



A Lippincott Williams & Wilkins
Handbook

多发性硬化手册

Handbook of Multiple Sclerosis

主编 Khurram Bashir
John N. Whitaker

主译 江新梅 宋晓南 陈嘉峰



辽宁科学技术出版社

LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

多发性硬化手册

主编 Khurram Bashir

John N. Whitaker

主译 江新梅 宋晓南 陈嘉峰

辽宁科学技术出版社

沈 阳

©Lippincott Williams & Wilkins 2001

Publish the exclusive right to print, publish and sell a simplified Chinese language version of the work (translation) by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, 227 East Washington Square, Philadelphia, PA 19106 - 3780 U.S.A.

本书中文简体字版由 Lippincott Williams & Wilkins 授权辽宁科学技术出版社独家出版。

图书在版编目(CIP)数据

多发性硬化手册/(美)贝沙(Bashir, K.)著;江新梅等译. —沈阳:辽宁科学技术出版社, 2003

ISBN 7 - 5381 - 3910 - 9

I. 多… II. ①贝… ②江… III. 多发性硬化症 - 诊疗 - 手册 IV. R744.5 - 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 000523 号

出 版 者:辽宁科学技术出版社

(地址:沈阳市和平区十一纬路 25 号 邮编:110003)

印 刷 者:沈阳新华印刷厂

发 行 者:各地新华书店

开 本:850mm × 960mm 1/32

字 数:221 千字

印 张:10.25

印 数:1 ~ 4000

出版时间:2003 年 5 月第 1 版

印刷时间:2003 年 5 月第 1 次印刷

责任编辑:倪晨涵

封面设计:庄庆芳

版式设计:于 浪

责任校对:周 文

定 价:20.00 元

联系电话:024 - 23284360

邮购咨询电话:024 - 23284502

E-mail: lkzsb@mail.lnpgc.com.cn

http://www.lnkj.com.cn

前 言

近十年来，有关多发性硬化在免疫发病原理影像学、诊断及治疗方面的研究都有实质性的突破，这导致大量以医学和科学原理为主要内容的公共刊物所刊登这方面数据的大量积累，取得的主要进步在于我们增加了对免疫系统在炎性脱髓鞘的发生和恢复过程中的作用、脱髓鞘时轴突损害的程度及MRI在诊断、估计预后及其他方面的作用的理解。这些分散信息的编辑和整理工作已经由 Bashir 和 Whitaker 博士完成并编成了这本关于多发性硬化的小册子。这本书编写清楚、要点突出，对于那些对这种疾病感兴趣的读者是一本很好的参考资料。作者不仅从事炎症性脱髓鞘的基本科学原理的研究，也从事临床工作，是经验丰富而且德高望重的临床学者。

要想做好 MS 患者的护理工作，不但要求对症状和体征产生的机制有精确的理解，而且应知道这些表现应怎样对症治疗或对因治疗，这本书包括了这两方面内容。关于 MS 的药物治疗章节更为全面而且权威，MS 按时间顺序的历史性回顾和时间表有助于我们对 MS 的发展有全面的理解。

随着 MS 患者的社会需要和医疗知识的增加，对这些患者进行职业性健康护理的要求也相应增加。因此，有一本适合各类读者使用的手册是很重要的，包括神经病学家、神经病理学家、物理治疗

学家、内科医生、泌尿科医生、主治医生、住院医师、看护医生、护士、物理及职业治疗者、语言病理学家等等。

随着医疗知识及基础科学的发展，研究者和临床医生越来越需要有一本能为他们提供参考标准的书，这本多发性硬化手册将极好地为他们服务。

Fred D. Lublin, M. D.

Professor of Neurology

Director, The Corinne Goldsmith Dickinson

Center for Multiple Sclerosis

Mount Sinai School of Medicine

New York, NY

(江新梅 译)

序 言

多发性硬化是一种常见的慢性神经系统疾病，不仅对患者产生心理上、身体上的重要影响，而且影响他们的就业机会、个人和社会关系以及由此带来的对他们自己、家庭和社会的经济负担。近年，在更准确的诊断多发性硬化、理解该病伴随神经系统功能障碍的程度、阐明多发性硬化的自然发展病程及更有效的治疗方面已取得巨大的成就。但一些尚未解答和令人疑惑的问题仍然存在，并且还需要更多人增进对多发性硬化相关信息的了解。

在这本指导保健护理人员如何对多发性硬化患者进行评估和治疗的册子里，我们已经重视到对那些与多发性硬化的患者有关的人的需要，无论是医学生、家庭主妇或其他人，进行实际指导以及在该病的治疗方面给予特殊指导。近年多发性硬化的相关知识大量地增加，而且还将进一步增加，这本多发性硬化的手册是针对那些需要快速全面了解多发性硬化知识的读者撰写的，我们写这本书的目的是帮助那些患有多发性硬化的人以及关心他们的人，我们希望能更好的照顾多发性硬化的患者。

Khurram Bashir, M. D.

John N. Whitaker, M. D.

这本多发性硬化的手册完成几星期后，刚获得校稿的批准，John N. Whitaker 博士不幸于2001年8月29日逝世，Whitaker 博士是国际知名的医学专

家、细心的内科医生、热情的学者、严谨的管理者以及为多发性硬化治疗和研究的发展奉献了毕生精力的令人敬爱的顾问、同事和朋友。他奉献给医学领域的活力、领导能力和正直将被永远的怀念。

Khurram Bashir, M. D., M. P. H.

(江新梅 译)

简介

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种常见的慢性神经系统疾病, 不仅影响患者的躯体和心理, 也影响他们的就业机会、他们与家庭和社会的关系。

本书由神经病学专家所著, 了解临床医师及患者的需要, 为对此病感兴趣的人提供了一本提要性参考书。

本书分八个部分分别介绍了人类脱髓鞘疾病的前景和分类、MS 的历史回顾、MS 的流行病学、实验性变态反应性脑脊髓炎和 MS 的病理和病理机制、MS 的临床症状和体征、MS 的诊断、MS 的治疗和 MS 的特殊情况。各部分列出的多为近十年的参考文献。附表中的各种功能评分使 MS 的疗效评价有了量化的标准; 主题词索引使所关心的问题查找十分方便、实用。

本书的特点是深入浅出, 实用性强。从 MS 的历史性回顾, 到有关 MS 免疫发病机理、影像学、诊断和治疗方法的新发现。对提高诊断的准确性、指导不同个体的治疗很有帮助。

本书作为医学知识的扩充、了解基础科学的进步, 适用于神经内科临床各级医师、护士、康复师、基层医院的内科医师、医学生、MS 患者及其家属。可作为一本方便实用的口袋书。

吉林大学第一医院神经内科
江新梅

致 谢

这本书的成功完成得到下列人员的帮助，Shin J. Oh 博士和 Hewitt F. Ryan 博士：回顾和帮助诱发电位数据的研究；Mona Ghobrial 博士和 Cheryl A. Palmer 博士提供了关于多发性硬化的病理改变等章节的数据；Alan Percy 博士提供了表 1-1 准备过程中有价值的内容。我们特别感谢 Rachel Lamb 皇家海军、Beverly Layton 皇家海军和 Willie Whatley 皇家海军，没有他们，不可能经营多发性硬化的诊所及开展临床实验。另外我们也感谢 Lippincott Williams 和 Wilkins 的 Anne M. Sydor 博士和 Joanne Bersin 对编辑工作的帮助和鼓励。从国家多发性硬化协会得到的资金支持我们继续研究。最后，感谢我们的老师、同事和患者，因为他们为我们研究和照顾这种特殊患者群体的目标的实现提供了指导和支持。

Khurram Bashir, M. D.

John N. Whitaker, M. D.

(江新梅 译)

目 录

前言	1
序言	1
简介	1
致谢	1
1 人类脱髓鞘疾病的展望和分类	1
2 多发性硬化的历史回顾	24
3 多发性硬化的流行病学	40
4 实验性变态反应性脑脊髓炎及多 发性硬化的病因和病理	60
5 多发性硬化的临床症状和体征	76
6 多发性硬化的诊断	103
7 多发性硬化的治疗	161
8 多发性硬化的特殊性	270
附录	295

人类脱髓鞘疾病的展望和分类

脱髓鞘是有髓神经纤维的髓鞘部分或全部的损伤或丢失，伴随正常髓鞘的再生。脱髓鞘既可发生于中枢神经系统（CNS）也可发生于周围神经系统。在 CNS 有髓神经是白质的主要成分但不是惟一成分，灰质也含有有髓纤维。CNS 髓鞘损害可以被分成两种主要类型：

- 原发脱髓鞘，是由于髓鞘单位（比如髓鞘和少突胶质细胞）的成分直接损害。
- 继发脱髓鞘，是由于神经元或轴索的损害而继发的髓鞘损害，这些损害引起正常髓鞘形成轴索/胶质之间相互作用的破坏。

术语“脱髓鞘”过去常被用做描述由于遗传和发育缺陷产生的不正常髓鞘，脱髓鞘是脑白质营养不良，如肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、Krabbe 脑白质营养不良以及 Pelizaeus Merzbacher 病的基本病理生理过程。对脑白质营养不良的特殊病变的理解，有利于理解脱髓鞘和髓鞘再生的机制，然而，全面讨论脑白质营养不良超出了本书的范围，表 1-1 列出了这方面的内容，读者可通过其他资源寻求对脱髓鞘疾病的更全面的信息。

以下内容主要是关于人类 CNS 脱髓鞘疾病，可分类如下：

表 1-1 脱髓鞘疾病

脑白质营养不良	遗传方式	酶缺陷	贮留物质	临床亚型	注 释
Globoid cell 脑白 质营养不良 (Krabbe 病)	常染色体隐性 遗传	β -半乳糖苷酶 糖脂类	半乳糖脑苷脂和半 乳糖[神经]鞘氨醇 (鞘氨醇半乳糖苷)	1. 幼儿型 2. 青年型 3. 成人型	CNS 脱髓鞘区域内 球形细胞; 没有球形多 细胞的脱髓鞘性多 发性神经病
异染性脑白质营 养不良 硫酸脑苷脂沉积 症	常染色体隐性 遗传	芳香基硫酸酯酶 A 缺乏(半乳糖脑苷脂 类-3-硫酸盐硫酸 酶)	硫脂(半乳糖脑苷脂 类-3-硫酸盐)	1. 晚发幼儿型 2. 青年型 3. 成人型 4. 硫酸盐酶激活物 缺乏 5. 多种硫酸酯酶缺乏 (A、B、C 类固醇、硫 酸酯、粘多糖)	异常的组织异染性; 脱髓鞘性多发性神经 细胞浆里的异常染色 物质
肾上腺脑白质营 养不良	X-连锁隐性遗 传, 遗传表现度 不同	过氧化酶体的 β 氧 化系统的极长链脂 肪酸缺陷	极长链脂肪酸	1. 儿童型 2. 成人型 3. 肾上腺髓质神经 病变 4. 女性携带者痉挛 性截瘫 5. 男性的 Addison 病	肾上腺皮质功能不 全, 影像学显示有边 后缘增强的脑脱髓 鞘

续表

脑白质营养不良	遗传方式	酶缺陷	贮留物质	临床亚型	注 释
Pelizaeus-Merzbacher 病	X-连锁隐性遗传	一种髓鞘成分, 蛋白脂类蛋白缺陷		1. 先天变异型(新生儿) 2. 经典型(迟发幼儿型)	脱髓鞘区在脱髓鞘中的髓鞘保留区(虎斑状)
Cockayne 综合征	常染色体隐性遗传	DNA 修补机制缺陷			白质特别薄, 脱髓鞘区域内髓鞘保留(虎斑状)额面为主的脱髓鞘
亚力山大病	常染色体隐性遗传, 散发的			1. 幼儿型 2. 青年型	Rosenthal 纤维, GFAP 基因突变
正染的或嗜苏丹性脑白质营养不良					非典型的脑白质营养不良的异质群

CNS, 中枢神经系统; GFAP, 胶质纤维酸性蛋白。

- 多发性硬化 (MS)
- 急性播散性脑脊髓炎 (ADEM)
- 急性出血性白质脑炎
- 独立的脱髓鞘疾病
 - 视神经炎
 - 独立的横贯性脊髓炎
 - 独立的脑干综合征
- MS 变异类型
 - Balo 同心圆性硬化
 - Schilder 弥漫性硬化
 - 多发性硬化的 Marburg 变异型
 - 视神经脊髓炎 (Devic 病)

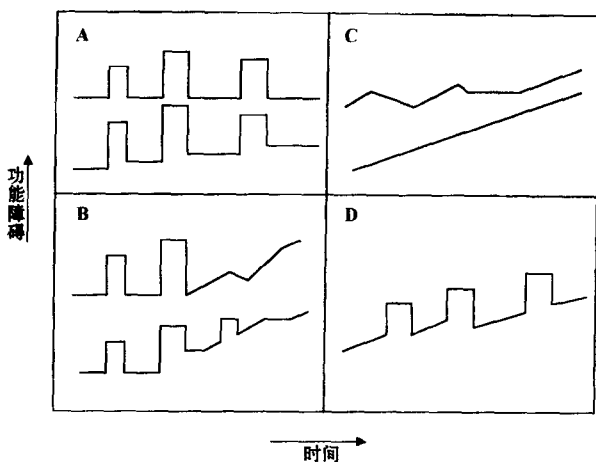


图 1-1 MS 临床亚型。A: 复发-缓解型多发性硬化。B: 继进展型多发性硬化。C: 原发进展型多发性硬化。D: 进展复发型多发性硬化。(Lublin FD, Reingold SC 之后, 对多发性硬化的病程进行分类: 一份国际调查结果。神经病学, 1996; 46: 907-911)

- 营养/代谢/中毒疾病引起的 CNS 脱髓鞘
桥脑中央髓鞘溶解
Marchafava – Bignami 病
进行性多灶性白质脑病
缺氧性脑病

I. 多发性硬化

MS 是一种获得性、免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病。据一份国际 MS 专家的研究，根据神经系统表现如复发（发病）、缓解（恢复）或持续进展的功能障碍和时间表可把 MS 分为几种亚型。（图 1-1）

- 复发 – 缓解型 MS (RR – MS)。RR – MS 的特点是反复发作，而两次复发间病情稳定，可以完全康复也可能留有后遗症或残留部分功能障碍。
- 继发进展型 MS (SP – MS)。SP – MS 的特点是最初为复发 – 进展的疾病病程，但之后进行性加重而不再缓解，伴或不伴急性复发。
- 原发进展型 MS (PP – MS)。PP – MS 被定义为疾病从发病就持续进展，偶尔加重和暂时的轻微改善。
- 进展复发型 MS (PR – MS)。PR – MS 被定义为发病后病情逐渐进展，有明确的急性复发，伴或不伴完全的康复，两次发作的间期病情持续进展。
- 恶化型 MS。恶化型 MS 被定义为病情持续迅速进展，短时间内导致神经系统的多处严重的功能障碍或发病后很短的时间就死亡。

其他有助于理解 MS 的临床表现变异性的定义如下：

- 变异型 MS。这种变异类型至少满足两个条件，

第一，MS 病程是数月或数年，一次发作后完全或部分康复；第二，疾病间期病情稳定是其特点。

- 急性复发型。急性复发型 MS 被定义为在起病后的某个时间出现一种新的神经症状。原来症状的再出现，持续最少 24 小时，继之完全或部分缓解，不伴发热。

II. 良性多发性硬化

几例年轻患者没有神经病史或一两次短暂发作后永久缓解，但经临床、剖检及 MRI 证实与 MS 的变化一致，这些患者的病灶经 X 光照片、大体标本、显微镜检查与典型的 MS 没有区别。在大量尸检的病例中亚临床病例的发病率约为 1/450，临床工作中，良性 MS 通常定义为临床发病后的相当一段时间（15 年）后没有可看得出的残疾（残疾量表得分 ≤ 3.5 ）。按这个定义，良性 MS 的流行率约为 10% ~ 20%，然而最近的数据表明，这个估计可能受随诊时间的影响，如果可疑为良性 MS 的患者被随访更长的时间（30 年或更长），比现在统计的更多的患者可能出现神经功能障碍，因此良性 MS 的概念受到一定的限制，全部的亚临床疾病难以一一分类，似乎应描述成“不全型”MS。

III. 儿童型多发性硬化

典型的 MS 是发生于年轻成人的疾病，当它发生在儿童时，应鉴别的疾病与成人不同，包括脑白质营养不良、神经变性病和代谢障碍性疾病。早于 1950 年，儿童可能患有 MS 被忽视或否认。19 世纪 50 年代后期，几例患有 MS 的儿童病例被报道，才

对这种类型的 MS 有个确切的认识。一些经许多资料证明的发生于 5 岁以前 MS 病例被报道，最小的才 11 个月。

少于 5% 的 MS 患者发病于 16 岁以前，在这些人中，大多数是在 10~16 岁之间，不足 1% 的患者小于 10 岁发病。已公布的报告表明，女和男发病的比率是 1.3~3.0:1。超过 50% 的患者在儿童期发病前有一个非特异的病毒感染，而 20% 的患者有过敏性疾病史，20% 的患者有家族史。起病症状与成人的相似，包括视力、运动、感觉、太脑、脑干症状，但共济失调和癫痫很少出现。60% 的患者第二次发病是在第一次发病后 5 年内出现。除了儿童型 MS 的脑脊液中淋巴细胞更常见、更突出，寡克隆带（oligoclonal bands, OCB）不常见，MRI、其他脑脊液成分、诱发电位研究表明与成人的 MS 相近，另外儿童型 MS 的头部 MRI 显示急性病灶可能为大的、融合的、指环样增强的改变（见第 IX 节）。儿童型 MS 的长期自然病程以及治疗还不完全清楚，大剂量肾上腺素用于促进复发后康复，目前可获得的免疫调节剂（ β -干扰素和 glatiramer 醋酸盐）已经用在小于 18 岁的患者临床的研究，目前正在进行 β -干扰素 - La（Avonex）用于患儿的实验，同时免疫抑制剂或免疫调节剂的治疗应该个体化。儿童型 MS 的患者不论用不用治疗，复发后都能很好的康复。随后的临床病程经常是 RR，但一些患者可能出现 SP，或非常罕见的 PP 病程。

IV. BALO 同心圆性硬化

Balo 同心圆性硬化（BCS）或轴周同心圆性白质脑炎，特点是大脑白质内脱髓鞘带与正常髓鞘保