

Neuroimmunological Disease

神经免疫性疾病 新 进 展

胡学强 主编



中山大學出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

Neuroimmunological Disease

神经免疫性疾病 新 进 展

胡学强 主编



中山大學出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

神经免疫性疾病新进展/胡学强主编. —广州: 中山大学出版社, 2016. 3

ISBN 978 - 7 - 306 - 05612 - 2

I. ①神… II. ①胡… III. ①神经系统疾病—免疫性疾病—研究 IV. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 027728 号

出 版 人: 徐 劲

策划编辑: 鲁佳慧

责任编辑: 鲁佳慧

封面设计: 曾 斌

责任校对: 王 琦

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: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

规 格: 787mm × 1092mm 1/16 11.25 印张 300 千字

版次印次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 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

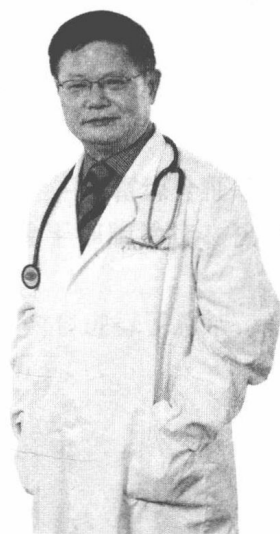
副主编：邱 伟

编 委：（按姓氏笔画排序）

王玉鸽	毛志锋	方 羚	尹俊杰	李 静
李 蕊	吴昊天	邱 伟	陆正齐	胡学强
钟晓南	徐晓峰	黄艳露	常艳宇	舒崖清
廖金池				

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、博士生导师。中国免疫学会神经免疫分会主任委员，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，中华医学会神经病学分会前副主任委员，中国中西医结合学会脑心同治专业委员会副主任委员，中华医学会神经病学分会神经免疫学组组长，中国卒中学会第一届理事会理事，《中国神经免疫学和神经病学杂志》主编，《中华神经科杂志》副总编辑，广东省老年保健协会神经内科专业委员会主任委员，广东省药学会神经精神药物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，广东省医学会神经病学分会前主任委员，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。曾获得广东省科技成果三等奖1项，广东省省自然科学三等奖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临床、教学、科研工作。科研方面主要从事脑血管疾病、神经免疫性疾病的研究，共发表论文280余篇（其中以通讯作者发表SCI论文60余篇），主编并出版了《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）等多本专著。

前 言

2012 年，在中国免疫学会神经免疫学分会以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《神经免疫性疾病新进展》。时隔 4 年，在大家的鼓励与支持下，我们继续将常见神经免疫性疾病近年来的研究热点及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 - 巴雷综合征等常见病研究为主，但内容与 2012 版有所区别，例如增加了多发性硬化干细胞治疗、视神经脊髓炎最新诊断标准、自身免疫性脑炎等。

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，有不足及遗漏之处，恳请读者批评指正。

胡学强

2015. 12

目 录

多发性硬化的研究进展	钟晓南	胡学强	(1)
多发性硬化的鉴别诊断	尹俊杰	胡学强	(18)
多发性硬化的激素治疗	廖金池	邱 伟	(38)
干细胞治疗在多发性硬化的新进展	舒崖清	胡学强	(43)
多发性硬化的免疫抑制治疗	常艳宇	胡学强	(48)
视神经脊髓炎疾病谱 2015 诊断标准国际共识简析	毛志锋	胡学强	(53)
视神经脊髓炎动物模型及研究进展	方 玲	邱 伟	(56)
视神经脊髓炎与妊娠研究进展	黄艳露	邱 伟	(62)
视神经脊髓炎与血管源性水肿	王玉鸽	邱 伟	(67)
视神经脊髓炎生物制剂治疗新进展	李 静	邱 伟	(70)
急性脊髓病的鉴别诊断	常艳宇	胡学强	(75)
长节段脊髓病灶的鉴别诊断	李 蕊	胡学强	(84)
急性播散性脑脊髓炎诊疗进展	钟晓南	胡学强	(90)
重症肌无力的病因、发病机制研究进展	毛志锋	胡学强	(103)
重症肌无力治疗研究进展	毛志锋	胡学强	(110)
免疫相关性周围神经病研究进展	徐晓峰	陆正齐	(114)
抗 GQ1b 抗体综合征	徐晓峰	陆正齐	(123)
吉兰 - 巴雷综合征的治疗进展	徐晓峰	陆正齐	(131)
慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病治疗进展	徐晓峰	胡学强	(139)
自身免疫性脑炎的诊治进展	舒崖清	胡学强	(149)
吗替麦考酚酯在神经免疫疾病中的应用进展	黄艳露	邱 伟	(154)
他克莫司在免疫性疾病中的应用	吴昊天	胡学强	(162)



多发性硬化的研究进展

钟晓南 胡学强

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是累及中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的自身免疫性脱髓鞘疾病, 以多发性炎症脱髓鞘、轴索变性和胶质瘢痕形成为主要病理学特点。MS 多在中青年发病, 大部分呈复发-缓解病程, 每次发作常遗留神经系统症状体征, 最终造成神经功能残障。早期的诊断、严密的病情监测和适当的治疗干预是改善患者长期预后的关键。近年来, 在 MS 的病因、诊断、临床病情监测及治疗方面都有了较大的进展。

1 MS 的流行病学

既往研究已经证实, 作为一种免疫相关疾病, MS 好发于青壮年; 其发病率存在明显的性别差异, 女性患 MS 的概率高于男性; 同时 MS 的发病率还存在地域性差异, 按纬度分布, MS 的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。Trojano^[1]等学者最近直接比较了不同纬度的 MS 人群性别比例随时间变化的趋势。研究共收集了 15 996 名 MS 患者的资料, 发现在过去 60 年中 MS 患者的女/男比例随着时间增大, 这种变化趋势还存在一定的纬度梯度, 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。此外, Dobson^[2]探讨了出生月份效应的纬度变异, 以分析出生月份与 MS 发生率之间的关系。研究者收集了既往发表文献中 151 978 名 MS 患者的出生月份数据, 使用线性回归模型分析纬度和出生月份的关系, 发现出生月份差异可能影响随后患 MS 的风险, 这可能与紫外线辐射和怀孕期母源性维生素 D 水平相关。另外, 有学者对 MS 的传统流行病学特点提出了质疑。Fiddes 等收集了来自两大洲 17 个国家的人口学数据, 发现出生率的季节性变化是无处不在的, 并与地域和时间变化密切相关, 因此, 提出过往发现的出生月份与 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。^[3]

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。Evans^[4]的一项 Meta 分析纳入了 1985—2011 年的 3 925 篇相关文献, 发现由于方法学和流行病学研究质量的不一致, 无论在美洲的发达国家或发展中国家, 流行病学资料仍相当缺乏。建议通过进行更大规模的流行病学调查来了解

MS 流行情况。Mackenzie^[5] 分析了英国 1990—2010 年的人口学数据, 指出随着医疗卫生条件的改善, MS 患者更加长寿, 存活的患者数量有所上升。既往报道指出, 欧洲 MS 的发病率呈上升趋势, Alcalde-Cabero 分析了 1965 年以后的相关文献, 发现 MS 发病率的上升可能是可疑 MS 患者确诊比例增加及以人群为基础的 MS 登记系统逐步完善所导致的假象^[6]。

2 MS 的病因

MS 的病因和发病机制尚未完全阐明, 但目前倾向于认为 MS 是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。

2.1 环境因素

一些环境因素可能与 MS 的发生发展相关, 这些因素包括众多感染和非感染因素。除了既往已经深入研究的感染性因素外, 众多非感染因素被认为参与 MS 的发病^[7]。近年来, 研究较多的非感染性环境因素包括维生素 D、吸烟和食盐摄入等。

其中, 日光照射和血清维生素 D 水平是较确切的非感染性环境因素^[8]。最近在 *Neurology* 杂志^[9,10,11] 上发表了 3 个关于维生素 D 与 MS 的独立研究, 结果提示, 高维生素 D 水平可以降低 MS 的复发率、减少其 MRI 病灶。另外, 早已发现吸烟与增加 MS 的发病风险相关^[12], 但吸烟对 MS 临床病程影响的相关研究结果尚有争议。Manouchehrinia^[13] 等的研究表明, 吸烟与更严重的疾病和更迅速的残疾进展相关, 而且无论在 MS 发病前或发病后, 戒烟均减缓残障进展。更值得注意的是, 食盐与 MS 发病风险的相关性。2013 年, Wu^[14] 和 Kleinewietfeld^[15] 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。^[16]

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其他混杂因素。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。

Belbasis^[17] 及其研究团队对有关 MS 发病环境危险因素的既往研究进行了严格的系统分析, 文章于 2015 年发表在 *The Lancet Neurology* 杂志。由于既往 MS 环境因素的系统评价通常集中在某个单一的危险因素, 使得这项伞状回顾 (umbrella review) 与众不同。作者查找了 PubMed 2014 年 11 月 22 日之前所有关于环境因素与 MS 关系的系统综述和

Meta 分析, 最终找到 44 篇相关文献, 包括之前的 416 项研究; 经筛选后最终 20 篇文献被纳入本次研究。研究发现了 3 个较为确切的危险因素: 约有 50% 的 Meta 分析均与疫苗或感染相关; 另外, 吸烟和 EB 病毒与 MS 也存在确切相关。但有专家认为, 由于目前条件的限制, 研究仍存在偏差或变异, 需要进一步的观察和研究来证实目前的研究结果。

2.2 遗传因素

2.2.1 新遗传学检测技术的应用

遗传因素在 MS 发病机制中的作用毋庸置疑。基于全基因组连锁分析 (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^[18], 发现了主要包括人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因的 MS 易感基因。近年来, 随着基因分型技术和统计学方法的进步, MS 的遗传因素研究取得了较大进展。全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS)^[19] 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。除 HLA 基因外, 运用 GWAS 发现了众多与 MS 相关的非 HLA 基因。现在, 一些学者还尝试以更丰富的方式分析 GWAS, 即所谓的通路和网络分析。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^[20,21]。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。

2.2.2 新易感基因的发现

目前认为, 与 MS 易感性关系最为确切的基因是人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因。而其他基因的研究结果尚有一些争议。因此, 需要新的基因分型方法验证和拓展既往的研究成果。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^[22]。目前, 超过 100 种基因被发现可能增加 MS 的风险。数量众多的易感基因强调了 MS 遗传学的复杂性, 提示 MS 的遗传易感性是由多种低外显率的等位基因共同决定的。

2.3 后基因组学

新基因分型技术的应用加深了我们对 MS 遗传因素的理解, 但对于全面掌握这一复杂疾病的遗传背景还有很远的路途。展望未来, MS 基因研究将不仅仅局限于单纯的基因位点与 MS 易感性的相关性。一些新的研究方向, 例如评估 MS 易感基因的基因/基因相互作用和基因/环境相互作用, 对更深入了解 MS 的遗传背景和发病机制意义重大。后基因组学为这方面的研究带来了希望。

2.3.1 连接遗传因素和环境因素

MS 的疾病易感性由遗传因素和环境因素共同决定。目前, 从刚开始应用的 GWAS

研究中得到的遗传危险因素相关信息不多,环境因素也存在很多不确定性,两者相互作用的确切机制仍然是推测的。近年来出现的表观遗传学是指没有改变 DNA 序列而通过改变基因表达改变表型,它可能是探讨遗传和环境因素之间相互作用的桥梁。越来越多的证据提示,MS 的发展涉及表观遗传学的改变^[23,24,25]。此外,由于 MS 的遗传易感性是众多基因共同作用的结果,探讨低频和罕见变异对 MS 的遗传易感性的研究意义重大^[26]。基于表观遗传学相关理论,新一代测序技术(next-generation sequencing methods, NGS)为综合评估罕见变异提供了技术上的支持^[27]。NGS 可以同时为数以百万计的序列进行测序,并对一种生物、组织或细胞器进行基因组、转录组或代谢组的全面、深入、细致分析。

2.3.2 连接基础研究和临床研究

研究 MS 的临床医师和科学家都面对这样一个问题:怎样整合 GWAS 研究与患者临床诊治的问题。表观遗传学理论也应用于连接基础和临床研究^[28]。实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是研究 MS 重要的动物模型。通过处理小鼠基因以研究遗传风险因素,带给科研工作者许多重大发现,但物种遗传背景的差异是基础研究成果应用于临床的障碍之一。新出现的人源化小鼠可以减少小鼠和人类之间的差异,从而使 MS 相关基因变异可以在动物模型上以更符合人类病理生理变化和更系统的方式被复制出来。

3 MS 的发病机制

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的相互作用。此外,B 细胞在 MS 发病机制的作用也逐渐受到研究者的重视。

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患者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^[29]：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^[30]。目前已发现许多可以导致神经变性的炎症通路，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。

4 MS 的诊断

4.1 更敏感、特异的诊断标准

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，且需排除可引起这些损害的其他疾病。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。1983 年发表的 Poser 诊断标准获得广泛应用。随着神经影像学的发展，2001 年提出了 McDonald 诊断标准，并分别在 2005 年及 2010 年做出了部分修正和完善。在新的 McDonald 诊断标准^[31]中，DIS 和 DIT 的影像学诊断标准得到了简化，并据此对 PPMS 诊断标准做出了调整。在一些情况下，DIT 和 DIS 可以通过单次扫描确定，减少了所需的 MRI 检查，帮助更早期诊断。这使 MS 的诊断更为迅速，同时保持或提高了特异性和/或敏感性。该标准还根据特殊人群的特点，提出了相应的修改建议，扩展了标准的适用范围。

目前，已有一些研究尝试在临床应用中验证和完善 2010 McDonald 诊断标准。Sada-ka^[32]评估了 2010 年标准和 2005 年标准在诊断儿科 MS 患者中的异同，发现两者都可以用于鉴别儿童复发-缓解型 MS（relapsing-remitting MS, RRMS），2010 年标准更简化和有利于 MS 的早期诊断，但该标准不适合应用于临床表现类似急性播散性脑脊髓炎的患者。Kelly^[33]也尝试对新的诊断标准做出修订，以提高其诊断原发进展型 MS（primary progressive MS, PPMS）的敏感性。他们的研究提示，在诊断 PPMS 时脑脊液（CSF）寡克隆带比脊髓病灶更敏感，而放宽脊髓病灶数量的要求不但简化了诊断流程，而且增加了诊断标准的敏感性。但该研究是一个回顾性分析，需要在独立的前瞻性队列研究中进一步检验^[34]。

4.2 更早期的诊断

4.2.1 临床孤立综合征（clinically isolated syndrome, CIS）

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，但这常常造成确诊和鉴别诊断的延迟。在目前的临床工作中，尤其对

于一些未达诊断标准的初发病例，仍需综合评估各种临床资料，以早期识别 MS。CIS 是“单病程的可疑潜在炎症脱髓鞘疾病”^[35]。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。Miller 等学者最近总结了高度提示将转化为 MS 的视神经、脑干、脊髓和脑部 CIS 的临床特点，据此有可能实现更早期诊断 MS^[36]。

4.2.2 放射孤立综合征 (radiologically isolated syndrome, RIS)

随着 MRI 技术的发展和临床广泛应用，有时候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。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。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 RIS^[37,38]。目前的研究认为，RIS 的 MRI 表现符合脱髓鞘的特征，例如病灶数量（>9 T2 病灶）、病灶分布（脑室旁、近皮质、幕下）和病灶活动性（钆增强）。而对于脊髓 RIS，Okuda 在一项回顾性分析中观察到，84% 存在无症状颈髓病灶的 RIS 患者进展为 CIS 或 MS^[39]，并认为颈髓 RIS 独立于脑部 MRI 病灶，提示高临床事件风险。但 Dalton 在一项前瞻性 MRI 研究中发现，几乎所有出现无症状脊髓病灶的患者也存在沉默的脑部病灶^[40]，因此，颈髓病灶不能独立预测 MS 转化。将来需要进一步的研究，更深入地探讨脑部 RIS 和脊髓 RIS 的特点，以及它们对 MS 转化的独立预测作用。

4.3 新的临床分型

MS 的临床分型对研究者交流、临床试验标准的制定、病情监测和预后评估均有重要作用。1996 年，美国国家多发性硬化学会（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。委员会把 MS 分为 4 种亚型：复发-缓解型（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS）、继发进展型（secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS）、原发进展型（primary-progressive multiple sclerosis, PPMS）和进展复发型（progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS）。在临床应用中，有时将该描述法简单混为复发型（包括 RRMS、SPMS 和 PRMS）和进展型（包括 PPMS、SPMS 和 PRMS），以区别患者是以复发或进展为主，并未清晰划分两者之间的界限。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。

2011 年，委员会和其他专家（the MS Phenotype Group, MS 表型组）结合临床、影像学 and 生物标记物方面的研究进展，重新评估了 MS 表型。2012 年 10 月，笔者开会回顾了 1996 年的分型，认为已有足够的研究进展更新原有分型，最终，新的 MS 临床分型发表于 2014 年的 *Neurology* 杂志^[41]。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 1 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，并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)

由此可见，若引入“病情活动性”作为 MS 分型的附加因素，PRMS 的分型将不复存在。有急性发作的 PPMS (符合之前 PRMS 的标准) 可纳入“活动性 PPMS”；而无急性发作的 PPMS 患者纳入“非活动性 PPMS”。此外，CIS 应当包含在 MS 分型当中，并且对大多数 CIS 患者进行前瞻性随访可明确其随后的疾病分型；而因为 RIS 患者缺乏相应临床症状和体征，不推荐作为独立的 MS 亚型，但推荐进行前瞻性随访。

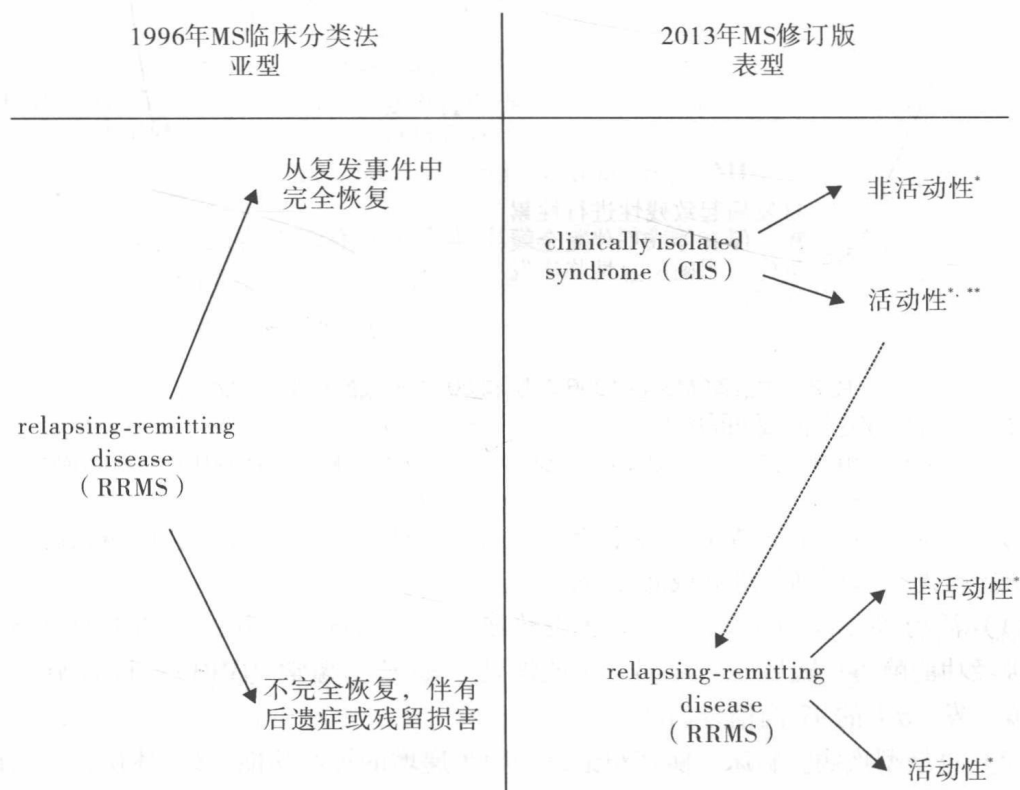


图 1 复发型 MS 在 1996 年版和 2013 年版的分型法

* 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。

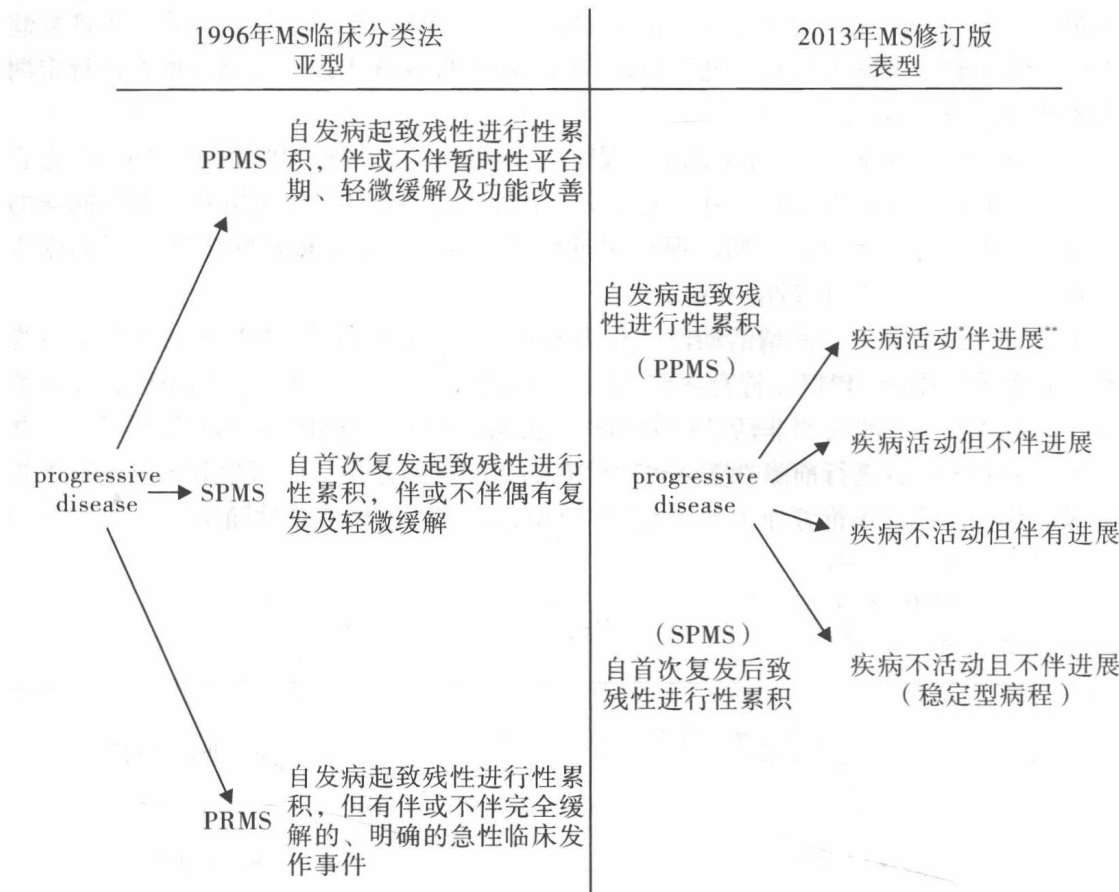


图2 进展型 MS 在 1996 年版和 2013 年版的分类法的对比

* 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 1 次；如果不能按期评估，活动性和进展性是“未明确的”。

另一方面，专家组澄清了一些术语的定义。这些概念包括活动型疾病、进展型疾病、进行性恶化和明确的进展或恶化等。

(1) 活动型疾病。临床：复发；无发热或感染的情况下，新的或加重的急性或亚急性神经功能障碍；随后完全或部分功能恢复。和/或影像学（MRI）：T1 增强序列高信号或新发/增大的 T2 高信号病灶。

(2) 进展型疾病。临床：能客观记录的稳步递增的神经功能障碍/残疾，无明确的恢复（可能出现症状波动和稳定期）。影像学（MRI）：尚无测量进展性的成熟影像学技术或标准化影像学标准，还无法用来描述单个患者的分型。目前正在考虑中的指标包括：T1 低信号病灶数量和体积的增加、脑容积减小、磁化转移成像和弥散张量成像的改变等。

(3) 进行性恶化。复发或进展病程中可客观记录的神经功能障碍/残疾增多。仅在疾病进展期中保留术语“疾病进展”。

(4) 明确的进展或恶化。在规定的時間间隔内（如 3 个月、6 个月或 12 个月）出现明确的神经功能障碍增加。因为神经功能障碍仍可能有所好转（尤其是在复发型疾

病中), 即使已出现确定进展持续 6 个月或 12 个月, 也建议避免使用术语“持续性”。

5 MS 的病情监测

5.1 临床病情监测指标

扩展残疾状态量表 (expanded disability status scale, EDSS) 是 MS 临床试验中应用最为广泛的神经功能缺损评价指标^[42]。MS 功能复合评分 (multiple sclerosis functional composite, MSFC)^[43] 基于多方面的定量试验, 部分补充了 EDSS 评分的不足。除 EDSS 评分和 MSFC 外, 目前还有一些新的评价指标, 综合评估 MS 患者的健康状况和生活质量^[44]。例如, 与 EDSS 评分和 MSFC 等 MS 的特异性评价系统不同; 应用一些其他神经系统疾病的评价系统, 可以对 MS 的神经功能评估作补充, 尤其可以提示和评估一些并存疾病。采用复合终末点 (composite endpoints) 可以增加试验的敏感性, 因为可以评估 MS 临床领域的多个方面, 全面反映患者的临床状况。患者报告结果 (patient-reported outcomes) 指的是“直接来源于患者的关于患者健康状况的报告”, 这种评价指标站在患者的视角评价症状和功能, 提供了临床相关的主观结果。

5.2 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 指标

MRI 病灶活动可以在临床症状出现前出现, 并且可能比临床复发出现得更为频繁。因此, MRI 是监测 MS 临床活动或临床阶段的又一重要指标。由于 MRI 对局灶白质病灶的高敏感性, MS 患者的 MRI 特点是现行 MS 诊断标准的重要组成部分。

除了白质病变, MS 的灰质病变已经在病理学上被发现了数十年, 但灰质病灶在传统 MRI 上不能很好地显示, 导致对灰质损伤的低估^[45]。Sormani 等使用双重翻转复原成像 (double inversion recovery imaging) 选择性显示灰质, 以检测 MS 患者皮层病灶^[46]。研究发现, 皮层病灶在 MS 患者最早期的临床阶段就可以观察到, 并且病灶负荷与患者躯体和认知障碍的严重程度呈阳性相关。该研究提示把新的皮层病灶作为临床试验的评价指标是可行的。该研究小组进一步运用 Meta 分析评估了临床疗效与脑萎缩和残疾进展的关系^[47]。该 Meta 分析收集了观察结果终点为残疾进展、MRI 活动性病灶和脑萎缩的相关 MS 治疗随机临床试验, 最后纳入了 13 个研究, 共 13 500 名患者。研究结果显示, 脑萎缩程度与残疾进展显著相关, MRI 测量进一步增加了对疗效预测作用的准确性。提示脑萎缩和 MRI 测量可以作为临床疗效的替代指标, 可能是将来疾病修饰药物临床试验的理想观察终点指标。Politis^[48] 还通过 PET 技术, 尝试在体内分析 MS 患者的皮层灰质小胶质细胞活化, 为观察体内的免疫细胞活化提供了新的技术, 也为 MS 的灰质病理提供了进一步的临床支持证据^[49]。未来, 皮层病灶测量将可能成为 MS 患者疾病恶化的重要生物学标记, 尤其在评估新治疗药物的神经保护和再生效应中发挥重要作用。

5.3 生物学标志物

很多生物学标志物可能与 MS 的残疾状态相关, 寡克隆带 (oligoclonal band, OCB)

和 IgG 指数是目前最具特异性的 MS 生物学标志物^[50]。其他生物学标志物也逐渐被发现并应用于辅助 MS 的诊断、病程预测和治疗效果评估^[51]。但过去寻找 MS 生物学标志物一般是基于 MS 发病机制的某种假设^[52]。目前，蛋白组学分析可以检测在特定的时间点细胞、组织或液体中的蛋白表达和蛋白特征，使对比几种不同样本中成百上千的蛋白成为可能。越来越多的研究应用蛋白组学等新技术对样本进行无偏倚的扫描，寻找新的 MS 生物学标志物^[53,54]。MS 作为一种复杂的疾病，单一的生物学标志物检测可能只反映该疾病进程中的某一方面。因此，需要一系列的生物学标志物来反映疾病发病机制中的不同通路。将这些生物学标志物进行综合考虑，可进一步推进 MS 的病情监测和发病机制的研究。

6 MS 的治疗

6.1 治疗目标的提高

MS 的治疗策略从无到有、从少到多、从低效到高效，并在持续发展。新的治疗策略为 MS 的治疗带来机遇，也带来了治疗目标的更新。过去，MS 治疗的目标是降低患者复发率或减缓神经系统残疾进展。随着治疗手段的不断革新，未来 MS 治疗的目标将不仅仅是延缓疾病进展，更重要的是停止甚至逆转患者的神经功能残疾，以达到“无病状态”（freedom from disease）：即患者无再次复发、神经系统残疾进程终止、在影像学上不再出现新发的活动性病灶^[55]。目前，一些大型的临床试验已经证实，达到这一目标是有可能的。在 AFFIRM 试验中，29.5% 接受那他珠单抗治疗的患者达到了“无病状态”；而在 CAMMS223 研究中已经发现，阿仑单抗可以降低患者的 EDSS 评分，而不仅仅是延缓 EDSS 评分的增加^[56]。

6.2 治疗方法的革新

为达到更高的治疗目标，需要治疗方法的革新。近 20 年来，我们看到了 MS 疾病修饰治疗（disease-modifying treatments, DMTs）药物的迅速发展。自 1993 年 FDA 批准了第一种 DMTs，即皮下注射的 IFN- β 1b 用于 MS 的治疗以来，陆续出现了为数众多的 MS 一线、二线 DMTs 药物^[57]。

早期作用靶点广泛的免疫抑制药物逐渐被靶向的抗原特异性途径所取代，以减少副作用和增加临床获益。从 2004 年那他珠单抗开始应用于 MS 治疗开始，单克隆抗体在 MS 的治疗中发挥重要作用。目前研究较多的单克隆抗体包括那他珠单抗、阿仑单抗、达利珠单抗、利妥昔单抗等。^[58]但在相当长的时间里，MS 的所有 DMTs 药物都是注射或静脉输注的。由于用药途径复杂且需要频繁注射，患者用药依从性较差，影响了药物的疗效^[59]。口服 DMTs 药物的出现是近年来 MS 治疗最大的变革之一^[60]。目前，FDA 批准的口服 DMTs 药物包括芬戈莫德、富马酸二甲酯、特立氟胺等。新出现的口服药物，因其本身的有效性以及便利的用药途径，提高了患者的用药依从性，在 MS 的治疗中显示出令人满意的疗效。科研工作者还在继续开辟新的用药途径。Walczak 在一项持