

多发性硬化急性期和缓解期的治疗进展

龚秋明(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 415900 湖南, 汉寿县人民医院神经内科

作者简介: 龚秋明(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 神经内科临床和科室管理。E-mail: zcl040338@126.com

[摘要] 多发性硬化(MS)是中枢神经系统最常见的慢性炎性脱髓鞘疾病,最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑,病因和发病机制迄今不明。MS为缓慢进行性疾病,其治疗过程长,目前尚无完全治愈本病的药物。复发缓解型MS(RRMS)是MS最常见的类型,约占80%~85%,对其急性期和缓解期的治疗有助于减少复发,减缓疾病进展,提高患者生存质量。该文就这方面的研究进展进行综述。

[关键词] 多发性硬化; 复发缓解型MS; 急性期治疗; 缓解期治疗; 药物

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)03-0274-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.03.36

Progress on therapy of acute phase and remission phase of multiple sclerosis GONG Qiu-ming, TAN Yi. *Department of Neurology, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China*

[Abstract] Multiple sclerosis(MS) is a most common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. The most frequently involved sites are brain periventricular white matter, optic nerve, spinal cord, brain stem and cerebellum. Its etiology and mechanism of pathogenesis are yet unclear to researchers. MS is slowly progressive disease and the treatment for MS need a long-term process. At present, the drugs can't completely cure the disease. Relapsing remitting MS(RRMS) is the most common type of MS which accounts for about 80%~85%. The treatment of acute phase and remission phase of MS will help to reduce the relapsing, slow the progress of the disease and improve the quality of life of patients. The progress of researchs in this field is reviewed.

[Key words] Multiple sclerosis(MS); Relapsing remitting MS(RRMS); Acute phasic treatment; Remission phasic treatment; Drugs

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统(CNS)白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病。最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑,病因和发病机制迄今不明^[1]。MS临床表现复杂,体征多于症状是其重要的临床特征,其首发症状常见一个或多个肢体局部无力、麻木、刺痛感或单肢不稳、单眼视力丧失或视物模糊、轻截瘫、平衡障碍和感觉缺失等。MS发病率高,呈全球性广泛分布。目前,全球范围年轻患者约100万人。亚洲和非洲国家发病率约为5/10万,我国属于低发病区,与日本相似。该病女性高于男性(约1.8:1),发病风险期为10~60岁,高峰年龄为22岁^[2]。目前,国际上通常按病程类型将MS分为4型,其中,复发缓解型MS(relapsing remitting MS, RRMS)临床最常见,约占80%~85%,其疾病表现为明显的复发-缓解过程,每次发作期可基本恢复,不遗留或仅留下轻微后遗症^[3],具有症状和体

征的空间多发性和病程的时间多发性。RRMS的治疗主要包括急性期治疗和缓解期治疗。

1 MS的治疗原则和目标

MS为缓慢进行性疾病,其治疗为长期过程,目前尚无完全治愈本病的药物。MS的治疗原则为早期治疗。治疗目标:急性期治疗以减轻症状,尽快改善残疾程度为主;缓解期治疗即疾病调节治疗(disease modifying therapy, DMT),以减少复发,减少脑和脊髓病灶数,减缓疾病进展及提高生存质量为主^[4]。

2 MS急性期治疗

MS急性期(包括复发期)治疗以糖皮质激素为主,其他包括大剂量免疫球蛋白静脉滴注(intravenous immunoglobulin, IVIg)和血浆置换(plasma exchange, PE)疗法。

2.1 大剂量甲泼尼龙短程冲击疗法 研究认为糖皮质激素治疗的原则为大剂量、短疗程,不主张小剂

量长时间应用^[5]。甲泼尼龙静脉注射 (IVMP) 是 MS 急性期及复发期治疗的首选,短期应用糖皮质激素后再采取任何形式延长用药,对神经功能恢复无长期获益;目前尚无证据表明,糖皮质激素的种类、用药剂量或途径可影响临床疗效;定期加用糖皮质激素冲击对 RRMS 患者的长期治疗可能是有用的和可行的。通常剂量 1 g/d,使用 3~5 d 后逐渐减量,每疗程 3~4 周^[6]。

2.2 IVIg 治疗 IVIg 的总体疗效尚不明确。Goodin 等^[7]认为 IVIg 对延缓疾病进展疗效甚微。目前,仅作为供选择的二、三线治疗手段。Elovaara 等^[8]认为可用于不能耐受一、二线 DMT 药物不良反应或妊娠及产后阶段的患者。IVIg 的使用剂量为 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,连续 5 d 为 1 个疗程,如无效,则不建议继续使用;如有效且疗效明显时,可继续使用,每周使用 1 d,连用 3~4 周^[4]。

2.3 PE 治疗 又称为血液净化治疗,包括淋巴细胞清除、特异性淋巴细胞去除、免疫活性物质去除等。在一项小样本的研究中^[7],PE 对以前无残疾患者的急性期严重脱髓鞘者有效。但是,MS 是以细胞免疫为主的自身免疫性疾病,而 PE 治疗是以体液免疫为主,故疗效不肯定。一般不作为急性期的首选治疗方案^[4]。

3 MS 缓解期治疗

MS 缓解期治疗的目的是预防 MS 复发和减缓疾病进展。迄今,美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准 7 个用于治疗 MS 的疾病调节药物 (disease modifying drug, DMD),其中包括 3 种 β 干扰素 (IFN)、醋酸格列默 (glatiramer acetate, GA) 和芬戈莫德 (fingolimod, FTY720) 为一线药物,共 5 种;那他珠单抗 (natalizumab) 和米托蒽醌 (mitoxantrone) 为二线药物,共 2 种。上述药物能有效减缓 RRMS 的活动进展,提高 MS 患者的生存质量,因此,RRMS 患者行 DMT 是十分必要的。我国目前尚无国产治疗 MS 的 DMD 上市。中国食品药品监督管理局 (SFDA) 已先后批准引进了 IFN- β 1a 及 IFN- β 1b^[9]。

3.1 IFN- β 治疗 IFN- β 为治疗 RRMS 及伴随复发过程继发进展型 MS (SPMS) 的一线药物,其通过免疫调节作用治疗 MS。(1) IFN- β 能降低 MS 患者或有高风险发展为 MS 的临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 患者的发作次数,减轻 MRI 病灶数量及延缓肢体残疾的进展;(2) 对极有可能发展为临床确诊 MS 或已发展为 RRMS 或 SPMS 患者应即刻使用 IFN- β 治疗;(3) IFN- β 较其他疗法更适

合治疗发作次数多或疾病早期的 MS 患者;(4) IFN- β 在治疗 MS 中,存在与用法相关的剂量效应曲线,此点似与注射频率更为相关;(5) MS 患者用 IFN- β 治疗能产生中和抗体,后者的生物作用尚不清楚,可能与 IFN- β 临床疗效下降有关,IFN- β 1a [利比 (Ribif)] 产生中和抗体的发生率可能较 IFN- β 1b [倍泰龙 (Betaseron)] 低^[4,6]。(6) 国内应用 Ribif (IFN- β 1a) 的推荐剂量为皮下注射 44 μg ,3 次/周。对不能耐受高剂量的患者,起始剂量为皮下注射 22 μg ,3 次/周^[9]。确诊的 RRMS 者为 22 μg ,2~3 次/周,耐受性较好,发生残疾较轻。IFN- β 1b 为 250 μg 隔日皮下注射。

3.2 GA 治疗 又称考帕松 (copaxone),是人工合成的多肽链,由 4 种氨基酸 (L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-丙氨酸和酪氨酸) 组成,其作用机制可能与免疫调节有关,是 RRMS 治疗的一线药物^[10]。近期的一项多中心、随机、对比研究^[11]表明:(1) 在 GA (20 mg) 和 IFN- β 1a (Rebif, 44 μg) 对 RRMS 的疗效与 GA (20 mg, 皮下注射,1 次/d) 和 IFN- β 1b (Betaseron, 250 μg , 500 μg 皮下注射,隔日 1 次) 的疗效对比中,组间新复发时间、功能障碍和 MRI 病灶数等方面经统计学处理,差异无统计学意义,提示 GA 与 IFN- β 疗效相当。Anlar^[12]认为,GA 对临床疑诊 MS 的首次发作或 CIS 患者早期应用有效。不过,该药目前尚未在国内上市^[10]。但有学者^[6]认为,该药与 IFN- β 可互为替代疗法。

3.3 FTY720 治疗 盐酸芬戈莫德是 1-磷酸-鞘氨醇受体调节剂,系亲脂性药物,易通过血脑屏障,发挥神经保护作用 and 修复作用。2009 年美国 FDA 批准的 FTY720 0.5 mg/d,口服,用于 RRMS 一线治疗^[13,14]。该药使用方便,代表了 RRMS 的预防从注射剂向口服剂型的转变,可显著提高患者的依从性,其主要反应为短暂性无症状性心率降低 (与剂量相关)、血压升高和黄斑水肿^[9]。

3.4 那他珠单抗 (natalizumab, Tysabri) 治疗 该药为重组 $\alpha 4$ -整合素单克隆抗体,能阻止激活的 T 淋巴细胞通过血脑屏障进入 CNS 引起免疫反应,系治疗 RRMS 的二线药物 (目前国内尚未上市)^[4,15]。该药能使 RRMS 复发率降低 67%,使 MRI 新病灶数减少 83%,是目前治疗 RRMS 的有效药物^[9],Tysabri 使用剂量 300 mg,静脉注射,每 4 周 1 次,该药使用方便,副作用少。有报告在 6.7 万余例的治疗患者中,已有 55 例发生进行性多灶性白质脑病 (PML),其中 20% 的患者死亡,其余遗留不同程度的功能障碍,为

此, FDA 已发出了风险警告^[16,17]。

3.5 米托蒽醌[mitoxantrone, 塔肖林(Novantrone)] 治疗 米托蒽醌是免疫抑制剂, 该药可降低 RRMS 患者的复发率, 在延缓 MS 进展方面有一定疗效。2000 年 FDA 批准用于重症 RRMS 或 SPMS、原发进展型 MS(PRMS)患者, 是第一个被 FDA 批准用于治疗 MS 的免疫抑制剂。应用总累积剂量不能超过 100 mg/m², 为治疗 MS 的二线药物。使用时应注意监测其心肺毒性, 治疗前和治疗中应行心电图和心脏超声监测^[9]。

4 其他治疗 MS 药物

4.1 克拉屈滨(cladribine) 能选择性作用于淋巴细胞亚型, 具有免疫调节作用, 其服用时间短(每年 8~20 d), 疗效维持时间长, 易为 RRMS 患者所接受^[18]。

4.2 阿仑单抗(alemtuzumab) 系抗 CD₅₂ 单克隆抗体, 已用于慢性淋巴细胞性白血病的治疗。阿仑单抗治疗 RRMS 的 II 期临床试验已近完成。目前, 治疗 MS 的 III 期临床试验正在进行中^[19]。

4.3 利妥昔单抗 是一种针对 B 细胞 CD₂₀ 的单克隆抗体, 临床上已用于 B 细胞淋巴瘤的靶向治疗, 其对 MS 的 II 期临床试验结果显示有显著疗效。临床试验均表明上述药物可降低 RRMS 复发率和 MRI 病灶数。另外如免疫抑制剂特立氟胺(terifunomide)、拉喹莫德、二甲基富马酸(fumarate)和达克利珠单抗(daclizumab)^[20]对 RRMS 治疗亦有效, 正在进行 III 期临床试验。以上药物有望成为新的 DMD, 值得临床关注。

综上所述, 在 MS 急性期和缓解期的治疗中, 前者以大剂量 IVIg 冲击疗法为首选; 后者主要采用 DMD 一线药物。目前, 我国 MS 急性期(复发期)治疗, 与国外相比无明显差异, 但是, RRMS 缓解期治疗(DMT)与欧美等发达国家尚有较大差距, 相关的基础和临床研究进展, 将使广大患者获益。

参考文献

- 贾建平, 崔丽英, 王伟. 神经病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 258-264.
- 胡维铭, 王维治, 主编. 神经内科主治医师 1000 问[M]. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 611-652.
- Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2008, 255(2): 280-287.
- 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫分会. 中国多发性硬化诊断和治疗专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(7): 516-521.
- Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2009, (189): 73-80.
- 王维治. 多发性硬化急性期与缓解期的治疗对策[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(7): 522-524.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines[J]. Neurology, 2002, 58(2): 169-178.
- Elovaara I, Apostolsk S, Van Doorn p, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(9): 893-908.
- 吴卫平. 简评多发性硬化诊断的 McDonald 标准(2010)和缓解期治疗进展[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(7): 441-444.
- Weber MS, Hohlfeld R, Eamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(4): 647-653.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(10): 903-914.
- Anlar O. Treatment of multiple sclerosis[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8(3): 167-174.
- Kappos L, Radue EW, O'Conner P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(5): 387-401.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(5): 402-415.
- Yaldizli O, Putzki N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2009, 2(2): 115-128.
- Stüve O, Marra CM, Cravens PD, et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions[J]. Arch Neurol, 2007, 64(2): 169-176.
- Barten LJ, Allington DR, Proccacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 4(5): 343-366.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(5): 416-426.
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1786-1801.
- Bielekova B, Howard T, Packer AN, et al. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis[J]. Arch Neurol, 2009, 66(4): 483-489.

[收稿日期 2011-10-08][本文编辑 刘京虹 吕文娟]