

中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病激素治疗效果

刘静华¹ 邓春芳²

1.山东省东营市第二人民医院神经内科; 2.山东省东营市第二人民医院内镜科, 山东东营 257335

[摘要] **目的:** 观察激素对原发性炎性中枢神经系统脱髓鞘疾病的治疗效果。**方法:** 将2013年4月至2017年8月收治82例多发性硬化(MS)患者、67例视神经脊髓炎(NMO)患者、75例急性脊髓炎(AM)患者, 使用随机数字表法分别纳入甲强龙亚组、地塞米松亚组, 甲强龙组给予甲强龙+醋酸泼尼松序贯治疗、地塞米松组给予地塞米松+醋酸泼尼松序贯治疗, 对各亚组患者临床疗效、临床神经功能缺损程度评分(SSS)变化及不良反应发生情况进行比较。**结果:** MS、NMO、AM三种中枢神经系统脱髓鞘疾病甲强龙亚组患者临床总有效率分别为95.12%、91.18%、100.00%, 均高于地塞米松亚组的70.73%、81.82%、39.47%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组患者治疗后SSS评分均较治疗前下降, MS、NMO、AM三种中枢神经系统脱髓鞘疾病甲强龙亚组治疗后SSS评分均低于地塞米松亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组患者治疗3~4周后脑脊液蛋白及白细胞升高例数较治疗1周后下降, MS、NMO、AM三种中枢神经系统脱髓鞘疾病甲强龙亚组患者治疗3~4周后脑脊液蛋白及白细胞升高例数均低于地塞米松亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 甲强龙治疗MS、NMO、AM的临床疗效及安全性均优于地塞米松, 有着更高的临床应用价值。

[关键词] 中枢神经系统脱髓鞘疾病; 多发性硬化; 视神经脊髓炎; 急性脊髓炎; 激素

中图分类号: R741.05 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2018)04-001-03

DOI: 10.11876/mimt201804001

Hormones in the treatment of inflammatory demyelinating diseases in centralnervous system LIU

Jinghua¹, DENG Chunfang². 1. Department of neurology, The Second people's Hospital of Dongying; 2. Department of Endoscopy, The Second people's Hospital of Dongying, Dongying 257335, China

[Abstract] **Objective:** The objective of this study was to observe the effect of hormones in the treatment of inflammatory demyelinating diseases in centralnervous system (CNS). **Methods:** From April 2013 to August 2017, 82 cases of multiple sclerosis (MS) patients, 67 cases of patients with neuromyelitis optica (NMO) and 75 cases of acute myelitis (AM) were randomly divided into Sou-Medrol subgroup and dexamethasone subgroup. Sou-Medrol subgroup was given the Methylenolone + prednisolone acetate therapy, while the dexamethasone subgroup received dexamethasone+ prednisolone acetate therapy. The clinical effect, SSS variation and the incidence of adverse reaction were compared between all subgroups. **Results:** The total effect rate of Sou-Medrol in the inflammatory demyelinating diseases in CNS with MS, NMO and AM was 95.12%, 91.18%, 100.00% respectively, which was higher than those of dexamethasone subgroup (70.73%, 81.82%, 39.47%), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The SSS score after the treatment of all group patients were decreased as compared to the that before the treatment; inflammatory demyelinating diseases in CNS with MS, NMO and AM patients in the Sou-Medrol group scored lower than those in the dexamethasone group after the treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The number of cerebrospinal fluid protein and white cell increasing patients at 3 to 4 weeks following the treatment was decreased as compared to 1 week after the treatment in all groups, in which the Sou-Medrol group was lower than the dexamethasone group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** Sou-Medrol is better than dexamethasone in treating MS, NMO and AM in terms of therapeutic efficacy and safety.

[Key words] inflammatory demyelinating diseases in centralnervous system; multiple sclerosis; neuromyelitis optica; acute myelitis; hormone

中枢神经系统脱髓鞘疾病是以神经髓鞘脱失为主、神经胞体及其轴索相对受累较轻的一种疾病, 包括髓鞘形成

障碍型、髓鞘破坏型两种类型, 后者根据临床特征可分为多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎(NMO)、急性脊髓炎(AM)

第一作者: 刘静华, 硕士, 主治医师, 研究方向: 神经内科疾病临床, Email: lngliuinghua2004@163.com.

通讯作者: 邓春芳, 本科, E-mail: dengcfang@126.com.

三类^[1]。激素是临床治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的首选方案,但目前临床共识未涉及不同类型中枢神经系统脱髓鞘疾病激素的选择^[2-3]。因此,本研究比较甲强龙、地塞米松两种激素治疗方案的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将2013年4月至2017年8月收治的224例中枢神经系统脱髓鞘疾病患者纳入此次前瞻性对照分析,多发性硬化(MS)组(n=82)、视神经脊髓炎(NMO)组(n=67)、急性脊髓炎(AM)组(n=75),患者临床诊断均符合相关指南标准^[4],排除合并恶性肿瘤、先天畸形、血液系统疾病者,存在心、肝、肾等脏器严重病变者,以及既往有激素类药物过敏史者。在征得患者知情同意后,使用随机数字表法将其分别纳入甲强龙亚组、地塞米松亚组。本研究已征得我院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方案

甲强龙组:甲强龙口服,每日500~1000 mg持续3 d,逐渐减量至120 mg,而后改为醋酸泼尼松片口服,每日60~100 mg,逐渐减量至停药,共持续1个月。地塞米松组:地塞米松静脉滴注,每日10 mg,逐渐减量至5 mg,共持续7 d,而后改为醋酸泼尼松片口服,每日60~100 mg,逐渐减量至停药,共持续1个月^[5]。

1.3 评价标准

治愈:临床症状及神经体征消失,磁共振检查未见异常;显效:临床症状及神经体征明显好转,磁共振检查示病灶范围0%~50%;有效:临床症状改善,但仍存在神经体征,磁共振检查示病灶范围51%~100%;无效:临床症状及神经体征未见明显改善^[6];总有效率=治愈率+显效率+有效率。临床神经功能缺损程度评分(SSS)包括意识、水平凝视功能、面肌、言语、手肌力、下肢肌力、步行能力共8个条目,总分0~45分,得分越高则神经功能缺损程度越重^[7]。不良反应以治疗第1、2、3、4周脑脊液蛋白及白细胞升高例数计。

1.4 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用SPSS 22.0进行分析,计数资料以(n/%)表示,并采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,并采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

MS、NMO、AM三种中枢神经系统脱髓鞘疾病甲强龙亚组患者临床总有效率分别为95.12%、91.18%、100.00%,均高于地塞米松亚组的70.73%、81.82%、39.47%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 各亚组患者临床疗效比较(n/%)

组别	亚组	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
MS组	甲强龙组	41	8(19.51)	15(36.59)	16(39.02)	2(4.88)	39(95.12)
	地塞米松组	41	2(4.88)	6(14.63)	21(51.22)	12(29.27)	29(70.73)
NMO组	甲强龙组	34	12(35.29)	16(47.06)	3(8.82)	3(8.82)	31(91.18)
	地塞米松组	33	4(12.12)	9(27.27)	14(42.42)	6(18.18)	27(81.82)
AM组	甲强龙组	37	12(32.43)	19(51.35)	6(16.22)	0(0.0)	37(100.00)
	地塞米松组	38	6(15.79)	9(23.68)	17(44.74)	6(15.79)	15(39.47)

注:与甲强龙亚组比较,* $P < 0.05$

2.2 SSS评分变化

各组患者治疗后SSS评分均较治疗前下降,MS、NMO、AM三种中枢神经系统脱髓鞘疾病甲强龙亚组治疗后SSS评分均低于地塞米松亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 各亚组患者SSS评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	亚组	例数	治疗前	治疗后
MS组	甲强龙组	41	25.41 ± 4.32	11.05 ± 2.31 [#]
	地塞米松组	41	25.60 ± 4.15	15.37 ± 3.05 ^{##}
NMO组	甲强龙组	34	25.52 ± 4.11	11.23 ± 2.15 [#]
	地塞米松组	33	25.34 ± 1.36	15.52 ± 3.11 ^{##}
AM组	甲强龙组	37	25.68 ± 4.02	11.09 ± 2.24 [#]
	地塞米松组	38	25.24 ± 3.19	15.46 ± 2.97 ^{##}

注:与甲强龙亚组比较,* $P < 0.05$;与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

2.3 不良反应

各组患者治疗3~4周后脑脊液蛋白及白细胞升高例数较治疗1周后下降,甲强龙亚组患者治疗3~4周后脑脊液蛋白及白细胞升高例数均低于地塞米松亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 各亚组患者治疗期间脑脊液蛋白及白细胞升高情况比较(n/%)

组别	亚组	例数	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后	治疗4周后
MS组	甲强龙组	41	41(100.00)	37(90.24)	9(21.95) [#]	0(0.0) [#]
	地塞米松组	41	41(100.00)	41(100.00)	29(70.73) ^{##}	19(46.34) ^{##}
NMO组	甲强龙组	34	34(100.00)	30(88.24)	8(23.53) [#]	1(2.94) [#]
	地塞米松组	33	33(100.00)	32(96.97)	28(84.85) ^{##}	15(45.45) ^{##}
AM组	甲强龙组	37	37(100.00)	31(83.78)	10(27.03) [#]	1(2.70) [#]
	地塞米松组	38	38(100.00)	33(86.84)	25(65.79) ^{##}	17(44.74) ^{##}

注:与甲强龙亚组比较,* $P < 0.05$;与同组治疗1周后比较,[#] $P < 0.05$

3 讨论

中枢神经系统脱髓鞘疾病病理机制以白质损伤所致分布广泛的脱髓鞘病灶有关,大脑白质、脊髓和脑干、小脑及视神经病变是导致患者临床症状及神经体征的主要原因,重症患者并发症发生率高且后遗症多^[8]。

MS、NMO、AM均属原发性中枢神经系统脱髓鞘疾病,其首发症状、神经系统症状及体征存在相似性,临床诊断存在一定困难。在本研究中,MS患者磁共振检查、视觉诱

发电位检查均有着较高的异常率, 主要由于 MS 病理改变以白质受累为主, 患者脱髓鞘病灶多发且分散, 常累及大脑白质、脊髓、脑干及视神经; NMO 患者磁共振检查均未见明显异常, 但视觉诱发电位检查均可见异常, 说明 NMO 病损多局限于视神经和脊髓; AM 患者则是磁共振检查可见异常但视觉诱发电位未见异常, 说明其病变基础以神经轴突、髓鞘破坏为主^[9-10]。此外, NMO 患者视神经和脊髓损害症状往往较 MS 更重, AM 多为急性起病^[11], 也可作为三种中枢神经系统脱髓鞘疾病的鉴别与诊断提供一定参考。

外科手术常用于对激素治疗不敏感的中枢神经系统脱髓鞘疾病患者, 可促进机体吸收炎症、使患者疾病病程得到有效控制, 但其属侵入性治疗方案, 安全性有限^[12]。因此, 目前临床常用的中枢神经系统脱髓鞘疾病治疗药物仍为皮质类固醇类激素, 其强大的免疫调节和抗炎作用能够有效缩短患者病程、改善脊髓神经功能^[13]。本研究中无论是 MS、NM 还是 AM, 甲强龙均表现出了较地塞米松更为理想的效果与安全性, 其原因可能为: 与地塞米松相比, 甲强龙有着更高的亲脂性、糖皮质激素受体亲和力, 能够迅速穿透细胞膜、血脑屏障到达靶器官, 在短期内迅速提高细胞内激活型类固醇受体, 产生强烈的早期特异性免疫抑制作用^[14-15]。同时, 甲强龙还有着消除迅速、体积不蓄积、对下丘脑—垂体—肾上腺轴抑制作用小的优势, 故不仅可减少全身不适、减缓撤药反应^[16], 也使患者停药 1 周后副反应发生率明显下降。

中枢神经系统脱髓鞘疾病患者常伴神经功能缺损, 因此, 改善神经功能也是该病治疗的重点环节^[17-18]。甲强龙亚组同样显现出该药在中枢神经系统脱髓鞘疾病治疗中更为理想的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 戚晓昆. 中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的新分类 [J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(2):73-75.
- [2] IYER A, ELSONE L, APPLETON R, et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica[J]. Autoimmunity, 2014, 47(3): 154-161.
- [3] ZADA G, LOPES M B S, MUKUNDAN S, et al. Demyelinating Diseases: Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica[M]// Atlas of Sellar and Parasellar Lesions. Springer, Cham, 2016: 443-446.
- [4] TREBST C, JARIUS S, BERTHELE A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)[J]. J Neurol, 2014, 261(1): 1-16.
- [5] SAND I K. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis[J]. Curr Opin Neurol, 2015, 28(3): 193-205.
- [6] ROSALES D, KISTER I. Common and rare manifestations of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16(6): 42.
- [7] 巫嘉陵, 王纪佐, 王世民, 等. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度 [J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(2):75-78.
- [8] YOUNG V, QUAGHEBEUR G. Transverse myelitis and neuromyelitis optica spectrum disorders[C]//Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Elsevier, 2016, 37(5): 384-395.
- [9] PU S, LONG Y, YANG N, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in patients with aquaporin-4 antibody[J]. J Neurol, 2015, 262(1): 101-107.
- [10] DEVEZA L M A, NEVES E F V, SEGURO L P C, et al. Longitudinal Extensive Transverse Myelitis and Central Diabetes Insipidus: A Severe Flare of Systemic Lupus Erythematosus[J]. J Clin Rheumatol, 2017, 23(2): 122-124.
- [11] BEH S C, FROHMAN T C, FROHMAN E M. Neuromyelitis Optica: Immunopathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatments[M]//Inflammatory Disorders of the Nervous System. Humana Press, Cham, 2017: 187-202.
- [12] 吕传真, 李振新, 张华, 等. 中国多发性硬化及相关中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊断和治疗专家共识 (草案) [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(12):862-864.
- [13] BERKOVICH R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis[M]//Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis. 2016: 307-326.
- [14] PEREIRA W L C J, REICHE E M V, KALLAUR A P, et al. Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis optica[J]. Acta Neuropsychiatr, 2017, 29(3): 170-178.
- [15] 刘金芳. 中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的临床研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2009.
- [16] WENG Y, LIN H, YE X, et al. Thyroid hormone level is associated with the frequency and severity of acute transverse myelitis[J]. Neuroreport, 2017, 28(5): 292-297.
- [17] AKAISHI T, NAKASHIMA I, SATO D K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neuroimaging Clin, 2017, 27(2): 251-265.
- [18] YAMOUT B, ALROUGHANI R, AL-JUMAH M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS) [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(7): 1349-1361.