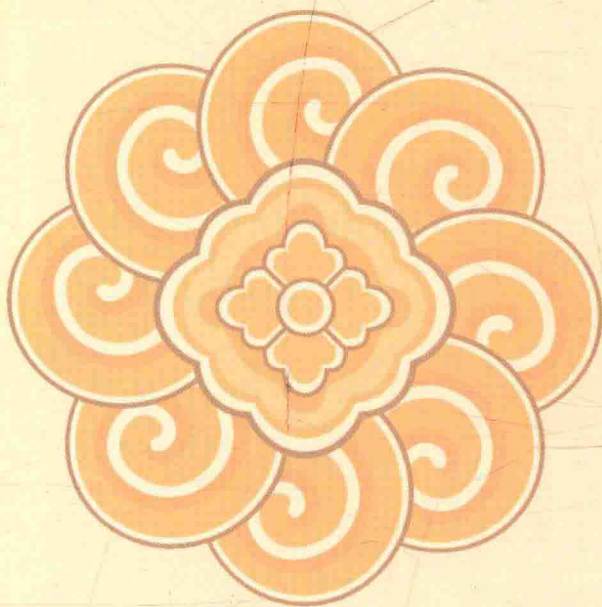


北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划——长城学者资助出版

# 炎性脱髓鞘疾病 中医药治疗

YANXING TUOSUIQIAO JIBING ZHONGYIYAO ZHILIAO

主 编 樊永平 王 蕾



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划——长城学者资助出版

# 炎性脱髓鞘疾病中医药治疗

YANXING TUOSUIQIAO JIBING ZHONGYIYAO ZHILIAO

主 编 樊永平 王 蕾

副主编 王 苏 赵 晖

编 者 (以姓氏笔画为序)

|         |           |     |     |
|---------|-----------|-----|-----|
| 万江龙     | 王 平       | 王 苏 | 王 蕾 |
| 王义周     | 尤昱中(中国台湾) | 叶 明 |     |
| 朴根范(韩国) | 刘 妍       | 刘 蕾 |     |
| 刘秀贞     | 齐 放       | 安 辰 | 李 明 |
| 李康宁     | 杨 涛       | 吴 畏 | 谷凌云 |
| 邹海艳     | 宋丽君       | 张秋霞 | 陈克龙 |
| 周 莉     | 郑 琦       | 房 玲 | 赵 晖 |
| 胡 蕊     | 袁春晓       | 冀海洋 | 寇 爽 |
| 鲍显慧     | 樊永平       | 冀晓敏 |     |



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

图书在版编目(CIP)数据

炎性脱髓鞘疾病中医药治疗/樊永平,王蕾主编. —北京:人民军医出版社,2015.8  
ISBN 978-7-5091-8590-2

I. ①炎… II. ①樊… ②王… III. ①脱髓鞘疾病—中医治疗法 IV. ①R277.745

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 172713 号

---

策划编辑:于哲 文字编辑:张玲 张娟 责任审读:郁静

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8052

网址:[www.pmmp.com.cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:12.75 字数:304千字

版、印次:2015年8月第1版第1次印刷

印数:0001—2000

定价:55.00元

---

版权所有 侵权必究

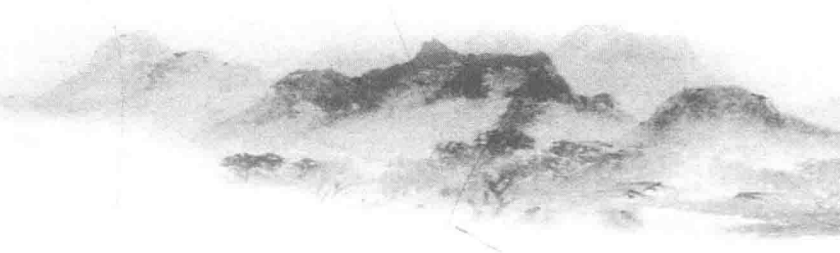
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



# 内容提要

---

编者以中医药理论为指导,系统规范了炎性脱髓鞘疾病中比较常见的多发性硬化和视神经脊髓炎的中医病名、病因病机及辨证论治,总结了多发性硬化和视神经脊髓炎中医辨证论治规律和中西医结合治疗方法,对提高中医药和中西医结合治疗炎性脱髓鞘疾病临床疗效进行的探究,以及多年以补肾为主的研究成果,可为中医药防治炎性脱髓鞘疾病提供参考和借鉴,对研发创制新药、阐释中医药理论的科学内涵具有重要意义。本书可供中医、中西医结合脑病科研工作者、研究生阅读参考。



# 前言

炎性脱髓鞘疾病是中枢神经系统常见疾病,代表病种为多发性硬化和视神经脊髓炎。2002年,加拿大的 Ailen 多发性硬化患者,经加拿大驻中国大使馆介绍,到北京天坛医院的中医科接受针灸治疗,经过1个月的治疗,症状有了好转,这显著的疗效激发了我们用中医药攻克这个疾病的热情。十多年来,造就了今天我们这支中西医结合队伍,培养了一批从事该病临床和基础研究的研究生,为探讨中医药治疗炎性脱髓鞘疾病的疗效和机制奠定了基础。

十多年中,我们充分利用北京天坛医院神经学科的优势资源,与神经内科广泛地合作,开展了中西医结合治疗神经免疫性疑难杂病——多发性硬化和视神经脊髓炎的临床疗效和作用机制研究,并研制出治疗这种疾病的有效经验方——补肾益髓方。本方具有补肾填精、清热化痰、活血通络之效,现已将其开发为胶囊制剂,获北京市药监局的医院制剂批号(临10003)。本项研究改善了多发性硬化患者的生活质量,减少其复发率和致残率,减轻国家和社会的负担,产生了很好的经济效益和社会效益。我们利用中西医联合门诊、义诊、会诊、讲座,逐步为推动中西医结合治疗炎性脱髓鞘疾病奠定了坚实的基础。通过中西医结合治疗,进一步了解中西医各自的优势和不足,真正实现互补,使广大患者从中受益,减少了复发次数,提高了他们的生活质量。同时,我们还建立了专门机构,为贫困地区义诊。

在基础研究方面,我们与首都医科大学中医药学院脑病研究室进行合作,先后开展了补肾益髓胶囊(又称二黄胶囊)、左归丸、右归丸、六味地黄丸及肾气丸等补肾方剂的实验研究,对预防和治疗中枢神经疾病如多发性硬化等有一定的临床指导意义。多发性硬化属于中医学“骨痿”的范畴,其基本病机为肾虚,因此,确立了补肾生髓防治MS的立法思想。在建立多发性硬化的动物模型——实验性自身免疫性脑脊髓炎的基础上,提出了补肾生髓中药防治MS是通过“调节细胞免疫,促进中枢神经修复实现的”科学假说。多年来,我们通过动物实验对补肾方剂防治MS的作用进行了评价,并对其机制进行了深入研究,验证了这一假说。从分子信号调控水平上对中医补肾填精及滋阴、补阳的治法进行了阐述。

本书的编写得到天坛医院神经内科张星虎教授以及他所带领的团队的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢!虽然本书是对十多年来我们研究的总结,具有开拓性,但其中也可能存在不足之处,望各位读者尤其是业内专家朋友提出宝贵意见。

首都医科大学附属北京天坛医院 樊永平 教授 主任医师

首都医科大学中医药学院 王蕾 教授

2015年1月



# 目 录

---

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| 第一章 炎性脱髓鞘疾病的概述 .....                     | 1   |
| 第一节 现代医学对多发性硬化的研究进展 .....                | 1   |
| 一、流行病学 .....                             | 1   |
| 二、病因和发病机制 .....                          | 1   |
| 三、病理特点 .....                             | 4   |
| 四、免疫机制 .....                             | 4   |
| 五、诊断标准 .....                             | 9   |
| 六、治疗 .....                               | 10  |
| 七、小结 .....                               | 14  |
| 第二节 现代医学对视神经脊髓炎的研究进展 .....               | 21  |
| 一、视神经脊髓炎 .....                           | 21  |
| 二、视神经脊髓炎与水通道蛋白 4 抗体 .....                | 22  |
| 三、视神经脊髓炎相关 B 细胞亚群及其功能 .....              | 23  |
| 四、基于体液免疫的治疗 .....                        | 25  |
| 五、问题与展望 .....                            | 25  |
| 第二章 中医药治疗炎性脱髓鞘病的理论和临床研究 .....            | 30  |
| 第一节 中医药对炎性脱髓鞘疾病的认识 .....                 | 30  |
| 一、中医药治疗可弥补西医的相对不足 .....                  | 30  |
| 二、MS 和 MNO 的理论问题有待理清 .....               | 31  |
| 三、中医药的临床研究尚须规范提高 .....                   | 33  |
| 第二节 中医药治疗多发性硬化和视神经脊髓炎的研究 .....           | 34  |
| 一、多发性硬化的中医病因病机研究 .....                   | 34  |
| 二、多发性硬化中医症状和证候研究 .....                   | 40  |
| 三、多发性硬化的中医药病证结合治疗——文献四 .....             | 56  |
| 四、补肾活血化瘀法治疗多发性硬化的疗效研究 .....              | 60  |
| 五、中医治疗对多发性硬化患者生活质量的影响 .....              | 94  |
| 六、中医药治疗视神经脊髓炎的研究 .....                   | 99  |
| 七、多发性硬化与视神经脊髓炎的临床特点和中医证候比较研究——文献十二 ..... | 105 |
| 八、中医药治疗脱髓鞘疾病的注意事项 .....                  | 109 |

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| 第三章 中医治疗脱髓鞘疾病模式的研究 .....                 | 113 |
| 一、百合之家 .....                             | 113 |
| 二、网络平台 .....                             | 114 |
| 三、绿色通道 .....                             | 114 |
| 第四章 中医药防治 MS 的实验研究 .....                 | 115 |
| 第一节 MS 的实验动物模型和评价 .....                  | 115 |
| 一、MS 的实验动物模型 .....                       | 115 |
| 二、MS 相关的神经细胞模型 .....                     | 120 |
| 第二节 中医药防治 MS 的实验研究进展 .....               | 127 |
| 一、单味中药及其成分的研究 .....                      | 127 |
| 二、复方的研究 .....                            | 130 |
| 三、其他研究 .....                             | 133 |
| 四、展望 .....                               | 133 |
| 第三节 中医药防治 MS 的现代研究思路 .....               | 137 |
| 一、中医理论指导 .....                           | 137 |
| 二、研究工作假说 .....                           | 137 |
| 第四节 六味地黄丸和金匱肾气丸防治 EAE 的实验研究 .....        | 146 |
| 一、LDP 和 JSP 对 EAE 小鼠的神经保护作用 .....        | 147 |
| 二、LDP 和 JSP 调节 EAE 小鼠细胞免疫的作用 .....       | 150 |
| 第五节 左归丸与右归丸防治 EAE 的比较研究 .....            | 161 |
| 一、左归丸与右归丸对 EAE 动物的神经保护作用 .....           | 162 |
| 二、左归丸与右归丸调节 EAE 动物细胞免疫功能的作用 .....        | 166 |
| 三、左归丸与右归丸减轻髓鞘和轴突损伤和促进其修复和再生作用及作用机制 ..... | 169 |
| 四、左归丸与右归丸的作用比较 .....                     | 175 |
| 第六节 补肾益髓方防治 EAE 的实验研究 .....              | 179 |
| 一、BSYS 方对 EAE 动物的神经保护作用 .....            | 180 |
| 二、BSYS 方改善 EAE 动物的病理变化 .....             | 181 |
| 三、BSYS 方调节 EAE 动物细胞免疫功能的作用 .....         | 183 |
| 四、BSYS 方减轻髓鞘和轴突损伤的作用 .....               | 187 |
| 结语 .....                                 | 194 |

# 第一章 炎性脱髓鞘疾病的概述

中枢神经系统脱髓鞘疾病指发生在脑和脊髓,以髓鞘脱失为主要病理特征,神经元和轴突相对损伤较轻的一类疾病,主要包括获得性和遗传性两类。遗传性髓鞘疾病由于髓鞘形成缺陷,不能完成正常发育所致,如肾上腺脑白质营养不良症、异染性脑白质营养不良症等。获得性髓鞘疾病包括多发性硬化、视神经脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、弥漫性硬化、脑桥中央髓鞘溶解症等。不同学者对脱髓鞘疾病有不同的分类方法,常见分类有原发性脱髓鞘和继发性脱髓鞘;炎性脱髓鞘和非炎性脱髓鞘。Schaumburg 将自然发生的以及实验室造成的脱髓鞘分为 5 类:病毒性脱髓鞘、免疫性脱髓鞘、遗传性脱髓鞘、中毒性(或称营养性)脱髓鞘、创伤性脱髓鞘。

## 第一节 现代医学对多发性硬化的研究进展

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以累及中枢神经系统(central nervous system, CNS)白质炎性脱髓鞘为特点的疾病。临床表现具有时间及空间的多发性,即病灶广泛,可累及脑部和(或)脊髓;病程中神经系统损害症状反复缓解复发,病情可自发缓解,但有逐渐加重的趋势。以 CNS 内多处白质的炎症、髓鞘脱失和胶质瘢痕(硬化)为病理学特征。目前 MS 的发病机制尚不明确,多数学者认为可能与遗传、环境、感染、自身免疫等多因素有关。

### 一、流行病学

根据大型流行病学调查显示,全球 MS 发病率以亚洲、南美洲和非洲发病率较低(发病率 $\leq 5/10$  万),而美国北部、欧洲大部分国家、新西兰、加拿大和俄罗斯东部最高(发病率 $\geq 30/10$  万)。女性较男性发病率高,约为 2:1,而且性别差异亦存在于疾病病程中,女性与男性相比,临床症状出现得早,但男性病程进展速度和病情加重程度较女性严重。MS 发病的好发年龄为 10—59 岁,以中青年人群为主。1979 年以前,我国报道病例总数还不足 100 例,但近年来大量研究证实,MS 的发病率在中国并不低。北京协和医院统计 1978—1979 年多发性硬化患者比例发现,其人数占同期神经科住院病人的 2.7%。

### 二、病因和发病机制

MS 的病因和发病机制目前尚不明确,现普遍认为,MS 是在易感基因的基础上,受某些环境因素的诱发,使机体免疫系统中的自身抗原暴露,引发一系列自身免疫反应,引起 CNS 白质脱髓鞘、轴突的损伤致病。究竟哪些因素参与本病的发生和病程进展?综合分析国内外文献,考虑 MS 病因和发病机制可能与以下因素有关。

#### (一)遗传因素

大量的流行病学资料显示,MS 具有遗传易感性。主要表现为:①欧洲人易患 MS;②MS

具有家族聚集现象;③同卵双胞胎同患 MS 的概率(30%)明显高于异卵双胞胎(3%~5%);④MS患者一级亲属的发病率比一般人群高 25 倍。现今国外对 MS 关联基因的研究非常活跃,主要是免疫相关基因、线粒体基因和髓鞘结构基因这三大类。但只有少数基因的研究结果比较肯定。基因组图谱研究发现 MS 的易感基因是复杂的,没有哪一个基因能单独促进 MS 的家族危险性,不同人群的关联基因有所差异。据报道,大多数欧洲 MS 患者与 DRB1 \* 1501 基因相关联。澳大利亚的 MS 患者除跟 DRB1 \* 1501 相关联外,DRB1 \* 03 也有患病倾向,Dean 等的研究报道中关联性最强的基因是 HLA-DRB1 \* 15,非进展型 MS 也与此等位基因相关联。DRB1 \* 17 是除 DRB1 \* 15 外又一个被明确证实与 MS 易感性相关联的位点,它增加 MS 的患病风险仅次于 DRB1 \* 15。加拿大和瑞典的 MS 患者的遗传易感性也受 DRB1 \* 17 影响。而撒丁人 MS 患者与 DRB1 \* 0301、DRB1 \* 0401 过度表达有关,DRB1 \* 04 为土耳其 MS 患者的易感基因。最近一项研究确定 HLA-DPB1 的 rs9277535 与 MS 强关联,其不受 DRB1、DQA1 和 DQB1 基因型的调控,可以认为是 MS 的一个独立易感位点。对澳大利亚的塔斯马尼亚岛 MS 患者进行七个候选基因的分型,发现 HLA-A \* 2 和 HLA-A \* 3 与 MS 显著相关。提示可能存在种族或环境的特殊关联模式,使得 HLA 等位基因在不同环境或遗传背景中表现出不同的特性。

## (二)环境因素

1. 日照 流行病学研究发现,MS 的发病率在赤道附近地区较远离赤道地区低,日照量是否是影响 MS 发病率的因素之一呢?Vander Mei 等对紫外线照射量与 MS 发病率的相关性研究发现:MS 实际发病率与紫外线角度因素预测 MS 理论发病率呈现出很大相关性,而且比紫外线与黑色素瘤的关联性更加紧密。

2. 重金属及有毒物质接触 Schiffer 等一项调查发现,在某些金属严重污染地区,MS 的发病率较高,同时发现这些金属具有促有丝分裂作用。挪威对 11 542 名油漆工人、9314 名食品加工人员和 36 899 名建筑工人进行前瞻性流行病学调查显示,16 年后随访过程中共有 9 名油漆工人、6 名食品加工人员和 12 名建筑工人相继患上了 MS。在领取因 MS 致残抚恤金的比例上,油漆工人是食品加工人员及建筑工人的 2 倍。因此,某些学者呼吁应关注化学物质与 MS 发病之间的相关性的研究。

3. 饮食习惯 Ghadirian P 等研究显示,体重指数与 MS 危险性呈负相关,身高与 MS 危险性呈正相关。在正常每天能量的摄取范围内,增加摄入动物脂肪 33g,MS 的患病危险性就增加 1.99 倍,每增加摄入 3753kJ(1kcal=4.184kJ),MS 的危险性就增加 2.03 倍。若多食用食物纤维、谷类纤维、植物蛋白、维生素、钙等,可以降低患 MS 的危险性。他们的研究认为增加高能量和动物类食物的摄入有效增加患 MS 危险性,而增加谷类、水果、蔬菜的摄入有效降低患 MS 的危险性。

4. 吸烟 Hernan MA 等研究结果显示,在校正了年龄、纬度以及血统之后,吸烟的患者 MS 的发病率是不吸烟患者的 1.6 倍,是曾经吸烟患者的 1.2 倍。在校正了其他因素后,他们认为,尽管这些前瞻性的研究结果不足以提示吸烟与 MS 的发生存在因果关系,但是提示吸烟可以提高 MS 患病的危险。Ghadirian P 等研究也发现,MS 患病的危险性与吸烟密切相关。

## (三)感染因素

临床发现,一部分 MS 患者在发病前,有明确的呼吸道或胃肠道感染史,大部分 MS 患者疾病复发和加重前亦有呼吸道或胃肠道感染。临床中发现,约 90%MS 患者的脑组织和(或)

脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中可见特异性大量免疫球蛋白 IgG 寡克隆带。由于 MS 的动物模型可以由某些病毒来诱导,并且随着一些特定病毒的特异性抗体在脑脊液以及血液中发现,促使病毒和 MS 发病间关系的研究也日益增多。目前发现可能为诱导作用的病毒种类繁多,有人疱疹病毒-6 型(HHV-6)和人疱疹病毒-8 型(HHV-8)、EB 病毒、带状疱疹病毒(VZV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒、CDV、风疹病毒、JC 病毒、马立克病毒(Marek's)、博纳病毒(Borna)、冠状病毒等。但截至目前,研究人员未能从 MS 患者脑内成功分离出任何一种已知病毒,也就是说人们还没有找到病毒感染与 MS 发病有直接关联的证据,病毒感染与 MS 的因果关系尚待进一步研究。有报道,肺炎支原体与 MS 的发生密切相关。在一项研究中 97% 的 MS 患者用 PCR 方法,在 CSF 中检测出肺炎支原体的存在,亦检测出抗肺炎支原体 IgG 存在。但是另一些应用免疫组化及脑组织培养等方法,均未在 MS 患者脑组织中发现肺炎支原体。亦有研究认为,鉴于肺炎支原体也可在其他神经系统疾病中存在,肺炎支原体与 MS 发病可能并无特异性关系。肺炎支原体是否能激发自身免疫尚待进一步研究。

目前用来解释病毒感染在 MS 发病机制的多种假说中,较为流行的是分子模拟(molecular mimicry)学说。该学说基于 CNS 内的组织结构抗原成分同某些病毒或其他致炎性抗原成分结构相似,具备引起交叉免疫反应分子结构基础,这类外源性抗原成分若以病毒或其他形式侵入体内,机体在防御性免疫攻击外来异物的同时,造成中枢神经组织结构损伤。特别在某些特殊易感群体内,其髓鞘磷脂蛋白分子结构已经被大量翻译后修饰,髓鞘磷脂蛋白与髓磷脂膜的亲和力下降。在此基础上,外周致敏的特异性免疫细胞在损伤血脑屏障后,进入 CNS,募集大量的免疫细胞和(或)炎症因子,异常的自身免疫反应随之启动,攻击髓鞘造成髓鞘脱失,甚至引起部分轴突变性。也有少量动物模型研究提及病毒抗原之间的复杂交叉免疫,可能促进 MS 脱髓鞘病理变化。

### (四)免疫因素

临床研究及基础研究均提示,MS 更倾向于是一种自身免疫性疾病。佐证如下:①自体反应性 T 细胞和自身抗体选择性攻击破坏髓鞘,在 MS 患者的外周血、CSF 和脑组织中检测出数种反应性 T 细胞、致敏 B 细胞和抗体;②现代科学研究中的 EAE 模型,就是通过髓鞘素蛋白组分致敏造模,重复性很强,且此模型能模拟 MS 的临床表现、免疫病理特点和免疫化学特征;③MS 与自身免疫性疾病特征性的 HLA-II 类分子有相关性;④在儿童晚期短暂的易感窗内,接触外源性致病因素是遗传易感个体罹患 MS 的病因;⑤流行病学表现出女性更常见和复发-缓解为特点的病程,此为自身免疫性疾病的典型特点。现已发现在机体神经-内分泌-免疫网络中,内分泌激素和细胞因子在 EAE 模型与 MS 的发病中起着重要作用。

在 MS 的发病中,辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)1 产生的细胞因子:白细胞介素(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等,具有促进炎症反应,使病变加重的作用;Th2 产生的细胞因子白细胞介素-4(IL-4)及白细胞介素-10(IL-10)等具有抑制炎症的作用,能对抗 Th1 应答。在 MS 急性期,Th 数量增加,抑制性 T 细胞(suppressor T cells, Ts)使其数量减少,Th/Ts 比值升高;脑脊液中 T 细胞数量增加,而且对髓鞘碱性蛋白具有高反应性。MS 疾病活动期,CSF 中呈现出 IgG 增高、IgG 指数增高,在检测免疫球蛋白电泳时  $\gamma$  球蛋白区会出现寡克隆区带。疾病急性期还可发现激活的 T 细胞,T 细胞与 B 细胞的值亦发生变化。血清中 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量明显增高,血清中能检测出抗少突胶质细胞抗体和抗半乳糖脑苷脂抗体,表明在 MS 针对髓鞘的损害时亦存在特异性体液免疫。

### 三、病理特点

典型的 MS 病理表现为:病变分布广泛,以累及白质为主,其中以脑室角或脑室旁白质最为常见,并可累及大脑、脑干、脊髓、视神经等部位,但病变也可累及灰质;病灶呈圆形或不规则形,数量不等,大小不一,新鲜病灶颜色呈浅红色或半透明状,陈旧病灶呈灰白色,质地较硬。其病理特征为多发的白质炎症,脱髓鞘病变和胶质斑块形成。镜下病理可观察到,早期病变单核细胞或淋巴细胞多浸润静脉周围和血管周围。进行性脱髓鞘病灶的边缘常有大量单核细胞浸润,病灶中的髓鞘表现为变性崩解成颗粒状,并被吞噬细胞吞噬,形成泡沫细胞。病灶中轴索大多保存,少部分轴索表现为肿胀、扭曲断裂等,甚至消失。此外,病灶中少突胶质细胞数量明显减少,甚至消失;星形胶质细胞反应性增生活跃,有时可伴肥大细胞出现。晚期病灶呈胶质化,表现为硬化斑。

现已明确 MS 病理进程主要包括:①原发性脱髓鞘,此时很少有少突胶质细胞的损伤;②脱髓鞘过程中少突胶质细胞的广泛丢失;③原发性少突胶质细胞损伤并导致继发性脱髓鞘;④大量的巨噬细胞被激活,引起非选择性的组织损伤,不仅累及髓鞘,还涉及轴突和星形胶质细胞。

### 四、免疫机制

目前认为在 MS 的发病机制中,病理免疫机制是其重要环节,故将其单列并相熟其内容。其主要环节包括:血脑屏障受损、抗原呈递细胞(APC)与 Th 细胞的接触,共刺激分子(costimulatory molecules)起重要作用;Th 的分化,细胞因子起重要作用;髓鞘碱性蛋白特异性 T 细胞进入中枢神经系统的过程,黏附分子、趋化因子起重要作用;免疫细胞的效应阶段,过氧化物也起重要作用。

#### (一)血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏

BBB 位于血液与脑组织之间,完整的 BBB 是维持脑组织内环境稳定的重要条件。一旦 BBB 受损,被隐蔽在脑内的抗原分子便能与存在于血液中和(或)血浆中的免疫活性细胞、免疫活性因子相接触,便有可能引发 CNS 的自身免疫性疾病。

BBB 的破坏包括通透性的改变与结构改变。有研究显示,MS 患者的 BBB 通透性改变早于临床症状, BBB 通透性增加后,抗原特异性 T 细胞便有可能进入 CNS,引发细胞因子的级联反应,导致 BBB 进一步的破坏,加重炎症反应,最终造成髓鞘损伤。随着磁共振成像技术(MRI)的普及和应用,研究人员发现 MS 患者 CNS 存在有 BBB 通透性的改变及结构改变。有研究显示, BBB 的损坏伴随着饱和性转运系统和转运机制发生相应的改变,该项研究发现,在 BBB 受破坏时,不仅仅是某些非特异性物质(清蛋白、蔗糖等)通过率增加,甚至一些选择性转运物质(细胞因子 TNF- $\alpha$  等)通过率也增加。病理镜下表现为 MS 脑组织中,含有大量的髓鞘特异性 T 淋巴细胞,并且此髓鞘特异性 T 淋巴细胞在小血管周围聚集,该表现提示:外周血液中的淋巴细胞得以通过通透性改变的 BBB,在脑内血管壁上黏附,相关性的化学趋化物以及相应受体被激活,炎性细胞将最终侵袭 CNS。致敏的免疫细胞和细胞因子由受损的 BBB 进入小血管临近的脑组织。致敏的 T 淋巴细胞进入脑组织后,在组织局部被再次激活,大量增生克隆,分泌细胞因子,在脑组织局部产生免疫反应,造成 BBB 的再次损伤,形成恶性循环,最终更多的效应细胞从被破坏的 BBB 进入脑组织,形成典型的 MS 病理表现,炎性细胞在血管

周围呈袖套样方式浸润。脑组织中的炎性细胞分泌产生炎性因子,除级联反应被启动外,还能提高小胶质细胞和巨噬细胞的吞噬能力,吞噬被免疫损伤的髓鞘;与此同时少突胶质细胞开始修复髓鞘。当破坏速度快于修复速度时,便形成脱髓鞘的病理改变。

对于 BBB 破坏的原因,目前学者持几种不同观点:①髓鞘磷脂特异性致敏 T 细胞在 BBB 损害中占主导地位;② TNF- $\alpha$  在 BBB 损害中起重要作用;③过氧化亚硝酸盐阴离子基团(ONOO-)为诱发 BBB 通透性增大的直接扳机点。

### (二) 抗原呈递、产生抗体

被激活的 T 细胞通过受损的 BBB 后,与 APC 呈递的靶抗原结合后引起炎症反应。该 APC 可能为外周的巨噬细胞、CNS 局部的小胶质细胞和(或)星形胶质细胞,更有间接资料显示该 APC 可能是树突状细胞。此抗原呈递过程包括:巨噬细胞吞噬髓鞘磷脂,树突状细胞表达一系列共刺激因子(CD40, CD80, CD86 等)和黏附因子(ICAM-1, LFA-1),将抗原呈递给淋巴细胞激活淋巴系统。脑脊液中特异性活化的检出率比血中高 30~70 倍,此细胞毒性  $\alpha\beta$ T 淋巴细胞具有 MBP、PLP 和 MOG 特异性,被激活的 T 细胞通过释放干扰素来募集淋巴细胞、活化巨噬细胞,并且产生大量的炎性因子,造成髓鞘损伤。TNF- $\alpha$  能直接损伤少突胶质细胞和髓磷脂, TNF- $\alpha$  水平与血脑屏障受损程度呈正相关, TNF- $\alpha$  又能对 HLA-类分子的表达起协同促进作用,反过来进一步为淋巴细胞递呈抗原,加重炎性反应。细胞毒性 T 细胞克隆增殖,攻击少突胶质细胞。一部分 T 淋巴细胞促使 B 淋巴细胞变为浆细胞,大量分泌自身抗体,通过特定方式损伤髓鞘。活化的 B 淋巴细胞又能激活 Th1 型细胞,造成更多的炎性因子释放,加重炎性反应,形成链式恶化反应,最终发展为机体免疫功能紊乱。

### (三) T 细胞免疫紊乱、细胞因子的表达

目前普遍认为 MS 发病机制中,由 T 淋巴细胞介导对髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)的细胞免疫起主要作用。激活的 T 淋巴细胞在 CNS 中与靶抗原结合, T 淋巴细胞在抗原呈递复合物的作用下对自身髓鞘呈高免疫反应状态。目前认为是由于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的细胞免疫引起 MS 的免疫反应。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞被激活,分泌产生 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-8(IL-8)、自由基、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血小板活化因子(PAF)等相关炎性因子,而且这组炎性因子能够再次活化炎症细胞,以正反馈形式启动级联免疫反应和瀑布效应,最终导致脑组织损伤。

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的细胞免疫,主要由活化巨噬细胞和分泌多种细胞因子组成,复杂的网络调节机制参与免疫细胞与细胞因子之间的作用。在复杂的网络调节机制中免疫细胞与细胞因子主要分为两大类:Th1 类细胞及其产生的 Th1 类细胞因子(cytokine, CK),包括白细胞介素-2(IL-2)、TNF- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等炎症性 CK; Th2 类细胞以其产生的 Th2 类 CK,可产生白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、人可溶性白介素-6R(sIL-6R)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等调节性 CK。这些各种各样的细胞因子在 MS 各期病程中表达的先后顺序和所起的作用各有特点。国外研究结果显示, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-12、IL-18 等在 MS 出现临床症状之前就已经普遍增高,被称为“炎症反应前细胞因子”(pro-inflammatory factors),并且所增高的程度与疾病的进展程度呈正相关。各种细胞因子表达的时间和各自的功能如下: TNF- $\alpha$  在 MS 的急性阶段即呈高表达,其通过诱导中性粒细胞与单核细胞表达趋化因子,造成免疫细胞聚集黏附,可损伤血管内皮细胞并且加重血管炎症过程,造成脑组织损伤。 IFN- $\gamma$  在疾病急性阶段呈高表达,在 TNF- $\alpha$  的协

同作用下,诱导表达 HLA-类分子,可募集大量抗原,启动炎性反应,通过表达免疫分子、分泌可溶性分子、免疫细胞直接侵袭造成脑组织病灶免疫反应。IL-6 在发生炎症反应前呈高表达,其作用为使血脑屏障的通透性增加,形成局部的黏性改变。此外,TGF- $\beta$  在恢复期表达逐渐到达高峰;sIL-2R、IL-8 在临床症状到达最严重时开始表达,至症状恢复后表达降低;IL-10 在 MS 疾病恢复期表达增高;IL-4 的表达未发现与疾病症状呈相关性。以上各细胞因子峰值表达的时段提示,炎性细胞因子如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等与 MS 的活动和恶化关系密切,而调节性细胞因子如 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 及 TGF- $\beta$  等具有抑制或调节疾病功能,与 MS 恢复有关。在急性或慢性活动性病灶内均检测出 IL-4、TGF- $\beta$  以及 IL-10,但根据病灶的严重程度,炎性 CK 和调节性 CK 之间差异无显著性。

目前在 MS 发病中,普遍接受 Th1/Th2 比例失衡机制引起的 CK 与调节 T 细胞功能障碍的观点。生理状态下,Th1 类细胞和细胞因子引起的炎性反应与 Th2 类细胞和细胞因子引发的调节反应同时存在,两者通过细胞因子间复杂的网络调节机制处于平衡状态。简而言之,Th1 类反应促进炎症反应使疾病活动进展,而 Th2 类反应下调炎症反应使疾病症状缓解。一旦 Th1/Th2 比例失衡,启动炎性细胞因子的连锁反应,MS 趋于活动或加重的疾病状态,造成神经系统损伤。换言之,下调 Th1 类反应或上调 Th2 类反应,分别能通过减轻炎症反应与增强抑制效应的机制起到保护机体的作用。小胶质细胞和星形胶质细胞均为脑内免疫反应的重要细胞,启动 CNS 的级联反应和瀑布效应,并放大免疫反应,使 Th1 类反应占优势,造成髓鞘脱失,最终导致 MS 的发生。

#### (四)趋化因子上调

趋化因子(chemotactic factor)是一类分子量为 8~14kD 的多肽超家族,根据其功能重要分为两大类:①炎症型/诱导型,包括白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )、RANTES,主要在免疫过程中直接接触病原,使单核细胞、粒细胞聚集引发炎症反应。②自稳型/构成型,包括 SLC、BCA-1,主要免疫过程中调节淋巴细胞的转移和活化。

在人体内,能够产生趋化因子的细胞包括:淋巴细胞、单核/吞噬细胞、中性粒细胞、神经元、小胶质细胞、内皮细胞、星形胶质细胞。生理状态下,大部分静止细胞不表达趋化因子,当细胞受到活化或刺激时表达迅速上升。最近许多文献报道,趋化因子在 CNS 炎症中表达明显增高。CNS 中趋化因子与其受体主要集中在小脑和海马区域,大脑皮质和中脑等区域分布较少,提示小脑和海马区域的细胞可能为 CNS 中表达趋化因子并且受其调控的重要细胞。研究中发现,脑内毛细血管内皮细胞、成纤维细胞、脑实质细胞均可以生成趋化因子并表达趋化因子受体。活化的星形胶质细胞和小胶质细胞均能产生大量炎症型/诱导型趋化因子,包括单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )等。提示,受星形胶质细胞激化的小胶质细胞或自身单独活化的小胶质细胞可分泌产生大量的趋化因子,使单核细胞聚集于脑实质内造成炎性损伤。白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、TNF- $\alpha$  及脂多糖等炎症性细胞因子亦可诱导产生趋化因子,而转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)等调节性细胞因子可抑制趋化因子的产生。

趋化因子在 MS 发病中扮演着重要角色。研究发现,在多发性硬化急性或慢性活动性病灶中,检测出的 MCP-1、MCP-2 和 MCP-3,这些趋化因子是由肥大的星形胶质细胞和免疫细胞表达,而且 MCP-1mRNA 及 IL-8mRNA 亦呈高表达状态,但病灶周围的过渡区域趋化因子

呈低表达或不表达。Asensio 等的研究检测出一种新型的趋化因子 C10,该趋化因子在实验性脱髓鞘疾病模型中呈高浓度表达,推测在免疫细胞侵袭脑组织过程中,C10 起到主要的趋化作用。Simpson 等的研究更直观,对 MS 活动性病灶运用免疫细胞原位杂交技术进行观察,发现 RANTES 仅由血管内皮细胞、血管周围细胞和周围的星形胶质细胞表达,MIP-1 $\alpha$  是由病灶中的星形胶质细胞与巨噬细胞表达,MIP-1 $\beta$  是由病灶中的小胶质细胞和巨噬细胞表达,而且病灶周边区域的小胶质细胞也表达低浓度的 MIP-1 $\beta$ ,推测由趋化因子的浓度梯度来募集免疫细胞,从而促进病灶内炎性免疫反应的进行。Simpson 等通过对 MS 患者 CSF 中趋化因子水平的测定发现,MS 患者 CSF 中 MIP-1 $\alpha$  和淋巴细胞明显高于正常对照组中的水平,且 MIP-1 $\alpha$  水平与淋巴细胞数目呈正相关。检测 MS 患者急性期的 CSF 中发现 IP-10、MCP-1 及 RANTES 水平明显增高,IP-10 增高水平与 CSF 中淋巴细胞数目呈正相关。推测 MS 急性期,高水平的 IP-10 及 RANTES 等趋化因子吸引并聚集免疫细胞,趋化免疫细胞进入发病病灶。其他研究报道与 Simpson 等的研究结果一致,也发现在 MS 活动病灶周围的过渡区域内存在大量的 T 淋巴细胞聚集区,RANTES、MCP-1 在此区域内呈高水平表达。推测 RANTES 和 MCP-1 可能是 MS 发病或活动加重的最为重要的促进炎症反应的趋化因子。

综上所述,趋化因子主要通过两种方式促进免疫反应机制。一是直接作用:直接诱导 T 细胞释放细胞因子、内皮细胞分泌黏附因子,来募集免疫细胞从血管内到达病灶部位,引发免疫损伤;二是间接作用:诱导其他各种能表达趋化因子的细胞表达生成各种各样的趋化因子,从而起到放大免疫炎症反应的效果,导致病灶的损伤进一步加重。因此推断,趋化因子在 MS 发病或活动加重的过程中扮演“组织者”的角色。

### (五)黏附分子上调

细胞黏附分子(cell adhesion molecule,CAM)的结构,是由机体内某些细胞表达于细胞膜表面的糖蛋白,主要功能是连接细胞与细胞、细胞与细胞外基质,起传达信号作用。根据其功能主要分为以下几类:免疫球蛋白大家族(immunoglobulin superfamily,IgSF),包括 ICAM-1、VCAM-1、VCAM-2、VCAM-3 等;整合素家族(integrin family,IF),包括 VLA-1、VLA-2、VLA-3 等;选择素家族(selectin family,SF),包括选择素 L、选择素 E 和选择素 P;钙离子依赖性家族(cadherin family,CF),包括 E-钙黏素、N-选择素等。

在生理状态下,黏附因子在机体内不表达或很少表达。在发生炎症反应时,表达黏附因子的细胞在炎性因子的刺激下活化,表达黏附因子,造成免疫细胞靠边、附壁、渗出、聚集,引导免疫细胞进入 CNS,为免疫细胞呈递抗原,传导免疫细胞间的信号,最终激活效应细胞。

MS 的病理特点是 CNS 内,由于免疫细胞损伤造成的脱髓鞘炎性病变。病变部位早期的改变是血管内皮细胞在黏附因子和细胞因子的调控下发生活化,以便于免疫细胞靠边与附壁。近年不少关于黏附因子与 MS 的研究,提示黏附因子在 MS 的疾病活动中起着重要作用。其中 IgSF 的 ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、VCAM-1 与 IF 中的 LFA-1、VLA-4 互为受(配)体关系。Bo 等研究发现,MS 病灶中 ICAM-1、ICAM-2 分布于内皮细胞上,ICAM-3 分布于浸润脑组织的白细胞上,MS 患者脑中存在 ICAM-1 阳性的血管明显增多,而且在 MS 病灶区域中(81%)ICAM-1 阳性血管多于非病灶区(37%)。未发现 ICAM-2 在 MS 患者脑内增高,在浸润 MS 病灶和病灶周围区域的淋巴细胞和单核细胞中,能检测出 ICAM-3 和 LFA-1,在病灶周围的小胶质细胞亦可检测出 LFA-1;更有趣的是 ICAM-3 阳性的免疫细胞通常与 LFA-1 阳性的免疫细胞或小胶质细胞紧密联合。提示,ICAM-1、ICAM-2、LFA-1 发挥引导免疫细胞跨越

血管内皮进入病灶部位的作用, ICAM-3/LFA-1 发挥着活化病灶及病灶周围区域的单核细胞、淋巴细胞和小胶质细胞的作用。Cannella 等发现, VCAM-1/VLA-4 在 MS 患者陈旧的病灶中增多明显, 未检测出其在急性活动性的病灶内增高, ICAM-1/LFA-1 在各不同阶段的病灶中均同样高, 得出 ICAM-1 能介导各种不同的免疫细胞附着在血管内皮, VCAM-1 由内皮细胞和外周免疫细胞表达, 只有在细胞被活化后才显著表达。Droogan 等的研究显示, 确诊的 MS 患者在复发期, 其血清和 CSF 中 sICAM-1、sVCAM-1 水平显著增高, CSF 中可溶性血管细胞黏附分子(sVCAM-1)水平增加更具有特异性, 认为 sVCAM-1 数值是判断临床确诊的 MS 患者疾病是否活动的一个敏感指标。Dore-Duffy 等的研究纵向比较了各种黏附分子自身的前后变化, 结果显示, 在 MS 疾病恶化加重时, VCAM-1 在血清样本中未见增高, 但是 CSF 样本中 VCAM-1 水平明显增高, 他们认为这种结果用 VCAM-1 可能是 CSF 的特定局部产生解释。

### (六)轴索损伤

以往的观点认为 MS 在髓鞘损伤脱失的同时轴索相对保存完整, 没有重视 MS 疾病中除髓鞘外其他的 CNS 组织损害。近年来随着影像学、免疫学、病理学的发展, 越来越多的研究结果提示 MS 病程中存在轴索的损伤, 表现为轴索的肿胀、断裂、崩解。虽然 MS 患者的神经功能障碍可归结为髓鞘的脱失, 但是在脱髓鞘病变初期轴突膜可发生代偿性修复重构, 此时神经冲动仍能够完整地传导, 所以, MS 患者临床上出现的不可逆性神经功能损害靠单纯的髓鞘脱失解释就显得不够全面。更有学者认为, 轴索的损伤可能在 MS 疾病早期就已经发生, 并且可能是引起患者进行性不可逆性神经功能损害的重要因素。现今有学者认为, 轴突损伤和(或)缺失也应该是 MS 主要的病理变化之一, 推测可能是由脱髓鞘发展至轴索横断性损伤, 病变可上行累及神经元胞体, 表现出尼氏体溶解消失或脂肪变性, 最终会导致神经元缺失。

磁共振质子波谱成像(proton magnetic resonance spectroscopy,  $^1\text{H-MRS}$ )是检测人体的代谢产物在 MR 中的化学位移, 以此分析测定代谢物质的分子组成和空间构型的一种影像学技术。免疫组化标记 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA), 发现其均匀地分布于全脑的神经元和轴索, 故认为 NAA 是神经元和轴索的理想标志物。NAA 在 MRS 中化学位移为  $2.0 \times 10^6$ , 主要分布在神经元和轴索中, 并且浓度较高。国外学者在检测各种类型的 MS 患者后均发现 NAA 峰值水平降低, 复发缓解型 MS(RRMS)患者 NAA 峰值的降低与 EDSS 评分呈负相关; 继发进展型 MS(SPMS)患者全脑单位面积内 NAA 峰值的平均值低于 RRMS 患者, 差异并非由病灶区域造成, 而是主要来自外观正常的白质区域(NAWM); 进一步分析发现, RRMS 患者 NAWM 区域中 NAA 峰值的降低水平与 RRMS 患者神经功能缺损密切相关, 对 MS 患者慢性神经功能障碍起重要作用的是 NAWM 区域中的轴索损害。所以 NAA 峰值水平是判断神经元和轴索脱失的敏感指标。

随着 MS 病程进展, 炎症过程逐渐被神经退行性病变所替代。MS 疾病中轴索损伤的免疫学代表指标系 CSF 中的 Tau 蛋白和 14-3-3 蛋白。Tau 蛋白位于神经轴索, 为主要参与磷酸化的微管相关蛋白质。当轴索受到损伤, 便能够检测出游离 Tau 蛋白的存在, 以此来认为 Tau 蛋白是轴索损伤的相关标志物。研究结果显示, 在 SPMS 和原发进展型 MS(PPMS)患者的 CSF 中 Tau 蛋白浓度明显增高。在对 RRMS 患者 CSF Tau 蛋白的研究发现, RRMS 患者 CSF-Tau 浓度与检测前的复发次数相关( $r=0.4, P=0.023$ ), MS 疾病早期 CSF-Tau 的浓度与研究随访结束的最后一次神经功能障碍的严重程度有关, 长期随访中发现越是浓度升高明

显的患者,在其 MS 病程进展中,EDSS 评分增加的速率越快;RRMS 患者若 CSF-Tau 持续存在提示轴索损伤进行性加重,CSF 中 CSF-Tau 浓度的高低是预测 RRMS 患者疾病复发的独立变量。也有文献报道,通过研究观察发现 CSF 中 14-3-3 蛋白浓度增高的 MS 患者,其 CSF 中 Tau 蛋白浓度表现更高,两者经常为偶联形式存在;并且研究结果显示,CSF 中 14-3-3 蛋白的浓度与 MS 疾病的严重程度和进展速度均呈相关性。现今普遍认为,一同将 CSF 中的 Tau 蛋白和 14-3-3 蛋白两者作为判断轴索损伤的标志物,结果更具特异性和敏感性。

神经丝网是由两个神经微丝池(静态池、运输池)组成,为神经和神经元的主要组成部分。  
①静态池:由神经微丝的亚单位经过磷酸化组成,主要参与构成轴索的骨架结构;  
②运输池:由新合成的未经过磷酸化的神经微丝亚单位组成,其主要是磷酸化神经微丝亚单位而形成静态池,轴索表面上的髓磷脂在磷酸酯酶的催化下诱导神经丝进行磷酸化,完成神经的自身修复和再生;但由于 MS 疾病导致的髓磷脂的脱失造成神经丝无法正常磷酸化,非磷酸化的神经丝增多,对 MS 病灶的超微结构观察发现,活动性病灶中的轴索发生肿胀和变形,线粒体与其他细胞器积聚于轴索内部;在受损伤的轴索末端,非磷酸化的神经丝组成一种卵圆型的球星结构——轴索终球,此为轴索横断性损伤的特征性病理表现。在对轴索终球进行的共聚焦显微观察的研究中,结果显示慢性活动性病灶边缘与慢性活动性病灶中心处的轴索终球体积大小存在显著差异,其体积分别为  $3138\text{mm}^3$  和  $875\text{mm}^3$ 。

综上所述,轴索损伤开始于 MS 疾病初期,但 CNS 可通过各种各样的代偿机制维持亚临床症状,无神经体征。轴索损害是 MS 疾病过程中不能忽略的重要病理因素。轴索的损伤所导致的功能障碍比脱髓鞘更加严重,也更难恢复,很大程度上与后期持续的不可逆性神经功能损害有关。如何能早期减少轴索损伤,怎样促进轴索修复及神经保护是 MS 治疗的空白领域,目前的治疗方法(激素、免疫抑制剂、丙种球蛋白等),没有一种疗法有循证医学依据能减少轴索损伤和神经功能保护的作用。因此,探寻 MS 轴索损害的机制,寻找保护轴索的策略方案,将成为 MS 病理机制和治疗研究的核心问题之一。

## 五、诊断标准

Jean Martin Charcot 在 1868 年首次提出 MS 描述性临床诊断三联征:眼球震颤、意向性震颤、断续语音,此三联征不能算真正意义上的诊断标准,缺乏敏感性和特异性。随着学者们不断地对 MS 进行深入研究以及各种新技术和先进的检查方法出现,历史上出现过多个诊断标准。直至今日,MS 的诊断标准仍在不断更新和完善中。1954 年 Allison 等建议 MS 的诊断分为 3 类:①早期的 DS(disseminated sclerosis,DS 为 MS 的英国术语);②极可能的 DS;③可能的 DS。由于观察到 MS 的时间上的多发性,第一次提出对考虑为 MS 的患者,需要进行临床症状的回顾性问诊。1965 年以 Schumacher 等组成的专家小组提出诊断标准建议。此标准单纯制定了临床确诊的 MS 这一单一标准,其目的是服务于大型 MS 流行病学调查和临床治疗试验。此建议一经提出,Schumacher 标准便成为当时全世界流行的确诊 MS 的金标准,并且当时全球的 MS 大型流行病学调查便引用此标准。

由于各个版本的诊断标准对于 MS 疾病的描述术语不统一,且以往的各种标准需要有临床医生的主观判断参与其中,这就为临床研究和流行病学调查带来了很大困难。1983 年 Poser 为首的 MS 专家共同制定并出版了 Poser 标准,此标准在诊断 MS 时分为“确诊”和“极可能”两部分,两个部分中包含各自的临床指征和实验室检查支持两个亚属栏目。该标准指出:

在时间多发上,一次发作可以是仅有患者自身的疾病症状,但症状必须持续 24 小时以上;在空间多发上,各种亚临床病灶(视觉、脑干听觉、肢体感觉诱发电位异常)可以算作为一处病灶;强调 CSF 琼脂凝胶电泳寡克隆区带阳性,或髓鞘内 IgG 合成增加为主要实验室检查指标,提高其在诊断中的贡献度,发病年龄提高到 59 岁等。Poser 标准在发表后取代了其他标准,在全世界广泛地应用。但 Poser 标准存在两个方面的局限性:①特异性高,但是敏感性较低,对于病程表现为缓慢进展加重的 MS 患者和临床上首次发病的患者,用此标准可能会延误诊断,导致部分 MS 患者失去早期干预治疗的时机;②未能把 MS 的磁共振表现纳入标准中,忽视了 MRI 对 MS 的诊断价值。

2001 年国际神经病学专家委员会在伦敦对 Poser 标准进行了修改和补充,推出了 McDonald 标准。2005 年以 Polman 为代表的国际专家组在荷兰汇集,总结了几年来 2001 版 McDonald 标准的执行情况,参考截至当时的前瞻性研究结果,对 2001 版 McDonald 标准进行修订,出版了 2005 版 McDonald 标准。2010 年 5 月,国际专家组再次于爱尔兰开会研讨 MS 标准修订,即 2010 版 McDonald 诊断标准,将近年来新的研究成果和专家共识编入新的诊断标准,明确并简化了 MRI 检查标准中诊断空间性和时间多发性的诊断要求,同时结合了亚洲和拉丁美洲人群中运用新标准的情况,以简化 MS 的诊断流程。

## 六、治 疗

近年来,随着对 MS 的病理机制和免疫发病机制不断的深入研究,以及当今生物医药技术飞速的发展,许多具有潜在治疗 MS 的药物已经投入临床试验,部分药品近年来已被美国 FDA 与欧洲 EMEA 所批准,在临床中大量使用。MS 治疗的总体原则为早期治疗。根据循证医学证据的指导,结合患者的经济条件和意愿,进行合理的个体化治疗。治疗目标:①急性期以尽快地缓解神经系统症状、尽早改善疾病程度为主;②缓解期以疾病调节治疗(disease modifying therapy, DMT)为主,以减少复发、减少 CNS 病灶数量、延缓疾病进程及提高生存质量为主。目前多种药物和技术被用于 MS 的治疗,包括:血浆置换疗法(plasma exchange, PE)、免疫球蛋白(IVIG),皮质类固醇激素、免疫调节药、干扰素、造血干细胞移植治疗、T 细胞接种等疗法。

### (一)一般治疗

MS 患者无论在急性期还是缓解期,都应该保证充足的睡眠,得到充分休息。居住环境安逸,空气温度适宜。保持低脂、低糖、高蛋白饮食,尽量避免吸烟、饮酒、熬夜等不良生活习惯,避免接种不必要的疫苗。感染是 MS 发病或复发加重主要诱因之一,应适量运动,锻炼身体,预防感冒,若发生感染应及早治疗。

### (二)糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoid)是一种强效的免疫抑制药,能在免疫反应的各阶段起到阻断作用,是目前临床治疗 MS 急性期的首选用药。激素治疗使用的原则主张大剂量,短疗程冲击治疗,不主张小剂量长时间使用。在 2011 版 MS 诊治,中国专家共识推荐级别:①糖皮质激素治疗,短期内大量使用,能帮助处于急性发病阶段的 MS 患者神经得到功能恢复(A 级推荐);②无论任何方式的延长糖皮质激素的使用,对神经功能恢复无长期获益,且不良反应较大(B 级推荐)。推荐使用甲泼尼龙,根据 MS 患者发病损害的严重程度及患者个体具体情况,临床较常用的有 2 种方案:①病情较轻者,起始量从 1 g/d 开始,静脉滴注 3~4h,共 3~5d,如临床