

· 论著 ·

干扰素 β -1b 对多发性硬化患者生活质量影响的 1 年随访

阮春云, 曾秋明, 张怡, 周婵, 胡波, 石臻, 孔钢诚, 刘方云, 陈旭, 李静, 周文斌, 杨欢
中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 观察干扰素 β -1b (IFN β -1b) 治疗复发缓解型多发性硬化 (MS) 患者的疗效并进行生活质量评估, 进一步探索生活质量的相关因素。方法 选择接受 IFN β -1b 治疗的 MS 患者 13 例, 并于治疗后第 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月对患者进行随访, 评估包括扩展的功能缺损状况 (EDSS) 评分、多发性硬化患者生活质量量表 (MSQOL-54) 及汉密尔顿焦虑抑郁量表 (HAMA、HAMD) 评分。结果 经 IFN β -1b 治疗的 MS 患者在第 1、3、6、9、12 个月随访时生活质量、EDSS、HAMA、HAMD 评分与治疗前比较均无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗前生活质量中躯体功能、性功能及对性生活满意度与 EDSS 评分呈负相关 (P 值均 < 0.05); 情绪致角色受限、疼痛与病程呈正相关 (P 值均 < 0.05); 躯体功能、情绪状况、社会功能、性功能及对性生活满意度与 HAMA 评分呈负相关 (P 值均 < 0.05); 认知、应激与 HAMD 评分均呈负相关 (P 值均 < 0.05)。躯体致角色受限、精力、健康认知、总体生活质量及健康变化与病程、EDSS、HAMA、HAMD 各项无相关性, 年龄与 MSQOL-54 无关 (P 值均 > 0.05)。结论 IFN β -1b 短期内可能对 MS 患者生活质量无明显影响, 生活质量与患者的 EDSS 评分、焦虑抑郁症状相关。

关键词: 干扰素 β ; 多发性硬化; 随访; 生活质量

Effects of interferon β -1b on quality of life in patients with multiple sclerosis: a one-year follow-up study

RUAN Chun-Yun, ZENG Qiu-Ming, ZHANG Yi, ZHOU Chan, HU Bo, SHI Zhen, KONG Gang-Cheng, LIU Fang-Yun, CHEN Xu, LI Jing, ZHOU Wen-Bin, YANG Huan. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China
Corresponding author: YANG Huan, E-mail: yangh69@yahoo.com

Abstract: Objective To observe the effects of interferon β -1b (IFN β -1b) on the quality of life (QOL) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and to determine the influential factors for QOL. **Methods** Thirteen MS patients treated with IFN β -1b were included in the study. The scores on Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54), Expanded Disability Status Scale (EDSS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and Hamilton Depression Scale (HAMD) were determined at baseline and 1, 3, 6, 9, and 12 months after treatment. **Results** The MS patients treated with IFN β -1b showed no significant changes in QOL and EDSS, HAMA, and HAMD scores at 1, 3, 6, 9, and 12 months after treatment ($P > 0.05$ for all). Before treatment, patients' physical health, sexual function, and satisfaction with sexual life were negatively correlated with EDSS score ($P < 0.05$ for all); role limitation due to emotional problems and bodily pain were positively correlated with the course of disease ($P < 0.05$ for both); physical health, emotional status, social function, sexual function, and satisfaction with sexual life were negatively correlated with HAMA score ($P < 0.05$ for all); cognitive function and stress were negatively correlated with HAMD score ($P < 0.05$ for both). Role limitation due to physical problems, energy, health perception, overall QOL, and change in health showed no correlations with the course of disease and EDSS, HAMA and HAMD scores ($P > 0.05$ for all), and no correlation was found between age and QOL ($P > 0.05$). **Conclusions** IFN β -1b therapy may not have significant impact on QOL in MS patients in short time. QOL is correlated with EDSS score and anxiety and depressive symptoms.

Key words: interferon beta; multiple sclerosis; follow-up; quality of life

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (14JJ2021)

收稿日期: 2014-03-18; 修回日期: 2014-05-23

作者简介: 阮春云 (1988-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事神经免疫性疾病的研究。

通讯作者: 杨欢 (1969-), 女, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事神经免疫性疾病的研究。E-mail: yangh69@yahoo.com。

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种严重影响中青年患者生活质量的慢性疾病,其中 85% 为复发-缓解型,急性期患者一般采用甲基强的松龙冲击治疗,而缓解期则为干扰素 β -1b(interferon β -1b, IFN β -1b)治疗,据报道 IFN β -1b 可以延缓疾病进展,减少患者复发次数,但不能改善患者目前的症状。基于我国国情,能够应用该药治疗的患者很少,对其生活质量的研究亦不多,目前国内尚缺乏 IFN β -1b 对 MS 患者生活质量的影响及其长期随访观察情况。2012 年 3 月至 2012 年 11 月,我们采用 IFN β -1b 治疗复发-缓解型 MS(RRMS)患者 13 例,并已经完成了该类患者为期 1 年的生活质量随访。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

13 例 RRMS 患者,男 4 例,女 9 例;患者开始治疗时年龄 24~46 岁,平均 36.54 ± 7.24 岁;病程 8~72 个月,平均病程 36.18 ± 22.70 个月。均根据 McDonald 2010 最新诊断标准^[1]确诊。入选标准:①符合 McDonald 制定的 MS 诊断标准(2010)中临床确诊 MS 标准;②年龄 18~70 岁之间;③最近两年内有两次及以上复发的 RRMS 患者。排除标准:①血清学检测证实感染 HIV、活动性甲型肝炎、梅毒且具有免疫缺陷病史或体征者;②妊娠或哺乳期患者;③近 3 个月有癫痫发作病史者;④有严重抑郁性疾病和/或自杀意念的患者;⑤严重的心、肝、肾功能异常者;⑥对天然或重组干扰素 β 、人体白蛋白或任何辅料过敏的患者;⑦任何时间曾经应用过任何形式的干扰素治疗,或入组前 6 个月内曾应用过免疫抑制剂或丙种球蛋白治疗者^[2]。

1.2 复发情况

13 例患者中仅有 1 例在应用 IFN β -1b 第 12 个月时复发,原因与患者突发急性胰腺炎有关,住院期间血生化提示甘油三酯 23.45 mmol/L (正常参考值 $0.22 \sim 1.65 \text{ mmol/L}$),总胆固醇 8.98 mmol/L (正常参考值 $3.5 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$),远远高于正常值,即高脂血症引起急性胰腺炎,进而导致 MS 的复发。其余 12 例患者治疗期间均未复发,病情稳定。

1.3 治疗及观察方法

1.3.1 治疗方法 采用 IFN β -1b $62.5 \mu\text{g}$ 皮下注射,隔日 1 次,共 3 次; $125 \mu\text{g}$ 皮下注射,隔日 1 次,共 3 次; $187.5 \mu\text{g}$,皮下注射,隔日 1 次,共 3 次;之后以 $250 \mu\text{g}$ 皮下注射,隔日 1 次,直至 12 个月结束。

1.3.2 观察方法 调查工具:①一般情况调查表(自编),内容包括:一般人口学资料、发病年龄、病程、复发次数等;②扩展残疾功能评分(EDSS 评分);EDSS 是临床应用最普遍的 MS 的评估量表,也是临床试验中广泛采用的评价指标。EDSS 评分以中枢神经系统八个功能系统的评价为基础,评分范围为 0~10 分,分 20 个等级;③生活质量评定量表:采用 MS 专用量表 MSQOL-54,问卷内容涵盖 54 个项目,涉及躯体功能、躯体致角色受限、情绪状况、情绪致角色受限、精力、健康认识、疼痛、性功能、社会功能、认知功能、应激、总生活质量,总分为 251 分,其分值越高生活满意度越好;④心理因素评估:采用汉密尔顿焦虑抑郁量表(HAMA、HAAD17 项版本)进行评定,诊断符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)的诊断标准。

调查方法:所有患者分别于治疗后第 1、3、6、9、12 个月复诊,由有经验的主治医师对入组患者随访调查,观察患者疗效、有无复发,并于治疗前及治疗后不同时间点分别进行 EDSS 评分、MSQOL-54 及 HAMA、HAMD 评分。患者均已签署知情同意书。

1.4 统计学方法

数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差表示,治疗前后生活质量、EDSS、HAMA 及 HAMD 评分的比较采用重复测量方差分析,年龄、病程、EDSS 评分与 MSQOL-54 的相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 生活质量评定量表评定结果

与 IFN β -1b 治疗前相比,治疗后第 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月 MS 患者生活质量的 14 个领域的评分均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 MS 患者用药前后 EDSS、HAMA、HAMD 评分的比较

治疗前 MS 患者 EDSS 评分范围在 1.5~6.5 分,其中 $\text{EDSS} \leq 2.5$ 分有 4 例, $3 \leq \text{EDSS} \leq 6$ 分 8 例, $\text{EDSS} \geq 6.5$ 分 1 例,平均 3.5 ± 1.4 分。焦虑(HAMA)评分 < 7 分有 4 例, ≥ 7 分 7 例, ≥ 14 分 2 例,平均 7.8 ± 3.9 分,抑郁(HAMD)评分 < 8 分有 5 例, ≥ 8 分 7 例, ≥ 17 分 1 例,平均 9.5 ± 3.8 分,表 2 结果说明,治疗后第 1、3、6、9、12 个月患者

EDSS、HAMA 及 HAMD 评分与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 MS 患者使用 IFN- β 治疗前后生活质量各方面评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

	0(治疗前)	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	P
躯体功能	55.0 \pm 29.3	59.5 \pm 30.9	65.5 \pm 29.1	68.6 \pm 29.6	66.8 \pm 26.1	63.1 \pm 28.2	>0.05
躯体致角色受限	29.5 \pm 38.4	36.4 \pm 43.8	31.8 \pm 44.8	45.5 \pm 47.2	38.6 \pm 43.8	27.3 \pm 39.5	>0.05
情绪致角色受限	33.4 \pm 42.2	45.5 \pm 45.4	42.5 \pm 49.7	45.4 \pm 45.4	27.8 \pm 39.1	30.3 \pm 40.7	>0.05
疼痛	72.1 \pm 20.2	75.2 \pm 21.0	77.5 \pm 18.7	80.0 \pm 20.5	75.6 \pm 18.3	76.0 \pm 19.6	>0.05
情绪状况	61.5 \pm 14.0	60.4 \pm 23.3	63.6 \pm 22.6	60.0 \pm 15.9	63.6 \pm 18.0	64.0 \pm 17.4	>0.05
精力	46.9 \pm 9.6	46.9 \pm 12.9	49.8 \pm 13.4	51.3 \pm 14.6	52.0 \pm 11.7	55.3 \pm 14.1	>0.05
健康认知	47.8 \pm 17.4	43.7 \pm 21.6	45.4 \pm 17.9	46.5 \pm 19.8	48.3 \pm 21.8	47.5 \pm 19.7	>0.05
社会功能	71.2 \pm 18.9	68.1 \pm 26.6	68.2 \pm 22.4	68.3 \pm 29.2	66.9 \pm 25.7	66.8 \pm 27.4	>0.05
认知	55.5 \pm 27.7	55.5 \pm 30.9	60.0 \pm 28.6	60.0 \pm 27.2	59.5 \pm 23.5	58.6 \pm 29.5	>0.05
应激	47.7 \pm 26.9	53.6 \pm 24.8	56.4 \pm 22.4	54.1 \pm 22.3	52.7 \pm 23.4	50.1 \pm 27.1	>0.05
性功能	66.7 \pm 31.4	68.3 \pm 31.0	69.7 \pm 29.8	75.0 \pm 28.9	74.2 \pm 29.2	68.2 \pm 31.2	>0.05
总体生活质量	61.6 \pm 13.1	65.5 \pm 14.4	67.6 \pm 16.6	68.2 \pm 15.4	66.9 \pm 17.1	66.6 \pm 17.3	>0.05
对性生活满意度	61.4 \pm 36.0	65.9 \pm 28.0	59.1 \pm 28.0	68.2 \pm 27.6	56.8 \pm 31.8	61.4 \pm 25.9	>0.05
健康变化	40.9 \pm 28.0	38.6 \pm 34.2	52.3 \pm 32.5	50.0 \pm 25.0	56.8 \pm 25.2	56.8 \pm 27.6	>0.05

表 2 MS 患者使用 IFN- β 治疗前后 EDSS 及 HAMA、HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

	0(治疗前)	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	P
EDSS	3.5 \pm 1.4	3.1 \pm 1.6	2.9 \pm 1.6	2.7 \pm 1.8	2.5 \pm 1.7	2.6 \pm 1.8	>0.05
HAMA	7.8 \pm 3.9	8.4 \pm 5.0	8.0 \pm 5.8	9.0 \pm 5.4	9.7 \pm 5.7	10.2 \pm 8.0	>0.05
HAMD	9.5 \pm 3.8	10.5 \pm 5.7	9.6 \pm 6.6	9.0 \pm 5.4	8.6 \pm 5.5	9.3 \pm 6.7	>0.05

2.3 治疗前患者生活质量影响因素的相关分析

结果表明,治疗前生活质量中躯体功能、性功能及对性生活满意度与 EDSS 评分呈负相关 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);情绪致角色受限、疼痛与病程呈正相关 ($P < 0.05$);躯体功能、情绪状况、社会功能、性功能及对性生活满意度与 HAMA 评分呈负

相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);认知、应激与 HAMD 评分均呈负相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);躯体致角色受限、精力、健康认知、总体生活质量及健康变化与病程、EDSS、HAMA、HAMD 各项无相关性,年龄与 MSQOL-54 无关 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 年龄、病程、EDSS、HAMA、HAMD 与生活质量的的相关性

	躯体功能	躯体致角色受限	情绪致角色受限	疼痛	情绪状况	精力	健康认知	社会功能	认知	应激	性功能	总体生活质量	对性生活满意度	健康变化
年龄	-0.492	-0.037	-0.010	-0.162	-0.178	-0.552	-0.388	-0.257	-0.530	-0.503	-0.286	-0.041	-0.275	-0.257
病程	0.011	0.575	0.617*	0.707*	0.501	0.132	0.518	0.096	0.341	0.564	-0.268	-0.138	-0.268	0.491
EDSS	-0.649*	-0.158	-0.085	0.471	-0.342	-0.055	0.002	-0.595	-0.282	-0.010	-0.758**	-0.534	-0.706*	-0.170
HAMA	-0.873**	-0.340	-0.321	-0.202	-0.610*	-0.205	-0.5553	-0.841**	-0.507	-0.568	-0.874**	-0.680	-0.776**	-0.333
HAMD	-0.374	-0.151	-0.125	-0.478	-0.588	-0.332	-0.452	-0.318	-0.619*	-0.919**	-0.246	-0.308	-0.241	-0.051

注: *为 $P < 0.05$; **为 $P < 0.01$ 。

3 讨论

MS 是一种以中枢神经系统(主要指脑、脊髓)炎性脱髓鞘为主的神经系统自身免疫性疾病,主要包括 4 种亚型:复发-缓解型、继发进展型、原发进展型、进展复发型,其中 85% 为复发-缓解型,其病程迁延、病情反复,给患者带来极大痛苦。近年来,随着医学模式的转变,人们更注重生活质量的提高,不再仅限于寿命的延长。

IFN β 是 MS 缓解期的主要治疗药物,分为 IFN β -1a 和 IFN β -1b 两种类型,均已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准。其中 IFN β -1a(Avonex)、IFN β -1a(Rebif)分别于 1996、2002 年美国上市,IFN β -1b(Betaseron)、IFN β -1b(Extavia)分别于 1993、2009 年美国上市。IFN β 两种类型的差异在于来源不同,IFN β -1a 是在哺乳动物真核细胞内生产的,而 IFN β -1b 由大肠杆

菌原核生物细胞产生。既往已有研究证实 IFN β 可以预防 MS 复发,延迟患者残疾进展^[3,4]。

MSQOL-54 量表是专门针对 MS 患者设计的一种评定生活质量的量表,从生理功能、心理功能及社会功能三个方面来考察该病对患者造成的影响。目前国内尚无人报道 IFN β -1b 对 MS 患者生活质量是否有影响,该研究作者针对 13 例应用 IFN β -1b 治疗的 MS 患者进行了生活质量随访,旨在了解 IFN β -1b 对生活质量的影 响。1999 年国外 Rice 等^[5]曾报道应用 IFN β -1b 治疗的 RRMS 患者相对于未经治疗的患者生活质量评分更高,尤其是 EDSS < 3 分时更明显。Arnoldus 等^[6]对 IFN β 在 MS 患者治疗后的前 6 个月内生活质量进行了随访,发现 IFN β 对 MS 患者的生活质量有一定影响,虽然可以改善患者躯体致角色受限领域的得分,但是对患者躯体上的疼痛感受则暂时加重。研究亦发现生活质量的高低与抑郁症状相关,同时比较了 IFN β -1b 与 IFN β -1a 分别治疗的两组患者各方面的得分,未发现明显差异。然而,2006 年 Simone 等^[7]首次提出 IFN β 对 MS 患者的生活质量不但未起到正面影响,反而是负性作用。Zivadinov 等^[8]对 27 个 RRMS 患者应用 IFN β -1a (Avonex) 治疗后进行了为期 12 个月的随访,结果表明 MS 患者的生活质量在治疗前后并无明显改变,另外,患者的体格检查、情感状况评估、认知功能及疲劳也均无明显变化。该研究发现 MS 患者在 IFN β -1b 治疗前及治疗后 1、3、6、9、12 个月患者 MSQOL-54、EDSS、HAMA、HAMD 各方面得分均无明显差异,与 Zivadinov 等^[8]结果类似。事实上,IFN β -1b 治疗前后生活质量并未改善,不能完全排除小样本原因,亦可能与患者每次医院随访时疲劳程度、心情相关。

我们发现 MS 患者生活质量与 EDSS 评分、病程、HAMA、HAMD 均有相关性,治疗前生活质量中躯体功能、性功能及对性生活满意度与 EDSS 评分呈负相关;情绪致角色受限、疼痛与病程呈正相关;躯体功能、情绪状况、社会功能、性功能及对性生活满意度与 HAMA 评分呈负相关;认知、应激与 HAMD 评分均呈负相关;躯体致角色受限、精力、健康认知、总体生活质量及健康变化与病程、EDSS、HAMA、HAMD 各项无相关性,年龄与 MSQOL-54 无关。关于 EDSS 评分与生活质量相关性的结果,与 Nortvedt 等的研究结果“EDSS 评分与生活质量某些

领域相关”相似,EDSS 分值越高,生活质量评分越低,反之,EDSS 评分越低,生活质量得分越高,但两者并非线性关系。关于病程与生活质量的的相关性说法不一,有报道病程的长短与生活质量无相关^[9],也有人认为病程越长,生活质量越差^[10]。而我们却发现情绪致角色受限、疼痛与病程呈正相关,原因可能为患者病程越长,自己已适应了各方面变化,也许症状并无变化,但主观感受不如之前强烈。既往曾有研究^[6,7]报道患者生活质量的高低与治疗前的抑郁症状相关,与我们的发现一致。同时,我们也发现了生活质量的多个方面与 HAMA 负相关,似乎并不难理解。而在生活质量的某些领域,包括躯体致角色受限、精力、健康认知、总体生活质量及健康变化不受年龄、病程、EDSS 及焦虑抑郁的影响,可能与患者在这些方面适应性良好,疾病对其影响较小有关,也可能与该试验样本量小有关。

既往已有文献报道 IFN β 可引发抑郁症状,最早始于 1994 年报道的应用 IFN β 后导致的自杀,后又有 Frago 等^[11]报道对于既往没有心理疾病的 MS 患者应用 IFN β 治疗后可能出现重度抑郁或自杀倾向。本研究 13 例患者既往均无抑郁等心理疾病病史,在 IFN β 治疗后 1 年随访中,其各自的抑郁评分与治疗前比较无明显差异,表明使用 IFN β 并未引起抑郁症状。本研究结果与既往某些研究结果不太一致,可能原因是样本量较小或每次随访时医生、护士与患者的沟通交流减轻了其心理负担。

不过本研究有一定局限性:①样本量较小;②未设立未用药物治疗的 MS 组及正常健康对照组作为对照,只进行了纵向研究。MS 伴抑郁障碍近年来研究得比较多^[12],可能与该病发生机制有密切关系,本研究未设立正常健康对照组作对照,因此 MS 患者治疗前的抑郁症状不能完全认为是由该病所致。另外,缺失数据主要是关于性功能和性功能的满意度方面,相似的发现既往已有研究报道。关于性功能的高缺失值主要由于患者没有填写结果,该现象可能归因于文化原因。MS 患者很可能对于其有关性功能的问题很难回答或太隐私或太敏感而不愿回答,也有因为患者“无性活动”不适用的。因此,正如其他慢性疾病如糖尿病等,为了更好的评估患者的生活质量,国内学者不断开发新的生活质量评估问卷修订版^[13],本研究认为有必要对 MSQOL-54 量表进行适当的修订,以便适

合不同年龄段的 MS 患者。

综上所述, 本研究发现 MS 患者应用 IFN β -1b 治疗后第 1、3、6、9、12 个月生活质量与治疗前相比无明显改善。高 EDSS 分值、焦虑抑郁与患者生活质量明显相关。因此, 对于 MS 患者, 我们需要进行长期完善的随访, 适当给予患者心理疏导必要时给与抗焦虑抑郁药物, 或许对其有帮助。由于本研究样本量较小, 且观察时间不是很长, 未来需要更多大样本研究来证实上述观点。

参 考 文 献

- [1] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.
- [2] Jongen PJ, Sindic C, Carton H, et al. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *J Neurol*, 2010, 257(4): 584-589.
- [3] Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*, 1995, 45(7): 1277-1285.
- [4] Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*, 1998, 352(9139): 1498-1504.
- [5] Rice GP, Oger J, Duquette P, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 1999, 26(4): 276-282.
- [6] Arnoldus JH, Killestein J, Pfenning LE, et al. Quality of life during the first 6 months of interferon-b treatment in patients with MS. *Mult Scler*, 2000, 6(5): 338-342.
- [7] Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes*, 2006, 4: 96.
- [8] Zivadinov R, Zorzon M, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *Neurol Sci*, 2003, 216(1): 113-118.
- [9] Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, et al. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2001, 104: 257-261.
- [10] Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*, 2002, 9(5): 497-502.
- [11] Fragoso YD, Frota ER, Lopes JS, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6): 312-316.
- [12] 黄燕飞, 刘金之, 王爱华. 多发性硬化伴发抑郁障碍. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(4): 358-361.
- [13] 付陈超, 张传芳, 杨静, 等. 2 型糖尿病患者生活质量量表的修订与考评. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(1): 60-65.