

大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎的临床观察

王昕雯^{1*}, 田向阳² (1. 南京医科大学附属淮安第一人民医院药学部, 江苏 淮安 223300; 2. 南京医科大学附属淮安第一人民医院神经内科, 江苏 淮安 223300)

中图分类号 R744.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2929-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.14

摘要 目的: 探讨大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎的疗效及其对患者神经功能恢复、锥体束传导功能和感觉障碍的影响。方法: 116例急性脊髓炎患者随机分为观察组和对照组, 每组58例。两组患者均给予常规治疗, 在此基础上对照组患者给予地塞米松磷酸钠注射液0.4 mg/(kg·d), 静脉滴注, 每天1次, 7 d后改服醋酸泼尼松片60 mg, 每天1次并逐渐减量至5 mg/d。观察组患者给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1 000 mg, 静脉滴注, 每天1次, 7 d后改服醋酸泼尼松片60 mg, 每天1次并逐渐减量至5 mg/d。两组疗程均为1个月。比较两组患者神经功能恢复时间、锥体束传导功能、感觉障碍评分、临床疗效和不良反应发生情况。结果: 治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组(93.10% vs. 79.31%), 肌力改善 ≥ 2 级时间、下地行走时间、排尿排便功能恢复时间均显著短于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者上、下肢锥体束传导潜伏期、波幅和感觉、痛觉、触觉损伤评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者上、下肢锥体束传导潜伏期显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组; 两组患者锥体束传导波幅和感觉、痛觉、触觉损伤评分显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗基础上, 大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎疗效较好, 有助于改善患者锥体束传导功能, 缓解感觉障碍程度, 促进神经功能恢复, 安全性亦较好。
关键词 甲泼尼龙; 急性脊髓炎; 锥体束传导功能; 感觉障碍

Clinical Observation of Large-dose of Methylprednisolone Pulse Therapy for Acute Myelitis
WANG Xinwen¹, TIAN Xiangyang² (1. Dept. of Pharmacy, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China; 2. Dept. of Neurology, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate therapy efficacy of large-dose of methylprednisolone plus therapy for acute myelitis, and it effects on nerve function recovery, pyramidal tract conduction function and sensory disturbance. **METHODS:** A total of 116 patients with acute myelitis were randomly divided into observation group and control group, with 58 cases in each group. Both group received conventional treatment. Control group was additionally given Dexamethasone sodium phosphate injection 0.4 mg/(kg·d) intravenously, once a day; 7 d later, they were given Methylprednisolone tablet 60 mg, orally, qd, gradually decreasing to 5 mg/d. Observation group was given Methylprednisolone sodium succinate injection 1 000 mg intravenously, once a day; 7 d later, they were given Methylprednisolone tablet 60 mg, orally, qd, gradually decreasing to 5 mg/d. The treatment course in each group was 1 month. The nerve function recovery time, pyramidal tract conduction function, sensory disturbance scores, clinical efficacy and ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** After treatment, the response rate of observation group was significantly higher than that of control group (93.10% vs. 79.31%); the time of muscle strength improvement $\geq$ grade 2, walking down the ground, urination and defecation function recovery in observation group were all significantly shorter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in lower limb cone conduction latency, amplitude of pyramidal tract conduction, scores of sensation, sense of pain and touch between 2 groups. After treatment, lower limb cone conduction latency of 2 groups were significantly lower than before, and the observation group was significantly lower than

[12] 裴宇芳, 杨芳芳. 胺碘酮与卡维地洛联合治疗慢性充血性心力衰竭并发室性心律失常的疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(7): 864-865.

[13] 张香素, 王爱京, 刘爱华, 等. 参松养心胶囊联合胺碘酮治疗冠心病频发室性早搏疗效观察[J]. 四川医学, 2014, 35(8): 1034-1035.

[14] 穆彬, 尹彩君, 张学虎. 参松养心胶囊联合胺碘酮治疗室性心律失常临床效果观察[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(10): 894-895.

[15] 徐小华, 王平, 刘志辉, 等. 参松养心胶囊联合胺碘酮治疗心律失常临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(22): 130.

[16] 张雪玲, 李建绪. 参松养心胶囊与胺碘酮联合治疗心律失常临床治疗效果观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(14): 15-17.

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-06-02)
(编辑: 申琳琳)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: cm0771@126.com

the control group, the amplitude of pyramidal tract conduction, scores of sensation, sense of pain and touch in 2 groups were significantly higher than before, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, large-dose of methylprednisolone plus therapy shows good efficacy in the treatment of acute myelitis, which can helps to improve pyramidal tract conduction function of patients with acute myelitis, ease sensory disturbance, promote the nerve functional recovery with good safety.

KEYWORDS Methylprednisolone; Acute myelitis; Pyramidal tract conduction function; Sensory disturbance

急性脊髓炎(Acute myelitis)又称急性横贯性脊髓炎,指非特异性感染后引起的脊髓急性进行性炎性脱髓鞘病变或坏死^[1],常以双下肢无力、麻木为首发症状,发病2~3 d症状达到高峰,出现脊髓损害节段以下的肢体瘫痪,感觉功能减退、排尿排便功能障碍等症状^[2]。甲泼尼龙是目前公认的治疗急性脊髓炎的有效药物^[3],但用药剂量仍存在争议。有学者质疑大剂量治疗的临床疗效及大剂量治疗可能产生的毒副反应及并发症^[4-5],而且目前相关研究多从神经功能恢复的角度展开,缺乏可供量化的客观性指标支撑^[6],这均限制了大剂量甲泼尼龙在临床的应用。因此,本研究观察了大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎的疗效及其对患者神经功能恢复、锥体束传导功能及感觉障碍的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年2月—2016年2月我院收治的116例急性脊髓炎患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组58例。观察组男性23例,女性35例;年龄21~58岁,平均 (37.56 ± 5.13) 岁;发病到确诊时间为2~6 d,平均 (2.85 ± 0.32) d;脊髓核磁共振成像(MRI)显示病变部位:颈髓27例,胸髓21例,颈胸髓同时受累10例。对照组男性25例,女性33例;年龄21~56岁,平均 (37.60 ± 4.56) 岁;发病到确诊时间为2~6 d,平均 (2.82 ± 0.32) d;脊髓MRI显示病变部位:颈髓28例,胸髓23例,颈胸髓同时受累7例。两组患者性别、年龄、发病到确诊时间、病变部位等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合2002年急性脊髓炎国际协作组(TMCWG)制定的急性脊髓炎诊断标准^[7];(2)均为首次发病;(3)伴有疼痛、麻木、传导束性等感觉功能障碍。排除标准:(1)脑组织与周围神经损害及其他因素引起的脊髓炎者;(2)严重肝、肾功能不全者;(3)伴有免疫系统、血液系统疾病者;(4)存在激素治疗禁忌证者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予B族维生素、营养神经因子、脱水剂、胃黏膜保护剂、早期康复训练、应用抗菌药物预防感染、加强营养等常规基础治疗^[8]。在此基础上,对照组患者给予地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀药业有限公司,规格:1 mL:5 mg,批准文号:国药准字H12020515)0.4 mg/(kg·d),静脉滴注,7 d后改用醋酸泼尼松片(万邦德制药集团股份有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H13022228)60 mg,口服,每天1次。根据病情缓慢减量至5 mg,每天1次。观察组患者给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV,规格:500 mg/支,批准文号:注册证号H20130303)1 000 mg加入5%葡萄糖溶液500 mL中,静脉滴注,每天1次,7 d后改用醋酸泼尼松片60 mg,口服,每天1次。根据病情缓慢减量至5 mg,每天1次。两组疗程均为1个月。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能恢复时间 包括肌力改善 ≥ 2 级时间、下地行走时间、排尿排便恢复时间等。

1.4.2 锥体束传导功能 采用Medelec-Synergy肌电图诱发电位仪与Magstim Model-200型磁激器(英国牛津公司)检测患者治疗前后锥体束传导功能,上肢记录电极置于大鱼际肌,下肢记录电极置于胫骨前肌,参考电极均置于远端。放大器频带为20~10 000 Hz,分析时间为100 ms,每个部位连续测量3~4次,取平均值。

1.4.3 感觉障碍评分 治疗前后采用美国脊髓损伤协会(ASIA)制定的评分标准进行感觉、触觉、痛觉损伤评分。

1.4.4 不良反应 治疗期间记录不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

参照王灵红等研究^[9]拟定疗效判定标准——痊愈:患者运动、感觉功能障碍完全恢复,无自主神经功能障碍,大小便功能完全恢复;显效:患者运动、感觉功能障碍大部分恢复,可借助外力行走,大小便功能基本正常;有效:患者运动、感觉功能障碍恢复不明显,无法行走或自行大小便;无效:患者运动、感觉功能障碍无改善甚至加重。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0 统计软件进行数据分析和处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	58	21(36.21)	19(32.76)	14(24.14)	4(6.90)	54(93.10)*
对照组	58	17(29.31)	16(27.59)	13(22.41)	12(20.69)	46(79.31)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Not: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者神经功能恢复时间比较

观察组患者肌力改善 ≥ 2 级时间、下地行走时间、排尿排便功能恢复时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者神经功能恢复时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 2 Comparison of neurologic recovery time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	肌力改善 ≥ 2 级时间	下地行走时间	排尿排便恢复时间
观察组	58	12.34 $\pm$ 1.25*	13.57 $\pm$ 1.36*	9.77 $\pm$ 1.42*
对照组	58	14.51 $\pm$ 1.39	15.99 $\pm$ 1.78	13.08 $\pm$ 1.69

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Not: vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后锥体束传导功能比较

治疗前,两组患者上、下肢锥体束传导潜伏期、波幅比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者上、下肢锥体束传导潜伏期显著短于同组治疗前,且观察组显著短于对照组;两组患者锥体束传导波幅显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后锥体束传导功能比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of pyramidal tract conduction function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	潜伏期,ms		波幅,mV	
			上肢	下肢	上肢	下肢
观察组	58	治疗前	17.20 $\pm$ 2.32	35.02 $\pm$ 4.25	0.56 $\pm$ 0.24	0.48 $\pm$ 0.22
		治疗后	11.12 $\pm$ 1.21**	16.21 $\pm$ 2.12**	1.35 $\pm$ 0.42**	1.12 $\pm$ 0.36**
对照组	58	治疗前	17.18 $\pm$ 2.40	34.95 $\pm$ 4.18	0.58 $\pm$ 0.26	0.50 $\pm$ 0.24
		治疗后	14.25 $\pm$ 1.32*	20.26 $\pm$ 2.54*	1.02 $\pm$ 0.35*	0.95 $\pm$ 0.33*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后感觉障碍评分比较

治疗前,两组患者感觉、痛觉、触觉损伤评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者感觉、痛觉、触觉损伤评分显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后感觉障碍评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of sensory disturbance score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	感觉	痛觉	触觉
观察组	58	治疗前	20.08 $\pm$ 2.35	36.18 $\pm$ 3.24	35.82 $\pm$ 3.41
		治疗后	32.87 $\pm$ 4.45**	64.02 $\pm$ 5.16**	63.79 $\pm$ 4.56**
对照组	58	治疗前	19.63 $\pm$ 2.16	35.74 $\pm$ 3.09	35.75 $\pm$ 3.29
		治疗后	25.06 $\pm$ 3.73*	55.13 $\pm$ 4.84*	54.03 $\pm$ 4.12*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

2.5 安全性

治疗期间,观察组患者出现胃肠道反应1例、高血压3例、水肿1例,不良反应发生率为8.62%;对照组患者出现胃肠道反应2例、高血压2例,不良反应发生率为6.90%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

急性脊髓炎是各种非特异性感染后引发的一种自身免疫炎症反应,其典型病理改变为髓鞘肿胀、脱失及轴索变性,导致患者下肢或四肢麻木、无力甚至瘫痪,患者存在明显的膀胱直肠功能障碍^[10]。目前,临床治疗急性脊髓炎尚无针对性特效药物,导致患者预后差、致残率高^[11],严重危及患者的健康和生命安全。

现阶段治疗急性脊髓炎的主要方法是保护脑神经、提高神经功能,快速促进肢体运动能力及括约肌功能的恢复^[12]。激素冲击治疗是改善急性脊髓炎症状的有效方法。糖皮质激素具有清除过氧化物的作用,能减轻氧自由基对脊髓的损伤,促进神经组织的功能恢复,保护未受损神经,改善神经传导功能^[13]。地塞米松为糖皮质激素类药物,静脉注射地塞米松治疗急性脊髓炎疗程较长,不良反应亦会随之增加^[14],这限制了该药在临床的应用,因此临床多短期注射使用该药后改为口服维持治疗并逐渐减量以减轻不良反应的发生^[14]。甲泼尼龙是人工合成的中效糖皮质激素,可以在神经中枢内发生非特异性的免疫抑制反应,具有强大的抗炎、抗水肿作用,且起效快,能快速减轻脊髓炎症反应,改善神经的血液循环和能量供应。使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎,药物有效浓度高,可直接作用于靶细胞发挥抗炎、免疫抑制作用,能有效减轻脊髓水肿,促进神经功能恢复。廖品君等^[15]采用甲泼尼龙联合丙种球蛋白大剂

量冲击治疗急性脊髓炎,有效率为85.5%,显著高于对照组的69.1%,且未见明显肝、肾功能异常。

现有资料显示,国内外学者都认同大剂量甲泼尼龙治疗急性脊髓炎能够缩短肌力改善 ≥ 2 级时间、下地行走时间、排尿排便功能恢复时间^[16]。本研究结果也证实,大剂量甲泼尼龙能够提高患者肌力改善速度,促进患者尽快下地活动,缩短患者自主排便时间。目前,还未有从磁刺激运动诱发电位技术等客观量化指标上对急性脊髓炎患者预后影响的报道。磁刺激运动诱发电位是非侵入性检查锥体束功能的技术,能够从生理功能损害程度反映运动系统功能状态,四肢锥体束传导潜伏期越短,锥体束传导波幅越高,则运动传导功能恢复效果越好^[17-18]。本研究结果显示,观察组患者上、下锥体束传导潜伏期显著短于对照组,锥体束传导波幅显著高于对照组,差异均有统计学意义,这提示大剂量甲泼尼龙有助于减轻急性脊髓炎患者正常运动功能损害程度。患者感觉、痛觉、触觉损伤评分越高,表明患者感觉障碍恢复越好。治疗后观察组患者感觉、痛觉、触觉损伤评分均显著高于对照组,提示大剂量甲泼尼龙有助于促进急性脊髓炎患者感觉功能的恢复。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明大剂量甲泼尼龙治疗急性脊髓炎未增加不良反应的发生,安全性较好。这与其他类似文献报道结果一致^[3,9]。

综上所述,在常规治疗基础上,大剂量甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎疗效较好,有助于改善患者锥体束传导功能,缓解感觉障碍程度,促进神经功能恢复,安全性亦较好。由于甲泼尼龙与锥体束传导功能关系可供参考文献资料较少,可能会影响到结论的准确性,其作用机制还有待于进一步研究证实。

参考文献

[1] Absoud M, Gadian J, Hellier J, *et al.* Protocol for a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin versus standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE)[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e008312.

[2] 郝沛.大剂量甲基强的松龙联合丙种球蛋白冲击治疗急性脊髓炎的临床效果观察[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(16):107-108.

[3] 麦建晖.甲基强的松龙冲击治疗急性脊髓炎的疗效观察[J]. *中国医学工程*, 2013, 12(3):87.

[4] Danieli MG, Pattinari L, Marinangeli L, *et al.* Recurrent myelitis in common variable immunodeficiency successfully managed with high-dose subcutaneous immunoglobulin[J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 8(4): 2012.

[5] 赵海永.大剂量甲基强的松龙联合丙种球蛋白治疗急性脊髓炎的疗效分析[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(7):

707-708.

[6] 赵志斌,李凤昌.大剂量甲基强的松龙联合丙种球蛋白治疗急性脊髓炎临床分析[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(8): 136-137.

[7] Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis [J]. *Neurology*, 2002, 59(4):499-505.

[8] Scott TF, Frohman EM, De Seze J, *et al.* Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: a report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology[J]. *Neurology*, 2011, 77(24):2128-2134.

[9] 王灵红,黄桔秀,李玉平,等.甲泼尼龙冲击治疗急性脊髓炎的临床疗效分析[J]. *中国基层医药*, 2016, 23(3): 397-399.

[10] Melikyan G, Abdelrahman MH, Suoza AD, *et al.* Transverse myelitis associated with anti-Ro(SSA) autoantibodies: a record of two cases[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2012, doi:10.1155/2012/515768.

[11] 周游,张伶俐,杨元,等.西维来司对实验性自身免疫性脑脊髓炎模型大鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2016, 27(7): 903-906.

[12] Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, *et al.* A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(6):671-682.

[13] Souverein PC, Berard A, van Staa TP, *et al.* Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study[J]. *Heart*, 2004, 90(8): 859-865.

[14] 朱明.甲基泼尼松与丙种球蛋白对病毒性脑炎儿童神经及免疫影响[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(6):839-841.

[15] 廖品君,王科.甲基强的松龙联合丙种球蛋白大剂量冲击治疗急性脊髓炎的效果观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(2):325-327.

[16] Boostani R, Ghabeli Juibary A. Acute human T-lymphotropic virus type I -associated myelitis: a rare case successfully treated with intravenous pulse methylprednisolone [J]. *J Neurovirol*, 2014, 20(4):423-425.

[17] 任季冬,阮洪梅,胡宇.重复经颅磁刺激联合度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍患者的临床价值[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5):477-480.

[18] Noto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, *et al.* Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler*, 2013, 19(22): 173-178.

(收稿日期:2016-08-22 修回日期:2017-06-01)

(编辑:申琳琳)