

多发性硬化灰质病变研究进展

刘辉¹ 综述 曲方² 审校

1. 解放军第 210 医院神经内科, 辽宁省大连市 116021

2. 沈阳军区总医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110016

摘 要: 中枢神经灰质病变在多发性硬化发病机制中具有重要地位, 其病理、影像等特征与神经功能障碍密切相关。多模态 MRI 技术对于灰质病变检测具有较高的敏感性和特异性, 为相关研究提供了重要手段。除继发性轴突和神经元损伤、凋亡等机制外, 新近证实接触素 2 介导的双重免疫反应在灰质损伤中发挥关键作用, 相关进展可能改变多发性硬化的防治策略。

关键词: 多发性硬化; 灰质; 磁共振成像; 发病机制

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 长期以来被认为是一种中枢神经系统白质脱髓鞘疾病, 但越来越多的证据表明, MS 也广泛累及皮质、皮质下核团和脊髓等灰质结构, 并在疾病早期就可出现中枢神经灰质损伤的不同临床特征^[1-4]。近年来, MS 灰质病变的病理、影像和免疫机制等研究取得重要进展, 本文对此做一综述。

1 MS 灰质病变的病理学研究

86% 的 MS 患者存在大脑皮质、丘脑、基底节、下丘脑、海马、小脑和脊髓等灰质病灶, 疾病早期即有皮质和皮质下脑萎缩表现, 且深部灰质核团萎缩较为突出^[1, 3]。MS 皮质灰质病变分 3 种病理类型: I 型同时累及白质和灰质 (约占 17%); II 型为皮质内血管周围脱髓鞘; III 型为软脑膜下脑表面的脱髓鞘带 (占总体脱髓鞘的 67%), 其中 25% 的患者表现为弥漫性软脑膜下皮质脱髓鞘, 常见于进展型 MS^[1, 3]。MS 皮质病灶具有多样化形态学特征, 包括以软脑膜为基底的圆锥形、血管周围的类环形、双侧沟回镜像分布、虫咬状或龇洞样融合性病灶及巨大斑块。与白质病变比较, MS 灰质病变的炎性细胞浸润少、巨噬细胞和淋巴细胞浸润程度低^[5, 6]。

2 MS 灰质病变的 MRI 特征

MRI 是 MS 的主要诊断和评估手段, 尽管已发现深部灰质病变与 MS 患者神经功能障碍有相关性^[3, 7], 但常规 MRI 显示灰质病变的敏感性较低。近年来出现的 MRI 新技术提高了 MS 灰质病变的

检出率, 已形成具有高度敏感性的多模态 MRI 灰质病变检测序列, 为 MS 发病机制和临床研究提供了重要依据。

2.1 磁敏感成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI)

SWI 对顺磁性物质非常敏感, 可定量反映组织内铁的含量。研究发现, MS 患者的深部灰质 (如丘脑、尾状核、壳核等) 存在病理性铁沉积增高, 灰质病变内静脉成像减少, 提示病变区代谢降低。与常规梯度回波序列比较, SWI 能够通过脑组织静脉的精确可视化更好地显示 MS 病灶的铁沉积, 检出率提高 50%, 是检测 MS 灰质病变较为敏感的影像学手段之一^[8]。

2.2 双反转恢复序列 (double inversion recovery, DIR)

DIR 序列通过抑制白质和脑脊液信号显著提高了图像的对比度, 可更多检测出不同类型 MS 的皮质、灰白质交界区及海马病灶, 包括临床孤立综合征, 其皮质内病灶检出率比常规 T₂WI 和 FLAIR 序列分别增加 538% 和 152%^[3, 9], 对幕下病灶的敏感性也较高。

2.3 高场强 MRI

应用高场强 MRI 技术 (7.0T、8.0T、9.4T 等) 可极大提高灰质病灶检出率^[3, 10]。应用 9.4T MRI 技术研究 MS 患者脑标本皮质病灶影像学 and 免疫组化变化, 结果显示磷酸化神经原纤维和 T₁WI、髓

收稿日期: 2011-04-25; 修回日期: 2011-07-20

作者简介: 刘辉 (1963-), 男, 科主任, 主任医师, 博士, 主要从事神经变性疾病、脑血管病等研究。

通讯作者: 曲方 (1954-), 男, 科主任, 主任医师, 博士, 主要从事神经重症监护、脑缺血损伤的神经保护、变性疾病诊治等研究。E-mail: fangqu168@hotmail.com。

鞘碱性蛋白和 T_2 WI 之间存在相关性,提示高场强 MRI 的 T_1 WI 和 T_2 WI 序列可分别作为皮质灰质神经元密度和髓鞘磷脂含量改变的预测手段^[10]。高场强 MRI 有望成为 MS 灰质病变的活体病理评估手段,在 MS 患者的诊断和病程观察中发挥重要作用,并为治疗皮质脱髓鞘和神经元脱失的临床试验研究提供帮助。

2.4 磁转换 MRI 技术

通过神经组织磁转化率(MTR)的变化可准确评估 MS 患者的神经病理破坏程度。研究证实,MS 患者常规 MRI 正常脑灰质的 MTR 值降低,与轴突及髓鞘脱失有关。灰质 MTR 变化与临床神经功能障碍及认知损害相关,可作为 MS 神经功能障碍的独立预测因子。对于原发进展型 MS 患者,灰质 MTR 的降低可反映临床功能恶化的速率^[3,11]。

2.5 MRI 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

该序列通过测量水分子弥散方向和程度显示组织结构,其特征参数平均弥散率(mean diffusivity, MD)和各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可以量化含水组织的大小和几何形状。研究发现,MS 患者丘脑、基底节灰质的弥散率增加,灰质损伤程度随病程延长而加重,其中继发进展型 MS 的灰质损伤尤为明显^[3,12]。DTI 可以作为 MS 患者认知功能障碍的无创定量检测方法^[13]。在复发缓解型 MS 患者中,灰质 MD 与认知功能损伤程度相关,灰质弥散率能够预测原发进展型 MS 患者的 5 年累积功能障碍^[3]。新近研究还发现,合并抑郁的 MS 患者左侧额叶灰质 FA 降低、MD 升高,右侧额叶皮质病灶 MD 升高^[14]。弥散序列已成为 MS 灰质损伤的量化研究手段之一。

2.6 氢质子磁共振波谱(^1H -MRS)

^1H -MRS 可无创检测 MS 的灰质病变。MS 患者皮质和皮质下灰质氮乙酰天冬氨酸(NAA)水平降低与轴突脱失相关,是反映神经元损伤的最佳指标。胆碱(Cho)水平异常与脱髓鞘和胶质增生有关。在早期复发缓解型 MS 和临床孤立综合征患者即可发现 ^1H -MRS 指标的变化。MS 灰质 ^1H -MRS 的异常与神经功能残疾密切相关^[3,15],可作为评估 MS 灰质损伤程度及其与神经功能障碍相关性的早期敏感指标。

2.7 功能 MRI(fMRI)

fMRI 研究显示所有类型 MS 均存在功能性皮质改变,提示 MS 患者脑皮质存在功能重构的自然过程。临床孤立综合征患者执行简单作业期间对侧初级感觉运动皮质活动增加,而执行较复杂作业时,辅助和高级感觉运动区活动增加。MS 患者执行简单运动作业时,感觉-运动网络很多脑区显著激活并出现有效连接的异常改变。因此,fMRI 能够反映灰质功能的可塑性改变,是监测和评估 MS 发作后功能恢复、神经通路重建、皮质适应性变化及治疗效果的有效手段^[3,16,17]。

多模态 MRI 提高了 MS 灰质病变的诊断水平,但在直接和特异性反映 MS 神经病理变化方面仍存在局限性。PET 技术可通过定量测定细胞和代谢过程中的分子特异性标志了解 MS 免疫反应、神经元功能、神经变性及髓鞘再生的动态过程,从而弥补 MRI 的不足^[18]。

3 MS 灰质病变的临床相关性

MS 灰质影像改变与 MS 类型及其认知记忆障碍、抑郁、情感异常和癫痫等临床表现密切相关,提示灰质病变在 MS 病理机制中的重要地位。丘脑、尾状核、壳核的 T_2 低信号与 MS 患者脑萎缩程度及 EDSS 显著相关,被认为是预示神经功能障碍进展的征象^[7]。灰质平均弥散度增加、磁转化率降低也与 MS 患者的认知损伤、EDSS 评分和疾病病程有关。合并癫痫的复发缓解型 MS 患者皮质病灶较突出和广泛,皮质灰质的脱髓鞘和炎性病变可能是致病原因^[19]。MS 灰质萎缩的脑区特异性与临床表现相关,如病程短或功能损伤较轻的 MS 患者主要表现额叶和颞叶灰质萎缩,而病程长或功能损伤严重的患者则以初级感觉运动皮质局灶性萎缩为主。进展型 MS 皮质萎缩较复发缓解型严重;复发缓解型 MS 左侧额叶及前额叶皮质体积减少更明显;左侧额叶萎缩可表现听觉/口语记忆障碍,双侧额叶萎缩可表现视觉/空间记忆障碍。MS 的灰质萎缩机制涉及直接轴突横断、华勒变性、逆行及跨突触变性等病理过程^[3,20,21]。

4 MS 灰质损伤机制

4.1 逆行轴索变性 & 神经元损伤

MS 患者视神经轴突缺失与外侧膝状体小细胞层形态学紊乱相关,广泛皮质脱髓鞘的 MS 患者其皮质神经元密度降低 18%~23%,海马等深部结构的轴突缺失可达 35%,均提示 MS 灰质病变可能

继发于白质病变区的神经纤维损伤,导致灰质神经元逆行、跨突触变性^[3, 22],这种继发性轴索及神经元损伤也在 MS 动物模型中得到证实^[23],是 MS 灰质病变的重要机制。

4.2 神经元凋亡

在 MS 灰质病变机制中,神经元凋亡较炎性损伤的作用更为突出。大部分的凋亡神经元是位于皮质第Ⅲ和第Ⅴ层的大锥体细胞。神经元凋亡的同时伴随着神经组织的再生。亚急性硬化病灶附近存在神经元再生所需要的要素条件,Jun 等转录因子的表达可以保持这种神经再生活性^[24]。

4.3 免疫损伤

在 MS 早期阶段就可同时出现白质和灰质的免疫损伤。接触素 2 是一种新发现的存在于髓鞘及神经元的自身抗原。接触素 2 同源衍生物 TAG-1 (一过性表达的轴突糖蛋白 1) 特异性 T 细胞转染大鼠,可导致大鼠出现实验性过敏性脑脊髓炎,表现脑灰质血管炎性反应,而经典的鞘磷脂蛋白诱导的实验性过敏性脑脊髓炎模型中无此现象。注射 TAG-1 特异性 T 细胞后,再注射抗髓鞘磷脂蛋白抗体,可导致大鼠脑白质和灰质均出现广泛的脱髓鞘改变^[25]。基于以上研究发现,提出了 MS 灰质损伤的双重免疫攻击模式,以灰质内皮细胞接触素 2 为标靶的免疫炎症反应使血脑屏障开放,脱髓鞘因子得以进入灰质。在 MS 的Ⅰ型(灰白质交界病变)和Ⅱ型(皮质内病变)灰质损伤中,局部血流中的接触素 2 反应性 T 细胞诱导激活皮质的血管网络,使血循环中的抗髓鞘磷脂抗体能够进入脑实质,介导皮质脱髓鞘过程。在Ⅲ型 MS 灰质损伤(软脑膜下皮质表面病变)中,蛛网膜下腔淋巴滤泡中的接触素 2 反应性 T 细胞介导激活过程,使蛛网膜下腔内的抗髓鞘磷脂抗体进入脑实质介导皮质脱髓鞘^[2, 5, 25]。

5 MS 灰质病变的治疗

由于灰质病变的发生机制也涉及血脑屏障破坏、炎症、轴突损伤及华勒变性等免疫过程,所以免疫调节剂和神经保护剂对 MS 灰质病变可能具有一定的限制作用。研究显示,干扰素 β -1a、吡格列酮均可显著延缓复发缓解型 MS 皮质新发病灶及灰质萎缩的进展,雌激素受体调节剂具有改善 MS 神经元损伤作用^[2-5]。对于 MS 灰质病变,目前尚无有别于白质病变的特异性治疗。

6 展望

MS 灰质结构和功能损伤的标准化和最优化现

代影像技术是未来研究的关键领域,包括 MS 灰质损伤的影像获取、显示和分析等 MRI 新技术,以及 PET 分子影像技术等。灰质损伤与白质损伤之间的相关性、灰质病变双重免疫攻击模式是 MS 灰质损伤病理机制研究的重点方向,接触素 2 可望成为敏感的分子标志之一。这些研究的进展能够进一步揭示 MS 的发病机制并为其最优化治疗提供临床决策。

参 考 文 献

- [1] Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9): 841-851.
- [2] Rudick RA, Trapp BD. Gray-matter injury in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2009, 361(15): 1505-1506.
- [3] Filippi M, Rocca MA. MR imaging of gray matter involvement in multiple sclerosis: Implications for understanding disease pathophysiology and monitoring treatment efficacy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(7): 1171-1177.
- [4] Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(1): 54-62.
- [5] Steinman L. The gray aspects of white matter disease in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(20): 8083-8084.
- [6] Geurts JJ, Stys PK, Minagar A, et al. Gray matter pathology in (chronic) MS: modern views on an early observation. *J Neurol Sci*, 2009, 282(1-2): 12-20.
- [7] Zhang Y, Metz LM, Yong VW, et al. 3T deep gray matter T2 hypointensity correlates with disability over time in stable relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year pilot study. *J Neurol Sci*, 2010, 297(1-2): 76-81.
- [8] Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(2): 232-252.
- [9] Simon B, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*, 2010, 20(7): 1675-1683.
- [10] Schmierer K, Parkes HG, So PW, et al. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain*, 2010, 133 (Pt 3): 858-867.
- [11] Jure L, Zaaraoui W, Rousseau C, et al. Individual voxel-based analysis of brain magnetization transfer maps shows great variability of gray matter injury in the first stage of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(2): 424-428.

- [12] Akbar N, Lobaugh NJ, O'Connor P, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(5): 608-614.
- [13] 龚霞蓉,包颜明,田伟. 弥散张量成像在认知功能中的研究现状. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 286-289.
- [14] Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2010, 16(2): 189-196.
- [15] Caramanos Z, DiMaio S, Narayanan S, et al. (1)H-MRSI evidence for cortical gray matter pathology that is independent of cerebral white matter lesion load in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2009, 282(1-2): 72-79.
- [16] Filippi M, Rocca MA. Functional MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2009, 19(1): 59-70.
- [17] Rocca MA, Absinta M, Valsasina P, et al. Abnormal connectivity of the sensorimotor network in patients with MS: a multicenter fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(8): 2412-2425.
- [18] Owen DR, Piccini P, Matthews PM. Towards molecular imaging of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011, 17(3): 262-272.
- [19] Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2009, 23(10): 805-815.
- [20] Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, et al. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 690-695.
- [21] Giorgio A, De Stefano N. Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy. *J Neurol Sci*, 2010(Suppl 2): S245-S248.
- [22] Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, et al. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med*, 2010, 88(8): 753-761.
- [23] 李波,刘宁宁,檀国军. 多发性硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎中的轴突损伤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(3): 271-275.
- [24] Ferrandi C, Richard F, Tavano P, et al. Characterization of immune cell subsets during the active phase of multiple sclerosis reveals disease and c-Jun N-terminal kinase pathway biomarkers. *Mult Scler*, 2011, 17(1): 43-56.
- [25] Derfuss T, Parikh K, Velhin S, et al. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(20): 8302-8307.

多发性硬化自主神经病变的研究

周瑞瑞 综述 毕涌,张旭 审校

温州医学院附属第一医院神经内科,浙江省温州市 325000

摘要:多发性硬化是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,可以存在自主神经功能障碍。目前国内对多发性硬化自主神经病变研究较少,本文主要参考国外文献介绍多发性硬化自主神经病变的常见临床表现、可能机制、治疗措施及临床检测方法等方面的研究内容。

关键词:多发性硬化;自主神经病变;皮肤交感反应;心率变异性

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统脱髓鞘、少突胶质细胞减少和轴突变性为主要特征的自身免疫性疾病。其发病年龄多

在20~40岁,是导致青壮年残疾的主要疾病之一。常见临床症状除了肢体无力、感觉异常等,其自主神经功能障碍如直立耐受不能、排尿障碍、出

基金项目:温州市科技发展项目(Y20080094;Y20090004)

收稿日期:2011-04-19;修回日期:2011-07-20

作者简介:周瑞瑞(1987-),女,在读硕士,主要从事神经免疫学研究。

通讯作者:张旭(1963-),男,教授,硕士生导师,主要从事神经免疫学研究。E-mail:drzhangxu@gmail.com。