

糖皮质激素对重症肌无力患者血清肿瘤坏死因子及白介素-6 水平的影响

温慧军

【摘要】 目的 探讨糖皮质激素(GC)对重症肌无力(MG)患者血清肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 选择 48 例 MG 患者(治疗组),采用 GC 治疗,疗程 1 个月,观察治疗前后患者血清 TNF 及 IL-6 的水平,并在治疗前与 42 例健康者(对照组)比较。**结果** 治疗组治疗前患者血清 TNF、IL-6 水平均明显高于对照组($P<0.05$),经 GC 治疗 1 个月后治疗组患者血清 TNF、IL-6 水平降低,与治疗前比较有明显差异($P<0.05$)。**结论** GC 可能通过抑制 MG 患者体内 TNF 及 IL-6 的产生来调节患者的免疫功能。

【关键词】 重症肌无力 糖皮质激素 肿瘤坏死因子 白细胞介素-6

【中图分类号】 R746.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)04-0332-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.013

The effect of glucocorticoid on serum tumor necrosis factor and IL-6 in patients with myasthenia gravis Wen Huijun, Department of Neurology, Baoji Central Hospital, Shanxi 721008

【Abstract】 Objective To analyse the effect of Glucocorticoid (GC) on serum tumor necrosis factor (TNF) and interleukin -6 (IL-6) in the patients with myasthenia gravis (MG). **Methods** 48 MG patients (treatment group), which treated with GC for 1 months, were selected to observed the value in the serum of TNF and IL-6 before and after treatment, meanwhile, there were 42 healthy subjects (control group) chosen to be compared with treatment group before GC treatment to discover its therapeutic effect. **Results** Before the treatment carried out, the TNF and IL-6 serum of the treatment group were significantly higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), after GC treatment of 1 months, the serum levels of TNF, IL-6 in the treatment group significantly reduced comparing with those of pretherapy, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The immune function of patients might be regulated from GC by inhibiting the production of TNF and IL-6 in patients with MG, and using the GC would have a great effect.

【Key words】 Myasthenia gravis Glucocorticoid Tumor necrosis factor Interleukin-6

MG 是一种神经肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病,病变部位在神经-肌肉接头的突触后膜,主要表现为骨骼肌极易疲劳,活动后症状加重,休息和应用胆碱酯酶抑制剂治疗后症状明显减轻。文献报道,GC 仍是目前治疗 MG 经典而有效的一线免疫药物^[1-2]。本研究对 2015 年 3 月~2016 年 5 月在本院就诊的 MG 患者采用 GC 中剂量冲击、小剂量维持治疗,比较治疗前与对照组 TNF 及 IL-6 的水平变化以及治疗前后 MG 患者 TNF 及 IL-6 的水平变化,以探讨 GC 治疗对 MG 患者部分免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月~2016 年 5 月在宝鸡市中心医院神经内科就诊的患者,均临床确诊,且不伴其他自身免疫性疾病的 MG 患者 48 例,其中男 28 例,女 20 例,年龄 18~69 岁,平均年龄(23.2 ± 10.3)岁,诊断均符合中国 MG 诊断和治疗指南 2015^[3]。排除标准:合并除胸腺瘤外的恶性肿瘤、未正规使用大剂量糖皮质激素冲击治疗者、肉毒杆菌中毒、激素治疗前未测血脂、口服降脂药物者,并排除多发性肌炎、肌营养不良、周期性麻痹、格林-巴利综合征等^[4]。同时选取同期本院门诊体检健康的人群 42 例为健康对照组,其中男 24 例,女 18 例,

年龄 28~69 岁,平均年龄(21.8 ± 9.7)岁。2 组年龄、性别比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗 治疗组使用甲泼尼龙 80 mg 静脉点滴,1 次/d,连用 2 周,后减为醋酸泼尼松 50 mg 每日清晨顿服,每周减 5 mg,直至能控制症状的最小有效剂量(4 周)。激素治疗期间均予胃粘膜保护剂、补钙、补钾等治疗。对 MG 患者治疗前后血清 TNF 及 IL-6 水平进行检测,并在治疗前与健康对照组比较。

1.2.2 血清 TNF 及 IL-6 水平测定 所有受检者晨起空腹抽取肘正中静脉血 5 mL,其中 2 mL 血液加肝素抗凝,混匀,立即低温离心后取血浆置 -20℃冰箱待测。TNF 及 IL-6 水平的测定采用酶联免疫吸附法,试剂盒由第四军医大学放射免疫室提供,仪器采用芬兰雷勃 MK3 全自动酶标仪,操作过程严格按照说明书进行。

1.2.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料的比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫功能指标测定 治疗前 MG 患者血清 TNF 及 IL-6 水平均高于健康对照组($P<0.05$)(表 1)。

表 1 治疗前 2 组血清 TNF、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	TNF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
治疗组	46	$25.38 \pm 1.94^*$	$98.11 \pm 11.02^*$
健康对照组	42	8.27 ± 1.23	38.32 ± 5.56

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 经过 1 个月的 GC 治疗,MG 患者血清 TNF、IL-6 水平较治疗前明显下降($P<0.05$)。

表 2 治疗前后 MG 患者血清 TNF、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
治疗时间	<i>n</i>	TNF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
治疗前	46	25.38 ± 1.94	98.11 ± 11.02
治疗后	46	$11.07 \pm 0.85^*$	$42.02 \pm 3.65^*$

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

3 讨论

MG 是由于机体对乙酰胆碱受体(AchR)自身免疫耐受和免疫调节的破坏,产生针对 AchR 的抗

体^[5],阻断神经肌肉接头处神经递质的传递,并具有一定细胞免疫依赖性。MG 的传统治疗方法是应用胆碱酯酶抑制剂,但长期单独应用会使乙酰胆碱受体遭破坏而出现耐药性,使病情恶化并更难治疗^[6],因而对于 MG 患者来说,直接针对异常自身免疫反应的措施是更为有效的治疗手段,GC 是目前治疗 MG 最常用的一线免疫治疗药物,GC 是肾上腺皮质束状带合成并分泌的一种类固醇激素,它的生理和药理作用主要是通过 与细胞浆内糖皮质激素受体 GR 结合引起基因效应产生,在正常情况下皮质醇是保持机体处于稳态的重要物质之一^[7]。作为一种脂类物质,皮质醇易于通过细胞膜进入细胞,与胞浆中 GR α 结合活化后转位进入细胞核,产生经典的激素效应^[8],低剂量即可抑制细胞免疫应答,较高剂量抑制体液免疫反应,大剂量激素还可以诱导免疫细胞凋亡。基础研究表明,MG 患者存在有明显的体液免疫功能紊乱,AchRAb 在 MG 的发病中有重要意义^[9],AchRAb 与 AchR 的结合物引起吞噬作用,AchR 的降解加快导致突触后膜 AchR 的数量不足,破坏终板功能,AchRAb 通过与 AchR 结合形成膜攻击复合体触发了补体瀑布链,进而导致突触后膜的溶解;AchRAb 还可直接阻碍 AchR 结合位点,影响 AchR 的生理功能。当 MG 患者病变处于活动期时,机体的内分泌系统、免疫系统功能紊乱,机体内环境被破坏,而 GC 具有稳定细胞膜、降低毛细血管通透性、抑制炎症反应的作用。本研究结果表明,MG 患者治疗前血清 TNF 及 IL-6 水平均明显高于健康对照组,表明 MG 患者相对于健康人群存在免疫功能的紊乱,一些细胞因子如 TNF 及 IL-6 可能在 MG 的发生发展过程中起着重要作用,与基础研究结果一致。本研究采用 GC 中剂量冲击、小剂量维持疗法,既尽可能避免了加重反应和其它副作用,又较快地达到了治疗效果。

基础研究表明,IL-6 是多功能的细胞因子,在免疫应答、急性期反应、造血调节中发挥重要作用,IL-6 可促进 B 细胞增殖、分化和分泌抗体,在活化、增值的 B 细胞分化为浆细胞的过程中起关键作用,同时诱导 T 细胞活化、增殖和分化,对机体的天然免疫和获得性免疫都具有重要的调节作用^[10]。另有研究表明,用 AchR 体外短期培育单核细胞,发现 MG 患者 AchR 反应性 IL-6、IL-10 等的 mRNA 表达阳性细胞数比正常对照组高^[11],国内外有关研究发现,MG 患者的血清 TNF- α 水平较正常人群高,

且差异有显著性, TNF- α 与病情相关, 经过胸腺手术和免疫治疗后 TNF- α 水平下降, MG 患者 TNF 水平增高可能与感染细菌的膜蛋白或蛋白质与 AChR α 亚单位有相同抗原决定簇有关^[12-13]。肿瘤坏死因子(TNF- α)是免疫和炎症的重要调节因子, 由激活的单核巨噬细胞和 T 细胞分泌, 它既可促进胸腺细胞活化及增殖, 也可通过诱导抗原递呈细胞活化, 促进产生 IL-6, 增强活化 T 细胞表达 IL-2R 而达到促进 T 细胞活化及增殖作用。MG 患者 TNF- α 水平常显著高于正常人群, 且治疗后显著降低, 血中高水平 TNF- α 可直接破坏乙酰胆碱受体(AChR)或直接促进 B 细胞分化、生长, 从而增加 AChRAb 的产生^[12,14]。本研究结果表明, 经过 1 个月的中剂量冲击、小剂量维持的 GC 治疗方案, 治疗组患者 TNF 及 IL-6 水平较治疗前明显下降, 表明 GC 可能通过与细胞因子上的相应受体结合来发挥其免疫调节作用, 调节部分紊乱的免疫功能, 与前述研究结果一致。

总之, MG 与其他自身免疫疾病一样其发病机制错综复杂, 有许多因素和环节均影响着疾病的发生、发展及转归。本研究表明 TNF 及 IL-6 在 MG 的发生发展过程中起着十分重要的作用, 可能是监测 MG 病情变化和评判预后的重要指标, 具有重要的临床实用价值, 值得临床大规模研究。同时, 本研究也表明 GC 是治疗 MG 的一种有效而安全的药物。由于本实验纳入研究的病例数有限, 并且 TNF 及 IL-6 相互关系的确切机制尚不明确, 需大样本、多中心研究进一步证实。

参 考 文 献

[1] Spring J, Spies M. Myasthenia gravis: options and timing of

immunomodulatory treatment[J]. *BioDrugs*, 2001, 15(3): 173-183.

- [2] Sathasivam Sivakumar. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(6): 317-327.
- [3] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 3(2): 934.
- [4] 李柱一, 张魏. 中国重症肌无力诊断和治疗专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18(5): 368-372.
- [5] 许贤豪. 肌无力—临床与基础[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003: 24.
- [6] Saida K. Treatment of neuro-immunologic diseases by immunosuppressants[J]. *Nihon Rinsho*, 1994, 52(11): 3046-3052.
- [7] Debono Miguel, Ghobadi Cyrus, Rostami-Hodjegan Amin, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1548-1554.
- [8] Utsugisawa Kimiaki, Nagane Yuriko. Therapeutic strategies against myasthenia gravis[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(5): 881-886.
- [9] Anlar Banu, Senbil Nesrin, Köse Gülşen, et al. Serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years[J]. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15(5): 355-357.
- [10] Hirano. T-The biology of interleukin-6[J]. *Chem Immunol*, 1992, 9(4): 153.
- [11] Matusiewicz D, Navikas V, Palasik W, et al. Tumornecrosis factor-alpha, lymphotoxin, interleukin[J]. -6, IL-10, IL-12 and perforin mRNA expression in mononuclear cells in response to acetylcholinereceptor augmented in myasthenia gravis[J]. *Neuroimmunol*, 1996, 71(1): 191-193.
- [12] 闫晓波, 王维治, 韩威. 重症肌无力 cICAM-1 及 TNF- α 水平的检测[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2002, 9(2): 79-81.
- [13] Deren H, Ritva PS. Tumornecrosis factor- α polymorphism and secretion in myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 94(8): 165-171.
- [14] 赖祥青, 杨明山, 徐金枝, 等. 重症肌无力患者免疫发病机制的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(7): 662-664.

(2016-10-25 收稿)