

多发性硬化的轴索损伤及其机制

胡学强 钟晓南

【关键词】 多发性硬化； 脑损伤； 轴突

【Key words】 Multiple sclerosis; Brain injuries; Axons

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.001

Axonal injury and its mechanisms in multiple sclerosis

HU Xue-qiang, ZHONG Xiao-nan

Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: HU Xue-qiang (Email: huxueqiangqm@yahoo.com.cn)

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No.81171126); Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China (No. 200805580084)

19 世纪初即有文献提及多发性硬化(MS)的轴索病变^[1]。Charcot 和 Marburg 都描述了多发性硬化的病理改变:脱髓鞘、反应性神经胶质增生和轴索相对保留。1936 年,Putnam 报告多发性硬化病灶轴索缺失达 50%;而 Greenfield 则认为,90%的多发性硬化病灶轴索密度正常,并指出该项研究结果与前人的差异归功于高敏感性的轴索染色方法。然而,在随后的研究中,轴索病变在多发性硬化发病机制中的作用并未引起足够重视。20 世纪 30、40 年代,出现了一系列实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型^[2],作为多发性硬化的动物模型,其所表现的活化 T 细胞破坏髓磷脂的病理生理学改变与多发性硬化具有相似的发病机制,因此当时普遍认为多发性硬化是一种原发性炎性脱髓鞘疾病。直至 21 世纪初期,基于一些新的研究成果,轴索病理学改变和神经变性在多发性硬化发病机制中的作用才重新得到关注。

一、多发性硬化的轴索损伤

大多数多发性硬化患者都存在双阶段病程,发病初期表现为复发-缓解型多发性硬化(RRMS),经历多年的间歇性神经功能缺损发作和恢复后,大部

分患者转化为继发进展型多发性硬化(SPMS),随后神经功能逐渐下降^[3]。

1. 复发-缓解型多发性硬化的轴索损伤 (1)神经功能缺损:伴随着新发病灶的形成,大多数复发-缓解型患者都呈现交替发作的神经功能缺损和恢复。这种可逆性神经功能缺损是由于多发性硬化病灶水肿和炎性脱髓鞘引起的暂时性神经传导阻滞所致;随后炎症和水肿消退,临床上表现为神经功能恢复。尽管在 RRMS 的早期也存在广泛性轴索缺失,但是由于人类神经系统的代偿能力,最初的轴索缺失不会出现显著的临床症状^[4]。(2)轴索损伤:轴索运输蛋白质的异常蓄积反映轴索功能下降。根据 Ferguson 等^[5]的报告,急性脱髓鞘病灶的轴索存在淀粉样前蛋白(APP)蓄积。N 型钙通道的孔形成亚基^[6]和亲代谢性谷氨酸盐受体^[7]也可在急性脱髓鞘轴索中堆积,它们可嵌入轴膜,导致轴索功能障碍和横断^[8]。轴索变性的最重要的特征是神经微丝(NF)脱磷酸化。在脱髓鞘病灶中,非磷酸化的神经微丝数目显著增加,采用共聚焦显微镜和三维重建技术,可于急慢性病灶中检测出许多非磷酸化神经微丝表达阳性的卵圆体,提示轴索运输中断,此为轴索横断的标志物^[9]。(3)轴索损伤机制:炎症可能是介导 RRMS 早期轴索损伤的机制之一。活化的免疫细胞和神经胶质细胞可释放多种物质,包括蛋白水解酶、基质金属蛋白酶、细胞因子、氧化产物和氧自由基等,导致轴索破坏。①一氧化氮

基金项目:国家自然科学基金项目(项目编号:81171126);教育部博士点基金项目(项目编号:200805580084)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经病学科多发性硬化临床研究中心

通讯作者:胡学强(Email:huxueqiangqm@yahoo.com.cn)

(NO)。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是一氧化氮合成的关键酶之一,它在急性炎性病灶中表达水平升高,导致一氧化氮浓度升高^[10-11]。一氧化氮及其衍生物过氧亚硝酸盐可产生多种负性效应,包括调节关键离子通道、抑制线粒体呼吸等,造成轴索传导功能障碍甚至结构破坏。②谷氨酸盐。由谷氨酸盐介导的兴奋性中毒是许多急性或慢性神经变性疾病的关键机制^[12]。多发性硬化脑组织磁共振波谱(MRS)分析研究证明,急性病灶中谷氨酸盐水平显著升高^[13]。基于谷氨酸盐受体的表达,过量的谷氨酸盐可以白质中的重要成分作为靶点,通过活化离子型和亲代谢型受体,导致具有毒性作用的细胞质Ca²⁺蓄积和细胞死亡。例如,对少突胶质细胞的研究业已发现N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体依赖信号^[14-15]。成熟的少突胶质细胞和星形胶质细胞也表达α-氨基-3-羧基-5-甲基恶唑-4-丙酸(AMPA)和红藻氨酸盐受体^[16-17]。最近还发现了有髓鞘轴索表达AMPA和红藻氨酸盐受体,直接于轴索水平提供了谷氨酸盐兴奋性中毒和中毒剂量的Ca²⁺释放的联系^[18-19]。③特异性免疫攻击。急性期病灶炎性脱髓鞘后,免疫隔离的轴索抗原暴露,诱发针对轴索抗原的自身免疫应答,是多发性硬化轴索变性的另一可能机制。对多发性硬化病灶^[20-21]、EAE小鼠^[22]和体外研究均已证实,CD4⁺和CD8⁺T细胞是多发性硬化病灶轴索横断的可能机制^[23-24],而且已经在一些多发性硬化患者的体内检测到对抗轴索成分的抗体,如微管蛋白和神经微丝^[25]。但并非所有轴索在急性脱髓鞘进程中均受到广泛的免疫攻击,这一机制在轴索损伤中的作用仍有待进一步探究。

2. 继发进展型多发性硬化的轴索损伤 (1)神经功能缺损:新发炎性脱髓鞘病灶是RRMS患者神经功能缺损的主要原因,而大部分SPMS患者出现持续性神经功能下降,但其MRI并无新发炎性脱髓鞘病灶。随着病程的进展,患者临床神经功能缺损程度与总T₂高信号病灶负荷无明显相关性^[26],而与脑萎缩高度相关^[27-28]。MRS分析发现,多发性硬化步入进展阶段归因于严重的轴索缺失^[29]。与此同时,目前的抗炎治疗对SPMS患者无效。基于这些研究结果,对SPMS持续性神经功能下降的公认的合乎逻辑的解释是:慢性脱髓鞘病灶的轴索变性。(2)轴索损伤:慢性非活化病灶中同样存在标志轴索横断的卵圆体结构^[30]。据估计,多发性硬化患者

慢性病灶中的总轴索缺失程度可达70%^[31-32],剩余的30%脱髓鞘轴索存在显著的分子和结构变化,对行使正常功能产生影响。提示:在多发性硬化慢性进展阶段,轴索变性仍继续进展,而且是不可逆性神经功能损害的原因。(3)轴索损伤的机制:①缺乏髓磷脂营养支持。缺乏某些髓磷脂蛋白的小鼠出现了迟发性的、缓慢进展的轴索变性^[33-35]。由此进一步证实,除了对轴索的绝缘作用,髓磷脂/少突胶质细胞对轴索有营养支持作用,这对轴索长期存活有重大意义。②离子失衡和线粒体功能障碍。慢性脱髓鞘轴索变性的中心学说涉及能量需求和能量供给的失衡^[36-37]。脱髓鞘通过增加神经传导的能量需求,使轴索在生理应激和炎症情况下更易于受损。正常有髓纤维,其Na⁺通道主要集中在郎飞结,动作电位呈跳跃式传导,当Na⁺进入郎飞结的轴质时,Na⁺-K⁺-ATP酶迅速将其与细胞外K⁺进行交换,能量依赖性维持神经传导所需的离子梯度^[38]。因此,髓鞘形成和动作电位跳跃式传导,不但可促进快速的神经传导,也是轴索保存能量的有效方式。发生脱髓鞘改变后,Na⁺通道弥漫性分布于裸露的轴膜^[39]。这种代偿机制有利于脱髓鞘轴索节段的去极化,以效率较低的非跳跃式动作电位传导方式,部分地恢复轴索传导动作电位的能力。但归因于Na⁺通道重新分布导致的Na⁺内流增加,Na⁺-K⁺-ATP酶活动增强以维持离子梯度,脱髓鞘轴索的ATP消耗显著增加^[37]。与此同时,当轴索中的Na⁺升高超过正常浓度时^[40],常态下作为细胞外Na⁺与轴质Ca²⁺交换的Na⁺-Ca²⁺交换器,则以反方向的Ca²⁺流入方式进行转运。随着带电离子交换的增加,轴质Ca²⁺升高,启动Ca²⁺介导的变性进程。过量的轴质Ca²⁺蓄积将造成线粒体功能损害,能量产生减少^[41-42],损害Na⁺-K⁺-ATP酶功能,加剧轴质离子失衡,形成恶性循环^[42]。有研究业已证实,由于神经元核编码的线粒体基因转录水平下降,进而使慢性脱髓鞘轴质的线粒体功能下降,ATP产量减少^[43-44]。最新的研究数据显示,慢性病灶中的关键离子泵ATP酶的密度减少超过50%^[45]。此外,Na⁺-依赖的谷氨酸转运体功能改变令周围环境中的谷氨酸盐水平升高,通过释放胞质中的转运体和(或)由于Na⁺梯度的减弱而导致吸收能力下降^[46],并产生毒性作用。炎性脱髓鞘多发性硬化病灶中出现Ca²⁺超负荷,可能涉及其他机制。如去极化可活化电压门控Ca²⁺通道,直接介导Ca²⁺内流到轴索^[47];或通过去极化介导的Ca²⁺释

放,促进轴索的 Ca^{2+} 储存释放^[48];此外还包括 Ca^{2+} 透性阳离子通道和谷氨酸门控受体等^[49]。过量的轴质 Ca^{2+} 蓄积是有害的,除了可导致离子失衡和线粒体功能障碍外,同时还参与退行性酶类过度活化的恶性循环。一些研究已经证实了 Ca^{2+} 蓄积在轴索病理改变中的作用。对 10 例多发性硬化患者的脊髓改变进行观察发现,50% 的脱髓鞘轴索存在异常性轴质,伴随细胞器减少、不同程度神经微丝断裂和线粒体、微管数目减少,这些改变与 Ca^{2+} -依赖酶活化造成的损害是一致的^[50]。高度提示 Ca^{2+} 蓄积在轴索缺失机制中的重要作用。此外,轴质肿胀亦是慢性脱髓鞘轴索的病理学标志之一,可能部分反映了轴质的 Ca^{2+} 增加^[42]。

3. 特殊部位的轴索损伤 病灶的轴索横断可以通过华勒变性(Wallerian degeneration)造成表现正常脑白质(NAWM)的轴索缺失。此外,逆行性坏死可导致神经元胞体发生凋亡,而缺乏变性轴索末端的营养支持,可能造成跨突触继发性神经元缺失。通过这些机制,弥漫性轴索和神经元缺失可超出局灶性炎性病灶的范围。(1)NAWM 的轴索损伤:部分白质在髓磷脂免疫组织化学染色或 MRI 的表现可能是正常的,但存在相当程度的轴索缺失,尤其对病程较长的慢性患者这种现象尤为突出^[51-52]。这种 NAWM 的轴索缺失是由于中枢神经系统其他部位病灶的轴索横断导致的华勒变性所致。(2)皮质病灶的轴索损伤:病理研究表明,多发性硬化病灶广泛存在于脑皮质,其病灶负荷可能等于或超过白质病灶负荷。因为出现重要的神经元病理,皮质病灶是多发性硬化患者疾病负荷的主要贡献者之一。运动和感觉皮质的神经元损伤将影响多发性硬化患者的活动能力。多发性硬化病灶存在于其他灰质区域也有文献报道,如基底节、海马、小脑皮质和脊髓灰质,可导致相应临床表现^[44]。与白质病灶相比,皮质脱髓鞘无显著的血源性白细胞浸润和明显的血-脑脊液屏障破坏的病理改变,神经元变性是皮质病灶的显著特征,表现为神经炎性横断、神经元凋亡,以及神经元和突触密度减少。有趣的是,大脑新皮质突触密度下降较神经元缺失更为明显,符合“逆行性坏死”导致神经元凋亡的学说^[44]。

二、多发性硬化轴索变性与炎症的关系

在多发性硬化的背景下,炎症与轴索变性之间可能存在以下关系:(1)炎症诱导神经变性。(2)神经变性继发炎症。(3)其他因素导致炎症和(或)轴

索变性。(4)炎症和神经变性参与循环或串联反应,同时二者相互促进。(5)炎症保护神经变性。这些关系不一定是相互排斥或相互独立存在的,可能共存和相互影响。

1. 炎症诱导神经变性 免疫系统的一些成分有攻击轴索的潜在能力。Howell 等^[53]发现,存在于多发性硬化病灶即飞结周围的小胶质细胞活化,导致轴索功能障碍。目前已经观察到,多发性硬化病灶中的 CD8^+ 细胞直接与脱髓鞘轴索反应,释放颗粒酶 B 而损伤轴索^[54]。在多发性硬化患者的脑脊液中亦发现经克隆扩增的 B 细胞产生抗体,这些抗体可以多种方式与轴索反应;还在多发性硬化患者体内检测到对抗神经元成分的抗体,如微管蛋白和神经微丝^[25]。晚近研究进一步强调了免疫应答对中枢神经系统实质的损害。Magliozzi 等^[55]发现,神经元细胞缺失数目依赖于脑膜的炎症程度,而且呈梯度分布;Androdias 等^[56]则进一步证实了脑膜炎性反应程度与脊髓轴索缺失之间的相关性。由此可见,炎症在多发性硬化脱髓鞘改变中的作用是毋庸置疑的。髓鞘脱失后,轴索直接暴露于炎症环境中而易损性增高;免疫隔离的轴索抗原暴露,诱发对抗轴索抗原的自身免疫应答。更重要的是,轴索失去了与髓鞘之间的轴索-髓磷脂作用,髓磷脂是维持轴索完整性的关键分子,缺乏其“营养作用”将导致轴索损伤^[33-35]。髓磷脂对轴索的另一重要影响,是通过动作电位的跳跃式传导保存能量^[42]。因此,从能量供求的角度来看,缺失了绝缘的髓鞘可能间接导致轴索能量缺陷,最终造成轴索变性。与这一假说相一致,当前普遍认同多发性硬化是连续的“双阶段疾病”^[3]:从 RRMS 的炎性脱髓鞘开始,随后进展为 SPMS 的轴索变性,原发性炎性脱髓鞘是多发性硬化早期轴索缺失的原因。基于人类神经系统的代偿能力,在 RRMS 的早期,最初的轴索缺失不会出现即刻的重要的临床影响,但随着时间的迁移和病灶数目的增加,轴索缺失逐渐累积,超越了中枢神经系统的代偿能力,导致稳定的进行性永久性神经系统症状,RRMS 转化为 SPMS^[4]。

2. 神经变性继发炎症 一些关于多发性硬化的长期大样本流行病学队列研究揭示了多发性硬化病程中复发与进展之间的关系,为阐明发病机制带来了新的启示。原发进展型多发性硬化(PPMS)患者扩展残疾状态量表(EDSS)评分达到 4 分的时间比 RRMS 患者快;但是由 4 分进展至 6 分,各亚型患

者神经功能进展速率相似,而且不受随后复发次数的影响^[57]。换言之,当神经功能缺损达到一定程度时,疾病进展速率即不受复发次数的影响,神经功能缺损以刻板的方式持续加重。与上述研究结果相同的是,尽管 PPMS 患者的临床疾病发生时间比 RRMS 患者约延迟 10 年,但两种亚型的多发性硬化患者达到不可逆性神经功能缺损的实际年龄是相近的^[57-58]。提示:无论患者属于 RRMS 型或 PPMS 型,或患者疾病早期是否存在炎症脱髓鞘复发,可能对疾病后期的不可逆性神经功能缺损的影响都不十分明显。据此,有学者提出:所有多发性硬化患者都有相似的原发性神经变性速率,伴随不同程度的继发性炎症脱髓鞘改变。在多发性硬化的发病机制中,轴索变性导致的永久性神经功能缺损是原发的,疾病最终进展到不可逆性神经功能缺损与年龄相关,不受当前或之后复发的影响。这符合神经变性疾病的进程,与阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症等疾病相似,RRMS 和 PPMS 是根据复发情况区分的两种多发性硬化亚型。Confavreux 和 Vukusic^[58-59]提出,RRMS 是 SPMS 的早期表现,SPMS 是 RRMS 成熟期的表现形式;PPMS 是只表现为 SPMS 阶段的一种特殊多发性硬化。

3. 其他因素导致的炎症和(或)神经变性 由于炎症和神经变性之间存在许多共同的发病机制,因此有学者提出,可能存在其他同时作用于炎症和神经变性的因素,导致炎症脱髓鞘和轴索变性共存。例如炎症或神经变性均可由病毒感染所诱发,离子失衡也同时参与炎症和神经变性的发病机制^[60]。

4. 炎症与神经变性间的相互影响 如前所述,炎症可首先导致脱髓鞘,也可能直接损伤轴索;而神经变性可能继发炎症,最终导致轴索和髓鞘的破坏。被破坏的髓磷脂、少突胶质细胞和轴索被吞噬,相关抗原呈递给 T 细胞和 B 细胞,启动对抗髓磷脂、轴索和少突胶质细胞的自身免疫应答反应,导致进一步的脱髓鞘和轴索损伤。无论其中哪一种病变是多发性硬化的始动因素,脱髓鞘和轴索损伤均可能形成二者的恶性循环^[61]。在精确的轴索-神经胶质平衡系统中,微小的干扰都可能导致髓鞘缺失和轴索变性。

5. 炎症保护轴索变性 人类神经系统存在一系列神经保护性机制,抑制或延迟多发性硬化患者的神经变性和神经功能下降。基于炎症与轴索变性之间的复杂关系,炎症对轴索变性的修复作用引起

了研究者的关注。炎症细胞,特别是 T 细胞产生的生长因子和细胞因子可能对神经缺损的修复具有帮助作用^[62]。神经营养因子基因表达水平升高,是多发性硬化患者脑部维持神经元和对抗进行性神经功能下降的内源性机制的一部分。睫状神经营养因子(CNTF)是一种确切的神经营养因子,可以在发育和疾病进展过程中提高神经元存活率。由于睫状神经营养因子无效突变的多发性硬化患者发病更早,病情更严重,故支持睫状神经营养因子在多发性硬化患者中的保护作用^[63]。已经发现,CNTF-相关基因的转录和翻译产物如睫状神经营养因子、睫状神经营养因子受体复合物和睫状神经营养因子下游信号分子等,在多发性硬化皮质神经元中表达水平升高^[43-44]。多发性硬化病灶中的淋巴细胞的脑源性神经营养因子(BDNF)反应也有文献报道^[64]。髓鞘再生是多发性硬化修复的最重要的机制之一。在脱髓鞘实验模型中,炎症反应可促进髓鞘再生^[65]。与之相一致,多发性硬化病灶中的大多数新髓鞘均出现在病灶形成的早期。在急性病灶中,少突胶质细胞聚集于活化的炎症细胞周围,并产生新的髓磷脂;在炎症反应活动较轻微的旧病灶中也存在少突胶质细胞,但它们不活化髓鞘再生,没有产生新的髓磷脂的能力。通过髓鞘再生,轴索的传导功能基本恢复,更重要的是保护轴索免受病灶炎症环境的损害。另外,通过髓磷脂-轴索相互作用可以调节神经元基因表达和提供营养支持。炎症参与神经保护,提示非特异性的全面免疫抑制在疾病的不同阶段不是总是有利的,更重要的是维持炎症反应的有害作用和神经保护之间的平衡。并非全面的免疫抑制,而是免疫调节,以使免疫系统的有利方面最大化,这可能是未来的治疗方向^[66]。

三、未来的挑战和治疗进展

1. 免疫抑制治疗和免疫修饰治疗 炎症和轴索损伤在疾病初期的密切联系,使得免疫抑制治疗和免疫修饰治疗成为多发性硬化早期的最重要的治疗手段^[67]。但作为许多脱髓鞘疾病急性期的规范治疗,甲泼尼龙可有效促进神经功能的恢复,但不影响最终的神经功能缺损程度^[68-69],甚至对神经元存活产生不利影响^[70]。免疫修饰药物干扰素- β (IFN- β)和醋酸格拉默在一定程度上可减少 MRI 新发灶增强病灶和(或)降低复发率,但对终止永久性神经功能缺损进展同样无效^[71-73]。由于疾病初期炎症脱髓鞘改变显著,免疫调节药物对控制复发有

效。同时炎症作为早期轴索损害的主要发病机制,抗炎治疗在 RRMS 早期可间接预防轴索损伤;但随着病程的进展,这些免疫调节药物对停止 SPMS 患者永久性神经功能缺损进展的作用有限。

2. 神经保护治疗 神经保护治疗是延缓这种不可逆性神经功能减退的新希望。进一步阐明多发性硬化轴索损伤的机制,是研制神经保护药物的基础。近年来,参与多发性硬化轴索损伤的多种机制均成为有希望的药物作用靶点。(1)谷氨酸盐受体阻断药:由谷氨酸盐介导的兴奋性中毒参与多发性硬化病灶的组织损伤,谷氨酸盐受体阻断药的保护效应已经动物模型所证实。施用 AMPA/红藻氨酸盐受体阻断药 NBQX (2, 3 - dihydro - 6 - nitro - 7 - sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline)于 EAE 模型可减轻神经功能缺损、增加少突胶质细胞存活和缓解轴索损伤^[74-76]。非竞争性 NMDA 受体阻断药美金刚亦可减轻 EAE 模型的神经功能缺损^[77],这种效应可能是通过神经元保护介导的。对体外缺血模型的研究发现,谷氨酸盐受体阻断药比 Na^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和 Na^+ - Ca^{2+} 交换器阻滞,甚至是完全去除细胞外 Ca^{2+} 对白质损害,具有更良好的神经保护效应^[49]。(2)离子通道阻滞药:多发性硬化脑部持续脱髓鞘轴索 Na^+ 蓄积可导致 Ca^{2+} 介导的轴索变性,阻断相关的离子通道可能是延迟多发性硬化患者轴索变性和永久性神经功能缺损的有效途径。对多发性硬化动物模型的研究显示,施用 I 类抗心率失常药物^[78]或 Na^+ 通道阻滞抗惊厥药物^[74, 79-83]可减轻神经功能缺损程度。(3)改善线粒体功能:基于轴索损伤的能量供需失衡,改善线粒体功能和轴索能量代谢,也证实对多发性硬化实验模型有益^[84]。(4)髓磷脂修复:髓磷脂的修复可以恢复神经传导和保护轴索变性。多发性硬化病灶存在髓鞘再生,但尚不足以令多发性硬化病情充分和持久地恢复。目前正在探究通过增加内源性髓鞘形成细胞的产生或通过移植祖细胞等策略帮助髓鞘修复^[85-86]。

以往观点认为,多发性硬化是单纯的中枢神经系统原发性炎症脱髓鞘疾病,而轴索变性仅是其继发性改变,因此在很长一段时间里被忽视。近年来,轴索变性在多发性硬化发病机制中的作用重新得到重视。越来越多的证据支持轴索变性参与了多发性硬化的发病,甚至是多发性硬化的始动环节。轴索缺失的累积是导致多发性硬化患者进展期不可逆性神经功能缺损的原因。阐明轴索损伤

的分子学机制,是研发终止神经功能下降的治疗策略所必需的。对多发性硬化自然病程更透彻的了解、多学科的研究方法^[87]以及新的研究理念体系,将为多发性硬化轴索损伤的研究带来重要的和有希望的新成果。

参 考 文 献

- [1] Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis: a historical note. *Brain Pathol*, 1999, 9:651-656.
- [2] Lassmann H. Experimental autoimmune encephalomyelitis//Lazzarini R. Myelin biology and disorders. New York: Elsevier, 2004: 1039-1072.
- [3] Steinman L. Multiple sclerosis: a two - stage disease. *Nat Immunol*, 2001, 2:762-764.
- [4] Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 2011, 93:1-12.
- [5] Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 1997, 120(Pt 3):393-399.
- [6] Kornek B, Storch MK, Bauer J, et al. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*, 2001, 124 (Pt 6):1114-1124.
- [7] Geurts JJ, Wolswijk G, Bo L, et al. Altered expression patterns of group I and II metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis. *Brain*, 2003, 126(Pt 8):1755-1766.
- [8] Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 2000, 123(Pt 6):1174-1183.
- [9] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998, 338: 278-285.
- [10] Bo L, Dawson TM, Wesselingh S, et al. Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brains. *Ann Neurol*, 1994, 36:778-786.
- [11] Liu JS, Zhao ML, Brosnan CF, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am J Pathol*, 2001, 158:2057-2066.
- [12] Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*, 1994, 330:613-622.
- [13] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain*, 2005, 128(Pt 5):1016-1025.
- [14] Salter MG, Fern R. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature*, 2005, 438:1167-1171.
- [15] Káradóttir R, Cavalier P, Bergersen LH, et al. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature*, 2005, 438:1162-1166.
- [16] Li S, Stys PK. Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord white matter. *J Neurosci*, 2000, 20:1190-1198.
- [17] Tekkök SB, Goldberg MP. Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci*, 2001, 21:4237-4248.
- [18] Ouardouz M, Coderre E, Basak A, et al. Glutamate receptors on myelinated spinal cord axons: I. GluR6 kainate receptors. *Ann Neurol*, 2009, 65:151-159.
- [19] Ouardouz M, Coderre E, Zamponi GW, et al. Glutamate receptors on myelinated spinal cord axons: II. AMPA and

- GluR5 receptors. *Ann Neurol*, 2009, 65:160-166.
- [20] Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansions of CD8 (+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med*, 2000, 192:393-404.
- [21] Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:2428-2433.
- [22] Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, et al. A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med*, 2001, 194:669-676.
- [23] Giuliani F, Goodyer CG, Antel JP, et al. Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol*, 2003, 171:368-379.
- [24] Medana I, Martinic MA, Wekerle H, et al. Transection of major histocompatibility complex class I - induced neurites by cytotoxic T lymphocytes. *Am J Pathol*, 2001, 159:809-815.
- [25] Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1999, 170:11-18.
- [26] Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol*, 2008, 7:615-625.
- [27] Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain*, 1996, 119(Pt 3):701-708.
- [28] Lukas C, Minneboo A, de Groot V, et al. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1351-1356.
- [29] Aboul-Enein F, Krssák M, Höftberger R, et al. Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression: a study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *PLoS One*, 2010, 5:e11625.
- [30] Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*, 2000, 157:267-276.
- [31] Bjartmar C, Kidd G, Mork S, et al. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2000, 48:893-901.
- [32] Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*, 2000, 123(Pt 2):308-317.
- [33] Nave KA. Myelin-specific genes and their mutations in the mouse. // Jessen KR, Richardson WD. *Glial cell development. basic principles and clinical relevance*. Oxford: Bios Scientific Publishers, 1996: 141-164.
- [34] Nave KA, Trapp BD. Axon-glia signaling and the glial support of axon function. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31:535-561.
- [35] Nave KA. Myelination and the trophic support of long axons. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11:275-283.
- [36] Bechtold DA, Smith KJ. Sodium-mediated axonal degeneration in inflammatory demyelinating disease. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1/2):27-35.
- [37] Waxman SG. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7:932-941.
- [38] Ames A 3rd. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, 34(1/2):42-68.
- [39] Waxman SG. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1982, 306:1529-1533.
- [40] Stys PK, Lehning E, Saubermann AJ, et al. Intracellular concentrations of major ions in rat myelinated axons and glia: calculations based on electron probe X-ray microanalyses. *J Neurochem*, 1997, 68:1920-1928.
- [41] Smith KJ. Sodium channels and multiple sclerosis: roles in symptom production, damage and therapy. *Brain Pathol*, 2007, 17:230-242.
- [42] Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2009, 8:280-291.
- [43] Dutta R, McDonough J, Yin X, et al. Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2006, 59:478-489.
- [44] Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 68(22 Suppl 3):22-31.
- [45] Young EA, Fowler CD, Kidd GJ, et al. Imaging correlates of decreased axonal Na+/K+ ATPase in chronic multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 2008, 63:428-435.
- [46] Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci*, 2003, 206:187-191.
- [47] Fern R, Ransom BR, Waxman SG. Voltage-gated calcium channels in CNS white matter: role in anoxic injury. *J Neurophysiol*, 1995, 74:369-377.
- [48] Ouardouz M, Nikolaeva MA, Coderre E, et al. Depolarization-induced Ca2+ release in ischemic spinal cord white matter involves L-type Ca2+ channel activation of ryanodine receptors. *Neuron*, 2003, 40:53-63.
- [49] Ouardouz M, Malek S, Coderre E, et al. Complex interplay between glutamate receptors and intracellular Ca2+ stores during ischaemia in rat spinal cord white matter. *J Physiol*, 2006, 577(Pt 1):191-204.
- [50] Stys PK, Jiang Q. Calpain-dependent neurofilament breakdown in anoxic and ischemic rat central axons. *Neurosci Lett*, 2002, 328:150-154.
- [51] Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, et al. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 2001, 57:1248-1252.
- [52] Ganter P, Prince C, Esiri MM. Spinal cord axonal loss in multiple sclerosis: a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1999, 25:459-467.
- [53] Howell OW, Rundle JL, Garg A, et al. Activated microglia mediate axoglia disruption that contributes to axonal injury in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69:1017-1033.
- [54] Neumann H, Medana IM, Bauer J, et al. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*, 2002, 25:313-319.
- [55] Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010, 68:477-493.
- [56] Androdias G, Reynolds R, Chanal M, et al. Meningeal T cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. *Ann Neurol*, 2010, 68:465-476.
- [57] Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):584-594.
- [58] Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):606-616.
- [59] Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000, 343:1430-1438.

- [60] Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1/2):37-44.
- [61] Tsunoda I, Fujinami RS. Inside-Out versus Outside-In models for virus induced demyelination: axonal damage triggering demyelination. *Springer Semin Immunopathol*, 2002, 24:105-125.
- [62] Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, et al. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2006, 27 Suppl 1:1-7.
- [63] Giess R, Maurer M, Linker R, et al. Association of a null mutation in the CNTF gene with early onset of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2002, 59:407-409.
- [64] Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, et al. BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells. *Brain*, 2002, 125(Pt 1):75-85.
- [65] Foote AK, Blakemore WF. Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain*, 2005, 128(Pt 3):528-539.
- [66] Schwartz M, Kipnis J. Protective autoimmunity and neuroprotection in inflammatory and noninflammatory neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*, 2005, 233:163-166.
- [67] Long YM, Hu XQ. Advances in the study on pathologic mechanism and treatment of autoimmune diseases in nervous system. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10: 49-63. [龙友明, 胡学强. 神经系统自身免疫性疾病发病机制与治疗研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:49-63.]
- [68] The Optic Neuritis Study Group. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003, 329:1764-1769.
- [69] Hickman SJ, Kapoor R, Jones SJ, et al. Corticosteroids do not prevent optic nerve atrophy following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:1139-1141.
- [70] Diem R, Hobom M, Maier K, et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci*, 2003, 23:6993-7000.
- [71] The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta - 1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1998, 43:79-87.
- [72] European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging: measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 49: 290-297.
- [73] Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Mult Scler*, 2001, 7:33-41.
- [74] Groom AJ, Smith T, Turski L. Multiple sclerosis and glutamate. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 993:229-275.
- [75] Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med*, 2000, 6:67-70.
- [76] Smith T, Groom A, Zhu B, et al. Autoimmune encephalomyelitis ameliorated by AMPA antagonists. *Nat Med*, 2000, 6:62-66.
- [77] Wallström E, Diener P, Ljungdahl A, et al. Memantine abrogates neurological deficits, but not CNS inflammation, in Lewis rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci*, 1996, 137:89-96.
- [78] Bechtold DA, Kapoor R, Smith KJ. Axonal protection using flecainide in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol*, 2004, 55:607-616.
- [79] Bechtold DA, Miller SJ, Dawson AC, et al. Axonal protection achieved in a model of multiple sclerosis using lamotrigine. *J Neurol*, 2006, 253:1542-1551.
- [80] Black JA, Liu S, Hains BC, et al. Long - term protection of central axons with phenytoin in monophasic and chronic - relapsing EAE. *Brain*, 2006, 129(Pt 12):3196-3208.
- [81] Black JA, Waxman SG. Phenytoin protects central axons in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci*, 2008, 274(1/2):57-63.
- [82] Lo AC, Black JA, Waxman SG. Neuroprotection of axons with phenytoin in experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroreport*, 2002, 13:1909-1912.
- [83] Lo AC, Saab CY, Black JA, et al. Phenytoin protects spinal cord axons and preserves axonal conduction and neurological function in a model of neuroinflammation in vivo. *J Neurophysiol*, 2003, 90:3566-3571.
- [84] Shindler KS, Ventura E, Dutt M, et al. Oral resveratrol reduces neuronal damage in a model of multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*, 2010, 30:328-339.
- [85] Gallo V, Armstrong RC. Myelin repair strategies: a cellular view. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21:278-283.
- [86] Miller RH, Mi S. Dissecting demyelination. *Nat Neurosci*, 2007, 10:1351-1354.
- [87] Chu SG, Li ZX, Feng XY. Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:280-287. [初曙光, 李振新, 冯晓源. 多发性硬化的磁共振成像诊断及研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:280-287.]

(收稿日期:2012-03-07)

欢迎订阅 2012 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生部主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,72 页,双月刊,逢双月 16 日出版。每期定价 15 元,全年 6 册 90 元。2012 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。