

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.020

大剂量甲基泼尼松龙冲击联合神经节苷脂治疗对急性脊髓炎患者的临床研究*

林军华¹, 吴永明², 金梅^{3△}

(1. 联勤保障部队庐山康复疗养中心体疗科, 江西九江 332000; 2. 南方医科大学南方医院神经内科, 广州 510515; 3. 联勤保障部队庐山康复疗养中心神经内科, 江西九江 332000)

[摘要] **目的** 探究大剂量甲基泼尼松龙冲击联合神经节苷脂治疗对急性脊髓炎患者炎性反应、免疫平衡的影响。**方法** 选取 108 例急性脊髓炎患者作为研究对象, 分为联合疗法组和常规疗法组各 54 例, 常规疗法组采用大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗, 联合疗法组采用大剂量甲基泼尼松龙冲击联合神经节苷脂进行治疗。治疗 27 d 后进行各项指标及疗效评价。**结果** 常规疗法组治疗总有效率为 72.22%, 远低于联合疗法组总有效率 88.89% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均呈现显著下降趋势 ($P < 0.05$), 最终联合疗法组三项指标水平明显低于常规疗法组 ($P < 0.05$)。通过治疗, 两组患者 CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 水平均上升, CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺Th17、Th17/Treg 水平均下降, 最终联合疗法组 Th17/Treg 水平显著低于常规疗法组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 联合疗法组不良反应总发生率为 11.11%, 常规疗法组的 7.40%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 大剂量甲基泼尼松龙联合神经节苷脂运用于急性脊髓炎的治疗能有效改善患者炎性反应及免疫平衡状态。

[关键词] 甲基泼尼松龙; 神经节苷脂; 急性脊髓炎; 炎性反应; 免疫平衡**[中图分类号]** R744.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2433-04

Clinical study on large dose methylprednisolone shock combined with ganglioside treatment in patients with acute myelitis*

LIN Junhua¹, WU Yongming², JIN Mei^{3△}

(1. Department of Physical Exercise Therapy, Lushan Rehabilitation and Recuperation Center of Joint Logistic Support Force, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 2. Department of Neurology, South Hospital, South Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Department of Neurology, Lushan Rehabilitation and Recuperation Center of Joint Logistic Support Force, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of high dose methylprednisolone shock combined with ganglioside on the inflammatory response and immune balance in the patients with acute myelitis. **Methods** A total of 108 patients with acute myelitis were selected as the study subjects and divided into the combined therapy group and conventional therapy group, 54 cases in each group. The conventional therapy group adopted the large dose methylprednisolone shock treatment, and the combined therapy group adopted the large dose methylprednisolone shock combined with ganglioside treatment. After 27 d treatment, the various indexes and curative effect were evaluated. **Results** The total effective rate in the conventional therapy group was 72.22%, which was far lower than 88.89% in the combined therapy group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups showed a significant downward trend ($P < 0.05$), and the levels of the three indexes in the combined therapy group were significantly lower than those in the conventional therapy group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg in the two groups were increased, while the levels of CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺Th17 and Th17/Treg were decreased. Finally, the Th17/Treg level in the combined therapy group was significantly lower than that in the conventional therapy group ($P < 0.05$). During the treatment, the total incidence rate of adverse reactions in the combined therapy group was 11.11%, which in conventional therapy group was 7.40%, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Large dose methylprednisolone combined with ganglioside in the treatment of acute

* 基金项目: 2019 年广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011760)。 作者简介: 林军华(1973—), 主管技师, 本科, 主要从事神经运动康复的研究。 △ 通信作者, E-mail: doctor_jin@163.com。

myelitis can effectively improve the inflammatory response and immune balance status of the patients.

[Key words] methylprednisolone; ganglioside; acute myelitis; inflammatory reaction; immune balance

急性脊髓炎(AM)是由多种自身免疫反应导致的急性的横贯性的脊髓炎性改变^[1],临床表现为髓鞘肿胀、髓鞘脱失、轴索变性、序贯周围炎症细胞浸润、周围淋巴细胞显著增生等,是临床最常见的脊髓炎之首,对患者日常生活影响很大^[2]。AM 常见于青壮年群体,发病急。甲基泼尼松龙(MP)是临床上治疗 AM 的一线药物,具有较好的抗过敏和消炎作用,大剂量冲击治疗疗效显著,但有报道表明,长期使用该种药物不良反应显著^[3-4]。神经节苷脂(GM)对神经再生具有重大的促进作用,其能介导神经生长因子(NGF),从而促进脑神经细胞再生,并表现出良好的生物效应^[5]。本研究将上述两种药物联合使用,从炎症反应、免疫平衡两个角度出发,探究其在 AM 治疗中的作用,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月联勤保障部队庐山康复疗养中心收治的符合纳入标准的患者 108 例,采用随机数字法分为研究组和对照组,每组 54 例。纳入标准:符合 AM 的诊断标准^[6];均为首次接受治疗患者。排除标准:对本研究所用药物 MP 和 GM 过敏患者;患严重的心、肝、脾、肺、肾脏器病患者;患严重脑部疾病患者;被诊断为慢性脊髓炎患者;妊娠或哺乳期女性;患其他影响感知与运动功能的疾病者。联勤保障部队庐山康复疗养中心伦理委员会已批准此项研究(2018-1-1),纳入的所有患者均已详细知晓研究目的与内容,并自愿签署知情同意书。

1.2 治疗药物

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司;规格 0.5 g(以甲泼尼龙 C₂₂H₃₀O₅ 计);批号 H20010098);醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司;规格 5 mg×100 s;批号:H33021207);单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液[北京赛升药业股份有限公司;规格(2 mL:20 mg)×6 支;批号:H20093980]。

1.3 治疗方法

常规疗法组:使用大剂量的甲基泼尼松龙冲击治疗,第 0~3 天将 1 000 mg 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠用 250 mL 0.9%氯化钠注射液将药物稀释后静脉滴注,每日 1 次。第 4~6 天剂量改为 500 mg,第 7~9 天剂量改为 250 mg,第 10~12 天剂量改为 100 mg。第 13~15 天改为口服醋酸泼尼松片,剂量为 60 mg,第 16~18 天口服剂量 30 mg,第 19~21 天口服剂量 20 mg,第 22~24 天口服剂量 10 mg,第 25~27 天口服剂量 5 mg。

联合疗法组:在常规疗法组治疗基础上,联合神

经节苷脂进行治疗,将 1 支单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液用 500 mL 0.9%氯化钠注射液将药物稀释后静脉滴注,每日 1 次。

所有患者就进行 27 d 治疗,完成整个疗程治疗后进行指标及疗效评价。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 炎症反应指标

治疗前后,分别采集患者静脉血,采用 ELISA 法检测患者 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)指标水平并比较。

1.4.2 免疫平衡指标

治疗前后采集两组患者外周静脉血,采用美国贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪(北京众力挽生物科技有限公司)测定两组患者 CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺Th17 和 CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 水平,并计算 Th17/Treg 比值。

1.4.3 治疗效果评价^[7-8]

经治疗,患者运动障碍消除,可自行行走,排尿、便功能正常,无神经功能障碍则认为显著有效;经治疗,患者运动障碍有所缓解,能借助外物行走,排尿、便功能基本正常,神经功能有所改善则认为有效;经治疗,患者运动障碍依然存在,排尿、便功能未恢复正常,甚至临床症状有恶化情况则认为无效。

1.4.4 不良反应情况

在治疗期间,统计两组患者发生腹泻、呕吐等胃肠道反应,肝功能、肾功能损伤情况等不良反应发生情况,并比较。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件对所得所有数据进行统计分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。研究组与对照组比较计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的各项基本资料比较

两组患者的各项基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者的治疗效果情况比较

经治疗,常规疗法组治疗总有效率为 72.22%,远低于联合疗法组总有效率 88.89%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症反应指标水平比较

治疗前,两组患者 CRP、IL-6、TNF-α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 3 项炎症指标均呈现显著下降趋势($P < 0.05$),且联合疗法组下降更为显著,最终联合疗法组 3 项指标水平明显低于常

规疗法组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床基础资料比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, d)	合并症(n)		
		男	女			高血压	糖尿病	高血脂
研究组	54	31	23	36.87 ± 4.16	3.69 ± 0.15	17	15	22
对照组	54	34	20	36.54 ± 4.25	3.71 ± 0.20	18	17	19
t/χ ²		0.348		0.408	0.588	0.042	0.178	0.354
P		0.555		0.342	0.279	0.837	0.673	0.552

表 2 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	显著有效	有效	无效	总有效
联合疗法组	54	27(50.00)	21(38.89)	6(11.11)	48(88.89)
常规疗法组	54	19(35.19)	20(37.04)	15(27.78)	39(72.22)
χ ²		2.424	0.039	4.788	4.788
P		0.120	0.843	0.029	0.029

2.4 两组患者治疗前后免疫平衡指标水平比较

通过比较治疗前后两组患者免疫平衡指标 CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺Th17、CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 水平及

其比值 Th17/Treg 发现, 治疗前, 两组患者上述指标水平无明显差异 ($P > 0.05$)。通过治疗, 两组患者 CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 水平均呈上升趋势, CD3⁺CD8⁺IL-17A⁺Th17、Th17/Treg 水平均呈下降趋势, 最终联合疗法组 Th17/Treg 水平显著低于常规疗法组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗期间不良反应情况比较

治疗期间, 联合疗法组发生不良反应率高于常规疗法组, 但两组数据比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 3 两组患者治疗前后炎症反应指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		TNF-α(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合疗法组	54	64.77 ± 7.24	33.58 ± 3.21 ^a	26.04 ± 2.14	9.20 ± 1.28 ^a	38.84 ± 3.65	16.47 ± 1.86 ^a
常规疗法组	54	65.08 ± 7.71	41.23 ± 4.05 ^a	26.19 ± 2.03	15.08 ± 1.92 ^a	39.01 ± 3.74	24.37 ± 2.13 ^a
t		0.215	10.878	0.374	18.725	0.239	20.529
P		0.415	<0.001	0.355	<0.001	0.406	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

表 4 两组患者治疗前后免疫平衡指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ CD8 ⁺ IL-17A ⁺ Th17(%)		CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg(%)		Th17/Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合疗法组	54	2.88 ± 0.74	1.32 ± 0.15 ^a	4.63 ± 1.21	7.85 ± 2.01 ^a	0.62 ± 0.04	0.17 ± 0.01 ^a
常规疗法组	54	2.91 ± 0.68	1.87 ± 0.23 ^a	4.59 ± 1.04	5.34 ± 1.42 ^a	0.63 ± 0.06	0.35 ± 0.03 ^a
t		0.219	14.719	0.184	7.495	1.019	41.828
P		0.413	<0.001	0.427	<0.001	0.155	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前相比较。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹泻	呕吐	肝功能受损	肾功能受损	合计
联合疗法组	54	2(3.70)	3(5.56)	0	1(1.85)	6(11.11)
常规疗法组	54	1(1.85)	2(3.70)	1(1.85)	0	4(7.40)
χ ²		0.343	0.210	1.009	1.009	0.441
P		0.558	0.647	0.315	0.315	0.507

3 讨论

AM 是一种临床常见病, 是机体受到感染, 从而免疫功能下降导致的贯穿性脊髓炎, 其发病原因众多, 病毒、细菌、疫苗接种感染均可引发 AM^[9]。其疾

病进展迅速, 若不及时治疗, 会引起患者多器官衰竭, 从而威胁生命安全。MP 是一种糖皮质激素类药物, 作为 AM 的一线药物, 可减少毛细血管的通透性, 有助于患者血脑屏障修复, 同时能刺激人体神经传导和

局部血液循环^[10]。神经节苷脂是临床常用的抗神经细胞损伤药物,有研究表明,其与受损神经细胞具有较强的亲和力,可直接嵌入修复受损神经细胞,还可纠正细胞内外的电解质紊乱^[11]。

本研究发现,常规疗法组总有效率显著低于联合疗法组($\chi^2=4.788, P=0.029$),说明将神经节苷脂与大剂量 MP 冲击法联合使用能有效提高 AM 患者的治疗效果。MP 药理机制是通过阻断钙离子通道过度开放,平衡细胞内钙离子浓度,同时促进神经系统兴奋及传导能力,提升脊髓突触传导及反射能力,促进患者神经功能预后,还可平衡脊髓组织血流量改善血肿,从而减少脊髓损伤。神经节苷脂给神经细胞的生长提供营养成分。能够维持神经细胞膜稳定性及促进胞内各种酶活性,两种药物联合治疗可进一步提升神经功能恢复的效果。通过治疗,两组患者 CRP、IL-6、TNF- α 均显著下降,最终联合疗法组 3 项指标水平明显低于常规疗法组($P<0.001$)。结果表明,联合疗法能有效改善患者炎症指标水平,缓解患者机体炎性反应。Th17 细胞和 Treg 细胞是介导机体免疫反应的 T 细胞亚群,其中, Th17 参与炎性反应和自身免疫反应, Treg 具有免疫调节和免疫抑制双向调节的作用,二者作用机制相反,其二者的平衡是维持机体免疫稳定的重要基本条件^[12-13]。本研究发现,两组患者 CD3⁺CD4⁺CD25⁺Treg 水平均上升, CD3⁺CD8⁺IL-17A/Th17、Th17/Treg 水平均下降,最终联合疗法组 Th17/Treg 水平显著低于常规疗法组($t=41.828, P<0.001$),提示大剂量甲基泼尼松龙联合神经节苷脂能有效改善患者免疫平衡状态。治疗期间,常规疗法组不良反应发生率为 7.40%, 低于联合疗法组的不良反应发生率 11.11%, 但两组数据相比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.441, P=0.507$)。说明将这两种药物联合治疗, 在提高治疗效果的同时, 并未显著增加其不安全性。

综上所述, 将大剂量的甲基泼尼松龙联合神经节苷脂运用于 AM 的治疗, 能有效控制患者炎症水平, 有助于帮助患者免疫平衡, 在疗效上具有显著性优势, 且具有较高的安全性。但本文中也有着一定的不足之处, 由于研究的时间较短, 病例收集难度的问题, 导致样本量小, 可能导致出现一定的误差和局限性, 临供临床参考。

参考文献

[1] 吴建青, 郭亚辉, 马飞飞, 等. 纳米银离子凝胶在 1 例急性脊髓炎合并 2 型糖尿病及双足烫伤护理中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(2):149-150.

[2] 宋志刚. 不同剂量甲基泼尼松龙治疗急性脊髓炎

的效果对比[J]. 中国急救医学, 2016, 36(增 1): 114-115.

- [3] 赵艳敏, 黄鹤. 急性脊髓炎大剂量甲基泼尼松龙联合丙种球蛋白冲击治疗的效果分析[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7):991-992.
- [4] 吴晓斌. 神经节苷脂联合甲基泼尼松龙治疗急性脊髓炎临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(16):175-176.
- [5] 路青林, 刘庆胜, 李志, 等. 神经节苷脂神经生长因子促进周围神经再生的实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2007, 4(2):40-42.
- [6] ABSOUD M, GREENBERG B M, LIM M, et al. Pediatric transverse myelitis [J]. Neurology, 2016, 87(9 Suppl 2):S46-52.
- [7] PITTOCK S J, LUCCHINETTI C F. Neuro-myelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1366(1):20-39.
- [8] CHEN C H, WANG S H, YANG H C, et al. Successful treatment of meningoencephalitis due to cryptococcus gattii with ommaya reservoir and intrathecal injection of amphotericin B: a case report[J]. Ceska Slove Neurol Neuro, 2017, 80/113(3):337-342.
- [9] ROMMER P S, KAMIN F, ABU-MUGHEISIB M, et al. Long-term effects of repeated cycles of intrathecal triamcinolone acetonide on spasticity in MS patients[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(1):74-79.
- [10] TYAGI P, KADEKAWA K, KASHYAP M, et al. Spontaneous recovery of reflex voiding following spinal cord injury mediated by anti-inflammatory and neuroprotective factors[J]. Urology, 2016, 88:57-65.
- [11] 王斌. 神经节苷脂联合甲基泼尼松龙治疗急性脊髓炎的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(8):810-811, 814.
- [12] 张静, 罗丽娜, 王元爰, 等. 急性期过敏性紫癜患者 Th17 与 Treg 免疫平衡的变化研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6):882-885.
- [13] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(4):1287-1291.