· 论著 ·

米托蒽醌+甲泼尼龙治疗复发缓解型MS的价值

赵东慧*

黑龙江省佳木斯市中心医院(黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】目的 探究米托蒽醌+甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的临床价值。**方法** 选取40例于2020年3月至2021年9月在本院治疗的复发缓解型多发性硬化病人为研究对象,通过随机数字表法分成对照组(n=20)和观察组(n=20),分别予以甲泼尼龙治疗与米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗,比较两组临床疗效、扩展残疾状态量表(EDSS)评分、MRI增强病灶数目、血清MMP9含量及不良反应总发生率。结果:观察组治疗总有效率高于对照组;治疗6个月后,观察组EDSS评分、血清基质金属蛋白酶9(MMP9)含量低于对照组, MRI增强病灶数目少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应总发生率低于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对复发缓解型多发性硬化患者实施米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗,在神经功能改善、减少病灶数目,调节血清MMP9含量等方面均具有突出优势,且临床用药安全可靠。

【关键词】 米托蒽醌; 甲泼尼龙; 复发缓解型多发性硬化; 神经功能; MRI增强病灶数目; 基质金属蛋白酶9

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.04.041

Clinical Value of Mitoxantrone Combined with Methylprednisolone in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis

ZHAO Dong-hui*

The Second Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of mitoxantrone + methylprednisolone in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Methods** 40 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who were treated in our hospital from March 2020 to September 2021 were selected as the research objects, and divided into the control group (n=20) and the observation group (n=20) by random number table method 20), methylprednisolone treatment and mitoxantrone combined methylprednisolone treatment were given respectively, and the clinical efficacy, Extended Disability Status Scale (EDSS) score, number of MRI-enhanced lesions, serum MMP9 content and total incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of observation group was higher than control group. After 6 months of treatment, EDSS score and serum matrix metalloproteinase 9 (MMP9) content in the observation group were lower than those in the control group, and the number of MRI enhanced lesions was less than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in observation group was lower than that in control group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Mitoxantrone combined with methylprednisolone has a significant effect in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, and has outstanding advantages in improving neurological function, reducing the number of lesions, and regulating serum MMP9 levels, and clinical medication is safe and reliable.

Keywords: Mitoxantrone; Methylprednisolone; Relapsing-remitting Multiple Sclerosis; Neurological Function; Number of MRI-enhanced Lesions; Matrix Metalloproteinase 9

多发性硬化(MS)是以髓鞘病变为主要特征的一种自身免疫疾病,在神经内科较为常见,临床分型复杂,但以复发缓解型最为常见^[1]。目前,临床尚未发现治疗复发缓解型MS的有效手段,主要是通过药物来缓解临床症状,控制病情进展,但总体效果并不理想。甲泼尼龙作为临床治疗复发缓解型MS的一种常用糖皮质激素药物,具有良好的免疫抑制效果,可快速缓解患者的临床症状^[2]。米托蒽醌作为临床常用抗肿瘤药物,免疫调节活性作用更为显著^[3]。据有关报道称,米托蒽醌也可用于复发缓解型MS的治疗,但因该疾病的发病机制尚不明确,单纯采用一种药物治疗的用药作用靶点单一,总体疗效欠佳^[4]。基于此,本研究主要就米托蒽醌+甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的效果展开探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将40例复发缓解型MS患者纳入本次研究对象当中,在我院治疗时间为2020年3月至2021年。

纳入标准:符合多发性硬化诊断标准^[5];复发缓解型;一般资料完整;签署知情同意书。**排除标准:**机体代谢异常;患有免疫系统疾病;合并重度感染、肝肾障碍;患有恶性肿瘤;对本次研究药物存在禁忌。该研究经医院伦理委员会批准,(伦理批号20184415)。将随机数字表法作为分组依据实施分组,各组患者共20例。对照组男12例,女8例,年龄25~58岁,平均

(40.64±5.52)岁;病程最短1年,最长5年,平均(3.62±0.97)年。观察组男女患者例数分别为11例、9例,年龄最小26岁,最大59岁,平均(41.02±5.19)岁;病程1~6年,平均(3.88±1.11)年。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组:甲泼尼龙治疗。甲泼尼龙(重庆华邦制药有限公司;国药准字H20153195),首次用药剂量1000mg,前12d实施静脉滴注,1次/d,每3d药量减半;治疗12d后,甲泼尼龙[Pfizer Italia S.r.l.(意大利);注册证号H20150245]60mg,改为口服,1次/d,连服1周后,每5~7天减8mg,直至减至4mg/d,连续治疗6个月。

观察组:米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗。甲泼尼龙治疗方法同对照组;米托蒽醌(四川升和药业股份有限公司;国药准字H10960189)12mg/m²,添加到500mL 0.9%氯化钠溶液中摇匀,实施静脉滴注,每3个月1次,共治疗2次。

1.3 观察指标 临床疗效。根据扩展残疾状态量表(EDSS)^[6]评分及脑部病灶数目的变化情况评估两组临床疗效。显效:EDSS评分较治疗前减少>60%,治疗后经头颅MRI检查,多数病灶消失,且数目显著减少;有效:对比治疗前,EDSS评分减少30%~60%,MRI检查显示病灶数目较治疗前明显减少;无效:不符合如上标准。总有效率=显效率+有效率。

神经功能、MRI增强病灶数目、血清MMP9含量。采用EDSS评价两组病人治疗前、治疗6个月后的神经功能。此量表主要判断脑干、

【第一作者】 赵东慧,女,主治医师,主要研究方向:神经内科。Email: zzz20025@126.com

【通讯作者】 赵东慧

小脑、椎体、直肠、感觉、膀胱、大脑神经功能与总体功能，总分10分，评分越高，神经功能越差。两组病人分别于治疗前、治疗6个月后接受头颅MRI检查，确定病灶数目。血清MMP9含量。分别抽取两组治疗前、治疗6个月的空腹静脉血3mL，实施离心分离，选择酶联免疫吸附法，对血清中基质金属蛋白酶9(MMP9)含量进行测定。

不良反应总发生率。观察患者用药期间出现恶心呕吐、白细胞减少、感染、肝功能异常等不良反应的总发生率。

1.4 统计学分析 本研究中的计数、计量资料各自以(%)、($\bar{x} \pm s$)表示，统一采用SPSS 20.0软件进行处理，分别进行 χ^2 、t检验， $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)，见表1。

组别	n	EDSS评分(分)		MRI增强病灶数目(个)		MMP9(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	6.25±0.82	4.09±0.69	4.89±0.72	3.18±0.56	30.13±4.88	23.32±3.88
观察组	20	6.34±0.78	3.54±0.53	4.94±0.61	2.67±0.42	29.95±4.19	19.96±2.53
t	-	0.356	2.827	0.237	3.258	0.125	3.244
P	-	0.724	0.007	0.814	0.002	0.901	0.002

组别	n	恶心呕吐	感染	白细胞减少	肝功能异常	总发生率
对照组	20	2(10.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	5(25.00)
观察组	20	1(5.00)	0(0.00)	1(5.00)	1(0.00)	3(15.00)
χ^2	-	-	-	-	-	3.125
P	-	-	-	-	-	0.111

3 讨论

复发缓解型MS的发生、发展与机体免疫功能紊乱紧密相关，同时也会受到遗传与环境等因素的影响。当中枢神经系统轴突髓鞘遭受到自身免疫应答攻击时，就会发生改变，临床表现为认知障碍、感觉异常、步态改变，甚至还会影响到病人正常的膀胱功能、胃肠道功能及性功能，会显著降低病人的生活质量。为此，临床需采取一种更加科学、有效，且相对安全的治疗方法来缓解症状，控制病情进展，改善预后。

甲泼尼龙作为一种具有良好免疫抑制效果的糖皮质激素药物，在复发缓解型MS治疗中，虽可有效改善病人的临床症状，但总体效果欠佳。米托蒽醌作为肿瘤疾病治疗中的一种常用药物，免疫调节活性作用较为突出。有研究发现，此药物可嵌入DNA序列的碱基中间，有效阻断DNA的合成、复制与转录，对II型拓扑异构酶的活性也具有显著的抑制作用，并且可有效阻碍DNA双链的修复与连接^[7]。在人体免疫应答中，米托蒽醌的免疫调节作用可得到充分发挥。据有关研究显示，将米托蒽醌用于复发缓解型多发性硬化的治疗，既有确切效果，也能够保证病人用药安全。该药物主要是通过干扰DNA的合成、复制与转录，抑制巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等多种免疫细胞的免疫活性，抑制免疫细胞的抗原递呈作用，减轻自身免疫对中枢神经系统轴突髓鞘的攻击与损伤^[8]。因此，米托蒽醌可联合其它免疫制剂，有效治疗复发缓解型MS。

本研究中，对观察组首先实施甲泼尼龙治疗，并在此基础上联合米托蒽醌治疗，治疗总有效率达90.00%，明显高于对照组75%，此结果提示，联合用药治疗复发缓解型MS的临床疗效更为显著，此结论与李红艳等^[9]研究结果一致，认为联合用药治疗复发缓解型MS的疗效更为突出。目前，针对米托蒽醌与糖皮质激素联合治疗复发缓解型MS疾病的疗效，国内外研究均相对较少，且并未针对药物联合应用对患者神经功能、MRI增强病灶数目的影响进行专门报道。而本次研究发现，采用联合用药治疗的观察组，EDSS评分较选择单一药物治疗的对照组明显偏低，MRI增强病灶数目也显著减少，说明药物联合治疗能够显著改善复发缓解型MS病人的神经功能，减少病灶数目。这极有可能与米托蒽醌联合糖皮质激素可有效调节机体免疫功能存在密切联系。在实际应用中，糖皮质激素主要是通过抑制免疫细胞因子分泌，活化免疫细胞，达到良好的免疫抑制效果。而米托蒽醌主要是借助细胞损伤机制，明显削弱免疫细胞的免疫活

2.2 两组治疗前后EDSS评分、MRI增强病灶数目及血清MMP9含量比较 两组治疗前EDSS评分、MRI增强病灶数目及血清MMP9含量相比未见明显差异($P > 0.05$)；经过治疗后，观察组MRI增强病灶数目较对照组明显减少，EDSS评分与血清MMP9含量较对照组显著较低($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组不良反应总发生率比较 两组不良反应率总发生率对比无差异($P > 0.05$)，见表3。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	20	8(40.00)	7(35.00)	5(25.00)	15(75.00)
观察组	20	12(60.00)	6(30.00)	2(10.00)	18(90.00)
χ^2	-	-	-	-	7.792
P	-	-	-	-	0.009

性，有效抑制抗原递呈作用。因此，两组药物合用可进一步增强机体免疫功能的调节作用，减少免疫系统对轴突髓鞘造成的损害，进而明显改善患者的神经功能，在最大程度上减少病灶数目。

T淋巴细胞在中枢神经轴突髓鞘受到免疫系统攻击或破坏的情况下进行，可穿透血脑屏障，浸润于中枢神经系统，这是发病的重要基础^[10]。而这一环节离不开蛋白酶对细胞外基质的水解作用。研究发现，与健康人相比，复发缓解型MS病人血清中MMP9含量相对较高。而MMP9属于基质金属蛋白酶家族的重要成员，有助于T淋巴细胞顺利穿透血脑屏障，在中枢神经系统内浸润提供有利条件，破坏血脑屏障的完整性^[11]。本次研究结果显示，对比对照组治疗后血清中MMP9的含量，观察组明显较少，此结果与景喆等^[12]研究结论一致，说明米托蒽醌联合甲泼尼龙可有效调节MMP9生成，对MMP9调节效果要显著优于单一使用糖皮质激素治疗，这主要是因为米托蒽醌联合甲泼尼龙，在改善复发缓解型MS病人神经功能，减少病灶数目方面的优势更为突出，可通过减少病灶数目来有效降低患者血清中的MMP9含量。此外，研究中为探讨联合用药的安全性，对比了组间不良反应发生率，结果显示组间无明显差异，说明米托蒽醌与甲泼尼龙联合用药，并不会增加病人的不良反应，安全性较好。但由于本研究时间、样本数量均受到一定限制，无法随访病人远期的用药不良反应，因此该结论有待深入探讨。

综上所述，联合使用米托蒽醌与甲泼尼龙，可有效改善复发缓解型多发性硬化病人的神经功能，有效减少病灶数目，调节血清MMP9含量，且联合用药不会加重病人的不良反应程度，安全可靠，值得临床广泛推广及运用。

参考文献

- [1] 邹琼, 杨春祥, 陈世全. MRI平扫及增强扫描在多发性硬化诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(12): 28-30.
- [2] 柯莉, 方登富, 潘飞豹, 等. 米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的疗效及对血清学指标的影响[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 603-606.
- [3] 罗广立. 不同挽救化疗方案治疗初始诱导失败急性慢性髓性白血病疗效及安全性比较[J]. 安徽医药, 2020, 24(11): 2287-2290.
- [4] 谢阳, 刘梦兰, 罗思维, 等. 复发缓解型多发性硬化患者外周血miR-132、miR-146a与认知障碍的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(20): 2507-2510.
- [5] 王佳伟, 彭玉晶. 第二届中国神经免疫大会、第五届国际神经感染免疫暨脑血管病高峰论坛(NIC论坛)会议纪要[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(5): 384-385.
- [6] 郑桥, 李咏梅, 谢敏, 等. 复发缓解型多发性硬化患者扣带束白质完整性与扣带皮质灌注研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(1): 17-21, 30.
- [7] 毛嘉, 周文娟, 潘洋, 等. 阿柔比星降低米托蒽醌引起的细胞死亡的机制[J]. 四川大学学报(自然科学版), 2020, 57(1): 186-190.
- [8] 刘洋, 付楠. 多发性硬化疾病修饰药物的研究新进展[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(12): 1279-1283.
- [9] 李红艳, 侯玉立, 何艳茹, 等. 干扰素 $\beta-1\alpha$ 与干扰素 $\beta-1b$ 治疗复发缓解型多发性硬化的成本效果分析[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(4): 241-244.
- [10] 邹琼, 杨春祥, 陈世全. MRI平扫及增强扫描在多发性硬化诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(12): 28-30.
- [11] 卢兰香, 李世平, 张月, 等. α -硫辛酸对多发性硬化患者认知障碍及血清Th17/Treg细胞因子、MMP-9/TIMP-1水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1561-1564, 1568.
- [12] 景喆, 邱雪, 王妍. 米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗复发缓解型多发性硬化的疗效及对血清学指标的影响[J]. 健康之友, 2020(19): 108.

(收稿日期: 2022-03-26)

(校对编辑: 谢诗婷)