

针灸结合免疫抑制剂治疗对副肿瘤综合征患者相关抗体及肌电图指标的影响

赵航¹ 刘晓阳²

(1 本溪钢铁公司总医院, 本溪, 117000; 2 大连市第三人民医院, 大连, 116091)

摘要 目的:探究针灸结合免疫抑制剂治疗对副肿瘤综合征患者相关抗体及肌电图指标的影响。方法:选取2015年3月至2017年4月本溪钢铁公司总医院收治的副肿瘤综合征患者100例,随机分为对照组和观察组,每组50例。对照组患者给予免疫抑制剂规范化治疗,观察组患者在对照组的基础上联合中医针灸辨证治疗,2组均连续治疗4周。统计2组患者临床疗效;检测并比较治疗前后2组血清相关抗体水平及肌电图指标变化。结果:治疗后观察组总有效率为86.00%,较对照组的56.00%显著升高($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组血清抗Hu-抗体、抗-Yo抗体、抗-Ri抗体水平均显著降低($P < 0.01$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后2组患者正中神经及尺神经运动/感觉传导速度均显著加快($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组显著快于对照组($P < 0.01$);运动/感觉波幅显著增大($P < 0.01$),且观察组显著大于对照组($P < 0.01$)。结论:针灸结合免疫抑制剂治疗副肿瘤综合征可显著调节患者自身免疫紊乱,并有效改善患者肌电图,恢复其正常神经功能,临床疗效显著且优于免疫抑制剂单用。

关键词 副肿瘤综合征;免疫抑制剂;针灸;抗体;肌电图

Effects of Acupuncture Combined with Immunosuppressor on the Related Antibodies and Electromyogram Index in the Treatment of Paraneoplastic Syndrome Patients

Zhao Hang¹, Liu Xiaoyang²

(1 General Hospital of Benxi Steel Company, Benxi 117000, China;

2 The Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116091, China)

Abstract Objective: To explore the effects of acupuncture combined with immunosuppressor on the related antibodies and electromyogram index in the treatment of paraneoplastic syndrome patients. **Methods:** A total of 100 cases of paraneoplastic syndrome patients in our hospital from March 2015 to April 2017 were selected and randomly divided into control group and research group, with 50 cases in each group. Control group patients were treated with immunosuppressor for standardized treatment and research group patients were treated with TCM acupuncture differential treatment on the basis of control group. Patients in the 2 groups were treated for 4 weeks continuously. The clinical effects of 2 groups were statistised; the levels of serum related antibodies and the changes of electromyogram indexes of 2 groups before and after treatment were detected and compared. **Results:** The total effective rate of research group after treatment was 86.00%, which was higher than 56.00% of control group significantly ($P < 0.01$); compared with before treatment, the serum anti-Hu antibody, anti-Yo antibody, anti-Ri antibody levels of 2 groups after treatment decreased significantly ($P < 0.01$), and the levels of research group were lower than those of control group ($P < 0.01$); compared with before treatment, the movement/sensory conduction velocity of median nerve and ulnar nerve of 2 groups before and after treatment quickened significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the velocity of research group was more quick than that in control group ($P < 0.01$); the movement/sensory amplitude increased significantly ($P < 0.01$), and amplitude in study group was greater than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Acupuncture combined with immunosuppressor can adjust the autoimmune disorders of paraneoplastic syndrome patients, which can improve the electromyogram of patients, recover normal nerve function, enhance the clinical efficacy effectively, and is better than use immunosuppressor alone.

Key Words Paraneoplastic syndrome; Immunosuppressor; Acupuncture; Antibody; Electromyogram

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.046

神经系统副肿瘤综合征是一种比较罕见的临床征候群,广泛累及周围神经系统及中枢神经系统,是普遍存在于恶性肿瘤患者中的一种神经系统性疾

病,患者临床表现复杂多样^[1-2]。目前副肿瘤综合征的发病机制尚不明确,由于患者表现出多种抗体异常高表达,目前医学界普遍认为其是一种自身免

疫病, 发病机制与患者自身免疫异常密切相关^[3]。目前对副肿瘤综合征的治疗主要是切除原发肿瘤, 并辅以免疫调节或免疫抑制剂, 但疗效并不理想。中医学理论认为副肿瘤综合征是由肝肾亏损、髓枯筋萎所致, 周敏等^[4]研究报道, 针灸辨证治疗可滋补肝肾、荣筋生髓, 已逐步应用于副肿瘤综合征的临床治疗。本研究旨在探究针灸结合免疫抑制剂治疗副肿瘤综合征的临床疗效, 分析其对患者血清相关抗体及心电图指标的改善效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2017 年 4 月本溪钢铁公司总医院收治的副肿瘤综合征患者 100 例, 随机分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组中男 37 例, 女 13 例, 年龄 40 ~ 68 岁, 平均年龄 (55.49 ± 7.25) 岁, 病程 4 个月至 4 年, 平均病程 (2.21 ± 1.53) 年, 疾病类型: 肝癌 11 例, 胃癌 6 例, 肺癌 9 例, 乳腺癌 9 例, 结肠癌 15 例。观察组中男 35 例, 女 15 例, 年龄 43 ~ 71 岁, 平均年龄 (56.12 ± 7.33) 岁, 病程 3 个月至 5 年, 平均病程 (2.30 ± 1.39) 年, 疾病类型: 肝癌 10 例, 胃癌 7 例, 肺癌 10 例, 乳腺癌 9 例, 结肠癌 14 例。2 组患者主要基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已通过医学伦理委员会的审批。

1.2 诊断标准 所有患者均符合 Graus F 于 2004 年所提出的神经系统副肿瘤综合征的相关诊断标准^[5], 且入院后经神经电传导检测确诊。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者; 伴有典型的周围神经病变; 表现出明显的肢体无力、肢体麻木、疼痛等症状者; 体重下降且伴有头晕、步态失衡等典型症状者; 入选患者均自愿参与本研究, 且患者及家属均对本研究内容及意义知情同意。

1.4 排除标准 由中毒、营养不良、感染或其他系统性疾病等引发的周围神经病变者; 合并严重精神病且治疗依从性不佳者; 合并其他严重病变影响本研究结果观察者等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间因发生重大不良事件须终止治疗者; 中途主动提出退出研究者; 未能严格完成整个治疗计划及检测者等。

1.6 治疗方法 2 组患者入院确诊后均进行常规治疗, 给予维生素、皮质类固醇药物及行血浆置换。对照组患者在常规治疗的基础上给予免疫抑制剂治疗, 如环磷酰胺、泼尼松等, 据患者实际病情、临床疗效及症状适时调整用药剂量及服用方法, 连续治疗

4 周。观察组在对照组的基础上联合中医针灸辨证治疗: 1) 指导患者保持俯卧位, 头皮针小脑新区 (小脑半球区及小脑蚓区)、风池、华佗夹脊穴 (第 8 胸椎至第 5 腰椎); 2) 指导患者保持仰卧位, 选取合谷、外关、百会、曲池、阳陵泉、伏兔、足三里、绝骨、太冲等穴位, 以 1.5 寸毫针于小脑新区散刺; 风池穴则以 3 寸毫针沿喉结方向斜刺 2.5 寸; 其余穴位则以 1.5 寸毫针进行常规针刺, 得气后采用平补平泻手法针刺; 仰卧位留针过程中, 以艾灸盒温灸足三里、三阴交, 各穴位留针 30 min, 1 次/d, 14 d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

1.7 观察指标 1) 统计 2 组临床疗效; 2) 分别于治疗前后采集 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL, 经离心分离血清, 采用 ELISA 法检测并比较 2 组血清抗 Hu-抗体、抗-Yo 抗体、抗-Ri 抗体等相关抗体水平; 3) 分别于治疗前后采用丹麦 Medoc 公司生产的 Keypoint 型肌电诱发电位仪检测患者正中神经、尺神经运动/感觉传导速度及波幅。

1.8 疗效判定标准 据患者临床症状评估 2 组临床疗效: 显效: 临床症状消失、言语清晰、下肢功能恢复, 可独立行走数百米; 好转: 临床症状及言语功能均有一定程度的改善, 下肢运动能力部分恢复, 可独立行走几步; 无效: 临床症状、言语功能及下肢运动功能均未见明显好转, 甚至死亡。总有效率 = (显效 + 好转) 例数 / 总例数 × 100%^[6]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析, 2 组治疗前后血清相关抗体水平及心电图指标均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间及治疗前后比较采用 t 检验; 临床疗效则以 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后观察组总有效率为 86.00%, 较对照组的 56.00% 显著升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	显效	好转	无效	总有效率
对照组 ($n=50$)	15 (30.00)	13 (26.00)	22 (44.00)	28 (56.00)
观察组 ($n=50$)	23 (46.00)	20 (40.00)	7 (14.00)	43 (86.00) **

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$

2.2 2 组治疗前后血清抗 Hu-抗体、抗-Yo 抗体、抗-Ri 抗体含量比较 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者血清抗 Hu-抗体、抗-Yo 抗体、抗-Ri 抗体水平均显著降低 ($P < 0.01$), 且观察组均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表2 2组治疗前后血清抗Hu-抗体、抗-Yo抗体、抗-Ri抗体含量比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	抗Hu-抗体	抗-Yo抗体	抗-Ri抗体
对照组($n=50$)			
治疗前	10.23 ± 1.18	19.98 ± 1.96	13.89 ± 1.66
治疗后	7.45 ± 0.96**	17.47 ± 1.66**	12.13 ± 1.02**
观察组($n=50$)			
治疗前	10.19 ± 1.20	20.04 ± 2.01	13.86 ± 1.63
治疗后	5.51 ± 0.84** $\Delta\Delta$	14.12 ± 1.43** $\Delta\Delta$	9.32 ± 0.95** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表3 2组治疗前后正中神经、尺神经运动传导速度及波幅比较($\bar{x} \pm s$)

组别	正中神经		尺神经	
	运动传导速度/(m/s)	运动波幅/ μV	运动传导速度/(m/s)	运动波幅/ μV
对照组($n=50$)				
治疗前	52.62 ± 3.71	5.90 ± 0.37	48.89 ± 4.03	3.94 ± 0.38
治疗后	54.12 ± 3.28**	8.11 ± 0.42**	52.21 ± 3.99**	4.69 ± 0.37**
观察组($n=50$)				
治疗前	52.59 ± 3.66	5.88 ± 0.35	48.90 ± 4.02	3.91 ± 0.40
治疗后	57.43 ± 4.01** $\Delta\Delta$	8.62 ± 0.41** $\Delta\Delta$	58.22 ± 4.01** $\Delta\Delta$	5.62 ± 0.39** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表4 2组治疗前后正中神经、尺神经感觉传导速度及波幅比较($\bar{x} \pm s$)

组别	正中神经		尺神经	
	感觉传导速度/(m/s)	感觉波幅/ μV	感觉传导速度/(m/s)	感觉波幅/ μV
对照组($n=50$)				
治疗前	47.31 ± 4.51	5.91 ± 0.47	48.70 ± 4.12	5.69 ± 0.40
治疗后	52.83 ± 4.38**	8.25 ± 0.51**	52.17 ± 4.25**	8.05 ± 0.62**
观察组($n=50$)				
治疗前	47.29 ± 4.44	5.90 ± 0.43	48.69 ± 4.07	5.71 ± 0.41
治疗后	58.57 ± 4.69** $\Delta\Delta$	9.32 ± 0.49** $\Delta\Delta$	56.48 ± 4.33** $\Delta\Delta$	9.92 ± 0.59** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 2组治疗前后肌电图指标变化比较 与治疗前比较,治疗后2组患者正中神经及尺神经运动/感觉传导速度均显著加快($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组显著快于对照组($P < 0.01$);运动/感觉波幅显著增大($P < 0.01$),且观察组显著大于对照组($P < 0.01$)。见表3、表4。

3 讨论

目前,临床对副肿瘤综合征患者除采用神经营养药物、改善微循环药物、B族维生素外,主要以免疫抑制剂、糖皮质激素等免疫治疗为主,但仅可改善患者临床症状,长期疗效及药物安全性仍存有较大争议^[7-8]。中医有关副肿瘤综合征治疗的报道极少,仅将其典型症状“双下肢无力”归属中医痿证范畴^[9]。《儒门事亲》^[10]中记载,痿证病机为“肾水不能胜心火,心火上烁肺金。肺金受火制,六叶皆焦,皮毛虚弱,急而薄者,则生痿蹙”。副肿瘤综合征患者体弱多病,五脏受损,功能失调,加之肝肾亏损,精血津液不足,筋脉肌肉失养而弛纵,发为痿证。《素

问·痿论》^[11]指出副肿瘤综合征的病机为“肺热叶焦”,主张“治痿独取阳明”。中医针灸辨证论治法治疗副肿瘤综合征时以补益肝肾、濡养筋脉为主,以手、足阳明经穴,夹脊穴为主,针灸并用,阳旺生阴血,阳生则阴长,促进机体神经细胞功能恢复正常;治疗时结合患者临床表现、原发肿瘤状况选穴,更具针对性地辨证施治^[12]。本研究中观察组以针灸结合免疫抑制剂治疗副肿瘤综合征,临床疗效总有效率高达86.00%,较对照组的56.00%显著升高,提示针灸结合免疫抑制剂可显著提高副肿瘤综合征患者的临床治疗效果。

副肿瘤综合征发病的关键因素为机体免疫系统对异位表达神经抗原的肿瘤发生免疫反应,进而对神经和/或肌肉系统产生远隔效应,诱发严重的神经系统损伤,所涉及抗体主要包括抗Hu-抗体、抗-Yo抗体、抗-Ri抗体及抗Ma2抗体等^[13]。常见的免疫抑制剂糖皮质激素及环磷酰胺等具有显著的免疫调节作用,治疗1周后患者血清抗Hu-抗体、抗-Yo抗

体、抗-Ri 抗体含量便明显降低,但停药后易反弹,远期疗效并不理想;中枢神经系统与机体免疫功能之间具有密切的关系,中医针灸刺激穴位后,局部神经及感受器将信息传递至中枢神经系统,诱导中枢神经释放递质并分泌相关细胞因子,调控机体免疫功能^[14]。本研究治疗后 2 组血清抗 Hu-抗体、抗-Yo 抗体、抗-Ri 抗体水平均较治疗前降低,且 2 组间差异显著,提示针灸结合免疫抑制剂可更有效改善副肿瘤综合征患者的自身免疫反应,纠正机体免疫紊乱。副肿瘤综合征患者伴有明显的神经功能损害,其中肌电图检测显示其运动/感觉传导速度及运动/感觉波幅等呈较低状态,作为周围神经肌肉疾病的重要检查手段,在该病的早期诊断中不可替代^[14]。张蕾等^[15] 研究报道,免疫抑制剂治疗后,副肿瘤综合征患者正中神经、尺神经运动/感觉传导速度及波幅均得到一定的改善,而小脑新区针灸,可激活大脑深处锥体外系中枢,促进神经细胞生理功能的恢复。本研究中治疗后 2 组正中神经、尺神经运动/感觉传导速度加快,运动/感觉波幅增大,且 2 组差异显著。提示灸结合免疫抑制剂可显著改善副肿瘤综合征患者神经损伤,恢复其正常神经功能。

综上所述,针灸结合免疫抑制剂治疗副肿瘤综合征可显著调节自身免疫抗体水平,纠正患者免疫紊乱,并可有效改善患者肌电图及神经损害,临床疗效显著提高,且显著优于免疫抑制剂单用,但目前相关研究并不多见,仍需临床进一步深入研究验证。

参考文献

[1] 陈丽. 神经系统副肿瘤综合征的临床表现[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(8): 1377-1380.

- [2] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system[J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1543-1554.
- [3] 刘琳琳, 刘冉. 神经系统副肿瘤综合征抗体[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(1): 98-101.
- [4] 周敏, 杜宇征. 针灸治疗疑似神经系统副肿瘤综合征 1 例[J]. 光明中医, 2012, 27(8): 1601-1602.
- [5] 郭留霞. 神经系统副肿瘤综合征中医辨证治疗效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(10): 1773-1774.
- [6] Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(9): 838-854.
- [7] 姜海伟, 高畅, 胡晴, 等. 神经系统副肿瘤综合征中医辨证分析[J]. 中医学报, 2016, 31(1): 20-22.
- [8] 岳金换, 张秦宏, 孙忠人. 浅析《素问·痿论》辨经取穴治疗五体痿[J]. 河南中医, 2014, 34(5): 798-799.
- [9] Graus F, Delattre J Y, Antoine J C, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndrome[J]. J Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1135-1140.
- [10] 乔雷, 关鸿志, 任海涛, 等. 抗 amphiphysin 抗体相关副肿瘤综合征临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(10): 769-774.
- [11] 姜海伟, 胡晴, 鄢艳红, 等. 免疫抑制剂治疗对 36 例神经系统副肿瘤综合征相关抗体定量的动态影响[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(2): 80-83.
- [12] 任海涛, 赵燕环, 关鸿志, 等. 抗 Hu 抗体检测在神经系统副肿瘤综合征诊断中的临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 332-335.
- [13] 王晓杭, 陈眉, 侯群. 神经系统副肿瘤综合征 22 例临床分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(1): 59-62.
- [14] 程亚丽, 王冰, 张艳旗, 等. PNS 患者的肌电图表现及其诊断价值研究[J]. 河北医学, 2017, 23(3): 457-460.
- [15] 张蕾, 毛妮, 廖少华. 免疫抑制剂治疗对神经系统副肿瘤综合征相关抗体及肌电图指标的影响观察[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1501-1504.

(2017-12-26 收稿 责任编辑:王明)