

· 综述 ·

慢性疲劳综合征中枢神经系统机制进展*

戴德纯¹ 房敏^{2,3} 姜淑云²

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是美国疾病控制与预防中心(Centre for Disease Control and Prevention, CDC)1988年正式命名的、以持续或反复发作不少于6个月严重疲劳为特征,伴有头痛、睡眠障碍,注意力和记忆下降,抑郁,肌肉骨关节疼痛等多种躯体及精神神经症状^[1]。1994年CDC将该标准进行了修订,是目前诊断CFS的通用标准^[2]。CFS长期的虚弱性疲劳严重影响患者的日常工作及生存质量,流行病学调查提示CFS发病率约为0.2%—0.7%,好发于20—50岁,以女性多见,CDC预测CFS将成为21世纪影响人类健康的主要问题之一。尽管在病毒感染、免疫、神经内分泌、自主活动及神经肌肉、遗传倾向等^[3]多方面进行了广泛的研究,物理和实验室检查通常无特异性表现,CFS病理机制依然是个谜,尚未对其病因达成共识,临床的准确诊断较为困难,大多数情况下是一个排除性诊断。由于CFS涵盖不同的临床症状和功能变化,众多学者倾向其与“生物心理社会模式(biopsychosocial model)”相关。受CFS困扰的患者往往表现为多种多样的躯体和精神心理主诉,中枢神经系统(central nervous system, CNS)可能在CFS的病理生理中起着重要的作用,临床症状的出现与中枢神经系统水平的改变有关,近年来神经影像、脑生物电等研究已应用于阐明CFS患者CNS的异常。

1 大脑形态结构的异常

许多临床医生相信疲劳只是心理异常而已,认为CFS是一种“功能性躯体综合征”,并无真正的躯体源性因素,把疲劳归因于某种严重疾病是不妥当的。然而,神经影像显示CFS患者CNS可能存在结构和功能的改变。Lange等^[4]用高分辨率的MRI检查了两个独立中心的共28例CFS患者和配对的健康受试者,结合形态测量技术,发现CFS患者大脑灰质容量显著降低,和客观评价的体力活动降低相关,结果提示CNS在慢性疲劳综合征的病理生理中起着关键性作用,为CFS检测提供了客观定量的工具。Tomohisa等^[5]用MRI观察到CFS患者双侧额前回灰质体积减小,其右侧体积减小与CFS的疲劳严重程度相关;推测额前回皮质背外侧可能是中枢神经系统调节疲劳感觉的重要单元。

两位神经影像学学者比较了CFS患者和既往有头痛或头外伤病史对照组的脑MR片发现CFS患者在神经影像上有器质性异常,如白质T2信号增强、脑室、沟的增宽等。但随访提示部分CFS患者的症状是继发于其他疾病,而非简单的原发慢性疲劳综合征^[6-7]。Lange等^[8]研究发现不伴有精神疾病的CFS患者和伴有精神疾病的CFS患者以及正常组相比前者MR显示皮质下含较多的白质小斑点增强信号,尤其在额叶明显,但2组CFS和正常组无显著性差别,推论额叶可能与CFS严重的认知障碍有关。

上述CFS大脑MR等形态的研究结果为CFS的病理变

化提供的一些证据,但尚未取得明确的结论,其内部真实性和外部真实性还有待大样本的进一步评估,近年来有关CFS的中枢神经机制研究更多地侧重于大脑生物电和功能影像的变化。

2 大脑功能评价进展

近十年来,从不同角度开展了关于CFS的多学科研究,但人类大脑内部相关区域、核团如何参与调控的机制尚不太明确。中枢神经系统在CFS的发病中起着何种作用仍缺乏明确的观点。脑电图(electroencephalography, EEG)是脑生物电活动的检查技术,通过测定自发的有节律的生物电活动以了解脑功能状态。MRI脑功能成像(functional MRI, fMRI)、单光子发射计算机断层脑显像(single-photon emission computerized tomography, SPECT)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等作为非侵入性方法可直接评估大脑局部功能变化,可动态观察局部大脑血流、氧代谢、葡萄糖利用、血脑屏障渗透性、突触前后神经受体浓度亲和性等神经生理参数。

2.1 疲劳的中枢神经生理机制

持续或反复发作的疲劳主诉是CFS的典型临床表现之一,研究提示疲劳症状可能源自感染后网状结构激动系统(reticular activating system, RAS)或其皮质投影的继发性损害。动物实验表明RAS的损伤可引起嗜睡和情感淡漠^[9]。Ken Braun等^[10]研究发现CFS患者做胫前肌最大持续练习时,其随意收缩能力下降,而肌肉的兴奋收缩耦联及细胞和系统水平的疲劳和代谢正常,这提示CFS的肌肉疲劳表现有中枢因素参与。Siemionow等^[11]对CFS患者进行握力50%C最大等长随意收缩(maximal voluntary contraction level, MVC)时的脑电图测定,发现其运动相关的皮质负性电位(motor activity-related cortical negative potential, MRCNP)要高于对照组,疲劳测试尤为明显,表明在控制肌肉随意活动上CFS患者中枢神经系统信号发生变化,体力活动诱导的脑电图信号的变化也许可作为诊断CFS的生理学上的客观标志。Schillings等^[12]观察CFS患者在进行肱二头肌MVC运动时,发现CFS患者中枢激活减少,可能与认知改变,注意力下降,或生理范畴的变化如皮质脊髓的兴奋性和神经递质的浓度

* 基金项目:上海市科学技术委员会(05XD14028);上海市重点学科建设项目(T0302)

1 上海中医药大学岳阳临床医学院,200437

2 上海市针灸推拿临床医学中心,上海市岳阳中西医结合医院推拿科

3 通讯作者:房敏(上海市岳阳中西医结合医院推拿科,上海市甘河路110号,200437)

作者简介:戴德纯,男,博士研究生,主治医师

收稿日期:2006-10-30

的改变等有关。

2.2 5-羟色胺等神经递质变化

CFS 的发生发展与一系列的生物心理社会因素有关, 不同的个体表现得有所差异。近年来的研究试图揭示其可能的神经化学物质基础, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能神经元功能紊乱成为研究的热点。5-HT 系统起源于中枢, 是一个高度复杂的系统, 包含了至少 14 个不同受体和载体位点, 神经元胞体主要集中在低位脑干的中缝核内, 5-HT 系统广泛参与痛觉、精神情绪、睡眠、体温、性行为、垂体内分泌等功能活动的调节。其中 5-HT_{1A} 受体受到最密切的关注, 主要存在于中缝核群、海马、杏仁核等边缘系统中。通过 5-HT_{1A} 自身受体可使神经元活动抑制, 递质合成、释放减少。5-羟色胺含量的增高会导致疲劳症状的产生, CFS 会出现 5-HT 循环和 5-HT 能突触传递的增加。

Cleare 等^[13]利用放射配体[¹¹C]WAY-100635 借助 PET 技术发现 CFS 患者 5-HT_{1A} 受体耦合电位与正常组相比有广泛的降低, 尤其表现在双侧的海马区域, 降低约为 23%。认为 CFS 的病理生理可能与 5-HT_{1A} 受体数量减少或亲和力降低相关。有研究认为 CFS 的 5-羟色胺转运体 (5-HT transporter, 5-HTT) 启动子区域基因表型为较长的变异等位基因, 但 5-HTT 基因表型和其蛋白表达之间的关系还需进一步研究^[14]。Shioe 等^[15]指出 5-HTT 基因启动子区多态性 (serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR) 基因表型的差异并不影响大脑 5-HTT 的耦合。Yamamoto 等^[16]PET 研究提示 CFS 患者扣带前回喙分部 5-HTTs 密度显著降低, 可能部分与局部血流量减少 (cerebral blood flow, rCBF) 有关。扣带前回喙分部被认为与情感信息处理有关, 而扣带前回背侧则与认知有联系, 有情感障碍的 CFS 患者可能与喙分部 5-HT 释放的调节功能减退有关, 5-HT 能系统在扣带前回喙分部的低活动、低代谢及神经递质的减少在慢性疲劳综合征的病理生理中起着关键的作用。

乙酰肉毒碱 (Acetylcarnitine) 是脂肪酸的线粒体载体, 促进转乙酰, 具拟乙酰胆碱作用。研究发现大部分 CFS 患者表现为低水平的血清乙酰肉毒碱, 这和疲劳积分有非常好的相关性, 分析老鼠大脑代谢产物表明血清乙酰肉毒碱主要用于脑内神经递质谷氨酸的生物合成。临床实验提示 CFS 患者大脑额前回 (Brodmann's 区 9/46)、颞叶皮质 (BA21 和 41 分区)、扣带前回 (BA24 和 33 分区) 以及小脑等都表现为乙酰肉毒碱摄取的降低, 局部脑区域的神经递质合成的减少是揭示慢性疲劳感觉机制的关键, 乙酰左旋肉毒碱可能是 CFS 的生化标志物^[17]。

2.3 神经精神障碍

为探讨 CFS 患者神经心理的异常和其大脑局部葡萄糖利用或血流量减退的关系, Siessmeier 等^[18]采用 18 氟-脱氧葡萄糖 PET 扫描 (18F-FDG) 了 26 例 CFS 患者 (男 13 例, 女 13 例) 和 18 例正常对照, 发现 26 例中的 12 例患者和对照组相比 FDG 摄取无明显降低, 余下的 14 例患者中 12 例显示双侧叩带前回和中央皮质区域代谢减少, 还有 2 例患者显示楔叶和楔前叶代谢降低, 相关分析提示精神量表焦虑、抑郁和生活质量和局部葡萄糖代谢降低有关, 但疲劳程度和局部葡萄糖

代谢降低无明显相关, 抑郁可能是 CFS 神经功能异常的关键因素之一, 但尚不能区分抑郁是 CFS 的激发因素还是慢性疲劳引起的结果。尽管只有大约一半的 CFS 患者 FDG-PET 检测异常, 但 PET 对 CFS 患者有无明显的中枢神经系统改变还是能提供有价值的信息。

慢性疲劳综合征和抑郁症有很多相似的症状, 明确区分有很多困难。但脑局部血流灌注、葡萄糖代谢上二者存在着差别。Siobhan 等^[19]用感兴趣区 (region of interest, ROI) 和统计参数图 (statistical parametric mapping, SPM) 评估无抑郁症状表现的 CFS 患者和抑郁症患者的局部血流量差异, 研究发现除二者右侧丘脑、苍白球和壳核脑灌注增加相似外, CFS 患者同时表现为左侧丘脑灌注增加, 而抑郁症患者左额前回皮质相对低灌注。Tirelli 等^[20]研究提示 CFS 右侧额中部皮质和脑干明显呈低代谢; 而抑郁症表现为双侧额中上部位极度低代谢, 而脑干区域正常。脑干低代谢是在体诊断 CFS 的标志。

2.4 局部血流/大脑灌注异常

Ichise 等^[21]用 ^{99m}Tc 六甲基丙胺胍 (^{99m}Tc-HMPAO) SPECT 检查发现 CFS 患者额叶、颞叶、顶叶、枕叶及基底节等多个脑区局部血流量低于正常人。但 Lewis 等^[22]的类似研究却发现 CFS 患者和非 CFS 组相比, 局部血流量无明显的差别。Yoshiuchi^[23]认为先前的 CFS 大脑血流研究结果并不连续, 没有得出相对一致的结论, 可能与研究手段 SPECT 不能计算血流的绝对值有关; 用氙计算机断层成像术 (Xenon-computed tomography, Xe-CT) 研究表明现阶段无精神障碍的 CFS 患者左右双侧大脑中动脉的血流皆降低, 然而有精神障碍的 CFS 患者只有左侧大脑中动脉的血流减少, 研究数据部分支持缺乏精神病理基础的 CFS 患者可能由于脑功能的变化易于出现慢性疲劳等相应症状。

2.5 认知障碍

一定任务激活下的脑扫描和休息状态相比, 也许能提供更有效的数据, 反映因特定疾病而引起的神经活动失能。在运动想象任务过程中, CFS 患者在大脑视觉相关结构区域有着较强的应答反应, 疲劳可能与运动中枢的指令紊乱有关^[24]。CFS 患者主观认知障碍, 特别是听觉信息加工紊乱, 为了能够准确有效地处理信息, 克服精神疲劳, 在 BOLD 功能磁共振上可呈现大脑额顶部等更多神经网络区域参与^[25]。Masaaki 等^[26]fMRI 研究发现 CFS 患者在持久视觉搜寻诱发疲劳任务中听觉皮质应答反应特征性降低, 和疲劳视觉评分呈显著相关, 其参数可作为评估 CFS 疲劳严重程度的客观定量的方法, 研究结果提供了新的观察 CFS 病理生理改变的方法和 CNS 疲劳的神经基础。

既往的研究认为 CFS 在注意力和工作记忆上存在困难, Karen 等^[27]在严格控制的实验条件下, 采用 SPECT 比较 CFS 患者和健康人群进行分步听力系列加法测试 (paced auditory serial addition test, PASAT) 时功能影像的差别, 用 ROI 分析发现静息时 CFS 患者扣带前回区域显示低灌注, PASAT 状态下叩带前回左侧激活区域大于健康观察组, 可能与实验任务刺激下 CFS 患者更多的脑区受激活有关。

2.6 儿童 CFS 功能影像特征

儿童疲劳综合征是一个特殊的群体, 往往表现为容易疲

劳、学习和记忆障碍, 自主神经系统和生理节律紊乱等^[28]。Tomoda 等^[29]报道了 3 例分别为 11、12、13 岁的诊断为 CFS 的儿童, 表现为低热、全身疲劳、睡眠障碍、运动能力下降并伴有躯体心理症状。用碘代苯异丙胺氙 SPECT 检测配合 Xe-CT 提示 12 和 13 岁的患儿左侧颞叶和枕叶血流量降低, 而 11 岁患儿表现为左侧基底节和丘脑血流量显著增高; 磁共振波谱脑代谢胆碱/肌酸比值水平显示患儿有明显提高, 而没有一位患儿 MRI 显示大脑有结构的异常, 儿童 CFS 不同的临床表现可能更多地与异常的脑功能有关。

3 小结

CFS 临床表现的多样性、复杂性和非特异性决定其病因可能是多方面的, CFS 存在中枢神经系统的异常变化, 包括垂体与下丘脑、免疫功能、一些神经递质在血浆中的基础值, 以及脑部的灌注异常等, CFS 的症状可能会逐渐由中枢神经系统的功能障碍所解释。CFS 神经影像和脑电检测可从中枢角度对该病发生机制进行探讨。尽管相关研究尚处于起步阶段, 尚未取得连续的、一致的结论。CFS 的大脑异常代谢对疲劳症状而言, 可能并无特异性, 更多的与发病过程中神经心理等因素有关。此外, 由于研究项目中 CFS 患者症状主诉不一致, 以及伴发症状多样等混杂因素, 难以使得观察对象保持同质性(homogeneity)。目前有关 CFS 的神经影像研究结论只是初步的, 在进一步的研究中需考虑神经心理征象和局部血流的关系; 根据合并的精神心理疾病或疲劳程度对 CFS 患者分成不同的亚群进行分层(stratification)观察; 结合利用特定的任务激活动态扫描, 才能正确评估 CFS, 丰富 CFS 的诊断标准, 为临床的诊断和治疗提供指导性意见。

参考文献

- [1] Holmes GP, Kaplan JE, Gantz Nm, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition [J]. Ann Intern Med, 1988, 108(3): 387—389.
- [2] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study [J]. Ann Intern Med, 1994, 121: 953—959.
- [3] Carlo-Stella N, Badulli C, De Silvestri A, et al. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF -857 and IFN γ 874 rare alleles [J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(2): 179—182.
- [4] de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, et al. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome [J]. Neuroimage, 2005, 26: 777—781.
- [5] Tomohisa Okada, Masaaki Tanaka, Hirohiko Kuratsune, et al. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome [J]. BMC Neurology, 2004, 4: 14.
- [6] Nateksin BH, Cohen JM, Brassloff I, et al. A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome [J]. J Neuro Sci, 1993, 120(2): 213—217.
- [7] Lange G, Holodny AI, DeLuca J, et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome [J]. Appl Neuropsychol, 2001, 8(1): 23—30.
- [8] Lange G, DeLuca J, Makdjian JA, et al. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome [J]. J Neurol Sci, 1999, 171(1): 3—7.
- [9] Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome—aetiological aspects [J]. Eur J Clin Invest, 1997, 27(4): 257—267.
- [10] Ken Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, et al. Central basis of muscle fatigue in chronic fatigue syndrome [J]. Neurology, 1993, 43(1): 125—131.
- [11] Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, et al. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome [J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115: 2372—2381.
- [12] Schillings ML, Kalkman JS, van der Werf SP, et al. Diminished central activation during maximal voluntary contraction in chronic fatigue syndrome [J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115: 2518—2524.
- [13] Anthony J. Cleare, Cristina Messa, Eugenii A. Rabiner, et al. Brain 5-HT_{1A} Receptor Binding in Chronic Fatigue Syndrome Measured Using Positron Emission Tomography and [11C] WAY-100635 [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57: 239—246.
- [14] Narita M, Nishigami N, Narita N, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 311: 264—266.
- [15] Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, et al. No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET [J]. Synapse, 2003, 48(4): 184—188.
- [16] Shigeyuki Yamamoto, Yasuomi Ouchi, Hirohiko Onoe, et al. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome [J]. NeuroReport, 2004, 15: 2571—2574.
- [17] Kuratsune H, Yamaguchi K, Lindh G, et al. Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcholine uptake into the brain [J]. Neuroimage, 2002, 17(3): 1256—1265.
- [18] Siessmeier T, A Nix W, Hardt J, et al. Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74: 922—928.
- [19] Siobhan M. Machale, Stephen M. Lawrie, Jonathan T, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression [J]. British Journal of Psychiatry, 2000, 176: 550—556.
- [20] Umberto Tirelli, Franca Chierichetti, Marcello Tavio, et al. Brain Positron Emission Tomography (PET) in Chronic Fatigue Syndrome: Preliminary Data [J]. Am J Med, 1998, 105(3A): 54S—58S.
- [21] Ichise M, Salit IE, Abbey SE, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome [J]. Nucl Med Commun, 1992, 13(10): 767—772.
- [22] Lewis DH, Mayberg HS, Fischer ME, et al. Monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome: regional cerebral blood flow spect, Radiology, 2001; 219: 766—773.
- [23] Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2006, 26(2): 83—86.
- [24] de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, et al. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome: an fMRI study [J]. Brain, 2004, 127: 1948—1957.
- [25] Lange G, Steffener TJ, Cook DB, et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory [J]. Neuroimage, 2005, 26: 513—524.
- [26] Masaaki Tanaka, Norihiro Sadato, Tomohisa Okada, et al. Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: A fMRI study [J]. BMC Neurology, 2006, 6: 9.
- [27] Karen B. Schmaling, David H. Lewis, Jessica I. Fiedelak, et al. Single-Photon Emission Computerized Tomography and Neurocognitive Function in Patients With Chronic Fatigue Syndrome [J]. Psychosomatic Medicine, 2003, 65: 129—136.
- [28] Miike T, Tomoda A, Jhodoi T, et al. Learning and memorization impairment in childhood chronic fatigue syndrome manifesting as school phobia in Japan [J]. Brain Dev, 2004, 26(7): 442—7.
- [29] Tomoda A, Miike T, Yamada E, et al. Chronic fatigue syndrome in childhood [J]. Brain Dev, 2000, 22(1): 60—64.