

· 论 著 ·

双重滤过血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征与视神经脊髓炎的疗效观察

李彩凤, 许树根, 胡玉清, 梁 萌

[摘要] **目的** 观察比较全血浆置换(PE)与双重滤过血浆置换(DFPP)对吉兰-巴雷综合征(GBS)与视神经脊髓炎(NMO)的治疗效果及不良反应情况。**方法** 选取解放军第 174 医院 2014 年 5 月至 2016 年 12 月 17 例神经系统免疫性疾病患者,其中 GBS 10 例,NMO 7 例,所有患者均符合诊断标准。17 例患者随机分为 2 组,PE 组 8 例(GBS 5 例,NMO 3 例),DFPP 组 9 例(GBS 5 例,NMO 4 例),2 组患者在性别、年龄及疾病严重程度评分上差异无统计学意义($P>0.05$)。PE 组行全血浆置换 25 例次,DFPP 组行双重滤过血浆置换 27 例次,2 组均采用隔日一次血浆置换的方法,观察 2 组患者进行血浆置换治疗后肌力、视力恢复情况,皮肤瘙痒、低血压等不良反应发生情况,血浆免疫球蛋白、补体和纤维蛋白原变化情况。**结果** 2 组患者的肌力、视力均获得改善。PE 组总体有效率 75%,DFPP 组总体有效率 88%,2 组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DFPP 组患者治疗后补体、免疫球蛋白及纤维蛋白原较治疗前均明显下降($P<0.05$)。PE 组有 3 例出现输血反应,DFPP 组有 1 例并发感染,1 例并发出血。**结论** PE 及 DFPP 均能有效地治疗神经系统免疫性疾病,临床上如血源供应紧张或患者对异体血浆不能耐受,可选择行双重血浆置换治疗,但需注意预防出血及感染等不良反应。

[关键词] 双重滤过血浆置换;全血浆置换;吉兰-巴雷综合征;视神经脊髓炎

[中图分类号] R745.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)02-0132-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.005

The treatment effect of double filtrationplasmapheresis in Guillain-Barre syndrome and neuromyelitis optica

LI Cai-feng, XU Shu-gen, HU Yu-qing, LIANG Meng

(Department of Nephrology, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University/the 174th Hospital of PLA, Xiamen 361003, Fujian, China)

[Abstract] **Objective** To compare the treatment effects and adverse reaction of total plasma exchange (PE) and double filtration plasmapheresis (DFPP) on the treatment of Guillain-Barre syndrome (GBS) and neuromyelitis optica (NMO). **Methods** 17 cases of patients were enrolled in this study, including 10 GBS and 7 NMO cases. All of patients were diagnosed according to the GBS and NMO diagnostic criteria. 17 patients were divided into two groups by random: TPE group (5 GBS, 3 NMO) and DFPP group (5 GBS, 4 NMO) respectively. There is no significant difference between the two groups with respect to gender, age and disease severity score ($P>0.05$). After patients in each group experienced 25 courses of TPE and 27 course of DFPP at one day interval, and assessment of muscle strength, visual acuity, occurrence of skin itching and low blood pressure, and the level of plasma immunoglobulin, complement and fibrinogen was done. **Results** Muscle strength or visual acuity were improved in two groups (75% vs 88%, $P>0.05$). In the DFPP group, the levels of complement, immunoglobulin protein and fiber protein decreased after treatment. For PE group, there were 3 patients suffering the transfusion reaction. While for DFPP group, 1 patient was complicated with infection and 1 patient was complicated with bleeding. **Conclusion** PE and DFPP can be used to treat for autoimmune diseases of the nervous system effectively. When blood supply is tight and patients can not tolerate blood infusion, dual plasma exchange may be a choice, but need to prevent the side effects such as bleeding and infection.

[Key words] Double filtration plasmapheresis; Plasma exchange; Guillain-Barre syndrome; Neuromyelitis optica

基金项目: 厦门市科技计划指导性项目(3502Z20139006)

作者单位: 361003 厦门,厦门大学附属成功医院(解放军第 174 医院)肾内科

通信作者: 梁 萌, E-mail: liangmeng666@vip.163.com

引用格式: 李彩凤, 许树根, 胡玉清, 等. 双重滤过血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征与视神经脊髓炎的疗效观察[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 132-135.

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)是一种由细胞免疫和体液免疫共同介导的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根病^[1], 临床表现为运动神经障碍、腱反射减弱或消失、感觉障碍, 波及延髓时可导致呼吸衰竭, 脑脊液检查呈“蛋白-细胞分离”, 病情发展迅速, 致残率及病死率较高, 抢救

不及时可危及生命^[2]。视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,主要表现为同时或相继出现的视神经炎和或脊髓炎,未经治疗的 NMO 致残率、死亡率极高,预后差^[3-4]。两者均属自身免疫性神经系统疾病。血液净化是治疗自身免疫性疾病的主要方法之一,尤其是对于危重症患者,如重症系统性红斑狼疮等^[5],近年来在自身免疫性神经系统疾病方面的应用越来越多,包括全血浆置换(PE)、双重滤过血浆置换(DFPP)、免疫吸附。由于血源紧张、输血反应等问题,DFPP 在临床上越来越具有优势,我们于 2014 年 5 月至 2016 年 12 月对我院 17 例 GBS 及 NMO 患者分别进行了 PE 和 DFPP 治疗,现将治疗效果及不良反应总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 17 例患者中,GBS 10 例,NMO 7 例。其中男 7 例,女 10 例,年龄 28~74 岁,平均年龄(43.2±5.9)岁。入选标准:符合中华医学免疫学会制定的神经系统自身免疫性疾病的诊断标准,经临床特征、影像学检查、实验室检查确诊。GBS 及 NMO 患者肌力评估分级:0 级-完全瘫痪;1 级-刺激肌肉能收缩,但不能产生动作;2 级-肢体能在床面上移动,但不能抵抗自身重力抬离床面;3 级-能抵抗重力抬离床面,但不能抵抗阻力;4 级-能抵抗阻力,但未能达到正常;5 级-正常肌力。NMO 患者视力评估采用自制的卡片测试法,卡片上画有同样大小不同开口方向的 E 字,以患者能够看清的距眼最大距离表示其视力情况,与开始治疗前相比,距离增加 10 cm 记 1 分,增加 20 cm 记 2 分,增加 30 cm 记 3 分,达正常视力水平时记录视力正常。17 例患者随机分为 2 组,PE 组 8 例(GBS 5 例,NMO 3 例),DFPP 组 9 例(GBS 5 例,NMO 4 例),2 组患者在性别、年龄、体重及疾病严重程度评分上差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组中各有 1 例 GBS 患者在血浆置换的同时使用糖皮质激素治疗(泼尼松 40~50 mg/d),其余 GBS 患者尚未接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;2 组中各有 2 例 NMO 患者曾行激素冲击治疗(甲基泼尼松龙 0.5~1.0 g,静脉滴注,共 3 d),后续以口服泼尼松维持,其余 NMO 因拒绝使用激素或禁忌治疗激素而未使用。

1.2 研究方法 PE 组患者行全血浆置换治疗,

使用金宝 prismaflex 机器,prismaflexFZZY 血浆分离器,血流速 100~150 mL/min,置换量为血浆 2000~2500 mL(其中含新鲜冰冻血浆 400~600 mL),置换时间 2~3 h,肝素钠 20~40 mg 抗凝,隔日一次,共 1~4 次,全组累计 25 次。DFPP 组患者行双重滤过血浆置换治疗,使用费森尤斯 BM25 血液净化机,日本川澄 3A20 血浆分离器,费森尤斯 P2 血浆滤过器,血流量 100~150 mL/min,分浆量 1500 mL/h,弃浆量 150~170 mL/h,治疗时间 2.5~3 h,置换液为 5%白蛋白液 400 mL,使用肝素钠 30~50 mg 抗凝,隔日一次,共 2~4 次,全组累计 27 次。2 组患者在治疗前后均行血液免疫球蛋白、补体及凝血功能检测。每次治疗后次日晨均对其肌力、视力进行评估。

1.3 统计学分析 采用 SPSS13.0 软件进行数据统计分析,患者的肌力或视力有所改善视为治疗有效,统计 2 组的治疗有效率,并进行 χ^2 检验。2 组患者治疗前后的免疫球蛋白、补体及纤维蛋白原水平用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 PE 组中有 1 例 GBS 患者行血浆置换 4 次后肌力无明显改善,依据病程及脑脊液检查提示慢性 GBS 可能,予联合使用糖皮质激素及环孢素治疗,有 1 例因出现肢体麻木、血压下降未再继续;DFPP 组中有 1 例 NMO 患者行双重血浆置换 2 次后肌力及视力无明显改善,未再继续,其余患者治疗后肌力及视力均有不同程度的改善。PE 组中有 2 例 GBS 及 1 例 NMO 肌力提升 1 个等级,有 2 例 GBS 及 1 例 NMO 肌力提升 2 个等级;DFPP 组中有 1 例 GBS 及 1 例 NMO 肌力提升 1 个等级,有 4 例 GBS 肌力提升 2 个等级。PE 组中 3 例 NMO 患者视力分别增加 2 分、3 分和 5 分,DFPP 组中有 3 例 NMO 患者视力分别增加 3 分、3 分和 4 分。PE 组总体治疗有效率 75%,DFPP 组总体治疗有效率 88%,2 组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DFPP 组患者治疗后血浆免疫球蛋白、补体及纤维蛋白原较治疗前均明显下降($P<0.05$),PE 组患者治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),2 组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 17 例血浆置换患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IgA (mg/dL)	IgG (g/L)	IgM (mg/dL)	C3 (mg/dL)	Fib (mg/dL)
PE 组($n=8$)					
治疗前	197.4 \pm 45.3	10.4 \pm 0.3	96.0 \pm 26.4	86.4 \pm 19.8	272.6 \pm 124.7
治疗后	203.0 \pm 56.9	9.9 \pm 0.4	87.0 \pm 34.8	746.0 \pm 63.4	246.1 \pm 68.6
DFPP 组($n=9$)					
治疗前	218.4 \pm 48.6	12.4 \pm 3.4	88.6 \pm 46.6	81.8 \pm 32.6	268.0 \pm 50.6
治疗后	90.4 \pm 26.7*	5.9 \pm 1.5*	18.6 \pm 4.3*	32.4 \pm 9.8*	73.0 \pm 18.8*

与 DFPP 组治疗前和 PE 组治疗后比较, * $P<0.05$

2.2 不良反应 所观察不良反应包括输血反应、出血、血栓、感染、溶血、破膜等。PE 组中有 3 例发生输血反应:1 例表现为口唇及肢体麻木、呼吸增快,予吸氧,地塞米松 5mg 静脉推注后症状缓解;1 例表现为皮肤瘙痒;1 例表现为四肢麻木、血压下降,予终止治疗后好转。DFPP 组中有 1 例并发腰部带状疱疹感染,1 例并发拔除中心静脉导管后出血时间明显延长,后予弹力绷带持续压迫。

3 讨论

各种免疫性神经系统疾病的致病因子很多,主要包括自身免疫性疾病的抗体(IgG、IgM 等)、沉积于组织的免疫复合物、异型抗原和异常增多的低密度脂蛋白和一些副蛋白,如冷凝球蛋白及游离的轻链和重链等^[6],糖皮质激素及免疫抑制剂可以有效地治疗此类疾病,但对于一些重症患者,药物治疗有时起效慢或强度不够,如在药物治疗的基础上结合血浆置换治疗,直接从血液中清除致病因子、调节免疫机能,往往能取得立竿见影的疗效,迅速缓解危急的病情^[7-8]。血浆置换指将患者的血液引出体外,经过特殊的装置分离血浆与血细胞,弃掉血浆,然后将血细胞与新补充的正常血浆输回体内,以便清除患者体内的致病因子,达到治疗疾病的目的。采用血浆置换治疗神经系统自身免疫性疾病日益增多,且疗效显著^[9-10]。目前临床应用主要有三种^[11]:①全血浆置换(PE),即将血浆分离器分离出的血浆全部去除,代以置换同等量的新鲜冰冻血浆或白蛋白溶液;②双重滤过血浆置换(DFPP),使分离出的血浆再通过膜孔更小(130~300 A)的血浆成分分离器,将相对分子质量大的蛋白除去,留下相对分子质量小的蛋白,加上补充液输回人体;③血浆吸附疗法(IA),将分离出的血浆再经过免疫吸附器,有选择性地把病因物质除去,因只针对某些抗体明确的疾病,临床应用较少。

PE 需要输注大量异体血浆(2000~3500 mL/次),

存在肝炎病毒、艾滋病病毒、梅毒等血源性传染的风险,有产生各种变态反应和不规则抗体的危险,同时耗费大量血浆,其应用受血浆资源的限制。随着近年来临床用血的供求矛盾日趋突出,PE 也日益受到限制^[12]。DFPP 可以高度选择性地清除血液中由大分子量血浆蛋白组成的病因物质,先用膜型血浆分离器将血浆从全血中分离出来,再用膜孔较小(130~300 A)的膜滤过血浆成分分离器进行血浆成分分离,又称分级滤过或连锁滤过^[13]。DFPP 由于不需要输入异体血浆或者仅需少量异体血浆,可以节约血源,也避免了由于输入异体血浆可能发生的变态反应及感染风险,其应用不受血浆资源的限制,能及时地应用于危重疾病的治疗,如重症肌无力^[14]、类风湿性关节炎^[15]等。但另外一方面,PE 由于输入了正常人的血浆,补充了被置换清除的免疫球蛋白和纤维蛋白原,使得治疗前后患者的免疫球蛋白及纤维蛋白原差别不大,而 DFPP 患者由于使用白蛋白液做置换液,大分子物质包括免疫球蛋白和纤维蛋白原被清除后不能得到补充,使得患者治疗后免疫球蛋白及纤维蛋白原水平出现明显的下降,从而导致感染和出血的风险增加。

我们通过对照研究来比较 PE 和 DFPP 治疗自身免疫性神经系统疾病的优劣。2 组患者的显效及部分有效率均可达 80%左右,提示这两种方案均可以有效地治疗自身免疫性神经系统疾病。在治疗不良反应方面,PE 组有 3 例(37.5%)出现了不同程度的输血反应,包括皮肤瘙痒、肢体麻木、呼吸增快、血压下降,DFPP 组有 1 例并发了带状疱疹感染,1 例并发拔管后出血。两种治疗均有可能出现不良反应,在发生概率上相差不大,但所发生的不良反应不同,PE 主要是输血反应,DFPP 则可能是感染和出血。PE 组患者的补体 C3/C4、免疫球蛋白 IgA/IgG/IgM、纤维蛋白原在治疗前后无明显下降,有的甚至较治疗前略有升高,而 DFPP 组患者的这些指标在治疗后都出现了明显的下降,这一方面

体现DFPP可以有效清除血浆中的大分子物质,包括免疫复合物,另一方面也解释了患者行DFPP治疗后发生感染或出血的风险增加的原因。但这种风险也是可以预防的,通过动态观察发现,DFPP治疗后48~72 h 患者的免疫球蛋白及纤维蛋白原可基本恢复正常,避免在此期间进行有创操作可以减少出血的风险;如果采用400~500 mL 的新鲜血浆做为DFPP的置换液,在一定程度上补充了部分免疫球蛋白和凝血因子,也可以减少患者感染和出血的风险。

综上所述,我们的研究认为在自身免疫性神经系统疾病方面,DFPP和PE治疗效果相当,但DFPP不受血浆来源的限制,可以保证治疗的及时性和连续性,需注意预防感染和出血的风险,如患者不存在异体血浆不耐受,可采用400~500 mL 的新鲜血浆做为DFPP的置换液,减少风险。当然,本研究由于病例数较少,所得结论可能有片面之处,期待以后有大样本、多中心的随机对照临床试验来进一步说明。

【参考文献】

- [1] Lu L, Luo G, Xiao F. A retrospective survey of the quality of reports and their correlates among randomized controlled trials of immunotherapy for Guillain-Barresyndrome [J]. Immunotherapy, 2013, 5(8): 829-836.
- [2] Akbayram S, Doğan M, Akgün C, *et al.* Clinical features and prognosis with Guillain-Barre syndrome [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2011, 14(2): 98-102.
- [3] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica [J]. J Neuroninflammation, 2013, 10: 8. doi: 10.1186/1742-2094-10-8.
- [4] Sellner J, Boggild M, Clanet M, *et al.* EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 1019-1032.
- [5] 郭 铭, 王金泉, 唐 政. 血液净化治疗系统性红斑狼疮合并血栓性血小板减少性紫癜的疗效观察 [J]. 医学研究生学报, 2008, 21(10): 1070-1073.
- [6] 郭剑军, 蒋雨平. 血浆置换在神经系统疾病中的应用指南 [J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(3): 307-310.
- [7] Lunn MP, Willison L. Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(3): 249-258.
- [8] 刘冬妍, 李 航, 李学旺. 血浆置换在危重症疾病治疗中的应用进展 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4(1): 1-4.
- [9] 母艳蕾, 张 华. 血浆置换在神经系统疾病中的应用 [J]. 中国血液净化, 2012, 11(12): 642-645.
- [10] 郝彦超, 唐石磊. 血浆置换在神经内科自身免疫性疾病临床治疗中的效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(23): 73-74.
- [11] 孙仁华, 黄东胜. 重症血液净化学 [M]. 浙江大学出版社, 2015: 43-44.
- [12] 蒋欣欣, 冯 剑, 胡卫民, 等. 双重滤过血浆置换与血浆置换治疗重症自身免疫性疾病的比较研究 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2010, 3(2): 84-89.
- [13] 杨 晓, 孙希锋. 双重滤过血浆置换疗法 [J]. 内科急危重症杂志, 2006, 12(1): 39-43.
- [14] 宫 建, 王 丽. DFPP 联合甲基强的松龙冲击治疗重症肌无力 26 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2005, 45(9): 40-41.
- [15] Matsuda Y, Tsuda H, Takasaki Y, *et al.* Double filtration plasmapheresis for the treatment of arheumatoid arthritis patient with extremely high level of c-reactive protein [J]. Ther Apher Dial, 2004, 8(5): 404-408.

(收稿日期:2017-01-17; 修回日期:2017-02-17)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)