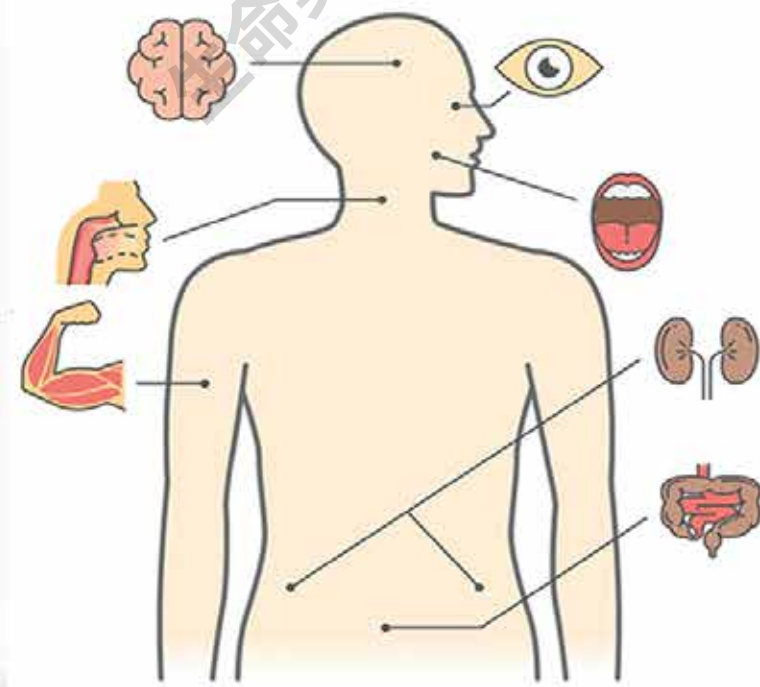


生命奥秘

总 151 期 / 2024/03

LIFEOMICS

多发性硬化症Multiple Sclerosis



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 CONTENTS

专题：多发性硬化症

一、关于多发性硬化症	4
1. MS 的病因是什么?	4
2. MS 有哪些症状?	5
3. 如何诊断 MS?	7
4. 如何治疗 MS?	8
5. MS 有哪些并发症?	9
6. MS 患者的生活	9
二、一文看懂多发性硬化症的历史、病理生理学和药物干预	11
1. 简介及背景	11
2. 综述	12
3. 诊断	17
4. 管理和治疗	18
5. 结论	23
三、当前和未来可用于诊断多发性硬化症的生物标志物	24
1. 引言	24
2. 经典诊断标记	25
3. 其它成像技术	26
4. 轴突损伤的生物标志物	28
5. 神经元损伤的生物标志物	33
6. 神经胶质功能障碍的生物标志物	34
7. 髓磷脂生物学/脱髓鞘的生物标志物	37
8. 免疫调节和炎症的生物标记物	38
9. 未来生物信息学方法的生物标志物	45
10. 结论	52

凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。

本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题：多发性硬化症

前言

多发性硬化症（Multiple Sclerosis, MS）是一种影响中枢神经系统的疾病。免疫系统攻击神经纤维周围的保护层髓鞘，导致炎症和损伤并致使大脑很难向身体其它部位发送信号。

开启阅读

一、关于多发性硬化症

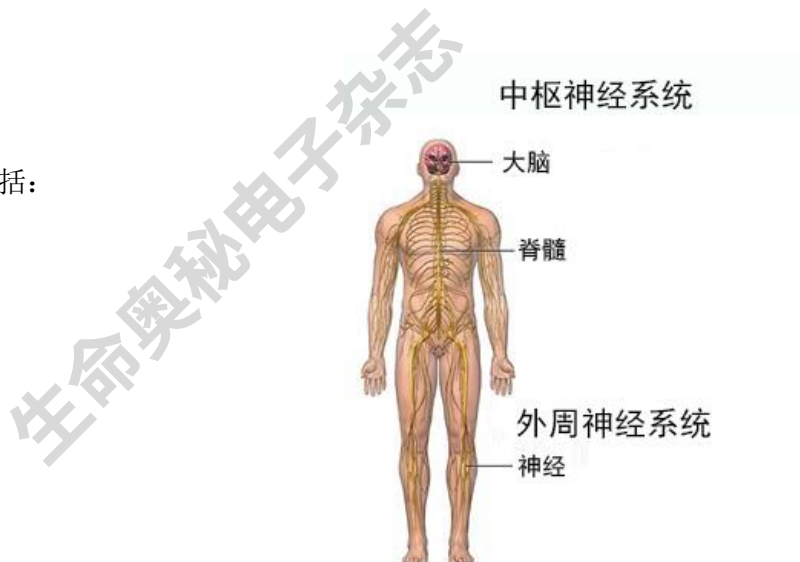
MS 是一种会长期累及中枢神经系统的慢性疾病。MS 被认为是一种由机体错误地攻击自身细胞所产生的免疫性疾病。MS 不可预测，对人的影响也不尽相同。有些患者可能只有轻微的症状，其它患者则可能会因大脑与身体某些部位的交流中断而失去视力、书写、说话或行走的能力。

髓磷脂是环绕和保护神经纤维的脂肪组织。MS 导致许多部位的髓磷脂都遭到了破坏。髓磷脂的丧失会形成被称为硬化（sclerosis）的瘢痕组织。这些区域也称为斑块或病变。当神经以这种方式受损时，则无法向大脑传导电脉冲。

1. MS 的病因是什么？

MS 存在多种可能病因，包括：

- 自身免疫性疾病
- 病毒等传染源
- 环境因素
- 遗传因素



2. MS 有哪些症状？

MS 的症状通常难以预测。症状或轻或重、或短期或长期。根据神经系统受影响的部位，症状可能会以不同的组合出现。以下是 MS 最常见的症状，但每个患者表现不尽相同。

2.1 MS 的原发症状

以下通常是 MS 的原发症状：

- 视力模糊或重影
- 红绿色失真
- 由于视神经肿胀（视神经炎）引起的疼痛和视力丧失
- 行走困难
- 感觉异常或疼痛，如麻木、刺痛或针刺感（麻痹感）

2.2 MS 的其它症状

- 手臂和腿部肌肉无力
- 协调困难：行走或站立困难；也可能部分或完全瘫痪
- 痉挛：肌肉张力不自觉地增加，引起肌肉僵硬和痉挛
- 疲劳：体力活动可能会引起疲劳，休息后缓解；可能会持续性感到疲倦
- 感觉丧失
- 言语问题
- 震颤
- 头晕
- 听力丧失

- 大小便失禁
- 抑郁
- 性功能出现变化

大约 50% 的 MS 患者存在与该疾病相关的思维（认知）问题。这些问题的影响可能十分轻微，医生只有在经过多次测试后才能发现。认知问题可能出现在以下方面：

- 专注（集中注意力）
- 注意力
- 记忆力
- 判断力（差）

MS 的症状分为原发症状、继发症状和第三症状，具体如下：

原发症状	继发症状	第三症状
下述症状是髓磷脂被破坏的直接后果： ● 虚弱 ● 麻木 ● 颤抖（震颤） ● 失明 ● 疼痛 ● 瘫痪 ● 失去平衡 ● 大小便失禁	下述是原发症状可能引起的并发症，例如： ● 瘫痪可引起褥疮。 ● 膀胱问题可引起反复尿路感染。 ● 缺乏活动会引起身体虚弱、姿势不良、肌肉失衡、骨密度下降和呼吸问题。 ● 由于身体虚弱和吞咽困难而引起活动能力下降，可能会增加患肺炎的风险。	下述问题包括社会问题、工作问题和心理问题： ● 无法行走或开车的人可能会失去生计。 ● 应对神经系统慢性疾病的压力可能会破坏人际关系。 ● 抑郁症常见于 MS 患者。

MS 的症状可能类似于其它健康状况或问题。请务必咨询医师，以获得诊断结果。

3. 如何诊断 MS?

目前还没有诊断 MS 的特定检测方法，但医师可以通过仔细排除其它病因和疾病来做出诊断。

诊断 MS 必须满足以下两个条件：

至少间隔 1 个月发作过 2 次，发作是指 MS 的任何症状突然出现，或者当任何 MS 症状恶化至少 24 小时。

中枢神经系统髓磷脂损伤区域超过 1 个。髓磷脂是环绕和保护神经纤维的鞘。这种损害必须发生在 1 个时间点以上，并且损伤不是源于其它疾病。

一般来说，单次发作以及通过对比大脑核磁共振成像（MRI）扫描观察到的脑组织某些变化模式意味着可能罹患 MS。

MS 评估涉及完整的健康史和神经系统检查。包括：

- 心理功能
- 情感功能
- 语言功能
- 运动和协调
- 视觉
- 平衡
- 5 种感官功能

在对 MS 患者进行评估时，可使用下述诊断标准：

- MRI 是一种诊断性测试。结合使用大型磁铁、声波和计算机来拍摄体内脏器和结构的详细图像，可发现由 MS 引起的斑块或疤痕。
- 诱发电位记录了大脑对视觉、听觉和感觉刺激的电反应。这些测试可显示大脑不同部位的信息传递是否变慢。

- 脑脊液分析也称为脊椎穿刺或腰椎穿刺。其通过观察从脊柱抽取的液体来进行评估或诊断。该测试可发现 MS 中出现的细胞和化学异常。
- 血液检查是为了排除各种神经症状的其它病因。

MS 的评估和诊断需要多种工具来排除其它可能的疾病，而且还需要进行一系列实验室测试。如果结果呈阳性，便可确诊。

4. 如何治疗 MS?

医师将根据以下因素制定最佳治疗计划：

- 患者的年龄、整体健康状况和既往健康状况
- 患者的病情严重程度
- 患者对某些药物、治疗或疗法的适应程度
- 患者病情的预计持续时间
- 患者的意见或偏好

MS 目前尚无治愈方法。但患者可以采取一些措施来帮助改变病程、治疗疾病突发、控制症状以及改善自身的功能和活动能力。

MS 的可能治疗方法包括：

- 药物（需与患者的医师讨论哪些药物更适合病情）
- 手杖、支架或助行器等设备
- 康复活动

康复治疗取决于患者的症状及其严重程度。MS 康复可以帮助患者：

- 恢复对日常生活至关重要的机能

- 尽可能独立
- 全家动员
- 做出正确的护理决策
- 了解手杖、支架或助行器等设备，可使患者更轻松地四处走动
- 制定锻炼计划，增强肌肉力量、耐力和控制力
- 恢复运动技能
- 如果患者的面部和舌头肌肉无力或不够协调，康复可有助于其更轻松地交谈
- 控制大小便失禁
- 重新学习思维技能
- 改变患者家中的布置方式，既要保证安全，同时又让患者尽可能轻松地走动

5. MS 有哪些并发症？

MS 的并发症从轻微到严重不等，轻则疲劳，重则无法行走。其它问题包括视力丧失、平衡以及大小便控制能力降低。与慢性病共存可能会引起抑郁。

6. MS 患者的生活

遵医嘱服药非常重要。患者可以通过参加临床试验来获得帮助；当行走变得愈发困难时，使用手杖或助行器等设备可以帮助患者四处走动；康复活动还可以有助于患者保持或恢复机能；改变家中的布置方式可以帮助患者保持独立；患者需与家属和医师讨论自身需求。

关键点:

- MS 是一种累及中枢神经系统的慢性疾病。
- MS 不可预测。有些患者可能只会受到轻微影响。其他人可能会失去视物、书写、说话或行走的能力。
- 早期症状可能包括视力问题、行走困难和刺痛感。
- MS 对不同人的影响不同。但常见的问题是运动和思维困难，以及大小便失禁。
- 药物和康复治疗可以帮助患者保持或恢复机能。

生命奥秘电子杂志

二、一文看懂多发性硬化症的历史、病理生理学和药物干预

MS 是一种免疫炎症性疾病，攻击和损害中枢神经系统（central nervous system,CNS）的髓鞘轴突，并在年轻人中引起非创伤性神经损伤。历史上，荷兰斯希丹的 Lidwina 记录了第一例 MS 病例。在那之后，Augustus d'Este 长期跟踪记录下了 Lidwina 罹患 MS 后病情的恶化状况。年龄、性别、遗传、环境、吸烟、损伤和感染（包括单纯疱疹和狂犬病）是导致患上 MS 的危险因素。根据流行病学，MS 的平均发病年龄在 20 至 40 岁之间。MS 在女性中更为普遍，在欧洲和美国较为多发。随着诊断方法和标准的改变，MS 患者可能在疾病的早期被发现。由于对这种疾病的病因和进展的认识有所突破，MS 的治疗取得了显著进展。因此，治疗药物的疗效和风险均呈指数增长。治疗目标包括减少病变活跃度并避免继发性进展。目前的治疗方法侧重于控制急性发作、缓解症状和降低病变活性。改善疾病的药物，如芬戈莫、干扰素- β 、那他珠单抗和富马酸二甲酯被广泛使用，为了证明这些药物的有效性和安全性，有必要展开调查。

1. 简介及背景

MS 是一种侵袭中枢神经系统（CNS）髓鞘轴突的免疫性炎症性疾病，其中髓鞘和轴突会受到不同程度的损伤。炎症、神经退行性变和神经胶质瘤是 MS 的特征，血管周围淋巴细胞浸润和巨噬细胞破坏病理包裹神经元的髓鞘。在大多数情况下，病情会多次反复，伴有短暂的、能完全或几乎完全消退的神经损伤。MS 的病理生理学尚不完全清楚，但可能与遗传易感性和一些推定的非遗传触发因素有关，这些触发因素会导致持续的自身免疫，并导致中枢神经系统反复遭受免疫攻击。MS 发病率的地理差异提示环境是影响因素之一。随着评估 MS 的标准有所改进，现在可以得到更准确、更快速的诊断。

在 MS 病程知识方面的突破促进治疗方法的创新。最近，许多药物在 3 期试验中有效，并很有可能获批。随着可行疗法的增加，为每位患者选择合适的疗法变得越来越困难。现代医学可使用激素、免疫抑制剂、血浆置换和其它药物治疗这种疾病。作为一种临床上无法治愈的疾病，MS 给患者和社区带来了巨大的负担。因此，如何安全有效地管理 MS 已成为一个紧迫的社会医学问题。本研究旨在回顾 MS 的历史、病理生理和药物干预。

2. 综述

2.1 历史

“截瘫”（paraplegia）是指任何以运动障碍为特征的严重神经系统疾病。生活在 14 世纪末的荷兰的 St. Lidwina，首次记载了 MS。Augustus d'Este 写了 26 年的日记，他在日记中记录了 MS 的症状是如何随着时间的推移而恶化的。28 岁时，他最初的症状是暂时性的视觉障碍，很可能是视神经炎。54 岁时死于运动症状和下肢瘫痪。Charcot 对 MS 的命名和及其构建的框架为系统梳理从前无法解释的发现，以及 MS 的未来发展提供了一个分析框架。Charcot 的学生将这种疾病的临床症状与死后病变病理联系起来。Joseph Babinski 在其 1885 年的硕士论文中描述了大脑和脊髓中的斑块。Pierre Marie 提出了 MS 的自主神经功能障碍和步态障碍。Ernst Leyden 在 19 世纪中期最初假设 MS 具有遗传因素。尽管如此，直到 20 世纪 30 年代，Curtius 等德国研究者才开始系统地评估 MS 的遗传学特性以及这种疾病是如何在某些家族中聚集的。

Charcot、Von Frerichs、Vulpian 等人将 MS 区分并“框定”为一个独特的、可识别的实体。在世界范围内，MS 病例在被医生诊断前是根据其组织学、临床表现和预后进行分类的。随着对 MS 认识的加深，对其病因的认识和治疗的尝试也随之产生；1935 年的一项研究包括 158 例 MS 患者。随后的“治疗”包括抗凝剂、组胺脱敏、各种饮食、免疫和抗癌药物。在 20 世纪 60 年代之后的几十年里，由于疾病分类和残疾指数更趋科学，随机临床试验的定义变得更加精确。该领域提出了各种假设，以解释免疫变化、遗传影响、地理差异、感染和环境因素。MS 相关机构加强了研究和通识教育，并改变了人们对这种疾病的态度。近年来，在阐明病因、发病过程和免疫调节药物的基础分析方面取得了重大进展。

2.2 病因

导致 MS 发生的因素包括年龄、性别、种族、遗传、地理以及单纯疱疹、衣原体和狂犬病等感染。MS 可能是遗传、食物和环境之间复杂相互作用的结果。MS 主要是由于免疫过度致使自身免疫系统攻击中枢神经系统而造成的。已经提出了许多假设的途径，其中“由外而内”机制涉及 CD4+促炎 T 细胞。研究人员假设一种未知抗原促进和激活 1 T -辅助性细胞(Th1)和 17 T -辅助性细胞(Th17)，导致中枢神经系统内皮粘附，血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）受损，

随后免疫因子和细胞通过血脑屏障攻击神经系统。“由内而外”理论认为，中枢神经系统的先天功能障碍引起并最终导致炎症介导的神经组织损伤。不同国家的纬度梯度等环境影响现象已经得到了广泛的研究。在高纬度地区的人群中观察到的易感性可能与维生素 D 缺乏有关。有相关家族病史的人有相当高的机率患上这种疾病。遗传率的预期范围在 35%~75%之间。人白细胞抗原 DRB1*1501 与 MS 有显著相关性。

2.3 风险因素

2.3.1 维生素 D 缺乏

维生素 D 在淋巴细胞刺激、调节生长和免疫反应中的活性表明它在 MS 的发病机制中起重要作用。此外，MS 患者中先天免疫系统的反应和适应性免疫活性增加。维生素 D 减少 Th1 介导的促炎细胞因子的产生。在许多试验中，给予维生素 D 可显著改变白细胞介素-10 (IL-10) 和白细胞介素-17 (IL-17) 水平。MS 在生活在赤道以北或以南的人群中更为常见。在赤道附近的地区，患病率几乎为零，但在南北纬 45 度这一范围，每 100 万人中有 50 例病例。MS 患者的维生素 D 不足可能是造成这种区域分布的原因之一。

2.3.2 遗传及家族史

有证据表明，一些个体具有 MS 的遗传易感性，然而，这种遗传易感性不具继承性，因为不存在 MS 特异性基因。遗传学研究表明，一级、二级和三级亲属之间存在发病相关性。

2.3.3 疾病

据推测，细菌或病毒感染可能会促进遗传易感个体 MS 后期发展。儿童期晚期的疾病可能引入外源抗原，激活 Th1 细胞，并诱导 MS 自身免疫反应特征产生。

2.3.4 受伤

直接影响脑或脊髓的严重损伤不具继承性 MS 的可能诱因。创伤增加血脑屏障的通透性，从而促进 Th1 细胞进入中枢神经系统。这是炎症反应的初始激发因素，导致髓磷脂被破坏并致使 MS 病变产生。

2.3.5 吸烟

吸烟与 MS 的高风险相关。吸烟者与非吸烟者相比，MS 的长期预后更差，脑萎缩的发生率更高。此外，MS 患者比一般人群更容易吸烟。与一般人群相比，MS 患者更容易出现与生活质量差、更高的残疾负担和更高的死亡率相关的合并症。

2.4 流行病学

MS 是世界上最常见的神经系统疾病之一。在许多国家，MS 是年轻人非创伤性神经系统损伤的主要原因。美国约有 40 万人患有 MS，全球达到 250 万人。MS 现在在女性中更为普遍。不过，情况并非总是如此。20 世纪初，男女性别比基本持平。从那时起，大多数工业化国家的性别比例逐渐增加，接近 3:1（女：男）。吸烟使患 MS 的风险增加约 50%。虽然平均发病年龄在 20 至 40 岁之间，但这种疾病可以在任何年龄表现出来。近 10% 的病例在 18 岁之前被诊断出来。在某些情况下，50 岁以后诊断出的 MS 被称为“迟发性多发性硬化症”（late-onset multiple sclerosis, LOMS），这是一种罕见的病例。据估计，欧洲血统人群的患病率为千分之一。然而，对非欧洲人群的患病率了解较少，大多数研究指出，东亚和非洲血统的个体发病率较低。最近的研究表明，非洲裔美国人社区的患病率与欧洲社区相当。MS 的患病率梯度与纬度相关，在欧洲和北美的北纬地区发病率较高。在不同的人类亚群中也观察到不同的遗传易感性因素，与纬度无关，这表明对遗传和环境因素的相互作用知之甚少。多项研究表明，在婴儿期移居到 MS 发病率较高地区的人群患该疾病的几率更高。

2.5 病理生理学

MS 会在中枢神经系统内形成斑块，并伴有炎症、脱髓鞘、轴突损伤和轴突丢失。这些斑块位于脑和脊髓，尤其是脑室周围的白质、视神经束、胼胝体、小脑脚、长束、脊髓和脑干的枕下区以及灰质。它们在所有类型的多发性硬化（原发性、继发性和复发缓解型多发性硬化）中都有表达。尽管如此，它们的表达随着时间的推移而变化，脱髓鞘和少突胶质细胞变性的免疫病理模式在复发缓解过程以及疾病的不同进展形式之间具有显著的异质性。MS 被认为是一种自身免疫性疾病，由自身反应性免疫细胞穿过血脑屏障攻击中枢神经系统引起。在发育过程中，自身反应性免疫细胞通过中枢耐受 B 细胞在胸腺或骨髓中有规律地被耗竭。虽然有些自身反

应性免疫细胞可能会逃避这一过程，并被释放到血液系统中。但在大多数情况下，外周耐受机制会阻止这些逃逸的 B 细胞引起疾病。调节性 T 细胞的功能受损和自身反应性 T 细胞对抑制的抵抗是外周耐受性失败的两种机制。遗传和环境风险因素之间复杂的相互作用可能会影响这些自身反应性细胞的活性以及这些细胞的激活，从而促进疾病的发展。与 MS 相关的主要 T 细胞亚群包括 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ Th1 细胞和 Th17 细胞。干扰素- γ 、IL-17 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子是由自身反应性 T 细胞产生的细胞因子，可能参与 MS 的病理生理。脑脊液中免疫球蛋白的增加提示 B 细胞对 MS 具有一定作用。鞘内产生寡克隆免疫球蛋白，也称为寡克隆带 (oligoclonal bands, OCB)，是 MS 的诊断特征。在 MS 中，脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 和脑实质中的大多数 B 细胞是 CD27⁺ 记忆 B 细胞。记忆 B 细胞在脑脊液和脑实质中克隆扩增，并表现出体细胞高突变和类型切换免疫球蛋白转录物。此外，脑脊液免疫球蛋白蛋白质组和 B 细胞免疫球蛋白转录组的重叠，也证明了来自 CNS 内克隆扩增的 B 细胞的抗体分泌细胞是鞘内克隆免疫球蛋白过量产生的重要因素，脑脊液中存在 OCB 就证明了这一点。

MS 患者的脑膜包括炎性 B 细胞浸润，并且这些浸润负荷更大，导致严重的皮质病变、神经变性和临床损害。B 细胞可能是 EB 病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV) 的宿主。EB 病毒感染后，B 细胞转化为抗原处理细胞，从而更精确地呈现抗原。重组人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白被 EBV 感染的 B 细胞内化和交叉呈递，可被细胞毒性 CD8⁺ T 细胞有效识别。此外，从 MS 患者身上获得的 B 细胞表面有更多的 CD40，这表明 B 细胞更能有效地传递抗原。复发-缓解型多发性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 患者中 B 细胞活化标志物的表达增加与高度神经退行性病变有关，如 T1 高强度病变数量的增加以及脑容量的减少。除了 B 细胞相关疾病外，效应 T 细胞群正常功能的丧失也可加快 MS 的病程。在健康人群中，CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞可消除 EBV 感染的淋巴母细胞样细胞系，使 EBV 感染得到控制。由于特定的细胞毒性 CD8⁺ 细胞已准备好识别并杀死表达 EBV 潜伏蛋白的受感染细胞，因此从此时开始，它们将被称为“潜伏特异性 T 细胞” (latency-specific T cell)。在 MS 恶化期间，EBV 特异性 T 细胞群扩大，潜伏期特异性 CD8⁺ T 细胞活性增加。然而，随着 MS 的进展，潜伏期特异性 CD8⁺ T 细胞表现出疲劳表型，不能抑制潜伏感染细胞的增殖。这导致了一个恶性循环，在这个恶性循环中，感染细胞数量的增加抑制了自身调节系统，并进一步消耗了 T 细胞。复发可能与 EBV 再

激活管理不善有关，导致幼稚 B 细胞感染增加和病毒生成。

抗原呈递到 T 细胞并释放可能伤害少突胶质细胞的化学物质是 MS 中涉及 B 细胞的另外的致病途径。小胶质细胞和巨噬细胞释放的许多细胞因子，包括肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和白细胞介素 (IL)- 1β ，它们通过致使细胞因子诱导的细胞死亡，抑制星形胶质细胞谷氨酸再摄取以及诱导功能失调的核糖核酸结合蛋白来促进神经退行性病变。小胶质细胞和巨噬细胞也可以释放谷氨酸，这可能与谷氨酸兴奋毒性和神经变性有关。小胶质细胞和巨噬细胞产生活性氧/氮，通过产生氧化应激和线粒体损伤导致痴呆。小胶质细胞也可以表达抗炎表型，促进髓鞘再生。

2.6 临床表现

当患者出现临床孤立综合征时，通常会先假定为 MS。根据病变部位的不同，它可以是单一症状或多种症状。脑干、脊髓综合征和视神经炎是最常见的表现。也有其它不太典型的表现，包括皮层表现，如显性顶叶综合征。MS 的复发通常在数小时或数天内亚急性发展，稳定数周，然后逐渐恢复。在早期 MS 中，复发后整体上看临床完全恢复，但大多数复发都会留下损伤。例如，急性视神经炎后，肉眼视力可能会恢复，但色觉、对比敏感度和深度知觉的损害仍然存在。随着神经元储备的耗尽，每次复发后损伤恢复会越来越差，神经元缺陷不断积累，导致永久性损伤。在核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 上，每次临床发作约可见 10 个“无症状”病变。运动性语言中枢轻微的损伤就可能产生症状。肉眼或 MRI 可见的病变只是冰山一角，更多的病变在显微镜下才能观察到，还有一些在深部和皮质灰质，是无法观察到的。继发进展型 MS 发生在 RRMS 开始后大约 10-15 年，从孤立复发到稳步发展，病程进展缓慢。疾病类别之间没有明显的过渡，疾病复发后缓慢逐渐加重。认知障碍和早期 MS MRI 萎缩的增加意味着从临床症状开始的神经发生病变。在 5% - 15% 的病例中，原发进展型多发性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) 的特点是损害缓慢渐进累积，影响主导神经系统。进行性痉挛性截瘫是 PPMS 最常见的表现，尽管感觉性共济失调、小脑性共济失调、认知障碍和晚期视力衰竭是常见的变化。PPMS 患者的比例有所下降。

3. 诊断

McDonald 标准广泛应用于临床和研究领域。鉴于过去 7 年科学的进步，先前的指南可能无法再为医生和研究人员提供最新的信息。因此需要对多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）的 McDonald 诊断标准进行研究并提出修改建议。2017 年的 McDonald 标准仍然主要适用于患有特定临床孤立性疾病的患者，该标准制定了满足中枢神经系统病变在时间和空间上扩散所必需的条件，并强调对于其临床表现尚无其它解释（表 1）。

表 1 根据 McDonald 标准的 MS 诊断

McDonald 标准	
临床表现	所需附加信息
发作次数：≥2 次。≥2 个具有既往发作史病变的临床证据。	无。临床证据已充分。 若有其它证据则更佳。
发作次数：≥2 次。临床证据为 1 个病变。	MRI 检查证实了空间多发性/等待累及不同部位的额外临床研究。
发作次数：1 次。临床证据≥2 个病变。	MRI 检查证实了时间多发性/二次发作/CSF 中 OCB 的表现。
发作次数：1 次。临床证据为 1 个病变。	MRI 检查证明了空间多发性/等待累及不同中枢神经系统部位的再次临床发作以及 MRI 检查或二次发作确认时间多发性。
隐匿的神经系统进展是 MS 的征兆。	疾病发展和空间多发性的年数，表现为 MS 特征区域的脑部出现 1 个或多个 T2 病灶，2 个或多个 T2 脊髓局灶性病灶且 CSF 呈阳性。

CSF: Cerebrospinal fluid, 脑脊液; CNS: Central nervous system, 中枢神经系统; MRI: Magnetic resonance imaging, 磁共振成像; OCB: Oligoclonal bands, 寡克隆区带

4. 管理和治疗

目前的疗法选择侧重于治疗急性发作、缓解症状以及降低生物学相关指标的活性。MS 的主要治疗方法是使用疾病修正类药物，例如富马酸二甲酯（dimethyl fumarate）、干扰素- β （IFN- β ）、那他珠单抗（Natalizumab）和芬戈莫德（Fingolimod）等。当诊断出 MS 时，应立即进行治疗。短期目标包括 MRI 所示的病灶活动减少，长期目标包括预防继发进展型 MS。开始用药后，关键问题是患者的依从性和药物毒性监测。

奥瑞利珠单抗（Ocrelizumab）可选择性地消耗表达 CD20 的 B 细胞，同时保留原有的体液免疫和 B 细胞重建的能力。奥瑞利珠单抗的药效包括 B 细胞耗竭、有效阻断 B 细胞从外周向中枢神经系统的迁移、减少 B 细胞向 T 细胞呈递抗原、调节 B 细胞促炎细胞因子的分泌以及减少浆细胞（分泌免疫球蛋白）的活化和分化。奥瑞利珠单抗每 24 周通过静脉输注给药一次。3 期临床试验的初步结果表明，包括乳腺癌在内的恶性肿瘤进一步发展的潜在风险较低。然而，长期随访显示癌症发生率与预期的流行病学发生率相一致。尽管已证实副作用包括严重的疱疹病毒感染，但上市后的研究结果与临床试验一致，即奥瑞利珠单抗可以治愈复发多发性硬化症（Relapsing forms of multiple sclerosis, RMS）和原发性进行性多发性硬化症（Primary progressive multiple sclerosis, PPMS）。根据使用说明，初始剂量为 300 mg，共两次，间隔两周给药；随后每 6 个月给药 600 mg。为了预防输液反应，患者应在注射奥瑞利珠单抗前 30-60 分钟预先使用 100 mg 甲泼尼龙（Methylprednisolone）和抗组胺药，并在注射奥瑞利珠单抗后观察 60 分钟。

利妥昔单抗（Rituximab）是一种抗 CD20 单克隆抗体，根据早期研究和实际经验，其似乎对治疗 RMS 和 PPMS 同样有效，但尚未获得监管部门的批准。利妥昔单抗于 1997 年被批准用于治疗淋巴瘤，同时也被用于治疗多种神经系统疾病，例如重症肌无力和 MS。目前针对利妥昔单抗已采用多种给药方案：患者每 6 至 12 个月静脉注射 500 或 1000 mg，有时前两次注射仅相隔 2 周。

那他珠单抗是 $\alpha 4 \beta 1$ 整合素的抑制剂， $\alpha 4 \beta 1$ 整合素是淋巴细胞表面产生的粘附蛋白，参与淋巴细胞通过内皮细胞向中枢神经系统的迁移。与安慰剂或干扰素 1a 相比，那他珠单抗能显著减

少患者 RMS 复发并延缓其进展，并在实际研究中相较其他药物保持长期优势。那他珠单抗每月需静脉输注 1 次（表 2）。

富马酸二甲酯推荐用于治疗 RMS，例如临床综合征、复发缓解型疾病和继发性进行性疾病。该药通常具有良好的耐受性，但存在发生进行性多灶性白质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的风险。由于大多数患者患有淋巴细胞减少症，因此应每 6 至 12 个月监测一次淋巴细胞数量。芬戈莫德是第一个获批治疗 RMS 的口服药物，可以阻止淋巴细胞离开次级淋巴器官，从而防止自身反应性淋巴细胞浸润到中枢神经系统。芬戈莫德具有良好的耐受性，但常规实验室检测显示出轻微的副作用。首次用药后第二天低于 952 个/毫升基线绝对淋巴细胞计数（Absolute lymphocyte count, ALC）的患者在芬戈莫德治疗后发生淋巴细胞减少的可能性较高。此外，开始用药时会出现心脏传导阻滞和心动过缓，因此建议对所有接受首次用药的患者进行六小时的观察。奥扎莫德（Ozanimod）是一种新获得许可的选择性 S1P 受体调节剂，在 RMS 的治疗中表现出有效性和安全性（表 3）。

特立氟胺能抑制参与嘧啶生成的二氢乳清酸脱氢酶（Dihydroorotate dehydrogenase）的活性，二氢乳清酸脱氢酶被认为能抑制淋巴细胞的增殖，并且被抑制的淋巴细胞具有自身反应性且已被激活。特立氟胺可以治疗 MS 并预防脑萎缩。药品黑框警告（Boxed warnings）包括肝毒性和致畸性。头痛、腹泻、恶心、脱发和肝丙氨酸转移酶升高是其典型的副作用。如有必要，可使用消胆胺快速去除体内的特立氟胺。醋酸格拉替雷（Glatiramer acetate）是四种基于氨基酸多肽组合的醋酸盐，其作用模式可能包括优化调整促炎细胞因子与调节细胞因子的比例。醋酸格拉替雷可略微降低 MS 复发率及某些疾病严重程度的指标，并被认为是 RMS 中干扰素的有效替代品。干扰素- β 可轻度降低复发率和 MRI 疾病指标，并延缓残疾的发生。干扰素- β 的不良反应包括流感症状、细微的实验室指标异常以及皮下用药的注射部位反应（表 4）。

表 2 MS 的高效疾病缓解疗法

名称	批准日期	作用机制	应用疾病	用药频次	功效	副作用	药物相互作用
奥法妥木单抗 (Ofatumumab)	2020	Anti-CD20 mAb	RMS (一线)	皮下注射, 每 4 周一次	与特立氟胺 (Teriflunomide) 相比, 年复发率降低 54%	注射反应、鼻咽炎、头痛、肠梗阻和肝炎	托法替尼 (Tofacitinib); 天花疫苗 (Smallpox vaccine); 伤寒疫苗 (Typhoid vaccine);
奥瑞利珠单抗 (ocrelizumab)	2017	Anti-CD20 mAb	RMS 和 PPMS (一线)	静脉输注, 每 6 个月 1 次	RMS: 与 IFN β 1a 相比, 年复发率降低 47%; PPMS: 与安慰剂相比, 12 周 CDP 降低 24%	注射反应、鼻咽炎、头痛、口腔疱疹、结肠炎、低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少症和癌症风险增加	天花疫苗; 伤寒疫苗; 流感疫苗;
阿仑珠单抗 (Alemtuzumab)	2014	Anti-CD52 mAb	RMS (一线)	静脉输注, 每日 1 次	与安慰剂相比, 年复发率降低 49-69%	头痛、皮疹、恶心、发热、血小板减少、甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进以及脑炎	托法替尼; 西尼莫德 (siponimod); 波内西莫德 (Ponesimod);
那他珠单抗 (Natalizumab)	2004	α 4 β 1 整合素抑制剂	RRMS (二线)	静脉输注, 每 4 周 1 次	与安慰剂相比, 年复发率降低 68%; 与安慰剂相比, 持续疾病进展降低 42%	疲劳和过敏反应	英夫利昔单抗 (Infliximab) 和托法替尼;
米托蒽醌 (Mitozantrone)	2000	DNA 嵌入剂	RMS 和 SPMS (二线或三线)	静脉输注, 每月或 3 个月 1 次	与安慰剂相比, 复发率减少 61%	心肌病、肝毒性、早幼粒细胞白血病	伐司扑达 (Valspodar); 伤寒疫苗; 流感疫苗;

SPMS: Secondary progressive multiple sclerosis, 继发性进行性多发性硬化症

表 3 MS 的适度有效疾病缓解疗法

名称	批准日期	作用机制	应用疾病	用药频次	功效	副作用	药物相互作用
奥扎莫德 (Ozanimod)	2020	1-磷酸鞘氨醇受体调节剂	CIS、RMS 和 活动性 SPMS	口服，每日 1 次	与安慰剂相比，年复发率降低 48%	头痛、低血压和带状疱疹	阿比特龙(Abiraterone); 度洛西汀(Duloxetine); 氟康唑(Fluconazole);
西尼莫德 (Siponimod)	2019	1-磷酸鞘氨醇受体调节剂	CIS、RMS 和 活动性 SPMS(一线)	口服，每日 1 次	与安慰剂相比，CDP 降低 21%	头痛、鼻咽炎、尿路感染和跌倒	阿夫唑嗪(Alfuzosin); 氯氮平(Clozapine); 拉贝洛尔(Labetalol);
克拉屈滨 (Cladribine)	2019	尚未完全了解	RMS(二线或三线)	口服，2 周疗程中应用 4-5 天	与安慰剂相比，年复发率降低 55-58%	头痛、淋巴细胞减少、鼻咽炎、神经毒性和恶心	天花疫苗; 伤寒疫苗; 流感疫苗;
富马酸二甲酯 (Dimethyl fumarate)	2013	核因子 E2 相关因子 2 通路抑制剂	RMS(一线)	口服，每日 2 次	与安慰剂相比，年复发率降低 48-53%	潮红、腹泻、恶心、上腹痛、淋巴细胞计数减少和肝转氨酶升高	富马酸二罗肟酯 (Diroximel Fumarate)
芬戈莫德 (Fingolimod)	2010	1-磷酸鞘氨醇抑制剂	RMS(二线)	口服，每日 1 次	与安慰剂相比，年复发率降低 48-60%	心动过缓、房室传导阻滞、黄斑水肿、肝酶水平升高和轻度高血压	阿立哌唑(Aripiprazole); 艾司洛尔(Esmolol); 舒必利(Sulpiride);

CIS: Clinically isolated syndrome, 临床孤立综合征

表 4 MS 的轻微有效疾病缓解疗法

名称	批准日期	作用机制	应用疾病	用药频次	功效	副作用	药物相互作用
醋酸格拉替雷 (Glatiramer Acetate)	2015	尚未完全了解	RMS (一线)	皮下注射，每日 1 次或每周 3 次	与安慰剂相比，年复发率降低 29%	输液反应	托法替尼(Tofacitinib)
PegIFN β -1a (Plegridy)	2014	尚未完全了解	CIS 和 RMS (一线)	皮下注射，每两周 1 次	与安慰剂相比，年复发率降低 39%	注射部位红斑、流感症状、发热和头痛	/
特立氟胺 (Teriflunomide)	2012	二氢乳清酸脱氢酶抑制剂	RMS (一线)	口服，每日 1 次	与安慰剂相比，年复发率降低 32-36%	鼻咽炎、头痛、腹泻和丙氨酸氨基转移酶升高	阿昔洛韦(Acyclovir); 甲氨蝶呤(Methotrexate); 辛伐他汀(Simvastatin);
FN β -1a (Rebif)	2002	尚未完全了解	CIS 和 RMS (一线)	皮下注射，每周 3 次	与安慰剂相比，年复发率降低 33%	注射部位炎症、流感症状、鼻炎和头痛	齐多夫定 (Zidovudine)
IFN β -1a (Avonex)	1996	尚未完全了解	CIS 和 RMS (一线)	肌肉注射，每周 1 次	与安慰剂相比，CDP 降低 37%	流感症状、肌肉酸痛、乏力、发冷和发烧	齐多夫定 (Zidovudine)
IFN β -1b (Betaseron)	1993	尚未完全了解	CIS 和 RMS (一线)	每隔 1 天皮下注射	与安慰剂相比，年复发率降低 31%	淋巴细胞减少症、肝炎和过敏反应	/

5. 结论

MS 是一种由免疫介导的炎症性疾病，通过攻击中枢神经系统中的有髓鞘轴突，从而造成不同程度的损伤。斯希丹的 Lidwina 记录了首例 MS 病例。此后，Augustus d'Este 花了数年时间撰写自身 MS 症状如何进展的文章。目前，MS 患病率和发病率在世界范围内呈上升趋势。血液中维生素 D 水平低、遗传、吸烟和感染均与 MS 的发生有关。随着诊断技术和标准的进步，有可能做到在疾病的早期阶段识别出 MS 患者。此外，由于科研人员对 MS 的病理生理学和病程有了更深入的了解，其治疗也取得了非凡的进展。引入药效极佳的药物几乎能完全控制复发性疾病和局部脑部炎症。然而，由于现有药物对 MS 神经退行性方面的保护作用有限，仍未实现有效的进展性治疗。MS 通常采用疾病修正的药物进行治疗，例如芬戈莫德、辛波尼莫德、干扰素- β 、利妥昔单抗、那他珠单抗和富马酸二甲酯等。尽管研究表明，随着年龄的增长，疾病治疗的长期病程已得到显著改善，药物虽有效但也有一些副作用。仍需更多的临床和真实评估来获得上述药物长期有效且使用安全的证据。

三、当前和未来可用于诊断多发性硬化症的生物标志物

MS 是一种能使患者衰弱的自身免疫性疾病，但尚缺乏针对进行性 MS 有效的治疗方法，部分原因是现有提示神经变性的指标不够灵敏。最近开发的高灵敏神经纤维丝轻链（Neurofilament light chain, NfL）检测手段，使其成为预测 MS 活动度和进展状况的潜在生物标志物，并为临床试验提供了其他指标。然而，除 MS 外，NfL 在其它神经退行性疾病中也会升高，同时还受到年龄、体重指数（Body mass index, BMI）和血容量的影响。此外，MS 患者血清 NfL（serum NfL, sNfL）水平的范围与健康对照组也有相当大的重叠。这些混杂因素表明，仅使用 NfL 作为监测 MS 患者疾病活动度的标志物存在局限性。目前已研究了反应轴突损伤、神经元损伤、神经胶质功能障碍、脱髓鞘和炎症的血液和脑脊液（Cerebrospinal fluid, CSF）指标作为诊断 MS 的可行生物标志物，为认识 MS 疾病过程的病理基础提供了深入见解。然而，上述生物标志物也与 NfL 有类似的问题。因此，使用包括细胞研究、微核糖核酸（micro-RNA, miRNA）、细胞外囊泡（Extracellular vesicles, EV）、代谢组学、代谢物和微生物组在内的生物信息学方法标志物可能有助于开发一个更全面的检测系统，以解决使用单一生物标志物的局限性。并且需要利用最新的技术和统计方法开展更多的研究，以确定新颖且实用的 MS 诊断和预后生物标志物。

1. 引言

MS 是一种慢性、免疫介导的中枢神经系统（Central nervous system, CNS）炎症性脱髓鞘疾病，全球超过 200 万人受累，高发人群年龄为 20 至 40 岁。复发型多发性硬化症（Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS）是 MS 最常见的临床亚型，目前有很多可降低复发率和神经炎症的治疗方法。然而，10 至 20 年后，大多数 RRMS 患者会发展为继发型进行性多发性硬化症（Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS），最终出现轴突和神经元变性。原发型进行性多发性硬化症（Primary progressive multiple sclerosis, PPMS）是 MS 的另一种进展形式，PPMS 与 SPMS 相同，目前几乎无有效的治疗方法可以预防这两种临床亚型患者进展为残疾。奥瑞珠单抗（Ocrelizumab）和西尼莫德（Siponimod）已被批准用于治疗进展期疾病，其对有炎症

性疾病活动的进展期患者有效，但对 SPMS 和 PPMS 患者却疗效甚微。

与用于诊断类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）的类风湿因子（Rheumatoid factor, RF）和环瓜氨酸肽（Cyclic citrullinated peptide, CCP）不同，MS 无血清学诊断测试技术。当患者出现典型的 MS 症状时，需要对其进行检测以排除其它疾病，如狼疮（Lupus）、莱姆病（Lyme disease）和维生素 B12 缺乏症（B12 deficiency）等。但有时也很难确定 MS 患者的症状是真性复发，还是受感染和合并症影响的假性复发。目前不仅缺乏能够诊断 MS 和界定真性复发的生物标志物，而且在很大程度上也缺乏提示疾病进展和治疗反应的标志物。后者受到患者群体中免疫特征异质性的阻碍，使开发针对进展性疾病的有效治疗技术受到影响。

虽然使用年复发率能够有效地判定 RRMS 的疗效，但由于扩展致残量表评分（Expanded disability status scale, EDSS）灵敏度不高，量化进展期 MS 的残疾进展具有挑战性。试验中纳入了多发性硬化功能复合测试（Multiple sclerosis functional composite, MSFC）、25 英尺步行测试（25-foot walk test, T25FW）、9 孔柱测试（9-hole peg test, 9-HPT）和符号数字模态测试（Symbol digit modality tests, SDMT）等多项测试，以提高诊断灵敏度。寻找能预测疾病进展的敏感生物标志物至关重要，理想的生物标志物应具有诊断和预后价值、与特定的疾病活动（如复发或进展）相关、对治疗有反应并且能从本质上应用于提示临床试验结果。此外，理想的生物标记物还应具有非侵入性、安全、准确、可重复、具有成本效益并且易于在患者中检测等优点。

2. 经典诊断标记

2.1 磁共振成像

目前 MS 最可靠、最常规的诊断工具是磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）。具体而言，T2 加权 MRI 图像可用于识别 MS 的白质和灰质病变。这些病变的存在表明炎症伴有神经轴突损伤和脱髓鞘的混合病理。然而，在 RRMS 中确认复发和活动性炎症则是通过在 MRI 上检测钆强化的 T1 病变来实现。脑部增强病灶的存在与长期残疾和脑萎缩有关，新的或扩大的病灶则与残疾进展和脑萎缩相关。然而，常规 MRI 并不能特异性地检测神经元和轴突的损伤，而上述损伤与 MS 导致的长期残疾关系最为密切。常规 MRI 对神经变性缺乏敏感性和特

异性，由于个体差异，测量皮质厚度作为诊断指标具有挑战性。

2.2 脊髓液分析

与血液相比，使用脑脊液（Cerebrospinal fluid, CSF）测量生物标志物的主要优势在于其能更准确地反映中枢神经系统的炎症特征。与临床或 MRI 评估相比，尤其是当 MS 疾病活动性较低时，CSF 生物标志物的优势是具有更高的灵敏度。在一些通过临床量表和/或 MRI 确诊为低疾病活动性的患者中发现，CSF 神经纤维丝轻链（CSF neurofilament light chain, cNfL）和免疫球蛋白（Immunoglobulin, Ig）G 指数显著升高。IgG 指数是指 CSF 中 IgG 与血清中白蛋白的比值，比值大于 0.7 通常可诊断为 MS。分析 CSF 中的寡克隆区带和 IgG 指数等炎症标志物有助于诊断，但寡克隆区带和 IgG 指数并不是预测复发和病情进展的理想生物标志物。由于确定寡克隆区带的数量具有挑战性，导致其灵敏度并不高。因为任何导致慢性炎症的因素都可能导致寡克隆区带升高，所以其特异性也不强。然而，一些研究表明，在 RRMS 早期阶段，IgM 型寡克隆区带与 MS 活动增加、视网膜轴突缺失增加、视网膜神经纤维层减少以及疾病进展更具侵袭性有关。

2.3 诱发电位

诱发电位（Evoked potential, EP），包括视觉诱发电位（Visual evoked potential, VEP）、躯体感觉诱发电位（Somatosensory evoked potential, SSEP）和脑干听觉诱发反应（Brainstem auditory evoked response, BAER），是一种非侵入性技术，可评估不同通路的神经传导。该技术通过刺激相应的系统，用头皮电极在相应的皮层上测量潜伏期和振幅。潜伏期延长表明脱髓鞘造成了损害，可作为诊断 MS 和评估特定通路的实用工具和辅助手段。还有学者提出了 EP 在 MS 的预后和治疗中的作用，但该技术尚未广泛应用于临床。

3. 其它成像技术

3.1 光学相干断层扫描

光学相干断层扫描（Optical coherence tomography, OCT）是一种非侵入性评估方法，其利用光

线扫描视网膜和视盘，测量炎症后视神经的退化情况。OCT 已被提议作为一种典型的检查神经退行性变的手段。这些措施已被纳入神经保护剂的临床试验。视网膜神经纤维层（Retinal nerve fiber layer, RNFL）的厚度可直接评估视神经轴突的损伤，并与持续性视力障碍有关。RNFL 的损失与脑萎缩、神经功能损伤和病程有关。

3.2 磁化转移成像

磁化转移成像（Magnetic Transfer Imaging, MTI）可区分 MS 病变并跟踪急性病变的演变情况，这有助于提供有关疾病严重程度的信息。MTI 可通过计算磁化转移比（Magnetic transfer ratio, MTR）来实现，MTR 通过其与移动水分子交换磁化强度的能力提供有关组织完整性的信息。MTI 可以阐明完整白质的水平，而完整白质已被证明与脱髓鞘和轴突丢失的程度相关。MTI 也可计算视神经的 MTR，数值越低表明 RNFL 和轴突变性越少。

3.3 磁共振波谱

磁共振波谱（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）是一种测量多种生化分子的非侵入性技术，可用于确定中枢神经系统细胞代谢的程度。MRS 可测量 N-乙酰天冬氨酸（N-acetylaspartate, NAA）的水平，NAA 与神经元和轴突丢失有关。在表现正常的白质和皮质灰质周围的多发性硬化病变中，NAA 水平较低，并与疾病进展和残疾有关。此外，测量胆碱可确定常见于脱髓鞘或胶质细胞病变的旋转细胞膜成分是否增加。MRS 还可测量与急性炎症相关的谷氨酸水平，以及 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）水平，在 SPMS 中 GABA 水平会降低。

3.4 扩散加权成像

扩散加权成像（Diffusion weighted imaging, DWI）有助于区分各种中枢神经系统病变，如感染、中风、肿瘤和神经退行性疾病等。通过评估水分子在大脑中的表观扩散系数来实现，扩散系数与细胞结构和白质束的变化有关。具体而言，DWI 有助于评估缺血性脑血管意外，但在诊断 MS 方面作用有限，因其无法测量 MS 病变的组织损伤程度。此外，这种成像方式出现假阳性的风险也很高。

3.5 扩散张量成像

与目前的核磁共振成像技术相比，扩散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）能揭示更多有关 MS 发病机制的信息。DTI 可测量水的三维扩散，并提供轴向扩散率（Axial diffusivity, DA）、径向扩散率（Radial diffusivity, RD）、平均扩散率（Mean diffusivity, MD）和分数各向异性（Fractional anisotropy, AF）等信息。DA 可用于检查轴突损失和变性，该项值越高提示 MS 疾病进展到越后期的阶段。RD 可用于检查脱髓鞘的程度。MD 与血脑屏障（Blood-brain barrier, BBB）破坏后发生的组织变化以及 BBB 恢复后发生的损伤有关，因此是评估 MS 发病和复发的实用参数。失效分析可确定白质束中的整体水扩散是否增加，以及由多发性硬化病理导致的无序纤维是否减少。

4. 轴突损伤的生物标志物

4.1 神经纤维丝轻链

神经丝是从受损的轴突释放到脑脊液和血液中的一种细胞骨架蛋白。在过去的三十年中，科研人员开发了许多技术来检测神经纤维丝轻链（Neurofilament light chain, NfL）的浓度水平。研究发现，脑脊液神经纤维丝轻链（Cerebrospinal fluid neurofilament light chain, cNfL）水平升高与 CD4⁺ T 淋巴细胞增多相关，而 CD4⁺ T 淋巴细胞又与 MS 中的炎症以及 RRMS 进展为继发型进行性多发性硬化症 SPMS 有关。早期研究发现，与健康对照组相比，MS 患者的 cNfL 浓度水平在活动性复发和急性复发期间升高。MS 患者的 cNfL 浓度水平与血清神经纤维丝轻链（Serum neurofilament light chain, sNfL）浓度水平呈正相关，而 cNfL 的浓度水平比 sNfL 高 42 倍。因此与对患者进行脊椎穿刺或腰椎穿刺以获得脑脊液来检测 cNfL 浓度水平相比，测量 sNfL 浓度水平更具血清的易获性。在过去的几年中，单分子阵列（Single molecular array, SiMoA）使测量 NfL 浓度水平更具临床意义。

一般而言，与健康对照者相比，MS 患者在治疗前的 sNfL 浓度水平更高。通过疾病修饰治疗（Disease-modifying treatment）后，sNfL 浓度水平下降。与传统治疗方案相比，更有效的治疗方法能进一步降低 NfL 的浓度水平。此外，sNfL 浓度水平与 T2 病变范围相关。一些报道显

示，sNFL 浓度水平与磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）扫描显示的活动性病变数量之间存在很强的关联性。但是也有一些患者 sNFL 浓度水平较低却有多个活动性 MRI 病变，而一些患者 sNFL 浓度水平较高但无 MRI 病变，这表明其他混杂因素也会导致高 sNFL 浓度水平。不过患者仍然需要进行 MRI 扫描。研究还表明，脑和脊髓萎缩可能与 sNFL 浓度水平呈正相关。一项研究显示，sNFL 基线水平较高的患者在五年内大脑和脊髓萎缩的幅度更大。

最近的一项研究评估了 MS 发病时 sNFL 检测的预后价值以及长期临床结果。该项研究从诊断检查时收集的样本中检测 sNFL 浓度。在 15 年或更长时间的随访后，基线中位 sNFL 浓度水平较高的患者，发生扩展致残量表评分（Expanded disability status scale, EDSS） ≥ 4 的风险比显著升高。中位 sNFL 浓度水平较高的患者发生进展性疾病有升高的迹象，但未达到显著差异水平。但另一项研究显示，在 MS 患者中，较高的长期 EDSS 评分与疾病发病时较高的 sNFL 浓度水平之间并无关联，sNFL 浓度水平与时间推移的活动性复发之间也无关联。

一项针对患有 MS 的美国军事人员及其匹配对照组的研究检测了 sNFL 浓度水平在 MS 临床发病前是否升高。发现与对照组相比，在 MS 患者中 sNFL 浓度水平更高。在两组 MS 症状未发作患者中，越接近症状发作期的 MS 患者 sNFL 浓度水平越高（中位增长为每年 1.3 pg/mL），随着时间的推移，与匹配对照的样本之间则无显著差异。在症状出现前后采集样本的第二组中，发现大多数患者在这两个时间点之间 sNFL 浓度水平显著升高（中位水平为 25.0 - 45.1 pg/mL），这表明神经轴突退化在 MS 发病前几年便已开始，这强调了早期治疗的重要性。一项后续研究进一步表明，在一组美国军人中，感染爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr Virus, EBV）会使患 MS 的风险增加 32 倍。然而，在其它病毒感染中并没有观察到这一情况。在 EBV 血清阳性转化后，sNFL 浓度水平也随之升高。

sNFL 浓度水平在群体水平上是一个具有价值的生物标志物。然而，在临床环境中评估个体是否患有 MS 可能具有挑战性。许多研究表明，MS 患者的基线 sNFL 浓度水平与可能患有偏头痛或功能性神经障碍的对照组之间存在大范围的重叠。使用 NFL 浓度水平作为 MS 复发的生物标志物并不具有特异性，因为除了 MS 外，在感染与许多神经退行性和神经疾病中，NFL 浓度水平均会升高。由于年龄相关的神经元变性，sNFL 与年龄也呈正相关趋势，并且老年患者在复发期间 sNFL 较高。年龄可能是一个重要的混杂变量，因为进展性 MS 患者往往是老年患

者。血浆神经纤维丝轻链（Plasma neurofilament light chain, pNfL）水平与身体质量指数（Body mass index, BMI）和血容量呈负相关。由于 sNfL 本身不能单独用于确定 MS 疾病的活动性，因此寻找 MS 的预测性和诊断性生物标志物的研究仍在继续。sNfL 的另一个应用是监测炎症性疾病的活动性，并区分真性复发和假性复发。一些研究表明，在 MS 人群中，sNfL 浓度水平在复发时升高。然而，在 RRMS 患者中的 sNfL 浓度水平在复发与非复发患者间存在明显的重叠，这反映了 sNfL 在识别 MS 疾病复发方面的局限性。

4.2. Tau 蛋白

Tau 蛋白与阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）的发生有关，其负责稳定轴突微管，并于神经元损伤时释放，从而可以在脑脊液中测量其含量。在 MS 中，它可以作为轴突损失的生物标志物。一项研究发现 tau 蛋白水平与 MS 临床症状的严重程度相关，而另一项研究发现脑脊液 tau 蛋白水平较高的患者，其疾病进展往往更加迅速（EDSS 评分增加 1 分），并且可用于预测下一次复发的时间。然而，一项针对临床孤立综合征（Clinically isolated syndrome, CIS）患者的研究发现，与对照组相比，CIS 患者的 tau 蛋白水平在统计学上并无显著差异，其水平与 EDSS 评分之间在统计学上也无显著相关性。CIS 的诊断依据为至少在中枢神经系统的一个部位首次出现神经系统炎症或脱髓鞘发作，并且持续时间超过 24 小时。然而，另一项研究发现，在 CIS 和 RRMS 患者中，tau 蛋白水平与 EDSS 相关，较高的 tau 水平与 CIS 是否转化为临床上界定的 MS 相关，研究者还发现 tau 蛋白水平与 MRI 上 T2 病变的数量相关。另一项研究也发现，所有临床亚型 MS 患者脑脊液中的 tau 蛋白水平与对照组相比无统计学差异。

4.3. 淀粉样前体蛋白

淀粉样前体蛋白（Amyloid precursor protein, APP）与阿尔茨海默病有相关性，也可能与 MS 有关。APP 是在神经脱髓鞘过程中由星形胶质细胞产生的，可定位于脱髓鞘和髓磷脂再生过程中的反应性神经胶质细胞中。与对照组相比，MS 患者的 APP 水平更高，而 MS 患者的 APP 阳性轴突已被证明与中枢神经系统病变发展相关。

4.4. 微管蛋白 β

微管蛋白是构成微管的异二聚体蛋白，微管蛋白 β （Tubulin Beta, TUB β ）是微管蛋白的一个亚

基。神经元的发育和再生与 II 类微管蛋白同种型的产生增加有关。一项研究发现，与其它神经系统疾病患者相比，MS 患者的脑脊液中 TUB β 水平有所增加。表 1 是对本节中讨论的生物标志物的总结。

表 1. 轴突损伤的生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
NfL	RRMS(65), SPMS(10), PPMS(20)	脑脊液	与 RRMS 进展为 SPMS 相关	预测，预后，治疗反应
	RRMS(41), SPMS(25), 对照组(50)	脑脊液	与健康对照相比，MS 患者在活动期和急性复发期间增加	
	RRMS(62), SPMS(3), PPMS(16), CIS(48), RIS(13), 对照组(87)	脑脊液，血清	脑脊液与血清中 NfL 浓度水平密切相关； 疾病修饰治疗可降低血清水平； 血清水平与年龄呈正相关，老年患者在复发期间血清水平较高，并且与较高的复发风险和 EDSS 恶化相关	
	RRMS(435), SPMS(54), PPMS(25), CIS(93)	血清	积极治疗使 NfL 浓度水平降低，高效治疗能使 NfL 浓度水平下降幅度更大。 与随时间变化的 T2 病变范围相关；疾病发作时较高浓度水平与较高的长期 EDSS 评分之间没有关联，也与随时间推移的活动性复发没有任何关联；MS 患者和可能患有偏头痛或功能性神经障碍的对照组基线水平存在很大重叠	
	RRMS(15)	血清	与临床或 MRI 疾病活动度相关	
	SET cohort: RRMS(163), GeneMSA cohort: RRMS(179)	血清	较低的浓度水平与近期影像学所示疾病活动的可能性较低相关；较高的浓度水平与较大的活动性 MRI 病变相关	

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
Tau	RRMS (35), PPMS (17), CIS (15)	血清	基线水平越高, 15 年后 EDSS ≥ 4 的风险比越高	预测、预后
	MS(60)	血清	在 MS 发病前 6 年水平升高	
	MS(955)	血清	仅在 EBV 血清阳性转换后水平升高	
	MS(25), 对照组(67)	脑脊液	与临床表现相关	
	可能或确认的 RRMS(32)	脑脊液	与更迅速的疾病进展相关, 并可预测下一次复发的时间	
	CIS(21), 对照组(20)	脑脊液, 血清	CIS 患者与对照组无差异; 与 EDSS 评分无相关性	
	RRMS(38), CIS(52), 对照组(25)	脑脊液	与 CIS 和 RRMS 患者的 EDSS 相关; 与 CIS 转化为临床定义的 MS 的相关性较高; 与 MRI 上 T2 病变的数量有关	
	RRMS(32), SPMS(2), PPMS(4), CIS(12), 对照组(19)	脑脊液	所有临床亚组和对照组的水平相似	
	CIS(20), CDMS(43), 对照组(56)	脑脊液	脱髓鞘疾病患者和对照组的水平相似	
APP	MS(6), 对照组(6)	脑脊液	与对照组相比, MS 患者更高; 具有 APP 阳性轴突的 MS 患者与中枢神经系统病变发展相关	相关标志物
TUB β	RRMS(24), SPMS(7), PRMS(1), PPMS(1)	脑脊液	MS 患者高于其他神经系统疾病患者	相关标志物

n: 样本量; RIS (Radiologically isolated syndrome): 放射孤立综合征; CDMS (Clinically defined multiple sclerosis): 临床上界定的多发性硬化症。

5. 神经元损伤的生物标志物

5.1 14-3-3 蛋白

存在于神经元中的 14-3-3 蛋白可在 MS 和克雅氏病（Creutzfeldt-Jakob disease）患者的脑脊液中检出。然而，14-3-3 蛋白在 MS 中的作用并不一致。研究发现脑脊液 14-3-3 蛋白与更严重的残疾、更广泛的脊髓受累、MS 迅速进展或疾病进展相关。

脑脊液中 14-3-3 蛋白的早期积累可能与康复率的降低有关。不过在脑脊液中检出 14-3-3 蛋白尚存在挑战，在一项 22 例 MS 患者的研究中仅有 2 例检出 14-3-3 蛋白，另一项 21 例 CIS 患者的研究中则仅检出 1 例。

5.2 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶（Neural specific enolase, NSE）是一种存在于神经元和轴突中的酶，可用于评估神经元密度。研究发现，创伤、缺氧脑损伤和脑出血患者的脑脊液和血清中 NSE 浓度水平有所升高。

一项研究发现，与健康对照组相比，CIS 患者血清和脑脊液 NSE 浓度水平有所下降，一些研究显示血浆 NSE 水平与 EDSS 和多发性硬化严重程度评分（Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS）之间或无变化，或呈负相关。表 2 是对本节中讨论的生物标志物的总结。

表 2. 神经元损伤的生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
14-3-3	CIS(21), 对照组(20)	脑脊液	多数情况下无法检出	预后
	CIS(20), CDMS(43), 对照组(56)	脑脊液	与更高的疾病致残率和疾病进展率相关	
	RRMS(10), SPMS(7), PPMS(2), 对照组(5)	脑脊液	伴有更严重的残疾和广泛的脊髓受累	
	CIS(38)	脑脊液	与更迅速地进展为 MS 相关。并可预测 EDSS ≥ 2	
	MS(22)	脑脊液	多数情况下无法检出	
NSE	RRMS(41), SPMS(25), 对照组(50)	脑脊液	MS 患者与对照组无差异	预后
	CIS(21), 对照组(20)	脑脊液/血清	与对照组相比, CIS 患者更低	
	RRMS(19), SPMS 或 PPMS(2)	血清	MS 患者正常范围	
	RRMS(25), SPMS(23), PPMS(16)	血浆	与 EDSS 和 MSSS 评分负相关	

6. 神经胶质功能障碍的生物标志物

6.1 胶质纤维酸性蛋白

胶质原纤维酸性蛋白 (Glial fibrillary acid protein, GFAP) 由成熟星形胶质细胞表达, 在 MS 患者斑块中表达升高, 提示星形胶质细胞受损。SPMS 患者的脑脊液 GFAP 水平高于 RRMS 患者。

此外, 脑脊液中 GFAP 水平越高, 残疾率与复发率越高。

6.2 S100 β 蛋白

S100 β 蛋白是 S100 蛋白的一个亚基, 存在于神经胶质细胞中。有报道称, MS 患者血清和血浆中 S100 β 蛋白水平升高, 其中 PPMS 或 SPMS 患者血清和血浆中 S100 β 蛋白水平最高。

S100 β 的功能包括维持星形胶质细胞完整性，协助神经元增殖和分化为少突胶质细胞。在 RRMS 患者的急性加重期，S100 β 蛋白水平显示升高。然而，此指标窗口期十分短暂，急性加重的患者 1 周后的 S100 β 蛋白水平与之前已无差别。在肌萎缩侧索硬化症脑缺血（Cerebral ischemia of amyotrophic lateral sclerosis）患者中也观察到 S100 β 的变化。然而，研究并未发现 CIS 患者与健康对照者在脑脊液和血清 S100 β 蛋白水平上有统计学差异，这可能是因为某些样本在急性发作一周甚至更久后获得，从而产生了混淆。同样的研究也未发现 S100 β 蛋白水平与 EDSS 评分有显著的相关性。不同临床亚型 MS 之间血浆 S100 β 蛋白水平、MS 患者与对照组之间脑脊液 S100 β 蛋白水平也无差异。

6.3 抗水通道蛋白 4 抗体

星形胶质细胞表达水通道蛋白-4（Aquaporin-4, AQP4）通过细胞膜迁移水分子，来帮助中枢神经系统建立稳态。然而，研究发现，在 MS 患者中无法检出有助于区分 MS 与视神经脊髓炎（Neuromyelitis optica, NMO）的 AQP4。NMO 是一种罕见的疾病，其也表现为视神经和脊髓脱髓鞘，因此在区分二者时存在困难。

6.4 一氧化氮

研究发现 MS 患者血清和脑脊液中一氧化氮（Nitric oxide, NO）浓度水平均有所升高。NO 能抑制细胞色素 C 氧化酶，引起能量产生减少而致线粒体功能受损。NO 降解的副产物会破坏线粒体，导致 MS 病变部位的严重损伤。NO 还可以增加凋亡对神经元和神经胶质细胞的影响，并通过增加血脑屏障（Blood-brain barrier, BBB）通透性使促炎细胞进入中枢神经系统。表 3 是对本节中讨论的生物标志物的总结。

表 3. 神经胶质功能障碍的生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
GFAP	MS(503), 对照组(252)	脑脊液	SPMS 患者的水平高于 RRMS 患者	预后
	RRMS(20), SPMS(21), PPMS(10), 对照组(51)	脑脊液	与更严重的残疾和复发有关	
S100 β	RRMS(41), SPMS(25), 对照组(50)	脑脊液	MS 患者与对照组之间无差异	预后
	CIS(21), 对照组(20)	脑脊液/血清	CIS 患者与对照组之间无差异; 与 EDSS 评分无相关性	
	RRMS(25), SPMS(23), PPMS(16)	血浆	不同临床亚型 MS 之间无差异	
	RRMS(20), SPMS(21), PPMS(10), 对照组(51)	脑脊液	最高水平依次为 PPMS、SPMS 和 RRMS, 均高于对照组	
	RRMS(9 例急性加重, 3 例稳定), 慢性进行性(8 例急性加重, 3 例稳定)	血浆	急性加重会引起更高的水平	
AQP4	MS(144), NMO(37)	血清	144 例 MS 患者中仅检出 4 例, 但 37 例 NMO 患者中可检出 21 例	诊断
	RRMS(27), SPMS(6), PPMS(5), 对照组(14), NMO(24)	血清	在所有 MS 患者和对照组中均无法检出, 但在 24 例 NMO 患者可检出 14 例	
NO	RRMS(8), SPMS(8), PPMS(1), 对照组(8)	脑脊液/血清	与对照组相比, MS 患者增加	相关标志物
	MS 加重(24), MS 缓解(17), MS 进展(20), 紧张性头痛(8), 对照组(11)	脑脊液	与对照组相比, MS 患者增加	

7. 髓磷脂生物学/脱髓鞘的生物标志物

7.1 髓磷脂碱性蛋白

髓磷脂碱性蛋白（Myelin basic protein, MBP）由中枢神经系统的少突胶质细胞产生，在 MS 患者脑脊液中发现升高，并与 EDSS 评分相关。一项研究发现，急性加重期 MS 患者的水平高于进展较慢的 MS 患者，甚至高于缓解期 MS 患者。然而，使用 MBP 具有挑战性，因为脱髓鞘病变可以通过脑脊液中的 MBP 进行髓磷脂再生。

7.2 髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白

髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白（Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG）相关疾病是一种新发现的疾病，通过血清中是否存在 MOG 抗体与 NMO 和 MS 进行区分。此外，神经炎症患者的脑脊液髓细胞类型也存在差异，MS 和抗 MOG 疾病的患者细胞类型不同。表 4 是对本节中讨论的生物标志物的总结。

表 4. 髓磷脂生物学/脱髓鞘的生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群 (n)	样本	结果	潜在用途
MBP	RRMS(31), CIS(18)	脑脊液	与 EDSS 评分相关	预后
	MS 急性加重(15), 缓解(19), 缓慢进展(13)	脑脊液	急性加重的 MS 患者的水平高于进展较慢的 MS 患者，甚至高于缓解期的 MS 患者	
MOG	RRMS(2), 抗 MOG(1)	脑脊液	如果受试者患有神经炎症，则髓细胞类型存在差异	诊断

8. 免疫调节和炎症的生物标记物

8.1 免疫介质和细胞因子

促炎细胞，如辅助性 T 细胞（Th）1 和 Th17 细胞分泌细胞因子，如白细胞介素（IL）-17、干扰素（IFN）- γ 和肿瘤坏死因子（TNF）- α ；而抗炎细胞，如调节性 T 细胞（Treg）和 Th2 细胞分泌 IL-10 和 IL-4。测量这些细胞因子和细胞变化可以反映疾病类型，正如一项针对儿童 MS 的研究证明，与其它的促炎细胞因子和抗炎细胞因子相比，血清抗炎细胞因子 IL-10 的水平可预测复发。因此，免疫特征与上述标记物一起作为一个组合，可以进一步区分潜在的疾病病理和疾病活动（图 1）。

此外，C-X-C 基序趋化因子配体（CXCL）13 已被发现与 RRMS 的预后差、恶化以及 CIS 向 MS 的转化相关。然而，CXCL13 不具有特异性，因为感染患者的 CXCL13 水平也很高。一项研究发现，脑脊液和血浆中 eotaxin-1（CCL11，嗜酸性粒细胞趋化蛋白 11）的水平与疾病持续时间有关，特别是在 SPMS 患者中。他们还发现 C-C 基序趋化因子配体（CCL）20 与疾病严重程度和 CSF 中 IL-12B、巨噬细胞炎症蛋白（MIP）-1a、分化簇（CD）5 和 CXCL9 的水平相关，血浆中癌抑素（oncostatin, OSM）和肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）水平与 MS 相关。血清 IL-6 也被发现与 MS 患者发病年龄相关，并且在 MS 患者中的检出率高于对照组。

免疫特征还可以预测 MS 患者的治疗反应或预后。大多数生物标志物研究都集中在 IFN- β 上，但患者对这种治疗的反应存在很大差异。针对 IFN- β 的中和抗体（neutralizing antibody, Nab）与治疗失败有关，但它们只能部分解释无反应性。血清细胞因子谱显示出 MS 的免疫不同亚组，这些亚组可能对 IFN- β 的治疗反应进行分层。

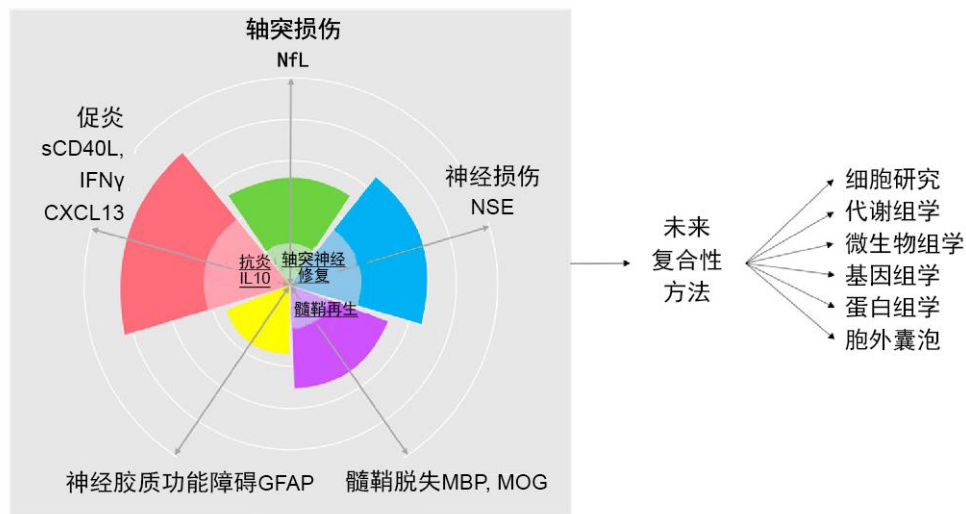


图 1 当前和未来的生物标志物。目前，候选生物标志物代表各种过程，如脱髓鞘、神经胶质功能障碍、轴突和神经元损伤，以及促炎症。这些过程可以通过轴突和神经元修复、髓鞘再生以及抗炎症来对抗。复合生物标志物方法将有助于量化每个患者的疾病状态。未来生物信息学和机器学习的综合方法，结合细胞研究、代谢组学、微生物组学、基因组学、蛋白质组学和细胞外囊泡，将有助于更好地了解每位患者的疾病状态。更好的诊断和预后生物标志物将在未来带来更好的治疗靶点和个性化治疗。sCD40L：可溶性 CD40L；IFN：干扰素；CXCL：C-X-C 基序趋化因子配体；NfL（neurofilament light chain）：神经丝轻链；GFAP（Glial fibrillary acidic protein）：胶质纤维酸性蛋白；MBP（Myelin basic protein）：髓鞘碱性蛋白；MOG（Myelin oligodendrocyte glycoprotein）：髓鞘少突胶质细胞糖蛋白；NSE（neuron specific enolase）：神经元特异性烯醇化酶。

8.2 可溶性 CD40L

我们采用了一种新颖的方法，即用 Luminex 阵列寻找年龄和病程匹配的非进行性良性多发性硬化症（benign multiple sclerosis, BMS）患者的进展特异性生物标志物。我们发现，与非进展性良性 MS（BMS）相比，SPMS 患者血浆可溶性 CD40L（sCD40L）显著增加。虽然 sCD40L 和单核细胞化学引诱蛋白 1（MCP1）/CCL2 的结合可以用来区分 RRMS 和 SPMS，但升高的 sCD40L 和 IFN- γ 水平最能区分 SPMS 和 BMS。我们在一项 1 期概念验证研究中进一步证明，抗 cd40l 单克隆抗体（mAb）IDEC-131（Toralizumab）治疗 MS 是安全可行的。免疫分析显示

淋巴细胞亚群未减少，相反，CD25+/CD3+和 CD25+/CD4+比值增加，并向抗炎细胞因子反应转变。与 BMS 相比，sCD40L 在 SPMS 中被发现高度上调，这进一步强调了这一治疗靶点的重要性。使用新一代抗 cd40l 单抗 SAR441344 的 MS 2 期试验将进一步深入探索 sCD40L 水平升高在 SPMS 患者中的作用。我们还发现，在 BMS 中，RNFL（retinal nerve fiber layer，视网膜神经纤维层）厚度仅轻度恶化，T 细胞在 BMS 中上调 IL-10 和白血病抑制因子（leukemia inhibitory factor, LIF），下调 IL-6 和神经紧张素高亲和受体 1。因此，与非进展性 MS 进行比较是识别疾病进展的潜在生物标志物和新的治疗靶点的有用方法。由于 MS 疾病过程的多方面变化，未来几种生物标志物的组合可能是最合适的。

8.3 Chitinase-3-Like-1 前体

壳多糖酶 3 样蛋白 1 前体（Chitinase-3-Like-1, CHI3L1）在许多中枢神经系统炎症性疾病患者的脑脊液中被发现升高，并在 MS 患者的星形胶质细胞、正常白质、白质斑块和脑病变中表达。具体而言，血清和脑脊液水平随着疾病分期而升高，并与 CIS 患者更快地转化为 RRMS 相关。此外，与 RRMS 患者相比，进展性 MS 患者的脑脊液 CHI3L1 水平较低。然而，另一项研究发现，与 RRMS 患者和健康对照相比，进展性 MS 患者血浆中 CHI3L1 水平升高。较高的血浆水平也与 MS 患者更多的复发、T1 和 T2 加权病变负荷和脑实质分数相关。在 CIS 患者中，较高的 CSF 水平还与更快的残疾发展和转化为临床定义的 MS（clinically defined MS, CDMS）有关。研究发现，在对 IFN- β 治疗无反应的患者中，血清中 CHI3L1 水平升高。

8.4 热休克蛋白 70 和 90

热休克蛋白（heat shock protein, HSP）是分子伴侣，按分子量细分，有助于调节中枢神经系统的内稳态。HSP70 位于细胞质溶胶中，通过保护细胞膜和细胞内空间免受应激损伤而参与免疫反应。在 MS 中，它可以在炎症期间保护神经元和少突胶质细胞免于凋亡，细胞外 HSP70 也可能在诱导免疫应答中发挥作用。一项研究发现，编码 HSP70 - hom 蛋白的 HSPA1L 基因的表达与 MS 发病风险增加有关；HSP70 - hom 蛋白表达升高也与疾病严重程度相关。另一项研究发现，与健康供体相比，MS 患者的血清 HSP70 水平较高，但低于其它炎症性神经系统疾病。同一项研究还发现，与 PPMS（primary progressive multiple sclerosis，原发性进行性多发性

硬化)或 SPMS 相比, CIS (clinically isolated syndrome, 临床孤立综合征)和 RRMS 的 HSP70 水平更高。在治疗反应方面, HSP90 产生抗炎细胞因子并调节 toll 样受体 (TLR) 2 和 TLR 4 反应, 在类固醇抵抗患者的糖皮质激素受体复合体中, HSP90 的表达高于类固醇敏感患者。

8.5 卡帕游离轻链

Kappa free light chains (KFLC, 卡帕游离轻链)是浆细胞在合成抗体的过程中产生的。脑脊液游离 Kappa 轻链已被提出作为辅助 MS 诊断的额外标记物, 其灵敏度和特异性与寡克隆条带相当——它们不需要配对血清样本, 并且能够提供快速的机器操作值, 而不是依赖于视觉评估。已发现 MS 患者脑脊液和血清中 kappa 游离轻链增加, 并与未来残疾和疾病进展相关, 脑脊液中 KFLC 水平较高的 CIS 患者更早转化为临床定义的 MS。

8.6 人内源性逆转录病毒

人类内源性逆转录病毒 (human endogenous retrovirus, HERV) 约占人类基因组的 8%, 通常在基因组中处于休眠状态, 直到被环境因素触发。它们的激活可导致 HERV-W 产生包膜蛋白, 这似乎与 MS 的病理生理有关。一项研究发现, 早期多发性硬化症患者脑脊液中存在 MS 相关逆转录病毒 (MS-associated retrovirus, MSRV) 的 pol 基因, 如 HERV-W, 可能预示着预后较差。他们发现, 虽然在研究开始时脑脊液中 MSRV+或 MSRV-的 MS 患者具有相似的 EDSS 评分, 但 6 年后评分显著不同。MSRV+组患者的年复发率也较高, 该组中有 2 例患者发展为进展型 MS, 而 MSRV-组中没有患者发展为进展型 MS。因此, 对 HERV 进行更多的研究可能是有益的, 因为 HERV 可能在 MS 的发展中发挥重要作用, 并可能成为新的治疗药物的靶点。

8.7 尿酸

具有抗氧化特性的血清尿酸水平已被发现在多发性硬化症患者中下降, 为了阐明这是由于患者主要缺乏尿酸还是由于尿酸被用于清除过氧亚硝酸盐, 一项研究测量了多发性硬化症患者和其它神经系统疾病患者的血清尿酸水平。他们发现 MS 患者的尿酸水平明显低于其他神经系统疾病患者。然而, 没有发现尿酸水平与疾病活动度、病程、残疾或病程之间存在显著相关性, 这支持了尿酸水平主要在 MS 中缺乏的观点, 从而导致对氧化剂的保护作用丧失。一项研究采用双样本孟德尔随机化, 对 25 个与血清尿酸水平密切相关的独立遗传变异进行全基因组

关联荟萃分析，发现血清尿酸水平升高不会导致 MS 风险增加。表 5 是对本节中讨论的生物标志物的总结。

表 5. 免疫调节和炎症生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
细胞因子	RRMS(114), CIS(43)	血清	差异显著的 MS 亚组，这些亚组可能对 IFN- β 的治疗反应进行分层	预测，预后，治疗反应
	小儿发病 MS(40)， 对照组(11)	血清	IL-10 可预测复发	
	RRMS(323)，SPMS(40)， PPMS(24)，CIS(79)， OIND(176)，ONIND(181)，对照(14)	脑脊液	研究发现，CXCL13 与 RRMS 的预后和恶化以及 CIS 向 MS 的转化有关	
	MS(136)，OND(35)，对照(49)	脑脊液，血浆	血浆和脑脊液 CCL11 水平与疾病持续时间相关，特别是在 SPMS 患者中；CCL20 与疾病严重程度、脑脊液中 IL-12B、MIP-1a、CD5 和 CXCL9 水平相关，血浆 OSM 和 HGF 水平与 MS 相关	
	RRMS(39)，对照组(39)	血清	IL-6 已被发现与 MS 患者的发病年龄相关，并且与对照组相比，MS 患者的 IL-6 检出率更高	
sCD40L	RRMS(8)，SPMS(32)，BMS(12)， 对照组(5)	血浆	与 BMS 和 RRMS 相比，SPMS 显著升高；MCPI/CCL2 和 sCD40L 可以一起用于区分 RRMS 和 SPMS；IFN- γ 和 sCD40L 可以一起用于区分 BMS 和 SPMS	预后
CHI3L1	RRMS(38)，进展性 MS(16)，	脑脊液，血清	在 MS 患者中高度表达，尤其是白质斑块中的星形胶质细胞和小胶质细胞中。随着	预测，预后，治疗反应

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
	CIS(40), 对照组(29)		疾病分期增加, 与 CIS 患者更快地转化为 RRMS 相关。与 RRMS 相比, 进展性 MS 的脑脊液水平较低	应
	RRMS(124), SPMS(30), PPMS(66), 对照组(57)	血浆	和健康对照相比, 进展性 MS 患者与 RRMS 患者的 CHI3L1 水平增加; 在 MS 患者中, 较高的水平与更多的复发、T1 和 T2 加权病变负荷和脑实质分数相关	
	CIS(84)	脑脊液	在 CIS 患者中, 较高的水平与更快的疾病转化为临床定义的 MS 相关	
	RRMS(117)	血清	在对 IFN- β 治疗无反应的患者中增加	
HSP	MS(191), 对照组(365)	全血	编码 HSP70 - home 蛋白的 HSPA1L 基因的表达与 MS 发生风险增加相关; HSP70 - homm 蛋白表达增加与疾病严重程度相关	预后, 治疗反应
	RRMS(40), SPMS(19), PPMS(9), CIS(26), OIND(28), ONIND(41), 对照组(114)	血清	与健康对照相比, MS 患者 HSP70 水平较高, 但低于其他炎症性神经系统疾病; 与 PPMS 或 SPMS 相比, CIS 和 RRMS 中 HSP70 水平升高	
	类固醇抵抗性 MS(15), 类固醇敏感 MS(15)	外周血	与类固醇敏感患者相比, 类固醇抵抗患者糖皮质激素受体复合物中 HSP90 升高	
KFLC	RRMS(37), PPMS(4), OND(368)	脑脊液, 血清	在 MS 患者中增加	预测, 预后
	RRMS(23), SPMS(28), PPMS(6)	脑脊液	与未来的残疾相关	
	CIS(78), 对照组(25)	脑脊液	脑脊液中 KFLC 水平高的 CIS 患者会在更早期转化成	

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
临床定义的 MS				
HERV	MSRV+ MS(10), MSRV- MS(8)	脑脊液	在 6 年随访中, MSRV+ MS 患者的 EDSS 评分高于 MSRV- MS 患者。MSRV+ MS 患者的年复发率较高。MSRV+组中有 2 例患者发展为进展型 MS	预后
尿酸	MS(124), OND(124)	血清	与其他神经系统疾病患者相比, MS 患者的尿酸水平降低。尿酸水平与疾病活动度、病程、残疾或病程之间未发现相关性	相关标志物
	M S (61,667), 对照组(86,806)	血清	增高的尿酸水平并不会增加患 MS 的风险	

CHI3L1 (Chitinase-3-Like-1 Precursor): 壳多糖酶 3 样蛋白; HSP (heat shock protein): 热休克蛋白; KFLC (kappa free light chain): 卡帕游离轻链; HERV (human endogenous retrovirus): 人类内源性逆转录病毒; OND (other neurological diseases): 其它神经疾病; OIND (other inflammatory neurological diseases): 其它炎症性神经疾病; ONIND (other non-inflammatory neurological disease): 其它非炎症性神经疾病; BMS (benign multiple sclerosis): 良性多发性硬化症; MSRV (MS-associated retrovirus): MS 相关逆转录病毒; IL (interleukin): 白介素; CCL (C-C motif chemokine ligand): CC 趋化因子配体; MIP (macrophage inflammatory protein): 巨噬细胞炎症蛋白; CD (cluster of differentiation): 分化簇; OSM (oncostatin): 抑瘤素; HGF (hepatocyte growth factor): 肝细胞生长因子; MCP (monocyte chemoattractant protein): 单核细胞化学引诱蛋白。

9. 未来生物信息学方法的生物标志物

9.1 蛋白质组学方法

如前所述，将 sNfL 水平纳入一组其它生物标志物可能有助于预测 MS 的预后。使用 Olink 技术对 724 种血清蛋白进行多重蛋白质组学分析，发现一组血清蛋白，包括尿激酶型纤溶酶原激活剂（urokinase-type plasminogen activator, uPA）、蛋白酶 hK8 钾化酶家族、粘粒素-3（desmoglein-3, DSG3）以及 NfL，相比于单独使用 NfL，能更准确地定义复发。

9.2 细胞研究

通过对 MS 患者的免疫学研究显示，MS 疾病状态和疾病修正治疗（disease-modifying treatment, DMT，MS 缓解期的标准治疗）会影响适应性免疫系统，特别是 T 细胞和 B 细胞亚群。所有 DMT 的总体目标是通过增强 Th2、Treg 和调节性 B（Breg）细胞来抑制促炎反应，同时增强抗炎反应。结果显示，DMT 可增加 Th2 和 Treg 细胞群，同时降低 Th1 和 Th17 的应答。更具体地说，富马酸盐，如富马酸二甲酯（DMF），对 CD8+ 分化集群的影响大于 CD4+，效应记忆 T（effector memory T, Tem）细胞和中枢记忆 T（central memory T, Tcm）细胞降低的幅度大于 naïve T（naïve T, Tn）细胞，而鞘氨醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate, S1P）调节剂对 CD4+ 的影响大于 CD8+，对 Tn 和 Tcm 的影响大于 Tem。此外，抗 CD20 单克隆抗体会特异性地耗尽 B 细胞。

此外，研究发现核因子 $\kappa\beta$ (NFkB) 的表达和信号传导与 MS 的复发有关，并且在 RRMS 和进行性 MS (PMS) 患者之间存在差异。NFkB 是一种参与先天和适应性免疫系统调节的转录因子。一项分析 RRMS 患者 CD3+ T 细胞的研究发现，在急性复发和完全缓解之间的 43 个差异表达基因中，T 细胞中 NFkB 基因表达异常与 MS 复发相关性最显著。DMT 和皮质类固醇，这两种主要的 MS 治疗方法，已被证明可以阻断 NFkB 信号传导。一项研究发现，在甲基强的松龙（methylprednisolon）脉冲治疗后，MS 患者的 DNA 结合 p65 NFkB 亚基的水平显著低于健康对照组。这表明皮质类固醇导致 MS 患者促炎 NFkB 的转录活性降低。另一项研究还发现，对 MS 患者的 DMF 治疗通过磷酸化和核易位的减少，降低了 NFkB 信号中 p65 的转录活性。DMF 还可以抑制细胞外信号调节激酶 1 和 2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，

ERK1/2) 和丝裂原应激激活激酶 1 (mitogen stress-activated kinase 1, MSK1), 这已被证明可以进一步降低 NFkB 信号传导。通过抑制这些通路, DMF 可以抑制树突状细胞成熟和 T 细胞向 Th1 和 Th17 亚型的分化。

9.3 转录组的方法

未来的单细胞 RNA 测序技术 (single-cell RNA sequencing, sc-RNA seq) 可能使研究人员能够比较群体内单个细胞 RNA 转录组的异质性, 以及基因表达的信息, 从而发现 MS 的未来生物标志物。例如, 在 MS 中使用 sc-RNA 测序, 研究人员已经能够使用单细胞转录组学进一步检查脑脊液和血液白细胞, 因为这两种标本类型的转录多样性都有所增加。他们发现脑脊液滤泡 T 细胞增加, 可能在动物模型中促进 B 细胞向中枢神经系统的扩张和浸润, 从而增加 MS 的严重程度。而与对照组相比, 血液中细胞组成没有显著差异。另一项研究发现脑脊液多克隆 IgM 和 IgG1 B 细胞向炎症、记忆和浆细胞表型极化增加, 但未检测到 EBV。

9.4 微 RNA

可使用 PCR 技术检测 MS 患者脑脊液和血清中的非编码单链微 RNA (miRNA) 分子。在 MS 患者的免疫系统和中枢神经系统中, miRNA 存在失调, 这意味着不同的 miRNA 在 MS 患者中可以上调或下调, 从而改变各种 mRNA 转录物的基因表达。具体来说, 在 MS 患者的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 和脑白质病变中, miR-19a、miR-21、miR-22、miR-142-3p、miR-146a、miR-146b、miR-155、miR-210、miR-233 和 miR-326 上调。miR-15a、miR-19a、miR-22、miR-210 和 miR-223 在 MS 患者的调节性 T 细胞 (Treg) 以及血浆和血细胞中也会上调。然而, miR-15a、miR-15b、miR-181c 和 miR-328 均下调。一项研究发现, 在 MS 患者中, 血清 miRNA 的上调可促进抗炎和促再生极化。相反, 促进促炎状态的 miR-155 在原发性进行性 MS 和 RRMS 中均下调。这些发现可能是由于单核细胞试图对抗中枢神经系统的炎症。然而, 在一些 MS 患者, 特别是进展性 MS 患者中, miR-124 下调, 从而促进抗炎状态。这表明在进行性 MS 中, 缺乏稳态单核细胞控制。本研究还发现, miR-23a、miR-30c、miR-125a、miR-146a 和 miR-223 在 RRMS 和 PPMS 患者中均上调, 而 miR-181a 仅在 RRMS 中升高。研究还发现, 脑脊液中 miR-181c 和 miR-150 的水平与 CIS 向 MS 的早期转

化有关。此外，研究发现，与对照组相比，MS 患者中 miR-150 的表达上调。

9.5 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 可根据大小分为微囊泡和外泌体。微囊泡通常大小为 100 - 1000nm，外泌体大小为 50 - 150nm。外泌体是细胞之间进行交流的载体，并可在体内长距离传播。因此，它们可用于监测 MS 疾病的进展和活动以及治疗反应。外泌体可以从 T 细胞中释放出来，通过外泌体中含有的 miRNA 来调节抗原提呈细胞，并在类风湿关节炎、格雷夫斯病和 MS 中作为促炎调节剂。研究发现 MS 患者脑脊液和血浆中的 EV 会增多，且与健康人的 EV 相比，具有不同的分子组成。一项研究发现，与对照组相比，RRMS 患者的 miRNA 发生了显著改变，特别是外泌体中 miRNA let-7i 的增加。据报道，MS 患者脑脊液中有更多的外泌体。另一项研究发现，进行性 MS 患者和 CIS 患者脑脊液中 EV 水平较高。在复发期间，脑脊液中的 EV 数量增加，但 CD19+/CD200+ EV 数量却有所减少。此外，MS 病变的存在与脑脊液中 CD4+/CCR3+、CD4+/CCR5+ 或 CCR3+/CCR5+ 的 EV 增加相关。在 MS 急性加重期间，内皮细胞释放出表达 CD31 的、小于 1500nm 的微粒，这表明存在内皮功能障碍。在 SPMS 患者和 RRMS 复发患者中存在较高水平的 MOG 阳性外泌体；外泌体中较高水平的 MOG 表达也与疾病活动相关。此外，MS 患者血浆外泌体中 C16:0 磷脂含量高于对照组。与对照组相比，MS 患者的 EV 中 TLR3 水平较低，TLR4 水平较高。与脑脊液相比，脑脊液 EV 中钾化因子 B1 (KLKB1) 和载脂蛋白 E4 (ApoE4) 也升高。富含酸性鞘磷脂酶的外泌体也被发现与疾病严重程度相关。

9.6 代谢组学

在疾病状态下研究生物体液中的代谢物正在成为一种强有力的方法，因为不同的代谢物特征可能是疾病进展的潜在生物标志物或 DMT 疗效的指示物。个别研究指出了一个独特的代谢特征，包括血清磷脂、胆汁酸代谢改变、芳香氨基酸代谢异常，而且与健康受试者相比，MS 患者体内存在促溶解脂质介质，这些特征可以作为疾病和/或新疗法的生物标志物。此外，疾病复发期间代谢物特征的改变可以作为 MS 疾病进展的代谢生物标志物。

9.7 代谢物和肠道微生物组

同卵双胞胎都发生或都不发生 MS 的一致性概率只有 30%，这意味着自身免疫性脱髓鞘是遗传和环境共同作用的结果。个体必须具有 MS 的遗传易感性和影响基因表达的特定环境因素。一个潜在的重要环境因素是个体的微生物群。研究发现，肠道微生物群不仅可以影响大脑的生理和行为，还可以影响外周和中枢神经系统的免疫。粪便样本提供了检测肠道微生物群的窗口，可能有助于预测 MS 复发的风险，因为肠道微生物群可以影响血脑屏障的通透性和脱髓鞘。MS 患者的微生物组中 *Pseudomonas*（假单胞菌属）、*Mycoplama*（支原体属）、*Haemophilus*（嗜血杆菌属）、*Blautia*（布劳特氏属）和 *Dorea*（多尔氏菌属）的含量较高，而对照组中 *Parabacteroides*（副杆菌属）、*Adlercreutzia*（克氏阿德氏菌属）和 *Prevotella*（普雷沃氏菌属）的含量较高。另一项研究发现，MS 患者 *Saccharomyces*（酵母属）和 *Aspergillus*（曲霉菌属）水平较高，前者与循环嗜碱性粒细胞呈正相关，与调节性 B 细胞负相关，后者与活化的 CD16+ 树突状细胞呈正相关。

没有肠门梭杆菌的儿童 MS 患者的复发风险高于有梭杆菌的儿童。MS 患者也被发现肠道微生物组中的梭菌种类减少，但诱导 Tregs 防止自身免疫的芽孢形成梭菌种类并没有降低，这表明 MS 与其它自身免疫性疾病之间在梭菌种类上存在差异。

在 MS 患者的肠道微生物群中观察到丁酸盐产生物似乎也减少了。研究表明，丁酸盐可以通过短链脂肪酸（short-chain fatty acid, SCFA）G 蛋白偶联受体增加 Treg 种群，增加 IL-10 和 IL-4 等抗炎细胞因子的产生，通过 IL-10 介导的抗原呈递细胞（antigen-presenting cell, APC）和 T 细胞的活性促进抗炎状态。SPMS 患者也发现 SCFA 减少，因此它可能是显示疾病进展的有用标志。虽然微生物组与其它神经退行性疾病之间存在联系，但需要更多的研究来确定微生物群特征是否可以将 MS 与其它疾病区分开来，以及是否与 MS 患者的微生物组疾病活动存在因果关系。表 6 是对本节所讨论的生物标志物的总结。

表 6 未来基于生物信息学方法的生物标志物

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
细胞研究	RRMS(65)	外周血	DMF 改变 Th1/Th17 和 Th2 之间的平衡, 减少 MS 患者的记忆 T 细胞, 特别是降低 CD4+和 CD8+ T 细胞的绝对数量, 同时增加 CD4+/CD8+比值	预后, 治疗反应
	RRMS(36), PMS(20), PPMS(43), 对照组(45)	全血	未经治疗的 MS 患者的 T 细胞失调	
	SPMS(36)	全血	西泊尼莫治疗导致 CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞减少, 但 Tem 细胞、Th2 细胞、Treg 细胞和 Breg 细胞增加; 对 CD4+的影响大于 CD8+, 对 Tn 和 Tcm 的影响大于 Tem	
	RRMS(6)	外周血	在急性复发和完全缓解之间的 43 个差异表达基因中, T 细胞中 NFkB 基因表达异常与 MS 复发显著相关	
	RRMS(5), SPMS(10), PPMS(5), 对照组(24)	外周血	在甲基强的松龙脉冲治疗后, MS 患者的 DNA 结合 p65 NFkB 亚基的水平显著低于健康对照组	
转录组	MS(39), 对照组(27)	脑脊液	滤泡 T 细胞可驱动 MS 中 B 细胞的扩增和浸润	预后
	RRMS(16), CIS(2), 对照组(3)	脑脊液	多克隆 IgM 和 IgG1 B 细胞向炎症、记忆和浆细胞表型极化	
miRNA	RRMS(21), PPMS(8)	血清	在 MS 患者中, 促进抗炎症和促再生极化的 miRNA 的整体上调; miR-155 在 PPMS 和 RRMS 中均下调, miR-124 在 PPMS 中下调; miR-23a、miR-30c、miR-125a、miR-146a 和 miR-223 在 RRMS 和 PPMS 中均上调, 而 miR-181a 仅在 RRMS 中上调	预测、预后
	CIS(58)	脑脊液	miR-181c 与 CIS 向 RRMS 的早期转化相关	
	队列 1: RRMS(43), CIS(34), 对照组(65),	脑脊液	与对照组相比, miR-150 在 MS 患者中被发现上调; miR-150 与 CIS 向 MS 的早期转化	

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
	队列 2: RRMS(96), CIS(120), 对照组(214)		有关	
EV	RRMS(4), 对照组(4)	血浆	MS 患者外泌体 miRNA let-7i 表达升高	预后
	RRMS(21), OND(20)	脑脊液	MS 患者总外泌体数量较高; ASM-富集外泌体与疾病严重程度相关	
	RRMS(35), 进行性 MS (4), CIS(2), OIND(2), ONIND(16)	脑脊液	CIS 和进展型 MS 患者的 EV 水平较高; 复发期间 EV 数量增加, 但 CD19+/CD200+ EV 数量减少; MS 病变的存在与脑脊液中 CD+/CCR3+、CD4+/CCR5+或 CCR3+/CCR5+的 EV 增加相关	
	MS 加重(30), MS 缓解(20), 对照组(48)	血浆	表达 CD31 的内皮细胞在急性加重期间释放小于 1500nm 的微粒	
	RRMS(45), SPMS(30), 对照组(45)	血清	在 SPMS 患者和 RRMS 复发患者中存在较高水平的、表达 MOG 的外泌体; 外泌体中较高水平的 MOG 表达也与疾病活动相关	
	RRMS(8), SPMS(1), 对照组(9)	血浆	与对照组相比, MS 患者的外泌体 C16:0 磷脂含量增加	
	RRMS(18), 对照组(16)	血清	与对照组相比, MS 患者的 EV 中 TLR3 水平较低, 但 TLR4 水平较高	
	RRMS(4), 对照组(3)	脑脊液	与脑脊液相比, 脑脊液 EV 中 KLKB1 和 ApoE4 升高	
代谢组学	RRMS(24), 对照组(30)	血浆	降低 PC(34:3)、PC(36:6)、PE(40:10)和 PC(38:1)磷脂水平	预后
	RRMS(106), PMS(176), 对照组(127), 小儿 MS(31), 小儿对照(31)	血浆	次级胆汁酸减少	
	MS(637), 对照组(317)	血浆	芳香氨基酸代谢毒素的变化	

潜在的生物标志物	研究人群(n)	样本	结果	潜在用途
代谢物和微生物组	回顾性纵向队列: MS(238), 对照组(74); 前瞻性队列: MS(61), 对照组(41)	血浆	已确定的代谢特征包括: 一些激素、脂质和氨基酸水平变化与 MS 和严重 MS 相关	预后
	复发时 RRMS(38), 最后一次复发 1 - 6 个月(28), LR 6 - 24 个月(34); 超过 24 个月前(101)	血浆	鉴定出赖氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸等 4 种代谢物, 随复发时间的延长呈一致趋势	
	RRMS(31), 对照组(36)	微生物组	MS 患者的微生物组中 <i>Pseudomonas</i> (假单胞菌属)、 <i>Mycoplama</i> (支原体属)、 <i>Haemophilus</i> (嗜血杆菌属)、 <i>Blautia</i> (布劳特氏属) 和 <i>Dorea</i> (多尔氏菌属) 的含量较高, 而对照组中 <i>Parabacteroides</i> (副杆菌属)、 <i>Adlercreutzia</i> (克氏阿德氏菌属) 和 <i>Prevotella</i> (普雷沃氏菌属) 的含量较高	
	RRMS(21), SPMS(1), PPMS(2), 对照组(22)	微生物组	MS 患者 <i>Saccharomyces</i> (酵母属) 和 <i>Aspergillus</i> (曲霉菌属) 水平较高, 其中前者与循环嗜碱性粒细胞呈正相关, 与调节性 B 细胞负相关, 而后者与活化的 CD16 ⁺ 树突状细胞正相关	
	儿科 RRMS(17)	微生物组	与存在梭杆菌相比, 缺乏梭杆菌与更快的复发有关	
	RRMS(20), 对照组(58)	微生物组	MS 患者的梭杆菌和丁酸盐产生物减少	
	SPMS(20), 对照组(15)	血浆	SPMS 患者的 SCFA 也有所减少	

miRNA=micro-RNA: 微 RNA; EV=extracellular vesicle: 细胞外囊泡; DMF=dimethyl fumarate: 富马酸二甲酯; NFkB=nuclear factor kappa beta: 核因子 κ B; Th = T helper: 辅助性 T 细胞; Tem=effector memory T cells: 效应记忆 T 细胞; Tregs=regulatory T cells: 调节性 T 细胞; Bregs=regulatory B cells: 调节性 B 细胞; Tn=naïve T cells: 初始 T 细胞; Tcm = central memory T cells: 中枢记忆 T 细胞; Ig=immunoglobulin: 免疫球蛋白; ASM= acid sphingomyelinase: 酸性鞘磷脂酶; TLR= toll-like receptor: toll 样受体; KLKB1 = kallikrein B1: 激肽释放酶 B1; ApoE4 = apolipoprotein-E4: 载脂蛋白 E4; PC =

phosphatidylcholine: 磷脂酰胆碱; PE = phosphatidylethanolamine: 磷脂酰乙醇胺; SCFA= short-chain fatty acid: 短链脂肪酸。

10. 结论

随着寻找具有更多预后价值的生物标志物来检测 MS 的复发和进展, NfL 已经取得了令人兴奋的进展。然而, 在临床评估单个患者时, 特别是在监测复发或疾病进展时, NfL 水平可能难以使用。除了许多混杂变量, 如年龄、体重指数 (BMI) 和血容量外, NfL 表明神经元损伤, 因此非 MS 特异性, 升高的 NfL 也不能区分 MS 患者与轻度头部创伤、感染、其它神经系统疾病或合并症 (如糖尿病) 患者。此外, 当患者的 NfL 水平突然飙升时, 通常表明存在炎症和活动性病变。因此, NfL 水平的升高可能比 MS 的神经退行性变更能指示神经炎症。本综述中描述的轴突损伤、神经元损伤、神经胶质功能障碍、脱髓鞘和炎症的其它生物标志物也受到与 NfL 类似问题的困扰, 并受到各种研究结果相互矛盾的限制。因此, 需要结合多种生物标志物 (蛋白质、免疫细胞、转录组学、细胞外囊泡、代谢物、微生物组等) 和最先进的生物信息学来开发有效的生物标志物工具, 以预测 MS 患者是否真正复发及其疾病进展 (图 1)。

蛋白质组学、代谢组学和单细胞 RNA 测序等新技术可能极大地有助于发现新的生物标志物和 MS 疾病进展的治疗靶点。

原文检索:

1. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms>
2. Ibrahim M Dighriri et al. (2023) An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*, 15(1): 1-12.
3. Arnon Karni, Academic Editor and Friedemann Paul, Academic Editor. (2022) Current and Future Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*, 23(11): 5877;
4. <https://doi.org/10.3390/ijms23115877>

张洁、Kiri /编译

4S-CBA™ 自身抗体检测

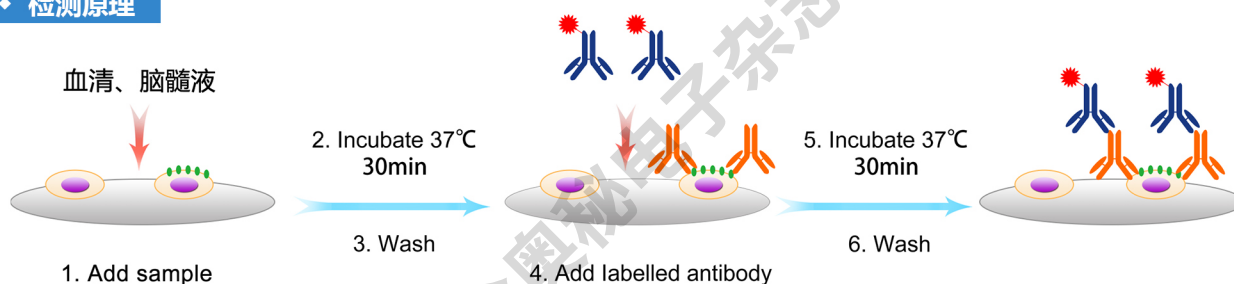
(RUO、LDT)

✓ Specificity ✓ Sensitivity ✓ Simplicity ✓ Saving



根据神经内科学会专家的共识和推荐：基于细胞的免疫荧光法（CBA）自身抗体检测方法可极大的避免使用 WB、ELISA 等检测方法造成的假阴性和假阳性结果。

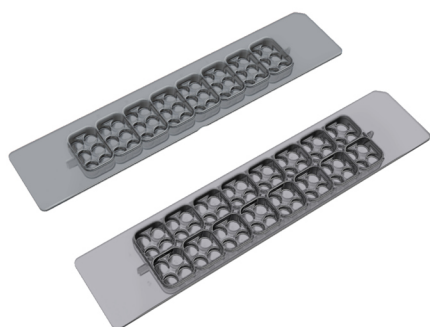
◆ 检测原理



- ▶ 使用细胞工程化方法构建了一对含有和不含表达待测靶标抗原（膜蛋白）的细胞株，按需排列在细胞板上，每孔含有一对细胞株。
- ▶ 待检样本（通常是血清或者脑髓液）进行不同浓度稀释后，与细胞进行孵育；样本中相应抗体与抗原特异结合，形成抗原-抗体复合物；再与红色荧光标记的二抗反应，充分洗脱后，荧光显微镜拍照，分析评判。

◆ 检测装置

自主知识产权（授权专利）检测装置

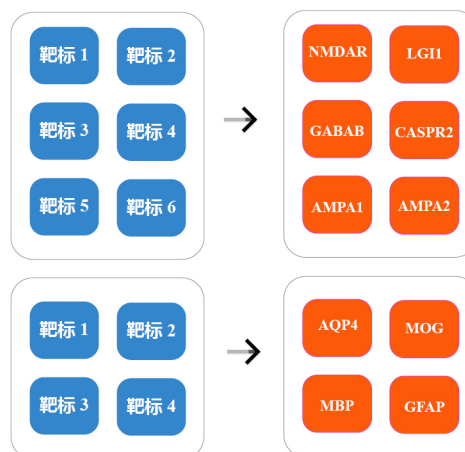


中科卷号：UB206014X

申请号：202021967232.1

发明名称：样品检测装置

检测同一样本中多种不同靶标的自身抗体举例



4S-CBA™自身抗体检测项目列表



扫码填写需求申请表

项目名称	靶标抗体
中枢神经系统脱髓鞘抗体 2 项	AQP4、MOG
中枢神经系统脱髓鞘抗体 3 项	扫码可看全部检测靶标抗体
中枢神经系统脱髓鞘抗体 4 项	
项目名称	靶标抗体
自身免疫性脑炎相关抗体 6 项	NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGI1、CASPR2、GABABR
自身免疫性脑炎相关抗体 8 项	扫码可看全部检测靶标抗体
自身免疫性脑炎相关抗体 9 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 12 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 14 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 15 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 17 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 23 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 25 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 28 项	
自身免疫性睡眠障碍抗体谱	
自身免疫性自主神经病	
儿童常见脑炎 8 项	
激越性失眠相关脑炎筛查	
淋巴瘤相关小脑共济失调 / 脑炎 2 项	
自身免疫性癫痫	
自身免疫性认知障碍	
自身免疫性帕金森综合征 18 项	
项目名称	靶标抗体
NMDAR 抗体检测	NMDAR
项目名称	靶标抗体
自免性小脑共济失调 10 项	GAD65、Yo、CASPR2、Homer3、ATP1A3、ARHGAP26、CARP VII、NCDN、PCA-2、GluRδ2
自免性小脑共济失调 14 项	扫码可看全部检测靶标抗体
自免性小脑共济失调 15 项	
自免性小脑共济失调 22 项	
自免性小脑共济失调 26 项	
自免性小脑共济失调 27 项	
自免性小脑共济失调 35 项	

项目名称	靶标抗体
副肿瘤综合征 11 项	Hu、Yo、Ri、CV2、Ma2、Amphiphysin、Tr(DNER)、GAD65、Ma1、Zic4、SOX1
副肿瘤综合征 13 项	扫码可看全部检测靶标抗体
副肿瘤综合征 14 项	
副肿瘤综合征 15 项	
副肿瘤综合征 19 项	
副肿瘤综合征 22 项	
副肿瘤综合征 25 项	
副肿瘤综合征 27 项	
项目名称	靶标抗体
僵人综合征 4 项	GABABR、GAD65、DPPX、GlyR1
僵人综合征 5 项	扫码可看全部检测靶标抗体
项目名称	靶标抗体
重症肌无力 2 项	AchR、MuSK
重症肌无力 4 项	扫码可看全部检测靶标抗体
重症肌无力 6 项	
重症肌无力 10 项	扫码可看全部检测靶标抗体
项目名称	靶标抗体
膜性肾炎 2 项	PLA2R、THSD7A
膜性肾炎 3 项	扫码可看全部检测靶标抗体
膜性肾炎 7 项	

* 样本类型：脑脊液或血清；检测方法：CBA（Cell-Based Assay）
备注：以上所有检测项目均可进行单项检测

◆ 活细胞 CBA 检测

- MOG 抗体活细胞 CBA 检测
- AQP4 抗体活细胞 CBA 检测
- NMDAR 抗体活细胞 CBA 检测
- AchR 抗体活细胞 CBA 检测
- MUSK 抗体活细胞 CBA 检测

隆重推出

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）。

岗位职责：

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



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