

雷公藤多甙对格林-巴利综合征患者 白细胞介素 6 的影响*

张 旭 夏君慧 叶好好

内容提要 目的:探讨白细胞介素 6(IL-6)在格林-巴利综合征(GBS)发病中的作用及免疫抑制性药物(雷公藤多甙)对其的影响。方法:按 Asbury 标准选择 GBS 患者 43 例,以分层随机原则分为 2 组,分别用肾上腺皮质类固醇(对照组)和雷公藤多甙(治疗组)治疗,并取静脉血和脑脊液配对标本 2ml,用双抗体夹心 ELISA 法测定 IL-6。结果:(1)治疗前 GBS 患者血清、脑脊液中 IL-6 测定水平明显高于正常值;(2)治疗前 GBS 患者脑脊液中 IL-6 与病情严重程度分级密切相关;(3)治疗后两组临床症状均有不同程度的改善,而治疗组优于对照组($P < 0.05$),血清 IL-6 降低的程度亦是治疗组明显($P < 0.05$)。结论:脑脊液中 IL-6 可作为 GBS 病情严重程度判断的指标之一。雷公藤多甙抑制脑脊液患者的异常免疫应答优于肾上腺皮质类固醇。

关键词 雷公藤多甙 格林-巴利综合征 脑脊液 白细胞介素 6

Effect of Tripterygium Polyglycoside on Interleukin-6 in Patients with Guillain-Barre Syndrome ZHANG Xu, XIA Junhui, YE Haohao *Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang (325000)*

Objective: To study the action of interleukin-6(IL-6) in pathogenesis and effect of patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). **Methods:** Forty-three patients of GBS were selected according to Asbury's standard and divided into two groups on layer randomize principle, they were treated with adrenal corticosteroid and Tripterygium polyglycoside (TP) respectively. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) content of IL-6 were measured by double antibody sandwich ELISA method. **Results:** (1) The serum and CSF content of IL-6 in GBS group was higher than those in the normal control group significantly; (2) There was positive correlation between CSF IL-6 and clinical severity ($P < 0.01$) before treatment; (3) After treatment the clinical symptoms were improved in both groups, but the TP treated group showed better effect than the control group in improving symptoms and lowering serum IL-6 level ($P < 0.05$). **Conclusion:** CSF level of IL-6 could be taken as one of the criteria for severity evaluation of patient's condition. TP is superior in suppressing abnormal immune reaction to adrenal corticosteroid in GBS patients.

Key words Tripterygium polyglycoside, Guillain-Barre syndrome, cerebrospinal fluid, interleukin-6

格林-巴利综合征(Guillian-Barre syndrome, GBS)是一种常见神经系统脱髓鞘病,一般认为与 T 细胞介导的自身免疫反应有关。近年研究发现某些细胞因子与 GBS 发病有关^[1]。白细胞介素 6(IL-6)是一种多功能细胞因子,具有调控 B 细胞增殖、分化及抗体分泌作用。为探讨 IL-6 在 GBS 发病中的作用及免疫抑制性药物对其影响,我们检测了 43 例 GBS 患者血清及脑脊液配对标本的 IL-6、鞘内 IgG(Syn-IgG)合成率,现报道如下。

临 床 资 料

所有患者均按 Asbury 的 GBS 诊断标准确诊及进行病情严重程度分级^[2],0 级:健康;I 级:症状、体征轻微,可行走或进行日常工作;II 级:可独立行走 5m;III 级:需扶助行走 5m;IV 级:需卧位或坐椅;V 级:需辅助人工通气。所有患者入院前 1 个月内未使用过免疫抑制性药物。按分层随机的原则将 43 例 GBS 患者分为两组。对照组 21 例,男 10 例,女 11 例;年龄 19~45 岁,平均 (34.1 ± 7.8) 岁;病程 1~10 天,平均 (6.1 ± 3.9) 天;病情程度:II 级 7 例,III 级 11 例,IV 级 3 例。治疗组 22 例,男 10 例,女 12 例;年龄 16~60 岁,平均

* 本课题由浙江省卫生厅科研基金资助(SQ.940001)

温州医学院附属第一医院(浙江 325000)

(35.5±12.1)岁;病程 1~11 天,平均(6.8±4.4)天;病情程度:Ⅱ级 6 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 4 例。另选择无神经系统阳性体征,不伴全身感染或免疫性疾病的非神经科手术患者(如疝修补术、矫形术等)35 例作为正常值参照,其中男 14 例,女 21 例;年龄 15~64 岁,平均(34.1±10.8)岁。

方 法

1 治疗方法 从治疗之日起对照组用地塞米松,每天 15~20mg,连续静脉滴注,15 天后减为每天 5~10mg 连续静脉滴注,7 天后改为强的松每天 30~60mg 口服,以后每 2 周减强的松 5~10mg。治疗组用雷公藤多甙(上海医科大学红旗制药厂生产,批号:95043045)每天 60~80mg 口服,连续 4 周后减为每天 30~45mg 口服维持;本组治疗前后均未加用肾上腺皮质类固醇。两组治疗期间均未用其他疗法,并在治疗开始前、治疗后第 8 周各按统一标准进行评估 1 次。同时取静脉血和脑脊液配对标本 2ml 迅速送检或-70℃冻存备用。

2 检测指标 (1)24h 鞘内 IgG 合成率检测:采用火箭电泳法^[3]。(2)IL-6 测定:采用双抗体夹心 ELISA 法(IL-6 药盒由比利时 Innogenetics Co 提供),以抗 IL-6 第一单克隆抗体包被培养板,白蛋白及脱脂乳粉阻滞,加入标本或 IL-6 标准品及生物素化 IL-6 二抗,在加入辣根过氧化物酶-链霉亲和素及邻苯二胺底物后,以酶标仪测定,绘制标准曲线,测算标本 IL-6 含量。

3 统计学处理 实验数据经微机处理,分别采用 χ^2 检验、Spearman 等级相关、*t* 检验,多组样本均数间比较采用方差分析,Student-Newman-Keuls 检验。

结 果

1 疗效评定标准 参照 Asbury 的评估法,病情严重程度减少 1 级以上者为有效,无变化或增加 1 级以上者判为无效或恶化。

2 临床疗效比较 治疗后第 8 周,治疗组与对照组临床症状均有不同程度的改善,无恶化患者。治疗组有效 20 例(90.9%),无效 2 例;对照组有效 13 例(61.9%),无效 8 例,两组比较,治疗组疗效明显优于对照组($\chi^2=5.06$, $P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后血清 IgG、IL-6 测定结果见表 1。血清 IgG 治疗前两组患者均低于正常人组,但差异无统计学意义;IL-6 水平均明显高于正常人组($P<0.01$)。治疗后第 8 周虽两组血清 IgG 水平仍无

明显变化,但两组血清 IL-6 水平均有明显降低($P<0.01$),而且治疗组比对照组降低更明显($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 IgG、IL-6 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IgG(g/L)	IL-6(ng/L)
对照	21	治疗前	11.37±6.27	70.75±25.68*
		治疗后	11.87±6.21	63.22±22.54 [△]
治疗	22	治疗前	9.79±2.96	68.77±25.41*
		治疗后	10.64±3.54	51.01±20.58 ^{△▲}
正常人	35		12.58±4.57	17.36±5.57

注:与正常人组比较,* $P<0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[▲] $P<0.05$

4 两组患者治疗前后脑脊液 IgG、IL-6、Syn-IgG 测定结果 见表 2。治疗前两组患者脑脊液 IgG、IL-6、Syn-IgG 与正常人组相比均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后第 8 周两组患者脑脊液 IL-6、Syn-IgG 水平均较治疗前明显降低($P<0.01$),但治疗组降低幅度较对照组更明显($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后脑脊液 IgG、IL-6、Syn-IgG 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IgG(mg/L)	IL-6(ng/L)	Syn-IgG(mg/24h)
对照	21	治疗前	45.80±37.32*	13.98±7.32**	6.93±8.40**
		治疗后	42.39±19.01	8.93±2.85 [△]	6.85±5.01 [△]
治疗	22	治疗前	49.61±16.50**	14.66±6.18**	11.34±6.39**
		治疗后	36.00±9.51 ^{△▲}	9.36±3.75 [△]	5.27±3.34 ^{△▲}
正常人	35		32.00±17.50	3.45±2.79	5.42±4.54

注:与正常人组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[▲] $P<0.05$

5 临床严重程度分级与同期免疫学参数的关系 相关分析显示,病初 GBS 患者脑脊液 IL-6 与血清 IL-6 水平之间无相关性($r=0.013$, $P>0.05$);而与同期的 Syn-IgG、脑脊液 IgG 相关密切($r=0.817$ 、 0.405 , $P<0.01$)。Spearman 分析显示临床严重程度分级与脑脊液 IL-6、IgG 及 Syn-IgG 明显相关。

6 副作用 雷公藤多甙的常见副作用是胃肠道反应、女性月经失调等,在雷公藤多甙治疗的 22 例中 1 例出现胃肠道反应,12 例女性无一例出现月经失调。

讨 论

GBS 的确切发病机制不详,但存在免疫功能障碍却是公认的。本研究旨在通过 IL-6、Syn-IgG 等免疫学参数的检测,临床相关分析探讨其体液免疫异常以及不同的治疗对免疫学参数的影响。有研究显示 GBS 患者存在鞘内 IgG 合成率的异常,而且就整体而言其合成的量与临床严重程度相一致^[3]。IL-6 是 T 淋巴细胞或非 T 淋巴细胞产生的一种多功能细胞因子,已知与多种炎症性及自身免疫性疾病有关。IL-6 的一个重要生物学功能即是促进 B 淋巴细胞增殖、分

化并产生抗体,而且是 B 淋巴细胞产生抗体所必需的。本病患者血清与脑脊液中 IL-6、脑脊液中 IgG、Syn-IgG 明显高于正常人,此与 Weeller 等报告的结果相似⁽⁴⁾。IL-6 与 Syn-IgG、脑脊液 IgG 密切相关,这从一定程度上反应了淋巴细胞处于激活状态,产生致病抗体。此外,我们还观察到脑脊液中 IL-6 与病情严重程度分级密切相关,随着病情的改善而趋于下降,认为其可作为病情严重程度判断的指标之一。

虽然本病患者血清和脑脊液中 IL-6 水平均增高,但两者之间无相关性,可能与中枢神经系统星形胶质细胞和小胶质细胞分泌 IL-6 通过室管膜渗透,或神经根浸润的炎症细胞(T 淋巴细胞、单核细胞)局部分泌,或 IL-6 鞘内合成有关⁽⁵⁾。

激素治疗 GBS 一直颇有争议,特别是治疗剂量、疗程很难达成共识。本研究采用分层随机分组法,分别用激素和雷公藤多甙治疗 GBS 患者,同时检测有关免疫学参数与临床相对比。雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook f)属卫矛科植物,是一种以抑制方式起作用的中草药。近年来用于治疗系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病有较好的疗效。左冬梅等观察到雷公藤在体外能抑制 ConA 诱导的小鼠脾细胞增殖反应,且脾细胞培养上清内 IL-2 的活性明显降低⁽⁶⁾。本研究显示尽管激素和雷公藤多甙治疗 8 周后 GBS 患

者的临床症状均有改善,但无论在临床改善率,还是血清 IL-6、脑脊液 IgG、Syn-IgG 降低幅度,治疗组均明显优于对照组。提示雷公藤多甙抑制 GBS 患者的异常免疫应答优于激素。未发现雷公藤多甙的剂量与 GBS 患者临床改善程度有关,若激素或雷公藤多甙治疗后 IL-6 降低不明显甚至升高往往提示预后不佳。

参 考 文 献

1. Hartung HP, Huges RAC, Taylor WA, et al. T cell activation in Guillain-Barre syndrome and in MS: Elevated serum levels of soluble IL-2 receptors. *Neurology* 1990; 40:215—218.
2. Asbury AK Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 (Suppl):21—24.
3. 张旭,许贤豪. 格林-巴利综合征鞘内 IgG 合成率观察. *临床神经病学杂志* 1994;7:39—42.
4. Weller M, Stevens A, Sommer N, et al. Comparative analysis of cytokine patterns in immunological infectious and oncological neurological disorders. *J Neurol Sci* 1991; 104:215—221.
5. Shimada K, Koh CS, Yanagisawa N. Detection of interleukin-6 in serum and cerebrospinal fluid of patients with neuroimmunological diseases. *Arerugi* 1993;42:934—940.
6. 左冬梅,张绍伦. 雷公藤对 T、B 细胞功能的不同影响. *中国免疫学杂志* 1986;2:232—235.

(收稿:1999-08-02 修回:2000-01-14)

穿琥宁治疗小儿急性上呼吸道感染 154 例

包勤文

1998 年 1~12 月,我院用穿琥宁治疗小儿急性上呼吸道感染 154 例,并与用病毒唑治疗的 146 例作对照,现报告如下。

临床资料 (1)病例选择:急性起病(发病<3 天);均有发热(体温 37~39℃,平均 38.5℃)、鼻塞、流清水涕、喷嚏、咳嗽等临床症状;咽部充血,咽后壁淋巴滤泡肿大,扁桃体 I~II 度;肺部听诊闻及少许干罗音;实验室检查血白细胞总数正常或偏低,中性粒细胞分类计数减少,咽拭子细胞培养阴性。(2)分组:采用单纯随机抽样方法,将 300 例随机分为两组。治疗组 154 例,男 81 例,女 73 例;年龄 5 个月~12 岁;平均病程 1.5 天。对照组 146 例,男 77 例,女 69 例;年龄 6 个月~12 岁;平均病程 1.4 天;两组患儿资料比较无显著性差异($P>0.05$)。

治疗方法 治疗组应用穿琥宁粉针剂(哈尔滨制药三厂生产,批号:981104),每天 5~10mg/kg 加至 5%葡萄糖注射液或生理盐水 100~250ml 中静脉滴注,每天 1~2 次。对照组采用病毒唑注射液,每天 10~15mg/kg 加至 5%葡萄糖注射液或生理盐水 100~250ml 中静脉滴注。两组在治疗过程中出现脓涕、脓痰等继发细菌感染者,均加用青霉素类抗生素(其中治疗

组 15 例,对照组 18 例),用 3~5 天,不再加用其他任何抗病毒药物。两组患儿均治疗 3 天评定疗效。

结 果 (1)疗效标准:治疗 3 天体温恢复正常,临床症状消失,咽腔部粘膜充血水肿消失,肺部干罗音消失为痊愈。治疗 3 天体温接近正常,临床症状消失,咽腔部粘膜充血水肿轻微,肺部干罗音消失为显效。用药 3 天体温降至 37.1~37.5℃,临床症状减轻,咽腔部粘膜充血水肿减轻,肺部干罗音减少为有效。未达到有效标准为无效。(2)疗效:治疗组痊愈 70 例(45.5%),显效 45 例(29.2%),有效 34 例(22.1%),无效 5 例(3.3%),总有效率 96.8%。对照组痊愈 38 例(26.0%),显效 32 例(21.9%),有效 45 例(30.8%),无效 31 例(21.2%),总有效率 78.8%。治疗组疗效明显优于对照组($\chi^2=10.43$, $P<0.01$)。

体 会 穿琥宁粉针剂系穿心莲提取物,主要成分为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐,是纯中药制剂,具有辛凉解表,清热解毒功效,有抑制病毒复制和明显解热抗炎作用。其特点是安全可靠,疗效好,见效快,经济方便,副作用小(个别婴幼儿有腹泻和患儿出现皮疹),值得推广应用。

(收稿:1999-01-12 第 3 次修回:2000-03-01)