

肝豆状核变性非运动障碍研究述评^{*}

Research Review of Non-motor Dysfunction in Hepatolenticular Degeneration

温占秋 Wen Zhan-qi 杨任民 Yang Ren-min 胡纪源 Hu Ji-yuan

安徽中医学院神经病学研究所附属医院, 安徽 合肥 230061

Affiliated Hospital to Institute of Neurology Anhui College of TCM, Hefei, Anhui, China 230061

摘要:目的: 探讨肝豆状核变性(WD)非运动障碍的中西医临床研究情况。方法: 搜集近年来WD非运动障碍临床资料, 进行分析研究。结果: WD非运动障碍临床上有较高的发病率, 采取科学的中西医结合的方法, 有助于减少临床误诊率, 提高临床疗效。结论: 深化WD的中西医结合诊疗的研究, 能指导临床治疗, 具有广阔的前景。

Abstract: Objective: To investigate the clinical research status of the non-motor dysfunction in WD in integrative Chinese and western medicine. Methods: Clinical data of non-motor dysfunction in WD in recent years were collected and analyzed. Results: The non-motor dysfunction in WD had high incidence. The adoption of the scientific integrative Chinese and western medicine for its diagnosis and treatment could facilitate to reduce the misdiagnosis rate and enhance the clinical therapeutic effects. Conclusion: Further research on the diagnosis and treatment of WD by integrative Chinese and western medicine can be used to instruct the clinical treatment, thus having a broad prospect.

关键词: 肝豆状核变性; 威尔森氏病; 认知障碍; 精神障碍; 睡眠障碍; 自主神经功能障碍; 中西医结合治疗

Key words: hepatolenticular degeneration; wilson disease; cognitive dysfunction; psychiatric dysfunction; sleep dysfunction; autonomic dysfunction; integrative treatment of Chinese and western medicine

中图分类号 CLC number: R277.7 文献标识码 Document code: A 文章编号 Article ID: 1674-8999(2011)12-1492-03

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD), 又称威尔森氏病(Wilson Disease, WD), 属中医学的痉病、颤证、失语、癲症、痫症癥瘕、积聚等范畴。WD起病隐匿, 是由于ATP7B基因突变的一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病^[1]。WD在世界范围的发病率约为1/30 000 - 1/100 000^[2], 好发于10-20岁, 男性稍多于女性, 我国患病率高于西方国家。近年来, 临床发现WD患者除最常见的肝脏损害和锥体外系症状^[3], 非运动障碍(non-motor dysfunction)也有较高的发病率, 且同样或更严重影响患者的生活质量。WD非运动症状(non-motor symptoms)包括认知功能障碍(cognitive disturbances)、精神障碍(psychiatric disturbances)、睡眠障碍(sleep disturbances)和自主神经功能障碍(autonomic disturbances)等, 主要表现为智能低下、抑郁、躁狂、睡眠障碍、流涎、出汗障碍、体位性头晕、便秘和神经电生理的改变等。

1 认知功能障碍

早在二十世纪初期, 威尔森(Wilson)就首次描述了WD患者的智能障碍症状^[4], 为以后WD的诊断奠定了基础, 后来瓦尔斯(Walshe)^[5]也指出WD患者除了运动障碍症状外, 还伴有行为的改变和认知功能的减退。随着研究的深入, 辛哈(Sinha)等^[6]临床发现WD患者如果肝脏症状同时合并其他神经系统症状时只能障碍发病率会更高, 所占比例可达

40%以上, 这些都为WD研究提供了宝贵的文献资料。同时, 对于WD患者智能障碍的治疗和预后国内外学者也做了一系列研究, 并得一定进展。诺伯托(Norberto)^[7]发现在WD患者早期出现的智能减退症状, 经过早期规范治疗后能明显好转, 这与国内学者近年来临床研究结果基本一致, 所以对于WD智能障碍患者, 予以早期诊断和系统规范治疗, 是取得较好预后的保障。

WD认知障碍的发病机制, 可能与游离铜大量蓄积于大脑内, 神经基底节受累有关。在解剖上基底神经节诸结构连接构成一条主要的重返大脑皮质的皮质下通路: 基底神经节——丘脑——皮质通路, 使基底神经节参与了许多与大脑皮质相同的功能, 故临床上认知功能障碍可能与这些联系有关^[8]。近年来, 国内外对于铜离子与智能之间的关系进行了研究, 并取得一定的证据。人们也对老年痴呆与铜代谢的关系进行研究, 如斯特劳萨克(Strausak)等^[9]证实阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的患者是因铜代谢紊乱而产生神经精神症状。向晓辉等^[10]还发现老年痴呆患者CSF中铜水平较正常人明显升高, 特别是铜/锌比值升高更为明显, 而锌显著降低。不过研究中还发现人体内含铜量太低同样引起智能减退, 张克凌等^[11]动物实验中发现频发癫痫的大鼠颞叶皮质、海马及下丘脑等部位铜含量降低, 可以证明癫痫影响学习记忆过程可能与脑内依赖铜、锌的酶活性改变有关, 所以给予补充铜、锌后大鼠学习记忆过程得到改善^[12]。由此可见体内铜过多或减少都可引起组织器官的损害, 引起脑组织发育不良或脑细胞变性, 从而导致智能减退。因此, 体内保持适当的铜含量才能保持人体代谢的需要, 中医学及现代营养学认为食用核桃仁、花生、芝麻、黄豆、动物内脏

^{*} 基金项目: 安徽省卫生厅医学科研重点项目(编号: 2010A016)

和蚕蛹等含铜量高的食物具有益智补脑的作用^[13-14]是有一定的合理性。

2 精神障碍

WD患者中具有心理障碍及精神症状者相当常见,早在1912年威尔森(Wilson)首先为此病命名时就指出了本病临床上有多种多样的不同程度的精神损害。国内最早1959年张源昌^[15]报道指出WD患者很多表现为性格和行为的异常症状。近年来,国内外学者又做了进一步的研究,蔡永亮等^[16]曾对62例WD患者的焦虑、抑郁症状患病率进行了临床研究,发现WD患者发生率分别为43.35%和51.61%,明显高于对照组,进一步证实了WD患者精神障碍有较高的发病率。WD患者精神症状表现多种多样,以情感障碍和行为障碍多见,可表现为躁狂、抑郁、焦虑、恐惧、情绪低落、情绪不稳、易激惹、易冲动、兴奋、话多、反应迟钝、自言自语、胡言乱语及强迫等,所以易被误诊为精神分裂症、心境障碍、癔症等^[17-18]。在阿克尔(Akil)等^[19]临床观察的124例WD患者中,发现有2/3的WD患者以精神和行为异常的为起始症状,1/3的WD患者被误诊为其他各种精神病治疗,而在早期出现精神症状时被确诊WD的仅有1例,其余的患者在发病1-5年后才被确诊为WD,延误了WD病早期诊断、治疗,严重影响了预后效果。因此,在临床上,减少对以精神障碍首发症状的WD患者误诊,予以早期诊断,早期规范治疗才能最大程度的减轻者的痛苦。

WD病出现精神障碍的机制也很复杂,可能是由于铜离子在大脑广泛沉积,引起大脑高级中枢严重损害,或全身各重要器官铜中毒的全身性反应等因素影响所致^[20],也可能有患者对疾病焦虑、情绪忧郁等主观因素而引起。

3 睡眠障碍

睡眠障碍在WD患者中极其常见,并且多与认知障碍、精神障碍症状同时出现,临床有多种发病形式,主要包括失眠、睡眠片段、发作性睡病、不宁腿综合征、白天嗜睡、REM睡眠行为障碍睡眠行症等,其中以失眠发病率最高,严重影响了患者日间功能和精神状态。乃乌斯马洛瓦(Nevsimalova)等^[21]对55例WD患者进行ESS、RBD-SQ问卷和PSG检查还发现WD患者常存在各种睡眠障碍形式,其中白天嗜睡发病率达69.8%以上。在另外一份研究中,波塔拉(Portala K)等^[22]对24例WD患者睡眠情况进行调查发现,在同等的夜间睡眠时间情况下,WD患者夜间觉醒时间明显多于对照组,有59%的WD患者夜间觉醒超过30 min,日间疲乏、睡眠瘫痪、猝倒发作等症明显高于对照组。所以,WD睡眠障碍的高发病率严重影响患者生活质量,甚至导致及其他严重后果发生(如影响驾驶安全、高空作业安全等)。

对于WD患者睡眠障碍的发病机制,尚不很明确。目前,研究认为与睡眠有关的解剖部位广泛,包括额叶底部、眶部皮质、视上核、中脑被盖部巨细胞区蓝斑、缝际核、延髓网状结构抑制区、以及上行网状激动系统。WD患者由于大量铜蓄积于体内,对上述部位脑组织造成损害,造成内分泌功能失调,干扰睡眠-觉醒系统的机制引发睡眠障碍或WD其他全身性反应引发了睡眠障碍。此外,WD患者的心理、家庭、社会负担较重,致使WD患者这个特定群体比其他患者存在更为严重的睡眠障碍。

4 自主神经障碍

自主神经功能障碍也是WD患者常见的临床表现之一。主要表现为流涎、自汗、盗汗、便秘、怕冷、怕热、直立性头晕及神经电生理的改变等。萨尔瓦底斯瓦拉(Salvadeeswara)^[22]对50例WD患者研究发现有19例(38%)具有自主神经系统功能障碍的症状,有13例(26%)自主神经电生理检查有异常,说明WD多合并有自主神经功能损害。同时,张雷^[26]在临床观察66例WD患者中发出汗障碍症状36例,占患者总数54.5%,有流涎症状44例,所占比例高达66.7%,高于国外同类资料。在WD心血管损害方面,波哈塔茶雅(Bhattacharya)等^[27]对14例WD患者进行自主神经心血管反射研究发现有4例(29%)异常,表现为心率变异性分析指标和瓦尔萨尔瓦(Valsalva)比率下降、Valsalva动作第四期缺乏血压超射。在库安(Kuan)等^[28]观察53例WD患者中18例(34%)有心电图异常,均有较高的发病率。另外,楚(Chu)等^[24]同时还注意到WD患者常合并便秘、尿急、怕冷、怕热等症状,男性患者可以合并性功能障碍。

目前,对于自主神经功能障碍的发病机制尚在探索中。WD合并自主神经功能障碍是一种常见的中枢神经损害的亚临床症状,常与神经症状同时出现,表现为交感神经和副交感神经同时受累症状^[25]。也有学者认为,WD合并自主神经功能障碍是由于基底神经节和脑干受到损伤所致,但是,自主神经功能障碍症状的发生与WD患者临床严重程度没有明显正相关关系,而且WD合并自主神经功能障碍副交感神经损害多于交感神经损害^[29]。

5 中医学的认识

中医学认为,WD非运动障碍的智能障碍属“善忘”“神病”“文痴”等范畴;精神障碍属“郁症”“狂症”“脏躁”等范畴;睡眠障碍属“不寐”“不得卧”“目不瞑”“不得眠”等范畴;自主神经障碍属“汗症”“心悸”“眩晕”“便秘”“癃闭”“虚劳”等范畴。

WD是一种遗传病,属先天禀赋不足,肾阴(精)素亏,精不化血。精血两虚,筋脉失养乃至火生风动,铜毒内聚、肝胆温热内蕴所致。肾藏精、主骨、生髓,脑为髓之海、肾精不足则髓海空虚,则智能减退,表现为善忘、多忘、健忘等。铜毒内聚,生风火痰瘀等病理产物,致肝胆湿热内蕴,痰浊郁毒内生,痰热互结,痰气郁滞,心神被扰,表现为焦虑、忧郁、狂躁欣快等性格行为改变。肝肾阴不足,阴阳失交,气血失和,以致心神不宁,表现为失眠多梦、夜寐不安、早醒等;日久五脏亏虚,铜毒内据,风、火、痰、虚合而为病,虚实夹杂,表现为自汗、盗汗、流涎、头晕、怕热、怕冷、便秘、小便困难等症状^[30]。

根据WD患者临床表现症状,受《素问·至真要大论》曰“诸风掉眩,皆属于肝”“诸暴强直,皆属于湿”“诸逆冲上,皆属于火”等理论启发,中医辨证多采用一些平肝熄风、清热解毒、通腑利湿、活血化痰、化痰泄浊、疏肝健脾等治法,研制了一系列的方药治疗WD,并取得很好的疗效。特别是以肝豆汤、肝豆片的研究最为深入和具有代表性,疗效肯定。蔡永亮等^[31]针对WD患者言语智商、操作智商、全量表智商明显降低的症状用肝豆汤(大黄、黄连、黄芩、穿心莲、半枝莲、萆薢)配合青霉胺或二巯基丁二钠治疗28例,显效8例,好转20例,总体智力水平显著提高。许圣弘等^[32]对65例

WD 中西医结合治疗 2 月后进行脑干听觉诱发电位检查显示各波潜伏期及峰间期都有明显改善。韩咏竹等^[33]应用肝豆片治疗 WD 28 d 后,常见的自主神经症状流涎的改善率达 52.94%,取得了良好的效果。胡文彬等^[34]应用肝豆片 1 号临床观察 32 例 WD 患者 28 d 后发现 22 例(68.75%)流涎、构音障碍、皮肤变黑及肢体水肿等症状与体征改善较明显;并且通过脑电图监护、肌电图及脑干听觉诱发电位检查显示能够改善患者异常的神经电生理。可见中医学在 WD 非运动障碍诊断、治疗方面具有独特的优势,尤以中西医结合的方法效果会更好。

6 结语

WD 非运动障碍症状临床十分常见,也是造成 WD 患者生活质量下降的重要原因之一。但由于其发病机制至今尚未完全明确,临床表现又复杂多样,给临床医生的诊断和治疗造成一定的困难。近年来采用中西医结合方法在临床上取得很好的效果,也为中西医结合对 WD 非运动障碍的进一步的研究提供了有力的证据。因此,这就要求临床医生在诊治 WD 时,尤其是 WD 的非运动障碍症状时,采取科学的中西医结合的方法,有助于减少临床误诊率。给患者安全有效的、早期规范化治疗,以取得更好的临床效果和预后,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Bull P C, Thomas G R, Rommens J M. The Wilson disease gene is a putative copper transporting type ATPase similar to the Menkes gene[J]. Nat Genet, 1993, 5(4): 327-331.
- [2] Ala A, Walker A P, Ashkan K, Dooley J S, Scholsky M L. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [3] Brewer G J. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 2000, 223(1): 39-46.
- [4] Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver[J]. Brain, 1912, 34(4): 495-507.
- [5] Walshe J M, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(8): 692-696.
- [6] Sinha S, Christopher R, Arunodaya G R, Prashanth L K, Gopinath G, Swamy H S, Taly A B. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom[J]. Neurol Sci, 2005, 228(2): 121-123.
- [7] Norberto A F, Paulo C. Cognitive impairment in Wilson's disease[J]. Dementia & Neuropsychologia, 2009, 3(1): 16-21.
- [8] Jueptner M, Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies[J]. Brain, 1998, 121(6): 1437-1449.
- [9] Strausak D, Mercer J F, Dieter H H, Stremmel W, Multhaup G. Copper in disorder with neuro-logical symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson disease[J]. Brain Res Bull, 2001, 55(2): 175-185.
- [10] 向晓辉, 赵曼. 铜和阿尔茨海默病[J]. 国外医学医学地理分册, 2003, 24(24): 54-56.
- [11] 张克凌, 刘晓萍, 毕希铭, 徐玲, 陶尚敏. 癫痫发作对大鼠学习的影响及其与铜、锌含量的关系[J]. 中国行为医学科学, 1997, 6(2): 85-87.
- [12] 田苏平, 陈启盛, 林兆翔, 顾洛, 戴义隆. 铜锌对老年大鼠学习记忆的影响[J]. 中国行为医学科学, 1998, 7(1): 8-10.
- [13] 赵海峰, 李学敏, 肖荣. 核桃提取物对改善小鼠学习和记忆作用的实验研究[J]. 陕西师范大学学报, 2004, 35(1): 20-22.
- [14] 彭欣莉, 郑鸿雁, 昌友权, 曲红光. 蚕蛹油改善小鼠记忆作用的实验研究[J]. 食品科学, 2005, 26(9): 490-493.
- [15] 张源昌. 十年来关于肝豆状核变性的研究[J]. 中华神经精神科杂志, 1999, 5(2): 326.
- [16] 蔡永亮, 许圣弘, 杨任民, 王晓平. 肝豆状核变性患者的焦虑、抑郁情绪调查[J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8(1): 46-47.
- [17] 北京医学院. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 31-32.
- [18] 张培琰, 吉中孚. 精神病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 445.
- [19] Akil M, Brewer G J. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease[J]. Adv Neurol, 1995, 65: 171-178.
- [20] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 167-168.
- [21] Nevsimlova S, Buskova J, Bruha R, Kemlink D, Sonka K, Vitek L, Marecek Z. Sleep disorders in Wilson's disease[J]. Display Settings, 2011, 18(1): 184-190.
- [22] Portala K, Westermark K, Ekselius L, Broman J E. Sleep in patients with treated Wilson's disease. A questionnaire study[J]. Nord J Psychiatry, 2002, 56(4): 291-297.
- [23] Vrabelova S, Letocha O, Borsky M, Kozak L. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease[J]. Mol Gen Metab, 2005, 86(1-2): 227-285.
- [24] Chu E C, Chu N S, Huang C C. Autonomic involvement in Wilson disease: a study of sympathetic response and RR interval variation[J]. Neurol Sci, 1997, 149(2): 131-137.
- [25] Meenakshi - Sundaram S, Taly A B, Kamath V, Arunodaya G R, Rao S, Swamy H S. Autonomic dysfunction in Wilson's disease: a clinical and electrophysiological study[J]. Clin Auton Res, 2002, 12(3): 185-189.
- [26] 张雷, 杨任民. 肝豆状核变性患者唾液分泌量研究[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(17): 2186-2187.
- [27] Bhattachary K, Velickovic M, Schilsky M, Kaufmann H. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease[J]. Clin Auton Res, 2002, 12(3): 190-192.
- [28] Kuan P. Cardiac Wilson's disease[J]. Chest, 1987, 91(4): 579.
- [29] Soni D, Shukla G, Singh S, Goyal V, Behari M. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease - limited correlation with clinical severity[J]. Auton Neurosci, 2009, 151(2): 154-158.
- [30] 杨珂. 大定风珠加减治疗肢体震颤举隅[J]. 河南中医学院学报, 2008, 28(6): 62-63.
- [31] 蔡永亮, 杨任民, 许圣弘, 李凯. 中西医结合治疗肝豆状核变性患者智商影响的前瞻性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(1): 6-9.
- [32] 许圣弘. 肝豆状核变性中西医结合治疗前后脑干听觉诱发电位的对比分析[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 17.
- [33] 韩咏竹, 何光远, 王训, 李凯, 王共强, 杨任民. 中药肝豆 1 号与二巯基丁二酸治疗肝豆状核变性疗效的比较[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2): 69-70.
- [34] 胡文彬, 杨任民. 肝豆片 1 号对肝豆状核变性患者神经电生理的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(1): 14-16.

收稿日期: 2011-08-21

作者简介: 温占秋(1974-), 男, 山东郓城人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肝豆状核变性病的基础和临床研究。Email: dwzq0530@126.com; Tel: 13696500959.

通讯作者: 杨任民(1930-), 男, 江苏常熟人, 主任医师, 博士研究生导师。Email: yrm724120@sina.com.

编辑: 魏丹丹