

雷公藤多甙辅助治疗重症肌无力临床疗效及对血清 IL-6 的影响

李作孝 谭 华 熊先骥 彭建一 陈 枫

内容提要 目的 探讨雷公藤多甙(T II)联合强的松治疗重症肌无力(MG)的临床疗效及免疫功能的变化。方法 将 68 例 MG 患者随机分为两组,治疗组(36 例)采用 T II 联合强的松治疗,对照组(32 例)单用强的松治疗,观察两组临床疗效及治疗前后血清白细胞介素 6(IL-6)水平和周围血 B 淋巴细胞含量变化。结果 治疗组临床疗效优于对照组($P<0.05$),两组治疗后血清 IL-6 水平及周围血 B 淋巴细胞含量较治疗前明显降低($P<0.01$),两组治疗后比较,差异有显著性($P<0.05$)。结论 T II 联合强的松治疗 MG 疗效较单用强的松更好,其免疫抑制作用比单用强的松更强。

关键词 雷公藤多甙 强的松 重症肌无力 白细胞介素 6 B 淋巴细胞

Clinical Effect of Tripterygiitotorum Combined with Prednisone and Its Effect on Serum IL-6 Level in Treating Patients with Myasthenia Gravis LI Zuo-xiao, TAN Hua, XIONG Xian-ji, et al *Department of Neurology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan (646000)*

Objective: To explore the clinical effect of Tripterygiitotorum(T II) combined with prednisone in treating patients with myasthenia gravis(MG) and the changes of immune function after treatment. **Methods:** Sixty-eight patients with MG were randomly divided into two groups, the 36 patients in the treated group were treated with T II plus prednisone and the 32 in the control group were treated with prednisone alone. The therapeutic effect, serum interleukin-6(IL-6) and peripheral B lymphocyte levels were observed. **Results:** The therapeutic effect in the treated group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). There were significant decrease in serum IL-6 and peripheral B lymphocyte in both groups after treatment($P<0.05$), with the decrements more significant in the treated group($P<0.05$). **Conclusion:** The therapy of T II plus prednisone is superior to that of prednisone alone in treating MG, it has a more potent effect of immunosuppression.

Key words Tripterygiitotorum, prednisone, myasthenia gravis, interleukin 6, B lymphocyte

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性疾病^[1],免疫抑制治疗是其主要治疗措施之一。已证实具有免疫抑制作用的强的松和雷公藤多甙(tripterygiitotorum, T II)治疗 MG 皆能取得满意的临床疗效^[2]。关于雷公藤多甙与强的松联合应用治疗 MG 临床疗效及免疫调控机理的研究尚少见报道。1997 年 1 月~2000 年 2 月,我们应用 T II 与中等剂量强的松联合治疗 MG 患者 36 例,并与单用强的松治疗的 32 例作比较,测定了两组患者治疗前后血清白细胞介素 6(IL-6)水平及周围血 B 淋巴细胞(简称 B 细胞)含量。现报道如下。

临床资料

1 研究对象 MG 患者 68 例选自我院神经内

科,依据临床症状、新斯的明试验、肌电图检查等综合判定而确诊。排除(1)治疗前应用了免疫抑制剂者;(2)伴有其他免疫性疾病者(3)对强的松和 T II 治疗有禁忌者。

2 一般资料 采用抽签法随机将 68 例 MG 患者分为两组。治疗组 36 例,男 15 例,女 21 例;年龄(31.08 ± 16.17)岁;病程 2 个月~10 年,平均(1.86 ± 2.65)年;眼肌型 10 例,全身型 26 例,临床绝对记分^[3]为(27.59 ± 11.36)分。对照组 32 例,男 13 例,女 19 例;年龄(30.76 ± 15.84)岁;病程 4 个月~9 年,平均(1.94 ± 2.54)年;眼肌型 9 例,全身型 23 例,临床绝对记分为(26.85 ± 10.89)分。两组临床资料比较差异无显著性($P>0.05$)具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组:吡啶斯的明每天 120mg,

分 3 次服用,同时加 TII 每天 60mg,分 3 次服用,强的松每次 60mg 隔日 1 次顿服),疗程 2 个月。对照组:吡啶斯的明(用法同上)加强的松(用法同上),疗程 2 个月。

2 指标检测 于治疗前、治疗后 2 个月对 MG 患者进行血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量测定。血标本于早晨 7:00~8:00 时收集。

2.1 血清 IL-6 水平检测 将抽取的肘静脉血 2ml 离心(3000r/min,离心 7min),分离血清,血清标本置于 -20℃ 冰箱内批量测定,采用双抗体夹心 ELISA 法,检测试剂盒由第四军医大学免疫学教研室提供,严格按说明书操作。

2.2 B 细胞含量检测 将抽取的肝素抗凝血 2ml 于 2h 内检测,采用 S-P 一步法,检测试剂盒由日通生命技术有限公司提供,严格按说明书操作。

3 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验、配对 t 检验。

结 果

1 临床疗效评定 于治疗前、治疗后 2 个月对 MG 患者进行临床绝对记分评定。治疗结束后的临床相对记分=(治疗前绝对记分总分-治疗后绝对记分总分)/治疗前绝对记分总分^[3]。

疗效判定标准 临床相对记分 >95% 为痊愈,50%~95% 为显效,25%~49% 为好转,<25% 为无效。

2 疗效 治疗组 36 例痊愈 4 例(11.1%),显效 24 例(66.7%),好转 5 例(13.9%),无效 3 例(8.3%),总有效率 91.7%;对照组 32 例,痊愈 1 例(3.1%),显效 15 例(46.9%),好转 6 例(18.8%),无效 10 例(31.2%),总有效率 68.8%。治疗组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量测定结果 见表 1。血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量两组治疗后均较治疗前明显降低($P<0.01$),且治疗组较对照组降低更显著($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IL-6 (mg/L)	B 细胞(%)
治疗	36	治疗前	3.359 ± 1.223	22.57 ± 5.09
		治疗后	1.026 ± 0.515* [△]	13.24 ± 2.21* [△]
对照	32	治疗前	3.296 ± 1.218	21.98 ± 5.16
		治疗后	1.784 ± 0.805*	16.04 ± 3.87*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 万方数据

讨 论

治疗重症肌无力常用的免疫抑制剂主要是糖皮质激素及非激素类免疫抑制剂,如细胞毒性药物治疗效果比较理想,但因需长期应用,其毒副反应相当明显(特别是长期大剂量应用),从而影响了 MG 的免疫抑制治疗。我们过去的工作证实,TII 治疗 MG 临床效果好,毒副反应少,也未发现使 MG 病情加重,是治疗 MG 安全有效的药物,避免了糖皮质激素及细胞毒性药物所引起的毒副作用^[2]。有研究证实雷公藤可使血浆皮质酮水平升高^[4]。胡大伟等^[5]对雷公藤与强的松对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响进行了研究,结果显示雷公藤组血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇水平较正常组升高,肾上腺重量增加,肾上腺皮质增厚,而强的松组血浆 ACTH、皮质醇水平降低,肾上腺皮质萎缩;另外交替组血浆 ACTH 及皮质醇水平较正常组无明显改变,认为雷公藤可通过兴奋下丘脑-垂体-肾上腺轴发挥抗炎作用,雷公藤与强的松药理作用存在互补性,对内分泌的影响存在相互抵消的作用。本研究结果显示治疗组总有效率显著高于对照组。上述结果说明雷公藤多甙与强的松联合治疗重症肌无力具有更好的临床疗效。

重症肌无力不仅存在细胞免疫功能紊乱,也有明显的体液免疫功能异常,我们过去的工作也证实了 TII 能纠正其免疫功能异常^[2,6~8]。IL-6 是一种分子量为 21~26KDa 的糖蛋白,具有多种生物学活性,它是 B 细胞终末分化并产生抗体所必需的细胞因子,在免疫调节中发挥着重要作用,多种细胞可产生 IL-6,包括活化的单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等^[9]。当抗原刺激机体免疫系统后,通过免疫应答过程而使 B 细胞被活化、增殖并分化为能产生抗体的浆细胞。有研究已证实 MG 患者周围血中乙酰胆碱受体(AChR)特异的抗体生成细胞数明显增加^[10]。MG 的发病机理尚不完全肯定,目前认为是由于机体胸腺内肌样上皮细胞上变构 AChR 刺激免疫系统,引起异常的免疫应答过程,最终致 B 细胞过度活化而产生了以 AChRab 为主的自身抗体作用所致^[1]。本研究发现,治疗组及对照组治疗后血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量均较治疗前明显降低,而治疗组较单用强的松对照组作用更明显,提示强的松与 TII 联合应用对 MG 患者血清 IL-6 产生及周围血 B 细胞增殖具有更强的抑制作用。推测 TII 可能通过抑制 Th 细胞增殖,促使 Ts 细胞活化及 NK 细胞增殖,从多个环节上抑制 MG 异常的细胞免疫应答过程,使 IL-6 产生受阻,致使 B 淋巴细胞活

化、增殖以及分化受到抑制,最终抑制了 MG 患者以 AChRab 为主的自身抗体的产生。

参 考 文 献

1. Lindstrom J, Shelton K, Fujii Y. Myasthenia gravis. Adv Immunol 1988 ;42:233—284.
2. Li Zuo-xiao, Xiong Xian-yi, Zhang Ze-lan, et al. Clinical effect and immunoregulatory mechanisms of tripterygium glycosides in myasthenia gravis. Chin J Integr Med (Eng)1998 ;4 (3):212—213.
3. 王秀云,许贤豪,孙宏,等.重症肌无力病人的临床绝对评分法和相对评分法.中华神经科杂志 1997 ;30(2):87—90.
4. Zhan Ming-min, Liu Pei-lin. Effect of tripterygium wilfordii on adrenal cortex in rat with adjuvant arthritis. Journal of Tongji Medical University 1994 ;14(3):158—161.
5. 胡大伟,刘沛霖.雷公藤与强的松药理作用的互补性.中国

中西医结合杂志 1997 ;17(2):94—96.
6. 李作孝,熊先骥,张泽兰,等.雷公藤多甙对重症肌无力患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响.中国神经免疫学和神经病学杂志 1999 ;4(2):110—113.
7. 李作孝,熊先骥,张泽兰,等.重症肌无力患者雷公藤多甙治疗前后周围血 NK 细胞含量变化的研究.临床神经病学杂志 1999 ;14(4):216—218.
8. 李作孝,熊先骥,张泽兰,等.雷公藤多甙对重症肌无力患者血清 IL-6 水平及周围血 B 细胞含量的影响.中国现代医学杂志 1999 ;9(10):8—10.
9. Hirano T, Akira S, Taga T, et al. Biological and clinical aspects of interleukin 6. Immunol Today 1990 ;11:443—449.
10. Yi Q, Pirskanen R, Lefvert AK. Human muscle acetylcholine receptor reactive T and B lymphocytes in the peripheral blood of patients with myasthenia gravis. Journal of Neuroimmunology 1993 ;42:215—222.

(收稿 2001-08-07 修回 2001-11-20)

参麦注射液辅助治疗心房颤动 47 例

蔡少杭 刘雪娜

1997 年 9 月~2000 年 12 月,我们用参麦注射液辅助治疗心房颤动(简称房颤)47 例,并与常规用西药治疗的 39 例作对照,现总结如下。

临床资料 86 例均为本院门诊或住院患者,随机分成两组,治疗组 47 例,男性 28 例,女性 19 例,年龄 29~78 岁,平均 52 岁,病程 6 个月~20 年,平均 9.3 年;其中慢性肺原性心脏病 21 例,高血压性心脏病 5 例,风湿性心脏病 5 例,冠心病 9 例,甲状腺功能亢进性心脏病 4 例,扩张型心肌病 2 例,重度心肌炎 1 例。对照组 39 例,男性 20 例,女性 19 例,年龄 23~74 岁,平均 49.5 岁,病程 1~20 年,平均 8.9 年;其中慢性肺原性心脏病 18 例,高血压性心脏病 5 例,风湿性心脏病 6 例,冠心病 8 例,甲状腺功能亢进性心脏病 2 例。两组患者均表现有不同程度紫绀、胸闷、心悸、气急,活动后加剧。根据 NYHA 分级,心力衰竭(简称心衰)程度:治疗组 I 级 17 例,II 级 11 例,III 级 12 例,III 级以上 7 例;对照组 I 级 12 例,II 级 13 例,III 级 9 例,III 级以上 5 例。两组患者资料比较,差异无显著性,具有可比性。

治疗方法 两组均选用心律平 300~600mg/d,分 3~4 次口服,III 级以上心衰者选用安碘酮 600~800mg/d,分 3~4 次口服,1 周后改为 200mg/d 口服。治疗组加用参麦注射液(由人参、麦冬组成,每 10ml 含生药 2g,正大青春宝药业有限公司生产),每天 1ml/kg,用葡萄糖注射液或生理盐水以 1:10 比例稀释后静脉滴注,14 天为 1 个疗程。病情稳定后改用参麦饮加减(人参 9g 可用党参 40g 代) 麦冬 15g 黄芪 20g 桂枝 10g 炙甘草 15g,每天 1 剂水煎服,10 天为 1 个疗程,一般服药 3~5 个疗程。

结 果

1 疗效判定 显效:心电图显示房颤消失,临床症状缓解,无心衰表现,心室率控制在正常范围,随访 3 个月病情稳定;有效:心电图示房颤曾有消失,临床症状缓解,心衰消失或减少 1 个级别以上,心室率基本控制在正常范围;无效:未达到有效标准或临床症状加重,改用他法治疗者。

2 疗效 治疗组 47 例,显效 7 例(14.9%),有效 29 例(61.7%),无效 11 例(23.4%),总有效率 76.6%。对照组 39 例,显效 3 例(7.7%),有效 18 例(46.2%),无效 18 例(46.2%),其中 3 例临床症状加重,转为他法治疗,总有效率 53.8%。两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2=4.936, P<0.05$)。

3 心功能改善情况 治疗组 III 级和 III 级以上心衰 19 例,症状消失 8 例(42.1%),好转 9 例(47.4%),无效 2 例(10.5%),总有效率 89.5%。对照组 III 级和 III 级以上心衰 14 例,症状消失 3 例(21.4%),好转 5 例(35.7%),无效 6 例(42.9%),总有效率 57.1%。两组总有效率比较,差异有显著性(两个小样本率的差异性检验, $t=2.08, P<0.05$)。在治疗组评为无效的患者中,胸闷、气急诸症也有明显的缓解,患者活动耐受力增强。

体 会 心房颤动患者以心气(阳)心阴两虚较为多见,因此益气养阴为常用之法。参麦注射液由人参、麦冬组成,其中人参为君药,大补元气,益气祛瘀,推运血行,防止血滞经脉;辅以麦冬(臣药),养阴、润肺、清心。参麦注射液治疗后患者自觉胸痛、胸闷、气短症状减轻或消失,心电图异常能较迅速改善,即使是心电图未见好转的无效患者也能较好地改善其预后和转归。本法疗效确切,无副作用,有推广使用的价值。

(收稿 2001-05-25 修回 2001-11-20)