

· 临床研究 ·

糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗急性格林巴利综合征

杨婷婷, 李珊

徐州医科大学附属连云港市第一人民医院新生儿科, 江苏 连云港 222002

摘要: **目的** 研究对急性格林巴利综合征 (GBS) 患儿采用丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗的临床效果及安全性。**方法** 选取 2014 年 6 月至 2018 年 6 月收治的急性 GBS 患儿 68 例, 按照随机数字法分为对照组 34 例 (单纯使用丙种球蛋白治疗) 和试验组 34 例 (在对照组的基础上联合运用甲泼尼龙治疗)。观察比较两组患儿的功能恢复时间、血清炎症因子水平的变化, 记录两组患儿的临床疗效及不良反应。**结果** 试验组患儿的呼吸肌麻痹恢复时间为 (3.79 ± 1.12) d、四肢肌力恢复时间为 (5.45 ± 2.07) d、四肢疼痛恢复时间为 (8.16 ± 2.33) d、感觉障碍恢复时间为 (7.21 ± 1.34) d, 显著短于对照组的 $[(10.27 \pm 2.41)$ d、 (17.21 ± 3.53) d、 (20.25 ± 4.12) d、 (17.45 ± 2.68) d, $P < 0.01$]; 两组治疗后的 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.01$); 且试验组治疗后的 CRP 水平为 (12.08 ± 4.26) mg/L、IL-6 水平为 (15.86 ± 4.81) mg/L、TNF- α 水平为 (20.31 ± 7.84) ng/L, 显著低于对照组 $[(24.11 \pm 4.95)$ mg/L、 (21.85 ± 6.43) mg/L、 (27.26 ± 8.13) ng/L, $P < 0.01$]; 试验组治疗总有效率为 97.06%, 稍高于对照组 82.35%, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗能够有效改善急性 GBS 患儿的临床症状, 缩短症状恢复时间, 抑制炎症因子的释放, 能否获得较单用丙种球蛋白治疗更优的疗效, 有待进一步研究。

关键词: 急性格林巴利综合征; 丙种球蛋白; 糖皮质激素; 甲泼尼龙; 炎症因子

中图分类号: R 744.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)06-0803-04

Effect of glucocorticoid combined with gamma globulin in the treatment of acute Guillain Barre syndrome

YANG Ting-ting, LI Shan

Department of Neonatology, First People's Hospital of Lianyungang Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China

Abstract: Objective To observe the effects of glucocorticoid combined with gamma globulin in the treatment of children with acute Guillain Barre syndrome (GBS). **Methods** Sixty-eight children with acute GBS admitted to hospital from June 2014 to June 2018 were randomly divided into control group ($n=34$, treated with gamma globulin alone) and experimental group ($n=34$, treated with methylprednisolone on the basis of gamma globulin). The time of functional recovery and the serum levels of inflammatory factors were observed and compared between two groups, and the clinical efficacy and adverse reactions were recorded. **Results** The time to recovery of respiratory muscle paralysis [(3.79 ± 1.12) d vs (10.27 ± 2.41) d], the time to recovery of limbs muscle strength [(5.45 ± 2.07) d vs (17.21 ± 3.53) d], the time to recovery of extremities pain [(8.16 ± 2.33) d vs (20.25 ± 4.12) d] and the time to recovery of sensory disturbance [(7.21 ± 1.34) d vs (17.45 ± 2.68) d] in experimental group were significantly shorter than those in control group, respectively (all $P < 0.01$). After treatment, the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin -6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in both groups were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.01$), and CRP [(12.08 ± 4.26) mg/L vs (24.11 ± 4.95) mg/L], IL-6 [(15.86 ± 4.81) mg/L vs (21.85 ± 6.43) mg/L] and TNF- α [(20.31 ± 7.84) ng/L vs (27.26 ± 8.13) ng/L] in experimental group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The total effective rate in experimental group was significantly higher than that in control group (97.06% vs 82.35%, $P < 0.05$). **Conclusion** Gamma globulin combined with glucocorticoid therapy can effectively improve the clinical symptoms of children with acute GBS, shorten the recovery time of symptoms, inhibit the release of inflammatory factors, and the therapeutic effect is better than that of drug therapy alone.

Key words: Acute Guillain Barre syndrome; Gamma globulin; Glucocorticoid; Methylprednisolone; Inflammatory factor

格林巴利综合征 (GBS) 是一种自身免疫性疾病, 好发于儿童, 其病理特点为脱髓鞘性急性炎性反应, 临床表现为四肢对称性的无力、麻痹等功能障碍, 严重者可致死亡^[1-2]。目前临床公认丙种球蛋白疗法为治疗 GBS 的有效方法, 但部分患儿对丙种球蛋白无反应^[3-4]。近年来研究表明, 采用糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗 GBS 患儿, 获得的疗效理想^[5]。因此, 本研究选取本院收治的 68 例 GBS 患儿作为主要研究对象, 观察比较单纯使用丙种球蛋白和丙种球蛋白联合激素治疗对 GBS 的治疗效果。现报告如下。

表 1 两组患儿的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)	BMI	病程(d)	发病前感染部位(例)	
						呼吸道感染	胃肠道感染
对照组	34	7.64 ± 1.38	21/13	21.76 ± 1.37	4.56 ± 1.78	22	12
试验组	34	7.43 ± 1.27	19/15	21.58 ± 1.61	4.48 ± 1.23	20	14
t/χ^2 值		0.653	0.243	0.496	0.216		0.249
<i>P</i> 值		0.516	0.622	0.621	0.830		0.618

1.2 治疗方法 两组患儿均由同一医师指导用药。给予所有患儿常规营养支持等对症治疗措施。

1.2.1 对照组 每天给予静脉滴注剂量为 400 mg/kg 的丙种球蛋白 (山西康宝生物, 国药准字 S19994004), 连续治疗 5 d。

1.2.2 试验组 在对照组的基础上, 每天将剂量为 20~30 mg/kg 的甲泼尼龙 (尤米乐, 天津金耀药业, 国药准字 H20103047) 融于 200~250 ml 5% 葡萄糖注射液中, 连续静脉滴注治疗 5 d 后, 每天口服 1.5 mg/kg 的泼尼松维持治疗, 一般口服 2 周, 可酌情减量, 直至停药。治疗期间常规监测生化指标。

1.3 观察指标 记录两组患儿临床症状改善情况 (呼吸肌麻痹恢复时间、四肢肌力恢复时间、四肢疼痛恢复时间及感觉障碍恢复时间); 治疗前后, 采集患儿外周血 3 ml。采用 ELISA 法检测白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的变化。记录两组患儿的治疗效果及发生的不良反应。

1.4 疗效评价标准 治疗效果根据症状进行评价: 相关临床症状基本消失, 神经功能恢复正常即为显效; 四肢肌力升 1 级以上, 临床症状及神经功能得到显著改善即为有效; 神经功能及相关临床症状均无显著改善甚至加重即为无效。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立或配对 *t* 检验; 计数资料以频数 (%) 表示, 行 χ^2 检验及其校正法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2018 年 6 月在本院接受治疗的 68 例急性 GBS 患儿作为研究对象, 均符合急性 GBS 相关诊断标准^[6]。按照数字表法随机分为试验组 34 例及对照组 34 例。两组患儿临床资料间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准符合 GBS 临床症状, 经脑脊液腰穿、心电图等检查联合确诊。排除标准: (1) 慢性 GBS; (2) 伴有肝肾等严重系统障碍者; (3) 对本研究中相应药物过敏者。本研究已经医院伦理委员会批准同意, 所有患儿家属均知情同意。

2 结果

2.1 两组患儿功能恢复时间比较 试验组患儿的呼吸肌麻痹、四肢肌力、四肢疼痛及感觉障碍等功能恢复时间均显著短于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 治疗前后两组患儿的炎症因子水平比较 两组治疗后的 CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.01$); 且治疗后试验组的各炎症因子水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组治疗效果比较 试验组治疗显效 21 例, 占比 61.76%; 有效 12 例, 占比 35.29%。对照组显效 17 例, 占比 50.00%; 有效 11 例, 占比 32.35%。试验组治疗总有效率稍高于对照组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.220, P = 0.642$)。见表 4。

表 2 两组患儿功能恢复时间比较 ($n = 34, d, \bar{x} \pm s$)

组别	呼吸肌麻痹	四肢肌力	四肢疼痛	感觉障碍
	恢复时间	恢复时间	恢复时间	恢复时间
对照组	10.27 ± 2.41	17.21 ± 3.53	20.25 ± 4.12	17.45 ± 2.68
试验组	3.79 ± 1.12	5.45 ± 2.07	8.16 ± 2.33	7.21 ± 1.34
<i>t</i> 值	14.218	16.757	14.894	19.927
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 治疗前后两组患儿的炎症因子水平比较 ($n = 34, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CRP (mg/L)	IL-6 (mg/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	66.74 ± 13.82	32.16 ± 9.28	41.52 ± 11.21
	治疗后	24.11 ± 4.95 ^a	21.85 ± 6.43 ^a	27.26 ± 8.13 ^a
试验组	治疗前	68.23 ± 12.19	31.37 ± 8.96	40.92 ± 9.68
	治疗后	12.08 ± 4.26 ^{ab}	15.86 ± 4.81 ^{ab}	20.31 ± 7.84 ^{ab}

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与对照组比较, ^b $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗效果比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	34	17(50.00)	11(32.35)	6(17.65)	28(82.35)
试验组	34	21(61.76)	12(35.29)	1(2.94)	33(97.06)
χ^2 值					0.220
P 值					0.642

2.4 两组发生的不良反应 对照组患儿出现发热症状 1 例,头痛、恶心 2 例;试验组共出现头痛症状 1 例。对症治疗后症状消失。未见其他严重不良反应。

3 讨论

GBS 为临床危急重症,受累人群以儿童居多,其致病因素复杂,目前尚未有研究证明其确切的发病机制^[7-8]。但既往研究表明,许多 GBS 患儿发病前均存在感染史,该病多与急性病毒感染有关^[9-10]。其病理特点为神经脱髓鞘的急性炎症,在累及周围神经和脊神经根的同时,小血管周围还会出现炎性细胞浸润^[11]。患儿由于神经功能缺损导致呼吸、四肢肌力麻痹等症状,若无法及时治疗可致死亡。临床对于 GBS 的治疗方法有激素治疗、免疫治疗等,其中,丙种球蛋白为目前临床治疗该病的常用药物,具有缓解免疫系统攻击机体组织的作用,虽能有效治疗 GBS,但部分患儿并不适应该疗法^[12-13]。糖皮质激素是早期治疗 GBS 的经典手段,在患儿无禁忌证的情况下,应用大剂量的甲泼尼龙能够减轻机体对炎症刺激的非特异性反应^[14]。但是单纯激素治疗无法起到缩短疗程、改善预后的作用。研究指出,激素联合丙种球蛋白能够显著改善 GBS 患儿的神经功能及预后^[15]。基于此,本研究采用甲泼尼龙联合丙种球蛋白对 GBS 患儿进行治疗,分析联合用药的治疗效果及安全性。

本研究结果显示,试验组的呼吸肌麻痹、四肢肌力、四肢疼痛及感觉障碍恢复时间均显著短于对照组,且试验组各炎症因子水平也显著低于对照组。提示联合用药能够显著缩短 GBS 患儿各临床症状的恢复时间,抑制体内的炎症反应。国内的研究也表明糖皮质激素联合丙种球蛋白能够显著缩短 GBS 患儿的恢复时间及住院时间^[15]。另外,国内有研究报道过,糖皮质激素联合不同剂量丙种球蛋白可抑制 GBS 患儿体内的炎症因子^[16]。主要原因可能为 GBS 患儿受到病毒感染后,刺激自身免疫性抗体产生,引起交叉免疫反应,导致机体免疫组织系统受损。Fc 受体是巨噬细胞细胞膜的一组基因多态性受体,与 GBS 的发生发展密切相关。丙种球蛋白可与该受体相结合,阻止其抗原呈递,抑制炎症反应,减轻病毒对机体的损害;抑制自身的免疫细胞活性,减轻细胞免疫作

用;加速修复神经髓鞘^[17]。甲泼尼龙具有抗炎和免疫抑制的特性,可防止活性免疫细胞和炎症因子 CRP、IL-6、TNF- α 等侵害神经系统,减轻神经脱髓鞘的程度,促进病变神经的修复,并增强电生理传导功能^[18]。而国外有研究也曾报道称,甲基强的松龙和免疫球蛋白对 GBS 的治疗更有效,强于单纯用药治疗^[19]。提示联合用药的疗效可能强于单纯使用丙种球蛋白。丙种球蛋白+甲泼尼龙两者互补,可从多种作用机制相互协调,最大化的发挥调节免疫细胞、抑制炎症反应的作用,进而清除自身免疫反应细胞、保护自身组织,缓解由 GBS 引发的神经脱髓鞘,改善疗效及神经功能。本研究试验组治疗总有效率(97.06%)稍高于对照组(82.35%),但差异无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关。国内饶雪梅等^[20]研究报道称,甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗 GBS 用药安全,不良反应少。本研究结果也显示,对照组共出现 3 例不良反应,试验组出现 1 例不良反应,未见 1 例严重不良反应。证明联合用药不会引起严重的不良反应。

综上所述,临床使用甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗 GBS 患儿,能够显著促进病变神经髓鞘的恢复,且用药安全,能否获得有统计学意义的、较单用丙种球蛋白治疗更优的疗效,有待扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-barré syndrome [J]. Lancet, 2016, 388(10045): 717-727.
- [2] Wijdicks EFM. Guillain-Barré syndrome [J]. Neurocrit Care, 2016, 25(2): 288-292.
- [3] van denBerg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(8): 469-482.
- [4] 张彦. 免疫球蛋白联合激素治疗小儿格林-巴利综合征疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(3): 275-276.
- [5] 姜颖, 赵欢. 甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗急性格林巴利综合征的临床效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 179-180.
- [6] 陈秀华. 格林-巴利综合征诊断标准 [J]. 中华精神科杂志, 1994, 27(6): 380-380.
- [7] Dubey D, Kapotic M, Freeman M, et al. Factors contributing to delay in diagnosis of Guillain-Barré syndrome and impact on clinical outcome [J]. Muscle & Nerve, 2015, 53(3): 384-387.
- [8] 侯慧清, 苗军, 曹润菁, 等. 吉兰-巴雷综合征患者淋巴细胞亚群的变化及意义 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(1): 31-34.
- [9] Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1531-1539.

与对照组比较, 观察组术后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显较高, 提示精准肝切除术可能在一定程度上促进了患者免疫功能的恢复。魏晓平等^[15] 学者研究报道, 实施肝切除术后患者术后 7 d 的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显下降, 且精准肝切除组下降程度小于常规肝切除组, 这与本研究结果一致。本研究发现, 观察组术后 1 周 IgG 水平显著高于对照组, 免疫调节是通过 IgA、IgG 与 IgM 等免疫球蛋白来阻止病原体与细胞结合, 尤其是 IgG, 本研究结果提示, 精准肝切除术利于肝癌患者术后免疫功能的保护。

综上所述, 精准肝切除更利于肝癌患者术后免疫功能的保护及肝脏功能的恢复, 且安全性更高。

参考文献

[1] 马双双. 原发性肝癌合并肝动脉-门静脉瘘的介入治疗及疗效分析[D]. 济南: 济南大学, 2016.

[2] 胡军, 鲁光锐, 鲁玲, 等. 不同肝血流阻断方式手术治疗原发性肝癌的临床体会[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(3): 190-193.

[3] 李光耀. 精准肝切除在大肝癌治疗中的临床应用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.

[4] 王新青, 卜阳, 于松宁, 等. 精准肝切除治疗原发性肝癌近期疗效的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1): 57-67.

[5] 程勇, 张晓庆. 丙泊酚对肝癌患者围术期免疫功能的影响[J].

实用癌症杂志, 2016, 31(3): 483-485.

[6] 莫凯迪, 杨建荣, 李碧锦, 等. 原发性肝癌外科治疗方式选择及术后肿瘤复发防治相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 124-127, 130.

[7] 张建刚, 叶知锋, 郭俊华, 等. 手术前后经肝动脉化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(1): 88-91.

[8] 王润之. 原发性肝癌规则性肝切除和非规则性肝切除的手术适应证分析[J]. 肝脏, 2016, 21(2): 114-116.

[9] 吴友祥, 路远, 晏彬, 等. 血清白介素-35 水平对索拉菲尼联合非规则性肝切除术治疗的原发性肝癌患者临床疗效及预后的影响[J]. 广西医学, 2017, 39(6): 782-785.

[10] 何坤, 胡泽民, 余元龙, 等. 精准肝切除在原发性肝癌中的应用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(2): 81-85.

[11] 张达. 精准肝脏外科在 HCC 治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(5): 362-364.

[12] 薛冬冬, 脱红芳, 彭彦辉. 精准肝切除技术在减轻肝切除术后炎症方面的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7): 1063-1068.

[13] 胡洋. 精准肝切除治疗原发性肝癌的临床疗效分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.

[14] 魏云生. 常规肝切除术与精准肝切除术治疗肝细胞癌的临床疗效比较[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(9): 963-965.

[15] 魏晓平, 胡明道, 于恒海, 等. 精准肝切除与常规肝切除对肝癌患者 T 细胞亚群变化影响的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7): 855-860.

收稿日期: 2018-10-23 编辑: 王国品

(上接第 805 页)

[10] Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-barré syndrome associated with zika virus infection in colombia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16): 1513-1523.

[11] Wu XJ, Shen DH, Li T, et al. Distinct clinical characteristics of pediatric guillain-barré syndrome: a comparative study between children and adults in northeast China [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151611.

[12] 殷文明. 吉兰-巴雷综合征的治疗研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(5): 875-877.

[13] 张志翔. 两种剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素冲击治疗小儿中重度 GBS 疗效与安全性[J]. 河北医药, 2018, 40(2): 224-226, 231.

[14] 焦劲松, 矫毓娟, 王国相, 等. 激素冲击对血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征疗效的影响: 临床疗效对比观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2006, 13(6): 347-350.

[15] 高永英, 袁红梅, 郭英君. 丙种球蛋白联合激素治疗急性格林巴利综合征 20 例[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(4): 485-486.

[16] 马小云, 李昭, 王雪君, 等. 不同剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗小儿中重度急性吉兰-巴雷综合征的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1286-1290.

[17] 陈晶晶. 静脉丙种球蛋白在自身免疫性及炎症性疾病中作用机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 549-551.

[18] 谷玉平, 何小燕, 陈俊斌. 甲泼尼龙联合鞘内注射激素治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 182-183.

[19] Visser LH, Schmitz PIM, Doorn PAV, et al Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barré Study Group[J]. Ann Neurol, 1994, 35(6): 749-752.

[20] 饶雪梅, 麦朗君, 李丽华. 激素联合丙种球蛋白治疗小儿格林巴利综合征的疗效观察[J]. 重庆医学, 2012, 41(17): 1739-1741.

收稿日期: 2019-01-10 编辑: 王国品