.标准与讨论.

多发性硬化诊断和治疗中国专家共识

(2014 版)

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(MS)是一种以中枢神经系统 (CNS)白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介 导性疾病。其病因尚不明确，可能与遗传、环境、病 毒感染等多种因素相关，MRI的影像学表现为CNS 白质广泛髓鞘脱失并伴有少突胶质细胞坏变，也可 伴有神经细胞及其轴索坏变。MS病变具有时间多 发和空间多发的特点mi。

**MS**的临床分型

MS好发于青壮年，女性更多见，男女患病比率 为1：1.5~1：2⑶。CNS各个部位均可受累，临床表 现多样。常见症状包括:视力下降、复视、肢体感觉 障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障 碍等⑶。

一、 复发缓解型MS(RRMS)

疾病表现为明显的复发和缓解过程，每次发作 后均基本恢复，不留或仅留下轻微后遗症"为。 80% -85% MS患者最初为本类型。

二、 继发进展型MS(SPMS)

约50%的RRMS患者在患病10 ~ 15年后疾病 不再有复发缓解，呈缓慢进行性加重过程'撰'O

三、 原发进展型MS(PPMS)

病程大于1年，疾病呈缓慢进行性加重,无缓解 复发过程⑼。约10%的MS患者表现为本类型。

四、 进展复发型MS(PRMS)

疾病最初呈缓慢进行性加重，病程中偶尔出现 较明显的复发及部分缓解过程“们，约5%的MS患 者表现为本类型。

五、 其他类型

根据MS的发病及预后情况,有以下2种少见 临床类型作为补充，其与前面国际通用临床病程分

D01：10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2015. 05.003

通信作者：胡学强,510630广州，中山大学附属第三医院神经 科,Email: huxueqiangqm@qq. com；吴卫平,100853 北京，解放军总医 院南楼神经科，Email: wuwp@vip.sina\* com

型存在一定交叉：

1. 良性型MS (benign MS)：少部分MS患者在 发病15年内几乎不留任何神经系统残留症状及体 征，日常生活和工作无明显影响UH。目前对良性型 无法做出早期预测m】。
2. 恶性型MS (malignant MS)：又名爆发型MS (fulminant MS)或 Marburg 变异型 MS ( marburg variant MS)，疾病呈爆发起病,短时间内迅速达到高 峰,神经功能严重受损甚至死亡'⑴。

**MS**的诊断

一、 诊断原则

首先，应以客观病史和临床体征为基本依据;其 次,应充分结合辅助检查特别是MRI特点，寻找病 变的时间多发及空间多发证据;再次,还需排除其他 可能疾病。此外，除满足以上3项条件外，应尽可能 寻找电生理、免疫学等辅助证据。鉴于MRI在MS 诊断中的重要地位，我们推荐最好应用1.5 T及以 上场强MRI扫描仪;头部序列应该包括平扫(矢状 面FLAIR序列,横断面T, J?、DWI)及增强(横断面 T|);扫描层数为全脑覆盖(30 -32层)，层厚4 mm； 中心定位线为平行瞬脈体膝部、压部下缘连线;推荐 注射造影剂后延迟10 ~ 15 min做增强扫描。

二、 诊断标准

1. 成人MS：推荐使用2010年McDonald MS诊 断标准(表l)[，3]o其适合于典型发作MS的诊断, 以往2001年及2005年诊断标准同样适用。对于存 在视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO )及 NMO 谱系疾病(NMO spectrum disorders, NMOSDs) 可能的人群，如脊髓受累超过3个椎体节段以上、典 型第三脑室周围器官受累症状、颅内缺乏典型MS 病变、严重视神经炎、合并多项自身免疫疾病或相关 抗体阳性者,包括复发性长节段性横贯性脊髓炎、复 发性视神经炎等疾病,MS应与其进行鉴别。建议疾 病急性复发期及免疫治疗前进行血清水通道蛋白4表1 2010年McDonald MS诊断标准

具有以下证明病变空间多发的证 据：在CNS的4个MS典型区域 （脑室周围、近皮质、幕下和脊 髓）中至少有2个区域有31个 T2病变；或者等待以后涉及 CNS不同部位病变的临床发作a

诊断MS所需附加资料

临床表现

N2次发作\有m2个以上客 观临床证据的病变或者存在 1个客观临床证据的病变同 时伴有既往发作、合理的病 史证据

N2次发作a；具有1个病变的 客观临床证据

有1次发作％存在1个病变的 客观临床证据（临床孤立综 合征）

提蟲體邮閱障

具有以下证明病变时间多发的证 据:在任何时间同时存在无症状 的包增强的与非增强的病变;或 者在随后的MRI检查可见新的 T2和（或）全包增强病变（1或 多个），不考虑参考基线MRI的 时间性;或者等待第2次临床发 作’

具有证明病变空间（同前）及时间 多发（同前）的证据

疾病进展1年（回顾性或前瞻性确 定）同时具有下列3项标准的2 项与（1）脑病变的空间多发证 据;根据MS特征性的病变区域 （脑室周围、近皮质或幕下）内多 1个丁2病变；（2）脊髓病变的空 间多发证据:根据脊髓N2个T2

I\*指数增高]

注:MS：完全符合标准的多发性硬化，其他疾病不能更好地解释 临床表现;可能MS （possible MS）：不完全符合标准，临床表现怀疑 MS；非MS （not MS）:在随访和评估过程中发现其他能更好解释临床 表现的疾病诊断。.发作（复发、恶化）：指在排除发热或感染的前提 下，由患者描述或客观观察到的当时或既往的至少持续24 h的典型 的CNS急性炎性脱髓鞘事件，发作要同时具有客观神经系统检査的 医学记录，应该除外那些缺乏合理的、客观的神经系统检査和医学记 录的事件。一些符合MS临床症状以及发展演变特点的既往事件， 能够为前期脱髓鞘事件提供合理的证据支持。然而,有关阵发性症 状（既往或当时）的报告，应该由持续至少24 h以上的多段发作事件 组成。在做出MS确诊前，至少要有1次发作是由以下证据来证实 的（客观神经系统检查证据；可早于患者视觉功能障碍描述的视觉 诱发电位证据;或MRI检査发现CNS内存在能够解释既往神经系统 症状的脱髓鞘责任病变的证据）/基于2次具有客观神经系统检査 阳性的发作做出的临床诊断是最可靠的。在缺乏客观的神经系统检 查阳性的情况下，既往1次发作中的合理历史证据、可以包括支持既 往的炎性脱髓鞘事件以及相关临床症状及其演变特征等证据;然而， 至少有1次发作是必须由客观发现证据支持疽不需要额外的检查。 但是，最好任何MS的诊断都能在影像的协助下基于这些标准而做 出。如果影像或其他检测（例如脑脊液）已实施并呈阴性结果，做出 MS诊断前需要极为谨慎，并必须考虑是否需要做出其他诊断。客观 证据必须存在并支持MS诊断，同时找不到更合理的疾病解释临床 表现。''包增强病变并不是必需的;脑干或脊髓病变引起的相关症候 应该被排除在典型症状性病变之外（除外视神经脊髓炎可能）

（AQP4）抗体的检测，如结果阳性提示非MS可 能皿。

1. 儿童MS：95%的儿童MS为RRMS,80%儿童 MS与成人MS特点相似，其MRI相关空间多发、时 间多发标准同样适用;但15%〜20%儿童MS,尤其 是小于11岁的儿童MS,疾病首次发作类似于急性 脑病或急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis, ADEM）过程，10% ~ 15% 的儿童 MS可有长节段脊髓炎的表现,推荐对患儿进行动态 MRI随访,当观察到新增病变或观察到2次临床非 ADEM样发作方可诊断MS[,3]。
2. 临床孤立综合征（CIS）：（1）CIS的定义:CIS 系指由单次发作的CNS炎性脱髓鞘事件而组成的 临床综合征。临床上既可表现为孤立的视神经炎、 脑干脑炎、脊髓炎或某个解剖部位受累后导致的临 床事件（通常不包括脑干脑炎以外的其他脑炎），亦 可出现多部位同时受累的复合临床表现。常见的有 视力下降、肢体麻木、肢体无力、尿便障碍等;病变表 现为时间上的孤立，并且临床症状持续24 h以 ±[14]o （2）CIS与MS的关系:一半以上的CIS患者 最终发展为MSO具备如下特点的CIS容易演变为 MS：①运动系统受累者;②发病时单侧视神经炎（特 别是伴有疼痛者），局灶性脊髓炎（特别是伴有 Lhermitte征），夸大的疼痛、痛性痉挛、麻木以及束 带感等感觉异常者;③局限性脑干、小脑炎,有眼球 运动障碍、共济失调者;④MRI显示颅内多发病变 者。此外,脑脊液寡克隆区带、IgG合成率、血清髓 鞘碱性蛋白抗体和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体等 指标对CIS诊断有一定参考意义。CIS的临床表现 与预后密切相关,预后良好者多表现为：只有感觉症 状，临床症状完全缓解,5年后仍没有活动障碍,MRI 正常。预后较差者往往表现为:多病变，运动系统受 累，不完全缓解，有大病变者[，5-20]o

三、鉴别诊断

对于早期的MS,尤其应注意与其他临床及影像 上同样具有时间多发和空间多发特点的疾病进行鉴 别（表2）,尽可能完善实验室及其他相关辅助检查， 如AQP4抗体、其他自身免疫相关抗体筛查,排除其 他疾病可能，切忌仅凭脑室周围多发长T2信号就片 面做出MS诊断。

**MS**的治疗

MS应该在遵循循证医学证据的基础上，结合患 者的经济条件和意愿，进行早期、合理治疗。MS的 治疗分为：（1）急性期治疗;（2）疾病修正治疗；（3） 对症治疗；（4）康复治疗。本文中研究证据及治疗

表**2 MS**的鉴别诊断

|  |  |
| --- | --- |
| 疾病类别 | 疾病名称 |
| 其他炎性脱髓鞘病 | NMO及NMOSDs.ADEM、脊髓炎、脱髓鞘假瘤 等 |
| 脑血管病 | CADASIL.多发腔隙性脑梗死、烟雾病、血管畸 形等 |
| 感染性疾病 | 莱姆病、梅毒、脑囊虫、热带痉挛性截瘫、艾滋 病、Whipple病、进行性多灶性白质脑病等 |
| 结缔组织病 | 系统性红斑狼疮、白塞病、干燥综合征、系统性 血管炎、原发性中枢神经系统血管炎等 |
| 肉芽肿性疾病 | 结节病、Wegener肉芽肿、淋巴瘤样肉芽肿等 |
| 肿瘤类疾病 | 胶质瘤病、淋巴瘤等 |
| 遗传代谢性疾病 | 肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不 良、线粒体脑肌病、维生素Bk缺乏、叶酸缺 乏等 |
| 功能性疾病 | 焦虑症等 |

注:MS ：多发性硬化；NMO:视神经脊髓炎；NMOSDs：视神经脊髓 炎谱系疾病;ADEM:急性播散性脑脊髓炎；CADASIL：常染色体显性 遗传病合并皮质下梗死和白质脑病

推荐分级，参考美国神经病学会针对免疫修正治疗 中的分级刖。

一、急性期治疗

1-治疗目标:MS的急性期治疗以减轻恶化期 症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要 目标。

1. 适应证:不是所有复发均需处理。有客观神 经缺损证据的功能残疾症状方需治疗，如：视力下 降、运动障碍和小脑/脑干症状等。轻微感觉症状无 须治疗，一般休息或对症处理后可缓解⑵'
2. 主要药物及用法：（1）糖皮质激素：一线治 疗。①研究和推荐级别:几项研究证实，糖皮质激素 治疗期内能促进急性发病的MS患者神经功能恢复 （I级推荐），但延长糖皮质激素用药对神经功能恢 复无长期获益（II级推荐）。②治疗原则：大剂量， 短疗程。③推荐方法:大剂量甲泼尼龙冲击治疗（A 级证据，I级推荐）［23］，具体用法如下:根据成人患 者发病的严重程度及具体情况，临床常用2种方案: a.病情较轻者从1 g/d开始，静脉滴注3 ~4 h,共 3 ~5 d,如临床神经功能缺损明显恢复可直接停用， 如疾病仍进展则转为阶梯减量方法。b.病情严重 者从1 g/d开始，静脉滴注3 ~4 h,共3 ~5 d,此后 剂量阶梯依次减半，每个剂量用2 ~ 3 d,至120 mg 以下，可改为口服60 -80 mg,l次/d,每个剂量2 ~ 3 d,继续阶梯依次减半，直至减停，原则上总疗程不 超过3 ~4周。c.若在减量的过程中病情明确再次 加重或岀现新的体征和（或）出现新的MRI病变，可 再次甲泼尼龙冲击治疗或改用二线治疗。儿童20 ~30 mg - kg'1 - d-',静脉滴注 3 ~4 h,每天 1 次， 共5 d,症状完全缓解者，可直接停用，否则可继续给 予口服泼尼松,1 mg • kg\_, • d'1 ,每2天减5 mg, 直至停用口服激素减量过程中，若出现新发症 状，可再次甲泼尼龙冲击治疗或给予1个疗程静脉 大剂量免疫球蛋白治疗（IVIG）［251O常见不良反应 包括电解质紊乱,血糖、血压、血脂异常，上消化道出 血，骨质疏松、股骨头坏死等。（2）血浆置换:二线 治疗。急性重症或对激素治疗无效者可于起病2~ 3周内应用5 ~7 d的血浆置换（D级证据，珂级推 荐）［23］O （3）IVIG：缺乏有效证据，仅作为一种可选 择的治疗手段，用于妊娠或哺乳期妇女不能应用糖 皮质激素的成人患者或对激素治疗无效的儿童患 者咨。推荐用法为:静脉滴注0.4 g • kg-1 - d-1, 连续用5 d为1个疗程,5 d后,如果没有疗效，则不 建议患者再用，如果有疗效但疗效不是特别满意,可 继续每周用1 d,连用3~4周mi。
3. 注意鉴别假复发:假复发是指在感染或其他 导致体温升高的状态、压力或疲劳下出现神经系统 异常症状，但查体无新体征、影像学检查无客观病灶 的现象。典型假复发症状一般持续＜24 h,但个别 情况下（如感染未控制、持续处于高温状态、长时间 压力较大和长期睡眠剥夺等），也可持续超过24 ho 治疗上除消除引起假复发的诱因外，无须其他治疗。

二、缓解期治疗

1. 治疗目标:MS为终身性疾病，其缓解期治疗 以控制疾病进展为主要目标,推荐使用疾病修正治 疗（disease modifying therapy, DMT ）。
2. 主要药物及用法:迄今美国FDA批准上市 的治疗MS的DMT药物有10种（表3）。目前中国 食品药品监督管理局已经批准上市的DMT药物有： 倍泰龙（Betaseron）和利比（Rebif）*。*

（DP-干扰素:为一线治疗药物。

临床试验结果:①倍泰龙:BENEFIT研究（A级 证据）证实,与安慰剂相比，倍泰龙可有效降低CIS 患者进入临床确诊的MS（CDMS）的比例（45%和 28%）,显著减少MRI T2活动病灶数目和T2病灶容 积卩刀。关键研究（A级证据）显示，与安慰剂相比， 倍泰龙可有效降低RRMS患者年复发率34% ,显著 减少新增T2病灶数目83%和T2病灶容积17. 3%, 并有延缓残疾进展［扩充残疾功能量表（EDSS）评 分］的趋势［28301 o两项有关SPMS的I级研究均发 现,与安慰剂相比，倍泰龙可显著降低患者的年复发 率、MRI新增T2病灶数目和T2病灶容积，但在延缓 残疾进展方面，结论不一。来自欧洲的研究显示倍

表**3**迄今美国**FDA**批准上市的治疗多发性 硬化的疾病修正治疗药物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物 | 适应证 | 用法 |
| 一线药物 |  |  |
| 倍泰龙® （ Betaseron® , 干扰素B-ib） | CIS、RRMS、SPMS | 250jxg,皮下注射，  <0 1次 |
| Extavia® （干扰素  3-1 b） | CIS.RRMS.SPMS | 250jtg,皮下注射，  就*1*次 |
| 利比® （Rebif® , 干扰素3-la） | CIS .RRMS .SPMS | 22/44 ug,皮下注 射，齣3次 |
| Avonex® （干扰素  B-la） | CIS.RRMS | 30卬&肌肉注射， 每同1次 |
| 考帕松® （醋酸格拉 替雷，glaliramer acelate） | CIS、RRMS | 20 mg,皮下注射， 每日1次 |
| Tecfidera® （富马酸二 甲酯,dimethyl fumarate） | RRMS | 240 mg, 口服，每日  2次 |
| Aubagio® （.特立氟胺， teriflunomide ） | RRMS | 7/14 mg, 口服，每日  1次 |
| 二线药物 |  |  |
| Gilenya® （芬戈莫德，  Gngolimod） | RRMS | 0.5 mg, 口服，每日 1次 |
| Tysabri® （那他珠单抗， natalizumab ） | 难治性RRMS | 300 mg,静脉滴注， 每月1次 |
| 三线药物 |  |  |
| Novantrone® （米托 蔥醍，mitoxantrone） | 难治性RRMS、  SPMS.PRMS | 4 ~ 12 mg/m2，静脉 滴注，每3个月1 次，终身总累积 剂量 < 104 mg/m2 |

注:RRMS：复发缓解型多发性硬化:SPMS；继发进展型多发性 硬化:PRMS：进展复发型多发性硬化；CIS：临床孤立综合征

泰龙可有效减少肯定1分EDSS进展的患者比例和 延缓患者进入坐轮椅的时间，但来自北美的研究却 未能证实倍泰龙可有效延缓患者残疾进展的时 间⑶"。②利比:ETOMS研究（A级证据）证实，与 安慰剂相比，利比可有效降低CIS患者进入CDMS 的比例（45%和34% ）、延缓患者进入CDMS的时 间（252 d和569 d），并有效减少MRI T2活动病灶 数目和丁2病灶容积"。PRISMS研究（A级证据） 发现,与安慰剂相比，利比可有效降低RRMS患者 32%的年复发率，显著减少78%的新增T2病灶数 目和14.7%的T2病灶容积，并有效延缓残疾进 展關。SPECTRIMS研究（A级证据）显示，与安慰 剂相比，利比可显著减少SPMS患者的临床发作率、 MRI发作率和T2病灶容积，并显著延缓临床上仍有 复发患者的残疾进展W的。

推荐意见:①［3-干扰素可降低RRMS和可能发 展为MS的高危CIS患者的临床发作和MRI发作 （I级推荐）。②干扰素可减少MS患者的t2病 灶容积和延缓残疾进展（II级推荐）。③有可能发 展为MS的高危CIS或已确诊的RRMS或仍有复发 的SPMS患者应给予B-干扰素治疗（I级推荐）。 ④阶干扰素对临床无复发的SPMS患者的疗效不清 （IV级推荐）。治疗原则:早期、序贯、长期。推荐用 法:①倍泰龙:推荐剂量为250明，皮下注射，隔日1 次。起始剂量为62.5 jxg,皮下注射，隔日1次，以后 每注射2次后，增加62. 5態,直至推荐剂量。②利 比:推荐剂量为44四幻皮下注射，每周3次。起始剂 量为22 jig,皮下注射，每周3次,2周后可加量至 推荐剂量。常见不良反应及处理:①注射部位反应： 常见,甚至可引起注射局部坏死。注射前30 min将 药物从冰箱取出、用药前后冰敷、变更注射部位、注 射部位皮肤避免直接日照和加强无菌注射技术等可 有效改善注射部分反应。②流感样症状:常见于首 次注射或增加剂量时。从小剂量开始、睡前给药和 适当应用解热镇痛类药物（如对乙酰氨基酚、布洛 芬等）可改善流感样症状。应注意避免常规使用对 乙酰氨基酚,因其可能增加B-干扰素相关肝功异常 的发生。随着注射时间的延长，流感样症状可逐渐 减轻直至完全消失。③无症状肝功能异常:多为一 过性,减量或停药后可恢复正常。注意定期监测肝 功能。④其他:部分患者还可出现白细胞减少和甲 状腺功能,注意定期监测血常规和甲状腺功能,推荐 开始用药的前6个月每月检查。

（2） 米托蔥醍（mitoxantrone）:第一个被FDA批 准用于治疗MS的免疫抑制剂，为三线治疗药物。

推荐意见:几项研究证实,米托蔥醍治疗可以减 少RRMS患者的复发率（II级推荐）；延缓RRMS, SPMS和PRMS患者的疾病进展（in级推荐），但由 于其严重的心脏毒性和白血病的不良反应,建议用 于快速进展、其他治疗无效的患者（II级推 荐）”或。推荐用法：8~12 mg/m2,静脉注射，每3 个月1次,终身总累积剂量限制在小于104 mg/m2, 疗程不宜超过2年。主要不良反应及处理：主要不 良反应为心脏毒性和白血病,2010年一项系统性综 述显示应用米托蔥醍治疗,心脏收缩功能障碍、心力 衰竭和急性白血病的发生风险分别为12.0%、 0.4%和0. 8%心"。使用时应注意监测其心脏 毒性,每次注射前应检测左室射血分数（LVEF）,若 LVEF<50或较前显著下降，应停用米托蔥醍。此 外,因米托蔥醍的心脏毒性有迟发效应,整个疗程结 束后,也应定期监测LVEFO

（3） 环磷酰胺：三线治疗药物，可用于<40岁

的早期进展型（进展时间＜ 1年）的MS患者。

推荐意见:研究发现环磷酰胺冲击治疗不能改 变进展型ms的病程（n级推荐）心〕。研究显示环 磷酰胺冲击加强化治疗可能对年轻的进展型MS患 者有一定疗效（N级推荐）［45：O推荐用法：400 mg/2 周，静脉滴注,6 ~ 12次巩固治疗,总剂量不超过10 go主要不良反应及处理：主要不良反应有恶心、呕 吐、感染、脱发、性腺抑制、月经不调、停经和出血性 膀胱炎。恶心和呕吐可适当应用止吐药对抗。感染 应及时应用抗生素。每次治疗前应行尿常规检查, 若出现出血性膀胱炎，可适当延长用药间隔。

1. MS治疗策略：临床上对RRMS首选一线治 疗药物，对于一线治疗药物疗效不理想的RRMS和 伴有复发过程的SPMS及PRMS可采用二线治疗, 二线治疗仍无效者，可选用三线治疗。对PPMS目 前尚无有效治疗。
2. 治疗评价:患者在接受正规DMT过程中，疾 病出现频繁复发或病情恶化（＞3次/年）,EDSS评 分在1年内增加1分以上或颅内活动病变数量较前 明显增加，界定为治疗无效或失败〔如。评价治疗失 败的最短治疗时间为6~12个月。

三、 对症治疗

1. 痛性痉挛:可应用卡马西平、加巴喷汀、巴氯 芬等药物。
2. 慢性疼痛、感觉异常等:可用阿米替林、普瑞 巴林、选择性5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制 剂（SNRI）及去甲肾上腺素能与特异性5-羟色胺能 抗抑郁药物（NaSSA）类药物。
3. 抑郁焦虑:可应用选择性5-羟色胺再摄取抑 制剂、SNRI、NaSSA类药物以及心理辅导治疗。
4. 乏力、疲劳（MS患者较明显的症状）：可用莫 达非尼、金刚烷胺。
5. 震颤:可应用盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔等 药物。
6. 膀胱直肠功能障碍:配合药物治疗或借助导 尿等处理。
7. 性功能障碍:可应用改善性功能药物等。
8. 认知障碍:可应用胆碱酯酶抑制剂等。

四、 康复治疗及生活指导

MS的康复治疗同样重要。对伴有肢体、语言、 吞咽等功能障碍的患者，应早期在专业医生的指导 下进行相应的功能康复训练。在对疾病的认识上, 医务工作者应耐心对患者及亲属进行宣教指导,强 调早期干预、早期治疗的必要性，合理交代病情及预 后，增加患者治疗疾病的信心，提高治疗的依从性。 医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠、饮食、心理及用 药等生活的各个方面提供合理建议，包括避免预防 接种，避免过热的热水澡、强烈阳光下高温暴晒，保 持心情愉快,不吸烟，作息规律,适量运动，补充维生 素D等。

执笔邱伟、徐雁

参与讨论人员(按姓氏笔画顺序排序)丁美萍、卜碧涛、 于春水、方树友、王丽华、王佳伟、王津存、王维治、王满侠、 冯逢、全超、刘卫彬、刘广志、安中平、许贤豪、初曙光、 吴卫平、吴晓牧、张华、张旭、张星虎、张洪亮、张美妮、 张晓君、张素平、张锦华、李宏增、李泽宇、李柱一、李振新、 李海峰、杜彦辉、杨欢、杨丽、汪鸿浩、肖保国、邱伟、陈少琼、 陈向军、周文斌、周红雨、郑雪平、侯熙德、施福东、段瑞生、 胡学强、赵玉武、郝勇、钟晓南、唐玉兰、徐运、徐雁、秦新月、 莫雪安、矫毓娟、郭力、郭守刚、高枫、高聪、崔丽英、戚晓昆、 黄德辉、彭华、程琦、董会卿、楚兰、詹国华、廖小平、管阳太、 薛群、魏东宁

参考文献

[1 ] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I . Clinical course and disability[ J]. Brain, 1989, 112 (Pt 1): 133-146.

1. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course [J ]. Brain, 1989, 112 ( Pt 6 )： 1419-1428.
2. Compston DA. McAlpine's multiple sclerosis [ M ]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2006 ： 287-346.
3. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international surrey [ J ]. Neurology, 1996, 46(4):907-911.
4. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. National Multiple Sclerosis Society ( USA ) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis [ J ]. Neurology, 2003, 61 ( 11 )： 1528-1532.
5. Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution[ J]. J Neurol Sci, 2007, 256 Suppl 1 : S14-18.
6. Hirst C, Ingram G, Pearson 0, et al. Contrabution of relapses to disability in multiple sclerosis [ J ]. J Neurol, 2008, 255 ( 2 )： 280-287.
7. Runmarker B, Amderson 0. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up [ J ]. Brain, 1993, 116( Pt 1) ： 117-134.
8. Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, et al. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis [ J ]. Mult Scler, 2004, 10(4) : 45 M54.
9. Jacobs LD, Wende KE, Brownscheidle CM, et al. A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium[ J]. Mutt Suler, 1999, 5(5) : 369-376.
10. Lublin FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis [J]. Neurol Clin, 2005, 23(1)： 1-15 .
11. Kamssis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting [ J ]. Eur J Neurol, 2006, 13(1)： 61-71.
12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis： 2010 revisions to the M McDonald Criteria”

[J]. Ann Neurol, 2011,69： 292-302.

1. Krupp LB, Banwell R, Tenembaum S, el al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders [ J ]. Neurology, 2007 , 68 (16 Suppl 2) : S7-12 .
2. TintorE M, Rovira A, R(o I, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes [ J ]. Neurology, 2006, 67(6)： 968-972.
3. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial [ J ]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(7)： 944-949.

[17 ] CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group [ J ]. Neurology, 2002, 59(7) : 998-1005.

1. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process[ J]. Brain, 2003, 126( Pt 4) : 770-782.
2. Minneboo A, Barkhof F, Pol man CH, et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis [J ]. Arch Neural, 2004, 61(2)： 217-221.
3. Chard DT, Brex PA, Ciccarelli Q, et al. The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year fallow-up study [ J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003 , 74(11)： 1551-1554.

[21 ] Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines[ J]. Neurology, 2002, 58(2): 169-178.

1. Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis [ J ]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(1)： 3244.
2. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Curr Med Res Opin, 2013 , 29(6)： 611 -621.
3. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders ； consensus of United States neurologists [ J ]. J Child Neurol, 2011,26(6)： 675-682.

[25 ] Banwell BL, Pediatric multiple sclerosis [ J ]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004, 4(3)： 245-252.

1. Elovaara I, Apostolski S, Van Doom P, et al. EFNS guideline for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological disease: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases [ J]. Eur J Neurol, 2008,15(9)： 893-908.
2. Kappos L, Pol man CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-lb delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes [ J ]. Neurology, 2006 , 67(7) : 1242-1249.
3. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1 b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I . Clinical results of a multicenter, randomized 9 double blind, placebo controlled trial[ J]. Neurology, 1993,43(4): 655-661.
4. Paty DW, Li DK. Interferon beta-lb is effective in relapsing­remitting multiple sclerosis. U. MRI analysis results of a mullicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group[ J]. Neurology, 1993, 43(4): 662-667.
5. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/ MR Analysis Group. Interferon beta-1 b in the treatment of MS： final outcome of the randomized controlled trial[ J]. Neurology, 1995 , 45(7)： 1277-1285.
6. European Study Group on interferon beta-1 b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1 b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis [ J ]. Lancet, 1998, 352(9139): 1491 -1497.
7. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1 b in secondary progressive MS： results from a 3-year controlled study [J]. Neurology, 2004 , 63(10)： 1788-1795.

[33 ] Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1 a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [ J ]. Lancet, 2004 , 364 ( 9444): 1489­1496.

[34] PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta-la in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Lancet, 1998, 352(9139)： 1498-1504.

[35 ] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1 a in MS ( SPECTRIMS ) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-la in secondary progressive MS： clinical results[J]. Neurology, 2001, 56(11)： 1496-1504.

1. Hughes RA. Interferon beta la for secondary progressive multiple sclerosis[ J]. J Neurol Sci, 2003, 206(2): 199-202.
2. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS： results of the MIMS trial [J]. Neurology, 2005, 65(5)： 690-695.
3. Goodin DS, Amason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology [ J ]. Neurology, 2003, 61(10)： 1332-1338.
4. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial [ J ]. Lancet, 2002, 360 (9350): 2018-2025.
5. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria [ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 62(2): 112-118.

[41 ] Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome [ J ]. J Neurol, 1997, 244(3)： 153-159.

1. Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone [J]. Neurology, 2011, 77(21)： 1887-1895.
2. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report： The efficacy and safety of mitoxantrone ( Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2010 , 74(18) : 1463-1470.
3. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis [ J ]. Lancet, 1991,337 (8739) : 441-446.
4. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Groupf J]. Neurology, 1993 , 43(5) : 910-918.
5. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting [ J ]. Eur J Neurol, 2004, 11 (1)： 4347.

(收稿日期：2014-ll-14) (本文编辑:郑晴)