

· 临床研究 ·

色氨酸免疫吸附在神经系统自身免疫性疾病中的应用

肖 龙, 古英明, 蔡 扬, 黄 莹, 张 莹

(广州医学院附属第二医院血液净化科, 广州 510260)

摘要:目的 观察色氨酸免疫吸附在治疗神经系统自身免疫性疾病中的作用和不良反应。方法 选择 2007 年 4 月至 2010 年 2 月该院住院的神经系统自身免疫性疾病患者 14 例, 在药物治疗的基础上进行免疫吸附治疗, 观察治疗效果。结果 所有患者经免疫吸附治疗后临床症状均有改善, 肌力提高 1~2 级, 5 例患者恢复正常肌力。IgG、IgA、IgM 均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 54 例次免疫吸附治疗中共发生低血压 3 例次, 口周麻木 1 例次, 经对症处理后均缓解。结论 色氨酸免疫吸附治疗神经系统自身免疫性疾病安全、有效, 治疗后免疫球蛋白水平显著下降。

关键词:色氨酸; 免疫吸附; 神经系统自身免疫性疾病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2516-02

The effect of tryptophan immunoadsorption therapy on neurological autoimmune diseases

Xiao Long, Gu Yingming, Cai Yang, Huang Ying, Zhang Ying

(Department of Blood Purification, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, Guangdong 510260, China)

Abstract: **Objective** To observe effects and complications of tryptophan immunoadsorption(IA) therapy on neurological autoimmune diseases. **Methods** From April 2007 to February 2010, 14 patients(10 male, 4 female) with neurological autoimmune diseases were given immunoadsorbent therapy using the tryptophan column (IMMUSORBA TR-350, ASAHI KASEI MEDICAL CO, LTD) in addition to drug therapy. **Results** Clinical symptom of all patients improved after IA therapy. Muscular performance was increased 1 to 2 grades. 5 patients regained full muscle power. Serum immunoglobulins of IgG, IgA and IgM decreased significantly after adsorption($P < 0.05$). Of the 54 procedures in IA patients, 4 procedures occurred adverse effects, including 3 times of hypotension and 1 time of mouth anesthesia. All adverse effects were well controlled by symptomatic therapy. **Conclusion** Tryptophan IA was a safe and effective therapy on neurological autoimmune diseases. Serum immunoglobulins decrease significantly after adsorption.

Key words: tryptophan; immunoadsorption; neurological autoimmune diseases

免疫吸附疗法(immunoadsorption, IA)是一种相对较新的血液净化技术, 它以血浆置换(plasma exchange, PE)为基础, 先将血液的有形成分与血浆分离, 再利用抗原抗体反应或物理化学作用, 用特定的免疫吸附器处理血浆, 去除血浆中的致病因子, 包括免疫球蛋白和循环免疫复合物等, 从而使病情在短期内得以迅速缓解。同时免疫吸附又具有血浆置换所不具备的优点: 特异性强, 可以有选择的清除致病因子, 保留血浆的其他有用成分, 又可避免因输入异体血浆引起疾病传播和不良反应。现将本院 14 例神经系统自身免疫性疾病患者在药物治疗的基础上进行免疫吸附治疗的效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 4 月至 2010 年 2 月在本院住院的神经系统自身免疫性疾病患者 14 例, 其中全身型重症肌无力(myasthenia gravis, MG)9 例, 格林-巴利综合征(guillain-barré syndrome, GBS)5 例; 男 10 例, 女 4 例; 年龄 33~73 岁, 平均(49±13.9)岁。

1.2 方法 通过直接穿刺动、静脉建立血管通路, 如患者血管条件差或不愿穿刺, 则选择颈内静脉和股静脉穿刺分别置入深静脉导管。使用 KM-8500 型血浆分离机, 将全血分为血浆和

有形成分, 血液流速为 100~120 mL/min, 分离出的血浆再以 25~35 mL/min 的速度流经 TR-350 免疫吸附器(日本 ASAHI KASEI 公司), 然后与血液有形成分同时回输患者体内。每次治疗吸附血浆总量为 3 000~5 800 mL。普通肝素抗凝, 首次剂量 0.3~0.6 mg/kg, 每小时追加 8~10 mg(有出血倾向的患者给予低分子肝素)。每次免疫吸附治疗前、后分别留血样检测 IgG、IgA、IgM、补体 C3、C4、总蛋白(STP)、清蛋白(A)、球蛋白(G)、红细胞比容(Hct)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)等。治疗过程中监测基本临床参数, 如血压、脉搏、呼吸频率等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者经免疫吸附治疗后临床症状均有改善, 肌力提高 1~2 级, 5 例患者恢复正常肌力。IgG、IgA、IgM 均较治疗前明显降低(表 1), 而 Hct、WBC、PLT、Hb 无明显改变(表 2)。54 例次免疫吸附治疗中共发生低血压 3 例次, 口周麻木 1 例次, 经对症处理后均可缓解。无寒战、发热、出血、溶血等并发症。

表 1 治疗前后免疫学及生化指标($\bar{x} \pm s, g/L$)

时间	IgG	IgA	IgM	C ₃	C ₄	STP	A	G
治疗前	16.54±9.81	2.27±0.86	1.08±0.80	0.88±0.23	0.21±0.09	74.37±12.42	37.52±0.71	36.71±12.45
治疗后	6.73±2.61*	1.51±0.56*	0.69±0.32*	0.70±0.26	0.14±0.04	64.69±6.33	35.41±2.44	22.28±4.27*

*: $P < 0.05$, 与治疗前相比。

表 2 治疗前后血常规指标($\bar{x} \pm s$)

时间	Hct(%)	Hb(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗前	39.78±4.59	132.25±19.52	5.72±1.32	207.75±62.79
治疗后	41.45±2.96	141.5±9.98	6.81±5.41	201.75±38.79

3 讨论

血浆免疫吸附治疗是近 30 年发展起来的血液净化方法,最早使用该方法为患者进行治疗的是美国学者 Terman,其在 1979 年利用体外 DNA 免疫吸附技术治疗了 1 例系统性红斑狼疮患者,取得了良好效果^[1]。近年来该技术发展迅速,尤其在自身免疫性疾病的治疗方面应用更广。吸附装置的核心部分是免疫吸附剂(Immunoabsorbent),通过将具有免疫吸附活性的物质固定在高分子化合物上制作而成,该活性物质又称为配体(Ligand),与吸附对象(致病因子)之间有特异性亲和力。临床较常使用的配体有葡萄球菌蛋白 A、DNA、C1q、色氨酸(TR-350)、苯丙氨酸(PH-350 和 PH-250)、抗人 IgG 抗体^[2]等。本研究使用的配体为色氨酸,色氨酸是疏水性氨基酸,侧链上的疏水基团可通过疏水亲和力和作用力与免疫球蛋白结合,达到清除病原体、缓解临床症状的目的。色氨酸免疫吸附,适用于 MG、GBS 等。

MG 是一种比较罕见的累及神经肌肉接头乙酰胆碱传递自身免疫性疾病。85%~90% MG 患者血中可查到抗乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AChRA),但有研究认为,患者最初的 AChRA 水平与疾病的严重程度无关^[3]。发生肌无力危象时,血浆置换可去除相应的循环抗体,静脉注射免疫球蛋白也可以与循环中的抗体结合。以上治疗方法对相对短的时间内有效,疗效可能仅维持数周^[4]。对于重症或难治性 MG 患者,体外免疫吸附去除免疫球蛋白可以取得阶段性治愈或作为长期规律治疗的手段^[5-7]。免疫吸附与血浆置换治疗 MG 的效果接近,且二者均优于静脉注射免疫球蛋白^[8]。

Ichikawa 等^[9]应用色氨酸树脂填充的免疫吸附柱(TR-350)治疗 2 例全身型 MG 患者,呼吸困难缓解,眼症状、延髓性麻痹症状及全身肌力均显著改善。免疫吸附后,血清学检查示各种免疫球蛋白降低程度不等,以 IgG 降低最为显著,与本研究结果相符。国内学者较多应用葡萄球菌蛋白 A 治疗 MG,也可观察到症状的缓解和免疫球蛋白、AChRA 等显著降低^[10-12]。本研究结果显示,免疫吸附治疗后的免疫球蛋白下降是明显的,免疫球蛋白水平的降低可能导致感染的增加,本组患者并未发生寒战、发热等并发症。但有研究发现,免疫吸附治疗 MG 或其他疾病后感染率上升^[13]。

GBS 是一种亚急性炎症脱髓鞘性多神经病,以四肢对称性弛缓性瘫痪为临床特点。该病的发病机制包括针对外周神经的自身免疫反应,一般的支持治疗及对症处理仍是主要的治疗措施。Haupt 等^[14]观察了 24 例 GBS 患者,其中 11 例采用单纯血浆置换治疗,13 例使用色氨酸免疫吸附治疗,结果显示两组在临床疗效方面无显著差异。Okamiya 等^[15]观察了 34

例 GBS 患者,20 例行色氨酸免疫吸附,11 例行双重血浆置换,其余 3 例行单纯血浆置换。结果显示 3 种治疗方法在疗效方面并无显著差异,但免疫吸附组的不良反应显著少于其他两组。还有妊娠期等的报道,治疗均取得了较好的效果^[16-18]。本研究发生不良反应 4 例(7.4%),与国外报道接近^[19-20]。

与传统的血浆置换相比,免疫吸附在疗效和安全性等方面具有明显优势:(1)不丢失患者自身血浆,无需补充外源性血浆及置换液,可有效防止传染病的传播,还可避免血浆置换中较常见的枸橼酸盐中毒、凝血机制异常、过敏反应、低血压及低钾血症等;(2)免疫吸附具有高度的选择性和特异性,血浆中的有用成分极少丢失;(3)不影响同时进行的药物治疗。色氨酸免疫吸附治疗 MG 和 GBS 等神经系统自身免疫性疾病效果较好,治疗后免疫球蛋白水平显著下降,为治疗此类疾病提供了一种安全、有效的方法。

参考文献:

- [1] Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 1979, 20(2): 824-827.
- [2] Baggi F, Ubiali F, Nava S, et al. Effect of IgG immunoadsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients[J]. J Neuroimmunol, 2008, 201/202: 104-110.
- [3] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity[J]. The Lancet Neurology, 2009, 8(5): 475-490.
- [4] Symonette CJ, Watson BV, Koopman WJ, et al. Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis[J]. Muscle & Nerve, 2010, 41(3): 362-369.
- [5] Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2008, 1(2): 36-51.
- [6] Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann F, et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis[J]. Artif Organs, 2006, 30(8): 597-605.
- [7] Wagner S, Janzen RW, Mohs C, et al. Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2008, 133(46): 2377-2382.
- [8] Liu JF, Wang WX, Xue J, et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis[J]. Ther Apher Dial, 2010, 14(2): 153-160.
- [9] Ichikawa M, Koh CS, Hata Y, et al. Immunoadsorption plasmapheresis for severe generalized myasthenia gravis[J]. Arch Dis Child, 1993, 69(2): 236-238. (下转第 2519 页)

3 讨 论

哮喘是有嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎症细胞参与的气道慢性炎症,使易感者对各种激发因子具有气道高反应性;至今其发病机制尚不清楚,因此,其预防和日常控制尤为重要。2006 年发表的全球哮喘防治会议(GINA)提出的哮喘防治新策略提出通过对哮喘患者病情的评估、治疗方案的选择和维持控制水平的检测等三个重要环节的循环往复过程,从而达到对哮喘的最大程度的临床控制,其哮喘控制是核心^[4]。2008 年的 GINA 会议再次强调了哮喘临床控制的重要性。

2006 年 GINA 推荐应用的 ACT,是以中国人生活方式和生活习惯为基础编制、适合中国人使用的 5 分制哮喘患者生存质量量表,临床实践证实 ACT 具有良好的可靠性和有效性,与评价哮喘患者控制好坏的客观指标 FEV₁% 具有明显的趋同性和一致性,且 ACT 与 FEV₁% 检测联合应用效果好于单独应用^[5-8]。本研究发现,哮喘发作时,ACT 评分降到 20 分以下,此时 PEF-pred% < 80%;当 PEF-pred% ≥ 80% 时,ACT 评分也均在 20 分以上,提示哮喘达到良好控制或完全控制。ACT 评分小于 20 分与 20~25 分 PEF-pred% 比较差异有统计学意义(P < 0.05),提示 ACT 评分对不同 PEF 水平具有鉴别能力;PEF-pred% < 80% 与 PEF-pred% ≥ 80% ACT 评分比较差异也有统计学意义,提示 PEF 水平对不同 ACT 评分同样具有鉴别能力。本研究结果显示,ACT 评分与 PEF-pred% 具有线性相关关系,提示 ACT 评分与 PEFpred% 水平具有一致性,均可用于哮喘的评价,指导阶梯治疗。本研究同时进行了 ACT 评分和 PEF 测定的患儿,其哮喘控制率明显高于未监测 PEF 患者,提示 ACT 和 PEF 联合使用评估哮喘控制优于单独使用。

综上所述,本研究结果与国内外多中心的对照研究结果一致,表明 ACT 评分能较好地指导对不同哮喘控制水平的患儿

的鉴别能力,可广泛应用于临床,特别是肺功能设备缺乏的基层医院;有条件者联合 PEF 测定,可更好地评估哮喘临床控制率。

参考文献:

- [1] 陈育智. 中国儿童哮喘防治近况[J]. 中华儿科杂志, 2004,42(2):81-82.
- [2] Von Mutius. The burden of childhood asthma[J]. Arch Dis Child, 2000, 82 Suppl 2:2-5.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸组. 儿童哮喘[J]. 中华儿科杂志, 2004,42(2):100-107.
- [4] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention:GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008,31(1):143-178.
- [5] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1):59-65.
- [6] Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists[J]. Allergy Clin Immunol, 2006, 117(3):549-556.
- [7] Zhou X, Ding FM, Lin JT, et al. Validity of asthma control test in Chinese patients[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(12):1037-1041.
- [8] 陈萍,赵海涛. 哮喘分级治疗与管理[J]. 临床内科杂志, 2007,24(4):224-226.

(收稿日期:2011-04-08 修回日期:2011-05-31)

(上接第 2517 页)

- [10] 赵重波,刘骏峰,朱雯华,等. 葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附治疗全身型重症肌无力的临床研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007,33(9):537-539.
- [11] 李杰,周红卫. 蛋白 A 免疫吸附治疗神经系统自身免疫性疾病的临床观察[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(2):87.
- [12] 王明军,廖蕴华,周红卫. 蛋白 A 免疫吸附治疗重症肌无力的临床观察[J]. 中国血液净化, 2008,7(8):417-419.
- [13] Howard JF Jr. Myasthenia gravis: a manual for the health care provider[M]. St. Paul, Minn, USA: Myasthenia Gravis Foundation of America, 2008.
- [14] Haupt WF, Rosenow F, Van der Ven C, et al. Immunoabsorption in Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis[J]. Ther Apher, 2000, 4(3):195-197.
- [15] Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, et al. Tryptophan-immobilized column-based immunoabsorption as the choice method for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome[J]. Ther Apher Dial, 2004, 8(3):248-253.
- [16] Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoabsorption plas-

mapheresis be used as the first choice therapy for neuro-immunological disorders? [J]. Ther Apher, 1997, 1(4):348-352.

- [17] Araki T, Nakata H, Kusunoki S. Two cases of Guillain-Barré syndrome in late pregnancy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2010, 50(1):24-26.
- [18] Marn Pernat A, Buturovic-Ponikvar J, Svigelj V, et al. Guillain-Barré syndrome treated by membrane plasma exchange and/or immunoabsorption[J]. Ther Apher Dial, 2009, 13(4):310-313.
- [19] Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and immunoabsorption for autoimmune neurologic diseases-current guidelines and future perspectives[J]. Atheroscler Suppl, 2009, 10(5):129-132.
- [20] Koch M, Trapp R. Ethyl mercury poisoning during a protein A immunoabsorption treatment [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(2):e31-34.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-06-14)