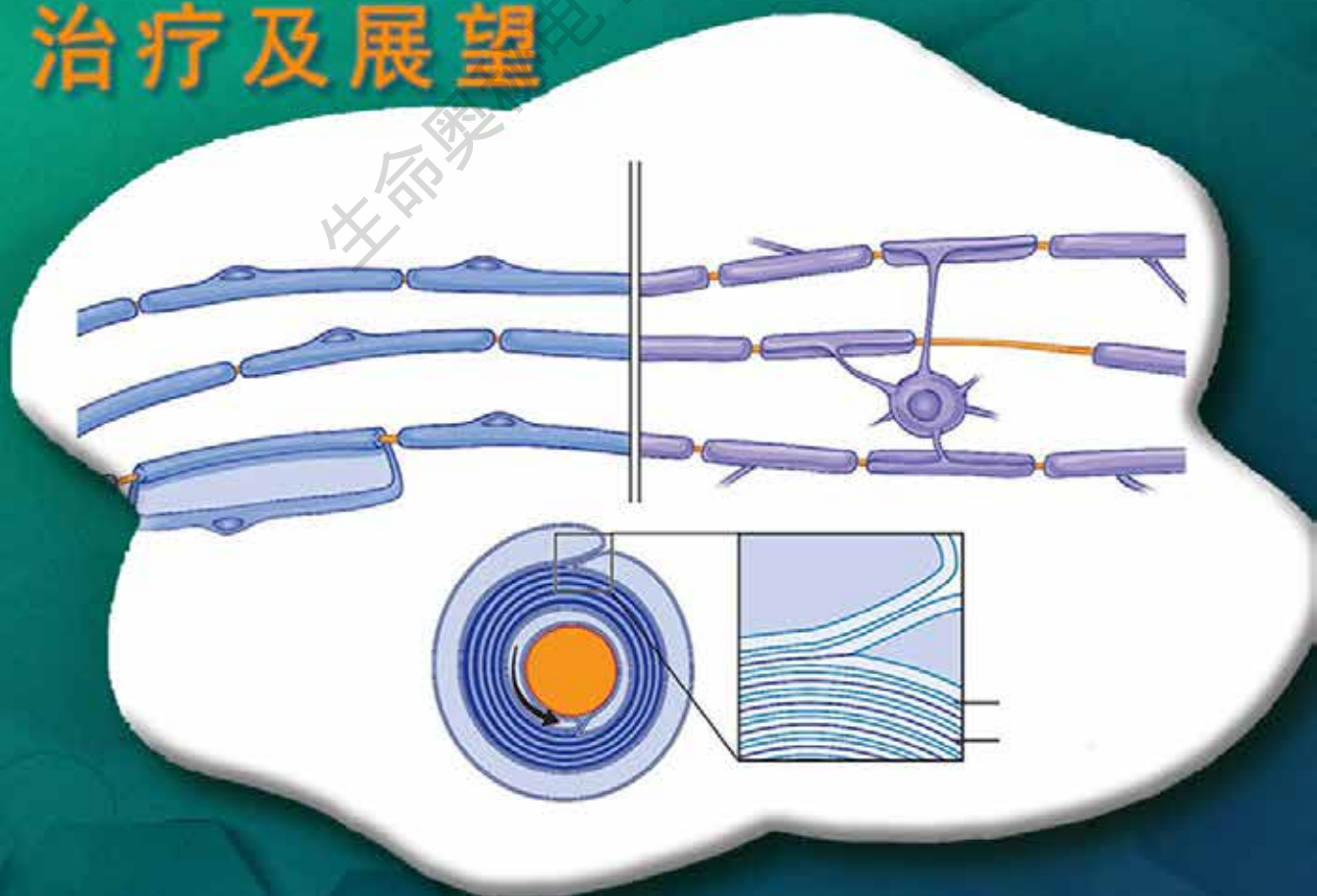


生命奥秘

总 137 期 / 2021/11

LIFEOMICS

中枢神经系统脱髓鞘疾病的治疗及展望



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录 CONTENTS

专题：中枢神经系统脱髓鞘疾病的治疗及展望

前言

一、简介	02
二、脱髓鞘过程	04
1. 髓鞘的结构和功能	04
2. 脱髓鞘相关症状和疾病	06
三、脱髓鞘与各种疾病的关系	08
1. 多发性硬化	08
2. 急性播散性脑脊髓炎	10
3. 具有抗AQP4抗体的视神经脊髓炎谱系疾病	12
4. 白质营养不良	13
5. 病毒感染导致脱髓鞘	14
6. 衰老相关的脱髓鞘及髓鞘再生缺陷(含阿尔兹海默症中髓鞘相关变化)	15
7. 中风时的脱髓鞘和髓鞘再生	18
8. 儿童时期的中枢神经系统脱髓鞘病变	19
四、脱髓鞘疾病的治疗前景	21
1. 应对伴随冠状病毒流行而来的中枢神经系统脱髓鞘疾病诊治的特殊挑战	23
2. 脱髓鞘疾病的分子标记方面的最新进展	24
3. 脱髓鞘疾病影像学诊断方面的最新进展	25

专题

中枢神经系统脱髓鞘疾病的治疗及展望

特约编辑：叶景佳，女，博士，研究方向：肿瘤生物治疗及发病机制

前言

脱髓鞘作为脑损伤后的反应，在许多神经退行性疾病中都可以观察到。而轴突再生髓鞘的失败仍然是损伤或疾病后大脑修复的最大障碍。近年来，有不少研究工作都试图促进脑损伤和疾病后的髓鞘再生，但其发生机制至今尚未完全阐明。本文对近段时间关于脱髓鞘过程和治疗策略的研究，包括多发性硬化、急性播散性脑脊髓膜炎、衰老、中风及儿童脱髓鞘综合征等的治疗方法进行了综合和梳理并对前景进行展望。

一、简介

髓鞘是包裹在神经细胞轴突外面的一层膜，其作用是绝缘并促进盐传导，加速动作电位传递。在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中，由少突胶质细胞(oligodendrocytes, OL)形成并维持髓鞘。脱髓鞘疾病是神经系统一类特殊的病变，按照髓鞘自身破坏为主还是其它组织结构破坏累及髓鞘，可分为原发性脱髓鞘(primary demyelination)疾病和继发性脱髓鞘

(secondary demyelination)疾病。其他某些遗传性髓鞘合成障碍性疾病则称为白质营养不良(leukodystrophy)(表1)。脱髓鞘疾病一般指原发性脱髓鞘病。在以原发性脱髓鞘为特征的疾病中，髓鞘和髓鞘支持细胞(如OL或Schwann细胞)受到了不同程度的损伤，而CNS组织的其他成分保持相对完整。其中，多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是最常见和最典型的。

表1 脱髓鞘疾病分类

分类	病变
原发性脱髓鞘	基本病变为原先已经形成的髓鞘脱失，而轴索相对保留，随着病情发展，轴索会出现继发性损伤，同时中枢神经系统的髓鞘再生能力有限，患者临床表现取决于脱髓鞘继发性轴索损伤和再生髓鞘的程度。如多发性硬化等。
继发性脱髓鞘	感染、缺氧等原因引起的脱髓鞘。如衰老、阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、中风和病毒感染等引起的脱髓鞘。
白质营养不良	遗传性髓鞘合成障碍。如伴皮层下囊肿的巨脑性白质脑病等。

按照不同的分类原则，脱髓鞘疾病还可分为各种不同的类型。例如，脱髓鞘疾病可分为由自身免疫系统或传染性疾病引起的炎性脱髓鞘疾病，以及具有遗传背景的脱髓鞘或无髓鞘疾病。根据发病原因，**Sehaumburg**将脱髓鞘分成五类：病毒性、免疫性、遗传性(髓鞘形成不良)、中毒性(或营养性)和创伤性。**Allen**分类法则将脱髓鞘疾病分为：(1)急性播散性脑脊髓炎——经典型(感染性、预防接种后、特发性)和超急性(急性出血性白质脑炎)；(2)多发性硬化症——经典型(**Charcot**型)、急性(**Marburg**型)、广泛性硬化症(**Schilder**型)、同心圆性硬化症(**Baló**型)和视神经脊髓炎(**Devic**型)。

不仅不同类型的脱髓鞘疾病的临床表现互相重叠，其还与神经代谢或其他炎症疾病的症状重叠，因此诊断上比较困难。治疗则取决于复发的风险和第一次治疗的长期预后。值得注意的是，除了广泛的髓鞘损伤，脱髓鞘疾病也常常涉及中枢神经系统的其它成分的损伤。例如，与神经功能缺陷高度相关的轴突损伤。此外，在关注明显的脱髓鞘过程时，髓鞘的微观结构变化却往往被忽视，但这极有可能提示了早期脱髓鞘变化。因此，髓鞘和少突胶质细胞的损失并不能完全代表髓鞘相关的各种损伤，

也就是说，脱髓鞘的诊断应该扩展。

同样重要的是，脱髓鞘并不局限于脱髓鞘疾病。事实上，一些神经退行性疾病，如**AD**也涉及脱髓鞘过程。此外，常见的脑损伤如缺血性中风也会伴随髓鞘结构的破坏和少突胶质细胞的凋亡。少突胶质细胞对缺血性脑卒中极为敏感，髓鞘缺损也是白质卒中(**white matter stroke**, **WMS**)的病理特征。还有证据表明，少突胶质细胞和少突胶质细胞前体细胞(**oligodendrocyte precursor cells**, **OPC**)的退化随着年龄的增长而增加，研究人员已经在老年啮齿动物、猴子和人类大脑中观察到脱髓鞘现象和髓鞘结构的显著变化。因此，研究不同中枢神经系统疾病的脱髓鞘发病机制可能可以加深我们对这些疾病的认识，从而开创新的治疗方法。

本文基于目前对脱髓鞘过程中的分子和细胞机制的了解，概述了各种脱髓鞘相关疾病在发病机制和治疗策略方面的最新研究。在发病机制方面重点介绍典型病症的特征性机制；在治疗策略方面，则重点介绍近几年来发表的相关领域的最新进展，包括髓鞘再生治疗策略的研究、儿童脱髓鞘综合征的治疗、病毒引起的脱髓鞘疾病的治疗，以及相关分子标志物和影像学诊断方面的进展等。

二、脱髓鞘过程

1. 髓鞘的结构和功能

髓鞘可确保快速有效的神经传导，它在高度进化的动物(如脊椎动物)的神经系统中至关重要。另外，髓鞘还在神经网络的可塑性中起重要作用。在外周神经系统(PNS)中，髓鞘由雪旺(Schwann)细胞组成，一个雪旺细胞仅形成轴突髓鞘的一个片段；在中枢神经系统(CNS)中，髓鞘由少突胶质细胞形成并维持，一个少突胶质细胞可以包裹多个轴突形成髓鞘

(图1)。髓鞘包含多达70%左右的各种脂质。其中，胆固醇通过调节膜的流动性和渗透性为髓鞘提供稳定性。半乳糖神经酰胺/硫化物也对髓鞘的维持和稳定至关重要。神经节苷脂参与轴突和髓鞘之间的相互作用。磷酸肌醇参与调节各种细胞过程。总的来说，这些脂质的主要功能是共同维持髓鞘的稳定和寿命，降低因缺乏单个脂质带来的不良影响。

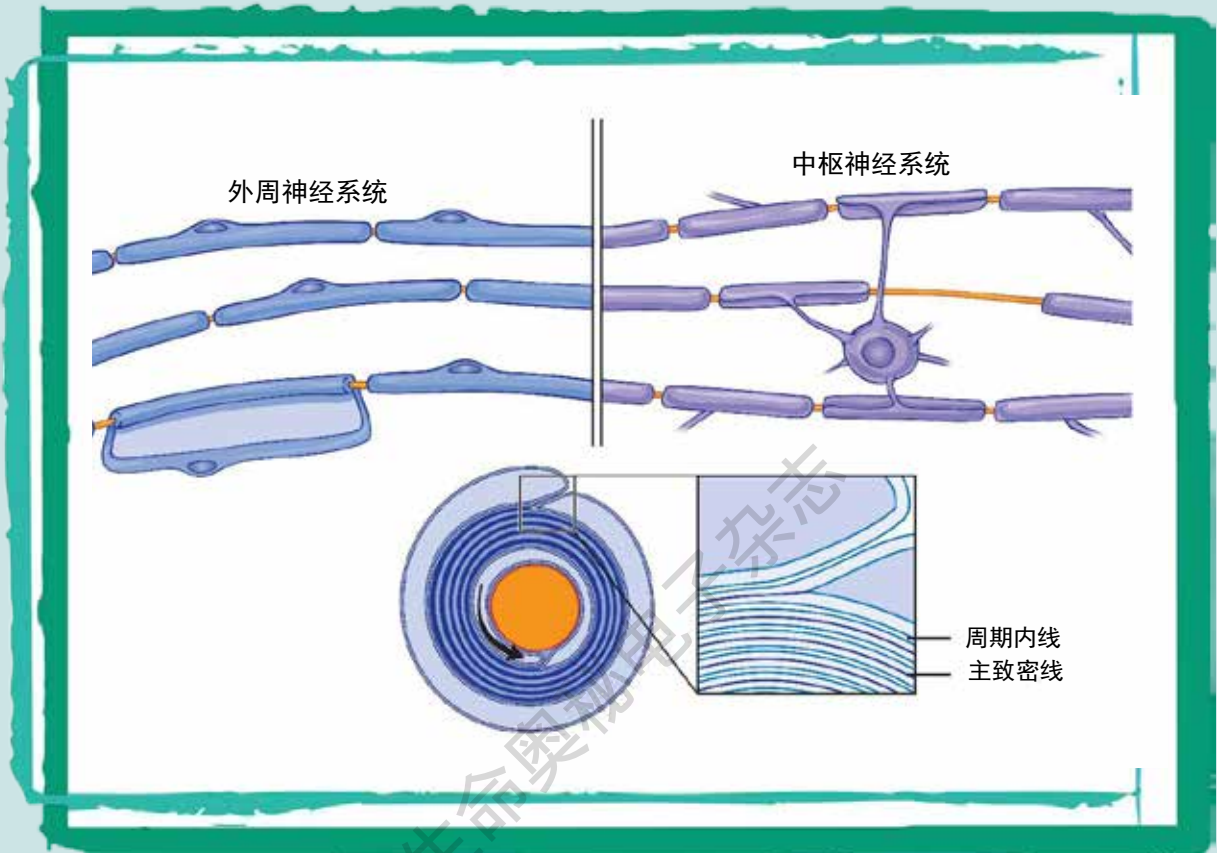


图1. PNS和CNS髓鞘形成的比较。

PNS中的雪旺细胞在轴突(橙色)周围形成单独的髓鞘(蓝色)，CNS中的少突胶质细胞在轴突上形成多个髓鞘(紫色)。雪旺细胞核位于鞘的外侧。一个部分展开的形成髓鞘的雪旺细胞：浅色的中心区域相当于致密的髓鞘拓扑结构，深色边缘代表沿着细胞边界的细胞质带。在CNS中，展示了一段无髓鞘的轴突，这符合最近的研究结果，即部分轴突上髓鞘的形成并不一致。底部为髓鞘的横截面示意图，展示了由胶质细胞膜的胞外小叶并列形成的周期内线的起源，以及由胞质小叶紧密排列形成的主致密线的起源。髓鞘通过内旋(箭头所示)的方式螺旋状包裹轴突生长。

图片来源：Salzer JL, Zalc B. (2016) Myelination. *Curr Biol*, 26: R971-R975.

髓鞘的蛋白质结构包括主致密线、周期内线、放射状成分、细胞质区、缝隙连接、轴突-胶质连接和轴突-胶质节间结构域。对髓鞘结构的电子显微镜研究表明，髓鞘具有一种特征性的周期性结构，即电子致密层和较浅层交替排列，称为主致密线和周期内线。主致密线由紧密结合的细胞质表面组成，而周期内线由紧密并列的外膜组成。髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP)占据相邻两个细胞质膜之间的表面，形成主致密线。髓鞘最重要的功能是传递动作电位。髓鞘隔离轴突，促进盐传导，从而使动作电位迅速传导。紧密的髓鞘增

加了轴突的局部阻力，降低了膜电容。通常人们假设神经元突触连接参与了神经回路的构建，髓鞘为神经回路提供了控制输入时间的途径，例如，有髓鞘轴突的个别解剖参数的改变可导致某些轴突相对于其它轴突动作电位传播减慢或加快，这对运动和感觉加工非常重要。最近的研究表明，髓鞘参与控制发育和成年期的许多活动，并有助于获得新的运动技能。此外，髓鞘还为轴突提供代谢支持。轴突表面与营养丰富的细胞外环境分离，因此轴突必须与髓鞘结合才能获得重要的代谢物。

2. 脱髓鞘相关症状和疾病

脱髓鞘现象在脱髓鞘疾病和其他病症中均有发生。脱髓鞘疾病主要涉及不损害轴突的髓鞘脱失。脱髓鞘疾病可分为炎性脱髓鞘疾病(由自身免疫系统或传染性疾病引起)，以及具有遗传背景的脱髓鞘或无髓鞘疾病。严重的脱髓鞘过程也会在衰老、脑缺血和AD时发生，并且脱髓鞘与这些疾病的机制、症状以及疾病的治疗和预后都高度相关。

在由自身免疫系统疾病引起的炎性脱髓鞘疾病中，MS是最常见和最具代表性的。MS是中枢神经系统的一种慢性疾病，其特征为免疫介导的炎症、脱髓鞘及伴随的轴突损伤导致运动和感觉功能丧失。临床上，大多数MS患者的运动和认知功能障碍会反复出现。MS的组织病理学特征是形成炎性脱髓鞘病变，并伴有不同程度的轴突损伤和星形胶质细胞增生。脱髓鞘斑块存在于白质和灰质，如大脑/小脑

皮质和脑干核。MS病变表现为髓鞘的持续破坏，而继发性轴突和神经元破坏是MS患者神经功能永久性缺损的主要原因。

由感染引起的炎性脱髓鞘疾病相对少见。例如，在亚急性硬化性全脑脑炎(subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)中，白质(white matter, WM)脱髓鞘是早期症状之一，主要影响颞叶和顶叶。SSPE是一种由变异的麻疹病毒引起的进展缓慢的脑部疾病。据推测，在SSPE中，病毒抗原和髓鞘抗原之间的交叉反应或许促进了免疫介导的炎性脱髓鞘的发生。随着时间的推移，炎症减轻，但破坏性变化反而增多，并伴有广泛的髓鞘脱失和反应性星形细胞增生。患者的运动和语言功能退化，到了晚期，患者处于植物人状态。

具有遗传原因的脱髓鞘疾病，例如Charcot-Marie-Tooth(CMT)病1B型、

Déjérine-Sottas综合征和先天性髓鞘不足，这些疾病与肌肉无力和肌萎缩、感觉缺失及骨骼畸形有关。雪旺细胞和OL的遗传缺陷，会引起髓鞘形成细胞的代谢损伤，进而导致原发性脱髓鞘。

如前所述，脱髓鞘不仅限于脱髓鞘疾病，也常常发生在缺血性中风中，因为OL和雪旺细胞对缺血性损伤特别敏感。原发性脱髓鞘是

由先天或后天疾病导致的神经髓鞘变性和丧失，而轴索保留下来。继发性脱髓鞘疾病则包括了一系列白质疾病，其特征是对神经元或轴突的损害以及由此导致的髓鞘破坏。这些都经常在颅脑外伤、AD和衰老中观察到。这些疾病通常还伴随着认知能力和运动能力的下降。

下文将详细介绍各种脱髓鞘疾病的机制和治疗前景。

生命奥秘电子杂志

热点 · 频道



www.LifeOmics.com

三、脱髓鞘与各种疾病的关系

在本节中主要讨论的是一些最具代表性的脱髓鞘疾病的病理生理情况(而非各种髓鞘疾病的详尽描述),主要关注髓鞘病理学的鲜明特征,以及不同细胞群在获得性和遗传性疾病中的特殊作用。首先,以多发性硬化为例,本文讨论的是炎症性脱髓鞘疾病病变的形成和髓鞘损伤的机制。多发性硬化是中枢神经系统最常见的获得性脱髓鞘疾病,其病因尚不完全清楚。其次是急性播散性脑脊髓炎和视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD),这些疾病被公认是由自身免疫系统病变引起。此外,本文还讨论了

在遗传性白质病变(白质营养不良)中,星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞之间的特异性相互作用,以及这些作用是如何导致髓鞘脱失的。最后,本文讨论了病毒感染引起的脱髓鞘疾病,以及衰老、中风相关的脱髓鞘疾病。

髓鞘的病理学研究须着重于更好地理解导致髓鞘变性和髓鞘去除的机制,以及与轴突-少突胶质细胞-髓鞘这一单位损伤有关的细胞相互作用。了解中枢神经系统不同类型细胞之间的相互作用,不仅与疾病的发病机制有关,而且对病变的修复也同样重要。

1. 多发性硬化

多发性硬化症(MS)是一种慢性炎症性疾病,发生的脱髓鞘对中枢神经系统(CNS)有特殊影响。多发性硬化症是中枢神经系统最常见的疾病之一,全球发病率为每10万人30例,而欧洲为每10万人80例,症状表现出相当程度的异质性,其中自主神经、视觉、运动和感

觉问题最为常见。虽然其原因不明,但被认为是由于复杂的遗传、表观遗传和环境因素造成的。其诊断是基于综合临床、影像学和实验室检查结果。虽然大多数患者经受过复发-缓解型多发性硬化症,然而,随着时间的推移,这些患者中有一半进入了进展期。目前,还没有

可治愈多发性硬化症的疗法，但研究人员正在寻找更有效和可耐受的治疗方法。

尽管在MS中导致少突胶质细胞死亡和髓鞘损伤的起始损伤尚未确定，但人们普遍认为前吞噬或初始病变阶段先于完全成熟的髓鞘吞噬(图2)。据报道，因MS急性死亡的患者在初始病变时发现大量具有浓缩核的少突胶质细胞，但未显示出典型的细胞凋亡特征。通常缺乏活化的caspase-3免疫反应性，表明存在另外的细胞死亡途径。这些初始的前吞噬区域中的髓鞘，用髓鞘染色剂劳克坚牢蓝

(LuxolFastBlue,LFB)进行免疫组化检测，可能显得苍白(正常为蓝色)，部分呈污迹和水肿。在病变的这个阶段可以看到小胶质细胞激活但未见明显的髓鞘吞噬作用。当前讨论的一个问题是：早期MS病变的不同病理表现是否体现了不同个体之间所患疾病的差异，或者只反映了病变形成的不同阶段。最初的病变以细微的少突胶质细胞和髓鞘病状为特征，随后进入活动性脱髓鞘过程，这与磁共振成像(MRI)和磁共振(MR)显示的“前病变”相对应，在几周几个月内发展为典型的钆增强MS病灶。

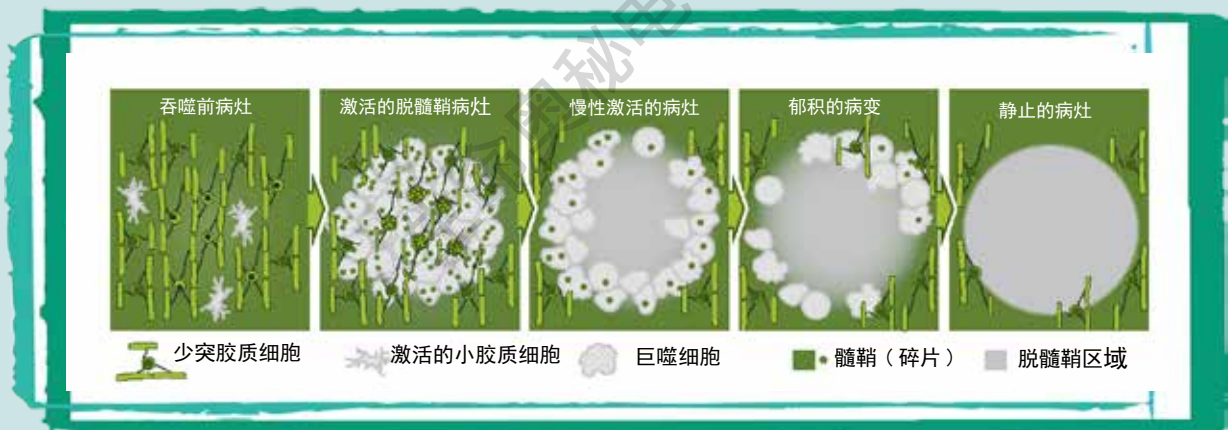


图2. 多发性硬化局灶性损伤病理。

一个连续的以巨噬细胞活化和髓鞘脱失为特征的多发性硬化病灶演变过程，其发生时间可达数月甚至数年。

图片来源：Christine Stadelmann, Sebastian Timmler, *et al.* (2019) Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*, 99: 1381–1431.

来自MRI和病理学的数据都支持MS是“全脑疾病”，并表明除了显著的局灶性脱髓鞘病变外，所谓的正常外观的白质中可能会发生疾病特异性变化。除了在局灶性脱髓鞘病变周围和沿白质束发生的组织改变(提示沃勒变性)外，正常外观的白质中的弥漫性异常包括散在的T淋巴细胞浸润、部分以小胶质结节形式出现的小胶质细胞激活、淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)阳性的轴突

轮廓和反应性星形胶质细胞增生。这些证据表明疾病变化过程并不局限于或源自局灶性脱髓鞘病变。最近有研究发现MS患者存在髓鞘轴突肿胀症状，同时病理检测几乎没有发现局灶性脑部脱髓鞘病变，但放射学检测结果则不然，可见正常外观的白质是一种独立于脱髓鞘的病理特征。这一发现凸显出轴突和髓鞘/少突胶质细胞在疾病中的密切关系，但尚未完全揭示它们间的相互作用。

2. 急性播散性脑脊髓炎

与MS相比，急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)是一种静脉周围组织脱髓鞘的病理表现，缺乏在MS中典型存在的进行性神经退行性改变。这不仅表现了两种疾病发病机制存在根本差异，而且还凸显了CNS内源因子与MS发病机制存在关联，十分接近长期暴露于外源(或改变了的自身)抗原。因此，深入了解ADEM中髓鞘损伤的机制，有助于建立一些可验证MS病发生机制的概念。

临床上，ADEM的特点是突然出现多灶性神经症状，经常伴有脑病，通常会快速恢复，常见于儿童和年轻人。病理学上，ADEM的特点是经常发生在特定大脑区域的、局部加重的、多个静脉周围的完全脱髓鞘。如果多个邻近血管受到脱髓鞘的影响，则可能发生合并，但MS中也存在典型的大且融合的病变，这一点可能会干扰ADEM的诊断。同时，在小型活检标本中，MS血管周围脱髓鞘也可能与ADEM混淆。ADEM血管周围炎性浸润包括T细胞、泡沫状巨噬细胞，以及(至少在病变早

期存在的)粒细胞(含嗜酸性粒细胞在内)，也可见免疫球蛋白和活化补体成分的积累。与MS相比，ADEM血管周围脱髓鞘的特征与所有脱髓鞘病变的发展阶段相似。ADEM经常发生在接触抗原后，例如通过上呼吸道、胃肠道感染或免疫接种后。这支持了对疾病发病机制至关重要的分子拟态假设。相应地，由髓鞘抗原免疫反应诱导的实验模型，导致脑和脊髓炎症在血管周围加重，经常被认为更接近ADEM的模型而不是MS的模型。

ADEM脱髓鞘的机制很可能与抗髓鞘蛋白的抗体反应有关。相应的，约40%的儿童ADEM患者和约20%的成人ADEM患者体内检测出抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)的血清抗体。MOG抗体病最近被确认为一类独特的脱髓鞘疾病，临床表现多样，包括ADEM、视神经炎和横纹肌炎。另外，部分临床诊断为NMOSD的患者也可能出现抗MOG抗体而非抗水通道蛋白4(Aquaporin 4, AQP4)抗体。有研究者将取自复发性视神经炎患者的抗MOG血

清抗体注射到T细胞转移的啮齿动物体内，发现可以导致静脉周围和软膜下脱髓鞘。

ADEM中髓鞘破坏的机制很可能涉及T细胞介导的血脑屏障开放和抗体介导的髓鞘破坏(图3)。抗体依赖性吞噬作用、补体依赖性髓鞘分解和抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)都有可能发挥作用。重要的是，除了预后最好的典型性单相疾病外，还存在多相疾病和复发性疾

病变体，特别是在MOG阳性患者中，其潜在的免疫机制仍需阐明。在儿童群体中，阳性的MOG抗体血清状态预示着患MS的风险降低。总之，ADEM中抗体介导的脱髓鞘在临床上主要会导致自限性的暴发性脱髓鞘疾病，在空间上局限于静脉周围CNS组织。虽然在ADEM的急性脱髓鞘过程中轴突损伤严重，但该病未发现进行性神经轴突退化。



图3. 脱髓鞘的机制。

脱髓鞘最常见于两种非互斥的病理生理机制：原发性髓鞘损伤(左)或原发性少突胶质细胞损伤(右)。抗体介导的疾病、原发性轴突病变和结构蛋白缺陷倾向于与髓鞘损伤相关，而病毒感染及遗传和代谢缺陷也对少突胶质细胞的存活产生负面影响。ADEM, 急性播散性脑脊髓炎；CPM, 脑桥中央髓鞘溶解症；NMOSD, 视神经脊髓炎；PMD, Pelizaeus-Merzbacher病；MS, 多发性硬化症；PML, 进行性多灶性白质脑病；MOG, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白。

图片来源：Christine Stadelmann, Sebastian Timmler, *et al.* (2019) Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*, 99: 1381–1431.

3. 具有抗AQP4抗体的视神经脊髓炎谱系疾病

具有抗AQP4抗体的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是原发性星形胶质细胞病变,伴有继发性少突胶质细胞和髓鞘损伤。除了典型的视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO),许多临床综合征都归因于AQP4血清自身抗体。NMO的特点是主要影响视神经和脊髓,导致失明和瘫痪。由于临床和病理的相似性,NMO一直被认为是MS的变体,直到NMO-Ig被确定为一种疾病特异性血清自身抗体。研究发现NMO-Ig以AQP4为靶点,AQP4是中枢神经系统的主要水通道,在邻接脑毛细血管的星形细胞足突上以高密度表达。其表达不限于中枢神经系统,也在其他器官,如肾脏、肺和胎盘中表达。灰质的高抗原密度区域,如脊髓中央和延髓背侧等,可能特别容易发生病变。

除毛细血管周围星形胶质细胞外,神经胶质外膜星形胶质细胞、室管膜细胞和脉络丛上皮细胞均表达AQP4。抗AQP4抗体介导的针对这些屏障部位的细胞损伤会促进致病性抗体进一步进入脑脊液和CNS实质,从而触发脑室周围和膜下发生病变。脑室周围器官,即没有血脑屏障(blood brain barrier, BBB)保护的中枢神经系统区域,如延髓背侧,也是病变形成的好发部位。在NMO患者中检测到抗葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)的自身抗体与脑内皮细胞上的靶细胞结合并导致BBB被破坏,从而致使抗AQP4抗体进入,进而对星形胶质细胞造成损害。

星形胶质细胞死亡后少突胶质细胞快速耗竭的机制尚未完全阐明。实验模型提示在少突胶质细胞中存在由谷氨酸介导的兴奋性毒性

和活化补体成分引起的旁观者沉积(bystander deposition),即在NMO中AQP4-IgG与星形胶质细胞AQP4结合后会活化可溶性补体蛋白,导致补体膜攻击复合物沉积在附近的少突胶质细胞上,造成少突胶质细胞损伤)。与在早期NMO病灶中观察到的对少突胶质细胞产生明显毒性相一致,髓磷脂的神经髓鞘固蓝染色法(Luxol fast blue, LFB)染色仅减少,但并非完全缺失,而且髓鞘内水肿明显。同时,当巨噬细胞开始再吸收髓鞘时,在变性、空泡化的髓鞘中仍然可以发现致密髓鞘蛋白——如髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP)和蛋白质脂蛋白(proteolipid protein, PLP)——的免疫活性。相反,非致密髓鞘蛋白,如髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)和2',3'-环核苷酸3'-磷酸二酯酶(2',3'-Cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNP)的免疫活性在早期病灶中显著降低,这与少突胶质细胞死亡后继发性髓鞘变性相一致,也和病人身上观察到的现象相似。一项在脑内注射重组人抗AQP4抗体和补体的实验,再现了在人类疾病中观察到的星形胶质细胞、少突胶质细胞和髓鞘丢失的顺序。在早期NMO病变中,几乎消耗殆尽的星形胶质细胞和少突胶质细胞显然不支持少突胶质细胞再生和髓鞘修复。虽然反映星形胶质细胞再生的单极和双极GFAP阳性细胞经常可以在NMO病灶中发现,但少突胶质细胞补充和髓鞘再生的证据却很罕见。相反,在NMO病灶中,中枢神经系统轴突的雪旺细胞再生却可能十分常见。早期NMO病变的特点是轴突的保存,但急性轴突运输障碍也可在实验性病变中观察到。当然,在慢性

病阶段，轴突丢失和脊髓萎缩通常很严重，超出在MS中观察到的程度。值得注意的是，虽然NMO以逐步的、与发作相关的功能障碍积累为特征，但未观察到MS中常见的疾病逐渐恶化的过程。总的来说，NMO中的脱髓鞘是

由对星形胶质细胞的免疫攻击引起的，表面看来，星形胶质细胞与轴突—髓鞘单元无关，也正是因此，NMO被当作一种彰显了CNS中胶质细胞之间相互依赖和密切作用的典型疾病。

4. 白质营养不良

尽管炎症性脱髓鞘疾病最为普遍，但对于许多原发性少突胶质细胞/髓鞘病理和其他中枢神经系统固有细胞群在髓鞘疾病中所起作用的基本见解，都来源于对遗传性白质疾病(统称为白质营养不良)的研究。根据目前的分类标准，已有90多种疾病被识别，随着下一代测序技术的出现，还会有更多的疾病种类被定义。

遗传缺陷导致的低髓鞘或脱髓鞘疾病被称为白质营养不良。白质营养不良有不同的发病年龄、影像学表现和临床过程，反映了这类疾病潜在遗传改变的多样性。新的分类系统依据在白质中受影响的细胞群，将其分为原发性少突胶质细胞/髓鞘缺陷、星形细胞病、白质轴突病、小胶质细胞病和白质血管病。

这种分类系统转向病理生理学的倾向凸显了中枢神经系统中复杂的细胞间依赖性及其对疾病发展的影响。例如，胶质细胞合胞体在髓鞘病理中的作用通过编码星形细胞或少突胶质细胞瘤的间隙连接蛋白(connexins, Cx)的基因突变得得到凸显，其中星形细胞Cx43在眼齿指发育不良(oculodentodigital dysplasia, ODDD)中的功能丧失或少突胶质细胞Cx47在佩梅样病(Pelizaeus Merzbacher-like disease, PMLD)中的功能丧失都与髓鞘丢失有关。

PMLD是一种罕见的常染色体隐性遗传的弥漫性脑白质髓鞘形成障碍疾病，其临床表现和PMD患者相似。此外，一些引起功能缺失的突变，如引起胶质细胞粘附分子(glial cell adhesion molecule, GlialCAM)、伴皮层下囊肿的巨脑性白质脑病-1 (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts-1, MLC1)和电压门控氯离子通道2(chloride voltage-gated channel 2, CLCN2)功能缺陷的突变，所有这些都与星形胶质细胞的离子和水稳态相关的蛋白质，都与伴皮层下囊肿的巨脑性白质脑病(megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, MLC)相关。MLC是一种引起白质肿胀和髓鞘空泡化的疾病。令人惊讶的是，主要的小胶质细胞基因突变，如伴球状体遗传性弥漫性白质脑病(hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, HDLS)中的集落刺激因子1受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R)，或在Nasu-Hakola病中表达的髓样细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2)及其衔接蛋白酪氨酸激酶结合蛋白(tyrosine kinase binding protein, TYROBP)，都能通过尚不明确的机制导致迟发性脱髓鞘。

5. 病毒感染导致脱髓鞘

脱髓鞘是人类和其他哺乳动物中几种病毒性中枢神经系统感染的标志。这些机制通常涉及少突胶质细胞凋亡和/或裂解以及负责髓鞘生物合成的细胞内机制的破坏。

这方面研究最充分的例子之一是进行性多灶性白质脑病(**progressive multifocal leukoencephalopathy, PML**)，这是一种致命的脱髓鞘疾病，由CNS感染双链DNA多瘤病毒JC引起。JC病毒(JCV)的潜伏性感染在人类中非常普遍，而中枢神经系统溶解性感染几乎只存在于免疫抑制的情况下。

单纯疱疹病毒(HSV)感染是否与多发性硬化症的发生有关仍存在争议，但近来有研究表明HSV-1既往感染可能与小儿MS/CIS发病有关，而在成人MS的发展中可能没有作用。此外，HSV-2既往感染可能与MS/CIS发病有关。其机理有待进一步研究。

中国研究人员于2020年4月1日发表了首例与COVID-19相关的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(**Acute inflammatory**

demyelinating polyneuropathy, AIDP)/格林巴利综合征 (**Guillain Barre syndrome, GBS**)的推定病例。据报道，该患者从中国武汉返回后最初出现自身免疫性神经病变的迹象，后来被检测出COVID-19呈阳性。考虑到时间关联，推测SARS-CoV-2感染可能是导致AIDP发展的原因。在此之后，由Toscano等人发表的意大利病例系列报告介绍了5例在COVID-19感染后开始发病的AIDP病例。大约在同一时间，西班牙发表了两份病例报告，报告了在COVID-19阳性的患者中发生Miller Fisher综合征和多发性脑神经炎(**polyneuritis cranialis, PNC**)的病例。所有这些研究都表明，AIDP发生在疾病早期，并遵循准感染(**Para-infectious**)模式，而不是经典的后感染模式。其潜在病理生理机制可能是病毒诱发的脱髓鞘导致继发性神经侵袭，而不是病毒感染产生炎症环境，继而引发异常免疫反应(继发于分子模拟)，然后导致周围神经脱髓鞘。

6. 衰老相关的脱髓鞘及髓鞘再生缺陷 (含阿尔兹海默症中髓鞘相关变化)

6.1 衰老相关的脱髓鞘机制

衰老涉及白质(WM)完整性变化,并导致认知功能下降。磁共振成像检查髓鞘水含量提供了进一步的证据,表明髓鞘的变化可作为衰老的敏感指标。同时,与年龄相关的神经退行性疾病,例如AD,也存在明显的脱髓鞘现象,这为髓鞘和OL作为衰老和神经退行性疾病的潜在治疗靶点提供了依据。

少突胶质细胞产生并维持着髓鞘,因此,OL的损失和功能失调会导致髓鞘崩溃。OL和OPC易受炎症、DNA损伤以及淀粉样蛋白- β (amyloid- β , A β) 累积导致的A β 毒性的影响。因为这些情况都随着年龄的增长而增加,所以可以预见OL和OPC的退化也随着年龄的增长而增加。研究明确表观遗传改变可导致OPC的分化能力随着年龄的增长而下降,这可能导致OL的功能障碍或缺失(图4红色实线方框)。

当然,OL的丢失并不是衰老相关脱髓鞘唯一的潜在病因。事实上,髓鞘的组成还能以一种独立于OL存活的方式进行调节。髓鞘蛋白的丢失和变性也会导致衰老过程中的脱髓鞘。缺乏21.5KD的MBP亚型,或衰老相关的2',3'-环核苷酸3'-磷酸二酯酶(CNPase)的失调也可能破坏髓鞘的结构。除了蛋白质的改变外,胆固醇和脂肪酸的改变也会导致髓

鞘损伤,正如在AD中所观察到的WM异常一样,与最近的一项研究一致,该研究揭示了脂质代谢对于维持成年期髓鞘完整性至关重要(图4橙色实线方框)。值得注意的是,在AD中A β -诱导的MBP丢失有可能促进疾病的进展(图4紫色实线方框)。

衰老大脑环境的其他组成部分也与髓鞘内稳态密切相关。小胶质细胞作为WM的常驻免疫细胞,其清除髓鞘碎片的能力对髓鞘内稳态至关重要。小胶质细胞被认为会在老年人的大脑中形成促炎症表型,并导致髓鞘丢失(图4黄色实线方框)。一项研究表明,衰老相关的髓鞘降解加重了小胶质细胞清除功能的负担,进而导致小胶质细胞衰老和免疫功能紊乱。小胶质细胞和星形胶质细胞都在髓鞘的形成和维持中发挥作用。星形胶质细胞中与衰老相关的变化已经被研究了多年。星形胶质细胞在健康状态下促进髓鞘形成和髓鞘维持,而WM中异常星形胶质细胞的增多与AD和衰老状态下的髓鞘丢失相关。此外,与血管相关的变化也影响WM衰老(图4青色实线方框)。外膜细胞功能障碍导致的多种与认知功能障碍相关的疾病,已被发现与脱髓鞘有关。

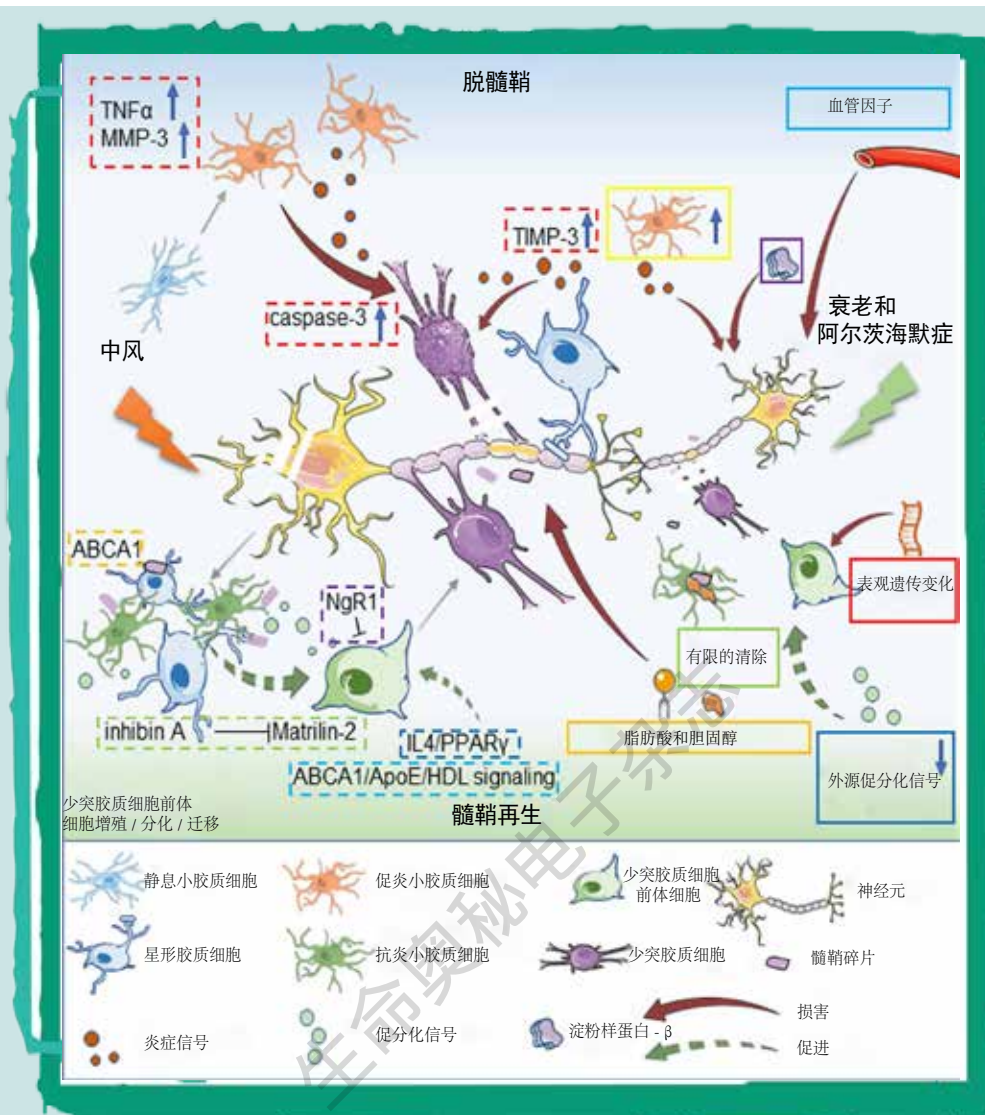


图4. 在衰老、AD和中风中的脱髓鞘和髓鞘再生过程。

在衰老和AD中，血管因子、小胶质细胞/星形胶质细胞炎症因子和淀粉样蛋白-β (Aβ) 破坏髓鞘完整性并损伤OL。脂肪酸和胆固醇代谢障碍会加重髓鞘破坏。表观遗传变化和缺乏外源性促分化信号会对OPC增殖/分化造成不可逆转的损失。胆固醇限制了小胶质细胞清除髓鞘碎片的能力，从而抑制了髓鞘再生。缺血性中风时，星形胶质细胞中的金属蛋白酶组织抑制因子-3(tissue inhibitors of metalloproteinase-3, TIMP-3)和小胶质细胞中的TNF-α和MMP-3被诱导，增加了caspase-3依赖的OL死亡，加重了脱髓鞘损伤。小胶质细胞和浸润的巨噬细胞被激活以清除受损的髓鞘碎片和死亡的神经元。星形胶质细胞也通过三磷酸腺苷结合盒转运体A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)途径参与去除死亡细胞和髓鞘碎片。脑卒中后多种分子机制参与了髓鞘再生。反应性星形胶质细胞分泌抑制素A，抑制OPC中Matrilin-2的表达，不利于OPC的分化和髓鞘再生。Nogo受体1 (Nogo receptor 1, NgR1)信号不利于OPC向OL转化。胆固醇合成相关的ABCA1/ApoE/HDL信号通路促进OPC迁移和OL成熟。白介素-4/PPARγ 信号轴促进OPC分化和成熟。

图片来源：Chen D, Huang Y, Shi Z, *et al.* (2020) Demyelinating processes in aging and stroke in the central nervous system and the prospect of treatment strategy. *CNS Neurosci Ther*, 26(12):1219-1229. doi: 10.1111/cns.13497.

6.2 衰老过程中的髓鞘再生不足

作为脱髓鞘的平衡因素，髓鞘再生是 WM 修复的高效过程和关键再生机制。过去，人们认为 OL 和髓鞘生成在整个正常成年期都不会受到阻碍，因为绝大多数形成髓鞘的 OL 被认为在整个生命过程中都保持稳定。然而，最近的研究表明，髓鞘的新陈代谢随着年龄的增长而下降，这可能会限制损伤后髓鞘再生的效率。事实上，在 cuprizone 诱导的脱髓鞘小鼠模型中，当使用年轻小鼠时，脱髓鞘后髓鞘再生迅速发生，包括髓鞘标记物的重新表达和 OL 的再生；但在老年小鼠中，cuprizone 诱导后，髓鞘再生过程变得不充分和不完整。此外，与神经退行性改变相关的脱髓鞘可能会在早期阶段刺激少突胶质细胞以促进髓鞘再生，但当 OL 和髓鞘的代谢随着年龄的增长而下降时，这个过程可能会受到阻碍，导致 WM 变性恶化。

衰老对髓鞘再生的影响是多方面的。据报道，衰老会损害 OPC 的募集和分化，这可能与年龄相关的髓鞘再生能力下降有关。因此，针对 OPC 和 OL 再生和分化进行调节的疗法可能是治疗脱髓鞘的一种有效策略。Björn Neumann 等人最近探索了二甲双胍恢复老

化 OPC 再生的潜力，并观察到在二甲双胍的作用下，OPC 重新获得对促分化信号的敏感性，从而恢复髓鞘再生。然而，衰老也限制了在髓鞘再生过程中移植间充质干细胞促进 OL 生成的能力，这可能会限制干细胞疗法在衰老中的应用。这引出了一种理论，即 OPC 环境因素的老化可能是导致髓鞘再生恶化的罪魁祸首。

小胶质细胞和星形胶质细胞在构建 OPC 的环境中起着重要作用。研究表明，假设衰老 OPC 在响应外源性促分化信号时仍保持再生的潜力(图4蓝色实线方框)，那么小胶质细胞和源于单核细胞的巨噬细胞是髓鞘再生成功的关键，衰老相关的小胶质细胞变化和胆固醇清除失败可能在衰老中枢神经系统的髓鞘再生中起着重要的限制作用(图4绿色实线方框)。因此，通过调节小胶质细胞等因素来优化 OPC 的微环境是一种潜在的髓鞘再生支持疗法。为了支持这一理论，Rawji 等人最近发现烟酸通过活化巨噬细胞/小胶质细胞增强髓鞘吞噬功能，从而促进 OPC 的募集和髓鞘再生。星形胶质细胞在衰老相关的髓鞘再生能力下降时所起的作用仍有待明确。

7. 中风时的脱髓鞘和髓鞘再生

中风是全世界致死与致残的主要原因，在全球范围内，尤其是在低收入和中等收入国家，它造成越来越多的健康和经济负担。中风风险因年龄、性别、种族和地理位置而异。人们普遍认为，许多危险因素与中风有关，包括年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症和睡眠模式等。年龄是中风最危险因素之一，因为中风的风险在男性和女性中都随着年龄的增长而显著增加。随着年龄的增长，WM病变中的髓鞘再生效率降低。随着世界人口的不断老龄化，中风的患病率将进一步增加。缺血性中风常伴有WM损伤。WM占人脑的一半，比灰质更容易受到缺血性损伤，因此WM损伤是缺血性损伤的重要组成部分。缺血性卒中引起的WM损伤可导致长期的感觉运动和认知功能障碍。虽然已有大量关于中风的临床前和临床试验，但对中风损伤与恢复的研究却很少。

WM主要由中枢神经系统中髓和无髓轴突、OL和其他胶质细胞(包括小胶质细胞和星形胶质细胞)组成。为了维持神经元的正常功能，髓鞘需要存在于整个成年期。成熟的髓鞘脂质代谢迅速。为了在成年期维持髓鞘的完整性，需要髓鞘成分持续合成和代谢。OL在极易发生缺血性中风的中枢神经系统中合成髓

鞘。而缺血性中风伴有髓鞘结构破坏和OL凋亡。髓鞘脱失被认为是由内源性或外源性损伤引起的OL死亡的结果。最近的研究表明，除了OL的死亡外，髓鞘脂质水平的降低也可能是造成脱髓鞘的原因。髓鞘脂质代谢紊乱可不依赖OL的死亡来驱动髓鞘脱失。在中风后缺血的大脑中，胆固醇合成和运输障碍可减少髓鞘形成，促进OL损失，降低少突胶质细胞生成。

另一方面，缺血性中风会诱导OPC增殖，并分化为成熟OL，以期恢复OL。如前所述，髓鞘再生是WM修复的关键再生机制之一。然而，这些OPC大多在分化为成熟OL的早期就被阻断，未能分化为成熟OL，甚至有少量增殖的OPC分化为星形胶质细胞，导致不完全的再髓鞘化。尽管星形胶质细胞和小胶质细胞在髓鞘再生过程中起着有益还是有害的作用仍有争议，但它们对促进OL的增殖和分化以及轴突的髓鞘再生至关重要。皮质下白质卒中(white matter stroke, WMS)占所有脑卒中亚型的25%，其病理特征是髓鞘丢失。WMS表现为OL死亡、髓鞘丢失、轴突变性、小胶质细胞活化、WM萎缩和功能损害，衰老会进一步加重这些损伤。

8. 儿童时期的中枢神经系统 脱髓鞘病变

在过去的20年里，脱髓鞘疾病的治疗取得了重大进展。例如，20年来欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局已经批准了13种用于治疗成人多发性硬化症的新药。尽管在儿童多发性硬化中，新药的长期疗效和安全性仍有待评估，但基于针对成人的治疗结果，临床医生有时也将新药用于对一线药物耐药的儿童多发性硬化的治疗。本节介绍了目前在儿童脱髓鞘综合征治疗方面的进展。

儿童中枢神经系统脱髓鞘疾病包括多发性硬化症(MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)和急性播散性脑脊髓炎(ADEM)。随着诊断标准变得更具包容性，误诊为非典型脱髓鞘疾病(风湿病、传染性疾病和自身免疫性疾病)的风险也增加了。研究者分析了多发性硬化症、视神经脊髓炎谱系疾病和急性播散性脑脊髓炎的模拟病例——包括风湿性疾病：系统性红斑狼疮和神经白塞病(Neuro-Behcet's disease,NBD)，传染病：人类免疫缺陷病毒感染、进行性多灶性白质脑病、亚急性硬化性全脑炎，自身免疫性疾病：伴X

染色体的Charcot-Marie-Tooth病、类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥血管周围强化症(chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, CLIPPERS)和自身免疫性胶质纤维酸性蛋白(GFAP)脑病。非典型脱髓鞘疾病可能模仿中枢神经系统的典型神经炎症性疾病。影像学检查可能符合多发性硬化的诊断标准，或者患者可能出现视神经炎和横纹肌炎，与视神经脊髓炎谱系疾病或髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体病一致。通过细致的病史记录和对不典型MRI表现的回顾性研究，可避免误诊误治。

近年来，儿童脱髓鞘疾病的研究取得了很大进展。儿童脱髓鞘疾病的多样性谱系，包括单相和多相形式，都得到了更好的认识。在儿童患者中鉴定MOG和AQP4抗体是一个重大进展，使得这些疾病能得到适当的治疗和处理。MOG抗体相关疾病在MRI上具有独特的特征，并且需要不同于儿科MS的诊疗策略(表2)。

表2: 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体病的治疗

单相和复发性脱髓鞘疾病的急性治疗
<ul style="list-style-type: none"> • IV甲泼尼龙(methylprednisolone) 5 天; 如无反应: • IVIg(改善50%); 如无反应: • PE: 改善5-7个循环(特别是对含有体液成分的疾病)
NMOSD, MOG Ab病
<p>治疗复发性疾病</p> <p>最常用的是 IVIg, RTX, AZA, MMF, 均与复发减少相关</p> <p>AQP4 Ab阴性</p> <p>口服糖皮质激素减量期间复发,</p> <p>MOG Ab阴性: 重复冲击并开始给予AZA/MMF</p> <p>MOG Ab阳性: IVIg 2g/kg, 每月1g/kg, 连续3个月, 间隔6个月以上</p> <p>AQP4 Ab阳性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 口服类固醇+ AZA或RTX/MMF 2. 监测血液和肝功能 3. 发生不良事件/不良反应时: 将AZA换为RTX/ MMF 4. 反应仍然不良时: 间歇进行PE或IVIg 5. 病情持续进展或复发: 转向新药物(eculizumab[抗C5], tocilizumab[抗IL-6r]) <p>潜在的未来药物: aquaporumab(非致病性抗AQP4), 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂, 抗组胺药(嗜酸性粒细胞稳定), 酶促AQP4免疫球蛋白去糖基化或裂解</p>
<p>建议的治疗方法是基于实践而非系统的研究。IV, 静脉注射; IVIg, 静脉注射免疫球蛋白; PE, 血浆置换; Ab, 抗体; RTX, 利妥昔单抗; AZA, 咪唑硫嘌呤; MMF, 霉酚酸酯; AQP, 水通道蛋白; LFT, 肝功能检查; IL, 白介素。</p>

表格来源: Bahadır Konuskan, Banu Anlar. (2019) Treatment in childhood central nervous system demyelinating disorders. *Dev Med Child Neurol*, 61(11):1281-1288. doi: 10.1111/dmcn.14228.

四、脱髓鞘疾病的治疗前景

在所有影响髓鞘再生的因素中，年龄相关的髓鞘再生缺陷看来是不可避免的，它可能受到年龄依赖性表观遗传调控的影响。随着我们对衰老对髓鞘再生产生负面影响的抑制机制的认识不断加深，髓鞘再生治疗对抗这些影响的前景也将不断扩大。以OPC的活力和衰老微环境为靶点，有望成为未来对抗老化相关脱髓鞘的治疗方法。

尽管越来越多的临床试验已将重点转移到髓鞘修复上，但通过髓鞘再生治疗来阻止多发性硬化的进展仍具有挑战性。虽然已有大量的髓鞘再生支持药物，但到目前为止在2期临床试验中应用的很少。此外，对髓鞘再生治疗的

研究一直聚焦在MS上。

OL和OPC在脱髓鞘的基本模型中显示出令人印象深刻的再生、分化和髓鞘修复能力。因此，通过促进OL和OPC的增殖和分化来实现髓鞘再生，是各种脱髓鞘相关疾病治疗干预公认的目标。然而，在颇具临床相关性的更复杂模型中，还存在许多阻碍OL髓鞘再生的因素，包括表观遗传因素和环境恶化，这些都可能阻碍OL增殖促进疗法的应用。基于以上见解，研究者又致力于针对CNS环境的前髓鞘再生治疗策略，该策略已显示出新的治疗前景(表3)。髓鞘再生疗法提供了改善脱髓鞘疾病和衰老的可能性，值得进一步研究。

表3. 髓鞘再生在衰老和脱髓鞘疾病中的新兴治疗前景

治疗	靶点	模型
CD147抑制	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	小鼠缺血性脑卒中(MCAO)模型
CX3CR1抗体	小胶质细胞抑制	小鼠脑缺血模型
miR-125a-3p 沉默	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	小鼠活体内和活体外溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘模型

接下表

接上表

n-3 PUFAs 补充	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	小鼠缺血性脑卒中 (MCAO) 模型
NF155 过表达	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	大鼠缺氧缺血混合细胞体外模型
白介素-4治疗	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	小鼠缺血性脑卒中(MCAO)模型
富含miR-17-92的外泌体	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	大鼠暂时性中动脉栓塞(tMCAO)缺血性脑卒中模型
干细胞来源的胞外囊泡	少突胶质细胞增殖	大鼠皮层下脑卒中模型及体外OGD模型
环境丰富	其他	小鼠围产期缺氧模型
间充质干细胞移植	少突胶质细胞增殖	小鼠EAE模型和MS模型
禁食或二甲双胍	少突胶质细胞增殖	老龄大鼠局灶性脱髓鞘模型
罗格列酮	少突胶质细胞分化及髓鞘修复	小鼠缺血性脑卒中(MCAO)模型
米诺环素加 N-乙酰半胱氨酸	小胶质细胞/巨噬细胞极化调节	大鼠轻度颅脑损伤mCCI模型
年轻血液交换	其他	小鼠局灶性脱髓鞘脊髓损伤模型
生长分化因子-11补充	血管生成	老龄小鼠缺血性脑卒中(中动脉栓塞)模型
烟酸	小胶质细胞再生	老龄小鼠和小胶质细胞培养
运动学习	其他	cuprizone诱导的脱髓鞘模型

OGD: 糖氧剥夺(Oxygen and glucose deprivation, OGD)

MCAO: 大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)

mCCI: 轻度控制皮层撞击(mild controlled cortical impact, mCCI)

表格来源: Chen D, Huang Y, Shi Z, *et al.* (2020) Demyelinating processes in aging and stroke in the central nervous system and the prospect of treatment strategy. *CNS Neurosci Ther*, 26(12):1219-1229. doi: 10.1111/cns.13497.

近年来, 技术进步使得全面的组学指纹分析(即基因组学、代谢组学、蛋白质组学、转录组学、表观基因组学和其他)成为可能, 导致了大数据集的产生, 结合精确的表型分类, 可阐明新的疾病发生途径, 产生相关的候选生

物标记, 开发新的治疗方案。目前新冠疫情的爆发又引起人们对于冠状病毒和中枢神经系统疾病关系的研究兴趣。基于上述各种原因, 中枢神经系统脱髓鞘疾病的研究还在以下方面取得了不少进展。

1. 应对伴随冠状病毒流行而来的 中枢神经系统脱髓鞘疾病诊治 的特殊挑战

冠状病毒病-19(COVID-19)疫情对全世界几乎所有人的生活, 以及社会、经济部门和组织的方方面面都产生了巨大影响。除了与疫情相关的心理困扰外, 病毒本身的直接影响(几种急性呼吸综合征冠状病毒; SARS-CoV-2)和随后宿主的免疫反应, 对人类中枢神经系统的作用及相关结果尚不清楚。过去的疫情已经证明, 不同类型的神经精神症状, 如脑病、情绪变化、精神病、神经肌肉功能障碍或脱髓鞘过程, 可能伴随急性病毒感染, 或在患者感染康复后数周、数月或更长时间。因此, 需要对生命过程中不同时间点接触SARS-CoV-2的个体及其神经免疫状态进行前瞻性神经精神病学监测, 以充分了解COVID-19的长期影响, 并建立一个将心理神经免疫学纳入流行病学研究的框架。

感染SARS-CoV-1和MERS-CoV后均有

迟发性神经后遗症, 如周围神经病变、肌病、比克斯塔夫脑干脑炎(Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE)和格林-巴利综合征(GBS), 据报道这些症状发生在呼吸道症状出现后2至3周。这些冠状病毒感染后的并发症仅在少数病例系列中进行了描述, 因此无法明确其因果关系。另外, 小鼠 CoVs 具有神经侵袭性和促脱髓鞘作用。在人类中, 对多发性硬化(MS)患者和对照组的脑组织死后分析表明, 在所有样本中, 有48%的样本存在HCoV RNA, 且在MS患者中, OC43的出现频率较高, 而不是229E株。这些发现表明, 尽管HCoV浸润到中枢神经系统是普遍现象, 但它与脱髓鞘疾病如MS的关联可能是毒株特异性的。SARS-CoV-2患者康复后是否会表现出MS症状, 或其他延迟性神经后遗症, 这是一个重要的, 但尚未回答的问题, 需要进行监测和研究。

2. 脱髓鞘疾病的分子标记方面的最新进展

生物标志物研究由于其在疾病诊断和预后评估方面的潜在应用而成为一个非常活跃的研究领域。理想情况下，生物标志物可以客观、简单地测量和评估相关特征，可指示健康/病理状况下的生理过程或对药物治疗的反应。较有可能应用于临床实践的生物标记物，通常通过对患者安全的途径——如微创途径——获得，并以相对低成本、易操作、标准化的方法进行评估。根据临床特征，生物标志物通常分为预测性(识别疾病风险)、诊断性(区分健康和疾病)、监测性(指示活动/缓解/进展/改善或恶化)和安全性生物标志物(通常与药物治疗有关)。关于中枢神经系统(CNS)的自身免疫性脱髓鞘疾病，在研究生物标记物时要考虑一个主要问题：尽管这些疾病发生在器官特异性自身免疫的框架内，但疾病本身的病理反应可以发生在人体各个解剖和功能各异的部分。免疫系统和中枢神经系统相互作用，触发的免疫反应可发生在远离中枢神经系统的器官周围。这使得免疫机制受到多个检查点的调节，因为有多种细胞类型(如外周的T细胞、B细胞和髓样细胞，以及中枢神经系统的小胶质细胞、星形胶质细胞、浸润性淋巴细胞和/或巨噬细胞)受到影响并参与导致神经炎症的过程。这种多样性，至少在一定程度上，可能促成了相当可观的个体内异质性，这在中枢神经系统自身免疫性疾病中相当明显。

例如，多发性硬化症 (MS) 和格林巴利综

合征 (GBS)分别是影响中枢神经系统和外周神经系统 (PNS) 的脱髓鞘疾病。脑脊液 (CSF) 是神经系统疾病诊断生物标志物的最有价值的来源之一。Mária Péter等人利用高灵敏度鸟枪质谱法对MS、GBS 患者和非脱髓鞘疾病对照者的脑脊液脂质组进行检测，发现这两种疾病的总蛋白质含量和脂质浓度之间存在很强的正相关关系。证明了广泛的鸟枪脂质组学分析可作为一种快速可靠的方法，用于脱髓鞘神经系统疾病患者生物标志物的发现，这可能是对现有检查诊断手段的一种有价值的补充。

另外，在多发性硬化症(MS)中，低度全身炎症被认为是致病的原因之一。然而，一直缺乏可靠的全身炎症生物标志物来预测多发性硬化症的疾病活动和进展。中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)已被确定为各种疾病严重程度和疾病活动性的生物标志物。Anna Olsson等人通过对相关研究数据进行分析发现，虽然目前的研究结果不支持使用CRP作为MS的诊断或预后生物标志物，但MS患者的NLR值均高于健康对照组。而且，NLR与未治疗患者的疾病活动有关。因此，NLR可能是一种潜在的疾病活动的生物标志物。鉴于NLR的结果主要来自回顾性病例对照或横断面研究，因此未来的前瞻性研究和长期随访需要精准地确定最佳的时间和临界值应用于临床。

3. 脱髓鞘疾病影像学诊断方面的最新进展

中枢神经系统的非典型、侵袭性或肿瘤样脱髓鞘病灶(Tumefactive demyelinating lesion, TDL)的鉴别诊断常常十分困难。这些病灶临床表现通常是非特异性的,与病变位置相关,还与许多不同的病变相似,包括肿瘤和其他具有占位效应的颅内病变。脑脊液分析也可能不确定,尤其是对于发病时表现为单个肿块的病变。因此,经常需要进行脑组织活检以进行鉴定。先进的MRI成像在指导诊断、降低不必要的活检率和允许迅速开始治疗方面发挥着重要作用,尤其是在非典型炎性脱髓鞘疾病的鉴别诊断以及如何明确病因方面。

肿瘤样CNS病变的临床表现,如TDL、肿瘤或其他占位性病变,通常具有非特异性,主要与病变部位有关。所以当怀疑有肿瘤样脱髓鞘病变时,神经影像学检查往往是确定诊断方向的关键,尽管到目前为止还缺乏症状性影像特征。对TDL的常规和高级影像学表现进行仔细的研究,可以有效地加速诊断过程,排除其他原因并迅速开始适当的治疗。机器学习技术的应用,已经应用在多发性硬化中,用于预测疾病进程,在临床演变之间进行分类,甚至预测临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)向多发性硬化的转化,还可能在更为罕见的非典型特发性炎性脱髓鞘病变(atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions, AIIDLs)领域发挥作用:大数据集的可用性以及应用机器学习来“挖掘”数据和特征的可能性在理解这些罕见疾病方面向前迈出了一大步。

以多发性硬化症(MS)为例,其不同表型之间的病理生理学界限是不清楚的,这限制了

治疗分层。在2021年4月刊登在《自然-通讯》(*Nature Communications*)杂志上的一项研究中,Arman Eshaghi等人从以往发表的研究中获取患者的脑部磁共振扫描图像,利用无监督机器学习,根据多种病理特征对MS亚型进行了分类。从而将MS亚型定义为皮质主导、正常外观的白质主导和病变主导三类。其中病变主导亚型的患者确认功能障碍进展(confirmed disability progression, CDP)的风险最高,复发率也最高。在选定的临床试验中,病变主导亚型患者表现出积极的治疗反应。这项研究结果表明,基于磁共振成像的分型可预测MS患者的功能障碍进展和治疗反应,并可用于确定介入试验的患者组。

中枢神经系统暴发性脱髓鞘疾病具有不同于经典多发性硬化症的病理特征、临床过程、临床特征和影像学表现。常规磁共振成像(MRI)有助于准确定位病变,检测相关病变,并可对这些患者进行监测。高级MRI结合常规MRI有助于鉴别中枢神经系统的非典型暴发性脱髓鞘病变,发现相关病变,并模拟病变鉴别。例如:肿瘤样脱髓鞘病变位于幕上白质,主要位于额叶和顶叶,边缘强化不完全;Baló同心圆硬化表现为特征性的洋葱皮样外观;Schilder病是一种亚急性或急性脱髓鞘疾病,通常累及半卵圆中心;Marburg病是最严重的脱髓鞘疾病,伴有弥漫性浸润病变以及累及大脑半球和脑干的大量水肿。

最后,尽管脱髓鞘的主要原因在多发性硬化、衰老、缺血性中风和其他脱髓鞘疾病中各不相同,但了解脱髓鞘的异质性和髓鞘再生缺陷有助于发明先进和普遍的髓鞘再生疗法。值

得注意的是,大量在OPC培养中具有成功促髓鞘潜能的药物在动物模型或临床试验中失败,这表明简单的髓鞘再生疗法存在巨大的障碍。希望以后的研究更多地关注环境靶向或多靶向治疗策略。例如,基于肠道微生物群是影响多发性硬化症(MS)发展的潜在环境因素这一认识,Samantha N. Jensen等人的研究发现,在多发性硬化小鼠模型中,喂食异黄酮食物诱导的肠道微生物变化可以减轻疾病的严重程度,这可能有助于阐明MS发病机制,这项研

究刊登在2021年7月的《科学-进展》(*Science Advances*)杂志上。其为相关研究提供了新的思路和方向。

同时,结合相关领域的技术进展,如影像学诊断技术的日益发展,利用机器学习这一高效工具,开展大数据研究,可以不断加深我们对各类脱髓鞘疾病发生发展机制的认识,筛选鉴别出更多有效的分子标志物,提高对相关疾病的鉴别诊断的能力,进而开发出更多更有针对性的治疗策略,不断改善患者的处境。

主要参考文献

- 1.Chen D, Huang Y, Shi Z, *et al.* (2020) Demyelinating processes in aging and stroke in the central nervous system and the prospect of treatment strategy. *CNS Neurosci Ther*, 26(12):1219-1229. doi: 10.1111/cns.13497.
- 2.Salzer JL, Zalc B. (2016) Myelination. *Curr Biol*, 26: R971-R975.
- 3.Bahadir Konuskan, Banu Anlar. (2019) Treatment in childhood central nervous system demyelinating disorders. *Dev Med Child Neurol*, 61(11):1281-1288. doi: 10.1111/dmnc.14228.
- 4.Mária Péter, Wanda Török, Anna Petrovics-Balog, *et al.* (2020). Cerebrospinal fluid lipidomic biomarker signatures of demyelination for multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep*, 10(1):18380. doi: 10.1038/s41598-020-75502-x.
- 5.Markus Kipp (2020) Does Siponimod Exert Direct Effects in the Central Nervous System? *Cells*, 9(8): 1771 DOI:10.3390/cells9081771.
- 6.Christine Stadelmann, Sebastian Timmler, *et al.* (2019) Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*, 99: 1381–1431.

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

黄金时节 惠享PLUS



促销时间：2021年9月1日~11月30日

一、克隆

- | | |
|--------------|-------|
| 1、ORF克隆 | 699元起 |
| 2、Next-Day克隆 | 489元起 |

二、qPCR系列产品

- | | |
|-------------------------------|------|
| 1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 | 6折起 |
| 2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 | 买一赠一 |
| 3、BlazeTaq™ Probe qPCR Mix | 买一赠一 |
| 4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 | 6折起 |
| 5、mRNA引物 | 6折 |
| 6、miRNA引物 | 8折 |

三、荧光素酶检测试剂

- | | |
|---|--------|
| 1、非分泌型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折加送载体 |
| 2、分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折 |
| 3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3' UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 | 再享折上9折 |

四、外泌体解决方案

- | | |
|--------------------|------|
| 1、外泌体相关标记慢病毒 | 7.5折 |
| 2、外泌体相关miRNA表达检测阵列 | 7折 |

五、病毒相关产品和服务

- 1、慢病毒包装小规格-----2000元
- 2、慢病毒包装大规格-----7折起
- 3、热门预制慢病毒-----7.5折
 - ◆ CRISPR 相关预制慢病毒
 - ◆ 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
 - ◆ 细胞永生化预制慢病毒
 - ◆ 外泌体相关标记预制慢病毒
- 4、AAV包装-----8.5折
 - ◆ 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
 - ◆ AAV血清型筛选试剂盒
- 5、病毒包装相关试剂-----任意2件，9.5折；任意3件，8.5折；任意4件或以上7.5折
 - ◆ 慢病毒包装试剂
 - ◆ 慢病毒滴度检测试剂
 - ◆ 慢病毒浓缩试剂
 - ◆ AAV滴度检测试剂盒
 - ◆ 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

六、细胞株

- 1、预制稳转株-----8.5折；加送STR鉴定
 - ◆ Cas9 预制稳转株
 - ◆ CRISPRa/i预制稳转株
 - ◆ 荧光素酶+GFP双标签肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ GFP标记肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ 细胞结构相关预制稳转株
- 2、哺乳动物细胞系-----送STR鉴定

七、转染试剂

- 1、EndoFectin™ Max-----7折
- 2、EndoFectin™ Lenti-----7折
- 3、EndoFectin™ Expi293-----7折
- 4、CRISPR-Fectin™-----7折



让科研更高效 让实验更顺利

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of several layers of people standing on each other's shoulders. The top person is in a dynamic pose, with arms outstretched. The background is a bright, overcast sky with some clouds. The overall tone is purple and blue.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com