

多发性硬化治疗措施的临床证据评价

李梦秋 胡佳 司洋 李娟 刘凌

【摘要】 目的 评价不同治疗方案对多发性硬化的疗效及不良反应,从循证医学角度为制定最佳治疗方案提供依据。方法 以多发性硬化、免疫调节、治疗等词组作为检索词,分别检索 MEDLINE、Cochrane 图书馆、万方数据知识服务平台学术期刊库和中国知网中国期刊全文数据库并辅助手工检索,获取有关糖皮质激素、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、干扰素- β 、醋酸格拉默、米托恩醌、那他珠单抗及芬戈莫德等治疗药物或方法的系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验及病例观察研究,采用 Jadad 量表对文献质量进行评价。结果 经筛选共纳入与多发性硬化治疗有关的系统评价 6 篇、随机对照临床试验 7 篇、临床对照试验 2 篇、病例观察研究 2 篇。其中 15 篇评为高质量文献,评分分别为 4 分(5 篇)、5 分(6 篇)和 7 分(4 篇);2 篇为低质量文献,评分 3 分。根据对各种治疗方法的疗效及安全性评价显示:(1)糖皮质激素为多发性硬化急性复发时的首选治疗药物,病情不能缓解的患者应以血浆置换或静脉注射免疫球蛋白作为替代治疗。(2)干扰素- β 、醋酸格拉默可以作为多发性硬化缓解期治疗的一线药物,若无效可以米托恩醌、那他珠单抗作为二线治疗药物。(3)芬戈莫德作为多发性硬化缓解期治疗的口服药物,有利于提高患者的依从性。结论 借助循证医学的方法可为多发性硬化患者的治疗提供最佳临床证据。

【关键词】 多发性硬化; 免疫因子类; 糖皮质激素类; 循证医学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.012

Evidence-based evaluation of treatment strategy for multiple sclerosis

LI Meng-qiu, HU Jia, SI Yang, LI Juan, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To formulate the best treatment plan for multiple sclerosis (MS) patients by evaluating the therapeutic efficacy and side effect of various evidence-based programs. **Methods** Key words were defined as multiple sclerosis, immunomodulatory therapy and therapy, etc. We searched MEDLINE, Cochrane Library, Wanfang data bases for Scientific Journals in China and National Knowledge Infrastructure for Chinese Scientific Journals Database. Additionally, we applied manual searching and screened out conference paper and academic dissertation, etc, from various references. After that we obtained and evaluated by Jadad scales on systematic reviews, randomized controlled trials, controlled clinical trials and observational study cases about glucocorticoids, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, IFN - β , glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod. **Results** After screening, all seventeen selected resources included systematic reviews 6 articles, randomized controlled trials 7 articles, controlled clinical trials 2 articles, observational study cases 2 articles, among which fifteen articles were proved to be high quality (according to Jadad scoring system, five score 4, six score 5, four score 7), two chapters were judged to be low quality scoring 3. Finally, we summarize that: 1) The first choice of treatment for acute relapses is glucocorticoids and we suggest that plasmapheresis or intravenous immunoglobulin may be tried as an alternative therapy in acute MS relapse, especially in case of contraindications to intravenous methylprednisolone. 2) Immunomodulatory or immunosuppressive treatment (IFN - β , glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab) can be an option to prevent new relapses and progression of disability. 3) Fingolimod is an oral treatment for multiple sclerosis to improve treatment adherence. **Conclusion** Using evidence-based medicine methods can provide us best clinical evidence on MS treatment.

【Key words】 Multiple sclerosis; Immunologic factors; Glucocorticoids; Evidence-based medicine

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@yahoo.com.cn)

多发性硬化(MS)是人群中最常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病,全世界共有数百万人受累。研究表明,多发性硬化早期主要表现为局灶性中枢神经系统白质炎性脱髓鞘性改变,后期则以神经退行性病变为主;重则累及轴索,灰质区也可受累。尽管到目前为止,多发性的发病机制尚不清楚,但一些危险因素如基因易感性及环境易感因子病毒等与该病的发生密切相关。一些假说认为,基于这些危险因素,外周血中的髓鞘特异性T细胞激活可使机体产生自身免疫性,激活后的T细胞离开外周淋巴组织,借助黏附分子通过血-脑脊液屏障渗入中枢神经系统,在中枢神经系统抗原呈递细胞(APC)的作用下再次激活并分泌Th1型细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),与外周血B细胞分泌的自身抗体共同参与中枢神经系统脱髓鞘病变。其中部分理论已在动物实验中得到证实,即应用髓鞘特异性抗原免疫或注射髓鞘特异性T细胞,可成功地诱导多发性硬化模型。多发性硬化共分为5种类型:临床孤立综合征(CIS)、复发-缓解型多发性硬化(RRMS)、继发进展型多发性硬化(SPMS)、原发进展型多发性硬化(PPMS)、进展复发型多发性硬化(PRMS)。其中只有复发-缓解型患者的治疗效果最佳。多发性的治疗方法主要为药物治疗,包括对症治疗和免疫调节治疗。对症治疗主要是针对患者的疲劳、麻木、疼痛,以及神经源性膀胱症状进行治疗;而免疫调节治疗则作为多发性硬化的主要治疗方法,包括糖皮质激素类药物、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、干扰素- β 、醋酸格拉默、那他珠单抗、米托恩醌和口服药物芬戈莫德。在多发性硬化的急性复发期,应用糖皮质激素类药物能够快速控制其炎症反应、缩短病程,但对于预防疾病复发及进展是否有益?在疾病缓解期一线治疗药物,如干扰素- β 、醋酸格拉默等是否能够预防疾病复发及其进展,联合应用其他药物是否能够提高疗效、减少药物不良反应?其二线治疗药物,如那他珠单抗和米托恩醌的有效性和安全性如何,是否有新的给药策略?芬戈莫德作为多发性硬化口服药物,虽然能够提高患者接受治疗的依从性,但其是否能够有效地预防疾病复发、进展,其安全性如何?笔者将就以上问题,从循证角度来探讨不同药物治疗方案的有效性及其安全性,以为临床治疗提供一些参考依据。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的有关多发性硬化治疗方法的临床研究文献,语种不限。(2)研究设计:选择与多发性硬化治疗有关的系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验及病例观察研究,采用Jadad量表^[1]中的质量标准进行评价。(3)研究对象:符合多发性硬化诊断标准的患者,年龄、性别、种族、教育程度不限且为发病即来就诊者。(4)干预措施:治疗措施包括糖皮质激素、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、免疫调节治疗及对症支持治疗。(5)资料完整性:随访结束时试验资料完整且随访时间>6个月者。(6)随访:研究随访率>95%。(7)结局变量或疗效判断指标:主要结局变量为评价随访结束时的病死率及病残率。

2. 排除标准 参考Jadad量表中的质量标准对文献进行质量评价,排除随访结束时计数资料不明确,即生存和死亡、有效和无效、治愈和未愈、失访和退出的病例数等不明确的数据。

二、文献检索

分别以多发性硬化(multiple sclerosis)、糖皮质激素(glucocorticoids)、血浆置换(plasmapheresis)、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin)、干扰素- β (IFN- β)、醋酸格拉默(glatiramer acetate)、米托恩醌(mitoxantrone)、那他珠单抗(natalizumab)、芬戈莫德(fingolimod)等中英文词组作为检索词,检索MEDLINE(2008年-2012年2月)、英国Cochrane循证医学图书馆(2008年-2012年2月)、万方数据知识服务平台学术期刊库(2008年-2012年2月)、中国知网中国期刊全文数据库等数据库中有关多发性硬化治疗的系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验和病例观察研究,并对每篇文章进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索有关会议资料和中英文原著、教科书,并通过与从事该研究领域的学者联系以获取发表实验的信息。

三、文献质量评价

所纳入文献中的方法学质量证据水平按照Jadad量表中质量标准进行评价,若一项试验经过补充资料而多次发表者,选择资料最全的一项。Jadad量表的文献质量评价标准:(1)随机分组序列的产

生方法。通过计算机产生的随机序列或随机数字表产生的序列,评2分;试验中提到“随机分配”但文中未交待随机序列的产生方法者,评1分;半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数分配病例的临床试验,为0分。(2)随机化隐藏。由医疗中心或药房控制分配方案,或采用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封,或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法,评2分;文献中仅写出应用随机数字表或其他随机分配方案者,评1分;交替分配、病例号、日期、开放式随机号码表、系列编码信封,以及任何不能防止分组的可预测性的措施或未采用随机原则者,评0分。(3)双盲法。文献中描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂者,评2分;文献中仅提及采用双盲但方法不恰当者,评1分。文献中未提及应用盲法,评0分。(4)退出与失访。对退出与失访的病例数和退出的理由进行了详细描述者,评1分;文献中未提及退出或失访者,评0分。评价结果:文献质量评分 ≥ 4 分者为高质量文献, < 4 分者为低质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

通过上述检索途径共获得91篇相关中文及英文文献,其中中文45篇、英文46篇。按照纳入与排除标准最终纳入英文文献17篇,无中文文献纳入,其中有关多发性硬化治疗的系统评价6篇^[2-7]、随机对照临床试验7篇^[8-14]、临床对照试验2篇^[15-16]和病例观察研究2篇^[17-18],分别评价糖皮质激素、血浆置换疗法、静脉注射免疫球蛋白、干扰素- β 、醋酸格拉默、米托恩醌、那他珠单抗和芬戈莫德的疗效与药物安全性。研究对象共1132例。根据Jadad量表质量评价标准,17篇文献中15篇被评为高质量文献,评分分别为4分(5篇)、5分(6篇)和7分(4篇),2篇被评为低质量文献,评分为3分。所有试验均详细报告了失访人数及失访原因。

二、有关多发性硬化治疗的效果分析

1. 多发性硬化的不同药物治疗 共纳入17篇与多发性硬化治疗相关的文献,其中系统评价6篇、随机对照临床试验6篇、临床对照试验3篇、病例观察研究2篇,15篇为高质量文献。(1)糖皮质激素类药物:是由肾上腺皮质束状带分泌的一类甾体激

素,主要为皮质醇(cortisol),能调节葡萄糖、脂肪和蛋白质的生物合成和代谢,并具有抑制免疫应答、抗炎、抗毒和抗休克等作用。通过抑制T细胞细胞因子的释放,促进T细胞凋亡,从而对抗T细胞对中枢神经系统血-脑脊液屏障的影响而发挥药理作用。临床常用药物为甲泼尼龙,500~1000 mg/d 静脉滴注,连续治疗3~5 d^[15]。该药可促进急性期恢复、缩短病程,推荐为A级证据。但是尚无证据证明该药对预防多发性硬化的再次复发及慢性进展的残疾有效,尚需更多的随机对照临床研究数据来证实其长期疗效。具体剂量及疗程均需个体化,力求达到最大疗效及最小不良反应。(2)血浆置换疗法:其治疗多发性硬化的确切机制、疗效的持续时间及对复发的影响尚不明确。推测其可能的作用机制与清除自身抗体有关,一些小样本人群临床研究证实其有效,主要用于治疗对糖皮质激素无反应的急性复发患者,推荐为B级证据^[17]。同时,一篇病例报告显示,患者应用大剂量(过量)那他珠单抗后继发进行性多灶性白质脑病(PML),早期进行血浆置换能防止其病情恶化^[18]。(3)静脉注射免疫球蛋白:系通过低温乙醇法从正常人血浆中分离提取后,经深加工和病毒灭活等步骤精制而成的免疫球蛋白组合,为一种完整的、未被修饰的天然IgG抗体,纯度高达98%,不含防腐剂和抗生素,专供静脉注射。该药治疗自身免疫性疾病的机制尚未阐明,其免疫调节作用涉及免疫系统的不同水平和炎症反应的各个部分,包括对免疫细胞增殖与活化的调节、使自身抗体失效、通过封闭Fc受体调节吞噬作用、抑制补体激活等。临床应用剂量0.40 g/(kg·d),连续静脉滴注5 d^[16]。一项小样本临床对照研究结果显示,静脉注射免疫球蛋白的疗效与甲泼尼龙相当,主要适用于不能耐受甲泼尼龙和血浆置换疗法或无反应患者^[16]。亦有临床研究表明该药无效^[8],因此需要更多的大型随机对照临床试验来证实其疗效。(4)干扰素- β (IFN- β):是由纤维母细胞产生的多向性细胞因子,具有抗病毒、免疫调节、抗肿瘤特性。通过抑制T细胞增殖和促炎性细胞因子的释放,而促进白细胞介素-10(IL-10)生成,增强中枢神经系统血-脑脊液屏障的完整性,阻止自身免疫细胞进入中枢神经系统引起病理反应,从而达到治疗目的。目前临床常用类型包括干扰素- β 1a(Avonex)肌肉注射,30 μ g/周;干扰素- β 1a(Rebif)22或44 μ g皮下注射,3次/周;干扰素- β 1b(Betaferon)250 μ g皮下

注射, 3.5 次/周^[2-4,9]。多项研究证据证实, 干扰素- β 可降低年复发率、减少 MRI 新发活动病灶、缓解疾病进展, 且差异具有统计学意义, 推荐为 A 级证据。一项为期 2 年的随机对照临床试验, 即不同剂量干扰素- β 1b (Betaferon) 与醋酸格拉默 (GA) 疗效比较 (BECOME) 试验, 显示干扰素- β 1b (Betaferon) 250 和 500 μ g (3.5 次/周) 与醋酸格拉默 20 mg/d 皮下注射对年复发率的影响差异无统计学意义^[3]; 为期 96 周的随机对照临床试验——干扰素- β 1a (Rebif) 与醋酸格拉默疗效比较试验 (REGARD trail) 表明, 干扰素- β 1a (Rebif) 44 μ g (3 次/周) 皮下注射或醋酸格拉默 20 mg/d 皮下注射, 尽管年复发率和 T₂WI 序列新发病灶数目未达到统计学差异, 但前者钆 (Gd) 增强病灶数目减少更明显, 提示干扰素可降低中枢神经系统血-脑脊液屏障的通透性^[3]。另一项为期 24 周的随机对照临床试验是关于 Rebif 与 Avonex 疗效比较试验, 即欧洲与北美人群干扰素剂量-效应比较的研究证据 (EVIDENCE)。其结果显示, Rebif 44 μ g 皮下注射 (3 次/周) 可使年复发率显著降低, 而且优于 Avonex 30 μ g 肌内注射 (1 次/周), 推荐为 B 级证据^[5]。50%~75% 多发性硬化患者在治疗初始阶段可出现流感样症状, 如肌肉疼痛、发热、寒战、头痛或颈背部疼痛等, 一般出现在注射后的 2~8 h, 24 h 内即可缓解; 此外, 还可出现注射局部反应 (疼痛、红肿、发炎), 以及肝酶谱水平升高或骨髓抑制等药物不良反应, 因此治疗期间需定期监测肝功能和血常规。据文献报道, 干扰素- β 治疗期间可出现严重肝病和胰腺炎^[2]。干扰素治疗后 6~18 个月患者体内可产生中和抗体 (NAb), 故应在治疗第 12、24 个月时进行血清抗体水平检测, 考虑是否更换其他药物。(5) 醋酸格拉默: 是由 4 种氨基酸 (谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸、酪氨酸) 合成的、用以模拟髓鞘基础蛋白质的高分子化合物。尽管研制该药物的初衷是为了诱发多发性硬化动物模型, 但在具体实验过程中发现它能够抑制疾病的进程。目前至少提出 4 种可能的作用机制: ①与髓鞘蛋白抗原竞争, 与肌球蛋白重链 (MHC) 分子优先结合。②与髓鞘碱性蛋白 (MBP)-MHC 复合物相比, GA-MHC 复合物可优先与 T 细胞受体相结合。③诱导髓鞘碱性蛋白特异性 T 细胞产生免疫耐受性。④诱导醋酸格拉默特异性 T 细胞表达 Th2 和抗炎细胞因子。该药已于 1997 年通过美国食品与药品管理局 (FDA) 审核批准在临床应用, 剂量为 20 mg/d 皮下注射。许多随机双盲对照

临床试验业已证实, 醋酸格拉默可明显降低多发性硬化年复发率、减少 MRI 新发活动病灶数量、延缓疾病进展, 推荐为 A 级证据^[2-4]。在复发-缓解型多发性硬化和临床孤立综合征患者中分别进行的随机双盲对照临床试验已经证实, 干扰素- β 与醋酸格拉默的疗效一致^[2]。一项为期 3 年的随机双盲对照临床试验结果显示, 醋酸格拉默可有效阻止临床孤立综合征进展为临床确定的多发性硬化, 推荐为 A 级证据^[10]。醋酸格拉默有良好的耐受性, 仅 10%~15% 的患者出现注射部位反应 (疼痛、红肿、痒), 部分患者于注射后出现面红、胸闷等不良反应, 一般数分钟内即可缓解。(6) 米托恩醌: 为一种 2 型拓扑异构酶抑制药, 主要用于癌症患者的治疗, 其细胞毒性作用为破坏 DNA 合成和修复, 抑制 Th1 细胞因子 (IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2) 的释放和 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞的繁殖, 抑制致脑炎细胞的快速扩增, 达到治疗目的, 已于 2000 年经 FDA 批准临床应用治疗多发性硬化。具体剂量为每月或每 3 个月 20 mg (12 mg/m²) 静脉滴注, 累计剂量 < 140 mg/m²^[6]。主要适用于多发性硬化活动期或干扰素和醋酸格拉默治疗后仍有复发的患者, 2003 年美国神经病学学会 (AAN) 治疗与技术评估委员会推荐米托恩醌用于治疗多发性硬化患者, 但通过对米托恩醌治疗多发性硬化的相关文献审查, 没有任何一项大型随机对照临床试验能够重复欧洲多发性硬化组织的米托恩醌 III 期临床试验 [the European Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Group (MIMS) phase III study] 的阳性结果, 推荐该药临床应用有效 (B 级证据)^[6]。一项 III 期临床试验显示, 米托恩醌 (5~12 mg/m²) 具有较好的耐受性, 高剂量效果更佳 (B 级证据)^[4]。由于该药不良反应明显, 使其长期应用受到限制, 故以米托恩醌作为诱导治疗药物, 再辅助一线药物进行维持治疗具有相当好的潜力。一项针对多发性硬化急性活动期患者的随机双盲对照临床试验以 MRI 检查未发现新发病灶病例数作为终点评价指标, 其结果证实米托恩醌每月 20 mg 辅助甲泼尼龙每月 1 g 连续治疗 6 个月再以干扰素- β 维持 3 年的治疗方案, 疗效明显优于单纯甲泼尼龙每月 1 g 连续治疗 6 个月再以干扰素- β 维持治疗 3 年的方案, 推荐为 A 级证据^[4]。一项随机对照临床试验显示, 接受米托恩醌每 3 个月 10~20 mg (6~12 mg/m²), 同时辅以醋酸格拉默 20 mg/d, 连续治疗 15 个月的患者, 与单纯醋酸格拉默 20 mg/d 连续治疗 15 个月者

比较,前者 MRI 钆增强病灶有所减少,疾病进展程度组间无明显差异^[4]。与醋酸格拉默联合米托恩醌治疗不同,干扰素联合米托恩醌治疗的患者,一旦停用米托恩醌,疾病将再度复发。米托恩醌不良作用主要有心脏毒性(超出临界剂量)、恶心、脱发、外周血白细胞计数减少。因此,患者在开始治疗前和累计药物剂量 $> 100 \text{ mg/m}^2$ 时,均应进行心脏超声监测。2008 年, FDA 推荐:米托恩醌治疗疗程结束后也需每年定期进行心脏监测,因为有些患者存在迟发性心脏毒性的可能。(7) 那他珠单抗:为一人源化单克隆抗体,针对整合素分子 $\alpha 4$ 链上的迟现抗原 4, 阻断致脑炎 T 细胞与中枢神经系统血-脑脊液屏障内皮细胞的接触,达到治疗目的。该药于 2004 年经 FDA 批准用于治疗多发性硬化,其剂量为每 4 周 300 mg 静脉滴注,给药时间 $> 1 \text{ h}$ ^[11]。一项临床对照试验为期 28 个月,证实那他珠单抗有效,而且也有试验证实作为二线药物的那他珠单抗其治疗效果优于一线药物如干扰素- β 、醋酸格拉默。主要不良反应表现为疲劳、头痛、恶心,2004 年由于 2 例那他珠单抗与干扰素联合应用的多发性硬化患者出现进行性多灶性白质脑病并死亡^[2],被临床停用。2006 年经过安全审查后重新上市,并被指定为单药治疗品种。但最近又出现少数因为那他珠单抗单药治疗死亡的病例报告^[4],因此应用那他珠单抗时需进一步完善药物安全监测。(8) 芬戈莫德:为一种鞘氨醇-1-磷酸受体(S1PR)调节药。通过作用位于淋巴细胞上的 S1PR,使循环中的淋巴细胞在淋巴结内滞留,从而减少自身反应性淋巴细胞再次进入循环的概率,进而防止这些细胞浸润中枢神经系统而达到治疗作用。目前已作为免疫调节和神经保护药物,但其神经保护机制尚未完全阐明。该药已于 2010 年经 FDA 审查批准作为治疗多发性硬化的口服药物,具体剂量为 0.50 mg/d ^[7]。有两项 III 期随机对照临床试验观察了芬戈莫德和干扰素- $\beta 1b$ 的疗效,与安慰剂相比,芬戈莫德和干扰素- $\beta 1b$ 均具有较好的疗效^[12]。芬戈莫德的主要不良反应为头痛、腹泻、恶心、呼吸困难、鼻咽炎和血清丙氨酸转氨酶水平升高,值得注意的是其首剂量可能导致心率减慢、黄斑水肿^[7]。因此,首次剂量之后 6 h 内需进行心脏及眼底监测,且于治疗前及治疗后 3~4 个月时进行眼底检查^[7]。(9) 联合用药(combination therapy):目前由于治疗多发性硬化药物的部分有效性,以及一些药物长期应用所出现的严重不良反

应,因此联合用药即成为今后临床治疗的发展方向。如前所述,醋酸格拉默联合米托恩醌的疗效良好。但一项大型双盲随机对照临床试验结果显示,与单药治疗比较,干扰素- β 联合醋酸格拉默治疗多发性硬化并未显示出明显的优越性,推荐为 A 级证据。他汀类药物除了降血脂外,还具有免疫抑制功效,这一作用已经一些动物实验所证实如洛伐他汀、阿伐他汀等。然而,迄今为止最大规模的 I 期临床研究辛伐他汀与干扰素- β 联合治疗复发-缓解型多发性硬化研究(SIMCOMBIN study)^[13]的最近报告并未证实干扰素- β 与他汀类药物联合应用的优越性,推测可能与这两种药物在机体内相互作用存在某种对抗性机制有关。一项多中心随机双盲对照临床试验显示,干扰素- β 治疗 3 个月后加用甲泼尼龙 500 mg/d 口服,每月给药 3 d,维持治疗 3~4 年后与干扰素- β 联合安慰剂组比较并无明显差异^[14]。随着今后更多的治疗多发性硬化药物的上市,联合治疗会有更好的前景。

2. 不同类型多发性硬化的治疗药物 多发性硬化以复发-缓解型药物选择范围最为广泛,急性发作期可选用甲泼尼龙、血浆置换疗法、静脉注射免疫球蛋白;缓解期一线治疗药物为干扰素、醋酸格拉默,二线药物为那他珠单抗、米托恩醌、芬戈莫德;临床孤立综合征主要选择干扰素、醋酸格拉默。继发进展型患者则以干扰素、那他珠单抗、米托恩醌作为首选药物。原发进展型目前尚无特效药物,其退行性病变的机制尚待研究,以利于对该类型多发性硬化患者进行药物选择治疗。当上述药物均无效时可考虑应用之前临床应用的、因不良作用显著和疗效欠佳而无法在临床推广应用的免疫抑制药物,如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等。多发性硬化应该早期诊断、早期治疗,在疾病早期即自身免疫炎性病理期,大多数药物均具有较好的疗效,而且能够延缓疾病进程,一旦发展至多发性硬化进展期,出现脑萎缩、轴索退行性变时,大部分药物都将失去效用。

三、结论

多发性硬化为脱髓鞘性疾病,其复发-缓解型为临床最常见的类型,具有复发-缓解特性,早期诊断、早期治疗有利于延缓疾病进展。目前临床所用的治疗药物主要包括:急性复发期行短期大剂量糖皮质激素冲击治疗,对无效或不能耐受者可行血浆置换或静脉注射免疫球蛋白;缓解期可应用的一线治

疗药物为干扰素-β、醋酸格拉默,二线药物米托恩醌和那他珠单抗。当一线药物无效时可选择二线药物,但应用时需注意监测药物安全性。芬戈莫德作为新上市的多发性硬化口服药物,显著提高了治疗的依从性,但其疗效及药物安全性尚需进一步的临床评价。联合用药旨在提高疗效、降低不良反应,具有较为广阔的前景,也为临床实践提供了新的治疗思路。当多发性硬化转化为进展型时,免疫调节药物则失去效用,应对其病理进一步研究,以指导临床用药,提高治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [2] Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*, 2006, 332:525-527.
- [3] DeAngelis T, Lublin F. Multiple sclerosis: new treatment trials and emerging therapeutic targets. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 261-271.
- [4] Croxford JL, Yamamura T. Back to the future for multiple sclerosis therapy: focus on current and emerging disease - modifying therapeutic strategies. *Immunotherapy*, 2009, 1:403-423.
- [5] Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-β-1a (Rebif®): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Drugs*, 2011, 71:1865-1891.
- [6] Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74:1463-1470.
- [7] Jeffery DR, Markowitz CE, Reder AT, et al. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11:165-183.
- [8] Cohen JA. How effective is intravenous immunoglobulin for the treatment of relapsing - remitting multiple sclerosis? *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4:588-589.
- [9] Bermel RA, Weinstock - Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta - 1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010, 16:588-596.
- [10] Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCLSe study): a randomised, double - blind, placebo - controlled trial. *Lancet*, 2009, 374:1503-1511.
- [11] Putzki N, Kollia K, Woods S, et al. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2009, 16:424-426.
- [12] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010, 362:402-415.
- [13] Kieseier BC, Stüve O. Multiple sclerosis: combination therapy in MS: still a valid strategy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7:659-660.
- [14] Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta - 1a for relapsing - remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double - blind, randomised, placebo - controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurology*, 2008, 9:672-680.
- [15] Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2009, 189:73-80.
- [16] Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34:84-89.
- [17] Trebst C, Reising A, Kielstein JT, et al. Plasma exchange therapy in steroid - unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 2009, 28:108-115.
- [18] Lindå H, von Heijne A, Major EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med*, 2009, 361:1081-1087.

(收稿日期:2012-03-23)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(六)

术中磁共振成像

intraoperative magnetic resonance imaging(iMRI)

衰变加速因子 decay accelerating factor(DAF)

水通道蛋白4 aquaporin-4(AQP4)

随机扩增多态性DNA分型

random amplified polymorphic DNA(RAPD)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

糖类抗原19-9 carbohydrate antigen 19-9(CA19-9)

糖类抗原125 carbohydrate antigen 125(CA125)

特立氟胺和干扰素-β1a联合治疗复发-缓解型多发性硬化患者的安全性和有效性临床对照研究

A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis(TENERE)

特立氟胺减少多发性硬化复发和残疾加重的研究

Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of

Relapses and Accumulation of Disability in Patients with Multiple Sclerosis(TEMSO)

特立氟胺阻止临床孤立综合征转化为多发性硬化研究

Teriflunomide versus Placebo in Patients with First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis(TOPIC)

体感诱发电位 somatosensory evoked potential(SEP)

调节性T细胞 regulatory T cell(Treg)

同步听觉连续加法测验

Paced Auditory Serial Addition Test(PASAT)

外伤性颈内动脉海绵窦瘘

traumatic carotid cavernous fistula(TCCF)

细胞角蛋白 cytokeratin(CK)

T细胞1识别的黑色素瘤抗原

melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1/Melan-A)