

Wilson 病患者神经心理特征与中医证型的相关研究

王共强 王明姝 童广安 孙丹丹 张 龙 胡文彬

摘要 **目的** 探讨 Wilson 病(Wilson's disease, WD)患者神经心理变化特征与中医证型的关系,为辨证论治早期干预 WD 神经心理功能障碍提供依据。**方法** 对中医辨证符合为肝胆湿热证(31 例)、肝肾阴虚证(47 例)和气血亏虚证(18 例)的 96 例 WD 患者进行瑞文标准推理测验(Raven's standard progressive matrices, R'SPM)、Stroop 色-字干扰测验(Stroop color-word test, CWT)及连线测验(trail making test, TMT)3 项神经心理测验,并分析中医证型积分与 3 项神经心理测验成绩的相关性。**结果** (1)3 个中医证型的 R'SPM 总分、CWT-字义干扰时间、TMT-干扰量比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。气血亏虚证的 R'SPM 总分、CWT-字义干扰时间与肝肾阴虚证、肝胆湿热证比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);气血亏虚证、肝肾阴虚证 TMT-干扰量与肝胆湿热证比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)3 个中医证型积分均与 R'SPM 总分呈显著负相关($P < 0.01$)。肝胆湿热证积分与 CWT-干扰量呈显著正相关($P < 0.01$);肝肾阴虚证积分与 TMT-B 项耗时数、TMT-干扰量呈显著正相关($P < 0.05$);气血亏虚证积分与 CWT-字义干扰时间呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论** WD 患者神经心理改变与中医证型具有相关性,受损程度气血亏虚证 > 肝肾阴虚证 > 肝胆湿热证,虚证严重程度高于实证。

关键词 Wilson 病;肝豆状核变性;神经心理;中医证型;相关性

Study on Correlation between Neuropsychological Features and Chinese Medical Syndrome Types in Patients with Wilson's Disease WANG Gong-qiang, WANG Ming-shu, TONG Guang-an, SUN Dan-dan, ZHANG Long, and HU Wen-bin *Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230061), China*

ABSTRACT **Objective** To explore the correlation between neuropsychological features and Chinese medical syndrome types in Wilson's disease (WD) patients, thus providing evidence for early intervention by syndrome typing. **Methods** Totally 96 WD patients were assigned to Gan-Dan damp-heat syndrome (GDDHS, 31 cases), Gan-Shen yin deficiency syndrome (GSYDS, 47 cases), and qi-blood deficiency syndrome (QBDS, 18 cases) by syndrome typing. Three items of neuropsychological testing were performed in them, i.e., Raven's standard progressive matrices (R'SPM), Stroop color-word test (CWT), trail making test (TMT). The correlations between the integrals of Chinese medical syndrome types and results of the 3 tests were analyzed. **Results** (1) There was statistical difference in the total scores of R'SPM, the word interference time of CWT, and interference effects of TMT among the 3 syndrome types ($P < 0.01$, $P < 0.05$). There was statistical difference in the total scores of R'SPM and the word interference time of CWT in patients of QBDS, when compared with those of GDDHS and GSYDS ($P < 0.05$). There was statistical difference in interference effects of TMT in patients of GDDHS, when compared with those of QBDS and GSYDS ($P < 0.05$). (2) The integrals of the 3 syndrome types were negatively correlated with the total scores of R'SPM ($P < 0.01$). The integral of GDDHS was significantly positively correlated with the interference effects of TMT ($P < 0.01$). The integral of GSYDS was significantly positively correlated with TMT-B time consumption and interference effects of TMT ($P < 0.05$). The integral of QBDS was significantly positively correlated with the word interference time of CWT ($P < 0.05$). **Conclusions** There was correlation between neuropsychological changes of WD patients and Chinese

基金项目:安徽省卫生厅中医药科研项目(No. 2012zy65);安徽中医学院自然科学基金资助项目(No. 2011zr011B)

作者单位:安徽中医学院神经病学研究所(合肥 230061)

通讯作者:王共强, Tel: 0551-2835522, E-mail: wgq616@163.com

medical syndrome types. The severity of asthenia syndrome was sequenced from high to low as QBDS > GSYDS > GDDHS. The severity of asthenia was higher than that of sthenia.

KEYWORDS Wilson's disease; hepatolenticular degeneration; neuropsychology; Chinese medical syndrome type; correlation

Wilson 病 (Wilson's disease, WD) 又称肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病, 由于铜离子在肝、脑、角膜等组织脏器中沉积, 患者可出现肝硬化、神经/精神症状、角膜 K-F 环等临床表现^[1]。有关 WD 存在痴呆、精神活动减慢、无精打采、学习成绩下降、情绪障碍等神经心理损害表现已在文献中多次报道^[2-4]。辨证论治是中医临床的原则和特色, 本研究通过对 96 例 WD 临床常见 3 个中医证型患者进行神经心理测验, 探讨神经心理变化与中医证型的关系, 以期为 WD 的神经心理变化机制研究和中医药对神经心理损害的早期干预提供客观依据。

资料与方法

1 诊断标准 根据 Sternlieb N 的 WD 诊断标准^[5], 具备以下其中 2 项者即可诊断: (1) 具有锥体外系等神经系统的症状和体征; (2) 具有肝损害的症状和临床表现。 (3) 眼裂隙灯下查角膜 K-F 环阳性; (4) 血清铜蓝蛋白降低或铜氧化酶活性降低, 血清铜蓝蛋白 < 2 mg/L 或铜氧化酶 < 0.21 活力单位。非典型病例根据临床表现, 结合实验室铜代谢指标异常 (24 h 尿铜排泄 > 100 μ g、血清铜减少), D-青霉胺治疗有效和阳性家族史, 排除肝炎和其他锥体外系疾病后可诊断本病。

2 中医辨证标准 参照文献^[6]辨证标准。主症每项 2 分, 次症每项 1 分; 凡具备主症 3 项, 或主症 2 项加次症 2 项, 积分 ≥ 6 分为该证候诊断成立; 每个证型积分是由该证型各项因素得分相加而成, 满分为 18 分。

2.1 肝胆湿热证 主症: (1) 头身困重, 身热不扬, 动摇不灵; (2) 胸腹痞闷, 纳呆呕恶; (3) 口苦口臭; (4) 面目肌肤发黄, 色泽鲜明如桔; (5) 大便不调, 小便黄赤; (6) 舌红, 苔黄腻。次症: (1) 腹大坚满, 肋下痞块; (2) 下肢浮肿; (3) 流涎; (4) 咽干渴不欲饮; (5) 四肢抖动, 拘急挛缩; (6) 脉弦滑而数。

2.2 肝肾阴虚证 主症: (1) 四肢震颤, 或舞蹈徐动, 发音吞咽困难; (2) 腹大如鼓, 腹壁青筋暴露, 面色黧黑, 齿鼻出血; (3) 腰痛, 腰酸腿软; (4) 女子月经初潮较迟或量少色红, 渐至经闭, 小便短赤; (5) 五心烦热, 低烧; (6) 舌红少苔。次症: (1) 耳鸣、耳聋; (2)

头晕、眼花; (3) 口干咽燥, 大便干结; (4) 眼干涩; (5) 肋肋隐痛, 劳累加重; (6) 脉细或细数。

2.3 气血亏虚证 主症: (1) 四肢抖动或徐动, 筋脉拘紧, 动作笨拙, 步态不稳; (2) 神疲乏力, 气短懒言, 面色苍白或萎黄; (3) 头昏目眩, 唇甲淡白, 流涎清稀; (4) 吐血, 便血, 齿鼻出血, 皮下瘀斑; (5) 目光呆滞, 神思恍惚, 善悲欲哭; (6) 舌淡, 苔少或薄白。次症: (1) 语言低微, 少气懒言; (2) 虚喘自汗; (3) 心悸失眠, 夜寐不宁; (4) 女子月经后期而至, 量多色淡; (5) 反应迟钝; (6) 脉细弱。

3 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 符合 WD 诊断标准; (2) 年龄 ≥ 14 岁, 初中及以上文化水平; (3) 右利手, 无色盲、色弱、耳聋、口吃; (4) 中医辨证为肝胆湿热证或肝肾阴虚证或气血亏虚证; (5) 签署知情同意书。排除标准: (1) 由于其他躯体疾病、意识障碍、其他精神疾病及药物等引起的神经心理损害; (2) 根据改良 Goldstein 严重程度分级标准^[7], 严重程度 \geq IV 级, 难以胜任神经心理学测验者。

4 一般资料 选择 2011 年 2 月—2012 年 5 月安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经科 WD 住院患者 96 例, 均符合纳入标准。其中肝胆湿热证 31 例, 男性 18 例, 女性 13 例, 平均年龄 (21.50 \pm 3.57) 岁, 平均受教育年限 (10.93 \pm 2.20) 年; 肝肾阴虚证 47 例, 男性 28 例, 女性 19 例, 平均年龄 (23.78 \pm 5.98) 岁, 平均受教育年限 (12.00 \pm 2.07) 年; 气血亏虚证 18 例, 男性 10 例, 女性 8 例, 平均年龄 (20.92 \pm 3.63) 岁, 平均受教育年限 (11.33 \pm 1.78) 年。3 组患者性别、年龄及受教育年限比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 神经心理学检查 正常早餐后 8:00 ~ 10:00, 受检者在独立安静的心理测量室内一次性完成 3 项神经心理学测验。所有受检者均按相同顺序进行下述 3 项神经心理测试, 完成每一项测验后, 嘱受检者休息 3 min, 然后再进入下一项测试。

5.1 瑞文标准推理测验 (Raven's standard progressive matrices, R' SPM) 采用由北京师范大学辅仁心理测量中心制定的中国城市版软件。用于检测智力水平, 由软件自动产生被检测者的智力总分。该测验由 60 个题目组成, 最高得分 60 分, 最低得分

0 分。总分越低说明智力受损越严重。

5.2 Stroop 色 - 字干扰测验 (Stroop color-word test, CWT) 中文版 参照文献 [8,9]。测验依次呈现卡片 A、B、C、D, 要求尽快阅读卡片上不同颜色的色块和字, 记录完成每张卡片的耗时数、正确阅读数。用于检测认知反应抑制能力, 分析指标包括颜色干扰时间 (卡片 C 耗时数 - 卡片 A 耗时数)、字义干扰时间 (卡片 D 耗时数 - 卡片 B 耗时数) 及干扰量 (Stroop interference effects, SIE, 卡片 D 正确阅读数 - 卡片 B 正确阅读数)。所得数值越高, 认知反应抑制能力受损越严重。

5.3 连线测验 (trail making test, TMT) 取自我国修订的 H.R. 神经心理成套测验 [10], 用于检测认知灵活性。测验包括 A、B 两部分, A 部分反映注意力的视知觉运动速度; B 部分反映维持注意能力和认知目标转换能力。分析指标包括 A、B 两部分耗时以及干扰量 (B 耗时数 - A 耗时数)。耗时越多、干扰量越大, 认知灵活性损害越严重。

6 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多样本间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD 检验; 多个变量之间的相关分析采用 Pearson 相关分析法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 不同中医证型 WD 患者神经心理测验成绩比较 (表 1) WD 患者的 3 个中医证型 R'SPM 总分、CWT - 字义干扰时间、TMT - 干扰量比较差异均有统计学意义 (P < 0.01, P < 0.05)。两两比较显示气血亏虚证 R'SPM 总分、CWT - 字义干扰时间与肝肾阴虚证、肝胆湿热证比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。气血亏虚证、肝肾阴虚证 TMT - 干扰量与肝胆湿热证比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

2 中医证型积分与神经心理测验成绩的相关性 (表 2) 肝胆湿热证平均证型积分为 (12.69 ± 3.18)

分; 肝肾阴虚证平均证型积分为 (12.94 ± 2.84) 分; 气血亏虚证平均证型积分为 (11.73 ± 3.69) 分。3 个中医证型积分均与 R'SPM 总分呈显著负相关 (P < 0.01)。肝胆湿热证积分与 CWT-SIE 呈显著正相关 (P < 0.01); 肝肾阴虚证积分与 TMT-B 项耗时数、TMT - 干扰量呈显著正相关 (P < 0.05); 气血亏虚证积分与 CWT - 字义干扰时间呈显著正相关 (P < 0.05)。

表 2 中医证型积分与神经心理测验成绩的相关性

项目	相关系数		
	肝胆湿热证	肝肾阴虚证	气血亏虚证
R'SPM 总分	-0.708 **	-0.811 **	-0.878 **
CWT 颜色干扰时间	0.183	-0.111	0.268
字义干扰时间	0.264	-0.187	0.584 *
SIE	0.861 **	-0.097	0.350
TMT A 项耗时	-0.491	0.130	-0.109
B 项耗时	-0.095	0.487 *	-0.047
干扰量	0.085	0.462 *	-0.010

注: *P < 0.05, **P < 0.01

讨 论

神经心理损害属中医学“神志病”范畴, 病位在脑, 但与肝、肾、气、血有关。本研究显示 WD 3 个中医证型神经心理损害在分布和程度上具有差异性。在智力水平和认知反应抑制能力上, 气血亏虚证较肝胆湿热证和肝肾阴虚证受损明显 (P < 0.05), 气血亏虚证患者抑制字义对颜色的干扰能力有明显缺陷。由 3 组在 CWT 字义干扰时间和颜色干扰时间上差异的不一致推测可能与在完成字义干扰和颜色干扰任务时患者激活的脑功能区上存在差异有关。在认知灵活性上, 气血亏虚证、肝肾阴虚证均较肝胆湿热证受损明显 (P < 0.05)。由于 WD 多伴有舞蹈、震颤、动作笨拙等运动障碍症状, 会对连线测验操作产生影响, 而 TMT - 干扰量指标可以规避运动障碍对操作的影响, 能更准确反映认知灵活性的定势转移能力, 这可能是 3 组在 TMT - A、B 项耗时比较差异不明显, 而在 TMT - 干扰

表 1 WD 不同中医证型神经心理测验成绩比较 ($\bar{x} \pm s$)

中医证型	例数	R'SPM 总分 (分)	CWT			TMT		
			颜色干扰时间 (s)	字义干扰时间 (s)	SIE (个)	A 项耗时 (s)	B 项耗时 (s)	干扰量 (s)
肝胆湿热	31	45.25 ± 9.12	16.19 ± 13.27	43.63 ± 17.08	1.69 ± 1.25	35.63 ± 9.49	92.44 ± 41.37	56.81 ± 36.22
肝肾阴虚	47	47.69 ± 6.11	12.00 ± 7.89	35.00 ± 14.61	1.25 ± 0.77	37.81 ± 8.75	118.56 ± 62.32	80.75 ± 33.13 *
气血亏虚	18	40.97 ± 10.05 *△	17.23 ± 10.25	55.73 ± 23.62 *△	1.43 ± 0.73	36.07 ± 7.94	116.40 ± 28.18	80.00 ± 26.25 *
F 值		5.638	2.853	6.425	1.583	0.358	0.936	3.218
P 值		0.005	0.064	0.003	0.212	0.701	0.399	0.048

注: 与肝胆湿热证比较, *P < 0.05; 与肝肾阴虚证比较, △P < 0.05

量存在明显差异的原因。现代医学研究证实智力、反应抑制能力和认知灵活性是由不同的脑功能区支配^[11,12],因此不同中医证型神经心理损害分布上的差异性可能与不同中医证型损害的脑功能区不同有关。另外,本研究结果显示 WD 虚证(肝肾阴虚证、气血亏虚证)神经心理损害程度明显高于实证(肝胆湿热证)。气血亏虚证神经心理受损最为明显且全面,受损高低顺序为气血亏虚证 > 肝肾阴虚证 > 肝胆湿热证。

本研究显示 3 个中医证型积分与 R'SPM 总分呈明显负相关($P < 0.01$),说明积分越大智力水平损害越明显;证型积分与 CWT、TMT 多项得分呈明显正相关($P < 0.05, P < 0.01$),说明积分越大其反应抑制能力和认知灵活性损害越明显。可见 WD 中医证型积分大小可直接反映患者神经心理损害程度,积分越大神经心理受损越明显。

WD 患者由于父母体质素虚,致胎儿先天禀赋不足,肾精亏虚致后天脾胃运化失常,泌别清浊功能受损,铜浊积聚体内伤及脾胃,健运失司,聚湿生痰化热,阻于脑络以致湿热内阻,痰浊蒙闭清窍,脑神被扰,使神明失用。“痰气最盛,呆气最深”。肝胆湿热证常为 WD 神经心理损害早期的中医证型,神经心理受损比较轻。脑部损害,瘀滞化火,使肝阴暗耗,风阳升动,以致肝阳上亢,进而气血津液化生不足,阴血亏虚,出现筋脉失养,肝阴内耗,肝火上炎,肝风内动,上扰心神。肝病日久,久病及肾,脏腑俱虚,阴阳离决,神明无主以致肝肾阴虚之证候,此常为 WD 神经心理损害的中期证候。病久肾脏精气若失太多致脾胃运化失常,铜浊为患,耗损气血,气血化生不足,脑脉失养,神明失用以致气血亏虚之证候,“其人喜忘者,必有蓄血”。此常为 WD 神经心理损害的晚期证候,神经心理受损最为明显。笔者曾对有关 WD 中医证型文献复习发现共涉及 13 个主要中医证型,其中肝胆湿热证、肝肾阴虚证、气血亏虚证等证型较为常见^[13],可见 WD 病机与临床表征的复杂性。本研究仅选择 WD 常见的 3 个中医证型进行神经心理学研究,窥见 WD 的神经心理损害是一个由实致虚逐渐发展加重的过程。

综上所述,WD 的整个病变过程体现正虚邪恋、虚实夹杂的特点,神经心理损害的中医证型演变可能是由实至虚、由气及血,气血亏虚可能是其最终的病理转归。另外,由于 WD 病机中邪气并不只是“铜毒”的独立作用,还有痰浊、湿热、血瘀等内生之毒^[14]。因此在治疗过程中,扶正不忘驱邪,驱邪不忘扶正。滋补肝肾、调补

气血贯穿整个治疗的始终,不同的时期治疗应有侧重。病变早期注重清热解毒,涤痰化湿;中期注重调补阴阳,鼓舞正气;晚期重在调补气血,化瘀和络。然而,受样本量小和中医证型多样化的限制,本研究结果未必能反映 WD 神经心理损害中医证型演变的全貌,故有必要进一步行多中心、大样本的研究证实这一结果。

参 考 文 献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [2] 胡文彬,吴舒梅,杨金鹏,等.非脑型肝豆状核变性成人患者智商测定结果分析[J].安徽医学,2009,30(2): 97-100.
- [3] 王共强,胡文彬,胡纪源. Wilson 病的神经心理功能障碍[J].医学研究杂志,2011,40(1): 147-150.
- [4] 王共强,李代风,韩咏竹,等.肝型肝豆状核变性患者认知灵活性的研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2009,18(2): 122-123.
- [5] Sternlieb N. Perspective on Wilson's disease[J]. Hepatology, 1990, 12(5): 1234-1239.
- [6] 洪铭范,胡纪原,胡文彬,等.肝豆状核变性的中医辨证分型[J].安徽中医学院学报,1998,17(1): 10-11.
- [7] 杨任民.肝豆状核变性[M].合肥:安徽科学技术出版社,1995:16-205.
- [8] 郭起浩,洪震,吕传真,等. Stroop 色词测验在早期识别阿尔茨海默病中的作用[J].中华神经医学杂志,2005,4(7): 701-704.
- [9] 刘豫鑫,王玉凤.伴与不伴学习困难的注意缺陷多动障碍患儿认知特点的比较[J].中华精神科杂志,2002,35(4): 220-223.
- [10] 陆骏超,郭起浩,洪震.连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔茨海默病中的作用[J].中国临床心理学杂志,2006,14(2): 118-120.
- [11] 王共强,韩咏竹,杨任民,等.肝豆状核变性患者的执行功能障碍[J].中华神经医学杂志,2009,8(12): 1262-1264.
- [12] 王共强,韩咏竹,杨任民,等.肝豆状核变性患者流体智力的神经心理学研究[J].中国临床神经科学,2009,17(5): 473-476.
- [13] 王共强,王伟,薛本春,等. Wilson 病中医证候文献分析[J].安徽中医学院学报,2011,30(4): 5-8.
- [14] 王共强,叶群荣,马心锋.从络病理探讨肝豆状核变性的发病机制[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(4): 218-220.

(收稿:2012-08-10 修回:2012-11-20)