



电子、语音版

·综述·

## 多发性硬化患者灰质损伤的研究进展

姚舜禹<sup>1,2</sup>, 文果<sup>2</sup>, 彭永<sup>2</sup>, 陈全<sup>1,2</sup>, 曾秋明<sup>3</sup>, 张镇群<sup>2</sup>

1. 湖南中医药大学附属省直中医医院神经内科, 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)是一种中枢神经系统脱髓鞘疾病, 临床表现通常包括肢体无力、麻木、疼痛性痉挛、共济失调、视觉障碍和认知障碍。灰质损伤在MS中的作用曾长期被忽视。有证据表明, 灰质病变可能对MS的病理、神经影像学表现、神经心理状态和生物标志物等方面产生影响。然而, 关于MS中灰质病变的最新进展和潜在治疗方法的信息却有限。该文综述了目前对MS中灰质损伤的理解, 包括病理、发病机制、临床特征、放射诊断、治疗和康复。随着对灰质损伤相关功能障碍的机制更深刻的理解, 能提供更有有效的治疗方法来提高MS患者的整体健康水平。

**关键词:** 多发性硬化; 灰质损伤; 认知障碍

中图分类号: R744.5+1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.012

### Research advances in grey matter injury in patients with multiple sclerosis

YAO Shunyu<sup>1,2</sup>, WEN Guo<sup>2</sup>, PENG Yong<sup>2</sup>, CHEN Quan<sup>1,2</sup>, ZENG Qiuming<sup>3</sup>, ZHANG Zhenqun<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, Affiliated Provincial Traditional Chinese Medical Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

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

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

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

**Abstract:** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system, with the clinical manifestations of limb weakness, numbness, painful spasms, ataxia, visual impairment, and cognitive impairment (CI). Gray matter (GM) injury in MS has been ignored for a long time. Evidence has shown that GM injury may influence the pathology, neuroimaging manifestations, neuropsychological status, and biomarkers of MS. However, there is limited information on the latest advances in GM injury in MS and potential treatment methods. This article reviews the current understanding of GM injury in MS, including pathology, pathogenesis, clinical features, radiological diagnosis, treatments, and rehabilitation. A more profound understanding of the mechanisms associated with GM injury-related dysfunction can help to develop more effective treatment methods, so as to enhance the overall health of patients with MS.

**Keywords:** multiple sclerosis; gray matter injury; cognitive impairment

**基金项目:** 湖南省卫生健康委员会重点指导课题(C202303076574); 湖南省中医药管理局重点课题(A2023039); 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); 2022年湖南中医药大学校院联合基金项目(2022-44)。

**收稿日期:** 2024-07-01; **修回日期:** 2025-04-17

**作者简介:** 姚舜禹(2000—), 女, 在读硕士, 主要从事神经系统疾病的研究。Email: yaoshunyu2023@163.com。

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

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种累及中枢神经系统的脱髓鞘疾病<sup>[1-2]</sup>。传统上,MS被认为是一种大脑白质的病变,并在相当长的一段时间里,MS患者的脑白质损害已经被证实<sup>[3]</sup>。然而,组织病理学研究显示,MS患者的大脑灰质也受到了严重的损害。但是,造成这种损害的原因仍然不清楚。最近,越来越多的研究显示,从病理指标、神经影像学、神经心理学评估、生物标志物等方面都显示MS中存在灰质病变。因此,本文总结了MS中灰质损伤的现状,包括其病理、诊断、治疗和康复,以更好地了解该现象。

## 1 MS中灰质损伤的病理机制

MS患者常见皮质脱髓鞘病变,其多出现在白质病变周围,并可伴随有感染性软脑膜炎。已有研究表明,灰质病变与轴突及神经元损伤密切相关,免疫病理学研究也证实了这一点<sup>[4]</sup>。对亚洲人群的研究发现,皮质病变不仅会引起身体功能障碍,还与认知功能障碍相关<sup>[5]</sup>。与无皮质病变的患者相比,皮质脱髓鞘病变阳性的MS患者在神经心理评估中得分更低,但在冷漠量表、疲劳问卷和医院焦虑抑郁量表上的差异不明显。

Kalinin等<sup>[6]</sup>采用双反转恢复(double inversion recovery, DIR)序列、液体抑制反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列和自由曲面重建软件(FreeSurfer)对MS患者皮质病变与皮质下结构改变的关系进行分析,发现皮质脱髓鞘病变的存在与皮质下灰质体积减少显著相关,尤其是丘脑萎缩。皮质内病变体积仅与丘脑体积相关,而丘脑体积的减少则与更高的扩展残疾状态量表评分密切相关,提示皮质内病变是导致神经功能恶化的重要因素。此外,相位敏感反转恢复(phase sensitive inversion recovery, PSIR)序列在识别皮质病变方面较DIR更为敏感,病变类型可依据分布和形态分为I~IV型,即灰质/白质混合病变、皮质内病变、基底节病变和皮质跨越病变<sup>[7]</sup>。

近年来研究显示,灰质损伤的机制可能包括原发性损伤过程(直接作用于灰质区域)和继发性损伤过程(由于白质病变恶化,而导致灰质区域发生继发性变化),两者可能相互交织。其中,轴突变性被认为是灰质被破坏的核心环节之一。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导物(TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)及其受体Fn14通路是重要的介导机制,TWEAK-Fn14轴可调控细胞的增殖、迁移、分化、凋亡及炎症反应。研究发现,TWEAK在皮质病变中被小胶质细胞表达,在炎症性脑膜中存在TWEAK阳性巨噬细胞,而在健康大脑组织中几乎不表达,提示其在MS灰质病变中起关键作用<sup>[8]</sup>。动物实验也表明,抑制TWEAK-Fn14信号通路可有效缓解MS模型中的病理变化<sup>[9]</sup>。

## 2 神经元丢失及分子机制

进展型MS阶段通常表现出广泛的脱髓鞘、神经元变性和灰质萎缩,且神经元损失远较复发性缓解型MS(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)更加显著。神经元结构与功能的丧失构成灰质不可逆损伤的核心基础,且其进展常与患者临床功能障碍的持续加重密切相关。尽管进展型MS中磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)增强显影提示血脑屏障破坏相对较少,但脑组织病理证据显示,皮质和皮质下神经元密度显著下降。这说明神经退行性病变并非仅仅是急性炎症反应,而是由一系列慢性、复杂的分子机制所驱动<sup>[10-13]</sup>。

### 2.1 关键的分子病理机制

#### 2.1.1 氧化应激与线粒体功能障碍

在灰质区域,激活的小胶质细胞和浸润的巨噬细胞会持续释放大量的活性氧和一氧化氮,造成线粒体DNA损伤、电子传递链功能受损、ATP生成障碍,进而诱导神经元能量危机和凋亡<sup>[14]</sup>。有研究显示,MS患者皮质组织中的线粒体复合物I、IV表达水平显著下降,表明氧化和磷酸化功能受损可能是神经元变性的起点之一<sup>[15]</sup>。

#### 2.1.2 谷氨酸兴奋性毒性

在炎症状态下,小胶质细胞和星形胶质细胞可异常释放谷氨酸,而神经元对谷氨酸的清除能力下降,使得突触外谷氨酸浓度升高。谷氨酸过度激活N-甲基-D-天冬氨酸受体和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑受体,导致钙离子内流、线粒体负荷增加、自由基产生及细胞凋亡信号激活<sup>[16]</sup>。此外,兴奋毒性还可能通过促进突触蛋白降解,进一步加剧突触退行性病变与认知障碍。

#### 2.1.3 铁沉积与铁死亡

MRI研究发现,MS患者尤其在深部灰质核团(如丘脑和基底节)存在异常铁沉积。过量的游离铁参与芬顿反应,生成羟自由基,诱发脂质过氧化。若谷胱甘肽过氧化物酶4水平不足,抗氧化系统失衡,铁死亡机制被激活<sup>[17]</sup>。铁沉积不仅是氧化应激源,还可促进神经元炎症反应和凋亡,是灰质神经退化的重要介质。

#### 2.1.4 慢性炎症相关因子与神经毒性信号通路被激活

神经元及胶质细胞中核因子 $\kappa$ B、促分裂原活化的蛋白激酶、JAK-STAT等信号转导途径持续激活,导致促炎因子[如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ ]上调,推动慢性炎症环境的维持。研究还发现,Fas/FasL、TRAIL/DR5等细胞凋亡信号转导途径在灰质损伤中表达升高,提示免疫介导的细胞凋亡也是其机制之一<sup>[18]</sup>。

#### 2.1.5 蛋白质异常聚集与自噬-溶酶体系统障碍

有研究显示,在MS皮质区域发现异常磷酸化的tau蛋白、 $\alpha$ 突触核蛋白等异常聚集,提示其可能参与神经退行性病变过程。自噬障碍导致这些异常蛋白难以被清

除,进一步加剧细胞毒性。皮质组织中微管相关蛋白1轻链3、苜氯素1表达的改变也支持自噬功能障碍可能参与灰质损伤的病理过程<sup>[19]</sup>。

### 2.1.6 microRNA与表观遗传调控机制

microRNA(miRNA)在调控神经炎症、髓鞘形成和神经元凋亡中扮演重要角色。例如miRNA-155、miRNA-21在MS模型中显著上调,分别促进炎症反应并抑制神经元存活,而miRNA-124、miRNA-219等神经保护型miRNA下调则加剧神经元损伤。表观遗传修饰,如DNA甲基化和组蛋白去乙酰化,也被证实可调控炎症基因表达<sup>[20]</sup>。

### 2.2 关键细胞类型的功能异常

小胶质细胞在MS灰质损伤中由稳定状态转变为促炎M1型,表现出IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、活性氧、谷氨酸等持续释放,并表达MHC-II与共刺激分子促进T细胞激活,参与细胞毒性免疫反应。此外,小胶质细胞还通过吞噬突触前结构蛋白(如PSD-95)造成突触缺失<sup>[21]</sup>。

星形胶质细胞在炎症刺激下由稳态A2型向神经毒性A1型转化,其产生的补体蛋白C3、IL-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 等损伤神经元并抑制突触形成。星形胶质细胞还可调控血脑屏障通透性,其功能紊乱可能促进血清蛋白渗漏至脑实质,引发继发性毒性反应<sup>[22]</sup>。

若少突胶质前体细胞在灰质区域内受到Wnt、Notch、骨形态发生蛋白等信号转导途径受到抑制,引起分化受阻,难以进行有效再髓鞘化,导致神经元长期暴露于脱髓鞘状态下,而加速退行性病变<sup>[21]</sup>。

### 3 治疗策略的启示

近年来,关于灰质损伤机制的深入研究不仅加深了对MS病理进展的理解,也为未来开发更具针对性的治疗策略提供了重要启示。传统MS治疗多集中于外周免疫抑制,但随着神经元变性与灰质病变机制的逐渐揭示,越来越多的研究聚焦于神经保护和组织修复方向。

在分子机制层面,抗氧化治疗已被证明能够有效缓解氧化应激相关的线粒体损伤。例如,靶向线粒体的抗氧化剂(MitoQ)以及N-乙酰半胱氨酸在动物模型中表现出良好的神经保护作用,有望延缓神经元能量代谢障碍和凋亡过程<sup>[14]</sup>。针对谷氨酸兴奋毒性的机制,NMDA受体拮抗剂,如美金刚已被广泛用于其他神经退行性疾病,其在MS相关灰质保护中的潜在价值正在被探索<sup>[16]</sup>。

此外,新兴的炎症通路靶点也为临床干预提供了可能。如TWEAK-Fn14信号轴被证实参与灰质去髓鞘和神经元死亡,TWEAK-Fn14抑制剂在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中可显著减轻灰质病灶,其有望成为限制灰质损伤的新型策略。小胶质细胞作为灰质炎症反应的重要中枢,其活化状态可通过巨噬细胞集落刺激因子受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R)进行调控。CSF1R抑制剂已被证实能有效减少小胶质介导的神经毒

性反应,有望为神经保护提供靶向手段<sup>[18]</sup>。

针对再髓鞘化障碍的治疗也在逐步推进。促进少突胶质前体细胞分化的药物(如抗组胺药物氯马斯汀)在临床前研究中展现出恢复髓鞘结构和改善神经功能的潜力,尤其对灰质区脱髓鞘修复具有重要意义<sup>[21]</sup>。

综上所述,灰质损伤机制的阐明正推动MS治疗理念从单一免疫抑制逐步向“免疫调控+神经保护+组织修复”的综合干预模式转变。未来的研究应加强这些潜在靶点在MS患者中的验证,评估其在不同疾病阶段的适用性与疗效,从而为精准医学背景下的个体化治疗策略提供坚实基础。

## 4 MS中灰质损伤的临床表现

### 4.1 灰质萎缩与认知功能障碍

在疾病开始阶段,就能观察到灰质萎缩的进展比白质萎缩更快,病变部位包括丘脑、双侧苍白球、左海马和杏仁核等。高分辨率MRI和自动分割技术可以量化灰质组织体积,并能更好地了解导致灰质损伤的致病机制。此外,对灰质萎缩及其地形分布的评估可能有助于将认知领域与特定脑区联系起来。值得注意的是,在大多数研究中,新皮质萎缩与语言记忆、语言流畅性和注意力缺陷有关。认知障碍是灰质损伤的核心表现之一。过去认为认知障碍在MS患者中是罕见的(5%)<sup>[23]</sup>。之后由于神经心理学表现评估的标准化,MS中认知障碍的患病率已增加到40%~65%。这可以从信息处理速度、记忆、注意力、执行功能和视觉感知功能的缺陷中得到证明<sup>[24-25]</sup>。大多数研究提出,在MS相关认知障碍患者中,处理速度的下降是最常见的功能障碍(20%~50%)<sup>[25-26]</sup>。在MS患者中,这种功能障碍通常伴有其他认知缺陷,这表明其认知能力会长期下降。注意功能障碍是MS患者认知障碍的另一个方面(患病率为12%~25%),与丘脑灰质结构萎缩有关<sup>[27]</sup>。此外,MS患者的持续性和选择性注意功能也会受损。同时,注意也与其他认知领域有关。研究表明,75%的MS患者伴有缺血性脑萎缩,主要累及额叶,丘脑的体积也明显减少,萎缩程度明显增加<sup>[28]</sup>。除此之外,也有研究显示,言语记忆表现与左海马萎缩有关<sup>[29]</sup>。长期记忆损伤和信息处理功能障碍都与长期记忆的储存密切相关<sup>[30-31]</sup>。

在继发性进展阶段,灰质萎缩更为普遍,丘脑体积减小与认知功能退化之间的相关性更强。视觉感知功能障碍在MS患者中的患病率约为25%,该功能障碍已被证实与患者的认知障碍存在关联。其发生机制不仅与原发视觉通路异常有关,还可能涉及颞叶感觉处理区域的潜在损伤<sup>[32]</sup>。

MS患者认知障碍的轻微症状,包括痴呆(患病率10%~25%)、社会认知障碍和心理功能障碍<sup>[33]</sup>。

## 4.2 癫痫

根据美国国家多发性硬化协会的数据,2%~5%的MS患者会发生癫痫发作。目前尚不清楚MS患者发生癫痫发作的原因,但癫痫发作与病情更严重的MS患者之间存在联系<sup>[34]</sup>。治疗采用与治疗非MS患者癫痫相同的抗癫痫药物。据推测,白质延伸到灰质,MS的病变可能对重叠的灰质结构产生影响。灰质皮质的异常放电被认为是癫痫发作的根源。科学家们推测,这可能会导致大脑皮质兴奋性增强,从而引发癫痫发作。MS中较高的癫痫发作发生率与病程之间的可能关系仍存在争议。研究表明,MS癫痫发作的可能性会随着病程的延长而增加,也可能随着脑损伤严重程度而增加,癫痫会导致脑损伤,并可能进一步加重MS患者的脑损伤<sup>[35-36]</sup>。

## 4.3 情感障碍与心理障碍

灰质损伤还与情感障碍密切相关,表现为抑郁、焦虑、冷漠及情绪不稳定等症状<sup>[37]</sup>。研究显示,丘脑和前额叶皮质萎缩与MS患者抑郁症状显著相关,且心理障碍可能在疾病早期即出现,部分患者甚至先于神经功能障碍。杏仁核功能障碍被认为与焦虑状态密切相关。此外,在MS患者中出现社会认知障碍及“心理理论”缺陷,进一步揭示了灰质在社会行为调控中的重要作用<sup>[38]</sup>。

## 4.4 运动障碍

虽然运动障碍传统上被认为与脊髓和白质病变相关,但灰质损伤,特别是基底节、运动皮质及丘脑的萎缩,也在其中发挥重要作用。运动障碍表现包括肌力下降、运动协调性差、步态不稳及精细动作障碍等<sup>[39]</sup>。灰质结构参与运动计划、执行及反馈调节,其损伤将导致自主运动能力下降,并可能影响对运动康复训练的反应<sup>[40]</sup>。

## 4.5 感觉异常

一项研究表明,与正常对照相比,在实验性变态反应性脑脊髓炎小鼠的整个大脑皮质中观察到广泛的灰质萎缩,丘脑和尾状核中还有额外的病灶。脊髓中的轴突损伤(末端球和卵形)与大脑感觉运动皮质的灰质萎缩密切相关<sup>[41]</sup>。所以,灰质结构损伤还与感觉障碍密切相关,如麻木、刺痛、灼热感等异感觉症状。其中,丘脑作为重要的感觉中继站,其萎缩与感觉异常呈正相关。此外,皮质区域如顶叶与躯体感觉整合有关,其损伤可能加重患者对身体感知的歪曲,进而影响生活质量<sup>[42]</sup>。

综上所述,MS中灰质损伤的临床表现不仅限于认知功能障碍和癫痫发作,还包括广泛的情感、运动及感觉功能障碍。深入认识灰质功能的多样性与损伤模式,有助于实现更精准的MS临床分型与个体化治疗策略的制订。

## 5 MS灰质损伤的诊断

目前,关于MS中灰质损伤诊断标准的信息很少,即使在经典的McDonald标准<sup>[43]</sup>或Filippi标准<sup>[44-45]</sup>等诊断标准中也是如此。

灰质损伤一直是MS患者的常见现象。从发病开始就明显涉及灰质,包括局灶性病变(皮质病变)和弥漫性病变(萎缩)<sup>[46]</sup>。这些病变随着时间的推移而积累,并与身体功能障碍和认知障碍密切相关。局灶性皮质病变是灰质损伤的典型特征,值得注意的是,病理过程不仅影响这些病灶区域,还会波及看似正常的灰质组织,这种广泛损伤可能与颞叶感觉处理区的潜在病变存在关联<sup>[43, 45]</sup>。

最近,新的MRI技术已经发现了灰质病变中炎症反应的证据。2016年发布的MAGNIMS<sup>[47]</sup>和2017修订的McDonald MS诊断标准<sup>[4]</sup>中考虑了皮质/近端水平的病变。

## 5.1 灰质损伤的影像学评估技术进展

通过3 T MRI、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、弥散张量成像及功能连接分析,可实现灰质体积的精确测量与病灶量化。定量MRI技术(如磁化转移成像、质子磁共振波谱、铁成像等)已证实能够检测MS的早期病理改变。尽管超高场强MRI在皮质病变检测及典型灰质破坏评估中展现出巨大潜力,但其临床应用尚未形成标准化方案。

## 5.2 神经影像分析技术的突破

基于体素的形态测量学已成为神经影像领域常规工具,可实现无创、自动化的脑组织体积分析,尤其适用于灰质体积的客观评估。有研究表明,MS患者灰质萎缩较白质萎缩出现更早且进展更快<sup>[48]</sup>。fMRI揭示了认知功能障碍与异常脑网络活动之间的相关性。

## 5.3 皮质病变检测技术的演进

有研究显示,通过1.5 T MRI的FLAIR序列观察到MS患者皮质内病变,但受限于灰质较低的髓鞘密度(需更长T2弛豫时间),其检出率有限<sup>[49]</sup>。相较之下,DIR序列通过抑制正常白质与脑脊液信号,可特异性增强皮质病变显示,其检出率较常规T2加权成像提高了5倍,并实现不同MS亚型的精准定位<sup>[3, 50]</sup>。

## 5.4 新兴技术的临床价值

磁化传递比(magnetization transfer ratio, MTR)图分析被证实早期灰质病变检测中更具优势,而磁共振波谱与MTR的异常信号主要来源于病变的新皮质区域。进一步研究显示,基于FSL-FIRST与FreeSurfer算法的灰质体积分析结果与认知功能障碍程度显著相关<sup>[51]</sup>。在RRMS患者中,PSIR序列生成的皮质-近皮质解剖图像质量显著优于传统MRI,其皮质病变检出率较DIR序列提升50%<sup>[52]</sup>。但需注意,约26.5%的病变可能被误判为白质病变。

## 6 神经心理评估

疾病的发病以灰质明显受累为标志,包括局灶性(皮质病变)和弥漫性病理(共济失调)。这些病变随着时间的推移而积累,并与身体功能障碍和认知障碍密切相关。

局灶性皮质病变是灰质损伤的标志,但病理过程还包括所谓的正常灰质。对于MS患者认知障碍的临床评估至关重要,重要的是使用神经心理学评估方法<sup>[45, 53]</sup>。这些测试中最常见的是简易国际认知评估(Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS)、简易可重复神经心理测试(Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test, BRBN)和简易认知功能评估(Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, MACFIMS)<sup>[54]</sup>。

BICAMS是一套时间短、跨文化适应性强的认知筛查工具,由符号数字模式测试(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)、加州语言学习测试第二版(California Verbal Learning Test- 2nd Edition, CVLT- II)以及简式视觉空间记忆测试(Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVMT-R)组成,重点评估信息处理速度、言语记忆及视觉学习能力。其优点是便于快速普查,易于非心理学专业人员操作,被认为是一种评估日常生活活动、监测疾病改善及药物治疗效果的好方法。但其缺点也十分明显,BICAMS无法充分捕捉与灰质病变相关的执行功能、工作记忆和注意缺陷,且对皮质病灶影响较大的高级认知功能评价能力有限<sup>[48]</sup>。

BRBN和MACFIMS则更为全面,涵盖处理速度、语言记忆、空间感知、注意力及执行功能等多个认知域。BRBN尤其在跟踪疾病进展与疗效评估中表现良好,但其评估时间较长(45~60 min),在大样本研究或基层临床中应用受限。

MACFIMS虽然覆盖范围广泛,但对操作人员的专业背景和培训要求较高,可能影响在普通神经内科的普及性。

此外,目前尚缺乏专门针对灰质损伤所致认知障碍的特异性评估工具。多数现有量表主要评估与白质连接相关的信息传递障碍,而对皮质病变导致的注意控制、社会认知、视觉构建能力等核心认知功能关注较少。

因此,未来研究亟需开发一种针对MS灰质损伤的结构-功能结合型认知评估工具,该工具应结合神经心理量表与脑影像数据(如皮质厚度测量、MTR值、fMRI、功能连接),以更精准地识别皮质区域受损对认知的具体影响。此外,还可探索将数字化技术(如触控板认知测试、VR环境下的执行任务)与传统量表结合,提升评估的灵敏度和生态效度。

表1为BICAMS、BRBN和MACFIMS在评估MS患者神经心理问题中的应用对比<sup>[54]</sup>。

表1 BICAMS、BRBN和MACFIMS的对比<sup>[54]</sup>

工具名称	构成内容	优势	局限性	适用场景
BICAMS	SDMT, CVLT-II, BVMT-R	简单快速(<15 min)、标准化良好、适用于基层和随访	评估维度有限,未覆盖执行功能	快速筛查、长期动态监测
BRBN	包括SDMT, PASAT, CVLT- II、选择性提醒测验、单词列表生成等	评估维度全面(注意力、语言、记忆、执行)、重复性好	测试时长较长,对患者负荷大	门诊详细评估、试验入组
MACFIMS	包含7个子测试,涵盖语言、注意力、记忆、空间认知等	临床试验常用工具,结果敏感且可靠	需专业人员操作,耗时长(约1 h)	临床研究、病程分析

注:BICAMS=简易国际认知评估;BRBN=简易可重复神经心理测试;MACFIMS=简易认知功能评估;SDMT=符号数字模式测试;CVLT- II=加州语言学习测试第二版;BVMT-R=简式视觉空间记忆测试。

## 7 MS灰质损伤的治疗

美国食品和药物管理局目前已批准23种治疗MS的药物,涵盖注射、口服及静脉输注制剂,包括干扰素 $\beta$ 类药物、单克隆抗体(如ofatumumab、ocrelizumab、natalizumab和alemtuzumab)、化疗药物米托沙酮,以及多种小分子药物(如醋酸格拉替默、芬戈莫德、二甲基富马酸、单甲基富马酸、克拉德利宾、西泊尼莫、ponesimod、ozanimod和特立氟米特)<sup>[54-55]</sup>。尽管大多数药物的靶点主要集中在白质病变,但近年来越来越多的研究关注这些药物对灰质病变的作用。

临床研究表明,干扰素 $\beta$ -1 $\alpha$ 在减少皮质下深部灰质萎缩方面具有一定疗效。与未治疗组相比,RRMS患者在接受干扰素治疗后,MRI检查结果显示灰质区域萎缩速度减缓,认知功能相对稳定<sup>[56]</sup>。单克隆抗体治疗也显示

出潜在益处,如纳他珠单抗可显著降低灰质体积丢失速率,尤其是丘脑与胼胝体区域,从而改善处理速度和注意力等认知指标。一项研究表明,在接受natalizumab治疗的患者中,采用PSIR和MTR技术检查显示,其顶叶和海马区MTR值在1年内保持稳定,而对照组则显著下降<sup>[57]</sup>。

此外,ocrelizumab在临床研究中显示出对初期进展型MS患者灰质萎缩的抑制作用,提示在早期干预中可能延缓神经退行性病变的发生。

S1P受体调节剂(如ozanimod、siponimod)通过限制淋巴细胞迁移,减少皮质免疫激活,间接抑制小胶质细胞活化。动物实验发现,S1P受体调节剂可抑制皮质脱髓鞘,减少神经元丢失,且可提高认知行为测试评分<sup>[54-55]</sup>。

富马酸类药物通过激活Nrf2通路,增强抗氧化能力,减轻皮质内的氧化应激损伤,有潜在的“灰质保护效应”。

部分临床研究提示,这类药物对灰质区脑容量的保持效果优于安慰剂组<sup>[54-55]</sup>。

尽管如此,目前尚缺乏专门针对灰质病变的靶向药物治疗方案。未来的临床研究需进一步聚焦于特定药物对灰质萎缩及其功能结局的影响,并通过结构与功能的MRI指标建立客观评价体系。

## 8 灰质损伤的修复

康复治疗在MS的整体治疗策略中扮演着越来越重要的角色,特别是在灰质损伤所致的认知功能障碍和情感障碍干预中。灰质萎缩尤其集中于内侧前额叶皮质、海马和扣带回等区域,这些区域直接与情绪调控、记忆和注意功能相关。神经心理康复训练通过激活残存皮质回路和增强突触可塑性,诱导神经代偿。世界卫生组织将康复定义为“通过一系列干预措施,帮助残疾人恢复在环境中最高程度的功能和自理能力”<sup>[58]</sup>。

有研究显示,基于计算机的注意力训练和工作记忆训练在干预6个月后,能显著提升患者的信息处理速度与执行功能,尤其在轻中度认知障碍患者中更为明显<sup>[59]</sup>。

在运动康复方面,整合功能锻炼、普拉提和瑜伽<sup>[60]</sup>等低强度训练形式,被证明有助于改善MS患者的运动功能和平衡能力,并减缓灰质相关区域(如额叶、运动皮质)的萎缩<sup>[61]</sup>。

冥想作为非药物干预手段,也逐渐受到关注。研究发现,规律冥想可增强前额叶和胼胝体灰质厚度,促进情绪调节与压力缓解,其神经可塑性效应可能为MS患者提供辅助性的心理康复途径<sup>[62]</sup>。

当前,认知康复和情绪调控训练虽已初见成效,但尚缺乏大样本、长期随访的疗效验证研究。未来应进一步开发个体化、多维度的康复方案,结合结构与功能影像学评估,建立MS灰质损伤修复的量化干预体系。

## 9 小结

MS中灰质损伤的病理机制复杂多样,涉及皮质脱髓鞘、神经元丢失、线粒体功能障碍、谷氨酸兴奋毒性、铁沉积、慢性炎症、自噬障碍及表观遗传调控等多个层面,并伴随小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质前体细胞等关键细胞功能异常。一方面,这些病理变化会加重患者的功能障碍并加速疾病进展;另一方面,对其作用机制的研究为制订更精准的诊疗策略提供了关键理论基础。随着影像学技术与分子生物学研究的进步,针对灰质病变的早期识别与干预正逐渐成为MS综合管理的新方向。未来应进一步加强机制研究与临床转化,尤其在神经保护、炎症调控及髓鞘再生等方面探索更加精准、个体化的治疗策略,以期改善MS患者的长期预后和生活质量。

## 参 考 文 献

[1] MIMPEN M, SMOLDERS J, HUPPERTS R, et al. Natural killer

cells in multiple sclerosis: a review[J]. *Immunol Lett*, 2020, 222: 1-11.

- [2] MUNSCH F, VARMA G, TASO M, et al. Characterization of the cortical myeloarchitecture with inhomogeneous magnetization transfer imaging (ihMT)[J]. *Neuroimage*, 2021, 225: 117442.
- [3] SARTORETTI T, SARTORETTI E, RAUCH S, et al. How common is signal-intensity increase in optic nerve segments on 3D double inversion recovery sequences in visually asymptomatic patients with multiple sclerosis? [J]. *Am J Neuroradiol*, 2017, 38(9): 1748-1753.
- [4] THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 162-173.
- [5] 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.
- [6] KALININ I, MAKSHAKOV G, EVDOSHENKO E. The impact of intracortical lesions on volumes of subcortical structures in multiple sclerosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(5): 804-808.
- [7] BOUMAN PM, STEENWIJK MD, POWWELS PJW, et al. Histopathology - validated recommendations for cortical lesion imaging in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 2988-2997.
- [8] MALLUCCI G, PERUZZOTTI-JAMETTI L, BERNSTOCK JD, et al. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 127-128: 1-22.
- [9] NAZERI A, HEYDARPOUR P, SADAGHIANI S, et al. A further TWEAK to multiple sclerosis pathophysiology[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 78-87.
- [10] 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.
- [11] GARDNER C, MAGLIOZZI R, DURRENBERGER PF, et al. Cortical grey matter demyelination can be induced by elevated pro-inflammatory cytokines in the subarachnoid space of MOG-immunized rats[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 12): 3596-3608.
- [12] HAIDER L, ZRZAVY T, HAMETNER S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3): 807-815.
- [13] YATES RL, ESIRI MM, PALACE J, et al. Fibrin(ogen) and neurodegeneration in the progressive multiple sclerosis cortex[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(2): 259-270.
- [14] LÓPEZ - MUGURUZA E, MATUTE C. Alterations of oligodendrocyte and myelin energy metabolism in multiple sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12912.
- [15] LADAKIS DC, PEDRINI E, REYES - MANTILLA MI, et al. Metabolomics of multiple sclerosis lesions demonstrates lipid

- changes linked to alterations in transcriptomics -based cellular profiles[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11(3): e200219.
- [16] VAGLIO -GARRO A, KOZLOV AV, SMIRNOVA YD, et al. Pathological interplay between inflammation and mitochondria aggravates glutamate toxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2276.
- [17] HUANG L, BIAN MX, ZHANG J, et al. Iron metabolism and ferroptosis in peripheral nerve injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5918218.
- [18] ZHONG SY, ZHOU QL, YANG JR, et al. Relationship between the cGAS-STING and NF- $\kappa$ B pathways-role in neurotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116698.
- [19] MONACO A, FRALDI A. Protein aggregation and dysfunction of autophagy -lysosomal pathway: a vicious cycle in lysosomal storage diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 37.
- [20] ARIF KMT, ELLIOTT EK, HAUPT LM, et al. Regulatory mechanisms of epigenetic miRNA relationships in human cancer and potential as therapeutic targets[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2922.
- [21] ZIA S, RAWJI KS, MICHAELS NJ, et al. Microglia diversity in health and multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 588021.
- [22] NEVES SPDAS, SOUSA JC, SOUSA N, et al. Altered astrocytic function in experimental neuroinflammation and multiple sclerosis[J]. *Glia*, 2021, 69(6): 1341-1368.
- [23] 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.
- [24] GRZEGORSKI T, LOSY J. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current knowledge and recent research[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(8): 845-860.
- [25] VAN SCHEPENDOM J, D'HOOGHE MB, CLEYNHENS K, et al. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(1): 83-91.
- [26] WANG JX, LIANG X, LU JM, et al. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in mild cognitive impairment[J]. *Neuroscience*, 2024, 557: 81-88.
- [27] 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.
- [28] EIJLERS AJC, MEIJER KA, VAN GEEST Q, et al. Determinants of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis with and without atrophy[J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 544-551.
- [29] SACCO R, BISECCO A, CORBO D, et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus[J]. *J Neurol*, 2015, 262(7): 1691-1697.
- [30] DELUCA GC, YATES RL, BEALE H, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 79-98.
- [31] CHENG Y, CAI HH, LIU SY, et al. Brain network localization of gray matter atrophy and neurocognitive and social cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2025, 97(2): 148-156.
- [32] LOPES COSTA S, GONÇALVES OF, DELUCA J, et al. The temporal dynamics of visual processing in multiple sclerosis[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2016, 23(2): 133-140.
- [33] WANG HF, ZHANG W, ROLLS ET, et al. Hearing impairment is associated with cognitive decline, brain atrophy and tau pathology[J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104336.
- [34] CALABRESE M, CASTELLARO M, BERTOLDO A, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: the role of temporal lobe damage[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(3): 473-482.
- [35] VAN MUNSTER CEP, JONKMAN LE, WEINSTEIN HC, et al. Gray matter damage in multiple sclerosis: impact on clinical symptoms[J]. *Neuroscience*, 2015, 303: 446-461.
- [36] FIORE A, PREZIOSA P, TEDONE N, et al. Correspondence among gray matter atrophy and atlas -based neurotransmitter maps is clinically relevant in multiple sclerosis[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(4): 1770-1782.
- [37] STEGMAYER K, HORN H, FEDERSPIEL A, et al. Ventral striatum gray matter density reduction in patients with schizophrenia and psychotic emotional dysregulation[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 232-239.
- [38] PETROVIC P, EKMAN CJ, KLAHR J, et al. Significant grey matter changes in a region of the orbitofrontal cortex in healthy participants predicts emotional dysregulation[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2016, 11(7): 1041-1049.
- [39] FILIPPI M, PREZIOSA P, COPETTI M, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS[J]. *Neurology*, 2013, 81(20): 1759-1767.
- [40] KEARNEY H, SCHNEIDER T, YIANNAKAS MC, et al. Spinal cord grey matter abnormalities are associated with secondary progression and physical disability in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(6): 608-614.
- [41] MEYER CE, GAO JL, CHENG JYJ, et al. Axonal damage in spinal cord is associated with gray matter atrophy in sensorimotor cortex in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(3): 294-303.
- [42] THIELEN H, TUTS N, WELKENHUYZEN L, et al. Sensory sensitivity after acquired brain injury: a systematic review[J]. *J Neuropsychol*, 2023, 17(1): 1-31.
- [43] KESER Z, HASAN KM, MWANGI B, et al. Diffusion tensor imaging - defined sulcal enlargement is related to cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(3): 312-317.
- [44] BERGSLAND N, ZIVADINOV R, DWYER MG, et al. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(10): 1327-1336.

- [45] PREZIOSA P, ROCCA MA, PAGANI E, et al. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a multicenter study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(4): 1627-1644.
- [46] KOURTIS D, VANDEMAELE P, VINGERHOETS G. Concurrent cortical representations of function- and size-related object affordances: an fMRI study[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2018, 18(6): 1221-1232.
- [47] FILIPPI M, PREZIOSA P, ROCCA MA. Multiple sclerosis[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 135: 399-423.
- [48] GRANBERG T, FAN QY, TREABA CA, et al. In vivo characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2017, 140(11): 2912-2926.
- [49] ROJAS JI, PATRUCCO L, MIGUEZ J, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(3): 235-243.
- [50] CALABRESE M, MAGLIOZZI R, CICCARELLI O, et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(3): 147-158.
- [51] POPESCU V, SCHOONHEIM MM, VERSTEEG A, et al. Grey matter atrophy in multiple sclerosis: clinical interpretation depends on choice of analysis method[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0143942.
- [52] CHU RX, KIM G, TAUHID S, et al. Whole brain and deep gray matter atrophy detection over 5 years with 3T MRI in multiple sclerosis using a variety of automated segmentation pipelines[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206939.
- [53] ROCCA MA, DE MEO E, AMATO MP, et al. Cognitive impairment in paediatric multiple sclerosis patients is not related to cortical lesions[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(7): 956-959.
- [54] REICH DS, LUCCHINETTI CF, CALABRESI PA. Multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 169-180.
- [55] ZHANG AD, PUTHUMANA J, DOWNING NS, et al. Assessment of clinical trials supporting US food and drug administration approval of novel therapeutic agents, 1995 - 2017[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4): e203284.
- [56] ZIVADINOV R, HOJNACKI D, BERGSLAND N, et al. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(6): 1101-1109.
- [57] KOSKIMÄKI F, BERNARD J, YONG J, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis despite clinical and lesion stability during natalizumab treatment[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209326.
- [58] WEBSTER A, POYADE M, ROONEY S, et al. Upper limb rehabilitation interventions using virtual reality for people with multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 47: 102610.
- [59] RANNISTO M, ROSTI-OTAJÄRVI E, MÄNTYNEN A, et al. The use of goal attainment scaling in neuropsychological rehabilitation in multiple sclerosis[J]. *Disabil Rehabil*, 2015, 37(21): 1984-1991.
- [60] KRAUSE - SORIO B, SIDDARTH P, KILPATRICK L, et al. Yoga prevents gray matter atrophy in women at risk for Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(2): 569-581.
- [61] RIMMER JH, THIRUMALAI M, YOUNG HJ, et al. Rationale and design of the tele-exercise and multiple sclerosis (TEAMS) study: a comparative effectiveness trial between a clinic - and home - based telerehabilitation intervention for adults with multiple sclerosis (MS) living in the deep south[J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 71: 186-193.
- [62] LEVINE GN, LANGE RA, BAIREY - MERZ CN, et al. Meditation and cardiovascular risk reduction: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e002218.

责任编辑:龚学民