引用本文:倪春五.激素联合丙种球蛋白治疗难治性成人斯蒂尔病的临床观察[J].安徽医药,2023,27(6):1196-1199.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.031.**

◇临床医学◇

激素联合丙种球蛋白治疗难治性成人斯蒂尔病的临床观察

倪春五

作者单位:安徽理工大学第一附属医院(淮南市第一人民医院)风湿免疫科,安徽 淮南232000

摘要: 目的 探讨难治性成人斯蒂尔病(AOSD)病人采用激素联合丙种球蛋白治疗临床效果和安全性。**方法** 选择淮南市第一人民医院风湿免疫科2019年1月至2021年8月收治的难治性AOSD病人30例为研究对象,均采用甲泼尼龙2 mg·kg^{-1}·d^{-1}联合丙种球蛋白400 mg·kg^{-1}·d^{-1}×5 d治疗,对激素联合丙种球蛋白治疗的临床治疗效果采用的临床表现、实验室指标进行观察。**结果** 在治疗的30例AOSD病人时,4例在治疗的第1天后体温恢复正常,6例在治疗的第2天体温恢复正常,14例在治疗的第3天体温恢复正常,4例在治疗的第4天体温恢复正常,治疗5天后所有病人体温恢复正常,皮疹消退,关节肿痛缓解,咽痛好转,淋巴结及脾脏肿大较治疗前明显减小。与治疗前对比,治疗2月后病人临床表现消失,6月后病情维持缓解,血沉[(108±26)mm/h比(21±8)mm/h、(12±3)mm/h,F=181.03,P<0.05]、C反应蛋白(CRP)[(136±46)mg/L比(7.0±2.4)mg/L、(3.0±1.2)mg/L,F=180.86,P<0.05]、铁蛋白[(3 230±1 420)μg/L比(320±156)μg/L、(160±46)μg/L,F=91.46,P<0.05]、白细胞[(18.2±4.9)×10^9/L比(8.2±1.7)×10^9/L、(5.9±1.2)×10^9/L,F=81.92,P<0.05]明显改善,第2周、1月、2月、3月、6月实验室检查持续改善。治疗期间均无不良反应发生。**结论** 丙种球蛋白能迅速改善难治性成人斯蒂尔病病人的临床症状及实验室指标,且有显著的临床治疗效果,复发率低,并有利于激素的减量,减量后病情仍维持稳定状态,同时有利于避免大剂量激素治疗后发生感染风险。

关键词: 斯蒂尔病; 成年人; 丙种球蛋白; 冲击治疗; 临床效果

Clinical observation of glucocorticoid combined with gamma globulin in treatment of refractory adult onset Still´s disease

NI Chunwu

Author Affiliation:Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology(Huainan First People's Hospital), Huainan, Anhui 232000, *China*

Abstract: Objective To explore the clinical effect and safety of glucocorticoid combined with gamma globulin in the treatment of refractory adult-onset still′s disease (AOSD).**Methods** Thirty patients with refractory AOSD admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of Huainan First People′s Hospital from January 2019 to August 2021 were studied. All were treated with methylprednisolone 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} combined with gamma globulin 400 mg·kg^{-1}·d^{-1}×5 d. The clinical therapeutic effect was observed by clinical manifestations and laboratory indexes. **Results** Among the 30 refractory AODS patients treated, the body temperature of 4 cases returned to normal after the first day of treatment, the body temperature of 6 cases returned to normal after the second day of treatment, the body temperature of 14 cases returned to normal after the third day of treatment,the body temperature of 4 cases returned to normal after the fourth day of treatment, after 5 days of treatment,the body temperature of all patients returned to normal,the rash subsided,and the swelling and pain of the patients were relieved,and the sore throat was improved,and the enlargement of lymph nodes and spleen was significantly reduced. Compared with before treatment,the clinical manifestation disappeared after 2 months of treatment,the condition remained in remission after 6 months. ESR [(108±26) mm/h *vs*. (21±8) mm/h, (12±3) mm/h, F=181.03, P<0.05], CRP [(136±46) mg/L *vs*. (7.0±2.4) mg/L,(3.0±1.2) mg/L, F=180.86, P<0.05], SF [(3 230±1 420) μg/L *vs*. (320±156)μg/L, (160±46) μg/L, F=91.46, P<0.05], WBC [(18.2±4.9)×10^9/L *vs*. (8.2±1.7)×10^9/L, (5.9±1.2)×10^9/L, F=81.92, P<0.05] were improved significantly. The laboratory tests continued to improve at the 2nd week, the 1st month, the 2nd month, the 3rd month and the 6th month. No adverse reactions occurred during treatment.**Conclusion** Gamma globulin can rapidly improve the clinical symptoms and laboratory indexes of refractory adult-onset still′s disease, and it has significant clinical therapeutic effect, low recurrence rate, and is beneficial to glucocorticoid reduction, the disease remains stable after reduction, and is beneficial to avoid the risk of infection after high-dose glucocorticoid therapy.

Key words: Still disease; Adult; Gamma globulin; Pulse therapy; Clinical effect

成人斯蒂尔病(AOSD)是以发热、一过性皮疹、关节炎或关节痛为主要临床表现,伴有咽痛、肝脾淋巴结肿大、胸膜炎,外周血中性粒细胞升高等系统受累的临床综合征[1],轻症病人使用中小剂量糖

皮质激素有效,可联合使用免疫抑制剂,但临床上部分病人以持续高热为特征,伴有全身弥漫性橘红色斑丘疹、关节炎,外周血白细胞明显升高,炎症指标红细胞沉降率及C反应蛋白(CRP)显著升高,出现"细胞因子风暴"现象的全身炎症反应[2-3],对大剂量甚至冲击剂量的糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗效果不佳,临床上称为难治性成人斯蒂尔病病人[4]。因此,积极寻找一种有效的治疗方法,降低激素应用剂量,有效控制病人病情,减少不良反应的发生率,促进病人尽早恢复稳定状态[5]。本研究就激素联合丙种球蛋白冲击治疗难治性成人斯蒂尔病的临床疗效进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取淮南市第一人民医院风湿免疫科2019年1月至2021年8月收治的难治性AOSD病人30例为研究对象,其中男5例,女25例,年龄范围20~70岁,年龄(40±15)岁,26例病人是经过大于2周大剂量≥2 mg·kg^{-1}·d^{-1}激素联合免疫抑制剂治疗病情无改善,4例为激素治疗难以减量。病人或其近亲属对研究知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 所有病人均符合日本Yamaguchi标准[6],超过2周大剂量≥2 mg·kg^{-1}·d^{-1}肾上腺糖皮质激素联合1~2种免疫抑制剂治疗病情无改善,病人体温未见明显下降,实验室各项指标未见明显好转,或者大剂量激素难以耐受减量,符合难治性AOSD诊断标准[7-8]。

1.3 排除标准 所有病人均给予T细胞酶联免疫斑点法及胸部CT排除结核及其他感染性疾病,排除乙型病毒性肝炎,排除患有肿瘤、严重心脏、肺脏、肾脏等基础性疾病病人,排除妊娠、哺乳期病人,排除患有精神类疾病病人[9-10]。

1.4 临床及实验室评价指标 临床表现:发热(体温>37.3 ℃)、皮疹、关节肿痛、咽痛、淋巴结肿大、脾肿大、激素使用剂量。实验室指标:白细胞计数、中性粒细胞计数、血沉、CRP、血清铁蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶。观察时间点:用药前及用药后第1、2、3、4、5 d,用药后第2周、1月、2月、3个月、6个月各项指标情况。

1.5 治疗方案 30例病人均接受丙种球蛋白的冲击治疗,丙种球蛋白400 mg·kg^{-1}·d^{-1}(绿十字中国生物制品有限公司,批次AMC0129EG,批号S19993026)用灭菌注射用水溶解至规定容积静脉滴注5 d,开始滴注速度为1.0 mL/min(约20滴/分钟)持续15 min后若无不良反应,可逐渐加快滴速,最快滴注速度不得超过3.0 mL/min(约60滴/分钟)。同时给予甲泼尼龙2 mg·kg^{-1}·d^{-1}(辉瑞制药有限公司,批次FA4614,批号H20130301)静脉滴注2周,病情稳定后激素逐渐减量。

1.6 安全性评估 包括输液反应,过敏反应,消化道反应,血糖,血压,肝功能、肾功能损伤,感染等。

1.7 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用重复测量方差分析,计数资料用例(%)表示,两组独立样本率比较采用χ^2检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室各指标变化情况 治疗后5 d与治疗前相比,病人血沉、CRP、白细胞计数均有下降,其中CRP下降更明显(P<0.05)。治疗后2周、1月、2月、3个月、6个月与治疗前相比,病人的血沉、CRP、血清铁蛋白、白细胞计数均下降明显(P<0.05),见表1。

表1 难治性成人斯蒂尔病30例治疗前后实验室各指标变化情况/$\bar{x} \pm s$

时间	血沉/(mm/h)	CRP/(mg/L)	铁蛋白/(μg/L)	白细胞/(×10^9/L)
治疗前	108±26	136.0±46.0	3 230±1 420	18.2±4.9
治疗2周	76±22	48.0±24.0	2 880±1 260	14.9±3.4
治疗1月	36±16	10.0±6.0	1 680±640	9.2±2.8
治疗2月	21±8	7.0±2.4	320±156	8.2±1.7
治疗3月	16±5	5.0±1.9	220±86	7.8±1.4
治疗6月	12±3	3.0±1.2	160±46	5.9±1.2
F值	181.03	180.86	91.46	81.92
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:CRP为C反应蛋白。

2.2 临床症状与体征的恢复情况 30例AOSD病人,4例在治疗的第1天后体温恢复正常,6例在治疗的第2天体温恢复正常,14例在治疗的第3天体温恢复正常,4例在治疗的第4天体温恢复正常,5 d后所有病人体温恢复正常,皮疹消退,关节肿痛缓解,咽痛好转,淋巴结及脾脏肿大较前明显减小。

2.3 丙种球蛋白治疗前后激素使用情况 丙种球蛋白治疗2周后激素从2 mg·kg^{-1}·d^{-1}调整为1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量,3个月后激素减量至0.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量,6个月后所有病人激素均减量至≤10 mg/g维持治疗,所有病人激素减量过程中未见病情复发。

2.4 不良反应 30例病人在治疗期间均未见严重不良反应,有2例病人在输注过程中出现轻度的恶心症状,减慢输注速度后恶心症状消失,对治疗无影响,1例出现血糖轻度升高,治疗后好转,1例发生血压轻度升高,治疗后完全好转,与治疗前相比差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 30例难治性成人斯蒂尔病治疗期间不良反应发生情况/例(%)

时间	恶心	高血糖	高血压	感染	肾损害	过敏反应	总发生
治疗前	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	0(0)	0(0)	4(13.3)
治疗后	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	4(13.3)①

注:①与治疗前不良反应比较,χ^2=0.00,P=1.000。

3 讨论

AOSD是病理学家George F.Still于1989年首次在幼年类风湿关节炎中报道,1971年Eric Bywaters正式命名该病为AOSD,主要表现为发热、皮疹、关节炎和(或)关节痛、咽痛、脾及淋巴结肿大,白细胞总数和中性粒细胞增多、血清铁蛋白明显升高、严重者可伴有多系统损伤的全身综合征,目前该病的发病机制仍不明确[11-12]。

研究表明,AOSD的特点是中性粒细胞和巨噬细胞活化,产生大量细胞因子,在AOSD病人血清中白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-8、IL-18水平明显升高,这些细胞因子刺激T细胞、B细胞分化。在AOSD病人中,存在T淋巴细胞等多种免疫细胞的功能异常。新近一项研究显示,未经治疗的活动期AOSD病人外周血辅助性T淋巴细胞17(Th17)细胞比例显著高于健康对照者,且与疾病活动度评分和血清铁蛋白水平显著正相关,在治疗有效的AOSD病人中,Th17细胞水平及血清IL-17水平显著下降。另一项研究发现,AOSD病人外周血$CD4^+CD25^+$调节性T淋巴细胞比例以及转化生长因子-β(TGF-β)水平较健康对照组显著降低,反复发作、出现慢性关节病变的AOSD病人$CD4^+CD25^+$调节性T淋巴细胞比例及TGF-β水平较单次发作后持续缓解的病人显著偏低,表明调节性T淋巴细胞在发挥抑制性细胞免疫及免疫耐受中起重要作用,其异常与AOSD疾病发生和发展存在相关[13-14]。

丙种球蛋白具有封闭自身抗体,抑制巨噬细胞及单核细胞活性化、调节细胞因子从而抑制炎症反应,恢复Th17/$CD4^+CD25^+$T调节性淋巴细胞平衡,从而治疗成人斯蒂尔病[15-16]。本研究纳入30例难治性AOSD病人,丙种球蛋白可显著改善病情,治疗5 d后病人体温、皮疹、关节肿痛、咽痛及CRP明显下降,淋巴结及脾脏肿大减轻,2个月后病人临床症状完全缓解,白细胞及中性粒细胞计数、血沉、CRP、血清铁蛋白水平明显下降,这些均显示丙种球蛋白能迅速控制难治性AOSD病人的炎症状态,抑制"细胞因子风暴",稳定病情[17-18]。

糖皮质激素减药困难,减药途中出现病情反复特别是体温的重新升高是AOSD病人治疗过程中最常见及最棘手遇到的困难之一,在本研究中,丙种球蛋白使用2周后甲泼尼龙使用剂量明显减少,3个月后激素减量至0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$剂量,提示丙种球蛋白不仅能迅速控制AOSD病人的病情活动,也能更好的维持病情稳定,有利于糖皮质激素在治疗AOSD病人过程中的减量[19-20]。

综上所述,激素联合丙种球蛋白冲击治疗难治性成人斯蒂尔病,可有效促进病人临床症状恢复正常,同时优化了实验室各项指标,降低了激素的使用剂量,有利于激素的减量,且安全性高,治疗效果显著。

参考文献

[1] 尹春香,王晓非.临床常用白介素-1抑制剂治疗成人斯蒂尔病的研究进展[J].山东医药,2019,59(22):112-114.

[2] 王春燕,郭少华,王丽萍,等.托珠单抗联合甲氨蝶呤治疗难治性成人斯蒂尔病28例回顾性分析[J].中华风湿病学杂志,2019,23(1):42-45.

[3] 尹玉峰,付梦真,何觅春,等.成人斯蒂尔病继发肝损害的临床分析[J].中国血液流变学杂志,2020,30(2):153-157.

[4] GIACOMELLI R, RUSCITTI P, SHOENFELD Y.A comprehensive review on adult onset Still's disease[J].J Autoimmun,2018,93:24-36.

[5] BRANCE ML.Rapid responses to golimumab in refractory adult-onset Still's disease: a case report and review of the literature[J].Revista Colombiana de Reumatologia,2019,26(4):271-275.

[6] COTA-ARCE JM, COTA J, DE LEÓN-NAVA MA,et al.Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset still's disease:a systematic review[J].Semin Arthritis Rheum,2021,51(6):1282-1290.

[7] LASKARI K, TEKTONIDOU MG, KATSIARI C,,et al.Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: countrywide data in 50 patients[J].Seminars in Arthritis and Rheumatism,2021,51(1):137-143.

[8] MADRAY VM, BRAUNLICH K, MOTAPARTHI K.Erythroderma and persistent erythema in adult-onset Still disease associated with macrophage activation syndrome[J].JAAD Case Reports,2021,17:119-121.

[9] DING Y, TANG S, LI S,et al.Risk of macrophage activation syndrome in patients with adult-onset Still's disease with skin involvement: a retrospective cohort study[J].J Am Acad Dermatol,2021,85(6):1503-1509.

[10] EFTHIMIOU P, KONTZIAS A, HUR P, et al.Adult-onset Still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies[J].Semin Arthritis and Rheum,2021,51(4):858-874.

[11] SHIMIZU M, KIZAWA T, KATO R, et al.Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: perinatal effect of maternal IL-18[J].Clinical Immunology,2019,207:36-39.

[12] CAMPOCHIARO C, FARINA N, TOMELLERI A, et al.Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease[J]. Semin Arthritis Rheum,2021,51(1):1-6.
[13] DAMEVSKA K, FRANÇA K, NIKOLOVSKA S, et al.Adult-onset Still's disease as a cutaneous marker of systemic disease[J]. Clinics in Dermatology,2019,37(6):668-674.
[14] WHITE C,WITFLL K.25652 Severe adult-onset Still disease managed with anakinra[J].Journal of the American Academy of Dermatology,2021,85(3):AB63.DOI:10.1016/J.JAAD.2021.06.279.
[15] GIRARD-GUYONVARC'H C, GABAY C. Biological agents in the management of adult-onset Still's disease [J]. Joint Bone Spine,2019,86(1):5-7.
[16] 张英谦,郝京霞,李博,等.静脉用丙种球蛋白治疗川崎病的时机和临床效果分析[J].中国医药,2021,16(2):204-207.
[17] PARK EH,CHOI KM.Adult onset still's disease in patient with breast silicone implant : a case report[J].European Journal of Surgical Oncology,2019,45(2):140.
[18] VASQUEZ-CANIZARES N, LI SC. Juvenile localized scleroderma: updates and differences from adult-onset disease[J]. Rheum Dis Clin North Am ,2021,47(4):737-755.
[19] GRACIA-RAMOS AE, JA. CONTRERAS-ORTÍZ. Myocarditis in adult-onset Still's disease:case-based review[J].Clin Rheumatol, 2020,39:933-947.
[20] NARVÁEZ J, MORA-LIMIÑANA M, ROS I,et al.Pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease: a case series and systematic review of the literature[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019,49(1):162-170.

(收稿日期:2022-02-09,修回日期:2022-04-10)

引用本文:李慧,赵亚光,陈奇,等.长链非编码RNA MicroRNA155宿主基因和微RNA-128-5p在慢性阻塞性肺疾病病人中的表达[J].安徽医药,2023,27(6):1199-1203.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.032.**

◇临床医学◇

长链非编码RNA MicroRNA155宿主基因和微RNA-128-5p在慢性阻塞性肺疾病病人中的表达

李慧,赵亚光,陈奇,赵十妹,靳杨,李颖
作者单位:北京市第一中西医结合医院呼吸内科,北京 100026
通信作者:赵亚光,女,主任医师,研究方向为呼吸系统感染性疾病,Email:cnoy4p@163.com

摘要: 目的 探讨长链非编码RNA(LncRNA) MicroRNA155宿主基因(MIR155HG)、微RNA(miR)-128-5p水平与慢性阻塞性肺疾病(COPD)病人的关系及临床意义。**方法** 选取2019年5月至2021年5月北京市第一中西医结合医院收治的COPD病人100例,其中急性加重期COPD病人为A组(n=52),稳定期COPD病人为B组(n=48),选取同期来该院体检且与病人一般资料匹配的健康人群为C组(n=50)。采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测血清LncRNA MIR155HG、miR-128-5p表达水平;*Pearson*法分析COPD病人血清LncRNA MIR155HG与miR-128-5p表达水平的相关性;受试者操作特征(ROC)曲线分析血清LncRNA MIR155HG、miR-128-5p水平诊断急性加重期COPD病人的价值。**结果** COPD加重期和稳定期病人血清中LncRNA MIR155HG(3.59±0.82、2.35±0.55)与miR-128-5p(0.33±0.11、0.51±0.12)的表达相较于健康人群(1.06±0.27、0.95±0.13)中升高,差异有统计学意义(F=230.26、356.75,P<0.05);COPD病人血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、降钙素原、超敏C反应蛋白(hs-CPR)、白细胞水平均上升,第一秒用力呼吸容积(FEV_1)%、FEV_1/用力肺活量(FVC)水平均下调,差异有统计学意义(P<0.05);血清中LncRNA MIR155HG与TNF-α、降钙素原、hs-CPR、白细胞呈正相关,与FEV_1%、FEV_1/FVC呈负相关(P<0.05);miR-128-5p与TNF-α、降钙素原、hs-CRP、白细胞呈负相关,与FEV_1%、FEV_1/FVC呈正相关(P<0.05);COPD病人血清LncRNA MIR155HG和miR-128-5p表达呈明显负相关(r=−0.49,P<0.05);ROC结果显示,LncRNA MIR155HG、miR-128-5p二者联合诊断急性加重期COPD病人的曲线下面积(AUC)为0.98,95%CI:(0.93,1.00),显著高于LncRNA MIR155HG、miR-128-5p单独诊断。**结论** LncRNA MIR155HG在COPD病人血清中明显高表达,miR-128-5p呈低表达,二者呈明显负相关,且与病情严重程度密切相关,二者联合检测对评估急性加重期COPD病人的临床价值高于单一指标,可作为诊断急性加重期COPD病人的潜在血清标志物。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性; 长链非编码RNA MicroRNA155宿主基因; 相关性; 肺功能; 肿瘤坏死因子α; C反应蛋白质; 用力呼气量

Expression of LncRNA MIR155HG and miR-128-5p in patients with chronic obstructive pulmonary disease

LI Hui,ZHAO Yaguang,CHEN Qi,ZHAO Shimei,JIN Yang,LI Ying
Author Affiliation:Department of Respiratory Medicine, Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100026, *China*