

多发性硬化诊断和治疗中国专家共识 (2014 版)

中华医学会神经病学分会神经免疫学组 中国免疫学会神经免疫分会

多发性硬化 (MS) 是一种以中枢神经系统 (CNS) 白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病。其病因尚不明确,可能与遗传、环境、病毒感染等多种因素相关, MRI 的影像学表现为 CNS 白质广泛脱髓鞘并伴有少突胶质细胞坏变,也可伴有神经细胞及其轴索坏变。MS 病变具有时间多发和空间多发的特点^[1-3]。

MS 的临床分型

MS 好发于青壮年,女性更多见,男女患病比率为 1:1.5~1:2^[3]。CNS 各个部位均可受累,临床表现多样。常见症状包括:视力下降、复视、肢体感觉障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等^[3]。

一、复发缓解型 MS (RRMS)

疾病表现为明显的复发和缓解过程,每次发作后均基本恢复,不留或仅留下轻微后遗症^[4-7]。80%~85% MS 患者最初为本类型。

二、继发进展型 MS (SPMS)

约 50% 的 RRMS 患者在患病 10~15 年后疾病不再有复发缓解,呈缓慢进行性加重过程^[1,8]。

三、原发进展型 MS (PPMS)

病程大于 1 年,疾病呈缓慢进行性加重,无缓解复发过程^[9]。约 10% 的 MS 患者表现为本类型。

四、进展复发型 MS (PRMS)

疾病最初呈缓慢进行性加重,病程中偶尔出现较明显的复发及部分缓解过程^[10],约 5% 的 MS 患者表现为本类型。

五、其他类型

根据 MS 的发病及预后情况,有以下 2 种少见临床类型作为补充,其与前面国际通用临床病程分

型存在一定交叉:

1. 良性型 MS (benign MS): 少部分 MS 患者在发病 15 年内几乎不留任何神经系统残留症状及体征,日常生活和工作无明显影响^[11]。目前对良性型无法做出早期预测^[12]。

2. 恶性型 MS (malignant MS): 又名爆发型 MS (fulminant MS) 或 Marburg 变异型 MS (marburg variant MS), 疾病呈爆发起病,短时间内迅速达到高峰,神经功能严重受损甚至死亡^[11]。

MS 的诊断

一、诊断原则

首先,应以客观病史和临床体征为基本依据;其次,应充分结合辅助检查特别是 MRI 特点,寻找病变的时间多发及空间多发证据;再次,还需排除其他可能疾病。此外,除满足以上 3 项条件外,应尽可能寻找电生理、免疫学等辅助证据。鉴于 MRI 在 MS 诊断中的重要地位,我们推荐最好应用 1.5 T 及以上场强 MRI 扫描仪;头部序列应该包括平扫(矢状面 FLAIR 序列,横断面 T₁、T₂、DWI)及增强(横断面 T₁);扫描层数为全脑覆盖(30~32 层),层厚 4 mm;中心定位线为平行胼胝体膝部、压部下缘连线;推荐注射造影剂后延迟 10~15 min 做增强扫描。

二、诊断标准

1. 成人 MS: 推荐使用 2010 年 McDonald MS 诊断标准(表 1)^[13]。其适合于典型发作 MS 的诊断,以往 2001 年及 2005 年诊断标准同样适用。对于存在视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)及 NMO 谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSDs)可能的人群,如脊髓受累超过 3 个椎体节段以上、典型第三脑室周围器官受累症状、颅内缺乏典型 MS 病变、严重视神经炎、合并多项自身免疫疾病或相关抗体阳性者,包括复发性长节段性横贯性脊髓炎、复发性视神经炎等疾病,MS 应与其进行鉴别。建议疾病急性复发期及免疫治疗前进行血清水通道蛋白 4

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.003

通信作者:胡学强,510630 广州,中山大学附属第三医院神经科,Email: huxueqiangqm@qq.com;吴卫平,100853 北京,解放军总医院南楼神经科,Email: wuwp@vip.sina.com

表 1 2010 年 McDonald MS 诊断标准

临床表现	诊断 MS 所需附加资料
≥2 次发作 ^a ; 有 ≥2 个以上客观临床证据的病变或者存在 1 个客观临床证据的病变同时伴有既往发作 ^b , 合理的病史证据	无 ^c
≥2 次发作 ^a ; 具有 1 个病变的客观临床证据	具有以下证明病变空间多发的证据: 在 CNS 的 4 个 MS 典型区域 (脑室周围、近皮质、幕下和脊髓) 中至少有 2 个区域有 ≥1 个 T ₂ 病变; 或者等待以后涉及 CNS 不同部位病变的临床发作 ^a
1 次发作 ^a ; 具有 ≥2 个病变的客观临床证据	具有以下证明病变时间多发的证据: 在任何时间同时存在无症状的钆增强的与非增强的病变; 或者在随后的 MRI 检查可见新的 T ₂ 和 (或) 全钆增强病变 (1 或多个), 不考虑参考基线 MRI 的时间性; 或者等待第 2 次临床发作 ^a
有 1 次发作 ^a ; 存在 1 个病变的客观临床证据 (临床孤立综合征)	具有证明病变空间 (同前) 及时间多发 (同前) 的证据
提示 MS 的隐匿的神经功能障碍进展 (原发进展型 MS)	疾病进展 1 年 (回顾性或前瞻性确定) 同时具有下列 3 项标准的 2 项 ^d : (1) 脑病变的空间多发证据: 根据 MS 特征性的病变区域 (脑室周围、近皮质或幕下) 内多 1 个 T ₂ 病变; (2) 脊髓病变的空间多发证据: 根据脊髓 ≥2 个 T ₂ 病变; (3) 脑脊液阳性 [等电聚焦电泳显示寡克隆区带和 (或) IgG 指数增高]

注: MS: 完全符合标准的多发性硬化, 其他疾病不能更好地解释临床表现; 可能 MS (possible MS): 不完全符合标准, 临床表现怀疑 MS; 非 MS (not MS): 在随访和评估过程中发现其他能更好解释临床表现的疾病诊断。^a 发作 (复发、恶化): 指在排除发热或感染的前提下, 由患者描述或客观观察到的当时或既往的至少持续 24 h 的典型 CNS 急性炎性脱髓鞘事件, 发作要同时具有客观神经系统检查的医学记录, 应该除外那些缺乏合理的、客观的神经系统检查和医学记录的事件。一些符合 MS 临床症状以及发展演变特点的既往事件, 能够为前期脱髓鞘事件提供合理的证据支持。然而, 有关阵发性症状 (既往或当时) 的报告, 应该由持续至少 24 h 以上的多段发作事件组成。在做出 MS 确诊前, 至少要有 1 次发作是由以下证据来证实的 (客观神经系统检查证据; 可早于患者视觉功能障碍描述的视觉诱发电位证据; 或 MRI 检查发现 CNS 内存在能够解释既往神经系统症状的脱髓鞘责任病变的证据)。^b 基于 2 次具有客观神经系统检查阳性的发作做出的临床诊断是最可靠的。在缺乏客观的神经系统检查阳性的情况下, 既往 1 次发作中的合理历史证据, 可以包括支持既往的炎性脱髓鞘事件以及相关临床症状及其演变特征等证据; 然而, 至少有 1 次发作是必须由客观发现证据支持。^c 不需要额外的检查。但是, 最好任何 MS 的诊断都能在影像的协助下基于这些标准而做出。如果影像或其他检测 (例如脑脊液) 已实施并呈阴性结果, 做出 MS 诊断前需要极为谨慎, 并必须考虑是否需要做出其他诊断。客观证据必须存在并支持 MS 诊断, 同时找不到更合理的疾病解释临床表现。^d 钆增强病变并不是必需的; 脑干或脊髓病变引起的相关症状应该被排除在典型症状性病变之外 (除外视神经脊髓炎可能)

(AQP4) 抗体的检测, 如结果阳性提示非 MS 可能^[13]。

2. 儿童 MS: 95% 的儿童 MS 为 RRMS, 80% 儿童 MS 与成人 MS 特点相似, 其 MRI 相关空间多发、时间多发标准同样适用; 但 15% ~ 20% 儿童 MS, 尤其是小于 11 岁的儿童 MS, 疾病首次发作类似于急性脑病或急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 过程, 10% ~ 15% 的儿童 MS 可有长节段脊髓炎的表现, 推荐对患儿进行动态 MRI 随访, 当观察到新增病变或观察到 2 次临床非 ADEM 样发作方可诊断 MS^[13]。

3. 临床孤立综合征 (CIS): (1) CIS 的定义: CIS 系指由单次发作的 CNS 炎性脱髓鞘事件而组成的临床综合征。临床上既可表现为孤立的视神经炎、脑干脑炎、脊髓炎或某个解剖部位受累后导致的临床事件 (通常不包括脑干脑炎以外的其他脑炎), 亦可出现多部位同时受累的复合临床表现。常见的有视力下降、肢体麻木、肢体无力、尿便障碍等; 病变表现为时间上的孤立, 并且临床症状持续 24 h 以上^[14]。(2) CIS 与 MS 的关系: 一半以上的 CIS 患者最终发展为 MS。具备如下特点的 CIS 容易演变为 MS: ①运动系统受累者; ②发病时单侧视神经炎 (特别是伴有疼痛者), 局灶性脊髓炎 (特别是伴有 Lhermitte 征), 夸大的疼痛、痛性痉挛、麻木以及束带感等感觉异常者; ③局限性脑干、小脑炎, 有眼球运动障碍、共济失调者; ④MRI 显示颅内多发病变者。此外, 脑脊液寡克隆区带、IgG 合成率、血清髓鞘碱性蛋白抗体和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体等指标对 CIS 诊断有一定参考意义。CIS 的临床表现与预后密切相关, 预后良好者多表现为: 只有感觉症状, 临床症状完全缓解, 5 年后仍没有活动障碍, MRI 正常。预后较差者往往表现为: 多病变, 运动系统受累, 不完全缓解, 有大病变者^[15-20]。

三、鉴别诊断

对于早期的 MS, 尤其应注意与其他临床及影像上同样具有时间多发和空间多发特点的疾病进行鉴别 (表 2), 尽可能完善实验室及其他相关辅助检查, 如 AQP4 抗体、其他自身免疫相关抗体筛查, 排除其他疾病可能, 切忌仅凭脑室周围多发长 T₂ 信号就片面做出 MS 诊断。

MS 的治疗

MS 应该在遵循循证医学证据的基础上, 结合患者的经济条件和意愿, 进行早期、合理治疗。MS 的治疗分为: (1) 急性期治疗; (2) 疾病修正治疗; (3) 对症治疗; (4) 康复治疗。本文中研究证据及治疗

表 2 MS 的鉴别诊断

疾病类别	疾病名称
其他炎性脱髓鞘病	NMO 及 NMOSDs、ADEM、脊髓炎、脱髓鞘假瘤等
脑血管病	CADASIL、多发腔隙性脑梗死、烟雾病、血管畸形等
感染性疾病	莱姆病、梅毒、脑囊虫、热带痉挛性截瘫、艾滋病、Whipple 病、进行性多灶性白质脑病等
结缔组织病	系统性红斑狼疮、白塞病、干燥综合征、系统性血管炎、原发性中枢神经系统血管炎等
肉芽肿性疾病	结节病、Wegener 肉芽肿、淋巴瘤样肉芽肿等
肿瘤类疾病	胶质瘤病、淋巴瘤等
遗传代谢性疾病	肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、线粒体脑肌病、维生素 B ₁₂ 缺乏、叶酸缺乏等
功能性疾病	焦虑症等

注:MS:多发性硬化;NMO:视神经脊髓炎;NMOSDs:视神经脊髓炎谱系疾病;ADEM:急性播散性脑脊髓炎;CADASIL:常染色体显性遗传病合并皮层下梗死和白质脑病

推荐分级,参考美国神经病学学会针对免疫修正治疗中的分级^[21]。

一、急性期治疗

1. 治疗目标:MS 的急性期治疗以减轻恶化期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。

2. 适应证:不是所有复发均需处理。有客观神经缺损证据的功能残疾症状方需治疗,如:视力下降、运动障碍和小脑/脑干症状等。轻微感觉症状无须治疗,一般休息或对症处理后可缓解^[22]。

3. 主要药物及用法:(1)糖皮质激素:一线治疗。①研究和推荐级别:几项研究证实,糖皮质激素治疗期内能促进急性发病的 MS 患者神经功能恢复(I 级推荐),但延长糖皮质激素用药对神经功能恢复无长期获益(II 级推荐)。②治疗原则:大剂量,短疗程。③推荐方法:大剂量甲泼尼龙冲击治疗(A 级证据, I 级推荐)^[23],具体用法如下:根据成人患者发病的严重程度及具体情况,临床常用 2 种方案:a. 病情较轻者从 1 g/d 开始,静脉滴注 3~4 h,共 3~5 d,如临床神经功能缺损明显恢复可直接停用,如疾病仍进展则转为阶梯减量方法。b. 病情严重者从 1 g/d 开始,静脉滴注 3~4 h,共 3~5 d,此后剂量阶梯依次减半,每个剂量用 2~3 d,至 120 mg 以下,可改为口服 60~80 mg,1 次/d,每个剂量 2~3 d,继续阶梯依次减半,直至减停,原则上总疗程不超过 3~4 周。c. 若在减量的过程中病情明确再次加重或出现新的体征和(或)出现新的 MRI 病变,可再次甲泼尼龙冲击治疗或改用二线治疗。儿童 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注 3~4 h,每天 1 次,

共 5 d,症状完全缓解者,可直接停用,否则可继续给予口服泼尼松,1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每 2 天减 5 mg,直至停用^[24]。口服激素减量过程中,若出现新发症状,可再次甲泼尼龙冲击治疗或给予 1 个疗程静脉大剂量免疫球蛋白治疗(IVIG)^[25]。常见不良反应包括电解质紊乱,血糖、血压、血脂异常,上消化道出血,骨质疏松、股骨头坏死等。(2)血浆置换:二线治疗。急性重症或对激素治疗无效者可于起病 2~3 周内应用 5~7 d 的血浆置换(D 级证据, III 级推荐)^[23]。(3)IVIG:缺乏有效证据,仅作为一种可选择的治疗手段,用于妊娠或哺乳期妇女不能应用糖皮质激素的成人患者或对激素治疗无效的儿童患者^[25]。推荐用法为:静脉滴注 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,连续用 5 d 为 1 个疗程,5 d 后,如果没有疗效,则不建议患者再用,如果有疗效但疗效不是特别满意,可继续每周用 1 d,连用 3~4 周^[26]。

4. 注意鉴别假复发:假复发是指在感染或其他导致体温升高的状态、压力或疲劳下出现神经系统异常症状,但查体无新体征、影像学检查无客观病灶的现象。典型假复发症状一般持续 <24 h,但个别情况下(如感染未控制、持续处于高温状态、长时间压力较大和长期睡眠剥夺等),也可持续超过 24 h。治疗上除消除引起假复发的诱因外,无须其他治疗。

二、缓解期治疗

1. 治疗目标:MS 为终身性疾病,其缓解期治疗以控制疾病进展为主要目标,推荐使用疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT)。

2. 主要药物及用法:迄今美国 FDA 批准上市的治疗 MS 的 DMT 药物有 10 种(表 3)。目前中国食品药品监督管理局已经批准上市的 DMT 药物有:倍泰龙(Betaseron)和利比(Rebif)。

(1)β-干扰素:为一线治疗药物。

临床试验结果:①倍泰龙:BENEFIT 研究(A 级证据)证实,与安慰剂相比,倍泰龙可有效降低 CIS 患者进入临床确诊的 MS(CDMS)的比例(45% 和 28%),显著减少 MRI T₂ 活动病灶数目和 T₂ 病灶容积^[27]。关键研究(A 级证据)显示,与安慰剂相比,倍泰龙可有效降低 RRMS 患者年复发率 34%,显著减少新增 T₂ 病灶数目 83% 和 T₂ 病灶容积 17.3%,并有延缓残疾进展[扩充残疾功能量表(EDSS)评分]的趋势^[28-30]。两项有关 SPMS 的 I 级研究均发现,与安慰剂相比,倍泰龙可显著降低患者的年复发率、MRI 新增 T₂ 病灶数目和 T₂ 病灶容积,但在延缓残疾进展方面,结论不一。来自欧洲的研究显示倍

表 3 迄今美国 FDA 批准上市的治疗多发性硬化的疾病修正治疗药物

药物	适应证	用法
一线药物		
倍泰龙® (Betaseron®, 干扰素 β-1b)	CIS、RRMS、SPMS	250 μg, 皮下注射, 隔日 1 次
Extavia® (干扰素 β-1b)	CIS、RRMS、SPMS	250 μg, 皮下注射, 隔日 1 次
利比® (Rebif®, 干扰素 β-la)	CIS、RRMS、SPMS	22/44 μg, 皮下注射, 每周 3 次
Avonex® (干扰素 β-la)	CIS、RRMS	30 μg, 肌肉注射, 每周 1 次
考帕松® (醋酸格拉替雷, glatiramer acetate)	CIS、RRMS	20 mg, 皮下注射, 每日 1 次
Tecfidera® (富马酸二甲酯, dimethyl fumarate)	RRMS	240 mg, 口服, 每日 2 次
Aubagio® (特立氟胺, teriflunomide)	RRMS	7/14 mg, 口服, 每日 1 次
二线药物		
Gilenya® (芬戈莫德, fingolimod)	RRMS	0.5 mg, 口服, 每日 1 次
Tysabri® (那他珠单抗, natalizumab)	难治性 RRMS	300 mg, 静脉滴注, 每月 1 次
三线药物		
Novantrone® (米托蒽醌, mitoxantrone)	难治性 RRMS、SPMS、PRMS	4 ~ 12 mg/m ² , 静脉滴注, 每 3 个月 1 次, 终身总累积剂量 < 104 mg/m ²

注:RRMS:复发性多发性硬化;SPMS:继进展型多发性硬化;PRMS:进展复发型多发性硬化;CIS:临床孤立综合征

泰龙可有效减少肯定 1 分 EDSS 进展的患者比例和延缓患者进入坐轮椅的时间,但来自北美的研究却未能证实倍泰龙可有效延缓患者残疾进展的时间^[31-32]。②利比:ETOMS 研究(A 级证据)证实,与安慰剂相比,利比可有效降低 CIS 患者进入 CDMS 的比例(45%和 34%)、延缓患者进入 CDMS 的时间(252 d 和 569 d),并有效减少 MRI T₂ 活动病灶数目和 T₂ 病灶容积^[33]。PRISMS 研究(A 级证据)发现,与安慰剂相比,利比可有效降低 RRMS 患者 32% 的年复发率,显著减少 78% 的新增 T₂ 病灶数目和 14.7% 的 T₂ 病灶容积,并有效延缓残疾进展^[34]。SPECTRIMS 研究(A 级证据)显示,与安慰剂相比,利比可显著减少 SPMS 患者的临床发作率、MRI 发作率和 T₂ 病灶容积,并显著延缓临床上仍有复发患者的残疾进展^[35-36]。

推荐意见:①β-干扰素可降低 RRMS 和可能发展为 MS 的高危 CIS 患者的临床发作和 MRI 发作(I 级推荐)。②β-干扰素可减少 MS 患者的 T₂ 病

灶容积和延缓残疾进展(Ⅱ级推荐)。③有可能发展为 MS 的高危 CIS 或已确诊的 RRMS 或仍有复发的 SPMS 患者应给予 β-干扰素治疗(I 级推荐)。④β-干扰素对临床无复发的 SPMS 患者的疗效不清(Ⅳ级推荐)。

治疗原则:早期、序贯、长期。推荐用法:①倍泰龙:推荐剂量为 250 μg,皮下注射,隔日 1 次。起始剂量为 62.5 μg,皮下注射,隔日 1 次,以后每注射 2 次后,增加 62.5 μg,直至推荐剂量。②利比:推荐剂量为 44 μg,皮下注射,每周 3 次。起始剂量为 22 μg,皮下注射,每周 3 次,2 周后可加量至推荐剂量。常见不良反应及处理:①注射部位反应:常见,甚至可引起注射局部坏死。注射前 30 min 将药物从冰箱取出、用药前后冰敷、变更注射部位、注射部位皮肤避免直接日照和加强无菌注射技术等可有效改善注射部分反应。②流感样症状:常见于首次注射或增加剂量时。从小剂量开始、睡前给药和适当应用解热镇痛类药物(如对乙酰氨基酚、布洛芬等)可改善流感样症状。应注意避免常规使用对乙酰氨基酚,因其可能增加 β-干扰素相关肝功异常的发生。随着注射时间的延长,流感样症状可逐渐减轻直至完全消失。③无症状肝功能异常:多为一过性,减量或停药后可恢复正常。注意定期监测肝功能。④其他:部分患者还可出现白细胞减少和甲状腺功能,注意定期监测血常规和甲状腺功能,推荐开始用药的前 6 个月每月检查。

(2)米托蒽醌(mitoxantrone):第一个被 FDA 批准用于治疗 MS 的免疫抑制剂,为三线治疗药物。

推荐意见:几项研究证实,米托蒽醌治疗可以减少 RRMS 患者的复发率(Ⅱ级推荐);延缓 RRMS、SPMS 和 PRMS 患者的疾病进展(Ⅲ级推荐),但由于其严重的心脏毒性和白血病的不良反应,建议用于快速进展、其他治疗无效的患者(Ⅱ级推荐)^[37-41]。推荐用法:8 ~ 12 mg/m²,静脉注射,每 3 个月 1 次,终身总累积剂量限制在小于 104 mg/m²,疗程不宜超过 2 年。主要不良反应及处理:主要不良反应为心脏毒性和白血病,2010 年一项系统性综述显示应用米托蒽醌治疗,心脏收缩功能障碍、心力衰竭和急性白血病的发生风险分别为 12.0%、0.4% 和 0.8%^[42-43,38]。使用时应注意监测其心脏毒性,每次注射前应检测左室射血分数(LVEF),若 LVEF < 50 或较前显著下降,应停用米托蒽醌。此外,因米托蒽醌的心脏毒性有迟发效应,整个疗程结束后,也应定期监测 LVEF。

(3)环磷酰胺:三线治疗药物,可用于 < 40 岁

的早期进展型(进展时间 < 1 年)的 MS 患者。

推荐意见:研究发现环磷酰胺冲击治疗不能改变进展型 MS 的病程(Ⅱ级推荐)^[44]。研究显示环磷酰胺冲击加强化治疗可能对年轻的进展型 MS 患者有一定疗效(Ⅳ级推荐)^[45]。**推荐用法:**400 mg/2 周,静脉滴注,6~12 次巩固治疗,总剂量不超过 10 g。**主要不良反应及处理:**主要不良反应有恶心、呕吐、感染、脱发、性腺抑制、月经不调、停经和出血性膀胱炎。恶心和呕吐可适当应用止吐药对抗。感染应及时应用抗生素。每次治疗前应行尿常规检查,若出现出血性膀胱炎,可适当延长用药间隔。

3. MS 治疗策略:临床上对 RRMS 首选一线治疗药物,对于一线治疗药物疗效不理想的 RRMS 和伴有复发过程的 SPMS 及 PRMS 可采用二线治疗,二线治疗仍无效者,可选用三线治疗。对 PPMS 目前尚无有效治疗。

4. 治疗评价:患者在接受正规 DMT 过程中,疾病出现频繁复发或病情恶化(> 3 次/年),EDSS 评分在 1 年内增加 1 分以上或颅内活动病变数量较前明显增加,界定为治疗无效或失败^[46]。评价治疗失败的最短治疗时间为 6~12 个月。

三、对症治疗

1. 痛性痉挛:可应用卡马西平、加巴喷汀、巴氯芬等药物。

2. 慢性疼痛、感觉异常等:可用阿米替林、普瑞巴林、选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)及去甲肾上腺素能与特异性 5-羟色胺能抗抑郁药物(NaSSA)类药物。

3. 抑郁焦虑:可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、SNRI、NaSSA 类药物以及心理辅导治疗。

4. 乏力、疲劳(MS 患者较明显的症状):可用莫达非尼、金刚烷胺。

5. 震颤:可应用盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔等药物。

6. 膀胱直肠功能障碍:配合药物治疗或借助导尿等处理。

7. 性功能障碍:可应用改善性功能药物等。

8. 认知障碍:可应用胆碱酯酶抑制剂等。

四、康复治疗及生活指导

MS 的康复治疗同样重要。对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练。在对疾病的认识上,医务工作者应耐心对患者及亲属进行宣教指导,强调早期干预、早期治疗的必要性,合理交代病情及预

后,增加患者治疗疾病的信心,提高治疗的依从性。医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠、饮食、心理及用药等生活的各个方面提供合理建议,包括避免预防接种,避免过热的热水澡、强烈阳光下高温暴晒,保持心情愉快,不吸烟,作息规律,适量运动,补充维生素 D 等。

执笔 邱伟、徐雁

参与讨论人员(按姓氏笔画顺序排序) 丁美萍、卜碧涛、于春水、方树友、王丽华、王佳伟、王津存、王维治、王满侠、冯逢、全超、刘卫彬、刘广志、安中平、许贤豪、初曙光、吴卫平、吴晓牧、张华、张旭、张星虎、张洪亮、张美妮、张晓君、张素平、张锦华、李宏增、李泽宇、李柱一、李振新、李海峰、杜彦辉、杨欢、杨丽、汪鸿浩、肖保国、邱伟、陈少琼、陈向军、周文斌、周红雨、郑雪平、侯熙德、施福东、段瑞生、胡学强、赵玉武、郝勇、钟晓南、唐玉兰、徐运、徐雁、秦新月、莫雪安、矫毓娟、郭力、郭守刚、高枫、高聪、崔丽英、戚晓昆、黄德辉、彭华、程琦、董会卿、楚兰、詹国华、廖小平、管阳太、薛群、魏东宁

参 考 文 献

- [1] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability[J]. Brain, 1989, 112 (Pt 1): 133-146.
- [2] Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course[J]. Brain, 1989, 112 (Pt 6): 1419-1428.
- [3] Compston DA. McAlpine's multiple sclerosis [M]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2006:287-346.
- [4] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey[J]. Neurology, 1996, 46(4):907-911.
- [5] Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis [J]. Neurology, 2003, 61 (11): 1528-1532.
- [6] Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution[J]. J Neurol Sci, 2007, 256 Suppl 1: S14-18.
- [7] Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis [J]. J Neurol, 2008, 255 (2): 280-287.
- [8] Runmarker B, Arnderson O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up[J]. Brain, 1993, 116 (Pt 1): 117-134.
- [9] Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, et al. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2004, 10(4): 451-454.
- [10] Jacobs LD, Wende KE, Brownschidle CM, et al. A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium[J]. Mult Scler, 1999, 5(5): 369-376.
- [11] Lublin FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis [J]. Neurol Clin, 2005, 23(1): 1-15.
- [12] Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(1): 61-71.
- [13] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald Criteria"

- [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69: 292-302.
- [14] Krupp LB, Banwell R, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders[J]. *Neurology*, 2007, 68 (16 Suppl 2): S7-12.
- [15] Tintoré M, Rovira A, Río I, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes [J]. *Neurology*, 2006, 67(6): 968-972.
- [16] Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(7): 944-949.
- [17] CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group [J]. *Neurology*, 2002, 59(7): 998-1005.
- [18] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 4): 770-782.
- [19] Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis[J]. *Arch Neural*, 2004, 61(2): 217-221.
- [20] Chard DT, Brex PA, Ciccarelli Q, et al. The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow-up study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(11): 1551-1554.
- [21] Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines[J]. *Neurology*, 2002, 58(2): 169-178.
- [22] Kantarci OH, Pirkko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(1): 32-44.
- [23] Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(6): 611-621.
- [24] Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists [J]. *J Child Neurol*, 2011, 26(6): 675-682.
- [25] Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2004, 4(3): 245-252.
- [26] Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, et al. EFNS guideline for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(9): 893-908.
- [27] Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes[J]. *Neurology*, 2006, 67(7): 1242-1249.
- [28] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized 9 double blind, placebo controlled trial[J]. *Neurology*, 1993, 43(4): 655-661.
- [29] Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group[J]. *Neurology*, 1993, 43(4): 662-667.
- [30] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/ MR Analysis Group. Interferon beta-1 b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 1995, 45(7): 1277-1285.
- [31] European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 1998, 352(9139): 1491-1497.
- [32] Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study [J]. *Neurology*, 2004, 63(10): 1788-1795.
- [33] Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9444): 1489-1496.
- [34] PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 1998, 352(9139): 1498-1504.
- [35] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results[J]. *Neurology*, 2001, 56(11): 1496-1504.
- [36] Hughes RA. Interferon beta 1a for secondary progressive multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 206(2): 199-202.
- [37] Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial [J]. *Neurology*, 2005, 65(5): 690-695.
- [38] Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2003, 61(10): 1332-1338.
- [39] Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9350): 2018-2025.
- [40] Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(2): 112-118.
- [41] Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome[J]. *J Neurol*, 1997, 244(3): 153-159.
- [42] Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone [J]. *Neurology*, 2011, 77(21): 1887-1895.
- [43] Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2010, 74(18): 1463-1470.
- [44] The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 1991, 337(8739): 441-446.
- [45] Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group[J]. *Neurology*, 1993, 43(5): 910-918.
- [46] International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting [J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(1): 43-47.

(收稿日期:2014-11-14)

(本文编辑:郑晴)