

肝豆状核变性精神障碍的研究进展

徐 银 韩咏竹

【关键词】 肝豆状核变性;精神障碍;运动障碍;研究进展
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2011.05.047

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又名 Wilson 病(Wilson's disease, WD),是一种常染色体隐性遗传性疾病。本病患者因位于 13q14.3 的 ATP7B 基因突变引起细胞内铜离子的跨膜转运障碍,导致铜在肝脏、大脑基底核区、肾脏和角膜等部位沉积^[1],临床以肝硬化、锥体外系症状和角膜 K-F 环等为主要表现^[2]。研究发现,WD 患者常伴发各种各样的精神障碍,而以精神症状起病者也并非少见^[3]。在临床工作中,WD 精神障碍常被临床医师忽视,使得 WD 精神障碍特别是以

精神症状起病的 WD 患者易被误诊,以至于延误了最佳治疗时机,严重影响患者的预后^[4]。基于此,本文就 WD 精神障碍的主要临床表现及近年来与之相关的发病机制研究和治疗进展综述如下。

1 WD 精神障碍研究的历史及现状

早在 1912 年, Wilson^[5]首次对本病进行详细描述,在其报道的 12 例患者中有 8 例出现精神行为方面的异常。当时因为

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金项目(KJ2008B70ZC);
安徽省卫生厅科研计划课题(09A004)
作者单位:230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所
通信作者:韩咏竹,hyz89722@sina.com

- Dis, 2001, 60(6):561-565.
- [13] 魏平,付爽,王俊祥,等.基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎中的表达及其意义.临床荟萃,2006,21(19):1389-1390.
- [14] Kontinen YT, Ainola M, Valleala H, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 1999, 58(11): 691-697.
- [15] Itoh T, Uzuki M, Shimamura T, et al. Dynamics of matrix metalloproteinase (MMP)-13 in the patients with rheumatoid arthritis. Ryumachi, 2002, 42(1):60-69.
- [16] 吴振彪,卢宁,王彦宏,等.基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 与类风湿性关节炎关节破坏的关系.中国免疫学杂志,2006,22(3):260-262.
- [17] 刘梦琼,林永前,王俏梅,等.类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者血清基质金属蛋白酶 2、9 检测的意义.检验医学,2009,24(12):883-885.
- [18] Murphy G, Knauper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. Arthritis Res, 2002, 4(3): 39-49.
- [19] Rannou F, Francois M, Corvol M T, et al. Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 2006, 73(1):29-36.
- [20] Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. Semin Cancer Biol, 2010, Article in press.
- [21] Tchetcherikov I, Roday HK, Van El B, et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2004, 63(7):881-883.
- [22] Fujisaki K, Tanabe N, Suzuki N, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand induces the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW264.7 cells. Life Sci, 2007, 80(14):1311-1318.
- [23] Mukhopadhyay S, Munshi HG, Kambhampati S, et al. Calcium-induced matrix metalloproteinase 9 gene expression is differentially regulated by ERK1/2 and p38 MAPK in oral keratinocytes and oral squamous cell carcinoma. J Biol Chem, 2004, 279(32): 33139-33146.
- [24] Ospelt C, Brentano F, Jungel A, et al. Expression, regulation, and signaling of the pattern-recognition receptor nucleotide-binding oligomerization domain 2 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Arthritis Rheum, 2009, 60(2): 355-363.
- [25] 董晓蕾,张群燕,蔡辉.基质金属蛋白酶 3 在类风湿性关节炎中的表达及调控.中国骨质疏松杂志,2010,16(1):57-63.
- [26] Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. Bioorg Med Chem, 2007, 15(6):2223-2268.

(2011-01-11 收稿 2011-03-01 修回)

病例数较少,并没有针对精神障碍作详细的阐述。Akil等^[3]发现124例WD患者中有2/3的患者以精神症状为初始症状,其中有1/3在发病早期被误诊为精神科疾病,待出现其他症状后才逐渐得以诊断。近期Svetel等^[6]于2009年首次在50例WD患者中使用神经精神量表(NPI)评分系统,发现即使是病情相对稳定、且接受长期正规治疗的患者中,有36例(占70%)至少存在一种精神症状,而至少存在3种以上精神症状者竟占40%。更有甚者,Scheinberg^[7]认为所有的WD患者在疾病的过程中都会表现出1种或多种精神症状。

由此可见,精神障碍是WD患者常见的临床表现之一。但精神障碍在本病发病过程中的哪一阶段出现,各家分歧较大。有学者认为只有出现神经系统损害症状的患者才会出现认知功能减退和精神障碍,而无神经系统损害症状者不出现精神障碍^[8]。Medalia^[9]则认为精神障碍与运动障碍等神经系统症状并无明显相关性。非脑型WD患者中也可出现精神症状^[10]。Spyridi等^[11]报道了1例既无神经系统症状、又缺乏颅脑影像学异常改变的WD患者表现为精神障碍。

对WD精神障碍的观察之所以出现上述差异,可能与采用的评定方法和评定时期不同、是否由精神科专业医师评估、样本量小和缺少前瞻性研究评估等有关,而且WD患者的精神行为异常多为动态变化,常具有波动性。

2 WD精神障碍发病机制的研究

由于铜在人体内的具体代谢过程尚未完全明确,而且本病患者可出现铜在脑内各部位的广泛沉积,因此WD精神障碍的具体发病机制尚未完全明了。目前主要有以下学说。

2.1 额叶皮质下系统学说 额叶及皮质下系统与人类的情感表现有直接的相关性,该系统的损害就可能出现情感障碍。Kirsch-Darrow^[12]指出有24%的WD患者发生了这些区域的障碍,故推测特定的额叶皮质下系统是情感淡漠相关联的区域,如额叶皮质前中央带。Spyridi^[11]指出WD精神障碍并非都要以出现神经系统损害症状为基础,推测其可能的病理生理机制是由于在脑功能回路的结构变化,而导致精神症状的出现。

2.2 额叶边缘系统受损学说 边缘系统对于情绪的调节有着重要的作用,尤其对于情感障碍尤为重要,Kaladjian^[13]提出WD双相性情感障碍的发病机制是额叶-边缘系统环路受损。另外,有些作者又有不同的看法,Dening^[10]指出抑郁症状的发生率与肝功能异常有一定的相关性,反社会人格与构音障碍相关;亦有认为易激惹及行为失调与肌张力障碍以及延髓麻痹相关联,而且多于震颤^[14]。

对WD精神障碍发病机制的研究还需进行长期的、系统的前瞻性观察以及必要的颅脑结构和功能影像学研究,为深入了解本病的生物学基础和制定有效的治疗方案奠定基础。

3 WD精神障碍的主要临床特征

WD精神障碍的表现形式多种多样,几乎涵盖了精神科绝大多数的症状。如常见的有焦虑、抑郁、兴奋激越、易激惹等。主要可以归纳为以下几个方面。

3.1 情感障碍 WD患者出现情感障碍十分常见,可以表现为抑郁、情感淡漠、易激惹。少见的也有轻躁狂、躁狂。Svetel^[6]的

一项50例WD患者研究中,有12例存在情感障碍,包括有双相性情感障碍、重度抑郁、心境障碍等,与Shanmugiah^[15]的报道基本一致。抑郁常常伴随有情感淡漠,Aarsland等^[16]认为情感淡漠与严重的认知功能障碍及日常生活能力的减退有关。

3.2 精神分裂症样表现 相对于人格障碍、抑郁、认知障碍等,WD精神分裂症样表现更为少见^[17],以反复的幻觉、妄想为突出表现,在国内外文献中多为个案报道。

3.3 人格改变 常表现为易激惹、情绪波动、易生气、甚至攻击行为,且多伴有神经系统症状。Brewer^[18]报告在24例有神经症状的WD患者中,人格改变高达71%。但在无神经症状的患者则不同。有人提出WD人格改变与运动障碍、构音障碍相关联,且多提示有壳核、苍白球损害^[19]。

3.4 精神病样表现 多见于脑型WD,以精神病、紧张症等为主要表现^[18]。个案报道有WD出现妄想型精神障碍伴有酗酒,而没有神经系统症状,且颅脑影像学亦无阳性发现^[11]。

3.5 认知障碍 表现率较低,一般出现较晚^[20],多在疾病的后期出现,以记忆力、计算力等认知功能减退为主要表现,且有认为认知障碍往往伴随存在轻度的抑郁症状^[19]。

另外,除了上述表现外,在早期,WD出现神经精神症状之前,往往有细微的变化,如学习成绩下降,日常生活能力减退及轻度行为的改变等,这些症状因对患者日常活动影响不严重,故不易被发觉^[2]。此外,尚有极少见的精神异常,如药物滥用、紧张症、性偏好障碍,均是个案报道。

4 WD精神障碍的诊断

目前对于WD精神障碍尚缺乏明确的诊断标准,2008年Shanmugiah^[15]使用美国精神障碍诊断与统计手册(DSM-IV),通过组织临床会诊(SCID),对每例WD精神障碍患者均由2位精神科医师独立检查,并分成7个部分进行评估,最后进行综合评估诊断,是一种比较全面的诊断方法。2009年Svetel^[6]首次在WD患者中使用神经精神量表(NPI)评分系统,同时结合SCID进行评估诊断,是可以推荐使用的诊断方法。

5 WD精神障碍的治疗

对于WD精神障碍的治疗,迄今为止尚无全面、专业的方案。而不正规的治疗,比如不恰当的对症治疗,可能只会增加精神障碍的患病率及加大治疗难度,导致不良后果^[3]。综合国内外文献,其治疗主要可以归纳为以下4个方面。

5.1 抗精神剂治疗 是精神科传统的治疗方案之一,因WD的临床表现多样化,累及到神经、精神、消化等多个系统,使抗精神剂的使用受到限制。因传统的抗精神剂(经典抗精神剂)多可以引起锥体外系副作用,而脑型WD患者本身就存在运动障碍及姿势异常等锥体外系症状,这样就极有可能会加重其原有的锥体外系症状。因此有学者建议尽量慎用抗精神剂,并尽可能不用经典抗精神剂,以避免产生严重的锥体外系副作用^[21]。目前多主张使用非经典抗精神剂,推荐使用的如氯氮平、喹硫平、奥氮平,但需注意这些药物的不良反应。氯氮平有增加粒细胞缺乏的风险,使用时须定期检测血常规;奥氮平可能会导致体重增加以及血糖血脂代谢异常^[21]。若单用喹硫平疗效不佳,可以加用锂^[22]。在用锂单独治疗WD躁狂症状疗效显著,优于其

他情绪稳定剂。丙戊酸盐系精神科常用的心境稳定剂,因无增加锥体外系副反应的风险,可以选用,尤其在躁狂伴有神经系统或器质性特征时,推荐使用^[23]。

5.2 心理治疗 目前尚缺乏可靠的文献报道,但临床观察中发现在药物治疗的基础之上,配合心理疏导,在一些能主动配合治疗的WD精神障碍中,可以适当缓解其内心的压力,往往会起到事半功倍的效果。

5.3 电休克治疗 一般不作为首选治疗,在各种药物等治疗均无效的情况下,尤其对于阳性症状明显者,可以考虑使用,使用电休克治疗,症状可以暂时迅速改善,且不会伴有锥体外系副反应^[24]。

5.4 病因治疗 当然,针对其病因是铜大量沉积所致,正规驱铜治疗有肯定的疗效。Modai等^[25]使用青霉胺治疗WD急性精神障碍,结果证实青霉胺治疗有效。

综上所述,WD精神障碍的临床表现复杂多样,其相应的处理措施和预后也有异于其他原因所致精神障碍,因此对本病患者尽可能做到早诊断、早诊疗。凡临床遇到有不明原因所致精神障碍患者,如伴有肝硬化或锥体外系症状,或既往有过性肝损害病史并有类似家族史患者,要考虑WD的可能,需积极行血清铜生化、角膜K-F环和肝功能等检查,从而达到早诊断、早诊疗的目的,并在最大程度上减少误诊、漏诊的发生。

参考文献

- [1] Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, et al. Function and regulation of human Copper – Transporting ATPases. *Physiol Rev*, 2007, 87(3):1011 – 1046.
- [2] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*, 2007, 369(9559): 397 – 408.
- [3] Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*, 1995, 65: 171 – 178.
- [4] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究. *中华医学杂志*, 2001, 81(11): 642 – 644.
- [5] Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 1912, 34:295 – 509.
- [6] Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15 (10):772 – 775.
- [7] Scheinberg IH, Sternlieb I. Treatment of the neurologic manifestations of Wilson's disease. *Arch Neurol*, 1995, 52(4): 339 – 340.
- [8] Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry*, 1989, 146 (5):662 – 664.
- [9] Medalia A, Galynker I, Scheinberg IH. The interaction of motor, memory, and emotional dysfunction in Wilson's disease. *Biol Psychiatry*, 1992, 31(8):823 – 826.
- [10] Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases. *Br J Psychiatry*, 1989, 155:206 – 213.
- [11] Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, et al. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30(6):585 – 586.
- [12] Kirsch – Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 2006, 67(1):33 – 38.
- [13] Kaladjian A, Mazzola – Pomietto P, Jeanningros R, et al. Brain structural abnormalities of bipolar disorder. *Encephale*, 2006, 32(4 pt 1):421 – 436.
- [14] Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46(12): 1126 – 1134.
- [15] Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross – sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(1):81 – 85.
- [16] Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1999, 67(4):492 – 496.
- [17] Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*, 1990, 28(3):255 – 265.
- [18] Brewer GJ, Yuzbasiyan – Gurkan V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71(3):139 – 164.
- [19] Oder W, Prayer L, Grimm G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. *Neurology*, 1993, 43(1):120 – 124.
- [20] Stiller P, Kassubek J, Schonfeldt – Lecuona C, et al. Wilson's disease in psychiatric patients. *Psychiat Clin Neurosci*, 2002, 56: 649.
- [21] Loganathan S, Nayak R, Sinha S, et al. Treating Mania in Wilson's Disease with Lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(4):487 – 489.
- [22] Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's disease. *Psychosomatics*, 2003, 44(5):438 – 439.
- [23] McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol*, 1992, 12(1 Suppl):42S – 52S.
- [24] Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci*, 2008, 266(1 – 2):104 – 108.

(2011-03-15 收稿 2010-05-18 修回)