

中国多发性硬化症患者认知功能障碍现状及危险因素分析

江飞¹, 黄会青², 陈文东³, 杨欢¹

摘要 本综述拟利用现有文献证据总结中国多发性硬化(MS)患者认知功能障碍现状及危险因素。通过检索和分析,本综述对17篇中文文献和8篇英文文献报告的相关证据进行了总结。结果发现,与国外MS患者一致,中国MS患者中普遍存在认知障碍。MS患者主要受损的认知功能包括语言学习和记忆、执行功能和信息处理速度。复发缓解型MS患者中认知功能障碍的主要影响因素包括患者年龄、疾病严重程度、脑容量、脑结构和灌注变化以及脑白质病变。外周血中的小分子核糖核酸水平可能具有预测复发缓解型MS患者认知功能障碍的风险的价值。本综述将对上述结论进行详细分析。

关键词 多发性硬化;认知功能障碍;符号数字形式测试;脑容量;扣带皮质;危险因素

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220236

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是最常见的中枢神经系统神经脱髓鞘疾病^[1]。一项基于国内1665家三甲医院2016年至2018年新诊断MS患者估算的年龄性别标化发病率为0.235/10万人口^[2],远远低于欧美国家(4.3/10万人口)^[3]。除了视力受损、肌肉无力、感觉迟钝和协调障碍等症状外,MS患者普遍存在认知功能障碍^[4],严重损害患者的生活^[5]。

研究报告,成年MS患者中认知功能障碍的比例约为40%~65%^[6],MS患者损害的认知功能主要包括信息处理速度和视觉学习和记忆能力^[7]。认知功能障碍可以发生在MS疾病任何时期,甚至在MS其他主要临床症状出现1年之前患者就可能表现出一定的认知功能障碍^[8]。现有证据表明认知功能障碍MS患者往往存在大脑结构和功能改变^[9,10]。进展型MS患者中的认知功能障碍与大脑皮质的灰质减少相关^[11],而复发缓解型MS(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)患者的认知功能障碍与大脑白质中的病灶相关^[12]。其他MS认知功能障碍的危险因素还包括年龄较大、患病时间较长、扩展残疾量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分较高、进展型疾病、疲劳及与抑郁相关的精神疾病^[13]。

认知功能障碍应该作为临床疗效评价指标之一,指导MS的疾病管理。疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT)是RRMS的主要治疗方法。FDA批准的DMT可缓解不可逆神经系统损伤,有些还可减轻脑萎缩^[14]。DMT临床研究中常用脑容量作为疗效评估指标之一,但是直接采用认知功能评估DMT临床疗效的研究较少。虽然脑容量与认知功能存在显著的相关性,但影像学检查大脑容量改变干扰因素较多,且治疗对大脑影像结构的改变往往需要较长时间,导致准确度不足^[15]。因此,在临床研究中直接评估治疗对患者认知功能的影响能更全面评价疗效。最近发表的一项系统文

献综述^[16]整合的证据表明DMT对RRMS患者认知功能具有一定的改善作用。但该综述纳入的研究存在样本量较小、随访时间较短、患者基线特征差异较大等缺点。最近一项评估奥扎莫德治疗RRMS的三期随机对照试验^[17]采用符号数字形式测试(symbol digit modalities test, SDMT)评估1346例患者治疗1年前后的认知功能,结果证实奥扎莫德治疗1年后显著提高SDMT评分,改善患者认知功能。但是该研究的对照药物干扰素beta-1a对患者SDMT评分没有明显改变。因此,DMT对RRMS患者认知功能的改善作用仍然存在较大的不确定性,其他上市的DMT对RRMS患者认知功能的改善作用仍需要大样本量三期随机对照试验验证。

目前临床上评估MS患者的认知功能的工具较多,评估的角度,使用难易程度,和评估时间存在较大的差异。目前已经验证过的认知功能评估工具包括简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)、SDMT、步态听觉连续加法测试(paced auditory serial addition test, PASAT)、自由回忆和辨识测试(free recall and recognition test, FRRT)及由这些工具组合的评估套装^[6]。这些工具的优缺点总结见表1。在这些认知功能评估工具中,SDMT在临床实践和临床试验中使用最广。研究证明SDMT与MS患者大脑萎缩存在显著相关性^[18],并且SDMT可预测MS患者认知和汽车驾驶表现^[19]。另外,SDMT具有不受练习效果影响^[20],评估时间花费少(不超过5 min)等优势。因此,SDMT常常作为单独评估工具在临床中用于MS患者认知功能障碍的筛查以及评估治疗对MS患者认知功能的影响。

为了更好的了解认知功能障碍在国内MS患者中的现状和影响因素,本综述系统检索了国内外主要文献数据库(英文:MEDLINE, EMBASE, Web of

作者单位

1. 中南大学湘雅医院神经内科

长沙 410008

2. 长沙诺民医疗科技有限公司

长沙 410008

3. 多伦多大学卫生技术评估中心

加拿大 多伦多

M5G 2C4

收稿日期

2022-03-17

通讯作者

杨欢

403850@

csu.edu.cn

表1 MS认知功能主要测试工具优缺点总结

测试工具	认知功能测试领域	测试时间	主要优点	主要缺点
简易智能精神状态检查量表(MMSE)	时间和地点定向、记录、注意力和计算、回忆、语言和视觉构造	10 min	访谈问题较少,评分简单。评分可以预测轻度行动残疾、复发缓解患者局部认知功能障碍。	评估痴呆不敏感。
蒙特利尔认知评估量表(MoCA)	即时和延迟记忆能力、定向能力、和语言流利程度	10-15 min	广泛用于各种疾病认知功能障碍筛查。	评估耗时较长。
符号数字形式测试(SDMT)	注意力和信息处理速度	5 min	与MS患者的脑萎缩程度相关,可用作评估MS患者认知的唯一神经心理学工具,不受练习效果影响。	仅限于使用阿拉伯数字的人群。
步态听觉连续加法测试(PASAT)	注意力和信息处理速度	10-15 min	广泛用于认知功能障碍筛查。	涉及语言功能、数字可视化和计算。仅限于使用阿拉伯数字的人群。容易收到练习效果和其他机体状态影响。
自由回忆和辨识测试(FRRT)	记忆和辨识能力	5 min	没有地板效应或天花板效应,具有区分疾病严重程度的能力。	认知功能评估领域不够广泛。

Science, The Cochrane Library; 中文: 万方, 中国知网和维普), 整理 2011 年至 2021 年发表的与中国 MS 患者认知功能障碍相关文献(17 篇中文文献和 8 篇英文文献), 通过梳理文献证据总结国内 MS 患者认知功能障碍现状和国内 MS 患者认知功能障碍风险影响因素, 提高国内临床对 MS 患者认知功能障碍的认识, 探讨国内 MS 患者认知功能障碍风险和疾病负担控制策略。

1 国内 MS 患者认知功能障碍评估现状

国内有 2 项研究采用多种认知功能评估工具估算 MS 患者存在认知功能障碍的比例。一项研究采用 MoCA 分别评估北京郊区大兴 90 例 MS 患者和 90 例社区健康志愿者的认知功能^[21]。该研究纳入的 MS 患者存在认知功能障碍比例为 86.7%, 几乎是健康志愿者认知功能障碍比例的 6 倍。另一项来自香港的研究利用多个认知功能评估工具在 21 例 MS 患者中筛查认知功能障碍的患者, 报告比例为 42.9%(SPART 评估) ~ 71.4%(SDMT 评估)^[22]。不同工具筛查出认知功能障碍比例差异可能说明这些评估工具筛查能力存在一定的差异, 临床需要选择合适的评估工具。此外, 有较多研究采用不同评估工具比较 RRMS 患者和健康对照认知功能水平。MoCA^[23,24]、SDMT^[23,25-28]和 PASAT^[23,29-31]评分结果高度一致, 均证实 MS 患者认知功能显著低于健康对照。一项包括 94 例 RRMS 患者的研究报告认知功能障碍患者占比为 40%, 其中语言学习和记忆障碍比例为 40%, 执行功能障碍比例为 38%, 听力工作记忆障碍比例为 40%, 处理速度障碍比例为 23%^[32]。另外一项研究纳入的 36 例 RRMS 患者中, 受损率最高的认知功能领域是语言学习和记忆(44%), 其次是执行功能(39%)、处理速度(31%)、听觉工作记忆(31%)、视觉感知(28%)、选择性注意(22%)和简单听觉注意(19%)^[33]。

2 国内 MS 患者认知功能障碍危险因素

国内不少研究探讨 MS 患者认知功能障碍可能的危险因

素。存在认知功能障碍的 MS 患者较没有认知功能障碍的 MS 患者年龄高出 3 ~ 9 岁, 并且 EDSS 评分较高^[26,34-39]。其他相关性研究表明年龄和 EDSS 与认知功能评估工具 SDMT 评分存在显著的相关性^[23,25,38,39], 年龄和 EDSS 评分越高, SDMT 评分越低。由于年龄本身就是 MS 疾病严重程度的影响因素, EDSS 是 MS 疾病严重程度的指标, 这些证据表明 MS 患者疾病程度越严重, 认知功能受损就越严重。另外, MS 患者受教育年数与 SDMT 评分显著正相关^[25,38], 说明患者受教育程度越高, 疾病对认知功能的负面影响可能相对较少。

随着影像学的发展, 不少研究开始探讨 MS 患者大脑结构和功能与认知功能之间的关系。一项研究利用 26 例香港 MS 患者核磁检查结果和认知功能评估结果进行相关性分析^[40], 发现大脑容量减少与认知功能评分呈负相关($r = -0.658, P < 0.001$), 大脑容量减少(脑萎缩)的患者认知功能较差。同时, 该研究报告脑实质分数与语言学习记忆($r = 0.421, P = 0.032$)、处理速度($r = 0.575, P = 0.002$)和选择性注意力($r = 0.637, P < 0.001$)表现为正相关, 进一步验证了脑容量与认知功能的相关性。一项来自重庆的研究^[28], 通过 30 例 RRMS 患者和 24 例健康对照的核磁和认知功能评估结果进行分析发现, RRMS 患者双侧丘脑、左侧海马、左侧壳核、右侧苍白球体积显著低于健康对照, 双侧丘脑和右侧苍白球的体积与 SDMT 评分呈正相关。国内也有研究发现 MS 患者大脑灰质和白质的改变与患者认知功能存在显著的相关性。另外一项来自重庆的研究比较 28 例 RRMS 患者和 28 位健康对照大脑扣带皮质结构和灌注^[25]。相对健康对照, RRMS 患者双侧扣带皮质峡部及左侧后扣带皮质显著变薄, 右侧前扣带皮质喙部显著变厚, 左侧前扣带皮质尾部、双侧扣带皮质峡部及双侧后扣带皮质血流量显著降低; 且左侧前扣带皮质尾部、扣带峡部、后扣带皮质、右侧扣带峡部及后扣带皮质的血流量和左侧后扣带皮质厚度与 SDMT 评分呈正相关。其他研究也有报告左侧丘脑($r: 0.307-0.477, P < 0.05$)和扣带皮质血流

量($r: 0.33, P=0.02$)与SDMT评分呈正相关^[27,28,38],进一步显示脑皮质功能和患者认知功能障碍的相关性。脑白质是MS主要病变部位。作为脑皮质信息传递的主要通道,MS患者中脑白质病变理论上会影响患者认知功能。国内研究证实白质病变程度与RRMS和SPMS患者认知功能显著相关。一项北京的研究纳入36例RRMS患者和21例继发性进展型MS(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)患者,采用SDMT和PASAT作为认知功能评估工具,通过相关性分析发现2种亚型的MS患者信息处理速度与Fazekas白质病灶分级显著相关,白质病灶分级越高,信息处理速度越慢($r=-0.480, P<0.05$)^[23]。

随着MS相关实验室生物标志物的发现,国内有研究探讨实验室生物标志物与MS患者认知功能的关系,包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、miR-146a和miR-132。GABA是中枢神经系统抑制性神经递质。国外有报告SPMS患者感觉运动皮质和海马中的GABA水平显著低于健康对照^[41]。一项山东的研究利用MEGA-PRESS序列技术检测26例RRMS患者和26位健康对照后扣带皮质、内侧额叶皮质和左侧海马的GABA信号,结果发现RRMS患者后扣带皮质和左侧海马GABA水平显著低于健康对照,并且这些部位的GABA水平降低与认知功能下降存在显著的相关性^[42]。微小核糖核酸(MicroRNAs, miRNAs)是基因表达关键调控因子,miRNA通过影响神经胶质细胞和外周免疫细胞参与MS发病过程^[43]。MS患者中miRNA异常表达的种类较多,不同亚型患者异常表达的miRNA种类也有区别。国内有研究发现存在认知功能障碍RRMS患者外周血miR-146a和miR-132的浓度显著高于没有认知功能障碍的患者^[37]。进一步相关性分析也发现这2种miRNA与患者认知功能水平呈负相关,患者外周血miRNA水平越高,认知功能越差。这2个miRNA也是患者认知功能障碍的独立危险因素,miR-132与患者认知功能障碍风险的比值比(OR 5.218)大幅度高于miR-146a(OR 1.356)。因此,miR-132可能更适合作为RRMS患者认知功能障碍评估的实验室生物标志物,与国外研究报告一致^[44]。

3 国内MS患者认知功能障碍管理存在的挑战和对策

国内有限的文献证据表明国内MS患者与国外患者一样广泛存在认知功能障碍。用于MS患者认知功能评估工具较多,但这些工具筛查MS患者认知功能障碍的角度、诊断能力和操作时间存在较大差异。选择合适的认知功能评估工具是国内MS疾病管理的重要组成部分。国内MS临床指南尚未推荐认知功能障碍评估工具。在国内研究采用的认知功能评估工具中,SDMT具有操作简单、耗时少和敏感度高的特点。同时,SDMT评估的角度也是MS患者主要受损的语言学习能力、执行能力和处理速度,并且SDMT不受评估次数的干扰,目前应用广泛。

国内MS患者发病年龄通常在30岁左右,其中约80%属于RRMS,且整个病程可能高达近20年^[45]。因此,认知功能障碍对患者的影响较大。研究证实认知功能障碍在RRMS患者中的

比例低于进展型MS患者,因此认知功能障碍的筛查和管理在RRMS患者的疾病管理中显得尤为重要。目前国内的证据均有发现MS患者大脑结构和功能与认知功能存在较强的相关性,miR-132对RRMS认知功能障碍的预测能力极强。临床上可以充分利用这些检查与SDMT组合,提高筛查RRMS患者认知功能障碍的能力。但目前国内相关文献证据都是基于小样本量研究,与认知功能障碍相关的危险因素均需要在大样本量研究中进行验证后才可用于指导疾病的治疗和管理。由于国内MS患者极为分散,单中心研究开展大样本量研究较为困难。因此,在国内建立MS患者注册网络,系统随访患者认知功能,才能支持大样本量真实世界研究,产生具有代表性的证据支持MS疾病临床管理和MS相关卫生政策制定。

目前国内文献证据主要集中在了解MS患者认知功能障碍现状和危险因素,认知功能障碍在MS患者中造成的疾病负担的研究较少。另外,国内也缺乏研究评估MS治疗对认知功能障碍的影响。大多数MS患者属于RRMS,国内需要不仅能够有效控制MS疾病进展,也需要能够改善患者认知功能的治疗药物。未来需要更多的研究量化认知功能障碍在国内RRMS患者造成的疾病负担和评估RRMS治疗药物DMT对认知功能的影响,支持临床在MS患者中常规评估认知功能,尽早对MS患者出现的认知功能障碍进行诊断和治疗。

参考文献

- [1] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 162-173.
- [2] Tian DC, Zhang C, Yuan M, et al. Incidence of multiple sclerosis in China: a nationwide hospital-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 1: 100010.
- [3] Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 700-722.
- [4] Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 1139-1151.
- [5] Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management[J]. *CNS Drugs*, 2002, 16: 445-455.
- [6] Korakas N, Tsolaki M. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of neuropsychological assessments[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2016, 29: 55-67.
- [7] Helekar SA, Shin J, Mattson BJ, et al. Functional brain network changes associated with maintenance of cognitive function in multiple sclerosis[J]. *Front Hum Neurosci*, 2010, 4: 219.
- [8] Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e71058.
- [9] Rocca MA, Barkhof F, De Luca J, et al. The hippocampus in multiple sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 918-926.
- [10] Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis[J]. *Neuroimage*, 2007, 36: 1294-1300.
- [11] Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32: 1535-1543.
- [12] Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler J*, 2013, 19: 1290-1296.

- [13] Maria Pia Amato, Elio Prestipino, Angelo Bellinva. Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19: 333-347.
- [14] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, et al. The effect of disease modifying therapies on brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0116511.
- [15] Amiri H, de Sitter A, Bendfeldt K, et al. Urgent challenges in quantification and interpretation of brain grey matter atrophy in individual MS patients using MRI[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 19: 466-475.
- [16] Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis[J]. *Neurology*, 2020, 94: e2373-e2383.
- [17] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 1009-1020.
- [18] Jacobsen C, Zivadinov R, Myhr KM, et al. Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: A 10-year follow-up study[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021, 7: 2055217321992394.
- [19] Schultheis MT, Weisser V, Ang J, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91: 465-473.
- [20] Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire[J]. *Mult Scler J*, 2008, 14: 940-946.
- [21] 董立平, 石庆丽, 张玉梅. 多发性硬化患者认知功能障碍分析[J]. *中国医刊*, 2013, 48: 46-47.
- [22] Leung SST, Chan KH. Cognitive impairment of Chinese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler*, 2016, 22: 444.
- [23] 张弥兰, 许二赫, 董会卿, 等. 多发性硬化患者信息处理速度及影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96: 1173-1177.
- [24] Gu XQ, Liu Y, Gu JB, et al. Correlations between hippocampal functional connectivity, structural changes, and clinical data in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study using multimodal magnetic resonance imaging[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17: 1115-1124.
- [25] 郑桥, 李咏梅, 顾瑶, 等. 复发缓解型多发性硬化患者扣带皮层结构和灌注变化[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36: 1606-1610.
- [26] 王荔, 刘晓加, 张涛, 等. 多发性硬化工作记忆受损特点信息处理速度障碍[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32: 347-351.
- [27] 顾瑶, 李咏梅, 罗琦, 等. 动脉自旋标记评估复发-缓解型多发性硬化灰质灌注改变及临床评分相关性[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38: 1578-1583.
- [28] 顾瑶, 李咏梅, 韩永良, 等. 复发缓解型多发性硬化患者深部灰质核团体积和灌注改变与临床评分的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35: 181-185.
- [29] 吴麟, 龚洪翰, 周福庆, 等. DTI联合ReHo在复发-缓解型多发性硬化患者海马区的研究[J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32: 1394-1398.
- [30] 吴麟, 龚洪翰, 周福庆, 等. 复发-缓解型多发性硬化患者静息态下海马功能连接的fMRI研究[J]. *实用放射学杂志*, 2013, 29: 1199-1202.
- [31] 吴麟, 周福庆, 张悦, 等. 基于体素的静息态fMRI观察复发-缓解型多发性硬化患者全脑度中心度改变[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30: 209-213.
- [32] Ng A, Wong A, Au C, et al. Cognitive performance and clinical profiles of relapsing and progressive multiple sclerosis patients in Hong Kong[J]. *Mult Scler J*, 2020, 26: NP51.
- [33] Zhao L, Ng A, Lam B, et al. Impaired cognition is related to microstructural integrity in relapsing remitting multiple sclerosis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7: 1193-1203.
- [34] 聂菀, 吴哲. 采用 α -硫辛酸改善多发性硬化认知功能障碍的作用观察[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10: 196-197.
- [35] 林艾羽, 陈富勇, 王晓毅, 等. 多发性硬化患者认知损害的检测及其影响因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38: 582-586.
- [36] 张焕, 谢富华. 认知康复治疗在多发性硬化认知功能损害中的积极作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10: 842-844.
- [37] 谢阳, 刘梦兰, 罗思维, 等. 复发缓解型多发性硬化患者外周血miR-132、miR-146a与认知障碍的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37: 2507-2510.
- [38] 郑桥, 李咏梅, 谢敏, 等. 复发缓解型多发性硬化患者扣带束白质完整性与扣带皮质灌注研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28: 17-21, 30.
- [39] 刘光云, 丛琳, 郭守刚. 多发性硬化患者认知功能障碍的特点[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53: 51-54.
- [40] Ng A, Au C, Wong A, et al. Brain volume loss can predict cognitive impairments by neuropsychological battery in a cross-sectional study of Chinese patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler J*, 2019, 25: 442-443.
- [41] Larochelle C, Uphaus T, Prat A, et al. Secondary progression in multiple sclerosis: neuronal exhaustion or distinct pathology[J]? *Trends Neurosci*, 2016, 3: 325-339.
- [42] Cao G, Edden RA, Gao F, et al. Reduced GABA levels correlate with cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28: 1140-1148.
- [43] Ma X, Zhou J, Zhong Y, et al. Expression, regulation and function of microRNAs in multiple sclerosis[J]. *International journal of medical sciences*, 2014, 11: 810.
- [44] Sheinerman KS, Tsivinsky VG, Crawford F, et al. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment[J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4: 590.
- [45] Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5: 672-682.

(本文编辑:唐颖馨)