

## 非脑型肝豆状核变性成人患者智商测定结果分析



胡文彬 吴舒梅 杨金鹏 苏增锋 马心锋 杨任民

**【摘要】** 目的 明确非脑型肝豆状核变性(HLD)成人患者智商(IQ)情况。方法 使用龚氏修订的韦氏成人智力量表(WAIS-RC)对 40 例非脑型 HLD 成人患者进行 IQ 测定,并与 30 位正常人对照组进行比较。对该组非脑型 HLD 成人患者进行神经系统检查和辅助检查。结果 非脑型 HLD 患者 WAIS-RC 11 项测试中有相似、数字广度、填图、图片排列、图形拼凑 5 项结果高于正常对照组( $P<0.05$ ),余 6 项结果与正常对照组无显著性差异( $P>0.05$ )。非脑型 HLD 患者组言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、及全量表智商(FIQ)均值分别为  $111.6\pm 10.85$ 、 $101.6\pm 10.5$ 、 $106.7\pm 10.39$ ,正常对照组 VIQ、PIQ、及 FIQ 均值分别为  $112.1\pm 10.97$ 、 $100.5\pm 9.6$ 、 $107.3\pm 10.5$ ;两组比较差异无显著性。非脑型 HLD 患者 IQ 120~129 者 4 例(10%),110~119 者 13 例(32.5%),90~109 者 21 例(51%),均高于正常人韦氏量表实际分布百分数。非脑型 HLD 患者虽然临床上均尚未出现明显锥体外系损害表现、精神障碍等,但神经系统检查、化验、B 超及神经电生理等检查结果表明依然存在着全身组织器官的铜沉积表现,头颅 CT 和 MRI 检查却基本上尚未产生脑组织明显异常的结构改变。结论 非脑型 HLD 患者不存在智力障碍,IQ 总体水平与正常成人无差异,并且部分测试项目高于正常对照组。考虑非脑型 HLD 患者脑组织处于轻微的铜沉积阶段,可能存在着与铜相关酶的活性增强有关。

**【关键词】** 非脑型肝豆状核变性;韦氏成人智力量表

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2009.02.001

### **IQ test results analysis with adult non-cerebral type HLD patients**

Hu Wenbin, Wu Shumei, Yang Jinpeng, et al

The Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of Tradition Chinese Medicine, 230061; Department of Neuropathy, Chaochu Second People's Hospital of Anhui Province, 238000

**【Abstract】 Objectives** To clarify the level of adult non-cerebral type hepatolenticular degeneration (HLD) patients' intelligence quotient (IQ). **Methods** forty adult non-cerebral type HLD patients were selected as research group and tested by Wechsler adult intelligence scale-revised by china (WAIS-RC), and thirty normal people were selected as control group. The patients in research group were given neurologic check and auxiliary examination. **Results** compared with control group, the levels of five results out of eleven tests such as resemblance, the extent of figure, completion of drawing, picture's arrangement, picture's putting together were higher ( $P<0.05$ ). There were no significant difference in the remaining six test results when compared with control group ( $P>0.05$ ). The average score of non-cerebral type HLD patients' verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ) and full measuring scale intelligence quotient (FIQ) were  $111.6\pm 10.85$ ,  $101.6\pm 10.5$ ,  $106.7\pm 10.39$ , respectively; The average score of VIQ, PIQ, and FIQ in normal control group were  $112.1\pm 10.97$ ,  $100.5\pm 9.6$ ,  $107.3\pm 10.5$ , respectively; There were no significant difference between two groups. Among research group, there were four patients (10%) whose IQ rang from 120 to 129, thirteen patients (32.5%) whose IQ rang from 110 to 119, and twenty-one patients (51%) whose IQ rang from 90 to 109, respectively; And all the practical percentile were higher than those in normal people. Although there were no appearing obviously extracortical tract damage or mental disorder and so on in these non-cerebral type HLD patients, the results of neurologic check, chemical examination, B ultrasonic wave and Electrophysiology show that it also exist deposition of copper in all body's tissue and organ. Othermore, they brain tissue was no discovered existing structural changes by using CT and MIR. **Conclusions** non-cerebral type HLD patients were no existing intelligence damage; there were no significant difference with the overall level of IQ when compared with normal people; moreover, some test objects' levels were higher than those in control group. we consider that non-cerebral type HLD patients' brain tissue was in the stage of slight deposition of copper, which probably exist to strengthen copper correlated enzymatic activity.

**【Key words】** Non-cerebral type hepatolenticular degeneration; Wechsler adult intelligence scale

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(050430803);安徽省教育厅自然科学基金项目(2006KJ070C)

作者单位: 230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院

238000 巢湖 安徽省巢湖市第二人民医院神经内科(吴舒梅)

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢异常性疾病, 因 ATP7B 基因的突变使 P 型 ATP 酶丧失功能, 导致大量铜在脑及肝脏等全身组织器官中过度沉积而发病, 临床表现有以锥体外系为主的神经系统损害、不同程度的肝脏弥漫性损害等。大量临床研究表明脑型 HLD 患者因脑组织受损而常伴有明显的智能障碍, 学习成绩明显下降; 经过驱铜治疗后, 在锥体外系症状与体征改善的同时, 其智能状况亦明显好转<sup>[1-3]</sup>。但长期的临床观察表明无脑症状与体征的非脑型 HLD 患者, 其智能不仅未见明显下降, 并且部分患者智力超群、学习成绩优异; 初步研究其记忆商数有所增高<sup>[4]</sup>。为此自 2003~2007 年, 我们用龚氏修订的韦氏成人智力量表 (WAIS-RC) 对 40 例非脑型 HLD 成人患者进行智商 (IQ) 测定, 并与正常人对照组进行比较, 其研究的结果如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2003 年 7 月至 2007 年 10 月我院确诊为非脑型成人 HLD 患者 40 例, 全部病例均符合 HLD 诊断及分型标准<sup>[5]</sup>。40 例 HLD 患者中, 男性 22 例, 女性 18 例。年龄 16~27 岁, 平均  $20 \pm 3.39$  岁。病程 0.4~10 年, 平均  $3.45 \pm 2.78$  年。其中症状前期者 9 例, 肝型者 31 例。文化程度: 小学 2 例, 初中 12 例, 高中 14 例, 大学及以上学历者 12 例。对照组 30 人均均为身体健康、铜生化检查正常的本院工作人员及社会志愿参加者, 其中男 20 例, 女 10 例, 年龄 18~30 岁, 平均  $21 \pm 4.45$  岁。文化程度: 小学 1 例, 初中 10 例, 高中 10 例, 大学及以上学历 9 例。

1.2 观察方法 采用龚耀先修订的韦氏成人智力量表 (WAIS-RC), 在安静、光线适中的同一房间内由同一位受过专业训练者进行测试。按城市或农村两种量表分别测试知识、领悟、算术、相似、数字广度、词汇、数字符号、填图、木块图、图片排列、图形拼凑共 11 项分测试。各项测试的原始分依年龄将测试的原始分换算为量表分, 前 6 项量表分累加为言语分, 再换算得到言语智商 (VIQ); 后 5 项量表分累加为操作分, 再换算得到操作智商 (PIQ)。言语分加操作分为全量表分, 最后换算成全量表智商 (FIQ)。根据韦氏智力量表将 FIQ 划分为下列等级:  $\geq 130$  极超常, 120~129 超常, 110~119 高于平常, 90~109 平常, 80~89 低于平常, 70~79 边界,  $\leq 69$  智力障碍<sup>[6]</sup>。所有数据均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 统计学采用 *t* 检验进行处理。

## 2 结果

2.1 两组 WAIS-RC 各项测验分均值比较 非脑型 HLD 患者 11 项测试中有相似、数字广度、填图、图片排列、图形拼凑 5 项结果高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ), 余 6 项结果与正常对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。其具体数值详见下表:

项目	对照组 (30 例)	HLD 患者组 (40 例)
知识	11.2 $\pm$ 2.44	11.3 $\pm$ 2.04
领悟	11.5 $\pm$ 2.05	11.38 $\pm$ 1.89
算术	11.33 $\pm$ 1.23	11.58 $\pm$ 1.93
相似	11.15 $\pm$ 2.34	14.1 $\pm$ 1.57*
数字广度	10.6 $\pm$ 1.67	12.13 $\pm$ 2.55*
词汇	11.34 $\pm$ 1.88	11.23 $\pm$ 1.58
数字符号	10.21 $\pm$ 2.33	10.95 $\pm$ 1.83
填图	9.44 $\pm$ 2.11	13.53 $\pm$ 1.78*
木块图	10.1 $\pm$ 1.79	10.85 $\pm$ 2.02
图片排列	10.04 $\pm$ 2.01	12.88 $\pm$ 2.22*
图形拼凑	8.02 $\pm$ 1.67	10.88 $\pm$ 2.05*

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$

2.2 两组智商水平及其分级比较 HLD 患者组 VIQ、PIQ、及 FIQ 均值分别为  $111.6 \pm 10.85$ 、 $101.6 \pm 10.5$ 、 $106.7 \pm 10.39$ , 正常对照组 VIQ、PIQ、及 FIQ 均值分别为  $112.1 \pm 10.97$ 、 $100.5 \pm 9.6$ 、 $107.3 \pm 10.5$ 。两组比较差异无显著性, 说明非脑型 HLD 患者不存在显著的智力障碍, 智商总体水平与正常成人无差异 ( $P > 0.05$ )。40 例非脑型患者 IQ 120~129 者 4 例 (10%), 110~119 者 13 例 (32.5%), 90~109 者 21 例 (51%), 均高于正常人韦氏量表实际分布百分数<sup>[6]</sup>。

2.3 其它相关检查结果 40 例非脑型成人 HLD 患者行神经系统检查发现有下肢病理反射者 11 例, 包括 Babinski 征阳性者 7 例, Chaddock 征阳性者 2 例, 既有 Babinski 征又有 Chaddock 征阳性者 2 例。化验: 血常规检查有白细胞或 (和) 血小板减少者 21 例, 尿常规检查有少许红细胞者 3 例, 肝功能异常者 31 例, 肝纤维化指标增高者 35 例, 但常规肾功能检查均正常。

该组非脑型成人 HLD 患者均行 ECG 检查, 33 例为正常, 2 例窦性心动过缓, 3 例窦性心动过速, 1 例频发室性早搏, 1 例 I° 房室传导阻滞。20 例行 VEEG 检查, 15 例正常, 4 例为快波脑电图; 1 例为轻度异常脑电图, 表现为短阵 6 波间歇发放, 临床上却未见癫痫发作。36 例患者做 BAEP 检查, 13 例正常, 23 例异常; 其中表现为单侧、双侧 I 波或 (和) V 波消失者 2 例, V 波波幅明显减低者 1 例, 单侧或双侧 V 波 PL 延长者 8 例, 单侧或双侧 III 波 PL 延长者 4 例, 单侧或双侧 I-III 波 IPL 延长者 3 例, I-V 波 IPL 延长者 7 例, III-V 波 IPL 延长者 4 例。18 例

患者行 EMG 检查, 12 例正常, 6 例异常; 其中 4 例患者出现单侧或双侧腓总神经 MCV 轻度减慢, 2 例出现双侧腓总神经远端潜伏期延长。

B 超检查该 40 例 HLD 患者, 发现除 1 例脂肪肝外其余均有肝豆肝病, 包括星光点征者 17 例, 岩层征者 13 例, 树枝光带征者 7 例, 结节性肝硬化者 2 例; 脾脏肿大者 19 例; 肝肾肾病者 7 例, 包括皮质病变型者 5 例, 钙质沉着症型和结石型者各 1 例<sup>[9]</sup>。头颅 CT 检查 23 例, 均未见明显异常。头颅 MRI 检查 15 例, 正常者 14 例, 1 例为双侧豆状核有略长 T1、略长 T2 异常信号。

### 3 讨论

临床研究已证实脑型 HLD 患者由于过量的铜沉积于脑组织而出现脑损害的症状与体征, 其常伴有明显的智能障碍, 经过正规的综合驱铜治疗之后, 轻到中度的 HLD 患者智能可有所恢复。但经长期临床观察表明非脑型 HLD 患者绝大多数人的生活自理能力、工作及学习与记忆能力均无明显下降, 似其记忆能力有所增强, 其中有部分患者智能超群、学习成绩多数优秀, 进入重点中学学习或文化程度达大学或以上水平。本文测试结果证明非脑型 HLD 成人患者的 IQ 与正常成人对照组无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 即非脑型 HLD 患者不存在明显的智能障碍。且其中 IQ 超常者占 10%, 高于正常者占 32.5%, 均明显高于正常人韦氏智力量表分布百分数。在测试的 11 项结果中有相似、数字广度、填图、图片排列和图形拼凑 5 项分测试的结果显著高于正常人对照组 ( $P<0.05$ )。脑组织中铜代谢对智能的影响近年来受到国内外学者的广泛关注。

研究表明智能发育水平是影响学习成绩的重要因素, 而记忆发育水平又是影响儿童智能的一个很重要的方面。影响儿童智能发育的因素较多, 除遗传、教育与家庭、环境与交流、经济状况等因素外, 营养也是极其重要的一方面<sup>[9, 10]</sup>。所谓健脑营养素除通常食品中的动植物蛋白质、氨基酸、糖类、脂类、无机盐和维生素外, 仅占人体内元素含量 0.01% 以下且每人每日需要量在 100 mg 以下的微量元素却起到非常重要的作用; 必须通过食物摄入且有一定生理功能的人体必需微量元素, 通过作为酶、蛋白质或维生素的辅酶、辅基而起生理作用。铜是人体的必需微量元素之一, 适量的铜是一种生命攸关的元素, 古埃及人称它为 ankh, 意为永恒的生命。铜参与体内 30 多种酶的组成和活化, 其中细胞色素氧化酶、多巴胺- $\beta$ -氧化酶、过氧化物歧化酶与大脑发育有关, 参与脑细胞内电子传递、氧化-还原反应及脑神经细胞分裂、分化过程<sup>[11]</sup>。

张克凌等的研究发现频发癫痫大鼠颞叶皮质、海马及下丘脑等部位铜含量降低, 认为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<sup>[12]</sup>。González HF 等报道 IQ 正常组儿童其血清的铜铁显著高于 IQ 低下者, 而与锌无关<sup>[13]</sup>。研究表明头发中铜锌与 IQ 间有显著的正相关关系, 且这 2 种元素的含量与高 IQ 与低 IQ 者比较有显著差异; 学习困难儿童发中铜锌含量显著低于对照组<sup>[14, 15]</sup>。Menke 病是一种 X 连锁遗传性疾病, 由于 ATP7A 基因的突变, 该病侵袭的男性出生前、后因严重的铜缺乏, 而导致脑损伤和智力发育不全等。食物核桃仁、花生米、芝麻、黄豆、动物内脏和蚕蛹等含铜量均很高, 为慢性铜中毒的 HLD 患者禁食之品, 但我国传统中医药学及现代营养学均认为其食用对于正常人具有益智补脑的作用<sup>[16, 17]</sup>。

Strausak D 等证实阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的患者铜代谢紊乱而产生神经精神症状<sup>[18]</sup>。一方面, 我国学者田苏平等实验证实老年大鼠补充铜锌后可能通过神经细胞的保护作用 and 神经递质的调控来改变脑的功能活动, 从而改善学习记忆过程<sup>[19]</sup>。研究人员给 APP23 转基因鼠 (AD 鼠的一种模型) 饮用富含铜的水后, 脑中铜含量明显升高, 同时脑内源性  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 明显减少, 超氧化物歧化酶的活性趋于正常, 动物的存活时间延长。应用 TgCRND8 鼠模型也观察到类似的结果<sup>[20, 21]</sup>。在正常的生理条件下, 锌、铜、 $A\beta$  代谢之间存在微妙的平衡, 锌或  $A\beta$  的聚集都会导致  $A\beta$  与氧化还原金属铜、铁等的不适当的相互作用, 这种作用会导致锌诱导的 (或  $A\beta$  调节的) 氧化应激和细胞毒性, 导致神经元的坏死, 低浓度铜可破坏锌诱导的  $A\beta$  聚集<sup>[22, 23]</sup>。研究证实, 通过控制铜的量, 使之正好最大程度抑制  $A\beta$  生成而不影响淀粉样前蛋白 (APP) 的产生。这时, APP 经  $\alpha$  分泌酶裂解生成非淀粉样体的 P3 片段增加, 而经  $\beta$  分泌酶裂解生成  $A\beta$  相应减少。这一发现提示铜或铜的协同剂可为研制抗 AD 的药物提供帮助<sup>[24]</sup>。另一方面, 研究人员发现老年期痴呆患者 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<sup>[25]</sup>。铜可以诱导、强化自由基的毒性作用; 在微酸条件下可以诱导更多的  $A\beta$  聚集。在特定 PH 值和剂量情况下, 铜诱导 R2 和 R3 肽自我组装成双股螺旋状, 经异常聚集而形成神经纤维缠结 (NTF)<sup>[26-28]</sup>。随着年龄的增加, 人脑中的铜元素含量亦随之增高。金属螯合剂氯碘羟喹 (Clioquinol) 可以减少或溶解 AD 鼠动物模型及 AD 患者脑组织中  $A\beta$ , 改善 AD 患者的认知功能<sup>[29]</sup>。

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,精神障碍等。本文40例非脑型HLD患者临床上均未出现明显锥体外系损害表现、精神障碍等,但神经系统检查、化验、B超及神经电生理等检查结果表明依然存在全身组织器官的铜沉积表现,头颅CT和MRI检查却基本上尚未产生明显异常的结构改变。考虑患者脑组织处于轻微的铜沉积阶段,而尚未产生脑细胞变性所致的明显形态学改变。此时患者的智能并未出现减退,且部分患者的智能却高于正常人,学习成绩优秀。据此可以推测HLD患者早期,在脑组织内铜含量轻度增高的状态下,可能存在着与铜相关酶的活性增强,从而可能使神经细胞的氧化应激反应、单胺类神经递质的含量以及其线粒体膜电位等发生相应的变化,脑细胞的代谢活动增强、突触间信号传递速度与效率增高。但其确切机制尚需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 崔煜,蔡永亮,徐磊,等.中西医结合治疗对脑型肝豆状核变性患者记忆力影响的研究. *中国中医急诊*,2007,16(5):527-529.
- [2] 叶维真,杨任民.24例肝豆状核变性患者智能测定. *临床神经病学杂志*,1990,3(2):147.
- [3] 蔡永亮,杨任民,许圣弘,等.中西医结合治疗对肝豆状核变性患者智商影响的前瞻性研究. *中国中西医结合杂志*,1996,(16)1:6.
- [4] Hu WB, Yang GE, Wang GQ, et al. Comparison of memory quotient between non-cerebral hepatolenticular degeneration patients and normal people. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004,8(25):5384-5385.
- [5] 杨任民. *肝豆状核变性*. 合肥:安徽科学技术出版社,1995:167,184,14.
- [6] 龚耀先. *修订韦氏成人智力量表手册*. 长沙:湖南地图出版社,1992.
- [7] 苏增锋,胡文彬,胡纪源,等. 120例肝豆状核变性肾脏声像图分析. *临床超声医学杂志*, 2007,9(8):502-503.
- [8] 胡纪源,洪铭范,苏增锋,等. 1200例肝豆状核变性肝脾胆肾声像图表现及临床表现研究. *中国临床神经科学*, 2003,11(2):161-165.
- [9] 徐惠庆. 350例儿童智力相关因素分析. *江苏预防医学*, 2003,14(1):53-54.
- [10] 李维君,邹时朴,钟云莺,等. 儿童学习成绩与智力及记忆力关系的探讨. *实用临床医学*, 2004,5(4):150.
- [11] 马成林,贾冬舒. *科学补充维生素和微量元素知识问答*. 北京:金盾出版社,2005,91-95,106-108,142-144.
- [12] 张克凌,刘晓萍,毕希铭,等. 癫痫发作对大鼠学习的影响及其与铜、锌含量的关系. *中国行为医学科学*,1997,6(2):85-87.
- [13] González HF, Malpeli A, Etcheqoven G, et al. Acquisition of visuomotor abilities and intellectual quotient in children aged 4-10 years: relationship with micronutrient nutritional status. *Biol Trace Elem Res*, 2007,120(1-3):92-101.
- [14] 张宏斌. 儿童智商与发中微量元素及相关元素的分析. *中国公共卫生*, 2004,20(5):561.
- [15] 谢红卫,袁秀琴,贺栋颖,等. 学习困难儿童发锌、铜含量测定. *实用预防*, 2003,10(6):869-870.
- [16] 赵海峰,李学敏,肖荣,等. 核桃提取物对改善小鼠学习和记忆作用的实验研究. *陕西师范大学学报*, 2004,35(1):20-22.
- [17] 彭欣莉,郑鸿雁,昌友权,等. 蚕蛹油改善小鼠记忆作用的实验研究. *食品科学*, 2005,26(9):490-493.
- [18] Strausak D, Mercer JF, Dieter HH, et al. Copper in disorder with neuro-logical symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain Res Bull*, 2001,55(2):175-185.
- [19] 田苏平,陈启盛,林兆翔,等. 铜锌对老年大鼠学习记忆的影响. *中国行为医学科学*, 1998,7(1):8-10.
- [20] 武强,严化,陈文军. 阿尔茨海默病与铜的研究进展. *中国药师*, 2006,9(11):1057-1058.
- [21] Senior K. Copper may have a positive effect on Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2004,3(1):8.
- [22] Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, et al. Alzheimer A $\beta$  interaction with Cu (I) induces neurotoxicity, radicalization, metal reduction and cell-free hydrogen peroxide formation. *J Biol Chem*, 1999,274:37111-37116.
- [23] Sayre LM, Perry G, Harris PL, et al. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem*, 2000,74:270-279.
- [24] 向晓辉,赵晏. 铜和阿尔茨海默病. *国外医学医学地理分册*, 2003,6(24):54-56.
- [25] 邵泽伟,山凤莲,程刚,等. 脑脊液铜、锌水平与老年期痴呆的关系. *实用老年医学*, 2001,(15)3:132.
- [26] 任琳,戴雪伶,姜招峰. 金属离子与阿尔茨海默病的关系. *生命的化学*, 2007,27(1):64-66.
- [27] Ma QF, Li YM, Du JT, et al. Binding of copper (II) ion to an Alzheimer's tau peptide as revealed by MALDI-TOF MS, CD, and NMR. *Biopolymers*, 2005,79(2):74-85.
- [28] Armendariz AD, Gonzalez M, Loquino AV, et al. Gene expression profiling in chronic copper overload reveals upregulation of Prnp and App. *Physiol Genomics*, 2004,20(1):45-54.

(2009-01-04 收稿)