

多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)

中国免疫学会神经免疫分会
中华医学会神经病学分会神经免疫学组

关键词: 多发性硬化; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R742.5⁺1 文献标识码: C 文章编号: 1006-2963 (2018) 06-0387-08



扫一扫下载指南原文

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病,病变主要累及白质。其病因尚不明确,可能与遗传、环境、病毒感染等多种因素相关。MS病理上表现为 CNS 多发髓鞘脱失,可伴有神经细胞及其轴索损伤, MRI 上病灶分布、形态及信号表现具有一定特征性。MS 病变具有时间多发(DIT)和空间多发(DIS)的特点^[1-3]。

1 MS 的临床分型

MS 好发于青壮年,女性更为多见,男女患病比例为 1:1.5~1:2^[3]。CNS 各个部位均可受累,临床表现多样。其常见症状包括视力下降、复视、肢体感觉障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等^[3]。临床分型如下^[4]:

1.1 复发缓解型 MS(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) 此型疾病表现为明显的复发和缓解过程,每次发作后均基本恢复,不留或仅留下轻微后遗症。MS 患者 80%~85% 最初病程中表现为本类型。

1.2 继发进展型 MS(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 约 50% 的 RRMS 患者在患病 10~15 年后疾病不再有复发缓解,呈缓慢进行性加重过程。

1.3 原发进展型 MS(primary progressive multiple sclerosis, PPMS) 此型病程大于 1 年,疾病呈缓慢进行性加重,无缓解复发过程。约 10% 的 MS 患者表现为本类型。

1.4 其他类型 根据 MS 的发病及预后情况,有以下 2 种少见临床类型作为补充,其与前面国际通

用临床病程分型存在一定交叉。

1.4.1 良性型 MS(benign MS):少部分 MS 患者在发病 15 年内几乎不留任何神经系统残留症状及体征,日常生活和工作无明显影响^[5]。目前对良性型 MS 无法做出早期预测^[6]。

1.4.2 恶性型 MS(malignant MS):又名爆发型 MS(fulminant MS)或 Marburg 变异型 MS(marburg variant MS),疾病呈爆发起病,短时间内迅速达到高峰,神经功能严重受损甚至死亡^[5]。

2 MS 的诊断

2.1 诊断原则 首先,应以客观病史和临床体征为基本依据;其次,应充分结合各种辅助检查特别是 MRI 与脑脊液(CSF)特点,寻找病变的空间多发与时间多发证据;第三,还需排除其他可能疾病。此外,除满足以上 3 项条件外,应尽可能寻找电生理、免疫学等辅助证据。

在考虑 MS 诊断时,所有患者均应行头部 MRI 检查。目前推荐应用 1.5 T 及以上场强 MRI 扫描仪;头部基本序列应该包括平扫(2D 矢状面 FLAIR 序列, 2D 横断面 T₁、T₂、DWI)及增强(横断面 T₁);扫描层数为全脑覆盖(约 30~32 层),层厚 4 mm;中心定位线为平行胼胝体膝部、压部下缘连线;推荐注射造影剂后延迟 5 min 做增强扫描。有条件的单位,除 DWI 外,推荐其他所有序列的 MRI 检查采用 3D 扫描后薄层重建。脊髓 MRI 检查对于所有患者并非必要,但在脊髓受累为首发症状、原发性进展性病程以及在 MS 少见的人群(老年人或亚种人群)中考虑 MS,或者需要进一步资料增加诊断的可靠性时,应行脊髓 MRI 检查。推荐序列包括矢状面 T₁、T₂,连续横断面 T₁、T₂,以及增强后矢状面、横断面 T₁。

2.2 诊断标准

2.2.1 成人 MS:推荐使用 2017 年 McDonald MS 诊断标准(表 1)^[7],其适合于典型发作 MS 的诊断,

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.001

通信作者:胡学强(510630 中山大学附属第三医院神经内科),
Email:huxueqiangqm@aliyun.com;吴卫平(100853 解放军总医院南
楼神经内科),Email:wuwup@vip.sina.com

表 1 2017 年 McDonald MS 诊断标准^[7]

临床表现	诊断 MS 所需辅助指标
≥2 次发作;有 ≥2 个以上客观临床证据的病变	无 ^a
≥2 次发作;1 个(并且有明确的历史证据证明以往的发作涉及特定解剖部位的一个病灶 ^b)	无 ^a
≥2 次发作;具有 1 个病变的客观临床证据	通过不同 CNS 部位的临床发作或 MRI 检查证明了空间多发性
1 次发作;具有 ≥2 个病变的客观临床证据	通过额外的临床发作,或 MRI 检查证明了时间多发性,或具有脑脊液寡克隆带的证据 ^c
有 1 次发作;存在 1 个病变的客观临床证据	通过不同 CNS 部位的临床发作或 MRI 检查证明了空间多发性,并且通过额外的临床发作,或 MRI 检查证明了时间多发性或具有脑脊液寡克隆带的证据 ^c
提示 MS 的隐匿的神经功能障碍进展 (PPMS)	疾病进展 1 年(回顾性或前瞻性确定)同时具有下列 3 项标准的 2 项:(1)脑病变的空间多发证据;MS 特征性的病变区域(脑室周围、皮层/近皮质或幕下)内 ≥1 个 T ₂ 病变;(2)脊髓病变的空间多发证据;脊髓 ≥2 个 T ₂ 病变;(3)脑脊液阳性(等电聚焦电泳显示寡克隆区带)

注:CNS:中枢神经系统;MS:多发性硬化;PPMS:原发进展型 MS

如果患者满足 2017 年 McDonald 标准,并且临床表现没有更符合其他疾病诊断的解释,则诊断为 MS;如有因临床孤立综合征怀疑为 MS,但并不完全满足 2017 年 McDonald 标准,则诊断为可能的 MS;如果评估中出现了另一个可以更好解释临床表现的诊断,则排除 MS 诊断

a:不需要额外的检测来证明空间和时间的多发性。然而除非 MRI 不可用,否则所有考虑诊断为 MS 的患者均应该接受脑 MRI 检查。此外,临床证据不足而 MRI 提示 MS,表现为典型临床孤立综合征以外表现或具有非典型特征的患者,应考虑脊髓 MRI 或脑脊液检查,如完成影像学或其他检查(如脑脊液)且结果为阴性,则在做出 MS 诊断之前需要谨慎,并且应该考虑其他可替代的诊断

b:基于客观的 2 次发作的临床发现做出诊断是最保险的。在没有记录在案的客观神经系统发现的情况下,既往 1 次发作的合理历史证据可以包括具有症状的历史事件,以及先前炎症性脱髓鞘发作的演变特征;但至少有一次发作必须得到客观结果的支持。在没有神经系统残余客观证据的情况下,诊断需要谨慎

c:尽管脑脊液特异性寡克隆带阳性本身并未体现出时间多发性,但可以作为这项表现的替代指标

以往 2001 年、2005 年及 2010 年 McDonald MS 诊断标准同样适用。对于存在 NMO 谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSD)可能的人群,如脊髓受累超过 3 个椎体节段以上、典型第三脑室周围器官(CVO)受累症状、颅内缺乏典型 MS 病变、严重视神经炎、合并多项自身免疫疾病或相关抗体阳性者,包括复发性长节段性横贯性脊髓炎(recurrent longitudinally extensive transverse myelitis, rLETM)和复发性视神经炎(recurrent optic neuritis, rON)等疾病,MS 应与其进行鉴别。建议疾病急性复发期及免疫治疗前进行血清水通道蛋白 4(AQP4)抗体的检测。

因不同国家/种族人群中的验证研究并无证据显示 2010 年版 McDonald 标准不能用于这些人群。因此,2017 年 McDonald MS 诊断标准同样适合不同国家/种族人群,但应注意排除与其相似的疾病,尤其是在非洲裔美国人、亚裔、拉丁美洲裔和儿童患者中排除 NMOSD。

2017 年版 McDonald MS 诊断标准对 CSF 的诊断价值作了更新,强烈建议下列情况下进行 CSF 检查:临床和 MRI 证据不足以支持 MS 的诊

断,尤其是考虑开始治疗时;发病症状不典型,包括进展性病程(PPMS);临床、影像学和实验室检查不符合典型的 MS;MS 少见人群(如儿童、老年人和非白种人)。亚洲国家(包括中国)MS 患者 CSF 寡克隆区带阳性率低于白种人,其在亚洲 MS 中的诊断价值仍有待更多研究证实。

2.2.2 儿童 MS:儿童 MS 中 95% 为 RRMS,80% 与成人 MS 特点相似,其 MRI 相关空间多发、时间多发标准同样适用;但约 15%~20% 的儿童 MS,尤其是小于 11 岁的患儿,疾病首次发作类似于急性脑病或急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)过程,所有 MS 患儿中约 10%~15% 可有长节段脊髓炎的表现,推荐对患儿进行动态 MRI 随访,当观察到新的、非 ADEM 样发作方可诊断 MS^[8]。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体在儿童 MS 检出率高于成人 MS。

2.2.3 临床孤立综合征(clinical isolated syndrome, CIS):CIS 系指由单次发作的 CNS 炎症性脱髓鞘事件组成的临床综合征。临床上既可表现为孤立的视神经炎、脑干脑炎、脊髓炎或某个解剖部

表 2 需与 MS 鉴别的疾病

疾病类别	疾病名称
其他炎性脱髓鞘病	NMOSD、ADEM、脊髓炎、脱髓鞘假瘤等
脑血管病	常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)、多发腔隙性脑梗死、烟雾病、血管畸形等
感染性疾病	莱姆病、梅毒、脑囊虫、热带痉挛性截瘫、艾滋病、Whipple 病、进行性多灶性白质脑病等
结缔组织病	系统性红斑狼疮、白塞病、干燥综合征、系统性血管炎、原发性中枢神经系统血管炎等
肉芽肿性疾病	结节病、Wegener 肉芽肿、淋巴瘤样肉芽肿等
肿瘤类疾病	胶质瘤病、淋巴瘤等
遗传代谢性疾病	肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、线粒体脑肌病、维生素 B ₁₂ 缺乏、叶酸缺乏等
功能性疾病	焦虑症等

注:MS:多发性硬化;NMOSD:视神经脊髓炎谱系疾病;ADEM:急性播散性脑脊髓炎

位受累后导致的临床事件,亦可出现多部位同时受累的复合临床表现。其常见的临床表现有视力下降、肢体麻木、肢体无力、尿便障碍等;病变表现为时间上的孤立,并且临床症状持续 24 h 以上^[9]。神经系统查体、影像(MRI 或视觉相干断层成像)或神经生理学检查(视觉诱发电位)所示应与 CIS 的解剖位置相对应。临床应当谨慎将仅有患者主观改变的症状作为当前或以前的疾病发作证据。一半以上的欧美 CIS 患者最终发展为 MS。CIS 的临床表现与预后密切相关,预后良好者多表现为:仅有感觉症状,临床症状完全缓解,5 年后仍没有活动障碍,MRI 表现正常。预后较差者往往表现为:多病变,运动系统受累,不完全缓解,有大病变者^[10-15]。

2.3.4 放射学孤立综合征(RIS):患者无神经系统表现或其他明确解释,MRI 中出现强烈提示 MS 的表现时,可考虑为 RIS。目前多数专家认为,需要临床受累才能诊断 MS,而一旦发生典型 RIS,既往时间和空间多发性的 MRI 证据即能够支持 MS 的诊断。大约 1/3 RIS 患者发病后 5 年内能够诊断 MS,通常为 RRMS^[7]。

3 鉴别诊断

对于早期的 MS,尤其应注意与其他临床及影像上同样具有时间多发和空间多发特点的疾病进行鉴别(表 2),尽可能完善实验室及其他相关辅助检查,如 AQP4 抗体、其他自身免疫相关抗体筛查,排除其他疾病可能,切忌仅凭脑室周围多发长 T₂ 信号就片面做出 MS 诊断。

4 MS 的治疗

对于 MS 应该在遵循循证医学证据的基础上,结合患者的经济条件和意愿,进行早期、合理治疗。MS 的治疗分为:(1)急性期治疗;(2)缓解期治疗;

即疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT);(3)对症治疗;(4)康复治疗。本文中研究证据及治疗推荐分级,均参考美国神经病学学会针对免疫修正治疗中的分级^[16]。

4.1 急性期治疗

4.1.1 治疗目标:MS 的急性期治疗以减轻恶化期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。

4.1.2 适应证:并非所有复发均需处理。有客观神经缺损证据的功能残疾症状,如视力下降、运动障碍和小脑/脑干症状等方需治疗。轻微感觉症状无需治疗,一般休息或对症处理后即可缓解^[17]。

4.1.3 主要药物及用法:(1)糖皮质激素(以下简称“激素”):一线治疗。①研究和推荐级别:几项研究证实,激素治疗期内能促进急性发病的 MS 患者神经功能恢复(I 级推荐),但延长激素用药时间对神经功能恢复无长期获益(II 级推荐)^[18]。②治疗原则:大剂量,短疗程。③推荐用药方法:大剂量甲泼尼龙冲击治疗(A 级证据, I 级推荐)^[18],具体用法如下:a. 成人从 1 g/d 开始,静脉滴注 3~4 h,共 3~5 d,如临床神经功能缺损明显恢复可直接停用。如临床神经功能缺损恢复不明显,可改为口服醋酸泼尼松或泼尼松龙 60~80 mg,1 次/d,每 2 d 减 5~10 mg,直至减停,原则上总疗程不超过 3~4 周。若在减量的过程中病情明确再次加重或出现新的体征和(或)出现新的 MRI 病变,可再次给予甲泼尼龙冲击治疗或改用二线治疗。b. 儿童按体质量 20~30 mg/(kg·d),静脉滴注 3~4 h,1 次/d,共 5 d,症状完全缓解者,可直接停用,否则可继续给予口服醋酸泼尼松或泼尼松龙,1 mg/(kg·d),每 2 d 减 5 mg,直至停用^[19]。口服激素减量过程中,若出现新发症状,可再次甲泼尼龙冲击治疗或给予 1 个疗程静脉大剂量免疫球蛋白治疗(IVIG)^[20]。激素治疗的常见不良反应包括电解质

紊乱,血糖、血压、血脂异常,上消化道出血,骨质疏松,股骨头坏死等。(2)血浆置换:二线治疗。急性重症或对激素治疗无效者可于起病 2~3 周内应用 5~7 d 的血浆置换(D 级证据,Ⅲ级推荐)^[18]。(3)IVIg:缺乏有效证据,仅作为一种备选治疗手段,用于妊娠或哺乳期妇女不能应用激素治疗的成人患者或对激素治疗无效的儿童患者^[20]。推荐用法为:静脉滴注 0.4 g/(kg·d),连续用 5 d 为 1 个疗程,5 d 后,如果无效,则不建议患者继续使用,如果有效但疗效不是特别满意,则可继续每周用 1 d,连用 3~4 周^[21]。

4.1.4 注意鉴别假复发:假复发是指在感染或其他导致体温升高的状态、压力或疲劳下出现神经系统异常症状,但查体无新体征、影像学检查无客观病灶的现象。典型假复发病状一般持续<24 h,但个别情况下(如感染未控制、持续处于高温状态、长时间压力较大和长期睡眠剥夺等),也可持续超过 24 h。治疗上除消除引起假复发的诱因外,无须其他治疗。

4.2 缓解期治疗

4.2.1 治疗目标:MS 为终身性疾病,其缓解期治疗以控制疾病进展为主要目标,推荐使用 DMT 治疗。

4.2.2 主要药物及用法:国际上现已经批准上市的 DMT 药物共有 13 种(表 3)。目前中国食品药品监督管理局已经批准国内上市的 DMT 药物有口服特立氟胺(teriflunomide)和注射用重组人 β-

1b 干扰素。

(1)特立氟胺:为 DMT 中的一线口服治疗药物。全球多中心 TOWER 研究(入选 1169 例复发型 MS,其中包括 1138 例 RRMS 和 9 例有复发的 SPMS 患者,A 级证据)显示,与安慰剂相比,特立氟胺 7 mg/d 和 14 mg/d 均可有效降低 RRMS 和有复发的 SPMS 患者的年复发率(22.3% 和 36.3%),14 mg/d 治疗组还可有效延迟持续 12 周残疾进展的发生时间^[22]。中国 32 家医院参与了 TOWER 研究,共入组 148 例 RRMS 患者,与安慰剂相比,特立氟胺 14 mg/d 显著降低中国 RRMS 患者年复发率 71.2%,而 7 mg/d 治疗组未能有效降低年复发率,14 mg/d 治疗组还延迟了持续 12 周残疾进展的发生时间,风险率相对降低 68.1%,与总体人群分析结果的趋势一致^[23]。TOPIC 研究(A 级证据)显示,与安慰剂相比,特立氟胺 7 mg/d 和 14 mg/d 均可有效降低 CIS 患者进入临床确诊的 MS(CDMS)的风险,降低复发或新发 MRI 病灶的风险^[24]。

1) 推荐意见:已确诊的复发型 MS 患者(RRMS 和有复发的 SPMS 患者)可给予特立氟胺治疗。2)治疗原则:早期、长期。3)推荐用法:中国患者推荐 14 mg,口服,1 次/d。4)常见不良反应及处理:常见不良反应为腹泻、呕吐、头发稀疏、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高^[22-24]。腹泻和呕吐可适当给予对症处理。重度肝损伤患者不应给予特立氟胺治疗。开始治疗前,应检测患者 ALT

表 3 国际上已批准上市的用于 MS 的 DMT 药物

药物	适应证	给药途径	推荐剂量和频率
DMT 注射剂			
干扰素 β-1b	RRMS 和有 MRI 证据提示 MS 的 CIS	皮下注射	250 μg,隔日 1 次
干扰素 β-1a	RRMS 和有 MRI 证据提示 MS 的 CIS	肌肉注射	30 μg,每周 1 次
干扰素 β-1a	RRMS	皮下注射	22 μg 或 44 μg,每周 3 次
聚乙二醇干扰素 β-1a	RRMS	皮下注射	125 μg,每两周 1 次
醋酸格拉默	RRMS	皮下注射	20 mg,1 次/d;40 mg,每周 3 次
那他珠单抗	RRMS	静脉注射	300 mg,每 4 周 1 次
阿仑单抗	RRMS 和有复发的 SPMS	静脉注射	第 1 周期:12 mg,1 次/d,连续 5 d;第 2 周期:第 1 周期结束 1 年后,12 mg,1 次/d,连续 3 d;以后,150 mg,每月 1 次
奥瑞珠单抗	RRMS、PPMS	静脉注射	首剂:300 mg (D1)+300 mg (D15);以后:600 mg,每 6 个月 1 次
米托蒽醌	RRMS、恶化的 RRMS 和 SPMS	静脉注射	12 mg/m ² ,每 3 个月 1 次
DMT 口服制剂			
芬戈莫德	RRMS	口服	0.5 mg,1 次/d
特立氟胺	RRMS 和有复发的 SPMS	口服	7 mg 或 14 mg,1 次/d
富马酸二甲酯	RRMS	口服	240 mg,2 次/d

注:MS:多发性硬化;DMT:疾病修正治疗;RRMS:复发进展型 MS;PPMS:原发进展型 MS;SPMS:继发进展型 MS;CIS:临床孤立综合征

和胆红素水平,开始治疗后,应每月监测 ALT 水平,至少持续 6 个月。因特立氟胺具有潜在致畸性,因此,妊娠或正在计划妊娠患者禁用特立氟胺。特立氟胺可以通过药物加速消除程序,在 11 d 内达到风险最小的血药浓度(0.02 mg/L)^[24]。开始用药前,育龄女性应行妊娠试验,阴性者方可开始用药。开始治疗后,发现妊娠的患者或者计划妊娠的女性和男性患者应停用特立氟胺,并连续 11 d 采用考来烯胺或活性炭粉治疗,以加速药物清除,血清特立氟胺浓度 < 0.02 mg/L 之前应避免妊娠^[24]。

(2)注射用重组人 β -1b 干扰素:为 DMT 中的一线治疗药物。BENEFIT 研究(A 级证据)证实,与安慰剂相比,注射用重组人 β -1b 干扰素可有效降低 CIS 患者进入 CDMS 的比例(28% 和 45%, $HR=0.5$, 95% $CI:0.36\sim0.70$),显著减少 MRI T_2 活动病灶数目和 T_2 病灶容积^[26]。关键研究(A 级证据)显示,与安慰剂相比,注射用重组人 β -1b 干扰素可有效降低 RRMS 患者年复发率 34%,显著减少新增 T_2 病灶数目 83% 和 T_2 病灶容积 17.3%,并有延缓残疾进展[以扩充残疾功能量表(EDSS)评分评价]的趋势^[26-29]。两项有关 SPMS 的研究均发现,与安慰剂相比,注射用重组人 β -1b 干扰素可显著降低患者的年复发率、MRI 新增 T_2 病灶数目和 T_2 病灶容积,但在延缓残疾进展方面,结论不一^[30-31]。来自欧洲的研究显示注射用重组人 β -1b 干扰素可有效减少肯定 1 分 EDSS 进展的患者比例和延缓患者进入坐轮椅的时间,但来自北美的研究却未能证实该药可有效延缓患者残疾进展的时间^[30-31]。此外,一项来自国内的多中心回顾性研究显示,注射用重组人 β -1b 干扰素可减少中国 CIS 和 RRMS 患者临床复发和 MRI 病灶活动,改善 RRMS 患者残疾程度^[32]。

1) 推荐意见:①有可能发展为 MS 的高危 CIS(不满足 MS 诊断标准但 MRI 病灶高度提示 MS)或已确诊的 RRMS 或仍有复发的 SPMS 患者可给予注射用重组人 β -1b 干扰素治疗(I 级推荐)。②注射用重组人 β -1b 干扰素对临床无复发的 SPMS 患者的疗效不清(IV 级推荐)^[33]。2) 治疗原则:早期、序贯、长期。推荐用法:推荐剂量为 250 μ g,皮下注射,隔日 1 次。起始剂量为 62.5 μ g,皮下注射,隔日 1 次,以后每注射 2 次后,增加 62.5 μ g,直至推荐剂量。3) 常见不良反应及处理:①注射部位反应:常见,严重者甚至可引起注射局部坏死。注

射前 30 min 将药物从冰箱取出、用药前后冰敷、变更注射部位、注射部位皮肤避免直接日照和加强无菌注射技术等可有效改善注射部位反应。②流感样症状:常见于首次注射或增加剂量时。随着注射时间的延长,流感样症状可逐渐减轻直至完全消失。应从小剂量开始、睡前给药和适当应用解热镇痛类药物(如对乙酰氨基酚、布洛芬等)可改善流感样症状。应注意避免常规使用对乙酰氨基酚,因其可能增加注射用重组人 β -1b 干扰素相关肝功异常的发生。③无症状肝功能异常:多为一过性,减量或停药后可恢复正常。应注意定期监测肝功能。④其他:部分患者还可出现白细胞减少和甲状腺功能异常,应注意定期监测血常规和甲状腺功能,推荐开始用药的前 6 个月每月进行检查。

(3)阿仑珠单抗(Alemtuzumab):在 RRMS 患者中评价阿仑珠单抗 12 mg/d 的 2 项研究(CARE-MS 1 和 CARE-MS 2, A 级证据)中,证明了阿仑珠单抗的疗效。两项研究均为为期 2 年的随机化、开放性、评定者设盲、活性对照药(44 μ g 每周 3 次皮下给予干扰素 β -1a)对照研究。与干扰素 β -1a 44 μ g 治疗组相比,阿仑珠单抗治疗组年复发率相对降低 54.9%(CARE-MS 1, $P<0.0001$)及 49.4%(CARE-MS 2, $P<0.0001$),第 2 年时发生残疾进展的患者相对风险降低 42%(CARE-MS 2, $P=0.0084$)及 30%(CARE-MS 1, $P=0.22$)^[32]。

1) 推荐意见:已确诊的复发型 MS 患者(RRMS 和有复发的 SPMS 患者)可给予阿仑珠单抗治疗。2) 推荐用法:12 mg/d,静脉输注,持续 2 个疗程。首个疗程:12 mg/d,连续 5 d(总剂量 60 mg)。第二疗程:首个疗程 12 个月后,给予 12 mg/d,连续 3 d(总剂量 36 mg)。3) 主要不良反应及处理:主要不良反应为输液反应、感染和自身免疫性疾病。为了监测潜在严重不良作用的早期体征,在治疗基线时和末次治疗后 48 个月进行下述定期实验室检查:①全血细胞计数(CBC)及其分类计数(治疗开始前和随后每月 1 次)。②血清肌酐水平(治疗开始前和随后每月 1 次)。③尿液分析与尿细胞计数(治疗开始前和随后每月 1 次)。④甲状腺功能检查,如促甲状腺激素(TSH)水平测定(治疗开始前和随后每 3 个月 1 次)。⑤进行基线和每年 1 次的皮肤检查,以监测黑素瘤。

(4)米托蒽醌(mitoxantrone):第一个被 FDA 批准用于治疗 MS 的免疫抑制剂。

1) 推荐意见:几项研究证实,米托蒽醌治疗可以减少 RRMS 患者的复发率(Ⅱ级推荐);延缓 RRMS、SPMS 和 PRMS 患者的疾病进展(Ⅲ级推荐),但由于其严重的心脏毒性和白血病等不良反应,建议用于快速进展、其他治疗无效的患者(Ⅱ级推荐)^[34-38]。2) 推荐用法:8~12 mg/m²,静脉注射,每 3 个月 1 次,终身总累积剂量限制在 104 mg/m² 以下,疗程不宜超过 2 年。3) 主要不良反应及处理:主要不良反应为心脏毒性和白血病,2010 年一项系统性综述显示应用米托蒽醌治疗,心脏收缩功能障碍、心力衰竭和急性白血病的发生风险分别为 12.0%、0.4%和 0.8%^[39]。使用时应注意监测其心脏毒性,每次注射前应检测左室射血分数(LVEF),若 LVEF<50%或较前显著下降,应停用米托蒽醌。此外,因米托蒽醌的心脏毒性有迟发效应,整个疗程结束后,也应定期监测 LVEF。

4.2.3 治疗策略^[32]:(1)DMT 应在能给患者提供随访、评估、监测药物不良反应及毒性作用和及时妥善处理治疗中问题的临床机构开展。(2)对于不满足 MS 诊断标准但 MRI 病灶高度提示 MS 的 CIS 患者给予注射用重组人 β1-b 干扰素治疗。(3)活动性 RRMS 患者(复发或 MRI 检查发现强化病灶、新发 T₂ 病灶或原 T₂ 病灶容积增大)应尽早开始 DMT。(4)对于仍有复发的 SPMS 患者,在充分沟通药物疗效的不确定性、安全性和耐受性后可给予注射用重组人 β1b 干扰素或米托蒽醌治疗。

4.2.4 治疗评价:患者在接受正规 DMT 过程中,疾病出现频繁复发或病情恶化(>3 次/年),EDSS 评分在 1 年内增加 1 分以上或颅内活动病变数量较前明显增加,界定为治疗无效或失败^[41]。评价治疗失败的最短治疗时间为 6~12 个月。

4.2.5 妊娠期和哺乳期治疗:对于 MS 患者,因妊娠期有雌激素的保护作用,故不反对患者妊娠,但应向患者明确告知除醋酸格列默外,任何 DMT 药物均不建议在妊娠期应用。对于计划妊娠但复发风险较高患者,可使用醋酸格列默或干扰素以确认妊娠前;对于计划妊娠但复发风险非常高的患者,可考虑整个妊娠期间应用醋酸格列默或干扰素(弱推荐)治疗^[32]。对于病情持续高度活跃的患者,建议延迟妊娠;坚持妊娠或计划外妊娠患者,在充分讨论潜在风险后,可考虑整个孕期使用那他珠单抗;若能在末次输液至分娩 4 个月定期严格随访的患者,阿伦珠单抗亦可作为计划妊娠而病情高度活

跃患者的替代治疗。哺乳期患者,由于其没有了雌激素的保护,有可能进入疾病较为活跃阶段,不建议人工哺乳,且产后应尽早开始 DMT 治疗,以预防复发。

4.3 对症治疗

4.3.1 痛性痉挛:可应用卡马西平、替扎尼定、加巴喷汀、巴氯芬等药物治疗。

4.3.2 慢性疼痛、感觉异常等:可用阿米替林、普瑞巴林、选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)及去甲肾上腺素能与特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物(NaSSA)类药物治疗。

4.3.3 抑郁、焦虑:可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、SNRI、NaSSA 类药物以及心理辅导治疗。

4.3.4 乏力、疲劳(MS 患者较明显的症状):可用莫达非尼、金刚烷胺治疗。

4.3.5 震颤:可应用盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔等药物治疗。

4.3.6 膀胱直肠功能障碍:配合药物治疗或借助导尿等处理。

4.3.7 性功能障碍:可应用改善性功能药物等治疗。

4.3.8 认知障碍:可应用胆碱酯酶抑制剂等治疗。

4.4 康复治疗及生活指导 MS 的康复治疗同样重要。对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练。在对疾病的认识上,医务工作者应耐心对患者及亲属进行宣教指导,强调早期干预、早期治疗的必要性,合理交代病情及预后,增加患者治疗疾病的信心,提高治疗的依从性。医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠、饮食、心理及用药等生活的各个方面提供合理建议,包括避免预防接种,避免过热的热水澡、强烈阳光下高温暴晒,保持心情愉快,不吸烟,作息规律,适量运动,补充维生素 D 等。

执笔 邱伟、徐雁

参与讨论人员(按姓氏笔画顺序)

卜碧涛、王丽华、王佳伟、王津存、王维治、王满侠、方树友、龙友明、成江、刘广志、刘卫彬、刘洪波、安中平、许贤豪、杜彦辉、李宏增、李泽宇、李明利、李春阳、李柱一、李海峰、肖保国、吴卫平、吴晓牧、汪鸿浩、沈帆霞、初曙光、张华、张旭、张星虎、张美妮、张晓君、陈少琼、陈向军、金涛、周文斌、周红雨、郑雪平、郑维红、赵玉武、胡学强、段瑞生、施福东、秦新月、莫雪安、高枫、高聪、郭力、唐玉兰、黄德晖、

戚晓昆、董会卿、程琦、楚兰、管阳太、檀国军、魏东宁

参考文献:

- [1] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability[J]. Brain, 1989, 112 (Pt 1): 133-146.
- [2] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course[J]. Brain, 1989, 112 (Pt 6): 1419-1428.
- [3] Compston DA. McAlpine's multiple sclerosis [M]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 2006: 287-346.
- [4] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions [J]. Neurology, 2014, 83(3): 278-286.
- [5] Lublin FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis [J]. Neurol Clin, 2005, 23(1): 1-15, v.
- [6] Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting[J]. Eur J Neurol, 2006, 13 (1): 61-71.
- [7] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(2): 162-173.
- [8] 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.
- [9] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders[J]. Neurology, 2007, 68(16 Suppl 2): S7-12.
- [10] Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes [J]. Neurology, 2006, 67(6): 968-972.
- [11] Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121 (7): 944-949.
- [12] Group CS. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group[J]. Neurology, 2002, 59(7): 998-1005.
- [13] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process[J]. Brain, 2003, 126(Pt 4): 770-782.
- [14] Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis[J]. Arch Neurol, 2004, 61(2): 217-221.
- [15] Chard DT, Brex PA, Ciccarelli O, et al. The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow up study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(11): 1551-1554.
- [16] 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.
- [17] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(1): 32-44.
- [18] 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.
- [19] Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists[J]. J Child Neurol, 2011, 26(6): 675-682.
- [20] Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004, 4(3): 245-252.
- [21] Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(9): 893-908.
- [22] Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(3): 247-256.
- [23] Qiu W, Huang DH, Hou SF, et al. Efficacy and safety of teriflunomide in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis: a subgroup analysis of the phase 3 TOWER study[J]. Chin Med J, 2018, 131(23): 2776-2784.
- [24] Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(10): 977-986.
- [25] Olek MJ. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults[J]. Up To Date, 2018.
- [26] Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes [J]. Neurology, 2006, 67(7): 1242-1249.
- [27] Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial The IFNB Multiple Sclerosis Study Group [J]. Neurology, 1993, 43(4): 655-661.
- [28] Paty DW, Li DK, Group UMMS, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial 1993 [classical article] [J].

- Neurology, 2001, 57(12 Suppl 5):S10-15.
- [29] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial[J]. Neurology, 1995, 45(7):1277-1285.
- [30] European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis[J]. Lancet, 1998, 352(9139):1491-1497.
- [31] Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study[J]. Neurology, 2004, 63(10):1788-1795.
- [32] 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.
- [33] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2018, 24(2):96-120.
- [34] Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial[J]. Neurology, 2005, 65(5):690-695.
- [35] Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2003, 61(10):1332-1338.
- [36] Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial[J]. Lancet, 2002, 360(9350):2018-2025.
- [37] Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 62(2):112-118.
- [38] Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome[J]. J Neurol, 1997, 244(3):153-159.
- [39] Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone[J]. Neurology, 2011, 77(21):1887-1895.
- [40] 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[J]. Neurology, 2010, 74(18):1463-1470.
- [41] International Working Group for Treatment Optimization In MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting[J]. Eur J Neurol, 2004, 11(1):43-47.

(收稿日期:2018-10-07)

(本文编辑:邹晨双)

欢迎订阅《中国神经免疫学和神经病学杂志》

《中国神经免疫学和神经病学杂志》是全国唯一与神经免疫学相关的神经病学学术性期刊,由卫计委主管,北京医院、中国免疫学会神经免疫学分会主办,国内外公开发行。本刊以从事神经免疫学和神经病学临床和科研人员等为主要读者对象,报道神经疾病领域尤其是神经免疫学领域的科研成果。本刊属中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科技引文数据库来源期刊与中国学术期刊综合评价数据库来源期刊等。

本刊除辟有围绕与神经病学和神经免疫学相关疾病临床与基础研究方面的论著、述评、综述、进展、专论、讲座、临床病理讨论、疑难病例报告与讨论、论著摘要、研究简报、短篇报道等栏目外,还将设立神经免疫学发展史及神经科专家、研究生园地、问题解答等栏目。既报道与神经免疫学相关疾病的临床和基础研究,又报道一般神经病学方面的研究。不仅适合于高级神经科临床医生、神经免疫学工作者、高等医药院校师生,而且也有益于广大基层有关临床医生阅读。同时,本刊也欢迎广大读者、作者积极投稿,尤其征集国家攻关项目、重点科研和各项基金资助课题的相关稿件,以及大规模随机、双盲、对照的临床试验和前瞻性、大样本、多中心的临床试验研究稿件。

本刊为双月刊,逢单月 15 日出版。每册定价 18.00 元,全年 6 期共 108.00 元。国内外公开发行,国内代号 82-718,国外发行代号 BM1302。欢迎广大读者到当地邮局订购。亦可联系编辑部订购。

投稿方式:请登录本刊官方网站:zsmh.cbpt.cnki.net 进行投稿。

编辑部地址:100010 北京东城区大佛寺东街 6 号北京医院《中国神经免疫学和神经病学杂志》编辑部。

联系电话:(010)65242081,(010)64012981-8110、8010。

Email:zgsm@263.net, zgshenmian@163.com。