

肝豆状核变性患者流体智力的神经心理学研究

王共强, 韩咏竹, 杨任民, 王 训, 李 凯, 胡纪源, 马心锋
(安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经科 230061)

关键词 肝豆状核变性; Wilson 病; 神经心理; 流体智力

摘要 目的: 通过神经心理学测验评估肝豆状核变性(HLD)患者的流体智力变化特点, 探讨 HLD 患者流体智力变化的发生机制。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), 另选正常对照组 30 例。记录瑞文标准推理测验(R'SPM)总分和分项结果。结果: 3 组间比较在 R'SPM 总分、知觉辨别、系列关系及抽象推理上差异有显著统计学意义($P<0.01$); 在 R'SPM 比较推理上差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较, CT/MRI 阳性组在 R'SPM 总分、知觉辨别、系列关系及抽象推理上差异有显著统计学意义($P<0.01$), 在 R'SPM 类同比较、比较推理上差异有统计学意义($P<0.05$); 与 CT/MRI 阴性组比较, CT/MRI 阳性组在 R'SPM 系列关系上差异有显著统计学意义($P<0.01$), 在总分、知觉辨别、抽象推理上差异有统计学意义($P<0.05$)。CT/MRI 阳性组 R'SPM 与病程呈负相关($P<0.05$, $P<0.01$)。结论: CT/MRI 异常 HLD 患者存在流体智力缺陷; 基底神经节器质性破坏及大脑广泛性萎缩可能是 HLD 患者流体智力缺陷的重要机制之一。

Neuropsychological Study on Fluid Intelligence in Hepatolenticular Degeneration WANG Gong-Qiang, HAN Yong-Zhu, YANG Ren-Min, WANG Xun, LI Kai, HU Ji-Yuan, MA Xin-Feng Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

KEY WORDS hepatolenticular degeneration; Wilson's disease; neuropsychology; fluid intelligence

ABSTRACT **Aim:** By assessing the characteristics of fluid intelligence in hepatolenticular degeneration(HLD) patients through neuropsychological tests, to research the mechanism of fluid intelligence in HLD patients. **Methods:** 102 HLD patients were divided into CT/MRI positive group(70 cases) and CT/MRI negative group(32 cases) in accordance with cerebral imaging. 30 healthy people were selected as the control group. All the HLD patients and the control group were recorded the test results of Raven's standard progressive matrices (R'SPM). **Results:** There were significantly statistical difference in total scores, perception discrimination, serial relationship, abstract reasoning items of R'SPM($P<0.01$) and statistical difference in comparison inference items of R'SPM ($P<0.05$) in the three groups. In comparison with the control group, there were significantly statistical difference in total scores, perception discrimination, serial relationship, abstract reasoning item of R'SPM($P<0.01$) and statistical difference in affinity comparison, comparison inference items of R'SPM ($P<0.05$) in CT/MRI positive group patients. In comparison with CT/MRI negative group, there were significantly statistical difference in serial relationship of R'SPM($P<0.01$) and statistical difference in total scores, perception discrimination, abstract

[文章编号] 1008-0678(2009)05-0490-04

[中图分类号] R742.4

[文献标识码] A

[作者简介] 王共强,男(1972-),汉族,安徽省灵璧县人,医学硕士,副主任医师,主要从事神经变性疾病和神经心理学的研究。

[通讯作者] 王共强,E-mail:wgq616@163.com

reasoning item of R'SPM($P<0.05$) in CT/MRI positive group patients. There was a significant negative correlation between items of R'SPM and disease course($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Fluid intelligence deficiency were only appearing in CT/MRI positive patients. Organic lesion in basal ganglia and generalized encephalatrophy may be one of the capital mechanisms of fluid intelligence deficiency in HLD patients.

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson's 病, 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疗的神经遗传性疾病之一。文献报道本病存在智力损害, 但多是研究患者晶体智力的报道^[1,2], 尚未见有关于本病流体智力(fluid intelligence)方面的研究。流体智力是指对问题逻辑推理、洞察问题核心及归纳判断等与基本心理过程有关的能力, 其与工作记忆、执行控制等认知功能有着密切联系^[3-5]。本研究以 102 例 HLD 患者作为研究对象, 通过瑞文标准推理测验^[6](Raven's Standard Progressive Matrices, R'SPM) 探讨 HLD 患者流体智力变化特点及神经心理的发生机制。

资料与方法

病例资料 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 月住院符合 HLD 诊断标准^[7]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除外由其他躯体疾病、意识障碍、谵妄及药物等引起的认知功能损害。④除外由其他精神疾病等引起的认知功能损害。⑤除外根据改良 Goldstein 严重程度分级标准^[8], 严重程度 \geq IV 级, 难以胜任神经心理学测验者。共入选患者组 102 例, 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。

检测内容 ①自行编制的一般情况调查表, 内容包括所有入组对象的年龄、性别、受教育年限、病程等一般资料。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。用于检测流体智力, 记录总分和每个分测验分值。

颅脑 CT/MRI 的检测方法 CT 采用 SIEMENS 多排螺旋 CT, 常规轴位扫描, 以听眦(OM)线为基线, 以层厚 10 mm、层距 10 mm 连续向上扫描 10~11 层。MRI 采用 SIEMENS 1.5T 超导磁共振扫描仪, 使用头颅相控阵正交线圈, 扫描序列包括横轴位 SE T1WI(TE 12 ms, TR 500 ms), TSE T2WI(TE 103 ms, TR 4 600 ms), FLAIR(TE 72 ms, TR 6 000 ms), DWI(TE 92 ms, TR 6 202 ms); 辅助矢状位和冠状位 T1WI; 矩阵 256×384 。

神经心理测评 测评时间均安排在正常早餐后 8:00~

9:00, 在独立、安静的心理测量室内进行神经心理学评定。

统计学方法 全部数据均输入计算机运用 SPSS for Windows 11.5 软件自动完成统计。3 组间比较采用 One-Way 方差分析, 然后采用 LSD 检验进行多重比较。相关性采用 Pearson 双变量相关分析。

结 果

一般资料分析 102 例患者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, 其中男 45 例, 女 25 例, 年龄平均(22.14 ± 3.69)岁, 受教育年限(11.44 ± 1.93)年; CT/MRI 阴性组 32 例, 其中男 21 例, 女 11 例, 年龄平均(23.23 ± 7.60)岁, 受教育年限(11.77 ± 2.42)年; 正常对照组 30 例, 其中男 19 例, 女 11 例, 平均年龄(21.62 ± 5.17)岁, 受教育年限(12.32 ± 1.85)年。3 组患者在性别构成、平均年龄、受教育年限上比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

影像学资料分析 CT/MRI 阳性组中 27 例行颅脑 CT 发现 24 例示双侧豆状核及(或)丘脑小片状呈对称性低密度改变, 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 例行颅脑 MRI 发现 41 例示对称性双侧壳核、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。其中基底神经节区病变最多见(92.9%); 其次为广泛性脑萎缩(65.7%)。

神经心理学测验结果 表 1 显示 3 组 R'SPM 测验结果, 在总分、知觉辨别、系列关系、抽象推理分值上差异有显著统计学意义($P<0.01$); 在比较推理测验分值上差异也有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较, CT/MRI 阴性组在各分测验上差异均无统计学意义($P>0.05$); CT/MRI 阳性组在总分、知觉辨别、系列关系、抽象推理上差异有显著统计学意义($P<0.01$), 在类同比较、比较推理上差异有统计学意义($P<0.05$); 与 CT/MRI 阴性组比较, CT/MRI 阳性组在系列关系上差异有显著统计学意义($P<0.01$), 在总分、知觉辨别、抽象推理上有差异($P<0.05$)。表明 CT/MRI 阳性组流体智力下降明显, CT/MRI 阴性组流体智力无明显下降。

年龄、病程和受教育程度与 R'SPM 分值的相关性分析 由表 2 显示, CT/MRI 阳性组 R'SPM 多项分值与病程呈负相关($P<0.05$, $P<0.01$), 与年龄、受教育年限

无相关性($P>0.05$)。说明 HLD 患者流体智力下降与病程关系密切, 病程越长其流体智力下降程度越明显。

表 1 对照组与 CT/MRI 阴性组、CT/MRI 阳性组 R'SPM 的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of R'SPM in CT/MRI group, CT/MRI⁺ group and control group of HLD patients($\bar{x}\pm s$)

| 分 组 Group | 例数 Case(n) | 总分 Total score | 知觉辨别 Perceptual identification | 类同比较 Similar comparison | 比较推理 Comparison inference | 系列关系 Series relations | 抽象推理 Abstract reasoning |
|---|---------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 对照组 Control group | 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 CT/MRI group | 32 | 47.08±6.44 | 11.23±0.73 | 9.46±2.03 | 9.08±1.93 | 9.77±0.93 | 7.46±3.04 |
| CT/MRI 阳性组 CT/MRI ⁺ group | 70 | 39.81±9.53 ^{2,3} | 9.92±1.84 ^{2,3} | 9.25±2.44 ¹ | 7.94±2.65 ¹ | 7.44±2.68 ^{2,4} | 5.22±2.44 ^{2,3} |
| <i>F</i> | | 11.982 | 6.761 | 2.377 | 4.166 | 11.109 | 14.583 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.002 | 0.102 | 0.020 | 0.000 | 0.000 |

注: 与对照组比较 ¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$; 与 CT/MRI 阴性组比较 ³ $P<0.05$, ⁴ $P<0.01$

Notes: vs control group, ¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$; vs CT/MRI group, ³ $P<0.05$, ⁴ $P<0.01$

表 2 CT/MRI 阳性组 R'SPM 相关性分析(*r*)

Tab 2 Correlation analysis of R'SPM in CT/MRI⁺ group(*r*)

| | 总分 Total score | 知觉辨别 Perceptual identification | 类同比较 Similar comparison | 比较推理 Comparison inference | 系列关系 Series relations | 抽象推理 Abstract reasoning |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 年龄 Age | 0.190 | -0.012 | 0.214 | 0.262 | 0.150 | 0.041 |
| 病程 Course of disease | -0.654 ² | -0.490 ² | -0.582 ² | -0.422 ¹ | -0.585 ² | -0.563 ² |
| 受教育年限 Years of education | 0.068 | -0.070 | 0.014 | 0.217 | 0.102 | -0.008 |

注: ¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$

Notes: ¹ $P<0.05$, ² $P<0.01$

讨 论

流体智力与晶体智力是两个相关的智力因素, 接受新知识能力有赖于流体智力水平, 而作为晶体智力标志的个人学识, 则是在流体智力基础上学习努力与学习机会交互作用的结果。Duncan 等^[9]和 Gong 等^[10]研究发现额叶损伤导致流体智力下降, 流体智力与背内侧前额皮质区的灰质体积相关显著, 而与晶体智力不相关。由于 HLD 患者大多存在构音障碍、不自主运动等锥体外系症状, 严重影响患者的注意、感知运动速度、言语运动技巧及运动协调性, 通过韦氏智力测验等检查 HLD 患者的智力不可避免会出现测验结果偏差。

本研究采用 R'SPM 测验不受语言、操作、文化水平

等限制, 依从性好, 能更真实地反映智力水平。R'SPM 是以评估类比推理能力为主的流体智力测验, 而类比推理是人类认知的核心^[11]。Wharton 等^[12]研究证实类比推理不仅激活背内侧额叶皮质, 同时激活了左半球中的额叶皮质、顶叶皮质以及枕叶上部皮质, 表明大脑左半球的前部和后部皮质区在类比推理中发挥了重要作用。Haier 等^[13]研究表明 R'SPM 分数较高者在特定的脑后区(左 BA37/19)出现更大的激活。Prabhakaran 等^[14]运用 fMRI 对 R'SPM 研究中选择一些问题设计分析推理、图形或视空间推理、控制任务 3 种任务。相比控制任务, 在执行图形推理和分析推理任务时, 双侧额区(BA 6、9、44、45、46)、颞区(BA21、37)、枕区(BA18、19)和左侧顶区(BA7、39、40)出现更多的激活。表明额叶 9 区和 46

区的激活可能与 R' SPM 测验时各加工环节的调控、形成答案有关, 而顶叶 7 区和 40 区的激活可能与 R' SPM 测验时图形空间关系的表征有关。

本研究显示 HLD 患者颅脑影像学改变主要位于基底神经节(92.9%), 其次为广泛性脑萎缩(65.7%), 与文献报道基本一致^[15,16]。Pennington 等^[17]、Wickett 等^[18]和 McDaniel^[19]研究发现流体智力与总的脑体积中等正相关, 高于晶体智力与总的脑体积的相关。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质的皮质下通路: 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质相同的功能, 临床上认知功能障碍可能与这些联系有关^[20,21]。本组 CT/MRI 阴性组患者无明显的脑实质影像学改变, 在流体智力上保持正常($P>0.05$), CT/MRI 阳性组患者流体智力损害明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且与病程有密切关系, 这可能与患者基底神经节器质性破坏及大脑广泛性萎缩有关。

参考文献

- [1] Akil M, Schwartz J A, Dutchak D, et al. The psychiatric presentations of Wilson's disease[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1991, 3:377-382
- [2] 叶维真, 杨任民. 24 例肝豆状核变性患者智能测定[J]. *临床神经病学杂志*, 1990, 3:147-150
- [3] Primi R. Complexity of geometric inductive reasoning tasks: Contribution to the understanding of fluid intelligence[J]. *Intelligence*, 2002, 30:41-70
- [4] Colom R, Rubio VJ, Shih PC, et al. Fluid intelligence, working memory and executive functioning[J]. *Psicothema*, 2006, 18:816-821
- [5] Sternberg RJ 著, 俞晓林, 吴国宏译. 超越 IQ——人类智力的三元理论[M]. 华东师范大学出版社, 2000:130-202
- [6] 张厚粲, 王晓平. 瑞文标准推理测验手册(中国城市修订版)[M]. 北京师范大学出版社, 1985:1-60
- [7] Sternlieb. Perspectives on Wilson's disease[J]. *Hepatology*, 1990, 12:1234-1239
- [8] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 16-205
- [9] Duncan J, Burgess P, Emslie H. Fluid intelligence after frontal lobe lesions[J]. *Neuropsychologia*, 1995, 33:261-268
- [10] Gong QY, Sluming V, Mayes A, et al. Voxel-based morphometry and stereology provide convergent evidence of the importance of medial prefrontal cortex for fluid intelligence in healthy adults[J]. *Neuroimage*, 2005, 25:1175-1186
- [11] Gentner D, Holyoak KJ, Kokinov BN. The analogical mind: perspectives from cognitive science[M]. London: The MIT Press, 2001:499-538
- [12] Wharton CM, Grafman J, Flitman SS, et al. Toward neuroanatomical models of analogy: A positron emission tomography study of analogical reasoning[J]. *Cognitive Psychology*, 2000, 40:173-197
- [13] Haier RJ, White NS, Alkire MT. Individual differences in general intelligence correlate with brain function during nonreasoning tasks [J]. *Intelligence*, 2003, 31:429-441
- [14] Prabhakaran V, Smith JA, Desmond JE, et al. Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test[J]. *Cognitive Psychology*, 1997, 33:43-63
- [15] Harik SI, Post MJ. Computed tomography in Wilson's disease [J]. *Neurology*, 1981, 31:107-110
- [16] 吴新彦, 张通, 王萍, 等. 肝豆状核变性肝、脑 CT 改变及其临床意义[J]. *中华放射学杂志*, 1994, 28:344-345
- [17] Pennington BF, Filipek PA, Lefly D, et al. A twin MRI study of size variations in the human brain[J]. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12: 223-232
- [18] Wickett JC, Vernon PA, Lee DH. Relationships between factors of intelligence and brain volume[J]. *Personality and Individual Differences*, 2000, 29:1095-1122
- [19] McDaniel MA. Big-brained people are smarter: a meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence[J]. *Intelligence*, 2005, 33:337-346
- [20] Delonn MR 著, 黄森译. 基底神经节. Adelman G 主编, 杨雄里等译. 神经科学百科全书[M]. 上海: 伯克豪伊萨尔出版社, 上海科学技术出版社合作出版, 1992: 1063-1065
- [21] 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, 121:1437-1449

(2009-06-16 收稿 2009-07-27 修回)