



电子、语音版

·综述·

多发性硬化神经功能评估的研究进展

薛雅慧^{1,2}, 彭永^{1,2}, 饶桂兰^{1,2}, 何顺清^{1,2}, 唐艳丹^{1,2}, 谷文萍³

1. 湖南中医药大学附属省直中医院神经内科, 湖南 株洲 412000

2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科, 湖南 株洲 412000

3. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

摘要:多发性硬化(MS)是中枢神经系统(CNS)最常见的慢性炎症性疾病,全球有200多万人受其影响。病理特征为弥漫性和局灶性炎症、脱髓鞘、胶质增生以及视神经、大脑和脊髓的神经元损伤。世界范围内MS的发病率和流行率都在增加。在疾病早期,40%~65%的MS患者患有认知功能障碍,从MS的认知功能障碍长期被忽视来看,神经心理及相关皮质损害检查很重要。该文主要总结了MS神经心理学的主要表现,包括记忆障碍、认知功能损伤、焦虑抑郁症状以及上肢功能的损伤,并讨论了MS神经功能评估的研究进展,主要是扩展残疾状态量表和多发性硬化复合功能量表。我们希望通过讨论MS神经功能评估量表的优缺点,总结更好的评估MS疾病进展的方式,从而帮助MS患者在更早的疾病轨迹中得到诊断和治疗。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 87-91]

关键词:多发性硬化;神经心理学;肢体功能

中图分类号:R744.5⁺1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.017

Research advances in neurological assessment in multiple sclerosis

XUE Ya-Hui^{1,2}, PENG Yong^{1,2}, RAO Gui-Lan^{1,2}, HE Shun-Qing^{1,2}, TANG Yan-Dan^{1,2}, GU Wen-Ping³

1. Department of Neurology, Affiliated Hunan Provincial Chinese Medical hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China

2. Department of Neurology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

3. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS), affecting more than 2 million people worldwide. The pathological features of MS include diffuse and focal inflammation, demyelination, gliosis, and neuronal damage in the optic nerve, brain, and spinal cord. The incidence and prevalence rates of MS have been increasing in the world. In the early stage of MS, 40%-65% of patients suffer from cognitive impairment, and due to the fact that cognitive impairment of MS has been ignored for a long time, it is of great importance to perform neuropsychological and cortical damage examinations. This article summarizes the main neuropsychological manifestations of MS, including memory impairment, cognitive impairment, anxiety and depression symptoms, and upper limb function impairment, and discusses the research advances in neurological assessment in MS, especially Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. We hope to find better ways for evaluating the progression of

基金项目:湖南省中医药管理局重点课题(201915);湖南省自然科学基金(2018JJ6043);湖南省卫计委课题(B20180815);株洲市科技局课题(2021-009);湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003);湖南省自然科学基金(2020JJ4875);湖南省重点研发(2020SK2069)。

收稿日期:2022-09-22;**修回日期:**2022-11-17

作者简介:薛雅慧(1998—),女,在读硕士,主要从事神经系统疾病研究。Email:1769851664@qq.com。

通信作者:彭永(1970—),男,硕士研究生导师,副主任医师,主要从事神经系统疾病研究。Email:1779342446@qq.com。

MS by discussing the advantages and disadvantages of MS neurological scales, so as to help MS patients obtain diagnosis and treatment in the earlier stage of the disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 87–91]

Keywords: multiple sclerosis; neuropsychology; limb function

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种自身免疫性疾病,主要病因是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的炎症损伤。在全球范围内影响超过200万人^[1]。病理特征为弥漫性和局灶性炎症、脱髓鞘、胶质增生以及视神经、大脑和脊髓神经元的损伤。MS除了影响白质束外,还会损伤皮质和深部灰质,导致急性和慢性白质束和灰质结构的破坏,直接造成MS患者发生各种神经系统症状和残疾^[2]。在这些神经病理特征中,轴突或神经元丧失尤其重要,因为它是发生永久性临床残疾的主要潜在机制^[1]。现在人们对导致MS的潜在遗传和环境因素有了更深入的了解,包括维生素D水平低、吸烟、儿童肥胖和感染EB病毒^[3-4]。

MS的确诊需要充分评估临床症状、体格检查,并在鉴别诊断中考虑其他条件。临床诊断主要通过脑脊液检查、磁共振成像(MRI)和诱发电位3项检查。但是40%~65%的MS患者在疾病早期即患有认知功能障碍且容易被忽视,临床神经心理学方法在早期诊断评估中发挥了显著的作用^[5]。本文旨在论述MS的神经功能评分的研究进展,我们希望通过这篇综述总结归纳近年来MS相关神经心理学表现及神经功能和肢体功能评分量表方面的文献,使MS的临床诊断更加快速和简便,同时协助更好地评估MS的疾病进展并减缓病情发展。

1 MS的神经心理学表现

1.1 记忆障碍

记忆障碍是多发性硬化患者中最常见的神经心理学表现之一,估计有40%~65%的患者受到影响^[6],30%的患者有严重的记忆问题^[7]。在MS患者中,记忆障碍主要发生在外显记忆。这种外显记忆将被细分为情景记忆和语义记忆,在外显记忆中,情景记忆在MS患者中受影响最大^[8]。一些研究认为,MS患者无法检索长期存储的信息;而另一些研究则指出,问题的根源在于最初的学习困难,这意味着患者需要更多的重复来获取信息,但回忆和识别都是正常的。从这个意义上说,如果给予患者更多的时间来处理和编码信息,结果会显著改善,获取新信息的最大困难与执行功能障碍、感觉障碍、信息处理速度减慢以及更容易受到干扰有关,这些都可能存在于MS患者中^[8]。

另一种MS患者常见的记忆障碍是前瞻性记忆(prospective memory, PM)障碍,PM是指记忆在未来适当时间执行既定行动的能力(例如记得在下班回家的路上买一本书或记得在晚饭后吃药)。PM与回顾性记忆(retro-

spective memory, RM)不同,RM是对过去的经历及情景的记忆^[9]。前额叶皮质和海马体的相互作用在PM中起着重要作用。前额叶皮质对表达和联系上下文信息至关重要,海马体负责对新的联想进行快速编码,并利用这些联想激活皮质内相应的表征^[10]。在日常生活中,未能在正确的时刻执行计划好的行动可能会对安全(如忘记关烤箱)和健康(如忘记吃药)产生严重的后果。尽管标准化的PM测试已经有望在临床中越来越多地被使用,但仍需要探索影响PM表现的各种变量以及调查导致MS患者PM损伤的潜在机制。

1.2 认知功能障碍

MS导致CNS的白质和灰质损伤,这种CNS损伤会导致广泛的症状,包括认知功能的改变。MS的认知功能损害以记忆、信息处理速度、执行功能损害为主,而整体认知功能及语言、定向等功能相对保存^[11-12]。认知功能障碍是一种有时被忽视,但常见的体征和症状,对日常生活的工具性活动有深刻的影响^[13]。MS中认知功能障碍的患病率在整个生命周期中是不同的,在老年可能很难区别于其他原因。MRI研究表明,脑功能网络的广泛变化会导致认知功能障碍,而灰质萎缩是未来潜在认知能力下降的早期迹象^[14]。

认知功能障碍发生在所有MS表型中^[15-17],包括临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)^[18-19]和放射学孤立综合征(radiologically isolated syndrome, RIS)。事实上,认知功能障碍似乎早于MRI结构异常的出现,并可能作为疾病活动的早期标记^[20]。MS患者中认知功能障碍的患病率在34%~65%之间,因研究背景和疾病过程的不同而不同。与MS的所有症状一样,认知功能障碍的特点是患者之间的高度变异性^[17, 21]。

有研究发现,灰质体积与认知功能相关,主要体现在深部灰质和颞叶皮质,也有丘脑的萎缩和弥散性改变,进一步确定了丘脑深部灰质结构损伤的临床意义,证明丘脑萎缩和弥散性改变均与认知功能障碍独立相关^[13]。海马体是脱髓鞘病变的易感部位^[22],MS患者除了丘脑和皮质及灰质损伤外,海马体体积和功能也发生了改变。MRI的研究也越来越关注丘脑、海马体、大脑皮质等结构的功能连通性,这些研究注意到患有认知功能障碍的MS患者的连接模式发生了改变^[23-24]。总的来说,功能MRI研究表明,认知能力的下降是由大脑网络生理机能的不稳定造成的^[14]。认知功能损害会不同程度影响患者的日常生活功能,了解其发生发展规律及相关影响因素,并进

一步采取有效干预措施,对于提高MS患者生活质量、改善预后等具有重要意义^[25]。

1.3 焦虑抑郁

抑郁和焦虑在MS中很常见,流行病学调查结果显示,35.7%的MS患者合并各种焦虑,其中18.6%为全面性焦虑发作,10%为惊恐发作,另外伴有抑郁、工作压力过大、饮酒过度和自杀倾向。MS患者可能因一些心理社会风险因素或MS相关的生物过程(如大脑结构的改变或免疫和炎症反应的变化)而易患抑郁或焦虑。焦虑障碍是一种以情绪过分紧张和担忧的心理精神异常,主要表现为反复发作性的惊恐或持续性过度警觉,并伴有明显的自主神经症状,其紧张程度与现实处境不相称^[26]。MS伴焦虑障碍的类型多为广泛性焦虑、惊恐障碍和强迫障碍。MS抑郁的基本特征同原发性抑郁一样,主要包括易怒、沮丧和失去自信,失眠、食欲下降和易疲劳同原发性抑郁一样常见,而罪恶感和自尊感降低则不如原发性抑郁明显。MS抑郁的识别率低,很少得到有效治疗^[27]。

抑郁和焦虑可通过增加症状负担、对治疗方案的依从性产生负面影响或对免疫反应,而产生直接的病理生理效应,对健康状况产生不利影响。MS患者的抑郁和焦虑与较低的生活质量、认知功能障碍、较高的自杀风险和工作中的问题有关^[28]。MS中的抑郁和焦虑通常是可治疗的,但是症状随着时间的推移而恶化,因此早期识别很重要。

2 功能评分量表

2.1 肢体功能

由运动和感觉缺陷联合引起的上肢损伤(upper extremity, UE),影响了MS患者进行日常生活活动(activities of daily living, ADL)的能力,降低了他们的生活质量^[29]。Holper等^[30]的1项研究显示,205名MS患者中超过50%的有上肢功能受损或受限,其中进展性疾病组UE发生率最高。充分评估MS患者上肢功能的必要性越来越明显,MS患者上肢功能障碍可导致ADL的执行能力下降,从而降低患者的独立性和生活质量^[31],因此,临床医生和研究人员需要通过标准化的评分量表来系统地描述上肢功能,并评估治疗后的潜在恶化或改善,密切关注MS患者上肢功能障碍的进展并考虑治疗策略。

目前,有几种标准化的工具可用于MS患者手部灵活性的临床评估,包括九孔柱测试(Nine-Hole Peg Test, 9-HPT)、BOX-BLOCK测试(The Box and Block Test, BBT)和Jebsen-Taylor试验(The Jebsen-Taylor Hand Function Test, JTHFT),其中9-HPT在临床实践和研究中使用最频繁^[14]。但这些常用的测试并不能提供UE功能的完整评估,因为每个测试都只关注近端手臂/手的运动或手的灵巧度。在MS患者中,UE的高发生率值得仔细评估功能障碍的位置和类型,同时需要确定一种能够更加系统全面

地评估MS患者上肢功能的方法。

2.2 扩展残疾状态量表和MS复合功能量表

扩展残疾状态量表(The Expanded Disability Status Scale, EDSS)是1983年发表的第一个评估MS相关残疾的标准化工具之一,包括从0(神经系统检查正常)到10(MS所致死亡)的顺序量表,1.0后0.5个增量间隔,只需要进行1次完整的神经系统检查。评估的功能范围包括视觉、脑干、锥体、小脑、感觉、肠/膀胱和大脑。这些领域对最终汇总得分的影响不是恒定的,步行在最终得分中占主导地位,可以分为3个等级:最低等级(EDSS评分0~4.0)是指神经系统检查的结果,主要是评定功能损害而不是残疾;中等级别(EDSS评分4.5~7.5)主要评定行走能力;最高级别(EDSS评分7.5以上)主要评定没有任何行走能力的患者的日常生活能力。如今,我们可以找到标准化的电子测试和EDSS评分者的认证,以及通用的计分表,以提高评估的可靠性^[32]。

由于现有的MS预后测量方法的局限性,一个国际工作组开发了MS复合功能量表(The Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC)^[33],包括定时25英尺步行测试(Timed 25-Foot Walk, T25FWT),9-HPT和听觉连续加法测试(Paced Auditory Serial Addition Test-3, PASAT-3),这是疾病最重要的3个方面^[34]。

EDSS和MSFC经常被用作MS临床试验的主要或次要临床终点。有研究认为在检测MS疾病进展方面,MSFC比EDSS更加敏感,然而,当2种评估工具在同一临床试验中被使用时,EDSS似乎比MSFC变化更频繁,EDSS和MSFC之间存在一定相关性,这表明这2种工具在残疾评估方面具有一定的可比性^[34]。

有研究发现,虽然EDSS是临床试验中使用最广泛的评估治疗有效性的工具,但MSFC正变得越来越重要。EDSS在可靠性和对变化的敏感性方面有一些的弱点,主要局限性是z-scores标准化的方法、PASAT的使用效果、患者接受度低和缺乏视觉维度。与EDSS相比,MSFC具有更好的灵敏度和可靠性,另外使用符号数字拟态测试(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)代替PASAT-3作为认知功能障碍的评估措施已被提出。SDMT是一种简单的替代任务,患者必须把数字和数字联系起来,可以口头或书面给出答案^[35]。然而,有构音障碍或运动限制的患者可能会对认知测试结果构成偏差^[36]。与PASAT-3相比,SDMT只需不到5 min就可以完成,且对患者造成的压力更小。同样,低对比度字母视力测试(Low Contrast Letter Acuity Test, LCLA)可以支持视觉功能评估,这可能是原MSFC所缺少的^[37]。最近的1项研究支持将SDMT和LCLA加入MSFC,以提高对MS患者多维复杂的心理测量特征的适应性^[38]。

总之,这2种工具都可以用来评估临床干预的有效性

和监测疾病进展的标准化工具。在使用EDSS时,应使用所有可能的方法来提高可靠性,包括对研究人员的培训、指定的检测时间、神经系统检查的标准化方案以及对所有要求的精确定义。在使用MSFC时,应考虑PASAT和9-HPT的使用效果并加以控制(如设置对照组)。EDSS的最大优势是被国际认可作为临床试验的主要终点。由于其使用非常普遍,使用EDSS的研究可以很容易地将结果与其他研究进行比较。根据目前的文献,我们可以得出结论,EDSS的重要性将在未来有增无减。

3 结论与展望

MS是一个全球性的疾病,其发病率呈上升趋势。MS患者需要多学科综合护理、药物和非药物方法的联合使用、预防复发和延缓疾病进展,并对疲劳、认知功能障碍、痉挛、膀胱功能障碍等症状进行处理。只有通过建立评估和治疗MS神经功能障碍的高标准,才有可能使MS的治疗达到最佳,并确保MS患者及其家人在这一关键领域获得足够多的关注。

参 考 文 献

- [1] Anon. Diagnosis: Alzheimer's disease[J]. Diabetes Forecast, 2017, 70(3): 58-60.
- [2] OLEK MJ. Multiple sclerosis[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(6): ITC81-ITC96.
- [3] THOMPSON AJ, BARANZINI SE, GEURTS J, et al. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2018, 391(10130): 1622-1636.
- [4] DOBSON R, GIOVANNONI G. Multiple sclerosis - a review[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(1): 27-40.
- [5] KORAKAS N, TSOLAKI M. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of neuropsychological assessments[J]. Cogn Behav Neurol, 2016, 29(2): 55-67.
- [6] BELLMAN S. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis[J]. Int J Evid Based Healthc, 2017, 15(4): 186-187.
- [7] LATAYLOR, MHIZHA-MURIRA JR, SMITH L, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 10(10): CD008754.
- [8] BROCHET B, RUET A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes[J]. Front Neurol, 2019, 10: 261.
- [9] TSE ZCK, CAO Y, OGILVIE JM, et al. Prospective memory training in older adults: a systematic review and Meta-Analysis [J]. Neuropsychol Rev, 2022. DOI: 10.1007/s11065-022-09536-5. Epub ahead of print.
- [10] SEKERES MJ, WINOCUR G, MOSCOVITCH M. The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation [J]. Neurosci Lett, 2018, 680: 39-53.
- [11] RUET A, BROCHET B. Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2020, 63(2): 154-158.
- [12] KOUTSOURAKI E, KALATHA T, GROSI E, et al. Cognitive decline in multiple sclerosis patients[J]. Hell J Nucl Med, 2019, 22 Suppl: 75-81.
- [13] SHINODA K, MATSUSHITA T, NAKAMURA Y, et al. Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5228.
- [14] BENEDICT RHB, AMATO MP, DELUCA J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(10): 860-871.
- [15] JOHNNEN A, LANDMEYER NC, BÜRKNER PC, et al. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis - a systematic review and meta - analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 83: 568-578.
- [16] GOUVEIA A, DIAS SP, SANTOS T, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136(2): 109-115.
- [17] RUANO L, PORTACCIO E, GORETTI B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes[J]. Mult Scler, 2017, 23(9): 1258-1267.
- [18] HYNČICOVÁ E, VYHNÁLEK M, KALINA A, et al. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2017, 264(3): 482-493.
- [19] DIKER S, HAS AC, KURNE A, et al. The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome[J]. Mult Scler Relat Disord, 2016, 10: 14-21.
- [20] KALB R, BEIER M, BENEDICT RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care[J]. Mult Scler, 2018, 24(13): 1665-1680.
- [21] MCKAY KA, MANOUCHEHRINA A, BERRIGAN L, et al. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult - onset multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(9): 1028-1034.
- [22] MILLER E, MOREL A, REDLICKA J, et al. Pharmacological and non - pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(4): 475-483.
- [23] MEIJER KA, EIJLERS AJC, DOUW L, et al. Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Neurology, 2017, 88(22): 2107-2114.
- [24] BISECCO A, STAMENOVA S, CAIAZZO G, et al. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume[J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(1): 20-28.
- [25] CAMPBELL J, RASHID W, CERCIGNANI M, et al. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life[J]. Postgrad Med J, 2017, 93 (1097): 143-147.
- [26] CARRIGAN N, DYSCH L, SALKOVSKIS PM. The impact of

- health anxiety in multiple sclerosis: a replication and treatment case series[J]. *Behav Cogn Psychother*, 2018, 46(2): 148-167.
- [27] SPARACO M, LAVORGNA L, BONAVIDA S. Psychiatric disorders in multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(1): 45-60.
- [28] KERAMAT KAR M, WHITEHEAD L, SMITH CM. Characteristics and correlates of coping with multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil*, 2019, 41(3): 250-264.
- [29] KALRON A, FRID L, FONKATZ I, et al. The design, development, and testing of a virtual reality device for upper limb training in people with multiple sclerosis: single - center feasibility study[J]. *JMIR Serious Games*, 2022, 10(3): e36288.
- [30] HOLPER L, COENEN M, WEISE A, et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF[J]. *J Neurol*, 2010, 257(1): 103-113.
- [31] ÇELİK RGG. Upper extremity capability tests in multiple sclerosis[J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2018, 55(Suppl 1): S54-S57.
- [32] KAPPOS L, D'SOUZA M, LECHNER-SCOTT J, et al. On the origin of neurostatus[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2015, 4(3): 182-185.
- [33] VIENNE-JUMEAU A, QUIJOUX F, VIDAL PP, et al. Value of gait analysis for measuring disease severity using inertial sensors in patients with multiple sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 15.
- [34] INOJOSA H, SCHRIEFER D, ZIEMSEN T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: a review[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(5): 102512.
- [35] COLLYER TA, MURRAY AM, WOODS RL, et al. Association of dual decline in cognition and gait speed with risk of dementia in older adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2214647.
- [36] NOFFS G, PERERA T, KOLBE SC, et al. What speech can tell us: a systematic review of dysarthria characteristics in multiple sclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(12): 1202-1209.
- [37] BALCER LJ, RAYNOWSKA J, NOLAN R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(5): 734-747.
- [38] GOLDMAN MD, LAROCCA NG, RUDICK RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data[J]. *Neurology*, 2019, 93(21): e1921-e1931.

责任编辑:龚学民