

添加维生素 D3 治疗 50 例缓解复发型多发性硬化的研究

罗高权 杨路 梁磊 黎春镛 陈状 公方和

【摘要】 目的 探讨维生素 D3 添加治疗缓解复发型多发性硬化(RRMS)患者的临床疗效和安全性。**方法** 将 50 例缓解复发型多发性硬化(RRMS)患者随机分成维生素 D3 组和激素组,每组各 25 例,维生素 D3 组在激素治疗的基础上添加骨化三醇胶丸口服,治疗前后检测外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th1、Th2 数量,评定 NIHSS 分值,观察并记录治疗期间药物的安全性及副作用。**结果** 治疗前维生素 D3 组与激素组在年龄、病程、性别以及 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th2 数与治疗前比较及治疗后 2 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后 CD4⁺、Th1 数、NIHSS 评分与治疗前比较及治疗后 2 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 维生素 D3 添加治疗缓解复发型多发性硬化(RRMS)患者具有较好的临床疗效。

【关键词】 维生素 D₃ 多发性硬化 T 细胞亚群 激素

【中图分类号】 R744.5⁺1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)04-0245-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.04.007

Supplement of vitamin D₃ clinical in treatment of 50 cases of relapsing remitting multiple sclerosis Luo Gao-quan, Yang Lu, Liang Lei, et al. Department of Neurology, Guangzhou Army General Hospital, Guangzhou 510010

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy and safety of vitamin D₃ in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) by using clinical randomized controlled study. **Methods** 50 cases of relapsing remitting multiple sclerosis in patients with relief, were randomly divided into vitamin D₃ group and prednisone group, 25 cases in each group, vitamin D₃ group in the treatment of hormone based add calcitriol capsules. The lymphocyte subsets, CD8⁺, CD8⁺ T, Th1, CD4⁺/, CD4⁺, Th2, NIHSS scores were detected, and the safety and side effects of the drugs during the treatment were evaluated. **Results** There was no significant difference between the treatment of vitamin D₃ group and the hormone group in age, duration of disease, gender and NIHSS numerical ($P>0.05$), there was no significant difference between before treatment and after treatment in CD8⁺ and CD4⁺ cells and Th2 numerical ($P>0.05$), there was no significant difference between before treatment and after treatment in CD4⁺ Th1, NIHSS score ($P<0.05$). **Conclusion** vitamin D₃ has good clinical effect in the treatment of RRMS, and can be used in clinic.

【Key words】 Vitamin D₃ Multiple sclerosis T lymphocyte subsets Hormone

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的脱髓鞘性疾病,其确切的病因以及发病机制尚不清楚。维生素 D₃ 是一种类固醇衍生物,其通过与特异性核受体结合在钙磷代谢、骨质形成与

矿化中发挥重要作用。除此之外,大量证据表明维生素 D₃ 具有免疫调节作用,维生素 D₃ 能调节天然免疫与获得性免疫,有效抑制自身免疫反应。流行病学调查发现,维生素 D₃ 缺乏与多种疾病相关,维生素 D₃ 缺乏与自身免疫性疾病的关系在多发性硬化和类风湿性关节炎中得到证实。本研究在常规治疗复发性多发性硬化的基础上添加维生素 D₃,其临床疗效明显提高,现报道如下。

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(项目编号为 A2014487);广东省公益研究与能力建设专项资金(项目编号为 2014A020212259)

作者单位:510010 广州军区广州总医院神经内科(罗高权 黎春镛 陈状 公方和),药剂科(梁磊);南方医科大学中西医结合医院康复科(杨路)

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有受试者为 2013 年 10 月~2015 年 5 月于广州军区广州总医院、南方医科大学中西医结合医院神经内科、康复科住院或门诊的缓解复发型 MS (RRMS)患者,共计 50 例,其中男女各 25 例。纳入标准:年龄≥18 岁;病程≤3 年;符合 McDonald Criteria(2005)诊断标准。排除标准:入组前 12 月接受干扰素系统治疗,淋巴辐射、环磷酰胺、其他免疫调节或免疫抑制治疗^[6]。将符合纳入标准及排除标准的受试者按 1:1 比例随机分成维生素 D₃组和激素组,每组各 25 例。激素组以及维生素 D₃组治疗前患者年龄、病程、性别、NIHSS 评分比较无统计学差异($P>0.05$)(表 1)。

表 1 2 组治疗前一般资料比较

组别	例数	年龄	F/M	病程	NIHSS 评分
激素组	25	32.73±6.81	12/13	1.78±0.49	17.04±3.64
维生素 D ₃ 组	25	32.69±6.01	13/12	1.62±0.55	16.84±3.49

1.2 方法

1.2.1 药物治疗

激素组^[1]:从 1000 mg/d 开始,静脉滴注 3~4 h,连续静滴 5 d,然后改用 500 mg/d 静滴,连续静滴 3 d,此后剂量阶梯依次减半,每个剂量用 3 d,至 120 mg 以下,可改为口服 80 mg,1 次/d,每个剂量 3 d,继续阶梯依次减半,直至减停,原则上总疗程不超过 4 周;维生素 D₃组^[2]:予 MS 患者与激素组相同的治疗手段,并在此基础上加用骨化三醇胶丸(每粒 0.25 μg)口服,1 次/d,1 粒/次,疗程 6 个月。

1.2.2 观察指标

治疗评估点选择在治疗前及治疗后。①免疫指标检测:外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、T1 辅助细胞(Th1)、T1 辅助细胞(Th2);②美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评分;③治疗期间观察药物的安全性及副作用。

1.2.3 统计学处理

计数资料用卡方检验;计量资料用 *t* 检验,每组治疗前后比较用配对 *t* 检验,2 组治疗前、治疗后比较用成组 *t* 检验;等级资料用 Ridit 检验。影响因素分析用多元分析。采用均在 SPSS 18.0 统计软件包,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组随诊患者见激素相关副作用:肥胖(激素组 8 例、维生素 D₃组 6 例),胃痛及不适(激素组 2 例、维生素 D₃组 3 例),肝功能异常(激素组 2 例、维生素 D₃组 2 例)。未发现维生素 D₃如头痛、头昏、高钙、肾结石等相关副作用。

检测治疗前后所有受试者外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th1、Th2 治疗前后值,激素组及维生素 D₃组在治疗前 2 组比较无明显差异($P>0.05$);2 组治疗后 CD4⁺及 Th1 较治疗前均能明显降低($P<0.05$),且维生素 D₃组差异程度优于激素组($P<0.05$);在改善 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th2 方面 2 组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2~6)。

治疗前 NIHSS 评分,激素组为 17.04±3.64,维生素 D₃组为 16.84±3.49,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后激素组为 12.73±3.71,维生素 D₃组为 7.04±3.51,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表 7)。

表 2 治疗前后血 CD4⁺ 数变化

组别	例数	CD4 ⁺ 数	
		治疗前	治疗后
激素组	25	36.10±7.82	32.02±8.31 [#]
维生素 D ₃ 组	25	35.31±8.51	28.36±7.75 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与激素组治疗后比较,^{*} $P<0.05$

表 3 治疗前后血 CD8⁺ 数变化

组别	例数	CD8 ⁺ 数	
		治疗前	治疗后
激素组	25	30.53±7.93	26.31±8.82 [#]
维生素 D ₃ 组	25	29.37±8.31	24.96±8.37 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P>0.05$;与激素组治疗后比较,^{*} $P<0.05$

表 4 治疗前后血 CD4⁺/CD8⁺ 变化

组别	例数	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后
激素组	25	5.01±3.02	2.04±2.63 [#]
维生素 D ₃ 组	25	4.48±2.46	1.89±2.01 [#]

注:与同组治疗前比较,[#] $P>0.05$

表 5 治疗前后血 Th1 数变化

组别	例数	Th1 数	
		治疗前	治疗后
激素组	25	21.63±9.95	13.26±4.71 [#]
维生素 D ₃ 组	25	20.32±10.15	9.06±4.34 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与激素组治疗后比较,^{*} $P<0.05$

表 6 治疗前后血 Th2 数变化

组别	例数	Th2 数	
		治疗前	治疗后
激素组	25	1.78 ± 1.17	1.94 ± 0.83 [#]
维生素 D ₃ 组	25	1.61 ± 0.54	2.86 ± 0.91 [#]

注:与同组治疗前比较,[#] $P>0.05$

表 7 治疗前后 NIHSS 评分(分)

组别	例数	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
激素组	25	17.04 ± 3.64	12.73 ± 3.71 [#]
维生素 D ₃ 组	25	16.84 ± 3.49	7.04 ± 3.51 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与激素组治疗后比较,^{*} $P<0.05$

3 讨 论

MS 是临床治疗较为棘手的一种中枢神经系统的脱髓鞘性疾病,目前对于该病的治疗主要以抗炎及调节免疫为主,现代医学也在积极地寻求更加有效且安全的治疗手段。关于 MS 病因及发病机制仍未明确,目前多数研究表明其病因与遗传因素、病毒感染、环境因素、内分泌、年龄、情绪波动等因素有关,其发病机制方面的研究证实 CD4⁺ 与 CD8⁺ 细胞在 MS 的发病和疾病进程中起着致病性的作用^[3]。Waldmann 等^[4]研究表明若及时清除血液中的 CD4⁺ T 细胞可以防止 MS 患者病情的复发,并对急性期 MS 起治疗作用。Th1 及 Th2 是 CD4⁺ T 细胞的 2 个亚型,在 MS 急性期观察这 2 个亚型发现 Th1 显著性增加,而 Th2 的数量却很少,若在发病期间予以 β 干扰素治疗则 2 个亚型细胞因子的分泌情况则正好相反^[5],疾病的缓解期亦是如此,说明 Th1 型细胞因子可加重 MS 的病情,而 Th2 型细胞因子则对 MS 起保护作用,有助于病情的康复。在 MS 的不同进展阶段均能在病灶部位发现大量的 CD8⁺ T 细胞浸润^[6],CD8⁺ T 细胞能特异性杀伤靶细胞,诱导并参与自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的发生、发展过程,并且能够分泌大量的炎症因子,参与 MS 的发病及病情进展。本研究选择以上这些 T 细胞亚型作为观察指标以判断实验方案中添加维生素 D₃ 的治疗效果。

维生素 D₃ 是人体所需要的一种营养物质,其传统的主要生理学功能是调节体内钙磷平衡,随着对其深入的认识,维生素 D₃ 近年还被发现其对细胞免疫有重要作用^[7-8]。免疫细胞存在维生素 D 受体(VDR),维生素 D₃ 通过体内代谢活性产物 1,25-(OH)₂D₃ 与 VDR 结合发挥免疫调节作用。1,25-

(OH)₂D₃ 除了直接作用于 T 细胞外,还通过多种机制调节抗原递呈细胞的表型和功能,尤其是树突状细胞^[9]。1,25-(OH)₂D₃ 只有在和特异受体即 VDR 结合后才能发挥其大部分生物学效应^[10]。1,25-(OH)₂D₃ 除可以抑制 T 细胞活性以外,还对白细胞介素-1、白细胞介素-2、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子分泌起抑制作用^[11]。而这些因子在 Th1、Th2 的发生中起着重要作用。动物实验还表明维生素 D₃ 可以通过免疫抑制作用而完全预防实验性 EAE^[12],而撤除维生素 D₃ 则导致 EAE 进展继续,故认为维生素 D₃ 的缺乏导致了大鼠对 EAE 敏感性增加。

本研究结果显示,从表 1 可见 2 组患者的年龄、病程、性别和治疗前 NIHSS 评分基线方面差异无统计学意义。治疗后 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th2 数与治疗前比较及治疗后 2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 CD4⁺、Th1、NIHSS 评分与治疗前比较及治疗后 2 组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明本研究常规激素治疗添加维生素 D₃ 能有效调节在 MS 发病及病情进展中起关键作用的 T 细胞亚群及改善神经功能,可取得较好的临床疗效,拓宽了治疗 MS 的思路,但需要进一步实验研究其治疗机制。

参 考 文 献

[1] 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.多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2011版).中华神经科杂志,2012,4(45):274-280.

[2] Petchey WG, Hickman IJ. The role of 25-hydroxyvitamin D deficiency in promoting insulin resistance and inflammation in patients with chronic kidney disease: a randomised controlled trial [Z], 2009; 41.

[3] 杨帆,颜光涛,李涛.多发性硬化相关 T 细胞免疫机制的研究进展[J].免疫学杂志,2013,29(5):452-456.

[4] Wadiwala MF, Sonawalla A, Kamal AK. What is the role of free radical scavengers in acute stroke? [J]. J Pak Med Assoc, 2012, 62(5): 512-513.

[5] Ochi H, FengJun M, Osoegawa M, et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis Patients with interferon beta-1b[J]. J Neurol Sci, 2004, 222(1-2): 65-73.

[6] Bo L, Vedeler C A, Nyland H, et al. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration[J]. Mult Scler, 2003, 9(4): 323-331.

[7] Baeke F, Korf H, Overbergh L, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1/2): 221-227.

- [8] 陆燕,黄高忠. 维生素 D 与老年认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(19):5725-5728.
- [9] Fukazawa T, Yabe I, Kikuchi S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese [J]. J Neurol Sci, 1999, 166(1):47-52.
- [10] 孙庆利,谢汝萍,王荫华,等. 维生素 D 受体基因多态性与多发性硬化的相关研究[J]. 中国临床康复,2004,8(31):6918-6919, 6922.
- [11] 李秀锦,能昌爱,仲飞,等. 维生素 D3 的免疫调节作用[J]. 畜牧与兽医,2012,S1:106-111.
- [12] Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis[J]. Med Hypotheses, 2005, 64(3):608-618.

(2015-10-09 收稿)