

# 小剂量环孢素合并糖皮质激素治疗多发性硬化

杨炼红, 邢诒刚, 陶恩祥

(中山医科大学孙逸仙纪念医院神经内科, 广东 广州 510120)

**摘要:** 【目的】探讨环孢素(Cs)治疗多发性硬化的疗效。【方法】将59例多发性硬化患者随机分成两组: 30例采用小剂量Cs( $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )合并激素治疗(治疗组), 29例单用激素治疗(对照组), 疗程1年。治疗后每月统计扩充致残量表(EDSS)评分, 治疗前后统计脑脊髓MRI的总病灶数、检查脑干诱发电位(BAEP)和视觉诱发电位(VEP)。【结果】治疗组EDSS评分逐渐下降, 治疗后3个月开始显效, 1年后效果更好, 脑MRI病灶数减少( $P < 0.01$ ), BAEP和VEP的异常明显改善, 疗效优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组病情轻~中度者疗效好。【结论】Cs治疗多发性硬化效果良好, 副作用少。疗效与治疗时间长短、病情轻重有关。

**关键词:** 多发性硬化; 环孢素; 扩充致残量表

中图分类号: R744.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)02-0137-03

**Combination of Small Dose Cyclosporine and Prednisone for the Treatment of Multiple Sclerosis** YANG Lian-hong, XING Yi-gang, TAO En-xiang. (Department of Neurology, Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

**Abstract** 【Objective】To determine the efficacy of cyclosporine (Cs) for the treatment of multiple sclerosis (MS). 【Methods】Fifty-nine MS patients were divided into two groups; thirty patients took Cs with initial dosage of  $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  together with prednisone for one year while other twenty-nine patients took prednisone only. The Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of each patient was compared monthly, and the number of the lesions on the brain and spinal MRI of each patient was compared before and after treatment. Further more, the brainstem auditory evoked potential (BAEP) and visual evoked potential (VEP) of each patient were compared before and after treatment. 【Results】There was a significant decrease in the EDSS or in the number of MRI lesions and progresses of BAEP and VEP with Cs treatment ( $P < 0.01$ ), and further decrease in EDSS was found after 1 year. 【Conclusion】Cs has satisfactory efficacy with no serious side effects for the treatment of MS. The efficacy is effected by patient's situations and the period of treatment.

**Key words:** multiple sclerosis; cyclosporine; expanded disability status scale

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种主要累及中枢神经系统(CNS)白质并导致多部位髓鞘脱失的自身免疫性疾病, 具有易复发和致残率高的特点, 传统激素治疗不能有效地阻止疾病的进展。环孢素(cyclosporine, Cs)是一种新型的免疫调节剂, 近年来国外有些学者使用Cs治疗MS, 但疗效尚有争议, 而国内这方面的研究甚少。为了探讨该药对MS的治疗作用, 我们于1999年1月~2001年6月间, 在传统激素治疗基础上加用Cs治疗多发性硬化30例, 取得较好疗效, 与同期单用激素治疗的29例对照, 效果更佳。现分析报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 病人资料

1.1.1 病例选择 所有病例均系本科住院病人, MS的确诊依据 Poser 提出的标准, 分为治疗组(A

组)和对照组(B组)。

1.1.2 临床资料 ①一般资料: A组男7例, 女23例, 年龄23~58岁, 平均38.6岁。病程2个月~13年, 平均4.9年。初发3例, 复发27例, 复发次数2~8次, 平均3.6次。B组男9例, 女20例, 年龄24~56岁, 平均37.8岁。病程1.5个月~12年, 平均4.7年。初发3例, 复发26例, 复发次数2~7次, 平均3.5次。②临床症状: A组, 视力障碍14例, 肢体乏力22例, 感觉减退13例, 眩晕、行走不稳11例; B组, 视力障碍14例, 肢体乏力21例, 感觉减退15例, 眩晕、行走不稳10例。③病情按 Kurtzke 扩充致残量表(expanded disability status scale, EDSS)评分<sup>[1]</sup>分为轻、中、重度, A组: EDSS < 3分(轻度, A<sub>1</sub>)6例, 3~6分(中度, A<sub>2</sub>)18例, > 6分(重度, A<sub>3</sub>)6例; B组: 轻度6例, 中度18例, 重度5例。两组临床资料经统计学处理无显著性差异,

收稿日期: 2001-08-17

作者简介: 杨炼红(1965-), 女, 广东揭阳市人, 医学硕士, 主治医师。

© 1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

$P > 0.05$ 。

1.2 方法

1.2.1 分组与处理 59 例病人随机分为 A 组和 B 组。B 组: 单用激素治疗, 静滴甲泼尼龙 100 mg/d 共 7 d; 60 mg/d 共 7 d; 40 mg/d 共 7 d; 口服泼尼松 40 mg/d, 14 d 后渐减量, 至 10~20 mg/d 维持治疗 1 年。A 组: 除上述激素治疗外, 加上 Cs 治疗, 剂量为  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分 2~3 次口服, 疗程 1 年。两组均每月观察疗效, 每 3 个月复查肝肾功能、血尿常规, 治疗前、后查脑干诱发电位 (brain-stem auditory evoked potential, BAEP)、视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP)、心电图、胸片等。

1.2.2 疗效判断 临床疗效判断采用 EDSS 评分<sup>[1]</sup>。统计治疗前后脑脊髓 MRI 的病灶总数 (计每组病人病灶数的总和、不论病灶大小) 和脑干诱发电位、视觉诱发电位的改变。

发电位、视觉诱发电位的改变。

1.2.3 统计处理 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验, 取  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效

2.1.1 两组治疗前后的 EDSS 评分 治疗后 EDSS 评分逐渐下降, 治疗组于治疗 3 个月后出现显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 至治疗 1 年后, 则出现极显著的差异 ( $P < 0.01$ , 表 1)。治疗组 EDSS 评分下降与对照组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

2.1.2 治疗组病情轻、中、重三亚组的疗效 Cs 治疗对于病情轻~中度患者疗效显著, 而病情严重者则疗效一般 (表 2)。

表 1 治疗前后的 EDSS 评分变化  
Table 1 The score of EDSS in the two groups ( $\bar{x} \pm s$  score)

Group	n	Pre-treatment	Post-treatment				
			1 month	2 months	3 months	6 months	1 year
A	30	5.7 ± 1.4	5.6 ± 1.3	5.3 ± 1.3	4.2 ± 1.2 <sup>1),3)</sup>	2.9 ± 1.1 <sup>2),3)</sup>	2.3 ± 1.2 <sup>2),3)</sup>
B	29	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.2	5.5 ± 1.3	5.1 ± 1.4 <sup>1)</sup>	3.8 ± 1.2 <sup>1)</sup>	3.5 ± 1.1 <sup>1)</sup>

Compared with pre-treatment in the same group 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ ; compared with group B 3)  $P < 0.05$

表 2 A 组不同病人的 EDSS 评分

Table 2 The score of EDSS in three types patients of group A ( $\bar{x} \pm s$  score)

Group	n	Pre-treatment	Post-treatment
A <sub>1</sub>	6	3.4 ± 1.2	1.2 ± 1.1 <sup>1)</sup>
A <sub>2</sub>	18	5.7 ± 1.3	3.0 ± 1.2 <sup>2)</sup>
A <sub>3</sub>	6	7.3 ± 1.4	6.8 ± 1.4 <sup>3)</sup>

Compared with pre-treatment in the same group, 1)  $P < 0.01$ , 2)  $P < 0.05$ , 3)  $P > 0.05$

2.2 脑干诱发电位与视觉诱发电位

脑干诱发电位: 治疗前 59 例均有潜伏期 (PL) 延长, 其中主要是 III、V 波 PL 的延长。治疗后潜伏期明显缩短例数: A 组 27 例, B 组 18 例; 而且 A 组中以 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 亚组效果更显著。视觉诱发电位: 治疗前 59 例均有 P<sub>100</sub> 延长, 治疗后明显缩短例数: A 组 28 例, B 组 16 例; A 组中也是 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 亚组显著 (表 3)。

表 3 A、B 组治疗前后 BAEP、VEP 各波 PL 的比较

Table 3 The changes of PL of BAEP and VEP in group A and B ( $\bar{x} \pm s$ , ms)

Group	n	PL of BAEP				P <sub>100</sub> PL of VEP	
		Pre-treatment		Post-treatment		Pre-Treatment	Post-treatment
		III wave	V wave	III wave	V wave		
A <sub>1</sub>	6	3.76 ± 0.21	5.77 ± 0.19	3.67 ± 0.18 <sup>1),3)</sup>	5.55 ± 0.20 <sup>1),3)</sup>	107.6 ± 3.0	101.2 ± 3.3 <sup>1),3)</sup>
A <sub>2</sub>	18	3.77 ± 0.18	5.80 ± 0.23	3.65 ± 0.20 <sup>1),3)</sup>	5.64 ± 0.28 <sup>1),3)</sup>	108.4 ± 4.2	102.3 ± 4.1 <sup>1),3)</sup>
A <sub>3</sub>	6	3.89 ± 0.22	5.91 ± 0.20	3.86 ± 0.21 <sup>2)</sup>	5.84 ± 0.26 <sup>2)</sup>	113.4 ± 3.1	110.5 ± 4.2 <sup>2)</sup>
B	29	3.81 ± 0.19	5.83 ± 0.25	3.79 ± 0.18 <sup>2)</sup>	5.76 ± 0.23 <sup>1)</sup>	109.7 ± 4.5	107.8 ± 4.1 <sup>2)</sup>

Compared with pre-treatment in the same group, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P > 0.05$ ; compared with post-treatment in group B, 3)  $P < 0.05$

### 2.3 治疗前后 MRI 病灶数的改变

按 Khoury 等<sup>[2]</sup>的方法,不统计脑、脊髓 MRI 上病灶的大小,仅以脑脊髓 MRI 所见的病灶个数进行对比分析。A 组:治疗前脑脊髓 MRI 病灶总数 91 个,治疗 1 年后为 50 个;B 组:治疗前 87 个,治疗后 59 个。两组对照,有明显差异,  $P < 0.05$ 。

### 2.4 复发与不良反应

复发病例:A 组 0, B 组 2。不良反应:A 组 30 例中有 8 例出现恶心、上腹饱胀, 2 例有明显呕吐,改用饭后服药症状消失。有 3 例出现轻度血尿素氮升高(7.8 ~ 8.9 mmol/L),血肌酐正常,无需处理,6 个月后恢复正常。另有 1 例血转氨酶升高,AST 由 32 U 升至 65 U,加用护肝药后逐渐下降至正常。未见其他明显不良反应。

## 3 讨论

### 3.1 Cs 治疗 MS 的机制

MS 是一种常见的、以中枢神经系统多灶性髓鞘脱失为特征的自身免疫性疾病,免疫学的异常在发病机制中起了极重要的作用。目前认为体内激活的淋巴细胞(主要是 T 淋巴细胞)对髓鞘蛋白(MBP)和髓鞘蛋白脂蛋白(PLP)有特殊性的细胞免疫应答<sup>[3]</sup>,在炎症细胞因子(IL-1、IL-2、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等)的参与下破坏髓鞘<sup>[4]</sup>。长期以来,对该病一贯应用糖皮质激素治疗,但均未能有效阻止疾病的进展,而且长期大剂量的激素治疗带来严重的不良反应。Cs 通过阻断单核细胞内的白细胞介素-1 的合成和释放,阻断辅助性 T 细胞释放白介素-2,减少  $\gamma$ -干扰素的分泌,有效抑制细胞免疫<sup>[5]</sup>。另外, Cs 还通过影响神经元线粒体膜的通透性,进而减少钙超载和自由基产生,保护神经元<sup>[6]</sup>,所以近年来被试用于 MS 的治疗。

### 3.2 Cs 治疗 MS 的疗效

近 10 余年来,国际上对 Cs 治疗 MS 进行了部分研究,结果颇有争议。美、英、德国多中心随机、双盲安慰剂对照临床试验,发现 Cs 治疗有明显效果<sup>[7,8]</sup>。荷兰的研究却认为 Cs 治疗 MS 疗效不显著<sup>[9]</sup>。1990 年 Runttiainen 等使用 Cs 治疗急性发作期和加重期 MS,提示疗效与泼尼松(prednisone)相同<sup>[10]</sup>。国内有关 Cs 治疗 MS 的报道尚少,董万利等<sup>[11]</sup>使用 Cs 治疗 MS,取得肯定效果。为了探讨这种结论差异的原因,我们设计了该研究,在传统激素治疗基础上,加用小剂量 Cs 治疗复发的 MS,

将病人的病情按 EDSS 评分值分为轻、中、重 3 组,对病情进行定量分析,并且延长疗程,同时设传统激素治疗为对照组。结果发现,采用 Cs 添加治疗复发的 MS,疗效良好,EDSS 评分逐月下降,由治疗前的  $5.17 \pm 1.4$  减少到最后的  $2.3 \pm 1.2$ ,脑 MRI 病灶数从 91 个减少到 50 个,脑干诱发电位主波的 III、V 波潜伏期和视觉诱发电位 P<sub>100</sub> 的潜伏期均明显缩短,与对照组相比,差异有显著性( $P < 0.05$ )。而且,治疗组随着治疗时间延长,EDSS 下降越来越明显。这说明, Cs 的治疗时间应足够长,方能得到满意的效果。从本研究结果可见,疗效与病情轻重有关,对病情轻~中度患者,疗效明显,对病情严重者,则疗效不太理想,EDSS、脑干诱发电位和视觉诱发电位的改善并不明显。这可能与病情严重者,免疫异常严重、病灶多、合并症多,导致神经功能恢复困难有关。可见,病情轻重、疗程长短是影响疗效的重要因素。国外各研究中结果的差异,可能与这些因素有关。此外,我们还发现, Cs 的使用大大减少了传统激素的使用量,避免了很多由于长期大剂量使用激素而导致的不良反应,明显提高了患者的生活质量,减少复发。

### 3.3 不良反应的观察

据文献报道, Cs 的不良反应主要有肾毒性、高血压、肝毒性、胃肠症状、多毛、齿龈增生、头痛、感觉异常和皮疹,尤其是肾毒性和高血压,发生率较高<sup>[5~8]</sup>。本研究发现, Cs 除了胃肠道反应以外,较少出现其他不良反应,极少数病人有轻度尿素氮及转氨酶升高,但是不影响治疗。这可能与使用剂量小,时间短有关。

总之, Cs 是一种比较安全的、可有效地控制 MS 的药物,值得临床进一步研究、推广。由于该药物比较昂贵,建议暂不作为治疗 MS 的首选药物,但是为了迅速有效控制病情发展可将 Cs 与其他免疫抑制剂合并使用,或在 MS 患者对其他免疫抑制剂有禁忌或其疗效欠佳时使用 Cs。

### 参考文献:

- [1] Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) [J]. *Neurology*, 1983, 33(11): 1444.
- [2] Khoury S J, Guttman C R, Oray E J, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden [J]. *Neurology*, 1994, 44(11): 2120.

(下转第 142 页 to page 142)

转,附着体的金属球和尼龙帽套两部分之间的弹性结合产生缓冲作用,使基牙的损伤减少;②构造精密,帽套的损坏可个别更换,临床维修容易;③美观、卫生:基牙上无金属卡环显露,恢复前牙美观;基牙与人工牙之间无明显倒凹,防止食物嵌塞,保持口腔卫生;④固位力可调节:通过更换不同颜色的尼龙帽套调节固位力。义齿初戴时,选用白色帽套(标准型),由于帽套内侧不断摩擦而磨损,导致固位力下降,此种情况与 Wichmann 等<sup>[9]</sup>报道的精密附着体一样,经长时间使用后,附着体的固位力下降,所以,在白色帽套使用 12 个月后,通常应更换黄色帽套(柔软型),又 12~16 个月后,更换红色帽套(中性型),再 18~20 个月后,更换黑色帽套(强硬型)。本研究中 3 位患者的附着体义齿已使用一年以上,更换黄色帽套后,固位良好,X 线片显示基牙的牙周情况良好。

垂直型球帽状精密附着体的缺点:①附着体义齿的治疗过程较为复杂,取模次数较多;②造价昂贵,成本较高;③制作技术要求高,要求医生和技师精心制作以确保义齿修复成功。

### 3.3 垂直型球帽状精密附着体的适用条件

本研究结果显示,垂直型球帽状精密附着体钢托义齿固位稳定性好,它适合充当牙列缺损修复的固位体,尤其是游离端缺失修复。要求基牙牙周健康,扭转牙、倾斜牙、伸长牙、残根等经根管治疗后也可做联合基牙;附着体的金属球设置在基牙远中或近中面上,要求缺陷垂直距离在 0.6 cm 以上,否则,难以容纳附着体和相应部位的人工牙。

### 3.4 口腔卫生宣教的重要性

附着体义齿基牙牙周健康的维护相当重要,牙结石沉积,会引起牙周破坏。因此,附着体义齿修复时,必须术前洁牙,修复后定期复诊,进行口腔保健,并且每日认真刷牙,这样才能保护余牙,延长义齿使用寿命。必要时,对附着体义齿进行基托重衬。

总之,垂直型球帽状精密附着体钢托义齿在牙列缺损修复中取得了满意的临床效果,其固位力的定性研究有待进一步探讨。

(本文图 1, 图 2 见封 4. Fig. 1, Fig. 2 shown in back cover)

#### 参考文献:

- [1] 骆孔结,朱世华,刘敏,等.可摘义齿损坏 96 例 102 件原因分析[J].重庆医学,1998,27(4):252.
- [2] Luthy H, Marinello C P, Reclaru L, et al. Corrosion consideration in the brazing repair of cobalt-based partial dentures[J]. J Prosthet Dent, 1996, 75(5): 515.
- [3] 徐君伍.口腔修复学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,1994.137~202.
- [4] 郑美华.金属烤瓷冠桥的临床应用[J].广东医学,1995,16(8):529.
- [5] Meijer H J A, Kuiper J H, Starmans F J M, et al. Stress distribution around dental implants; influence of superstructure, length of implant and height of mandible[J]. Prosthet Dent, 1992, 68(1): 96.
- [6] 卢大卫.隐形义齿修复牙列缺损[J].天津医科大学学报,1999,5(3):49.
- [7] Banton B, Henry M D. Overdenture retention and stabilization with ball-and-socket attachments; principle and technique[J]. J Dent Technol, 1997, 14(7): 14.
- [8] 王焱,米乃元,覃峰,等.游离端半精密附着体义齿的支持骨表面应力分析[J].中山医科大学学报,2000,21(3):219.
- [9] Wichmann M G, Kuntze W. Wear behavior of precision attachments[J]. Int J Prosthodont, 1999, 12(5): 409.

(编辑 刘清海)

(上接第 139 页 from page 139)

- [3] Trotter J L, Hickey W F, van der Veen R C, et al. Peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients recognize myelin proteolipid protein and selected peptides[J]. Neuroimmunol, 1991, 33(1): 55.
- [4] 李鸣,吴雄文.医学免疫学[M].北京:人民军医出版社,1995.286~287.
- [5] Zhao G J, Li D K, Wolinsky J S, et al. Clinical and magnetic resonance imaging changes correlate in a clinical trial monitoring cyclosporine therapy for multiple sclerosis[J]. Neuroimaging, 1997, 7(1): 1.
- [6] 雷万龙,袁群芳,姚志彬.环孢素 A 对实验大鼠脑缺血治疗作用的组织化学研究[J].中山医科大学学报,2000,21(4S):60.
- [7] The Multiple Sclerosis Study Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis; a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. Ann Neurol, 1990, 27(6): 591.
- [8] Kappos L, Patzold U, dommasch d, et al. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis - results of the German multi-center study[J]. Ann Neurol, 1988, 23(1): 56.
- [9] 闵宝权,许贤豪,黄惠芬,等.环孢素 A 治疗多发性硬化[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,1995,2(2):121.
- [10] Guillen C, Prieto A, Alvarez-Cermeno J C, et al. Regulatory effects of cytokines and cyclosporine A on peripheral blood mononuclear cells from stable multiple sclerosis patients [J]. Immunopharmacol, 1999, 21(3): 527.
- [11] 董万利,徐培锡.环孢素治疗用激素类药无效的多发性硬化[J].中华神经科杂志,1997,30(6):353.

(编辑 刘清海)