

· 中枢神经系统疾病磁共振成像研究 ·

多发性硬化的磁共振成像诊断及研究进展

初曙光 李振新 冯晓源

【关键词】 多发性硬化； 磁共振成像； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.03.006

多发性硬化(MS)从首例病例报告至今已有近160年历史^[1]。然而其病因、病理学机制依然不明。目前,全世界有大批学者从事多发性硬化各方面的研究,仅多发性硬化年会就有4个(美国、欧洲、南美洲和亚洲-大洋洲年会)。1981年,MRI首次应用于多发性硬化的检查^[2],从此极大地帮助了对多发性硬化的理解,在诊断、病理学机制的探索、疗效判断、推测预后等方面发挥了巨大作用。目前公认,多发性硬化是中枢神经系统的一种炎性脱髓鞘性和神经变性疾病^[3],可以同时或先后累及视神经、脊髓和脑组织,病变具有空间多发性。同时多发性硬化具有时间多发性特点,临床表现为症状缓解、发作交替、缓慢进展。多发性硬化常于中青年发病,女性多见,是西方国家除外伤以外致神经残疾的最常见原因^[4],有资料统计,20世纪90年代美国有40余万例多发性硬化患者,全世界则约有200万例^[5]。根据2008年荷兰阿姆斯特丹多发性硬化中心统计,美国多发性硬化发病率高达400/10万,欧洲多发性硬化患者业已达50余万例^[6],亚洲发病率较低,中国一项对上海人群发病率的统计约为1.39/10万^[7]。多发性硬化病灶在病理上存在很大的异质性,在常规MRI上显示的T₂WI高信号灶,病理可以是炎性反应、脱髓鞘、轴索损伤、神经胶质增生或者髓鞘再生^[8]。这种以脱髓鞘为主的斑块,主要散布于中枢神经系统,尤其常见于视神经、脊髓、脑室旁白质和胼胝体。近年来,MRI-组织学相关性研究又报道了大量皮质和深部灰质内病灶,同样的病理改变亦见于常规MRI上的正常表现脑白质(NAWM)^[9-10]。多发性硬化临床表现复杂多样,Charcot三联征即眼球震颤、意向震颤、吟诗样言语

对多发性硬化的诊断有一定特异性。目前,临床主要将其分为3种类型:(1)复发-缓解型多发性硬化(RRMS),约占85%。临床表现为症状发作-缓解-发作。(2)继发进展型多发性硬化(SPMS),经反复发作后患者表现为慢性、逐渐进展的残疾,进入继发进展阶段。在未经治疗的复发-缓解型患者中,大多数在25年内进展为继发进展型。(3)原发进展型多发性硬化(PPMS),占10%~15%,症状从首次发作即持续存在,无明显缓解。另有约15%患者15~20年后临床保持稳定状态,扩展残疾状态量表(EDSS)评分 ≤ 3 分,称为良性多发性硬化(BMS)^[11-12]。

一、多发性硬化的历史

最早的多发性硬化描述来自1868年Jean-Martin Charcot教授的3例患者,其中之一于1855年发病,最初诊断为帕金森病。1955年,3位教授Douglas McAlpine、Nigel Compston和Charles Lumsden合作的专著出版,统一病名为“multiple sclerosis”。期间约100年的时间,依据其病理和临床特征,欧洲和美国的学者对多发性硬化使用过各种名称。1965年,Schmacher定义了“definite(确诊)”的多发性硬化,成为后来熟知的Poser“2+2”诊断标准(2个部位损害、2次发作)的雏形^[1]。

二、多发性硬化的诊断标准

多发性硬化的首项诊断标准为1965年提出的Schmacher标准,为纯临床要求^[13]。1983年提出Poser标准,增加了辅助诊断内容,有价值的指标为脑脊液寡克隆区带(OCB)呈阳性,此时尚无影像学指标加入^[14]。至2001年McDonald标准取代前者开始被广泛应用,其中采用了MRI指标帮助显示病灶的时间和空间多发。时间多发,是要求首次脱髓鞘事件3个月后MRI增强扫描显示存在强化病灶。空间多发,是要求以下4项中符合3项:至少1个钆(Gd)增强病灶或9个T₂WI高信号病灶;至少1个天

幕下病灶;至少 1 个近皮质(juxtacortical)病灶;至少 3 个脑室旁(periventricle)病灶^[15]。2005 年对 McDonald 标准进行修订,主要改变:一是脊髓病灶数目可代替脑内病灶数目,并可计作幕下病灶;二是时间多发的间隔时间被缩短为 1 个月,即以首次发作后 30 d 的 MRI 作为参考,其后任何时间 MRI 出现的新的 T₂WI 病灶。此项标准的诊断特异度可高达 87%,但敏感度较低仅 60%^[16]。2006 年,Swanton 等^[17]提出新的诊断标准强调病灶分布:空间分布要求下述 4 个部位(近皮质、脑干、脊髓、脑室旁)中至少 2 个部位有至少 1 个病灶;而时间多发仅要求任意 2 次 MRI 影像比较发现新病灶,从而使多发性硬化的诊断时间再次缩短。Swanton 等^[18]对 208 例临床孤立综合征(CIS)患者随访 3 年的结果显示,此项标准诊断多发性硬化的敏感度有所提高,可达 72%,但对特异性无明显影响。

2009 年,Rovira 等^[19]提出单次 MRI 诊断标准,要求空间多发采用 Swanton 标准,时间多发则以单次 MRI 检查中有 Gd 强化和非强化病灶同时存在为诊断标准。2010 年,多发性硬化国际协作组发表共识,依然推荐采用 2005 年修订的 McDonald 诊断标准。但同时承认多发性硬化存在地区差异性,亚洲病例采用 Poser 标准可能比 McDonald 标准更可靠,建议在应用 McDonald 标准诊断亚洲病例时,可尝试将脊髓病灶作为近皮质病灶,以提高多发性硬化诊断的敏感性^[20-21]。

三、常规 MRI 在多发性硬化诊断和研究中的作用

目前,可以认为无论从诊断到治疗均已离不开 MRI^[22]。具体说,MRI 的作用主要体现在诊断、发病机制研究和疗效监测 3 个方面。

1. 诊断 2005 年修订的 McDonald 诊断标准是目前国际公认的多发性硬化诊断标准。该项标准提出,当临床上满足 2 个部位损害、2 次发作时(俗称“2+2”)无需辅助诊断。实际上,在 MRI 广泛普及的今天,几乎没有临床怀疑的多发性硬化患者不做至少 1 次 MRI 检查。1997 年,美国多发性硬化协会发表报告,认为有 5% 确诊的多发性硬化患者表现为头部 MRI 影像正常。但同时也指出,头部 MRI 影像正常时间越长,越应怀疑多发性硬化的诊断。同年,澳大利亚多发性硬化协会补充解释了关于 5% 多发性硬化患者头部 MRI 影像正常的现象:一种可能是患者没有脑内病灶而存在脊髓病灶;另一种可

能是常规 MRI 检查方法未能发现脑内存在的病灶。在修订的 McDonald 诊断标准中,当患者不满足“2+2”特征时,MRI 即成为最重要的显示空间、时间播散性的检测手段。通过 MRI 检查显示多发性硬化病灶空间、时间播散性的前提是需要 MRI 上确认多发性硬化病灶的存在。主要表现为炎性脱髓鞘性改变,且有一定特征,但认识不足时易与颅内肿瘤、脑血管病或某些感染性肉芽肿相混淆。炎性脱髓鞘病灶相对肿瘤病灶 T₁WI 信号更低,T₂WI 呈“核心+晕环”征象,强化程度更显著,且常见不完整环状或弓状强化^[23-24]。经 MRI 确认存在脱髓鞘病灶后,诊断多发性硬化的下一步任务即是显示病灶的空间和时间多发。在显示多发性硬化病灶空间多发的定义中,近皮质病灶和脑室旁病灶有相对严格的要求,前者要求病灶与皮质接触,后者要求病灶与脑室壁接触。此类病灶和常见的缺血性梗死病灶和多发性囊虫病病灶均有所不同。大多数文献报道,多发性硬化的病灶较小,欧洲学者报告的多发性硬化病灶平均大小仅 7 mm;形态多呈类圆形,其中垂直侧脑室壁的病灶具有诊断特异性(Dawson's finger);黑洞(black hole)被定义为增强后 MRI 影像上无强化的低信号影,提示为伴轴索破坏的慢性、不可逆性病灶。一些研究还发现,多发性硬化病灶反复发作后,脑白质内会出现较大范围、边界不清的 T₂WI 信号中等程度升高病灶,称为白质变脏征(dirty white matter),推测机制可能为退行性变,而非病灶本身。许多研究认为,胼胝体受累为多发性硬化的特异性表现,另外大脑凸面、颞叶受累也具有诊断特异性。

2. 发病机制 常规 MRI 在多发性硬化发病机制研究中的作用,主要体现在提供血-脑脊液屏障(BBB)的完整性信息(注射 Gd 对比剂后病灶有无强化),从而反映炎性反应的存在与否和严重程度。炎性反应是多发性硬化发生、发展过程中重要的一部分,许多治疗方案也是针对炎性反应这一靶点而设计的。强化的多发性硬化病灶称为活动性(active)病灶,依病灶部位与临床表现相关,无强化病灶称为非活动性(inactive)病灶;后者包括 T₁WI 等信号、T₂WI 高信号病灶,也包括 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号病灶即黑洞。非活动性病灶可以在临床静止或有症状时表现为再活动,出现病灶强化,反映血-脑脊液屏障破坏,提示炎性反应再次出现。

3. 治疗 MRI 应用于疗效监测主要反映在两个

领域,一是临床实践,二是临床试验。在临床实践中,无论在发作期的激素治疗还是缓解期的免疫调节治疗过程中,MRI 都是重要的疗效监测手段之一。常规 MRI 监测指标主要包括是否存在强化灶、强化程度, T_2 WI 病灶的扩大、缩小和新 T_2 WI 病灶的出现等。自 MRI 应用于临床以来,几乎所有的多发性硬化治疗临床试验都将 MRI 作为疗效监测指标之一。临床较为常用的 MRI 指标,包括 T_2 WI 病灶(病灶体积、增大病灶数目、新增病灶数目)、强化 T_1 WI 病灶(总病灶数目、新增和扩大病灶数目、病灶体积)。目前国内已经完成两项干扰素对多发性硬化患者有效性和安全性评价试验[利比(德国 Merck 公司)、倍泰龙(德国拜耳公司)],同时正在进行一项类似临床试验[Avonex(美国 Biogen Idec 公司)],这些临床试验均将 MRI 作为主要的疗效评价指标。

4. 预后 MRI 显示的多发性硬化病灶与临床表现常有较大差异,即临床-影像矛盾(clinico-radiologic paradox)现象。主要表现为 T_2 WI 病灶数目、 T_1 WI 强化病灶数目、体积与临床表现的严重程度不一致。目前认为,患者所表现的 T_2 WI 病灶、 T_1 WI 强化病灶无法判断预后。分析其原因,可能与以下影响因素有关:临床和影像学评价均不够充分;存在关键部位和非关键部位病灶;免疫系统的双重角色(破坏和修复);随着疾病进展,神经变性所占比例增加;正常表现的脑灰质和白质中存在异常;对疾病相关损伤的适应和神经功能重组。

四、MRI 新技术在多发性硬化诊断和研究中的进展

各种 MRI 新技术作为研究工具均有用于多发性硬化的报道。近年的研究更具有实用性,主要针对临床及科研中一些无法解释的问题,选择性地应用 MRI 新型检查方法。

1. 磁共振波谱 $^1\text{H-MRS}$ 是临床最常用的 MRI 量化检查方法之一。在多发性硬化的应用中,较受关注的代谢物质分别为 N-乙酰天冬氨酸(NAA)和肌醇(mI),前者为神经元活性标志物,后者为星形胶质细胞活性标志物。在研究方向上,一是确诊的多发性硬化患者脑内病灶及正常表现脑白质的代谢改变,二是利用代谢物改变预测临床孤立综合征转化为确诊的多发性硬化的可能性^[25]。大量文献报道,多发性硬化患者常规 MRI 检查可见病灶及正常表现脑白质 NAA 代谢水平下降,肌醇水平升高,提示轴索损伤和胶质细胞增生活跃^[26-28]。脑内

NAA 下降和肌醇升高的临床孤立综合征患者转化为确诊的多发性硬化的比例较未转化者高^[29]。随着 3.0T MRI 信噪比(SNR)和分辨代谢物谱能力的提高,最近又一个代谢物谷氨酰胺复合物(Glx)受到关注。研究发现,多发性硬化患者病灶内及正常表现脑白质中 Glx 代谢水平升高,提示 Glx 升高导致的神经毒性在多发性硬化患者的轴索损伤和临床残疾中扮演着重要角色^[30-31]。目前 MRS 研究的另一个方向是脊髓多发性硬化,研究核心是 MRI 新技术的开发^[32-33]。

2. 磁化传递成像 磁化传递成像(MTI)也是一种 MRI 量化方法,其量化参数为磁化传递率(MTR)。通过计算自由水和结合水之间的磁化交换能力,MTR 值可间接反映大分子密度^[34]。在多发性硬化的研究中,MTR 值下降被认为是髓鞘脱失和轴索破坏的标志^[35]。测量的对象主要是多发性硬化病灶和正常表现脑白质,方法包括兴趣区(ROI)法和矩形图法(histogram measures)。20 世纪 90 年代发表的大量文献显示,多发性硬化病灶 MTR 值降低,提示脱髓鞘和轴索破坏,且与患者临床状态相关。矩形图研究显示,全脑 MTR 值降低,提示正常表现脑白质内存在微观病灶^[36-40];亦有文献报道,视神经炎后视皮质 MTR 值降低^[41]。MTI 技术的限制之一是直观性欠缺,故近年应用和发表文献渐少。较新的文献显示,利用脑灰质 MTR 值降低预测原发进展型多发性硬化的进展,是符合替代指标标准的一项参数^[42]。

3. 扩散加权成像/扩散张量成像 扩散相关 MRI 目前主要有 3 种方法:扩散加权成像(DWI)、扩散张量成像(DTI)和基于扩散的纤维束成像(diffusion-based tractography)^[43]。前两者主要为量化测量研究,可以是兴趣区或全脑分析[矩形图法或基于体素的分析(VBA)]。重要参数为:表观扩散系数(ADC)或平均扩散率(MD),以及部分各向异性(FA)。有学者进一步将部分各向异性细化为两项矢量参数:轴向扩散系数($\text{AD})\lambda_{\parallel}$,代表平行轴索纤维的扩散;径向扩散系数($\text{RD})\lambda_{\perp}$,为两个垂直方向轴索纤维扩散的平均^[44]。纤维束成像更直观,直接显示纤维束^[45]。几乎所有研究均显示,多发性硬化病灶内 MD 值升高、FA 值降低^[46]。例外的是,最近的一项研究发现,多发性硬化皮质病灶 MD 值、FA 值均升高,但矩形图分析全部脑灰质 MD 值升高、FA 值降低^[47]。近年来,更多的不是对病灶本身的研

究,而是对正常表现脑白质和灰质的研究。2006 年首都医科大学宣武医院报告,应用矩形图法发现复发性视神经脊髓炎(NMO)患者全脑灰质和白质均存在扩散异常;兴趣区法进一步显示这些扩散异常在与脊髓和视神经相连的纤维通路上更加明显,故推测异常来源于脊髓、视神经损伤继发变性^[48]。然而,2010 年据 Aboul-Enein 等^[49]报告,采用 MRS 测量视神经脊髓炎(NMO)患者脑白质不存在损伤。2011 年, Lin 等^[50]应用 DTI 对 19 例临床独立综合征患者进行影像学观察,发现患者均存在胼胝体扩散异常,且体部、压部损伤重于膝部。扩散成像在多发硬化研究中的前景,应注重扩大样本量,研究病灶或正常表现脑组织扩散在时间上的序列改变,以及开发更为准确、精细的扫描和后处理方法,增加结论的可重复性^[51-52]。

4. 磁敏感加权成像 磁敏感加权成像(SWI)是利用不同组织间磁化率不同而产生图像对比的一项新技术。与 MRI 其他技术相比,其最大的优势在于可以清晰地显示颅内静脉结构及铁离子沉积,因此目前最多应用于中枢神经系统血管病变及变性疾病的诊断和研究^[53]。FLAIR 成像和增强 T₁WI 显示多发硬化病灶敏感性高,但特异性差。增加特异性的途径之一就是显示病灶细节。许多研究结果提示,多发硬化典型斑块的卵圆形形状和脑室旁分布与病灶的起源有关,即沿着一根小静脉走行,围绕一根小静脉发展;甚至推测脑室旁深部髓静脉的异常在多发硬化的发生发展中起重要作用。Tan 等^[54]应用高分辨力 MRV(显示脑内直径约 1 mm 的静脉)对 17 例多发硬化患者的 95 个多发硬化斑块进行研究,除 1 例皮质下病灶外,其余均于病灶中心有一根小静脉穿过。这一结果揭示了脱髓鞘病灶的静脉周围分布特征,说明多发硬化斑块的形状由静脉的位置和方向决定,提出多发硬化斑块的静脉周围起源学说。Hammond 等^[55]应用 SWI 对 7 例多发硬化患者进行观察,同样发现多发硬化斑块的深部髓静脉起源现象,支持多发硬化沿着血管进展的观点。同时还发现,相位图上部分病灶仅在边缘显示出明确的对比效应,这些区域对应急性多发硬化斑块边缘 T₁WI 明显强化区,相当于急性炎性反应部位,有富含铁离子的巨噬细胞大量流入,也可能有一些含非血色素铁的球形结构(常见于慢性多发硬化病灶中),这些急性反应过程在慢性期留下铁离子沉积。联合 SWI 和

T₁WI 增强图像可以区分急性和慢性炎性反应,量化铁离子沉积,可以推测病灶过去炎性反应的程度。最近,Haacke 研究小组检查了 27 例多发性硬化患者,发现铁离子沉积与 T₂WI 高信号呈负相关;该作者推测,慢性炎性反应后直接导致了组织明显损伤(铁离子沉积),故不再出现炎性反应征象(T₂WI 高信号)^[56]。同时还发现,铁离子沉积导致的低信号呈现 3 种情况:环形围绕斑块、全部斑块低信号及斑块中心低信号,且可见于灰质、基底核团和丘脑。SWI 总体病灶检出率较常规 MRI 增加 50%。SWI 相位值与铁离子含量呈线性相关,因此可量化测量病灶内的铁离子含量。Haacke 等^[57]最近通过测量 75 例患者脑内多个结构的正常铁离子含量,已经确定了一个基线相位值。SWI 可以测量多发硬化患者脑内多种结构的铁离子含量,但铁离子沉积在多发硬化进展中的角色尚需长期大量研究。

5. fMRI 多发硬化的特征之一是所谓的“临床-影像矛盾”。据推测这种不一致的原因,其一是影像学表现缺乏病理特异性;其二是脑或脊髓水平的功能重组(functional reorganization)。研究业已证实,这种成人脑的适应性重塑在多发硬化一开始即已产生,可由多种方式介导,如细胞更新(cell renewal)、髓鞘修复(remyelination)、神经突起延展(neurite extension)、新突触形成(new synapse formation)、离子通道重新分布(ion channel redistribution)和重要联络通路相关的皮质重组(cortical reorganization processes)等。血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI)为显示这种改变提供了检测手段^[58-60]。2000 年起陆续有文献报道,应用 fMRI 研究与多发硬化患者运动、感觉、智力任务相关的脑功能重组,总体结论为:(1)fMRI 确认多发硬化患者存在神经塑形过程。(2)这些在疾病最早期即已开始的代偿性功能重组,限制了疾病的部分临床症状表达。(3)非常规 MRI 发现的扩散性结构、代谢损伤,较大标本所显示的多发硬化病灶分布或范围更能准确地解释这种神经塑形过程。(4)在病灶损伤较轻的多发硬化早期,代偿机制可以补偿几乎全部结构病灶所导致的功能缺陷。但随着疾病的进展,代偿功能已不足以补偿结构损伤,遂逐渐出现临床症状。(5)提倡长期纵向研究,一是可以解释为什么这种功能补偿是有限的,同时提供关于如何开发特异性治疗方法来增强这些重组能力的更多信息,以延缓早期多发硬化患

者功能障碍出现的时间^[61-62]。

五、关于皮质病灶

1962 年, Brownell 和 Hughes^[63]首次报告灰质中存在多发性硬化斑块; 1970 年, Lumsden^[64]亦报告了同样的研究结果。但受方法学的限制, 其后 30 年仅对白质病灶进行了广泛的研究。近年来随着免疫组织化学和影像学技术的进展, 灰质病灶重新受到关注。2001 年, Peterson 的研究从病理学角度将多发性硬化皮质病灶分为 3 型: I 型(混合型), 病灶累及皮质及邻近的皮质下白质; II 型(皮质内型), 病灶单纯局限于皮质内; III 型(软膜下型), 病灶呈条带状, 从软脑膜表面延伸入皮质^[65]。新的免疫组织化学研究发现, 灰质病灶实际上占多发性硬化病灶的很大比例。应用 MRI 显示皮质病灶的研究始于 2005 年, 主要包括基于序列的——FLAIR、DIR (double inversion recovery), 基于场强的——超高场强 MRI, 联合高分辨力扫描。自 2005 年起, 开始报道 DIR 序列较常规 MRI T₂-快速自旋回波(TSE)更能改进皮质病灶的影像, 但是对清晰区分灰质多发性硬化斑块类型仍有困难, 并且目前尚不能在不同厂家生产的机器上广泛应用^[66-69]。2009 年, Mainero 等^[70]采用 7.0T MRI 扫描仪对 16 例多发性硬化患者进行影像学观察, 其结果显示, 不仅可以显示、分类多发性硬化斑块 I 型(leukocortical)、II 型(intracortical)、III/IV 型(subpial extending partly or completely through the cortical width), 而且发现 III、IV 型患者最为常见(50.20%), 其次为 I 型(36.20%)和 II 型(13.60%), 但超高场强 MRI 尚无法推广于临床实践^[71-72]。一项采用 3.0T MRI 扫描仪联合高分辨力 T₂-FLAIR 序列和 T₁-IR-SPGR 序列对 26 例确诊的多发性硬化患者进行观察的临床研究, 共计检出 24 例存在皮质病灶, 并可以明确进行解剖分类; 其检测敏感性与 DIR 序列相仿, 且更方便使用。同时, 与皮质病灶相关的 EDSS 评分及智能检测[符号数字模式测验(SDMT)、加利福尼亚词语学习测验 II (CVLT-II)]发现, 皮质病灶在患者的生理残疾及智力下降过程中作用显著^[73]。

六、关于多发性硬化与播散性脑脊髓炎和视神经脊髓炎认识的进展

病理所见脱髓鞘改变有许多原因, 除缺血、外伤、物理化学损伤、代谢异常等, 还包括多发性硬化在内的一大类病因, 即特发性炎性脱髓鞘疾病(IIDD)^[74]。与前述原因的主要区别之一是, 病理可

见明显的炎性反应。临床提及的“脱髓鞘”一词, 一般指“炎性脱髓鞘”。特发性炎性脱髓鞘疾病中除多发性硬化外, 还有两种常见疾病, 即急性播散性脑脊髓炎(ADEM)和视神经脊髓炎。

1. 播散性脑脊髓炎 经典描述为由免疫介导的脑炎和脊髓炎, 好发于儿童和青少年, 常有前驱病毒感染史或预防接种史^[74]。由于与自身免疫性脱髓鞘病变相关, 有学者认为它是多发性硬化的边缘型^[75]。2006 年, 儿童多发性硬化国际协作组达成共识, 将其分为 4 种类型: 单相型(monophasic), 仅 1 次发作; 复发型(relapsing), 复发病灶在同一部位; 多相型(multiphasic), 复发病灶在不同部位; 急性出血性白质脑炎(AHLE), 亦称 Hurst 病, 有出血^[76-77]。Hartung 和 Grossman^[78]的随访研究发现, 首诊播散性脑脊髓炎患者 2.36 年后 21% 进展至确诊的多发性硬化, 5.64 年后 27% 发展为多发性硬化。MRI 所见病灶与经典的多发性硬化病灶有所不同, 常见双侧病灶, 并以皮质下、丘脑和基底节等深部灰质多见; 病灶一般较大, 边界不清, 明显强化; 治疗后病灶可彻底消失^[79]。笔者曾接诊 2 例多相型播散性脑脊髓炎患者, 1 例 7 岁发病, 至今发作 3 次, 每次均有前驱接种史; 另 1 例 8 岁起病, 至今发作 5 次, 其中 3 次发作于考试前, 自述精神紧张。但这 2 例患者经多次发作后均遗留一定的神经功能损害, 前者偶有癫痫发作, 后者右侧下肢肌肉僵硬, 轻度跛行。

2. 视神经脊髓炎 该病与多发性硬化间的关系至今争论不休, 无确切定论^[80]。一种观点认为, 其为多发性硬化的一种亚型[亚洲型多发性硬化或视神经-脊髓型多发性硬化(OSMS)]; 另一种观点则指出, 视神经脊髓炎与多发性硬化从发病机制、治疗、预后完全不同, 是独立的两种疾病^[81]。视神经脊髓炎的诊断标准目前依然采用 Wingerchuk 诊断标准(2006)^[82], 其中除必备条件: 视神经炎和脊髓炎外, 尚需 3 项支持项目中的 2 项, 即长脊髓病灶(≥ 3 个椎体节段); MRI 无脑内病灶或病灶为非多发性硬化典型病灶; 血清 NMO-IgG 呈阳性。近年来, 先后有文献报道视神经脊髓炎脑内病灶^[83-84], 认为此类患者脑内可有病灶但通常较小, 常邻近水通道蛋白(AQP)高表达区, 如胼胝体下方, 侧脑室边缘, 第三、第四脑室边缘等, 即大多邻近有脑脊液的部位^[85]; 也有大病灶和显著强化病灶^[86]。而多发性硬化的脑内病灶, 一般较小或呈中等大小(1~3 cm), 边界锐利, 以环状或条片状强化多见。2004 年, 首次分

离获得第 1 个与炎性脱髓鞘疾病相关的自身抗体 NMO-IgG。在多发硬化与视神经脊髓炎患者中进行的各项临床对照试验中,血清 NMO-IgG 阳性率差异较大,总体评价,多发硬化患者血清 NMO-IgG 阳性率较低,低于 10%;而视神经脊髓炎阳性率较高,大于 70%^[87]。国内专家近年认识趋向一致,认为多发硬化与视神经脊髓炎不同,前者为 T 细胞免疫介导,免疫调节治疗(如干扰素)有效;而后者为 B 细胞免疫介导,激素或血浆置换治疗有效。但发表英文文献少见。

2010 年发表的国际多发硬化协作组共识指出:多发硬化在西方和亚洲人群中表现不同,亚洲人群以视神经-脊髓型多发硬化更为常见,发病年龄偏高(35 岁),脑脊液寡克隆区带阳性率低,但总蛋白量高,长脊髓病灶亦十分常见。

参 考 文 献

- [1] Compston A. The story of multiple sclerosis. <http://www.direct-MS.org/pdf/GeneralInfoMS/CompstonStory.pdf>.
- [2] Young IR, Hall AS, Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 1981, 2:1063-1066.
- [3] Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed*, 2010, 23:865-872.
- [4] Rodriguez M, Siva A, Ward J, et al. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 1994, 44:28-33.
- [5] Hauser SL. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1994: 2287-2295.
- [6] Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*, 2002, 22:117-139.
- [7] Cheng Q, Miao L, Zhang J, et al. A population-based survey of multiple sclerosis in Shanghai, China. *Neurology*, 2007, 68:1495-1500.
- [8] Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*, 2001, 7:115-121.
- [9] Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1979, 41:81-91.
- [10] Peterson JW, Bö L, Mörk S, et al. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 2001, 50:389-400.
- [11] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I: clinical course and disability. *Brain*, 1989, 112(Pt 1):133-146.
- [12] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996, 46:907-911.
- [13] Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: a historical review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2004, 106:147-158.
- [14] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983, 13:227-231.
- [15] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50:121-127.
- [16] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005, 58:840-846.
- [17] Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 830-833.
- [18] Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 2007, 6:677-686.
- [19] Rovira A, Swanton J, Tintore M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009, 66:587-592.
- [20] Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31:983-989.
- [21] 张薇薇, 苗玲. 回顾性比较 Poser 标准和 McDonald 标准. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:550-555.
- [22] 李坤成, 刘江涛. 神经影像学十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:123-126.
- [23] 初曙光, 沈天真, 吕传真. 脑部多发硬化的 MRI 及临床表现(附 20 例分析). *中国临床神经科学*, 2002, 10:355-358.
- [24] 初曙光, 沈天真, 陈星荣. 多发硬化患者的脑部磁共振成像表现. *中华神经科杂志*, 2005, 38:167-170.
- [25] Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? *Neuroradiology*, 2009, 51:279-292.
- [26] Chard DT, Griffin CM, McLean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing remitting multiple sclerosis. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2342-2352.
- [27] Tedeschi G, Bonavita S, McFarland HF, et al. Proton MR spectroscopic imaging in multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 2002, 44:37-42.
- [28] Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Metabolite changes in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a two year follow-up study. *J Neurol*, 2006, 253:224-230.
- [29] Fernando KT, Chard DT, McLean MA. Metabolite changes in the white matter 3 years after a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2006, 12(Suppl 1): 41.
- [30] Hurd R, Sailasuta N, Srinivasan R, et al. Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T. *Magn Reson Med*, 2004, 51:435-440.
- [31] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3T. *Brain*, 2005, 128(Pt 2):1016-1025.
- [32] Marliani AF, Clementi V, Albin-Riccoli L, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the human cervical spinal cord at 3 Tesla. *Magn Reson Med*, 2007, 57:160-163.
- [33] Marliani AF, Clementi V, Albin Riccioli L, et al. Quantitative cervical spinal cord 3T proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31:180-184.
- [34] Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain.

- Ann Neurol, 2004, 56:407-415.
- [35] Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology*, 1992, 182:483-491.
- [36] van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol*, 1999, 46:747-754.
- [37] Brochet B, Dousset V. Pathological correlates of magnetization transfer imaging abnormalities in animal models and humans with multiple sclerosis. *Neurology*, 1999, 53(5 Suppl 3):12-17.
- [38] Filippi M, Rocca MA, Martino G, et al. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1998, 43:809-814.
- [39] Santos AC, Narayanan S, Stefano N, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2002, 249:662-668.
- [40] 初曙光, 沈天真, 陈星荣. 磁化传递成像对脑部多发性硬化患者正常表现脑白质内微观病变的诊断价值. *中华医学杂志*, 2004, 84:1181-1185.
- [41] Audoin B, Fernando KT, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain*, 2006, 129(Pt 4):1031-1039.
- [42] Khaleeli Z, Altmann DR, Cercignani M, et al. Magnetization transfer ratio in gray matter: a potential surrogate marker for progression in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2008, 65:1454-1459.
- [43] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13:534-546.
- [44] Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, 2001, 13(6 Pt 1):1174-1185.
- [45] Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*, 2008, 7:715-727.
- [46] Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 2005, 65:1526-1532.
- [47] Poonawalla AH, Hasan KM, Gupta RK, et al. Diffusion-tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis: initial findings. *Radiology*, 2008, 246:880-886.
- [48] Yu CS, Lin FC, Li KC, et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal - appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:1009-1015.
- [49] Aboul-Enein F, Krssák M, Höftberger R, et al. Diffuse white matter damage is absent in neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31:76-79.
- [50] Lin F, Yu C, Liu Y, et al. Diffusion tensor group tractography of the corpus callosum in clinically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:92-98.
- [51] Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage*, 2004, 23: 1176-1185.
- [52] Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 2004, 52:1358-1372.
- [53] 初曙光, 李克. 磁敏感加权成像在中枢神经系统的临床应用和前景. *中国医学计算机成像杂志*, 2011, 7:80-84.
- [54] Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21:1039 - 1042.
- [55] Hammond KE, Lupo JM, Xu D, et al. Development of a robust method for generating 7.0T multichannel phase images of the brain with application to normal volunteers and patients with neurological diseases. *Neuroimage*, 2008, 39:1682-1692.
- [56] Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, et al. Susceptibility - weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:232-252.
- [57] Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility - weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:19-30.
- [58] Reddy H, Narayanan S, Matthews PM, et al. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology*, 2000, 54:236-239.
- [59] Cifelli A, Matthews PM. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Mult Scler*, 2002, 8:193-199.
- [60] Pelletier J, Audoin B, Reuter F, et al. Plasticity in MS: from functional imaging to rehabilitation. *Int MS J*, 2009, 16:26-31.
- [61] Rocca MA, Matthews PM, Caputo D, et al. Evidence for widespread movement - associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology*, 2002, 58:866-872.
- [62] Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 2002, 125(Pt 6):1275-1282.
- [63] Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1962, 25:315-320.
- [64] Lumsden C. The neuropathology of multiple sclerosis. Amsterdam: Elsevier, 1970.
- [65] Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, et al. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 68:634-642.
- [66] Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitendael BM, et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*, 2005, 236:254-260.
- [67] Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2007, 64:1416-1422.
- [68] Nelson F, Poonawalla AH, Hou P, et al. Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28:1645-1649.
- [69] 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, 20:1675-1683.
- [70] Mainero C, Benner T, Radding A, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra - high field MRI. *Neurology*, 2009, 73:941-948.
- [71] Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, et al. Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28:262-266.
- [72] Nelson F, Poonawalla A, Hou P, et al. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2008, 14:1214-1219.
- [73] Mike A, Glanz BI, Hildenbrand P, et al. Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 515-521.
- [74] Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, et al. Idiopathic inflammatory - demyelinating diseases of the central nervous

- system. *Neuroradiology*, 2007, 49:393-409.
- [75] Fontaine B. Borderline forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, 2001, 157(8/9 Pt 2):929-934.
- [76] Krupp L, MacAllister W. Consensus definitions of acquired CNS demyelinating disorders of childhood. *Mult Scler*, 2006, 12 (Suppl 1):23.
- [77] Gibbs WN, Kreidie MA, Kim RC, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: neuroimaging features and neuropathologic diagnosis. *J Comput Assist Tomogr*, 2005, 29:689-693.
- [78] Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology*, 2001, 56:1257-1260.
- [79] Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*, 2005, 62:1673-1680.
- [80] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol*, 2007, 187(1/2):126-138.
- [81] Jacob A. Neuromyelitis optica: an update (2007 - 2009). *Ann Indian Acad Neurol*, 2009, 12:231-237.
- [82] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66: 1485-1489.
- [83] 王金涛, 周广喜, 郭筱菲, 等. 复发性视神经脊髓炎临床特征及预后分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:267-269.
- [84] 杨俊峰, 张本恕. 视神经脊髓炎与急性脊髓炎的鉴别特点. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:187-189.
- [85] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2006, 63:390-396.
- [86] Nakamura M, Misu T, Fujihara K, et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2009, 15:695-700.
- [87] Chong HT, Kermod AG, Tan CT. The role of anti-aquaporin-4 antibody in Asian patients with multiple sclerosis: confusions and controversies. *Neurol Asia*, 2007, 12:135-139.
- (收稿日期:2011-04-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 径向扩散系数 radial diffusivity(RD)
- 局部脑氧饱和度 regional cerebral oxygen saturation(rScO₂)
- 局部脑氧代谢率 regional cerebral motabolic rate of oxygen(rCMRO₂)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)
- 抗双链 DNA 抗体 anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体 anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 快速采集弛豫增强 rapid acquisition relaxation enhanced(RARE)
- 快速场回波 turbo field echo(TFE)
- 快速小角度激发 fast low angled shot(FLASH)
- 快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)
- 扩散峰态成像 diffusional kurtosis imaging(DKI)
- 扩散加权成像 diffusion weight imaging(DWI)
- 扩散谱成像 diffusion spectrum imaging(DSI)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 良性多发性硬化 benign multiple sclerosis(BMS)
- 临床孤立综合征 clinically isotated syndrome(CIS)
- 卵圆孔未闭 patent foramen ovale(PFO)
- 梅毒螺旋体 treponema pallidum(TP)
- 美国国立卫生研究院卒中量表 National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第 3 版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition(DSM-III)
- 弥散性血管内凝血 disseminated intravascular coagulation(DIC)
- 弥漫性轴索损伤 diffusion axon injury(DAI)
- 脑卒中再灌注安全性影像学评价 Reperfusion of Stroke Safety Study Imaging Evaluation (ROSIE)
- 脑干听觉诱发电位 brainstem auditory evoked potential(BAEP)
- 脑灌注压 cerebral perfusion pressure(CPP)
- 脑默认网络 default mode network(DMN)
- 脑血流量 cerebral blood flow(CBF)
- 脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)
- 脑血容量 cerebral blood volume(CBV)
- 脑氧代谢率 cerebral metabolic rate for oxygen(CMRO₂)
- 欧洲卒中组织 European Stroke Organization(ESO)
- 欧洲合作组急性卒中研究 European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)
- 平均扩散率 mean diffusivity(MD)
- 平均扩散系数 average diffusion coefficient(ADC)
- 平均连续波间期差 mean values of consecutive difference(MCD)
- 平均脑血流速度 average cerebral blood flow velocity(aCBFV)
- 平均通过时间 mean transmit time(MTT)
- 前列腺素 E₁ prostaglandin E₁(PGE₁)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 去氨普酶治疗急性缺血性卒中 Desmoteplase In Acute Ischemic Stroke(DIAS)