

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0017-05

## 视神经脊髓炎的治疗概览

【作者】 赵忙所 耿同超

清华大学玉泉医院神经科 (北京 100049)

【中图分类号】 R744.3

【文献标识码】 B

视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 又称戴维克氏病 (Devic's syndrome) 是发生在中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病。血清水通道蛋白 4 抗体的鉴定不仅将 NMO 与多发性硬化区别开来, 而且提示其发病机制系自身体液免疫所致<sup>[1]</sup>, 并为临床治疗选择药物和方式建立了理论基础。目前尚无大样本的治疗方案报道, 本文就近年发表的相关个例文献归纳分析, 以期对 NMO 的临床治疗提供参考。

### 急性复发期诱导治疗

#### 1.1 皮质激素冲击治疗

皮质激素是治疗 NMO 急性期或急性复发期的首选药物, 大剂量甲基强的松龙静脉冲击疗法 ( $500 \sim 1000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续 3~5d) 为首选治疗方案<sup>[1]</sup>。

法国 Bencherifa 等<sup>[2]</sup>报告 1 例妊娠 8 周的 20 岁女性患者, 因双眼视力突然下降入院。3d 后患者出现双下肢痉挛性截瘫并伴括约肌障碍, 眼底检查显示双侧视盘肿胀, 脑脊液检查和颅脑、脊髓核磁共振成像 (MRI) 检查证实 NMO 诊断。首先予以甲基强的松龙冲击治疗, 再序贯给予强的松龙口服, 临床神经系统功能缺陷及视力异常显著改善, 1 年后随访患者病情稳定。类似的治疗方案也见于儿童患者的病例报告<sup>[3]</sup>。

日本的 Hagiwara 等<sup>[4]</sup>报告 1 例 54 岁女性患者, 系统性红斑狼疮病史 6 年合并出现 NMO。静脉使用倍他米松 (方案为 8mg、4mg、2mg 各 3d) 联合甘油治疗, 患者病情迅速改善。序贯口服强的松  $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每 3d 减量 1 次。1 月后恢复到独立行走, 括约肌障碍消失。48d 无症状出院,

随诊 2 年无复发。

在无甲基强的松龙的情况下, 其他可选择的治疗方案包括, 地塞米松  $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 或氢化可的松  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续 7~10d。

#### 1.2 血浆交换

如果 NMO 发病系体液自身免疫引起, 采用血浆交换治疗应该是合理的。血浆交换可以清除患者体内引起疾病的自身抗体, 抗原抗体复合物, 细胞因子, 以及其他炎性有害物质, 如 C 反应蛋白等。交换来的外源血浆也可能含有不同抗原特性的抗体, 可以中和患者体内的特异性抗体、炎性细胞因子等, 从而发挥治疗作用。

Weinshenker 等<sup>[5]</sup>将包括 NMO 在内的 22 例中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病患者随机分成血浆交换治疗和对照治疗 2 组, 进行交叉试验, 每次交换血浆  $54 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 隔日 1 次, 共 14 次。结果是血浆交换治疗组 42% (8/19) 患者收到中度以上改善, 且效果维持时间长, 而对照组仅有 6% (1/17) 显效, 且疗效局限在治疗期间。3 例对照组患者交叉再进行真正血浆交换治疗均获得显著改善, 而转入对照组的患者则无效。作者认为, 中枢性炎性脱髓鞘疾病在大剂量激素治疗显示抵抗时 (时间窗为启动激素治疗 2 周后), 应考虑血浆交换治疗; 年龄相对较小、病情相对较轻的患者进行血浆交换治疗的效果较好, 而腱反射低的患者效果差。

日本 Watanabe 等<sup>[6]</sup>对 6 例平均年龄为 41 岁 NMO-IgG 阳性的女性 NMO 患者, 在静脉使用大剂量甲基强的松龙冲击治疗无效情况下, 进行 3 至 5 次血浆交换, 每次 2 至 3L ( $45 \sim 55 \text{ mL} \cdot \text{kg}$ ), 其

中3例患者显示较好疗效,神经功能改善明显,且临床疗效在1次或2次交换治疗后就能显现出来。Bennetto等<sup>[7]</sup>对6例激素抵抗的中枢神经系统炎性脱髓鞘患者进行血浆交换治疗,其中5例效果明显,症状迅速改善。

### 1.3 静脉注射免疫球蛋白

考虑到NMO是抗体介导的自身免疫性疾病,静脉注射免疫球蛋白也应该是一种可选择的治疗方式。

Bakker等<sup>[8]</sup>报告2例用免疫球蛋白治疗的患者,1例42岁女性患者,NMO病史23年,每日接收皮质激素和硫唑嘌呤治疗,病情仍然反复发作。5年半前开始免疫球蛋白(60g/月)治疗,随后病情趋于改善,无肯定复发。另1例58岁女性患者,NMO病史3年,前16个月共有5次复发。后采用免疫球蛋白治疗,首次治疗 $0.4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续5d,随后每月连用2d,剂量为 $0.4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。1年后复发完全终止,神经系统状况显著改善。日本Okada等<sup>[9]</sup>报告1例女性NMO患者,在口服硫唑嘌呤 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防复发失败后,先用大剂量甲基强的松龙冲击治疗,病情改善、稳定后,每月输入1次免疫球蛋白,剂量为 $0.4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,此后连续4年无复发,而以前的复发率是每2.0次,EDSS也由此前的6.5降至5.5。作者认为在大剂量激素和免疫抑制剂治疗无效时,可以选择静脉用免疫球蛋白治疗。Zivkovi 娜算<sup>[10]</sup>对1例50岁亚急性起病的NMO患者仅静脉注射免疫球蛋白(2g/kg)也使病情得到缓解。

### 1.4 激素联合其他免疫抑制剂

在激素冲击治疗收效不佳时,尤其合并其他自身免疫疾病的患者,可选择激素联合其他免疫抑制剂治疗方案。香港Mok等<sup>[11]</sup>报告1例系统性红斑狼疮合并NMO女性患者,在口服和静脉使用大剂量激素、免疫球蛋白和麦考酚酯治疗无效后,采用免疫毁灭性(immuoablative)的环磷酰胺治疗,终止了病情复发。其方案是输入环磷酰胺 $2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,

连续4d。随后每天皮下注射粒细胞刺激因子(G-CSF)。治疗的第一周白细胞数降低(最低时为 $0.2 \times 10^9/\text{L}$ ),第二周开始回复。除脱发和胃肠道刺激症状外,无其他不良反应。随后患者的肢体功能逐渐康复,辅助下可行走,虽左眼失明,但右眼视力有改善。在随诊的18个月间临床无复发,神经系统状况无恶化,重复MRI可见脊髓原来病变部位的高信号降低,不伴有脊髓萎缩。

Birnbaum等<sup>[12]</sup>报道1例31岁系统性红斑狼疮患者合并NMO,先后使用过血浆交换治疗、甲基强的松龙冲击治疗,口服麦考酚酯治疗,病情仍呈复发、进行性加重。最后在口服麦考酚酯和强的松的基础上重复静脉注射环磷酰胺( $750\text{mg} \cdot \text{m}^2/\text{次}$ ),病情得以稳定。作者认为考虑到NMO的体液免疫发病机制,可以采用针对体液免疫和B细胞的靶标治疗,如静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗和血浆交换等,但如果患者为系统性红斑狼疮合并NMO,则应将静脉注射环磷酰胺作为标准治疗方案之内容。

## 2 缓解期的维持治疗

经过急性期的积极治疗,NMO进入缓解期,突然停药容易导致病情复发,有必要进行维持治疗。

### 2.1 口服小剂量激素

在NMO缓解期口服小剂量激素可以预防复发。日本东北大学的Watanabe等<sup>[13]</sup>回顾性分析了单用小剂量强的松对NMO年复发率的影响。他们将9例患者分为激素治疗期和非激素治疗期。总结发现,激素治疗期间NMO年复发率显著低于非激素治疗期。如在激素治疗期患者的年复发率平均为0.49(范围为0~1.31),明显低于非激素治疗期的年复发率平均1.48(范围,0.65~5.54)。进一步分析发现,如果患者服用强的松的剂量 $\leq 10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,其复发率高于服用 $>10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者,优势比为8.75。作者据此认为,单用小剂量强的松能降低NMO的复发率。但根据临床实践发现,在NMO的初期,该治疗方案可能有效,

随着疾病进展,单用小剂量激素则难以控制病情变化。

## 2.2 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤联合小剂量激素为推荐预防 NMO 复发的治疗方案<sup>[1]</sup>。美国 Mandler 等<sup>[14]</sup>用硫唑嘌呤联合强的松治疗 7 例 NMO 患者。硫唑嘌呤的起始剂量为  $2 \sim 3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 强的松剂量为  $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2 个月后激素每 3 周减 10mg, 直至口服降至  $20 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 再缓慢减量至隔天 1 次, 每次 10mg, 随后维持治疗。大多数病人维持硫唑嘌呤 75~75mg 和强的松 10 mg, 隔日 1 次。每 2 月随访 1 次至 18 个月, 扩展残疾量表评分 (EDSS) 由基线的 9.0 降低为 3.0, 且无复发病例。

## 2.3 麦考酚酯

Falcini 等<sup>[15]</sup>报道 1 名 9 岁的女性 NMO 患者, 虽经大剂量激素和硫唑嘌呤治疗, 仍然反复发作。在首次发作 18 个月后使用麦考酚酯 ( $2 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 替代硫唑嘌呤治疗。随访两年未见复发, MRI 未见新的病灶, 视力和视野完全恢复, 也未见其他自身免疫性疾病的发作。

## 2.4 利妥昔单抗

Cree 等<sup>[16]</sup>报道 8 例 NMO 患者使用利妥昔单抗 (rituximab) 治疗的临床情况, 结果显示患者耐受良好, 未见严重不良反应。其中 6 例患者年内无复发。年复发率从治疗前的平均每年每人 2.6 次变为每年每人 0 次发作 ( $P = 0.0078$ ), 1 年后有 7 例患者的神经功能得以继续改善和稳定, EDSS 从治疗前的平均 7.5 降至随访时的 5.5。Brown 等<sup>[17]</sup>报道 9 例 NMO-IgG 阳性患者经利妥昔单抗治疗均获得满意效果, 神经系统功能缺陷改善良好。其中年轻组 (平均 26 岁) 患者优于年龄大组 (平均 47.8 岁) 患者, 两组平均 EDSS 分别为 4.0 和 7.2 ( $P = 0.039$ )。

但是, 并非每一位接受利妥昔单抗治疗的 NMO 患者都能得到良好的疗效。Capobianco 等<sup>[18]</sup>报道 2 例接受利妥昔单抗治疗的患者, 其中 1 例

效果明显, 病情改善稳定, 而另 1 例疗效较差。作者认为利妥昔单抗对病情较为严重的 NMO 患者可能无效。法国学者<sup>[19]</sup>对 1 例用其他免疫抑制剂治疗无效的 NMO 患者进行前瞻性观察。虽然患者接受利妥昔单抗去 B 淋巴细胞治疗长达 10 个月, 但在随访的 2 年内共有 7 次复发, 且病情逐渐加重, EDSS 从治疗前的 7.0 升至为 8.0, 左眼视力由治疗前的 20/20 降至为 20/60, 临床放射学证实病变部位的脊髓萎缩加重。

## 2.5 干扰素 $\beta$

法国 Papeix 等<sup>[20]</sup>回顾总结 5 个神经中心共 26 例 NMO 患者长期治疗情况, 其中 7 例患者长期使用干扰素  $\beta$ , 另 19 例患者长期使用免疫抑制剂。就其复发率而言, 使用免疫调节剂患者组的复发率较高, 使用免疫抑制剂患者组的复发率较低, 两组复发率比较统计学上有显著差别 ( $P = 0.0007$ )。据此, 作者认为干扰素  $\beta$  不应作为治疗 NMO 患者的推荐药物, 而免疫抑制剂或许是最佳选择。

为了评估干扰素  $\beta$  的临床作用, 日本 Warabi 等<sup>[21]</sup>选择中枢神经系统 3 种类型的脱髓鞘病即 NMO、多发性硬化和伴有严重视神经和脊髓病变的多发性硬化进行治疗观察。结果显示, 对于视神经脊髓型多发性硬化, 干扰素  $\beta$  治疗不仅增加视神经和脊髓病变的复发率, 而且出现严重的不良反应。作者认为, 虽然脑部病灶的表现呈典型的多发性硬化, 但是如果患者在基因上、临床上模拟 NMO 如患者携带 DPB1 \* 0501 等位基因、脊髓存在长而广泛病变、失明或脑脊液中淋巴细胞数增多等, 不应接受干扰素  $\beta$  治疗, 这种多发性硬化应该诊断为 NMO。另一位日本学者<sup>[22]</sup>也报告了用干扰素  $\beta$  治疗复发型 NMO 导致广泛脑损伤的病例。

## 2.6 乙酰格拉默

乙酰格拉默也属免疫调节剂, 因为 NMO 的发病可能与 Th2 细胞 (促进 B 细胞抗体合成、分泌) 有关, 理论上推测使用格拉默治疗有可能加重病情。但临床实践表明乙酰格拉默对防止 NMO

复发有效。1位中年女性 NMO 患者经环磷酰胺治疗后,病情仍反复发作,病人拒绝进一步免疫抑制治疗。改用格拉默  $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,并联合使用激素冲击治疗(每月1次),此后38个月无复发<sup>[23]</sup>。另外1例 NMO 患者<sup>[24]</sup>在治疗前的15年中有14次复发,采用格拉默治疗后的前两年仍有两次复发,但随后的6年无复发,年复发率由0.93次/年降为0.25次/年。作者推测其作用机制可能与格拉默相关的 T2 或 T2 样细胞能够分泌神经营养因子有关,后者可以在病程中对神经组织细胞起到保护作用。作者认为格拉默不应该完全被排除在治疗 NMO 之外,在其他治疗方法无效时,它可能起到意想不到的效果。

### 2.7 环磷酰胺

静脉用环磷酰胺联合甲基强的松龙也是 NMO 缓解期最常用的治疗方案,环磷酰胺剂量为  $600\text{mg} \sim 1000\text{mg}$ ,甲基强的松龙剂量  $1000\text{mg}$ ,每月冲击治疗1次,连续半年,也可短至3月,长达2年。

### 2.8 髓托蒽醌

Weinstock - Guttman 等<sup>[25]</sup>对5例 NMO 患者进行为期2年的前瞻性研究。5例患者中女性3例,男性2例,年龄20岁至51岁,EDSS为2.5至6.5。治疗方案为:每月静脉注射盐酸髓托蒽醌  $12\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,联合大剂量甲基强的松龙  $1000\text{mg}$ ,连续半年(有患者起初为3月,后因病情再次复发治疗方案改为半年)。随后每3月再注射1次,共3次。每3个月或在病情复发时检查1次 EDSS,在治疗初始和治疗后的3,6,12,18和24月行眼、脑和脊髓的 MRI 检查,每年检查诱发电位和进行眼科评估1次。在治疗的2年内,2例患者在治疗初始的5月内各有1次复发(1中度,1重度),4例患者临床和 MRI 显示改善,1例患者出现可逆的心脏射血分数降低,其他患者耐受良好。

髓托蒽醌的不良反应主要是心脏毒性作用,经验提示累积总量为  $120 \sim 140\text{mg}$ 。

## 3 结语

NMO 为具有复发倾向的炎性脱髓鞘疾病,病情进展快,预后不良。5年内约有半数患者至少1只眼失明,或无法独立行走,终生致残。早期选择合理的治疗药物和方案有利于改善病情,提高患者生活质量。在急性发作期,推荐大剂量激素  $3 \sim 5\text{d}$  的冲击治疗,对于激素治疗抵抗患者,可行血浆置换或静脉用免疫球蛋白治疗。病情稳定后,患者可序贯口服硫唑嘌呤联合强的松以预防复发,麦考酚酯可以作为硫唑嘌呤不耐受患者的替代治疗。也可以间断(1~3月)甲基强的松龙联合环磷酰胺或髓托蒽醌冲击治疗、或静脉用免疫球蛋白治疗。免疫调节剂,如利妥昔单抗和乙酰格拉默也可尝试用于预防 NMO 复发的治疗。但不建议用干扰素  $\beta$  预防 NMO 的复发治疗。需要指出的是以上治疗方案目前均缺乏大样本随机对照研究,临床应用时应注意个体化原则,应注意患者对药物治疗的有效性和不良反应,以便改换或修正治疗方案。

## 【参考文献】

- [1] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica: Changing concepts. J Neuroimmunology, 2007, 126-138
- [2] Bencherifa F, Bourassi A, Mellal Z, et al. Devic's neuro-optic myelitis and pregnancy. J Fr Ophtalmol, 2007, 30(7): 737-743
- [3] Djemal N, Ben Salah M, Ben Hlima N, et al. Devic's neuro-myelitis optica in children: a case report and review of the literature. Arch Pediatr. 2007, 14 (11): 1337-1340
- [4] Hagigawa N, Toyoda K, Uwatoko T, et al. Successful high dose glucocorticoid treatment for subacute neuromyelitis optica with systemic lupus erythematosus. Intern Med, 2005, 44: 998-1001
- [5] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease Ann Neurol, 1999, 46: 878-886
- [6] Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO - IgG - positive patients with neuromyelitis optica. Mult Scler. 2007, 13 (1): 128-132
- [7] Bennetto L, Totham A, Healy P, et al. Plasma exchange in episodes of severe inflammatory demyelination of the central nervous

- system. A report of six cases. *J Neurol*. 2004, 251(12): 1515-1521
- [8] Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG) *Can J Neurol Sci*, 2004, 31: 265-267
- [9] Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007, 46 (19): 1671-1672
- [10] Zivkovic SA, Heyman R, Pless M. Subacute neuromyelitis optica responsive to intravenous immunoglobulins. *Eur J Neurol*, 2003, 10 (1): 83-86
- [11] Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol*, 2008, 35 (1): 172-174
- [12] Birnbaum J, Kerr D. Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for the neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthritis Rheum*, 2007, 57 (2): 347-351
- [13] Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*, 2007, 13 (8): 968-974
- [14] Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998, 51: 1219-1220
- [15] Falcini F, Trapani S, Ricci L, et al. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45 (7): 913-915
- [16] Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2005, 64 (7): 1270-1272
- [17] Brown AD, Delgado S and Sheremata WA. Rituximab for neuromyelitis optica: experience with nine NMO-IgG positive Patients *Multiple Sclerosis*, 2007, 13: 1209-1244
- [18] Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci*, 2007, 28 (4): 209-211
- [19] Cassinotto C, Joux J, Chausson N, et al. Failure of rituximab in relapsing neuromyelitis optica: Case report with two-year prospective follow-up. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164 (4): 394-397
- [20] Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2007, 13 (2): 256-259
- [21] Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*, 2007, 252 (1): 57-61
- [22] Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol*, 2008, 255 (2): 305-307
- [23] Gartner K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol*, 2007, 14 (6): e12-13
- [24] Bergamaschi R. Glatiramer acetate treatment in Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, 2003, 126 (Pt 6): e1
- [25] Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease) *Arch Neurol*, 2006, 63 (7): 957-963

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0021-06

## 抗抑郁药物在男科疾病中的应用

【作者】 李宏军

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院泌尿外科 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.43

【文献标识码】 B

男科学 (andrology) 是研究男性生殖系统发生、发展及功能状况, 包括生殖系统组织器官的功能障碍, 也就是男性生殖系统疾病。男科疾病

的范畴包括男性性功能障碍、男性不育症、前列腺疾病、男性更年期综合征等。男科学的重要性是由男性在生殖、家庭和社会中所担任的重要角