

利妥昔单抗治疗儿童难治性免疫性脑炎的效果

郑宇霞,段丽芬,李亚玲,周玲,潘晓洁,王惠萍*

昆明市儿童医院 神经内科,昆明 650000

【摘要】目的 分析利妥昔单抗治疗儿童难治性免疫性脑炎的有效性与安全性。**方法** 选择昆明市儿童医院2014年1月至2018年1月儿科收治的102例难治性免疫性脑炎患儿为研究对象,根据随机数字表法将其分为对照组与观察组,每组各51例。对照组继续使用糖皮质激素或大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG)一线免疫治疗,而观察组则采用利妥昔单抗实施二线免疫治疗,治疗结束后随访18个月。治疗期间评价并记录2组患儿不良反应发生情况,结合患儿改良Rankin分值(mRs)与复发率评价其临床疗效。**结果** 观察组治疗总有效率为94.12%(48/51),高于对照组的78.43%(40/51),差异有统计学意义($P<0.05$);入院时,2组患儿mRs评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗结束时、随访各时点,2组患儿mRs评分均较入院时呈下降趋势,且观察组各时点mRs评分低于对照组[治疗结束时,观察组 vs. 对照组:(3.19±0.62)分 vs. (3.65±0.64)分;随访6个月:(2.32±0.39)分 vs. (2.70±0.59)分;随访12个月:(2.09±0.41)分 vs. (2.61±0.60)分;随访18个月:(2.01±0.24)分 vs. (2.43±0.43)分],差异均有统计学意义($P<0.05$);2组患儿治疗期间不良反应主要为一过性皮疹、胸闷、头晕、呕吐、腹痛,组间发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利妥昔单抗治疗儿童难治性免疫性脑炎较常规糖皮质激素或大剂量IVIG获益高,神经功能恢复效果好,安全可靠。

【关键词】 难治性免疫性脑炎;利妥昔单抗;有效性;复发率

【中图分类号】 R512.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0018-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.005

Efficacy of rituximab in the treatment of children with refractory immune encephalitis

ZHENG Yu-xia, DUAN Li-fen, LI Ya-ling, ZHOU Ling, PAN Xiao-jie, WANG Hui-ping*

Department of Neurology, Kunming Children's Hospital Kunming, Kunming 650000, China

【Abstract】Objective To analyze the effectiveness and safety of rituximab in the treatment of children with refractory immune encephalitis. **Methods** Totally 102 children with refractory immune encephalitis admitted in the Pediatrics Department of Kunming Children's Hospital were selected as the subjects from January 2014 to January 2018, and were divided into control group and observation group according to random number table, with 51 cases in each group. The control group was used first-line immunotherapy with glucocorticoid or high-dose intra venous immune globulin (IVIG). The observation group was treated with rituximab for second-line immunotherapy. After the end of treatment, they were all given follow-up 18 months. After treatment, the adverse reactions, the clinical efficacy, the modified Rankin scale (mRs) and the recurrence rate in the two groups was evaluated. There was no statistical difference in general data between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Results** The total effective rate of observation group was 94.12% (48/51), which was higher than that of control group 78.43% (40/51), the difference was statistically significant ($P<0.05$); On admission, there was no statistical difference in the mRs score between two groups ($P>0.05$); At the end of treatment and at each time of follow-up, the mRs scores of two groups were lower than those on admission, and the mRs scores at different times in observation group were lower than those in control group [at the end of treatment, observation group vs. control group: (3.19±0.62)分 vs. (3.65±0.64)分; followed up for 6 months: (2.32±0.39)分 vs. (2.70±0.59)分; followed up for 12 months: (2.09±0.41)分 vs. (2.61±0.60)分; followed up for 18 months: (2.01±0.24)分 vs. (2.43±0.43)分], difference had statistical significance ($P<0.05$); Adverse reactions in two groups were mainly transient rash, chest tightness, dizziness, vomiting, abdominal pain, the difference in incidence rate between groups was not statistically significant ($P>0.05$).

基金项目:昆明市科技保障民生发展计划(项目编号:2019-1-S-25318000001445);昆明市卫健委卫生科研课题(项目编号:2020-06-04-114)

*通信作者:王惠萍, E-mail: huipingwang93@163.com

0.60) 分; followed up for 18 months: (2.01±0.24) 分 vs. (2.43±0.43) 分. There were statistical different between the two groups] (all $P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of transient rash, chest distress, dizziness, vomiting, abdominal pain between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Rituximab in the treatment of children with refractory immune encephalitis was better than routine glucocorticoid or high-dose IVIG. It can promote recovery of nerve function, and is safe and reliable.

【Key words】 refractory immune encephalitis; rituximab; effectiveness; recurrence rate

免疫性脑炎是机体对神经元抗原成分的异常免疫反应导致的中枢神经系统炎症性疾病, 典型的表现包括癫痫发作、认知功能减退、行为障碍, 初期常被误诊为病毒性脑炎, 致死率高^[1]。目前治疗自身免疫性脑炎仍以免疫治疗为主, 但尚无较统一治疗方案, 常给予大剂量静脉丙种球蛋白 (intra venous immune globulin, IVIG)、糖皮质激素, 但该手段仅对病情较轻患儿有效^[2]。利妥昔单抗是针对 B 细胞表面 CD₂₀ 抗原的嵌合式单克隆抗体, 具有杀伤 B 细胞、减少 B 细胞分泌抗体之效^[3]。近期研究发现, 利妥昔单抗对 T 细胞也有抑制作用^[4]。利妥昔单抗最初仅用于非霍奇金淋巴瘤的治疗, 随后逐渐被用于免疫相关疾病的治疗, 且效果理想^[5-6]。本研究旨在分析利妥昔单抗用于儿童难治性免疫性脑炎治疗的有效性与安全性, 以指导该类疾病的合理治疗。

1 资料与方法

1.1 资料

选择昆明市儿童医院 2014 年 1 月至 2018 年 1 月儿科收治的难治性免疫性脑炎患儿。研究共纳入患儿 102 例, 根据随机数字表法分组, 观察组与对照组各 51 例; 观察组全部经利妥昔单抗二线免疫治疗, 对照组中 24 例患儿经大剂量 IVIG 治疗, 27 例患儿经糖皮质激素治疗。对照组与观察组患儿性别、年龄、体

质量指数、病程、治疗前复发率等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。见表 1。

纳入标准: ①患儿均为急性或亚急性起病、临床表现类似病毒性脑炎, 伴突出的精神症状, 符合《中国自身免疫性脑病诊治专家共识》^[7] 中难治性免疫性脑炎诊断标准: 接受糖皮质激素或大剂量 IVIG 一线免疫治疗, 且疗程均达到 2 周但疗效不佳; ②患儿监护人同意治疗后随访并自愿配合随访期间各项指标的评估。排除标准: ①年龄 > 16 岁; ②签署知情同意书, 但配合度不理想者; ③合并其他免疫性疾病者; ④病情相对轻微的免疫性脑炎患儿; ⑤监护人有精神疾病、心理疾病等无法很好地配合治疗后随访者; ⑥患儿在发生难治性免疫性脑炎的同时, 还伴有其他心、肝、肾等重要脏器功能不全者或先天性/遗传性疾病者; ⑦对本次研究所用药物有禁忌者。本研究经过我院医学伦理委员会批准 [伦审 2013(41)号], 全部患儿监护人均对本次研究内容知情, 并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 根据随机数字表法将全部患儿分为对照组与观察组。

1.2.2 治疗方法 根据患儿具体情况, 为对照组患儿选择合适药物治疗, 包括糖皮质激素或大剂量 IVIG 一线免疫治疗, 而观察组则采用利妥昔单抗实施二线免疫治疗。

对照组沿继以前治疗, 采用大剂量 IVIG 一线免

表 1 2 组患儿一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	病程(月)	治疗前年复发次数
对照组	51	31/20	6.31±2.67	19.21±1.14	10.85±3.57	2.96±0.54
观察组	51	26/25	7.13±3.69	19.42±1.21	11.17±4.02	3.01±0.61
χ^2/t 值		0.994	1.286	0.902	0.425	0.438
P 值		0.319	0.202	0.369	0.672	0.662

疫治疗。给予患儿大剂量IVIG(生产厂家:山西康宝生物制品股份有限公司;批准文号:国药准字S199-94004;生产批号:20170112、20181005)治疗,剂量为 $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $2 \sim 5 \text{ d}$ 内用完或糖皮质激素:给予甲泼尼龙(生产厂家:福安药业集团湖北人民制药有限公司;批准文号:国药准字H20183039;生产批号:20161202、20171203)冲击治疗,剂量为 $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续使用3 d,继而口服泼尼松(生产厂家:陕西孙思邈高新制药有限公司;批准文号:国药准字H61020333;生产批号:20151210、20180605) $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连用4 d,反复循环治疗3个疗程后泼尼松继续口服 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续服用 $2 \sim 4$ 周,后 $5 \sim 7$ 周内逐渐减停,总疗程为3个月。

观察组采用利妥昔单抗二线免疫治疗。给予患儿利妥昔单抗注射液[生产厂家:Roche Pharma (Schweiz) Ltd;批准文号:国药准字J20170034;生产批号:20170201、20180404]静脉滴注,剂量为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$,放入0.9%氯化钠溶液中稀释至 $1 \text{ mg}/\text{mL}$,轻轻摇匀液体避免震荡,通常使用 $3 \sim 4$ 次,使用时间根据患儿情况制定,剂量均为每天 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。全部患儿给药方法均为静脉滴注,初始滴注速度为 $10 \text{ mL}/\text{h}$,后每小时加速1次。第1小时每隔15 min监测患儿生命体征,后每小时监测1次直至药物滴注完成,药物滴注期间及滴注结束之后24 h持续实施心电监护与生命体征监测;若患儿出现高热(体温 $>38.5^\circ\text{C}$ 、强直、寒战、低血压、黏膜充血、皮疹等)或输注反应,应及时停药,并给予正确的处理。连续用药3个月。

1.2.3 观察指标 ①分别于入院时、治疗结束时、随访各时点(1、3、6、12、18个月)评估并对比2组患者改良Rankin(modified rankin scale, mRS)^[8]评分;②不良反应评价:治疗期间采用不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)^[9]评价其不良反应,记录患者发热、寒战、恶心呕吐、头痛、衰弱、腹痛、

低血压、咽痒、中心粒细胞减少等不良反应发生情况。

1.2.4 疗效评价 治疗前后改良Rankin评分评价结合复发率判定,分为0分(完全无症状)、1分(尽管有症状,但无明显功能障碍)、2分(轻度残疾)、3分(中度残疾)、4分(重度残疾,无法独立行走)、5分(极重度残疾,卧床,尿便失禁)和6分(死亡)。治疗效果分为控制(完全控制,整体mRs评分 ≤ 1)、显效(有复发, mRs减分率 $>75\%$)、有效(有复发, mRs减分率 $50\% \sim 75\%$)、无效(复发率高, mRs减分率 $<50\%$)和加重(年复发率增加, mRs无减分,甚至较治疗前升高 $>25\%$)。总有效例数=控制例数+显效例数+有效例数。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0统计学软件处理数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用独立样本 t 检验,以百分比表示计数资料,用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿临床疗效比较

治疗3个月后,观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.299, P < 0.05$),详见表2。

2.2 2组患儿治疗、随访各时点mRs评分比较

入院时,2组患儿mRs评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗结束时、随访各时点,2组患儿mRs评分均较入院时呈下降趋势,且观察组下降幅度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.3 2组患儿治疗期间不良反应发生情况比较

2组患儿治疗期间不良反应主要为一过性皮疹、胸闷、头晕、呕吐、腹痛,组间发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.131, P > 0.05$),详见表4。

表2 2组患儿临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	控制	显效	有效	无效	加重	总有效
对照组	51	8(15.69)	11(21.57)	21(41.18)	9(17.65)	2(3.92)	40(78.43)
观察组	51	14(27.45)	20(39.22)	14(27.45)	3(5.88)	0(0.00)	48(94.12)

表3 2组患儿治疗、随访各时点mRs评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时	治疗结束时	随访1个月	随访3个月	随访6个月	随访12个月	随访18个月
对照组	51	4.52±1.11	3.65±0.64 ^a	3.13±0.56 ^a	2.88±0.61 ^a	2.70±0.59 ^a	2.61±0.60 ^a	2.43±0.43 ^a
观察组	51	4.41±1.02	3.19±0.62 ^a	2.71±0.41 ^a	2.44±0.41 ^a	2.32±0.39 ^a	2.09±0.41 ^a	2.01±0.24 ^a
t值		0.521	3.687	4.322	4.275	3.837	5.110	6.091
P值		0.603	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a与同组入院时比较, $P<0.05$

表4 2组患儿治疗期间不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	皮疹	胸闷	头晕	呕吐	腹痛	合计
对照组	51	5(9.80)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	13(25.49)
观察组	51	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	10(19.61)

3 讨论

自身免疫性脑炎属于神经系统性疾病的一种,被认为是诱发逆转性脑炎的主要原因^[10]。自身免疫性脑炎患者常表现出不同程度的认知功能障碍、癫痫等精神症状及行为障碍,若在早期不能明确诊断与治疗将会造成患者残疾或死亡,尤其是对儿童患者而言,其带来的危害远远超过预期^[11-12]。

利妥昔单抗是嵌合性单克隆抗体的一种,于1997年被美国食品药品监督管理局批准上市,一开始主要用于B淋巴细胞瘤的治疗^[13]。利妥昔单抗能够特异性地结合B细胞膜上的跨膜抗原CD₂₀,对B细胞溶解的免疫反应起到启动与介导之效,同时对B细胞分化为抗体的成熟B细胞产生抑制,对B细胞功能有很好的选择性抑制之效^[14]。Lee等^[15]在2016年将利妥昔单抗用于免疫性边缘性脑炎患儿的治疗,结果显示,经利妥昔单抗治疗后,患儿的mRS评分改善,且无严重输液相关或感染性不良反应的发生,使用安全性被证实。但关于药物用于难治性免疫性脑炎的治疗相关研究并不多。儿童难治性免疫性脑炎是由相关致病性抗体介导的相关抗体内化导致的神经功能异常,具备鞘内合成的特点,相关神经病学研究结果显示,儿童难治性免疫性脑炎患儿脑内浆细胞、B细胞浸润明显,其中浆细胞属于抗体合成细胞,主要经B

细胞转化而来,上述机制均可作为利妥昔单抗使用后耗竭B细胞来治疗难治性免疫性脑炎的支持依据^[16-17]。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,治疗期间2组患儿不良反应发生率未见明显差异;且观察组患儿治疗结束时、随访各时点神经损伤恢复情况均较对照组理想。提示利妥昔单抗治疗儿童难治性免疫性脑炎疗效确切,较常规一线免疫治疗更利于改善患儿神经损伤,帮助神经功能恢复,且不会增加不良反应,安全可靠。但仍需注意的是,利妥昔单抗目前在难治性免疫性脑炎中的应用仍处于研究阶段,其治疗的方案尚未完全统一,仍存在“超说明书用药”的情况,这样可能会带来感染风险,故实际使用时还需谨慎,应严格根据患者具体情况并结合既往治疗获益,为患儿制定合理且安全的用药方案,以期在确保用药安全的前提下获益^[18]。因本研究纳入病例数较少,得到的结果可能与实际存在偏差,研究仍有局限。此外,利妥昔单抗属二线治疗,本研究并未考虑药物经济学因素带来的影响,这也是本研究的局限之一。故研究的结果与结论真实性及准确性还应在未来展开前瞻性、大样本、长时间的研究加以验证,在开展研究的同时还应尽可能考虑药物经济因素带来的不确定因素的影响,以确保研究的真实可靠。

综上所述,利妥昔单抗治疗儿童难治性免疫性脑炎疗效较常规糖皮质激素/大剂量IVIG好,治疗期间

患儿不良反应未增加,神经功能恢复效果更显著,安全可靠,值得推广应用。

【参考文献】

- [1] Venkatesan A. Immune-mediated encephalitis for the infectious disease specialist[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(3): 251-258.
- [2] Shao L, Wang W, Zheng N, et al. Recent advances in the treatment of autoimmune encephalitis[J]. Med J Chinese Peoples Liberation Army, 2017, 42(4): 347-353.
- [3] Daneshpazhooh M, Balighi K, Mahmoudi H, et al. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients[J]. Dermatol therapy, 2019, 32(5): e13016.
- [4] 毛彦娜. 利妥昔单抗治疗婴儿难治性自身免疫性溶血性贫血5例[J]. 安徽医药, 2019, 23(11): 2299-2300.
- [5] 崔清洋, 逯军, 卢田甜. 利妥昔单抗治疗儿童抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎合并急性肾损伤1例[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(2): 155-157.
- [6] 王雅丽, 何大可, 吴静. 利妥昔单抗治疗自身免疫性脑炎1例[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(11): 1746.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [8] Wilson J T L, Hareendran A, Hendry A, et al. Reliability of the modified rankin scale across multiple raters benefits of a structured interview[J]. Stroke, 2005, 36(4): 777-781.
- [9] Chen C H, Wang S C, Tsou H H, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(10): 1397-1406.
- [10] Yuson C, Davies N, Ravindran J, et al. Treatment outcome of auto-immune encephalitis with IVIG in a tertiary hospital: royal Adelaide hospital experience[J]. Int Med J, 2017, 47(Suppl): S32-S33.
- [11] De S L, Morren M A, Muller P C, et al. Overlap between linear scleroderma, progressive facial hemiatrophy and immune-inflammatory encephalitis in a paediatric cohort[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(9): 1247-1254.
- [12] Armangue T, Petitpedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children[J]. J Child Neurol, 2018, 16(3): 192-201.
- [13] 张燕萍, 周晓慧, 张丽, 等. 利妥昔单抗联合改良 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1109-1111.
- [14] Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy[J]. Neurology, 2016, 87(20): 2074-2081.
- [15] Lee W J, Lee S T, Byun J I, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort[J]. Neurology, 2016, 86(18): 1683-1691.
- [16] 傅卓, 包新华, 吴晔, 等. 利妥昔单抗在儿童神经系统自身免疫性疾病中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 689-694.
- [17] 钱颖, 曹秉振. 抗 NMDAR 脑炎治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(48): 110-113.
- [18] 潘建玲, 刘照元, 陈婕, 等. 利妥昔单抗不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(22): 1976-1981.

收稿日期: 2019-12-11 本文编辑: 杨昕