

## 多发性硬化患者疲劳症状心理干预的研究进展

姚辉 李翠景 范凯婷 常红

100053 北京,首都医科大学宣武医院 国家老年疾病临床医学研究中心神经内科

通信作者:常红, Email: changhong19791111@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.11.009

**【摘要】** 疲劳是多发性硬化患者的一种常见症状,表现为主观的疲惫感、身体和(或)精神方面的能量不足,是其致残、失业的重要原因,严重影响多发性硬化患者的生活质量。心理障碍是多发性硬化患者疲劳持续和病情恶化的重要原因之一,以往研究在多发性硬化疲劳心理干预如认知行为疗法、正念疗法、放松疗法、自我管理项目和引导想象等方向进行了相关探索,对于改善多发硬化患者疲劳症状有一定的效果。本文就国内外有关多发性硬化患者疲劳症状的心理干预方法及干预效果等进行综述,旨在为未来多发性硬化患者疲劳症状心理干预相关研究提供理论依据。

**【关键词】** 多发性硬化; 疲劳; 心理干预; 综述

### Research progress on psychological intervention for fatigue in patients with multiple sclerosis

Yao Hui, Li Cuijing, Fan Kaiting, Chang Hong

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University & National Clinical Research Center for Geriatrics, Beijing 100053, China

Corresponding author: Chang Hong, Email: changhong19791111@126.com

**【Abstract】** Fatigue is a common symptom in patients with multiple sclerosis, characterized by subjective exhausted and insufficient physical and/or mental energy. It is an important cause of disability and unemployment, seriously affecting the quality of life of patients with multiple sclerosis. Psychological disorders are one of the important reasons for the persistence and deterioration of fatigue in patients with multiple sclerosis. Previous studies have explored psychological interventions for multiple sclerosis fatigue, such as cognitive-behavioral therapy, mindfulness therapy, relaxation therapy, self-management projects, and guiding imagination, which have shown certain effects in improving fatigue in multiple sclerosis patients. This paper reviews the psychological intervention methods and effects on fatigue in multiple sclerosis patients both domestically and internationally, aiming to provide theoretical basis for future research on psychological intervention for fatigue in patients with multiple sclerosis.

**【Key words】** Multiple sclerosis; Fatigue; Psychosocial intervention; Review

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导疾病<sup>[1]</sup>,是年轻成年人中常见的神经系统疾病<sup>[2]</sup>。据统计,全球约有280万例MS患者,自2013年以来,MS患病率和发病率均有增加<sup>[3]</sup>。MS的临床表现包括肢体麻木、肌肉无力、复视、平衡障碍、瘫痪疼痛和疲劳等,其中疲劳作为MS的一种常见致残症状,严重影响患者的日常和预期活动<sup>[4]</sup>。60%~90%的MS患者在发病第1年内或者在整个病程中都存在疲劳症状<sup>[5-6]</sup>,其中约1/4的患者认为疲劳是最严重的症状,是其致残、失业的重要原因,导致患者生活质量严重受损<sup>[7]</sup>。药物治疗MS患者疲劳症状虽有

一定的疗效,但其作用有限,且会出现胸痛、恶心、寒战、头痛、呼吸困难等不良反应,因此越来越多的MS患者倾向于寻求替代疗法缓解疲劳症状<sup>[8]</sup>。

MS的炎性反应对多巴胺的传递产生负面影响,被认为是MS患者疲劳和抑郁症状共同的生物学基础,且焦虑、抑郁等情绪障碍可以导致MS患者自我感觉疲劳症状的恶化<sup>[9-10]</sup>。心理干预对于改善MS疲劳症状是有效的,可通过治疗情绪障碍、改善自我管理和依从性、减轻压力、提高情绪应对技巧等方式改善MS患者的心理和身体健康水平,被建议应用到一线治疗中<sup>[11]</sup>。本文就国内外有关MS患者的心理干预方法及干预效果等进行综述,总结心理

干预在MS患者疲劳症状中应用的研究进展,为改善MS患者疲劳症状提供方向。

### 一、影响MS疲劳症状的相关因素

MS疲劳的确切发病机制目前尚不清楚,可能与大脑机制、炎性细胞因子、轴突损伤等原发性机制以及睡眠障碍、疼痛等继发性因素相关,根据是否为心因性可分为非心理因素和心理因素。

1. 影响MS疲劳症状的非心理因素: (1) 原发性因素。①大脑机制: 研究显示, MS疲劳患者在运动前后大脑皮质激活和抑制功能紊乱<sup>[12]</sup>; 另有研究发现, 疲劳与右侧颞顶叶、左侧额叶白质病灶以及额叶和顶叶皮质萎缩有关<sup>[13-14]</sup>。②炎性细胞因子: TNF- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$  以及其他炎性细胞因子如IL-1、IL-6、IL-10等的升高可能也参与了MS疲劳症状的发病机制<sup>[15-16]</sup>。③轴突损伤: 轴突脱髓鞘导致活动依赖性传导阻滞, 脉冲在安全系数降低的轴突传导, 可能导致传导不能或超极化传导阻滞<sup>[17]</sup>。(2) 继发性因素。①睡眠障碍: MS疲劳与夜间频繁醒来有关, 不宁腿综合征、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、慢性失眠等导致患者的睡眠质量差、疲劳发生增加<sup>[18]</sup>。②疼痛: 近50%的MS患者有疼痛症状, 其中12%的患者认为疼痛是其最主要的症状<sup>[19]</sup>。长期的疼痛可能导致MS患者出现焦虑障碍、抑郁障碍、睡眠障碍, 从而加重疲劳症状。③其他因素: 治疗MS某些症状的药物(如抗痉挛药、止痛药物、免疫抑制剂等)可引起疲劳<sup>[20]</sup>; 病灶累及脊髓导致膀胱功能障碍时, 也可导致患者出现焦虑抑郁等情绪, 影响患者睡眠, 进而间接导致疲劳症状<sup>[7]</sup>。

2. 影响MS疲劳症状的心理因素: 随着研究者们对MS疲劳症状越来越关注, 与之相关的理论模型逐渐建立。2005年, Rosenberg和Shafor<sup>[21]</sup>提出了MS疲劳的病理模型, 该模型包括生理和心理因素。该模型认为, MS疲劳是原发性(脱髓鞘和中枢神经系统受累)和继发性(痉挛和虚弱)MS相关疲劳以及继发性非MS相关疲劳的综合结果, 如抑郁、焦虑、压力和睡眠障碍。同年, Strober和Arnett<sup>[22]</sup>开发了一个MS疲劳的经验模型, 该模型表明疾病严重程度、抑郁和睡眠障碍都是MS疲劳的重要独立因素。2个模型均认为心理因素是影响MS患者疲劳的重要原因之一, 相关文献也证明了以上理论模型的正确性。Kroencke等<sup>[23]</sup>认为情绪低落和无力感是MS疲劳症状的预测因子; Mills等<sup>[24]</sup>研究发现, 有抑郁症状的MS患者疲劳症状更严重, 疲劳和抑郁都可表现为缺乏动力、缺乏快感、睡眠障碍, 如果抑

郁症状不能缓解, 疲劳症状也不能消除。van Kessel和Moss-Morris<sup>[25]</sup>认为MS的原发性疾病因素触发了MS的首发症状, 而疲劳的持续或恶化则受患者对于疲劳的认知、情感、心理、认知和行为的整体影响。疲劳可影响患者的心理健康及社交功能, 反之, 焦虑抑郁等心理疾病也会加重患者的疲劳状态, 患者的思想和信念在MS疲劳中起着重要作用<sup>[26]</sup>, 适当地应用心理干预进行情绪管理有助于改善MS患者的疲劳症状。

### 二、MS心理干预方法及应用效果

1. 认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT): 是一组通过改变思维、信念和行为从而改变不良认知, 达到消除不良情绪和行为的心理治疗方法<sup>[27]</sup>, 目的在于修正消极的自动式思维和潜在意识或信念的紊乱, 进而改变患者对特定相关问题的行为模式<sup>[28]</sup>。2006年, van Kessel和Moss-Morris<sup>[25]</sup>开发的一个认知行为模型, 提出MS疲劳对日常生活的影响程度取决于认知、情绪、行为和生理因素, 这些因素相互影响, 可导致MS疲劳的恶性循环, 见图1。该模型将生物学范式和心理因素整合, 允许因素之间相互作用, 为CBT治疗MS相关疲劳提供了理论基础。Kiroopoulos等<sup>[29]</sup>在澳大利亚墨尔本的一家大型研究和教学医院进行了一项为期8周的面对面CBT的随机对照试验, 30例MS患者被随机分配到CBT干预组和常规治疗组, 以疲劳影响量表(Fatigue Impact Scale, FIS)为结局指标评估患者的疲劳症状, 在治疗第8、20周的随访中发现, CBT干预组患者的抑郁症状和疲劳程度明显下降, 且有73.4%的患者认为疲劳症状完全消失。但标准的面对面CBT可能不适合所有的MS患者, 例如行动障碍会影响其研究方案的开展。此外, MS导致的疲劳本身可能也会使患者难以完成整个疗程。因此, 基于互联网的CBT成为一种快速发展的、潜在的、有益的治疗方式。在Montañés-Masias等<sup>[30]</sup>的研究中, 40例MS患者被随机分配到MS Invigor 8(一个基于CBT治疗原则的8节课程, 包括心理教育、自我监测和改变无益的活动和思维模式)干预组或常规护理组, MS Invigor小组在8~10周内进行了3次30~60 min的电话支持会议, 会议内容是基于CBT的关于疲劳的个人认知行为管理内容, 结果显示干预组在疲劳指标以及焦虑抑郁方面均改善。Pöttgen等<sup>[31]</sup>基于CBT原则探讨了一个基于互联网的自我指导、互动的在线疲劳管理方案并实施于干预组MS患者, 结果显示, 相较于对照组, 干预组的疲劳量表得分降低。van Kessel等<sup>[32]</sup>

在网络CBT的基础上增加了专业人员的监督和指导,研究基于互联网的CBT自我管理方案在减少疲劳严重程度和影响方面的效果,对照组患者独自使用MS Invigor 8进行自我管理,干预组在对照组的基础上增加治疗师电子邮件指导,结果显示,干预组在疲劳严重程度和影响方面均有降低,但在焦虑和抑郁的变化方面两组间无明显差异。综上所述,在专业人员帮助下使用CBT能产生更积极的效果,而缺乏治疗师指导的长期练习和缺乏反馈可能会导致疗效下降甚至治疗中断。因此,未来对于CBT干预MS疲劳症状的探索需考虑到专业人员支持等相关指标。

2. 正念疗法(mindfulness-based stress reduction, MBSR): 正念为以非评判性的方式有意关注当下的体验。通过正念的多种冥想、身体觉察、瑜伽等唤醒内在专注力,提高自我调节能力,达到缓解压力、减轻疼痛和治疗疾病的目的<sup>[33]</sup>。Grossman等<sup>[34]</sup>将150例MS患者随机分配到MBSR组或对照组, MBSR组进行一个为期8周的结构化正念训练项目,结果显示在干预后以及随访期,干预组患者的疲劳症状改善。Blankespoor等<sup>[35]</sup>对MS患者进行了一项每周1次、每次2.5 h、共8次的正念干预课程,课程包括冥想练习(如身体检查、温和的瑜伽和步行冥想)、压力教学法和彼此分享经验,以及6 h的静默日和每天45 min的家庭练习,结果显示,参加MBSR后,MS患者的抑郁症状、疲劳感均下降,正念技能也有所提高。Bogosian等<sup>[36]</sup>进行了一项随机对照试验,以评估MBSR对进行性MS的潜在有效性。该

研究通过网络视频会议在8周时间内以8 h的课程进行正念干预;在治疗后和随访中,与对照组相比,正念组的疲劳、疼痛、焦虑和抑郁平均得分均有下降。但在另一项研究中,一组被明确诊断为MS的女性患者被随机分配到MBSR干预组或对照组, MBSR干预包括持续8周、每周1次、每次2.5 h的正念干预,再加上6 h的静修,结果显示,干预前后患者疲劳症状和心理健康的改善情况与对照组比较,差异无统计学意义<sup>[37]</sup>。Spitzer和Pakenham<sup>[38]</sup>进行的一项在社区环境中为MS患者提供正念小组干预的研究结果显示,MS患者的疲劳症状并未得到改善。与以往研究不同的是,为便于行动不便的人也能参加, Spitzer和Pakenham<sup>[38]</sup>的研究中未加入例如步行冥想、太极拳、瑜伽等正念运动练习。因此,对于改善MS疲劳症状而言,运动可能是MBSR中的一个要素。此外,目前MBSR中的家庭练习主要聚焦传统口头形式,结构单一,未来可借助人工智能技术设计多元化作业,调动患者积极性。

3. 放松疗法(relaxation therapy): 是一种心理干预疗法,其通过系统舒张和收缩肌肉分散注意力,使副交感神经兴奋性增加,从而改善个体的心理状态<sup>[39]</sup>。其核心理论认为放松可以改善机体神经内分泌系统的功能,影响丘脑和大脑的活动,降低焦虑水平,使患者处于良好的身心平衡状态,常用的方法包括静默法、自律训练、自我催眠、渐进性放松和生物反馈放松训练等<sup>[40]</sup>。Carletto等<sup>[41]</sup>报道了一项随机对照试验,比较眼动脱敏与再加工治疗和放松疗法对MS的疗效,共有42例MS患者被纳入研

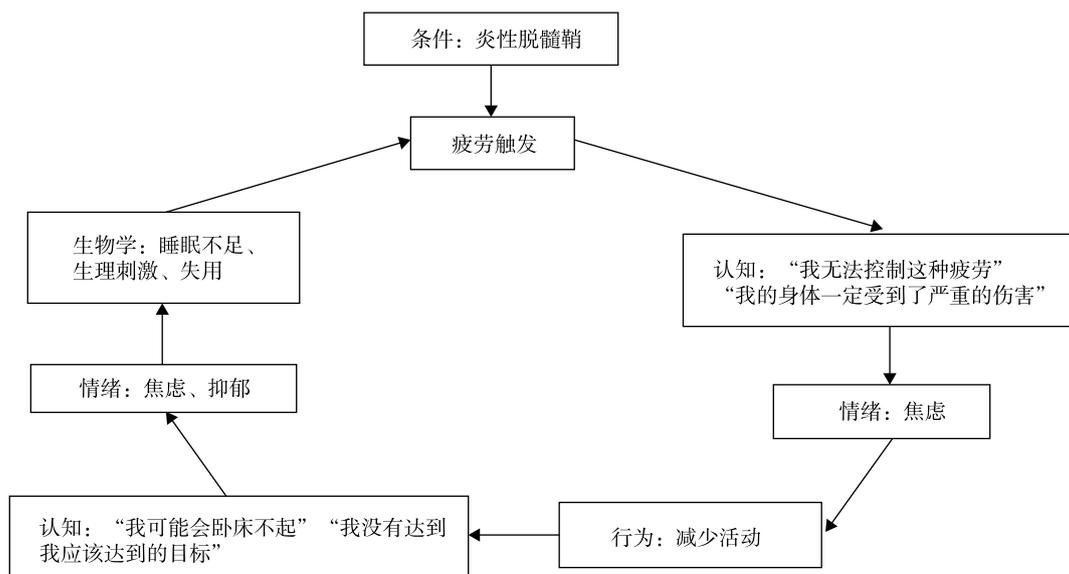


图1 多发性硬化患者疲劳的认知行为模型

究,放松疗法包括一系列的放松技术,如横膈膜呼吸、渐进式肌肉放松、可视化、线索控制的放松和快速放松。两组患者均接受了10次60 min的单独治疗,结果显示干预后两组的疲劳严重程度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)评分均有下降,放松疗法和眼动脱敏与再加工治疗对MS的疲劳均有效果( $P=0.03$ )。Dayapoğlu和Tan<sup>[42]</sup>在一家神经病学诊所研究了放松疗法对MS患者疲劳和睡眠质量的影响,共有32例符合纳入标准的MS患者接受了干预,包括大约1 h的一对一患者放松教育,并聆听了关于放松练习的光盘,每天1次,持续6周;干预前和干预6周后采用FSS评估患者的疲劳症状,结果发现干预后的FSS平均得分较干预前下降。Vazirinejad等<sup>[43]</sup>进行了一项安慰剂对照的临床试验,以探索渐进式肌肉放松技术对MS疲劳的有效性,共有60例受试者被随机分配到干预组或对照组(无干预),每组30例。干预组接受了12次渐进式肌肉放松技术的心理训练(每周2次),分别于干预前、干预后和干预后3个月采用FSS评估疲劳症状,结果显示,干预组的FSS平均得分在3次评估中均有下降。但由于放松疗法主要根据患者主观内部感受进行评价,难以明确患者机体功能失调的情况及松弛调整的程度,研究者们利用生物反馈训练以改善传统放松训练的局限和不足。Mackay等<sup>[44]</sup>在澳大利亚悉尼的3个地点进行了一项针对MS患者的随机对照试验,在放松疗法的基础上增加了生物反馈,干预组利用生物反馈设备测量呼吸频率和肌肉张力,并通过生物反馈屏幕显示给患者用于调节生理反应,结果显示,相较于单纯的放松疗法,放松疗法联合生物反馈组的疲劳下降程度更明显,且能更好地控制呼吸频率和肌肉紧张度。

4. 自我管理项目(self-management program, SMP):目前的MS疲劳治疗模式强调药物治疗和对专家的依赖,而患者在管理症状中的作用较低。SMP是指通过患者的行为保持和增进自身健康,症状自我监测,并做出适当的决定以管理疾病过程及其并发症,改善患者的健康感知水平,减少疾病对自身社会功能、情感和人际关系的影响,持之以恒地治疗自身疾病的一种健康行为<sup>[45]</sup>,还可以推广到个体的感知控制感或自我控制感的内化,经常被用于不同慢性疾病患者的健康促进策略之中。Mulligan等<sup>[46]</sup>针对MS患者进行了一项SMP计划,该计划中的每例患者都收到一本工作手册,内容包括反思和计划

表(疲劳日记、每周计划表和每周膳食计划表),鼓励患者借鉴其他患者的个人经验写成工作手册中的案例插图,让患者反思自己的疾病生活经历,确定并试用个人策略,更好地管理患者自身的疲劳,结果显示受试者的自我效能和疲劳影响均有改善。Kratz等<sup>[47]</sup>开发了基于网络的多症状SMP,以解决MS患者疲劳、慢性疼痛和(或)抑郁症状,结果显示其中37.5%的患者在疲劳方面有改善,45.5%的患者在疼痛方面有改善,40%的患者在抑郁症状方面有改善。同样,在另一项随机对照试验中也证实了SMP对改善疲劳状况的积极作用<sup>[48]</sup>。2023年的一项针对MS患者的调查研究显示,超过80%的调查参与者对SMP感兴趣,其中疲劳是最感兴趣的话题(64.7%)<sup>[49]</sup>。以往的研究显示SMP虽然减轻了疲劳的影响,提高了患者生活质量,但从患者自身角度探讨疲劳管理计划对其生活影响的研究却十分有限。SMP不止让患者按照规定的治疗方案服从治疗,还能够让患者利用个人知识和机体对内外刺激反应的认识维持生活的平衡,让患者有信心应对和处理疾病对其生活造成的情感和医疗影响,增强其扮演生活角色,如养育子女、建立伴侣关系和工作等的信心。

5. 引导想象:是在没有外部刺激的情况下的一种准知觉体验,鼓励患者想象看到、听到、尝到、闻到、触摸到或感觉到事物,利用想象力的力量带来身体、情感或精神维度的变化<sup>[50]</sup>。研究表明,引导想象可以激活身体自然放松反应,使呼吸减慢、血压降低以及幸福感增加,已证明对压力、抑郁和可能的炎症缓解有益<sup>[51]</sup>。Case等<sup>[52]</sup>探索了愈合光引导想象在复发缓解型MS患者中的应用效果,结果显示,MS患者在每周1次、每次1 h、持续10周的愈合光MS干预后抑郁情绪以及疲劳症状均得到了显著改善。Beitollahi等<sup>[53]</sup>将60例MS患者随机分为干预组或对照组,干预组进行了为期4周、每天2次、每次20 min的引导想象音频文件聆听,内容包括引导患者想象理想的风景(森林、海滩、胜地等)以及适当的语言积极引导,结果显示,在听觉引导下想象干预后,干预组的FSS平均得分下降。引导想象方法通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴,并使用人类的感官,基于身心相连的概念,从而影响身体和心理,通过放松和激活大脑中受损的部分达到改善症状的目的<sup>[54]</sup>。但目前引导想象在MS患者疲劳症状中的应用较少,缺乏标准化的治疗方案,对于干预感官的选择、干预剂量、时长和周期等干预处方

相关内容仍需进一步探索。此外,想象过程是否受患者教育背景、认知水平、性格特征的影响而不同有待进一步验证。

### 三、MS心理干预与其他干预方式比较

在MS疲劳非药物管理中,有氧运动、耐力训练、阻力训练等运动干预被认为能有效减轻疲劳症状,但受干预方式本身局限性影响,大多研究仅关注轻中度残疾患者(临床扩展致残量表评分 $\leq 6.5$ 分)。据统计,仅有20%的MS患者的身体活动符合美国运动医学会指南的要求<sup>[55]</sup>,且运动训练时为了保持姿势控制而付出的巨大和持续的努力可能会导致疲劳加剧以及间歇性腰痛和肌肉损伤等不良事件<sup>[56]</sup>。心理干预应用范围较广,不存在以上的局限性。虽然心理干预侧重于通过改善情绪达到缓解疲劳的目的,对于原发性疲劳或者非继发于情绪障碍的疲劳是否同样具有积极作用还需确认,但是其对于MS情绪改善效果较明显,且不存在出现与身体功能相关不良反应,因此与其他干预方式比较,心理干预受限性小、安全性高。

### 四、总结与展望

综上所述,既往研究表明,心理干预对MS患者产生积极的作用,但尚存在以下问题:(1)既往研究主要集中于某种MS分型或残疾程度较低的个体,不同的人口统计学因素,如年龄、性别、社会经济地位、种族、合并症和严重的残疾可能会影响到干预方案的有效性;(2)心理干预方案多数对MS疲劳具有积极作用,然而这种效果是否只是短期疗效,停止治疗后疗效是否会下降仍未知;(3)疲劳被认为是原发性或继发性疲劳,既往研究中干预措施未对疲劳类型进行区分。因此,如何向不同的MS人群提供好的心理干预方案仍需探究,未来针对MS患者疲劳症状仍需进行大样本量、长时间的研究,以期探索出更为个性化的、可行的、标准的心理干预处方。

MS通常是在个人最富有工作、生活能力的时期发作,患者往往伴有严重的社会和心理障碍,而这些对患者而言可能是压倒性的。虽然以往的研究者们制订了相应的干预措施尝试解决MS疲劳带来的问题,但干预效果的可靠性以及长期效果有待进一步论证。此外,未来研究还需要结合我国文化特色,制订针对性强、切实可行的干预措施,为解决MS患者的疲劳问题提供强有力的理论支撑。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献收集、文献分析与解释为姚辉,论文撰写为姚辉、李翠景、范凯婷,论文修订为常红

## 参 考 文 献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组.多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018版)[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(6):387-394. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.001.
- [2] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2008, 372(9648): 1502-1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [3] 徐璐,杨佳,郭静楠,等.多发性硬化的认知障碍研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2023,26(4):524-528. DOI: 10.12083/SYSJ.221151.  
Xu L, Yang J, Guo JN, et al. Advances in cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2023, 26(4): 524-528.
- [4] Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis: clinical practice guidelines[M]. The Council, 1998.
- [5] Rooney S, Wood L, Moffat F, et al. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 28: 276-282. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.011.
- [6] Broch L, Simonsen CS, Flemmen HØ, et al. High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2021, 7(1): 2055217321999826. DOI: 10.1177/2055217321999826.
- [7] 杨婷婷.多发性硬化疲劳症状的研究进展[D].重庆:重庆医科大学,2017. DOI: 10.7666/d.D01260275.
- [8] Montañés-Masias B, Bort-Roig J, Pascual JC, et al. Online psychological interventions to improve symptoms in multiple sclerosis: a systematic review: online psychological interventions in multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 146(5): 448-464. DOI: 10.1111/ane.13709.
- [9] 刘建军,袁心崧,陆兆敏,等.多发性硬化患者疲劳与抑郁症状的相关性[J].神经疾病与精神卫生,2023,23(5):305-310. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.001.  
Liu JJ, Yuan XS, Lu ZM, et al. Correlation between fatigue and depressive symptoms in patients with multiple sclerosis[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2023, 23(5): 305-310.
- [10] Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis[J]. J Psychosom Res, 2005, 59(5): 291-298. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.06.001.
- [11] Phyto A, Demaneuf T, De Livera AM, et al. The efficacy of psychological interventions for managing fatigue in people with multiple sclerosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Neurol, 2018, 9: 149. DOI: 10.3389/fneur.2018.00149.
- [12] Liepert J, Mingers D, Heesen C, et al. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Mult Scler, 2005, 11(3): 316-321. DOI: 10.1191/1352458505ms11630a.
- [13] Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways[J]. Mult Scler, 2009, 15(3): 337-344. DOI: 10.1177/1352458508098373.
- [14] Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis[J]. Arch Neurol, 2010, 67(4): 447-453. DOI: 10.1001/archneurol.2010.48.

- [ 15 ] Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis; an example of cytokine mediated sickness behaviour[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(1): 34-39. DOI: 10.1136/jnnp.2005.065805.
- [ 16 ] Hauteceur P, Forzy G, Gallois P, et al. Variations of IL2, IL6, TNF alpha plasmatic levels in relapsing remitting multiple sclerosis[ J ]. *Acta Neurol Belg*, 1997, 97(4): 240-243.
- [ 17 ] Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(6): 809-817. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.12.013.
- [ 18 ] Sahraian MA, Rezaali S, Hosseiny M, et al. Sleep disorder as a triggering factor for relapse in multiple sclerosis[ J ]. *Eur Neurol*, 2017, 77(5/6): 258-261. DOI: 10.1159/000470904.
- [ 19 ] Fritz NE, Roy S, Keller J, et al. Pain, cognition and quality of life associate with structural measures of brain volume loss in multiple sclerosis[ J ]. *Neuro Rehabilitation*, 2016, 39(4): 535-544. DOI: 10.3233/NRE-161384.
- [ 20 ] 张雪彤, 王艳, 齐馨馨, 等. 多发性硬化患者疲劳的评估和处理[ J ]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(3): 195-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.03.013.  
Zhang XT, Wang Y, Qi XX, et al. Evaluation and management of fatigue in patients with multiple sclerosis[ J ]. *Chinese Journal of Neurology*, 2012, 45(3): 195-197.
- [ 21 ] Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment[ J ]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5(2): 140-146. DOI: 10.1007/s11910-005-0012-5.
- [ 22 ] Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis[ J ]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005, 20(5): 631-646. DOI: 10.1016/j.acn.2005.04.002.
- [ 23 ] Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern[ J ]. *Mult Scler*, 2000, 6(2): 131-136. DOI: 10.1177/13524585000600213.
- [ 24 ] Mills RJ, Young CA, Pallant JF, et al. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) [ J ]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2010, 8(1): 1-10. DOI: 10.1177/13524585000600213.
- [ 25 ] van Kessel K, Moss-Morris R. Understanding multiple sclerosis fatigue: a synthesis of biological and psychological factors[ J ]. *J Psychosom Res*, 2006, 61(5): 583-585. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2006.03.006.
- [ 26 ] Jopson NM, Moss-Morris R. The role of illness severity and illness representations in adjusting to multiple sclerosis[ J ]. *J Psychosom Res*, 2003, 54(6): 503-511; discussion 513-514. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00455-5.
- [ 27 ] Cuijpers P, van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review[ J ]. *J Behav Med*, 2008, 31(2): 169-177. DOI: 10.1007/s10865-007-9144-1.
- [ 28 ] Ciarrochi J, Robb H, Godsell C. Letting a little nonverbal air into the room: insights from acceptance and commitment therapy Part 1: philosophical and theoretical underpinnings[ J ]. *J Rational-Emotive Cognitive-Behavior Ther*, 2005, 23(2): 79-106. DOI: 10.1007/s10865-007-9144-1.
- [ 29 ] Kiroopoulos LA, Kilpatrick T, Holmes A, et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored cognitive behavioural therapy based intervention for depressive symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 435. DOI: 10.1186/s12888-016-1152-7.
- [ 30 ] Montañés-Masias B, Bort-Roig J, Pascual JC, et al. Online psychological interventions to improve symptoms in multiple sclerosis: a systematic review: online psychological interventions in multiple sclerosis[ J ]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(5): 448-464. DOI: 10.1111/ane.13709.
- [ 31 ] Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM, et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(9): 970-976. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317463.
- [ 32 ] van Kessel K, Wouldes T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MS Invigor 8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue[ J ]. *Clin Rehabil*, 2016, 30(5): 454-462. DOI: 10.1177/0269215515584800.
- [ 33 ] 王坤, 陈长英, 艾建赛, 等. 正念减压疗法对乳腺癌患者化疗期间疲乏及睡眠质量的影响[ J ]. *中华护理杂志*, 2017, 52(5): 518-523. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.05.001.  
Wang K, Chen CY, Ai JS, et al. The effects of mindfulness-based stress reduction on fatigue and sleep quality for breast cancer patients undergoing chemotherapy[ J ]. *Chin J Nurs*, 2017, 52(5): 518-523.
- [ 34 ] Grossman P, Kappos L, Gensicke H, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial[ J ]. *Neurology*, 2010, 75(13): 1141-1149. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d80d.
- [ 35 ] Blankespoor RJ, Schellekens M, Vos SH, et al. The effectiveness of mindfulness-based stress reduction on psychological distress and cognitive functioning in patients with multiple sclerosis: a pilot study[ J ]. *Mindfulness (N Y)*, 2017, 8(5): 1251-1258. DOI: 10.1007/s12671-017-0701-6.
- [ 36 ] Bogosian A, Chadwick P, Windgassen S, et al. Distress improves after mindfulness training for progressive MS: a pilot randomised trial[ J ]. *Mult Scler*, 2015, 21(9): 1184-1194. DOI: 10.1177/1352458515576261.
- [ 37 ] Besharat M, massood Nabavi S, Geranmayepour S, et al. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) program: the effect of a novel psycho-interventional method on quality of life, mental health, and self-efficacy in female patients with multiple sclerosis: a randomized clinical trial[ J ]. *J Biol Today's World*, 2017, 6(11): 211-215. DOI: 10.15412/J.JBTW.01061101.
- [ 38 ] Spitzer E, Pakenham KI. Evaluation of a brief community-based mindfulness intervention for people with multiple sclerosis: a pilot study[ J ]. *Clin Psychol*, 2018, 22(2): 182-191. DOI: 10.1111/cp.12108.
- [ 39 ] 叶道琳, 马蕾, 徐邦红, 等. 系统放松疗法对烧伤患儿家长创伤后应激障碍的影响[ J ]. *中国实用护理杂志*, 2022, 38(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20201021-04230.  
Ye DL, Ma L, Xu BH, et al. Influence of system relaxation training on the posttraumatic stress disorder for the families of burned children[ J ]. *Chin J Prac Nurs*, 2022, 38(2): 105-110.

- [ 40 ] Khare KC, Nigam SK. A study of electroence phalogram in meditators[ J ]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2000, 44(2): 173-178.
- [ 41 ] Carletto S, Borghi M, Bertino G, et al. Treating post-traumatic stress disorder in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial comparing the efficacy of eye movement desensitization and reprocessing and relaxation therapy[ J ]. *Front Psychol*, 2016, 7: 526. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00526.
- [ 42 ] Dayapoğlu N, Tan M. Evaluation of the effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with multiple sclerosis[ J ]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(10): 983-987. DOI: 10.1089/acm.2011.0390.
- [ 43 ] Vazirinejad R, Jafarzadeh A, Yassini SM, et al. Effectiveness of psychological training with gradual muscle relaxation technique on fatigue in multiple sclerosis patients[ J ]. *Acta Medica Mediterranea*, 2016, 32(4): 987-990. DOI: 10.18869/acadpub.johe.5.1.45.
- [ 44 ] Mackay AM, Buckingham R, Schwartz RS, et al. The effect of biofeedback as a psychological intervention in multiple sclerosis: a randomized controlled study[ J ]. *Int J MS Care*, 2015, 17(3): 101-108. DOI: 10.7224/1537-2073.2014-006.
- [ 45 ] 刘洋, 卞薇. 老年黄斑变性患者社会心理干预研究进展[ J ]. *中国护理管理*, 2018, 18(6): 840-844. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.06.026.  
Liu Y, Bian W. Psychosocial intervention on patients with age-related macular degeneration: a review[ J ]. *Chin Nurs Manag*, 2018, 18(6): 840-844.
- [ 46 ] Mulligan H, Wilkinson A, Barclay A, et al. Evaluation of a fatigue self-management program for people with multiple sclerosis[ J ]. *Int J MS Care*, 2016, 18(3): 116-121. DOI: 10.7224/1537-2073.2015-019.
- [ 47 ] Kratz AL, Alschuler KN, Williams DA, et al. Development and pilot testing of a web-based symptom management program for multiple sclerosis: my MS toolkit[ J ]. *Rehabil Psychol*, 2021, 66(2): 224-232. DOI: 10.1037/rep0000375.
- [ 48 ] Knowles LM, Hugos CL, Cameron MH, et al. Moderators of improvements in fatigue impact after a self-management intervention in multiple sclerosis: a secondary analysis of a randomized controlled trial[ J ]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2022, 101(4): 405-409. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001861.
- [ 49 ] Gromisch ES, Ehde DM, Neto LO, et al. Using participatory action research to develop a new self-management program: results from the design stage of managing my mS my way[ J ]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 74: 104720. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104720.
- [ 50 ] 张佳辉, 洪金花, 王晓松, 等. 引导想象在癌症病人中应用的研究进展[ J ]. *护理研究*, 2023, 37(9): 1616-1619. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2023.09.018.  
Zhang JH, Hong JH, Wang XS, et al. Research progress on application of guided imagery in cancer patients[ J ]. *Chinese Nursing Research*, 2023, 37(9): 1616-1619.
- [ 51 ] Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, et al. Quality of life assessment in multiple sclerosis: different perception between patients and neurologists[ J ]. *Front Neurol*, 2017, 8: 729. DOI: 10.3389/fneur.2017.00729.
- [ 52 ] Case LK, Jackson P, Kinkel R, et al. Guided imagery improves mood, fatigue, and quality of life in individuals with multiple sclerosis: an exploratory efficacy trial of healing light guided imagery[ J ]. *J Evid Based Integr Med*, 2018, 23: 2515690X17748744. DOI: 10.1177/2515690X17748744.
- [ 53 ] Beitollahi M, Forouzi MA, Tirgari B, et al. Fatigue, stigma, and mood in patients with multiple sclerosis: effectiveness of guided imagery[ J ]. *BMC neurology*, 2022, 22(1): 1-9. DOI: 10.1177/2515690X17748744.
- [ 54 ] Elgit Ö, Bilge A, Bayrakçı A. Effect of guided imagery on the functionality of individuals diagnosed with schizophrenia in a community mental health center[ J ]. *J Psychiatr Nurs*, 2020, 11(3): 165-172. DOI: 10.14744/phd.2020.70707.
- [ 55 ] Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, et al. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis[ J ]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(12): 2342-2348. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.07.011.
- [ 56 ] Young HJ, Mehta TS, Herman C, et al. The effects of M2M and adapted Yoga on physical and psychosocial outcomes in people with multiple sclerosis[ J ]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(3): 391-400. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.06.032.

(收稿日期: 2023-07-05)

(本文编辑: 郑圣洁)