

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.007

鞘内注射甲氨蝶呤联合地塞米松治疗神经精神性狼疮临床研究*

周乔, 刘建, 吴晓丹[△]

(四川省人民医院风湿免疫科, 四川 成都 610071)

摘要:目的 探讨鞘内注射甲氨蝶呤联合地塞米松与静脉环磷酰胺冲击治疗神经精神性狼疮的疗效与安全性。方法 回顾性分析2013年2月至2016年12月在医院风湿免疫科住院的神经精神性狼疮患者57例,随机分为两组,观察组($n=27$)采用鞘内注射甲氨蝶呤10 mg与地塞米松10 mg;对照组($n=30$)采用静脉滴注环磷酰胺0.4 g。两组均每周治疗1次,共2周。结果 与对照组相比,观察组患者总有效率相当($P=0.11$),住院床日显著减少($P=0.000$),脑脊液压力、脑脊液蛋白水平、血沉及C反应蛋白水平也明显降低($P<0.05$),且不良反应较少($P=0.036$)。结论 鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松治疗神经精神性狼疮安全有效,能显著降低脑脊液水平,值得临床推广。

关键词:神经精神性狼疮;鞘内注射;甲氨蝶呤;地塞米松;环磷酰胺

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0021-03

Clinical Study on Intrathecal Injection of Methotrexate Combined with Dexamethasone for Treating Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus

Zhou Qiao, Liu Jian, Wu Xiaodan

(Department of Rheumatology and Immunology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610071)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy and safety between intrathecal injection of methotrexate(MTX) combined with dexamethasone(DXM) and intravenous drip of cyclophosphamide(CTX) pulse therapy in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE). **Methods** Totally 57 NPSLE patients treated in the Department of Rheumatology and Immunology in our hospital from February 2013 to December 2016 was analyzed retrospectively. The patients were randomly divided into two groups, the observation group($n=27$) was given intrathecal injection of MTX 10 mg and DXM 10 mg, and the control group($n=30$) was given intravenous drip of CTX 0.4 g. The two groups were treated once a week for a total of 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was similar to that of the control group($P=0.11$). Compared with the control group, in the observation group, the hospitalization days were significantly shortened($P=0.000$), the cerebrospinal fluid(CSF) pressure, levels of CSF protein, erythrocyte sedimentation rate(ESR) and level of CRP were significantly decreased($P<0.05$), and the adverse reactions were less($P=0.036$).

Conclusion Intrathecal injection of MTX and DXM in the treatment of NPSLE is effective and safe, it can significantly reduce the level of CSF protein, which is worthy of clinical promotion.

Key words: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; intrathecal injection; methotrexate; dexamethasone; cyclophosphamide

神经精神性狼疮(NPSLE)是系统性红斑狼疮(SLE)较严重的表现,14%~80%的成人狼疮患者及22%~95%的儿童狼疮患者有神经精神症状^[1-2]。1999年,美国风湿病学会(ACR)确立了19种神经精神性狼疮症候群,主要分为中枢性(无菌性脑膜炎、脑血管疾病、认知减退、头痛、运动障碍、癫痫、急性意识错乱、焦虑状态、情绪障碍、精神病、脱髓鞘综合征和脊髓病)及周围性(自主神经病、单神经病、颅神经病变、神经丛病、多发性神经病、格林巴利综合征和重症肌无力)。28%~40%的NPSLE发生在诊断SLE时或之前,63%出现在诊断后1年内^[3]。NPSLE临床表现严重、预后差、病死率高^[4],且由于缺乏可靠的实验室或影像学检查手段,导致诊断

和治疗困难。目前,治疗NPSLE常使用糖皮质激素和环磷酰胺。也有研究表明,鞘内注射甲氨蝶呤与地塞米松有一定疗效^[5]。本研究中采用回顾性分析方法,对有严重神经系统表现急性发作的SLE患者,对比鞘内注射甲氨蝶呤联合地塞米松与定期环磷酰胺冲击治疗的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:满足1982年美国风湿病学会(ACR)制订的诊断标准^[6],NPSLE临床表现定义为以下症状出现15 d内,精神症状(如幻视、幻嗅、幻听、钟情妄想、被害妄想、躁狂等)、意识障碍(如神志淡漠、嗜睡、昏迷等)、

*基金项目:2012年四川省卫生厅科研课题[120061]。

第一作者:周乔,女,博士研究生,主治医师,研究方向为风湿免疫性疾病的诊治,(电子信箱)22922934@qq.com。

[△]通信作者:吴晓丹,女,大学本科,副主任医师,主要从事风湿免疫性疾病临床诊治工作,(电子信箱)13008126525@163.com。

癫痫发作、无菌性脑膜炎、脑血栓、视神经炎、脑干疾病或脊髓受累;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:因颅内感染、高血压脑病、尿毒症脑病、肿瘤、药物或其他原因引起的神经系统病变。

病例选择与分组:选择我院风湿免疫科 2013 年 2 月至 2016 年 12 月诊治的 NPSLE 患者 57 例。随机分为两组,观察组 27 例,对照组 30 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	平均年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	性别(男/女, 例)	平均病程($\bar{X} \pm s$, 个月)
观察组($n=27$)	29.6 ± 6.14	0/27	17.4 ± 3.93
对照组($n=30$)	31.8 ± 5.64	1/29	14.9 ± 4.65
χ^2/t 值	1.081	0.002	1.678
P 值	0.284	0.969	0.099

1.2 方法

所有患者均予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20130303,规格为每支 0.5 g)500 ~ 1 000 mg 冲击 3 d,然后换用小剂量注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20130301,规格为每支 40 mg)1 ~ 2 mg/kg。观察组患者鞘内予注射用甲氨蝶呤(广东省岭南制药有限公司,国药准字 H20054692,规格为每支 0.1 g)10 mg,地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字 H12020515,规格为每支 5 mg)10 mg;对照组患者静脉滴注注射用环磷酰胺(百特肿瘤制药有限公司,国药准字 H20120181,规格为每支 0.2 g)0.4 g。两组均为每周 1 次,共治疗 2 周。

1.3 观察指标与疗效评价标准^[7-8]

采用系统性红斑狼疮疾病活动度评分表(SLEDAI)评估患者病情:0 ~ 4 分为基本无活动;5 ~ 9 分为轻度活动;10 ~ 14 分为中度活动; ≥ 15 分为重度活动。所有患者治疗前后均进行了腰椎穿刺,穿刺成功后接测压管,测定脑脊液压力,其正常范围为 70 ~ 180 mmH₂O。分别取 1 mL 脑脊液送常规及生化(蛋白定量采用考马斯亮蓝法测定,其正常范围为 200 ~ 400 g/L)检测。同时,测定并对比患者治疗前后的血沉(魏氏法,正常范围为 0 ~ 20 mm/h)及 C 反应蛋白(免疫透射比浊法,正常范

围为 0 ~ 3 mg/L)。比较两组平均住院床日和其他不良反应。显效:临床神经和精神症状完全消失,脑脊液压力和蛋白恢复至正常水平;有效:临床神经和精神症状得到有效控制,脑脊液压力或蛋白部分恢复至正常水平;无效:临床症状无改善,甚至加重。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计数资料以百分率表示,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用 χ^2 及独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。观察组鞘内注射后,3 例患者出现头晕,经去枕平卧后 24 h 内缓解;5 例患者出现肺部感染,经抗感染治疗后好转。对照组患者 6 例出现白细胞下降,经升白细胞治疗后好转,7 例合并肺部感染,经抗感染治疗后好转。除对照组 1 例因白细胞过低后续换用吗替麦考酚酯诱导缓解外,其余均未影响后续治疗。观察组患者不良反应发生率为 29.63%,低于对照组的 43.33% ($P = 0.036 < 0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=27$)	15(55.56)	11(40.74)	1(3.70)	26(96.30)
对照组($n=30$)	14(46.67)	13(43.33)	3(10.00)	27(90.00)*

注:与观察组比较, $\chi^2 = 2.60$, * $P = 0.11$ 。

3 讨论

NPSLE 的发病机制目前尚不明确,多种炎性细胞因子、自身抗体和免疫复合物参与其中。这些抗体可在体内与神经元直接结合并引起神经毒性^[9],在有神经精神症状的狼疮患者脑脊液中已发现某些自身抗体^[10-11],且在向脑室内直接注入上述抗体时也能引起神经精神症状。小鼠研究表明,循环抗脑抗体可引起神经元功能减退及凋亡^[12],从而造成认知和行为任务等功能受损。但与其他器官功能减退及组织损伤不同,循环中的抗体、细胞因子和活化免疫细胞要引起脑组织损伤必须穿透血脑屏障^[13]。已证实,吸烟、应激和继发感染及其他打击的炎性介质释放或某些药物可增加血脑屏障的通透性^[14-15],使其从不可穿透的屏障变为具转运、分泌和

表 3 两组患者实验室指标及住院床日比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SLEDAI 评分(分)		脑脊液压力(mmH ₂ O)		脑脊液蛋白(mg/L)		血沉(mm/h)		C 反应蛋白(mg/L)		住院床日(d)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组($n=27$)	18.70 ± 3.77	4.80 ± 1.12	211.30 ± 21.41	113.40 ± 15.90	1429.10 ± 131.89	558.80 ± 71.90	56.40 ± 9.27	23.40 ± 5.14	36.80 ± 14.21	5.60 ± 1.87	23.90 ± 3.03
对照组($n=30$)	211.30 ± 21.41	5.70 ± 1.80	216.20 ± 19.23	126.10 ± 19.13	1379.50 ± 79.36	753.60 ± 128.27	59.50 ± 11.46	26.80 ± 6.87	35.70 ± 10.47	7.20 ± 2.55	29.80 ± 4.27
t 值	1.951	1.843	0.622	2.126	1.443	4.652	0.688	2.412	0.272	2.184	4.819
P 值	0.056	0.071	0.536	0.038	0.162	0.000	0.494	0.019	0.787	0.041	0.000

信号传导功能,且随时间的增加可能使得循环中一些有害物质进入中枢神经系统,进而产生神经毒性^[16]。

由于血脑屏障的存在,使得常用治疗手段(大剂量激素冲击+环磷酰胺)中药物不能达到局部,造成约20%的患者治疗效果不明显,且可能引起一系列严重不良反应^[17]。Valesini等^[18]曾于1994年首次报道鞘内注射甲氨蝶呤与地塞米松在治疗神经精神性狼疮中疗效较好。甲氨蝶呤是一种强效免疫抑制剂,不能透过血脑屏障,口服或静脉注射效果均较差,而用鞘内注射的方式可使局部甲氨蝶呤浓度升高。地塞米松是临床常用的抗炎、抗过敏药物,通过鞘内注射可防止或抑制细胞介导的免疫反应,从而延迟过敏反应和减少T淋巴细胞等炎症细胞数目,降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力,降低T淋巴细胞向淋巴母细胞转化,最终减轻原发免疫反应的扩展^[19-20]。两者联用,可加强对神经系统的免疫抑制作用,从而减少全身不良反应的发生。

本研究结果显示,与静脉用环磷酰胺相比,鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松总有效率稍高,但差异无统计学意义,可能与研究样本较少有关。鞘内注射给药可有效减少住院床日,患者治疗后的脑脊液压力及蛋白水平也明显更优,血沉及C反应蛋白水平也明显低于对照组,且不良反应较少。表明鞘内注射甲氨蝶呤与地塞米松是治疗神经精神性狼疮的一种有效且安全的方法,能显著降低脑脊液压力及蛋白水平,值得临床推广。但本研究仍有一些局限,如患者随访时间较短,样本偏少,未纳入复发率和生存率进行分析,未对鞘内注射最佳剂量和疗程及远期疗效进行评估,故仍需大型随机双盲对照试验对此做进一步验证。

参考文献:

- [1] Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults[J]. *Neurol Clin*, 2010, 28(1): 61-73.
- [2] Hiraki LT, Benseler SM, Terrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(4): 550-556.
- [3] Hanly JG, Hong C, Smith S, et al. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 728-734.
- [4] 马晓莉, 宫怡, 竺红, 等. 神经精神性狼疮临床特征与疗效分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2010, 32(2): 134-136.
- [5] Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy[J]. *Lupus*, 2003, 12(12): 935-942.
- [6] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [7] Postal M, Costallat LT, Appellzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(9): 721-736.
- [8] Narayanan S, Collins CE, Busch HM, et al. Convergent Validity of New Disease Assessment Instruments (Dai) In Systemic Lupus Erythematosus (Sle) In Relation to Sledai-2k[J]. *Value Health*, 2015, 18(7): A677.
- [9] Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3221-3234.
- [10] Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S, et al. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(4): 1130-1135.
- [11] Frago - Loyo H, Cabiedes J, Orozco - Narváez A, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus: implications for diagnosis and pathogenesis[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3347.
- [12] Faust TW, Chang EH, Kowal C, et al. Neurotoxic lupus auto-antibodies alter brain function through two distinct mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(43): 18569-18574.
- [13] Abbott NJ, Mendon AL, Dolman DE, et al. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2003, 12(12): 908-915.
- [14] Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 26-32.
- [15] Carvey PM, Henley B, Monahan AJ, et al. The blood-brain barrier in neurodegenerative disease: a rhetorical perspective[J]. *J Neurochem*, 2009, 111(2): 291-314.
- [16] Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, et al. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(6): 449-456.
- [17] Wang J, Zhao Y, Zhang J, et al. Impact analysis of autoantibody level and NR2 antibody level in neuropsychiatric SLE treated by methylprednisolone combined with MTX and DXM intrathecal injection[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1005-1009.
- [18] Valesini G, Priori R, Francia A, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate[J]. *Springer Semin Immunopathol*, 1994, 16(2/3): 313-321.
- [19] Kozora E, West SG, Maier SF, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 295(1/2): 87-91.
- [20] 张宛哲, 王建生, 赵瑛瑛, 等. 甲基强的松龙冲击联合鞘内注射地塞米松及甲氨蝶呤治疗狼疮脑病疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(11): 84-85.

(收稿日期: 2017-12-28; 修回日期: 2018-01-30)