

替扎尼定治疗多发性硬化痉挛有效性和安全性的系统评价

李豪杰, 侯玉立, 贾玉娟, 凡芳, 刘龙

山西医科大学第一临床医学院神经内科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 系统评价替扎尼定治疗多发性硬化(multiple sclerosis, MS) 痉挛的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 The Cochrane Library(2014 年 9 期)、Pubmed、OVIDSP、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库, 检索时限为建库到 2014 年 10 月, 收集有关替扎尼定治疗 MS 痉挛的随机对照试验(RCT)。由 2 名评价员按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量后, 对资料和数据进行系统评价分析。**结果** 共纳入 6 个研究, 651 例患者, 结果显示:(1) 替扎尼定可以改善 MS 患者的痉挛, 而且随着剂量的增加痉挛改善越显著, 但不良反应也越多。(2) 口服给药和舌下含服之间的效果差别无统计学意义, 但都较对照组有显著改善。(3) 治疗组有更多的不良反应, 甚至有因不良反应而退出者, 但未显示有特别严重的不良反应。**结论** 现有证据表明, 替扎尼定可以改善 MS 痉挛, 且是相对安全的。

关键词: 替扎尼定; 多发性硬化; 痉挛; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R 744.5⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0422-04

Effectiveness and safety of tizanidine for treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a systematic review

LI Hao-jie, HOU Yu-li, JIA Yu-juan, FAN Fang, LIU Long

Department of Neurology, First Clinical Medical School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: Hou Yu-li, E-mail: houyuli63@sina.com

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical effects and safety of tizanidine for the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis (MS). **Methods** The computer retrieval was conducted in Cochrane Library (Issue 9, 2014), PubMed, OVIDSP, CNKI, VIP, CBM and Wan-Fang Data from building libraries to October 2014 to collect the randomized controlled trials (RCTs) of tizanidine for treating spasticity in MS patients. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literature, extracted data, assessed the methodological quality of the included studies, and then a systematic review and analysis on the data was performed. **Results** A total of 6 RCTs involving 651 patients were included. The results were as follows. First, tizanidine can improve spasticity of MS patients, and the effect become more obvious with the increase of drug dose, but the adverse reactions increased as well. Second, the effects both oral and sublingual medications were more obvious than that in control group but were no statistical difference between them. Third, more but no particularly serious adverse reactions were seen in treatment group. **Conclusions** Current evidence shows that tizanidine can improve spasticity in MS patients with relatively safe.

Key words: Tizanidine; Multiple Sclerosis; Spasticity; Systematic review; Randomized controlled trial

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性中枢神经系统脱髓鞘疾病, 主要累及 20~50 岁人群, 是导致年轻人残疾最常见的疾病之一。痉挛是 MS 最常见的症状, 大约 90% 的 MS 患者会经历痉挛^[1]。痉挛在致残方面扮演着重要的角色, 会迫使患者减少

活动; 同时易诱发挛缩等并发症, 最终导致重度残疾^[2], 严重影响患者的生活质量。

替扎尼定是一种中枢性骨骼肌松弛药, 临床上用于治疗中枢性病变或损伤所致的骨骼肌张力增高、肌痉挛和肌强直等疾病^[3]。虽然关于替扎尼定治疗 MS 痉挛已有不少研究, 但是单个研究之间存在不同程度的差异。本研究旨在通过系统评价的方法进一步明确替扎尼定治疗 MS 痉挛的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 研究设计: 必须采用随机对照试验(RCT), 文种语言不限。(2) 研究对象: 所有研究对象为临床确诊的 MS 痉挛患者。(3) 干预措施: 治疗组给予替扎尼定(服用方式、剂量、时间不限) 治疗, 干预时间及干预方法不限; 对照组给予安慰剂。(4) 结局指标: Ashworth 量表; EDSS (Expanded Disability Status Scale score); BMRC (the British Medical Research Council scale) 等; 不良反应如头晕、口干、疲劳等。

1.2 排除标准 (1) 重复报道的文献;(2) 非 RCT 研究;(3) 非替扎尼定和安慰剂的对照研究。(4) 文摘、讲座、个案和综述类文献。

1.3 检索策略 计算机检索 The Cochrane Library (2014 年 9 期)、Pubmed、OVIDSP、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库, 检索时限均为建库到 2014 年 10 月, 检索有关替扎尼定治疗 MS 痉挛的 RCT 方面的文献。英文检索词包括 multiple sclerosis、MS、sclerosis multiple、disseminated sclerosis、Tizanidine、Zanaflex、Tizanidine Hydrochloride、Tizanidine HCl。中文检索词包括: 多发性硬化、替扎尼定、盐酸替扎尼定。同时追溯

相关文献的参考文献。

1.4 资料搜集 由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量。制定数据提取表提取资料。提取内容包括: 纳入研究的一般信息(文献题目、年份、作者、国家)、研究设计、干预措施、结局测量与评价、结果等。

1.5 分析方法 大部分研究均报道了 Ashworth 分数、不良反应等指标, 我们试图对其进行定量合成的 Meta 分析。但是经分析后发现各研究的 Ashworth 分数及不良反应报道不统一, 且基线水准和最后观察的时间不一致, 研究的剂量也不尽相同, 各研究之间的异质性较大, 最终我们选择对其结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 518 篇, 经去除重复文献等逐层筛选后, 最终纳入 6 个 RCT^[4-9], 共 651 例患者。其中 3 个研究为随机双盲平行安慰剂对照试验; 3 个为单剂量、安慰剂对照试验。研究人数最少为 17 例, 最多为 220 例。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入研究的基本信息见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

研究	国家	设计	病人特征	干预方法	退出病人
Lapierre ^[4] (1987)	加拿大	双盲 安慰剂对照 RCT	N = 66; 确诊的 MS 平均病程: T = 15.2 年 P = 11.6 年; 痉挛 6 ~ 8 年稳定 ≥ 2 个月, 中到重度的痉挛	替扎尼定组: 前 3 周逐渐加量到 32 mg/d (平均 18.4 mg/d), 然后维持 5 周	N = 7; T = 5, 4 个由于药物副作用, 1 个由于复发; P = 2, 1 个由于副作用, 1 个由于复发
UK Tizanidine Trial Group ^[5] (1994)	英国	双盲 安慰剂对照 RCT	N = 187; 确诊或实验室支持的 MS, 平均年龄 47 岁; F = 121, M = 66; 平均病程 13 年, 痉挛 3 年, Ashworth 评分 2 ~ 4 分	替扎尼定组: 前 3 周逐渐加量到 36 mg/d, 后 9 周为剂量稳定期	N = 32; T = 19, P = 13, 大部分由于违反协议
Smith 等 ^[6] (1994)	美国	双盲 安慰剂对照 RCT	N = 220; T = 111, P = 109; 平均年龄: T = 46 岁, P = 45 岁; 确诊的 MS 平均病程 11 年, 痉挛病程未说明, Ashworth 评分 1 ~ 4 分	替扎尼定组: 2 ~ 36 mg/d 干预时间 15 周	N = 61; T = 28, P = 33, 退出原因不清
Emre 等 ^[7] (1994)	瑞士	双盲 安慰剂对照 RCT 单剂量	N = 17; 平均年龄 43 岁; F = 13, M = 4; 确诊的 MS, 平均病程不确定, 痉挛 70 (12 ~ 180) 个月, Ashworth ≥ 2 分	替扎尼定组: 2、4、8 mg 干预时间: 8 h	N = 1; 由于基线痉挛程度低于最小值
Nance 等 ^[8] (1997)	美国 加拿大	双盲 安慰剂对照 RCT 单剂量	N = 142; F = 86, M = 56; 8mgT = 45, 16mgT = 49, P = 48; 确诊的 MS, 平均病程及痉挛未说明, Ashworth ≥ 2, EDSS = 3.5 ~ 7	替扎尼定组: 8、16 mg 干预时间: 7 ~ 10 d	N = 2; 1 个由于服药后出现的低血压
Vakhapova 等 ^[9] (2010)	以色列	双盲 安慰剂对照 RCT 单剂量	N = 19; 年龄 20 ~ 65 岁; 确诊的 MS, EDSS ≤ 6.5; 病程未报道, 痉挛病程未报道	口服替扎尼定组: 8 mg 舌下替扎尼定组: 8 mg 干预时间 3 周	N = 3; 1 个由于筛选, 2 个为副作用

注: T: 替扎尼定; P: 安慰剂; F: 女性; M: 男性; N: 总例数。

2.3 纳入研究的描述性分析结果

2.3.1 Ashworth 评分 共有 5 个研究^[5-9]报道了 Ashworth 评分。其中纳入研究^[5,7-9]的 Ashworth 评分结果表明,治疗组较对照组有显著改善(P 均 < 0.01),而 Smith 等^[6]的研究显示 Ashworth 评分治疗组与对照组差别无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.2 EDSS 与 BMRC 量表 有 2 个研究^[5-6]报道了 EDSS,3 个研究^[7-9]报道了 BMRC 量表。两个指标的改变差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.3.3 腱反射、肢体张力和肌力 Lapierre 等^[4]的研究显示治疗组有轻度改善,Smith 等^[6]的研究显示腱反射在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.4 痉挛和疼痛 英国替扎尼定试验组^[5]的研究显示两组差别无统计学意义($P > 0.05$),但是 Smith 等^[6]的研究显示治疗组改善优于对照组($P = 0.028$)。

2.3.5 其他 Lapierre 等^[4]的研究表明,在基于病人自身感受和对客观调查结果的总体评估结果显示,治疗组改善更多($P < 0.01$)。Nance 等^[8]报道的 pendulum test 显示治疗组改善更多,且剂量越大改善越明显($P < 0.01$)。Vakhapova 等^[9]报道的 ESS (Epworth Sleepiness Scale) 和 FSS (the Fatigue Severity Scale) 分数显示治疗组较对照组有显著改善($P < 0.01$),口服和舌下含服两种给药方式之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.6 不良反应 各研究均报道了不同程度的不良反应,Vakhapova 等^[9]报道血压和肝酶在口服和舌下含服两种服药方式之间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。Emre 等^[7]报道在 8 mg 治疗组平均血压降低,嗜睡随着剂量的增大而增多,有口干不良反应,但未具体描述。其他研究报道的口干、嗜睡、疲劳等不良反应显示,治疗组较对照组差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。

3 讨论

目前,症状治疗已成为综合治疗 MS 的重要方法^[10]。痉挛是影响 MS 患者健康和生活质量的常见症状^[11],因此,抗痉挛治疗可以明显减轻患者的痛苦,改善患者的生活质量。

本研究显示,除 Smith 等^[6]的研究外,其他纳入的研究均表明替扎尼定可以降低 Ashworth 评分,改善 MS 患者的痉挛。而 Smith 等的研究表明,虽然 Ashworth 评分改善没有差别,但是基于患者日志的痉挛程度有改善。Lapierre 等^[4]的研究虽然未报道 Ashworth 评分,但是其报道的肢体张力指标显示治疗

组较对照组有明显改善,并且在基于病人的总体评估方面,治疗组有更多的改善。在给药方式上,口服和舌下含服之间疗效差别无统计学意义,但都较对照组有显著改善。因此,替扎尼定在改善 MS 痉挛方面是有效的,这和既往研究的结果相似^[12]。

本文所纳入研究报道的不良反应主要有口干、嗜睡、疲劳、头晕等。部分研究仅描述了治疗组和对照组的不良反应例数,显示治疗组有稍多的不良反应;另外一些研究结果显示,治疗组较对照组不良反应增多,两组之间差别有统计学意义。单剂量分析研究显示,随着剂量的增加不良反应也相应增多。在给药方式上,口服和舌下含服的不良反应无差异。尽管本文所纳入的研究均不同程度报道了治疗组有更多的不良反应,甚至有因不良反应而退出者,但是所有研究均未报道严重的不良反应。既往有研究显示,替扎尼定是通过阻塞整流钾通道来延长 QT 间期的肌松剂,有导致心律失常的风险^[13],但本文纳入的研究均未报道此不良反应。因此,替扎尼定的抗痉挛治疗是相对安全的。

由于纳入研究的异质性较大,本研究采用的是描述性分析,这在一定程度上影响了研究结果的论证强度。研究中所使用的主要指标为 Ashworth 评分,但有研究报道其在评估痉挛方面有一定局限性^[14],我们期望有更好的评估指标。

综上所述,本系统评价结果提示替扎尼定可以改善 MS 患者的痉挛,其抗痉挛治疗是相对安全的。由于纳入研究的质量参差不齐,结局指标报道不统一,且评估痉挛的方法有局限性。因此,在未来的研究中应采用更客观的评价量表和高质量的 RCT 来验证本研究结果。

参考文献

- [1] Currie R. Spasticity: a common symptom of multiple sclerosis [J]. Nurs Stand, 2001, 15 (33): 47 - 52.
- [2] Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2011, 11 (2): 205 - 213.
- [3] Wagstaff AJ, Bryson HM, Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders [J]. Drugs, 1997, 53 (3): 435 - 452.
- [4] Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, et al. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis [J]. Can J Neurol Sci 1987, 14 (3 Suppl): 513 - 517.
- [5] United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by

- multiple sclerosis [J]. *Neurology*, 1994, 44 (11 Suppl 9) : S70 - S78.
- [6] Smith C, Birnbaum G, Carter JL, et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial US Tizanidine Study Group [J]. *Neurology*, 1994, 44 (11 Suppl 9) : S34 - S42.
- [7] Emre M, Leslie GC, Muir C, et al. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(11) : 1355 - 1359.
- [8] Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG, et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 1997, 54(6) : 731 - 736.
- [9] Vakhapova V, Auriel E, Karni A. Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: clinical efficacy and safety [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(3) : 151 - 154.
- [10] Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines [J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(12 Suppl) : 55 - 59.
- [11] Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis-clinical characteristics, treatment and quality of life [J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(3) : 154 - 162.
- [12] Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review [J]. *Health Technol Assess*, 2003, 7(40) : iii, ix - x, 1 - 111.
- [13] Kaddar N, Vigneault P, Pilote S, et al. Tizanidine (Zanaflex): a muscle relaxant that may prolong the QT interval by blocking IKr [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(1) : 102 - 109.
- [14] Haas J. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis spasticity: an update [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(4 Suppl) : 3 - 8.

收稿日期: 2014 - 12 - 20 修回日期: 2015 - 01 - 15 编辑: 王国品

(上接第 416 页)

- [4] 张静, 李静, 桑晓红, 等. 运用两种 BSA 剂量建立 IgA 肾病大鼠模型观察 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(1) : 13 - 16, F2 - F3.
- [5] Tsai HC, Velichko S, Hung LY, et al. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013 : 267971.
- [6] Arakawa T, Masaki T, Hirai T, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 correlates with cell proliferation and renal injury in human glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(11) : 3418 - 3426.
- [7] Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M, et al. IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF- α and IL-1 β [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3) : F779 - F787.
- [8] Ho AW, Gaffen SL. IL-17RC: a partner in IL-17 signaling and beyond [J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(1) : 33 - 42.
- [9] Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8) : 556 - 567.
- [10] Steinmetz OM, Summers SA, Gan PY, et al. The Th17-defining transcription factor ROR γ t promotes glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(3) : 472 - 483.
- [11] Lin FJ, Jiang GR, San JP, et al. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(3) : 221 - 229.
- [12] Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the development of effector CD4 T Cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(2) : 997 - 1004.
- [13] Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses anti-retinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response [J]. *J Immunol*, 2009, 182(8) : 4624 - 4632.
- [14] Paintlia AS, Paintlia MK, Hollis MK, et al. Interference with RhoA-ROCK signaling mechanism in autoreactive CD4⁺ T Cells enhances the bioavailability of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(3) : 993 - 1006.

收稿日期: 2014 - 12 - 12 修回日期: 2015 - 02 - 10 编辑: 王国品