

- [12] Akbar N, Lobaugh NJ, O'Connor P, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(5): 608-614.
- [13] 龚霞蓉,包颜明,田伟. 弥散张量成像在认知功能中的研究现状. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 286-289.
- [14] Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2010, 16(2): 189-196.
- [15] Caramanos Z, DiMaio S, Narayanan S, et al. (1)H-MRSI evidence for cortical gray matter pathology that is independent of cerebral white matter lesion load in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2009, 282(1-2): 72-79.
- [16] Filippi M, Rocca MA. Functional MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2009, 19(1): 59-70.
- [17] Rocca MA, Absinta M, Valsasina P, et al. Abnormal connectivity of the sensorimotor network in patients with MS: a multicenter fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(8): 2412-2425.
- [18] Owen DR, Piccini P, Matthews PM. Towards molecular imaging of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011, 17(3): 262-272.
- [19] Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2009, 23(10): 805-815.
- [20] Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, et al. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 690-695.
- [21] Giorgio A, De Stefano N. Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy. *Neurol Sci*, 2010(Suppl 2): S245-S248.
- [22] Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, et al. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med*, 2010, 88(8): 753-761.
- [23] 李波,刘宁宁,檀国军. 多发性硬化和实验性自身免疫性脑脊髓炎中的轴突损伤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(3): 271-275.
- [24] Ferrandi C, Richard F, Tavano P, et al. Characterization of immune cell subsets during the active phase of multiple sclerosis reveals disease and c-Jun N-terminal kinase pathway biomarkers. *Mult Scler*, 2011, 17(1): 43-56.
- [25] Derfuss T, Parikh K, Velhin S, et al. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(20): 8302-8307.

多发性硬化自主神经病变的研究

周瑞瑞 综述 毕涌,张旭 审校

温州医学院附属第一医院神经内科,浙江省温州市 325000

摘要:多发性硬化是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,可以存在自主神经功能障碍。目前国内对多发性硬化自主神经病变研究较少,本文主要参考国外文献介绍多发性硬化自主神经病变的常见临床表现、可能机制、治疗措施及临床检测方法等方面的研究内容。

关键词:多发性硬化;自主神经病变;皮肤交感反应;心率变异性

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统脱髓鞘、少突胶质细胞减少和轴突变性为主要特征的自身免疫性疾病。其发病年龄多

在20~40岁,是导致青壮年残疾的主要疾病之一。常见临床症状除了肢体无力、感觉异常等,其自主神经功能障碍如直立耐受不能、排尿障碍、出

基金项目:温州市科技发展项目(Y20080094;Y20090004)

收稿日期:2011-04-19;修回日期:2011-07-20

作者简介:周瑞瑞(1987-),女,在读硕士,主要从事神经免疫学研究。

通讯作者:张旭(1963-),男,教授,硕士生导师,主要从事神经免疫学研究。E-mail:drzhangxu@gmail.com。

汗和胃肠功能紊乱等症状也常见,发生率为79%~90%^[1,2],严重影响了患者的生活质量。本文就MS的自主神经功能障碍及其常用的临床评估手段作一综述。

1 常见的自主神经功能异常症状

1.1 心血管系统症状

直立耐受不能在MS患者中常见,表现为直立位时头晕、心动过速、疲劳等,这些症状也发生在血压没有变化的情况下。Flachenecker等^[3]研究发现50%的MS患者存在直立性头晕,女性较男性常见,但与年龄、病程、残疾程度无明显相关。他们认为头晕症状可能与支配血管收缩功能的交感神经系统损害有关。Kanjwal等^[4]对9位有姿势性直立位心动过速的MS患者进行回顾性研究,发现疲劳和心悸是最常见的伴随症状,且MS中不常见的晕厥发生率高达55%。体位性低血压在MS中不常见,发生率为3%^[1]。MS患者心血管自主神经功能异常可能是由于分布在脑干和脊髓的脱髓鞘斑块影响了自主神经调节区和联络区的功能所致^[1]。

1.2 泌尿、生殖系统症状

上尿路异常在MS患者中较少见,而膀胱功能障碍发生率为65%^[1]。主要由三类异常引起:逼尿肌反射减退、逼尿肌-括约肌协调障碍和逼尿肌反射亢进。前两类异常提示MS损害病灶分别位于脑桥和颈髓,因此中枢神经系统病灶的位置是影响膀胱和尿道括约肌功能障碍类型的主要因素^[5]。研究发现MS患者的尿路症状与年龄、性别无明显相关^[6],而与病程、残疾程度等具有相关性^[1]。治疗上需遵循个体化原则,定时排空膀胱,限制液体摄入,间歇性导尿和抗胆碱能等药物治疗都是可采用的方法。在研究非卧床MS女性患者时,发现骶神经调节治疗在治疗尿潴留方面有比较好的疗效^[7]。

性功能障碍常被患者和医生忽略。57%的MS患者发病后性生活发生改变,且男性较女性常见,男性最常表现为勃起障碍,女性多表现为性欲减退、难以达到高潮等^[8]。性功能障碍可发生在MS的任何时期,与患者的尿路症状具有相关性,与病程无明显相关,而与疾病的分类、残疾程度和疲劳症状的相关性还存在争议^[1,8,9]。性功能障碍主要有三方面的原因:一是病灶直接破坏导致;二是存在生理缺陷如肌肉僵直等;三是存在情感、社会和

文化因素。心理治疗对于性功能障碍很重要,并且要注意一些药物的应用会影响到性功能,如三环类抗抑郁药、一些解痉药等。西地那非治疗MS患者勃起功能障碍有较好的疗效,89%的患者治疗12周时症状改善^[10]。

1.3 泌汗功能障碍

研究发现35%的MS患者存在泌汗功能障碍,该症状与疾病的严重程度、类型和扩展致残量表评分(Kurtzke's expanded disability status scale, EDSS)无明显关系^[1]。外周发汗反应减少可能与自主神经控制的分泌汗液运动神经受损有关^[11]。位于脑干和脊髓的脱髓鞘斑块影响到中枢体温调节路径从而会影响局部或全身的汗腺功能^[1]。研究发现15周的有氧健身训练不能改变汗腺功能,预防措施为避免在过热的环境下暴露,保持体温等^[11]。

1.4 胃肠功能紊乱

33%的MS患者伴有胃肠功能紊乱症状^[1]。胃轻瘫、异常的结肠活动和肛门直肠功能紊乱可表现为早饱、腹泻与便秘。通过胃排空闪烁扫描法发现MS患者胃排空速度是减慢的(47.7%),有便秘和腹泻症状的MS患者其胃排空速率明显受影响^[12]。McDougall等^[1]研究认为胃肠功能紊乱症状与泌尿系统症状相关,且继发进展型患者较复发缓解型多见。

1.5 睡眠障碍

流行病学研究显示约50%的MS患者存在睡眠障碍^[13,14]。Bamer等^[14]研究发现MS患者存在睡眠问题明显高于普通人群,51.5%的患者存在中重度睡眠障碍,且女性较男性更易受影响。患者的睡眠障碍症状包括入睡或维持睡眠困难,习惯性打鼾等,这些症状与抑郁、夜间腿痉挛、遗尿和疲劳等症状相关^[13]。在诊治MS患者时,睡眠问题应该常规被评估。

2 常用的临床评价自主神经功能试验

2.1 皮肤交感反应

皮肤交感反应(sympathetic skin response, SSR)是一种与汗腺活动有关的反映交感神经节后纤维功能状态的表皮电位。SSR是一种量化的神经电生理技术,是反映受试者自主神经功能异常的敏感指标之一。

MS患者SSR的异常率为45%~75%^[1,15,16],出现差异的原因可能为评定标准不同,如潜伏期延长、波幅减低和反射消失等。Alavian-Ghavanini

等^[17]对30位确诊MS患者进行研究,认为用以下标准作为MS的异常SSR可以获得较高的特异性和灵敏度:1-SSR缺失,或2-至少8项中(四个肢体的波幅和潜伏期)有3项异常,其异常标准定义为SSR上肢潜伏期>1700ms,下肢潜伏期>2400ms,上肢波幅<1.2mV,下肢波幅<0.5mV。MS患者下肢SSR缺失率(45%)较上肢(13%)常见,上肢异常SSR与EDSS评分相关^[1]。由于潜伏期变异度小,Alavian-Ghavanini等^[17]认为潜伏期的变化作为疾病进展指标较波幅好。研究发现中枢交感神经纤维的破坏是导致SSR异常的主要原因,其通路可能位于脊髓的侧柱^[15]。具有亚临床症状的泌汗功能障碍可被SSR证实,且SSR的敏感性较视觉诱发电位和体感诱发电位高^[16]。

2.2 心血管反射

标准心血管反射试验(Ewing's battery tests)是一组以心率和血压对刺激的反应来测量心血管自主神经功能的方法,包括Valsalva动作指数、30/15比值(立、卧位心率改变)、呼吸差、体位性血压改变、持续握拳升压反应等5项。前三项反映副交感神经功能,后两项反映交感神经功能。MS患者Ewing试验中至少一项心血管反射异常率为40%~45.5%^[2,3,18]。研究发现心血管副交感神经功能异常与疾病的严重程度、继发进展型和EDSS评分相关,而交感神经病变与之无关。也有研究认为副交感神经系统受损与患者的残疾程度相关,而交感神经系统功能紊乱与临床疾病活动相关^[18]。

心率变异性(heart rate variability, HRV)分析是通过测量连续正常QRS波群周期之间变化的变异系数,从而反映心率的变化。检测方法主要包括时域分析和频域分析。HRV反映心脏迷走神经的基础张力情况,MS患者HRV减低,提示心血管调节系统受损。研究发现中脑的病灶与心血管系统功能失调相关^[19]。在研究复发缓解型MS患者的HRV时,发现控制心率的自主神经活性与病程相关,5年以上病程的MS患者较少于5年病程的表现出较低的副交感神经活性^[20]。

Ewing试验作为传统评价自主神经功能异常的方法,在临床上已得到肯定,但实际操作比较困难。HRV分析是目前判断自主神经系统损害常用的定量指标,方法简单,易于临床应用。

综上所述,MS患者自主神经功能损害的范围较广,临床医生须重视自主神经功能异常的症状,

采用比较敏感特异的方法进行诊断,并给予患者安全有效的治疗,以更好的提高MS患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Medougall AJ, Mcleod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2003, 215(1-2): 79-85.
- [2] Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol*, 2002, 48(1): 1-5.
- [3] Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol*, 1999, 246(7): 578-586.
- [4] Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, et al. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *Int J Med Sci*, 2010, 7: 62-67.
- [5] Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol*, 2003, 169(4): 1384-1387.
- [6] Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relationship between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2002, 249(8): 1010-1015.
- [7] Marinkovic SP, Gillen LM. Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2010, 21(2): 223-228.
- [8] Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, et al. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol*, 1995, 52(9): 862-868.
- [9] Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler*, 1999, 5(6): 428-431.
- [10] Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(5): 700-705.
- [11] Davis SL, Wilson TE, Vener JM, et al. Pilocarpine-induced sweat gland function in individuals with multiple sclerosis. *J Appl Physiol*, 2005, 98(5): 1740-1744.
- [12] El-Maghraby TA, Shalaby NM, Al-Tawdy MH, et al. Gastric motility dysfunction in patients with multiple sclerosis assessed by gastric emptying scintigraphy. *Can J Gastroenterol*, 2005, 19(3): 141-145.
- [13] Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, et al. Beyond fatigue: Assessing variables associated with sleep problems and

use of sleep medications in multiple sclerosis. Clin Epidemiol, 2010, 2010(2): 99-106.

[14] Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. Mult Scler, 2008, 14(8): 1127-1130.

[15] Gutrecht JA, Suarez GA, Denny BE. Sympathetic skin response in multiple sclerosis. J Neurol Sci, 1993, 118(1): 88-91.

[16] Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, et al. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. Brain, 1991, 114(Pt 3): 1381-1394.

[17] Alavian-Ghavanini MR, Jazayeri-Shoostari SM, Setoudenia

S, et al. Value of sympathetic skin response in multiple sclerosis. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1999, 39(8): 455-459.

[18] Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult Scler, 2001, 7(5): 327-334.

[19] Saari A, Tolonen U, Paakko E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. Clin Neurophysiol, 2004, 115(6): 1473-1478.

[20] Mahovic D, Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. Arch Med Res, 2007, 38(3): 322-325.

动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展

李爱松¹, 李婧¹ 综述 任长虹², 吉训明², 朱榆红¹ 审校

1. 昆明医学院第二附属医院神经内科, 云南省昆明市 650101

2. 首都医科大学宣武医院, 北京市 100053

摘要: 动脉粥样硬化发病机制主要涉及炎症、脂质浸润、氧化应激。不稳定斑块破损是动脉粥样硬化性脑梗死的主要发病机制, 目前研究动脉粥样硬化相关基因, 揭示其与缺血性卒中亚型尤其是动脉粥样硬化性脑梗死的遗传易感性, 并结合其他危险因素评估, 对于指导选择最优干预措施及筛选药物作用靶点有积极意义。本文对内皮功能相关基因、白细胞介素基因、载脂蛋白 E 基因、同型半胱氨酸相关基因、缝隙连接蛋白基因与缺血性卒中亚型相关性进行了综述。

关键词: 缺血性卒中; 动脉粥样硬化; 动脉粥样硬化性脑梗死; 基因型

脑血管病是指由于各种脑血管病变引起的脑部病变的一组疾病。以缺血性卒中更多见, 其发病机制较复杂, 既不符合常染色体显性遗传和隐性遗传模式也不符合性染色体连锁遗传方式^[1], 目前普遍认为是遗传和环境因素共同作用的多基因遗传疾病。相关危险因素包括动脉粥样硬化、高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、年龄等, 危险因素暴露提供了一个机会去评价介导这些病理过程的基因对于静止的无症状斑块转变成一个血栓栓塞状态过程中的潜在影响。随着 TOAST 分型的提出和不断认识, 从动脉粥样硬化(artery atherosclerosis, AS)发病相关基因方面研究揭示动脉粥样硬化性脑梗死

的遗传背景, 并结合其他危险因素评估, 选择最优的干预措施, 对缺血性卒中中的一级预防、个体化治疗、预后的评估及二级预防均有重要意义。

1 动脉粥样硬化与缺血性卒中

动脉粥样硬化的发病机制是一个复杂的病理过程, 相关学说主要有: 炎症反应、脂质浸润、氧化应激等。炎症学说提出炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生和发展过程。危险因素刺激产生内皮黏附分子、蛋白酶等细胞因子, 它们作为信使促使单核细胞黏附于血管内皮细胞, 聚集的趋化因子进一步导致单核细胞迁移到内皮下, 转变为巨噬细胞, 吞噬组织内富含胆固醇的脂蛋白形成泡沫细

基金项目: 国家自然科学基金(81060102)

收稿日期: 2011-05-06; 修回日期: 2011-08-31

作者简介: 李爱松(1985-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病方向的研究。

通讯作者: 朱榆红, 女, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事脑血管病的研究。E-mail: yuhong_lilin@yahoo.com.cn.