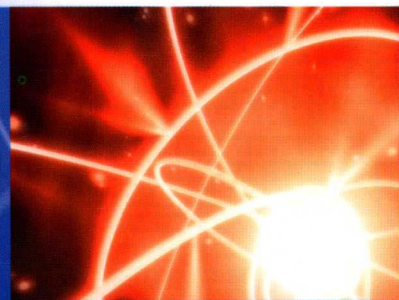


多发性硬化

Multiple Sclerosis



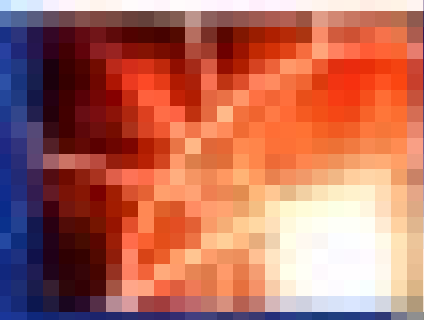
刘广志 主编



北京大学医学出版社

多发性硬化

Multiple Sclerosis



第2版

中国医药出版社

多发性硬化

MULTIPLE SCLEROSIS

主 编 刘广志

主 审 许贤豪

北京大学医学出版社

DUOFAXING YINGHUA

图书在版编目 (CIP) 数据

多发性硬化/刘广志主编. —北京: 北京大学医学出版社,
2012. 9

ISBN 978-7-5659-0440-0

I. ①多… II. ①刘… III. ①多发性硬化症—诊疗
IV. ①R744. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 195927 号

多发性硬化

主 编: 刘广志

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 17 字数: 488 千字

版 次: 2012 年 10 月第 1 版 2012 年 10 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0440-0

定 价: 88.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学科学出版基金

资助出版

编者（以姓氏拼音为序）

程 琦（上海交通大学瑞金医院神经病学研究所）

段云云（首都医科大学北京宣武医院放射科）

樊永平（首都医科大学北京天坛医院中医科）

方丽波（首都医科大学北京复兴医院神经内科）

高 晶（北京协和医院神经内科）

高旭光（北京大学人民医院神经内科）

郭玉璞（北京协和医院神经内科）

何 洋（北京大学人民医院神经内科）

黄 靖（首都医科大学北京宣武医院放射科）

姜国鑫（上海交通大学瑞金医院神经病学研究所）

矫毓娟（卫生部中日友好医院神经内科）

李坤成（首都医科大学北京宣武医院放射科）

刘广志（北京大学人民医院神经内科）

刘亚欧（首都医科大学北京宣武医院放射科）

孙 莉（北京大学人民医院神经内科）

王 飞（首都医科大学北京宣武医院放射科）

肖保国（复旦大学神经病学研究所）

谢琰臣（首都医科大学北京友谊医院神经内科）

杨亭亭（北京大学人民医院神经内科）

叶 静（首都医科大学北京宣武医院神经内科）

殷 剑（卫生部北京医院神经内科）

张 华（卫生部北京医院神经内科）

张伟赫（卫生部中日友好医院神经内科）

张星虎（首都医科大学北京天坛医院神经内科）

前 言

“工欲善其事，必先利其器”，这是我在上研究生期间，老师们最常教诲的名言之一。毕业后，随着临床经验的积累，我越发体会到这句话所蕴含的哲理。作为一名临床工作者，如果对于病人所患的疾病缺乏全面、深刻的认识，往往很难收获满意的治疗效果。正是出于这种想法，我萌生了编写一部关于多发性硬化的专著的想法。

本书共分 16 章，以临床实用为宗旨，全面、系统地介绍了中枢神经系统脱髓鞘疾病，尤其是多发性硬化的基本理论和近期的研究进展。内容包括流行病学、遗传学、病因及发病机制、临床表现、诊断以及治疗，涵盖了对新的诊断方法和神经影像学在诊断中所起作用的讨论。有关章节涉及了循证治疗的流程，并综述了治疗方面的最新临床试验结果。

按照国家继续教育和医学院校对医学生、研究生和临床医师的要求，我和其他各个医院的同仁们，经过仔细考虑后撰写了该书。本书可供神经科、精神科、内科、儿科、放射科医师在医疗、教学、科研中更新知识、提高诊疗水平时阅读参考，也可以作为医学生的参考书籍。著名的神经免疫学专家许贤豪教授在百忙之中对全文进行了详细的审阅与修改，在此深表感谢。

本书的出版得到北京大学医学出版社的大力支持与帮助，对此深表谢意。当然，由于我们的水平有限，加之编写时间偏紧，书中存在一些不足和错误，我们诚挚地希望广大读者提出批评和指正，以便再版时加以更正，谨此一并致谢。

刘广志

2012 年 4 月 9 日

目 录

第 1 章 髓鞘结构和脱髓鞘的相关改变	1
第一节 引言	1
第二节 髓鞘的形态学和胶质细胞	1
第三节 成熟髓鞘和白质的生化成分	4
第四节 髓鞘的分子结构	6
第五节 髓鞘的生理功能	7
第六节 脱髓鞘的生化 and 生理改变	7
第 2 章 中枢神经系统髓鞘疾病概述	11
第一节 引言	11
第二节 中枢神经系统髓鞘疾病分类方法的发展	11
第三节 常见脑白质营养不良的临床、影像学 and 病理生理学特征	17
第四节 中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病	19
第 3 章 多发性硬化的流行病学	25
第一节 引言	25
第二节 多发性硬化的一般流行病学特征	25
第三节 多发性硬化的自然史	30
第四节 多发性硬化发病的相关因素	36
第五节 结束语	38
第 4 章 多发性硬化的遗传学	40
第一节 引言	40
第二节 遗传流行病学	41
第三节 分子遗传学	43
第四节 全基因组扫描	49
第五节 其他遗传因素	51
第六节 环境因素	52
第七节 展望	54
第 5 章 多发性硬化的病理学	59
第一节 历史回顾 and 进展	59
第二节 经典型多发性硬化	60
第三节 急性型多发性硬化 Marburg 型	62
第四节 Devic 病	63
第五节 同心圆硬化	64
第六节 变异型多发性硬化 and 其他脱髓鞘疾病	66
第 6 章 多发性硬化的动物模型	68
第一节 引言	68
第二节 EAE 模型的特点	68

第 7 章 多发性硬化的免疫学研究	77
第一节 引言	77
第二节 适应性免疫和固有免疫	77
第三节 多发性硬化复发：外周的免疫激活	78
第四节 免疫细胞与血脑屏障的相互作用：黏附、吸引和侵入	82
第五节 多发性硬化发病中的 B 细胞及其抗体应答	84
第六节 免疫细胞在中枢神经系统内的再激活及其作用机制	86
第七节 免疫应答对缓解的作用	89
第八节 疾病进展的免疫学机制	90
第 8 章 多发性硬化的诊断	95
第一节 引言	95
第二节 多发性硬化临床病程的特点	95
第三节 多发性硬化的首发症状和体征	95
第四节 相关的辅助检查	96
第五节 多发性硬化的诊断标准	97
第六节 鉴别诊断	101
第 9 章 多发性硬化的 MRI 研究	105
第一节 引言	105
第二节 常规 MRI 在多发性硬化中的应用	105
第三节 MRI 新技术在多发性硬化中的应用及研究进展	108
第四节 多发性硬化脊髓 MRI 的应用及研究进展	112
第五节 临床孤立综合征的 MRI 研究进展	116
第 10 章 多发性硬化的脑脊液分析	123
第一节 引言	123
第二节 病因学和免疫病理学标记	123
第三节 脑脊液生理及其在多发性硬化生物学标记研究的重要性	124
第四节 多发性硬化的脑脊液细胞学特点	138
第五节 对临床诊断多发性硬化的脑脊液检查的共识	140
第 11 章 多发性硬化的电生理研究	143
第一节 电生理检查的分类	143
第二节 电生理检查技术与结果分析	144
第三节 多发性硬化的电生理检查	146
第 12 章 多发性硬化的生物学标记	162
第一节 引言	162
第二节 相应的多发性硬化生物学标记	164
第 13 章 多发性硬化的治疗	171
第一节 引言	171
第二节 多发性硬化的治疗	171
第三节 新用或具有应用前景的免疫治疗策略	179
第 14 章 多发性硬化的临床试验	184
第一节 引言	184

第二节	免疫抑制剂	184
第三节	多发性硬化的疾病修正治疗	189
第四节	其他可能有效的免疫治疗措施	194
第五节	数项尚在探索中的潜在治疗措施	195
第六节	各种多发性硬化治疗策略的疗效对比研究	197
第七节	多发性硬化的联合治疗方案	199
第八节	临床试验的结果评价	203
第 15 章	多发性硬化与中医学	210
第一节	概念与名称	210
第二节	发病学特点	210
第三节	中医辨证分型与西医疾病分型的关系	212
第四节	多发性硬化治疗学要点	213
第五节	常用中成药的选择	216
第六节	针灸治疗	217
第七节	调摄护理	217
第八节	古代痿证文献举隅	218
第九节	现代中医学诊治研究	226
第 16 章	视神经脊髓炎	236
第一节	引言	236
第二节	视神经脊髓炎的流行病学和遗传学	236
第三节	视神经脊髓炎的病理和免疫学特点	236
第四节	视神经脊髓炎的临床表现和辅助检查	237
第五节	视神经脊髓炎的诊断	242
第六节	视神经脊髓炎的治疗	245
附录	常用评分量表	249
后记		255

第 1 章

髓鞘结构和脱髓鞘的相关改变

第一节 引言

白质作为中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的主要成分之一, 由大量髓鞘包绕的轴索组成, 于甲醛保存条件下因肉眼观察呈白色而得名。CNS 的另一主要成分——灰质内含有大量神经元胞体及其树突, 髓鞘成分则相对缺乏。CNS 白质内通常也含有胶质细胞, 主要包括星形胶质细胞和少突胶质细胞 (oligodendrocyte, OLG) 两类。现认为胶质细胞具有多种功能, 包括参与神经元发育及其营养的支持、稳定细胞外离子和神经递质环境、引导神经元发育过程中神经元的迁徙以及调节 CNS 的组织修复和再生, 尤其是 OLG, 可形成髓鞘包被轴索。髓鞘作为 CNS 的白质成分, 同时也是周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 的重要组分, 主要发挥维持 CNS 和 PNS 内神经纤维正常功能的作用。

CNS 有髓纤维的结构与 PNS 有髓纤维有很大的相似性, 亦是以轴索为中轴, 外围节段性覆盖髓鞘, 且髓鞘亦呈螺旋状的板层结构。但 CNS 有髓纤维较 PNS 又有明显的差别: ①CNS 有髓纤维的髓鞘成自 OLG; ②每个 OLG 伸出若干个突起在邻近的数条轴索上分别形成髓鞘, 呈一对多的关系, 而施万 (Schwann) 细胞呈一对一关系; ③OLG 胞体本身并不包绕在髓鞘的表面, 而是借细长而稍折的胞突将胞体及其生成的髓鞘联系在一起; ④CNS 有髓纤维髓鞘上 Schmidt-Lanterman 切迹较少; ⑤CNS 有髓纤维的郎飞结处的轴索表面不仅无髓鞘覆盖, 亦无 OLG 的其他结构与基膜覆盖, 故有“裸区”之称, 其上仅有星形胶质细胞胞突包绕。该胞突与轴膜之间隔有宽约 20nm 的细胞外间隙。除形态结构方面的诸多差别之外, CNS 髓鞘生化方面也有不同于 PNS 之处, 如 PNS 髓鞘中糖蛋白高于 CNS 髓鞘, PNS 髓鞘兼有 P_1 和 P_2 蛋白, 而 CNS 髓鞘仅含 P_1 而无 P_2 蛋白。

第二节 髓鞘的形态学和胶质细胞

一、髓鞘的形态学

对髓鞘结构的分析始于 20 世纪 30 年代, 髓鞘作为呈螺旋状紧绕于轴索周围的膜结构, 含有大量脂溶性的脂质成分。在未经处理的石蜡切片中, 镜下可见脑内多数髓鞘溶解消失, 经染色后原髓鞘所在区显示大量的圆形空泡, 其中部分空泡中心见及圆形小点, 代表轴索的横断面。倘若事先采用固定的方法则可使髓鞘不被溶解而可见及其存在, 如钼酸法可将髓鞘染为黑色, 在低倍镜下观察白质时呈黑色, 在高倍镜下则可见到每条神经纤维周围环绕的、排列整齐的小环形髓鞘。

随着偏振光显微镜和 X 光衍射等技术的发展, 渐已发现髓鞘呈螺旋状的板层结构, 电子显微镜 (简称电镜) 下的研究则进一步证实了髓鞘的多薄层结构。现已证实髓鞘是由蛋白-脂质-蛋白-脂质-蛋白层交替组成的紧密质膜 (图 1-1), 厚度为 160~180Å。在电镜下观察, 钼酸固定染色的髓鞘显示为一系列由未染色区交替分隔的暗线和次暗线, 这些暗线呈螺旋状包绕于髓鞘周围 (图 1-1)。在电镜下所见的暗线

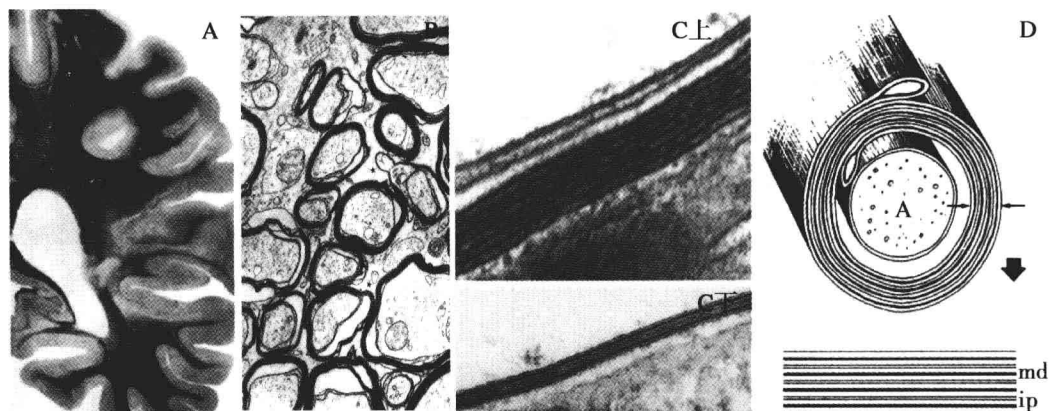


图 1-1 光镜和电镜下的白质和髓鞘，钼酸法光镜下可见到黑染的髓鞘 (A)，电镜下白质结构 (B)，经 X 线衍射和电子显微镜下 (C 上) 显示包括主致密线和周期内线在内的髓鞘五层结构，高倍镜下的两层髓鞘薄层 (C 下) 显示髓鞘的周期性。D 图示电镜下髓鞘包绕轴索 (A)，同时显示了主致密线 (md) 和周期内线 (ip)。(摘自 van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders [M]. 3rd ed. Springer, 2005.)

代表蛋白层，未染色区则代表脂质，蛋白层的不均匀染色是由于髓鞘自质膜形成的方式所致。由于髓鞘螺旋的每一板层均由两层细胞膜组成，每层膜的内、外表面均有一层相应的内、外蛋白质分子层，因此，暗线 [即主致密线 (major dense lines, md)] 系同一板层细胞膜融合的内在蛋白分子层构成，而次暗线 [即周期内线 (intraperiod lines, ip)] 则由相邻板层细胞膜紧密贴近的外在蛋白分子层形成，有趣的是高倍电镜下发现周期内线亦具有双层特征 (图 1-1)。

质膜主要由脂类和蛋白构成，亦含少量的糖类物质。脂类主要包括磷脂、糖脂和胆固醇三类，共同特点是其存在具有脂溶性的疏水基团和水溶性的亲水基团，分别对应非极性的尾部和极性的头部。在水环境中，该特性使其聚集成微粒或双分子层结构。在微粒内两性分子中的亲水基团与水分子直接接触，疏水基团则居中不和水分子接触，微粒具有相当的热力学稳定性，同时亦是能够提供最低能量的结构；双分子层则作为质膜的基本结构，同样能够满足两性分子在水环境中的热力学要求，其中的疏水基团被夹在中间而脱离与水环境的接触，该双分子层结构是脂质作为两性分子的固有特征，其形成是一个自我聚集的过程。髓鞘的双分子层含有大量的脂质成分，主要为超长链饱和脂肪酸，该脂肪酸构成了紧密而稳定的膜结构，其内亦存在两性蛋白并与膜接触。这些蛋白作为膜结构的必需成分，其亲水部分突出于膜的外表面，而疏水部分则贯穿于膜内部的疏水核团；另有一些外周的蛋白，并不直接与双层膜中的脂质接触，而是结合于特定整合蛋白的亲水部分上。脂质结构具有内外不对称性特征，与之相应的是整合蛋白和外周蛋白也不对称地分布于双层膜两侧，而且膜内外的蛋白成分各不相同。

髓鞘并非连续包绕整个轴索，而是呈节段性覆盖，即由未包被轴索的区域——郎飞结所分隔，髓鞘层在邻近郎飞结时中断，该区域被称为结旁区，每个髓鞘段因位于两结之间而称为结间段 (internode)。在电镜下观察结旁区的纵向切片，显示主致密线展开并形成环从其上方回绕，从而将其胞质包绕 (图 1-2)，在结旁区郎飞结的远端，最内层的髓鞘首先中断；之后螺旋层依次形成并依次覆盖其下的内层髓鞘，导致最外层髓鞘覆盖于其他的髓鞘层上，并于距郎飞结最近处中断，而且距郎飞结越近，髓鞘越薄。不同轴索周围包绕的髓鞘层差别很大，通常轴索直径与髓鞘层层厚成正比。此外，结间段的长度也与轴索的直径大小有关，即神经纤维直径越大，其结间段越长。

二、少突胶质细胞和星形胶质细胞

(一) 少突胶质细胞

OLG 是 CNS 白质中的主要胶质细胞，其胞体较小，呈球形或多角形。突起细小而少，常呈串珠状，其中常见胶质粒，突起的分支亦少。电镜下，OLG 的胞质呈中等密度，量较少，围绕胞核呈窄平缘状。胞质内粗面内质网丰富，呈环状围于胞核外，并有较多的游离核蛋白体。Golgi 复合体发达，线粒体较多且有许多微管，但细丝和糖原颗粒甚少；胞核内染色质聚集成团。OLG 多位于由髓鞘包绕的轴索之间，作为髓鞘形成细胞发挥着关键的作用。CNS 髓鞘膜起源于 OLG 胞膜，亦作为 OLG 的细胞膜。OLG 胞体本身并不包绕于髓鞘表面，而是借细长的胞突将胞体与其生成的髓鞘联系在一起。在这些胞突中，除了外侧环之外均不含胞质，其所剩细胞膜相互紧密贴近而形成致密结构。

尽管髓鞘是 OLG 胞膜的延伸，但髓鞘和 OLG 胞膜在化学成分上有显著的差别，OLG 胞膜须经过修饰和分化等步骤方能最终形成髓鞘。在同一根轴索上，相邻的髓鞘节段分属不同的 OLG 支配，反之，一个 OLG 也为多个不同轴索的节间段产生髓鞘，甚至可多达 40 根神经纤维。该特征解释了何以在疾病状态下和修复过程中，少数 OLG 受损即可引起广泛的脱髓鞘病变。

(二) 星形胶质细胞

通过对大鼠视神经的观察，Raff 等将星形胶质细胞据其形态学特征分为两类，I 型星形胶质细胞呈类“成纤维细胞”状，分布于灰质和白质；II 型星形胶质细胞则呈类“神经元”状，仅见于白质。对于星形胶质细胞的功能，以往认为其主要具有骨架作用以及构架其他 CNS 成分的功能。近来，人们对该细胞在维持组织结构和功能完整性方面所发挥的作用有了更多的认识。现已普遍认为星形胶质细胞主要具有以下功能：①参与 CNS 的修复过程，当损伤持久存在时，星形胶质细胞会增殖并在其胞内积累糖原和神经丝，形成胶质增生状态并遗留胶质瘢痕；在某些状态下星形胶质细胞亦可合成一些生长因子和吞噬残片，参与髓鞘修复的过程。②参与血脑屏障、脑脊液-脑屏障的构成，其细胞终足作为上述屏障的组分，分布于血管周围和软脑膜下区域，但与内皮细胞的紧密连接不同，星形胶质细胞与内皮细胞之间隔以基底膜，并未直接构成屏障，故而在血脑屏障中的确切作用尚未肯定。③参与血脑屏障、脑脊液-脑屏障的物质转运，血管周围的星形胶质细胞终足含有多种转运蛋白，可以转运一元羧酸（monocarboxylates）、葡萄糖、谷氨酸和水分子。有趣的是，水通道蛋白-4（aquaporin-4, AQP4）作为脑内的水通道蛋白之一，被发现位于星形胶质细胞的终足上，近来的研究证实针对 AQP4 的抗体与视神经脊髓炎（neuromyelitis optica, NMO）密切相关，现已将该抗体作为 NMO 的特异性检查指标用于临床诊断。④参与神经冲动的传导，已发现星形胶质细胞和轴索在郎飞结存在密切的接触，在郎飞结区及其结旁段周围的星形胶质细胞富含钠通道，表明星形胶质细胞在该区域的功能特性。⑤其他功能，神经递质谷氨酸和 γ -氨基丁

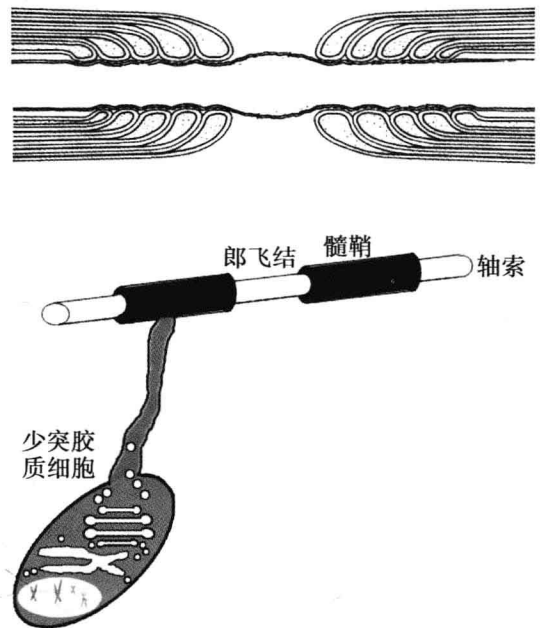


图 1-2 郎飞结和少突胶质细胞，轴索在两个髓鞘节段之间裸露在外，外层髓鞘层依次包被内层髓鞘层并在郎飞结的连接处覆盖于内层髓鞘外。（摘自 van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders [M]. 3rd ed. Springer, 2005.）

酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 的合成可源自谷氨酰胺和 α -酮酸, 与此相关的谷氨酰胺合成酶和丙酮酸羧化酶表达于星形胶质细胞; 突触旁区的星形胶质细胞突起可从突触内摄取谷氨酸, 并将其转化成谷氨酰胺前体, 提示星形胶质细胞在神经递质的合成和再循环、保护神经元免受兴奋毒性等过程中的重要作用。

如前所述, 星形胶质细胞通过局部分泌不同的生长因子促进 OLG 与轴索的黏附、刺激髓鞘的形成并参与髓鞘的沉积 (deposition) 过程, 如血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 源于星形胶质细胞和神经元, 能刺激 OLG 祖细胞的增殖、迁移和分化; 白细胞介素 (interleukin, IL) - 11 作为星形胶质细胞的源性因子, 可促进 OLG 的存活、成熟以及髓鞘形成; 星形胶质细胞亦释放碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 促进 OLG 的分化, 通过 bFGF 的释放促进 OLG 突起的延伸, 而该过程系髓鞘形成最重要的早期步骤之一; 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 可以来源于包括星形胶质细胞在内的多种细胞, 在 OLG 的发育和髓鞘形成过程中发挥重要的作用, 亦可作为 OLG 的丝裂原 (mitogen) 和分化存活因子, 影响髓鞘产生的数量; 星形胶质细胞亦表达神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3), 促进 OLG 前体细胞的增殖和 OLG 的存活, 现已证实 NT-3 与脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 可协同诱导内源性 OLG 前体细胞的增殖以及之后再生轴索的髓鞘形成。

第三节 成熟髓鞘和白质的生化成分

髓鞘约占 CNS 白质干重的 50%, 其余 50% 则来自非髓鞘结构。由于髓鞘的含量较高, 从而使得白质内含水量 (72%) 低于灰质 (82%), 而白质内 80% 的水则分布于非髓鞘结构。现已发现髓鞘富含各类脂类, 占其干重的 70%~80%, 其中非极性脂类和糖脂 (半乳糖脂) 含量较高, 蛋白含量则较少 (20%~30%)。就其所占的质量百分比而言, CNS 髓鞘中脂类由 24%~28% 胆固醇、27%~30% 半乳糖脂以及 40%~45% 磷脂组成。就其分子数量 (molar ratio) 而言, CNS 髓鞘形成所需胆固醇、磷脂和半乳糖脂 (galactolipid) 的比率约为 2:2:1。

如前所述, 在成熟白质内髓鞘和非髓鞘结构分别占干重的 50% (表 1-1), 其中脂类含量是用其占总脂类重量的百分比表示。因为灰质和白质, 髓鞘和非髓鞘中所含水分和脂质干重成分的迥异, 故用此方式表示并不能直接获知干重和湿重组织中的脂类浓度, 尽管这些浓度可经计算后得出。与灰质比较, 白质内半乳糖脂的含量更多而磷脂则较少, 半乳糖脂 (半乳糖脑苷脂和硫脂) 在白质脂类中占 25%~30% (灰质仅占 5%~10%), 磷脂在灰质脂类中约占 2/3 (白质则不到 50%), 由此可见, 脑苷脂是髓鞘最具特征性的脂类组分之一。与此相一致的是, 在发育过程中脑内的脑苷脂浓度与所示髓鞘的数量呈正比。除了在其脑苷脂和硫脂中富含 α -羟基脂肪酸以及不同类的长链脂肪酸, 髓鞘亦含有单不饱和脂肪酸以及少量的多不饱和脂肪酸。髓鞘磷脂主要由以缩醛磷脂形式 (即缩醛磷脂酰乙醇胺) 存在的乙醇胺磷酸甘油酯构成, 约 80% 的髓鞘和白质内乙醇胺磷酸甘油酯显示为缩醛磷脂, 仅有少部分由磷脂酰乙醇胺形成。缩醛磷脂多为乙醇胺的形式, 而较少表现为缩醛磷脂酰丝氨酸。

神经节苷脂 (ganglioside) 在髓鞘脂类中的含量很少 (0.3%~0.7%), 主要分布于神经元的细胞膜外侧。作为一类带唾液酸的鞘糖脂, 神经节苷脂分子由疏水性神经酰胺和亲水性含唾液酸的寡糖链组成。根据其所含的唾液酸残基数量的不同, 分为 GM (单唾液酸神经节苷脂)、GD (二唾液酸神经节苷脂)、GT (三唾液酸神经节苷脂) 和 GQ (四唾液酸神经节苷脂), 根据糖基数目的不同分为: GM₁ (含 4 个糖基)、GM₂ (含 3 个糖基)、GM₃ (含 2 个糖基)。其中, GM₁ 构成主要的髓鞘神经节糖苷, 占其总量的 70%, 而 GM₄ 可能是 CNS 髓鞘和 OLG 特有的脑苷脂衍生物。

表 1-1 人类 CNS 灰质、白质、白质中髓鞘和非髓鞘成分的物质组成

	灰质	白质	髓鞘	非髓鞘 ⁵
水 ¹	82.0	72.0	44.0	82.0
总蛋白 ²	55.3	39.0	30.0	62.2
总脂 ²	32.7	54.9	70.0	41.2
胆固醇	22.0	27.5	27.7	14.6
糖脂	7.3	26.4	27.5	28.2
脑苷脂	5.4	19.8	22.7	19.9
硫脂	1.7	5.4	3.8	7.7
磷脂	69.5	45.9	43.1	51.9
乙醇胺 PG ³	22.7	14.9	15.6	6.8
胆碱 PG ³	26.7	12.8	11.2	16.5
丝氨酸 PG ³	2.7	0.9	0.6	1.0
鞘磷脂	6.9	7.7	7.9	5.6
缩醛磷脂 ⁴	8.8	11.2	12.3	9.2

注：¹脑总重量中所占比例；²总蛋白和总脂的数值为干重中所占比例；其他数值为总脂重量中所占比例；³PG：(phosphoglycerides) 磷酸甘油酯；⁴缩醛磷脂主要表现为乙醇胺磷脂甘油酯；⁵牛脑的数据，被认为与人脑接近。（摘自 Morell P. Myelin [M]. Plenum, 1984.）

在构成髓鞘的各类蛋白中，蛋白脂蛋白（proteolipid protein, PLP）和髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein, MBP）占蛋白总量的 60%~80%。其中，PLP 及其异构体 DM20 约占 CNS 髓鞘总蛋白的 50%，均具有疏水特性。现已发现 PLP 和 DM20 具有相同的基因编码，通过对其原始基因转录物的交替剪接而形成，两者的差别在于前者存在一个长达 35 个氨基酸的亲水肽段，并导致其生成，DM20 在早期发育构成中占优势，而 PLP 则是成熟髓鞘中的主要蛋白成分。MBP 占髓鞘总蛋白的 30%~35%，具有亲水性，且不含延展的疏水残基区，存在多类异构体，源于对原始基因转录物的不同剪接所致，转录后的蛋白修饰则进一步增强了其异质性。用 MBP 主动免疫动物，可以诱导细胞免疫应答，并导致 CNS 自身免疫病——实验性过敏性脑脊髓炎（experimental allergic encephalomyelitis, EAE）的发生。现已发现数种高分子量的 CNS 髓鞘糖化蛋白，包括髓鞘相关糖化蛋白（myelin-associated glycoprotein, MAG）、髓鞘少突胶质细胞糖化蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG）以及少突胶质细胞髓鞘糖化蛋白（oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMgp），其中 MAG 约占髓鞘总蛋白的 1%，而 MOG 则仅为 0.05%。此外，尚有一些其他髓鞘蛋白，髓鞘/少突胶质细胞特异性蛋白（myelin/oligodendrocyte specific protein, MOSP），位于 OLG 和髓鞘的胞外侧面。少突胶质细胞特异性蛋白（oligodendrocyte specific protein, OSP）是一种紧密连接蛋白，髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白（myelin-associated oligodendrocyte basic protein, MOBP）则是一种分布于致密髓鞘上的碱性蛋白。

此外，已发现髓鞘内存在多种酶，如 2', 3'-环核苷酸-3'-磷酸二酯酶（2', 3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase, CNP）和胆固醇酯水解酶。与脑组织匀浆比较，上述二酶在髓鞘内的活性很高，提示其具有髓鞘特异性，亦可能发生于 OLG 细胞膜上，而其他多种酶则被证实存在于其他脑组织中，提示其具有非髓鞘特异性。

第四节 髓鞘的分子结构

目前,普遍认为髓鞘是两面被覆蛋白的脂双层,其重复亚单位由蛋白-脂类-蛋白-脂类-蛋白层所构成,其中一些蛋白全部或部分埋入脂双层,其他蛋白则通过微弱连接结合于表面。蛋白和脂类均呈不对称性分布,半乳糖脂、胆固醇、磷脂酰胆碱和神经鞘髓磷脂选择性地分布于脂双层的胞外侧(周期间线),而乙醇胺醛缩磷脂和 MBP 则位于胞内侧。

髓鞘具有流动性和弯曲性(curving)的生理学特征。通常情况下,在表现为液体结构的质膜内,所含脂类分子在膜平面上能迅速地扩散,蛋白亦如此,尽管一些由于特定相互作用所固定的蛋白除外。另一方面,脂类从一侧向对侧的自发旋转移动相当缓慢,我们将分子自一侧膜表面向对侧膜表面的转移称作横向扩散或翻转,而对其在膜平面内的移动称作侧向扩散,鉴于脂双层中脂类分布的不对称性,横向运动的能力在一定程度上受限。

PLP 是一种膜内在蛋白(integral membrane protein),由交替的亲水和疏水序列组成,该序列具有 4 条疏水残基,亦 4 次穿越脂双层(即 4 个跨膜蛋白域),疏水性的跨膜片段连接于膜两侧的亲水部分上,表明该蛋白具有周期间线和主致密线区。DM20 是早期发育过程中的 PLP 异构体,而 PLP 则系成熟髓鞘的主要产物,两者可能与周期间线的稳定有关,其具体作用之一是使密切贴近的薄层之间保持距离。现认为 DM20 可能与早期少突胶质细胞前体细胞(OLG precursor cell, OPC)的发育和分化过程有关,而 PLP 随后在 OLG 存活以及髓鞘周期间线的形成过程(即后期的完善和致密)中发挥一定的作用。有趣的是,新近研究发现 PLP 亦能调节 OLG 的线粒体功能,表达过多时能造成内环境紊乱(酸碱度)和影响细胞的存活。

MBP 作为外在蛋白,主要位于髓鞘膜胞质侧上,可能通过静电的相互作用使髓鞘层的胞质侧紧密贴近而起稳定主致密线的作用,从而参与正常髓鞘的形成和维持。

MOBP 作为另一类碱性蛋白,分布于髓鞘主致密线,有证据表明 MOBP 增强了髓鞘胞质面的排列,提示其功能可能与髓鞘致密性(myelin compaction)和所谓的“径向分量(radial component)”有关。如前所述,神经节苷脂几乎完全分布于膜外侧,作为一类带唾液酸的鞘糖脂,可能在细胞表面识别和髓鞘形成的信号传导过程中发挥一定的调节作用。

髓鞘糖化蛋白为跨膜蛋白,其多肽延伸穿过脂双层,且糖基化部分暴露于脂双层的外侧。其中, MAG 外侧区含有 5 个免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)样结构,是免疫球蛋白超家族成员之一。MAG 集中分布于髓鞘轴周(periaxonal)的内侧膜上,少见于致密的多层髓鞘,其分布特征提示 MAG 与 OLG-轴索的相互作用相关,包括维持成熟髓鞘内胶质细胞-轴索黏附的结构完整性。有观察发现,在髓鞘形成的早期即可测及该蛋白,推测其作用可能与髓鞘形成之前的介导 OLG-轴索相互作用以及髓鞘沉积、包裹轴索的过程有关;进一步的研究发现, MAG 亦可能参与轴索和胶质细胞间的双向信号转导,作为胶质细胞上的受体接受轴索的信号而促进了髓鞘形成,或者作为配体与轴索上的受体结合而影响轴索的特性。另一类髓鞘糖化蛋白-MOG 属于 Ig 超家族,多位于髓鞘的最外层和 OLG 质膜上,其功能还不明确,可能与相邻有髓纤维之间的黏附有关,并发挥在 CNS 中维持轴索束的“黏附剂”功能; MOG 也可作为细胞表面受体从外部环境向 OLG 或髓鞘内转导信号。OMgp 是一种由 440 个氨基酸组成的糖化胞外分子,通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol)与髓鞘膜连接,表达于发育和成人的 CNS 内,亦可表达于神经元,被认为参与了轴索再生的髓鞘相关抑制过程。

CNP 位于髓鞘和 OLG 内,在前者位于髓鞘内非致密区的胞质侧,如轴周间隙以及节旁环(paranodal loops)内。目前对其了解不多,尽管在体外实验中显示了该酶的活性,但在髓鞘内尚未识别出其作用底物,现多认为 CNP 与轴索的存活关系密切而与髓鞘的装配无关。另有研究结果发现 CNP 的催化活性与核

糖核酸酶 A (RNase A) 相关, 提示其可能与核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 的代谢有关, 使一些髓鞘蛋白 mRNA 可被转至髓鞘和髓鞘形成细胞的周围突起上, 对此尚需更多的证据。近来在其髓鞘外的效应方面取得了更多的研究进展, 如 CNP 对成熟 OLG 的突起外生 (process outgrowth) 的调节作用, 然而尚不明确其能否影响不成熟 OLG 或 OLC。

第五节 髓鞘的生理功能

神经纤维的冲动传导是通过动作电位沿着轴索传导实现的, 其形成过程如下: 在静息的神经纤维上存在膜的极化, 即内侧相对外侧带负电荷; 在兴奋区则与之相反, 即内侧相对外侧带正电荷, 被称为膜的去极化; 由于兴奋区极化的翻转, 导致在兴奋区及其临近的静息区之间产生了电势差; 为了补偿此电势差, 局部环路电流经轴索流入轴索膜兴奋区并向外流经邻近的膜极化区, 引起膜邻近区的去极化, 当该极化到达兴奋阈值, 即产生一个动作电位。动作电位具有“全或无”的特征, 即局部电流不能引起刚兴奋过的膜再次兴奋, 系其正处于不应期所致, 由此保证神经纤维沿同一方向传导冲动且不持续兴奋。无髓纤维通过此方式传导冲动, 在动作电位通过时, 所有膜表面均须能被兴奋。

髓鞘作为一种绝缘体, 在冲动传导过程中能更有效地促进冲动在轴索内的传导。在有髓纤维上, 被兴奋的轴索膜仅于郎飞结处暴露在外, 此处的轴索富含钠通道, 较其他覆以髓鞘部位的轴突膜具有更高的电阻和更低的电容; 当郎飞结处的膜兴奋时, 局部产生的电流不能通过高阻抗的髓鞘, 而只能传至下一个郎飞结, 自此流出并将该处的细胞膜去极化, 即呈现为跳跃式传导, 明显地增快了传导速度, 而且可更为节省能量, 究其原因系仅部分膜须经去极化和复极化过程所致。目前对于影响传导速度的因素, 现认为: ①神经纤维直径与传导速度成正比, 因为内部阻抗小导致电流增大, 从而缩短了兴奋传至相邻膜区域或下一个郎飞结的时间; ②随着髓鞘厚度的增加, 如伴以神经纤维直径的增大, 亦可加快传导速度, 系由髓鞘的电容改变所致; ③结间距离可影响传导速度, 结间距越短, 有髓纤维的特性就接近无髓纤维, 而结间距愈长, 下一个郎飞结的电流密度就愈小; ④随着温度升高, 传导速度加快, 在 42°C 左右时达峰值, 但如高出该温度速度则明显减慢。

对于有髓纤维来说, 髓鞘形成不仅使其传导方式发生了改变, 而且亦使其传导性能发生了一些改变, 多个研究证实有髓纤维比无髓纤维的传导安全性更高。此外, 有髓纤维较无髓纤维的不应期为短, 能维持较长时间高频率连续冲动的传导, 而且有髓纤维冲动之间的时间间隔并不恒定, 而沿纤维的行程也有所不同, 是此前的冲动之后出现相应的相对不应期、超常期和低常期之故。

第六节 脱髓鞘的生化 and 生理改变

“脱髓鞘”这一术语经常被用于描述髓鞘缺失的过程, 该过程主要累及 OLG 和髓鞘膜。脱髓鞘可继发于轴索损害或与轴索损害同时发生, 轴索和髓鞘之间相互依赖, 脱髓鞘最终会导致轴索损害, 轴索损害反之亦能引起髓鞘缺失, 因此, 目前的组织学检查很难辨别髓鞘缺失是原发还是继发性病变。

脱髓鞘疾病是指以髓鞘缺失为特点的各类疾病, 目前主要分为两大类, 包括源于先天代谢异常的遗传性疾病和继发于内、外环境不良因素的获得性疾病。这些疾病均可能在髓鞘膜和少突胶质细胞两个水平发生, 由此影响髓鞘的形成、维持和更新等过程。现有研究表明: 髓鞘的形成过程异常复杂, 该过程涉及大量基因的表达、多种作用物的参与、许多酶的活化、OLG 的功能调节及其与周围环境的相互作用。因此, 该复杂的动态过程特别易受损, 从而产生对正常髓鞘形成的干扰, 包括: ①髓鞘成分的缺乏, 在一些代谢性疾病如佩-梅病、激素失衡或严重的营养不良中, 由于髓鞘组分的缺失, 造成髓鞘形成过程的紊乱; ②髓鞘维持和更新障碍, 例如, 一些先天代谢疾病 (如异染性脑白质营养不良