

免疫吸附治疗对自身免疫性疾病的疗效及安全性探讨

熊礼佳, 叶琨, 刘园园, 曾春, 刘芸芳, 彭小梅

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 1598012-11)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肾内科

作者简介: 熊礼佳(1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 肾脏病诊治和血液净化。E-mail: xlj6015@163.com

通讯作者: 彭小梅(1963-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 肾脏病诊治与血液净化。E-mail: mei6286@126.com

[摘要] **目的** 探讨免疫吸附治疗对自身免疫性疾病的疗效及安全性。**方法** 选取 2014-05 ~ 2015-07 期间收治的自身免疫性疾病患者 16 例, 其中系统性红斑狼疮(SLE) 15 例, 抗肾小球基底膜(GBM) 抗体患者 1 例, 使用 HA280 或 DNA230 进行免疫吸附治疗, 检测患者治疗前后 ANA、ds-DNA、抗 GBM 抗体、IgA、IgG、IgM、C3、C4 及生化指标的变化。**结果** 9 例 SLE 患者使用 HA280 免疫吸附后 ANA、ds-DNA 下降($P < 0.05$), 6 例 SLE 患者使用 DNA230 免疫吸附后 ds-DNA 明显下降($P < 0.05$), 抗 GBM 病患者使用 HA280 连续免疫吸附治疗后抗 GBM 抗体转阴。所有患者治疗前后血常规及其他生化指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 免疫吸附治疗可有效清除自身免疫性抗体, 对自身免疫性疾病治疗有效, 无明显不良反应, 安全性好。

[关键词] 免疫吸附; 自身免疫性疾病; 自身抗体

[中图分类号] R 552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)01-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.01.01

The clinical efficacy and safety of immunoadsorbents on autoimmune diseases XIONG Li-jia, YE Kun, LIU Yuan-yuan, et al. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect and safety of immunoadsorbents on systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** Sixteen patients including fifteen cases with SLE and one case with anti-glomerula basement membrane(GBM) disease were treated with HA280 or DNA230 immunoadsorbent. The autoimmune antibodies and other biochemical indexes of the patients were detected and analyzed before and after the treatment. **Results** The titres of antinuclear antibody(ANA) and anti-double stranded antibody(ds-DNA) decreased in 9 cases with SLE after the treatment of HA280($P < 0.05$), and the titres of ds-DNA declined significantly in 6 cases with SLE after the treatment of DNA230($P < 0.05$). Anti-GBM antibody turned negative in 1 case with anti-glomerula basement membrane(GBM) disease. There were no significant differences in the other biochemical indexes in all the patients before and after the treatment. **Conclusion** Immunoadsorbents HA280 and DNA230 are safe and effective to remove the autoimmune antibodies from the patients with autoimmune diseases.

[Key words] Immunoadsorption; Autoimmune disease; Autoantibody

自身免疫性疾病是累及多器官系统的一组疾病,若病情不能及时控制,可导致患者多器官功能衰竭甚至危及生命。抗核抗体(ANA)、双股脱氧核糖核酸(ds-DNA)、抗肾小球基底膜(GBM)抗体是这些自身免疫性疾病发生、发展的罪魁祸首^[1]。传统治疗方法为激素联合环磷酰胺冲击免疫抑制治疗,但可出现严重感染、骨髓抑制等并发症,甚至需要中

止免疫抑制治疗,部分患者对免疫抑制治疗不敏感,效果差。而免疫吸附为我们提供了清除自身抗体的捷径,从而有望减轻自身抗体导致的器官系统损害,为急危重患者救治带来更多希望。本研究观察了 2014-05 ~ 2015-07 我院收治的 16 例自身免疫性疾病患者,应用免疫吸附治疗,收到了较好的效果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014-05 ~ 2015-07 的 16 例在我院住院的自身免疫性疾病患者,男 4 例,女 12 例,年龄 18 ~ 60(32.0 ± 14.5)岁,其中重症系统性红斑狼疮(SLE)15 例,抗 GBM 抗体患者 1 例。本研究经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。9 例重症 SLE 患者使用 HA280 进行免疫吸附,6 例重症 SLE 患者使用 DNA230 免疫吸附,留取单次治疗前后静脉血标本测定相关指标;1 例抗 GBM 病患者使用了 HA280 免疫吸附连续治疗 7 次,每隔 1 ~ 2 d 治疗 1 次。留取治疗前后静脉血标本测定相关指标。

1.2 治疗方法

1.2.1 免疫吸附方法 采用珠海健帆生物科技股份有限公司免疫吸附柱(HA280、DNA230)和德国 Fesenus 公司生产的 2008S 透析机。抗 GBM 抗体 1 例及 9 例 SLE 患者使用 HA280 吸附柱,6 例 SLE 患者使用 DNA230 免疫吸附柱。以深静脉留置导管作为血管通路,与吸附柱有效连接后,开展预冲并与静脉管路连接,予患者建立有效的体外循环与抗凝,免疫吸附方法主要是通过血液灌流(HP)完成,起始速度为 80 ~ 100 ml/min,随后逐渐增加至 180 ~ 200 ml/min。抗凝剂首剂量 1.0 ~ 1.2 mg/kg,逐渐增加 8 ~ 10 mg/h,单次吸附时间为 2.5 h。免疫吸附前给予地塞米松 5 ~ 10 mg 预防过敏反应。重症 SLE 患者留取单次免疫吸附前后静脉血标本,抗 GBM 抗体患者连续 7

次测定自身抗体、血常规及其他生化指标。

1.2.2 免疫抑制治疗 由于自身抗体清除后机体可重新合成,且存在反弹现象,故在免疫吸附疗程治疗同时给予甲泼尼龙(Pfizer Manufacturing Belgium NV,药品注册证号 H20130303)0.5 g/d 静脉滴注冲击治疗,连续应用 3 d。SLE 和抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎患者联合环磷酰胺(CTX)(Baxter,药品注册证号 H20110407)冲击,剂量 0.75 g/m²,分 2 次用药,每月冲击 1 次,稳定后改为 3 个月 1 次。

1.3 观察指标 观察免疫吸附治疗过程中患者的不适症状或体征;检测自身抗体 ANA、ds-DNA、抗 GBM 抗体,免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM,补体 C3、C4,血肌酐(Scr)。使用全自动生化仪(76001SE + 1D)和全自动化学发光免疫分析仪(ADViA centaur)测定。其中 ANA 使用滴度倒数的对数进行数据分析。

2 结果

2.1 自身抗体变化情况 9 例使用 HA280 治疗的重症 SLE 患者免疫吸附后 ANA、ds-DNA 均下降,6 例使用 DNA230 治疗的重症 SLE 患者免疫吸附后 ds-DNA 均下降(见表 1)。1 例抗 GBM 病患者经免疫吸附治疗 4 次后抗 GBM 抗体转为阴性,但第 5 次免疫吸附治疗前抗 GBM 抗体又转为阳性,第 7 次免疫吸附后抗 GBM 抗体为阴性。

2.2 免疫球蛋白及补体变化情况 免疫吸附的患者治疗后 IgG 均有所下降,部分患者 C3、C4 升高。见表 1。

表 1 15 例 SLE 患者免疫吸附治疗前后各项指标变化情况

病例序号	吸附柱	时间	ANA(g/L)	ds-DNA(g/L)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	Scr(μmol/L)
例 1	HA280	治疗前	3.00	3.59	2.80	17.23	1.40	0.67	0.15	581
		治疗后	2.51	1.23	1.83	13.82	1.33	0.72	0.23	493
例 2	HA280	治疗前	3.51	3.70	2.90	14.60	0.76	1.00	0.53	319
		治疗后	2.81	1.46	2.88	12.20	0.69	1.02	0.46	282
例 3	HA280	治疗前	3.00	2.24	2.70	8.41	0.93	0.44	0.10	530
		治疗后	2.51	0.50	0.86	7.44	0.89	0.73	0.34	401
例 4	HA280	治疗前	3.51	1.20	2.12	7.21	0.60	0.43	0.02	287
		治疗后	2.81	0.50	1.86	5.23	1.09	0.68	0.07	280
例 5	HA280	治疗前	3.51	6.38	1.35	10.10	1.35	0.16	0.11	212
		治疗后	2.81	1.10	1.98	9.40	0.96	0.60	0.28	241
例 6	HA280	治疗前	2.81	4.82	3.30	17.90	0.72	0.29	0.05	42
		治疗后	2.00	2.02	2.98	14.30	0.79	0.60	0.12	43
例 7	HA280	治疗前	3.51	1.50	2.23	36.30	4.46	1.02	0.18	552
		治疗后	2.51	0.50	1.56	23.50	3.89	0.99	0.17	531

续表 1

病例序号	吸附柱	时间	ANA(g/L)	ds-DNA(g/L)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
例 8	HA280	治疗前	3.00	3.64	1.31	35.50	1.14	0.37	0.02	1413
		治疗后	2.51	1.08	0.95	28.00	1.28	0.85	0.37	1069
例 9	HA280	治疗前	2.81	6.68	3.72	8.21	1.21	1.16	0.44	184
		治疗后	2.51	3.02	1.88	6.98	1.34	1.09	0.38	93
例 10	DNA230	治疗前	2.81	3.32	2.56	18.03	1.63	0.15	0.02	265
		治疗后	2.51	1.53	2.37	11.81	0.92	0.34	0.17	253
例 11	DNA230	治疗前	3.51	4.68	2.54	12.30	1.57	0.61	0.21	315
		治疗后	3.00	2.05	5.29	5.04	1.48	0.68	0.19	283
例 12	DNA230	治疗前	2.81	2.01	4.81	25.73	1.88	0.27	0.09	168
		治疗后	2.81	0.91	3.90	17.21	1.76	0.36	0.13	163
例 13	DNA230	治疗前	3.00	3.28	0.80	36.06	1.92	0.66	0.46	485
		治疗后	3.00	1.34	0.90	23.50	1.89	0.58	0.51	320
例 14	DNA230	治疗前	3.00	2.90	2.85	8.01	1.22	0.18	0.05	683
		治疗后	2.81	1.12	2.86	4.82	1.38	0.53	0.10	521
例 15	DNA230	治疗前	2.81	3.74	2.56	10.06	1.26	0.39	0.52	323
		治疗后	2.51	2.12	2.37	7.26	1.25	0.36	0.48	312

注:ANA 使用滴度倒数的对数进行数据分析

2.3 肾功能变化情况 15 例 SLE 患者中,大部分患者经免疫吸附联合免疫抑制治疗后 Scr 有所下降,但下降幅度均不大。1 例抗 GBM 病患者来我院就诊时已无尿且已维持性血液透析 1 个月,免疫吸附治疗前 Scr 1 069 $\mu\text{mol/L}$,经 7 次免疫吸附后 Scr 较治疗前无明显变化,未脱离透析治疗。

2.4 不良反应 使用 HA280 治疗的 2 例 ANCA 相关性血管炎患者出现一过性血小板下降,未予特殊处理,2 d 后自行恢复正常。1 例患者治疗过程中出现恶心、呕吐、血压轻度下降,予对症处理后缓解并继续完成治疗。2 例患者治疗后出现发热,经一般处理后症状消失。

3 讨论

3.1 免疫吸附 是利用固定在绒体上具有生物活性的 DNA 抗原作为配体,吸附自身免疫性疾病患者血液中的自身抗体,从而清除患者体内的致病物质,达到控制病情的目的。

3.2 SLE 是由于机体免疫异常并持续产生自身抗体,对多器官系统造成损害的全身性疾病,重症 SLE 可出现多脏器功能衰竭,病情进展迅速,若不能及时控制,预后差。ANA、ds-DNA 对 SLE 的发生发展起关键作用,ANA、ds-DNA 滴度越高,病情越重^[2]。通过检测 ANA 可判断疾病的活动性及预后,观察治疗反应,指导临床治疗^[3]。免疫吸附能快速清除患者

体内自身抗体,明显减轻 SLE 患者体内的 ds-DNA 等抗体负荷^[4],从而控制这些抗体造成的持续损害。Stummvoll 等^[5]对有免疫抑制治疗禁忌证或免疫抑制治疗无效的 16 例重症狼疮合并狼疮肾炎患者进行 3~12 个月的免疫吸附治疗,发现患者尿蛋白、狼疮活动指数(DAI)评分、ds-DNA 滴度均明显下降,临床症状缓解。应用免疫吸附治疗狼疮肾炎有疗效好、不良反应少等优点^[6]。

3.3 本研究证实 HA280 免疫吸附可清除狼疮患者体内的 ANA、ds-DNA,与汤颖等^[7]的研究结果一致;孔卫红等^[8]研究发现免疫吸附后患者 IgG、IgA、IgM 均下降,但本研究仅发现 HA280 治疗后所有患者免疫球蛋白 IgG 下降,与孔卫红等^[8]的研究结果相同。ANA、ds-DNA 为 IgG 抗体,随着 ds-DNA 的大量清除,IgG 抗体数量随之下降,同时本试验证实 IgA 抗体也可被 HA280 清除;而使用 DNA230 免疫吸附可特异性清除患者体内的主要致病抗体 ds-DNA 抗体,IgG 抗体也随之下降。

3.4 抗 GBM 病 是一种罕见的自身免疫性疾病,典型表现为肺出血肾炎综合征,有报道新月体肾炎中有 21% 为该病^[9]。病情凶险,未经治疗者病死率高达 96%,46% 死于肾衰竭,56% 死于肺出血^[10]。胡伟新等^[11]报道,连续 10 次免疫吸附后患者抗 GBM 抗体转阴,Scr 下降,肾功能好转,部分患者脱离透

析。本研究中的1例抗GBM病患者以咳嗽、咯血起病,继而出现双下肢水肿,表现为肺出血、急性肾炎,起病1周后方来我院就诊,肾功能已衰竭,无尿,Scr 1 069 $\mu\text{mol/L}$,抗GBM抗体阳性,经HA280免疫吸附、血液透析治疗,并予甲泼尼龙冲击,连续4次免疫吸附后患者抗GBM抗体转阴,但第5次免疫吸附前抗GBM抗体又转为阳性,存在反弹,第7次免疫吸附后抗体再次转阴,咯血消失,呼吸困难明显减轻,但经积极治疗后肾功能未能恢复。说明免疫吸附可有效清除抗GBM抗体,使肺出血得到控制,挽救患者生命,但该病进展迅速,早期积极免疫抑制治疗联合免疫吸附有望控制病情,挽救肾脏,但就诊不及时者快速进入终末期肾脏病,肾功能难以逆转,最终需维持性血液透析。

综上所述,免疫吸附可有效清除自身抗体,使自身免疫性疾病的致病因子负荷迅速降低,有效控制病情进展。HA280可有效治疗SLE、抗GBM病,DNA230可特异性清除ds-DNA抗体,用于狼疮肾炎的治疗。但免疫吸附并不能阻止自身抗体的继续合成,免疫吸附后抗体滴度的显著降低可使自身抗体的合成反馈性增加,出现抗体滴度反弹,故对于无免疫抑制治疗禁忌证的患者,免疫吸附治疗联合免疫抑制治疗效果更佳。

参考文献

- 1 Vilá LM, Molina MJ, Mayor AM, et al. Clinical and prognostic value of autoantibodies in puerto Ricans with systemic lupus erythematosus

[J]. *Lupus*, 2006, 15(12): 892-898.

- 2 Chan TM, Leung JK, Ho SK, et al. Mesangial cell-binding anti-DNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(5): 1219-1229.
- 3 李炎梅, 谭毅. 抗核抗体的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(8): 814-817.
- 4 Hiepe F, Wolbart K, Schossler W, et al. Development of a DNA-adsorbent for the specific removal of anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Biomater Artif Cells Artif Organs*, 1990, 18(5): 683-688.
- 5 Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(7): 1015-1021.
- 6 肖洁, 张路家. 国内使用免疫吸附治疗狼疮性肾炎的 Meta 分析 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14): 2365-2367.
- 7 汤颖, 姜探奇, 陈珠江. 应用DNA280免疫吸附器治疗系统性红斑狼疮的观察 [J]. *中国血液净化*, 2005, 4(12): 649-651.
- 8 孔卫红, 叶志中, 李博. 免疫吸附治疗重症系统性红斑狼疮的临床对比研究 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(20): 3721-3723.
- 9 Chan AL, Louie S, Leslie KO, et al. Cutting edge issues in Goodpasture's disease [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(2): 151-162.
- 10 Cui Z, Zhao MH, Singh AK, et al. Antiglomerular basement membrane disease with normal renal function [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(11): 1403-1408.
- 11 胡伟新, 季大玺, 沈淑琼, 等. 免疫吸附治疗抗肾小球基膜抗体疾病—附5例报告 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12(2): 102-105.

[收稿日期 2016-05-18][本文编辑 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版、由国家卫生和计划生育委员会主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为CN45-1365/R,国际标准刊号为ISSN1674-3806,邮发代号为48-173,月刊,国内外公开发行)。办刊宗旨:报道国内外医学科学的最新研究成果,传播医学科学的最新理论和信息,交流医学科学的最新经验,介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告,包括医疗机构介绍,医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务;欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务;欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况,实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址:广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内,邮编:530021,联系电话:0771-2186013, E-mail: zglcxyzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料:医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件;医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等,需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。

· 本刊编辑部 ·