

· 论著 ·

静脉注射免疫球蛋白与血浆置换治疗重症肌无力的 meta 分析

陈玫, 李静

中南大学湘雅医院, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 系统评价静脉注射免疫球蛋白(IVIg)与血浆置换(PLEX)治疗重症肌无力(MG)的有效性和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase、CNKI 及万方数据库,系统收集国内外有关这两种方式治疗 MG 的相关文献。按系统评价的方法,由 2 名研究员独立对文献进行质量评价和资料提取后,采用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 篇文献,合计 2132 例 MG 患者。Meta 分析结果显示,IVIg 与 PLEX 治疗 MG 的有效性无明显差异 [OR = 0.94, 95% CI (0.57, 1.32), $P = 0.79$]; IVIg 与 PLEX 的治疗相关不良反应发生率也无明显差异 [OR = 0.91, 95% CI (-0.37, 2.21), $P = 0.83$]。结论 IVIg 与 PLEX 对 MG 的治疗效果以及治疗相关的不良反应发生率均无明显差异,因此,临床上可根据具体情况选择合适的治疗方式。

关键词:重症肌无力; 免疫球蛋白; 血浆置换; 系统评价; Meta 分析

Intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of myasthenia gravis: a meta-analysis

CHEN Mei, LI Jing. Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX) in the treatment of myasthenia gravis (MG). **Methods** Cochrane Library, PubMed, Embase, China National Knowledge Internet, and Wanfang Data were systematically searched and related articles on the two methods in the treatment of MG were selected. Quality of the literature was evaluated and data were extracted independently by two researchers in accordance with the method of systematic review. Meta-analysis was performed by use of RevMan 5.2 software. **Results** A total of 9 studies involving 2131 patients with MG were included. The results of meta-analysis showed that there were no significant differences in the efficacy [OR = 0.94, 95% CI (0.57, 1.32), $P = 0.79$] and treatment-related adverse effects [OR = 0.91, 95% CI (-0.37, 2.21), $P = 0.83$] between IVIg and PLEX in the treatment of MG. **Conclusions** The efficacy and treatment-related adverse effects show no significant differences between IVIg and PLEX in the treatment of MG. Therefore, appropriate therapeutic method should be selected according to the specific conditions.

Key words: myasthenia gravis; intravenous immunoglobulin; plasma exchange; systematic review; meta-analysis

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种由主要由抗乙酰胆碱受体 (AChR) 抗体介导, 细胞免疫依赖, 补体参与的神经系统自身免疫性疾病, 临床主要表现为骨骼肌的易疲劳感。严重者可累及咽喉肌和呼吸肌, 导致咀嚼、吞咽困难及呼吸困难等症状, 常危及生命^[1]。临床上常采用静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 或血浆置换 (plasma exchange, PLEX) 来达到迅速缓解症状

的目的。另外, 这两种治疗方法也常用于胸腺切除手术的术前准备以及不能耐受或采用其他免疫抑制疗法无效的患者^[2]。国内外均有学者对二者治疗 MG 的疗效及治疗相关不良反应进行了研究, 但是, 到目前为止还没有相关系统分析方面的文献。因此, 我们采用 meta 分析的方法对已发表的相关研究进行系统分析, 以期为临床工作提供循证方面的依据。

收稿日期: 2015-01-16; 修回日期: 2015-03-23

作者简介: 陈玫, 中南大学湘雅医院在职研究生, 现在湖南省儿童医院工作。E-mail: yingchuanrose@126.com。

通讯作者: 李静, 副教授。E-mail: jing_neurology@hotmail.com。

1 资料和方法

1.1 检索策略

检索的数据库包括 the Cochrane Library、Pubmed、Embase、CNKI 和万方数据库。外文数据库检索词为“IV immunoglobulin”、“IVIg”、“plasma exchange”、“PLEX”、“Plasmaspheris”、“myasthenia”、“myasthenia gravis”,中文数据库检索词为“血浆置换”、“免疫球蛋白”、“丙种球蛋白”和“重症肌无力”。检索时间为1977年1月1日至2014年12月30日,语种限制为英语和简体中文,并对文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①纳入对象为经临床、新斯的明试验、神经电生理检查、AChR 或 MuSK 抗体检测确诊的 MG 患者;②干预措施分别为 IVIg 和 PLEX;③研究类型:随机对照试验、半随机对照试验及对照试验;④文章有治疗后缓解情况以及治疗相关不良反应等数据;⑤能够获得全文。

排除标准:①研究对象非 MG 患者;②文章中治疗方法仅为 IVIg 或 PLEX,而不是针对两种治疗方法的疗效及不良反应进行比较;③个案报道或综述类文章;④同一数据重复发表,只选信息最全的一篇。

1.3 质量评价

1.3.1 非随机试验 采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 标准进行质量评价^[3]。评分标准:①研究对象选择(4分):病例组定义是否明确?病例组是否有代表性?对照组选择是否合理?对照组定义是否明确?②研究对象的可比性(2分);③结果评价(3分):两组治疗及暴露情况是否记录明确?两组的评估方法是否一致?对治疗的反应是否明显记录?

1.3.2 随机对照研究 采用 Cochrane Handbook version 5.0.1 质量手册^[4]方法进行评价。评价内容包括:①分配方案是否随机;②方案是否隐藏;③研究对象和实施方式是否采用盲法;④结果的评估是否采用盲法;⑤是否描述退出和失访情况,并且是否采用了意向分析法;⑥有无选择性报告结局指标;⑦有无其他偏倚来源。若以上标准均表达清

楚,则存在相应偏倚风险的可能性低,评为 A 级;若有 1 条或 1 条以上的质量评价标准不清楚,则该研究存在相应偏倚的中度可能性,评为 B 级;若有 1 条或 1 条以上的质量评价标准未提及或不正确,则存在相应偏倚的高度可能性,评为 C 级。

1.4 资料提取

用事先设计好的资料提取表格提取资料,包括研究类型、样本量、资料的一般情况、治疗方法、临床疗效、治疗期间及随访期间发生的不良反应发生情况及随访时间。由两个研究员独立提取数据,若对数据有不同意见,通过协商解决。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman v 5.2 统计软件进行数据分析。分类变量采用比值比(OR)为效应量,并以 95% CI 表示。纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验,以 $\alpha = 0.1$ 为检验水准,当 $I^2 < 50\%$ 时可认为各研究结果之间异质性较小,采用固定效应模型;当 $I^2 \geq 50\%$ 时认为各研究结果之间异质性较大,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到 449 篇相关文献,经筛选后共纳入 9 篇^[5-44],其中 6 篇为随机对照研究^[5,8,10-43],3 篇为非随机对照研究^[6,7,9],1 项涉及儿童^[9],其余的研究对象均为成人^[1-8,10-43],共计 2132 例样本,其中包括 17 例青少年 MG。5 篇为英文文献,4 篇为中文文献,发表时间为 1998 年至 2014 年。纳入文献基本资料见表 1。

2.2 文献质量

3 篇非随机试验均为回顾性研究^[6,7,9],可比性均较强,NOS 质量评分在 8~9 分,非随机试验中研究质量高。6 篇随机试验均未对随机方法进行描述,Barth 等^[8]的研究提及了分配方法隐藏,其余研究未说明分配方案的隐藏,Barth 等^[8]的研究在实施过程均采用了盲法,其余研究均未采取盲法,所有研究均提及了结果数据完整性和选择性报告研究结果,均无其他偏倚来源。故随机对照试验质量均为 B 至 C 级。文献质量评价结果详见表 2、表 3。

表1 纳入文献的基本资料

文献	基线特征	研究设计	IVIg/PLEX 组人数	随访时间
Gajdos1998	年龄、性别、药物治疗情况差异无统计学意义	随机对照研究	46/41	2周
Qureshi1999	年龄、性别、病程、重症肌无力严重程度量表评分、高血压、心脏病、肺部疾病的共病率等差异均无统计学意义	非随机对照研究	24/27	4周
Mandawat2010	年龄、性别、肤色、疾病严重程度、其他疾病的共病率等差异均无统计学意义	非随机对照研究	340/1266	-
Barth2011	年龄、性别、病程、用药史、重症肌无力严重程度量表评分、肌电图结果、抗体阳性率等差异均无统计学意义	随机对照研究	41/43	60d
Liew2014	年龄、性别、抗体类型、药物治疗情况、需手术干情况等差异均无统计学意义	非随机对照研究	10/7	1年
郝同琴 2009	年龄、性别、病程、Osserman 分型等差异无统计学意义	随机对照研究	16/13	1周
罗伟汀 2012	年龄、性别、病程、Osserman 分型等差异均无统计学意义	随机对照研究	40/40	1年
韩雪飞 2013	年龄、性别、病程、胸腺瘤切除术、各种药物使用情况等差异均无统计学意义	随机对照研究	27/29	21周
王杰 2014	年龄、性别等差异无统计学意义	随机对照研究	61/61	-

表2 纳入文献的方法学评估(随机对照试验)

文献	随机方法	分配隐藏	使用盲法	退出/失访	选择性报告结果	其他偏移	质量等级
Gajdos (1998)	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚	B
Barth (2011)	不清楚	是	是	是	无	无	B
郝同琴(2009)	未提及	不清楚	未提及	无	无	不清楚	C
罗伟汀(2012)	未提及	不清楚	未提及	无	无	不清楚	C
韩雪飞(2013)	未提及	不清楚	未提及	无	无	不清楚	C
王杰(2014)	未提及	不清楚	未提及	无	无	不清楚	C

表3 纳入文献的方法学评估(非随机对照试验)

文献	研究对象的选择	研究对象的可比性	结果评价	质量评价
Qureshi (1999)	3	1	3	8
Mandawat (2010)	4	1	3	9
Liew (2014)	4	1	3	9

2.3 结果分析

2.3.1 有效性 7篇文献比较了IVIg与PLEX治

疗MG的有效性,但Gajdos等^[5]的研究数据不全,无法用于该meta分析,故我们对其余6篇文献的研究结果进行了分析。其异质性检验结果为 $I^2 = 0\%$,可认为各研究结果之间异质性较小,故采用固定效应模型分析,结果显示,IVIg与PLEX治疗MG的有效性无明显差异[OR = 0.94, 95% CI (0.57, 1.32), $P = 0.79$]。见图1。

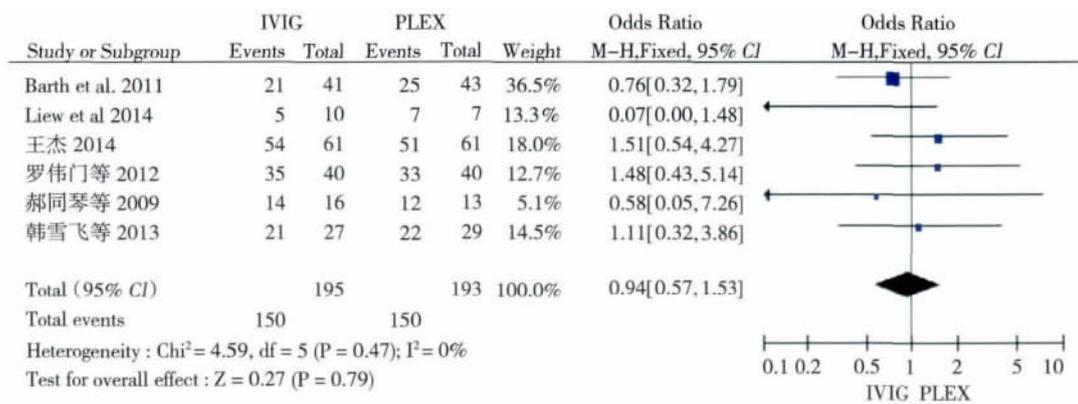


图1 IVIg与PLEX治疗MG疗效的meta分析

2.3.2 不良反应 IVIg治疗相关的早期不良反应主要有过敏反应、恶心、呕吐、头痛及发热等,PE

治疗相关的早期不良反应主要有枸橼酸盐反应、静脉状态差导致的延误治疗、血管痉挛以及血管迷走

反射等。Mandawat 等^[7]的研究还讨论了两种治疗对心脏、肾脏、感染、血栓形成等的影响。异质性检验结果为 $I^2 = 73\%$,认为各研究结果的异质性较大,从而采用随机效应模型进行分析,结果显示

IVIg 治疗 MG 的不良反应发生率与 PLEX 无明显差异 [OR = 0.91, 95% CI (- 0.37, 2.21) , P = 0.83]。见图 2。

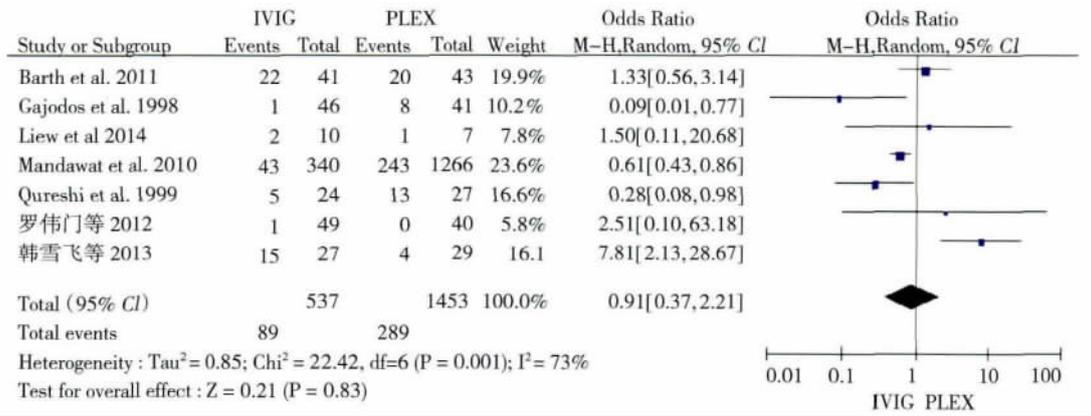


图 2 IVIg 与 PLEX 治疗 MG 不良反应发生率的 meta 分析

3 讨论

目前认为 MG 是一种由 AChR 抗体、MuSK 抗体、Ryridine 抗体等多种抗体介导的,细胞免疫依赖的,补体参与的自身免疫性疾病^[1],因此,免疫治疗成为本病治疗的主要方法。IVIg 及 PLEX 是临床上最主要的两种免疫调节治疗方法,尤其应用于疾病恶化需要快速缓解症状、胸腺切除术的术前准备及或患者不能耐受其他免疫抑制剂或其他免疫抑疗法效果不佳时^[2]。自 1977 年第一次应用于治疗 MG^[14]以来,血浆置换治疗已成为治疗 MG 的一种常用的治疗方法,通过置换血浆,去除血浆中致病的 AChR 抗体、MuSK 抗体等抗体以及异常的免疫成分,达到迅速缓解症状的目的,对患者的影响较小。但是,血浆置换需要特殊的仪器,操作环境要求无菌化,当患者静脉条件不佳时无法进行该治疗,并且置换的血浆来源于外界有可能导致患者因换血而感染到其他血液方面的传染性疾病。因此,在治疗重症肌无力的临床应用上存在着一定的局限性。与经典的 PLEX 相比,IVIg 用于临床的时间较晚,其于 1983 年开始应用于治疗 MG^[15],其机制主要为中和致病的抗体、与抗体竞争性地与靶向组织部位结合等。与 PLEX 相比,其治疗方式更为简单,治疗费用相对较低,Heatwole 等^[16]的研究表明,采用 IVIg 治疗与采用 PLEX 治疗相比,每位患者约可节约 22326 美元的费用。二者应用于 MG 的治疗均已有 30 余年,但直到近年来国内外学者

才对二者的疗效及治疗相关不良反应进行了研究,并且到目前为止还没有相关系统分析方面的文献。因此,我们采用 meta 分析的方法对已发表的相关研究进行系统评价,为临床工作提供询证医学方面的依据。

循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 即“遵循证据的医学”,是近年来国际临床医学领域迅速发展起来的一种学说,其核心思想是:医疗决策应尽量以客观研究结果为依据^[17]。Meta 分析是将系统评价中的多个不同结果的同类研究合并为一个量化指标的统计学方法^[17],其作为一种文献研究分析方法,能系统、客观地对多个研究结果进行综合评价和定量分析,提高检验统计效能,增加证据的说服力。本 meta 分析结果显示,IVIg 与 PLEX 治疗 MG 的有效性无明显差异,故从循证医学方面验证了 IVIg 治疗 MG 的有效性,另外,IVIg 治疗相关的早期不良反应主要有过敏反应、恶心、呕吐、头痛及发热等,PE 治疗相关的早期不良反应主要有枸橼酸盐反应、静脉状态差导致的延误治疗、血管痉挛以及血管迷走反射等。Meta 分析结果显示二者不良反应的发生率无明显的差异,表明 IVIg 在 MG 的治疗中是安全可靠的。加之 Heatwole 等^[16]的研究表明采用 IVIg 治疗可较大程度的节约医疗费用,并且其对设备及环境要求低,治疗方式相对简单。因此该治疗方式值得在临床工作中进行推广。

Meta 分析的结论比单个研究较为合理,是临床决策的重要参考,但 Meta 分析不能代替大规模、多中心的临床流行病学研究。本研究因纳入研究的设计、IVIg 及 PLEX 的治疗方案在各研究中的差异以及患者年龄、随访时间等因素的差异,势必会对结果产生一定的影响。并且纳入的样本含量不够多,纳入的研究质量参差不齐,也影响结局的可靠性。因此,本研究结论尚需更多更高质量、大样本的随机对照研究来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*, 2001, 357(9274): 2122-2128.
- [2] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 475-490.
- [3] Wells GA, Shea BO, Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2010, <http://www.ohri.ca/programs/clinical-epidemiology/oxford.htm>.
- [4] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.1.0. *Cochr Collabor*, 2011, <http://handbook.cochrane.org/>.
- [5] Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 841: 720-726.
- [6] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*, 1999, 52(3): 629-632.
- [7] Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 797-805.
- [8] Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 2011, 76(23): 2017-2023.
- [9] Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin as Maintenance Therapies for Juvenile Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 575-580.
- [10] 郝同琴,李闯,刘建萍. 丙种球蛋白与血浆置换治疗重症肌无力的疗效比较. *医学信息(内·外科版)*, 2009, 22(3): 212-214.
- [11] 罗伟汀. 大剂量静注免疫球蛋白对危重重症肌无力的疗效观察. *当代医学*, 2012, 18(19): 11-13.
- [12] 韩雪飞,郭莹,张红,等. 免疫调节疗法治疗重症肌无力临床观察. *临床荟萃*, 2013, 28(12): 1355-1357.
- [13] 王杰. 大剂量静注免疫球蛋白对危重重症肌无力的疗效观察. *中国卫生产业*, 2014, 11(13): 117-118.
- [14] Finn R, Coates PM. Plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet*, 1977, 1(8004): 190-191.
- [15] Dau PC. Immune globulin intravenous replacement after plasma exchange. *J Clin Apher*, 1983, 1(2): 104-108.
- [16] Heatwole C, Johnson N, Holloway R, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2011, 13(2): 85-94.
- [17] 李幼平,李静. *循证医学*. 第2版. 北京:高等教育出版社, 2009.