

多发性硬化

Multiple Sclerosis

主编 胡学强



人民卫生出版社

多发性硬化

Multiple Sclerosis

第 1 版

人民卫生出版社

Multiple Sclerosis

中山大学附属第三医院
中山大学附属第三医院

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

多发性硬化/胡学强主编. —北京:人民卫生出版社,
2012. 3

ISBN 978-7-117-15344-7

I. ①多… II. ①胡… 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 005508 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

多发性硬化

主 编: 胡学强

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 27 插页: 2

字 数: 657 千字

版 次: 2012 年 3 月第 1 版 2012 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15344-7/R · 15345

定 价: 65.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

多发性硬化是青壮年最常见的中枢神经系统免疫相关性脱髓鞘疾病,尤其好发于20~40岁的女性患者。该病在西方高加索人种高发,而东方人种发病率低,全球约250万患者,我国大陆估计5万~10万患者。亚洲国家多发性硬化以选择性视神经及脊髓损伤多见,传统观点认为亚洲视神经脊髓型多发性硬化是西方经典多发性硬化的变异型,但近年研究结果显示亚洲型多发性硬化可能和视神经脊髓炎(Devic病)是同一种疾病,而不同于经典多发性硬化。多发性硬化因反复发作,致残率高,给个人、家庭及社会带来巨大负担和影响。近年随着磁共振等诊疗技术的广泛使用和治疗药物如干扰素等进入中国市场,多发性硬化正成为国内神经病学研究的热门疾病。为了进一步提高国内广大神经病学工作者对该病的认识,掌握国内外最新基础与临床研究进展,提高诊断与治疗水平,我们编写此书以飨读者。

本书参考国内外最新研究进展,临床与基础相结合,分四篇十六章系统介绍了多发性硬化的病因学、发病机制、动物模型与基础研究、流行病学、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断、治疗进展等。各章节分别列出关键的参考文献。本书同时重点介绍了亚洲国家多见的视神经脊髓炎等中枢神经系统脱髓鞘疾病的最新基础与临床研究进展。中山大学附属第三医院神经病学科在国内率先开展多发性硬化动物模型实验研究,近20余年来对中国多发性硬化的基础与临床进行了系列研究,取得了阶段性成果,为此我们将已发表的文章附上,希望对读者有参考价值。

多发性硬化是一个很复杂的疾病,且研究进展迅速,本书编写不足之处,诚望广大读者不吝赐教,批评指正。

本书作者均为多年从事多发性硬化临床与科研工作的专家,他们的辛勤付出才使此书得以出版,向他们表示衷心的感谢。希望此书对中国多发性硬化的临床与科研工作有所帮助。

胡学强

2012年2月

目 录

第一篇 多发性硬化的病因学、发病机制和病理学

第一章 病因学	2
一、遗传因素	2
二、感染因素	6
三、内分泌因素	8
四、环境因素	8
第二章 流行病学	13
一、性别差异与年龄特征	13
二、患病率和发病率	13
三、地理分布	18
四、人种分布	19
五、移民流行病学调查	19
六、死亡率调查	19
七、遗传易感性	19
八、环境因素研究	20
第三章 发病机制	30
第一节 白介素-12、干扰素 γ 及自然杀伤细胞参与多发性硬化的免疫病理过程	30
第二节 多发性硬化炎症反应的触发和血脑屏障的破坏	34
一、CD4 ⁺ T细胞受体与自身髓鞘抗原	34
二、病毒感染触发、加重炎症反应	36
三、血脑屏障破坏将炎症反应推上一个台阶	36
第三节 I型T细胞($\gamma\delta$ T细胞)在多发性硬化发病机制中的作用	38
一、 $\gamma\delta$ T细胞简介	38
二、 $\gamma\delta$ T细胞在多发性硬化急性期向中枢神经系统迁移	39
三、 $\gamma\delta$ T细胞与热休克蛋白、少突胶质细胞的相互关系	39
四、 $\gamma\delta$ T细胞与细胞因子、趋化因子及其受体的关系	40
五、 $\gamma\delta$ T细胞的跨内皮迁移	40

第四节 II 型 T 细胞($\alpha\beta$ T 细胞)与多发性硬化	42
一、 $\alpha\beta$ T 细胞受体多样性与抗原识别	42
二、多发性硬化中 $\alpha\beta$ T 细胞的数量改变	43
三、多发性硬化发病中的 T 细胞受体 $\alpha\beta$ 链基因重排及意义	44
四、 $\alpha\beta$ T 细胞对髓鞘抗原的识别与识别后活化	44
第五节 $CD4^+$ T 细胞与多发性硬化	46
一、Tm 与多发性硬化发病	47
二、白介素-23/Th17 轴与多发性硬化发病	49
第六节 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞与多发性硬化的关联性研究	53
一、调节性 T 细胞的特性	53
二、调节性 T 细胞的免疫效应机制	53
三、调节性 T 细胞与多发性硬化的关联性	54
四、调节性 T 细胞在实验性自身免疫性脑脊髓炎中的效应	54
五、叉头状/翅膀状螺旋转录因子与调节性 T 细胞的关系	55
六、Th17/调节性 T 细胞失衡在多发性硬化发病和治疗中的意义	55
七、Treg 与多发性硬化及其动物模型的治疗应用	57
八、共聚体与叉头状/翅膀状螺旋转录因子、调节性 T 细胞的关系	58
第七节 Th1/Th2 细胞与多发性硬化	60
一、Th1 与多发性硬化	60
二、Th2 与多发性硬化	62
三、Th0 与多发性硬化	64
第八节 细胞因子与多发性硬化	66
一、Th1 型细胞因子	66
二、Th2 型细胞因子	70
第九节 多发性硬化 T 细胞钾离子通道研究进展	74
一、T 淋巴细胞钾离子通道	75
二、钾离子通道与 T 细胞活化	75
三、钾离子通道与 MS 发病、诊断、治疗的关系	77
第十节 髓鞘脱失机制	80
一、髓鞘及髓鞘脱失	80
二、 $\alpha\beta$ T 细胞在髓鞘脱失中的作用	81
三、 $\gamma\delta$ T 细胞在髓鞘脱失中的作用	82
第十一节 轴索损害及其机制	84
一、MS 中轴索损害的证据	84
二、多发性硬化中轴索损害的阶段学说	87
三、多发性硬化时轴索损害的发病机制	88
四、轴索损害和髓鞘脱失的关系	90
第十二节 细胞黏附分子与多发性硬化	92
一、细胞黏附分子与血脑屏障	92

二、细胞黏附分子的抗原呈递作用	93
三、细胞黏附分子与多发性硬化的治疗	94
第十三节 细胞凋亡与多发性硬化	96
一、转化生长因子- β 与细胞凋亡	96
二、Fas 蛋白与细胞凋亡	97
三、内源性皮质醇与 T 细胞凋亡	98
四、干扰素 γ 与少突胶质细胞凋亡	99
五、T 细胞的凋亡和巨噬细胞的凋亡	100
六、细胞凋亡与 MS 的治疗	101
第十四节 多发性硬化的灰质病变	103
一、灰质改变的病理特征	104
二、灰质损害的 MRI 表现	104
三、灰质改变的免疫机制	106
四、灰质损害与认知功能障碍	107
五、灰质损害与多发性硬化病程的关系	108
第十五节 多发性硬化复发和进展的机制	109
一、髓鞘抗原决定簇与多发性硬化复发和进展	109
二、非特异性免疫反应与多发性硬化复发和进展	111
三、与中枢神经系统相关的复发和进展	111
四、异位淋巴滤泡样结构与多发性硬化复发和进展	112
五、抗原特异性免疫反应与多发性硬化复发和进展	113
六、进展性病变与小胶质细胞/巨噬细胞反应的关系	114
第十六节 自身抗体与多发性硬化	115
一、髓鞘碱性蛋白抗体与多发性硬化发病	116
二、髓鞘少突胶质糖蛋白抗体与 MS 发病	117
三、抗甲状腺抗体与多发性硬化	118
四、冷反应性淋巴细胞毒素抗体及平滑肌抗体与多发性硬化	119
五、抗脑抗体与 MS	121
第十七节 异常 T 细胞迁移与多发性硬化	123
一、趋化因子与 T 细胞迁移	123
二、黏附分子与 T 细胞迁移	125
第十八节 磷脂酶 A2 在多发性硬化发病中的作用	128
一、磷脂酶 A2 简介	128
二、磷脂酶 A2 在人类神经系统中的表达	129
三、磷脂酶 A2 在神经系统疾病中的作用	129
四、磷脂酶 A2 与多发性硬化	129
第四章 病理学	135
第一节 多发性硬化基本的病理学表现	135

一、经典的多发性硬化 Charcot 型的病理	135
二、急性多发性硬化 Marburg 型的病理	136
三、视神经脊髓炎——Devic 病的病理	137
四、Balo 同心圆硬化病理	137
五、髓鞘溶解性弥漫性硬化——Schilder 病的病理	138
第二节 多发性硬化的斑块类型	138
一、非活动性斑块	138
二、活动性斑块	138
三、破坏性斑块	139
四、阴影斑块	139
第三节 多发性硬化病理学特征	139
一、多发性硬化中的脱髓鞘	139
二、多发性硬化中的轴突丧失	142
三、多发性硬化中的髓鞘再生	144
四、多发性硬化中的皮质损伤	147
第四节 结论	148
第五章 动物模型研究	156
第一节 动物模型发展史	156
第二节 实验性自身免疫性脑脊髓炎模型与多发性硬化的比较	159
第三节 实验性自身免疫性脑脊髓炎模型抗原的特点	162
一、实验性自身免疫性脑脊髓炎模型抗原的发现	162
二、髓鞘蛋白脂质蛋白 1/ 亲脂素	163
三、髓鞘碱性蛋白	164
四、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白	165
第四节 实验性自身免疫性脑脊髓炎模型的动物与各种动物模型的特点	167
一、鼠	167
二、猴	168
三、兔	168
四、豚鼠	168
五、大鼠	169
六、非人灵长目动物	169
七、小鼠	170
第五节 实验性自身免疫性脑脊髓炎模型制备	171
一、主动免疫实验性自身免疫性脑脊髓炎	172
二、被动免疫的实验性自身免疫性脑脊髓炎	174
第六节 实验性自身免疫性脑脊髓炎的病理改变	176
第七节 实验性自身免疫性脑脊髓炎的临床表现、病情变化和病程特点	179
第八节 实验性自身免疫性脑脊髓炎的脑脊液细胞学改变	181

第九节 实验性自身免疫性脑脊髓炎的细胞因子的动态变化	184
一、实验性自身免疫性脑脊髓炎的主要促炎细胞因子	184
二、实验性自身免疫性脑脊髓炎的主要抗炎细胞因子	187
第十节 实验性自身免疫性脑脊髓炎的细胞黏附分子的动态变化	189
一、选择素及地址素	189
二、整合素及其免疫球蛋白超家族受体	192
第十一节 趋化因子与实验性自身免疫性脑脊髓炎	194
一、趋化因子和它们的受体	194
二、实验性自身免疫性脑脊髓炎中的趋化因子	196
第十二节 实验性自身免疫性脑脊髓炎淋巴细胞亚群的动态变化	198
一、T 淋巴细胞	198
二、B 淋巴细胞	202
第十三节 各种实验性自身免疫性脑脊髓炎模型的特点	203
一、超急性实验性自身免疫性脑脊髓炎	203
二、慢性复发型实验性自身免疫性脑脊髓炎	204

第二篇 临床特点及诊断

第一章 临床特点	208
第一节 多发性硬化的临床病程	208
第二节 多发性硬化的临床表现	209
一、发病年龄和性别	209
二、起病方式	209
三、诱因	209
四、首发症状	209
五、常见症状和体征	209
第三节 多发性硬化的预后	214
第二章 实验室检查	217
第一节 多发性硬化的脑脊液细胞成分分析	217
第二节 多发性硬化的脑脊液蛋白成分分析	218
一、IgG 指数和鞘内 24 小时 IgG 合成率	218
二、寡克隆区带	218
第三节 多发性硬化的脑脊液生物标志物分析	219
一、细胞因子	219
二、黏附分子	220
三、基质金属蛋白酶	220
四、神经丝和神经胶质原纤维酸性蛋白	221

第三章 诱发电位	223
一、概述	223
二、多发性硬化的视觉诱发电位	224
三、多发性硬化的脑干听觉诱发电位	225
四、多发性硬化的躯体感觉诱发电位	226
五、多发性硬化的运动诱发电位	226
六、多发性硬化的事件相关电位	227
七、多发性硬化的多模式诱发电位检测	227
八、诱发电位在多发性硬化治疗中的应用	228
第四章 多发性硬化的磁共振检查	235
第一节 多发性硬化的 MRI 诊断标准	235
第二节 多发性硬化的典型 MRI 表现	236
第三节 多发性硬化其他亚型及相关脱髓鞘病的 MRI 表现	238
一、Marburg 型多发性硬化	238
二、Balo 同心圆硬化	239
三、Schilder 弥漫性硬化	239
四、视神经脊髓炎	241
第四节 磁共振新技术在多发性硬化中的临床应用	243
一、液体衰减反转恢复序列	243
二、磁共振波谱	244
三、磁化传递成像	245
四、弥散成像	245
五、功能磁共振	246
第五章 诊断与鉴别诊断	250
第一节 诊断	250
一、目前存在的问题	250
二、诊断标准的进展	250
第二节 鉴别诊断	259
一、鉴别诊断中的“红旗症状”	259
二、MS 需要鉴别的疾病	259

第三篇 治 疗

第一章 药物治疗	288
第一节 促肾上腺皮质激素和糖皮质激素治疗	288
一、静脉注射甲泼尼龙治疗多发性硬化	288
二、静脉注射甲泼尼龙治疗多发性硬化的可能作用机制	289

三、静脉注射甲泼尼龙的使用方法	291
四、静脉注射甲泼尼龙的不良反应	292
第二节 干扰素 β 在多发性硬化治疗中的应用	295
一、背景	295
二、干扰素 β 在多发性硬化中的作用机制	295
三、干扰素 β 在复发缓解型多发性硬化中的应用	296
四、干扰素 β 在继发进展型多发性硬化中的研究	299
五、干扰素 β 的副作用	305
六、中和抗体	305
第三节 静脉注射用人免疫球蛋白	317
一、静脉注射用人免疫球蛋白治疗复发缓解型多发性硬化	318
二、静脉注射用人免疫球蛋白治疗继发进展型多发性硬化	319
三、静脉注射用人免疫球蛋白治疗急性期多发性硬化	319
第四节 血浆交换	320
第五节 他汀类药物对多发性硬化的治疗作用	321
一、他汀类药物治疗多发性硬化的作用机制	321
二、他汀类药物治疗多发性硬化的疗效	323
第六节 造血干细胞移植治疗多发性硬化	325
一、造血干细胞的生物学特性和来源	325
二、自体外周造血干细胞移植治疗多发性硬化的理论基础与 MS 的实验研究	325
三、自体外周造血干细胞移植的方法	326
四、自体外周造血干细胞移植的临床应用	327
五、中山大学第三附属医院神经科在干细胞与多发性硬化方面的研究	329
六、总结与展望	338
第七节 非特异性免疫抑制剂	340
一、米托蒽醌	340
二、硫唑嘌呤	342
三、环磷酰胺	343
四、环孢素	344
五、特立氟胺	345
六、克拉立滨	347
七、吗替麦考酚酯	348
第八节 抗原特异性免疫治疗	352
一、醋酸格拉默	352
二、T 细胞受体疫苗	354
第九节 单克隆抗体	356
一、那他珠单抗	356
二、利妥昔单抗	359
三、阿仑珠单抗	361

四、达克珠单抗	362
第十节 雌激素对多发性硬化的治疗作用	366
第十一节 甲状腺激素对多发性硬化的治疗作用	368
一、神经保护和神经再生在多发性硬化治疗中的困难	368
二、甲状腺激素对神经再生的作用和对实验性自身免疫性脑脊髓炎的治疗作用	368
第十二节 多发性硬化患者缓解期的神经康复治疗	370
一、疲劳	371
二、肌强直和痛性痉挛	371
三、疼痛	372
四、共济失调和震颤	372
五、吞咽障碍	373
六、认知功能障碍	373
七、抑郁	374
八、多发性硬化康复期治疗的特殊性	374
第十三节 其他治疗	375
一、促进髓鞘再生	375
二、清除自由基治疗	378
三、抗生素	378
第十四节 联合治疗	379
一、干扰素和醋酸格拉默	379
二、干扰素 β 、甲泼尼龙和甲氨蝶呤	380
三、米托蒽醌和甲泼尼龙	381
第二章 对症治疗	383

第四篇 其 他

第一章 少年多发性硬化	390
一、定义	390
二、年龄及性别分布特点	390
三、病因及发病机制	390
四、病理改变	391
五、临床表现	391
六、辅助检查	392
七、诊断	393
八、鉴别诊断	393
九、治疗	393
十、预后	394

第二章 多发性硬化的认知功能障碍	397
一、多发性硬化患者常见认知功能损害及特点	397
二、影响多发性硬化患者认知功能的因素	398
三、常见多发性硬化认知功能损害及测验方法	398
四、认知功能损害和神经影像学改变	399
五、认知障碍的治疗	399
第三章 多发性硬化周围神经损害	403
第四章 多发性硬化与妊娠	405
一、妊娠对多发性硬化的影响	405
二、多发性硬化患者的妊娠问题	406
三、妊娠期间多发性硬化的治疗	407
附录 本课题组近年发表的“多发性硬化”相关论文目录	410

第一篇

多发性硬化的病因学、 发病机制和病理学

1

一、遗传因素

(一) 基因

1. 遗传学证据 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)可能是环境和遗传因素共同作用的结果。家系研究和双生子研究最能说明 MS 遗传易感性。例如 Bulman 等研究发现 MS 患者有家族聚集现象,尤其在同卵双生患者更明显,MS 患者中同卵双生同患 MS 的几率为 25%~34%,异卵双生同患 MS 几率为 2%~5%,而即使 MS 高发地区的发病率也仅为 0.1%~0.2%。Brassat 和 Chataway 等发现同一家系 MS 患者的残障程度非常相近。遗传流行病学研究表明 MS 患者一级亲属中 MS 发病率是普通人群的 20~40 倍。以上证据表明 MS 具有遗传易感性。确定 MS 易感基因的方法以 MS 全基因组扫描较为常用。美国、英国、加拿大、澳大利亚和芬兰分别对 MS 家系进行了全基因组扫描,并确定了 60 个基因可能参与 MS 发病,但除了 6p21 和 19q13 上的位点外,其余研究结果并不完全一致。另外几个可能与 MS 发病有关的位点包括 12q23-24、16p13、7q21-22 和 13q33-34。这些研究为发现 MS 易患基因提供了更多的资料。

2. HLA 基因 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是一组位于人类 6 号染色体短臂 21.3 位点(6P21.3)上紧密连锁的基因簇,全长 4000kb。HLA 是一组复合基因,它包括 A、B、C、DR、DQ 和 DP 等基因座位(allele)。其中 D 座位基因编码主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类抗原,后者主要参与免疫应答和免疫调节。与 HLA 基因连锁或关联的疾病其共同临床特征为:慢性复发病程、免疫介导及遗传倾向。MS 恰恰具有上述特点。早在 1972 年 Bertrams 和 Kuwert 就发现 I 类 HLA 等位基因与 MS 有关联。1973 年 Jersild 等描述 MS 与 HLA-A3、HLA-B7 和 HLA-DW2 有关联,尤其与 DW2 的相关性很强。1976 年 Compston 等发现 HLA-B7 与 MS 有很强的正性相关性。1998 年 Haines 等发现 MS 与 6 号染色体中的 HLA-DR2 等位基因有联系,HLA-DR2 单倍体一致表现在北欧的高加索人群中,而在其他人群中未发现 HLA-DR2 单倍体与 MS 有很强的联系。近年的研究表明不同人种 MS 患者均与 HLA 相关联,但其相关抗原不同,例如北欧血统高加索 MS 患者的易感基因为 HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602,而意大利萨丁尼亚和其他地中海人群 MS 的易感基因为 HLA-DR3 (DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201), DR4 (DRB1*0405-DQA1*0501-DQB1*0301),也可能与 DR2 (DRB1*1501-DQB1*0602)相关联。日本学者研究发现亚洲 MS 与 DR2、DR3 及 DR4 无相关性,而与 HLA-DPB1*0501 有相关性。Ebers

等认为尽管已经发现 HLA DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 单倍体是北欧 MS 的易感基因,但从全基因组扫描获得的信息表明 MS 易感基因是复杂的,没有哪一个基因能单独起作用。因此,北欧人群 MS 与 HLA II 类基因 DR2 相关,地中海地区人群与 DR3、DR4 相关,亚洲人群与 DPB1*0501 有相关性。

西方型 MS(或传统型 MS)被证实与 DRB1*1501 及其紧密关联的 DRB5*0101 等位基因相关;而亚洲型 MS(视神经脊髓型 MS)这种在亚洲人种相对常见的类型,并未发现与这些等位基因有相关性。这些结果表明不同 HLA 在不同人群的 MS 中起作用。

在日本的多个研究发现,超过 90% 的视神经脊髓型 MS 患者有 HLA-DPB1*0501 等位基因,并且两者之间的联系是显著的。在亚洲人群中最常见的 DPB1 等位基因是 HLA-DPB1*0501(表现为 44.9%~73.1%),但其在白人人群中比较罕见(表现为 2.6%~5.3%),故 HLA-DPB1*0501 等位基因在世界范围内的分布与视神经脊髓型 MS 的分布相一致。

3. 非 HLA 基因 除 HLA 外,研究发现非 HLA 基因(如 IL-2R、IL-7R、apoE、CTLA4 等)也影响 MS 易感性及病程进展。在 MS 的经典动物模型——实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)中, MHC 基因主要影响易感性和外显率,其他基因位点则影响临床表型(如病灶分布或脑脊液生化改变)、脱髓鞘和炎症程度等。

(1) 白细胞介素 2 受体 α 链(interleukin 2 receptor α chain, IL-2RA)和白细胞介素 7 受体 α 链(interleukin 7 receptor α chain, IL-7RA)基因: IL-2RA 和 IL-7RA 是 2007 年经全基因组扫描发现的 MS 易感基因。IL-2RA(CD25)和 IL-7RA(CD127)抗原都在调节性 T 细胞(Treg)表面表达,因此在自身免疫调节中起着重要作用。Maier 等研究发现 MS 患者血清可溶性 IL-2RA(soluble IL-2RA, sIL-2RA)较正常对照组显著升高, IL-7RA 也具有维持记忆性 T 细胞库稳态以产生自身免疫性 T 细胞的作用。Pericak 等研究发现 IL-2RA 基因 I 号内含子上的两个位点(rs12722489 和 rs2104286)、IL-7RA 6 号外显子位点(rs6897932)上的单核苷酸多态性(SNP)是 MS 易感基因。Akkad 等对欧洲 1319 例 MS 患者研究结果表明 IL-2RA 基因的内含子 3 上和 6 号外显子交界 SNP 位点(rs11256369)的基因多态性在复发缓解型 MS(relapsing remitting MS, RRMS)患者中多见, SNP 位点 rs6897932 的基因多态性在继发进展型 MS(secondary progressive MS, SPMS)和原发进展型 MS(primary progressive MS, PPMS)患者中多见。

(2) 载脂蛋白 E 基因:由于载脂蛋白 E(apolipoprotein E, apoE)在神经系统损伤后有促进轴索和髓鞘再生作用,因此 apoE 基因成为 MS 遗传学研究对象之一。2004 年 DeLuca 等报道 apoE 蛋白和 MS 轴索损伤后神经重塑有关,揭示了 MS 的临床残障程度可能和 apoE 蛋白相关。apoE 基因主要由 3 种等位基因: ϵ 2、 ϵ 3 和 ϵ 4 构成。MS 研究主要集中在等位基因 ϵ 2 和 ϵ 4 上,且争议较大。2000 年 Ballerini 对 32 例 PPMS 以及 34 例 RRMS 患者 apoE ϵ 2 等位基因多态性进行比较后发现 ϵ 2 可能延迟 PPMS 发病。2002 年 Schmidt 对 398 个 MS 家系 apoE 基因研究,结果发现扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分>6 分、病程<10 年的重症 MS 患者 apoE ϵ 4 等位基因的出现频率明显高于 EDSS<3 分、病程>10 年的轻症 MS 患者;而轻症 MS 患者 apoE 等位基因 ϵ 2 的出现频率显著高于重症 MS 患者。作者认为 apoE 基因 SNP952、SNP873、SNP888、SNP988 增加 MS 易感性。Chapman 等对 47 例 RRMS 患者研究后也发现 apoE ϵ 4 等位基因可能使 MS 病程进展更快、残障程度更重。然而也有很多学者认为 apoE 基因和 MS 的发病及预后无明显相关性。例如 1999 年 Ferri 等研究