

·综述·

多发性硬化专题

【编者按】多发性硬化是一种以中枢神经系统白质炎症性脱髓鞘为主要病理特点的自身免疫病。最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑。MS的确切病因及发病机制迄今不明,可能与病毒感染、自身免疫反应、环境及遗传等多种因素有关。目前认为,可能是一些携有遗传易感基因的个体在后天环境中一些外因如病毒感染、外伤等的作用下,引发对中枢髓鞘成分的异常自身免疫应答而致病。除了视力受损、肌肉无力、感觉迟钝和协调障碍等症状外,MS患者普遍存在认知功能障碍,严重损害患者的生活。因此,本专题特纳入多发性硬化相关的相关文献《多发性硬化发病机制的研究进展》《中国多发性硬化症患者认知功能障碍现状及危险因素分析》,对相关问题进行探讨。

多发性硬化发病机制的研究进展

程芸¹,李映霞¹,李海霞¹,周喆²,谷有全²

作者单位

1. 兰州大学第一
临床医学院
兰州 730030
2. 兰州大学第一
医院神经内科
兰州 730030
基金项目
甘肃省中医药科
研重点项目(No.
GZKZ-2021-8);
甘肃省科技厅自
然科学基金项目
(No. 20JR10RA6
71)

收稿日期

2021-12-16

通讯作者

谷有全
guyq@lzu.edu.cn

摘要 多发性硬化(MS)是一种以炎性细胞浸润、神经元变性、轴突损伤、反应性胶质增生为特点的中枢神经系统自身免疫性疾病^[1]。其原因和发生机理未完全探明,一般认为是遗传易感性、环境、病毒感染、生活方式、免疫等多个因素共同作用的结果^[2]。本文对有关MS发病机制的研究进行综述,为临床诊断和进一步治疗措施提供科学思路。

关键词 多发性硬化;发病机理;多因素;进展

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211162

本文引用格式:程芸,李映霞,李海霞,周喆,谷有全.多发性硬化发病机制的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17(12):772-774.

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是中枢神经系统(central nervous system,CNS)自身免疫性疾病,病灶的空间多发性和时间的多发性是本病的显著特点。研究表明,MS的发病机制可能涉及多种因素^[2]。本文对有关MS发病机制的研究进行综述。

1 遗传因素

MS患者存在遗传易感性。单卵双胞胎的患病率高于异卵双胞胎,约15%的MS患者有1个患病亲属,一级亲属罹患MS的危险性较正常人群高12~15倍^[3]。以下2种基因与MS发病可能有关联。

1.1 人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)

HLA是位于人类6号染色体短臂上的基因所编码的产物^[4],参与移植排斥反应重要抗原物质的组成,与抗原肽结合后呈递给T细胞,进而参与机体免疫反应^[5]。全基因组关联研究及Meta分析显示HLA-DR的多态性与高风险区MS的易感性显著关联,与包括中国人群在内的低风险区人群MS的发生却无显著关联^[6]。

1.2 NLRP3 炎性小体

炎性小体是多蛋白复合物,参与机体固有免疫的组成,活化的炎性小体能够诱导细胞在炎性刺激下发生死亡^[7]。研究发现NLRP3在多种免疫细胞中均有表达,参与机体多种免疫性疾病的进展^[8]。有学者^[9]对1例与MS存在类似头颅MRI影像学表现的Muckle-Wells综合征(荨麻疹-耳聋-淀粉样变综合征)患者进行基因分析,发现其体内NLRP3的NACHT结构域发生CIAS1基因突变。在此之前,

Lequerré等^[10]亦发现类似病例。以上研究提示MS的发病可能与NLRP3炎性小体基因突变有关。Vidmar等^[11]采用二代测序技术发现MS患者的炎性小体相关基因位点(NLRP3、NLRP1和caspase-1)罕见突变率增加。这也进一步提示了NLRP3炎性小体基因突变在MS发病中有一定作用。

2 环境因素

MS呈世界性分布,其发病率有明显的“纬度效应”,即纬度增高,发病率增加^[12]。美国、加拿大、英格兰、北欧和新西兰南部为MS的高风险区,患病率为40/10万。亚洲和非洲的国家罹患率低,约为5/10万。我国及日本为低风险区^[13,14]。

有研究表明,迁移可能影响MS的发病率。青春期前从高危地区迁移到低危地区的人,其发病率显著降低。相反,青春前期迁移至高风险区,其发病率升高^[15]。研究表明维生素D的生物活性形式对免疫系统有调节作用,能够抑制炎性因子释放,促进抑炎因子分泌,降低实验性自身免疫性脑脊髓炎的发病率和严重程度^[16]。高纬度地区日照减少,维生素D缺乏,可能与MS的“纬度效应”有关。临床上对MS患者常规给予维生素D补充治疗。

空气污染也会影响MS的疾病进展。Esmaeil等^[17]研究发现长期生活于空气污染的环境中会导致细胞促炎因子增多和氧化应激反应,构成血脑屏障的血管内皮细胞功能改变,影响紧密连接蛋白的正常表达,血脑屏障内部结构遭受破坏,通透性增强,发生一系列炎症反应,导致髓鞘脱失,神经变性。

3 生活方式

生活习惯及饮食不均衡引起的各种疾病,如血脂升高、高同型半胱氨酸血症、吸烟等同样会影响免疫性疾病的发展。

3.1 高脂血症

有研究发现血脂水平异常与MS的病程进展及严重程度密切相关^[18]。正常情况下,血脑屏障可以抑制有害物质进入脑组织,维持CNS正常稳态。在MS急性期,血脑屏障通透性增加,外周胆碱经载脂蛋白携带进入CNS,经代谢转化为某些羟基胆固醇,参与CNS自身炎症反应,进而影响MS的疾病进展及严重程度^[19]。Mandoj等^[20]进行的多个临床试验均表明在MS患者血清低密度脂蛋白和胆碱水平与患者的扩展残疾状态量表评分呈正相关。高密度脂蛋白可降低血清中总胆固醇浓度,还可通过抑制低密度脂蛋白的氧化反应,减少外周免疫细胞的中枢浸润,保护血脑屏障的完整性,对MS有一定的保护作用^[21]。

3.2 高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)血症

研究发现在MS患者中,HHcy可单独存在,且不伴免疫机制的激活。这提示HHcy可能参与了MS的发病机制^[22]。多项临床研究都证明了在排除叶酸或维生素B₁₂缺乏症的情况下,MS患者血清中Hcy水平较健康人群显著增高^[23]。Sahin等^[24]亦发现这一现象,但Kararizou等^[25]则报道HHcy与MS并无显著相关,对此尚无权威解释。MS的发生与HHcy血症有联系,但具体的病理过程及发病机制尚需进一步的临床及基础研究。

3.3 吸烟

吸烟是MS的易感因素,长期暴露于烟草环境会加速MS病程进展^[26]。有研究证实香烟的某些成分有神经毒性或免疫调节作用,如烟雾成分尼古丁可破坏血脑屏障,此外还可诱导CNS释放一氧化氮,一氧化氮在脑脊液中代谢促使轴突变性;香烟烟雾中的某些成分如氰化物可能具有神经毒性,能引起动物CNS的脱髓鞘病变^[27],以上均会使MS发病率增加或加速其进展。

4 病毒感染

病毒感染可能是易感人群发生MS的诱因,EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、人类疱疹病毒6型(human herpes virus-6, HHV-6)是目前研究的热点

4.1 HHV-6

HHV-6是一种具有亲神经性的包膜病毒,主要感染人类CD4⁺T细胞。感染HHV-6的人群MS发病率明显增加^[28]。Voumvourakis等^[29]比较了MS患者和正常人群CNS外单核细胞HHV-6 DNA的阳性率,发现MS患者阳性率升高。活化的HHV-6能致敏T细胞,进而激活细胞免疫,引起自身免疫炎症反应^[30]。

4.2 EBV

EBV是一种DNA病毒,人群普遍易感。Haahr^[31]、DeLorenze^[32]等发现在EBV感染患者体内,抗体水平与MS发病率存在一定的相关性。研究表明,多数MS患者EB病毒血清学检查呈阳性,提示EB病毒感染可能是产生MS的前驱条件^[33]。

研究发现分子模拟及旁路激活可能是病毒感染后发生MS

的主要机制^[28]。分子模拟^[33]是指MS患者感染的病毒与CNS某些成分(如髓鞘蛋白、少突胶质细胞)有共同抗原,机体发生感染后,由病毒抗原刺激产生的特异性免疫应答产物在清除病毒的同时,亦通过交叉免疫激活T细胞,与存在交叉抗原的CNS成分发生反应,引起CNS脱髓鞘病变,导致MS的发生。旁路激活:是自身免疫性T细胞的非特异性激活导致的直接炎症反应和(或)是病毒感染导致靶器官组织的坏死性作用。这一机制使CNS受损,真实抗原(如髓鞘抗原等)被隐蔽进行释放并增强局部的免疫反应,引起炎症级联反应^[34]。病毒感染与MS的发生发展密切相关,具体的机制仍需进一步研究。

5 免疫因素

免疫机制是MS发病的最终环节,也是导致神经元变性、轴索损伤的最重要环节。多种病因作用于遗传易感者,引起外周免疫系统激活,在抗原提呈应答的作用下效应T细胞大量增殖^[35],活化的CD4⁺T细胞通过产生各种促炎因子介导和放大炎症反应,在各种免疫细胞分泌的黏附分子、整合素、细胞因子和趋化因子等的影响下,血脑屏障上紧密连接蛋白产生间隙,内皮细胞功能发生改变,导致血脑屏障通透性增加,进而进入到中枢^[21,36,37]。其介导的炎症反应导致脑内主要神经胶质细胞发生各种改变,在MS病程进展中发挥不同作用。

5.1 少突胶质细胞

少突胶质细胞在CNS中扮演维持和保护神经元的重要角色,参与髓鞘的形成。免疫细胞及各种炎性介质进入到CNS后亦可分泌促炎因子,募集更多的炎症细胞,增强MS炎症反应,强烈的炎性刺激引起少突胶质细胞功能障碍,甚至死亡,随后髓鞘脱失,神经变性^[38]。研究发现少突胶质前体细胞在髓鞘脱失后可以通过增殖、分化转化为成熟的少突胶质细胞,合成新的髓鞘。但由于新合成髓鞘长度过短且厚薄不一,功能较前降低^[39]。

5.2 小胶质细胞

小胶质细胞是CNS内的驻留细胞,即巨噬细胞。承担CNS内的天然免疫,是导致MS病理表现的主要细胞。在MS发病早期,被各种炎性介质激活的小胶质细胞分泌细胞因子和趋化因子,并诱发炎症细胞(如巨噬细胞、T细胞)浸润至CNS,并促进T细胞(如Th17)进一步活化及分化。浸润的炎症细胞及进一步活化的T细胞释放各种促炎物质及趋化因子,导致少突胶质细胞数量减少、神经元变性,最后导致髓鞘脱失、轴突损伤^[40]。

5.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞是CNS中维持神经元结构和发育的主要支持细胞,并参与血脑屏障的形成^[41]。在MS发病中,各种炎症介质激活星形胶质细胞,血脑屏障进一步被破坏,有害物质进入CNS,造成炎症损害,髓鞘脱失。星形胶质细胞在损伤区域通过增生形成胶质瘢痕,阻止轴突损伤进一步发展,但同时也抑制了髓鞘再生和轴突生长^[42]。

MS是CNS炎性脱髓鞘疾病。在MS发病中,免疫细胞占主导地位,但是免疫机制在MS中的具体机制目前尚未明确,还有待研究。

6 小结与展望

MS是CNS慢性炎症及脱髓鞘疾病,可能由遗传易感性、环境、生活方式、病毒感染及免疫机制导致,以上病因亟需更深入的研究及大样本随机对照临床试验以验证,明确其病因及发病机制将是未来的研究重点。

参考文献

[1] Coclitu C, Constantinescu CS, Tanasescu R. The future of multiple sclerosis treatments[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16: 1341-1356.

[2] Deeba E, Koptides D, Lambrianides A, et al. Complete sequence analysis of human toll-like receptor 3 gene in natural killer cells of multiple sclerosis patients[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 33: 100-106.

[3] Harirchian M H, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20: 43-47.

[4] Pisaturo M, Di Caprio G, Calo F, et al. Management of HBV reactivation in non-oncological patients[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16: 611-624.

[5] 苏明宽, 郑锦利, 杨虹, 等. MHC II类分子反式激活因子基因多态性与慢性乙型肝炎易感性的关联[J]. *现代免疫学*, 2019, 39: 184-188.

[6] Wang H, Pardeshi L A, Rong X, et al. Novel Variants Identified in Multiple Sclerosis Patients From Southern China[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 582.

[7] 董娜, 邵峰. 细胞焦亡的机制和功能[J]. *中国科学:生命科学*, 2019, 49: 1606-1634.

[8] 栾婷婷, 李燕飞, 贾延劼. NLRP3 炎症小体在多发硬化中的作用[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28: 248-251.

[9] Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Guillaume-Czitrom S, et al. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48: 1618-1619.

[10] Lequerré T, Vittecoq O, Saugier-Verber P, et al. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 709-714.

[11] Vidmar L, Maver A, Drulovic J, et al. Multiple Sclerosis patients carry an increased burden of exceedingly rare genetic variants in the inflammasome regulatory genes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 9171.

[12] Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 263-273.

[13] 贾燕, 黄月, 朱明芳, 等. 多发性硬化研究进展[J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41: 170-173.

[14] Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity[J]. *Neurology*, 2014, 83: 1022-1024.

[15] Ahlgren C, Oden A, Lycke J. A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden[J]. *Mult Scler*, 2012, 18: 1099-1107.

[16] Haghmorad D, Yazdanpanah E, Jadid Tavaf M, et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis induced mice with 1, 25-dihydroxyvitamin D3[J]. *Neurol Res*, 2019, 41: 943-957.

[17] Esmail Mousavi S, Heydarpour P, Reis J, et al. Multiple sclerosis and air pollution exposure: Mechanisms toward brain autoimmunity[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 100: 23-30.

[18] Altowaijri G, Fryman A, Yadav V. Dietary Interventions and Multiple Sclerosis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17: 28.

[19] Eunju C, Mi L K, Duk P K, et al. Hydroxycholesterol Levels in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuromyelitis Optica Revealed by LC-Ag + CIS/MS/MS and LC-ESI/MS/MS with Picolinic Derivatization: Increased Levels and Association with Disability during Acute Attack[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0167819.

[20] Mandoj C, Renna R, Plantone D, et al. Anti-annexin antibodies, cholesterol levels and disability in multiple sclerosis[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 156-160.

[21] Kamphuis WW, Derada Troletti C, Reijerkerk A, et al. The Blood-Brain Barrier in Multiple Sclerosis: microRNAs as Key Regulators [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14: 157-167.

[22] Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115: 1802-1805.

[23] 邓鹏飞, 李递通. 高同型半胱氨酸血症与神经疾病关系的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2016, 13: 145-148.

[24] Sahin S, Aksungar F B, Topkaya A E, et al. Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2007, 13: 945-946.

[25] Kararizou E, Paraskevas G, Triantafyllou N, et al. Plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis in the Greek population[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76: 611-614.

[26] Ramanujam R, Hedstrom A K, Manouchehrinia A, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 1117-1123.

[27] Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen L K, et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24: 1744-1750.

[28] Fotheringham J, Jacobson S. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: potential mechanisms for virus-induced disease[J]. *Herpes*, 2005, 12: 4-9.

[29] Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, et al. Human Herpesvirus 6 Infection as a Trigger of Multiple Sclerosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85: 1023-1030.

[30] McLaughlin KA, Wucherpfennig KW. B cells and autoantibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases [J]. *Adv Immunol*, 2008, 98: 121-149.

[31] Haahr S, Hollsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection [J]. *Rev Med Virol*, 2006, 16: 297-310.

[32] DeLorenze GN, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63: 839-844.

[33] Sepúlveda N. Impact of genetic variation on the molecular mimicry between Anoctamin-2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Multiple Sclerosis[J]. *Immunol Lett*, 2021, 238: 29-31.

[34] Duncan DS, Miller SD. CNS Expression of B7-H1 Regulates Pro-Inflammatory Cytokine Production and Alters Severity of Theiler's Virus-Induced Demyelinating Disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e18548.

[35] Martin BN, Wang C, Zhang CJ, et al. T cell-intrinsic ASC critically promotes T(H)17-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 583-592.

[36] 吕慧娟, 朱路文, 唐强. 炎症反应在多发硬化中作用机制研究进展[J]. *中国医学创新*, 2015, 12: 129-131.

[37] 张栋亮, 唐玉兰. 多发性硬化中 microRNA-155 对中枢神经系统细胞的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37: 888-893.

[38] Prajeeth CK, Kronisch J, Khoroshi R, et al. Effectors of Th1 and Th17 cells act on astrocytes and augment their neuroinflammatory properties[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 204.

[39] Moyon S, Dubessy AL, Aigrot MS, et al. Demyelination Causes Adult CNS Progenitors to Revert to an Immature State and Express Immune Cues That Support Their Migration[J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 4-20.

[40] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185: 2596-606.

[41] Wang J, Wang J, Wang J, et al. Targeting Microglia and Macrophages: A Potential Treatment Strategy for Multiple Sclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 286.

[42] Kamermans A, Planting KE, Jalink K, et al. Reactive astrocytes in multiple sclerosis impair neuronal outgrowth through TRPM7-mediated chondroitin sulfate proteoglycan production[J]. *Glia*, 2019, 67: 68-77.

(本文编辑:唐颖馨)