091, P<0.05$). No serious adverse reactions occurred during the treatment period in both groups. The prevalence of methylprednisolone was 20.41%, and that of dexamethasone was 26.83%, there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** Methylprednisolone can significantly improve the immune function of children with acute disseminated encephalomyelitis, with good clinical efficacy and fewer adverse reactions. It is worthy of clinical application.

Key words: acute; disseminated; encephalomyelitis; pediatric; methylprednisolone; dexamethasone; immune; function

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)是一种特发性中枢神经系统脱髓鞘病,常表现为急性偏瘫、共济失调、颅神经麻痹、癫痫、偏身感觉障碍等,治疗不及时可造成神经系统损伤,导致意识障碍,严重时可引起瘫痪、昏迷,甚至危及生命^[1-2]。目前病因尚不明确,治疗以免疫抑制和免疫调节为主,其中关于糖皮质激素治疗疗效的研究较多,疗效也得到认可^[3],但是对于免疫功能的影响研究较少,为探究甲基强的松对ADEM患儿免疫功能及疗效的影响,本文选取了98例ADEM患儿,部分予以甲基泼尼松龙治疗,取得较好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经株洲市伦理委员会同意,选取2017年1月—2017年12月至株洲市中心医院治疗的急性播散性脑脊髓炎患儿98例,按随机数字表法分为甲基泼尼松龙组和地塞米松组,每组49例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 1 岁, ≤ 14 岁,男女不限;(2)符合第7版《实用儿科学》中对于急性播散性脑脊髓炎的诊断标准^[4];(3)家长接受试验中的治疗方法并配合数据采集。排除标准:(1)患儿有其他引起神经系统症状或需要激素治疗的疾病;(2)先天性心脏病或神经系统疾病的患儿;(3)患有自身免疫性溶血、多发性脑脊髓硬化、急性特发性多神经炎等自身免疫病的患儿。两组患儿在年龄、病程、病情轻重程度等一般情况上差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。另将来株洲市中心医院体检的49例健康儿童作为对照组,年龄(5.8 ± 4.1)岁,与上述两组年龄差异无统计学意义。所有儿童家长对本次研究知情,并签署同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均予以人免疫球蛋白(山东泰邦生物

制品有限公司,国药准字S20013001,规格5%:50 mL,批号161104)400~500 mg/(kg·d)溶于5%的葡萄糖溶液中,静脉滴注,治疗3~5 d。甲基泼尼松龙组患者予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(辽宁海思科制药有限公司,国药准字H20133234,规格40 mg,批号161008)10~15 mg/(kg·d)。地塞米松组患者予以地塞米松(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44024469,规格0.75 mg,批号161015)0.5 mg/(kg·d)。两组均治疗1个月。对照组只采集免疫功能数据,不予治疗。

1.3 观察指标

所有患儿治疗前1 d与治疗2周空腹采集静脉血5 mL,对照组空腹采集静脉血5 mL,利用免疫比浊法测定3组免疫球蛋白IgA、IgG、IgE、IgM,试剂盒由上海晶都生物技术有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。记录接受治疗的两组患儿急性偏瘫、共济失调、颅神经麻痹、癫痫、偏身感觉障碍、发热等症状消失的时间及不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

疗效按照显效、有效、无效3级划分,显效为治疗1个月后,症状基本消失;有效为治疗1个月后症状明显缓解;无效为治疗1个月后症状无改善甚至加重。

有效率=(显效+有效)/例数

1.5 统计学方法

本实验数据采用SPSS18.0统计学软件进行数据处理并分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分率表示,应用 χ^2 检验;疗效为等级资料,采用秩和检验。

2 结果

2.1 治疗前后3组间免疫球蛋白比较

治疗前,与对照组比较,两组急性播散性脑脊髓炎患儿IgA和IgE差异无统计学意义,患儿IgG和IgM显著升高,两组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患儿组间比较差异均无统计学意义。治疗后,两组患儿IgG和IgM水平均有下降,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);且甲

表1 一般资料比较

Table 1 Comparison on general data

组别	n/ 例	年龄/岁	病程/h	病情严重程度/例		
				轻	中	重
甲基泼尼松龙	49	5.3 $\pm$ 3.9	28.5 $\pm$ 8.1	41	7	1
地塞米松	49	5.6 $\pm$ 4.1	26.7 $\pm$ 5.8	39	9	1

基泼尼松龙组各项指标均恢复到正常水平,与对照组比较差异均无统计学意义;而地塞米松组IgG和IgM水平高于对照组和甲基泼尼松龙组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组患病儿症状缓解时间比较

两组患儿主要临床症状有发热、惊厥、偏身感觉障碍和昏迷,甲基泼尼松龙组症状缓解时间明显短于地塞米松组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 治疗前后3组间免疫球蛋白比较

Table 2 Comparison on immunoglobulin in three groups before and after treatment

组别	n/例	时间	IgA/(mg·L ⁻¹)	IgE/(mg·L ⁻¹)	IgG/(mg·L ⁻¹)	IgM/(mg·L ⁻¹)
对照	49	—	1.67±0.38	1.47±0.51	17.38±1.38	0.03±0.02
甲基泼尼松龙	49	治疗前	1.65±0.52	1.49±0.40	168.83±10.78*	13.88±3.29*
		治疗后	1.63±0.61	1.46±0.52	19.74±8.78	0.03±0.11
地塞米松	49	治疗前	1.71±0.48	1.53±0.58	174.32±13.66*	14.10±3.82*
		治疗后	1.68±0.50	1.48±0.39	42.33±9.80**	0.16±0.08**

与对照组比较: * $P<0.05$; 与甲基泼尼松龙组比较: ** $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group; ** $P<0.05$ vs methylprednisolone group

表3 两组患儿症状缓解时间比较

Table 3 Comparison on symptom relief time between two groups

组别	n/例	发热/d	惊厥/d	偏身感觉障碍/d	昏迷/d
甲基泼尼松龙	49	3.31±1.98	1.69±0.68	5.68±1.89	2.01±0.47
地塞米松	49	5.16±1.65#	3.18±0.72#	8.33±1.67#	4.66±0.45#

与甲基泼尼松龙组比较: * $P<0.05$

$P<0.05$ vs methylprednisolone group

2.3 两组患病儿疗效比较

甲基泼尼松龙组治疗有效率为97.96%,高于地塞米松组的87.76%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患病儿治疗有效率比较

Table 4 Comparison on effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
甲基泼尼松龙	49	18	30	1	97.96
地塞米松	49	16	27	6	87.76#

与甲基强的松组比较: * $P<0.05$

$P<0.05$ vs methylprednisolone group

2.4 两组患儿不良反应情况比较

治疗期间两组患儿均未出现严重不良反应,甲基泼尼松龙组出现明显肥胖者4例,食欲增加者6例,发生率为20.41%,地塞米松组出现肥胖5例,食欲增加6例,发生率为26.83%,两组差异无统计学意义。

3 讨论

ADEM易发于儿童接种疫苗或病毒感染后,是一种免疫介导炎症及脱髓鞘性中枢神经系统疾病,

一般可累及患儿的脑干、大脑半球白质纤维束、脊髓和视神经等,有较高的致残和致死率^[5-8]。有学者认为ADEM是当人体接种疫苗或受病毒感染时,病原体的分子和髓鞘分子相似,在TCR-Ag-MHC、CD28/CD80-CD86等信号辅助下促使Th0细胞分化为Th1(CD4⁺)细胞,产生 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-2(IL-2)等细胞因子,导致炎性细胞渗出血管,透过血脑屏障聚集在中枢白质处,使髓鞘产生炎症反应,组织受到破坏^[9-11]。目前对于该疾病治疗上以免疫抑制和免疫调节、对症治疗为主,其中糖皮质激素应用最为广泛^[12]。有研究发现,ADEM患者血清中可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)水平高于正常人,当患者接受激素治疗时,SIL-2R水平会明显下降^[13]。Luciani^[14]研究发现,当机体体液免疫受到抑制,CD4⁺细胞数量减少时,可缓解急性脱髓鞘病变组织的炎症和水肿。以上说明了ADEM患者的免疫功能处于活化状态,目前关于疗效的研究主要围绕有效抑制患者免疫系统非正常活化状态。

本试验中,与健康儿童比较,ADEM患儿IgA和IgE差异无统计学意义,而患儿IgG和IgM水平显著升高,经激素治疗后均有下降,但是接受甲基泼尼松龙治疗的患儿下降更明显,这可能是由于大量的

皮质激素可抑制B细胞转化为浆细胞,使抗体生成减少,而甲基泼尼松龙在这方面的作用大于地塞米松。因此可推测甲基泼尼松龙对于ADEM的疗效要优于地塞米松。后续试验中,两组患儿主要临床症状有发热、惊厥、偏身感觉障碍和昏迷,甲基泼尼松龙治疗的患儿发热、惊厥、偏身感觉障碍和昏迷等临床症状缓解时间均短于接受地塞米松治疗的患儿,甲基泼尼松龙抑制免疫起效快,可迅速缓解症状,而ADEM的发病较急,若不及时控制很快可造成神经系统不可逆损伤,因此甲基泼尼松龙更适用于ADEM急性发作时的治疗,通过迅速缓解炎性物质对神经髓鞘的损伤来降低致死率和病残率。治疗1个月后,甲基泼尼松龙组总有效率为97.96%,明显高于地塞米松组的87.76%,治疗过程中两组均未出现严重不良反应,结果与鞠艳涛^[15]研究结果相符,说明甲基泼尼松龙较地塞米松更适用于ADEM患儿的治疗。但是由于本试验样本量少,随访时间较短,对于患儿长期预后和致残率的影响试验未涉及,另外甲基泼尼松龙是否有跟合适的用药方法还有待进一步研究。

综上所述,甲基泼尼松龙有助于改善患儿的免疫系统状态,缓解神经髓鞘炎症反应,疗效显著,安全性高,值得临床推广应用。但是激素类药物都是通过抑制免疫的方式来缓解临床症状,指标不治本,且长期服用激素类药物副作用较多,随着医疗水平和人们对疗效要求的不断提高,需要从ADEM病因入手研究,找到能从病因层面发挥疗效的治疗方法。

参考文献

- [1] 王晓青,李树华,董琰,等.两种药物治疗小儿急性播散性脑脊髓炎临床效果比较[J].西部医学,2014,26(2): 184-185.
- [2] 刘石玲.小儿急性播散性脑脊髓炎30例临床特点及转归[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(36): 135-136.
- [3] 王晓青,李树华,董琰,等.甲基强的松龙治疗急性播散性脑脊髓炎临床观察[J].西部医学,2013,25(8): 1210-1212.
- [4] 吕建军.甲基强的松在急性播散性脑脊髓炎患儿治疗中的免疫功能状态的影响[J].现代预防医学,2011,38(12): 2250-2251.
- [5] 李冠慧,张静,魏红艳,等.甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗儿童急性播散性脑脊髓炎的临床研究[J].中国小儿急救医学,2013,20(5): 505-506.
- [6] 孙辰婧,戚晓昆.中枢神经系统炎性脱髓鞘病理研究进展[J].中华神经科杂志,2015,48(2): 139-141.
- [7] 韩彦利.甲基强的松治疗急性播散性脑脊髓炎的疗效观察[J].临床医药文献杂志,2015,11(9): 2203.
- [8] 林志,吕建军,屈哲,等.药物安全性研究中免疫系统的病理学评价[J].药物评价研究,2017,40(1): 1-4.
- [9] Wang T, Rumbaugh J A, Nath A. Viruses and the brain: From inflammation to dementia [J]. Clin Sci(Lond), 2006, 110(4): 393-407.
- [10] 高玲,申改青,党晓慧,等.大剂量甲泼尼龙冲击治疗儿童急性播散性脑脊髓炎的临床分析[J].中国医药指南,2016,14(14): 114-115.
- [11] 辛亚男,姜采荣,刘开运,等.急性播散性脑脊髓炎1例报告[J].中国保健营养(下旬刊),2014,24(7): 3895-3896.
- [12] 张书印,丁远胜,方芸.炎症性疾病中糖皮质激素抵抗机制的研究进展[J].药物评价研究,2017,40(12): 1811-1815.
- [13] 张吉凯,黄竹航,谢莘,等.2011-2013年广东省预防接种后发生急性播散性脑脊髓炎的风险评估[J].广东医学,2015,9(14): 1418-1420.
- [14] Luciani K, Abadia I, Martinez-Torres A O, et al. Madariaga virus infection associated with a case of acute disseminated encephalomyelitis [J]. Am J Trop Med Hyg, 2015, 92(6): 1130-1132.
- [15] 鞠艳涛.甲基强的松龙与地塞米松在小儿急性播散性脑脊髓炎治疗中的临床疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(18): 125-126.