

慢性疲劳综合征的心理特征、 认知特征及研究展望

张智君 唐日新

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是一种以疲劳、低热(或自觉发热)、疼痛、注意力不集中、记忆力差、睡眠障碍和抑郁等非特异性表现为主的综合征^[1]。其主要特征:①诱因复杂,往往由病毒感染、重要生活事件或心理、社会应激等引起;②体格和实验室常规检查一般无显著异常,症状以主诉为主,界定比较困难;③病理机制不明,目前无根本性治疗方法。CFS 发生率较高且严重影响患者的工作活动和健康。更重要的是,在当代工作快节奏、高压力和多变的环境中,临床上以精神紧张、慢性疲劳为主诉的患者日益增多。例如,经常与电脑打交道的人、中高层管理人员、高考前的中学生以及期末考试期间的大学生患 CFS 的比率明显上升。美国疾病预防控制中心(CDC)预测 CFS 将成为影响人类健康的主要疾病之一。

一、CFS 的病理机制

对于 CFS 的病理机制,不同医学专家提出了“病毒感染”、“免疫系统异常”、“内分泌系统异常”、“代谢异常”和“脑障碍”等学说。

关于“病毒感染”,目前认为至少有 9 种 DNA 或 RNA 病毒与 CFS 的发生有关,包括 EB 病毒、肠道病毒(尤其是柯萨奇 B 组病毒)或人疱疹病毒 6 型(HHV-6)等。例如, Ablashi 等^[2]发现, CFS 患者的 HHV-6 抗体和 HHV-6 DNA 水平有显著增加。关于“免疫系统异常”,研究发现, CFS 患者外周血中自然杀伤细胞(NK 细胞)和淋巴细胞(如 CD3 抑制性 T 细胞)的数量和活性会出现减少。例如, Ogawa 等^[3]发现 L-精氨酸能显著增强健康组的 NK 细胞活性而 CFS 患者却无此反应,同时发现 L-精氨酸对 NK 细胞的激活受一氧化氮的调制,因此推测 CFS 患者的这种调制功能可能存在缺陷。另外,研究还发现, CFS 患者人白细胞 II 类抗原(HLA-DR/DQ)

的表达与对照组差异有显著性,提示基因因素在诱发 CFS 过程中也有一定的作用。也因为如此,有研究者认为 CFS 应称为慢性疲劳免疫功能缺陷(或障碍)综合征。

尽管不断有新的事实支持上述不同的学说,但至今仍难以确定 CFS 与病毒感染、免疫系统、内分泌系统和代谢活动等异常之间的直接因果关系。这一现状也影响到 CFS 的治疗,即目前一般只能采用对症下药(如采用抗病毒药、免疫调节剂、抗抑郁药和镇静剂等)的方法来缓解 CFS 的症状,无法获得满意的疗效。

与病因和治疗方法研究进展缓慢的情形相反,心理学和神经科学等领域专家的工作却获得了比较明显的进步,他们发现 CFS 具有典型的心理特征和认知障碍特征,且 CFS 患者的认知障碍存在一定的脑机制。

二、CFS 的心理特征

许多研究表明,心理和社会因素是产生和影响 CFS 的重要原因之一,同时 CFS 患者均显示出明显的心理和行为特征。

有关心理和社会因素对 CFS 的产生和变化的影响效应,以往 Theorell 等^[4]和傅京丽等均作过报道,前者的研究表明 CFS 患者在发病前的数月内发生负性生活事件的比例较高,后者则揭示 CFS 患者的工作负荷、人际关系和子女教育等社会和心理应激较高且以敏感、情绪不稳定和神经类型弱型的内向性格者居多。Johnson 等^[5]对 16 例 18~53 岁的 CFS 患者、19 例 23~68 岁的多发性硬化症患者和 16 名健康志愿者进行比对研究,发现 CFS 患者往往缺乏对医生和其他人的信任,在一些个性变量上不同于健康者。笔者等对具有许多 CFS 症状的大学生考期应激现象进行了问卷调查,结果发现大学生对考试结果的过度关注、对考试内容的主观认知以及节奏纷乱的生活、学习环境是诱发和影响考期应激

的最重要原因。

CFS 患者的心理和行为特征在许多方面不同于健康人,如抑郁、焦虑、缺乏自尊、安全感和社会支持感、缺乏控制感等。例如, Creswell, Chalder^[6]对 24 例 CFS 患者、20 例慢性疾病患者和 24 名健康志愿者进行了测量分析,结果发现 CFS 患者显示出较低的自尊。Metzger, Denney^[7]让 40 例 CFS 患者和 40 名健康志愿者从事斯特鲁普任务(Stroop task),并让他(她)们估计自己的操作成绩,结果发现在校正抑郁分数差异(CFS 患者的抑郁分数较高)所产生的效应后,两个组别的操作分数差异无显著性,但 CFS 患者往往低估自己的作业成绩,推测这可能与他们不恰当地提高了自我标准有关。Houdenove 等^[8]的研究则揭示,CFS 患者更多地表现出好争辩、情绪化、抑郁和焦虑等症状,尤其显示出对自己不满意、缺乏安全感和社会认同感。Pollachek 分析 102 例 CFS 患者的健康状况与耐久力、社会支持和健康促进行为之间的相关,结果发现前者与后三者的相关分别为 0.53、0.44 和 0.36,均达到显著的水平。Gray 等^[9]的比较研究证实,青少年 CFS 患者除出现身体不适和学习成绩下降等问题外,还存在心理和社会方面的问题。Moss, Petrie^[10]发现,CFS 患者对他们当前的健康状况往往评价较低,显示出较强的疾病认同感,一般将患病的原因归因于外在因素,在对待疾病的态度上常采用限制应激和活动水平的策略。

三、CFS 的认知障碍特征

CFS 患者除显示出抑郁、自卑、紧张和不满意等心理和社会特征外,还表现出一定程度的认知障碍或缺陷,主要反映在注意、学习和记忆等认知加工能力方面。例如,Fuentes 让 14 例 CFS 患者和 16 名健康志愿者完成一系列认知测量,结果发现前者的认知操作速度较慢(反应速度较慢、准确率较低),同时其内部变异性较大(标准差和变异系数较大),因此推测两者存在一定的关系。Crowe 等^[11]在研究中让 26 例 CFS 患者和 26 名健康志愿者从事一系列认知能力测验和精神心理测验,结果前者在与认知项目有关的自我报告测验中得分正常,但抑郁分数较高;如果排除抑郁因素差异的效应,则他(她)们显示出显著的学习能力损害,后一结果支持 CFS 患者中枢神经系统出现障碍的假设。Daly 等^[12]让 29 例 CFS 患者完成一系列认知功能测验,结果在记忆、语言和空间能力上的得分与健康对照组差异有显著性,其中记忆功能的缺陷在排除抑郁的效应后仍显著,因

此认为 CFS 患者在认知功能上的缺陷不能完全以其具有较高的抑郁分数来解释。Ross 等^[13]让 17 例 CFS 患者和 19 名健康对照组从事情绪状态、个性和神经心理(包括记忆、找词和注意集中、注意持续和注意转移等操作)测验,结果前者在 3 项注意分配的测验上存在缺陷,且疲劳症状的严重程度与注意分配作业分数存在显著负相关。Lawrie 等^[14]发现,CFS 患者不仅运动能力明显下降,而且在认知测验上的分数也普遍较低。Dobbs 等^[15]应用 4 项神经心理测验来评价 20 例 CFS 患者的工作记忆能力,发现 CFS 患者在那些需要抗拒外界干扰和进行有效时间分配的任务上显示出记忆障碍,其认知功能障碍主要表现在中枢加工方面。Michiels 等^[16]也发现,CFS 患者存在一种非通道特定的注意功能紊乱,即加工速度减退、工作记忆受损以及信息理解能力下降是 CFS 患者认知障碍的最重要特征。

四、CFS 认知特征的脑机制

与此同时,许多研究预示,CFS 患者的认知功能障碍存在一定的脑机制。这些机制包括脑形态结构异常、脑能量代谢异常和脑其他生化物质代谢异常等方面。

在脑形态结构方面,Lange 等^[17]通过核磁共振技术发现,CFS 患者额叶皮层出现异常,并据此推测这与 CFS 患者所显示的严重认知障碍有关。Lange 等^[18]还发现,CFS 患者的脑室容量大于正常组。Natelson^[19]在综述中提到,CFS 患者往往显示出显著的认知功能缺陷,在认知功能存在障碍的 CFS 患者中约 66% 存在脑 MRI 异常,通常表现为前额叶局部区域的轻微损伤。Cook 等^[20]分析了 48 例 CFS 患者的 MRI 与自我报告身体状况之间的关系,发现两者存在对应关系,即伴随 MRI 异常的 CFS 患者比没有 MRI 异常的 CFS 患者报告了更多的身体功能障碍。Hammond^[21]对一个伴随严重认知功能障碍的 21 岁 CFS 患者进行了追踪研究,发现其单光子发射计算机断层扫描(SPECT)图像存在异常,同时其左额叶 EEG 出现过多的 θ 波节律,因而推测这些变化与其认知障碍存在一定的关系。

不少研究发现,CFS 患者的脑功能代谢也存在障碍。例如,Machale 等^[22]利用灌注技术发现 CFS 患者的丘脑血流量增加而前额叶血流量降低,估计这可能是导致其注意兴奋性较高并出现神经心理障碍的神经机制。有人利用计算机扫描技术发现早期 CFS 患者的一侧颞叶和海马部位血流减少,因为这

些部位与记忆活动有密切关系,所以推测这可能是患者记忆力下降的机制之一。Tomoda 等^[23]对 3 例儿童 CFS 患者进行 CT 和脑代谢水平等测量,结果发现 2 例患者的左侧颞叶和左侧枕叶血流水平显著降低,而另一例的左侧基底神经节和左侧丘脑的血流量显著提高。

为检验 CFS 患者的皮层是否出现其他生化物质代谢异常,Puri 等^[24]对 8 例 CFS 患者和 8 名健康志愿者进行了比对测试,结果发现前者枕叶皮层的胆碱/肌氨酸比率(0.97)显著高于后者(0.76),同时胆碱的空间分布存在缺陷,因此认为 CFS 患者大脑的磷脂代谢存在异常。Vassallo 等^[25]的研究则发现 CFS 患者的催乳激素对氟苯丙胺(5-羟色胺释放激活物质)的反应出现增强,并揭示这种增强是突触前 5-羟色胺神经元的活性提高而非外周有效色氨酸增加所致。Parker 等^[26]以大量的研究资料为基础,对 CFS 患者的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)通路和其他神经内分泌通路情况进行了综述性分析,发现相当数量 CFS 患者的 HPA 功能出现降低而 5-羟色胺功能呈现增强,同时催眠系统和精氨酸抗利尿激素也发生异常。

五、研究展望

综上所述,虽然有关 CFS 病理机制和治疗方法的研究目前仍有待发展和突破,但 CFS 发生和变化的心理因素以及 CFS 患者存在认知功能障碍的事实却已得到不少研究的支持。如果研究者能对 CFS 患者认知障碍的神经机制作进一步检验,即从一条全新的思路去探讨 CFS 病理机制的问题,也许能获得事半功倍的结果。更具体地说,通过对 CFS 患者的认知活动特征(或认知障碍)及其神经生理机制进行测量、分析和评价,不仅对 CFS 的诊断和治疗具有重要的实际意义,而且可为揭示 CFS 的作用规律并阐明其病理机制提供某些理论依据。

需要指出的是,虽然已有研究者利用 CT 和 MRI 等技术来探讨 CFS 的认知脑机制问题,但这些研究比较初步,将认知活动与神经活动紧密联系的研究较为少见。同时,采用 CT 和 MRI 等脑成像技术来研究 CFS 患者认知障碍的脑机制还存在时间分辨率低的缺陷,难以精确揭示 CFS 认知活动特征的神经机制。

高分辨率脑电图(EEG)和事件相关电位(event related potential,ERP)等现代脑电测量技术因具有较好的时序性而已广泛应用于认知活动的神经电机制

研究。例如,利用 ERP 的 N1 波和 N2 波可研究非随意注意(朝向反射),利用负波差(negative difference)可研究随意注意,利用伴随负慢电变化(contingent negative variation,CNV)可研究注意、运动准备及其相互关系,利用 N4 波可研究言语知觉的不匹配性,利用 N3 波可研究记忆效能和信息加工,利用慢电位可区分不同性质的记忆编码等。

从认知神经科学的角度出发至少可以探讨与 CFS 认知障碍有关的三个重要问题:第一,CFS 患者具有怎样的认知特征?对该问题进行探讨,不仅可以分析 CFS 患者的认知障碍,且有助于制订 CFS 的认知诊断标准;第二,CFS 患者与健康对照组的认知神经电位活动存在怎样的差异?对该问题进行研究不仅可以揭示 CFS 认知障碍的 EEG 机制,还可为开发 CFS 的客观诊断方法提供依据;第三,CFS 患者认知能力的恶化,是完全取决于中枢机制呢,还是外周机制兼而有之?如果 CFS 认知障碍是中枢系统抑制保护的结果,则缓解中枢疲劳的措施(包括药物)应该有助于改善 CFS 的认知活动;如果外周因素也是重要的机制,则改善外周器官的状况(如精神放松、运动和药物等)对缓解 CFS 认知障碍也应具有积极的意义。

参 考 文 献

- 1 Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*, 1994, 121:953-959.
- 2 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, et al. Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome patients. *J Clin Virol*, 2000, 16:179-191.
- 3 Ogawa M, Nishiura T, Yoshimura M, et al. Decreased nitric oxide-mediated natural killer cell activation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28:937-943.
- 4 Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, et al. Critical life events, infections, and syndrome during the year preceding chronic-fatigue-syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosom Med*, 1999, 61:304-310.
- 5 Johnson SK, Lange G, Tiersky L, et al. Health-related personality variables in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *J Chronic Fatigue Syndrome*, 2001, 8:41-52.
- 6 Creswell C, Chalder T. Underlying self-esteem in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*, 2002, 53:755-761.
- 7 Metzger F, Denney DR. Perception of cognitive performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med*, 2002, 24:106-112.
- 8 Houdenhove B, Neerinx E, Onghena P, et al. Daily hassles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care: a controlled quantitative and qualitative study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2002, 71:207-213.
- 9 Gray D, Parker CNY, White T, et al. A comparison of individual and family psychology of adolescents with chronic fatigue syndrome, rheumatoid arthritis, and mood disorders. *J Develop Behav Pediatrics*, 2001, 22:234-242.

- 10 Moss MR, Petrie KJ. Discriminating between chronic fatigue syndrome and depression: a cognitive analysis. *Psychol Med*, 2001, 31:469-479.
- 11 Crowe SF, Casey A. A neuropsychological study of the chronic fatigue syndrome: support for a deficit in memory function independent of depression. *Austral Psychologist*, 1999, 34:70-75.
- 12 Daly E, Komaroff AL, Bloomingdale K, et al. Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 2001, 8:12-22.
- 13 Ross S, Fantie B, Straus S, et al. Divided attention deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2001, 8:4-11.
- 14 Lawrie SM, Machale SM, Cavanagh JTO, et al. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychol Med* 2000, 30:433-442.
- 15 Dobbs BM, Dobbs AR, Kiss I. Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *J Intern Neuropsychol Society*, 2001, 7: 285-293.
- 16 Michiels V, Degucht V, Cluydts R, et al. Attention and information processing efficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1999, 21: 709-729.
- 17 Lange G, Deluca J, Maldjian JA, et al. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci*, 1999, 171:3-7.
- 18 Lange G, Holodny A, DeLuca J, et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2001, 8:23-30.
- 19 Natelson BH. Chronic fatigue syndrome. *JAMA*, 2001, 285:2557-2559.
- 20 Cook DB, Lange G, Deluca J, et al. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome. *Intern J Neuroscience*, 2001, 107:1-6.
- 21 Hammond DC. Treatment of chronic fatigue with neurofeedback and self-hypnosis. *Neuro Rehabilitation* 2001, 16:295-300.
- 22 Machale SM, Lawrie SM, Cavanagh JTO, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry*, 2000, 176: 550-556.
- 23 Tomoda A, Miike T, Yamada E, et al. Chronic fatigue syndrome in children. *Brain Develop* 2000, 22:60-64.
- 24 Puri BK, Counsell SJ, Zaman R, et al. Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatrica Scand*, 2002, 106:224-226.
- 25 Vassallo CM, Feldman E, Peto T, et al. Decreased tryptophan availability but normal post-synaptic 5-HT-sub (2C) receptor sensitivity in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med*, 2001, 31:585-591.
- 26 Parker AJR, Wessely S. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001, 31:1331-1345.

(收稿日期 2003-04-07)

(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

广西壮族自治区 1990 ~ 2001 年 钩端螺旋体病流行病学分析

梁江明 林新勤 韦锦平 黄德蕙 秦石英 鲁翠芳 王学燕 吴秀玲

广西是我国钩端螺旋体病(钩体病)的重灾区之一,为此就广西近 12 年来人间钩体病流行情况进行分析。1990 ~ 2001 年全区累计发病 8 381 例,死亡 408 例,病死率为 4.78%,年发病率在 0.26/10 万 ~ 5.08/10 万,年均发病率为 1.55/10 万。发病呈现明显的季节性,1 ~ 5 月份病例较少,6 月份病例明显增加,7 ~ 9 月份维持在较高水平,8 月份是发病高峰,10 月份病例逐渐下降。7 ~ 9 月份的病例数占全年总病例数的 87.60%,是钩体病的流行季节。钩体病分布广泛,全区 8 个地区均有病例报告,年均发病率由高到低依次为河池、桂林、南宁、柳州、梧州、玉林、百色及钦州地区。钩体病主要在农村流行,受害者主要是农民,其发病人数占总发病人数的 63.75%,其次是学生,其发病人数占总发病人数的 21.11%;各年龄组均有发病,最小 1 岁,最大 80 岁,以青少年和壮年发病居多。10 ~ 45 岁年龄段人群的发病人数占总发病人数的 50.98%,男性发病明显多于女性,男女发病比例为 1.8:1。钩体病以稻田型为主要流行形式,洪水型和雨水型也时有发生。流行菌群以黄疸出血群为主,其次是流感

伤寒群和澳洲群。分析 382 例病例结果显示,黄疸出血群占 51.31%,流感伤寒群占 21.47%,澳洲群占 14.66%,其他占 12.25%。

结论 广西钩体病流行特点,第一,该病主要在农村流行,受害者主要是农民,其发病人数占总发病人数的 63.75%,其次是学生,占 21.11%。这是由于农民赤手赤脚下田地劳动接触疫水多的缘故,因此,农民是防治的重点人群。学生,特别是农村学生放暑假回家帮忙做农活或到水中游泳等,不可避免受到钩体感染,他们也是本病的高危人群。近年来,节假日旅游不断升温,城镇居民到野外游玩大增,接触疫水机会增加,应该引起足够的重视。第二,以青少年和壮年发病居多,男性发病明显多于女性。可能是因为接触机会不同所致。第三,发病呈现明显的季节性。7 ~ 9 月份的病例数占总病例数的 87.60%,是本病的流行季节,8 月份是发病高峰。第四,稻田型是本病的主要流行形式。第五,流行菌群以黄疸出血群为主。

(收稿日期 2003-03-06)

(本文编辑:张林东)