

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.013

❖ 临床研究 ❖

# 利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中的临床疗效及对趋化因子和炎症因子的影响

熊益, 郭灿收

(江汉大学附属医院·武汉市第六医院神经内科, 湖北 武汉 430000)

**【摘要】目的:** 探讨利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中的临床疗效及对趋化因子和炎症因子的影响。**方法:** 选取 164 例脊髓炎患者为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为对照组和观察组, 每组各 82 例。对照组仅接受利妥昔单抗治疗; 观察组在此基础上联合使用甲泼尼龙治疗, 治疗后对患者治疗效果进行评估, 比较两组生存质量、趋化因子 [嗜酸性粒细胞趋化因子 1 (Eot1); 嗜酸性粒细胞趋化因子 2 (Eot2); 嗜酸性粒细胞趋化因子 3 (Eot3)] 水平及炎症因子 [白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 水平。**结果:** 治疗后, 两组生存质量各维度评分均升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 Eot1、Eot2、Eot3 水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中应用具有显著疗效, 可明显改善患者趋化因子水平, 调节炎症因子水平, 改善患者的生存质量, 获得良好的治疗预后, 值得推广应用。

**【关键词】** 利妥昔单抗; 甲泼尼龙; 脊髓炎患者; 趋化因子; 炎症因子; 生存质量

**【中图分类号】** R744.3 **【文献标志码】** A

## Clinical effect of rituximab combined with methylprednisolone in patients with myelitis and its influence on chemokines and inflammatory factors

XIONG Yi, GUO Can-shou

(Department of Neurology, the Sixth Hospital of Wuhan, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430000, Hubei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical effect of rituximab combined with methylprednisolone in patients with myelitis and its influence on chemokines and inflammatory factors. **Methods:** A total of 164 patients with myelitis were divided into a control group and an observation group according to the different treatment methods, with 82 patients in each group. The control group received only rituximab, while the observation group received rituximab combined with methylprednisolone. After the treatment, the patient's effect was evaluated, and the quality of life, the level of cytokines (Eot1, Eot2, Eot3) and the level of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the scores of various dimensions of quality of life in both groups increased ( $P < 0.05$ ), and the observation group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of Eot1, Eot2, and Eot3 decreased in both groups, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  decreased in both groups, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The application of rituximab combined with methylprednisolone has a significant effect in patients with myelitis. It can significantly improve the level of cytokines in patients, adjust the level of inflammatory factors, improve the quality of life of patients, and obtain a good prognosis. It is worth of promote applications.

**【Key words】** Rituximab; Methylprednisolone; Patients with myelitis; Cytokines; Inflammatory factors; Quality of life

脊髓炎是一种由脊髓急性炎症反应引起的神经系统疾病, 主要以下肢瘫痪、感觉障碍和植物神经功能障碍为临床表现<sup>[1]</sup>。脊髓炎存在不同程度的感觉和运动障碍, 严重者可能会出现尿潴留、瘫痪等, 若处于急性上升性脊髓炎和高颈段脊髓炎可短期内死于呼吸循环衰竭, 严重影响到患者生存质

量<sup>[2-3]</sup>。临床上主要以药物治疗为主, 常采用地塞米松治疗, 但有治疗时间较长、副作用较大且药效较慢等不足; 近年来, 各医院开始采用新的治疗方式, 其中利妥昔单抗联合甲泼尼龙治疗效果较为显著<sup>[4-5]</sup>。但利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中的临床效果及对趋化因子和炎症因子的影响研究

基金项目: 湖北省武汉市卫生健康委员会青年项目 (WX21Q47)

作者简介: 熊益 (1987-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: xy870627xy@163.com

通讯作者: 郭灿收。E-mail: a831115@163.com

较少。利妥昔单抗联合甲泼尼龙在改善患者症状和生存质量方面具有研究潜力,但以往研究往往样本量较小,且对趋化因子和炎症因子的具体影响未做系统评估。因此,本研究旨在探讨利妥昔单抗联合甲泼尼龙治疗脊髓炎的临床效果及其对趋化因子和炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月至2019年12月江汉大学附属医院收治的164例脊髓炎患者作为研究对象,按照治疗方式不同将患者分为对照组和观察组,每组各82例。对照组中,男性47例,女性35例,年龄( $39.35 \pm 5.43$ )岁;病史( $31.24 \pm 4.35$ )d;病变部位T<sub>2-5</sub>。观察组中,男性42例,女性40例,年龄( $40.16 \pm 4.33$ )岁;病史( $29.63 \pm 6.25$ )d;病变部位T<sub>2-5</sub>。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。纳入标准:(1)均经脑脊液化验及CT等影像学检查确诊;(2)发病前具有相应的感染史或相关预防接种史;(3)均能够正常交流,对本次研究所服用的药物无过敏;(4)患者均知情并签署同意书。排除标准:(1)患有严重的心脑血管疾病或肝肾功能严重受损的患者;(2)合并精神障碍、存在交流沟通障碍或痴呆者;(3)近期采用其他药物治疗或不愿配合者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则。

表1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	病史(d)
	男	女		
对照组( $n=82$ )	47(57.32)	35(42.68)	$39.35 \pm 5.43$	$31.24 \pm 4.35$
观察组( $n=82$ )	42(51.22)	40(48.78)	$40.16 \pm 4.33$	$29.63 \pm 6.25$
$\chi^2/t$ 值	0.393		-1.218	-0.390
$P$ 值	0.531		0.225	0.697

### 1.2 方法

两组患者入院后均进行检查,并给予对症治疗,给予患者脱水、抗炎治疗,改善患者的微循环和神经代谢功能等<sup>[6]</sup>。对照组:采用利妥昔单抗治疗,用药前0.5 h给予患者20 mg 苯海拉明(遂成药业股份有限公司)肌肉注射,同时给予5 mg 地塞米松(浙江瑞新药业股份有限公司)入小壶,口服650 mg 对乙酰氨基酚(吉林恒星科技制药有限公司),密切监测患者的生命体征变化。随后给予500 mg 利妥昔单抗(上海泰康药业有限公司)静脉滴注,1次/d,以50 mg/h的速度持续泵入,连续给药4次<sup>[7-8]</sup>。

观察组:在对照组的基础上联合甲泼尼龙治疗,给予1 000 mg 甲泼尼龙(辽宁海思科制药有限公司)及500 mL的5%葡萄糖溶液,充分混合后,进行静脉滴注,1次/d,连续静滴5 d。

### 1.3 观察指标

(1)生存质量,采用症状自评量表<sup>[9]</sup>(SCL-90)进行评价,该量表涵盖9个方面,除精神外,对8个其他领域进行评价,包括躯体化、强迫症状、人际交往、抑郁、焦虑、敌意、恐惧和偏执,满分为100分,分数越高表示生活质量越好。(2)趋化因子水平,两组治疗前、治疗后空腹采取外周静脉血4 mL,静置1 h,以2 500 r/min的速度离心10 min,离心后取上清液,采用液相芯片技术检测<sup>[10]</sup>患者的嗜酸性粒细胞趋化因子1(Eot1);嗜酸性粒细胞趋化因子2(Eot2);嗜酸性粒细胞趋化因子3(Eot3)的水平。(3)炎症因子水平变化,检测两组患者治疗前后白细胞介素6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),清晨空腹,分别抽取患者的静脉血5 mL,杭州瑞析科技有限公司提供,使用日立Hitachi7600全自动生化分析仪进行检测,试剂盒由深圳容金科技有限公司供应,实验过程严格遵循试剂盒说明。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS 18.0软件对数据进行处理与分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组间比较行独立样本 $t$ 检验,组内比较行配对样本 $t$ 检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]描述,两组比较行独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者生存质量比较

治疗前,两组生存质量各维度评分均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组生存质量各维度评分均升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组患者趋化因子水平比较

治疗前,两组趋化因子水平无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组Eot1、Eot2和Eot3水平均降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组患者炎症因子比较

治疗前,两组IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平均降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表 2 两组生存质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	躯体化		强迫症状		人际关系		抑郁	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=82)	36.78 ± 5.05	54.86 ± 5.36 *	43.15 ± 5.76	57.21 ± 6.13 *	50.57 ± 6.75	61.02 ± 6.32 *	45.67 ± 6.18	63.57 ± 5.87 *
观察组 (n=82)	37.01 ± 4.96	63.59 ± 5.36 *	43.21 ± 5.67	70.42 ± 5.82 *	51.08 ± 6.25	73.36 ± 7.12 *	46.12 ± 45.89	75.32 ± 5.58 *
t 值	0.321	5.465	0.235	5.876	0.419	5.825	0.372	5.923
P 值	0.748	<0.001	0.815	<0.001	0.676	<0.001	0.710	<0.001

续表 2

组别	焦虑		敌对		恐怖		偏执	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=82)	41.76 ± 6.43	59.74 ± 7.68 *	56.09 ± 6.87	66.24 ± 7.68 *	43.19 ± 6.14	60.58 ± 6.69 *	59.65 ± 7.01	70.24 ± 6.87 *
观察组 (n=82)	40.89 ± 6.01	70.42 ± 6.23 *	56.23 ± 7.54	78.31 ± 7.53 *	43.62 ± 6.21	71.21 ± 6.57 *	60.09 ± 6.43	81.44 ± 6.42 *
t 值	0.432	6.234	0.218	5.621	0.392	5.743	0.271	5.967
P 值	0.665	<0.001	0.828	<0.001	0.696	<0.001	0.786	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患者趋化因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	Eot1		Eot2		Eot3	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=82)	139.85 ± 10.47	125.76 ± 11.21 *	305.69 ± 28.63	285.12 ± 21.54 *	2.86 ± 0.42	2.54 ± 0.33 *
观察组 (n=82)	140.86 ± 10.47	109.24 ± 10.07 *	306.52 ± 27.12	217.06 ± 23.58 *	3.02 ± 0.28	2.06 ± 0.13 *
t 值	0.365	7.698	0.769	6.378	0.865	7.364
P 值	0.213	<0.001	0.187	0.009	0.157	0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 4 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 (ng/L)		IL-8 (ng/L)		TNF- $\alpha$ (nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=82)	37.32 ± 14.89	21.58 ± 9.03 *	0.90 ± 0.19	0.51 ± 0.04 *	9.49 ± 2.51	5.27 ± 1.82 *
观察组 (n=82)	36.31 ± 13.58	13.58 ± 8.15 *	0.89 ± 0.25	0.15 ± 0.09 *	9.36 ± 2.89	3.16 ± 1.59 *
t 值	0.429	5.321	0.312	6.145	0.217	5.632
P 值	0.668	<0.001	0.756	<0.001	0.828	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

### 3 讨论

脊髓炎的确切病因尚不清楚,但大多数脊髓炎被认为是由病毒感染引起的自身免疫反应。此外,重度感染或过敏反应也可能导致脊髓炎<sup>[11-12]</sup>。脊髓炎以横断性脊髓炎最为常见,以胸段为主,其次颈段、腰段等部位,严重影响患者的生活质量<sup>[13]</sup>。近年来,利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中得到应用,在本研究中,观察组治疗后,躯体化、强迫症状、人际关系、抑郁、焦虑、敌对、恐惧以及偏执各维度评分均高于对照组 (P < 0.05),说明利妥昔单抗联合甲泼尼龙可明显改善患者的生活质量。脊髓炎可影响到患者的肢体功能和生活能力,通过治疗明

显改善患者的症状,进而提高患者的生活质量。利妥昔单抗在临床上广泛应用,同时取得了良好的效果,可直接攻击表面表达 CD20 分子的 B 淋巴细胞,诱导 B 细胞凋亡并与其结合,最终将结合体彻底清除,同时还能够抑制体内免疫反应<sup>[14]</sup>。甲泼尼龙是人工合成的的一种糖皮质激素,甲泼尼龙的主要作用是抗炎、抗过敏作用,可明显抑制自身免疫系统的相关过敏反应,减轻对自身细胞的损害,两者联合应用发挥良好药效,明显改善患者的症状,提高生活质量。同时,可以缓解患者外周血中嗜酸性粒细胞的活化程度,减少嗜酸性粒细胞源性的病理性损伤<sup>[15]</sup>。本研究中,观察组治疗后 Eot1、Eot2、Eot3 的水平均低于对照组 (P < 0.05),说明利妥昔单抗联

合甲泼尼龙可显著改善患者的趋化因子水平。

既往研究<sup>[16]</sup>表明,脊髓炎是一种非特异性的炎症病变,感染后机体出现应激反应,多项炎症因子水平出现变化,通常炎症可累及多个髓节段的灰白质以及周围的脊膜,随着患者病情的进展加重,导致患者的瘫痪和感觉障碍水平不断上升,严重者可威胁到患者的生命安全。炎症反应在脊髓炎的发生、发展中发挥重要作用,IL-6 可通过旁分泌和自分泌的方式在患者身体内产生,IL-8 是重要的粒细胞的趋化剂并激活中性粒细胞,在炎症反应中高表达,而 TNF- $\alpha$  可诱导 IL-6 及 IL-8 的分泌,增加脊髓炎的损伤<sup>[17-18]</sup>。利妥昔单抗联合甲泼尼龙可明显降低炎症细胞因子水平,从而阻止脊髓炎的损伤,有助于脊髓神经功能的恢复,缓解嗜酸性粒细胞的活化程度,减少嗜酸性粒细胞源性的病理性损伤,具有良好的治疗效果,改善患者的生活质量,获得良好预后<sup>[19-20]</sup>。在本研究中,观察组在治疗后 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明利妥昔单抗联合甲泼尼龙可调节各炎症因子水平。

综上,利妥昔单抗联合甲泼尼龙在脊髓炎患者中应用具有显著疗效,可明显改善患者趋化因子水平,调节炎症因子水平,改善患者的生存质量,获得良好的治疗预后,值得推广应用。

## 参考文献

- [1] 张伟赫,崔蕾,张晔琼,等. FCGR3A 基因多态性影响利妥昔单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病患者疗效的分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(6):400-405.
- [2] Lazzarini LM, Werner JM, Perez IA, et al. Does acute flaccid myelitis cause respiratory failure in children? [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2022, 57(3):682-685.
- [3] 何孜姿,武雷,黄德晖,等. 利妥昔单抗在视神经脊髓炎谱系疾病和多发性硬化缓解期治疗中的安全性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(4):275-279,283.
- [4] 孙明明,周欢粉,赵杰,等. 小剂量利妥昔单抗预防视神经脊髓炎谱系疾病复发的有效性及安全性研究[J]. 眼科学报,2023,38(3):199-205.
- [5] 侯池,陈文雄,廖寅婷,等. 儿童自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病临床分析[J]. 临床儿科杂志,2023,41(9):656-660,667.
- [6] Li HX, Cui J, Fan JS, et al. An observation of the clinical efficacy of combining Riluzole with mannitol and hyperbaric oxygen in treating acute spinal cord injury [J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2021, 37(2):320-324.
- [7] Mader EC Jr, Verdecie O, Losada V, et al. Autoimmune myelitis and myocarditis in a patient with anti-aquaporin-4, antinuclear, and antiphospholipid autoantibodies; the neuromyelitis optica-systemic lupus erythematosus (NMO-SLE) overlap syndrome [J]. *Cureus*, 2022, 14(11):e31334.
- [8] 杨扬,陈利锋,武雷,等. 利妥昔单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病的疗效分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5):1029-1034.
- [9] 鲁春霞,东伟新,郑澜,等. 有氧联合抗阻运动对 ATS 类药物依赖强制隔离戒毒者心理健康及炎症因子的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2021, 30(4):269-275.
- [10] Jin Z, Suolitiken D, Wang Y, et al. The diagnostic importance of multiple cytokines in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2023, 37(6):e24669.
- [11] 崔立慧,李素娟,陶建娇. COPD 急性加重期与稳定期患者血清白细胞介素水平变化及其与肺功能的相关性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(11):1516-1518,1540.
- [12] 关茗元,王婷,段冉冉,等. 5 种单克隆抗体预防视神经脊髓炎谱系疾病复发的有效性网状 Meta 分析及安全性评价[J]. 中国药房, 2023, 34(5):607-612.
- [13] Podury S, Srivastava S, Khan E, et al. Relevance of CSF, serum and neuroimaging markers in CNS and PNS manifestation in COVID-19: a systematic review of case report and case series [J]. *Brain Sciences*, 2021, 11(10):1354.
- [14] Zhang Y, Gao Z, Chao S, et al. Transdermal delivery of inflammatory factors regulated drugs for rheumatoid arthritis [J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1):1934-1950.
- [15] 林媛,黄丽丽. 小剂量利妥昔单抗与大剂量免疫球蛋白联合甲泼尼龙冲击治疗视神经脊髓炎谱系疾病的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 9(18):131-134.
- [16] Cacciaguerra L, Sechi E, Rocca MA, et al. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: a review [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13:993645.
- [17] 何可可,李远迪,文廷浩,等. 红细胞膜相关蛋白通过 IL-6/STAT3/ROR- $\gamma$ t 信号通路抑制小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎中 Th17 细胞分化[J]. 解剖学报, 2023, 54(5):538-545.
- [18] 蒋进展,付笑笑,韩曙,等. 多肽 C16/AngI 联合胎盘间充质干细胞对视神经脊髓炎大鼠的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(2):284-291.
- [19] James J, Gafoor VA, Jose J, et al. Therapeutic response to rituximab in seropositive neuromyelitis optica: experience from a tertiary care center in South India [J]. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2023, 14(2):327-332.
- [20] 吴洁,张雯,梁舒,等. 妊娠期原发性干燥综合征合并视神经脊髓炎谱系疾病危重症 1 例 [J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(6):1118-1124.

(收稿日期:2024-03-14

修回日期:2024-05-09)