

肝豆状核变性构音障碍的研究进展

张杰 胡纪源

[关键词] 肝豆状核变性;构音障碍;研究进展

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2013.01.037

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传病,好发于青少年,因位于13q14.3的ATP7B基因突变致细胞内铜离子跨膜转运障碍,从而铜在肝脏、大脑基底核区和角膜等部位沉积^[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]。其锥体外系症状复杂多样,主要有构音障碍(dysarthria)、流涎、震颤、肌僵直、表情异常等,其中构音障碍是主要表现之一^[3],其降低了患者言语清晰度和交流能力,影响患者的生活质量和社会生活能力^[4]。早期构音障碍易被忽视,特别以轻度构音障碍为首发症状的WD常被误诊误治^[5],以致错过最佳治疗时机。WD构音障碍治疗后恢复速度往往较慢,且常留有不同程度的后遗症,给患者及家属带来心理和精神上的压力,制约了患者的全面康复。基于此,本文就近年来与WD构音障碍相关的研究和治疗进展综述如下。

1 WD构音障碍研究的历史及现状

早在1912年,Wilson首次对WD进行详细描述,报道的12例患者中多数存在构音障碍,且认为轻度构音障碍为最早的中枢神经系统体征之一^[3]。后期Fister、Martin等学者均有类似报道^[6],国内朱云波等^[7]也有以构音障碍为首发症状的WD报道,但均没有对构音障碍作详细阐述。多数文献描述WD构音障碍与运动障碍、精神心理障碍同时存在,且认为构音障碍发生率颇高,刘卫等报道可达77.4%^[8],与国外Machado^[9]报道相仿。有关WD构音障碍还需进一步用量表法、仪器法进行评估分析,并有待摸索一套更有效的言语矫治方法。

2 WD构音障碍发病机制的研究

构音障碍是由于中枢或周围神经系统病变致言语相关肌肉麻痹或运动不协调引起,从大脑通路到肌肉本身的病变均可导致,是临床上常见的语言障碍^[10],大部分构音障碍属运动障碍范畴,故又称运动障碍性构音障碍。WD构音障碍多为运动障碍性构音障碍^[11]。语言的发生是个较为复杂的过程,一般由肺和胸腹部的周围肌肉及非肌肉组织构成的呼吸运动系统、喉软骨和肌肉(包括声带)组成的发声系统以及发音系统三者协调完成^[12]。IX、X、XII 3对脑神经共同支配上述发音器官,借助气流适当变化使口腔发出流利性言语,如此复杂过程需要有精密运动策划和调控^[10,13]。WD构音障碍发生与基底神经

节功能失调有关,基底神经节通常使间接通路和直接通路功能保持平衡,合理调控运动,当其功能失调则出现运动困难,致肌肉僵硬不灵活,发音动作障碍,音量、语速、节律改变,造成言语不清,语音错误;部分患者则是由于咽喉肌或声带肌运动不协调,发不出声音;小脑病变可引起语言共济失调、呈吟诗样语言等;丘脑损害后主动言语减少,声音音量明显降低伴清晰度下降等^[12]。综上,WD如此多样的构音障碍与其病变部位基底神经节、小脑、丘脑等息息相关,上述结构的损伤直接或间接地影响了神经递质的传导及代谢,引起继发性的发音肌及协同肌的肌张力障碍,导致构音困难^[10,12]。

3 WD构音障碍的主要临床表现以及分型

3.1 WD构音障碍表现 构音障碍表现多种多样,主要为舌、口腔及咽部等构音器官因肌张力增高及(或)震颤等因素引起的构音困难和(或)不能。轻者表现为说话节律缓慢、音调低沉、语音颤动、音韵紊乱、语言不流畅,但不明显影响交流;较重者吐字含糊不清,难被他人听懂,可勉强用短句交流,影响交流;严重者则完全丧失口语交流能力,不能与人交流^[12,14]。

3.2 WD构音障碍分型 依神经系统损害部位以及言语损害程度分为6种类型,即痉挛型、弛缓型、运动减少型、运动过多型、失调型和混合型^[12,15,16]。构音障碍类型及严重程度与脑损害的部位及严重程度有关^[13]。WD的构音障碍上述类型表现均存在^[6,12,17],影像学上可见存在构音障碍的WD颅内病灶主要集中在豆状核、中脑、脑桥、尾状核头、丘脑、小脑等部位^[18]。临床可见痉挛型说话缓慢费力,音调低而单一,常伴有吞咽困难;弛缓型说话带鼻音,声、韵母表达错误,往往存在进食呛咳;共济失调型构音不准,呈爆发性语音,音素拖延、停顿,延长呈吟诗样;运动过多型说话时快时慢,元音延长,变调,音量变化过度或声音中止;运动减少型发音低平,单音调,甚至有颤音和口吃,运动不恰当伴有流涎;混合型部分表现为痉挛型和弛缓型构音障碍,以痉挛型成分为著,更多见为运动失调-运动过少-痉挛型^[10,12,16]。WD患者以混合型构音障碍多见。

4 WD构音障碍的评定

目前国内外尚无统一的构音障碍的评定方法^[19],WD构音障碍更无专门评定标准,多数采用Frenchay构音障碍评价

基金项目:安徽省卫生厅医学科研重点项目(2010A016)
作者单位:230038 合肥 安徽中医学院研究生部(张杰)
230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所(张杰,胡纪源)
通信作者:胡纪源, hu_jiyuan@163.com

法^[20]或其改良法和中国康复研究中心构音障碍检查表,由临床医师或康复科医师检查、评分、记录、评价构音障碍程度、类型^[12,20,21]。

5 WD 构音障碍的治疗

迄今为止尚无全面、规范的方案。而 WD 如不及时行驱铜等规范治疗,可能会导致构音障碍等锥体外系症状的严重程度加重患者及增加后期治疗难度,导致预后不良。综合国内外文献,治疗可归纳为以下 5 个方面。

5.1 病因治疗 WD 构音障碍属继发性,是由于铜大量沉积于脑组织导致,长期正规驱铜治疗及注意低铜饮食有肯定疗效^[11,12]。目前青霉胺被认为是最有效的口服驱铜药物,但值得注意的是有学者认为青霉胺对存在严重构音障碍的 WD 患者应慎用或禁用,因其可引起症状的加重,甚至加重可能是致命性的^[22]。有研究应用小剂量青霉胺联合大剂量锌制剂,解决了青霉胺不宜用于治疗以神经系统症状为主要表现患者的难题^[23]。近年来绝大多数欧美神经科临床医师并不推荐青霉胺作为神经型 WD 的初始治疗^[24]。

5.2 症状治疗 WD 构音障碍患者多合并其他运动障碍,存在全身肌僵直者,在选用盐酸苯海索、多巴丝肼、溴隐亭、肌松剂(巴氯芬、乙哌立松)、氯硝西泮等药物改善锥体外系症状的同时,构音障碍常随症状改善而好转,有人报道扭转痉挛者四肢局部注射肉毒毒素 A,在四肢僵直改善后构音障碍也得到好转^[12]。左旋多巴治疗可使言语可懂度提高,流利性改善,音调变化程度增大,但也有报告认为其对声学指标无影响,这种不确定性可能与药物剂量、疗程以及构音障碍的类型、程度等因素有关^[25]。

5.3 言语治疗 需要强调的是应及早开始言语训练,遵循治疗原则,长期坚持。

5.3.1 治疗原则 首先,针对言语表现进行治疗;强调针对异常的言语表现设定方案;其次,依构音器官和构音评定结果制定治疗顺序与方法:按呼吸、喉、腭和腭咽区、舌、唇、下颌运动逐个进行单项训练,依运动功能、构音、表达次序,由易到难进行;最后,治疗方法和强度的选择:以提高疗效,增强患者训练欲望,纠正错误构音习惯为目的,次数和时间理论上越多越好,但要避免患者过度疲劳,产生厌恶、抵制情绪^[10,26,27]。

5.3.2 治疗方法 ①呼吸训练:呼吸气流量和气流的控制是正确发声的基础,故注意呼吸控制方能改善发声^[6,11,21,26,28]。②构音改善训练,包括下颌、舌、唇的训练;发音的训练;减慢言语速度;音辨训练^[6,11,21]。③错误发音纠正训练:常见错误发音方式有 3 种:鼻音化、费力音、气息音。鼻音化可采用吹蜡烛、吹喇叭、吹哨子等方法来集中和引导气流通过口腔,另外发舌根音“卡”也可用来加强软腭肌力,促进腭咽闭合;费力音可用打哈欠的方式诱导,让患者获得容易的发音方式。另外,咀嚼训练可使声带放松和产生适当的肌肉张力;气息音可用“推撑”疗法,在用力时发“啊”音,促进声门闭合^[16,21,28]。④韵律训练:借助乐器训练音调和音量;用节拍器设定不同的节律和速度,进行节律训练^[11,21]。⑤交流辅助系统:最为简单易行的是肢体

语言,其中手语运用频率较高,其次是交流辅助系统,用图片或单词、句子构成的简易交流板,可解决重度构音障碍患者的基本交流需要,是国内外应用最多的沟通交流替代手段^[16,21]。

5.4 中医治疗 由中草药与针灸治疗两方面组成。中药治疗主要采用辨证论治和专方治疗相结合的方法,主要祛痰、通络、开窍、熄风、活血等方法。王艳丽采用地黄饮子加减治疗构音障碍认为其能补养下元,摄纳浮阳,水火相济,痰化窍开,利症状改善^[28]。针灸是传统治疗的重要方法之一,所取穴位(风池、廉泉、金津、玉液)均位于舌咽部,具有疏风化痰、开窍利喑的功效。醒脑开窍针刺法、舌针、项针、快刺法均有不同程度的应用,其中有研究^[29]提示舌下针和颈项针 2 组腧穴相配疗效较好,理论基础是将运动障碍性构音障碍的病因病机、腧穴的特殊治疗作用和现代解剖生理学原理相结合。近年来中西医结合治疗构音障碍多数是采用针刺与言语治疗相结合的方法,少数是配合了其他现代疗法。

5.5 心理康复 心理康复必须贯穿治疗始终^[11]。康复过程中应注意调整患者心态,避免情绪紧张,协助其树立战胜疾病的信心。针对性诱导鼓励,争取家庭与社会的理解配合及心理支持,积极提供健康有益的文娱和体育等活动,另外,承担语言指导或协助训练的专业人员及亲属要耐心体会、努力去理解患者意图,切不可取笑蔑视甚至于责怪谩骂,以免加重患者心理障碍^[12]。

此外,神经音乐治疗^[30]、嗓音外科手术^[31]构音障碍均能取得一定疗效,但对于 WD 构音障碍治疗方面暂无相关报道。WD 为可治性遗传变性病,通过正规驱铜等治疗后病情可逆转,故不主张用有创的手术治疗,后期有待临床进一步探讨。

6 展望

WD 构音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的构音障碍,因此尽可能做到早诊断、早治疗。凡临床遇到有不明原因所致的构音障碍,特别是伴有肝硬化或其他锥体外系症状,或曾有一过性肝脏损害症状并且有类似家族史患者,要考虑 WD 可能,需进一步完善血清铜生化(血清铜、铜蓝蛋白、铜氧化酶)、肝功能、颅脑 MRI 和角膜 K-F 环等检查,在最大程度上减少误诊、漏诊。构音障碍的治疗现代医学研究侧重于构音障碍评定及言语治疗,中医学研究则侧重针刺疗法,对于存在构音障碍的 WD 患者,我们要探索其构音障碍的分型和严重程度的规范评定,更要重视对构音障碍症状的治疗,抓住早期言语康复的大好时机,结合构音障碍类型及严重程度,采取个体化、中医治疗与现代医学康复训练治疗技术相结合、中西医优势互补的综合治疗方案,并鼓励患者长期坚持加强言语康复,以期能较好恢复其言语功能,提高生活质量。

参考文献

- [1] Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, et al. Function and regulation of human Copper - Transposing ATPases[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 1011 - 1046.

- [2] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397 - 408.
- [3] Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration; a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver[J]. Brain, 1912, 34: 295 - 509.
- [4] Yunusova Y, Weismer G, Kent RD, et al. Breath - group intelligibility in dysarthria: characteristics and underlying correlates[J]. J Speech Lang Hear Res, 2005, 48(6): 12.
- [5] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(11): 642 - 644.
- [6] Berry WR, Darley FL, Aronson AE. Dysarthria in Wilson's disease[J]. J Speech Hearing Res, 1974, 17(2): 169 - 183.
- [7] 朱云波, 宋磊, 田竹, 等. 以构音障碍为首发症状的肝豆状核变性 2 例分析[J]. 中华中西医杂志, 2010, 8(3): 28 - 29.
- [8] 刘卫, 施有昆, 李靖. Wilson 病 53 例功能障碍评估[J]. 现代康复, 2000, 4(9): 1334 - 1335.
- [9] Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases[J]. Mov Disord, 2006, 21: 2192 - 2196.
- [10] 李胜利. 言语治疗学[M]. 北京: 华夏出版社, 2003: 77 - 85.
- [11] 毕彩琴, 孙俊启, 赵红, 等. 肝豆状核变性患者构音障碍的康复护理[J]. 中国现代护理杂志, 2011, 17(22): 2609 - 2613.
- [12] 王晓阳, 鲍远程. 肝豆状核变性患者构音障碍的研究[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 202 - 204.
- [13] Kent RD, Vorperian HK, Kent JF, et al. Voice dysfunction in dysarthria: application of the Multi - Dimensional Voice Program[J]. J Commun Disord, 2003, 36(4): 280 - 306.
- [14] Brabo NC, Cera ML, Barreto SS, et al. Dysarthria in Wilson's disease: analysis of two cases in different stages[J]. Rev CE-FAC [online]. 2010, 12(3): 509 - 515.
- [15] Wang YT, Kent RD, Duffy JR, et al. Dysarthria associated with traumatic brain injury: speaking rate and emphatic stress [J]. J Commun Disord, 2005, 38(3): 231 - 260.
- [16] 李胜利. 构音障碍的评定与康复治疗[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2009, 32(1): 8 - 12.
- [17] 何维佳, 李胜利. 运动性构音障碍言语声学水平客观评价的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(2): 118 - 120.
- [18] 喻绪恩, 杨任民. 肝豆状核变性 132 例颅脑 MRI 扫描分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(1): 30 - 33.
- [19] 李欢. 构音障碍评估研究述评[J]. 中国特殊教育, 2010, 6: 59 - 62.
- [20] Enderby PM. Frenchay Dysarthria Assessment[M]. San Diego: Colifornia College - hill Press, 1983: 34 - 53.
- [21] 毛建明. 运动性构音障碍的诊断与治疗[J]. 按摩与康复医学, 2010, 36: 54 - 55.
- [22] Ping GJ, Hassan Y, Aziz NA, et al. Discontinuation of penicillamine in the absence of alternative orphan drugs (trientinezinc): a case of decompensated liver cirrhosis in Wilson's disease[J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32(1): 101 - 107.
- [23] 解秀文, 李堂. 儿童肝豆状核变性 80 例治疗效果的随访研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 398 - 400.
- [24] 杨任民. 肝豆状核变性驱铜治疗的再认识[J]. 世界临床药物, 2010, 31(5): 257 - 260.
- [25] Ho AK, Bradshaw JL, Ianssek R. For better or worse: the effect of levodopa on speech in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(4): 574 - 580.
- [26] Day LS, Parnell MM. Ten - year study of a Wilson's disease dysarthric[J]. J Commun Disord, 1987, 20(3): 207 - 218.
- [27] 李胜利, 张庆苏, 卫冬洁, 等. 运动性构音障碍言语、声学及疗效的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(7): 591 - 592.
- [28] 王艳丽, 毕晓春. 中西医结合治疗脑卒中后构音障碍 45 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 54 - 55.
- [29] 徐基民, 李惠兰, 卢虎英, 等. 针刺对构音障碍患者言语和声学水平的影响[J]. 中国针灸, 2010, 30(7): 537 - 541.
- [30] 余瑾, 古琨如, 廖铭斌. 音乐治疗运用于构音障碍康复 [J]. 中国康复, 2011, 26(4): 295 - 296.
- [31] Kim SH, Kearney JJ, Atkins JP. Percutaneous laryngeal collagen augmentation for treatment of parkinsonian hypophonia [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 126: 653 - 656.

(2011-03-15 收稿 2012-08-02 修回)