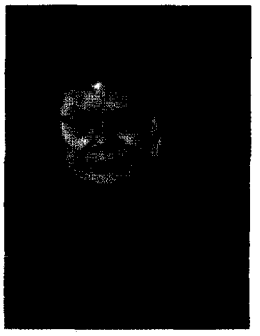
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001260



我国多发性硬化诊治现状与进展

胡学强，常艳宇
（中山大学附属第三医院神经病学科，广州 510630）

【摘 要】多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种好发于中青年患者的中枢神经系统自身免疫性疾病。目前我国 MS 的诊断多根据 2010 年 McDonald 诊断标准，但我国视神经脊髓炎发病率较欧美国家高，因此 MS 与视神经脊髓炎的鉴别诊断十分重要。MS 急性期治疗多以大剂量激素冲击为主，由于我国疾病修饰药物缺乏，缓解期治疗多使用免疫抑制剂。我国 MS 的诊治与欧美发达国家之间还存在一定差距，建立大规模、多中心的 MS 病例数据库，建立 MS 患者长期随访机制，提高基层医院 MS 的早期诊断和治疗水平，以及推进疾病修饰治疗药物进入国内市场，加强新药研发等，都是需要努力的方向。

【关键词】多发性硬化；诊治
【中图分类号】R743.35 【文献标志码】A 【收稿日期】20170-05-03

Current situation and progress of diagnosis and treatment of multiple sclerosis in China

Hu Xueqiang, Chang Yanyu
(*Department of Neurology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University*)

【Abstract】Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system autoimmune disease which mostly involve young patients. Diagnosis of MS in our country is mainly based on 2010 revisions to the McDonald criteria. Taken into consideration of the relatively high morbidity of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in China, the differential diagnosis of MS and NMOSD is important. The main treatment strategy in acute phase is high-dose glucocorticoid, while the main therapy in remission phase is immunosuppressive drugs in our country due to lack of disease modifying medication. The difference between our country and developed countries in Europe and America in the diagnosis and treatment of MS is still exist. Developing large and multi-center MS case database, improving the ability of early diagnosis and treatment of MS in primary hospital, promoting the availability of disease modifying medication on Chinese market, as well as promoting new drug research and development, are all effective ways to improve the situation.

【Key words】multiple sclerosis; diagnosis and treatment

多发性硬化（*multiple sclerosis*，MS）是一种以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘为主要特点的自身免疫性疾病。MS 好发于中青年患者，每次发作常遗留神经系统症状或体征，最终造成神经功能不可逆缺损。早期的诊断、严密的病情监测、适当的治疗干预是改善患者长期预后的关键。

我国目前仍缺乏关于 MS 的大规模流行病学研究，一些小规模流行病学调查提示大陆多发性硬化患病率为（2~10）/10 万。近年来随着对 MS 的认识和检测水平的提高，MS 的检出率呈上升趋势，目前迫切需要大规模流行病学调查明确我国 MS 患病率情况。

作者介绍：胡学强，中山大学附属第三医院神经病学科二级教授、一级主任医师、博士生导师。中国免疫学会神经免疫分会主任委员、中国卒中学会免疫分会主任委员、中国医师协会神经内科医师分会神经免疫专业委员会主任委员、中国中西医结合学会脑心同治专业委员会副主任委员、中华医学会神经病学分会前副主任委员、中华医学会神经病学分会神经免疫学组前组长、广东省卒中学会名誉会长、广东省医学会神经病学分会前主任委员，《中国神经免疫学和神经病学杂志》主编、《中华神经科杂志》副总编辑。获得广东省科技成果三等奖 1 项、省自然科学三等奖 2 项、广东省科技成果二等奖 1 项、国家教委科技进步二等奖 2 项、教育部科技进步二等奖 1 项，卫生部与中华医学会优秀论文一等奖 1 项，第五届“吴阶平医学研究奖、保罗·杨森药学研究奖”二等奖。1966 年获“广东省优秀中青年专家”称号，主要从事脑血管疾病、神经免疫性疾病的研究。共发表论文 280 余篇（通讯作者发表 SCI 论文 60 余篇），主编出版了《多发性硬化》（人民卫生出版社）、《基层心脑血管病的防治》（中国军事医学出版社）、《神经免疫性疾病新进展》（中山大学出版社）等专著多本。Email：huxueqiangqm@qq.com

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1023.002.html（2017-05-16）

关于 MS 的发病原因目前尚不完全明确，我中心前期研究结果表明 MS 具有基因易感性，HLA 类基因如 HLA-DRB1*15、HLA-DR2[1]以及非 HLA 类基因如 IL7R、TYK2、IRF5 及 APOE[2]等可影响 MS 的易感性。

1 我国 MS 的诊断现状与进展

MS 的诊断主要基于其中枢神经系统病变存在“时间多发性”和“空间多发性”。现国内外 MS 的诊断多根据 2010 年 McDonald 诊断标准[3]。与既往版本相比，该标准对时间多发性和空间多发性的影像学诊断标准作出了简化，使得其可以通过单次扫描确定诊断，减少了 MR 检查次数，有助于 MS 的更早期诊断。但同时，McDonald 标准主要针对欧美患者特点制定，是我国视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders，NMOSD）的发病率远高于欧美患者。鉴于 MS 和 NMOSD 的治疗方案和预后之间存在较大差异，在我国进行 MS 诊断时，应特别注意完善血清水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP4）抗体的检查，并注意患者是否存在可能提示 NMOSD 的症状和体征，如累及大于 1/2 视神经长度或视交叉的病灶、超过连续 3 个脊髓节段的脊髓病灶及与连续至颈髓的极后区病灶等以排除 NMOSD 诊断。NMOSD 的诊断主要参考 2015 年 Wingrchuk 等修订的最新诊断标准[4]。

在《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识（2014 版）》中，还着重强调临床孤立综合征（clinical isolated syndrome，CIS）的概念。约有一半以上的 CIS 最终发展为 MS，而存在运动系统受累、表现为单侧视神经炎、局灶性脊髓炎、局限性脑干、小脑炎以及颅内多发病变的 CIS 转变为 MS 的风险更大[5-6]。认识和识别 CIS 对 MS 的早期诊断和预后判断很有必要。但是否应对 CIS 启动疾病修饰或免疫抑制治疗目前尚存在争议，国际指南推荐对于存在>9 个 T2 高信号病灶或增强病灶的患者尽早启动疾病修饰治疗[6]。

MS 的诊断较复杂，易误诊为其他炎性脱髓鞘疾病、结缔组织病、脑血管病、肿瘤、感染性疾病、遗传代谢性疾病等。目前我国相当大一部分 MS 患者的初诊都在基层医院进行。基层医院医生对 MS 的认识不够，容易造成误诊、漏诊，延误患者的治疗；另一方面，在诊断 MS 过程中非常重要的生物标志物检查，如 AQP4 抗体、脑脊液寡克隆区带分析等，只能在少数医学检验机构进行检测，而且各检验机构之间运用的方法各不相同，缺乏互相验证体系，全国范围内也缺乏权威机构的质量控制标准，这都对 MS 的早期诊断和鉴别诊断造成困难。

本科室于 2008 年正式开展寡克隆区带分析项目；2009 年在国内较早开始利用细胞学方法检测 AQP4 抗体，该方法具有较高的准确性和可靠性[7]，为推动华南地区 MS 的检出率起到了积极的作用。此外，我院一些小样本研究也发现，血清胆红素[8]、脑脊液尿胰蛋白酶抑制因子[9]等水平可能与 MS 的疾病状态和严重程度相关，具有作为 MS 潜在的生物标志物进一步研究的价值。

2 我国 MS 的治疗现状与进展

MS 的治疗包括急性期治疗和缓解期治疗两部分。急性期治疗主要以减轻症状、缩短病程、减少神经功能损伤和防止并发症为主。目前国内外急性期的一线治疗方案均采取大剂量糖皮质激素冲击治疗，即使用甲泼尼龙 1 g/d 静脉滴注 3~5 d，并根据疾病的严重程度和疾病恢复情况逐渐减量。该疗法可以在短期内促进 MS 急性期患者的神经功能恢复[5,10]。对于重症 MS 或对激素治疗效果不佳者可考虑应用血浆置换 5~7 d[10]。大剂量人免疫球蛋白冲击治疗也是一种可选择的治疗手段，适用于激素治疗效果不佳或不能应用糖皮质激素冲击的患者，但目前尚缺乏有效的临床证据。

MS 的缓解期治疗主要以控制疾病为主要目的。在 MS 缓解期，虽然患者可能无明显的新发临床症状和体征，但体内异常的免疫活动并未完全终止，随时可能复发，造成不同程度的新的神经功能全损，而多次复发积累的轴索变性等使病程逐渐转变为进展性。因此，MS 的缓解期治疗是十分重要的。目前 MS 的缓解期治疗推荐使用疾病修饰治疗（disease modifying therapy，DMT）。FDA 批准上市的 DMT 药物包括一线药物干扰素 β-1b（倍泰龙）、干扰素 β-1a（利比）、醋酸格拉替雷、富马酸二甲酯、特立氟胺；二线药物芬戈莫德、那他珠单抗等。上述药物均被证实可以有效减少 MS 的复发率和神经功能缺损，提高患者生存质量，并且具有较好的安全性。2017 年 3 月，FDA 批准选择性靶向 CD20+B 细胞的奥克雷珠单抗治疗复发缓解型和原发性进展型多发性硬化，它可选择性地与 B 细胞表面的 CD20 结合，而不影响干细胞或血浆细胞，发挥神经保护功能，在前期临床试验中被发现可以显著减缓残疾加重，并减少大脑疾病活动，并具有较好的耐受性[11]，被誉为 MS 治疗的“重磅炸弹”。但我国目前尚无国产 DMT 药物，干扰素 β-1b（倍泰龙）曾在我国批准上市，并被证实可以减少中国 CIS 和 RRMS 患者临床复发和 MRI 病灶活动，改善 RRMS 患者残疾程度[12]。但随着 2016 年拜耳公司宣布倍泰龙将退出中国市场，我国大陆市场上可供选择治疗 MS 的 DMT 药物种类严重缺乏，且购置困难、费用较高。虽然有少数临床研究项目可以对小部分患者提供 DMT 药物，例如我中心联合其他 11 家研究中心开展的特立氟胺治疗儿童 MS 的临床研究项目拟在全国范围内招募 100 余名儿童 MS 患者，但我国大多数患者缓解期只能选择免疫抑制药物治疗。

目前我国临床上常用的缓解期 MS 治疗方案包括免疫抑制剂米托蒽醌、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯等及其与小剂量糖皮质激素或 DMT 药物的联合应用。其中米托蒽醌和环磷酰胺多用于难治性复发-缓解型 MS 和进展型 MS[13]。而硫唑嘌呤是目前我国最常用于治疗复发-缓解型 MS 的免疫抑制药物，有小样本研究认为可以减少复发频率，减缓疾病进展[14]，但目前尚缺乏样本量大、随访时间长的前瞻性研究结果证实其有效性和安全性。他克莫司、

吗替麦考酚酯、环孢素等虽也有部分患者选用，但同样缺乏较强的临床证据。与 DMT 药物相比，免疫抑制剂出现骨髓抑制、肝肾功能损伤以及影响性腺功能的风险可能更大，用药期间需密切监测血常规、肝肾功能等。利妥昔单抗是一种 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体，常用于 B 细胞淋巴瘤及类风湿关节炎等免疫疾病的治疗，利妥昔单抗可能具有减缓 MS 进展、减少年复发率和减轻 T2 病灶负荷的作用[15]，因此国内也有小规模应用利妥昔单抗治疗 MS。

神经保护治疗也是 MS 治疗的重要组成部分，慢性和反复发作的炎症反应可能干扰神经细胞和轴索环境的稳态，通过影响离子通道活性、引起线粒体损伤和氧化应激损伤等机制，引起不可逆的神经变性。这种变性反应早在 MS 初期就已经开始出现，因此早期启动的神经保护治疗十分重要。钙离子通道阻滞剂、钠离子通道阻滞剂、谷氨酸拮抗剂、他汀类药物、辅酶 Q10、维生素 D、多不饱和脂肪酸均在动物实验和临床研究中被证实具有潜在的神经保护功能。我中心前期研究也发现乌司他丁[16]、米诺环素[17]、雷洛昔芬[18]、多奈哌齐[19]、黄连素[20]、人参皂苷 Rd[21]等在自身免疫性脑脊髓炎模型中具有神经保护作用，有望作为神经保护剂应用于 MS 患者中。

中医药作为我国的传统医学，为 MS 的治疗提供了新的思路。国际上常用的 DMT 治疗药物芬戈莫德就来源于中药冬虫夏草。MS 患者常伴有疲劳、慢性疼痛、感觉异常、尿便障碍等不适症状，使用西药对症治疗可能效果不佳，可通过中医药治疗改善。应努力发掘中医药这一祖先留给我们的巨大宝藏，发挥中医药的优势，为 MS 治疗的研究作出贡献。

3 展 望

我国 MS 的诊治与欧美发达国家之间还存在一定差距，主要表现为：基层医院医生对 MS 认识不够、缺乏可靠的生物学标志物检验体系、可选择药物少、缺乏患者长期随访和管理机构等。进行大规模 MS 流行病学统计，建立大规模、多中心的 MS 病例数据库，建立 MS 患者长期随访机制，加强对基层医院神经内科医师的培训，提高基层医院 MS 的早期诊断和治疗水平，制定检验机构对 MS 生物学标志物检验的质量控制体系，以及推进 DMT 药物进入国内市场，加强 MS 新药研发等，都是我们需要努力的方向。

参 考 文 献

[1] Qiu W, James I, Carroll WM, et al. HLA-DR allele polymorphism and multiple sclerosis in Chinese populations:a meta-analysis[J]. Mult Scler, 2011, 17(4): 382-388.

[2] Qiu W, Pham K, James I, et al. The influence of non-HLA gene polymorphisms and interactions on disease risk in a Western Australian multiple sclerosis cohort[J]. J Neuroimmunol, 2013, 261(1-2): 92-97.

[3] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 292-302.

[4] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.

[5] 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.多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2014 版)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(5): 362-368.

[6] Zephir H, Bodiguel E, Bensa C, et al. Recommendations for a definition of multiple sclerosis in support of early treatment[J]. Rev Neurol (Paris), 2012, 168(4): 328-337.

[7] Long Y, Lu Z, Hu X. Serum-positive and -negative AQP4 antibody NMO in Chinese patients[J]. Can J Neurol Sci, 2012, 39(2): 232-235.

[8] Peng F, Deng X, Yu Y, et al. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(10): 1355-1359.

[9] Shu Y, Li R, Yang Y, et al. Urinary trypsin inhibitor levels are reduced in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients during relapse[J]. Neurochem Int, 2015, 81: 28-31.

[10] Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(6): 611-621.

[11] Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(3): 209-220.

[12] 徐 雁, 黄德晖, 张星虎, 等. 干扰素 β-1b 治疗 385 例多发性硬化患者的回顾性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(9): 781-785.

[13] Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2): 194-207.

[14] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2007, 254(12): 1723-1728.

[15] Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e66308.

[16] Feng M, Shu Y, Yang Y, et al. Ulinastatin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by enhancing anti-inflammatory responses[J]. Neurochem Int, 2014, 64: 64-72.

[17] Chen X, Ma X, Jiang Y, et al. The prospects of minocycline in multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2011, 235(1-2): 1-8.

[18] Li R, Xu W, Chen Y, et al. Raloxifene suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis and NF-kappaB-dependent CCL20 expression in reactive astrocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94320.

[19] Jiang Y, Zou Y, Chen S, et al. The anti-inflammatory effect of donepezil on experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice[J]. Neuropharmacology, 2013, 73: 415-424.

[20] Jiang Y, Wu A, Zhu C, et al. The protective effect of berberine against neuronal damage by inhibiting matrix metalloproteinase-9 and laminin degradation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Neurol Res, 2013, 35(4): 360-368.

[21] Zhu D, Liu M, Yang Y, et al. Ginsenoside Rd ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice[J]. J Neurosci Res, 2014, 92(9): 1217-1226.

（责任编辑：冉明会）