

New Advance in Nneuroimmunology

神经免疫学

新 进 展

胡学强 主编



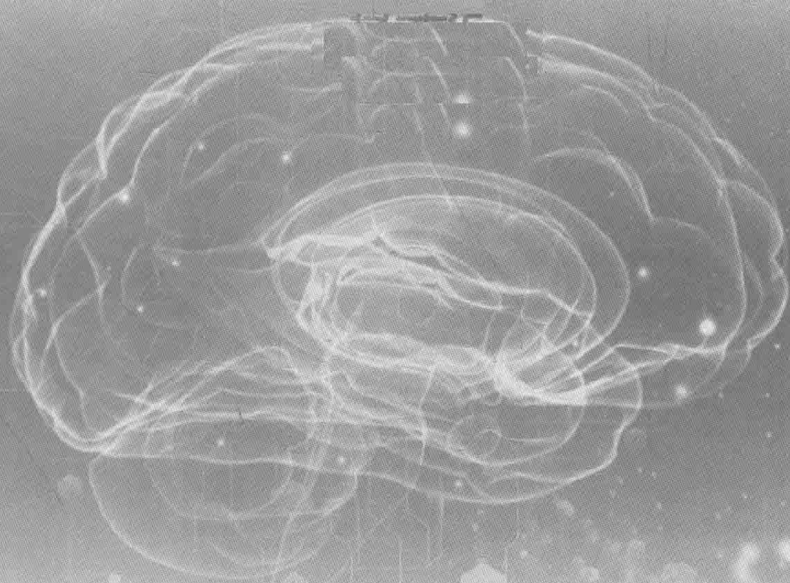
中山大學出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

New Advance in Neuroimmunology

神经免疫学

新 进 展

胡学强 主编



中山大学出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

神经免疫学新进展/胡学强主编. —广州: 中山大学出版社, 2018. 10
ISBN 978 - 7 - 306 - 06441 - 7

I. ①神… II. ①胡… III. ①神经免疫学 IV. ①R392.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 210002 号

出 版 人: 王天琪

策划编辑: 鲁佳慧

责任编辑: 鲁佳慧

封面设计: 曾 斌

责任校对: 邓子华

责任技编: 黄少伟

出版发行: 中山大学出版社

电 话: 编辑部 020 - 84111996, 84113349, 84111997, 84110779

发行部 020 - 84111998, 84111981, 84111160

地 址: 广州市新港西路 135 号

邮 编: 510275 传 真: 020 - 84036565

网 址: <http://www.zsup.com.cn> E-mail: zdcbs@mail.sysu.edu.cn

印 刷 者: 湛江日报社印刷厂

规 格: 787mm × 1092mm 1/16 10.25 印张 250 千字

版次印次: 2018 年 10 月第 1 版 2018 年 10 月第 1 次印刷

定 价: 40.00 元

如发现本书因印装质量影响阅读, 请与出版社发行部联系调换

本书编委会

主 编 胡学强

副主编 邱 伟

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈 晨	陈 璐	常艳宇	戴永强	方 羚
黄 巧	李 静	李 蕊	廖思原	陆正齐
舒崖清	孙晓渤	王靖琪	王玉鸽	吴昊天
肖 丽	钟晓南	周一凡		

作者简介

胡学强，中山大学附属第三医院神经病学科二级教授、一级主任医师、博士研究生导师。现任中国免疫学会神经免疫分会主任委员，中国卒中学会免疫分会主任委员，《中国神经免疫学和神经病学杂志》主编，中国中西医结合学会脑心同治专业委员会副主任委员，广东省卒中学会法定代表人、名誉会长。曾任中华医学会神经病学分会副主任委员，《中华神经科杂志》副总编辑，中华医学会神经病学分会神经免疫学组组长，中国医师协会神经内科医师分会常务委员，中国医师协会神经内科医师分会神经免疫专业委员会主任委员，广东省医学会神经病学分会主任委员，广东省医学会神经病学分会神经免疫学组组长，广东省老年保健协会神经内科专业委员会主任委员，广东省中西医结合学会脑心同治专业委员会主任委员，广东省中西医结合学会神经病学专业委员会副主任委员，中山大学附属第三医院神经病学教研室主任、科主任，广东省政协第八、九、十、十一届常务委员。



1996年获“广东省优秀中青年专家”称号。获广东省科技成果三等奖1项，省自然科学三等奖2项，广东省科技成果二等奖1项，国家教委科技进步二等奖2项，教育部科技进步二等奖1项，卫生部与中华医学会优秀论文一等奖1项，第五届“吴阶平医学研究奖、保罗·杨森药学研究奖”二等奖。30余年来一直从事神经病学医疗、教学、科研工作。科研上主要从事神经免疫性疾病、脑血管疾病等病的研究，共发表论文300余篇（以通讯作者发表SCI论文60余篇），主编《多发性硬化》（人民卫生出版社）、《基层心脑血管病的防治》（中国军事医学出版社）、《神经免疫性疾病新进展》（中山大学出版社）、《中风》（中山大学出版社）等专著多部。

前 言

医学免疫学发展极为迅速,已广泛渗透到生命科学的各个领域。免疫学领域中许多重大突破性的发现,使得免疫学发展成为一个具有多个分支和交叉的学科,也成为生命科学和现代医学的前沿学科,必将为解读生、老、病、死的自然规律以及提高人类健康水平做出新的贡献。

2012—2015年,在中国免疫学会神经免疫学分会及中华医学会神经病学分会神经免疫学组的全国专家的帮助下,我们出版了第一版和第二版《神经免疫性疾病新进展》。6年过去了,在大家的鼓励与支持下,我们继续将近年来常见神经免疫性疾病的研究热点及最新进展的部分内容进行了总结。

本书仍然以多发性硬化、视神经脊髓炎、重症肌无力、吉兰巴雷综合征、自身免疫性脑炎的研究为主要内容,但内容较以往的有所区别,例如增加了免疫性疾病的电生理特点研究、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白相关性脑炎及自身免疫性疾病与肿瘤的关系等。针对神经免疫性疾病,我院开展了多项生物标志物检测,如水通道蛋白4抗体检测、寡克隆区带检测、自身免疫性脑炎指标检测、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体检测等,对中枢神经系统自身免疫性疾病的诊断起到了显著的指导作用。书中详细阐述了视神经脊髓炎疾病谱的临床异质性,并展望了未来相关领域研究的方向。血管炎是一类全身性的免疫性疾病,本书着重讨论了原发性中枢神经系统血管炎,从其机制、诊断、治疗上给出了切实合理的方案。同时,本书更新了重症肌无力的最新研究,对重症肌无力进行了更进一步的探讨。

另外,我院建立了中枢神经系统样本库,总结并留样了大量中枢神经系统免疫性疾病样本,为临床和科研工作打下了坚实基础。

神经免疫性疾病基础与临床研究进展迅速,本书仅对部分内容进行了总结,不足之处恳请读者批评指正。

目录

CONTENTS

➤ 多发性硬化的研究进展	钟晓南	胡学强	(1)
➤ 多发性硬化的影像学生物标志物	吴昊天	胡学强	(27)
➤ 多发性硬化的诱导和升级治疗	李蕊	胡学强	(32)
➤ 视神经脊髓炎与血脑屏障	王玉鸽	胡学强	(42)
➤ 嗜酸性粒细胞在视神经脊髓炎谱系疾病中的机制研究	周一凡	邱伟	(47)
➤ 视神经脊髓炎谱系疾病脑内病灶 MRI 进展	肖丽	胡学强	(52)
➤ 视神经脊髓炎谱系疾病的认知功能障碍研究进展	陈晨	邱伟	(58)
➤ 感染与视神经脊髓炎谱系疾病的研究进展	周一凡	邱伟	(62)
➤ 视神经脊髓炎谱系疾病合并恶性肿瘤研究进展	黄巧	邱伟	(68)
➤ 视神经脊髓炎谱系疾病的临床异质性	钟晓南	胡学强	(72)
➤ 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体致病机制研究进展	方玲	邱伟	(98)
➤ MOG-IgG 相关脱髓鞘疾病临床研究进展	陈璐	邱伟	(102)
➤ Balo 同心圆硬化研究进展	王靖琪	邱伟	(107)
➤ 重症肌无力的临床研究进展	戴永强	胡学强	(115)
➤ 自身免疫性中枢神经系统血管炎	廖思原	陆正齐	(120)
➤ 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎脑电图研究进展	李静	胡学强	(127)
➤ miRNA 在多发性硬化的病理机制研究进展	陈晨	邱伟	(131)
➤ 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星型细胞病	舒崖清	胡学强	(137)
➤ 神经免疫性疾病相关抗体检测技术	孙晓渤	胡学强	(141)
➤ 中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的神经保护治疗	常艳宇	胡学强	(144)



多发性硬化的研究进展

钟晓南 胡学强

作为一种主要累及中青年人群的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 自身免疫性脱髓鞘疾病, 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 因其高致残率被一些专家学者称为“死不了的癌症”。确实, MS 初期常呈复发—缓解病程, 每次发作遗留神经系统症状体征, 随着病程进展, 最终可能转化为进展性病程并导致永久性神经功能残障。但随着近年 MS 相关研究的不断进展, MS 的病因、诊断、临床病情监测以及治疗等方面都取得了一些突破, 实现 MS 的病情可控已经成为可能。

1 数量众多的病因

目前, 学者倾向于认为 MS 是由遗传因素和环境因素的复杂相互作用所导致的自身免疫性疾病。特定遗传背景的个体在一定环境因素的促发下, 启动自身免疫而导致了 MS 的发生。但 MS 的病因和发病机制尚有很多疑问需要进一步阐明。

1.1 遗传因素

MS 遗传学的传统研究方法包括全基因组连锁分析 (genome-wide linkage screens)、候选基因关联研究 (candidate gene association studies) 等传统基因分型方法。根据这些研究方法发现, 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因是目前与 MS 易感性关系最为确切的基因。

近年来, 全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 等技术逐渐应用于临床研究。GWAS 是指在人类全基因组范围内同时分析多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 从中筛选出与疾病相关的 SNP。这种技术在全基因组范围内进行整体研究, 能够对疾病进行轮廓性概览, 适用于复杂疾病的研究。2013 年, 国际多发性硬化遗传协会 (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, IMSGC) 在 *Nature Genetics* 发表文章, 报道了新发现的 48 个与 MS 发病相关的基因多态性位点^[1]。现在, 一些学者还尝试以更丰富的方式分析 GWAS, 即通路和网络分析。通过这种方法, 研究者重新评估多个 GWAS 结果, 寻找与 MS 相关的属于某个特异性生物学通路的潜在基因网络^[2]。目前, 已经发现了免疫系统基因和神经系统基因等相关基因通路与 MS 的联系, 提示免疫系统和神经系统在 MS 发病机制中的重要作用。

Wang 等首次发现直接导致 MS 的致病基因,除了多种基因叠加可以导致 MS 风险增加,直接导致 MS 的致病基因也被首次发现,并于 2016 年在 *Neuron* 杂志^[3]上报道。研究者回顾分析了来自加拿大的约 2 000 个家庭的基因数据库,在复杂的数据中发现了一个多患者家族,其两代人中有 5 例 MS 患者,均携带了 NR1H3 基因突变,并且在另一个家庭中也发现了 2 名携带相同基因突变的 MS 患者。对 NR1H3 基因进行机制研究发现,该基因突变可导致其产物肝 X 受体 α 蛋白中的一个氨基酸改变,造成这一蛋白功能异常和缺失,导致脂质稳态、炎症和天然免疫调节紊乱,引起髓鞘丢失,最终导致原发进展型 MS 的发生。NR1H3 基因突变携带者罹患 MS 风险高达 70%。NR1H3 基因突变是首次发现的 MS 致病基因突变,证实了遗传因素是可以导致 MS 的,这个发现也有助于建立 MS 的转基因动物模型,并为 MS 治疗研究提供全新平台。

1.2 环境因素

与 MS 相关的环境因素包括众多感染和非感染因素。近年来,研究较多的非感染性环境因素包括维生素 D、肠道菌群、食盐摄入和褪黑素等。

1.2.1 日光照射和维生素 D

维生素 D 是一种脂溶性维生素,它存在于部分天然食物中;人体皮肤受紫外线照射后可代谢产生维生素 D,适当的日光照射足以满足人体对维生素 D 的需要。一些研究认为,MS 的分布与地理上到赤道的距离有关,提示日照不足导致的维生素 D 缺乏增加 MS 的易感性。既往也证实了低维生素 D 水平与 MS 复发相关,而高维生素 D 水平可以降低 MS 的复发率、减少其 MRI 病灶。2015 年, *JAMA Neurology*^[4] 的一项研究结果提示,妊娠期维生素 D 水平会影响后代的 MS 患病风险。母亲存在维生素 D 缺乏的儿童较母亲维生素 D 水平适量者其患 MS 风险显著增高。研究者推测生长发育的关键时期缺乏维生素 D 可能会导致“薄弱髓鞘”的生成,导致 MS 易感。但研究的局限性在于妊娠期间孕妇的维生素 D 水平与胎儿暴露的维生素 D 剂量并不完全相同,同时研究也没有发现明显的量-效曲线。2017 年, *Neurology*^[5] 发表了针对新生儿的研究,发现新生儿维生素 D 水平与未来患 MS 风险呈负相关。但作者也指出,参与这项研究的受试者比较年轻,在接受研究时很多患者尚未达到 MS 发病风险最高的年龄,因此,研究结果是否适用于老年发病的 MS 患者有待商榷。在治疗方面,2016 年, *Neurology*^[6] 报道了一项双盲、单中心、随机分组的试点研究,探讨大剂量和小剂量维生素 D3 在 MS 患者中的安全性和免疫效应,结果显示,高剂量组的血 25 羟维生素 D 浓度远远高于低剂量组,在高剂量组出现 Th17 通路下调和抗炎细胞增加等免疫效应,这些改变在低剂量组中没有发现,提示维生素 D 存在免疫调节功能,可能可以解释其对 MS 的保护作用。维生素 D 与 MS 的相关性已逐渐被人们所接受,但还需要进行机制方面的研究,以探讨维生素 D 与 MS 的相关性是伴随现象还是的确存在因果关系。

1.2.2 肠道菌群

哺乳类动物的消化道寄居了高度异质性的菌群,这些肠道微生物和寄主的遗传学共同决定局部微生物群体和免疫系统平衡,以术语“微生物组”(microbiome)来命名。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)也曾启动“人类微生物组计

划”(Human Microbiome Project, HMP)以探讨微生物组和人类疾病与健康的关系。另外,肠道微生物组的改变不但导致肠道的免疫改变,也可以导致 CNS 免疫应答的调节异常^[7]。此外,已证实肠黏膜固有层存在 Th17 细胞,因此,肠道微生物组对 Th17 细胞的影响,以及其在 MS 发病机制中的可能作用引起了科学家的注意。在动物实验中发现,无菌小鼠对自发性及诱导性实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)具有抵抗性,不能产生致病性 T 细胞,尤其是 Th17 细胞^[8]。另一方面,一些细菌及代谢产物能有效防治 EAE。脆弱拟杆菌产生的 PSA 对 EAE 有保护作用,可以减少 IL-17 的分泌和增加 IL-10 分泌 CD4⁺T 细胞^[9]。通过补充有益菌来治疗 EAE 也被证明是有效的,补充乳酸杆菌、嗜热链球菌等通过减少 Th1 和 Th17 细胞以及诱导 Treg 细胞以减轻 EAE 病情^[10]。一些关于肠道菌群的临床研究也逐渐发现,MS 患者的微生物组组成异常^[11,12]。由于人类微生物组的错综复杂,肠道微生物组与 MS 关系的研究报道还不多,但肠道微生物组再增殖或共生细菌抗原口服免疫可能是控制疾病发病机制的合理手段。

1.2.3 食盐

更值得注意的是食盐与 MS 发病风险的相关性。2013 年, Wu^[13] 和 Kleinewietfeld^[14] 两个独立的研究小组同时发现,增加氯化钠浓度可以通过诱导 Th17 细胞通路活化促进自身免疫性疾病。同时, EAE 模型实验还发现,接受高盐饮食的小鼠病情更严重,中枢神经系统炎症细胞浸润增强和外周抗原特异性 Th17 细胞增加。在临床研究中发现,MS 病灶、正常外观脑白质、皮层和深部灰质的钠浓度升高,继发进展型 MS 和残障程度较重的患者其浓度更高。钠浓度的增高可能与神经轴索的病理生理相关,可能导致临床进展和残障程度增加^[15]。

1.2.4 肥胖和空腹模拟疗法

既往已有观察性研究提示了肥胖与 MS 之间的关联,2016 年, *PLOS Medicine*^[16] 的一项研究验证了这一结论。研究者在大样本量人口数据中进行孟德尔随机化,减少肥胖相关混杂因素的影响,数据分析仍然揭示了肥胖与 MS 风险增加相关,表明生命早期肥胖与 MS 发病之间确实存在因果关系。一些研究探讨减肥、节食等疗法对 MS 的治疗作用。在动物研究中,空腹模拟疗法^[17]使部分 EAE 小鼠病情好转,伴随其体内皮质甾酮含量增加, T 细胞数量、炎症因子水平下降,髓鞘再生。在初步的 MS 患者研究中也发现,接受空腹模拟疗法的患者较对照组患者在临床表现、生活质量、身体健康和心理健康都有明显改善。对于空腹模拟疗法的机制,有学者推测与触发细胞凋亡机制启动自身免疫细胞的凋亡进程,以及伴随的新的健康细胞形成有关。

1.2.5 褪黑素

褪黑素是松果体产生的一种激素,其生物合成受光周期的制约,因此,其分泌存在昼夜节律和季节性变化,也与生殖激素周期及更年期有关。此前已经发现 MS 发病的季节性变化,也有关于 MS 活动性与更年期相关性的报道。2015 年, *Cell*^[18,19] 上的一篇研究论文报道了褪黑素与 MS 病情活动的相关性。研究者分析了 MS 患者队列在每个季节的恶化率与一些季节性因素的关系,发现褪黑素水平与 MS 疾病活动性呈负相关,推测 MS 患者的季节性骤然爆发或许与春夏季患者机体中褪黑素水平下降有关。此外,在动

物模型和细胞培养等研究中发现,褪黑素具有抗炎作用,其机制可能与调节病理性 Th17 细胞分化有关。研究者还发现,褪黑素可以减轻 EAE 小鼠的病情,提示相关研究结果或可帮助开发 MS 的新型疗法。研究人员也正研究靶向作用于 MS 患者的褪黑素信号通路对患者的效应。

由于 MS 的易感性依赖于很多低风险的环境因素相互作用,目前,仍未能辨别出一种单一的环境因素作为 MS 的独立诱因。而且,在众多的环境因素中,对某个因素的研究很难排除各种混杂因素。因此,这些初步的研究结果需要慎重对待。随着流行病学研究方法的进步和其敏感性的提高,将来的研究将有可能发现更多的低风险环境因素,从而更好地了解环境因素如何与遗传背景相互作用、共同决定 MS 的易感性。这些研究带来的新见解将有助于 MS 预防和治疗策略的发展。

2 错综复杂的发病机制

2.1 免疫细胞

2.1.1 T 细胞免疫

MS 的发病机制尚未完全阐明,但目前绝大多数研究者认为 MS 是一种自身免疫性疾病,免疫相关机制在其发病过程中占主导地位。既往理论认为,MS 的发病机制与 Th1/Th2 轴向 Th1 方向偏移,Th1 细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) - α 和干扰素(interferon, IFN) - γ 等细胞因子,介导细胞免疫为主的免疫反应有关。目前,更多相关证据提示 Th17 细胞和 IL-17 在 MS 的发病机制中有更重要的作用。此外,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)功能低下是 MS 发病的另一重要原因。根据这些研究基础,有学者提出人类免疫系统中 Th1/Th2 轴和 Th17/Treg 轴的失衡共同参与自身免疫性脱髓鞘疾病的发生和发展,Th1 和 Th17 可能在自身免疫病发病的不同阶段发挥复杂相互作用。近年来,陆续发现了其他 T 细胞亚型也可能在 MS 的发病机制中发挥作用。Th22 以分泌 IL-22 为特征,被发现在复发期 MS 患者外周血和脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)中升高,对 β -干扰素治疗抵抗^[20,21]。而新发现的 Th9 细胞也被观察到在 MS 患者中对 Th17 有调节作用^[22]。

2.1.2 B 细胞免疫

早已发现 B 细胞作用于 MS 发病机制的证据,例如在 MS 患者脑膜发现了淋巴滤泡样结构;在 CNS 和 CSF 中存在克隆扩展的 B 细胞,提示 CNS 内抗原启动的 B 细胞应答,这些 B 细胞被认为与脑部 IgG 生成有关,导致寡克隆带(oligoclonal bands, OCBs)升高。一直以来,OCBs 被认为是 MS 最特异性的生物学标志物^[23],然而 B 细胞在 MS 发病机制中的地位没有得到足够重视。直到近年来,以 B 细胞为靶点的治疗对 MS 有显著疗效,提示人们重新审视 B 细胞在 MS 发病机制中的作用。目前,包括以 CD20(rituximab、ocrelizumab 和 ofatumumab)、CD19(MEDI-551)、CD52(alemtuzumab)和各种 B 细胞细胞因子为靶点的治疗被证实是有效的^[24]。但这些治疗的作用通路尚未被完全阐明,B 细胞在 MS 发病机制中的作用错综复杂,需要更深入的研究进一步探讨^[25]。

2.1.3 免疫细胞治疗探索

除了对免疫细胞在发病机制中作用的研究,其应用于治疗的研究也在逐渐展开。最近发现,小鼠胃肠黏膜中一种 $CD4^+$ 诱导上皮内淋巴细胞 (induced intraepithelial lymphocytes, IELs), 被注射到 EAE 小鼠体内后,可以移行至大脑和脊髓的炎症部位,抑制炎症进而缓解 EAE 病情。同时,这种 $CD4^+$ IELs 细胞的数量和活性会随着肠道菌群的变化而变化,因此,也印证了肠道菌群在 MS 发病机制中的作用。相关成果已发表在 2016 年 *Nature Communications* 上^[26]。2017 年, *Nature Neuroscience* 报道了 Treg 细胞参与髓鞘修复的相关研究。体外研究发现, Treg 细胞可以靶向调节少突胶质细胞祖细胞,诱导其分化为少突胶质细胞,用于髓鞘修复,帮助 Treg 细胞行使髓鞘修复功能的是 CCN3 蛋白^[27],研究揭示了 Treg 细胞免疫调节以外的又一重要功能。

2.2 神经变性

然而近年来有一些专家认为, MS 的病程中还存在其他发病机制,如神经变性。他们提出,原发进展型 MS 和继发进展型 MS 独立于复发的病情进展,以及免疫调节治疗无效是这一观点的有力证据,他们认为可能是神经变性导致了 MS 不可逆的神经功能残障。

因此,目前关于 MS 神经变性方面的研究日渐增加。临床观察已经发现, MS 疾病初期就可以发现影像学上 MS 的脑萎缩和灰质病变,从而反映神经变性;而与白质病变相比,脑萎缩和灰质病变与患者神经功能残障更显著相关。这些研究结果证实, MS 存在神经变性。进一步探讨 MS 神经变性的机制发现,可能是炎症诱导的级联反应导致了最终的轴索损伤^[28]:慢性中枢神经炎症产生无活性氧化物系列、无活性氮化物系列、缺氧、细胞因子、谷氨酸等有害物质。这将导致氧化应激、线粒体破坏和功能障碍、脱髓鞘、钙内流,随后离子通道的重新分配,能量缺乏,离子失衡、钙/钠超载,继发活化降解酶类、细胞肿胀,最终造成了细胞凋亡和坏死所致的神经轴索损伤。对炎症、神经损伤相关性的研究同样支持上述观点^[29]。目前已发现许多可以导致神经变性的炎症通路,其中 TRAIL、Fas 系统、细胞因子、穿孔素、线粒体功能障碍、轴突钠通道再分布、TASK1、BDNF、ASIC-1、TRPM4、谷氨酸等是目前研究较多的通路。这些初步研究成果提示,可能是慢性炎症进程扰乱神经轴索稳态,导致神经变性,因此,应激负荷(炎症)和残余的神经自身保护能力的平衡可能决定 MS 的最终临床预后。

2.3 中枢免疫反应与外周免疫反应的联系

脑部在长时间以来被认为是免疫豁免器官,认为血脑屏障阻碍神经元肽与免疫细胞接触和促发免疫应答。然而,研究者很早就意识到 MS 患者存在免疫系统的中枢和外周交流,只是缺乏直接证据证实这一假设。Stern 等通过组织学研究证实, B 细胞可以自由跨越组织屏障,同时多数 B 细胞的成熟发生在 CNS 外的次级淋巴组织,提示 CNS 中的 B 细胞有可能激活颈部淋巴结内的 T 细胞,导致 MS 复发^[30]。但 B 细胞穿越血脑屏障的机制需要进一步探讨。

而新发现的脑部淋巴脉管系统有可能直接解释脑源性抗原与周围免疫系统的相互作

用^[31]。在寻找 T 细胞进出脑膜通道的过程中, Louveau 等发现硬脑膜窦内的淋巴脉管系统, 这些结构表达淋巴脉管内皮细胞的所有分子标记, 可以从脑脊液中转运液体和免疫细胞, 并且与深部颈淋巴结相连, 引流脑组织间液、大分子和细胞进入颈深部淋巴结^[32]。这些脉管跟随一条主要血管进入到静脉窦中, 其独特而隐蔽的定位阻碍了它们被发现, 因此, 导致了长期以来认为中枢神经系统没有淋巴脉管系统的观念。中枢神经系统淋巴脉管的发现, 将带来神经免疫基础理论的重新评估, 也提醒研究者重新审视 MS 的免疫激活机制。这些研究成果于 2015 年发表在 *Nature*、*Journal of Experimental Medicine* 等国际期刊上。

3 动态变化的流行病学

既往认为 MS 好发于青壮年, 其发病率存在明显的性别差异, 女性患 MS 概率高于男性; 同时, MS 的发病率还存在地域性差异, 按纬度分布 MS 发病率自南向北逐渐增高。新近的研究发现, MS 的这种流行病学特点仍在动态变化中。面对 MS 流行病学的新变化, 各国学者通过更大样本的流行病学调查和 Meta 分析来研究 MS 的流行病学现状。

出生月份与 MS 发病的关系是近年研究的热点之一。Dobson^[33] 发现出生月份差异可能影响随后患 MS 的风险。但有学者对这一观点提出质疑。Fiddes^[34] 等则认为出生月份与 MS 的相关性可能是假阳性, 可能是出生率受出生地和出生时间影响所导致的假象。2016 年, 发表于 *JAMA Neurology* 杂志上, Rodriguez Cruz^[35] 通过匹配病例组和对照组人群结构的方式再次研究出生月份对 MS 的影响发现, 虽然在对照组中的确发现了区域性和季节变化对出生率的影响, 但在调整了时间和区域的影响后, 出生月份对 MS 的发病率仍然存在影响。出生月份影响 MS 的机制还不清楚, 推测与冬季紫外线辐射减少相关, 怀孕期母源性维生素 D 水平下降可能是潜在原因之一, 同时 UVA 和 UVB 射线水平变化也可以直接影响免疫抑制通路; 此外, 母亲的感染暴露可能也随季节变化而不同, 比如冬季流感盛行而夏季肠道病毒盛行, 并且饮食和活动水平也随季节而改变。^[36]

这些研究结果提示, 将来在 MS 的相关研究中, 还需要考虑 MS 流行病学的动态变化趋势。

4 不断完善的诊断

4.1 更早期的诊断

临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS) 是单病程的可疑潜在炎症脱髓鞘疾病^[37]。很大部分 CIS 最终将转化为 MS, 因此, 早期预测 CIS 的临床转归对患者的治疗和预后具有重要临床意义。虽然, 目前的 MS 诊断标准结合多方面的证据, 可以综合判断患者的病情, 有助于提高诊断的特异性, 但这也可能导致确诊和鉴别诊断的延迟。因此, 如何在提高 MS 诊断特异性的同时, 能对 CIS 患者的预后做出早期预测, 是 MS

诊断标准的重要努力方向之一。此外，随着 MRI 技术的进展和临床广泛应用，有时可以在健康个体或出现非特异性症状的患者（头痛、眩晕）看到符合 MS 诊断标准的典型脱髓鞘 MRI 特点。这种没有临床症状但存在高度提示脱髓鞘疾病的异常 MRI 特征的临床前期被定义为放射孤立综合征（radiologically isolated syndrome, RIS）^[38,39]。随访研究发现，这种患者中的 30%~40% 将出现一次或更多临床事件，导致 CIS 或 MS 的诊断。将来需要进一步的研究，更深入探讨脑部 RIS 和脊髓 RIS 的特点，以及它们对 MS 转化的独立预测作用。

4.2 更敏感、特异的诊断标准

MS 因其临床表现复杂多样，并且缺乏特异性辅助检查指标，造成诊断尤其是早期诊断困难。目前，MS 的诊断主要基于其中枢神经系统病灶在时间（dissemination of lesions in time, DIT）和空间上多发性（dissemination of lesions in space, DIS）的临床证据，且需除外可引起这些损害的其他疾病。1983 年发表的 Poser 诊断标准曾得到广泛应用。随着神经影像学的发展，MRI 成为 MS 诊断进步的重要支柱。2001 年，MRI 首次被纳入 MS 诊断标准中，成为最初的 McDonald 诊断标准，并在 2005 年、2010 年做了部分修正和完善，被广泛应用于科研和临床。

但过去 7 年来的科学研究进展提示，2010 年，McDonald 诊断标准不再能为临床医师和科研工作者提供最新的指导。因此，国际 MS 诊断专家组回顾并修改了 2010 年的诊断标准，形成了最新的 2017 年 MS McDonald 诊断标准^[40]，并在 2017 年 12 月发表于 *Lancet*。2017 年的 MS McDonald 诊断标准继续主要适用于典型 CIS 患者，定义了 CIS 患者如何符合 CNS 病灶的时间多发性和空间多发性，仍然强调需要没有其他更好的病因可以解释临床症状。另外，新的 MS McDonald 诊断标准主要进行了下列修改：对于典型的 CIS 患者，和临床或 MRI 证实空间多发性的患者，当出现 CSF 特异性寡克隆带时，可以做出 MS 的诊断；对于幕上、幕下和脊髓病变患者，症状性病灶可以用来证实空间多发性和时间多发性，皮质病灶可以用于证实空间多发性。新的 MS 诊断标准使 CIS 和可疑 MS 患者在临床上得到更早期、更敏感、更特异性的诊断。MS 诊断专家组还提出，研究者进一步完善诊断标准需要专注于视神经受累、诊断标准在不同人群中的验证、纳入先进的成像技术、神经生理学和体液标志物等研究方向。（表 1 和表 2）

表 1 2017 年 MS McDonald 诊断标准

存在客观临床证据的病灶数量		诊断 MS 所需的附加数据
≥2 临床发作	≥2	无
≥2 临床发作	1（以及有明确证据的累及某一确切解剖部位病灶的既往发作史）	无
≥2 临床发作	1	提示 CNS 不同部位的再次临床复发或 MRI 证实的空间多发性

续表 1

存在客观临床证据的病灶数量		诊断 MS 所需的附加数据
1 临床发作	≥2	再次临床复发或 MRI 证实的时间多发性，或 CSF 特异性寡克隆带
1 临床发作	1	提示 CNS 不同部位的再次临床复发或 MRI 证实的空间多发性；和再次临床复发或 MRI 证实的时间多发性，或 CSF 特异性寡克隆带

如果符合 2017 年 McDonald 诊断标准并且没有更好的病因解释临床表现，则诊断为 MS。如果临床孤立综合征怀疑为 MS，但不完全符合 2017 年 McDonald 诊断标准，则诊断为可能 MS。如果在评估期间出现一个诊断能更好地解释临床表现，则不诊断为 MS

表 2 2017 年 MS McDonald 诊断标准空间多发性和时间多发性定义

空间多发性	时间多发性
在 MS 特征性的 4 个中枢神经系统部位中的 2 个或更多部位，存在 1 个或更多的 T2 高信号病灶：脑室旁、皮层或近皮层、幕下和脊髓	任何时候同时存在钆增强和非增强病灶；或参考基线 MRI，随访 MRI 上出现新的 T2 高信号病灶或钆增强病灶，不考虑基线 MRI 的时间

此外，不少学者仍然希望进一步提高 MS 诊断标准的敏感性和特异性，联系病理学和影像学可能是新的发展方向之一。北美多发性硬化影像检查合作组（North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative, NAIMS Cooperative）提出了关于《中央静脉征及其应用于 MS 诊断的临床评估》的 2016 年共识声明，旨在协助临床医师更好地对中央静脉征进行理解与定义，并且将其应用于 MS 的诊断中（表 3）^[41]。MS 患者病灶内的中央静脉是在体外病理研究和体内成像研究中公认的一项发现，它存在于所有 MS 的临床表型中，在脑室周围和深部白质病变中最常见。其临床价值主要在于对怀疑 MS 患者的鉴别诊断，如 CIS 患者或不典型的 MS 患者。MRI 相关研究的现有证据表明，MS 患者较 AQP4 - IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD）患者存在中央静脉征的比例显著较高。但这些早期结果尚需通过未来的大型前瞻性多中心试验研究来验证。

表 3 中央静脉的放射学定义

中央静脉在 T2 * 加权图像上应显示以下性质：
显示为细小的低信号线状影或小型低信号点状影；
可以在至少 2 个垂直的 MRI 平面中可见，并且在至少 1 个平面中显示为细线状；
表观直径小（<2 mm）；
部分或完全穿过病灶；
位于病灶的中心（即距离病灶的边缘大约等距，并且穿过病灶边缘的部位不超过 2 个），无论病灶的形状如何
病变的排除标准：
病灶在任何平面中的直径 <3 mm；
病灶与另一个病灶融合（融合性病变）；
病灶内有多个不同的静脉；
病灶可见度低（由于运动或其他 MRI 相关伪影）

4.3 新的临床分型

MS 作为一种异质性疾病，其临床特点多样。在科研和临床工作中，需要统一的术语以描述不同亚型 MS 的临床特点。1996 年，美国国家多发性硬化学会（national multiple sclerosis society, NMSS）多发性硬化临床研究咨询委员会（advisory committee on clinical trials in multiple sclerosis）根据临床表现，制定了 MS 分型：复发缓解型 MS（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS）、继发进展型 MS（secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS）、原发进展型 MS（primary-progressive multiple sclerosis, PPMS）、进展复发型 MS（progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS）。但该临床分型缺乏 MRI、生物学和其他相关标记物，使得其不能贴切地反映 MS 的临床特点和发病机制。

新的 MS 临床分型发表于 2014 年的 *Neurology*^[42]。新的分型沿用原复发型和进展型的分类方式，但这种分类方式不能提供 MS 动态病程中的时间信息。因此，专家组通过临床复发或影像学评估疾病活动性和致残进展性，以作为 MS 分型有意义的附加因素，因为疾病活动性和致残进展性反映了炎症和变性进程，将影响疾病的临床进程、治疗决策和预后等。

疾病活动性的评估：对于复发型 MS，专家组推荐至少每年一次通过临床症状和脑影像学评估疾病活动性。对于进展型 MS 同样推荐每年进行临床评估，但是对影像学检查最佳复查频率尚无一致性意见。由于脑和脊髓的 MRI 活动性高度相关，且脊髓影像学异常而脑影像学无异常少见，因此，除非有脊髓临床表现，否则不推荐进行定期脊髓影像学检查。（图 1）

疾病进展性的评估：MS 分型的另一附加因素是进展型 MS（PPMS 或 SPMS）患者在一定的时间内是否存在独立于复发的残疾进展性。进展型 MS 的病情并非都按同样的方式发展，也有可能在一个时期内保持相对稳定。专家组建议根据病史和客观临床资料，每年评估疾病残疾进展性。（图 2）

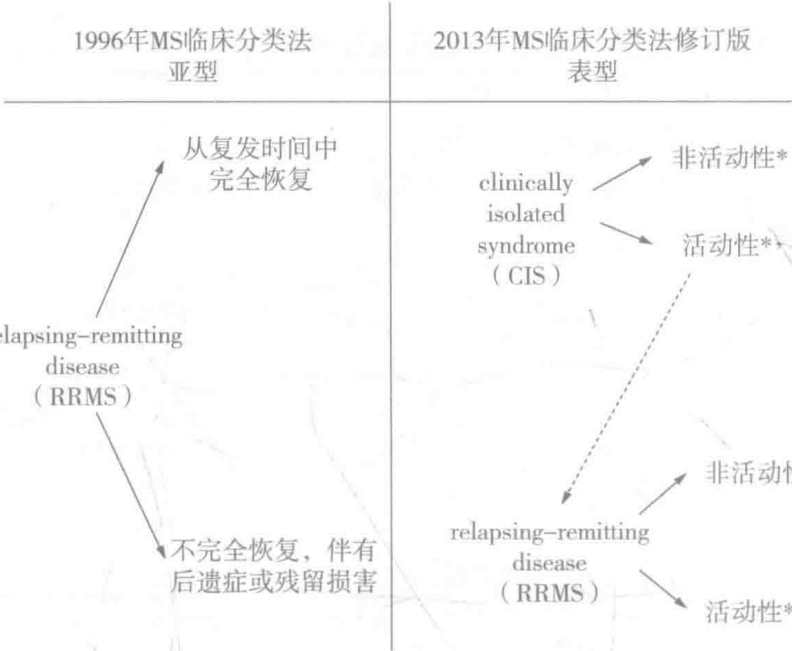


图1 复发型 MS 在 1996 年版和 2013 年版分型法

* 活动性根据临床复发和/或 MRI 活动性; 如果不能按期评估, 活动性则是“未明确的”。
** 如果之后出现临床活动并符合现有的 MS 诊断标准, CIS 则转变成 RRMS。

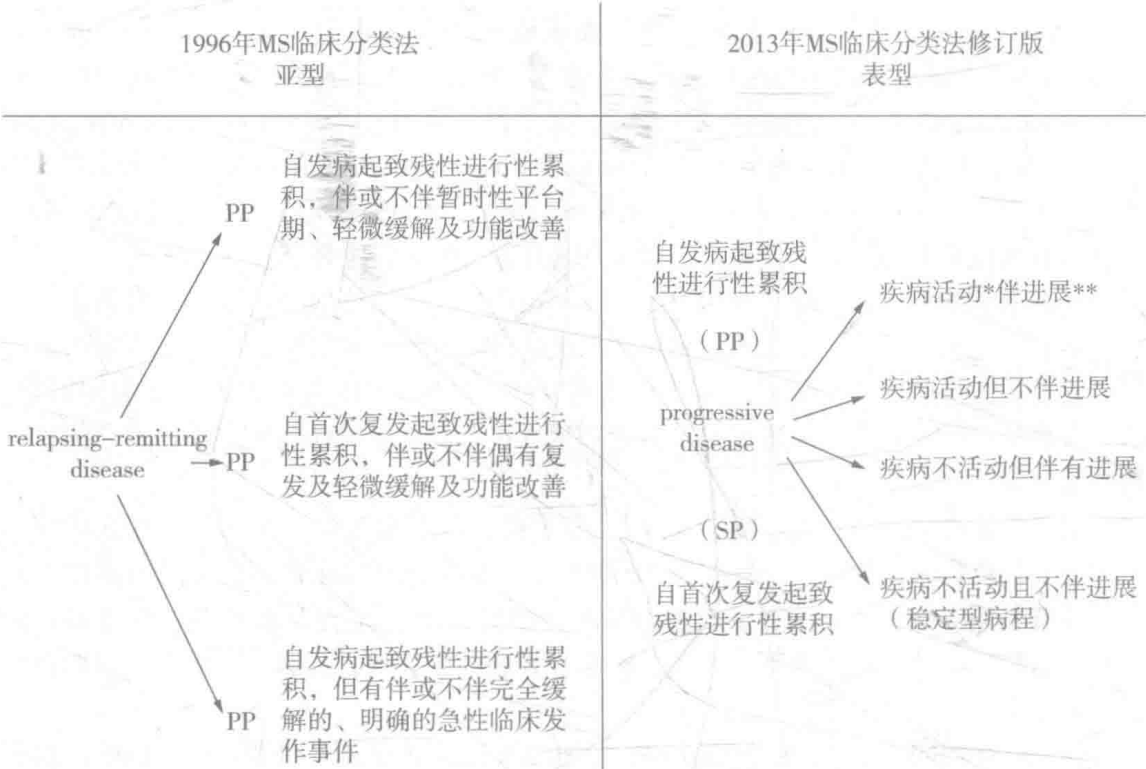


图2 进展型 MS 在 1996 年版和 2013 年版分类法的对比

* 活动性根据临床复发和/或 MRI 活动性。
** 进展性通过临床评估, 至少每年复查一次。如果不能按期评估, 活动性和进展性是“未明确的”。