

多发性硬化轴索损伤机制研究进展

张金涛^{1,2}, 邢广羽² 综述, 尹岭² 审校

[摘要] 对近年的多发性硬化(MS)轴索损伤方面的进展进行综述,系统阐述 MS 轴索损伤在疾病发展过程中出现的形态学和影像学证据及意义,并对 MS 轴索损伤机制方面的进展进行阐述。

[关键词] 多发性硬化;轴索;损伤;综述

Advance in the Research of Axonal Damage Mechanism in Multiple Sclerosis (review) ZHANG Jin-tao, XING Guang-yu, YIN Ling. The Department of Neurology, the 88th Hospital of PLA, Taian 271000, Shandong, China

Abstract: To review the advance in research of axonal damage mechanism of multiple sclerosis (MS) in recent years. To explain the evidence and effect of morphology and imageology in axonal damage of MS. And, to show the progression in the mechanism of axonal damage in MS.

Key words: multiple sclerosis (MS); axon; damage; review

[中图分类号] R744.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)10-0885-03

[本文著录格式] 张金涛,邢广羽,尹岭. 多发性硬化轴索损伤机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2006,12(10):885-887.

以往有关多发性硬化(multiple sclerosis, MS)发病的研究多局限在该病的炎性髓鞘脱失机制方面,而对该病轴索损伤的发生机制、时机,特别是轴索损伤在疾病发生中作用的研究甚少。近年来,随着人们对该病导致残疾机制的关注,有关 MS 轴

索损伤机制和临床意义的研究逐渐引起人们的重视。笔者就近几年有关 MS 轴索损伤方面的研究综述如下:

1 MS 轴索损伤

近年有关 MS 轴索损伤的研究不断有新的发现,特别是在影像学 and 形态学等方面均发现了许多重要的证据。在形态学方面,Trapp 利用动物模型从形态学角度对该病的轴索损伤进行了研究,发现急性的、活动的 MS 病灶中均可能会出现轴索横断、水肿,形成末端球形物^[1]。众所周知,神经丝是轴索细胞骨架的主要成分,在动物模型中,脱髓鞘或髓鞘病可以导致神经

作者单位:1. 解放军 88 医院神经内科,山东泰安市 271000;2. 解放军总医院神经信息中心,北京市 100853。作者简介:张金涛(1968-),男,山东泰安市人,副主任医师,博士后,主要研究方向:神经免疫疾病的基础和临床治疗康复。

丝磷酸化作用降低,增加非磷酸化的神经丝抗原簇。在 MS 轴索损伤中,这种神经丝磷酸化作用导致轴索末端出现卵圆的小球。Trapp 的研究结果表明,在 MS 发病过程中不仅发生了脱髓鞘改变,轴索也受到了损伤^[2]。在影像学方面,应用氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopic, 1H-MRS)研究发现,即使在损伤不明显的 MS 患者脑区也出现 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)/肌酸(creatine, Cr)比值下降^[3],而 NAA/Cr 比值下降标志着该脑区的轴索受到损伤。

2 MS 轴索损伤的临床意义

近几年,人们重新认识到轴索损伤对 MS 的临床症状和预后具有较大影响,并积极对此进行了研究。轴索损伤是 MS 病理学的重要特征之一,而且可能是功能障碍形成的基础。研究结果表明,MS 轴索损伤在该疾病整个病程中发挥重要作用,轴索损伤与患者患病后的肢体残疾直接相关,是影响患者治疗和康复的重要因素,轴索损害越重,MS 的预后越差^[4]。在轴索损伤的病理学和无创性放射学研究中,有关轴索损伤是否发生在发病后早期阶段,以及对该病临床致残的作用有多大,对该病病程恶化的影响等问题的一系列研究得出了以下结论:①轴索损伤可能是 MS 的一个重要的早期病理学特征;②轴索损伤可以造成患者的残疾持续进展;③轴索损伤还可能在疾病缓解后的再次进展中发挥决定性作用;④对轴索损伤的研究可能对治疗方案的制定产生重要影响。

3 MS 轴索损伤可能的致病机制

3.1 脱髓鞘与 MS 轴索损伤 提到 MS 的轴索损伤就必然会想到其与脱髓鞘的关系。长期以来,MS 一直被认为是一种脱髓鞘疾病,认为脱髓鞘对疾病的发生和预后发挥关键作用,而轴索损伤对 MS 的发生和预后影响较小。近年来,有关 MS 轴索损伤的研究结果使人们对该观点进行重新认识。

在针对 MS 轴索损伤的研究中,人们首先关注的就是以下轴索损伤与脱髓鞘是否相关联的问题:①脱髓鞘和轴索损伤的病理生理机制是否相同?②脱髓鞘能否作为轴索损伤的必要或前提条件?③发生脱髓鞘与轴索损伤的致病条件是否相互独立?

一些研究显示,MS 轴索损伤与脱髓鞘密切相关,如轴索损伤的特征性标志断末端球形物,与脱髓鞘引起的神经丝磷酸化作用降低有关。应用免疫组织化学方法进行的形态学研究显示,MS 患者脱髓鞘斑形成的早期(此时的 MS 患者中枢神经系统中大量的 T 细胞和巨噬细胞浸润)即可出现淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)积聚,而 APP 积聚被认为是轴索损害另一特征性标志,表明在患者脱髓鞘的同时轴索也受到损伤^[5]。因此,轴索损伤可能是脱髓鞘的继发性后果,二者可能有相同或相似的致病因素。

但是,也有研究者得出与之相矛盾的结论,认为轴索损害与髓鞘脱失、轴索失去营养支持有关的观点虽可解释在脱髓鞘斑形成的晚期出现轴索损害,但难以解释在 MS 早期即存在轴索损伤的现象^[6]。

3.2 炎性细胞因子与 MS 轴索损伤 众所周知,炎症是 MS 中导致脱髓鞘的主要原因,炎性因子在 MS/实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的脱髓鞘过程中发挥重要作用;而近年的研究表明,一些炎性因子

在 MS 轴索损伤中也发挥重要作用。

对 CD8⁺ 淋巴细胞缺乏小鼠的研究显示,轴突损害的改变不明显,提示 CD8⁺ 细胞在预防和减轻 MS 的轴索损害方面发挥了作用。在 EAE 中,肿瘤坏死因子(tumor necrotic factor, TNF)被认为与脱髓鞘和少突胶质细胞死亡有关。研究显示, TNF 可以通过影响少突胶质细胞的作用,间接导致轴索损伤^[7]。干扰素 α (interferon- α , IFN- α)、IFN- γ 、白细胞介素-3(interleukin 3, IL-3)、IL-12 等在疾病早期引起髓鞘脱失和神经元损伤的同时,也可能通过炎症反应的扩散对轴索发生攻击,并致其损伤。

实验证实,NO 会使轴索传导障碍;NO 的释放可以由 MS 发病过程中的 IFN- α 、IFN- γ 刺激诱发,从而导致轴索损伤,因此轴索损伤可能是 NO 神经毒性作用的结果,而且,血清中的 NO 含量与 EAE 病程一致,NO 拮抗剂可以使疾病改善,这些均提示 NO 与减轻 EAE 轴索损伤和改善临床症状有关。

但也有研究显示,轴索损伤时 APP 的表达与病灶中的巨噬细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞有关,与 TNF 和诱导型一氧化氮合酶(induced nitric synthetase enzyme, iNOS)无关^[8],而 TNF 和 iNOS 通常被认为是脱髓鞘的主要因素,因此轴索损伤至少有部分机制与脱髓鞘活动无关。进一步的研究表明,轴索损伤在尚未确切证实有炎症脱髓鞘时就已经出现,而且在缓解期炎症消失后仍然持续存在,提示引起脱髓鞘的主要因素即炎症和相关炎性因子并非导致轴索损伤的惟一因素^[9];在 MS 中,轴索损伤与脱髓鞘对疾病病程发挥着不同作用,两者的损害机制可能也有所差异。

3.3 蛋白酶与 MS 轴索损伤 有关研究表明,还有一些蛋白酶在 MS 轴索损伤中发挥重要作用。这方面研究较多的是组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)、钙激活蛋白酶和 NAA。

研究显示,tPA 能够激活胶质细胞,促进神经元变性^[10]; tPA 水平与小鼠海马产生的兴奋性毒性因子引起的神经元损伤一致;EAE 复发时 tPA 活性增加,说明 tPA 与小鼠疾病复发过程中的轴突损伤有关^[11,12]。

但也有研究显示,tPA 的存在对轴索有保护作用,tPA/纤维蛋白溶酶介导的纤维蛋白溶解限制了神经损伤后的轴索功能障碍和脱髓鞘,血浆纤维蛋白溶酶原激活剂可以抵抗轴索功能障碍,并对脱髓鞘的纤维蛋白发挥保护作用;而血浆纤维蛋白溶酶原或 tPA 缺陷小鼠轴索功能障碍加剧的实验结果^[13],也间接证实了 tPA 对轴索的保护功能。

钙激活蛋白酶可能在轴索损伤机制中同样发挥着重要作用(可能通过氧应激发挥作用)。氧应激可以使神经元核周质(胞体的细胞质)遭受破坏,轴突和少突胶质细胞也容易受氧应激损害。钙激活蛋白酶激活后导致轴索少突胶质细胞和细胞骨架破坏,线粒体则可以通过抑制钙激活蛋白酶的这种激活作用,阻止氧应激,从而阻止轴索损伤的发生,提示钙激活蛋白酶与轴索损伤具有相关性^[14]。

MS 患者脑部的 1H-MRS 检测结果显示,即使在损伤不明显的区域也可以出现 NAA/Cr 比值下降^[3]。因为 NAA 是 MS 患者脑中轴索减少的标志物,其含量的减少反映了因脱髓鞘引起的轴索损伤的不可逆性,并且会伴发不可逆性神经功能障碍。

3.4 谷氨酸的毒性与 MS 轴索损伤 利用 EAE 模型进行的研究显示,氨基酸、离子通道以及线粒体酶等在病情进展时明显表达,说明这些因素通过影响内环境在 MS 轴索损伤机制中发挥重要作用。

研究中还发现,活动的 MS 病灶内,巨噬细胞和小胶质细胞中谷氨酸呈高水平表达,而轴索损伤与谷氨酸表达具有相关性;此外,有其他炎性神经性疾病时,脑白质也可以出现类似谷氨酸反应,而在正常和非炎性的条件下则没有这些表现。因此,内环境中谷氨酸的不平衡与轴突损伤和 MS 少突胶质细胞的病理改变有关。

针对谷氨酸表达与轴索损伤之间的相关性进行调控有重要的治疗作用。研究证实,阿法氨基-3-羟基-5-甲基-4-异氮丙酮酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA)/红藻氨酸盐谷氨酸拮抗剂可以作为治疗 MS/EAE 的有效措施。对 EAE 易感小鼠进行的研究显示,应用 AMPA/红藻氨酸盐谷氨酸拮抗剂后,小鼠脑和脊髓中去磷酸化神经丝的水平发生变化,少突胶质细胞存活增加,轴突损伤减轻,疾病症状改善^[15]。

3.5 其他因素与 MS 轴索损伤 研究表明,与轴索损伤有关的细胞包括少突胶质细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、巨噬细胞等,其中最重要的是少突胶质细胞,神经毒性和细胞毒性试剂可能通过活性小胶质细胞和巨噬细胞导致直接或间接的轴索损伤。

巨噬细胞是 MS 中组织功能障碍和噬菌作用的受动器。为探讨巨噬细胞或小胶质细胞与轴索损伤的关系,采用 SMI-32 抗体标记轴索和铁蛋白染色标记小胶质细胞,进行激光共聚焦检测发现,在活动性病灶的中心,巨噬细胞丰富,并且密切或部分地围绕着轴索;而在正常组,出现的 SMI-32 阳性轴索没有被巨噬细胞包围^[16]。中枢神经系统受到损伤后,会出现少突胶质细胞增多和产生髓鞘碎片,这样的细胞大多具有抗轴索再生作用,少突胶质细胞可产生 NI 25、髓鞘相关蛋白和细胞黏合素;星形细胞可产生细胞黏合素,而且可被刺激产生 NG2,NG2 已经被证实是一种未成熟少突胶质细胞标志物^[17]。以上这些分子大多可以拮抗中枢神经系统损伤后的轴索再生,但星形细胞可以阻止少突胶质细胞以及施万细胞的移动,以阻止形成脱髓鞘性轴索。不仅如此,其他细胞如柱状细胞(mast cell)同样在 MS 的轴索损害机制中发挥作用,然而,柱状细胞可能通过产生抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的 T 细胞反应间接发挥作用。

总之,轴索损伤可能与炎性细胞因子的破坏、蛋白酶激活、谷氨酸毒性、钙离子通道聚集及钙离子内流增加,以及免疫细胞的直接攻击等因素有关。目前,对轴索损伤机制的研究还在继续。例如,有的研究显示轴索损伤难以恢复;有的研究却显示早期损害的轴索功能尚存在可逆性^[18]。目前的研究已经引起人们对 MS 疾病过程中轴索损伤意义的关注^[19]。因此,进一步研究轴索损害机制,尽早采取早期应对措施对提高 MS 的治疗水平,减少疾病的残疾意义重大。

[参考文献]

- [1] Trapp BD, Bo L, Mork S, et al. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions[J]. J Neuroimmunol, 1999, 98(1): 49—56.
- [2] Bjartmar C, Kidd G, Mork S, et al. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in

chronic multiple sclerosis patients[J]. Ann Neurol, 2000, 48: 893—901.

- [3] Gonen O, Catalaa I, Babb JS, et al. Total brain N-acetyl aspartate: a new measure of disease load in MS[J]. Neurology, 2000, 4: 15—19.
- [4] Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis[J]. Brain, 2000, 123: 1174—1183.
- [5] Mancardi G, Hart B, Roccatagliata L, et al. Demyelination and axonal damage in a non-human primate model of multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2001, 184(1): 41—49.
- [6] Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis[J]. Brain, 2003, 126: 433—437.
- [7] Brosnan CF, Selmaj K, Schroeder CE, et al. Recombinant human lymphokines induce changes in visual evoked potentials in the rabbit[J]. Ann NY Acad Sci, 1988, 540: 571—572.
- [8] Bornemann KD, Wiederhold KH, Pauli C, et al. Ag-induced inflammatory processes in microglia cells of APP23 transgenic mice[J]. Am J Pathol, 2001, 158: 63—73.
- [9] Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS consequences for understanding the progressive phase of the disease[J]. J Neurol Sci, 2003, 206: 165—171.
- [10] Rogove AD, Siao C, Keyt B, et al. Activation of microglia reveals a non-proteolytic cytokine function for tissue plasminogen activator in the central nervous system[J]. J Cell Sci, 1999, 112: 4007—4016.
- [11] Nagai N, Urano T, Endo A, et al. Neuronal degeneration and a decrease in laminin-like immunoreactivity is associated with elevated tissue-type plasminogen activator in the rat hippocampus after kainic acid injection[J]. Neurosci Res, 1999, 33: 147—154.
- [12] Rogove AD, Tsirke SE. Neurotoxic response by microglia elicited by excitotoxic injury in the mouse hippocampus[J]. Curr Biol, 1998, 8: 19—25.
- [13] Akassoglou K, Kombrinck KW, Degen JL. Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury[J]. J Cell Biol, 2000, 149(5): 1157—1166.
- [14] Nicot A, Ratnakar PV. Regulation of gene expression in experimental autoimmune encephalomyelitis indicates early neuronal dysfunction[J]. Brain, 126: 398—412.
- [15] Susan EH, Reilly EM, Wotanis J, et al. An electrophysiological model of spinal transmission deficits in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Neuropharmacol, 2003, 308: 214—220.
- [16] Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage[J]. Ann Neurol, 2001, 50(2): 169—180.
- [17] Lovine J M, Reynolds R, Fawcett W. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease[J]. Trends Neurosci, 2001, 24(1): 39.
- [18] Chen CC, Rivera A, Dougherty JP, et al. Complete protection from relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis induced by syngeneic B cells expressing the autoantigen[J]. Blood, 2004, 103(12): 4616—4618.
- [19] Irony-Tur-Sinai M, Grigoriadis N, Lourbopoulos A, et al. Amelioration of autoimmune neuroinflammation by recombinant human α -fetoprotein[J]. Exp Neurol, 2006, 198(1): 136—144.

(收稿日期: 2006-02-16)