

# 多发性硬化的基础与临床

主 编 王运良 娄季宇 谢 鹏

郑州大学出版社

ISBN: 978-7-81106-933-4

书 名: 多发性硬化的基础与临床

作 者: 王运良 娄季宇 谢鹏 主编

出版社: 郑州大学出版社

中图法分类号: R744

图书定价:

出版日期: 2009年1月

多发性 硬化 的基础与临床

DUOFAXINGYINGHUADE JICHUYULINCHUANG

内 容 提 要

多发性硬化是一种常见的慢性神经系统疾病,不仅给患者的躯体、心理带来重要影响,而且影响他们的就业机会和社会活动,同时对患者本人、家庭和社会造成严重的负担。随着近年来医学科学技术的进展,对多发性硬化疾病有了更深层次的了解,在阐明该病的自然发病机制、病理生理过程、更准确地诊断技术以及更有效的治疗方面已取得巨大的成就。但尚有一些悬而未决和令人困惑的问题存在,需要更多的人增进对多发性硬化相关信息的了解。

本书分为4部分,共54章,分别对多发性硬化的基础研究和评估、影像学诊断、治疗和目前的诊断标准进行阐述,特点是深入浅出、实用性强,对提高诊断的准确性、指导不同个体的治疗很有帮助。

本书作为医学知识的扩充,适用于神经内科临床各级医师、研究生、医学生、康复师、基层医院的内科医师、多发性硬化患者及其家属,以及那些为对此病感兴趣需要全面了解多发性硬化知识的读者,希望本书能够成为一本更好地为他们服务的参考书。

多发性 硬化 的基础与临床

DUOFAXINGYINGHUADE JICHUYULINCHUANG

序

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种常见的以中枢神经系统炎性脱髓鞘为主要特征的疾病,发病率较高且有增高趋势,患病者以青壮年居多,治疗上缺乏有效方法且无循证医学依据,致残率和复发率较高,部分患者在40岁左右可发展到行动受限,60岁左右需要坐轮椅,因而成为医学上研究的热点之一。近年来,随着医疗整体技术的发展、研究方法和研究技术的进步,在基础研究上对其致病机制的认识已深入一步且取得了丰硕成果,神经影像学的飞速发展使多发性硬化的检查率大大提高,诊断和治疗随访等发生了巨大变化。作者多年来对多发性硬化具有浓厚的兴趣,在基础研究上付出了巨大努力,并积累了大量资料,编写出这本巨著,达80余万字,这对一个单一疾病来说是较为少见的,足以说明作者对多发性硬化的研究深度、知识广度和博览群书之精神。相信这本书的出版,定会给多发性硬化的研究者、临床工作者一精神享受,并成为工作中的有益工具。

中国实用神经疾病杂志主编  
郑州大学第二附属医院神经内科教授  
二零零八年九月二十日



# 【目 录】

## 第 1 篇 多发性硬化的临床评估

第 1 章	多发性硬化有关的临床试验设计与治疗 .....	3
第 2 章	多发性硬化中神经系统损伤和残疾的评估 .....	13
第 3 章	多发性硬化患者神经心理功能评估 .....	22
第 4 章	多发性硬化患者健康相关生活质量的评估 .....	34
第 5 章	多发性硬化临床试验的伦理学观点 .....	45
第 6 章	美国、欧洲共同体和加拿大的药物开发和认证程序 .....	51
第 7 章	多发性硬化的新药临床试验 .....	61
第 8 章	多发性硬化临床试验失败的典例 .....	65
第 9 章	调查者与研发者、监督委员会三者之间关系的认识 .....	73
第 10 章	通过成本分析来筛选治疗多发性硬化的方法 .....	76
第 11 章	多发性硬化研究的长期挑战与疗效判断 .....	82

## 第 2 篇 多发性硬化的病理生理与影像学诊断

第 12 章	多发性硬化的病理学 .....	91
第 13 章	多发性硬化的病理生理学 .....	102
第 14 章	多发性硬化的遗传学 .....	109
第 15 章	多发性硬化的免疫学 .....	115
第 16 章	多发性硬化的神经影像学表现 .....	125
第 17 章	多发性硬化的影像学诊断 .....	131
第 18 章	多发性硬化的磁共振成像 .....	152
第 19 章	钆剂增强作用在多发性硬化中的应用 .....	160
第 20 章	多发性硬化的 T <sub>1</sub> 、T <sub>2</sub> 弛豫检查 .....	172
第 21 章	中枢神经系统萎缩的检查 .....	179
第 22 章	多发性硬化的磁化传递技术 .....	185
第 23 章	多发性硬化的功能成像检查 .....	195
第 24 章	多发性硬化活体磁共振波谱定量轴突损害的检查 .....	201

### 第3篇 多发性硬化的治疗

第 25 章	多发性硬化发病机制与治疗的关系 .....	209
第 26 章	多发性硬化的一般治疗 .....	224
第 27 章	加拿大缓解多发性硬化的治疗方法 .....	251
第 28 章	多发性硬化的对症治疗 .....	260
第 29 章	多发性硬化患者并发症、鉴别诊断和处理 .....	266
第 30 章	多发性硬化临床实践中疾病药物修饰治疗 .....	283
第 31 章	原发进展型多发性硬化患者的治疗 .....	293
第 32 章	I 型干扰素的生物活性及治疗 MS 的作用机制 .....	298
第 33 章	干扰素在复发—缓解型和继发—进展型多发性硬化的应用 .....	305
第 34 章	干扰素在继发进展型多发性硬化中的应用 .....	314
第 35 章	醋酸格拉默治疗多发性硬化 .....	320
第 36 章	米托蒽醌用于多发性硬化的治疗 .....	327
第 37 章	静脉注射免疫球蛋白治疗多发性硬化 .....	333
第 38 章	血浆置换治疗多发性硬化 .....	341
第 39 章	甲基强的松龙治疗多发性硬化 .....	346
第 40 章	环磷酰胺治疗多发性硬化 .....	358
第 41 章	造血干细胞治疗多发性硬化 .....	365
第 42 章	多发性硬化治疗的新方法 .....	371
第 43 章	多发性硬化的联合治疗 .....	375
第 44 章	性激素和其他与妊娠相关因子对多发性硬化的治疗作用 .....	380
第 45 章	多发性硬化的辅助与选择治疗 .....	387
第 46 章	多发性硬化疲劳的治疗 .....	393
第 47 章	多发性硬化痉挛状态的处理 .....	397
第 48 章	多发性硬化患者膀胱和性功能障碍的治疗 .....	404
第 49 章	多发性硬化心境障碍和情感障碍的治疗 .....	416
第 50 章	多发性硬化疼痛、感觉异常和发作性障碍的治疗 .....	430
第 51 章	多发性硬化震颤的治疗 .....	437
第 52 章	多发性硬化认知功能减退的治疗 .....	443
第 53 章	多发性硬化患者的康复治疗 .....	450
第 54 章	多发性硬化的临床诊断、治疗指南 .....	455
附录 A	疾病的扩大模型 .....	544
附录 B	对多发性硬化(MS)患者及其护理人员的内容 .....	545
附录 C	文化研究 .....	548
附录 D	寻找卫生经济证据 .....	550
附录 E	不同甲基泼尼松龙给药方法治疗急性复发性多发性硬化(MS)的 卫生经济对比 .....	552
附录 F	MRI 诊断多发性硬化(MS)的经济证据 .....	556

附录 G	McDonald 标准 .....	559
附录 H	评估和测定 .....	563
附录 I	证据列表 .....	568
附录 J	该临床指导大纲的范围 .....	569
参考文献	.....	571

# 第一篇

## 多发性硬化的临床评估

# 1

## 多发性硬化有关的临床试验设计与治疗

过去十年来,随着医学科学研究的进展,我们对多发性硬化(multiple sclerosis, MS)疾病的了解取得实质性进展。MS作为一种可治疗的神经系统疾病,目前的检查手段和诊断水平明显提高,但由于疾病的某些特征,使得对这种疾病的有效治疗受到某些限制。本章针对MS中影响临床试验设计、疾病治疗和预后等方面的因素,包括疾病过程的变异性、严重性、临床表现、疾病早期的亚临床活动及病理学机制的复杂性进行探讨。

### 1.1 MS的变异性

#### 1.1.1 病程

数十年来,大多数MS患者临床上表现为明显的变异,使这种疾病的临床过程受到某些挑战,目前对MS病程分类的进展达成一致意见(表1.1)。在MS复发-缓解期,周期性复发没有明显的规律性,无法预测间歇期长短;多数患者平均每年复发1次,随后发生的神经功能障碍可部分和完全恢复。数年后复发趋势不明显,大多数患者(近75%)最终演变为渐进性神经功能恶化,称为继发进展型MS。在此阶段,患者的躯体、认知、情感、社会和生活能力下降,使疾病的治疗显得困难。由于典型病例恶化的发生缓慢,往往超过数年以上,且存在明显个体变异,而使得对此期研究较为困难。从复发-缓解型MS到继发进展型MS的过渡不是在某一确定的时间点发生的,临床复发和缓解缺少明显特点,复发-缓解期与继发进展期很难确定明显界限,典型病例于症状发生后10~20年才过渡到继发进展期。对这种过渡的时间仅能在回顾中确定,一旦确定为继发进展期,患者表现为数月或数年的持续恶化。

表 1.1 MS 临床分类

疾病分类	描述
复发缓解型 MS (RRMS)	发作性复发与缓解,两次复发之间有一稳定期。近 85% 病例开始是复发缓解型 MS,临床复发意味着疾病活动,但临床缓解并不意味着疾病静止。MRI 研究显示临床上非活动时疾病可能活动
继发进展型 MS (SPMS)	神经功能逐渐恶化,在以前有复发缓解型 MS 患者伴有或不伴有新发的急性复发期。75% 以上的复发缓解型 MS 将进展为继发进展型 MS,对复发缓解型 MS 患者治疗的主要目的是预防演变为继发进展型 MS
原发进展型 MS (PPMS)	自症状发作开始就逐渐的、几乎持续性的神经功能恶化。某些原发进展型 MS 患者中年发病,MRI 和脑脊液检查可与继发进展型 MS 鉴别。这些患者可能包括继发进展型 MS 患者,但疾病早期没有临床复发的证据。其他原发进展型 MS 患者表现有变性过程但很少有炎症证据,这类患者表现为逐渐的步态变化及 MRI 扫描有少数颅神经损害的特征
进展复发型 MS (PRMS)	自症状发作有逐渐的神经功能恶化,其后增加复发。是一不常见的临床类型,也可归入不伴有早期复发-缓解过程的继发进展型 MS

85% MS 患者表现有复发形式,即复发-缓解型 MS 或继发进展型 MS。10%~15% 患者表现所谓的原发进展型 MS,从疾病发作开始即出现持续的临床恶化类型。原发进展型 MS 发病年龄较大(典型的在 40~60 岁之间),男女无明显性别差异。原发进展型 MS 患者临床上表现为隐性进展性痉挛性肌无力、平衡失调、括约肌障碍,MRI 表现弥散或结节性损害,很少或无钆增强扫描损害的表现,脑脊液(CSF)无炎性改变。这种缺少炎性证据、主要为变性的病例可能代表 MS 类型。对其他类型的 MS 出现上述症状者应考虑为原发进展性 MS。部分原因是由于这种类型与其他类型之间的病因学关系不明。某些原发进展型 MS 患者在临床特征、MRI 表现和 CSF 检查方面与继发进展型 MS 有相似的表现,但没有早期复发的临床特点。这些患者也可能属于进展复发型 MS。因此,对原发进展型 MS 的研究存在诸多问题,由于这类病例相对少见,也可能是由于继发进展型 MS 患者缺少症状性的复发-缓解期,或不属于中枢神经系统炎症而对免疫调节治疗反应不敏感从而包括了继发进展型 MS 患者。

常见的实际情况是,在临床试验中试图选择相对同型病例组,用 Kurtzke 扩展的残疾状态评分标准(expanded disability status scale, EDSS)确定残疾限度,并将患者归入特定分类。这种措施有助于降低患者之间变异性和增加显示治疗效果的能力,这可解释为什么要对复发缓解型、继发进展型和原发进展型 MS 进行单独实验。

对某种类型患者的严格实验有某些警告:首先,入选标准过窄可能限制病例筛选;第二,不能入组患者的实验结果来推测其他组 MS 患者的结果;第三,临床疾病分类之间特点不准确,没有对患者分类的可靠性进行检验。最可能的是参加 MS 试验的患者有交叉现象。这些观点也由欧洲和北美在用干扰素  $\beta-1b$  治疗继发进展型 MS 的实验中提出。在他们的两个实验中,按照相似的标准入选不同的患者用相同的药物治疗,最后得出不同的结果。患者分类最常见问题是复发缓解型 MS 和继发进展型 MS 之间的联系,正如疾病持续和 EDSS

增加一样,终点为 4.0 左右的患者很可能归入继发进展型 MS。最后,必须认识到临床疾病分类是限于经验性的,生理学标志对疾病分类没有帮助。

表 1.2 列出某些大型 MS 临床试验中入选患者的特点,尽管有重叠,但实验中疾病持续时间和残疾程度在复发缓解型 MS 与继发进展型 MS 之间有明显不同。因为由疾病分类限制入选的可靠性和有用性不明,某些实验中入组患者仅依赖残疾标准。这些参加实验的患者明显居于复发缓解型 MS 与继发进展型 MS 的残疾评分和疾病持续时间的中间水平。

表 1.2 MS 临床试验入选患者的特点

临床试验药物	病例数( <i>n</i> )	年龄(岁)	疾病持续时间(年)	EDSS
试验限于复发-缓解型 MS				
干扰素 $\beta$ -1b	327	35	4.4	2.9
干扰素 $\beta$ -1a	301	37	6.5	2.4
干扰素 $\beta$ -1a	560	35	5.3	2.5
格拉默	251	34	6.9	2.6
均数(Mean)		35.2	5.6	2.6
试验限于继发-进展型 MS				
干扰素 $\beta$ -1b	718	41	13.1	5.1
干扰素 $\beta$ -1b	939	47	14.7	5.1
干扰素 $\beta$ -1a	618	43	13.3	5.4
干扰素 $\beta$ -1a	436	47	14.2	5.2
均数(Mean)		44.5	14.3	5.2
试验不限制疾病分类				
柳氮磺吡啶	199	28	5.5	2.5
利诺胺	715	46	15.3	5.2
均数(Mean)		42.1	13.2	4.6

### 1.1.2 临床表现

MS 临床表现多样,包括各种类型的认知损害、视觉减退或眼球运动异常,肌肉无力、痉挛、小脑功能障碍、感觉丧失或异常、膀胱和直肠功能障碍、疲劳等。属于同一疾病分类的患者有多种不同临床表现和并发症,单个患者随时间不同表现不一样;在受影响家族成员之间也有明显临床变异性。MS 症状的广泛变异对临床医生提出挑战,因此,随着强调对疾病修饰治疗的增加,需要注意的是对 MS 复杂症状的鉴别和有效地治疗,这对于患者功能恢复和提高生活质量有明显益处。

临床表现的变异性也对临床试验设计提出挑战,对有复合临床表现的患者进行的独立实验和治疗甚至不需要组间完全匹配。对受影响的 MS 患者需要多方位的获得实验结果,

传统的临床结果测定主要限定在运动损害方面,尤其是步态障碍。常见症状如括约肌障碍、疼痛和疲劳可能明显影响生活质量。最后,症状性治疗和疾病修饰治疗对不同表现有不同的作用,如对某些患者有益处,而对其他患者无作用甚至加重病情。

### 1.1.3 疾病严重性与预后因素

由于 MS 的高度变异性,对决定单个患者治疗或选择合适病例进行临床试验需要有一个精确的预后标志。50% 患者在疾病发作 10 年后未能进行合适治疗,15 年后 50% 患者需要器械辅助行走,25 年后 50% 患者不能行走。然而,约 10% 患者在发病几年后通常加重或恶化发生严重的不可逆残废,其余 10% 表现为良性疾病过程,间歇性神经症状很少进展,但症状发生后数十年内造成轻度残疾。

尽管 MS 最终预后不良,但它是一种慢性疾病,通常进展缓慢。在临床试验期间,典型患者 2~3 年后疾病活动的临床证据轻微。例如在大样本的实验中,多数复发缓解型 MS 患者没有复发或仅有一次复发。安慰剂组 1/3 或以下患者用传统检测方法发现损害或残疾表现,绝大多数应用安慰剂治疗的患者临床稳定性需要大样本实验,以得到更敏感的结果测定方法来解决这些问题。另一种方法是尝试入选有疾病活动危险,并排除在实验中不发生改变的患者。在患者分组中,良性疾病与感觉症状、视神经炎、复发后恢复好和早期少有复发有关;相反,发病时年龄大、进展性发作或复发后恢复不好者预后相对差。然而,临床特征仅是全部预后中较弱的预测因素,不能成功地用于临床试验入组患者的预后评估。同时,对首次发生 MS 症状且 MRI 表现为多灶性白质损害者,在未来 5 年中有疾病进展的危险。在临床试验中钆增强扫描 T<sub>2</sub> 像损害增加的患者,2 年内有发生脑萎缩的危险。因此,多数实验入组标准根据临床(在实验前某一特定时间段的复发或进展)或影像学检查(MRI 扫描中钆增强损害),以鉴别临床试验中疾病活动可能增加的患者或排除实验中可能无变化的患者。但这种标准正像在上面讨论的那样仅部分有效,必须记住,针对确认活动期患者,过分严格的人组标准将很难发现合格患者并妨碍病例入选。

## 1.2 MS 的临床试验结果测定

### 1.2.1 传统结果测定

MS 实验中传统结果测定包括计算复发次数和神经学损害或残废等级。复发是指神经学症状至少持续 48 h,伴随神经学检查的改变而不能用感染或其他疾病解释。尽管直接从外观上很难准确识别复发,但常有患者症状改变而神经学检查无明显变化的报道,或神经学检查有改变但与症状变化无关。因此,尽管应用相同标准,不同的神经学家对复发的定义不同。

为阐述这种不一致,研究者尝试建立复发的可行性定义,包括定义前检查或分级改变以证实复发,但也存在不同问题。其他研究者根据临床分级或功能改变对临床复发严重性进行分级,但这种严重性的定义是随意的,并没有被证实。复发率在对照实验中仍是一有用的结果测定,因为大部分患者都有复发。因此它是对患者治疗和有效性评估的一个主要项目。对神经学或神经功能定量检查时损害和残疾的复发资料进行分析是绝对必要的,尤其对经

历很少复发而进入稳定进展性神经功能恶化的典型患者非常重要。

有关 MS 损害和残疾的程度分级已取得进展,EDSS 是最常用的 MS 分级诊断标准。它由 0~10 分之间 19 个项目组成,每项依次增加 0.5 分。分值越高残疾程度越重,0~3.5 分表示病情轻;4.0~5.5 表示患者能行走一段距离;6.0 表示单侧肢体需要帮助,如靠拐杖行走;6.5 表示需要双侧帮助,如需要坐轮椅;7.0~9.5 表示残疾程度加重及日常生活需要靠别人护理。EDSS 作为患者疾病严重性分类的标准方法被较好接受。

但 EDSS 用于对照实验的结果测定有某些缺陷,主要问题总结如下。

(1) 标准的神经系统检查是主观内在的,在 EDSS 较低范围内,根据检查对功能系统评分的定义是模糊和主观的,作为评估结果,EDSS 的内在程度和可靠性不足,甚至评估者缺乏正式训练。

(2) 在中度分级范围内,EDSS 几乎完全是随意检查,其他神经学表现的改变(如上肢功能和视力)不影响评分,因此,有关行走资料被归入少数独立分类,而抛弃了能行走者其他重要信息的改变。例如,某些患者行走功能受限数年后 EDSS 评分仍保持 6.5 分水平,患者和评估者可发生明显变化,但 EDSS 没反映出来。

(3) 按照标准神经病学检查,EDSS 对认知损害这一 MS 常见和重要临床表现的敏感性缺乏。

(4) 在上述范围内,EDSS 的项目模糊,它的稳定性几乎不能用于临床试验的程度分级。

(5) EDSS 项目是非线性的,患者在这种程度上通过分级可进展到不同分值。

这是由于 EDSS 对神经功能改变的相对不敏感引起的,它本身对证实临床试验治疗效果的能力造成损害。

## 1.2.2 MS 功能组成

为达到与这种一致性相符合,1994 年在美国南卡罗来纳洲的查尔斯顿成立了一个工作组,多数人认为在未来临床试验中需要改善临床结果测定方法。这种新的临床结果测定方法保留了 EDSS 的最佳成分,但包括认知损害以及在对照临床试验中可用于定量、重复、监测治疗效果的较实用的方法。美国国家 MS 协会咨询委员会对用于 MS 新药的临床试验着重强调临床结果评价,特别推荐改善临床结果测定的方法,具体如下。

(1) 测定内容应尽可能定量、连续和线性方式。

(2) 有高度的内在分级或可靠性测定方法,或自行报告的测定方法应能被高度重复检验证实。

(3) 相对短时间内对临床变化敏感,在临床试验期间能合理预测治疗效果。

(4) 方法正确有效。

(5) 测定方法容易掌握,患者易耐受,经济并具有时间效应。

随着对 MS 研究的深入,需要增加敏感性的临床测定方法是非常重要的。表 1.3 显示两项临床试验应用 EDSS 作为主要结果的测定方法。第一项是安慰剂对照组,结果 40% 安慰剂组在 3 年内达临床终点,而积极治疗者有效率 40% (仅 24% 积极治疗者达临床终点)。这项实验每组包括 132 名患者,即总数为 246 例患者,假定中途退出比例为 20%,那么在 80% 患者显示有统计意义的治疗效果时将需要 317 例患者。第二项研究是前臂活动比较联合实验,治疗 1 组部分有效,但与治疗 2 组相比效果低。在这项研究中为显示治疗 2 组效果高于治疗 1 组的 40%,假定结果测定或其他参数不变的情况下,那么将需要 624 例患者。

因此,正如部分有效治疗作为进展那样,如要证实良好治疗效果,需要长期实验、增加样本数量、较敏感临床测定方法或某些方法的结合。

表 1.3 安慰剂对照与前臂活动比较实验研究需要样本数目

项目	安慰剂对照	前臂活动比较
比较	治疗 1 组与安慰剂比较	治疗 2 组与安慰剂比较
对照组恶化比例	安慰组 40%	治疗 1 组 24%
比较组恶化比例	治疗 1 组 24%	治疗 2 组 14.2%
治疗作用大小	40%	40%
3 年研究样本大小	需要 317 例	需要 624 例

为达到上述推荐的临床结果测定,该委员会将对照临床试验和自然病史资料进行分析来评价潜在测定技术,根据分析,该委员会推荐由三部分组成的称为 MS 功能组合 (MSFC) 测定方法来进一步验证并用于对照临床试验。MSFC 包括下肢末端功能和步行(定为行走 25 英尺)、上肢末端功能(9 孔柱板检验)和认知功能(3 s 视听注意检查)的定量功能检查。由于每一检测内容被转化为 Z 型评分,代表标准差不包括参考人群的平均数,平均个体 Z 型评分建立单个分值。

最近完成的干扰素  $\beta-1\alpha$  治疗继发进展型 MS 的 III 期研究证实,MSFC 在多个国家大规模的研究中是切实可行的,并证实它本身具有良好的可重复性。在这项研究中,MSFC 对长期神经学状态改变较 EDSS 敏感,当 EDSS 评定失败时能显示其有益的治疗作用,这项研究是首次应用 MSFC 作为主要临床结果检测。在其他实验中,MSFC 也被作为次要检测方法。研究支持 MSFC 的合法性是逐渐积累的,新结果检测的合法性是一复杂过程,已认识到合法的某些方面。许多研究支持 MSFC 合法性,证实与 EDSS 和病程一致。MSFC 与 EDSS 相比,显示头颅 MRI 相对较强 T<sub>2</sub> 高密度损害和脑萎缩,患者自身 MS 症状和健康相关生活质量报告的一致性支持 MSFC 临床相关性。在长期随访研究中,评价干扰素  $\beta-1\alpha$  用于复发缓解型 MS III 期临床研究平均时间为 8.1 年,实验中超过 2 年的 MSFC 基线和 MSFC 加重与需要帮助行走、从复发缓解型到继发进展型演变以及在随访中严重脑萎缩高度相关。MSFC 相关终点好于 EDSS。

### 1.3 MS 临床试验中的替代标志

MS 修饰治疗的最终目的是减慢或防止临床恶化,然而,正如上述讨论那样,典型 MS 患者发展到临床意义上的残废需数年以上。临床早期疾病表现与病理学过程的松散关系变得明朗,因此,需要替代标志是敏感(能够检测亚临床疾病活动)和意味深长的(能预测未来临床过程)。虽然这些报道属于免疫活动或中枢神经系统损害时血液和脑脊液改变,但应用 MRI 作为研究目的日益受到重视。

#### 1.3.1 MS 的亚临床活动

尽管复发缓解型 MS 有明显的临床活动和静止期,但炎症损害总是在持续进展或演变。

钆增强扫描代表 T<sub>2</sub> 损害进展的早期事件(或者说是及早的事件)及炎症活动的明显部位。近 50% 的复发缓解型 MS 患者在疾病处于非临床活动时,单次头颅 MRI 扫描中有一处或一处以上的钆增强损害,每月 1 次连续 3 个月 MRI 扫描,70% 以上患者至少有一处钆增强损害的证据。系列 MRI 研究显示,MRI 活动(新发的 T<sub>2</sub> 高密度损害或扩大,或者钆增强损害)可使临床复发增加 10~20 倍,绝大多数钆增强损害属于临床静止期。

60%~70% 患者在早期临床过程中 MRI 显示多发性脑损害,实际上亚临床炎症事件早于临床表现。一旦复发缓解型 MS 建立,复发之间残留的临床表现在疾病早期表现轻微,伴有进行性组织损害、MRI 表现 T<sub>2</sub> 高密度损害,萎缩也可能代表 MS 末期的脑结构破坏,长期、严重患者 MRI 常表现脑萎缩。借助于敏感技术能检测复发缓解型 MS 患者和轻度临床残疾患者早期脑萎缩。因此,当疾病进入明显的临床稳定期时 MS 常有组织损害的叠加。

尽管 T<sub>2</sub> 高密度损害是 MS 时 MRI 标志,但 T<sub>2</sub> 高密度损害和它们叠加的频率仅与临床残疾密切相关。对这一不相称的原因有多种解释,一种解释是这种损害属于病理学上的异行性,即炎症、水肿、脱髓鞘、轴突损害及胶质细胞在标准 T<sub>2</sub> 加权像有特定表现。T<sub>1</sub> 加权像低密度(所谓黑洞)、磁转化降低(由磁转化率测定)、水弥散异常或磁共振波谱神经元标志物 N 乙酰天门冬氨酸(NAA)浓度降低认为是代表与病理学结构破坏的损伤有关。这些技术也提示复发的脑部炎症损害轴突,通过 MS 损害的组织学分析直接证实急性炎症部位有轴突离断。有较多的证据表明,进行性残疾患者轴突损害占很大比例,这种假说由 MRI 发现所支持,即结构破坏伴轴突损害者临床残疾程度较全部 T<sub>2</sub> 损害者轻。

对 T<sub>2</sub> 损害与残疾之间有较差相关性的另一潜在原因可能是标准 T<sub>2</sub> 加权 MRI 不能直接表明病理学的损害。病理学研究证实,炎症、脱髓鞘和轴突损害位于可见斑块的外部,超高场强(4.0~8.0 T)扫描证实,在标准场强时(1.0~1.5 T)看不到损害,各种先进的成像技术在正常表现的白质也显示广泛异常,这些技术包括 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 弛豫时间、磁共振波谱、磁转换成像、弥散张力成像等,疾病严重性与残疾之间有较好相关性。这些发现提示,成像方法提供的病理学检测能用于个体患者长期监测,包括临床实践和临床试验。基于这些目的,检测方法进展包括脑萎缩、全脑磁转换率直方图、全脑 NAA 和全脑弥散磁共振直方图,可选择的方法是功能成像技术的应用,如功能磁共振(fMRI)和正电子发射断层扫描,能够证实神经元破坏与解剖或暂时损害的区别,也能鉴别功能紊乱的区域是功能减低而非不可逆损害。

因此,某些证据提示 MS 的复发缓解阶段临床表现不能真正反应炎症活动和组织损害结果,一种假说是复发缓解期反复发生炎症损害导致不可逆 CNS 组织损伤,伴有继发进展型 MS 患者,CNS 损伤累积数年导致进行性临床恶化,进行性残疾仅在多数组织丧失超过阈值时发生,即代偿机制耗竭和随后的功能降低超过一定限度。MRI 比临床评估能较准确的提供病理学改变的时间窗,但对这种假说的优势需要进一步研究证实。

### 1.3.2 MRI 作为疾病过程的替代标志

临床表现和脑部炎症之间不良关系也提示,复发-缓解型 MS 病理学过程需要较精确和敏感的标志物作为一种替代标志,美国 FDA 对替代标志解释是:正如任何非临床检测手段在相应的时间内能可靠预测临床变化一样。虽然某些常规 MRI 参数与疾病活动相关以及 MRI 能用于单独预测临床症状,提示从 MS 到临床定义的 MS 改变的危险,但 MRI 检查目前不能用于预测 MS 的真正残疾。

然而,一般认为 MRI 与 FDA 定义的替代标志最符合,神经学家已定期获得头颅 MRI 扫

描以评价 MS 活动或进展,用于帮助确定临床轻度患者是否需要疾病修饰治疗,以及监测对这种治疗的反应。美国国家 MS 协会新药临床试验咨询委员会在临床试验中推荐使用 MRI,他们报道用 MRI 作为替代标志总体是乐观的。初期推荐主要根据钆增强损害,提示这一领域发展较快,能够具体预测未来结果。目前将 MRI 作为监测 MS 疾病过程的技术已有综述。

MRI 损害分析如对照临床试验的替代标志一样面临许多挑战。

(1)有许多候选检查,如 T<sub>2</sub>高密度损害、T<sub>1</sub>低密度损害,钆增强损害数目和体积、新发或扩大 T<sub>2</sub>高密度损害数目、损害部位磁转化率、用于损害的光谱数据及损害评估都明显有用,但这些检查是内在相关的,不清楚应该怎样应用或如何联合应用。

(2)在纵向研究中,MRI 损害在个体患者有高度变异性,这将导致明显的样本误差。例如,如果患者在疾病活动旺盛时检查,损害分析可能提示病理学的增加而整个趋势实际上是减低的,也存在 MRI 损害标本之间的变异性。这两种因素导致需要扩大样本数目或增加 MRI 扫描。

(3)疾病过程中血-脑脊液屏障(BBB)破坏导致钆渗透性增加并不是由于炎症细胞在 CNS 聚集,而是由于 BBB 的破坏。因此,尽管 MS 时钆增强可能是炎症的标志,但炎症和其导致的组织损害在某些情况下无钆增强。

(4)T<sub>2</sub>高密度损害由多种组织病理学产物组成,因此,尽管 T<sub>2</sub>高密度损害是 MS 表现特点,但不具有特异性。标准 T<sub>2</sub>加权 MRI 对 MS 所有病理学不敏感,新技术如磁转化成像、磁共振波谱和弥散张量成像在证实异常扩大方面远优于常规 MRI 技术所见的损害,对临床有关的病理学更敏感,但这些技术很难标准化,他们用于多中心实验将增加复杂的实际问题。

(5)病理过程的全部检查如全脑萎缩、全脑磁转化率直方图、全脑 NAA 是迫切需要的,由于它们可能反应各种病理过程的最后作用,检查结果可能最有意义。但这些全脑检查对短期间歇期疾病活动不敏感,它们也不能提供可见的组织丧失的机制和治疗有效的机制。

(6)由于治疗药物的活性机制不同,它们对损伤形式、演变或修复有不同的作用。因此,在对药物的研究时需要修改 MRI 终止点。

(7)尽管目前少量研究结合适当的方法学来建立预测的效果,但 MRI 损害分析对预测可靠的临床恶化还没有证实。

总之,虽然 MRI 损害分析是允许的,但需要进一步研究确定 MRI 怎样在临床试验中用作替代标志及用于合适的临床检查。

## 1.4 对 MS 治疗的未来思考

### 1.4.1 安慰剂对照组与活动上肢比较研究

对复发缓解型 MS 的安慰剂对照实验目前行不通,因为世界上大多数地方是应用有效地治疗。安慰剂对照实验对目前治疗的益处提出的伦理学问题很难给予令人信服的证据。在继发进展型 MS 研究中,应用安慰剂对照实验也由于有效治疗的报道使难度增加。然而,目前对复发缓解型和继发进展型 MS 治疗仅显示部分有效,需要开发和检验更有效的治疗,需要确定活动上肢比较研究的方法学和药物的联合应用研究。除非更敏感的临床检查或确定可靠的替代标志,否则将增加对照临床试验的复杂性和成本。

### 1.4.2 早期治疗

目前对复发缓解型 MS 患者应该早期开始疾病修饰治疗以延缓或防止以后的神经学残疾,而不是残疾变得明显后才开始治疗已达成共识。支持这种建议的基本原理是,研究发现在安慰剂对照Ⅲ期实验中,复发缓解型 MS 患者上肢并不比研究开始给予治疗显示优越性,一旦具体的神经学损害持续 6 个月以上,自发性恢复少见,也没有能够促进恢复的措施。对疾病持续活动患者尽管给予标准治疗,以及伴有困扰的临床症状或 MRI 特点都愿意考虑加强治疗的趋势,在这些治疗有明显效果的同时但也带来毒性增加的风险。

### 1.4.3 生活质量和花费 - 益处分析

针对性的设计预防治疗以延迟或防止演变为继发进展型 MS,在疾病的早期阶段对这种有效治疗的医学、经济和社会益处没有即时表现出来。在疾病早期,许多患者感觉身体状况良好并能工作,我们怎样证明患者需要强化治疗的益处及早期应用强化治疗防止 MS 后期的残疾作用呢?应用更敏感的临床终止点能检查少数短期改变的临床状态,能够增加这种改变的临床意义。患者自我报告的健康状况或生活质量需要说明这种结果的临床相关性。另外,需要随访研究证实药物在相对短时间内显示的益处,并经对照临床试验证实持续有效和较好耐受,以及显示的益处在规定时间内转变为长期意义的临床效果。长期研究中方法学的问题是根本。最后,研究人员、医生和患者家庭面临增加的困难是治疗与花费的短期、长期益处相矛盾的问题。

### 1.4.4 合理的设计介入

当前多数临床研究是基于 MS 是由自主活化 T 细胞损伤 CNS 引起的概念,范围从三分子复合物的高度特异抑制到普遍的免疫抑制。然而,根据最近病理学研究,MS 发病机制的概念有着本质的改变。对 MS 发病机制的认识比以前考虑的更加复杂,不仅涉及细胞介导机制,而且涉及体液机制。报道的有益治疗方法可能是直接针对体液机制的,也可能有变性成分,尤其在疾病后期。病理学过程可能不一样,患者之间或个体患者不同时期变化很大,意味着新的治疗措施需要针对发病过程不同阶段。

其他影响是个体患者对不同治疗的反应,一旦治疗开始,我们怎样将部分有效和无效区别开来呢?对患者不是最佳有效的最合适的治疗选择(换药或联合)是什么?针对疾病过程不同方面药物合用的理由是什么?怎样设计合理的治疗方法?MS 治疗实验误差是如何发生的?目前我们是否获得 MS 发病机制、免疫遗传及治疗活性机制的足够信息还不清楚。

### 1.4.5 神经病理学

目前认为轴突损害和神经病理学是 MS 主要特征及导致永久性残疾的原因,对未临床前神经保护因素提供了合理的思考。但是,对这些导致轴突变性机制的了解、终止疾病过程的策略以及在实验中治疗监测的方法还相当缺乏。

### 1.4.6 更新措施

治疗目的是增加修复过程,髓鞘与轴突再生是非常重要的,药物研究需要产生新的方法