

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.06.012

基于电话回访探讨中医药对复发缓解型多发性硬化患者复发与残疾的影响

谢瑶, 严冬, 孟甜甜, 李婷婷, 杨芩瑜, 王思锦, 解小龙, 高颖*

北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700

摘要 目的 探讨中医药对复发缓解型多发性硬化 (RRMS) 患者的复发与残疾的影响。方法 对 2011 年 1 月至 2018 年 12 月北京中医药大学东直门医院脑病科门诊 RRMS 患者进行电话回访, 采用结构化的“多发性硬化门诊电话回访表”进行调查, 包括一般资料、诊断、疾病信息、合并症、个人史、用药信息、残疾程度等。分别以复发率、残疾程度为因变量, 采用 Logistic 回归分析方法探讨中药月使用率对患者复发、残疾的影响。结果 共随访 50 例 RRMS 患者, 回归分析结果表明, 存在反复发作的症状与高复发率具有较强的关联 ($OR = 13.51$); 同时首次发作运动障碍 ($OR = 112.73$)、遗留症状 ($OR = 10.91$) 均是残疾的危险因素, 而中药月使用率则是残疾的潜在保护因素 ($OR = 0.03$)。结论 较高的中药月使用率是 RRMS 残疾的潜在保护因素, 平均每月中药治疗 1 周以上, 能降低残疾的风险。

关键词 多发性硬化; 复发缓解型; 复发; 残疾; 中药使用率

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是中枢神经系统中常见的慢性炎症性疾病, 全球约有 230 万例患者, 平均发病年龄约 30 岁, 是年轻人致残的主要疾病之一, 其中复发缓解型多发性硬化 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) 约占 85%, 复发与残疾是影响该疾病预后的关键因素^[1]。当前国际上的有效治疗主要是疾病修正治疗, 但并不能完全抑制疾病的活动^[2], 并且疗效存在差异^[3-5], 同时患者依从性不高, 坚持用药率较低, 还可能存在潜在的肝毒性风险或进行性多灶性白质脑病、心血管疾病等用药禁忌^[6]。我国尚无国产疾病修正治疗药物, 且大陆市场上可供选择的疾病修正治疗药物严重缺乏, 费用高, 以致我国大多数患者没有进行规范治疗, 或选择疗效不明确且副作用明显的免疫抑制剂治疗^[7]。

有 Meta 分析^[8]表明, 中医药治疗 MS 能改善神经功能缺损, 降低复发率, 且未发现明显的副作用, 但中医药具体使用时长与疗效的关系尚不清晰。本研究以 RRMS 为研究对象, 采用电话回访的形式, 以中医药使用时长为影响因素, 探索其对 RRMS 复发与残疾的影响, 为今后中药的临床应用

提供参考。

1 临床资料

1.1 病例来源

本研究对象为 2011 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于北京中医药大学东直门医院脑病科门诊的 MS 患者。研究人员经北京中医药大学东直门医院信息中心审核批准, 采用关键词“多发性硬化”或疾病编码“G35xx01”进行检索, 并建立多发性硬化患者电话回访手册。

1.2 诊断标准

参照 2010 年 McDonald 的 MS 诊断标准, 并且符合 RRMS 分型^[9]。复发的诊断标准参考《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识》^[10]中复发的诊断标准。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准及 RRMS 分型标准; 年龄 ≥ 18 岁; 曾于北京中医药大学东直门医院脑病科就诊并使用了针对 RRMS 的中药治疗; 同意接受电话访谈与电话录音。

1.4 排除标准

因失去联系、不愿意配合、死亡等原因失访; 回访时疾病分型成为进展型多发性硬化; 合并精神障碍、痴呆等影响信息采集的疾病; 不愿意透露与

* 通讯作者: gaoying973@163.com, (010) 84013209

研究内容相关的关键信息。

2 方法

2.1 电话回访表的制作及资料采集

根据本研究目的, 经过本研究小组成员的商讨、预实验, 对回访内容进行条目的增删以及结构化修订, 最终形成“多发性硬化门诊电话回访表”。内容主要包括一般资料、诊断、疾病信息(包括病程、首发症状、反复发作症状、复发次数以及复发时间等)、合并症、个人史、用药信息、残疾程度等。其中残疾程度是以扩展残疾状态量表(EDSS)电话回访版本^[8]进行译制, 并以电子邮件的形式征得了作者本人的同意。

对参与的研究人员进行培训, 并通过一致性测评。以结构化的形式按条目进行访谈, 在接通电话的同时开启电话录音以备份, 尤其需要对中药使用情况如是否继续使用中药、中药使用时长及时点、中药是否长期中断及时点、中药是否偶尔中断及时点、中药间隔时长等进行详细询问。

2.2 数据录入及质量控制

由统一培训的数据录入员通过数据管理平台(www.1-dao.net: 13579/Login)在线录入数据, 为确保数据录入的准确性, 由两个数据录入员独立进行二次录入, 两次录入不一致时, 系统会自动核查并提示, 数据录入员针对系统提示根据纸质版回访表进行修改, 必要时通过电话录音进行确认, 以保证研究数据的质量。

2.3 数据的标准化处理

年复发率 = 复发次数/年。有研究^[9]总结 RRMS 年复发率为 0.3~1, 同时门诊的患者病情相对较轻, 故针对总复发率选择 0.3 为临界点, 界定年复发率 > 0.3 为高复发率, 年复发率 ≤ 0.3 为低复发率。

在 EDSS 评价中的分值 5 常表示移动功能的临界点^[10], 并且有研究^[12]将 3 分作为中度的临界点。故本研究界定 0~2.5 分为轻度残疾, 3~5 分为中度残疾, 5.5~10 分为重度残疾。

中药月使用率 = 中药平均使用时长(月)/病程(月)。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 进行统计分析。采用组内相关系数(ICC)用于检验一致性, 并设定 ICC > 0.80 为具有较好的一致性^[13]。分别以复发率、残疾程度作为因变量, 采用二分类或多分类 Logistic 回归分析, 计算进入模型的变量及其比值比(OR)。采

用 Spearman 等级相关分析方法, 进行双变量相关分析, 并计算相关系数。

3 结果

3.1 EDSS 评分的一致性分析

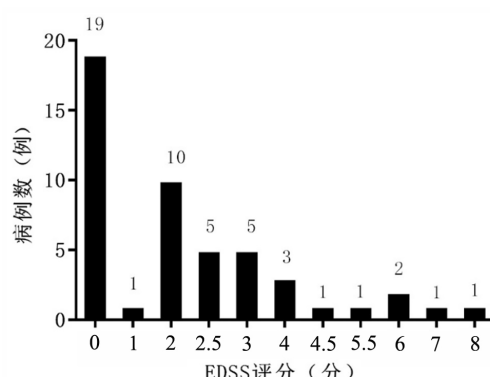
为了明确电话回访中 EDSS 评分的可行性, 首先进行了电话回访与门诊面对面回访的一致性检验。针对门诊符合 RRMS 诊断的患者, 无痴呆等精神疾病, 同意配合, 填写知情同意, 则连续纳入进行一致性分析。

一致性检验研究中共纳入 12 名 RRMS 患者, 电话回访 EDSS 评分为 2 (0, 2.4) 分, 门诊面对面回访 EDSS 评分为 1.5 (1, 2) 分。采用 ICC 检验, 显示组内相关系数为 0.952, $P < 0.001$, 具有很好的 consistency。

3.2 纳入患者一般情况

本研究最终纳入 50 例 RRMS 患者, 平均年龄 (41.1 ± 11.1) 岁, 其中女性 33 例 (66%), 平均年龄 (41.1 ± 11.5) 岁; 男性 17 例 (34%), 平均年龄 (41.0 ± 10.6) 岁。患者病程 1~21 年, 平均病程 (7.6 ± 4.3) 年, 其中病程 ≤ 5 年的 17 例 (34%), 5 年 < 病程 ≤ 10 年的 22 例 (44%), 病程 > 10 年的 11 例 (22%)。4 例长期使用疾病修正治疗(包括干扰素 2 例、利妥昔单抗 2 例), 免疫抑制剂治疗 5 例, 泼尼松治疗 3 例, 其他患者缓解期内均未使用免疫相关治疗。

纳入患者平均复发次数为 (3.33 ± 2.60) 次, 平均年复发率为 (0.52 ± 0.36)。EDSS 得分 0~8 分, 平均 (1.99 ± 2.08) 分, 具体分布如图 1。



注: EDSS, 扩展残疾状态量表

图 1 50 例复发缓解型多发性硬化患者 EDSS 评分分布图

3.3 RRMS 患者复发因素回归分析

纳入的 50 例 RRMS 患者中, 26 例 (52%) 属于高复发率, 即年复发率 > 0.3。选择年龄、病程、体重指数 (BMI)、EDSS、中药月使用率、中药满意与否、性别、地域 (南方、北方)、疾病修正治

疗与否、遗留症状与否、是否有反复发作症状、是否反复发作运动障碍、是否反复发作感觉障碍、是否反复发作视力障碍、是否首次发作运动障碍、是否首次发作感觉障碍、是否首次发作视力障碍、是否复发诱因、是否复发诱发因素、是否合并症、是否吸烟、是否饮酒进行单因素分析, 设定 $P \leq 0.1$ 为有统计学意义^[4], 发现反复发作症状 ($P = 0.003$)、反复发作感觉障碍 ($P = 0.036$)、复发诱因 ($P = 0.019$)、中药月使用率 ($P = 0.081$) 4 个因素可能对总复发率有影响, 如表 1。以复发率为因变量、上述 4 个因素为自变量, 采用二分类 Logistic 逐步向前法进行回归分析。结果显示, 只有反复发作症状 ($OR = 13.510$, $P = 0.007$) 进入回归方程, 表明具有反复发作的症状与高复发率具有较强的关联。

表 1 影响复发缓解型多发性硬化患者总复发率的单因素分析结果

影响因素(变量)	低复发	高复发	统计量	P 值
反复发作症状 例(%)	9(27.3)	24(72.7)	$\chi^2 = 10.582$	0.003*
反复发作感觉障碍 例(%)	4(22.2)	14(77.8)	$\chi^2 = 4.933$	0.036*
复发诱因 例(%)	6(25.0)	18(75.0)	$\chi^2 = 6.182$	0.019*
中药月使用率 (%, $\bar{x} \pm s$)	0.23 $\pm$ 0.24	0.35 $\pm$ 0.29	$Z = -1.853$	0.081*

3.4 RRMS 患者残疾因素回归分析

纳入的 50 例 RRMS 患者中, 轻度残疾 35 例 (70%), 中度残疾 9 例 (18%), 重度残疾 5 例 (10%), 1 例数据缺失。选择同上的相关因素进行单因素分析, 设定 $P \leq 0.1$ 有统计学意义, 结果发现中药月使用率 ($P = 0.017$)、病程 ($P = 0.047$)、($P = 0.063$)、遗留症状 ($P = 0.021$)、反复发作感觉障碍 ($P = 0.036$)、首发运行障碍 ($P = 0.064$)、首发感觉障碍 ($P = 0.021$) 7 个因素可能对残疾程度有影响, 如表 2。

以轻度、中度、重度残疾为因变量, 以上 7 个因素为自变量。同时对中药月使用率分别以 0.25

为界进行二分类; 对病程分别以 5、10 年为界进行三分类。采用多分类 Logistic 逐步向前法进行回归分析, 只有中药月使用率 ($P = 0.006$)、首发运动障碍 ($P = 0.027$)、遗留症状 ($P = 0.001$) 进入回归方程 (如表 3), 表明首发运动障碍、遗留症状均是残疾的危险因素, 而中药月使用率则是残疾的潜在保护因素。

表 3 影响复发缓解型多发性硬化患者残疾程度的 Logistic 回归分析结果

影响因素	b 值	标准误	Wald 值	OR 值	P 值
中药月使用率	-3.482	1.265	7.522	0.030	0.006
首发运动障碍	4.725	1.436	9.792	112.730	0.027
遗留症状	2.390	1.080	4.813	10.910	0.001

3.5 中药月使用率的相关性分析

采用 Spearman 法分析各因素与中药月使用率之间的相关性。表 4 示, 中医药满意度、反复感觉

表 4 复发缓解型多发性硬化患者中药月使用率的相关性分析结果

因素	中药月使用率	
	相关系数	P 值
中医药满意度	0.296	0.041
反复感觉障碍	0.320	0.027
反复视力障碍	-0.319	0.027
首发感觉障碍	0.326	0.024
首发视力障碍	-0.358	0.013
首发运动障碍	0.305	0.035
轮椅	-0.286	0.049
辅助行走	-0.338	0.019
平素易感冒	-0.294	0.043
EDSS 严重程度	-0.433	0.002
遗留症状	-0.330	0.022
年龄	-0.134	0.362
性别	0.077	0.603
地域	0.105	0.476
病程	-0.107	0.469
疾病修正治疗	-0.090	0.544
反复运动障碍	0.275	0.058
复发诱因	0.030	0.839
平素情绪易波动	-0.090	0.543
平素易感压力	-0.271	0.062
合并症	0.052	0.723
体重指数 (BMI)	0.034	0.823

注: EDSS, 扩展残疾状态量表

表 2 影响复发缓解型多发性硬化患者残疾程度的单因素分析结果

影响因素(变量)	轻度残疾	中度残疾	重度残疾	统计量	P 值
中药月使用率 ($\bar{x} \pm s$, %)	0.36 $\pm$ 0.28	0.17 $\pm$ 0.17	0.03 $\pm$ 0.02	$Z = 4.474$	0.017
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	6.99 $\pm$ 3.69	6.78 $\pm$ 2.82	11.75 $\pm$ 6.19	$Z = 5.704$	0.047
疾病修正治疗 例(%)	2(50.0)	0	2(50.0)	$\chi^2 = 7.840$	0.063
遗留症状 例(%)	12(52.2)	7(30.4)	4(17.4)	$\chi^2 = 7.881$	0.021
反复感觉障碍 例(%)	16(88.9)	2(11.1)	0	$\chi^2 = 4.933$	0.070
首发运动障碍 例(%)	18(60.0)	7(23.3)	5(16.7)	$\chi^2 = 5.620$	0.064
首发感觉障碍 例(%)	23(79.3)	6(20.7)	0	$\chi^2 = 8.077$	0.021

障碍、首发感觉障碍、首发运动障碍等因素与中药月使用率呈正相关, 首发视力障碍、反复视力障碍、轮椅、辅助行走、平素易感冒等因素与中药月使用率呈负相关。

4 讨论

本研究中 RRMS 患者男女比例为 1 : 2, 平均年龄为 41.08 岁, 与国内报道一致^[3]。只有 8% 的患者长期使用疾病修正治疗, 该比例与 2018 年《多发性硬化患者生存报告》^[14] 中的 10% 保持基本一致。50 例 RRMS 患者的总复发率为 52%, 基本接近 Uitdehaag 等^[15] 的研究, 总体 EDSS 评分为 1.99 分, 与 2018 年《多发性硬化患者生存报告》^[14] 中 RRMS 患者 EDSS 平均分为 2 分接近。因此, 本研究中 50 例 RRMS 患者的临床特征与国内外报道基本一致, 具有一定的代表性。

由于门诊的 RRMS 患者大部分居住外地, 想要通过门诊面对面短期内针对性采集信息比较困难, 并且因为门诊形式的局限性, 难以对患者进行紧急评估以及定期监测。EDSS 作为评估 RRMS 残疾状态以及进展的金标准, 需要面对面进行评价, 故而导致其使用的局限性, 以及临床试验研究数据的部分缺失, 因此有学者已经开展了 EDSS 的结构化电话回访表的制作以及验证研究^[8]。本研究结果显示, 电话回访对 EDSS 评分是可行的, 与面对面评分具有较高的一致性。本研究也通过 12 例 RRMS 患者进行了初步的一致性验证, 与面对面评分的一致性较高, 进一步提示该电话回访表具有可行性。

本研究结果提示, 中药月使用率对 RRMS 的残疾具有一定的影响。首先从临床角度出发, 对遗留症状、疾病修正治疗等因素进行校正, 结果在回归分析校正后, 中药月使用率仍是残疾程度的潜在保护因素, 中药平均月使用率 > 0.25, 能降低发生残疾的风险。有研究^[17-19] 发现, 中医药具有明显的神经保护作用, 能够促进轴突的修复以及髓鞘的再生而改善残疾, 说明中医药有潜力延缓 RRMS 的残疾。由于本研究属于横断面的研究, 并且病例相对不足, 故回归方程欠稳定, 故需要继续开展大型的队列研究以进一步验证。

针对复发率进行分析, 发现中药月使用率未能产生影响, 其可能的主要原因是存在回忆偏倚。有研究^[20] 指出, 复发作为结局指标时有着较强的主观性, 很大程度是基于患者的报告, 同时在复发被

证实之前体征与症状已可能恢复, 导致复发诊断的不确定性, 并且存在一定的回忆偏倚以及检查者的观察偏倚。故以后在进行复发的相关研究中, 应当针对复发的诊断过程进行更严谨的结构化问卷设计, 尽可能保证复发的准确性以及证据支持, 同时可以增加访问次数以尽量识别更多的复发。

在中药月使用率较高的 RRMS 患者人群中, 对中药的满意度也较高, 之间可能存在良性循环, 患者满意度越高, 中药的使用率也越高; 其次反复感觉障碍、首发感觉障碍、首发运动障碍患者的中药月使用率也较高, 但是反复视力障碍、首发视力障碍、需要轮椅辅助、平素易感冒患者的中药月使用率较低。但该结论只能提供相关性, 至于相互之间如何影响、影响程度以及因果关系, 还需更大样本前瞻性研究进行回答。

参考文献

- [1] REICH DS, LUCCHINETTI CF, CALABRESI PA. Multiple sclerosis [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 169-180.
- [2] ELEONORA T, MARCO R, LOREDANA LM. Drug therapy for multiple sclerosis [J]. Can Med Assoc J, 2014, 186(11): 833-840.
- [3] RANSOHOFF RM, HAFNER DA, LUCCHINETTI CF. Multiple sclerosis: a quiet revolution [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(3): 134-142.
- [4] WINGERCHUK DM, CARTER JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies [J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(2): 225-240.
- [5] 胡学强, 常艳宇. 我国多发性硬化诊治现状与进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(6): 669-671.
- [6] 刘剑, 高颖, 阚保红, 等. 中药治疗多发性硬化随机对照试验的系统综述和 meta 分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 10(2): 141-153.
- [7] POLMAN CH, REINGOLD SC, BANWELL B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria [J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 292-302.
- [8] 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 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(5): 362-367.
- [9] LECHNER SJ, KAPPOS L, HOFMAN M, et al. Can the expanded disability status scale be assessed by telephone? [J]. Mult Scler, 2003, 9(2): 154-159.
- [10] UITDEHAAG BMJ, FREDERIK B, COYLE PK, et al. The changing face of multiple sclerosis clinical trial populations [J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(8): 1529-1537.
- [11] SEN S. Neurostatus and EDSS calculation with cases [J].

- Noro Psikiyatr Ars, 2018, 55(1) : 80-83.
- [[2] RAMO TC, GRAU LL, TINTORE M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS [J]. Mult Scler, 2014, 20(6) : 717-725.
- [[3] SHROUT PE. Measurement reliability and agreement in psychiatry [J]. Stat Methods Med Res, 1998, 7(3) : 301-317.
- [[4] 刘明芝, 周仁郁. 中医药统计学与软件应用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 249-254.
- [[5] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6) : 387-394.
- [[6] 中华医学会神经病学分会. 2018 年多发性硬化患者生存报告 [EB/OL]. (2019-02-26) [2019-07-01]. <https://www.biomart.cn/news/9/2894539.htm>.
- [[7] 安辰, 王永强, 师一民, 等. 补肾益髓方及其拆方对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的神经保护作用及 NF200 和 CSPGs 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4) : 1215-1220.
- [[8] 周莉, 樊永平. 二黄方减少多发性硬化轴索损伤和复发的临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(8) : 14-15.
- [[9] ZHOU L, FAN Y. Randomized trial of erhuangfang for relapsing multiple sclerosis [J]. Neurol Res, 2015, 37(7) : 633-637.
- [[20] VAN MUNSTER CEP, UITDEHAAG BMJ. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis [J]. CNS Drugs, 2017, 31(3) : 217-236.

Effects of Traditional Chinese Medicine Therapy on Relapse and Disability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Based on Telephone Follow-ups

XIE Yao, YAN Dong, Meng Tiantian, LI Tingting, YANG Qinyu, WANG Sijin, XIE Xiaolong, GAO Ying
Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700

ABSTRACT Objective To explore effects of traditional Chinese medicine (TCM) on relapse and disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) . **Methods** Telephone follow-ups were conducted on patients with RRMS admitted in the outpatient of encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from January 2011 to December 2018. The survey was conducted by using a structured “Multiple Sclerosis Outpatient Telephone Follow-up Form”, which included general information, diagnosis, disease information, comorbidities, personal history, medication information, degree of disability, etc. Taking the recurrence rate and degree of disability as dependent variables, logistic regression analysis was used to explore the effects of monthly usage rate of Chinese materia medica on relapse and disability. **Results** A total of 50 RRMS patients were interviewed by telephone follow-ups. The results of logistic regression showed that there was a strong correlation between repeated symptoms and high relapse rate (OR = 13. 51) . And it was found that motor disturbance at first onset (OR = 112. 73) and residual symptoms were risk factors of disability (OR = 10. 91) . Meanwhile the monthly usage rate of Chinese materia medica was a protective factor of disability (OR = 0. 03) . **Conclusion** High monthly usage rate of Chinese materia medica was a potential protective factor of disability in RRMS. Patients treated with Chinese materia medica for more than 1 week per month have lower risk of disability.

Keywords multiple sclerosis; relapsing-remitting; relapse; disability; usage rate of Chinese materia medica

(收稿日期: 2019-05-04; 修回日期: 2019-11-29)

编辑: 焦 爽