

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.017
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0087-05

利妥昔单抗治疗小儿神经系统 自身免疫病的疗效分析

王惠萍, 郑宇霞, 段丽芬

(云南省昆明市儿童医院, 云南 昆明 650228)

摘要: **目的** 探讨神经系统自身免疫病患者应用利妥昔单抗 (RTX) 疗效及安全性。**方法** 选取云南省昆明市儿童医院收治的难治复发性神经系统自身免疫病 40 例, 比较 RTX 治疗前后的残疾状态量表评分、年复发率 (ARR)、血常规及免疫球蛋白的差异, 同时监测 B 淋巴细胞亚群的变化。**结果** 患者 RTX 治疗前后锥体系功能、膀胱直肠功能、视觉功能及脑干功能比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 ARR 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 患者 RTX 治疗前后 IgG、IgM 及 IgA 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 CD19⁺ 较治疗前降低 ($P < 0.05$), 不良反应发生率为 35%。**结论** RTX 可改善难治复发性神经系统自身免疫病患者的临床症状, 偶有发热、寒战等不良反应, 可能是难治复发性神经系统自身免疫病的有效药物。

关键词: 神经系统自身免疫病 / 免疫系统疾病; 利妥昔单抗 / 抗体, 单克隆; 儿童; 疗效比较研究

中图分类号: R 971.6

文献标识码: A

Analysis of curative effect of Rituximab on autoimmune diseases of nervous system in children

Hui-ping Wang, Yu-xia Zheng, Li-fen Duan

(Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650228, China)

Abstract: Objective To investigate and analyze the efficacy and safety of Rituximab in children with neurological autoimmune diseases. **Methods** Forty cases of refractory and recurrent autoimmune diseases of nervous system admitted to our hospital were selected. Differences in Disability Status Scale (EDSS) score, annual recurrence rate (ARR), blood routine indexes (platelets, WBC, Hct and Hb), and immunoglobins before and after Rituximab treatment were compared; changes in B lymphocyte subsets were monitored. **Results** The differences in pyramidal function, bladder and rectum function, visual function and brainstem function before and after Rituximab treatment were statistically significant ($P < 0.05$). The ARR decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). There were significant differences in IgG, IgM, and IgA before and after treatment ($P < 0.05$). The number of CD19⁺ lymphocytes after treatment was significantly smaller than that before treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 35%. **Conclusions** Rituximab can improve the long-term clinical symptoms in patients with recurrent and refractory autoimmune diseases in the nervous system, with occasional adverse reactions such as fever and chills. It may be an effective drug to treat autoimmune diseases of nervous system that are refractory and recurrent.

Keywords: autoimmune diseases of the nervous system; Rituximab; child; comparative study of curative effect

神经系统自身免疫病是以机体自身免疫分子来攻击自身神经系统的疾病,发病急,严重者会心跳骤停,致死、致残率高等特点^[1]。据报道,50%左右经糖皮质激素治疗失败的神经自身免疫疾病患儿经标准剂量利妥昔单抗(Rituximab, RTX)治疗后,短期疗效好,但安全性、长期疗效不明^[2-3]。有报道显示,RTX用于小儿难治性神经系统自身免疫病疗效好^[4-5],长期随访可改善预后并降低年复发率(annual recurrence rate, ARR)^[6-7]。云南省昆明市儿童医院应用 RTX 治疗难治性神经系统自身免疫病患儿并初见成效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2017 年 1 月云南省昆明市儿童医院收治的神经系统自身免疫病患儿 40 例。其中,男性 22 例,女性 18 例;年龄 3 岁 3 个月~14 岁 6 个月,平均年龄(6.2 ± 3.5)岁;病程 3~62 个月;其中,视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)10 例,重症肌无力(myasthenia gravis, MG)8 例,眼球阵挛肌综合征(opsoclonus-myoclonus syndrome, OMS)7 例,多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)9 例,抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎 6 例。纳入标准:①经糖皮质激素或丙种球蛋白治疗无效的难治性的神经系统自身免疫病,抗 NMDAR 脑炎经 MRI 检测不伴有肿瘤者;②神经系统自身免疫病的诊断符合中华医学会免疫科学会制定的诊断标准,并结合临床症状、影像学检测及实验室检查确诊^[8-9]。排除标准:①严重心脑血管、肝肾功能障碍;②严重精神病,不能耐受药物治疗;③药物过敏;④依从性较差,不能完成随访;⑤非神经系统疾病影响扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分。本研究经本院伦理委员会审核并批准,所有患儿家长同意治疗方案并签署知情同意书,因 RTX 价格贵,且疗效未确定,故使用 RTX 前与患儿家属充分沟通用药情况并且说明随访的重要性,故本研究失访率为零。

1.2 方法

1.2.1 选取 RTX 的适应证 适用于对糖皮质激素、血浆置换及传统免疫抑制药物治疗无效或反复发作且

不伴有肿瘤者。

1.2.2 用药方法 RTX(上海罗氏制药有限公司, J20170005), 375 mg/($m^2 \cdot$ 次),使用时将 RTX 稀释于 100 g/L 葡萄糖液中至终质量浓度为 1 g/L, 静脉缓慢滴注初始速度为 10 mg/h, 1 h 后无不良反应增加至 20 mg/h, 之后增加 20 mg/h, 至 80 mg/h 后按此滴速将剩余液体输完。本研究有 2 种治疗方案:方案 1 用于 NMOSD 与抗 NMDAR 脑炎, 1 次/周, 连续 4 周;方案 2 用于除 NMOSD 和抗 NMDAR 脑炎外的疾病, 1 次/周, 达 2~4 次后, 10 个月/次, 疗程 1~2 年。为预防注射过程中的不良反应, 用药前 30 min 口服乙酰氨基酚 10~15 mg/kg, 苯海拉明 1 mg/kg 肌内注射, 甲泼尼龙 5~10 mg/kg 静脉滴注, 同时给予心电监护测生命体征(心率、呼吸、血压及血氧)的变化。用药前必须做血常规、肝肾功能的实验室检查, 并在用药前和最后一次治疗后 1 周监测 B 淋巴细胞亚群, 之后每隔 6 个月定期检测患儿的 B 淋巴细胞亚群, 了解 RTX 治疗对 B 淋巴细胞的影响。治疗前后进行血常规分析、生化及免疫球蛋白检测, 评价 RTX 疗效及安全性。

1.3 观察指标

患者治疗前予以血常规、肝肾功能及凝血功能检查, 治疗过程中隔日查血常规, 随时记录病情和用药后出现的不良反应。治疗前后监测外周 B 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD19^+$), 免疫比浊法定量检测血清免疫球蛋白 IgG、IgM 及 IgA 的含量, 密切观察 PLT、WBC、Hct、Hb、IgG、IgM 及 IgA 的变化。

由具有 EDSS 评分资格的医师及时对 40 例患儿按照入院及出院后 12 周随访或有新的临床症状时给予评估, 以入院 EDSS 评分为基线, 根据评分(0~10 分)判断残疾程度^[10]。

统计 RTX 治疗前后的 ARR。复发指 2 次发作时间间距 >1 个月, 或有新的神经系统恶化症状出现且持续 ≥ 1 d。有该症状患儿 EDSS 评分增加 ≥ 0.5 分。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 RTX 治疗前后血常规和免疫球蛋白比较

患者 RTX 治疗前后 IgG、IgM 及 IgA 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者 RTX 治疗前后 PLT、WBC、Hct 及 Hb 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 患者 RTX 治疗前后 EDSS 评分变化

患者 RTX 治疗前后锥体系功能、膀胱直肠功能、视觉功能及脑干功能比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者 RTX 治疗前后大脑功能、感觉功能比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 患者 RTX 治疗前后淋巴细胞亚群比较

患者 RTX 治疗前后 CD19⁺ 淋巴细胞数比较,差

异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者 RTX 治疗前后 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 淋巴细胞数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 患者 RTX 治疗前后 ARR 比较

RTX 治疗前 ARR 为 (2.82 ± 1.10) 次,治疗后为 (1.91 ± 0.67) 次,经 t 检验,差异有统计学意义 ($t = 5.937, P = 0.000$)。

2.5 不良反应

8 例患者首次输液时出现发热、寒战、皮疹及胸闷,立即停止注射 RTX。输注地塞米松、苯海拉明后,症状明显好转,恢复使用 RTX,未再出现不良反应。5 例患者治疗中发生低血压、口周麻木等症状,经对症处理后继续治疗。RTX 治疗的不良反应发生率为 35%。

表 1 患者 RTX 治疗前后血常规和免疫球蛋白比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

时间	PLT/ ($\times 10^9/L$)	WBC/ ($\times 10^9/L$)	Hct/%	Hb/ (g/L)	IgG/ (g/L)	IgM/ (g/L)	IgA/ (g/L)
治疗前	210.26 \pm 47.23	4.88 \pm 1.94	40.55 \pm 4.38	132.10 \pm 9.49	8.38 \pm 3.20	1.37 \pm 0.51	2.28 \pm 0.55
治疗后	210.21 \pm 52.04	5.16 \pm 2.56	40.55 \pm 4.99	132.05 \pm 8.62	4.66 \pm 2.09	0.71 \pm 0.32	1.50 \pm 0.55
t 值	0.066	-1.051	-0.028	0.309	12.732	5.136	7.765
P 值	0.947	0.294	0.978	0.757	0.000	0.000	0.000

表 2 患者 RTX 治疗前后 EDSS 评分变化 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

时间	锥体系功能	大脑功能	膀胱直肠功能	视觉功能	脑干功能	感觉功能
治疗前	4.66 \pm 1.18	1.93 \pm 0.68	3.12 \pm 0.83	4.01 \pm 1.10	2.66 \pm 0.87	4.27 \pm 1.06
治疗后	3.27 \pm 0.88	2.04 \pm 0.72	1.83 \pm 0.70	2.48 \pm 1.02	2.10 \pm 0.53	4.11 \pm 1.37
t 值	10.816	-0.969	10.779	10.270	4.929	1.161
P 值	0.000	0.334	0.000	0.000	0.000	0.246

表 3 患者 RTX 治疗前后淋巴细胞亚群比较

($n = 40, \times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺
治疗前	1.61 \pm 0.59	1.16 \pm 0.53	0.81 \pm 0.35	118.51 \pm 8.94.12
治疗后	1.45 \pm 0.56	1.35 \pm 0.58	0.62 \pm 0.31	42.68 \pm 13.18
t 值	1.382	-1.554	1.803	250.844
P 值	0.170	0.124	0.080	0.000

3 讨论

RTX 常用于治疗淋巴瘤、白血病、器官移植后

的排斥反应及免疫系统的疾病。对于神经系统自身免疫疾病的治疗,国内较少应用。近年来 RTX 的临床应用逐年增加,并取得一定疗效^[11]。RTX 对于难治复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效较好,后来逐渐被用于自身免疫病的治疗,并取得一定成果^[12]。近期,RTX 开始应用于经传统治疗无效的神经系统自身免疫病,大多是个案报道,尚无大样本的前瞻研究。B 细胞在神经系统自身免疫病中主要利用 RTX 选择性促进 B 细胞凋亡,降低疾病复发率,并且在疾病损害的活动期出现免疫球蛋白沉积和补体激活^[13]。RTX 能与 B 淋巴细胞 CD20 抗原高亲和力结合而清除 B 淋巴细胞,其表

达于 >95% 正常或恶化的 B 细胞表面^[14]。有研究表明, RTX 可清除 100% 外周血中和 90% 脑脊液中的 B 淋巴细胞^[15-16]。

本研究 RTX 治疗前后 PLT、WBC、Het 及 Hb 比较无差异, IgG、IgM 及 IgA 低于治疗前水平, 且能改善 EDSS 中锥体系功能、膀胱直肠功能、视觉功能及脑干功能的评分, ARR 水平也下降, 但是并不影响 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 淋巴细胞的个数, 治疗后 CD19⁺ 降低。有学者建议神经系统自身免疫病患者在应用 RTX 期间, 每 6 ~ 8 周监测外周血 CD19⁺B 细胞数目后再制定治疗计划^[17]。

本研究中 MS 是以自身反应性 T 细胞引起的脑和脊髓炎症及脱髓鞘性斑块为特征的中枢神经系统疾病, MG 主要累及神经-肌肉接头处的乙酰胆碱受体而引发自身免疫病, 传统的治疗方法有部分患者反复发作, 需长时间使用免疫抑制剂和糖皮质激素, 在这种情况下, 经过患儿家属同意, 采用 RTX 治疗。NMOSD 是一种同时或相继累及视神经与脊髓的急性或亚急性炎性脱髓鞘病, 主要与水通道蛋白 4 抗体有关, 是不同于多发性硬化的独立疾病实体, 治疗基于 NMOSD 免疫功能异常的抗炎类和免疫抑制剂类药物, 一般用于 NMOSD 缓解期^[18-19]。临床上已有研究表明, RTX 对 NMOSD 确实有效^[20]。OMS 在临床上较少见, 该病是体液免疫介导的副瘤综合症, 临床常用激素、血浆置换及环磷酰胺等治疗, 少部分患者仍呈复发性, 有报道称 RTX 治疗有效, 可降低复发率^[21-22]。

有学者报道, RTX 能够缓解自身免疫病的症状, 对治疗发生的短期不良反应有较好的耐受性, 最常见的不良反应是输液反应^[23]。也有研究指出, RTX 治疗后患者出现暂时性低蛋白血症^[24]。本研究不良反应发生率为 35%, 在注射 RTX 前, 口服乙酰氨基酚, 肌肉注射苯海拉明来预防不良反应的发生。

综上所述, 应用 RTX 治疗小儿复发难治性神经系统自身免疫病, 能改善患儿的长期临床症状, 降低 ARR、减轻致残症状, 且未出现严重不良反应, 对于临床医生用药有一定借鉴作用。但是大脑及感觉功能未见明显改善, 原因可能是样本量过小且随访时间短; 有的患者已经是病情缓解期, 因此 RTX 后对神经功能缺失症状改善不显著。目前对远期疗效、用药方案及安全性仍需大样本、多中心和前瞻性研究证实。

参 考 文 献:

- [1] 张黎. 大剂量丙种球蛋白、甲基氢化泼尼松治疗神经系统自身免疫性疾病的观察与护理[J]. 吉林医学, 2014, 35(12): 2687.
- [2] SHERMAN E, HAN M H. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Cur Treat Options Neurol*, 2015, 17(11): 48.
- [3] 李燕, 王晓敏, 毛敏, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 204-206.
- [4] 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]. *中国儿科杂志*, 2017, 55(9): 689-694.
- [5] STONE J H, MERKEL P A, SPIERA R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221-232.
- [6] AKAISHI T, NAKASHIMA I. Rituximab (anti-CD20) in neurological disorders[J]. *Brain Nerve*, 2014, 66(10): 1167-1178.
- [7] ZEPHIR H, BERNARD-VALNET R, LEBRUN C, et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability[J]. *J Neurol*, 2015, 262(10): 2329-2335.
- [8] 贾立明, 景永峰, 武卫周, 等. 血浆置换与血浆免疫吸附对神经系统自身免疫性疾病的疗效与不良反应分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(16): 12-13.
- [9] 韦激滢, 秦新月. 免疫吸附治疗急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病疗效观察[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(1): 88-90.
- [10] MOGHADDASI M, AGHAEI M. Assessment of bone densitometry in Iranian patients with multiple sclerosis: a case-control study[J]. *Iran J Neurol*, 2013, 12(1): 9-14.
- [11] TOBIN W O, PITTOCK S J. Rituximab therapy in neuromyelitis optica moving toward a personalized medicine[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 974-977.
- [12] BRABIM H, MAZEN M, DIMACBKIE, et al. A review: the use of rituximab in neuromuscular diseases[J]. *Clin Neuromus Dis*, 2010, 12(2): 91-94.
- [13] 张隽, 陈海, 康海娟, 等. 利妥昔单抗治疗 5 例难治性视神经脊髓炎谱系疾病长期疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 23(4): 235-239.
- [14] 都娟, 黄建萍, 王硕, 等. 利妥昔单抗在小儿频发复发肾病综合征中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(9): 659-662.
- [15] SALZER J, LYCKE J, WICKSTROM R, et al. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 322-326.
- [16] WEINER G J. Rituximab: mechanism of action[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 115-123.
- [17] LONGONI G, BANWELL B, FILIPPI M, et al. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: preliminary results in 5 children[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4): 46.
- [18] WINGERCHUK D M, BANWELL B, BENNETT J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.

- [19] PAPADOPOULOS M C, BENNETT J I, VERKMAN A S. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 493-506.
- [20] 张春涛, 张美妮. 利妥昔单抗在视神经脊髓炎及其谱系疾病中作用的探讨 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志: 电子版*, 2015, 5(6): 416-419.
- [21] BATTAGLIA T, de GRANDIA E, MIRABELLI-BADENIER M, et al. Response to rituximab in 3 children with opsoclonus-myoclonus syndrome resistant to conventional treatments[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(2): 192-195.
- [22] MITCHELL W G, WOOTEN A A, NEIL S H, et al. Effect of increased immunosuppression on development outcome of opsoclonus myoclonus syndrome (OMS)[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(8): 976-982.
- [23] DANÉS A, AGUSTÍA. VALLANO J. Available evidence and outcome of off-label use of rituximabin clinical practical[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, 69(9): 1689-1699.
- [24] GEA-BANACLOCHE J C. Rituximab-associated infections[J]. *Seminars in Hematology*, 2010, 47: 187-198.

(李科 编辑)