

## 甲泼尼龙和环磷酰胺冲击联合免疫吸附治疗多发性肌炎和皮肤炎疗效的随机对照研究

曹丽娜, 殷寒秋, 李朝虹, 张婷, 殷松楼\*

(徐州医科大学附属医院 风湿免疫科, 江苏 徐州 221000)

**【摘要】**目的: 观察甲泼尼龙和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)冲击联合免疫吸附治疗多发性肌炎和皮肤炎的效果。方法: 将徐州医科大学附属医院56例多发性肌炎和皮肤炎患者作为研究对象, 随机分为常规组给予甲泼尼龙和CTX常规药物治疗, 联合组在常规组基础上联合免疫吸附治疗, 两组各28例。比较两组治疗前后血清肌酶指标及免疫学指标的变化情况, 并比较两组临床疗效及不良反应的发生情况。结果: 相比常规组, 联合组治疗后的临床疗效明显改善, 其治疗总有效率明显升高( $P<0.05$ )。治疗后两组血清肌酶指标的水平均明显低于治疗前( $P<0.05$ ), 且联合组均明显低于常规组( $P<0.05$ )。治疗后联合组免疫学指标的水平明显低于治疗前, 且均明显低于常规组( $P<0.01$ )。两组患者不良反应发生率的比较并无明显差异( $P>0.05$ )。结论: 相比单一常规药物治疗, 甲泼尼龙和CTX冲击联合免疫吸附能够明显改善多发性肌炎和皮肤炎的临床症状, 有效改善患者血清肌酶指标及免疫学指标, 增强临床疗效, 因此值得临床推广和应用。

**【关键词】** 甲泼尼龙; 环磷酰胺; 免疫吸附; 多发性肌炎; 皮肤炎

**【中图分类号】** R751.05; R977.11

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)03-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.011

## The effect of combined therapy with methylprednisolone, CTX impact and immunoadsorption treatment for polymyositis and dermatomyositis: a randomized controlled trial

CAO Li-na, YIN Han-qiu, LI Chao-hong, ZHANG Ting, YIN Song-lou\*

(Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the effects of methylprednisolone and cyclophosphamide (CTX) combined with immunoadsorption in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. **Methods:** 56 cases of polymyositis and dermatomyositis were selected as the research objects in our hospital, randomly divided into the routine group who received methylprednisolone and CTX as routine treatment and the combination group received immunoadsorption therapy on the basis of the routine group, with 28 cases in each group. The changes of serum muscle enzyme indexes and immunological indexes were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Compared with the routine group, clinical efficacy in the combination group was significantly improved, as well as the total effective rate ( $P<0.05$ ). The levels of serum muscle enzymes in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and indexes in the combination group were significantly lower than those in the routine group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of immunological indexes in the combination group were significantly decreased, being significantly lower than those in the routine group ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Compared with single conventional drug treatment, methylprednisolone and CTX combined with immunoadsorption can significantly improve the clinical symptoms in patients with polymyositis and dermatomyositis, and can effectively improve the levels of serum muscle enzyme indexes and immunological indexes, showing an effective enhance in clinical effects and being worthy of clinical promotion and application.

**【Key words】** methylprednisolone; cyclophosphamide; immunoadsorption; polymyositis; dermatomyositis

[收稿日期] 2017-11-29

[作者简介] 曹丽娜, 女, 主治医师; 研究方向: 风湿免疫学; Tel:15062122637; E-mail:caolinadf@126.com

[通讯作者] \*殷松楼, 男, 主任医师; 研究方向: 风湿免疫学; Tel:15351688906; E-mail:272533018@163.com

自身免疫性炎性肌病作为风湿性疾病的类型之一,其主要为骨骼肌损伤,以多发性肌炎和皮肌炎为主。多发性肌炎和皮肌炎的临床特点在于慢性非化脓性炎症,受累的肌组织可发生炎性、变形改变,可累及肌肉、皮肤、结缔组织等,进而发生对称性肌无力及肌萎缩。其中,无皮肤损害的肌炎为皮肌炎,有皮肤损害的肌炎为多发性肌炎。多发性肌炎和皮肌炎作为结缔组织疾病之一,可侵犯骨骼肌,使得全身脏器、系统受累,目前有关其具体发病机制尚未定论。近几年来,激素药物和免疫抑制剂在治疗多发性肌炎和皮肌炎患者中发挥着重要的作用,能够有效改善患者的预后情况,但仍有部分患者常规激素药物治疗的疗效较差,且局部累及肺组织,导致肺间质改变,甚至发生呼吸衰竭等不良事件<sup>[1-3]</sup>。而免疫吸附逐渐应用于治疗多发性肌炎和皮肌炎患者,其作为新型的血液净化技术之一,在治疗类风湿关节炎与系统性红斑狼疮等不同自身免疫性疾病的临床中发挥着重要的作用<sup>[4-6]</sup>,但有关其在多发性肌炎和皮肌炎患者临床疗效的研究报道较为少见。为此,本研究将徐州医科大学附属医院(以下简称“我院”)56例多发性肌炎和皮肌炎患者作为研究对象,观察甲泼尼龙和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)冲击联合免疫吸附的临床疗效,旨在探讨免疫吸附治疗多发性肌炎和皮肌炎患者的效果,为临床有效治疗多发性肌炎和皮肌炎患者提供新的依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究对象为我院2014年6月至2017年3月收治的56例多发性肌炎和皮肌炎患者。纳入标准:采用1975年Bohan/Peter的诊断标准为①对称性四肢近端肌无力;②肌酶谱升高;③肌电图示肌源性损害;④肌活检异常;⑤皮肤特征性表现(前4条中具备3条或是符合第5条为确诊皮肌炎;仅具备前4条为确诊多发性肌炎)。排除标准:①对研究药物过敏者;②既往行甲泼尼龙、CTX、免疫吸附等治疗者;③伴有凝血功能障碍、血液系统疾病等;④伴有包涵体肌炎、合并其他结缔组织疾病、肿瘤、严重感染者;⑤伴有心、脑、肝、肾等重要脏器功能不全或精神性疾病等病史。通过随机数字表法,将研究对象分为常规组和联合组各28例,常规组

给予常规药物治疗,联合组在常规组基础上给予免疫吸附治疗。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 常规组:常规组患者给予甲泼尼龙和CTX冲击治疗,其中甲泼尼龙40~60 mg·d<sup>-1</sup>;在患者肌酸激酶(creatinine kinase, CK)水平趋于正常或恢复正常且肌力改善后,逐渐减少剂量。CTX剂量为10 mg·kg<sup>-1</sup>,加入250 mL生理盐水溶液,通过静脉进行滴注,每天1次,2 d后停用14 d,再静脉滴注每天1次,连用2 d。治疗期间严密监测患者的治疗情况,观察有无感染等并发症发生,若发生感染等情况时应及时予以抗感染等对症处理。联合组:联合组在常规组治疗基础上采取免疫吸附疗法。首先建立血管通路,通过生理盐水溶液对HA280免疫吸附柱与其配套管路进行冲洗,采用肝素NaCl溶液进行预冲,将吸附柱中的空气排出。之后对患者凝血功能的情况进行常规检查,给予肝素1 mg·kg<sup>-1</sup>进行体内抗凝治疗,接着每隔1 h追加肝素6 mg以维持抗凝。在灌流结束前30 min,停止肝素抗凝。将血流速度控制在50~100 mL·min<sup>-1</sup>,持续吸附时间3 h,并通过空气回血法进行回血。免疫吸附疗法共进行3次治疗,第1次治疗后停用3 d,之后进行第2次治疗,在停用1周后进行第3次治疗。

**1.2.2 观察指标** 记录两组患者临床表现,如皮肤损害和肌无力等症状,两组患者均在免疫吸附疗法治疗后3个月进行临床疗效的统计,其中皮肤损害分级较治疗前改善1~3级者为皮肤损害治疗有效,反之为无效;肌无力肌力评分量表较治疗前提高20分者则判为肌无力治疗有效,反之为无效。记录两组患者治疗前、治疗后3个月血清肌酶指标,包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、CK与 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -hydroxybutyrate acid dehydrogenase,  $\alpha$ -HBDH)的水平,并记录两组患者治疗前、治疗后3个月免疫学指标包括IgA、IgG和IgM的变化情况,同时记录两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

**1.2.3 统计学方法** 将两组患者的临床相关数据录入SPSS 23.0版统计学软件进行数据处理,其中计量资料如血清肌酶指标及免疫学指标等用( $\bar{x} \pm s$ )表示并采用 $t$ 检验,而计数资料如治疗总有效率等用百分率(%)表示,并用 $\chi^2$ 检验、Fisher确切概率法,

检验水准为  $\alpha=0.05$ ，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况

在 56 例研究对象中，多发性肌炎 12 例，皮肌炎 44 例；男 22 例，女 34 例；年龄为 13~66 岁，平均为  $(43.06\pm9.46)$  岁；病程为 4~27 个月，平均为  $(14.05\pm4.06)$  个月。常规组和联合组两组患者在性别比、年龄、疾病类型、病程及肌无力、肺纤维化例数等方面，差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具备可比性，见表 1。本研究内容通过我院医学伦理委员会批准，且 56 例患者均自愿签署知情同意书。

表 1 两组患者临床基线资料的比较

项目	常规组 (n=28)	联合组 (n=28)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [n (%)]				
男	12 (42.86)	10 (35.71)	0.30	0.58
女	16 (57.14)	18 (64.29)		
年龄 (岁)	44.14±9.37	42.90±8.79	0.51	0.61
疾病类型 [n (%)]				
多发性肌炎	5 (17.86)	7 (25.00)	0.35	0.56
皮肌炎	23 (82.14)	21 (75.00)		
病程 (月)	13.79±3.26	14.17±3.53	0.42	0.68
肌无力 [n (%)]	19 (67.86)	17 (60.71)	0.31	0.58
肺纤维化 [n (%)]	13 (46.43)	16 (57.14)	0.64	0.42
抗体阳性 [n (%)]				
抗 Jo-1 抗体	7 (25.00)	12 (42.86)	1.99	0.16
抗 Mi-2 抗体	11 (39.29)	8 (28.57)	0.72	0.40

2.2 两组患者临床疗效的情况

相比常规组，联合组治疗后的临床疗效明显改善，其皮肤损害和肌无力的治疗总有效率均明显升高 ( $\chi^2=4.62$ ,  $P<0.05$ ;  $\chi^2=7.69$ ,  $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗后的临床疗效比较 [n (%)]

组别及临床表现	临床疗效	
	有效	无效
常规组 (n=28)		
皮肤损害 [23 (82.14)]	7 (30.43)	16 (69.57)
肌无力 [5 (17.86)]	1 (20.00)	4 (80.00)
联合组 (n=28)		
皮肤损害 [7 (25.00)]	6 (85.71) *	1 (14.29)
肌无力 [21 (75.00)]	19 (90.48) *	2 (9.52)

注：与常规组比较，\* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清肌酶指标的情况比较

两组治疗前血清肌酶指标的比较，差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后 3 个月两组血清肌酶指标的水平较治疗前均明显降低 ( $P<0.05$ )，且联合组均明显低于常规组 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清肌酶指标的情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $U\cdot L^{-1}$ )

指标	时间	常规组 (n=28)	联合组 (n=28)	t 值	P 值
CK	治疗前	3 798.46±1 134.85	3 812.94±1 175.89	0.05	0.96
	治疗后	184.24±42.54	105.68±31.46	7.86	<0.01
	差值	3 245.13±201.57	3 513.05±324.79	3.71	<0.01
LDH	治疗前	1 035.98±329.54	1 019.85±318.57	0.19	0.85
	治疗后	305.67±89.25	109.45±33.12	10.91	<0.01
	差值	506.67±103.25	665.35±153.24	4.54	<0.01
$\alpha$ -HBDH	治疗前	920.89±305.85	914.85±302.44	0.07	0.94
	治疗后	313.54±89.53	214.65±70.51	4.59	<0.01
	差值	485.34±105.38	565.35±114.67	2.72	0.01

2.4 两组患者治疗前后免疫学指标的情况

两组治疗前免疫学指标的比较，差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )；治疗后 3 个月联合组免疫学指标的水平明显低于治疗前 ( $P<0.01$ )，且均明显低于常规组 ( $P<0.01$ )；而常规组治疗前后免疫学指标的比较，均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后免疫学指标的情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $g\cdot L^{-1}$ )

指标	时间	常规组 (n=28)	联合组 (n=28)	t 值	P 值
IgA	治疗前	4.87±1.34	5.12±1.64	0.63	0.54
	治疗后	4.36±1.14	3.21±1.06	3.91	<0.01
	差值	0.44±0.13	1.45±0.35	14.31	<0.01
IgG	治疗前	28.95±9.04	29.98±8.84	0.43	0.67
	治疗后	25.68±8.12	17.68±4.68	4.52	<0.01
	差值	2.13±0.71	10.34±2.54	16.47	<0.01
IgM	治疗前	4.18±1.26	4.20±1.09	0.06	0.95
	治疗后	3.91±1.24	2.32±0.71	5.89	<0.01
	差值	0.11±0.03	1.24±0.32	18.60	<0.01

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况的比较

两组患者均未发生出血和过敏等不良反应，其中常规组发生心悸 1 例、胸闷 3 例、血压一过性下降 2 例、心率下降 1 例，不良反应发生率为 25.00% (7/28)；联合组发生心悸 1 例、胸闷 2 例、血压一过性下降 1 例、心率下降 1 例，不良反应发



生率为 17.86% (5/28)。统计结果显示,两组患者治疗期间不良反应发生率的比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.03$ ,  $P>0.05$ )。对心率下降、心悸等患者采取生理盐水扩容,对胸闷患者给予吸氧方法进行改善,对症治疗后患者不良反应明显缓解。

### 3 讨论

目前,激素与免疫抑制剂是治疗多发性肌炎和皮肌炎患者的主要方法,其中激素治疗如应用糖皮质激素可有效抑制炎性细胞聚集于肺部而起到减轻炎症反应的作用,亦能够抑制免疫复合物的合成,缓解肺组织损伤程度<sup>[7]</sup>。但长时间的激素治疗易引起物质代谢紊乱、骨质疏松和感染等并发症,破坏机体防御系统,影响免疫反应能力,同时有可能引起激素相关性疾病<sup>[8]</sup>,对患者远期生存质量造成一定的影响。而采用免疫抑制剂如 CTX、环孢素等可有效减少激素使用量,进而能够明显减少激素治疗引起的诸多并发症。

免疫吸附疗法是指通过抗原-抗体反应起到清除血浆中致病因子的作用或通过吸附物质清除血浆中于免疫相关的致病因子,发挥治疗疾病的作用。免疫吸附疗法可在短时间内通过综合作用有效控制疾病进展,缓解主要脏器损害,改善细胞免疫功能<sup>[9]</sup>。目前,免疫吸附疗法的应用范围有多发性肌炎、皮肌炎、免疫性血小板减少性紫癜、重症肌无力、系统性红斑狼疮、中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎等<sup>[10-11]</sup>。在多发性肌炎和皮肌炎患者血清中存在抗 Mi-2、Jo-1、ANA 及抗 PM-1 等多种抗体<sup>[12]</sup>,采取 HA280 免疫吸附疗法是通过抗原-抗体的生物亲和作用发挥特异性功能以有效清除 ANA、DNA 抗体与免疫球蛋白<sup>[13]</sup>,进而起到减轻免疫复合物与致病性抗体破坏组织器官的作用。有研究指出<sup>[14]</sup>,相比血浆置换,免疫吸附疗法对部分危急重症与自身免疫性疾病药物临床疗效较差的改善作用较为明显,该技术能够使患者顺利度过危重期,进而提供良好的“治疗窗口期”。

本研究发现,相比常规组,联合组治疗后的临床疗效明显改善,其皮肤损害和肌无力的治疗总有效率均明显升高。结果表明,相比单一常规药物治疗,甲泼尼龙和 CTX 冲击联合免疫吸附能够明显改善多发性肌炎和皮肌炎的临床疗效,其皮肤损害和肌无力的临床症状可在短时间内明显好转。因此,

免疫吸附疗法对治疗多发性肌炎和皮肌炎患者具有重要的改善作用。此外,本研究发现,治疗后 3 个月两组血清肌酶指标的水平较治疗前均明显降低,且联合组均明显低于常规组。结果表明,相比单一常规药物治疗,免疫吸附疗法能够明显改善多发性肌炎和皮肌炎患者血清肌酶指标的水平。其次,本研究发现,治疗后 3 个月联合组免疫学指标的水平明显低于治疗前,且均明显低于常规组;而常规组治疗前后免疫学指标的比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结果表明,给予单一常规药物治疗难以有效改善多发性肌炎和皮肌炎患者免疫学指标的水平,而采取免疫吸附疗法能够有效改善这一不足之处,明显降低患者免疫学指标的水平,有助于清除参与致病过程的免疫球蛋白,有助于提高临床疗效。与此同时,本研究发现,两组患者治疗期间不良反应发生率的比较,并无明显差异,给予对症支持后能够明显改善其不良反应。结果表明,给予免疫吸附疗法并不会明显提高多发性肌炎和皮肌炎患者不良反应的发生率,较为安全、可靠,因此具有良好的临床应用价值。

综上所述,相比单一常规药物治疗,甲泼尼龙和 CTX 冲击联合免疫吸附能够明显改善多发性肌炎和皮肌炎患者的临床症状,改善患者血清肌酶指标及免疫学指标的水平,有效增强临床疗效,因此值得临床推广和应用。但本研究仅探讨免疫吸附疗法的短期疗效,有关免疫吸附治疗的远期疗效今后仍需进一步研究。与此同时,由于免疫吸附疗法并非病因性治疗,因此无法代替常规激素药物与免疫抑制剂的治疗,有关免疫吸附联合免疫抑制剂能否改善患者的临床疗效将成为今后的研究方向。此外,因本研究多发性肌炎患者仅为 12 例,故将多发性肌炎与皮肌炎患者统一纳入统计学分析,今后需增加病例数并分类进行观察。

### 【参考文献】

- [1] Hohenstein B, Bornstein S R, Aringer M. Immunoabsorption for connective tissue disease[J]. Atherosclerosis Supplements, 2013, 14(1): 185-189.
- [2] Kon T, Mori F, Tanji K, et al. Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma[J]. Neuropathology, 2013, 33(3): 281-287.

(下转 80 页)

(上接 49 页)

- [3] 李蓉,董晓蕾,蔡辉,等.丙种球蛋白联合环磷酰胺治疗重症幼年型皮炎 1 例[J].中国皮肤性病杂志,2012,26(9): 52, 866.
- [4] 曾萍,洪婕,杨镒宇,等.免疫吸附治疗儿童难治型自身免疫性疾病[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(9): 668-671.
- [5] 李杰,周红卫.蛋白 A 免疫吸附治疗神经系统自身免疫性疾病的临床观察[J].内科急危重症杂志,2008,14(2): 87, 91.
- [6] 王晓军,韩聚方,戈海青,等. DNA 免疫吸附治疗自身免疫性炎性肌病的临床疗效[J].实用医学杂志,2015,31(4): 678-679.
- [7] 王建凤,朱勤.甲泼尼龙联合环磷酰胺冲击治疗皮炎合并肺间质纤维化的护理[J].全科护理,2012,10(4): 289-290.
- [8] 陆婉杏,曾丽.免疫吸附治疗急性吉兰-巴雷综合征 2 例和多发性肌炎 1 例[J].临床荟萃,2007,22(3): 213-214.
- [9] Ahmed A R, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab[J]. Autoimmunity Reviews, 2015, 14(4): 323-331.
- [10] 龚红英,徐光辉.来氟米特联合泼尼松治疗多发性肌炎的临床观察[J].中国药房,2017,28(15): 2043-2046.
- [11] 李卫华.甲氨蝶呤联合泼尼松对多发性肌炎患者肌电图、肌力及血清疾病指标的影响[J].海南医学院学报,2014,20(6):760-762, 766.
- [12] 林伟耿,王绵炯,林秋强,等.白芍总苷联合泼尼松治疗多发性肌炎的疗效分析[J].中国现代医生,2013,51(31): 53-55.
- [13] Felix S B, Beug D, Dörr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2015, 13(2): 145-152.
- [14] Mittal T, Rath M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective[J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2014, 17(8): 834-844.