

- tive study of home use of mifepristone and misoprostol for medical abortion up to 10weeks of pregnancy in Kazakhstan[J].Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(3):268-271.
- [12] 钟琴, 牟燕琳, 李涛. 戊酸雌二醇片与米非司酮、米索前列醇联合治疗稽留流产的临床分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(4):37-39.
- [13] 陈丽春, 彭巧婕, 檀丽, 等. 补佳乐联合米非司酮米索前列醇用于稽留流产的临床效果及不良反应发生率评价[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018, 5(16):14-15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8803.2018.16.008.
- [14] 赵玲娥, 杜进龙, 陈麒翔, 等. 米索前列醇配伍戊酸雌二醇在宫腔镜术前的应用研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(1):107-110.
- [15] 张元兰. 戊酸雌二醇联合米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的疗效及安全性[J]. 中外医疗, 2018, 37(29):97-99.
- [16] JIN B, WANG W, BAI W, et al. The effects of estradiol valerate and remifemin on liver lipid metabolism [J]. Acta Histochem, 2017, 119(6):610-619.
- [17] 黎柳明. 人工流产后口服戊酸雌二醇与屈螺酮炔雌醇片修复子宫内膜的效果对比研究[J]. 广西医学, 2016, 38(8):1159-1161.
- [18] 王蓓颖, 李晓翠, 王海云. 复方米非司酮片联合米索前列醇片治疗终止10~16周妊娠及稽留流产的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6):499-501, 517.
- [19] 黄建, 冯春宇. 戊酸雌二醇片配伍米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的效果分析[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(19):178-179. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2018.19.136.

(收稿日期:2018-10-24, 修回日期:2019-02-23)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.046

◇ 药物与临床 ◇

## 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

柯莉, 方登富, 潘飞豹, 赵磊

作者单位: 遂宁市中心医院神经内科, 四川 遂宁 629000

**摘要:**目的 研究米托蒽醌联合糖皮质激素治疗复发缓解型多发性硬化(MS)的疗效及对血清学指标的影响。方法 选择2016年3月至2018年1月期间遂宁市中心医院收治的复发缓解型MS(RRMS)病人54例, 采用随机数字表法分为接受米托蒽醌联合糖皮质激素治疗的观察组、接受糖皮质激素治疗的对照组, 各27例。对照组给予甲泼尼龙起始剂量1 000 mg/d静滴, 每3天减半量, 12 d后改为甲泼尼龙60毫克/次、口服、1次/天, 服用1周后逐步减量、每5~7天减量8 mg, 减为4 mg/d后维持; 观察组病人给予米托蒽醌联合糖皮质激素治疗, 糖皮质激素甲泼尼龙给药方法同对照组, 同时给予米托蒽醌12 mg/m<sup>2</sup>加入500 mL 0.9%氯化钠注射液、静滴, 每3个月1次。治疗前及治疗后6个月, 采用神经功能状况评分(EDSS)评价神经功能, 采用头颅MRI判断病灶数目, 采用试剂盒测定血清基质金属蛋白酶9(MMP9)、组织金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)的含量。结果 治疗后6个月, 两组的EDSS评分、MRI增强病灶数目、血清MMP9含量均明显降低, 血清TIMP1含量明显升高, 均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组病人的EDSS评分、头颅MRI病灶数目及血清MMP9含量均明显低于对照组[(3.25±0.52)分比(4.18±0.68)分; (2.36±0.41)个比(3.29±0.57)个; (18.95±2.52)ng/mL比(23.31±3.89)ng/mL], 血清TIMP1含量均明显高于对照组[(5.89±0.78)ng/mL比(5.27±0.79)ng/mL], 均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间不良反应白细胞减少、肝功能异常、恶心呕吐、感染的发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 米托蒽醌联合甲泼尼龙治疗MS能够改善神经功能、减少病灶数目、调节MMP9/TIMP1且具有较好的安全性。

**关键词:** 多发性硬化, 复发缓解性; 甲泼尼龙; 金属蛋白酶1组织抑制剂; 米托蒽醌; 基质金属蛋白酶9

## Effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone on relapsed and relieved multiple sclerosis and its influence on serological parameters

KE Li, FANG Dengfu, PAN Feibao, ZHAO Lei

Author Affiliation: Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

**Abstract: Objective** To study the efficacy of mitoxantrone combined with glucocorticoid on relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and its influence on serological parameters. **Methods** Fifty-four patients with relapsing-remitting MS (RRMS) in Suining Central Hospital during March 2016 to January 2018 were randomly divided into observation group treated with mitoxantrone combined with glucocorticoid and control group treated with glucocorticoid, with 27 cases in each group. The control group was given an

intravenous infusion of methylprednisolone at a dose of 1 000 mg/d, which was halved every 3 days. After 12 days, it was changed to oral methylprednisolone 60 mg/time/day, and gradually reduced the dose after 1 week. The dose was decreased by 8 mg every 5-7 days, and maintained after reducing to 4 mg/d. Patients in the observation group were given mitoxantrone combined with glucocorticoids as follows: Glucocorticoids were administered in the same way as the control group, and mitoxantrone was given at the same time. Anthraquinone 12 mg/m<sup>2</sup> was added to 500 mL physiological saline injection, intravenously, once every 3 months. Before therapy and 6 months after therapy, the neurological function was evaluated by the neurological status score (EDSS), the number of lesions was evaluated by MRI, the levels of serum matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP 1) were determined by kits. **Results** After 6 months of therapy, the EDSS score, the number of lesions on MRI and the content of MMP9 in serum of two groups were significantly lower than those before therapy, the content of TIMP1 in serum was significantly higher than that before therapy ( $P < 0.05$ ), and the EDSS score (score of the control group and observation group after treatment:  $4.18 \pm 0.68$ ,  $3.25 \pm 0.52$ ), the number of lesions on MRI (number of lesions in the control group and observation group after treatment:  $3.29 \pm 0.57$ ,  $2.36 \pm 0.41$ ) and the content of MMP9 [contents of the control group and observation group after treatment: ( $23.31 \pm 3.89$ ) ng/mL, ( $18.95 \pm 2.52$ ) ng/mL] in serum of observation group were significantly lower than those in the control group, and the content of TIMP1 [control group and observation group content after treatment: ( $5.27 \pm 0.79$ ) ng/mL, ( $5.89 \pm 0.78$ ) ng/mL] in serum was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions, including leukocyte reduction, liver dysfunction, nausea and vomiting, infection between two groups was not statistically different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Mitoxantrone combined with Methylprednisolone can improve the neurological function, reduce the number of lesions, regulate MMP9/TIMP1 and has better safety.

**Key words:** Multiple sclerosis, relapsing-remitting; Methylprednisolone; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; Mitoxantrone; Matrix metalloproteinase 9

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一类由自身免疫应答紊乱引起的中枢神经系统脱髓鞘疾病,包括复发缓解型(RR)、继发进展型(SP)、原发进展型(PP)、进展复发型(PR)4种类型,其中RR最为常见、临床上80%以上的初诊MS病人为RR。在MS的病理进程中,自身免疫系统识别中枢神经系统的轴突髓鞘蛋白并进行攻击,进而引起一系列脱髓鞘改变<sup>[1-2]</sup>。目前,临床上尚无根治该病的手段,主要的治疗目的是通过药物来减轻症状、延缓病情进展。糖皮质激素是治疗MS的首选药物,具有免疫抑制作用,能够使部分MS病人的症状得到改善<sup>[3]</sup>;米托蒽醌是具有免疫调节活性的抗肿瘤药物,近年来被用于MS的治疗<sup>[4]</sup>,但关于米托蒽醌与糖皮质激素联合治疗的价值尚未明确。鉴于此,本研究具体分析了米托蒽醌联合糖皮质激素治疗MS的疗效及对血清学指标的影响,旨在为探寻治疗MS的新方案提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2016年3月至2018年1月期间在遂宁市中心医院诊断为RRMS的病人作为研究对象,纳入标准:(1)符合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制定的MS诊断标准且分型为RR<sup>[5]</sup>;(2)首次诊断;(3)取得知情同意。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病的病人;(2)合并恶性肿瘤、糖尿病、现症感染及慢性感染的病人;(3)对研究用药物过敏的病人;(4)肝肾功能不全的病人。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣

言》相关要求。共纳入54例病人,采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,各27例。两组间一般资料的比较见表1,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 两组复发缓解型多发性硬化病人一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女		
对照组	27	16	11	28.13±4.48	4.27±0.69
观察组	27	17	10	27.69±4.82	4.12±0.62
$t(\chi^2)$ 值		(0.078)		0.347	0.840
$P$ 值		0.780		0.730	0.405

**1.2 治疗方法** 对照组病人给予糖皮质激素治疗,方法如下:甲泼尼龙起始剂量1 000 mg/d静滴,每3天减半量,12 d后改为甲泼尼龙(安徽金太阳生化药业有限公司)60毫克/次、口服、1次/天,服用1周后逐步减量、每5~7天减量8 mg,减为4 mg/d后维持。观察组病人给予米托蒽醌联合糖皮质激素治疗,方法如下:糖皮质激素甲泼尼龙给药方法同对照组,同时给予米托蒽醌12 mg/m<sup>2</sup>加入500 mL 0.9%氯化钠溶液、静滴,每3个月1次。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效:治疗前及治疗后6个月时,采用神经功能状况评分(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评价两组病人的神经功能,进行头颅MRI检查、判断病灶数目;(2)血清指标:采集空腹肘静脉血3 mL、离心分离血清后采用酶联免疫吸附法测定基质金属蛋白酶9(MMP9)、组织金属蛋白酶抑制剂1(TIMPI)的含量;(3)不良反应:观察两组病人治疗过程中发生白细胞减少、肝功能异

常、恶心呕吐、感染等并发症的例数。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 20.0软件录入数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较采用配对 $t$ 检验、组间比较采用成组 $t$ 检验,计数资料用例数或百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 EDSS 评分、MRI 增强病灶数目、血清 MMP9 及 TIMP1 的比较** 治疗前,观察组的 EDSS 评分、MRI 增强病灶数目、血清 MMP9 及 TIMP1 含量与对照组比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月时,两组的 EDSS 评分及 MRI 增强病灶数目均明显降低( $P < 0.05$ )且观察组的 EDSS 评分及 MRI 增强病灶数目均明显低于对照组( $P < 0.05$ );两组的血清 MMP9 含量明显降低, TIMP1 含量明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )且观察组的血清 MMP9 含量明显低于对照组, TIMP1 含量明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组不良反应的比较** 两组治疗过程中白细胞减少、肝功能异常、恶心呕吐、感染的发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组复发缓解型多发性硬化病人治疗过程中不良反应的比较/例(%)

组别	例数	白细胞减少	肝功能异常	恶心呕吐	感染
对照组	27	3(11.11)	2(7.41)	4(14.81)	2(7.41)
观察组	27	5(18.61)	4(14.81)	3(11.11)	5(18.61)
$\chi^2$ 值		0.587	0.750	0.164	1.477
$P$ 值		0.444	0.386	0.685	0.224

## 3 讨论

MS的发病与免疫功能紊乱有关,受到遗传因素、病毒感染、环境因素等的作用,自身免疫应答攻击中枢神经系统的轴突髓鞘并引起一系列脱髓鞘

改变,常见的症状包括感觉异常、性功能障碍、膀胱及肠道功能障碍、步态改变、认知功能障碍等<sup>[6-7]</sup>。糖皮质激素是具有免疫抑制作用的药物,被广泛用于MS的治疗,可以在一定程度上改善MS病人的症状,但整体疗效并不理想<sup>[8]</sup>。米托蒽醌是一类具有免疫调节活性的抗肿瘤药物,根据Rahimdel A等<sup>[9]</sup>的研究,该药物一方面能够嵌入DNA序列的碱基之间并阻断DNA的合成、复制、转录,另一方面能够抑制II型拓扑异构酶的活性、阻碍DNA双链的连接及修复。在免疫应答过程中,米托蒽醌能够发挥免疫调节作用。根据国内相关研究报道,米托蒽醌用于MS治疗的疗效确切且相对安全,该药物通过对DNA的影响能够抑制巨噬细胞、单核细胞、辅助性T细胞、树突状细胞等免疫细胞的抗原递呈作用及免疫活性作用,进而减轻自身免疫对自身组织的攻击和损伤<sup>[10]</sup>。基于此,米托蒽醌可以与其他免疫制剂联用。

本研究采用米托蒽醌与糖皮质激素联用的方式来治疗MS,通过EDSS评分及MRI检查来评估疗效,研究结果发现:两组治疗后的EDSS评分及MRI增强病灶数目均明显降低。这一结果与国内刘峥等<sup>[10-11]</sup>的研究结果一致,说明糖皮质激素以及米托蒽醌均具有治疗MS的价值,治疗后病人的神经功能得到改善、MRI内病灶数目减少。目前国内尚无米托蒽醌联合糖皮质激素治疗MS的报道,本研究进一步分析两组治疗后EDSS评分及MRI检查的差异发现:观察组治疗后的EDSS评分及MRI增强病灶数目均明显低于对照组,提示米托蒽醌联合糖皮质激素治疗MS的价值优于单用糖皮质激素,治疗后神经功能的改善及MRI内病灶数目的减少更为显著。这与米托蒽醌能够通过糖皮质激素不同的途径来调节机体免疫功能有关,糖皮质激素主要

表1 两组复发缓解型多发性硬化病人治疗前后神经功能状况评分(EDSS)、MRI增强病灶数目、血清基质金属蛋白酶9(MMP9)及组织金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	EDSS评分/分	MRI增强病灶数目/个	MMP9/(ng/mL)	TIMP1/(ng/mL)
对照组	27				
治疗前		6.24±0.81	4.88±0.71	30.12±4.89	4.41±0.68
治疗后		4.18±0.68	3.29±0.57	23.31±3.89	5.27±0.79
$t$ 值		10.121	9.074	13.147	4.287
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
观察组	27				
治疗前		6.33±0.79	4.95±0.62	29.94±4.18	4.39±0.62
治疗后		3.25±0.52	2.36±0.41	18.95±2.52	5.89±0.78
$t$ 值		16.921	18.106	11.699	7.822
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组间比较 $t$ , $P$ 值					
治疗前		0.413, 0.681	0.386, 0.707	0.145, 0.885	0.113, 0.911
治疗后		5.645, <0.001	6.882, <0.001	4.888, <0.001	2.902, <0.001

通过调节免疫细胞活化、减少免疫细胞因子的分泌来起到免疫抑制作用,而米托蒽醌不直接影响免疫细胞活化、但是能够通过细胞损伤作用来使免疫细胞的抗原递呈作用及免疫活性作用减弱,因而联合使用米托蒽醌及糖皮质激素能够起到协同作用并共同调节免疫功能、减轻自身免疫对轴突髓鞘的破坏,进而改善神经功能、减少病灶数目。

在自身免疫破坏中枢神经轴突髓鞘的过程中,T淋巴细胞穿透血脑屏障并在中枢神经系统内浸润是发病的第一步,该步骤高度依赖于蛋白酶对细胞外基质的水解作用<sup>[12-13]</sup>。国内曹冰清、谢瑛<sup>[14]</sup>的研究发现,MS病人血清中MMP9的含量明显增多;张兴鹤、卢宏<sup>[15]</sup>的研究发现,MS病人血清中MMP9的含量增多、对应的抑制分子TIMP1的含量减少,并且糖皮质激素能够调节MMP9及TIMP1。Ugarte-Berzal E等<sup>[16-17]</sup>的研究报道,MMP9的活性是水解血脑屏障中的多种蛋白成分,使血脑屏障完整性破坏的同时有利于T淋巴细胞穿过血脑屏障并在中枢神经系统内浸润;TIMP1则能够与MMP9形成共价结合并阻碍MMP9的水解作用,进而抑制MMP9对血脑屏障完整性的破坏、不利于T淋巴细胞在中枢神经系统内浸润<sup>[18]</sup>。本研究进一步分析治疗前后血清MMP9、TIMP1的变化来反应两药联用治疗MS的潜在机制,两组治疗后的血清MMP9均明显升高、TIMP1均明显降低。这一结果与张兴鹤、卢宏<sup>[15]</sup>的研究结果一致,提示米托蒽醌及糖皮质激素均能调节MMP9、TIMP1的生成。MMP9是基质金属蛋白酶(MMPs)家族中的明胶酶,能够水解细胞外基质、细胞基底膜中的胶原蛋白、纤维连接蛋白等,继而促进T细胞的浸润;TIMP1是MMP9的抑制分子,能够使MMP9的水解活性减弱并阻碍T细胞的浸润。进一步分析两组间治疗后MMP9、TIMP1的差异可知:观察组治疗后的血清MMP9含量低于对照组、TIMP1高于对照组,提示米托蒽醌联合糖皮质激素对MMP9、TIMP1的调节效应优于单用糖皮质激素,这可能是米托蒽醌联合糖皮质激素能够更为显著地改善MS神经功能、减少病灶数目的机制。

综上所述,米托蒽醌联合糖皮质激素能够更为显著地改善MS神经功能、减少病灶数目,也能显著减少MMP9含量、增加TIMP1含量,并且治疗的安全性较好、不会增加不良反应的发生率。

### 参考文献

[1] 朱国峰.探讨中枢神经系统自身免疫性疾病多发性硬化病因与发病机制[J].智慧健康,2017,3(17):88-89.  
[2] 王启荣,卢祖能,毛春,等.独家T细胞亚群与多发性硬化发病机

制的关系[J].医学综述,2017,23(15):2918-2922,2928.

- [3] DI GREGORIO M, GAETANI L, EUSEBI P, et al. Treatment of multiple sclerosis relapses with high-dose methylprednisolone reduces the evolution of contrast-enhancing lesions into persistent black holes[J].J Neurol,2018,265(3):522-529.  
[4] LASEK-BAL A, BARTOSZEK K, STEPOSZ A, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone use in primary and secondary progressive multiple sclerosis - study site experience based on the therapy of 104 patients[J].Int J Neurosci,2017,127(10):859-863.  
[5] 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.独家多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2014版)[J].中华神经科杂志,2015,48(5):362-367.  
[6] SEDAL L, WINKEL A, LAING J, et al. Current concepts in multiple sclerosis therapy[J].Degener Neurol Neuromuscul Dis,2017,28(7):109-125.  
[7] 胡梅,常丽英.39例临床孤立综合征患者的临床特点及3年随访调查分析[J].安徽医药,2015,19(10):1977-1979.  
[8] DOKOOHAKI S, GHAREGHANI M, GHANBARI A, et al. Corticosteroid therapy exacerbates the reduction of melatonin in multiple sclerosis[J].Steroids,2017,128(12):32-36.  
[9] RAHIMDEL A, ZEINALI A, MELLAT A. Evaluating the role of corticosteroid pulse therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis receiving mitoxantrone: a double blind randomized controlled clinical trial [J].Iran Red Crescent Med J,2015,17(10):e30618.DOI:10.5812/ircmj.30618.  
[10] 刘峥,魏欣,陈海,等.米托蒽醌治疗多发性硬化的疗效和安全性分析[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(9):824-828.  
[11] 吕晶.甲基强的松龙冲击疗法联合免疫抑制剂治疗多发性硬化症的临床分析[J].中国医科大学学报,2015,44(1):89-91.  
[12] OUKKA M, BETTELLI E. Regulation of lymphocyte trafficking in central nervous system autoimmunity [J].Curr Opin Immunol,2018,27(55):38-43.  
[13] MANRESA-ARRAUT A, JOHANSEN FF, BRAKEBUSCH C, et al. RhoA drives T-cell activation and encephalitogenic potential in an animal model of multiple sclerosis[J].Front Immunol,2018,31(9):1235.  
[14] 曹冰清,谢瑛.多发性硬化患者血清及脑脊液中抗CNPase抗体和基质金属蛋白酶-9水平的临床意义[J].临床医学研究与实践,2017,2(34):4-5,8.  
[15] 张兴鹤,卢宏.糖皮质激素对多发性硬化患者血清MMP-9、TIMP-1水平的调控作用[J].中风与神经疾病杂志,2012,29(5):419-422.  
[16] UGARTE-BERZAL E, BERGHMANS N, BOON L, et al. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 is a phase-specific effector molecule, independent from Fas, in experimental autoimmune encephalomyelitis[J].PLoS One,2018,13(10):e0197944.DOI:10.1371/journal.pone.0197944.  
[17] LI J, LIN SY, LV YB, et al. Association study of MMP-9 -1562C/T gene polymorphism with susceptibility to multiple autoimmune diseases: a meta-analysis[J].Arch Med Res,2017,48(1):105-112.  
[18] BHOWMICK M, TOKMINA-ROSZYK D, ONWUHA-EKPETE L, et al. Second generation triple-helical peptide inhibitors of matrix metalloproteinases[J].J Med Chem,2017,60(9):3814-3827.  
(收稿日期:2018-11-08,修回日期:2019-02-21)