

肝豆状核变性患者唾液分泌量的研究

张 雷 杨任民

[摘要] 目的 探讨肝豆状核变性(HLD)患者合并流涎症状的机制。方法 对66例HLD患者与31例正常对照组的晨起10分钟唾液分泌量测量进行对比。结果 HLD患者唾液分泌量较对照组极显著增多($P < 0.01$),脑型组与肝型组相比唾液分泌量显著增多($P < 0.05$)。结论 HLD患者合并有唾液分泌障碍,流涎症状是唾液分泌增多和吞咽困难两种因素均参与的结果,为自主神经功能障碍的表现之一。

[关键词] 肝豆状核变性;流涎;自主神经;唾液分泌量

Study of salivary secretory volume on the patients with hepatolenticular degeneration

Zhan Le, Yang Renmin

Department of Neurology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000

[Abstract] **Objective** To approach the mechanisms of the symptom of salivation in hepatolenticular degeneration (HLD) patients. **Methods** To contrast the salivary secretory volume of 10 minutes after getting up between 66 HLD patients and 32 healthy control group. **Results** Salivary secretory volume in HLD patients was more than the controls ($P < 0.01$) and there was significant deviation between the groups of cerebral type and hepatic type ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with HLD are always combined with the symptom of salivation which is one of the symptoms of autonomic dysfunction and results in increasing salivary secretion and dysphagia.

[Key words] Hepatolenticular degeneration; Salivary; Autonomic nerve; Salivary secretory volume

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD), 又称 Wilson 病 (WD), 是由于 ATP7B 基因突变一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病^[1], 是少数可以治疗的神经遗传性疾病之一。肝脏和神经系统的症状是最常见的表现^[2], 神经系统症状主要有震颤、肌僵直、扭转痉挛、舞蹈、言语不清、癫痫、精神障碍等。临床还发现 HLD 患者同时可出现自主神经系统功能障碍的症状, 主要表现为流涎、出汗障碍、排便障碍、直立性头晕和神经电生理的改变^[3]。本研究以 HLD 患者的唾液分泌量的研究来探讨 HLD 自主神经功能障碍症状之一流涎的发病情况, 及其合并流涎症状的发生机制。

资料与方法

一、一般资料 选择自 2006 年 7 月 ~ 2006 年 12 月初次入院的确诊为 HLD 患者作为观察组, 共 66 例患者, 其中男性 43 例, 女性 23 例, 年龄平均 19.4 ± 7.5 岁, 66 例患者根据临床表现分为两组: 肝型组共 16 例, 其中男性 11 例, 女性 5 例, 年龄平均 18.3 ± 5.86 岁; 脑型组为脑型和肝脑型患者, 共 50 例, 其中男性 32 例, 女性 18 例, 年龄平均 19.7 ± 8.04 岁。该组患者院外均未行正确的综合驱铜治疗, 入院前未予抗精神药、抗胆碱药、多巴制剂等影响自主神经的药物。排除口腔疾患等影响唾液分泌量的因素。全部病例符

合 HLD 的诊断和分型标准^[4]。健康对照组 32 例, 其中男 16 例, 女性 16 例。年龄 20.5 ± 6.44 岁。两组在年龄、性别方面差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

二、方法 所有对象均采用静态唾液总流率的测定法 - 吐取法 (spitting) 测量唾液分泌量: 受试者早晨、空腹、处安静室内、室温 $25 \sim 28^\circ\text{C}$, 避免声、光、味的刺激, 使唾液在口底聚集, 受试者每隔 60 s 将唾液吐入试管, 收集 10 min, 测量总量。

三、统计学方法 所有数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本间采用独立样本 t 检验, 多样本间采用 F 检验。运用 SPSS for Windows 11.5 软件对上述数据自动完成统计, 比较各组之间差异有无统计学意义。 $P < 0.01$ 为差异有极显著意义, $P < 0.05$ 为差异有显著意义, $P > 0.05$ 为差异无显著意义。

结 果

66 例 HLD 患者中 44 例 (66.7%) 有流涎症状, 其中 16 例肝型患者中 5 例 (31.3%) 有流涎症状, 50 例脑型组患者中有流涎症状的患者 39 例 (78.0%), 脑型组患者流涎症状的发生率极显著高于肝型组 ($P < 0.01$)。晨起 10 分钟唾液分泌量测量, HLD 患者较对照组极显著增多 ($P < 0.01$, 见表 1), 而脑型组与肝型组患者相比 (见表 2), 唾液分泌量显著增多 ($P < 0.05$), 分别与对照组比较差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$) 和差异有显

著性意义($P < 0.05$)。

表1 HLD患者与正常对照组晨起10分钟唾液分泌量比较

组别	例数	唾液分泌量(ml)
HLD组	66	4.212 ± 1.923
对照组	32	2.406 ± 0.701
P值		<0.01

表2 HLD患者中肝型组和脑型组唾液分泌量比较*

组别	例数	唾液分泌量(ml)
肝型组	16	3.438 ± 1.682
脑型组	50	4.460 ± 1.948
对照组	32	2.406 ± 0.701

注: * 经F检验 $P < 0.01$

讨 论

本组66例HLD患者中44例(66.7%)有明显的流涎症状,其中5例为肝型患者,39例为脑型患者,分别占肝型和脑型患者的31.3%和78.0%。脑型组患者流涎症状的发生率显著高于肝型组($P < 0.01$)。国外统计资料^[5,6]显示有14%~42% HLD合并流涎症状,与本试验的结果相比稍偏低,分析原因可能是国外收集的HLD病例中脑型患者相对本资料较少,如Meenakshi - Sundaram等^[6]报道的50例HLD患者中33例为脑型患者。

唾液分泌后短暂地存留于口腔底部,然后通过自动吞咽活动清除,因此唾液分泌过多或参与吞咽功能的肌肉运动障碍均可以导致流涎。根据病因,流涎可以分为生理性流涎和病理性流涎,前者见于小儿,小儿的口腔底部较浅,唾液分泌后如果不能及时咽下则出现流涎;后者见于各种原因引起的唾液分泌增多和(或)支配面部和咽部肌肉的瘫痪或肌张力障碍,常见病症如面瘫、重症肌无力、运动神经元病、延髓麻痹和某些锥体外系疾病。

锥体外系疾病中最常见的疾病为帕金森病,多数患者有流涎症状,有人认为唾液分泌量增多是引起流涎的主要原因^[7],但是Bagheri等^[8]对83例PD患者和65名健康人进行检测发现,帕金森病患者的唾液分泌量明显低于健康对照组,由此认为流涎是由于患者吞咽困难造成的。本组中44例伴流涎症状的HLD患者同时有吞咽困难者20例,推测HLD患者的流涎症状与铜在脑内沉积损伤基底核,造成锥体外系损害出现吞咽肌的运动障碍有关。但是无吞咽障碍的肝型组患者也可合并流涎症状,这说明单纯用吞咽障碍不能解释流涎症状。本试验对HLD患者唾液分泌量的研究发现,肝型组和脑型组患者唾液分泌量均显著高于对照组,而脑型组较肝型组患者唾液分泌量也明显增多。可以认为HLD患者出现的流涎症状是唾液分泌增多和吞咽困难两种因素均参与的结果,即非脑型患

者也可有唾液分泌量的增多,由于患者能够及时将唾液咽下,故可以没有明显的流涎症状;而脑型患者常常合并吞咽困难,过量分泌的唾液不能正常咽下,故出现更明显的流涎症状。

唾液腺受交感神经和副交感神经共同支配的,而副交感神经是支配唾液分泌的主要神经。唾液腺的交感神经来自颈上神经节,其初级中枢位于上胸髓,其递质是去甲肾上腺素。交感神经对唾液腺作用主要是协调分泌细胞接受副交感神经的冲动,对唾液腺本身无抑制作用,只是对唾液成分起调节作用。副交感神经活动由乙酰胆碱介导,受体主要为M₃受体和少量的M₁受体,绝大部分唾液分泌是副交感神经活动的结果。副交感神经的初级中枢位于延髓的上、下泌涎核,其对腺体的支配作用受高级中枢的控制。副交感神经的高级中枢内同时存在兴奋性和抑制性两种神经突触,这两种神经活动相互制约,对唾液分泌量的调节起着重要作用。

从唾液分泌的机制来看,唾液分泌量增多和减少均与副交感神经系统有关,只是前者主要与其高级中枢关系密切,而后者可以是由于其高级中枢、低级中枢、周围神经的病变,或由药物影响乙酰胆碱受体引起。HLD患者以唾液分泌量增多为主,故其病变部位应该位于副交感神经的高级中枢,其高级中枢内兴奋和抑制部分受累是不平衡,抑制性中枢受累可能较重,致使自主神经功能紊乱,对延髓唾液分泌的低级中枢兴奋性作用相对加强,故出现唾液分泌量的增多。

参 考 文 献

- 1 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*, 1993; 327 ~ 371
- 2 Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000; 223: 39 ~ 46
- 3 Brewer GJ. autonomic dysfunction in Wilson's disease. *Clin Auton Res*, 2002; 12(3): 139 ~ 140
- 4 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 53 ~ 188
- 5 Chu EC, Chu NS, Huang CC. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. *J Neurol Sci*, 1997; 149(2): 131 ~ 137
- 6 Meenakshi - Sundaram S, Taly AB, Kamath V, et al. Autonomic dysfunction in Wilson's disease - a clinical and electrophysiological study. *Clin Auton Res*, 2002; 12(3): 185 ~ 189
- 7 Friedman A, Potulska A. Botulinum toxin for treatment of parkinsonian sialorrhea. *Neurol Neurochir Pol*, 2001; 35(Suppl)3: 23 ~ 27
- 8 Bagheri H, Damase - Michel C, Laper - Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1999; 22(4): 213 ~ 215 (2007-12-20 收稿)