

## 多发性硬化及其研究进展

张燕辉 综述 陈彪 审校

[关键词] 多发性硬化;发病;治疗;综述

中图分类号:R744.5 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)07-0555-03

[本文著录格式] 张燕辉,陈彪.多发性硬化及其研究进展[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):555-557.

多发性硬化(MS)是慢性中枢神经系统自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,以分散性的脱髓鞘、轴索损伤和炎性活动为特征。可能是遗传易感个体和环境因素作用而发生的自身免疫过程。是年轻人神经系统疾病中最常见的病因,显示出相当多的临床、影像、病理异质性。治疗方法在过去 10 年已有很大的改变,产生了一些有意义的进展。

### 1 发病机制

目前认为,MS 的发生是由于易感个体免疫耐受性的损坏所致,主要的因素包括遗传、环境和免疫系统异常。一般认为,疾病的易感性是由遗传所决定的,而其发病取决于环境因素。

1.1 自身免疫反应<sup>[2]</sup> MS 的发病机制主要包括最初的炎性阶段,此为自身免疫性疾病的标准,接着为选择性脱髓鞘,最后为变性阶段。

辅助性 T 细胞( $T_H$ )被认为在中枢神经系统自身免疫性反应中起到关键作用,主要是在炎性脱髓鞘反应中,但仍未证实。T 细胞存在于任何个体中,在外周部被抗原决定簇或自身抗原所激活。激活后 T 细胞能通过血脑屏障而迁移至炎症地点。此过程受粘附趋化、迁移分子影响。T 细胞(包括  $CD_4^+$   $T_H$  和  $CD_8^+$  细胞毒素的表型)释出前炎性细胞因子,通过其他免疫细胞损伤髓鞘。T 细胞还可能诱发 B 细胞的激活和抗体形成,而后者对髓鞘有损伤作用。总之,损伤主要包括以下两种模式:①T 细胞和巨噬细胞介导的脱髓鞘;②抗体介导的脱髓鞘,其中包括补体的激活。此外,轴索损伤和缺失也发生在疾病早期,造成了不可逆转的损害。

1.2 遗传因素<sup>[3-4]</sup> 遗传因素在 MS 发病中有重要作用。这已从加拿大关于 MS 遗传易感性的实验和许多其他家族研究中得到证实。这些证据包括:①MS 具有明显的家族倾向:MS 患者的一级亲属患病危险率为 3%~5%,在二、三级亲属中为 1.5%~2.5%,而加拿大一般人群中大约为 0.2%;②同卵双生患病一致率(大约为 30%)比异卵双生患病一致率(3%~5%)高很多;③收养关系的一级亲属的发病率与一般人群相同,只有生物学一级亲属患病率的 1/25。

家族研究分析表明,MS 的易感性至少依赖于 2 个基因,可能为多基因所致。然而确切基因仍然不明。已知第 6 对染色体短臂上,HLA-DW2 单倍型与 MS 的危险性相关。其他基因估计包括有 TCR、JGS、TNF2、MBP、CTLA4(激活 T 细胞表面

的一种分子表达产物)。已经证实 HLA 区有重要意义,相关的位点可能位于第 2、3、5、7 染色体短臂上和第 2、17、19 染色体长臂上。基因研究证实了许多易感基因单独的作用很小,在它们之间有上位的相互作用。MS 的生物型基因标记物有待进一步研究,决定自动免疫和神经系统变性的基因组已明确区分。

1.3 环境因素 被认为与 MS 发病有关的各种环境因素包括特殊食物、毒物、心理压力、麻醉、外科手术及其他创伤等。这些因素的研究都是回顾性的,没有一种因素证实确实有效。有一研究认为,每天的日晒时间和 MS 的流行呈负相关,其可为维生素 D 所调节。有许多假设认为,MS 的发病是由于病毒或其他病原体感染所致,但很少研究表明这些病原体在 MS 中可重复检出。

### 2 临床特点<sup>[5]</sup> 及分型

MS 是中枢神经系统多灶性疾病,以中枢神经系统的慢性炎症、脱髓鞘和继发的胶质增生为特征。其临床、影像、病理变化呈多相性,表现为不同患者和同一患者不同时期临床过程和表现有很大的差异。在温和气候下,其发病率为 0.1%。年轻人易患病(发病年龄大约为 28 岁左右),常致残(50%的患者发病 15 年后需借助拐杖行走)。大约 85%的患者始发于复发-缓解型 MS(RRMS),表现为神经系统症状、体征几天至几周发展后达高峰;加重期之间有临床缓解期;缓解时间长短不一,有的可持续几年,但也有永远缓解的。只有这种表现的患者可能是由于中枢神经系统的播散性脱髓鞘炎性过程所致,称为临床孤立综合征(CIS)。其余 15%的患者发病表现为逐渐进展的神经功能异常,称为原发进展型 MS(PPMS)。大约 2/3 的 RRMS 患者最终转化为继发进展型 MS(SPMS),表现为复发频率在一段时间后减少,而呈进行性神经功能异常。还有进展复发型(PRMS)表现为发病后病情逐渐进展,其间有明确快速的复发。一些研究表明,PPMS 和 PRMS 的自然病程大体是相同的。

### 3 诊断标准<sup>[6]</sup>

2001 年推荐的多发硬化诊断标准包括:①2 次或 2 次以上的发作;存在有 2 个或 2 个以上病灶的证据,不需附加条件。②2 次或 2 次以上的发作;存在有 1 处病灶证据,再附加下列条件之一:(1)MRI 证实病灶在空间上呈多发性;(2)有与 MS 一致的 2 个或 2 个以上 MRI 病灶,且脑脊液阳性(指脑脊液寡克隆带阳性或增高的 IgG 合成率,下同);(3)等待提示另一病变的又一次临床发作。③1 次发作,有 2 个或 2 个以上病灶证据,再附加下列条件之一:(1)MRI 证实病灶在时间上的多发性;(2)有第 2 次临床发作。④1 次发作,有 1 个客观病灶的临床证据(单一症状),再附加下列条件之一:(1)MRI 示病灶在空间上的

作者单位:100053 北京市,首都医科大学宣武医院老年病研究所。  
作者简介:张燕辉(1973-),女,山西侯马市人,硕士研究生,医师,主要从事帕金森病等相关研究。

多发性;(2)2 个或 2 个以上与 MS 一致的 MRI 病灶且脑脊液阳性,加上 MRI 病灶在时间上的多发性;(3)有第 2 次的临床发作。⑤MS 隐袭的神经进展提示,再附加下列条件之一:(1)脑脊液阳性和空间上的多发性:1)9 个或 9 个以上长 T<sub>2</sub> 病灶;2)或者 2 个或 2 个以上的脊髓病灶;3)或者 4~8 个脑病灶加上 1 个脊髓病灶;(2)异常的 VEP 加上 4~8 个脑病灶,或少于 4 个脑病灶加上 1 个脊髓病灶,加上 MRI 病灶在时间上的多发性;(3)病情继续进展 1 年以上。

MRI 对 MS 病灶空间上呈多发性的诊断标准(4 条中符合 3 条即可诊断)<sup>[7]</sup>:①有 1 处增强的病灶或有 9 个长 T<sub>2</sub> 信号病变(平扫);②至少有 1 处幕下病灶;③至少有 1 处近皮层的病灶;④至少有 3 个脑室旁的病灶。1 处脊髓病灶可替代 1 处脑病灶。

MRI 对于 MS 病灶在时间上呈多发性的标准:①如果首次扫描在临床发作事件 3 个月或 3 个月以上,有增强扫描的病灶存在,即足以证实病灶在时间上的多发性,即使病灶不在起初临床事件提示的部位;如果本次没有发现增强病灶,需要随访扫描,随访扫描的时间安排不是很关键的,但是推荐 3 个月;如果出现一个新的长 T<sub>2</sub> 或是增强病灶,就满足了时间上呈多发性的标准。②如果扫描是在临床发作 3 个月以内进行的,第 2 次扫描是在 3 个月或 3 个月以上进行,显示有新的增强病灶,就满足了时间上呈多发性的证据;如果第 2 次扫描没有增强病灶,在第 1 次扫描 3 个月以上的扫描发现新 T<sub>2</sub> 病灶,或者是 1 个增强病灶也能满足时间上呈多发性的标准。

根据以上诊断标准,MS 诊断步骤如下:

≥2 次发作 + ≥2 个病灶(客观) ..... 诊断

≥2 次发作 + 1 个病灶(客观) +

MRI 符合空间多发性 ..... 诊断

≥2 个 MRI 病灶 + 脑脊液阳性 ..... 诊断

≥2 个 MRI 病灶 + 其他部位临床发作 ..... 诊断

1 次发作 + ≥2 个病灶 +

MRI 符合时间多发性 ..... 诊断

第二次临床发作 ..... 诊断

1 次发作 + 1 个病灶 +

MRI 符合空间多发性 ..... 诊断

≥2 个 MRI 病灶 + 脑脊液阳性 + MRI 符合时间多发性 ...

..... 诊断

第二次临床发作 ..... 诊断

原发进展型 MS 表现 +

脑脊液阳性 +

9 个或 9 个以上 T<sub>2</sub> 病灶 ..... 诊断

2 个或 2 个以上的脊髓病灶 ..... 诊断

4~8 个脑病灶加上 1 个脊髓病灶 ..... 诊断

VEP 异常 +

4~8 个脑病灶 ..... 诊断

少于 4 个脑病灶 + 1 个脊髓病灶 + MRI 符合时间多发性

..... 诊断

病情继续进展 1 年以上 ..... 诊断

完全符合诊断 MS;不完全符合诊断“可能的 MS”;不符合排除 MS。

4 治疗<sup>[8-10]</sup>

随着 MS 的免疫发病机制研究,现代生物技术帮助,越来越多的潜在治疗药物已经发展。一些药品已为 FDA 和 EMEA 所批准,正在大批量使用。许多免疫剂治疗目前正在研究。MS 临床试验方法已取得有意义的进展。

4.1 RRMS

4.1.1 干扰素(IFN)<sup>[11]</sup> IFN 在 MS 的使用已经研究了 20 多年。IFN 对 MS 有潜在的作用包括抗病毒作用及对系统和血脑屏障的多向性效果。

IFN-α 对于 RRMS 患者头 2 年有减少其复发率的作用,但仍需长期观察来证明其早期治疗能否改变临床进程。在 3~4 年 MRI 病灶的效果难以显示,可能是由于早期的抗炎效果比长期的抗萎缩效果更为明显;即 IFN 可能主要是抗炎制剂,但其能否减少由于早期炎症反应导致的轴索损坏仍未确定。注射 IFN 可出现自身免疫反应性的副作用,包括甲状腺和肾功能减退以及类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等。甲状腺功能减退在治疗第 1 年发生的危险性最大;甲状腺功能亢进(10%)和甲状腺功能减退(23%)均可发生,症状不严重,不影响治疗。IFN 也有报道可引起荨麻疹、哮喘等。可用非类固醇消炎药或口服皮质类固醇激素预防。常见的副作用还有注射后流感样症状、局部红肿、皮肤坏死等。

4.1.2 甲基强的松龙 是治疗 MS 急性发作和复发的主要药物,具有抗炎及免疫调节作用。一组实验表明,有规律地静脉注射甲基强的松龙能明显减缓临床致残率 and 大脑萎缩。

4.1.3 Glatiramer Acetate(GA) GA 已经证明对降低复发率有效。可减少 MRI 的 T<sub>2</sub> 病灶数目。然而对于延缓脑萎缩效果不明显,甚至无效。

4.1.4 抗 α4 整合素单隆抗体 一项研究表明,此制剂可降低 MS 的复发率及 T<sub>2</sub> 病灶形成,但结论仍未明确。

4.1.5 免疫球蛋白 静脉注射免疫球蛋白起调节炎症性脱髓鞘的作用。目前仅有少量实验证明其能降低复发率及疾病的进展,是一有价值的治疗替代品,暂不考虑作为一线药物。

4.1.6 硫唑嘌呤 是免疫抑制剂,联合其他药物治疗能增加其他药物疗效,减少副作用。

4.2 SPMS

4.2.1 IFN-β 对进展型 MS 患者作用未明。目前支持在 SPMS 早期用药最有效。

4.2.2 盐酸米托蒽醌(Mitoxantrone) 为免疫抑制剂。最近有实验表明其对活动进展型 MS 部分有效。FDA 和 EMEA 已批准其应用到活动的复发型 MS 和 SPMS,但其有继发性闭经、恶心、白细胞减少及增加白血病发病的副作用。最严重的副作用是剂量依赖性的心肌病。

4.3 PPMS 目前研究表明,延缓 PPMS 患者病程进展尚无可能性。继续用康复治疗手段。如若发展为 PRMS 则以 SPMS 治疗措施进行治疗。

4.4 复发的治疗 继续给予甲基强的松龙(1 g/d IV,连续 5 d)。最近有研究表明,大剂量的口服皮质类固醇激素有效。血浆置换疗法对于激素无效的患者中的 40%有效。使用静脉注射免疫球蛋白治疗急性复发或迁延不愈的患者是无益的。

4.5 对症治疗 对有震颤和共济失调的 MS 患者进行立体定

位的损伤性外科手术和脑刺激疗法有短期疗效,长期效果仍未确定。

4.5.1 痉挛状态 大量的肉毒毒素对于严重内收肌痉挛患者有效。

4.5.2 神经原性膀胱 去氨加压素对于白天尿频的患者可能有效,偶尔使用效果更佳。

4.5.3 发作性症状 Gabapentin 对于发作性眼震有效。

4.6 疫苗接种 有研究表明,乙肝疫苗与增加 MS 发病危险性无关。MS 患者接种乙肝疫苗是安全的。

4.7 有前途的治疗方法<sup>[10]</sup>

4.7.1 骨髓移植<sup>[12]</sup> 自体免疫的各种动物模型研究已发现,异体骨髓移植能治疗自身免疫性疾病,这同样适用于人类。一些研究表明,骨髓内注射-骨髓移植在少量放射剂量下不使用任何免疫抑制剂可用于治疗自身免疫性疾病。异体骨髓移植是最好的治疗方法,其优点包括:①无宿主排斥性疾病发生;②无移植失败发生;③造血功能恢复迅速;④T 细胞功能完全恢复。“灌注法”是从长骨中直接收集骨髓细胞而没有周围血的污染。骨髓移植联合灌注法是一有效的方法,它能重建受者的造血干细胞和间质干细胞。

4.7.2 细胞移植<sup>[13]</sup> 细胞移植对于变性性疾病的大脑功能恢复是一试验性方法。关于大鼠神经干细胞移植表明,移植的干细胞可分化为各种大脑细胞类型,包括神经元。

4.7.3 抗感染治疗 主要包括抗病毒治疗等。

## 5 结语

近年来,对于多发性硬化(MS)的病理机制、治疗等方面研究取得了较大的进展。多发性硬化是细胞免疫与体液免疫共同参与导致的以脑脊髓白质损伤为主的疾病。目前研究表明,轴索损害的程度与 MS 的临床病情有一定相关性。至于轴索损伤的机制,除前炎症细胞因子、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶(MMP)活化的氧自由基、自身抗体以及细胞介导的细胞毒性等因素之外,近来有研究表明,谷氨酸兴奋性毒性可能与轴突损伤有关。MS 的临床研究方面,2001 年新 MS 诊断标准已经刊出。对新诊断标准的某些细节,特别是关于 MS 的影像标准有较多争论。目前的治疗方法仍然是采用干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ ),其作用是减少脑内病灶,减轻临床病情,减缓脑萎缩的发展。Copolymer-1 作为免疫耐受治疗仍在应用。有的使用氨基吡啶治疗可改善 MS 症状,而 VitD 对预防 MS 复发有一定帮助。另有人用舒喘灵对 MS 进行免疫调节有一定疗效。有少数造血干细胞移植治疗 MS 的报告,但远期疗效尚难以评估。针对髓鞘活

化 T 细胞或 T 细胞受体多肽疫苗的研究正在进行之中。

## [参考文献]

- [1] Steinman L, Zamvil S. Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(6): 483 - 492.
- [2] Hemmer B, Kieseier B, Cepok S, et al. New immunopathologic insights into multiple sclerosis[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2003, 3(3): 246 - 255.
- [3] Mathisen PM. Gene discovery and validation for neurodegenerative diseases[J]. Drug Discov Today, 2003, 8(1): 39 - 46.
- [4] Kalman B, Albert RH, Leist TP. Genetics of multiple sclerosis: determinants of autoimmunity and neurodegeneration[J]. Autoimmunity, 2002, 35(4): 225 - 234.
- [5] O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview[J]. Neurology, 2002, 59(6 Suppl 3): S1 - S33.
- [6] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2001, 50(1): 121 - 127.
- [7] Wayne Moore GR. MRI-clinical correlations: more than inflammation alone-what can MRI contribute to improve the understanding of pathological processes in MS[J]? J Neurol Sci, 2003, 206(2): 175 - 179.
- [8] Wiendl H, Kieseier BC. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: an update on recent and ongoing trials and future strategies[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4): 689 - 712.
- [9] Noseworthy JH. Treatment of multiple sclerosis and related disorders: what's new in the past 2 years[J]? Clin Neuropharmacol, 2003, 26(1): 28 - 37.
- [10] Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications[J]. Drugs Today (Barc), 2002, 38(1): 17 - 29.
- [11] Filippini G, Munari L, Incurvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review[J]. Lancet, 2003, 361(9357): 545 - 552.
- [12] Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases[J]. Drugs Today (Barc), 2002, 38(2): 103 - 111.
- [13] Savitz SL, Malhotra S, Gupta G, et al. Cell transplants offer promise for stroke recovery[J]. J Cardiovasc Nurs, 2003, 18(1): 57 - 61.

(收稿日期:2004-11-25)