

神经科医生案头书系列

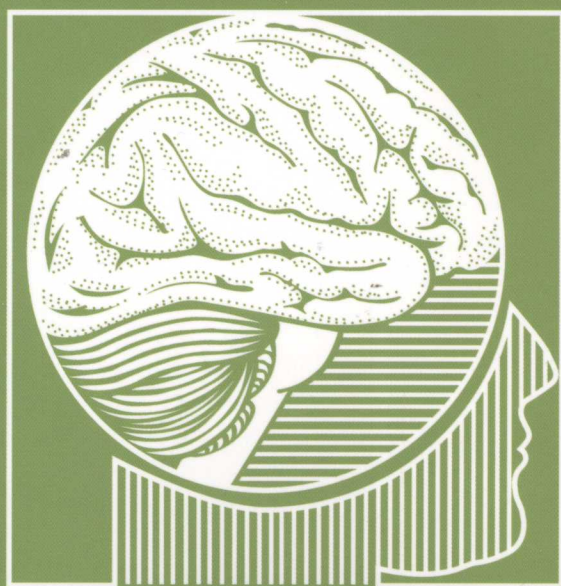
多发性硬化和脱髓鞘疾病

MULTIPLE SCLEROSIS AND DEMYELINATING DISEASES

原 著 Mark S. Freedman

主 译 刘广志

审 校 许贤豪



人民卫生出版社

神经科医生案头书系列

多发性硬化和脱髓鞘疾病

MULTIPLE SCLEROSIS AND
DEMYELINATING DISEASES

原著 Mark S. Freedman

主译 刘广志(北京大学人民医院神经内科)

审校 许贤豪(卫生部北京医院神经内科)

译者 (以姓氏笔画为序)

尹 岭(解放军 301 医院神经信息中心)

方丽波(首都医科大学北京复兴医院神经内科)

王进堂(解放军 301 医院神经信息中心)

王献伟(首都医科大学北京天坛医院神经内科)

刘广志(北京大学人民医院神经内科)

吴章薇(首都医科大学北京天坛医院神经内科)

张 华(卫生部北京医院神经内科)

张金涛(首都医科大学北京宣武医院神经内科)

张星虎(首都医科大学北京天坛医院神经内科)

洪 楠(北京大学人民医院放射科)

胡 铭(首都医科大学北京天坛医院神经内科)

戚晓昆(海军总医院神经内科)

矫毓娟(卫生部中日友好医院神经内科)

谢琰臣(首都医科大学北京友谊医院神经内科)

人民卫生出版社

Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases, Mark S. Freedman et al

©2006 by Lippincott Williams & Wilkins.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

多发性硬化和脱髓鞘疾病

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外,未经版权所有者书面同意,不得以任何形式或方法,包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确。但随着医学的发展,药物的使用方法随时可能改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读使用说明,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

多发性硬化和脱髓鞘疾病/刘广志主译. —北京:人民卫生出版社,2008.4
ISBN 978 - 7 - 117 - 09856 - 4

I. 多… II. 刘… III. ①多发性硬化症 - 诊疗
②脱髓鞘疾病 - 诊疗 IV. R744.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 012832 号

图字: 01 - 2006 - 7484

多发性硬化和脱髓鞘疾病

主 译: 刘广志

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 22.25

字 数: 501 千字

版 次: 2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 09856 - 4/R · 9857

定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

由加拿大渥太华大学神经内科 Mark S. Freedman 教授主编的这本《多发性硬化和脱髓鞘疾病》一书,由 Lippincott Williams & Wilkins 出版社于 2005 年 12 月出版。许多学者认为其内容充实系统、文字流畅、插图精致清晰,实为一本上乘的佳作。

本书共分 21 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。

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,北京大学人民医院神经内科刘广志博士及其各个医院的同事们,在经过仔细的考虑后,将该书译成了中文,并针对其中一些内容做了适当的修改,使其内容更易理解和记忆。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仍对全文进行了详尽的审阅与修改,在此深表感谢。

本书的出版得到人民卫生出版社的大力支持与帮助,深表谢意。当然,由于我们的水平有限,加之时间偏紧,可能在译文中存在一些缺点和错误,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

2007 年 9 月 15 日于北京

序

25年前,多发性硬化(multiple sclerosis, MS)依然是神经病学谜群当中一个不明原因累及年轻成人中枢神经系统(central nervous system, CNS)的疾病,导致脱髓鞘和轴索的丢失。MS有时可导致严重的残疾,但是在大多数时间内,尤其是早期,其“发作”常趋于完全恢复。因为未予以治疗,神经科医生经常仅告知自最初的复发中恢复的病人其患了“神经系统的炎症”,并将随时间而改善,有时处方以抗炎症药物之母——皮质类固醇激素以促进恢复。以往医生在告知病人其病情的真相时,经常会感到有些犹豫:他们可能患了MS,而这只会引起无名的恐惧和焦虑。

回首过去的25年中针对MS所做的突破性研究,我们确已做了许多难以置信的研究工作,从病理学角度来确定该病,并且将其与可能同该病的临床或亚临床表现类似的其他疾病状态区分开来。磁共振成像已被证实是诊断该病的最重要无创性技术进展之一,其改变可能与病理学相关。MS的遗传学机制尽管尚未完全破译,但确已显著领先,并且从受累家族的加强研究中获悉甚多。自然病史研究已给予我们许多力量,用以预测疾病的病程。持续发展的免疫学领域随着根据不同机制制定的治疗方案的出现,而显示出该领域中已经证实的那些免疫学发病机制。在前10年中,证实能改变MS自然病史的治疗的出现导致了神经病学观念的转变:你需对MS病人告以实情,以便使得有效的治疗能尽早开始。

然而当前采用的治疗仅显示中度有效,髓鞘和轴索的损害仍然在大多数病人中继续积累,而最终导致了不同程度的残疾。这个事实促使我们须明确CNS损害的机制和理解修复的内在机制无效的原因。这些领域的研究已揭示了可能的方法,即我们能开始思考怎样促进CNS的修复甚至再生。

随着在MS领域内各个方向研究的进展,数本优秀教材并不令人吃惊地出现在我们面前。当被挑战性地要求对本书增加一些新的内容时,我瞬间冒出的念头是“这不应是另一本在1年后就将过时的MS书籍”。经过认真考虑后,我觉得目前对该研究领域的显著贡献将使得本教材的出版成为必需,即聚焦于“过硬的事实”,摒弃其他教材中猜测、“也许”以及“可能”的内容,坚持我们真正了解的事实。我的想法是以一种为即将到来的时代做好准备的方式,拥有一本综述MS和脱髓鞘疾病的唯一“永恒”的教材。毋庸置疑,在今后的几年内,该领域将会有重大的进展,新的信息将仅补充本书的发现,且建立于已确定知识的基础上。撰写没有任何猜测和初步想法或念头的章节对我来讲将是一个挑战,这些想法被期望能最终成真,然而所有的想法往往在经过了一段时间后却被证实是错误的(有时甚至在印刷之前)。当你阅读一本发行更久的教材和观看人们在撰写其章节

时的考虑时,你有时很难想象出他们竟会这样偏离了真实,然后你会有一种整个教材一定是过时了的感觉,而不再有一丝实用性。我希望这版“进展”能作为一个“地基”,使其在随后数年可以成为真正的故事。的确在那里存在着挑战,即决定什么是和不是由当今证据所支持的事实,并非事实的属于其他地方,是事实的则属于这儿。当然这并非要强加于所有参编这本教材的人员身上,很显然他们确已尽到了责任。

对任何与 MS 基础临床研究或与 MS 病人治疗有关的人员而言,本书应当被证实是一个有益的资源。它并非是理解性的,而且有些领域如果不是由于篇幅限制,可能会有所拓展。

撰写章节的所有作者本身因其对 MS 研究领域的贡献而声名显赫,在这里读者将会欣赏到他们在编辑事实中所持的严谨求实的态度。虽然迄今尚无一本教材包含了 MS 和相关脱髓鞘疾病的所有方面,但该书应被证明是 MS 知识的一个坚实基础,其所含信息的完整性和真实性应在今后数年内得以证实。

Mark S. Freedman, HBSc, MSc, MD, CSPQ, FAAN, FRCPC

Professor of Medicine (Neurology)

University of Ottawa

Ottawa, Ontario CANADA

(刘广志 译)

参编人员

Jack Antel, MD

Professor

*Department of Neurology and Neurosurgery
McGill University
Montreal, Canada*

Douglas L. Arnold, MD

Professor

*Department of Neurology and Neurosurgery
McGill University
Montreal, Canada*

Neurologist

*Department of Neurology
Montreal Neurological Institute/Hospital
Montreal, Canada*

Amit Bar-Or, MD, FRCP(C)

Assistant Professor

*Director, Program in Experimental Therapeutics
Scientific Director, Clinical Research Unit
Departments of Neurology and Neurosurgery;
Microbiology and Immunology
Montreal Neurological Institute and McGill
University
Montreal, Canada*

Staff Neurologist

*McGill University Hospital Center
McGill University
Montreal, Canada*

Gary Birnbaum, MD

*Clinical Professor of Neurology
Department of Neurology
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota*

Director

*MS Treatment and Research Center
Minneapolis Clinic of Neurology
Golden Valley, Minnesota*

Andrew Chojnacki, PhD

Postdoctoral Fellow

*Genes and Development Research Group
Department of Cell Biology and Anatomy
University of Calgary, Faculty of Medicine
Calgary, Canada*

Joy Derwenskus, DO

*Department of Neurology
Northwestern University
Chicago, Illinois*

Fellow

*Department of Neurology
The Corinne Goldsmith Dickinson Center for
Multiple Sclerosis
Mount Sinai Medical Center
New York, New York*

Rajas Deshpande, MD, DM

Clinical Fellow—CNS

*Multiple Sclerosis (CNS) Department
London Health Sciences Center
University of Western Ontario
London, Canada*

Hooman F. Farhadi, MD

Graduate Student

*Department of Neurology and Neurosurgery
McGill University
Royal Victoria Hospital
Montreal, Canada*

Massimo Filippi, MD

Tenure Professor

*Department of Neurology
University Vita e Salute
Milan, Italy*

Director

*Neuroimaging Research Unit
Scientific Institute HSR
Milan, Italy*

Hans-Peter Hartung, MD

Professor and Chairman

*Department of Neurology
Heinrich-Heine-University Düsseldorf
Düsseldorf, Germany*

Robert M. Herndon, MD

Professor

*Department of Neurology
University of Mississippi Medical School
Jackson, Mississippi*

*Staff Physician
Department of Neurology
University Hospital
Jackson, Mississippi*

Bernd C. Kieseier, MD

*Assistant Professor
Department of Neurology
Heinrich-Heine-University Düsseldorf
Düsseldorf, Germany*

Marcelo Kremenichutzky, MD

*Assistant Professor
Clinical Neurological Sciences Department
University of Western Ontario
London, Canada*

*Neurologist
Multiple Sclerosis Clinic and Division of Neurology
London Health Sciences Centre—University Campus
London, Canada*

David K.B. Li, MD, FRCP(C)

*Professor
Department of Radiology
University of British Columbia
Vancouver, Canada*

*Radiologist
Department of Radiology
University of British Columbia Hospital
Vancouver, Canada*

Mary Jane Li, BSc (Pharm)

*Research Assistant
Department of Radiology
University of British Columbia Hospital
Vancouver, Canada*

Robert P. Lisak, MD

*Parker Webber Chair and Professor
Department of Neurology
Wayne State University
Detroit, Michigan*

*Neurologist-in-Chief
Department of Neurology
Detroit Medical Center
Detroit, Michigan*

Fred D. Lublin, MD

*Professor of Neurology
Department of Neurology
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York*

*Attending Director
Department of Neurology
The Corinne Goldsmith Dickinson Center for
Multiple Sclerosis
Mount Sinai Medical Center
New York, New York*

Claudia F. Lucchinetti, MD

*Associate Professor
Department of Neurology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota*

*Consultant
Department of Neurology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota*

Yazmín Morales, BA

*Masters Degree Student
Clinical Research Training Program
Mayo Clinic College of Medicine
Mayo Graduate School
Rochester, Minnesota*

*Medical Student
Pritzker School of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois*

Oliver Neuhaus, MD

*Resident
Department of Neurology
Heinrich Heine University
Düsseldorf, Germany*

Paul O'Connor, MD, MSc, FRCP(C)

*Associate Professor
Department of Medicine (Neurology)
University of Toronto
Toronto, Canada*

*Division Chief
Department of Neurology
St. Michael's Hospital
Toronto, Canada*

Trevor Owens, PhD

*Professor
Department of Neurology and Neurosurgery
McGill University
Montreal, Canada*

*Professor
Department of Neuroimmunology
Montreal Neurological Institute
Montreal, Canada*

Joseph E. Parisi, MD*Professor of Pathology**Consultant**Department of Laboratory Medicine and Pathology,
and Neurology**Mayo Clinic**Rochester, Minnesota***Donald Paty, MD, FRCP(C)****Division of Neurology, Department of Medicine**University of British Columbia**Vancouver, Canada***Deceased***Alan C. Peterson, MD***Associate Professor**Departments of Human Genetics, Oncology, and
Neurology and Neurosurgery**McGill University**Montreal, Canada**Molecular Oncology Group**Royal Victoria Hospital**McGill University and Genome Quebec Innovation
Centre**Montreal, Canada***George P.A. Rice, MD***Professor**Clinical Neurological Sciences Department**University of Western Ontario**London, Canada**Multiple Sclerosis Clinic Director**Clinical Neurological Sciences—Neurology
Department**London Health Sciences Centre**London, Canada***Andrew Riddehough, BSc***Director of Operations**MS/MRI Research Group, Department of Medicine**University of British Columbia**Vancouver, Canada***Maria Assunta Rocca, MD***Research Fellow**Neuroimaging Research Unit**Scientific Institute HSR**Milan, Italy***Francesca Ruffini, PhD***Postdoctoral Fellow**Neuroscience-Neuroimmunology Unit**DIBIT-San Raffaele Hospital**Milan, Italy***A. Dessa Sadovnick, PhD***Professor**Department of Medical Genetics**University of British Columbia**Vancouver, Canada**Professor**Faculty of Medicine, Division of Neurology**Vancouver Coastal Health Authority—University of**British Columbia Hospital**Vancouver, Canada***Maria Carmela Tartaglia, MD***Resident**Department of Neurology**University of Western Ontario**London, Canada**Resident**Department of Neurology**London Health Sciences Center**London, Canada***Edward J. Thompson, DSc, MD, PhD***Professor**Department of Neuro Immunology**Institute of Neurology, Queen Square**London, England***Anthony Traboulsee, MD, FRCP(C)***Clinical Assistant Professor**Department of Medicine (Neurology)**University of British Columbia**Vancouver, Canada***Alex C. Tselis, MD, PhD***Associate Professor**Department of Neurology**Wayne State University**Detroit, Michigan**Staff Neurologist**Department of Neurology**Detroit Medical Center**Detroit, Michigan***Samuel Weiss, PhD***Professor**Department of Cell Biology and Anatomy**University of Calgary**Calgary, Canada***Dean M. Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C)***Associate Professor of Neurology**Department of Neurology**Mayo Clinic College of Medicine**Rochester, Minnesota*

Consultant
Department of Neurology
Mayo Clinic
Scottsdale, Arizona

Jerry S. Wolinsky, MD
Bartels Family and Opal Rankin Professorships in
Neurology
Department of Neurology

The University of Texas Health Science Center at
Houston
Houston, Texas

Guojun Zhao, MD
Research Associate
Division of Neurology, Department of Medicine
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Edward J. Thompson, DSc, MD, FRD
Professor
Department of Neurology
London Health Sciences Centre
London, Canada

Anthony Thompson, MD, FRCP(C)
Clinical Assistant Professor
Department of Medicine (Neurology)
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Alex C. Tsellie, MD, PhD
Associate Professor
Department of Neurology
Wayne State University
Detroit, Michigan

Shif Neurologist
Department of Neurology
Detroit Medical Center
Detroit, Michigan

Samuel Weiss, PhD
Professor
Department of Cell Biology and Anatomy
University of Calgary
Calgary, Canada

Denn M. Wingerchuk, MD, MS, FRCP(C)
Associate Professor of Neurology
Department of Neurology
Mayo Clinic College of Medicine
Scottsdale, Arizona

Alan C. Peterson, MD
Associate Professor
Department of Human Genetics, Oncology, and
Neurology and Neurosurgery
McGill University
Montreal, Canada

George P.A. Rice, MD
Professor
Clinical Neurological Sciences Department
University of Western Ontario
London, Canada

Andrew Riddough, DSc
Director of Operations
MSMR Research Group, Department of Medicine
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Maria Asunta Roca, MD
Research Fellow
Neuroimmunology Research Unit
Scientific Institute IISB
Milano, Italy

Francesca Ruffini, PhD
Postdoctoral Fellow
Neuroscience Neuroimmunology Unit
IRCCS San Raffaele Hospital
Milano, Italy

目 录

第 1 章	多发性硬化的自然病史.....	1
第 2 章	多发性硬化的遗传学和遗传流行病学:“过硬的事实”	15
第 3 章	多发性硬化的病理:异质性的证据.....	24
第 4 章	少突胶质细胞在多发性硬化中的免疫生物学	43
第 5 章	髓鞘碱性蛋白基因:一个用于组合的哺乳类转录调节的原型.....	60
第 6 章	多发性硬化的动物模型	71
第 7 章	多发性硬化的人类免疫学研究	83
第 8 章	多发性硬化的诊断.....	101
第 9 章	MRI 在多发性硬化诊断中的作用	115
第 10 章	多发性硬化诊断中的脑脊液分析	137
第 11 章	多发性硬化的类似疾病	151
第 12 章	应用现代磁共振技术监测多发性硬化的演变	157
第 13 章	磁共振波谱和功能磁共振成像对于多发性硬化的诊疗作用	173
第 14 章	MRI 作为一种结果评价在临床试验中的应用	190
第 15 章	对症处理	218
第 16 章	多发性硬化治疗中干扰素 β 的应用	248
第 17 章	Glatiramer Acetate 在多发性硬化治疗中的作用.....	264
第 18 章	米托蒽醌在多发性硬化治疗中的作用	285
第 19 章	急性播散性脑脊髓炎:与多发性硬化的鉴别及治疗.....	295
第 20 章	视神经脊髓炎	310
第 21 章	其他脱髓鞘疾病	325
索引		339

第1章

多发性硬化的自然病史

Rajas Deshpande, Marcelo Kremenchutzky, George P. A. Rice

前言

慢性疾病自然病史的研究有史以来一直是疾病分类学的重要内容，它提高了人们对疾病过程的认识，提高了对疾病预后和治疗效果的理解。有关疾病自然病史的资料在建立疾病治疗规范和制定新的治疗方案中发挥了不可否认的作用。在多发性硬化（multiple sclerosis, MS）人群中研究疾病的进化史、发生发展过程以及神经功能缺损体征的累积，有助于我们了解疾病的特征及其相关因素，更好地理解每个 MS 病人的临床过程和可能的预后。本章介绍几位专家有关 MS 的临床治疗、自然病史和预后特点的论述，其中包括一些对人群长期随访的结果。人们正在探讨由 Sackett 等人（1985 年）制定的真正“起始队列”的理想标准，对该标准的执行亦有利于更好地设计和解释临床试验^{1,2}。

MS 临床表现

加拿大安大略省伦敦大学伦敦卫生科学中心的 MS 临床部成立于 1972 年，为来自安大略省西南地区的 MS 病人提供长期治疗并进行随访。尽管这些资料有限，但他们对 MS 人群始发的临床特征进行了细致的概括^{3,9}。

通常 MS 病人初次发病时在当地医院治疗，第二次则转至附近医院治疗。来自安大略省北部和南部的 MS 病人多数接受过 3 次或 3 次以上的治疗。来自 Middlesex 县 1988 年的流行病学资料显示，其掌握的 MS 病人资料代表了该县 90% 的 MS 病人，并将该区域作为 MS 研究的标准人群¹⁰。该 MS 亚组资料使得分析人群 MS 流行病学的研究结果更为可靠。短期的临床观察对 MS 预后的判断有一些差别，一年一度的评估可以做出疾病的预后。25 年随访的结果显示：在临床背景下诊断的 MS 的精确度为 96.3%（包括开始疑似“MS”的病例）。

在 20 世纪 70 年代和 80 年代中期，该 MS 临床部的病人每年被随访一次，为了保证 MS 自然病史研究资料的完整性，研究尽力不终止随访。有的病人因严重残疾不能亲自到临床部来随诊，其体质状况方面的资料需从当地的治疗医师或其家庭成员那里获得。

为跟踪那些不能随访的病人，研究人员做了很大努力，其中婚姻状况的改变给随访

工作带来了很大麻烦,为了找到一个病人三番五次地与他们的医生和亲友联系,与当地 MS 协会分会联系,以及翻阅电话号码簿及当地医院记录。这项工作得到了安大略省政府及其卫生部的协助,为他们提供了省内所有死亡人群的登记。在这些原始资料中,通过死亡证书找到了很多失访 MS 病人的最终死亡原因。这些病人多数的直接死因不是 MS,而是心脏病、癌症等疾病。

MS 亚组病人自然病史的研究经过 30 年积累了超过 26000 例 MS 病人-年的观察资料,为研究提供了重要的参考。图 1-1 总结了 MS 病人的临床特点和预后。本章中的论述就是基于这些随访数据和评估结果(图 1-1)。

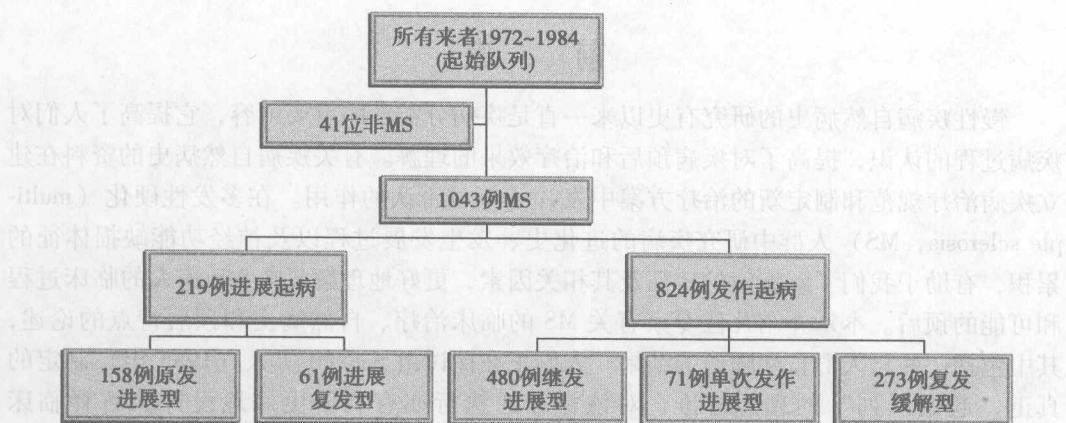


图 1-1 伦敦自然病史人群: 26075 例病人-年的随访

临床过程的分类

在缺少 MS 特异性临床表现或临床病理特征的情况下,有多种分类方法被提出和应用¹¹,这些将在本书中陆续讨论到。为了讨论 MS 的自然病史,我们遵循由 McAlpine 等人¹²首先提出的临床分类方法:

- 复发缓解型 MS (relapsing-remitting MS, RRMS)
- 原发进展型 MS (primary progressive MS, PPMS)
- 继发进展型 MS (secondary progressive MS, SPMS)

这一实用的分类方法,尽管有些随意性,但在临床工作中却很适用,为我们明确地描述和合理地解释根据临床特点进行的 MS 随访和预后评价提供了方便。这一临床过程的分类已经被国际 MS 流行病学调查研究所采用¹³。我们没有采用“复发进展型”和“进展复发型”等术语,因为它们仅代表其他两种类型的临床偏离^{8,14,15}。

依据病情的严重程度,MS 亦被分为良性和恶性两类,良性是指神经功能的缺损复发少而且相隔时间长,可以完全或基本恢复正常,随后可持续几年甚至几十年处于临床静止期。恶性是指起病急、病情重、症状多发、复发间隔时间短、预后差,可导致严重神经功能障碍或死亡。“急性 MS”一直用来表示 MS 处于临床的活动期,在临床和放射

性检查中可以观察到新的神经功能缺损的证据,而“非急性MS”提示病程处于临床静止期。

RRMS是MS最常见的表现形式,其特点是反复以急性和亚急性形式发作的神经功能障碍,每次发作新增的神经功能缺损会持续24小时以上,通常在几周内症状完全消除和部分恢复。随着“复发缓解”过程的出现,RRMS的大多数病人(80%以上)25年内逐渐发展,神经功能缺损不断积累,后期这些病人没有明显的复发-缓解周期性变化,由RRMS型转变为SPMS型。

PPMS病例的特点是神经功能障碍呈亚急性性和慢性起病,没有缓解期,病情逐年恶化,累积的神经功能缺损几乎不能逆转。

上述分类涵盖了MS的大多数临床特点,实际上在临床表现方面每个病人都有其特殊性,PPMS可能会有发作,SPMS可能在1次发作后即会开始¹⁶,有的反复发作进行性加重且恢复的很少,很少有病人一两次复发后处于静止状态。

复发缓解型MS

RRMS是最常见的临床类型,大约占MS病人总数的85%。其首发平均年龄为29岁,大多数病人在20~39岁之间。这与其他研究者的报道类似,如法国里昂研究小组的研究结果中,MS发病年龄的中位数为31岁(标准差=10,范围:5~67岁)^{17,18}。

在美国Rochester市Mayo医院的一个研究中,MS首发年龄男性为37.2岁(范围:16.7~65.3岁),女性为35.4岁(范围:17.3~59.6岁),总体为36.2岁(范围:16.7~65.3岁)¹⁹。大约10%~15%的病人20岁前确诊。然而,5%左右的病人在49岁后才确诊。

与其他自身免疫病经常报道的一样,MS病人具有明显的性别差异。在本研究中,男性和女性比为1:2,而且在年轻组RRMS病人中,女性占优势的性别差异更为突出²⁰。Mayo医院的研究显示:在1985~2000年这15年内新诊断的MS病例中,男女比为1:2.4(其中男性38例,女性94例)¹⁹。法国里昂的另一个研究报道,男女比为1:1.7^{17,18}。

RRMS病人最常见的临床表现是感觉障碍,其次为视觉障碍。大多数病人可回忆起首发症状,一些病人只有在提示下才能追溯其发病时的临床表现。

RRMS常见的临床表现包括急性或亚急性偏身感觉障碍、完全或不完全的横贯性脊髓损害、急性共济失调、轻偏瘫或者复视(由单或双侧核间性眼肌麻痹所致)、眩晕、耳鸣和/或共济失调等各种脑干综合征(表1-1)。

当颈部屈曲时,向脊柱和腿部放射的牵拉刺痛感也是MS常见的一个症状(即L'hermitte征)。此外,三叉神经痛(痛性抽搐)、神经根痛、幻觉、痛性痉挛、不自主运动、手失用症、癫痫发作、偏侧舞蹈症、认知障碍或感情异常等少见症状在RRMS病人中也可见到。

疲劳作为神经功能障碍或复发最为常见的并发症之一,也是RRMS罕见的症状。遇热时(包括气温、热水洗澡、锻炼、发热,甚至热饮食)出现的短暂性神经功能缺损或

恶化（视觉损害最为多见）被称为 Uhthoff 现象，该现象在复发中很常见。以上提及的症状通常在发作中首次出现，但是亦会在复发之间徘徊，经常会严重到掩盖了其他症状。

表 1-1 在总的临床症候群中的首发症状

起病年龄 (岁)	n	首发症状的百分比					
		视神经炎	感觉	运动 (急性)	运动 (隐袭)	复视 和/或 眩晕	肢体共济 失调和/或 平衡障碍
<20	131	22.9	46.5	6.1	3.8	17.6	13.7
20~29	435	22.8	52.2	7.3	6.2	12.4	11.3
30~39	310	13.2	44.2	6.8	14.5	11.0	14.8
40~49	173	9.2	33.5	2.9	30.6	16.8	12.7
>49	47	6.3	31.9	4.2	46.8	12.8	10.6
合计	1096	17.2	45.4	6.2	13.9	12.9	13.2

RRMS 发病后在较短时间内恶化，表现为单眼视力丧失、横贯性感觉障碍、截瘫和二便失禁。几天或数周达到高峰，通常在 1 个月内病情无好转，随后症状逐渐减轻，经过几周后神经功能缺损部分或完全恢复。每次 MS 发作平均持续 42 天，最初几次复发恢复通常较快、较好和较多。有的病人遗留部分神经功能障碍，如视力下降、视野缺损、感觉异常、运动障碍、锥体束征和括约肌功能障碍。

最初几年的 MS 发作率与长期的预后密切相关。安大略省的研究表明：MS 发病后第 1 年的平均年发作率在所有 MS 人群中为 1.5。MS 病人的发作率差别很大，尤其是当病人经特殊选择（如参与临床试验者）或者代表选择的亚组（如住院病人等）时。Goodkin 等²¹报道 MS 每年的平均发作率为 0.64 次/年；Durelli 等²²报道为 0.94 次/年；Jacobs 等²³报道为 1.20 次/年；Johnson 等²⁴报道为 2.9 次/年。

通常 RRMS 在第 2 年以后发作率明显下降。半个多世纪前，McAlpine 和 Compston²⁵报道 MS 第 1 年的发作率为 1.23，第 2 年为 0.42。安大略省 RRMS 自然病史研究发现，第 1 年和第 2 年的发作率分别为 1.57 和 0.35⁴。

随后的病程对于群体而言，比对个体更具预测意义。每个 RRMS 病人复发的频率不同，而且同一个病人不同阶段的复发频率也在变化。然而，人们发现这样的趋势：在最初几年内的复发频率越高，恢复会越完全^{2,4,26,27,28}。

随着时间的推移，复发使得 MS 病人留下越来越多的神经功能缺损，每次复发后累积的残疾会增加，病情不断加重。然而，并非所有的进展均继发于复发，亦有不依赖于复发的逐渐进展。在早期 MS 的复发阶段后，多数病人进入了 MS 的进展阶段。RRMS 后期多数病人进入疾病的进展性阶段，发病后 10 年在 50% 以上，25 年后随访则高达 90%³，最终几乎所有 RRMS 病人将转化为进展性病程。安大略省的数据显示：从第 1 次发病到进行性病程的平均时间大约为 11 年，有的报道高达 19 年^{29,30}。

进入这一阶段后，疾病渐进性加重，锥体系和小脑功能缺损的症状和体征恶化，随之发生的有括约肌和性功能障碍。此外，各种构音障碍、记忆紊乱、吞咽障碍等大脑皮

层和脑干功能障碍也会出现。这一阶段的细节会在随后的章节讨论。

进展型 MS

令人奇怪但在多年的研究中始终如一的是,无论哪一型 MS 临床上都有进展阶段,因此讨论 MS 进程的自然病史很有意义,不管其是原发型还是进展型。然而,如何将 PPMS 与 SPMS 进行区别,格外令人关注。

临床上,PPMS 与 RRMS 相比起病年龄相对较晚,与 RRMS (40 岁以前)相反,PPMS 的发病高峰在 40 岁以后。PPMS 的女性优势不如 RRMS 明显,其比率为 1.3:1。无复发的进展似乎发展的更快,但可能仅在最初的几年内明显。一旦发病,进展速度二者相似^{16,17}。

SPMS 的前期复发似乎不会影响后期进行时相的进展速度。值得注意的是,在 MS 发病早期如果只有 1 个病灶,提示在短期内不会复发。如果开始已经累及 3 个或更多的系统,提示可能在较短的时间复发^{16,31}。

进展型 MS 病人最常见的表现是轻微的锥体束和小脑功能障碍,将缓慢延续数月或数年,只有髓鞘脱失的病理变化。这两个系统受累症状和体征的不集中性,加上不确定性的感觉异常,使得我们很难对病灶进行定位。找到髓鞘的病理变化证据,有助于 MS 的诊断,因为“慢性进行性髓鞘病理变化”是 PPMS 病人的特征性表现。在所有 MS 的类型中,锥体系最先受累,其次是小脑,而后是脊髓后柱,脑神经通常受累较晚。在进展型 MS 中,表现出皮质、延髓和基底节功能异常的少,而且出现晚。

PPMS 最初发病累及的病灶似乎与进展时累及的部位无关,最初发作的部位在进展开始时被怀疑是较小的抵抗部位 (locus minoris resistentiae)³²。但是多数研究者认为:起病时累及的病灶与进行性时新受损的病变部位之间没有可证实的关系。在作者的研究中,起病症状为视神经炎、脑干和脊髓感觉障碍的病人,在 MS 进展时相开始时,以远端的中枢性运动功能障碍 (distal central motor dysfunction) 为主要特征。一方面,起病部位的分布与 MS 普通人群相似;另一方面,进展性缺损几乎只定位于下肢远端的皮质脊髓束纤维^{16,33}。

疾病进展很少伴有在同一位置的重叠复发,但当复发出现时其表现类似于 RRMS 复发,具有典型的一过性特点和部分或完全的恢复。

在进展型 MS 中,括约肌和性功能障碍以及后束感觉缺陷也很明显。然而,临床上很少见到严重的视觉缺损。

随着残疾累积,病人需要越来越多的帮助。这发生在进展阶段开始后的平均大约 8~12 年内。这一阶段的进程似乎相对稳定,也许这是一种假象,导致这种结果很可能与目前使用的残疾评价标准存在缺陷有关^{2,34}。因为锥体和小脑功能的缺陷更易显示,一旦它们受到严重影响,很难客观地评估在其他神经系统的进程及其分级。当前的残疾程度大部分依赖于运动性以对残疾分级。这就是为什么在残疾影响严重的阶段,病情在进展但残疾评分却不增加的原因。

PPMS 的另一个特点是后期病人对轮椅的依赖性,通常在进展开始后大约 10~20

年之间²。围绕这个时期，该年龄组通常会伴有许多的疾病，缺少运动能力、残疾应激、需要插管以及继发感染等均可促成病人死亡。

并发卒中、心脏病、肺病和肾病可进一步地恶化预后。MS 可以直接导致跌倒、球肌无力、抑郁、记忆恢复缺损和情绪不稳，并加重病情。扩展的残疾状况量表（expanded disability status scale, EDSS）为 10 分意味着由 MS 引起的死亡，一般发生于进展开始后的 18 ~ 30 年（图 1-2）。

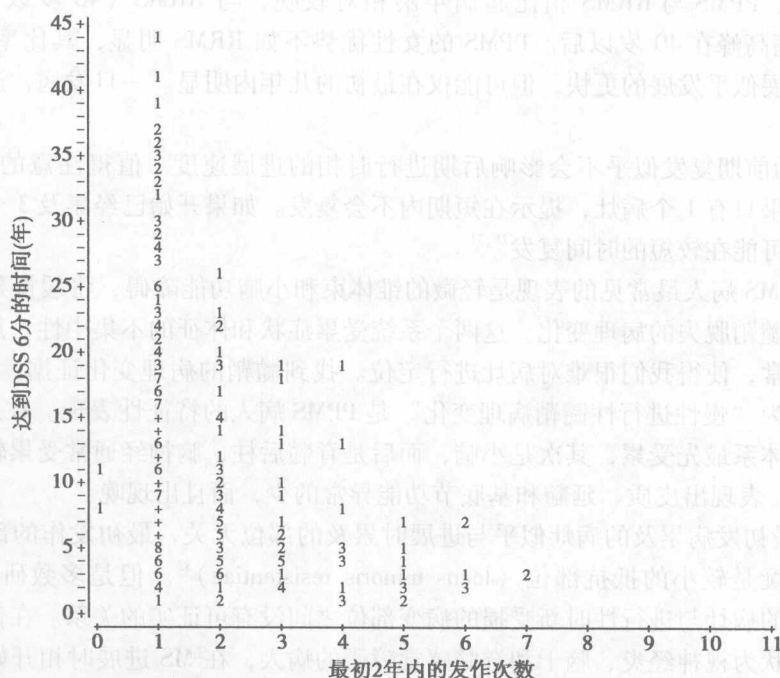


图 1-2 EDSS：扩展的残疾状况量表

MS 的残疾

扩展的残疾状况量表（EDSS）已被用于 MS 病人的临床观察中^{35,36}，使用 EDSS 获得的临床观察数据可用以纵向评价病人残疾动态变化情况。EDSS 是以中枢神经系统各种功能的临床缺陷评估为基础，根据严重程度分级。包括视觉、感觉、锥体系、小脑、脑干、肠-膀胱、大脑以及其他。EDSS 从 0 到 10 共有 20 个等级分数，1 以后的每一点被分为两个等级。

详细的内容请参考本章的附录，EDSS 的关键点如下：

- 1 分：仅有一个功能系统轻度受累，无功能残疾。
- 3 分：有一个功能系统中度受累，有或没有轻度的其他系统受累。常有轻度残疾。
- 6 分：走路需要手杖或单侧支持，有行走运动功能残疾。
- 8 分：需要依赖轮椅，手的使用相对较好。