

# 重症肌无力的认知功能研究

陈文利<sup>1</sup>, 丁里<sup>1</sup>, 郭起浩<sup>2</sup>, 赵重波<sup>2</sup>, 卢家红<sup>2</sup>, 王文敏<sup>\*</sup>, 王毅<sup>\*</sup>

(1. 云南省第一人民医院神经内科, 云南 昆明 650032; 2. 上海华山医院神经内科, 上海 200040)

【摘要】 目的: 研究重症肌无力(MG)的认知功能。方法: 采用听觉词语记忆测验、数字符号转换、连线测验、逻辑记忆测验、Stroop 色词测验(A, B, C)、言语流畅性、Boston 命名测验等对 36 例 MG 全身型病例及 33 例眼肌型病例和 36 例健康对照组进行检查。结果: 病例组与对照组比较, 多项认知成绩下降。结论: MG 存在认知功能障碍, 提示 MG 可能存在 CNS 受累。

【关键词】 重症肌无力; 认知功能; 障碍

中图分类号: R395.3

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2006)01-0028-03

## Cognitive Function in Patients With Myasthenia Gravis

CHEN Wen-li, DING Li, GUO Qi-Hao, et al

Department of Neurology, The First Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

【Abstract】 Objective: To study the cognitive function of patients with myasthenia gravis. Methods: Cognitive function of 35 patients with general myasthenia gravis and 31 patients with Eye-Muscles myasthenia gravis, and 35 control subjects was examined with cognitive measures of Recall of Auditory Verbal Learning Test, Symbol Digit Modalities Test, Trail Making Test, Logic Memory Test, Stroop Color Words Test (A, B, C), Verbal fluency Test and Boston Naming Test. Results: MG patients performed worse than the control subjects on several cognitive measures. Conclusion: There is disorder of cognitive function in the patients with myasthenia gravis, revealing that there may exist deficiency in the central neural system of the patients with myasthenia gravis.

【Key words】 Myasthenia gravis; Cognitive function; Disorders

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由抗烟碱型乙酰胆碱受体抗体(AchRab)使神经肌肉接头处(NMJ)乙酰胆碱(ACh)传递障碍导致肌肉的病态疲劳的一种自身免疫性疾病。但是有研究表明, MG 不仅影响 NMJ 处 ACh 传递, 还累及中枢神经系统(CNS), 如 MG 患者伴有癫痫发作、锥体束征, 睡眠时相、记忆功能、神经电生理和脑电图异常及精神障碍、脑脊液中检出 AchRab 等。然而, 也有一些研究对这一问题持有不同的观点<sup>[1]</sup>, 认为 MG 患者 CSF 中 AchRab 浓度极低不能致病, MG 患者 EEG 异常可能是由于 MG 累及呼吸肌造成低氧血症等因素所致, MG 患者的诱发电位异常可能是由外周神经损害而非中枢损害所致。Robert<sup>[2]</sup>等对先前的认为 MG 中枢受累的 10 个研究进行了回顾, 认为先前的大部分检查 MG 认知和记忆的研究有方法的局限性, 包括未达到有效的样本大小, 没有包括年龄和教育程度相匹配的对照组, 或用统计学方法纠正组间的不足等, 并且应该包含一些关于药物治疗的信息<sup>[3]</sup>。故 MG 是否存在中枢受累仍有争议。

国内对 MG 认知功能的研究, 采用的是韦氏智力及记忆量表, 我们选择了听觉词语记忆测验、数字

符号转换、连线测验、逻辑记忆测验、Stroop 色词测验(A, B, C)、言语流畅性、Boston Naming Test 等认知测验量表对 MG 的认知功能进行调查, 总结了先前研究的不足, 避免了一些混淆因素, 以探讨 MG 病人是否存在认知功能障碍及中枢受损的可能性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

健康对照组: 36 例健康被试者, 男 19 名, 女 17 名, 年龄  $39.28 \pm 4.88$  岁, 教育年限  $10.45 \pm 3.02$  年。

病例组: MG 病人来自神经科住院和门诊病人, 均为右利手, MG 依据《实用神经病学》第三版的诊断标准诊断<sup>[4]</sup>, 分为全身型病例组 36 例, 男 20 名, 女 16 名, 有临床表现(31 例), 疲劳试验(23 例), 新斯的明试验(27 例), 符合 MG 特征的神经电生理检查(12 例)和/或血清抗体的测定(11 例)。伴有胸腺瘤 12 例, 其中 5 例已行手术治疗。Ossmer 分级 A 型和 B 型。平均年龄  $40.28 \pm 4.80$ , 教育年限  $9.44 \pm 3.22$ , 诊断时间  $85.22 \pm 36.36$  月, 所有病人均已服药(吡啶斯的明  $n=3$ , 吡啶斯的明+强的松  $n=15$ , 吡啶斯的明+甲基强的松龙  $n=1$ , 吡啶斯的明+强的松+硫唑嘌呤  $n=5$ , 吡啶斯的明+强的松+硫唑嘌呤+丙种球蛋白  $n=1$ , 强的松  $n=1$ , 吡啶斯的明+强的松+

\* 昆明医学院第一附属医院神经内科

CTXn=1, 吡啶斯的明+强的松+丙种球蛋白 n=5, 吡啶斯的明+强的松+丙种球蛋白+CTXn=1, 强的松+丙种球蛋白 n=1, 吡啶斯的明+强的松+血浆置换 n=1, 吡啶斯的明+强的松+硫唑嘌呤+血浆置换 n=1), 没有病人达到治愈。

眼肌型病例组: 33 例, 男 17 名, 女 16 名, 有临床表现 (21 例), 疲劳试验 (14 例), 新斯的明试验 (4 例), 符合 MG 特征的神经电生理检查 (1 例) 和/或血清抗体的测定 (2 例)。其中伴有胸腺瘤 6 例, 3 例已行手术治疗。Ossmer 分级 Ⅱ型。平均年龄  $34.24 \pm 15.25$ , 教育年限  $9.09 \pm 3.14$  年, 诊断时间  $47.26 \pm 38.36$  月, 所有病人均已服药 (吡啶斯的明 n=19, 吡啶斯的明+强的松 n=9, 吡啶斯的明+强的松+硫唑嘌呤 n=2, 吡啶斯的明+强的松+丙种球蛋白 n=1, 吡啶斯的明+强的松+CTXn=1, 吡啶斯的明+强的松+血浆置换 n=1), 没有病人达到治愈。

入选病例均在 MgFA 疾病严重程度得分<sup>[9]</sup> 20 分 (即没有明显复视、构音障碍、四肢肌力相对较好, 并能持续一定时间), 能较好的配合进行认知测定。

排除标准: Ⅰ型和 Ⅱ型病人不列入病例组, 以排除有过呼吸肌麻痹的病人, 导致脑缺氧对认知成绩的影响。所有被试者均除外酒精和药物依赖, 精神疾病和其他影响认知的内科疾病和脑外伤等。

病例组与健康对照组在年龄、教育年限上没有差异 ( $P > 0.05$ )。

## 1.2 研究工具

采用以下认知量表: 听觉词语测验 (CVLT)<sup>[6]</sup>; 数字符号转换 (SDMT); 连线测验 (TMT); 逻辑记忆 (故事阅读并即刻回忆的正确数为得分, 之后, 在无关测验间隔约 20 分钟后再次回忆, 即延迟逻辑记忆测验, 回忆的正确数作为因变量。每回忆正确一个评为 1 分。); Stroop 色词测验 (Stroop Color Words Test, CWT); 言语流畅性: 包括动物和家中用品的名称, 以 60 秒内尽可能快的说出的动物和家中用品的名称, 正确数及正确说出 18 个所需的时间作为因变量; Boston 命名测验 (BNT): 国内郭氏修订的中文版共 30 幅图片 (与原版本 BNT 有极高相关性)。分析指标为自发命名的正确数作为因变量。每说正确一个评为 1 分。

## 1.3 研究程序

在单独的诊室和办公室对被试者进行检测, 所有被试者按顺序完成一个自然情况问卷, HAMD 抑郁量表<sup>[7]</sup>, MgFA 疾病严重程度评分及认知测验。测验大约需要 1.5 小时, 按固定的间隔时间给予 10-15 分钟的短暂休息。

## 1.4 统计分析

所有数据均在 SPSS11.0 软件上进行处理。

## 2 结 果

三组的认知成绩的均值和标准差比较在下表列出。MG 全身型病人较健康对照组的 CVLT 即刻、短延时回忆、长延时回忆、类别回忆、SDMT、连线测验、逻辑回忆、Stroop 色词测验 A、B、C 说错数、言语流畅性认知成绩更差, 在听觉词语记忆测验的再认、连线 1 测验错误提醒数、Stroop 色词测验 A、B 计时、Boston 命名测验没有差异。眼肌型病人与健康对照组比较, 认知测验仅听觉词语记忆测验的类别测验及动物和家中用品流畅性测验的认知成绩更差。

附表 病例组和健康对照组认知成绩比较

	全身型病例组 (n=36)	健康对照组 (n=36)	眼肌型病例组 (n=33)
听觉词语回忆测验			
即刻回忆	5.56 ± 1.42	6.60 ± 1.15 <sup>**</sup>	6.27 ± 1.20
短延时回忆	6.38 ± 2.11	7.46 ± 1.60 <sup>*</sup>	6.84 ± 1.34
延迟自由回忆	6.19 ± 2.41	7.26 ± 1.82 <sup>*</sup>	7.52 ± 1.21
类别回忆	6.14 ± 1.99	7.26 ± 1.74 <sup>*</sup>	5.81 ± 2.51
再认	21.67 ± 2.18	22.29 ± 1.59	22.00 ± 1.46
数字符号转换	27.08 ± 11.13	34.23 ± 7.44 <sup>**</sup>	31.35 ± 8.18
连线 1			
计时	75.50 ± 46.33	51.74 ± 15.76 <sup>**</sup>	65.52 ± 38.79
错误提醒次数	0.22 ± 0.49	0.29 ± 0.52	0.19 ± 0.54
连线 2			
计时	203.58 ± 127.61	121.29 ± 33.00 <sup>**</sup>	152.52 ± 103.83
错误提醒次数	2.44 ± 3.89	0.40 ± 0.65 <sup>**</sup>	0.94 ± 2.39
逻辑记忆			
即刻	10.28 ± 3.19	13.40 ± 2.29 <sup>**</sup>	13.03 ± 3.79
延迟	10.86 ± 3.48	12.69 ± 2.60 <sup>**</sup>	13.03 ± 4.42
Stroop A			
时间	28.69 ± 8.94	28.97 ± 10.14	29.39 ± 4.40
错误数	0.50 ± 0.74	0.14 ± 0.43 <sup>**</sup>	0.16 ± 0.45
Stroop B			
时间	48.53 ± 13.33	43.06 ± 11.22	44.32 ± 13.80
错误数	1.97 ± 2.31	0.40 ± 0.91 <sup>**</sup>	0.23 ± 0.50
Stroop C			
时间	89.17 ± 24.22	65.74 ± 13.14 <sup>**</sup>	76.13 ± 25.84
错误数	4.39 ± 4.34	0.86 ± 1.54 <sup>**</sup>	0.84 ± 1.75
言语流畅性			
动物正确数	13.83 ± 2.82	16.80 ± 2.04 <sup>**</sup>	19.97 ± 3.32
时间	58.89 ± 3.80	48.71 ± 11.13 <sup>**</sup>	57.10 ± 9.02 <sup>**</sup>
家中用品正确数	14.75 ± 2.97	16.74 ± 1.56 <sup>**</sup>	14.52 ± 4.18 <sup>**</sup>
时间	59.22 ± 1.78	50.09 ± 10.17 <sup>**</sup>	58.06 ± 0.01
Boston 命名	22.28 ± 3.53	23.29 ± 2.81	22.58 ± 4.54

注: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 3 讨 论

我们的研究结果显示, 全身型 MG 病人较健康对照组多项认知测验成绩下降, 包括 CVLT、SDMT、连线测验、逻辑回忆、Stroop 色词测验 A、B、C 说错数、言语流畅性测验。眼肌型病人与健康对照组比较, 认知测验仅听觉词语记忆测验的类别测验及动物和家中用品流畅性测验的认知成绩更差。

大量研究证实 CVLT 识别记忆损害的敏感性优于 RAVLT 和 SRT; TMT 反映的是快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转移 (尤其是 TMT-2)。我们的研究发现 MG 病人的 TMT-2 成绩更差, 提示 MG

病人的快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转移功能下降;SDMT用于评估注意的扫描和轨迹,得分没有明显的练习效应;Stroop色词测验能有效地区分轻度痴呆和抑郁患者,对轻度认知功能障碍患者具有良好的敏感性;另外,针对AD患者的MRI研究中发现BNT总分与颞叶、海马和海马旁回的容积有显著相关性;PET研究发现与左颞叶代谢有关,我们的研究没有发现MG病人的BNT成绩下降,也支持MG病人无脑萎缩等脑组织结构改变,而是中枢胆碱能系统功能障碍。

由于患者检查均在MgFA评分<20分,能较好的配合检查时测定,且在服新斯的明后一小时(即最佳药效时间),目前的抗胆碱酯酶药物不能透过血脑屏障,多次负荷的神经心理检查均出现异常,提示中枢胆碱能,也就是突触间隙(包括神经元之间的突触)存在乙酰胆碱的减少。

研究表明,AchR不仅存在于肌肉神经接头(NMJ)处,脊椎动物CNS存在大量的神经元型AchR,并广泛分布于皮质、基底节、下丘脑、脑干核团、小脑、脊髓前角灰质等许多部位。神经元型AchR与肌型AchR有共同的基因起源,多肽链的同源性高达80%-90%,结构与功能相似,与Ach结合后,通过其空间构象的改变主要调节细胞膜 $Ca^{2+}$ 等离子的转运。人与大鼠之间AchR的同源性也高达90%,MG患者血清中分离纯化的AchRab可直接与小鼠脑组织神经元型AchR以及离体培养的大鼠中枢神经细胞神经元型AchR结合<sup>[8,9]</sup>。将AchRab与小鼠脑组织孵育<sup>[10]</sup>,用免疫组化的方法显示AchRab与小鼠脑内AchR的结合部位,结果表明AchRab与鼠神经元型AchR之间的结合弥散分布于鼠CNS多个部位,如大脑皮质(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ层)、海马皮质、基底节、下丘脑、脑干运动核团、脑干网状结构、小脑深部核团、小脑皮质蒲肯野细胞等。因而推测,AchRab在CNS内与神经元型AchR结合,直接阻碍了Ach与神经元

型AchR结合,使Ach在神经元突触之间传递障碍而导致乙酰胆碱的减少。

因此推测,MG病人不仅言语理解,表达和抽象概括能力,视觉分析,视-运动协调,空间综合能力及注意和短时记忆能力受损害,而且,执行功能亦下降。MG具有记忆力,执行功能及视-运动协调能力减退的轻-中度认知功能障碍的特点,而无失语等严重痴呆的表现,且长时记忆损害较轻。

#### 参 考 文 献

- 1 Keesey J. Does myasthenia gravis affect the brain? *Journal of the Neurological Sciences*, 1999,170(2):77-89
- 2 Robert HP, Ronald AC, Tricia Z. What have we learned about cognition in myasthenia gravis?: a review of methods and results, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2001,25: 75-81
- 3 Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psych*, 1998,5(5):239-246
- 4 史玉泉,周孝达,吕传真,等.实用神经病学.第3版,上海:上海科学技术出版社,1246
- 5 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*, 2000, 55(1):16-23
- 6 郭起浩,吕传真,洪震.听觉词语记忆测验在中国老人中的试用分析. *中国心理卫生杂志*, 2001,15(1): 13-15
- 7 张明园.精神科评定量表手册.第2版,长沙:湖南科学技术出版社,1998,121-126; 133-137; 197-202
- 8 李柱一,鞠躬,邱晓飞,等.乙酰胆碱抗体与小鼠中枢神经元碱性乙酰胆碱受体之间免疫结合反应. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1997,4(2):682-73
- 9 刘睿,李柱一,许汉鹏,等.重症肌无力AchRab离体培养神经元神经型nAchR免疫结合反应. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2002, 9(2):912-94
- 10 吴江,刘多三,等.无名质区注射Ibotenic酸对大鼠学习、记忆的影响. *中风与神经疾病杂志*, 1991,3:133

(收稿日期:2005-07-19)

(上接第27页)

- 3 Mary CT, Christie YA, Ian M D. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 2005, 64:1853-1859
- 4 Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, et al. Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 2004, 63:2341-2347
- 5 Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2000, 24:365-374
- 6 盛树力主编.老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治.北京:科学技术出版社,1999. 8-10
- 7 赵洁皓,张振馨,洪震,等.神经心理测验对痴呆诊断的贡献与误区. *中华神经科杂志*, 2002, 35(6): 333-335

- 8 张明圆, Elena Yu, 何燕玲. 痴呆流行病学调查工具及其应用. *上海精神医学(增刊)*, 1995, 7: 3-40
- 9 屈秋民,乔晋,郭峰,等.联合延迟记忆对MMSE筛查痴呆准确性的影响. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(1): 83-85
- 10 Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European journal of pharmacology*, 2004, 24:83-86
- 11 Gallassi R, Morreale A, Sarro RD, et al. Value of clinical data and neuropsychological measure in probable Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2002, 34:123-134

(收稿日期:2005-07-04)