

多发性硬化的性别差异

陶春蓉 张英谦

【摘要】 多发性硬化在女性人群中的发病率明显高于男性,而且呈逐年升高之趋势。许多研究表明,性别对多发性硬化患者的病情进展、疗效及转归具有不同程度的影响,是一项独立影响因素。本文旨在探讨可能受多发性硬化性别差异影响的要素,诸如发病率、发病机制、临床进程、磁共振成像、治疗原则等。

【关键词】 多发性硬化; 性别因素; 磁共振成像; 综述

Gender-related differences in multiple sclerosis patients

TAO Chun-rong, ZHANG Ying-qian

Second Party Branch, the First Clinical College, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China

Corresponding author: ZHANG Ying-qian (Email: zyq200420032000@yahoo.com)

【Abstract】 Although multiple sclerosis (MS) affects both women and men, women are more susceptible to MS than men with increasing incidence and prevalence. Accumulating evidence indicates that gender appears to play a critical role in the development, efficacy and prognosis of MS, and therefore should be considered as an independent influencing factor. In this review, factors that can potentially explain the gender-biased observations in MS are discussed, which include incidence and prevalence, mechanism, course and prognosis, imaging, treatment principles.

【Key words】 Multiple sclerosis; Sex factors; Magnetic resonance imaging; Review

多发性硬化(MS)是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑,主要临床特点为中枢神经系统白质散在分布的多病灶与病程中呈现的复发缓解,以及症状与体征的空间多发性和病程的时间多发性。目前,大量研究发现性别对多发性硬化的许多方面可产生多种不同的影响,笔者拟从其发病率、发病机制、临床进程、磁共振成像、治疗原则等多方面对该病的性别差异进行简单概述。

一、多发性硬化发病率的性别差异

长久以来,一直认为多发性硬化的患病率因性别和地域不同而存在较明显差异,其性别差异主要体现在以女性群体发病率更高,而地域差异则随纬

度的增高,发病率随之升高。但是晚近研究显示,纬度对多发性硬化发病率的影响逐渐减弱,而性别差异则因女性相对于男性患病率越来越高而表现得更为明显^[1]。Alonso和Hernán^[1]为了研究多发性硬化在全球范围内的发病率,以及女性与男性群体发病率比值比(OR)的改变,对全球多发性硬化发病情况进行了系统性回顾,统计了美国国家图书馆医学在线(MEDLINE)1966年-2007年2月收录的关于多发性硬化发病率的文章,并以世界总人口为基数进行了年龄校正。其结果显示,全球范围内女性群体中的多发性硬化发病率为3.60/10万,而男性群体为2/10万,而且女性与男性之间的发病率之比随时间推移不断上升,从1955年的1.40上升至2000年的2.30。Maghzi等^[2]对伊朗伊斯法罕地区的多发性硬化发病率性别差异进行统计,共纳入1548例患者,均出生于1950-1981年(因1982年后出生的患者并未达到发病高峰),男性1217例、女性367例。按照出生时间分组,每5年为一组,发现随着出生时间的推迟,OR值持续上升,从2.13升至5.06;OR值

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.019

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学第一临床学院第二党总支

通讯作者:张英谦(Email:zyq200420032000@yahoo.com)

不断升高的原因主要与环境因素改变有关,与基因无明显相关。其中较为重要的环境因素是女性群体维生素D相对缺乏,检测伊斯法罕地区高校女性血清维生素D水平发现,显著低于男性,推测可能与女性每日暴露于日光下的时间显著少于男性有关。因此,维生素D的补充可能对当地女性的作用会比较明显。Hirst等^[3]采用表型信息和标准化方法,对近20年来英国威尔士地区多发性硬化流行病学性别差异进行研究,经统计显示,过去20年内该地区多发性硬化发病率上升了45%,从101/10万升至146/10万,主要发生于45~54岁的女性群体,而男性群体或其他年龄段的女性群体中并未出现此种现象。Celius和Smestad^[4]对1910-1980年出生,并在挪威奥斯陆登记的多发性硬化患者进行统计,以出生时间为标准进行分组(每10年为一组),发现70年间OR值从1.48上升至2.30,这种变化主要为环境因素所导致并主要影响年龄相对较轻的女性,且发病率以复发-缓解型多发性硬化(RRMS)发病形式逐年升高。大量关于多发性硬化的流行病学资料调查表明,在易感人群中多发性硬化患病率呈上升趋势。导致这种趋势的原因尚不十分清楚,有可能是研究方法的改变,之前研究的调查对象不完善或诊断技术的提高,使得早期及较为温和的发病得以明确诊断。综合目前绝大多数的研究可以肯定:多发性硬化的发病率在不断升高,这种发病率的升高主要体现在女性患者的发病率不断增加,而男性患者的发病率并未增长。遗憾的是目前我国尚无专门的研究调查国人多发性硬化流行病学方面的性别差异。

二、多发性硬化发病机制的性别差异

许多研究业已证实,多发性硬化是由免疫系统直接攻击中枢神经系统所导致,而且在部分患者中,外周血中自身免疫性T细胞水平和作用于中枢神经系统抗髓磷脂抗体滴度显著升高,这些升高的T细胞和抗髓磷脂抗体主要攻击中枢神经系统蛋白质脂质蛋白多肽(PLP)^[5]。Greer等^[6]发现,多发性硬化患者外周血中存在T细胞攻击蛋白质脂质蛋白多肽和髓鞘碱性蛋白(MBP)的现象,相对于健康对照组和其他神经系统疾病患者,多发性硬化患者外周血中T细胞对蛋白质脂质蛋白多肽的反应程度明显升高。为了研究T细胞对自身抗原反应的性别差异,Greer等^[6]的研究共纳入170例多发性硬化[其中169例在试验前2个月内均未服药,仅1例5周前服

用过干扰素- β (IFN- β)]、189例其他神经系统疾病和157例健康对照受试者作为研究对象。经综合分析发现,女性患者外周血T细胞对蛋白质脂质蛋白多肽的反应性显著高于男性患者,而有趣的是,女性T细胞反应性相对于男性的比值约为2.10,与当地多发性硬化发病率之比十分接近。T细胞在女性患者中存在更高的反应性,可能与这一群体对所有抗原均有着更高的反应性有关,而这种反应的差异性则可能与女性雌激素作用相关,因为雄鼠去势后或雌鼠予以睾丸酮等均会出现相似的反应。但是该研究并未显示出对髓鞘碱性蛋白反应的差异性,推测多发性硬化患者或许仅对蛋白质脂质蛋白多肽的免疫反应存在性别差异;而另一种可能导致其差异的原因是,X染色体上PLP基因的存在或性激素对DM20表达的影响。Moldovan等^[7]在之前的研究中发现,多发性硬化患者所分泌的炎性细胞因子对蛋白质脂质蛋白多肽反应性存在性别差异,而蛋白质脂质蛋白多肽被认为是多发性硬化患者免疫系统的主要攻击对象。根据此推论,Moldovan等^[7]采用酶联免疫斑点试验(ELISPOT)方法,对60例入组前3个月内未曾接受过治疗的复发-缓解型多发性硬化患者(38例女性、22例男性)和94例正常对照受试者(53例女性、41例男性)的外周血Th1细胞和Th2细胞对多发性硬化相关抗原的反应差异性进行观察,分别检测蛋白质脂质蛋白多肽、髓鞘碱性蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)及与疾病无关的抗原水平。结果显示,经多发性硬化相关抗原刺激后,T细胞所分泌的细胞因子存在性别差异,女性患者更多分泌干扰素- γ ,而男性患者则主要分泌白细胞介素-5(IL-5)。这种细胞因子分泌的差异或许可以解释为何男性患者发病后疾病进程更凶险,病残程度也更严重^[7]。

Brahmachari和Pahan^[8]通过雌性和去势小鼠探索T细胞作用于星形胶质细胞的机制,发现雌性和去势小鼠被髓鞘碱性蛋白激活的T细胞能够产生炎性促进因子,如一氧化氮、IL-1b和IL-6等,但在去势小鼠中未观察到同样的现象。T细胞与星形胶质细胞的连接需整联蛋白的参与,进一步研究显示,所需的整联蛋白主要为极迟反应抗原4(VLA-4)整联蛋白 α_4 和 β_1 亚型。经髓鞘碱性蛋白激活的雄性小鼠外周血T细胞仅表达 β_1 型整联蛋白而不表达 α_4 型,雌性和去势小鼠体内T细胞可同时表达 α_4 和 β_1 型。研究荷尔蒙激素在上述过程中的作用可以发现,雄

性激素如睾酮和二氢睾酮具有抑制雌鼠活化T细胞mRNA表达 β_1 亚型整联蛋白的作用,而雌激素无此作用。提示 β_1 亚型而非 α_4 亚型表达变化决定着T细胞与胶质细胞炎症反应。总之,多发性硬化患者发病机制中所存在的性别差异有可能成为今后关注的焦点。

三、多发性硬化临床进程的性别差异

性别对多发性硬化患者疾病进程的影响是不确定的,且难以判断。因为需要排除众多影响因素,包括发病年龄、发病形式等,而且多发性硬化的预后和严重程度可通过多种方法进行评价。目前比较常用的方法主要是计算扩展残疾状态量表(EDSS)的评分和到达继发进展型多发性硬化(SPMS)所需要的时间。Glad等^[9]分别于1995年和2003年对挪威1976-1986年发病的230例多发性硬化患者的临床预后进行评价,发现女性患者的临床进程更加良好,主要表现为至少于发病10年后,EDSS评分 ≤ 3 分。一项对英国5778例未接受过免疫治疗患者(其中90%均以复发-缓解形式发病)的流行病学调查显示,男性患者发病后只经历很短的时间即达到继发进展阶段,而且进展至继发进展期的年龄也较女性患者年轻^[10]。然而,也有相当一部分学者对此持不同观点,认为性别对多发性硬化病程无影响。Debouverie^[11]对法国部分地区共2871例多发性硬化患者的分析显示,发病后达到EDSS评分3分或4分的时间不存在性别差异,仅与发病年龄、首次发作时恢复程度及前5年的发作次数有关。Tremlett等^[12]指出,男性多发性硬化患者发病后病程进展速度比女性快38%,然而需拄拐行走的年龄(即EDSS评分达6分)二者相似,男性平均为58.80岁、女性60.10岁。表明男性患者与女性患者的最终结局并无显著差异。

目前大多数观点认为,性别对多发性硬化进程有影响,总体来说男性患者发病年龄较晚,疾病进展迅速,预后相对较差,然而这种差异是包括发病年龄、初次发病时的临床症状等在内的多种因素共同影响所致。

四、多发性硬化磁共振成像的性别差异

将关注重点放在性别对多发性硬化患者MRI成像差异的研究并不多,目前绝大多数调查研究发现性别对多发性硬化患者MRI成像并无影响。2009年,Antulov等^[13]对763例已经明确诊断的多发性硬化患者进行分析,包括复发-缓解型多发性硬化

499例、继发进展型多发性硬化230例、原发进展型多发性硬化(PPMS)34例,另有32例临床孤立综合征(CIS)患者,以及正常对照组101例,其中男性受试者分别占19.20%、24.80%、44.10%、21.90%和30.70%。对763例中677例正在接受药物治疗的患者进行磁化传递成像(MTI)和扩散加权成像(DWI)检查,经广义线性模型分析显示, T_1 WI和 T_2 WI显示的病灶数量、体积,以及增强后显示的病灶数量、体积均无性别差异;进一步对MRI成像中灰质和白质结构的体积进行定量分析显示,男性患者相比女性患者灰质体积减少,而女性患者主要为白质体积减少,对照组女性未出现同样表现;男性患者同时表现为更加明显的中枢性萎缩,而且男性复发-缓解型患者侧脑室体积也较正常显著增大。这些微小差异很可能即是性激素对脑损害保护机制的不同所致。Li等^[14]对1312例多发性硬化患者的影像学表现进行统计,MRI成像中的 T_2 WI序列没有表现出性别差异,仅疾病进程、发病年龄和EDSS评分等项与患者影像学表现存在相关性。Giorgio等^[15]对多发性硬化患者发病后MRI所显示的脑萎缩程度进行分析,结果显示性别对MRI所显示的脑萎缩程度的进展无影响,影响其进展的主要因素是年龄和症状持续时间。目前虽然国内有文献报道我国多发性硬化的不典型影像学表现为:病灶较大;强化显著且强化持续时间较长;脑干病灶多见^[16]。但尚无研究显示中国患者多发性硬化的MRI是否存在性别差异。鉴于此,绝大多数研究结果均认为多发性硬化患者的MRI成像不存在性别差异。

五、多发性硬化治疗的性别差异

目前临床上在选择多发性硬化的治疗方案时极少关注性别对疗效的影响,仅个别学者关注这方面存在的差异。Trojano等^[17]对意大利15所研究中心的2570例接受干扰素- β 治疗的多发性硬化患者进行了长达7年(平均4.50年)的随访,男性796例、女性1774例,采用COX比例风险回归模型分析性别因素对治疗后第1次复发和EDSS评分达1分风险的影响,同时应用倾向分数分析法分析性别因素的影响。多变量COX比例风险回归模型分析结果显示,与女性患者相比,接受干扰素- β 治疗的男性患者第1次复发的风险降低,而EDSS评分达1分的风险升高,倾向分数分析也证实了同样的结果。提示干扰素- β 在男性和女性患者群体中存在着不同的作用机制。但该项试验存在未采用随机对照方法和样

本选择偏倚等缺陷。近期报告的另一项大型多中心随机对照双盲临床试验对醋酸格拉替雷治疗原发进展型多发性硬化患者疗效存在的性别差异进行观察,发现男性患者治疗后发生残疾的速度比对照组缓慢,而女性患者则与对照组无差异^[18]。但其进一步分析结果显示,男性原发进展型多发性硬化患者更易出现疾病进展,因此药物治疗作用也更明显。由此可见,无论是原发进展型或复发-缓解型多发性硬化,醋酸格拉替雷治疗效果均无性别差异。另一项研究重点观察了性别对肌肉注射干扰素- β 的有效性和安全性的影响,5所研究中心随机抽取1406例复发-缓解型多发性硬化和临床孤立综合征患者,包括1027例女性和379例男性,分析了所有肌肉注射干扰素- β 患者的性别差异,以及肌肉注射干扰素- β 与安慰剂组的性别差异,评价指标包括第1次复发时间、年复发率、残疾进展时间、MRI增强扫描病灶数量、药物不良反应、实验室检查结果等,而所有有效性检测指标均未显示出显著的性别差异,而药物安全性观察所出现的性别差异则表现为治疗后女性患者以头痛、泌尿系统感染及抑郁症状等不良反应为主,但这些不良反应同样也出现在安慰剂对照组;男性则表现为比安慰剂对照组更多出现的流感样症状。其结果提示,性别对肌肉注射干扰素- β 治疗的有效性和安全性无影响^[19]。大量研究显示,多发性硬化的发病与维生素D缺乏有关,Correale等^[20]的临床观察结果显示,维生素D₃对女性患者的免疫调节作用明显高于男性;而且可显著提高女性患者抑制自身反应性T细胞的复制水平、减少干扰素- γ 和IL-17分泌,增加IL-10分泌、提高CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺调节性T细胞作用。这是由于女性患者体内编码1,25-(OH)₂D₃钝化酶的CYP24A1转录因子数量明显下降且低于男性,从而导致其体内维生素D₃聚集,出现更强的抗炎作用,17 β -雌二醇(E₂)可增强上述作用。因此,维生素D₃对于女性多发性硬化患者可产生更强的保护作用。既然性别可影响药物治疗效果,临床上可以根据不同性别制定相关治疗方案,希望这方面的研究能够成为多发性硬化临床研究中的重要部分。

总之,性别对多发性硬化的影响是多种多样的,然而目前其对多发性硬化诸多方面的具体影响尚不确定,故不能将性别对多发性硬化的影响很好地应用于临床。我国对多发性硬化性别差异的研究尚未开展,相信今后会加强对多发性硬化的性别

差异性研究,并使其研究成果更好地服务于临床,有益于制定个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 2008, 71:129-135.
- [2] Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M, Etemadifar M, Mousavi S, Khorvash F, Minagar A. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Mult Scler*, 2010, 16:359-361.
- [3] Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingle R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:386-391.
- [4] Celius EG, Smestad C. Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2009, (189):27-29.
- [5] Greer JM, Csurhes PA, Muller DM, Pender MP. Correlation of blood T cell and antibody reactivity to myelin proteins with HLA type and lesion localization in multiple sclerosis. *J Immunol*, 2008, 180:6402-6410.
- [6] Greer JM, Csurhes PA, Pender MP, McCombe PA. Effect of gender on T-cell proliferative responses to myelin proteolipid protein antigens in patients with multiple sclerosis and controls. *J Autoimmun*, 2004, 22:345-352.
- [7] Moldovan IR, Colleur AC, Zamor N, Butler RS, Pelfrey CM. Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens. *J Neuroimmunol*, 2008, 193(1/2): 161-169.
- [8] Brahmachari S, Pahan K. Gender-specific expression of beta1 integrin of VLA-4 in myelin basic protein-primed T cells: implications for gender bias in multiple sclerosis. *J Immunol*, 2010, 184:6103-6113.
- [9] Glad SB, Nyland HI, Aarseth JH, Riise T, Myhr KM. Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *Mult Scler*, 2009, 15:942-950.
- [10] Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1039-1043.
- [11] Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *J Neurol Sci*, 2009, 286(1/2):14-17.
- [12] Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 2006, 66:172-177.
- [13] Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, Hussein S, Durfee J, Caiola C, Dwyer MG, Bergsland N, Abdelrahman N, Stosic M, Hojnacki D, Munschauer FE, Miletic D, Zivadinov R. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler*, 2009, 15:345-354.
- [14] Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, Frank JA, Kappos L, Miller DH, Simon JH, Wolinsky JS, Filippi M, Sylvia Lawry Centre for MS Research. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*, 2006, 66:1384-1389.
- [15] Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am*, 2008, 18:675-686.
- [16] Chu SG, Li ZX, Jiang SH, Lu JH, Lv CZ, Feng XY. An analysis

of typical MRI findings of brain lesions in multiple sclerosis: a 82 cases report. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:320-324. [初曙光, 李振新, 蒋胜洪, 卢家红, 吕传真, 冯晓源. 多发性硬化脑内病灶 MRI 典型及不典型表现: 附 82 例 MRI 分析. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:320-324.]

[17] Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, Simone IL, Patti F, Ghezzi A, Portaccio E, Rossi P, Pozzilli C, Salemi G, Lugaresi A, Bergamaschi R, Millefiorini E, Clerico M, Lus G, Vianello M, Avolio C, Cavalla P, Iaffaldano P, Drenzo V, D'Onghia M, Lepore V, Livrea P, Comi G, Amato MP, Italian Multiple Sclerosis Database Network Group. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. J Neurol Sci, 2009, 286(1/2):109-113.

[18] Wolinsky JS, Shochat T, Weiss S, Ladkani D, PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate treatment in PPMS: why males appear to respond favorably. J Neurol Sci, 2009, 286(1/2):92-98.

[19] Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips JT, Herndon RM, Sandrock AW, Munschauer FE 3rd. Gender effects on intramuscular interferon beta - 1a in relapsing - remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. Mult Scler, 2011, 17:353-360.

[20] Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. J Immunol, 2010, 185: 4948-4958.

(收稿日期: 2013-01-24)

· 临床医学图像 ·

中分化松果体实质肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.022

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

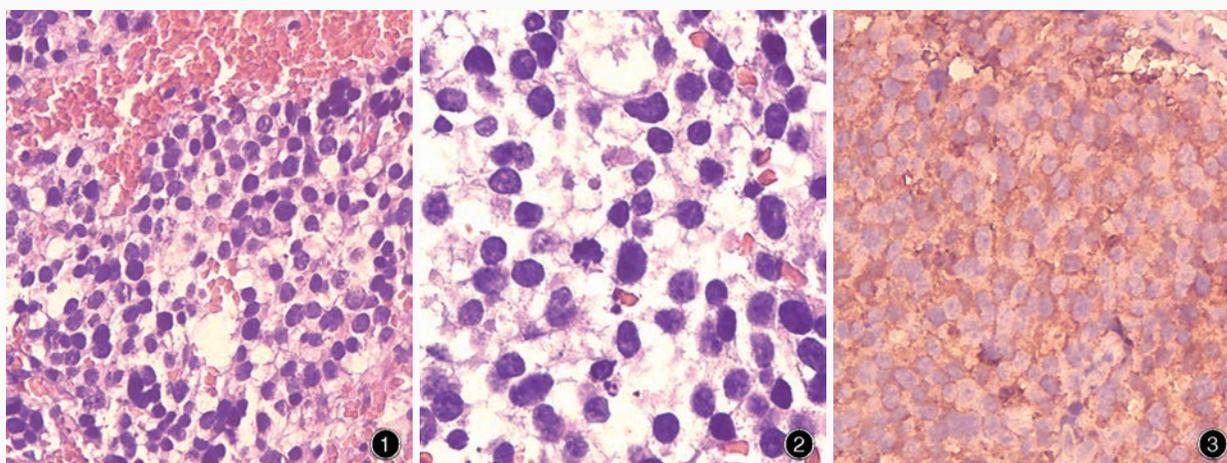


图 1 肿瘤细胞弥漫分布 HE 染色 ×200 图 2 肿瘤细胞胞核大小相对一致 HE 染色 ×400 图 3 肿瘤细胞突触素表达阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200

Figure 1 Diffuse distribution of tumor cells. HE staining ×200 Figure 2 Nuclei are relatively uniform with slight anisokaryosis. HE staining ×400 Figure 3 Positive expression for synaptophysin. Immunohistochemical staining (EnVision) ×200

中分化松果体实质肿瘤(PPTID)为中度恶性松果体间质肿瘤,各年龄段均可受累。组织病理学观察显示,由弥漫性片状或分叶状排列、大小较为一致的轻至中度核异形性细胞组成,核分裂活性呈中低水平;偶有肿瘤组织显示松果体细胞瘤和松果体母细胞瘤特征,当上述两种组织病理学特征并存时即可归入中分化松果体实质肿瘤分类中。中分化松果体实质肿瘤在世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分级(分类)中相当于 WHO II ~ III 级,肿瘤细胞呈弥漫性(神经细胞瘤样,图 1)或分叶状排列,肿瘤细胞呈中至高密度排列,核仁相对于松果体细胞瘤小而浓染(图 2),核分裂活性呈中低水平;免疫组织化学染色突触素(Syn)呈阳性表达(图 3)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)