

中医药干预多发性硬化的作用机制与治疗研究展望

吴彦青¹ 郭玉红^{1,2,3} 刘清泉^{1,2,3}

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 北京中医医院顺义医院,北京,101300;

3 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010)

摘要 多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)具有高复发率、高致残率的特点,是仅次于创伤的中青年人致残原因。近几年中医药对 MS 的研究逐渐成为热点,中医药对 MS 从临床实践出发的研究显示中医药在神经免疫性疾病防治方面带来新的思路,在调节机体的免疫功能延缓、抑制并逆转 MS 复发和进展,改善 MS 患者抑郁情绪,减轻 MS 患者的认知功能障碍和神经功能缺损程度,提高其对生活质量的满意度等诸多方面,中医药具有独特的作用。

关键词 多发性硬化;中医药;作用机制;展望

Mechanism and Prospects of Traditional Chinese Medicine in Treating Multiple Sclerosis

Wu Yanqing¹, Guo Yuhong^{1,2,3}, Liu Qingquan^{1,2,3}

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, affiliated with Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine shunyi branch, Beijing 101300, China; 3 Beijing Key Laboratory of basic research with Traditional Chinese Medicine on infectious diseases, Beijing 100010, China)

Abstract Multiple sclerosis (MS) is characterized by high relapse rate and high disability rate, and it is one of the causes for the young and middle-aged with disability, second only to trauma. In recent years, more researches has been focused on traditional Chinese medicine (TCM) in treating MS, and the researches of clinical practice on TCM in treating MS revealed that some new ideas had been brought by TCM to the prevention and treatment of neuroimmune diseases. Therefore, this article analyzes the unique role of TCM in treating MS, such as delaying, inhibiting and even terminating the relapse and progress of MS, relieving depression, cognitive dysfunction and neurological deficits, and finally enhancing the patients' quality of life and satisfaction with life.

Key Words Multiple sclerosis; Traditional Chinese medicine; Mechanism; Prospects

中图分类号:R278 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.005

多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统脱髓鞘为主要病理特点的自身免疫性疾病,主要临床表现为肢体无力、麻木、瘫痪、痛性痉挛、共济失调等^[1]。MS 发病年龄多在 20~40 岁,男女比例大约为 1:2,遗传易感个体在病毒感染等环境因素作用下发生免疫调节功能紊乱所致^[2],按照临床病程分为复发-缓解型、继发进展型、原发进展型及进展复发型,尚无治愈方法,具有高复发率、高致残率的特点,是仅次于创伤的中青年人致残原因,严重影响患者的家庭及社会生活^[3,4]。因此,开发有效药物提高对 MS 的治疗效果是亟待解决的重要课题。中医药在该领域的介入在改善患者临床症状、延缓进展、减缓复发、减少激素不良反应等方面具有一定的潜在优势,进一步提高中医药干预 MS 疗效

具有重要的现实意义。

1 多发性硬化复发因素和进展机制

MS 是由细胞免疫和体液免疫共同参与以中枢神经系统(脑和脊髓)白质损伤为主的疾病,MS 的主要病理特点为脱髓鞘、部分再髓鞘化、轴索损伤和胶质瘢痕的形成^[5]。MS 的主要临床特点是神经症状的复发和进展,其中 MS 神经症状复发主要病理特点为中枢神经系统的急性炎性脱髓鞘,而 MS 疾病进展的主要病理特点则为慢性脱髓鞘、少突胶质细胞和轴索破坏形成形成硬化斑和病损灶^[6]。

MS 病情复发的影响因素包括感染因素、精神心理因素、高脂肪饮食等多个方面,导致了病情复发的多样性和不可预测性。MS 患者激素治疗后机体免疫力明显下降,容易发生消化道、上呼吸道等的感染

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81403221)

作者简介:吴彦青(1980.02—),男,医学博士,博士后,副主任医师,研究方向:中医药防治危急重症的临床与基础研究,E-mail:wyqbs120@163.com

通信作者:刘清泉(1965.11—),男,大学本科,主任医师/教授,首都医科大学附属北京中医医院院长,研究方向:中西医结合诊治危重病,E-mail:liuqingquan2003@126.com

机会增加,或体内非活化的病毒被激活导致 MS 复发,研究结果提示持续感染时间大于 3 周复发风险增高 2.7 倍,大于 3 个月则增高 3.8 倍^[7]。系统化、定量汇总 14 项实验研究分析发现应激性生活事件和 MS 复发有关^[8],应激事件后的 4 周内 MS 的复发率增加了一倍,应用 COX 回归分析相对危险度为 2.2,95% 可信区间是 1.2 ~ 4.0, $P = 0.014$ ^[9],MS 的复发与应激事件的发生次数、严重程度和形式、发生快慢及个人的心理素质均有关系^[10]。MS 复发期可见胆固醇与低密度脂蛋白升高以及高密度脂蛋白降低,富含 ω -3 脂肪酸的低脂饮食则可以降低 MS 复发率^[11]。细胞因子 TNF- α 、LT、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18、ET 水平升高,IL-10、TGF- β 降低以及 Th1 细胞表面受体 CXCR3、CCR5 表达增加均参与 MS 的发病和复发且复发前即发生改变;作为轴索和髓鞘损害的标志物 Tau、GD1 α 、S100、MMP-9 在 MS 复发后增加^[12]。

MS 病情进展的影响因素包括自身免疫异常、炎症反应、线粒体能量代谢失调、氨基酸释放过度、兴奋性星型胶质细胞受损以及神经营养因子供应不足等多个方面导致神经元逐渐慢性凋亡,引起疾病进展。在脑脊液或血中的 CD8⁺ T 细胞可以存在 5 年以上,而 T2 病灶与 CD4⁺ T 细胞产生的 TNF- α 之间具有相关性,二者与 MS 进展的关系不但具有炎症特征,其神经功能缺损与髓鞘多肽应答的增强具有相关性^[13-14]。B 细胞间接产生抗体引起对中枢神经系统自身抗原的交叉反应促进 MS 进展,B 细胞/单核细胞比值增加^[15-16]。与 Th1 应答相关的细胞因子 IL-12 和 TNF- α 均与 MS 进展^[17]。此外,细胞外谷氨酸堆积引起的兴奋性毒性损伤是造成轴索损伤的潜在病机^[18],MS 发病过程中抗原表位的扩展、血脑屏障通透性改变以及 CNS 内的细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞、浸润的巨噬细胞和 B 细胞等)作用等诸多因素均与 MS 进展有关^[19]。

2 中医药延缓、抑制或逆转多发性硬化进展的作用特点及其部分作用机制

中医文献中无“多发性硬化”的病名,文献研究表明痹证、痿证与 MS 在病因病机、症状表现以及临床治法上均有交叉重叠,MS 当归属于中医“痿病”“痹病”范畴^[20],以脏腑虚弱为致病之本,邪实为标。近年来,开展了一些中医药治疗 MS 的随机对照试验临床试验,地黄合剂(熟地黄、山茱萸、石菖蒲、白僵蚕等)^[21-22]可以抑制胶质细胞的活化,具有抗炎性反应作用,同时可下调免疫辅助性 CD4⁺ 细胞,并

上调免疫抑制性 CD8⁺ 细胞的数目,发挥免疫平衡作用预防 MS 复发,还可改善 MS 患者使用激素后的阴虚火旺症状。二黄方(熟地黄 12 g、生地黄 12 g、制首乌 12 g、水蛭 5 g、浙贝母 9 g、全蝎 3 g、连翘 12 g、天麻 3 g、益母草 15 g)^[23-24]可以调节脑脊液中细胞因子 MCP-1 和 TGF- β 1 含量,减少激素不良反应,改善患者的肢体麻木、疼痛等神经症状,促进患者康复。龟鹿益髓胶囊(人参、鹿茸、龟甲、菟丝子、何首乌、枸杞子、全蝎、鸡血藤)可以不同程度的改善和恢复诱发电位、脑脊液 IgG 和寡克隆区带以及 MRI 检查,有效地改善临床症状和体征,降低复发率^[25]。肌萎灵胶囊(人参、鹿茸、菟丝子、何首乌、枸杞子、全蝎、水蛭、鸡血藤等)^[26-27]能减轻临床症状和体征,降低 MS 复发率。硫辛酸胶囊可以改善患者的 EDSS 评分,且尤以病程短的 MS 患者治疗效果更佳^[28]。益气解郁方加减(黄芪 30 g、白术 15 g、防风 10 g、柴胡 12 g、白芍 15 g、枳壳 12 g、甘草 6 g)^[29]能够降低 Th1 水平,调节异常的免疫功能,减少 MS 复发次数。益肾达络饮(熟地黄、鹿角胶、石菖蒲、萆薢、栀子等)^[30]可以改善 MS 患者抑郁情绪,降低 MS 患者的年复发率,减轻 MS 患者的认知功能障碍和神经功能缺损程度,提高其对生活质量的满意度。纵观以上研究,中医药对 MS 从临床实践出发的研究显示出中医药在神经免疫性疾病防治方面的潜在优势,弥补了西医的相对不足,加强中西医优势整合,对于防治 MS 具有十分重要的现实意义。

3 中医药干预多发性硬化的优势与展望

在既往的临床工作中发现,正如《黄帝内经》有“正气存内,邪不可干”记载,MS 复发和进展往往是在机体正气虚弱的条件下发生的。肾乃先天之本,主藏精,肾中精气为机体正气之本,对机体的免疫功能具有重要的调节作用。“肾虚为本,湿热浊毒为标”正逐渐成为当代各位医家的主流观点,中医辨证施治加味补肾中药从临床实践出发,在防治 MS 方面具有一定的潜在优势,主要体现在:1) 中医药注重在整体观念指导下辨证论治 MS,通过对机体的多层次、多靶点的整体调节有效减缓疾病进程;2) 中医药防治 MS 可降低 MS 的复发率,使 MS 患者摆脱了肢体胀、麻等感觉异常,减轻肢体运动功能的障碍,改善患者的生活质量;3) 中医药防治 MS 可以在一定程度上替代激素并且无激素样不良反应;4) 中医药可以增强与改善 MS 患者的体质,改善患者的自觉不适,提高其对外界环境的适应能力。

MS 复发与进展的难治性是国内外医学界普遍

关注的问题,不仅为中医药的发展带来了新的机遇,也提出了更高的要求,在中医药理论的指导下充分发挥自身优势,深入研究中医药延缓、抑制甚至逆转 MS 的作用机制以提高临床实践的成效性,并探讨中医药改善 MS 机体内环境和机体免疫功能的作用机制。笔者认为,未来中医药治疗 MS 欲取得实质性突破,MS 中医基础理论性研究要继续,关于 MS 的中医病名、病机、病机、理论问题亟待理清,从根本上由中医理论指导临床遣方用药;从经典古方中筛选,吸收国内外同类研究的最新成果,研制高效速效的药物以缩短疗程,提高临床疗效;加强临床治疗机制研究,建立 MS 符合中医药特点的多层次、多水平、多靶点的整体疗效评价标准。

综合分析,中医药治疗 MS 在未来主要体现在在中医理论引导下,研究新的治疗方法,研制出成分明确的具有特殊疗效的药物,开发并探索防治的中药有效成分,开展中药研究,延缓、抑制甚至逆转 MS 复发和进展,控制疾病的进程,消除或减少患者运动、感觉等神经功能的缺损,预防焦虑、抑郁甚至智能减退等发生,在 MS 防治中让中医药发挥更大的积极作用。

参考文献

- [1] 吴江. 多发性硬化. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 231-238.
- [2] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, et al. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 727-739.
- [3] 方丽波, 王拥军, 张星虎, 等. 多发性硬化的免疫遗传学研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2007, 13(1): 42-44.
- [4] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process[J]. *Brain*, 2003, 126(4): 770-782.
- [5] 董梅, 李春岩. 多发性硬化的发病机制[J]. *国际免疫学杂志*, 2006, 29(2): 100-104.
- [6] 周莉, 樊永平. 多发性硬化疾病进展机制分析及中药有效成分药理研究现状[J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(9): 555-557.
- [7] Buljjevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 5): 952-960.
- [8] Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2004, 328(7442): 731.
- [9] Buljjevac D, Hop WC, Reederker W, et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study[J]. *BMJ*, 2003, 327(7416): 646.
- [10] Brown RF, Tennant CC, Dunn SM, et al. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: important features and stress-mediating and-moderating variables[J]. *Mult Scler*, 2005, 11(4): 477-484.

- [11] Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 73(5): 397-404.
- [12] 罗丽, 周红雨. 多发性硬化复发的生物学指标检测[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 13(4): 246-249.
- [13] Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8⁺ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(8): 2428-2433.
- [14] Killestein J, Kalkers NF, Meilof JF, et al. TNFalpha production by CD4⁺ T cells predicts long-term increase in lesion load on MRI in MS[J]. *Neurology*, 2001, 57(6): 1129-1131.
- [15] Cepok S, Jacobsen M, Schock S, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 11): 2169-2176.
- [16] Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease[J]. *Nat Med*, 2002, 8(5): 509-513.
- [17] O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets[J]. *Immunity*, 1998, 8(3): 275-283.
- [18] Killestein J, Kalkers NF, Polman CH. Glutamate inhibition in MS: the neuroprotective properties of riluzole[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1/2): 113-115.
- [19] 朱潇颖, 赵永波. 多发性硬化的发病机制[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2006, 26(10): 1190-1192.
- [20] 张法英. 多发性硬化的中医理论文献研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [21] 高敏, 林木灿, 张凯娜, 等. 地黄合剂(胶囊)治疗急性复发期多发性硬化 38 例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2008, 24(6): 16-17.
- [22] 高聪, 谢富华, 区腾飞, 等. 地黄合剂在多发性硬化患者中抗炎反应及调节免疫平衡机制探讨[J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7(9): 923-927.
- [23] 樊永平, 王平, 张星虎, 等. 二黄方治疗多发性硬化急性发作的临床观察[J]. *北京中医药大学学报*, 2006, 29(4): 273-276, 280.
- [24] 樊永平, 王平, 张星虎, 等. 二黄方治疗多发性硬化急性发作的机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(1): 25-29.
- [25] 陈金亮, 王殿华, 李永利. 龟鹿益髓胶囊治疗多发性硬化症 60 例临床观察[J]. *新中医*, 2006, 38(11): 31-32.
- [26] 李永利, 李红霞, 王殿华. 肌萎灵胶囊治疗多发性硬化症 52 例[J]. *陕西中医*, 2005, 26(3): 222-224.
- [27] 王雅慧, 赵辉, 黄佳荃, 等. 肌萎灵汤治疗多发性硬化的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(12): 1608-1609.
- [28] 赵海龙, 查运红, 胡晓琴, 等. 疏辛酸胶囊治疗缓解期多发性硬化及视神经脊髓炎的临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(16): 122-123.
- [29] 毛文晴. 益气解郁方加减对多发性硬化复发及细胞免疫功能影响的初步研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [30] 申玉娟. 益肾达络饮加减治疗复发-缓解型多发性硬化缓解期临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.