

血浆置换治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的急性发作 6个月时症状改善的预测因子

Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination

Predictors of improvement at 6 months

S. Llufrí, MD*
J. Castillo, MD*
Y. Blanco, MD
L. Ramíó-Torrentà, MD
J. Río, MD
M. Valle's, MD
M. Lozano, MD
M.D. Castella', MD
J. Calabia, MD
A. Horga, MD
F. Graus, MD
X. Montalban, MD
A. Saiz, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Albert Saiz, Service of Neurology, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain
asaiz@clinic.ub.es

摘要

背景：血浆置换通常用来治疗对皮质类固醇治疗无效的中枢神经系统脱髓鞘性疾病严重发作。与血浆置换长期的治疗反应有关的预测因子尚不清楚。

方法：我们回顾性调查了自1995年1月至2007年7月间，行血浆置换治疗的41例患者的医学资料。研究的主要结局是在血浆置换治疗后的第6个月时的症状改善，即患者扩大的残疾状态评定量表(EDSS)评分 ≤ 7.5 分的患者，残疾评定降低 ≥ 1 分，或EDSS ≥ 8.0 分的患者降低 ≥ 1.5 分，或视神经炎的患者中视力表视力改善了2行。

结果：25例患者(61%)是女性，中位年龄为33岁(年龄范围14-57岁)。其中23例(56%)为多发性硬化，2例(5%)为临床孤立综合征，2例(5%)有马尔堡病，7例(17%)为急性播散性脑脊髓炎，4例(10%)视神经脊髓炎，2例(5%)特发性视神经炎及1例特发性横断性脊髓炎。急性发作前，中位EDSS评分为1.0(评分范围0-6.5)。急性发作后行血浆置换治疗时，中位EDSS评分为7.0(评分范围3.0-9.5)。16例患者(39%)在出院时，症状即得到改善，而26例在第6个月时得到改善。在多元分析时，血浆置换的早期应用(OR 6.29, 95% CI 1.18-52.96)和出院时症状即得到改善(OR 7.32, 95% CI 1.21-44.38)与第6个月时仍有治疗反应之间有明显的相关性。

结论：在进行血浆置换的患者中，63%的患者在第6个月时临床症状改善，早期应用血浆置换能改善患者出院时的症状。12例患者(48%)在治疗早期没有症状改善，在随访期间则出现了症状的改善。

NEUROLOGY 2009;73:949-953 何延波译；周满涛校

词汇表

CI=可信区间；CIS=临床孤立脱髓鞘综合征；EDSS=扩大的残疾状态评定量表；MS=多发性硬化；NA=不适用的；NMO=视神经脊髓炎；non-MS=除外多发性硬化和临床孤立综合征；ON=视神经炎；OR=优势比；PE=血浆置换；VA=视力

急性复发性多发性硬化和其他中枢神经系统炎症性脱髓鞘病的常规治疗是大剂量皮质类固醇冲击治疗^[1]。有证据显示，血浆置换对于标准治疗效果不佳的严重发作是有效的^[2-10]。血浆置换的随机双盲对照试验显示，积极接受血浆置换治疗的患者中40%症状改善^[1]，这些研究者在回顾了他们血浆置换治疗的经验后得到了相似的结果^[10]。与急性期治疗反应较好的(血浆置换治疗28天内)相关的因素有：男性，腱反射存在，及早期治疗^[10]。然而，与长期症状改善有关的预测因子尚不十分清楚。本研究的目的是，通过我们临床实践回顾对严重的中枢神经系统炎症性脱髓鞘病，对皮质类固醇治疗无反应者采用血浆置换治疗，确定治疗改善率，识别临床有效的预测因子，并评价血浆置换疗法在日常临床实践中的安全性。

方法

患者

我们回顾了所有于1995年1月到2007年7月之间在三所大学医院应用血浆置换治疗中枢神经系

*These authors had equal participation in the study.

From the Neurology (S.L., Y.B., F.G., A.S.) and Hemotherapy-Hemostasis (M.L.) Services, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona and Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer; Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (J.C., J.R., A.H., X.M.), CEM-Cat, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, and Centre de Trastorns i Banc de Teixits (M.D.C.), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; and Neurology (L.R.-T.) and Nephrology (M.V., J.C.) Services, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain.

Supported in part by grant P1060070, Fondo de Investigaciones Sanitarias, Madrid, Spain (A.S.), and Red Espanola de Esclerosis Múltiple (F.G., R.D.07/0060/0012; X.M., R.D.07/0060/0020; L.R.-T., R.D.07/0060/002), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

统炎症性脱髓鞘性疾病的严重发作的病例,共41例患者。根据确定的诊断标准进行临床诊断,如多发性硬化采用麦克-唐纳诊断标准^[1],视神经脊髓炎采用 Wingerchuk 等提出的诊断标准^[12];多发性硬化的马尔堡变异型(一种具有急性单向病程,大脑半球存在大量病灶的疾病^[13])的2例患者,应用活检确诊。所有患者都应用甲基强的松龙静脉点滴治疗至少1个疗程(1g/天,共3-5天),通过回顾病例采集患者的人口统计学资料、发病时的残疾程度、治疗效果和与治疗效果有关的变量以及治疗过程中并发症等信息。

症状改善定义为:出院时和血浆置换治疗6个月时,对于EDSS≤7.5分的患者,残疾状态评定至少降低1分,对于EDSS≥8.0分的患者至少降低1.5分,或视神经炎的患者视力表视力至少改善2行。主要的观察结果是6个月时的症状改善情况。为了与既往的研究结果进行比较,依据既往报道将症状改善分为中等改善和明显改善^[14]。本研究得到医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

血浆置换

每隔一天通过连续流动离心法置换1.25至1.66倍的血浆容量(Cobe Spectra, Caridian BCT, Lakewood, CO)。所有患者置换掉的血容量,以5%正常血清白蛋白替代。血浆置换中位次数为6次(置换次数5-15之间)。在第二、第四次和第六次血浆置换后,7例患者接受了每天每公斤体重200

mg的免疫球蛋白的静脉输液治疗。

统计学分析

分类变量和连续型变量的比较,分别采用卡方(或Fisher检验)和Wilcoxon秩和检验。在连续性的变量中采用Kruskal-Wallis检验进行多重比较。

当二变量比较时,显著性水准 $P<0.1$ 的变量纳入logistic回归模型中,以评价有预测性的变量的校正相关性。所有统计学分析应用SPSS 14.0软件,显著性差异 P 值水准设为0.05。

结果

患者的人口统计学资料和(基线)临床特点

本研究共纳入了41例患者,中位发病年龄33岁(14-57岁)。25例患者(61%)是女性。在血浆置换治疗开始时,23例患者(56%)(20例复发缓解和3例继续进展型)诊断为多发性硬化,2例诊断为临床脱髓鞘孤立综合征,7例(17%)为急性播散性脑脊髓炎,4例(10%)视神经脊髓炎,2例多发性硬化变异型(5%),2例(5%)特发性视神经炎及1例(2%)特发性横贯性脊髓炎(表1)。其中18例患者的主要症状为下肢轻瘫或下肢麻木,6例主要症状为四肢轻瘫或四肢麻木,5例轻偏瘫(2例有失语),4例患者被视为严重的视神经炎处理(其中2例为多发性硬化)。

20例患者(49%)在急性发作前,神经系统检查未见异常,入组的所有患者的中位EDSS评分为1.0(0-6.5)(表1)。14例患者(34%)正在接受免疫调节疗法或免疫抑制治疗:其中10例应用干扰素 β (1例联合应用盐酸米托蒽醌),2例应用盐酸米托蒽醌,1例脉冲式接受环磷酰胺治疗。在血浆置换治疗开始,所有患者严重残疾,(中位EDSS评分7.0,范围3.0-9.5)。除视神经炎患者外,余所有发作期患者的中位EDSS评分为7(范围4.0-9.5)。4例视神经炎患者视力为20/200,与视觉功能系统相对应的评分是5-6^[14](表1)。

症状发作与开始血浆置换中位间期为27天(波动范围6-90天)。12例患者在不足15天内得到治疗,15例患者在发病16至60天开始治疗,而14例患者在超过60天开始治疗。不同诊断的亚组之间没有显著性差异($P=0.48$)。皮质激素治疗和血浆置换开始治疗的间期分别为小于15天($n=15$),16-30天之

表1 患者人口统计学资料和基线临床特点

	n (%)	女性	中位年龄	发作前中位	PE治疗时中位
		n (%)	岁(范围)	EDSS(范围)	EDSS(范围)
脱髓鞘综合征					
总人数	51	25(61)	33(14-57)	1.0(0-6.5)	7.0(3.0-9.5)
MS	21(51)	12(57)	29(14-52)	2.0(0-6.5)	6.5(4.0-9.5)
复发缓解型	18	10	29(14-52)	2.0(0-6.5)	6.5(4.0-9.5)
继续进展型	3	2	43(24-51)	5.5(5.0-6.0)	7.0(6.0-7.5)
临床孤立综合征	2(5)	2(100)	40	0	5.5-7.5
急性播散性脑脊髓炎	7(17)	3(43)	37(19-57)	0	8.0(4.5-9.5)
视神经脊髓炎	4(10)	3(75)	39(34-48)	2.0(0-4.5)	6.0(6.5-9.0)
MS的马尔堡变异型	2(5)	2(100)	38(30-46)	0	6.0-9.5
特发性横贯性脊髓炎	1(2)	1(100)	44	0	8.5
神经炎发作					
特发性视神经炎	1	1	18	0	5
特发性缓解型视神经炎	1	0	36	0	5
复发缓解型MS	1	1	26	0	5
复发缓解型MS	1	0	30	0	6

*是指本次发作前受累眼以前的状态即视觉功能系统,扩大的残疾状态评定量表;MS=多发性硬化;ON=视神经炎

表2 依据诊断的治疗结果

脱髓鞘综合征	n	PE治疗时中位E	出院时中位	6个月时中位	6个月时中位	出院时改善	6个月时改善
		DSS(范围)	EDSS(范围)	EDSS(范围)	EDSS变化(范围)	例数, n (%)	例数n (%)
除外视神经炎的发作	37	7.0 (4.0-9.5)	6.5 (3.0-9.5)	6.0 (1.0-10)	-1.5 (-7.5到+3)	16 (39)	26(63)
MS	21	6.5 (4.0-9.5)	6.5 (3.0-9.5)	6.0 (1.0-8.0)	-1 (-7.5到+3)	6(29)	11(52)
复发缓解	18	6.5 (4.0-9.5)	6.5(4.0-9.5)	6.5 (3.0-9.5)	-1 (-7.5到+3)	5(28)	10(55)
复发进展	3	7.0 (6.0-7.5)	7.0 (6.0-7.5)	6.5 (6.0-7.0)	0 (-1到0)	1(33)	1(33)
临床孤立综合征	2	5.5-7.5	4.5-6.5	6.0-6.5	-1到+0.5	2(100)	1(50)
急性播散性脑脊髓炎	7	8.0 (4.5-9.5)	6.0 (4.0-8.5)	5.0 (1.0-10)	-3 (-6到+0.5)	4(57)	6(66)
视神经脊髓炎	4	8.0 (6.5-9.0)	6.0 (6.0-8.0)	6.0 (6.0-7.0)	-1.5 (-2到+0.5)	1(25)	3(75)
MS	2	6.0-9.5	6.0-6.5	4.5-6.0	-2.5(-5到0)	1(50)	1(50)
特发性横贯性脊髓炎	1	8.5	6.5	3.0	-5.5	1(100)	1(100)
视神经炎	4	NA	NA	NA	NA	1(25)	3(75)

EDSS=扩大的残疾状态评定量表; PE=血浆置换; MS=多发性硬化; NA=不适用

间 ($n=12$) 及大于 30 天 ($n=12$)。6 例患者在血浆置换治疗期间, 同时接受了皮质激素的治疗, 2 例患者在第一次血浆置换治疗时接受了 20 mg 的盐酸米托蒽醌的治疗。

对血浆置换治疗的反应

在血浆置换治疗期间或最初的几天, 其中 3 例患者发生病情恶化。在出院时(中位住院时间为 12 天, 住院天数 5-34 天之间), 10 例患者 (39%) 症状改善。其中 15 例患者 EDSS 评分(中位降低分数 1.5 分, 范围 1-3.5 分), 1 例视神经炎的患者视力得到提高。在 6 个月时, 26 例患者 (63%) 症状改善, 其中包括在治疗期间 3 例病情恶化中的 1 例。23 例患者改善了 EDSS 评分(中位降低分数 2.5 分, 范围 1-7.5 分) 且有 3 例患者视力得到提高(表 2)。当根据以往确定的标准^[3,10]分析我们的结果时, 我们得到了相似的结果。其中 15 例患者 (37%) 出院时病情得到中度或明显改善, 而 26 例患者 (63%) 病情在 6 个月时得到中度或明显改善。

1 例患者在血浆置换治疗 2 个月后死于泌尿系和肺部感染(出院时的 EDSS 评分为 8 分)。4 例患者(2 例多发性硬化, 1 例视神经脊髓炎和 1 例临床孤立综合征), 在第 6 个月的随访时, 病情复发 EDSS 评分恶化。

对血浆置换治疗反应良好的相关性预测因子

患者的年龄性别、发作前或血浆置换治疗前神经功能状态、是否涉及优势部位、或治疗过程中的技术因素包括血浆置换的次数

及相伴随的治疗, 均与预后没有相关性(表 e-1 在 the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org)。在症状改善的患者中, 从症状发作到开始血浆置换治疗的时间明显短于治疗无反应的患者的时间(中位时间 23 天对 37 天, $P=0.033$, Mann-Whitney 检验)。当症状发作到开始血浆置换治疗的时间分别为小于 15 天, 15-60 天和大于 60 天时, 治疗的反应率(反应率分别为 83%、67%、和 43%)随之下降(≤ 15 天与 ≥ 60 天相比, $P=0.028$, 优势比 [OR]10.00, 95% 可信区间 [CI]1.28-78.12)。非多发性硬化诊断(除多发性硬化和临床孤立综合征)与 6 个月时的症状改善有关(OR 4.33, 95% CI 1.23-15.20, $P=0.022$)(表 e-1)。第 6 个月时血浆置换治疗反应的独立预测因子是从症状发作到开始血浆置换治疗的时间($P=0.012$, OR 6.29, 95% CI 1.18-52.96) 以及出院时症状的改善情况 ($P=0.03$, OR 7.32, 95% CI 1.21-44.38)。在其他变量校正后, 非多发性硬化的诊断对预后的预测差异并未达显著性(表 3)。而在出院时, 对同一组变量进行相同的分析时, 则没有任何一变量可以预测治疗的反应情况(见表 e-2 和 e-3)

血浆置换治疗的不良反应

在整个血浆置换治疗过程中并没有发生严重的不良反应且有很好的耐受性。10 例患者 (24%) 发生了症状性低血压。2 例患者因中心静脉导管感染发生菌血症(其中 1 例并发静脉血栓), 1 例发生皮疹, 经口服皮质激素治疗痊愈。

因子	n	成功率%	OR(95% CI)	P值
开始PE治疗时间				
≤15天	12	83.3	6.29 (1.18-52.96)	0.012
>15-60天	14	66.7	3.99 (1.06-15.91)	0.05
>60天	15	42.9	1.00	
PE治疗时EDSS评分				
<8.0	29	55.2	0.21 (0.23-2.29)	0.21
≥8.0	12	88.3	1.00	
诊断				
non-MS	16	81.3	4.35 (1.05-16.67)	0.053
MS	25	52	1.00	
出院时结果				
改善	16	87.5	7.32 (1.21-44.38)	0.03
未改善	25	48	1.00	

OR=优势比; CI=可信区间; PE=血浆置换; EDSS=扩大的残疾状态评定量表; non-MS=除多发性硬化和临床孤立综合征; MS=多发性硬化

讨论

我们的研究显示在短时间内, 中位 12 天, 血浆置换治疗可使 39% 的中枢神经系统炎症性脱髓鞘严重发作的患者临床症状得到明显改善, 这些患者都是应用大剂量的皮质激素治疗后无明显反应。这个结果与既往的病例对照研究和一些回顾性研究结果相一致^[3,10]。然而, 以往的研究并没有提到, 在随访期间仍有较高比例的 (63%) 症状改善。这意味着 48% 的早期对血浆置换治疗没有反应的患者, 在 6 个月时则有反应。一旦患者出院, 将患者的神经功能预后情况告知本人或家属是非常重要的。当然要权衡实际情况, 即早期症状改善是后期对血浆置换治疗有反应的最好预测因子。

尽管本研究为回归性研究, 存在着本身的局限性, 但两方面观察指标都得到了症状的改善, 即采用 EDSS 评分和以定向神经功能缺损为依据的评分^[3,10]强化了结果的可信度。例如, 一例需要轮椅活动的患者 (EDSS 8.0) 经血浆置换治疗后, 可用拐杖行走至少 5 米 (EDSS 7.0), 这种改善视为中度改善, 但若经过 EDSS 评价, 则该患者属于无反应者。

4 例严重的视神经炎患者得到治疗。血浆置换治疗在该领域的作用还鲜为人知。由于纳入的视神经炎的病例较少以及缺乏对照组, 使我们未能对其治疗的有效性得出可靠的结论。然而, 其中 2 例患者在第二次和第四次血浆置换治疗后视力开始恢复, 尽管只有第 1 例视力表视力改善了 2 行 (2 个级别)。

虽然不能除外早期大量皮质激素治疗的延迟效应, 但治疗后症状在短时间内迅速改善提示与应用血浆置换有关。在早期的研究报道中, 应用治疗改善的同一标准, 研究者发现 10 例视神经炎患者在应用血浆置换治疗最后疗程后, 有 7 例在 5 天内症状得到明显改善^[15]。也就是说, 血浆置换在视神经炎的治疗中领域可能值得行进一步随机对照研究。

正如其他非随机对照试验所出现的情况那样, 我们也意识到, 去了解究竟是治疗的作用还是疾病本身自然史的结果, 是很困难的。不过, 我们的研究人群对大剂量皮质激素治疗无反应以及仅有 3 例患者在血浆置换治疗期间或最初几天病情恶化, 这一事实支持了血浆置换治疗的作用。

一项以往的研究显示男性、腱反射存在以及早期治疗预示对血浆置换治疗反应良好 (血浆置换治疗 28 天内)^[10]。我们同样发现早期治疗是 6 个月症状改善的最佳预测因子。尽管在最初治疗的 2 周里得到治疗的患者有较高的成功率, 但在发病 60 天后开始治疗, 仍有 43% 的患者得到改善, 因此, 以我们的经验, 血浆置换治疗不应有排除标准。不过, 本研究和以往的研究数据都强调, 与治疗效果有关的因素就是治疗开始的时间。

本研究证实, 对皮质激素治疗无效的众多中枢神经系统炎症性脱髓鞘的疾病, 血浆置换治疗是有益的。然而, 在多发性硬化的患者存在疗效较差的趋势, 在随访期间复发的患者得到了相似的结果, 继而在进一步分析中, 排除了这些病例。血浆置换治疗的确切机制尚不清楚, 但其中循环中自身抗体、免疫复合物、细胞因子以及其他炎症介质的去除被认为是血浆置换治疗的作用基础^[16]。这一事实非常重要, 因为最近一项回顾性研究报道显示多发性硬化的免疫病理分型与血浆置换治疗的反应存在相关性^[17]。在那项研究报道中, 所有 II 型的患者以免疫球蛋白的聚集和抗体/补体相关的脱髓鞘为特征且对血浆置换治疗效果较好, 而 I 或 III 型的患者却没有这个特点^[17]。遗憾的是, 到目前为止, 临床上仍没有一个可靠的标志物来识别这些患者。

参考文献

1. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group.

- The Canadian cooperative trials of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441-446.
2. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143-1149.
 3. Weinschenker 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.
 4. Bennetto L, Totham A, Healy P, Massey E, Scolding N. Plasma exchange in episodes of severe inflammatory demyelination of the central nervous system: a report of six cases *J Neurol* 2004;251:1515-1521.
 5. Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
 6. Yücesan C, Arslan O, Arat M, et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases. *Transfus Apher Sci* 2007;36:103-107.
 7. Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clinical Apherests* 2004;19: 154-159.
 8. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, Kaplan JD, Malachowski ME, Churchill WH. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995;45:824-827.
 9. Meca-Lallana JE, Rodriguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, et al. Plasmapheresis: its use in multiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system—an observation study. *Rev Neurol* 2003;37:917-926.
 10. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
 11. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
 12. Wingerchuk DM, Lenon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
 13. Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease." *Neurology* 1998;38:1153-1155.
 14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
 15. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081-1083.
 16. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stürve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders. *Arch Neurol* 2006;63:930-935.
 17. Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579-582.