

静脉注射免疫球蛋白治疗糖皮质激素耐药的 NMO-ON 复发患者的疗效

冉建川,冯新程,何洪海,姚林,尚林川

引用:冉建川,冯新程,何洪海,等. 静脉注射免疫球蛋白治疗糖皮质激素耐药的 NMO-ON 复发患者的疗效. 国际眼科杂志 2021;21(4):694-697

作者单位:(409000)中国重庆市黔江中心医院眼科

作者简介:冉建川,男,本科,主治医师,研究方向:白内障、青光眼、眼底病、视神经及视路疾病。

通讯作者:冯新程,男,本科,主治医师,研究方向:泪道疾病、眼底病. fex2020@163.com

收稿日期:2020-09-03 修回日期:2021-03-09

摘要

目的:探讨静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗糖皮质激素耐药的视神经脊髓炎相关性视神经炎(NMO-ON)复发患者的临床疗效。

方法:前瞻性研究。选择2016-01/2018-01我院眼科住院部收治的79例对糖皮质激素耐药的NMO-ON复发患者,根据治疗方式将其分为两组,IVIG组42例57眼采用IVIG治疗,血浆置换(PE)组37例43眼采用PE治疗。比较两组患者疗效、不良反应和复发率,以及治疗前后裸眼视力、水通道蛋白4抗体(AQP4-IgG)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)抗体变化。

结果:IVIG组和PE组治疗有效率均为91%($P>0.05$);两组患者治疗后裸眼视力分布情况较治疗前明显改善($P<0.01$),AQP4-IgG(+),MOG-IgG(+)比例均较治疗前明显下降($P<0.001$),而以上指标两组间比较无差异($P>0.05$)。两组患者中位随访40(29~50)mo,截止末次随访IVIG组、PE组复发率分别为10%、9%($P>0.05$)。IVIG组治疗过程中不良反应发生率低于PE组($P<0.05$)。

结论:PE、IVIG均能改善糖皮质激素耐药的NMO-ON复发患者视力和症状,清除致病抗体,降低复发,但IVIG安全性相对较高。

关键词:静脉注射免疫球蛋白;糖皮质激素;耐药;视神经脊髓炎相关性视神经炎;复发

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.26

Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with relapsed glucocorticoid-resistant NMO-ON

Jian-Chuan Ran, Xin-Cheng Feng, Hong-Hai He, Lin Yao, Lin-Chuan Shang

Department of Ophthalmology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China

Correspondence to: Xin - Cheng Feng. Department of

Ophthalmology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China. fex2020@163.com

Received:2020-09-03 Accepted:2021-03-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) in the treatment of neuromyelitis optica related optic neuritis (NMO-ON) patients with recurrent and glucocorticoid resistance.

• **METHODS:** A total of 79 NMO-ON patients with recurrent and glucocorticoid resistance admitted to the ophthalmic inpatient department of our hospital from January 2016 to January 2018 were retrospectively selected and divided into two groups according to the treatment mode. Forty-two patients (57 eyes) in the IVIG group were treated with IVIG, and 37 patients (43 eyes) in the PE group were treated with plasmapheresis. The differences in efficacy, adverse reactions and recurrence rates between the two groups were compared, as well as the changes and differences in uncorrected visual acuity, aquaporin-4 immunoglobulin G antibody (AQP4-IgG), and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-IgG) antibody before and after treatment.

• **RESULTS:** The effective rates of IVIG group and PE group were 91% and 91% respectively ($P>0.05$). After treatment, the uncorrected visual acuity, photosensitive sense and number finger of the 2 groups were significantly improved ($P<0.01$), and the proportions of AQP4-IgG(+) and MOG-IgG(+) were significantly decreased ($P<0.001$) compared with those before treatment, while the proportions of visual acuity, photosensitive sense and number finger, AQP4-IgG(+) and MOG-IgG(+) in the 2 groups showed no statistical difference ($P>0.05$). The patients in the two groups were followed up for a median of 40 (29-50)mo. By the last follow-up, the recurrence rates in IVIG group and PE group were 10% and 9%, respectively ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in IVIG group was lower than that in PE group ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Both PE and IVIG can improve the vision and symptoms of patients with NMO-ON patients with recurrent and glucocorticoid resistance, clear the pathogenic antibodies, and reduce the recurrence. The clinical efficacy of two methods is significant, but IVIG is relatively safe.

• **KEYWORDS:** intravenous immunoglobulin; glucocorticoid; drug resistance; neuromyelitis optica related optic neuritis; recurrence

Citation: Ran JC, Feng XC, He HH, *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with relapsed glucocorticoid-resistant NMO-ON. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):694-697

0 引言

视神经脊髓炎相关性视神经炎(neuromyelitis optica related optic neuritis,NMO-ON)是免疫介导的累及中枢神经和脊髓的致盲性疾病,临床治疗棘手,复发率高^[1]。据统计约80%~90%患者可反复发作^[2],复发患者往往视力损伤进一步加重,致盲致残率高。糖皮质激素冲击或维持治疗可避免早期复发,但糖皮质激素副作用大,易出现耐药。血浆置换(plasma exchange,PE)是治疗激素耐药的方法之一,可清除致病性自身抗体,减轻患者症状和复发^[3],但PE费用昂贵,且血浆资源有限。静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)是重度感染、免疫性疾病、神经系统疾病等常用治疗方法,国外报道显示IVIG治疗NMO可降低疾病复发^[4],并且IVIG更容易获得,治疗成本也显著降低。目前国内少有IVIG治疗NMO-ON的报道,鉴于此本研究拟探讨IVIG治疗糖皮质激素耐药NMO-ON复发的疗效,旨在为临床NMO-ON治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选择2016-01/2018-01我院眼科住院部收治的79例对糖皮质激素耐药的NMO-ON复发患者。纳入标准:(1)符合国内2014年颁布的《视神经炎诊断和治疗专家共识》中相关诊断标准^[5];(2)既往NMO-ON发作史经治疗视力改善后复发,复发次数≥1次;(3)复发后经糖皮质激素冲击治疗无效者。排除标准:(1)眼外伤、眼部感染、白内障、青光眼等导致的视力下降;(2)先天性视神经病变;(3)合并严重全身系统性疾病;(4)选择其他方法治疗者。根据治疗方式将其分为两组,IVIG组42例57眼,其中男8例13眼,女34例44眼,年龄21~68(平均40.35±6.59)岁,复发距上次治疗时间1~7(平均4.26±1.65)a。裸眼视力:无光感15例20眼,光感8例14眼,眼前指数13例15眼,0.02~0.1者4例5眼,>0.1者2例3眼,水通道蛋白4抗体(aquaporin-4 immunoglobulin G antibody,AQP4-IgG)阳性35例。PE组37例43眼,其中男6例11眼,女31例32眼,年龄19~70(平均40.01±6.75)岁。复发距上次治疗时间1~6(平均4.08±1.43)a。裸眼视力:无光感14例16眼,光感7例10眼,眼前指数10例11眼,0.02~0.1者4例4眼,>0.1者2例2眼,AQP4-IgG阳性30例。两组患者年龄、性别、复发距上次治疗时间、裸眼视力、MOG-IgG和AQP4-IgG阳性比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经通过书面申请并获得我院伦理委员会批准,所有患者及其家属均知晓研究内容流程,同意治疗方案,签署本次研究同意书和治疗同意书。

1.2 方法 IVIG组:给予IVIG标准给药方案,静脉输入静脉注射免疫球蛋白0.4g/(kg·d),连续治疗5d。PE组:给予PE,仪器Amicus血细胞分离机,经右股静脉置管建立血液通路,置换血浆容量参照以下公式:血浆容量(mL)=(1-血细胞比容)×b+(c×公斤体重),b为常数,男1530,女864,c为常数,男41,女47.2。血液流出速度50mL/min,回输速度60mL/min,共行5次PE,置换过程中补充钙剂。

表1 两组患者治疗后疗效比较 眼(%)

组别	眼数	显效	有效	无效	有效率
IVIG组	57	29(51)	23(40)	5(9)	52(91)
PE组	43	19(44)	20(47)	4(9)	39(91)

表2 IVIG组患者治疗前后裸眼视力分布情况比较 眼(%)

时间	无光感	光感	眼前指数	0.02~0.1	>0.1
治疗前	20(35)	14(25)	15(26)	5(9)	3(5)
治疗后	9(16)	5(9)	10(18)	19(33)	14(25)

表3 PE组患者治疗前后裸眼视力分布情况比较 眼(%)

时间	无光感	光感	眼前指数	0.02~0.1	>0.1
治疗前	16(37)	10(23)	11(26)	4(9)	2(5)
治疗后	7(16)	6(14)	8(19)	14(33)	8(19)

观察指标:(1)疗效:采用标准对数视力表检测,患者站或坐于视力表前5m处,保持眼与视力表处于同一高度,光线充足,检测患眼矫正视力。视力0.02以下者评估感光 and 数指情况,根据矫正后视力、感光 and 数指情况判断疗效。显效:治疗后视力较治疗前视力提高≥4行,无光感者治疗后矫正视力≥0.02,有光感者治疗后矫正视力≥0.1,指数患者治疗后矫正视力≥0.15。有效:视力较治疗前视力提高2~3行,无光感者治疗后矫正视力在光感~<0.02,光感者治疗后矫正视力在指数~<0.1,指数者治疗后矫正视力在0.1~<0.15。无效:治疗后视力较治疗前提高<1行或无变化或视力下降^[6]。(2)抗体:治疗前后采集外周血5mL,3000r/min离心10min取血清,-80℃保存待检。采用放射免疫法检测血清AQP4-IgG、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody,MOG-IgG)抗体, γ -射线闪烁计数仪检测AQP4-IgG、MOG-IgG放射性,以空白组阴性对照,AQP4-IgG、MOG-IgG>阴性对照的3倍为阳性。(3)复发:所有患者定期电话随访,随访至2020-08,每3mo随访1次,统计随访期间复发情况。(4)并发症:观察两组患者治疗期间是否患有血压下降、口周麻木、电解质紊乱、胃肠道不适、感染、出血、栓塞、心前区不适、皮肤过敏反应、头痛、皮疹等不良反应发生情况。

统计学分析:采用SPSS 25.0进行数据分析,连续性变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验。计数资料使用例(%)表示,组间疗效、复发、不良反应比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,治疗前后AQP4-IgG、MOG-IgG抗体阳性率比较采用McNemar检验,两组裸眼视力等级资料比较采用Mann-Whitney检验,治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 两组患者均顺利完成治疗,两组患者治疗有效率比较差异无统计学意义($P=1.000$),见表1。

2.2 治疗前后裸眼视力分布情况比较 IVIG组和PE组患者治疗后裸眼视力分布情况均较治疗前明显改善,差异有统计学意义($Z=24.720,14.151,P<0.01$),组间比较两组治疗前后裸眼视力分布情况比较差异无统计学意义($Z=0.079,1.071,P>0.05$),见表2、3。

2.3 两组患者治疗前后血清中抗体比较 两组患者治疗

表4 IVIG组患者治疗前后血清中抗体比较 例(%)

时间	AQP4-IgG(+)	MOG-IgG(+)
治疗前	35(83)	31(74)
治疗后	9(21)	8(19)
χ^2	26.000	23.000
<i>P</i>	<0.001	<0.001

表5 PE组患者治疗前后血清中抗体比较 例(%)

时间	AQP4-IgG(+)	MOG-IgG(+)
治疗前	30(81)	28(76)
治疗后	6(16)	3(8)
χ^2	24.000	25.000
<i>P</i>	<0.001	<0.001

表6 两组患者治疗过程中不良反应差异

组别	例数	头痛	皮疹	口周麻木	血压下降	胃肠道不适	总不良反应
IVIG组	42	1(2)	1(2)	0	0	0	2(5)
PE组	37	1(3)	2(5)	1(3)	2(5)	2(5)	7(19)

后血清中 AQP4-IgG(+)、MOG-IgG(+)比例均较治疗前明显下降,组内比较差异均具有统计学意义($P<0.001$)。两组间治疗前后 AQP4-IgG(+)、MOG-IgG(+)比例比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.068、0.347; 0.036、1.964$, 均 $P>0.05$),见表4、5。

2.4 两组患者治疗过程中不良反应比较 治疗过程中两组患者均未出现电解质紊乱、感染、出血、栓塞、心前区不适等,IVIG组出现1例头痛和1例皮疹,均为轻度,停药后自行缓解,PE组患者除头痛、皮疹外,还出现口周麻木、血压下降和胃肠道不适反应,均给予对症治疗后好转,PE组不良反应明显高于IVIG组,差异有统计学意义($P = 0.075$,表6)。

2.5 两组患者随访期间复发情况比较 79例患者中5例失访,IVIG组失访2例,PE组失访3例,中位随访40(29~50)mo,截止末次随访IVIG组复发4例(10%,4/40),治疗后12mo内无1例复发,2例(5%,2/40)于治疗后13~36mo复发,2例(5%,2/40)于治疗后37~50mo复发。PE组复发3例(9%,3/34),1例(3%,1/34)治疗后12mo内复发,1例(3%,1/34)于治疗后13~36mo复发,1例(3%,1/34)于治疗后37~50mo复发。两组患者复发率比较差异无统计学意义($P=1.000$)。

3 讨论

NMO-ON是由致病性自身抗体、补体介导的特发性、多灶性脱髓鞘和神经系统疾病,以反复发作的严重视神经炎为主要临床表现,随着病情进展可导致永久性视力损伤、四肢感觉运动功能丧失、肠和膀胱功能障碍。AQP4是NMO-ON发病的主要抗原靶点,广泛分布于神经系统星形胶质细胞、视网膜细胞、内沟细胞等,IgG可选择性与AQP4结合形成AQP4-IgG复合物,激活补体,导致中性粒细胞、淋巴细胞浸润,诱导炎症反应,最终损伤神经细胞,导致神经功能缺失^[7]。AQP4与NMO-ON反复发作也有着密切关系^[8],有效清除AQP4-IgG抗体对降低NMO-ON复发有着重要意义。

PE是一种常见的体外循环血液净化疗法,通过等量置换新鲜血浆将体内毒性物质、致病抗体、免疫复合物、大分子蛋白等清除,减轻病理损害,同时可补充凝血因子、血浆活性因子等,在肾病、免疫疾病、药物中毒等疾病中有广泛的应用^[9]。PE在视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)治疗具有较好的疗效,可快速清除致病性抗体,缓解稳定病情^[10]。PE对糖皮质激素治疗反应性差的NMO-ON患者有满意的疗效,被美国血浆透析学会推荐为NMO-ON急性期治疗的有效手段,

推荐等级1B,II类^[11]。本研究PE组治疗有效率91%,治疗后视力有不同程度提高,MOG-IgG、MOG-IgG抗体阳性率大幅下降,复发率9%,验证了PE在NMO-ON的疗效。张玉凤等^[12]报道指出PE可提高视力和视觉诱发电位,缩短临床症状改善时间和住院时间,降低复发率。但是值得注意的是,PE组治疗过程中不良反应发生率较高,临床应重视PE治疗不良事件的预防和管理,严重掌握适应症和禁忌证,以提高治疗安全性。

IVIG是从血浆中分离经深加工、病毒灭活等提取的免疫球蛋白组合,是天然、完整、高纯度、未被修饰的IgG抗体,经静脉进入人体后形成复杂免疫网络,发挥免疫替代和免疫调节的治疗作用^[13]。IVIG在体液免疫介导的神经系统疾病有效^[14],其中包括重症肌无力,而重症肌无力患者多伴随NMO^[15]。Absoud等^[16]报道显示IVIG可用于横贯性脊髓炎和NMO治疗,但是由于例数较少,其疗效尚不确定。动物研究显示大鼠NMO模型IVIG后14d后视网膜神经节细胞数量和神经纤维含量明显增高,高于模型组^[17],提示IVIG可改善NMO大鼠视神经退行性变。目前国内IVIG在NMO-ON的应用报道尚不多见,本研究结果表明采用IVIG治疗NMO-ON具有与PE同等的临床效果,IVIG治疗NMO-ON的机制为:AQP4具有抗氧化,调控水分再吸收作用,在维持神经功能方面有重要作用,抑制AQP4消耗是目前治疗NMO-ON的关键,IVIG可通过诱导IgG分解降低AQP4-IgG水平,进而改善NMO-ON症状^[18]。补体激活是NMO-ON病情进展的主要因素,IVIG可抑制补体激活抑制NMO-ON病情进展。IVIG还可通过干扰抗原识别,下调细胞因子、黏附分子,抑制T细胞分化,降低神经组织炎症反应,保护视神经功能^[19]。通过随访发现两组复发率分别为10%、9%,IVIG组治疗后12mo内无1例复发,PE组1例复发,两组间复发率比较无差异,提示IVIG和PE均可抑制NMO-ON复发,具有满意的远期效果。IVIG组不良反应率低于PE组,说明IVIG治疗NMO-ON更为安全,有望成为PE的替代疗法。本研究IVIG组治疗过程中不良反应率低于PE组,PE由于新鲜冰冻血浆中含异性蛋白,进入人体后可产生抗原抗体反应,引起口周麻木、血压下降和胃肠道等一系列不适反应,而IVIG稳定性好,纯度高,经双重灭活病毒工艺处理,安全性更高。

综上,IVIG治疗激素耐药的NMO-ON具有和PE类似的效果,两者均可改善NMO-ON临床症状,提高患者视力,降低复发,鉴于IVIG操作简便、安全性高、并发症少,IVIG治疗对糖皮质激素耐药的NMO-ON复发患者可能

更具有优势,在血浆资源缺乏时可考虑采用 IVIG 替代治疗。本研究局限之处在于是单中心研究,且样本例数有限,可能导致信息偏倚。IVIG 治疗糖皮质激素耐药的 NMO-ON 复发患者临床疗效还需前瞻性、多中心、随机对照研究加以证实。

参考文献

- 1 Tian Y, Liu Z, Tang Z, *et al.* Radiomics Analysis of DTI Data to Assess Vision Outcome After Intravenous Methylprednisolone Therapy in Neuromyelitis Optic Neuritis. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(5):1365-1373
- 2 Trebst C, Jarius S, Berthele A, *et al.* Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica; recommendations of the Neuromyelitis optica study group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261(1):1-16
- 3 Abboud H, Petrak A, Mealy M, *et al.* Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica; steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016;22(2):185-192
- 4 Viswanathan S, Wong AH, Quek AM, *et al.* Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2015;282:92-96
- 5 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(6):459-463
- 6 Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, *et al.* The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-1114
- 7 Palace J, Lin DY, Zeng D, *et al.* Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 2019;142(5):1310-1323
- 8 孙厚亮, 崔世磊, 刘磊, 等. 急性双眼重症视神经炎临床免疫特征及视功能转归预测因素. *中华医学杂志* 2018;98(21):1674-1678
- 9 Ohkubo A, Okado T. Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2017;56(5):657-660

- 10 梁宪红, 黄晓霞, 曾东杰, 等. 血浆置换治疗视神经脊髓炎谱系疾病及其有效性分析——附 4 例报告. *中国输血杂志* 2020;33(1):22-25
- 11 谭少英, 魏世辉, 徐全刚, 等. 血浆置换治疗视神经脊髓炎相关视神经炎值得注意的问题. *中华眼底病杂志* 2017;33(5):445-448
- 12 张玉凤, 杨佳. 血浆置换在神经脊髓炎相关视神经炎中的应用效果及影响因素分析. *临床和实验医学杂志* 2018;17(21):2319-2323
- 13 Diep C, Shih AW, Jamula E, *et al.* Impact of organizational interventions on reducing inappropriate intravenous immunoglobulin (IVIG) usage: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Apher Sci* 2018;57(2):215-221
- 14 Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, *et al.* Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009-1015
- 15 Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, *et al.* Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 2012;78(20):1601-1607
- 16 Absoud M, Brex P, Ciccarelli O, *et al.* A multicentre randomised controlled TRial of IntraVEnous immunoglobulin compared with standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE). *Health Technol Assess* 2017;21(31):1-50
- 17 Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, *et al.* Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60(5):419-423
- 18 Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177-193
- 19 Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2013;33(Suppl 1):S33-S37