

肝豆状核变性患者的记忆监测研究

任婧 陈新贵 韩永升 马慧娟 汪凯

【摘要】 目的 研究肝豆状核变性病(HLD)患者记忆监测的情况,同时探讨 HLD 患者记忆障碍的可能机制。**方法** 建立情景记忆(EM)及语义记忆(SM)的知道感(FOK)实验范式,对 30 例 HLD 患者及 30 例年龄及教育程度相匹配的健康对照者(HC)进行研究。**结果** 与 HC 组的 FOK-EM 的线索回忆率 $[(64.17 \pm 29.21)\%]$ 以及 FOK-SM 的线索回忆率 $[(84.72 \pm 11.44)\%]$ 比较,HLD 患者组 FOK-EM 的线索回忆率 $[(26.55 \pm 20.92)\%]$ 、FOK-SM 的线索回忆率 $[(53.93 \pm 28.42)\%]$ 显著降低,差异有统计学意义($t = -5.140, P < 0.01; t = -5.123, P < 0.01$);FOK-EM 的肯定判断/正确再认成绩 $[(50.64 \pm 29.43)\%]$ 、否定判断/正确再认成绩 $[(12.80 \pm 18.32)\%]$ 与 HC 组的肯定判断/正确再认成绩 $[(75.15 \pm 31.73)\%]$ 、否定判断/正确再认成绩 $[(1.81 \pm 5.41)\%]$ 之间差异有统计学意义($t = -2.693, P < 0.05; t = 3.026, P < 0.01$);且 stroop 效应与 FOK-EM 的否定判断/正确再认成绩呈正相关($r = 0.601, P < 0.01$)。**结论** HLD 患者在情景记忆 FOK 中表现为对自身再认能力的低估,低估程度与执行功能的损害相关,提示前额叶功能损伤可能是导致 HLD 患者情景记忆障碍的重要因素,同时相对保留的语义记忆 FOK 提示二者可能依赖不同的神经机制。

【关键词】 肝豆状核变性病; 记忆监测; 知道感

Impairment memory monitoring in patients with Wilson's disease Ren Jing, Chen Xingui, Han Yongsheng, Ma Huijuan, Wang Kai. Department of Neurology, the First Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】 Objective To investigate the memory monitoring ability in patients with hepatolenticular degeneration(HLD) and explore the mechanism of their memory impairment. **Methods** The feeling-of-knowing (FOK) paradigm of episodic memory(EM) and semantic memory(SM) were established and subsequently applied to 30 HLD patients and 30 healthy control(HC) participants who were matched in age and educational level. **Results** Compared with healthy control group (FOK-EM recall $(64.17 \pm 29.21)\%$; FOK-SM recall $(84.72 \pm 11.44)\%$), the FOK-EM recall $(26.55 \pm 20.92)\%$ and FOK-SM recall $(53.93 \pm 28.42)\%$ in HLD patients were significantly lower ($t = -5.140, P < 0.01; t = -5.123, P < 0.01$). The positive judgment and correct recognition of FOK-EM $(50.64 \pm 29.43)\%$ and the negative judgment and correct recognition of FOK-EM $(12.80 \pm 18.32)\%$ in the HLD group were significantly different from the HC group (the positive judgment and correct recognition of FOK-EM: $(75.15 \pm 31.73)\%$ and the false judgment and correct recognition of FOK-EM: $(1.81 \pm 5.41)\%$; $t = -2.693, P < 0.05; t = 3.026, P < 0.01$). Most importantly, the stroop effect was positively correlated with the negative judgment and correct recognition of FOK-EM in HLD group ($r = 0.601, P < 0.01$). **Conclusion** The results show that the HLD group underestimate their memory performance on episodic FOK, and the impairment of memory monitoring is positively correlated with the deficit of executive function, indicating that the prefrontal impairment can be an influential factor of memory disorder in HLD, whereas the unimpaired semantic metamemory FOK indicates the episodic and semantic metamemory monitoring may depend on different neural network.

【Key words】 Wilson's disease; Memory monitoring; Feeling-of-knowing

肝豆状核变性(HLD)又称 Wilson 病,是一类常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病,蓄积在体内的铜离子在肝、脑、肾、角膜等处沉积,主要临床表现为进行性加重的肝硬化、锥体外系症状、精神症状、情感障碍、肾损害及角膜色素环(K-F 环)等^[1-2]。临床上,HLD 病人常存在主观记忆障碍,这种对自我记忆水平认识的主观体验主要来自于元记忆的加工,元记忆指人们关于自己记忆能力和在不能正确回忆时挽救记忆的策略

的评价,是对自身记忆状况的总体把握,元记忆研究的核心就是记忆监测^[3]。知道感判断(FOK)是记忆监测的重要环节之一,发生在记忆提取失败以后,是指对回忆失败的项目在之后的再认环节中能否正确再认的预见性判断,是记忆监测在提取阶段的准确性^[3]。目前国内未见 HLD 记忆监测的相关报道。本研究以 30 例 HLD 患者为研究对象,探讨其记忆监测能力及其损害特征。

对象与方法

一、对象

1.肝豆状核变性组:2013 年 3~7 月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经科病房住院符合入组标准的 HLD 患者。入组标准:(1)符合 HLD 的诊断标准^[4];(2)年龄 ≥ 16 周岁,初中及以上文化程度,具有理解研究所用量表及软件的能力;(3)对本研究知

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.05.011

基金项目:国家自然科学基金项目(91232717)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科(任婧、汪凯、马慧娟、陈新贵);安徽中医药大学神经病学研究所附属医院(韩永升)

通信作者:汪凯,Email:wangkai1964@126.com

情同意,均签署书面知情同意书;(4)排除有高度腹水、严重扭转痉挛、自知力不完整的精神障碍等不能完成实验的患者;(5)入组患者均为脑型,以锥体外系症状或精神症状(自知力良好)等脑损害为主要临床表现且 CT/MRI 检查异常。(6)入组患者均使用瑞文标准推理测试,排除标准分低于 5%的智力障碍个体;焦虑自评量表(SAS)得分<50 分,抑郁自评量表(SDS)得分<50 分,排除焦虑及抑郁。共入组 30 例,男 20 例,女 10 例,平均年龄(26±6)岁,病程(8.82±6.15)年。

2.健康对照组:同期来自某贸易公司的员工。年龄、性别、受教育程度等与 HLD 组匹配。无神经系统疾病、精神疾病及其他重大躯体疾病,无物质依赖史。对本研究知情同意,均签署书面知情同意书。共入组 30 例,男 20 例,女 10 例,平均年龄(26±7)岁。

二、方法

1.研究工具:(1)神经心理学背景测试:简易精神状态量表(MMSE)、数字广度测试(DS)、词汇流畅性测试(VFT)、听觉词汇学习测试(AVLT)、Stroop 色字实验,评分标准参照相关手册^[5];(2)FOK 实验程序:参照 FOK^[3]的经典试验范式回忆-判断-再认编写实验软件,开发语言 C++,开发工具 visual studio,使用平台 window 7,包括情景记忆的 FOK(FOK-EM)和语义记忆的 FOK(FOK-SM)。①FOK-EM:从《现代汉语词典》中选择 20 个高频词作为目标词,再选用 20 个与目标词有联系的词作为线索词,线索词为蓝色字,目标词为红色字,共 20 对(cue-target),如“窗帘-天空”。每个被试均在安静环境下单独完成分为三个阶段的实验,识记阶段:在电脑屏幕中央逐对出现 20 组词,每个呈现 15 s。学习前提醒被试在后面将出现根据线索词回忆目标词的测试,学习完后间隔 20 min 再进入下一阶段;回忆和判断阶段:逐个呈现线索词让被试回忆目标词,为 5 s,无论回忆对错,均进入 FOK 判断(让被试回答“如果给您含有红色目标词的五个词语,您有多大机会将目标词认出”,15 s),有六个选项:(a)肯定不认得、(b)20%机会可能认得、(c)40%机会可能认得、(d)60%机会可能认得、(e)80%机会可能认得、(f)肯定认得。(a)(b)(c)为否定判断,(d)(e)(f)为肯定判断。软件自动记录正确回忆数及错误回忆项目的 FOK 判断结果;再认阶段:逐个呈现 20 个线索词,同时给出包括目标词的 5 个词语给患者进行再认,为 5 s,软件自动记录选择结果。②FOK-SM:选用 20 个生活常识、著名人物、时政大事类问题,不经过识记阶段,

直接进行回忆、判断、再认,形式同 FOK-EM。
2.统计处理:所有试验数据输入计算机后,使用 SPSS17.0 统计分析软件,采用两独立样本 *t* 检验及 *Pearson* 相关分析进行相关性研究,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组神经心理学测试比较

HLD 组与健康对照组在 DS 上差异无统计学意义,在 MMSE、VFT、Stroop、AVLT 即刻、AVLT 延迟上差异有统计学意义(*t* = -2.892, *P*<0.05; *t* = -5.634, *P*<0.01; *t* = 2.258, *P*<0.05; *t* = -2.514, *P*<0.05; *t* = -4.655, *P*<0.01)。见表 1。

二、两组记忆监测比较(FOK)

1.FOK-EM:HLD 组与 HC 组在情景记忆线索回忆成绩、RR、FR(低估)成绩差异均有统计学意义(*t* = -5.140, *P*<0.01; *t* = -2.693, *P*<0.05; *t* = 3.026, *P*<0.01),而 FF 及 RF(高估)成绩均差异无统计学意义。见表 2。

2.FOK-SM:HLD 组与 HC 组在语义记忆线索回忆成绩差异有统计学意义(*t* = -5.123, *P*<0.01),RR、RF、FR、FF 组上均差异无统计学意义。见表 2。

3.FOK 成绩与执行功能相关性分析:对 Stroop 效应与 FOK 成绩进行相关性分析,发现 HLD 组 Stroop 成绩与 FOK-EM 的 FR(低估)成绩成正相关(*r* = 0.601, *P*<0.01)。见图 1。

讨 论

中国属于肝豆状核变性病的相对高发地区,HLD 患者经过规范驱铜治疗,肝脏损害及锥体外系症状多得到缓解,生存质量及生存期受影响较小^[6]。但患者发病年龄小,带病生存年限较长,而遗留的智能损害可能成为影响患者及其家人生存质量的主要因素。对 HLD 患者记忆及其受损机制的研究有助于对 HLD 相关的认知障碍的早期识别和治疗,早期干预以防止认知功能损害的加重。本研究显示 HLD 患者在情景记忆的 FOK(FOK-EM)的 RR、FR 两组差异有显著性,显示对自己再认能力的过分低估,提示 HLD 患者记忆力下降的主观感受可能由于 FOK 判断自信度下降导致,而通过神经心理学测试,患者实际记忆能力的下降轻于记忆主观感受,同时这种低估状态与其执行控制能力下降有明显的正相关性,支持 HLD 患者记忆监测能力的下降可能由额叶功能受损导致。

表 1 肝豆状核变性患者组与健康对照组的背景资料($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	MMSE(分)	VFT(分)	DS(分)	Stroop(s)	AVLT 即刻(分)	AVLT 延时(分)
HLD	30	28.37±1.87 ^a	14.72±3.19 ^b	6.05±0.82	11.84±6.72 ^a	9.20±3.00 ^a	8.60±3.13 ^b
HC	30	29.43±0.77	20.53±3.34	6.76±0.64	7.75±5.85	11.17±2.98	12.23±2.78

注:MMSE:简易精神状态量表、VFT:词汇流畅性测试、DS:数字广度测试、Stroop:色字实验、AVLT:听觉词汇学习测试。与 HC 组相比较,^a*P*<0.05;与 HC 组相比,^b*P*<0.01

表 2 肝豆状核变性患者组与健康对照组的 FOK 任务的线索回忆成绩及 FOK 成绩的比较(%, $\bar{x} \pm s$)

		线索回忆成绩	RR	RF	FR	FF
FOK-EM	HLD	26.55±20.92 ^a	50.64±29.43 ^b	21.10±16.39	12.80±18.32 ^a	15.46±25.37
	HC	64.17±29.21	75.15±31.73	13.05±16.07	1.81±5.41	4.44±18.86
FOK-SM	HLD	53.93±28.42 ^a	48.96±26.84	26.15±19.95	11.95±13.08	12.05±18.39
	HC	84.72±11.44	56.94±35.84	24.22±35.51	6.71±13.17	12.11±23.51

注:RR:肯定判断/正确再认;RF 肯定判断/错误再认(高估);FR:否定判断/正确再认(低估);FF:否定判断/错误再认;与 HC 组相比较,^a $P < 0.01$;与 HC 组相比,^b $P < 0.05$

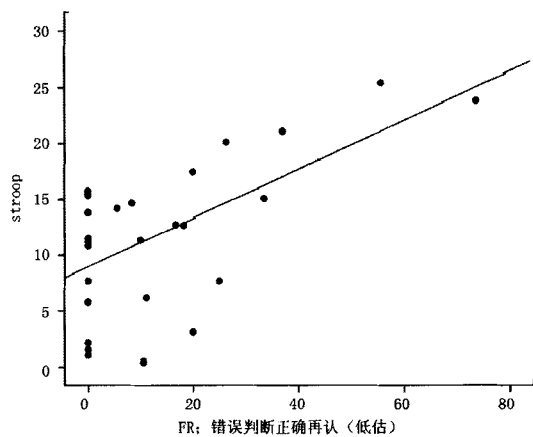


图 1 肝豆状核变性病患者组 Stroop 效应与 FOK-EM 的否定判断/正确再认的相关分析散点图和回归线

铜在脑内沉积的区域主要位于基底节区^[7],而基底节区在情绪认知、决策、记忆等认知功能上均起到重要作用^[8-9]。既往大量研究表明,基底节区域的杏仁核、纹状体和丘脑底核等结构均参与了多种认知活动的信息加工处理过程,如情绪认知、学习记忆以及执行功能等^[9-10],基底节区铜沉积导致神经细胞缺失,以至于损伤前额叶-基底节通路^[11-12],可能是 HLD 患者记忆监测能力下降的神经机制,这也可能是导致 HLD 患者记忆障碍的原因之一。情景记忆 FOK 的神经基础主要在前额叶,尤其是腹内侧前额叶^[13-16]。在过去的研究中,很多伴有前额叶功能不足的疾病,如亨廷顿病(HD)、帕金森病(PD)、阿尔兹海默病(AD),均提示有 FOK-EM 的受累^[17-19]。stroop 效应是字义对字颜色的干扰效应,反映了执行功能中的冲突抑制能力^[20]。在本实验中,HLD 患者 Stroop 测试的成绩明显差于 HC 组,提示患者前额叶功能存在缺陷,而 Stroop 成绩与 FOK-EM 的 FR(低估)成绩存在正性相关,则提示可能是由于患者的前额叶功能缺陷使得其在记忆监测过程中处理无关信息的能力下降,导致在提取线索信息的过程中受到过多干扰,从而产生错误“不记得”的感

觉,以致预测上的“低估”。同时本研究还提示元记忆监测在对情景记忆和语义记忆的监测是相分离的,两者可能是依赖于不同的神经基础。

参 考 文 献

[1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease [J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.

[2] 许翠萍,王共强,孙岚,等.肝豆状核变性患者述情障碍与应对方式的相关性研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(6): 540-541.

[3] Hart JT. Memory and the feeling-of-knowing experience [J]. J Edu Psychol, 1965, 56(4): 208.

[4] Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease [J]. Hepatol, 1990, 12(5): 1234-1239.

[5] 张作记.行为医学量表手册[M/CD].北京:中华医学电子音像出版社,2005:225-227.

[6] Walshe JM. Penicillamine: the treatment of first choice for patients with Wilson's disease [J]. Mov Disord, 1999, 14(4): 545-550.

[7] Leggio L, Addolorato G, Abenavoli L, et al. Wilson's disease: clinical, genetic and pharmacological findings [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2004, 18(1): 7-14.

[8] Monchi O, Petrides M, Strafella AP, et al. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions [J]. Ann Neurol, 2006, 59(2): 257-264.

[9] Wang K, Hoosain R, Yang RM, et al. Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease [J]. Neuropsychologia, 2003, 41(5): 527-537.

[10] Monchi O, Petrides M, Strafella AP, et al. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions [J]. Ann Neurol, 2006, 59(2): 257-264.

[11] Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, et al. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication [J]. Neuropsychologia, 2000, 38(5): 596-612.

[12] 花玲玲,姚志剑,李浩然,等.抑郁症患者识别喜悦表情前额叶-杏仁核最优效能连接模式探究[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(1): 25-28.

[13] Schnyer DM, Verfaellie M, Alexander MP, et al. A role for right medial prefrontal cortex in accurate feeling-of-knowing judgments: evidence from patients with lesions to frontal cortex [J]. Neuropsychologia, 2004, 42(7): 957-966.

[14] Kikyo H, Ohki K, Miyashita Y. Neural correlates for feeling-of-knowing: an fMRI parametric analysis [J]. Neuron, 2002, 36(1): 177-186.

[15] Schnyer DM, Nicholls L, Verfaellie M. The role of VMPC in metamemory judgments of content retrievability [J]. J Cogn Neurosci, 2005, 17(5): 832-846.

[16] Reder LM, Ritter FE. What determines initial feeling of knowing? Familiarity with question terms, not with the answer [J]. J Exp Psychol Learn Mem Cogn, 1992, 18(3): 435.

[17] Brandt J. Access to knowledge in the dementia of Huntington's disease [J]. Dev Neuropsychol, 1985, 1(4): 335-348.

[18] Souchay C, Isingrini M, Gil R. Metamemory monitoring and Parkinson's disease [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2006, 28(4): 618-630.

[19] Bäckman L, Lipinska B. Monitoring of general knowledge: evidence for preservation in early Alzheimer's disease [J]. Neuropsychologia, 1993, 31(4): 335-345.

[20] MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review [J]. Psychol Bull, 1991, 109(2): 163.

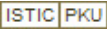
(收稿日期:2013-11-21)

(本文编辑:冯学泉)

肝豆状核变性患者的记忆监测研究

作者：[任婧](#)，[陈新贵](#)，[韩永升](#)，[马慧娟](#)，[汪凯](#)，[Ren Jing](#)，[Chen Xingui](#)，[Han Yongsheng](#)，[Ma Huijuan](#)，[Wang Kai](#)

作者单位：[任婧, 陈新贵, 马慧娟, 汪凯, Ren Jing, Chen Xingui, Ma Huijuan, Wang Kai \(安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥, 230022\)](#)，[韩永升, Han Yongsheng \(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院\)](#)

刊名：[中华行为医学与脑科学杂志](#) 

英文刊名：[Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science](#)

年，卷(期)：2014, 23 (5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx201405011.aspx