

## 鞘内注射甲氨蝶呤与地塞米松联合口服激素治疗神经精神性狼疮的系统评价

周明倩,汪梅姣,温成平,李海昌\*

(浙江中医药大学基础医学院,浙江 杭州 310053)

**[摘要]** 目的:评价鞘内注射甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)与地塞米松(dexamethasone,DXM)联合口服激素在神经精神性狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus,NPSLE)治疗中的效果。方法:全面检索 1996 年 1 月—2016 年 12 月关于鞘内注射 MTX 与 DXM 治疗 NPSLE 的临床试验文献,采用激素或激素联合环磷酰胺治疗作为对照组,鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗作为治疗组的随机对照试验进行 meta 分析。结果:纳入 6 项研究,256 例 NPSLE,对照组和试验组的例数分别为 126 例和 130 例。meta 分析结果显示,治疗组在降低系统性红斑狼疮疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI)方面均优于对照组( $P<0.01$ );并且脑脊液压力、脑脊液蛋白、血沉等相关指标,治疗组均低于对照组( $P<0.01$ )。结论:鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素的效果优于单纯口服激素;但是由于文献的方法学质量较低,仍需要高质量、大样本、多中心的随机临床试验加以验证。

**[关键词]** 鞘内注射;甲氨蝶呤;地塞米松;神经精神性狼疮;meta 分析

**[中图分类号]** R593.24<sup>1</sup>

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)06-779-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20170628

## System review of intrathecal injection of methotrexate and dexamethasone in treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Zhou Mingqian, Wang Meijiao, Wen Chengping, Li Haichang\*

(College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effectiveness of intrathecal injection of methotrexate (MTX) and dexamethasone (DXM) combined with glucocorticoid in treatment for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE). **Methods:** The clinical literatures about intrathecal injection of MTX and DXM combined with glucocorticoid in treatment of NPSLE were collected from January 1996 to December 2016. Meta-analysis was performed by comparing control with treatment group. The control group was treated with glucocorticoid or glucocorticoid combined with cyclophosphamide. The treatment group was treated with intrathecal injection of MTX and DXM combined with glucocorticoid. **Results:** A total of 6 clinical trials with 256 NPSLE patients were included. There were 126 patients in the control group and 130 patients in the treatment group. Meta-analysis indicated that the treatment group was superior to control group in cerebrospinal fluid pressure, cerebrospinal fluid protein, erythrocyte sedimentation rate, and systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) (all  $P<0.01$ ). **Conclusion:** The curative effect of treatment group is superior to that of the control group. However, due to the low methodological quality of the literature, it still needs large sample, multi-center, high-quality clinical research trails.

**[Key words]** intrathecal injection; methotrexate; dexamethasone; neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(06):779-784]

神经精神性红斑狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus,NPSLE)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)较为严重的并发

症<sup>[1]</sup>,50%的 SLE 患者会发展成为 NPSLE。NPSLE 临床表现严重,患者生存质量低,疾病预后差,死亡率可达人口自然死亡率的 10 倍<sup>[2]</sup>,由于缺乏明确可靠的实验室检查指标,诊断和治疗困难。NPSLE 临床常见癫痫样发作,急性意识障碍,精神异常。糖皮质激素和免疫抑制剂是治疗 NPSLE 的主要药物,然

**[基金项目]** 浙江中医药大学科研基金(711200F029)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:lihaichang@163.com

而其临床疗效并不理想。近年来研究显示鞘内注射甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)与地塞米松(dexamethasone, DXM)对治疗NPSLE有一定临床效果<sup>[3]</sup>。本研究全面搜集自1996—2016年鞘内注射MTX与DXM治疗NPSLE的临床研究文献,采用meta分析方法对其进行全面的疗效评价。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

在中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WF)、中国生物医学文献数据库(CBM)中检索中文文献,中文检索式:(鞘内注射)和(地塞米松)和(甲氨蝶呤)或(甲氨蝶呤)和(精神神经性狼疮)或(狼疮脑病),(环磷酰胺)和(精神神经性狼疮)或(狼疮脑病)。在PUBMED、EMBASE、Medline数据库中检索外文文献,英文检索式:(intrathecal injection) and (dexamethasone) and (methotrexate) and (NPSLE) or (CNS-SLE) or (lupus encephalopathy), (cyclophosphamide) and (NPSLE) or (lupus encephalopathy)。检索时间范围从1996年1月1日—2016年12月1日。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 干预措施

检索式1:对照组采用激素或激素联合环磷酰胺治疗,治疗组采用鞘内注射MTX与DXM联合口服激素治疗。检索式2:对照组采用激素治疗,治疗组采用激素加环磷酰胺治疗。

#### 1.2.2 纳入标准

①文献必须有明确的临床和病理学证据;②对照组、治疗组用药方式与干预措施一致;③有较公认的国内外疗效评价标准。

#### 1.2.3 排除标准

①组间均衡性差,两组无法比较;②无相关结局指标;③重复发表;④无统计学分析。

#### 1.2.4 结局指标

脑脊液压力、脑脊液蛋白、系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)、血沉、有效率。

#### 1.2.5 资料提取和方法质量学评价

由2名研究员独立阅读文献、完成文献筛选、资料提取并交叉核对,排除不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献通读全文,确定是否纳入,如遇分歧,通过讨论或咨询第三方解决。质量评价按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版中随机对照试

验的偏倚风险评估方法进行。

### 1.3 统计学方法

对纳入研究的文献采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3软件包进行meta分析。计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%置信区间(95%CI)为疗效分析统计量。临床研究异质性检验采用 $\chi^2$ 检验,若异质性无差异( $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ),meta分析选用固定效应模型;若存在异质性则选用随机效应模型,并对相关结果进行敏感性分析。敏感性分析采用逐一排除研究结果后重新进行meta分析的方法,将得到的结果与未排除时的meta分析结果进行比较。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的文献及方法学质量评价

通过检索式1共发现57篇文献,其中39篇为临床观察(未设置对照组或回顾性分析),3篇为传统综述,1篇属于重复发表,2篇未采用随机对照,2篇干预措施不符合纳入标准,4篇没有相关结局指标,予以剔除,最终共纳入6篇文献。所选文献均为已公开发表。纳入研究文献的基本特征及质量评价见表1、图1.2。检索式2共发现75篇文献,经过阅读摘要及全文,最终纳入6篇文献,其基本特征见表3、图1。

### 2.2 鞘内注射MTX与DXM联合口服激素治疗NPSLE

#### 2.2.1 SLEDAI评分

有4个研究<sup>[46-8]</sup>报告了SLEDAI评分,共136例,治疗组68例,对照组68例。各研究间无统计学异质性( $I^2=35\%$ ,  $P=0.20$ ),采用固定效应模型进行meta分析。结果提示其差异有统计学意义( $MD=-3.42$ , 95%CI:  $-4.56 \sim -2.29$ ,  $P<0.001$ ),说明鞘内注射MTX与DXM联合口服激素治疗NPSLE在控制疾病活动度方面优于对照组(图3)。

#### 2.2.2 脑脊液压力

有6个研究<sup>[4-9]</sup>报告了脑脊液压力,共256例,治疗组130例,对照组126例。各研究间无统计学异质性( $I^2=0\%$ ,  $P=0.93$ ),采用固定效应模型进行meta分析。结果提示其差异具有统计学意义( $MD=-44.00$ , 95%CI:  $-50.76 \sim -37.24$ ,  $P<0.001$ ),说明与单用口服激素相比,鞘内注射MTX与DXM联合口服激素治疗能够降低患者脑脊液压力(图4)。

#### 2.2.3 脑脊液蛋白

有4个研究<sup>[47-9]</sup>报告了脑脊液蛋白,共158例,治疗组79例,对照组79例。各研究间无统计学异质性( $I^2=8\%$ ,  $P=0.35$ ),采用固定效应模型进行meta分

表 1 纳入研究文献的基本特征(根据检索式 1)

Table 1 Characteristics of the references included in this study(based on searching method 1)

纳入研究(年份)	例数 (对照组/治疗组)	干预措施		干预时间
		对照组	治疗组	
桑道乾(2007) <sup>[4]</sup>	18/18	甲泼尼龙 1 g/d(iv),3 d 后泼尼龙口服维持+CTX 0.4 g/周	甲泼尼龙+鞘内注射 (MTX10 mg+DXM 10 mg)/周	1~3 周
陈维飞(2008) <sup>[5]</sup>	33/37	甲基强的松龙 500 mg/d,3 d 后改为甲基强的松龙 40~120 mg/d+CTX 0.5~1.0 g/m <sup>2</sup> , 3~4 周 1 次	甲基强的松龙+鞘内注射(MTX 5~10 mg+DXM 5~10 mg)/周	2~3 周
郭迪斌(2013) <sup>[6]</sup>	14/14	甲基泼尼松龙 500 mg/d,3 d 后维持 40~80 mg/d+CTX 0.5~1.0 g/m <sup>2</sup> ,2~4 周 1 次	甲基泼尼松龙+鞘内注射(MTX 10 mg+DXM 10 mg)/周	1~3 周
曾卫东(2014) <sup>[7]</sup>	20/20	甲基泼尼松龙 500 mg/d,3 d 后剂量维持 40~80 mg/d+环磷酰胺 0.5~1.0 g/m <sup>2</sup> , 2~4 周 1 次	甲基泼尼松龙+鞘内注射 (MTX 10 mg+DXM 10 mg)/周	3 周
梁显章(2014) <sup>[8]</sup>	16/16	甲基泼尼松龙	甲基泼尼松龙+鞘内注射(MTX 5/10/20 mg+DXM 5/10/20 mg)/周	8 周
赵文敏(2016) <sup>[9]</sup>	25/25	甲基强的松龙 500 mg	甲基强的松龙+鞘内注射(MTX 5~10 mg+DXM 5 mg)	每周 1~2 次

表 2 纳入研究文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of the references included in this study

纳入研究(年份)	基线水平	随机方法	分配隐藏	医患人员盲法	评价者盲法	数据完整性	选择性报告结局	其他偏倚
桑道乾(2007) <sup>[4]</sup>	一致	提及随机但未描述具体方法	不清楚	未提及	不清楚	是	否	不清楚
陈维飞(2008) <sup>[5]</sup>	一致	提及随机但未描述具体方法	不清楚	未提及	不清楚	是	否	不清楚
郭迪斌(2013) <sup>[6]</sup>	一致	提及随机但未描述具体方法	不清楚	未提及	不清楚	是	否	不清楚
曾卫东(2014) <sup>[7]</sup>	一致	数字抽签法	不清楚	未提及	不清楚	是	否	不清楚
梁显章(2014) <sup>[8]</sup>	一致	提及随机但未描述具体方法	不清楚	未提及	不清楚	是	否	不清楚
赵文敏(2016) <sup>[9]</sup>	一致	提及随机但未描述具体方法	不清楚	盲法	不清楚	是	否	不清楚

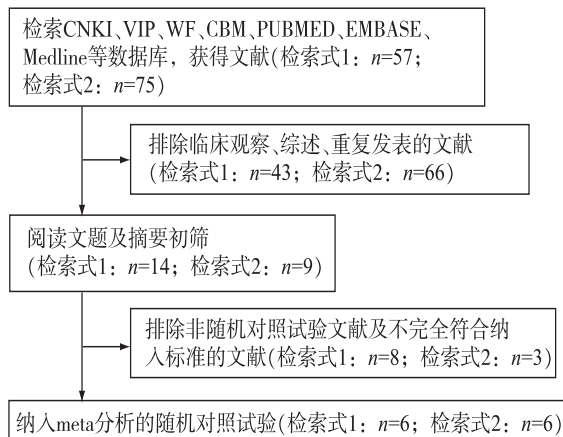


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results

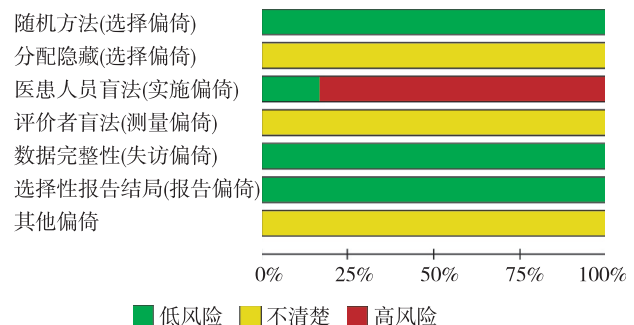


图 2 纳入研究文献的偏倚风险比例图

Figure 2 Bias risk ratio of the reference included in this study

表 3 纳入研究文献的基本特征(根据检索式 2)

Table 3 Characteristics of the references included in this study(based on searching method 2)

纳入研究(年份)	例数 (对照组/治疗组)	干预措施	
		对照组	治疗组
付明(2008) <sup>[10]</sup>	14/10	甲基泼尼松龙 0.5~1.0 g/d(iv),3 d 后维持泼尼松 1 mg/(kg·d)	甲基泼尼松龙 0.25 g/d(iv)+环磷酰胺 0.75 gm <sup>2</sup>
马晓莉(2010) <sup>[11]</sup>	35/25	甲基强的松龙 0.5~1.0 g/d,3 d 后维持常规激素疗法	甲基强的松龙+环磷酰胺 8~12 mg/(kg·d)
单秀霞(1996) <sup>[12]</sup>	28/46	甲基强的松龙 1.0 g/d,3 d 后维持强的松 40~60 mg	甲基强的松龙+环磷酰胺 0.8~1.0 g
孟庆芳(2003) <sup>[13]</sup>	15/30	甲基强的松龙 1.0 g/d,3 d 后维持强的松 40~60 mg	甲基强的松龙+环磷酰胺 0.8~1.0 g
王建生(2002) <sup>[14]</sup>	4/8	甲基强的松龙 0.5~1.0 g/d,3 d 后维持常规激素疗法	甲基强的松龙+环磷酰胺 8~12 mg/(kg·d)
杨卫民(2004) <sup>[15]</sup>	12/28	甲基强的松龙 1.0 g/d,3~5 d 后维持常规剂量强的松治疗	甲基强的松龙+环磷酰胺 2.0 g

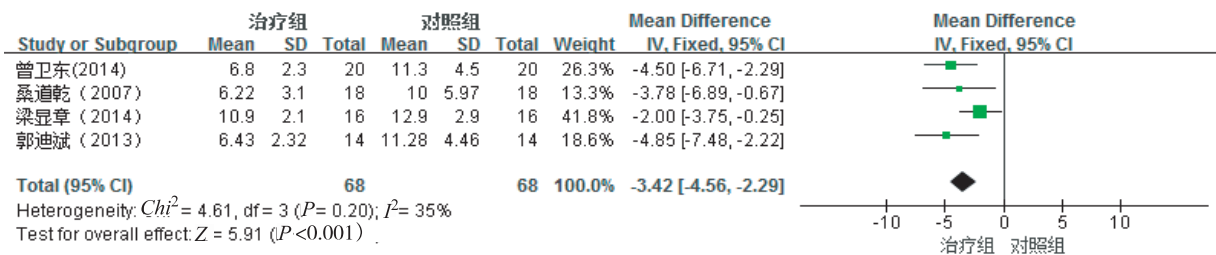


图 3 两组 SLEDAI 评分 meta 分析图

Figure 3 Meta-analysis for SLEDAI score between two groups

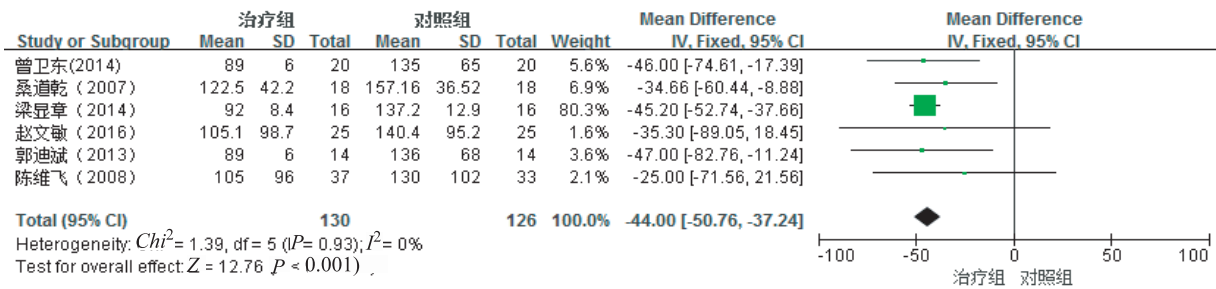


图 4 两组脑脊液压力 meta 分析图

Figure 4 Meta-analysis for cerebrospinal fluid pressure between two groups

析。结果提示其差异具有统计学意义(MD=-128.69,95% CI:-209.81~-47.58,P=0.002),说明与单用口服激素相比,鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗能够降低患者脑脊液蛋白(图 5)。

#### 2.2.4 血沉

有 4 个研究<sup>[5-8]</sup>报告了血沉,共 170 例,治疗组 87 例,对照组 83 例。各研究间存在统计学异质性( $I^2=68%,P=0.03$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果提示其差异具有统计学意义(MD=-9.67,95% CI:-12.95~-6.40,P<0.001),说明与单用激素相比,

鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗能够降低患者血沉(图 6)。

#### 2.3 环磷酰胺联合激素治疗 NPSLE 的有效率

有 6 个研究<sup>[10-15]</sup>报告了有效率,共 255 例,治疗组 147 例,对照组 108 例。各研究间存在统计学异质性( $I^2=35%,P=0.17$ ),采用固定效应模型进行 meta 分析。结果提示其差异具有统计学意义(MD=5.04,95% CI:2.80~9.09,P<0.001),说明与单用激素相比,环磷酰胺联合激素能够提高治疗 NPSLE 的有效率(图 7)。

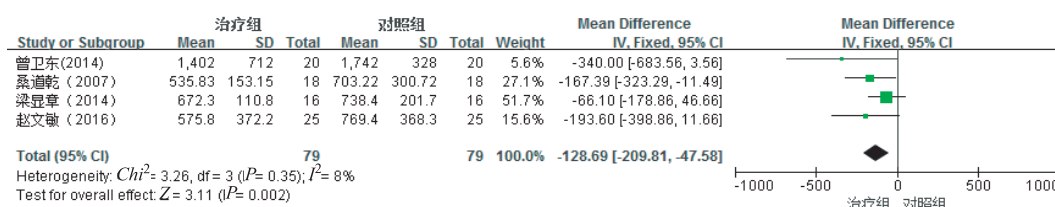


图 5 两组脑脊液蛋白 meta 分析图

Figure 5 Meta-analysis for cerebrospinal fluid protein between two groups

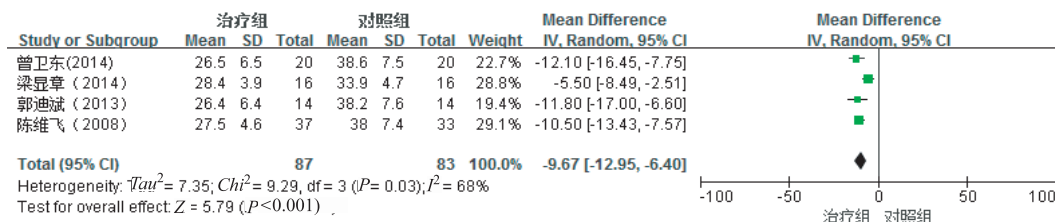


图 6 两组血沉 meta 分析图

Figure 6 Meta-analysis for erythrocyte sedimentation between two groups

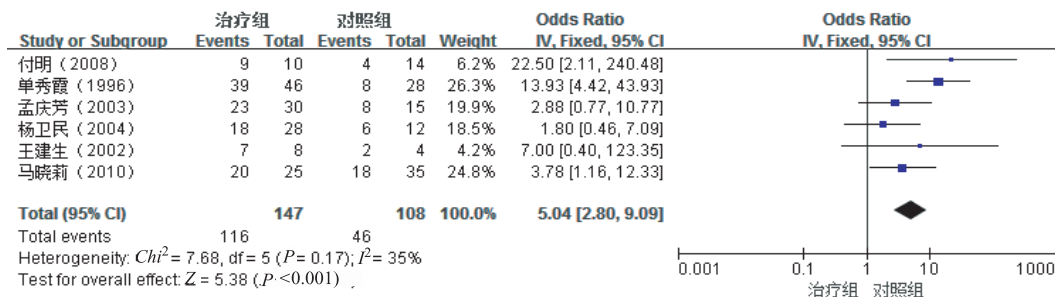


图 7 两组有效率 meta 分析图

Figure 7 Meta-analysis for the efficiency between two groups

### 2.4 敏感性分析

脑脊液压力等以上 6 项的 meta 分析结果中逐一排除某项研究,重新进行 meta 分析的结果与未排除前的结果相比较,发现合并效应量的结果与排除前结果均相似,并没有改变研究结论。说明本研究 Meta 分析结果稳定可靠。

### 3 讨论

NPSLE 是 SLE 常见的严重并发症,该病显著影响患者的生存质量,且属危重病症,致死率较高,然而研究发现临床上仅有约 1/3 的病例能够被明确诊断<sup>[16]</sup>。目前,NPSLE 的主要治疗手段是大剂量激素冲击治疗,但仍有 20% 的患者治疗效果不明显,并且可能引起一系列严重的不良反应<sup>[17]</sup>。Valesini 等<sup>[18]</sup>于 1994 年首次报道鞘内注射 MTX 与 DXM 在治疗 SLE 合并中枢神经系统损害中取得较好疗效。MTX 是一种强有效的免疫抑制剂,由于其不能透过血-脑屏障,口服或静脉注射效果较差。因此用鞘内注射的方式给予 NPSLE 患者 MTX,使局部 MTX 浓度升

高,联合 DXM 加强对神经系统的免疫抑制作用,从而减少全身不良反应的发生<sup>[19]</sup>。有研究回顾性地分析了 240 例 NPSLE 患者的临床特点、治疗及预后,认为鞘内注射 MTX 与 DXM 能明显改善 NPSLE 的预后<sup>[20-21]</sup>。目前关于鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素对 NPSLE 疗效影响的临床研究较少,且相关研究均为小样本。因此,本研究在文献检索的基础上,采用系统评价的方法,对近 20 年来有关鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗 NPSLE 的随机对照临床试验进行综合分析。NPSLE 有诸多亚型,本研究纳入的 6 篇文献(256 例病例)中涉及的临床亚型有癫痫样发作、急性意识障碍、无菌性脑膜炎、精神异常、认知障碍等,其中癫痫样发作、急性意识障碍、精神异常 3 项所占病例数最多,是全部病例的 70%。鞘内注射 MTX 与 DXM 治疗 NPSLE 也会引起一系列诸如头晕、头痛等不良反应,但多数病例经过一段时间后或经对症治疗,症状会自行消失。

本研究共纳入 6 篇文献,meta 分析结果显示,鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗 NPSLE 在降

低脑脊液压力、脑脊液蛋白和控制疾病活动性方面优于对照组,差异有统计学意义;但在降低血沉方面,治疗组虽然优于对照组,差异有统计学意义,但异质性较大,可能与各临床试验用药剂量和疗程不同有关。

本研究存在的不足:①虽然全面广泛检索了相关文献资料,但目前临床上有关鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗 NPSLE 的临床试验报道较少,仅纳入 6 篇文献,样本量较少且均为中文文献,故可能存在发表偏倚、语言偏倚;②纳入研究的临床试验质量均较低,1 项试验<sup>[7]</sup>根据“数字抽签”法进行随机分组,6 项试验<sup>[4-6,8-9]</sup>提及随机但未说明具体方法。所有文献均未予以描述盲法及分配方案隐藏,因此可能存在选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚;③各试验的干预措施不规范,所有文献均未报告药物的厂家及批号。且各试验使用的药物、方法、剂量的差异,以及各试验治疗时间及周期的差异,可能会对结局指标产生影响,从而导致异质性的产生;④meta 分析漏斗图显示,本研究所选文献存在发表偏倚,可能为纳入研究文献较少(6 篇),样本量小(256 例)所致。

综上所述,鞘内注射 MTX 与 DXM 联合口服激素治疗 NPSLE 能有效降低患者脑脊液压力、脑脊液蛋白、血沉,控制疾病活动性,降低病死率,提高治疗有效率。基于纳入研究的临床试验质量均欠佳,上述结论有待高质量、多中心、大样本、随机对照临床研究进行验证,从而为 NPSLE 的临床治疗提供依据。

#### [参考文献]

- [1] 陈大春,周东丰,张向阳. 自身免疫、感染与精神疾病的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(3):186-189
- [2] Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus[J]. J Autoimmun, 2016, 74:41-72
- [3] Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy[J]. Lupus, 2003, 12(12):935-942
- [4] 桑道乾,杨积保. 鞘内注射甲氨蝶呤、地塞米松治疗神经精神狼疮的近期疗效观察[J]. 实用全科医学, 2007, 5(7):581-582
- [5] 陈维飞,左晓霞,罗 卉. 甲基强的松龙联合甲氨蝶呤和地塞米松鞘内注射治疗神经精神狼疮 37 例疗效观察[J]. 中国医药, 2008, 3(10):596-597
- [6] 郭迪斌,李荣平,陈 琥,等. 甲基泼尼松龙联合鞘内注射 MTX、DXM 治疗神经精神狼疮效果观察[J]. 山东医药, 2013, 53(8):72-73
- [7] 曾卫东. 神经精神狼疮采用鞘内注射甲氨蝶呤-地塞米

- 松的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2014, 20(36):126-127
- [8] 梁显章. 甲氨蝶呤联合地塞米松鞘内注射治疗神经精神狼疮最佳剂量探讨[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 21(13):42-43
- [9] 赵文敏,姚冬云,霍河水,等. 冲击疗法联合鞘内注射治疗狼疮脑病的近期疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20):97-99
- [10] 付 明,余 明. 神经精神性狼疮脑电图及临床分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(15):82-84
- [11] 马晓莉,宫 怡,竺 红,等. 神经精神性狼疮临床特征与疗效分析[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(2):134-136
- [12] 单秀霞,程 蓉,唐福林. 大剂量甲基强的松龙并环磷酰胺治疗狼疮脑病的临床观察[J]. 临床内科杂志, 1996, 13(6):36-37
- [13] 孟庆芳,孔德军. 大剂量甲基强的松龙并环磷酰胺治疗狼疮脑病的临床观察[J]. 中国急救医学, 2003, 11:83
- [14] 王建生,赵瑛瑛,徐晓君. 狼疮脑病 23 例治疗分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(3):367-368
- [15] 杨卫民. 狼疮脑与环磷酰胺冲击治疗[J]. 贵州医药, 2004, 28(1):68-70
- [16] Tay SH, Mak A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? [J]. Rheumatology (Oxford), 2016[2017-01-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/127744358>. DOI: 10.1093/rheumatology/kew338
- [17] Wang J, Zhao Y, Zhang J, et al. Impact analysis of autoantibody level and NR2 antibody level in neuropsychiatric SLE treated by methylprednisolone combined with MTX and DXM intrathecal injection [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(2):1005-1009
- [18] Valesini G, Priori R, Francia A, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate[J]. Springer Semin Immunopathol, 1994, 16(2/3):313-321
- [19] Kozora E, West SG, Maier SF, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes[J]. J Neurol Sci, 2010, 295(1/2):87-91
- [20] 周惠琼,冷晓梅,张奉春. 神经精神狼疮患者 240 例的临床特点、治疗及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(11):771-774
- [21] Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients[J]. Lupus, 2008, 17(2):93-99

[收稿日期] 2017-01-24