

疹, 一般不需要停药和特殊处理。Anakinra 不增加严重感染的危险性, 但对于有反复感染病史的患者仍应注意。

4.3 以粘附分子为靶位的治疗

粘附分子对于白细胞的趋化位置及到达炎性部位后的特性都具有很大影响, 因此人们开始应用粘附分子拮抗剂对 RA 进行干预治疗。32 名接受不同剂量的鼠抗细胞间粘附分子-1 单抗 (ICAM-1 mAb) 的 RA 患者中, 疗效显著者占 50%。

4.4 鉴于生物制剂的价格昂贵, 因此不推荐常规使用, 一般用于对多种传统的 DMARDs 治疗疗效欠佳或无效的 RA 患者。

【参考文献】

- [1] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1520~1528
- [2] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 4, 2001, Oxford: Update Software
- [3] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active

rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353: 259~266

- [4] Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulfasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58: 220~225
- [5] Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1998, 37: 930~936
- [6] Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. For the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1594~1602
- [7] Highlights of the Annual European Congress of Rheumatology European League Against Rheumatism (EULAR 2003) —a Canadian Thought-Leader Perspective. *Medscape Rheumatology*, posted 07/30/2003
- [8] Report of the Asian Pacific League Against Rheumatism (APLAR) 2002 Meeting. *Medscape Rheumatology*, posted 03/13/2003
- [9] Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting October 23~28, 2003, Orlando, Florida

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0022-04

多发性硬化的免疫抑制治疗

【作者】 耿同超

清华大学玉泉医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R744.51; R979.5

【文献标识码】 B

多发性硬化是发生在中枢神经系统的一种自身免疫性疾病, 复发率高, 致残率高。其主要病理变化是免疫活性细胞浸润, 分泌炎性细胞因子, 导致神经纤维的髓鞘脱失, 轴索变性, 胶质增生, 瘢痕形成。多发性硬化的确切病因不明, 研究认为遗传和环境因素参与致病。在环境因素中, 外来入侵微生物如病毒分子模拟学说最受学者关注。该学说的

主要内容是某些病毒的分子构成模拟髓鞘分子组成序列, 引起机体自身免疫反应发病。随着诊疗手段的增多和对该病认识的普及, 国内多发性硬化的病例数在增加。

目前, 临床尚没有治愈多发性硬化的药物。大量的临床试验资料提示, 对于重症, 复发率高, 或随着疾病进展产生激素依赖或抵抗, 或转变为继发

进展型的多发性硬化，免疫抑制剂治疗可能为不得已的（也可能是最佳的）选择。

本文就近年治疗多发性硬化的部分免疫抑制剂简述如下。

1 米托蒽醌

40年来，虽然先后有多种药物在临床上试用，但是迄今为止，只有米托蒽醌经临床验证后，已被美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲一些国家批准用于多发性硬化的临床治疗。

米托蒽醌是人工合成的蒽醌家族的一员，主要作用是通过嵌入DNA并形成交叉连接，抑制RNA合成。米托蒽醌为细胞周期非特异性药物，在血浆中70%~80%与血浆蛋白相结合，组织亲和性高。在尸检组织中可发现生前272d使用的残留米托蒽醌。因其主要通过胆汁排泄，故对肝脏具有毒性作用。

米托蒽醌最早用于恶性肿瘤的治疗。上世纪80年代后期，开始用于治疗多发性硬化。动物实验发现，米托蒽醌可以抑制动物发生主动和被动实验变态反应性脑脊髓炎（EAE）。其抑制发生EAE的作用较环磷酰胺强10~30倍。与正常对照组相比，可双倍（279d VS 148d）延长EAE的发生时间。体外实验证实，米托蒽醌10~100 μ g/L，可使来自动物EAE的抗原特异性淋巴细胞和巨噬细胞发生蜕变。

在一组60人的双盲试验中，单用米托蒽醌，每3月静脉冲击治疗一次，每次12mg/m²，共24月。结果显示，与对照组相比，通过Kurtzke扩展量表（EDSS）和标准神经状况量表等评定，米托蒽醌能明显降低多发性硬化的复发次数，延长首次治疗后的复发时间。其免疫抑制作用可持续到用药结束后12月。成本-效益分析显示，使用米托蒽醌可以节约用其他药物治疗的直接或间接费用的一半。

还有人合并使用米托蒽醌和甲基强的松龙，或免疫球蛋白，或干扰素，治疗顽固性多发性硬化，都取得了满意的结果。同时提示米托蒽醌不影响其他药物的作用。

临床试验表明，米托蒽醌治疗多发性硬化的主

要机制是其细胞毒性作用，并降低如肿瘤坏死因子（TNF- α ）、白介素2（IL-2）、白介素2受体（IL-2R- β ）、干扰素（IFN- γ ）等炎症细胞因子的分泌，即米托蒽醌通过有效控制炎症过程降低多发性硬化的复发和进展。

米托蒽醌的一般不良反应程度较轻，停药后逐渐缓解消失。主要副作用是恶心，脱发，感染，月经紊乱，白细胞减少， γ -谷氨酰转肽酶升高，心脏毒性和发生肿瘤等。根据802例的定群观察资料推算，髓性白血病的发生率为0.12%。米托蒽醌对心脏的毒性作用是剂量累积效应，具体表现在心室的射血分数降低。实验总结资料中推荐使用的累积剂量为130mg/m²。

米托蒽醌的替代新产品对心脏的毒性作用较低，现已完成EAE的动物实验，推测不久将会用于多发性硬化的临床试验工作。

2 环磷酰胺

环磷酰胺属烷化剂类药物，生物利用度高，主要通过肝酶P₄₅₀水解成醛磷酰胺发挥作用，机制是直接作用于增殖期细胞，非特异性地杀伤抗原敏感性小淋巴细胞，限制其转化为免疫母细胞，对体液免疫和细胞免疫均有抑制作用。因其破坏、干扰母细胞的增殖分化，所以同时具有抗炎作用。

环磷酰胺是最早用来治疗多发性硬化的免疫抑制药物，透过血脑屏障率低，推测其治疗多发性硬化的主要机制可能是通过抑制外周淋巴细胞实现的。如Karni等的工作发现环磷酰胺冲击治疗急性进展型多发性硬化，可使淋巴细胞趋向分化成Th₂型细胞，增加分泌IL-4的CD₄T细胞，降低已增加的高分泌IFN的CD₈T细胞数量。

在一组490例包括激进性和原发进展型多发性硬化的试验治疗中，476例完成了历时一年、每月一次的环磷酰胺冲击治疗。以治疗前一年的EDSS评分为基线，在治疗的第6月和第12月评分并与基线相比。其中治疗后第12月的评分资料显示，78.6%的继发进展型患者和73.5%的原发进展型患者病情稳定，评分改善。但是两组间对环磷酰胺的疗

效反应并无差异。如果患者在治疗后第6月的评分中显示对治疗的反应较差,那么治疗12个月后效果仍然不佳。病情进展时间短、EDSS评分较低的患者,其疗效优于病程较长的患者。该项研究首次提出环磷酰胺可用于原发进展型多发性硬化的治疗。

在另一组包括47名继发进展型和7名原发进展型多发性硬化的试验治疗中,每月一次静脉输注环磷酰胺(700mg)和甲基强的松龙(500mg),历时一年。在治疗开始后的第6、12、24月和5年时分别进行EDSS评分。结果是,在继发进展型患者中,91%于治疗后第12月病情趋向稳定或改善,24月时为65%,5年时为22%。每年复发率从治疗前的0.84,到治疗中的0.48,治疗后的0.12。治疗的有效与否,与疾病进展的时间长短有关(时间越短效果越好),与年龄、EDSS、复发率、此前使用过的免疫抑制剂无关。我们自己的临床观察(未发表资料)也发现,甲基强的松龙联合环磷酰胺降低多发性硬化复发的疗效优于单用甲基强的松龙或单用环磷酰胺。

早年的临床试验提示,环磷酰胺对年龄低于40岁的患者治疗效果较好,合用促肾上腺皮质激素(ACTH)能使80%的收治患者病情改善或稳定。有关环磷酰胺加干扰素-1b和单用干扰素-1b的临床试验已完成前期准备工作,计划收录25个神经中心的225例复发缓解型和继发进展型患者进行观察。其主要终点是在核磁共振成像(MRI)增强发现新病灶。次要终点包括活动的旧病灶、脑萎缩、年复发率、生活质量、认知和功能障碍、残疾等。

环磷酰胺的主要不良反应是恶心、呕吐、食欲不振,脱发,月经紊乱,继发感染,部分患者出现谷丙转氨酶升高和转氨酶升高。停药后逐渐缓解,呕吐严重的患者应采取对症治疗。为预防由其引起的出血性膀胱炎,冲击治疗前后需要大量饮水。治疗期间应定期复查血象和肝功。

3 硫唑嘌呤和甲氨蝶呤

硫唑嘌呤为抗代谢药,通过拮抗嘌呤的生物合成,抑制DNA和RNA的合成,阻止抗原敏感淋巴

细胞转化为免疫母细胞,由此而产生免疫抑制作用。对T淋巴细胞的作用较强,对B淋巴细胞的作用弱。因为多发性硬化多被认为是由Th₁型淋巴细胞所引起,所以理论上该药比较适合治疗多发性硬化,特别是发生激素耐药的患者。

临床实践发现,硫唑嘌呤能降低多发性硬化的复发次数,缺点是口服显效较慢,一般需要2~3月,甚至治疗开始半年后才能看到效果,曾有资料提示最佳显效时间在治疗后的5~10年。我们自己在临床工作中体会到,口服小剂量强的松的同时,并用甲氨蝶呤不仅安全,而且有效。

甲氨蝶呤通过抑制叶酸还原酶影响细胞核酸和蛋白质的合成,选择性地作用于增殖期细胞,阻止免疫活性母细胞进一步分裂增殖。甲氨蝶呤对体液免疫的抑制作用强于对细胞免疫的抑制作用,并能通过抑制细胞增殖和组胺等炎性介质的释放,发挥急性抗炎作用。

有临床资料显示,甲氨蝶呤能减缓多发性硬化的进展,对上肢功能的改善优于对下肢功能的作用。Lugaresi等共收集多发性硬化患者20例,其中包括8例继发进展型患者,口服低剂量甲氨蝶呤,平均随访23月。治疗前EDSS平均为6.3±1.1,治疗一年后为6.4±1.1。治疗12月时,20例中15例仍接受治疗,其中10例患者病情稳定。在12例完成18月治疗的患者中,有8例病情稳定,2例患者因不能耐受不良反应退出观察,1例因病情无改善而终止治疗,1例失访。临床显效患者治疗前后的MRI相比较并无明显改变。有关不良反应,6例患者出现短暂性轻度转氨酶升高,但是未中断治疗。2例发生局部带状疱疹。作者认为,尽管甲氨蝶呤治疗具有肝毒性作用,但是如果认真筛选,严格监视,小剂量使用甲氨蝶呤是安全的,且价格比较便宜,适用于对其他药物产生抵抗的慢性复发型多发性硬化患者。

硫唑嘌呤可以降低多发性硬化的复发率,尚无证据表明有阻滞残疾进展的作用。甲氨蝶呤预防进展型多发性硬化的证据也不充分。

4 环孢素

环孢素为中性环多肽, 由 11 种氨基酸组成。环孢素主要作用于 T 淋巴细胞, 抑制致敏后 T 淋巴母细胞的分化、增殖。并通过抑制钙依赖性酶活性, 选择性并可逆性抑制包括 IFN、IL-2 等炎性细胞因子的分泌。此外环孢素还降低自然杀伤细胞 (NK) 的杀伤活力, 增加 T 淋巴细胞中转化生长因子 (TGF- β) 的表达。

环孢素在器官移植治疗方面已取得较大成功, 为一线药物。有资料表明, 对某些传统标准方法治疗无效的自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、急性白塞综合征、肾病综合征等, 改用环孢素治疗有效。

该药在上世纪八九十年代曾有多用于治多发性硬化的临床试验。虽然在多发性硬化的急性复发期和进展期, 患者脑脊液中的 T 淋巴细胞和 NK 细胞数目增加, 但环孢素的临床疗效受到质疑, 结论不一致。有人得出环孢素治疗多发性硬化无效的结论, 甚至有资料显示对中枢神经系统有毒性作用, 可引起脱髓鞘, 诱发抽搐, 出现癫痫持续状态。国内神经病学教科书已推荐该药为治疗多发性硬化的免疫抑制药物, 临床使用时应谨慎, 须仔细权衡利弊。有过敏体质的患者禁用。

除肾上腺皮质激素外, 环孢素不宜与其他免疫抑制剂联合应用。

5 其他

可用于治疗多发性硬化的免疫抑制剂还有许多, 有的虽然早已进入临床 (如瘤可宁), 有的则刚刚进入临床 (如嵌合性单克隆抗体), 还有的虽经动物实验证实可用于多发性硬化的治疗 (如四环素等), 但皆因缺乏强有力的临床循证依据, 在此不做进一步的讨论。

总之, 虽然用免疫抑制剂治疗多发性硬化已有 40 余年的历史, 药物种类较多, 但是仍缺乏比较成熟的治疗方案, 且存在多种毒副作用。长期使用免疫抑制剂的患者, 需要定期监测心、肝、肾功能和血液情况, 并根据检查结果调整用药剂

量。采用免疫抑制剂的联合用药方案值得进一步探讨, 因为联合用药不仅有可能减少单药剂量, 发挥不同药物的有效性和协同作用, 而且有可能降低不良反应的发生率。每个患者对治疗的敏感性不同, 合理选用免疫抑制剂, 遵循个体化的治疗原则至关重要。

【参考文献】

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光主编. 新编药理学 (第 19 章 抗肿瘤药). 第 15 版, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 662~697
- [2] Voltz R, Starck M, Zingler V, et al. Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukemia: a case report out of 644 treated patients. *Mult Scler*, 2004, 10 (4): 472~474
- [3] Debouverie M, Vandenberghe N, Morrissey SP, et al. Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2004, 10 (4): 407~412
- [4] Gonsette RE. New immunosuppressants with potential implication in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2004, 223 (1): 87~93
- [5] Patti F, Amato MP, Filippi M, et al. A double blind, placebo-controlled, phase II, add-on study of cyclophosphamide (CTX) for 24 months in patients affected by multiple sclerosis on a background therapy with interferon-beta study denomination: CYCLIN. *J Neurol Sci*, 2004, 223 (1): 69~71
- [6] Karni A, Balashov K, Hancock WW, et al. Cyclophosphamide modulates CD4 T cells into a T helper type 2 phenotype and reverses increased INF-gamma production of CD8 T cells in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2004, 146 (1-2): 189~198
- [7] Zephir H, de Seze J, Duhamel A, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci*, 2004, 218 (1-2): 73~77
- [8] Delmont E, Chanalet S, Bourg V, et al. Treatment of progressive multiple sclerosis with monthly pulsed cyclophosphamide-methylprednisolone: predictive factors of treatment response. *Rev Neurol (Paris)*. 2004, 160 (6-7): 659~665
- [9] Aferandez O, Fernandez V, De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2004, 223 (1): 29~34
- [10] Lugaesi A, Caporale C, Farina D, et al. Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2001, 22 (2): 209~210