Med, 2014, 3(1): 34-41.
[15] HUI L, SHEN F, CHANG H, et al. Effects of ulinastatin on cerebral oxygen metabolism and CRP levels in patients with severe traumatic brain injury [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6): 1683-1686.
[16] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 430-435.
[17] KOSTY J, MACYSZYN L, LAI K, et al. Relating quality of life to Glasgow outcome scale health states [J]. J Neurotrauma, 2012, 29(7): 1322-1327.
[18] TERPSTRA M L, AMAN J, VAN N A G P, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2014, 42(3): 691-700.
[19] ACOSTA S, NILSSON T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia [J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(4): 355-361.
[20] BAZENET C, LOVESTONE S. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find [J]. Biomark Med, 2012, 6(4): 441-454.

收稿日期：2014-10-31

静脉用免疫球蛋白治疗桥本脑病 1 例并文献复习

童慧，林福军，姜爱钟(南京市大厂医院，南京 211500)

摘要：目的 评价静脉用免疫球蛋白在治疗对激素不敏感或反复复发的桥本脑病的作用。**方法** 对 1 例静脉用免疫球蛋白治疗桥本脑病进行报道，并进行文献复习。**结果** 使用静脉用免疫球蛋白治疗取得良好疗效。文献中使用免疫球蛋白治疗对激素不敏感或反复复发的桥本脑病的例数为 21 例，其中 11 例患者疗效较好。**结论** 静脉用免疫球蛋白可考虑用于治疗对激素不敏感或反复复发的桥本脑病。

关键词：桥本脑病；静脉用免疫球蛋白；病例报告；文献复习
中图分类号：R969.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2015)05-0616-04
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.025

Effect of Intravenous Immunoglobulin Treating Hashimoto's Encephalopathy: A Case Reprot and Literature Review

TONG Hui, LIN Fujun, JIANG Aizhong(*The Dachang Hospital of Nanjing, Nanjing 211500, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of intravenous immunoglobulin(IVIG) on the treatment of the steroid-resistance or relapsing Hashimoto's encephalopathy. **METHODS** A case report was presented along with a review of the literature in IVIG therapy for the Hashimoto's encephalopathy. **RESULTS** A case of relapsing Hashimoto's encephalopathy was improved with IVIG therapy. There were only 21 steroid-resistance or relapsing Hashimoto's encephalopathy patients had been treated with IVIG in the literature and 11 patients had good prognosis with IVIG therapy. **CONCLUSION** IVIG can be considered as rescue therapy in the steroid-resistant or relapsing Hashimoto's encephalopathy.
KEY WORDS: Hashimoto's encephalopathy; intravenous immunoglobulin; case report; literature review

桥本脑病是一种十分少见的与自身免疫性甲状腺疾病相关的脑病，可表现为痫样发作、卒中、精神异常、认知功能下降等多种临床症状。大部分患者对糖皮质激素治疗敏感，但也有对激素治疗不敏感者，对于反复复发、单用糖皮质激素无效及为避免不良反应需减少糖皮质激素用量的患者，可尝试其他的治疗方法，如免疫抑制剂、血浆置换或输注免疫球蛋白等。本研究对 1 例复发且无法坚持使用糖皮质激素的桥本脑病患者，使用静脉用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin，IVIG)取得良好疗效，并复习近年来国内外相关文献，探讨 IVIG 在桥本脑病中的治疗价值。

1 资料

1.1 病例报道

患者，女，60 岁，因“反应迟钝 5 d，被发现意识不清 6 h”入院。既往有“桥本甲状腺炎、甲状腺功能减退、2 型糖尿病、高血压”等病史多年，平时按医嘱服用“左旋甲状腺素片 50 μg，1 次·d^{-1}，

作者简介：童慧，女，硕士，副主任医师 Tel: 18994031503 E-mail: tonghuiah@126.com

硝苯地平控释片 30 mg，1 次·d^{-1}，门冬氨酸胰岛素 30R 36 U 早，8 U 中，12 U 晚”治疗。入院查体：血压 120/80 mmHg，中度昏迷，四肢腱反射减低，肌张力正常，双侧病理征阴性，脑膜刺激征阴性。辅助检查项目：头颅 CT 示左侧额叶片状低密度影。甲状腺 B 超示甲状腺弥漫性肿大。血清学检查：抗过氧化物酶抗体(TPO-Ab) 550 IU·mL^{-1}(正常参考值：0~50 IU·mL^{-1})，抗甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab) 380 IU·mL^{-1}(正常参考值：0~100 IU·mL^{-1})，游离甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素测定正常。血糖 14.5 mmol·L^{-1}，尿酮体阴性。血气分析正常。抗核抗体、抗 CCP 抗体、ANCA 抗体正常。腰穿脑脊液常规、生化、寡克隆带及细胞学检查未见异常。广泛中度异常脑电图(各导联可见较多的 20~80 μV、2.5~7 Hz·s^{-1} 的慢波，尤以双侧额区明显)。临床诊断为：桥本脑病。入院第 3 天予甲基强的松龙 1 000 mg·d^{-1} 静脉滴注，连用 2 d，后改为 500 mg·d^{-1}，再连用 2 d 后改为 120 mg·d^{-1}，连用 2 d 后改为醋酸泼尼松 60 mg 口服出院。患者在静脉滴注甲基强的松龙第 2 天时神志完全转清，出院时 MMSE 评分 26 分，TPO-Ab 130 IU·mL^{-1}，TG-Ab 80 IU·mL^{-1}。住院期间使用静脉用胰岛素协助控制血糖及静脉使用奥美拉唑防止应激性溃疡。出院后患者血糖控制不佳，一月后出现上消化道出血、骨关节酸痛，后加快泼尼松减量速度，2 周后停用醋酸泼尼松。又 2 周后患者又出现胡言乱语，血清学检查：TPO-Ab 485 IU·mL^{-1}，TG-Ab 165 IU·mL^{-1}，游离甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素、血糖测定正常。再次予甲基强的松龙冲击治疗，疗法同前，甲基强的松龙冲击治疗结束后再使用 IVIG 0.4 g·kg^{-1}·d^{-1} 静脉滴注，连用 5 d。疗程结束后，患者 MMSE 评分 26 分，TPO-Ab 20 U·mL^{-1}，TG-Ab 38 IU·mL^{-1}。出院后未再口服糖皮质激素或免疫抑制剂，随访 2 年患者一般情况良好，后复查 TPO-Ab 43 U·mL^{-1}，TG-Ab 30 IU·mL^{-1}。

1.2 文献荟萃分析

1.2.1 纳入标准 ①符合桥本脑病的诊断标准；②使用糖皮质激素(甲基强的松龙、地塞米松、醋酸泼尼松)正规治疗后疗效不佳或仍反复发作，加用 IVIG 治疗(2 g·kg^{-1})的病例；③重复报道病例予以剔除。第 1 次发病即联合使用糖皮质激素和 IVIG 治疗取得良好效果的病例不属于对激素治疗不敏感或反复复发的桥本脑病的范畴，也予剔除。

1.2.2 疗效评价 按治疗效果分为有效组和无效组。有效组：使用 IVIG 治疗后，患者起病时的症状完全缓解或大部分缓解，不影响日常生活，随访 1~5 年未再复发。无效组：使用 IVIG 治疗后，患者起病时的症状无改善或稍微改善，遗留明显不适症状，影响正常生活。

1.2.3 文献检索 检索万方数字化全文期刊数据库(1997 年 1 月—2014 年 6 月) 、PUBMED 数据库(1991 年 1 月—2014 年 6 月)、Cochrane library 数据库(1997 年 1 月—2014 年 6 月)，检索主题词为“桥本脑病，丙种球蛋白或免疫球蛋白”或“Hashimoto’s encephalopathy，intravenous immunoglobulin”。使用 IVIG 治疗桥本脑病的文献较少，只有个案报道和综述，没有随机对照研究。收集符合标准的 18 篇文献(万方数据库 1 篇，PubMed 数据库 17 篇，Cochrane 数据库 0 篇)的全文和本科案例共 21 例患者，对其一般人口学特征、临床表现、TPO-Ab、FT3、FT4、TSH 和治疗转归等有关数据进行摘录。其中，由于采用的测量方法不同，文献报道的 TPO-Ab、FT3、FT4、TSH 的具体数值差别大，摘录时只采用“升高、降低、正常”对上述指标进行描述。文献检索由 2 个评论员独立完成，如不一致讨论解决。

1.2.4 数据分析 计量资料采用独立样本的 t 检验，计数资料采用χ^2 检验。使用 SPSS 13.0 统计软件包进行处理，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

IVIG 0.4 g·kg^{-1}·d^{-1} 连续 5 d 治疗对激素不敏感或反复复发的桥本脑病患者 21 例，11 例有效，治疗有效率的 95%可信区间为(31.02%，73.74%)。有效组患者与无效组患者相比年龄与性别无明显差异。起病时的甲状腺功能的高低、抗过氧化物酶抗体是否升高、头颅影像学有无异常方面 2 组相比无显著性差异。起病之初有效组患者痫样发作的发生率显著低于无效组(χ^2=5.838，$P<0.05$)，而昏迷、认知功能障碍的发生率 2 组之间无显著性差异，具体结果见表 1。10 例无效患者中有 8 例在加用硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、利多昔单抗等效果更强或针对性更强的免疫抑制剂或血浆置换或甲状腺切除后病情明显好转，在观察时间内(1~5 年)未再复发，结果见表 2。

表 1 IVIG 治疗激素不敏感或反复复发的桥本脑病有效组与无效组患者发病之初临床特点的比较

Tab. 1 Clinical Characteristics at steroid resistance Hashimoto's encephalopathy onset in patients with response to IVIG and no response to IVIG

组 别	年龄/岁	女/例	TPO-A 升高/例	甲功正常/例	甲减/例	甲亢/例	昏迷/例	认知障碍/例	痫样发作/例	头颅影像正常/例
有效组(n=11)	56.82±5.72	8	11	7	4	0	3	7	3[1)]	6
无效组(n=10)	43.50±8.10	9	10	5	4	1	2	7	10	3

注： 与无效组相比，[1)]P<0.05。

Note: Compared with no response to IVIG group, [1)]P<0.05.

表 2 IVIG 治疗激素不敏感或反复复发的桥本脑病无效病例汇总

Tab. 2 Data from published cases with Hashimoto's encephalopathy for steroid resistance and no response to IVIG

文献作者	年龄	性别	甲状腺功能	TPO	发病时的症状	影像学表现	后续治疗方法	治疗效果
Olmez 等[1]	62	女	正常	升高	认知下降，痫样发作	两侧颞叶 T2 高信号	加用硫唑嘌呤	随访 5 年后死亡
	64	女	正常	升高	认知下降，痫样发作	轻度慢性缺血样改变	加用吗替麦考酚酯	随访 4 年无再发
	46	女	正常	升高	昏迷，痫样发作	轻度慢性缺血样改变	加用硫唑嘌呤	随访 5 年明显好转
	58	女	甲减	升高	认知下降，痫样发作	白质 T2 高信号	加用利多昔单抗	随访 1 年症状消失
	8	女	甲减	升高	认知下降，痫样发作	正常	加用利多昔单抗	随访 5 年症状消失
	8	女	正常	升高	认知下降，痫样发作	白质 T2 高信号	加用硫唑嘌呤、利多昔单抗	随访 1 年症状消失
Imperiale 等[2]	67	男	甲减	升高	痫样发作	白质 T2 高信号	加用血浆置换	死亡
Yuceyar 等[3]	34	女	甲亢	升高	认知下降，痫样发作	正常	加用硫唑嘌呤、血浆置换、甲状腺切除	随访 1 年症状消失
Pari 等[4]	19	女	正常	升高	精神症状，痫样发作	正常	加用血浆置换	随访 3 月，症状消失
刘丽等[5]	80	女	甲减	升高	昏迷，痫样发作	颅内多发性异常信号	无	自动出院

3 讨论

桥本脑病的具体发病机制尚不明确，多认为与自身免疫反应有关。可能有以下几种机制参与其发生[6]：①自身免疫机制介导的血管炎引起微血管破坏导致脑水肿或者脑部血流低灌注。可累及脑干与皮层，从而出现局灶性神经功能缺失或昏迷等临床症状。②自身抗神经细胞抗体或抗烯醇化酶(NSE)抗体与甲状腺组织和中枢神经系统共有的抗原发生自身免疫反应而致病。③促甲状腺激素的毒性效应致病。大部分桥本脑病患者对激素反应良好。糖皮质激素可以减轻炎症和水肿，促进膜的稳定性和增加局部血流量、使淋巴细胞数目减少抑制细胞免疫。有作者统计 2010 年以前 130 例桥本脑病的患者[7]，急性期首选糖皮质激素有 123 例(94.6%)(包括甲基强的松龙 78 例，地塞米松 13 例，口服强的松 32 例)，其中症状完全缓解的有 114 例(92.6%)；82 例患者观察 6 个月~2 年，有 34 例患者复发，4 例患者死亡。对于单用糖皮质激素无效或为避免不良反应需减少泼尼松用量及反复复发的患者可尝试其他治疗方法，如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺等抗肿瘤的免疫抑制剂、血浆置换或 IVIG 甚至甲状腺切除。本例报道的患者对激素治疗敏感，但由于患者存在多种基础疾病，出院期间口服醋酸泼尼松出现血糖升高、消化性溃疡等不良反应，患者无法坚持服用糖皮质激素，导致桥本脑病复发。再次使用糖皮质激素减轻血管炎和水肿之后，使用 IVIG 进行免疫抑制治疗，效果良好，治疗后患者的临床症状未再反复，甲状腺激素抗体的滴度较前明显下降，维持了 2 年未再复发。同以往文献[8-9]的观点一致，笔者也认为免疫球蛋白主要是通过多种途径抑制自身免疫反应来治疗桥本氏脑病的。免疫球蛋白具有与抗原特异性结合的特性，可以竞争性抑制相关抗体、固定补体并中和或封闭巨噬细胞膜上 Fc 段受体，抑制巨噬细胞在免疫发生过程中的活化调节作用。免疫球蛋白中包含抗基因型抗体，结合或下调产生相应抗体的 B 细胞，减少自身抗体的产生，抑制 T 细胞或自然杀伤细胞而降低病理性免疫应答。所以随着病情的好转，患者体内抗甲状腺微粒体抗体的滴度明显下降。

从现有的 21 例患者推断，IVIG 0.4 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 连续 5 d 治疗对激素不敏感或反复复发的桥本氏脑病的有效率大约为 50%。无效组中起病之初甲状腺功能异常和头颅影像学异常的患者数多于有效组，即无效组患者的临床表现有严重于有效组的趋势，但除了痫样发作的发生率无效组显著高

于有效组外，其他在年龄、性别、甲状腺功能及头颅影像学异常与否、发病时是否昏迷等方面 2 组之间均无统计学差异。这可能与纳入研究的病例数较少有关，提高纳入研究的病例数可能有助于得到差异有显著性的结果。但目前 IVIG 治疗激素不敏感性和反复发作的桥本脑病的文献少，多是个案报道，例数少，无随机对照研究，给正确判定 IVIG 在治疗激素不敏感性和反复发作的桥本脑病中所起的作用带来困难。文献中约 80%的无效组患者在加用血浆置换或硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、利多昔单抗等效果更强或针对性更强的免疫抑制剂后症状得到缓解，提示 IVIG 抑制自身免疫的效果相对上述其他药物和方法较差，但与其他手段相比，IVIG 的不良反应少，主要为头痛、发热等轻微的热源反应，发生率低，大多数患者可以耐受。目前还没有找到单独使用 IVIG 治疗桥本脑病获得成功的文献，另有 2 例桥本脑病患者开始单用 IVIG 治疗无效，后使用糖皮质激素后有效[10-11]。所以笔者认为，桥本脑病的首选治疗不应是 IVIG，而是糖皮质激素。对激素不敏感或反复复发的桥本氏脑病可首先加用 IVIG，在 IVIG 无效的情况下再考虑其他方法。总之，IVIG 可作为一种可选择的治疗手段，治疗对激素不敏感或反复复发的桥本脑病。

REFERENCES

[1] OLMEZ L, MOSES H, SRIRAM S. Diagnostic and the therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy [J]. J Neurol Sci, 2013, 331(8): 67-71.

[2] IMPERIALE D, LABATE C, TESTI R, et al. Clinical and neuropathological findings in Hashimoto's encephalopathy: a case report [J]. Neurol Sci, 2014, 35(2): 327-329.

[3] YUCEYAR N, KARADENIZ M, ERDOGAN M, et al. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy in a female patient: only partial response to typical immunosuppressant treatment and remission after thyroidectomy [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(5): 458-462.

[4] PARI E, RINALDI F, PREMI E, et al. A follow-up 18F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis [J]. J Neurol, 2014, 261(4): 663-667.

[5] LIU L, ZHANG C D. Clinical study of Hashimoto encephalopathy [J]. J Apopl Nerv Dis(中风与神经疾病杂志), 2009, 26(1): 77-80.

[6] BERGER I, CASTIEL Y. Paediatric Hashimoto's encephalopathy refractory epilepsy and immunoglobulin treatment-unusual case report and review of the literature [J]. Acta Paediatr, 2010, 99(12): 1903-1905.

[7] DE HOLANDA N C, DE LIMA D D, CAVALCANTI T B, et al. Hashimoto's encephalopathy: Systematic review of the literature and an additional case [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2011, 23(4): 384-390.

[8] CORNEGO R, VENEGAS P, GONI D, et al. Sucessful response to intravenous immunoglobulin as rescue therapy in a patient with the Hashimoto's encephalopathy [J]. BMJ Case Rep, 2010, pii: bcr0920103332. doi: 10.1136/bcr.09.2010.3332.

[9] WIRKOWSKI E, LIBMAN R B, BATASH M. Hashimoto's encephalopathy-response to intravenous immunoglobulin [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 1998, 7(4): 265-266.

[10] MOUZAK A, AGATHOS P, VOURDELI-GIANNAKOURA E. Subacute cerebellar syndrome and Hashimoto's thyroiditis. Association or simple coincidence? [J]. Acta Neurol Scand, 2002, 106(6): 374-378.

[11] SALAZAR R, MEHTA C, ZAHER N, et al. Opsoclonus as a manifestation of Hashimoti's encephalopathy [J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(10): 1465-1466.

收稿日期：2014-06-10

本刊 2014 年影响因子等评价指标统计结果

据 2014 年中国科技信息研究所最新发布的《中国科技期刊引证报告》(核心版)公布，《中国现代应用药学》核心影响因子为 0.813，在 41 种药学类核心期刊中排名第 3 位，综合评分为 39.9，排名第 14 位。

据 2014 年 12 月 5 日中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学文献计量评价研究中心发布的《中国学术期刊影响因子年报》(自然科学与工程技术·2014 版)公布，《中国现代应用药学》综合影响因子为 0.772，在 65 种药学期刊中排名第 5 位，总被引频次 2256 次，基金论文比 0.50，Web 下载量为 10.79 万次。

我们将继续与广大作者、读者、编委、审稿专家共同努力，不断提高刊物学术质量，打造药学科技期刊精品。