

肝豆状核变性患者的执行功能障碍

王共强 韩咏竹 杨任民 王训 李凯 胡纪源 李清清

【摘要】 目的 通过神经心理学测验评估肝豆状核变性(HLD)患者的执行功能变化特点,探讨其发生机制。**方法** 选取 102 例 HLD 患者为研究对象,根据颅脑影像学有无异常分为 CT/MRI 阳性组(70 例)和 CT/MRI 阴性组(32 例),另选择 30 名健康志愿者做为正常对照组。分别记录测试者瑞文标准推理测验(R'SPM)、Stroop 色-字干扰测验(CWT)、连线测验(TMT)的结果。**结果** 3 组比较在 R'SPM 总分、知觉辨别、比较推理、系列关系、抽象推理,CWT 的字义干扰时间、颜色干扰时间,TMT 的 B 项耗时数及干扰量上差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** HLD 患者存在执行功能障碍,CT/MRI 阳性组的损害严重程度和范围更为明显。额叶-纹状体环路上的破坏可能是 HLD 患者执行功能障碍的重要机制之一。

【关键词】 肝豆状核变性; 神经心理; 执行功能

【中图分类号】 R42.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8925(2009)12-1262-03

Executive dysfunction in patients with hepatolenticular degeneration WANG Gong-qiang, HAN Yong-zhu, YANG Ren-min, WANG Xun, LI Kai, HU Ji-yuan, LI Qing-qing. Institute of Neuropsychology, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230061, China

【Abstract】 Objective To assess the characteristics of executive dysfunction in patients with hepatolenticular degeneration (HLD) through neuropsychological tests and explore its mechanism. **Methods** One hundred and two patients with HLD were chosen and divided into CT/MRI positive ($n=70$) and CT/MRI negative ($n=32$) groups in accordance with cerebral imaging and the other 30 healthy subjects were selected as normal control group. These three groups were recorded the results of such imaging data as Raven's standard progressive matrices (R'SPM) test, Stroop color-word test (CWT), trail making test (TMT). **Results** Imaging data indicated a statistical change of frontal-striatal loops in patients with HLD. Significant differences of the total scores, perception discrimination, serial relationship and abstract reasoning of R'SPM test were showed in the three groups and the word interference time of CWT, B items time-consuming and interference effects of TMT in these groups were statistically different ($P<0.05$). **Conclusion** Executive dysfunction appears commonly in patients with HLD. The CT/MRI positive group showed a more serious degree and area of the damage as compared to that in the CT/MRI negative group. Damages of frontal-striatal loops may be one of the important mechanisms of executive dysfunction in patients with HLD.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Neuropsychology; Executive function

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,是目前少数几个可以治愈的神经遗传性疾病之一。该疾病存在记忆、智能、情绪加工等认知功能损害^[1]。本文以 102 例 HLD 患者为研究对象,通过瑞文标准推理测验 (Raven's standard progressive matrices, R'SPM), Stroop 色-字干扰测验 (Stroop color-word test, CWT)、连线测验 (trail making test,

TMT)探讨其执行功能变化特点及发生机制。

资料和方法

一、研究对象

选择安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经科自 2006 年 10 月至 2008 年 5 月住院的符合 HLD 诊断标准^[2]的患者。入组标准:(1)年龄 ≥ 14 岁,初中及以上文化水平。(2)右利手,无色盲、色弱、耳聋、口吃。(3)除外其他躯体疾病、意识障碍、谵妄及药物等引起的认知功能损害。(4)认知功能损害并非由其他精神病引起。(5)除外根据改良 Goldstein 严

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.09.019

作者单位:230061 合肥,安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经科,神经心理研究室

重程度分级标准,严重程度 $\geq$ IV级,难以胜任神经心理学测验者。最后入组 102 例,根据影像学有无明显异常分为 CT/MRI 阳性组和 CT/MRI 阴性组。CT/MRI 阳性组 70 例,男 45 例,女 25 例;平均 (22.14 ± 3.69) 岁,受教育年限 (11.44 ± 1.93) 年。CT/MRI 阴性组 32 例,男 21 例,女 11 例;平均 (23.23 ± 7.60) 岁,受教育年限 (11.77 ± 2.42) 年。另选正常对照组 30 例,均为无肝脏和神经精神疾病的健康志愿者,男 19 例,女 11 例;平均 (21.62 ± 5.17) 岁,受教育年限 (12.32 ± 1.85) 年。3 组在性别构成、平均年龄、受教育年限上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、方法

1. 研究工具:(1)自行编制的一般情况调查表,内容包括所有入组对象的姓名、年龄、性别、受教育年限、病程、影像学表现等一般资料。(2)R'SPM:采用北京师范大学辅仁心理测量中心的中国城市版软件,用于检测执行功能的计划任务能力,记录总分和分测验分值。(3)CWT 中文版^[9]:用于检测执行功能的反应抑制能力。分 4 步先后呈现 A、B、C、D 4 张卡片,分别记录完成每张卡片的耗时数、正确阅读数。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)、干扰量(Stroop interference effects, SIE)正确数(卡片 D 正确阅读数-卡片 B 正确阅读数)。(4)TMT:取自我国修订的 H.R.神经心理成套测验^[9],用于检测执行功能的认知灵活性。测验包括 A、B 两部分。分析指标包括两部分耗时数以及干扰量(B 部分耗时数-A 部分耗时数)。

2. 测评方法:早餐后 8:00~10:00,在独立、安静的心理测量室内完成。所有受检者均按相同顺序进行上述 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。

三、统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计。3 组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,相关性检验采用 Pearson 双变量相关分析。 $P\leq 0.05$ 示差异有统计学意义。

结 果

一、HLD 组影像学资料分析

CT/MRI 阳性组中 27 例颅脑 CT 发现 24 例双侧豆状核及(或)丘脑小片状对称性低密度改变,其中 18 例伴双侧脑室扩大,侧裂池增宽;3 例仅表现双侧脑室扩大,侧裂池增宽。43 例颅脑 MRI 发现 41 例对称性双侧壳核、尾状核或伴丘脑长 T1 长 T2 异

常信号,其中 23 例伴有双侧脑室扩大,侧裂池及环池增宽,脑沟加深;2 例仅表现双侧脑室扩大,侧裂池及环池增宽,脑沟加深。肝脏 B 超检查均表现为不同程度的树枝光带状、岩层状或结节状弥漫性肝硬化声像。

二、神经心理学测验结果

表 1、2 显示,3 组比较在 R'SPM 总分, R'SPM 比较推理、知觉辨别、系列关系、抽象推理, CWT 字义干扰时间、CWT 颜色干扰时间, TMT 的 B 项耗时数、干扰量上差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 HLD 患者各项评分均不及正常对照组理想,提示 HLD 患者在执行功能的计划任务、反应抑制、认知灵活性三方面均存在不同程度的损害。

三、HLD 患者 R'SPM、CWT、TMT 与年龄、受教育年限、病程的相关分析

从表 3 可以看出, R'SPM 的 6 项测试内容分别与病程呈负相关($P<0.05$), TMT A、B 项耗时数与病程呈正相关($P<0.05$), CWT 与病程无相关性($P>0.05$), R'SPM、CWT、TMT 与年龄、受教育年限无相关性($P>0.05$)。说明 HLD 患者执行功能的计划任务、认知灵活性损害与病程有关,病程越长,损害越明显,而反应抑制能力损害与病程无相关性。

讨 论

执行功能是一种重要的高级认知加工过程,其实现并不仅依赖于前额叶皮层,还依赖于边缘系统等其他皮质区^[9]。本研究显示 CT/MRI 阳性组颅脑影像学改变主要位于基底神经节,其次为广泛性脑萎缩。基底神经节除有控制运动和姿势的作用外,还与认知功能有关。基底神经节诸结构连接构成一条主要的重返大脑皮层的皮层下通路:基底神经节—丘脑—皮质通路。因此认为基底神经节参与了许多与大脑皮层相同的功能,执行多种神经心理功能,临床上认知功能障碍可能与这些联系有关。

本研究显示 CT/MRI 阴性组在执行功能的计划任务能力、反应抑制能力上保持正常,仅在认知灵活性上存在损害。CT/MRI 阳性组损害更为全面和明显,这可能与存在基底神经节及大脑广泛性萎缩的脑器质病变有关。CT/MRI 阳性组在 CWT 中出现耗时数延长并较其他 2 组差异有统计学意义,而 SLE 正确数差异无统计学意义,说明 CT/MRI 阳性组在解决信息冲突过程中主要表现为需要的信息加工时间更长,有明显的选择性抑制功能延迟现象。脑功能神经成像研究显示在执行 Stroop 任务时一致性激活的脑区包括前扣带回(ACC)、前额叶皮层(PFC)

表 1 HLD 患者与正常对照组 R'SPM 评分比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of R'SPM among patients with HLD and control group ($Mean\pm SD$)

组别	例数	R'SPM					
		总分	知觉辨别	类同比较	比较推理	系列关系	抽象推理
正常对照组	30	51.69±2.46	11.38±0.51	10.77±1.30	10.00±1.29	10.23±0.60	9.31±1.60
CT/MRI 阴性组	32	47.08±6.44	11.23±0.73	9.86±2.03	9.08±1.93	9.77±0.93	7.46±3.04
CT/MRI 阳性组	70	39.81±9.53 ^a	9.92±1.84 ^a	9.65±2.44	7.94±2.65 ^a	7.44±2.68 ^a	5.22±2.44 ^a
F 值		11.982	6.761	2.934	4.166	11.109	14.583
P 值		0.000	0.002	0.057	0.020	0.000	0.000

与正常对照组比较, ^aP<0.05; 与 CT/MRI 阴性组比较, ^bP<0.05

表 2 HLD 患者与正常对照组 CWT、TMT 评分比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of CWT and TMT among patients with HLD and control group ($Mean\pm SD$)

组别	例数	CWT			TMT		
		颜色干扰时间(s)	字义干扰时间(s)	SIE 正确数	A 项耗时数(s)	B 项耗时数(s)	干扰量
正常对照组	30	12.23±6.70	36.31±10.27	1.69±1.31	32.31±7.25	65.31±19.50	33.00±15.17
CT/MRI 阴性组	32	11.00±9.97	34.46±12.40	1.16±0.69	40.00±7.91	124.77±65.53 ^a	84.77±67.77 ^a
CT/MRI 阳性组	70	18.28±11.42 ^a	53.06±23.21 ^a	1.50±0.70	36.58±8.63	119.64±28.67 ^a	83.06±26.24 ^a
F 值		3.185	6.359	1.340	2.867	11.165	9.445
P 值		0.049	0.003	0.270	0.065	0.000	0.000

与正常对照组比较, ^aP<0.05; 与 CT/MRI 阴性组比较, ^bP<0.05

表 3 HLD 患者 R'SPM、CWT、TMT 与年龄、受教育年限、病程相关分析(r 值)

Tab.3 Correlation analysis among R'SPM, CWT, TMT and age, education years, and course of disease (r value)

	项目	年龄	受教育年限	病程
R'SPM	总分	0.190	0.068	-0.654*
	知觉辨别	-0.012	-0.070	-0.490*
	类同比较	0.214	0.014	-0.582*
	比较推理	0.262	0.217	-0.422*
	系列关系	0.150	0.102	-0.585*
	抽象推理	0.041	-0.008	-0.563*
CWT	颜色干扰时间	-0.113	0.002	-0.044
	字义干扰时间	-0.290	0.060	0.123
	SIE正确数	-0.067	0.231	0.296
TMT	A项耗时数	0.010	0.081	0.530*
	B项耗时数	0.064	0.115	0.353*
	干扰量	0.056	0.081	0.199

*项表示相应的 P 值 <0.05

及顶叶皮层等多个脑区,但其中共同激活的脑区是 ACC^[9]。CT/MRI 阳性组的反应抑制功能减退而 CT/MRI 阴性组保持正常,说明 CT/MRI 阳性组存在 ACC 相关通路上的器质性损害。由于 HLD 患者部分存在锥体外系症状,TMT 与肢体活动能力有关,选用干扰量指标可最大程度减少锥体外系症状对该测验真实性的影响。干扰量越大,提示认知灵活性功能损害越严重。CT/MRI 阳性组和 CT/MRI 阴性组在当认知任务改变需要进行定势转移时均存在明显的认知灵活性缺陷,而且损害程度相当。

CT/MRI 阴性组的认知灵活性损害可能与肝硬化引发轻微型肝性脑病导致额叶—纹状体环路上功能性损害有关^[7]。

本研究发现,HLD 患者执行功能的计划任务、认知灵活性损害与病程有关,病程越长,损害越明显,而反应抑制能力损害与病程无相关性。推测这可能与支配计划任务、认知灵活性、反应抑制三者能力的脑功能激活区不完全一致有关,尚需通过脑功能影像学进一步深入研究。

综上所述,HLD 患者存在执行功能障碍,额叶—纹状体环路上功能性或器质性损害可能是执行功能障碍的主要原因之一。

参 考 文 献

[1] 汪凯,杨任民, Ramjahn H. Wilson 病患者的厌恶情绪加工障碍[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(2): 90-93.
[2] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 16-205.
[3] 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.
[4] 郭起浩,孙一志,袁晶,等. 八种执行功能测验在上海社区老年人中的应用[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(7): 628-631.
[5] Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex[J]. Neurosci Res, 2001, 39(2): 147-165.
[6] Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, et al. Cognitive and brain consequences of conflict[J]. Neuroimage, 2003, 18(1): 42-57.
[7] 王共强,李代凤,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.

(收稿日期:2009-07-09)

(本文编辑:张玲)