

双重血浆置换治疗系统性硬化症疗效分析

曾 鸣,许贤荣,俞香宝,朱亚梅,葛益飞,孙 彬,毛慧娟,邢昌赢*

(南京医科大学第一附属医院肾内科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:观察双重血浆置换(DFPP)治疗系统性硬化症的临床疗效及安全性。方法:回顾性分析行 DFPP 的 12 例系统性硬化症患者的临床资料,观察 DFPP 前后生化、免疫指标及改良 Rodnan 皮肤评分的变化。结果:除 1 例在首次 DFPP 后出现体位性低血压外,无其他不良反应。DFPP 后,患者免疫球蛋白 IgG、IgM、血沉、球蛋白较置换前有明显下降,血浆置换后抗 SCL-70 抗体及抗着丝点抗体(ACA)、抗 U1 核糖核蛋白抗体(抗 U1RNP 抗体)无明显变化,但改良 Rodnan 皮肤评分明显好转(17.2 ± 7.7 vs 23.6 ± 9.3 , $P = 0.007$)。结论:DFPP 能够改善免疫反应,改善皮肤症状,是治疗系统性硬化症的一个安全有效的方法。

[关键词] 双重血浆置换;系统性硬化症

[中图分类号] R593.25

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)12-1711-02

doi:10.7655/NYDXBNS20141224

系统性硬化症又称硬皮病(SSc),是一类病因不明的结缔组织疾病,其特征为皮肤纤维化、血管损伤、内脏器官尤其是肺、食道、心脏以及肾脏的损伤。尽管目前有很多药物已经用于治疗系统性硬化症,如激素、免疫抑制剂(如青霉胺、 γ -干扰素)和免疫调节药物(如环磷酰胺、环孢霉素)等^[1],但系统性硬化症的发病机制尚不明确,因此没有哪种治疗方法被证实绝对有效。双重血浆置换(DFPP)是用来治疗很多免疫相关性疾病包括结缔组织疾病的有效方法,但国内尚无治疗系统性硬化症的相关报道。本文对 12 例行双膜法血浆置换的系统性硬化症患者进行回顾性分析,探讨该方法的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

2006 年 6 月~2014 年 6 月在本院风湿科住院治疗的 12 例患者,均符合 1980 年美国风湿病学会系统性硬化症诊断标准^[2]。其中男 2 例,女 10 例,年龄 33~67 岁,平均(46.30 ± 10.36)岁,病程 4 个月~20 年,平均(7.24 ± 7.67)年。所有患者均接受 DFPP 联合口服强的松($10 \sim 30$ mg/d)治疗,隔天进行双重血浆置换 1 次,每例 3 次,共进行 36 例次。第 2、3 次血浆置换后分别给予环磷酰胺 0.4 g 静滴。

1.2 方法

采用股静脉留置双腔导管作为血管通路,ACH-10 多功能四泵血液净化机,一级滤器为血浆分离器 OP-08W(日本旭化成),二级滤器为血浆成分分离器 EC-30W(日本旭化成)。采用低分子肝素抗凝,要求活化凝血时间延长 1 倍以上。血流量 $100 \sim 150$ ml/min,分离血浆的速度 1500 ml/h(每小时循环血液总量的 25%~30%)。废弃血浆的速度为 150 ml/min(占分离血浆的 10%),回输血浆的速度为 1350 ml/min(占分离血浆的 90%)。每次双重血浆置换丢弃的病理血浆量为 500 ml,补充 5% 白蛋白 500 ml。

对 SSc 患者的首发症状、临床表现、胸部 CT、二维超声心动图、DFPP 前后生化指标(血沉、白蛋白、球蛋白)及免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM、C3、C4)及相关抗体抗核抗体(ANA)、抗 SCL-70 抗体、抗着丝点抗体(ACA)、抗 U1 核糖核蛋白抗体(抗 U1RNP 抗体)的变化进行观察,治疗前后进行改良 Rodnan 评分。将患者面部、胸部、腹部、左右侧上下肢、手足背等划分为 17 个评估部位,每个部位根据皮肤受累的程度按 0~3 分评估:0=正常皮肤;1=轻度硬厚;2=明显硬厚,不能推动;3=严重硬厚,不能捏起。总积分为 0~51 分^[3-4]。

1.3 统计学方法

所有数据通过 SPSS13.0 统计软件处理,计量资料两两比较采用配对 t 检验, $P \leq 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

[基金项目] 国家十二五科技支撑计划项目(2011BAI10B08)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:lcyxing62@126.com

2 结果

2.1 临床表现

参照 Le Roy 分级方案,12 例均为弥漫性硬化症患者^[5]。最常见的首发症状为雷诺现象 11 例(占 91.67%),关节痛起病者 1 例(8.33%)。所有患者均有不同程度的皮肤受累,表现为皮肤肿胀、硬化或萎缩;均有雷诺现象;关节痛 9 例;肺部受累 5 例,表现为咳嗽、咳痰、胸闷和呼吸困难;心脏受累 8 例,1 例患者出现活动后胸闷、气喘,其余仅在作心电图和二维超声检查时发现病变;胃肠道受累 3 例,表现为吞咽困难;肾脏受累者 2 例,无临床症状,检查时发现微量白蛋白尿。12 例中,合并皮肤炎 1 例,合并甲状腺功能亢进 1 例。

2.2 辅助检查

实验室检查:12 例中,血沉升高 10 例(83.3%),C 反应蛋白升高 5 例(41.7%),IgG 升高 4 例(33.3%),

IgM 升高 3 例(25%),补体 C3 降低 6 例(50%)。10 例 ANA 阳性(83.3%)。7 例抗 SCL-70 阳性(58.3%),5 例 ACA 阳性(41.7%),6 例抗 U1RNP 阳性(50%)。

胸部 CT 检查:12 例有 8 例胸部 CT 见肺间质纤维化。

二维超声心动图检查:三尖瓣关闭不全 3 例,二尖瓣合并主动脉关闭不全 3 例,二尖瓣合并三尖瓣关闭不全 1 例,肺动脉高压 4 例,左室舒张功能减退 4 例,少量心包积液 1 例,中等量心包积液 1 例。

生化及免疫指标变化(表 1):本组 36 例次 DFPP 过程中除 1 例在首次血浆置换后出现体位性低血压外,无其他不良反应。患者 DFPP 后血沉下降,血清免疫球蛋白 IgG、IgM 明显下降(P 值均 < 0.05),血清球蛋白下降($P < 0.01$)。血浆置换前后抗 SCL-70 抗体及 ACA、抗 U1RNP 定性试验无明显变化,但改良 Rodnan 皮肤评分明显好转(17.2 ± 7.7 vs 23.6 ± 9.3 , $P = 0.007$)。

表 1 双重血浆置换前后生化及免疫指标对比

	IgA	IgM	IgG	C3	C4	血沉	白蛋白	球蛋白
血浆置换前	2.85 ± 1.32	1.70 ± 0.40	19.30 ± 9.28	0.83 ± 0.40	0.19 ± 0.13	64.00 ± 37.37	29.60 ± 3.74	29.67 ± 13.41
血浆置换后	0.98 ± 0.65	0.57 ± 0.74	9.88 ± 3.39	0.42 ± 0.36	0.06 ± 0.08	9.00 ± 5.57	29.67 ± 2.52	24.40 ± 12.14
P 值	0.1	0.036	0.037	0.14	0.09	0.031	0.544	0.005

3 讨论

目前 DFPP 已经应用于系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎、多发性硬化等免疫性疾病的治疗^[6],但 DFPP 治疗 SSc 鲜有相关报道^[7],因此本文对 DFPP 的疗效和安全性进行了观察。

本研究中,12 例系统性硬化症均为弥漫性病。这些患者在激素治疗基础上,在 DFPP 治疗后给予环磷酰胺冲击治疗。结果表明,接受 DFPP 治疗后,血沉、免疫球蛋白 IgG、IgM 及血清球蛋白迅速下降,改良 Rodnan 皮肤评分好转,说明 DFPP 能够改善免疫反应,控制 SSc 的皮肤症状。DFPP 治疗过程中可能会出现发热、过敏、感染、低血压、低钙血症、出血及血栓等不良反应,本研究中仅 1 例在首次治疗结束后出现体位性低血压,经对症治疗后,症状好转,其余 35 例次无不良反应。

总之,本文证实,DFPP 能够减少体内免疫球蛋白,改善皮肤硬化症状,不良反应少,是一种安全有效的治疗手段。但是,本项研究尚属于回顾性分析,缺乏有效的对照观察,需要扩大样本量进一步评价 DFPP 的疗效及安全性。

[参考文献]

- [1] Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity[J]. *Transfus Apher Sci*, 2001, 25(1): 25-31
- [2] 姚凤祥, 麻世迹, 陈井阳. 现代风湿病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1995: 235-239
- [3] Brennan P, Silman A, Black C, et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group [J]. *Br J Rheumatol*, 1992, 31(7): 457-460
- [4] 罗婧莹, 黄熙, 陈德华, 等. 复方甘草酸苷联合丹参注射液治疗系统性硬皮病疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2009, 23(7): 411-412
- [5] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis[J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(2): 202-205
- [6] 龚德华, 季大玺, 朱冬冬, 等. 选择性血浆分离器行双重血浆置换对抗中性粒细胞胞质抗体清除的研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 20(3): 212-217
- [7] Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis [J]. *Intern Med*, 1997, 36(7): 508-513

[收稿日期] 2014-07-19