

## 基于循证证据的静脉注射用免疫球蛋白合理应用与药学监护

李光耀,徐姗姗,张昭\*

(首都医科大学附属北京同仁医院 药学部,北京 100730)

**【摘要】** 静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)是临床重要的血浆蛋白制品之一,广泛用于各类免疫球蛋白缺乏症、自身免疫性疾病的治疗。但由于该药品说明书的应用范围过于模糊,临床出现诸多不合理应用IVIG的现象。另外,随着IVIG的临床适应证相关研究不断增加,有必要对IVIG临床应用进行梳理。本文综述IVIG临床应用的证据支持情况,并提出其药学监护要点,为临床合理应用IVIG提供依据。

**【关键词】** 静脉注射;免疫球蛋白;合理应用;药学监护;循证

**【中图分类号】** R457;R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)01-0031-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.008

### Evidence-based rational application and pharmaceutical care of intravenous immunoglobulin

LI Guang-yao, XU Shan-shan, ZHANG Chao\*

(Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是通过采集大量健康献血者血浆混合制备而成。IVIG制品主要成分为IgG,是人血浆中含量最丰富的免疫球蛋白<sup>[1]</sup>。IgG可介导自身免疫,是再次免疫应答中最持久、最重要的抗体,具有抗菌、抗病毒的功效。

1981年Imbach等<sup>[2]</sup>首次用大剂量的IVIG治疗儿童免疫性血小板减少症,使血小板数目恢复到正常范围。自此,IVIG逐渐用于各种自身免疫性疾病和炎症疾病,其新适应证也越来越广泛。目前,IVIG在国内被批准用于原发性、继发性免疫球蛋白缺乏症,以及自身免疫性疾病。FDA批准的主要适应证包括原发性体液免疫缺陷、免疫性血小板减少性紫癜、川崎病、慢性淋巴细胞白血病、多灶性运动神经病等<sup>[3]</sup>。

IVIG临床应用相关研究质量参差不齐,国内尚无IVIG临床应用相关循证证据评价。本研究通过搜集相关循证医学证据,提出IVIG药学监护要点,为其临床合理应用提供参考。

## 1 免疫缺陷

### 1.1 原发性(先天性/遗传性)免疫缺陷

免疫球蛋白是治疗多种原发性免疫缺陷的主要手段,比如X连锁低免疫球蛋白血症、常见变异型免疫缺陷病等<sup>[4]</sup>,其主要目标是预防脓毒症、肺炎和其他严重急性细菌感染。Busse等<sup>[5]</sup>研究了IVIG用于预防常见变异型免疫缺陷病患者发生肺炎的疗效,共纳入50例患者,平均随访时间6年,其中84%的患者在治疗前经历过至少1次细菌性肺炎发作。结果显示,在IVIG治疗期间仅有22%的患者出现细菌性肺炎。一项纳入24篇研究的Meta分析<sup>[6]</sup>评价了IVIG和皮下注射用免疫球蛋白(subcutaneous immunoglobulin, SCIG)治疗成人原发性免疫缺陷病患者的有效性和安全性。结果表明,SCIG可使免疫球蛋白水平升高,不良反应减少,但感染率与IVIG相同。

### 1.2 造血干细胞移植术后

一项纳入30个随机试验、4223例患者的Meta分析<sup>[7]</sup>发现,造血干细胞移植术后应用IVIG,在患者全

作者简介:李光耀,男,硕士研究生,药师;研究方向:临床药学;E-mail: better\_mr@126.com

\*通信作者:张昭,女,博士研究生,主任药师;研究方向:临床药学、定量药理学;E-mail: laural.zhang@yahoo.com

因死亡率( $RR = 0.99, 95\%CI: 0.88 \sim 1.12$ )、预防感染( $RR = 1.00, 95\%CI: 0.90 \sim 1.10$ )方面无明显获益,且IVIG还会增加静脉闭塞的风险( $RR = 2.73, 95\%CI: 1.11 \sim 6.71$ )。目前IVIG不推荐用于预防围移植期感染或移植术后移植物抗宿主病。

### 1.3 肺移植术后

一项随机交叉试验<sup>[8]</sup>评价了IVIG对11例肺移植术后低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia, HGG)患者细菌感染的影响。研究发现,IVIG组细菌感染3例,安慰剂组1例,IVIG对细菌感染无影响( $OR = 3.5, 95\%CI: 0.4 \sim 27.6, P = 0.24$ ),且对抗生素使用量、肺功能及其他感染也无影响。IVIG在所有时间点均显著增加IgG的谷浓度。治疗期间发生4例严重不良事件(IVIG组3例,安慰剂组1例, $P = 0.37$ ),其中1例输注IVIG时出现寒颤、脸红和恶心。因此,IVIG不能降低肺移植术后HGG患者的短期细菌感染风险,长期补充IVIG治疗肺移植相关HGG或复发性感染的临床疗效尚不清楚。

### 1.4 慢性淋巴细胞白血病

一项Meta分析<sup>[9]</sup>评估了慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者预防性应用IVIG的疗效。研究发现,接受IVIG治疗的患者发生主要细菌感染的几率较低,但未提高生存率。一项多中心随机试验<sup>[10]</sup>纳入84例CLL患者,接受IVIG 400 mg/kg或安慰剂治疗,每3周1次,持续1年。结果表明,IVIG治疗可以显著降低轻微或中度细菌感染的发生率( $P = 0.026$ ),但对严重感染、病毒感染、真菌感染无显著影响。

## 2 感染

### 2.1 合并贫血的慢性细小病毒感染

一项研究<sup>[11]</sup>回顾性分析了10例接受IVIG治疗的纯红细胞再生障碍性贫血伴人类细小病毒B19感染的患者临床资料。患者平均接受2.7次IVIG治疗,平均剂量为( $1.3 \pm 0.5$ )g/kg。9例患者在平均80 d内贫血症状得到缓解,剩余1例对IVIG无反应的患者存在潜在的骨髓异常增生。在12个月的随访中,9例应答者无一复发。

### 2.2 成人艰难梭菌感染

IVIG含抗艰难梭菌抗体,可用于复发性或严重艰

难梭菌结肠炎。有病例报告<sup>[12]</sup>显示,在抗生素治疗基础上添加IVIG可能对严重艰难梭菌感染有效。一项回顾性研究<sup>[13]</sup>纳入79例艰难梭菌毒素效价阳性且病情严重的患者,均给予甲硝唑、万古霉素口服及万古霉素灌肠等用于治疗严重艰难梭菌感染相关腹泻的标准治疗。其中18例患者额外接受IVIG治疗(200~300) mg/kg,这些患者与未接受IVIG治疗的18例配对受试者相比,在全因死亡率、结肠切除和住院时间方面,差异均无统计学意义( $P = 1.00, P = 1.00, P = 0.57$ )。另一项回顾性研究<sup>[14]</sup>分析了1230例艰难梭菌结肠炎患者的临床资料,其中21例接受了IVIG治疗,平均年龄为68岁,平均住院时间23 d,在输注IVIG前进行平均8 d的常规治疗。21例患者中,9例患者(43%)在住院期间结肠炎治愈,12例患者(57%)死亡。1例患者输注IVIG后出现肺水肿,存活者平均10 d后症状消失,2例患者接受了紧急结肠切除术。因此,使用IVIG并不能使所有艰难梭菌结肠炎患者受益,应用IVIG作为严重艰难梭菌结肠炎的常规治疗还需进一步研究。

### 2.3 链球菌中毒性休克综合征

一项Meta分析<sup>[15]</sup>评估了IVIG对克林霉素治疗的链球菌中毒性休克综合征患者死亡率的影响。IVIG治疗后死亡率从33.7%降至15.7%( $RR = 0.46, 95\%CI: 0.26 \sim 0.83, P = 0.01$ )。一项随机对照双盲试验<sup>[16]</sup>研究了21例成人链球菌中毒性休克综合征患者应用IVIG的疗效。所有患者均静脉给予克林霉素+青霉素至少14 d,IVIG组第1天IVIG 1 g/kg,第2天和第3天为0.5 g/kg,对照组给予安慰剂。2组死亡率分别为10%和36%,但差异无统计学意义( $P = 0.3$ ),可能与样本量小有关。一项观察性研究<sup>[17]</sup>回顾性分析了67例链球菌中毒性休克综合征患者的结局。23例患者接受IVIG治疗,44例患者未接受IVIG治疗。接受IVIG治疗的患者28 d生存率为87%,而未接受IVIG的患者为50%( $P < 0.01$ )。这表明,IVIG可显著提高链球菌中毒性休克综合征患者的生存率。

## 3 自身免疫性疾病与自身炎症性疾病

### 3.1 免疫性血小板减少症

免疫性血小板减少症(immune thrombocytope-

nia, ITP)是一种获得性血小板减少的自身免疫性疾病,主要原因是自身抗体介导的血小板破坏。大多数ITP患者在使用IVIG后24~48 h内可出现血小板计数升高。IVIG的效果通常可以持续2~6周。一项Meta分析<sup>[18]</sup>比较了不同剂量IVIG治疗急性特发性血小板减少性紫癜的疗效。研究纳入13个随机对照试验、646例患者。结果显示,不同剂量IVIG疗效差异无统计学意义,但低剂量IVIG显著降低不良反应的风险( $OR = 0.39, 95\%CI: 0.18 \sim 0.83, P = 0.01$ )。

### 3.2 吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征又称格林-巴利综合征,是一种急性免疫性周围神经病。一项Meta分析<sup>[19]</sup>研究了IVIG与血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征的疗效。研究纳入12项试验、623例患者,IVIG组与血浆置换组在主要结局测量指标(即4周时的残疾量表评分)方面的差异无统计学意义( $MD = -0.02, 95\%CI: -0.25 \sim 0.20, P = 0.83$ )。2种疗法的不良事件发生率均无显著增加。因此,对于吉兰-巴雷综合征的治疗,IVIG与血浆置换的疗效相当。

### 3.3 川崎病

一项多中心前瞻性队列研究<sup>[20]</sup>分析了IVIG联合泼尼松龙治疗高危川崎病患者的有效性和安全性。纳入2628例川崎病患者,其中724例(27.6%)预测为IVIG无应答者,以IVIG+泼尼松龙为主要治疗措施。724例患者中132例(18.2%)对初级治疗无反应。在资料完整、符合美国心脏协会川崎病标准的676例患者中有40例(5.9%,  $95\%CI: 4.3\% \sim 8.0\%$ )出现冠状动脉异常,接受IVIG+泼尼松龙治疗的患者中有12例(1.7%)出现严重不良事件,其中2例患者有高血压和菌血症,可能与泼尼松龙有关,1例患者可能死于川崎病本身引起的严重炎症。自1983年首次报道川崎病患者应用IVIG治疗后,Meta分析<sup>[21]</sup>已证实IVIG能够降低儿童患者冠状动脉瘤发生风险。一项随机对照试验<sup>[22]</sup>结果显示,IVIG治疗川崎病的疗效上单剂2 g/kg、输注时间8~12 h优于400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>连用5 d。在病程最初7~10 d给予治疗效果最佳,若患者10 d后持续存在发热、仍有全身性炎症征象和(或)冠状动脉异常也应继续治疗。

### 3.4 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病

一项Meta分析<sup>[23]</sup>已证实,IVIG作为慢性炎症性

脱髓鞘性多发性神经病的短期治疗是有效的。该Meta分析纳入5项试验、235例受试者,对比IVIG与安慰剂用于治疗慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病的疗效。IVIG组治疗后1个月内残疾改善率显著高于安慰剂组( $RR = 2.4, 95\%CI: 1.72 \sim 3.36$ )。为使1例患者得到改善,需治疗的病例数(number needed to treat, NNT)为3。IVIG改善残疾的作用至少持续2~6周。IVIG的获益与血浆置换、口服泼尼松龙和静脉滴注甲泼尼龙相似。一项双盲、多中心随机对照试验<sup>[24]</sup>将117例慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病患者随机分配至IVIG治疗组和安慰剂组。在第1个治疗期,给予IVIG 2 g/kg的负荷剂量,给药时间为2~4 d,随后给予1 g/kg的维持剂量,每3周1次,长达24周。在改善残疾维持24周的患者比例方面,IVIG组显著高于安慰剂组(54% vs. 21%),绝对差为33.5%( $95\%CI: 15.4\% \sim 51.7\%, P = 0.0002$ )。

### 3.5 多灶性运动神经病

一项开放标签的Ⅲ期临床试验<sup>[25]</sup>评价了IVIG治疗多灶性运动神经病患者的有效性和安全性。纳入13例患者,诱导IVIG治疗( $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续5 d)后,每3周给予维持剂量( $1.0 \text{ g/kg}$ ),共52周。主要结局指标是MRC肌力评分总和与握力。平均MRC肌力总分在基线时为85.6( $SD = 8.7$ ),在52周时为90.6( $SD = 12.8$ )。平均抓地力在基线时为39.2( $SD = 30.0$ )kPa,在52周时为45.2( $SD = 32.8$ )kPa。其中2例患者分别因不良事件(吞咽困难)和研究者的决定而退出。3例患者出现冠状动脉痉挛、吞咽困难或腹股沟疝。因此,对于多灶性运动神经病患者,每3周使用1.0 g/kg IVIG的维持治疗安全有效,最长可达52周。一项随机双盲、安慰剂对照交叉试验<sup>[26]</sup>纳入18例多灶性运动神经病患者,评估了IVIG(每日0.5 g/kg,连用5 d,每个月1次,共3个月)和安慰剂对比的效果。在第4个月时,9例首次接受IVIG治疗的患者中有7例出现了应答,而9例首次接受安慰剂治疗的患者中有2例出现了应答,差异具有统计学意义( $P = 0.03$ )。一项Meta分析<sup>[27]</sup>评价了SCIG与IVIG治疗慢性自身免疫性神经病的疗效。共纳入8项研究,涉及50例多灶性运动神经病患者。研究发现,SCIG与IVIG对患者肌力改善上差异无统计学意义( $MD = 0.65, 95\%CI: -0.31 \sim 1.61, P > 0.05$ )。



但SCIG的中度和(或)全身不良反应的相对风险降低了28%(95% CI: 0.11 ~ 0.76)。

综上所述,IVIG在治疗原发性(先天性/遗传性)免疫缺陷、CLL、链球菌中毒性休克综合征、免疫性血小板减少症、吉兰-巴雷综合征、川崎病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、多灶性运动神经病方面的有效性和安全性较明确,但证据类型、证据质量存在较大差异,其中原发性(先天性/遗传性)免疫缺陷、链球菌中毒性休克综合征、免疫性血小板减少症、川崎病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病均有相关的系统评价研究,而合并贫血的慢性细小病毒感染仅有小型的回顾性研究。IVIG用于造血干细胞移植术后、肺移植术后、成人艰难梭菌感染的有效性和安全性尚不明确,有待进一步研究。

目前,IVIG不同适应证相关研究证据尚不统一,临床药师需要在该药物的应用中做好药学监护工作,包括①严格把握临床适应证;②IVIG用量:针对不同的适应证,选择不同的用量和给药间隔,常用给药剂量为每次200 ~ 400 mg/kg,日剂量建议不超过1 g/kg,60岁以上老年患者日剂量建议不超过500 mg/kg,如果需要更大剂量可分2 d给药<sup>[28]</sup>;③IVIG用法:由于IVIG冰箱冷藏储存,建议护士先放置常温后再进行输注以减少不良事件的发生,IVIG需单独输注,可直接静脉滴注或使用5%葡萄糖注射液稀释1 ~ 2倍后静脉滴注,并严格掌控输注速度,初始给药速度为0.01 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,若无不良反应可每隔20 ~ 30 min将输液速度加倍,直至达到0.08 mL/kg<sup>[28]</sup>,建议使用输液泵控制输液速度;④IVIG不良反应:输注过程中严密观察患者反应,如出现恶心、呕吐、心悸、胸闷等症状,应减慢输注速度或暂停输注,如果症状加重出现呼吸急促、发绀或荨麻疹等应给予吸氧、抗过敏等治疗,输注前30 min给予非甾体抗炎药、糖皮质激素或抗组胺药等药物可以预防过敏或炎性症状。应用IVIG前充分的预水化也可以减少不良事件的发生,尤其是对于有血栓风险或肾功能不全的患者,可以摄入足够水或静脉给予0.9%氯化钠注射液,建议用量10 ~ 20 mL/kg。输注前给予阿司匹林、肝素或依诺肝素等可以减少血栓形成的风险。

## 【参考文献】

- [1] 雷敏. 我国静注人免疫球蛋白制品的抗体多样性及Fc段功能研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- [2] Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood[J]. Lancet, 1981, 1(8232):1228-1231.
- [3] Gelfand E W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases[J]. N Engl J Med, 2012, 367(21): 2015-2025.
- [4] Perez E E, Orange J S, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(Suppl 3):S1-S46.
- [5] Busse P J, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(6):1001-1004.
- [6] Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, et al. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: a systematic review and Meta-analysis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(5):595-602.
- [7] Raanani P, Gaftor-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and Meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5):770-781.
- [8] Lederer D J, Philip N, Rybak D, et al. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103908.
- [9] Raanani P, Gaftor-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and Meta-analysis[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(5):764-772.
- [10] Co-operative Group for the Study of Intravenous Immunoglobulin. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial[J]. N Engl J Med, 1988, 319(14): 902-907.
- [11] Crabot Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(7): 968-977.
- [12] Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe clostridium difficile colitis[J]. Gut, 1997, 41(3):366-370.
- [13] Juang P, Skledar S J, Zgheib N K, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe clostridium difficile-associated diarrhea[J]. Am J Infect Control, 2007, 35(2): 131-137.
- [14] Abougergi M S, Broor A, Cui W, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe Clostridium difficile colitis: an observational study and review of the literature[J]. J Hosp Med, 2010, 5(1):E1-E9.
- [15] Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(9):1434-1436.

- [16] Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(3):333-340.
- [17] Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, et al. Clinical efficacy of poly-specific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(6):851-857.
- [18] Qin Y H, Zhou T B, Su L N, et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a Meta-analysis of 13 randomized controlled trials[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(8):713-721.
- [19] Hughes R A, Swan A V, van Doorn P A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(9):CD002063.
- [20] Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(12):855-862.
- [21] Oates-Whitehead R M, Baumer J H, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4):CD004000.
- [22] Newburger J W, Takahashi M, Beiser A S, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome[J]. N Engl J Med, 1991, 324(23):1633-1639.
- [23] Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12):CD001797.
- [24] Hughes R A, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10%, caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(ICE study): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(2):136-144.
- [25] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: a multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial[J]. J Peripher Nerv Syst, 2018, 23(2):115-119.
- [26] Léger J M, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Brain, 2001, 124(1):145-153.
- [27] Racosta J M, Sposato L A, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: a Meta-analysis[J]. Muscle Nerve, 2017, 55(6):802-809.
- [28] Stiehm E R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy[J]. Transfus Med Rev, 2013, 27(3):171-178.

收稿日期:2019-11-15      本文编辑:任洁