

## 肝豆状核变性精神障碍的研究进展

严吕燕 李 琰 王 训

[关键词] 肝豆状核变性;精神障碍

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.11.063

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又名Wilson病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍病,临床主要表现为进行性加重的肝硬化,锥体外系症状,精神症状,肾脏损害及角膜色素沉着等。主要分为脑型、肝型、其它型及混合型。早期杨任民等<sup>[1]</sup>将以精神障碍为首发症状或病程中出现显著精神异常的患者称为精神障碍型HLD,国内HLD 2008诊断与治疗指南<sup>[2]</sup>将以精神障碍为首发症状归入脑型。以精神障碍为首发症状的HLD在临床中极易被误诊,杨任民等<sup>[3]</sup>统计272例中有120例(44.11%)长期在内科、儿科、神经及精神科误诊,其中以精神障碍为主要临床表现而被误诊17例(14.16%)。目前国内关于HLD伴发精神障碍大多以个案及小样本报道为主,对于其病因、发病机制、临床表现及治疗缺乏系统性的回顾,本文将从这几个方面入手进行分析,希望能为减少该病的临床误诊提供一定参考。

### 1 HLD精神障碍的病因、发病机制

1.1 生物因素 引起精神障碍的常见的生物因素主要包括遗传、感染、化学物质、年龄、性别及脑和内脏器官疾病,关于HLD伴发精神障碍产生的生物因素国内外主要比较支持化学物质(重金属中毒)、脑及内脏器官疾病两因素,对脑部器质性病损精神障碍(即脑型)的报道较多,叶盛等<sup>[4]</sup>认为与铜离子在脑内沉积影响大脑中枢高级功能所致,沉积的量、部位及对铜中毒的个体差异均会导致不同精神障碍的发生。Spyridis等<sup>[5]</sup>认为HLD精神障碍其发病机制可能是额叶皮质下脑功能回路的结构变化而导致精神症状;亦有学者<sup>[5]</sup>提出HLD精神障碍的发病机制是额叶-边缘系统环路受损所致。尚晓芳等<sup>[7]</sup>对70例HLD患者进行头颅CT及MRI分析发现,HLD伴发的情感症状、智能障碍多与基底节区受损无关,而分裂样症状与基底节区受损有关,脑萎缩与各组精神症状未有相关性。而黄跃金等<sup>[8]</sup>认为大脑萎缩或丘脑病变的HLD患者均可出现不同程度精神症状,这与喻绪恩等<sup>[9]</sup>认为大脑皮质萎缩及脑叶软化的HLD患者精神症状较其它脑部病变的HLD患者有显著差异的观点相符。铜离子在脑内沉积影响大脑高级中枢是HLD精神障碍的产生机制,但具体部位及机制还有待临床进一步研究。

对于内脏器官疾病所致的精神障碍的HLD(肝型、脑内脑型)的研究较少,Stracciari等<sup>[10]</sup>通过对1例慢性肝硬化的HLD

病例肝移植2年后进行韦氏智力量表、连线测验等神经心理学测验发现其智力、记忆等认知功能均有明显改善。Hilsabeck等<sup>[11]</sup>认为病程中伴发精神障碍的HLD患者与肝脏及肾脏的损伤存在一定相关性。王共强等<sup>[12]</sup>通过连线测验对无明显神经系统损害的36例肝型HLD患者进行测验,发现患者存在认知灵活性的损害,考虑可能与轻微型肝性脑病有关。有关学者<sup>[13]</sup>认为内脏疾病累及到大脑,导致大脑高级中枢出现紊乱,从而导致精神障碍出现,有待进一步通过临床进行证实。

1.2 心理因素 结合心理学观点任何躯体疾病都可引起一定程度的心理反应,而反应的严重程度、性质及持续时间的久暂,依疾病性质、个体特点和社会支持程度等方面的不同而异<sup>[14]</sup>。心理因素对HLD伴发精神障碍的作用主要体现在心理素质及心理应激两个方面,人格是心理素质的核心体现。Eysenck人格测验的结果表明:神经质突出的人容易产生各种神经症性障碍,而精神质特征突出者容易产生精神分裂样精神障碍<sup>[15]</sup>。桀骜等<sup>[16]</sup>52例肝豆状核变性患者的心理状况研究表明不同性别患者ScI-90因子均分比较差异无统计学意义,不同病程患者恐怖因子均分比较差异有统计学意义,病程<7年患者的恐怖因子均分较高,居住县及县以下患者焦虑及强迫因子均分较高,与居住县以上患者比较差异有统计学意义。蔡永亮等<sup>[17]</sup>对HLD患者焦虑、抑郁情绪调查表明,病程较长、生活条件相对较差的农村患者,其抑郁的发生率明显增高,患者为预后担心,为繁重的医疗费用所累,由于长期患病而丧失劳动能力,失去家庭和社会支持,都可能造成严重心理负担,进而诱发精神障碍。关于HLD患者所具有特有的人格特质国内研究及报道较少,将会在下一步研究进行深入探讨。

1.3 社会因素 个体处于经常变动的社会环境,在生命不同时期接受不同社会影响,主要表现在社会压力及社会支持两方面,蔡永亮等<sup>[17]</sup>认为HLD患者社会压力较正常组大,可能因为高额费用、长病程及为预后担心等因素。宿风琴等<sup>[18]</sup>的调查发现家庭经济状况良好的患者获得治疗及康复的支持较多,出现精神障碍的可能性明显减少,病程长及住院次数多的患者社会支持差,出现精神症状可能性明显增高。王琳等<sup>[19]</sup>认为社会支持不足可能在精神障碍与心身疾病发病中具有一定作用,患者病前若能及时获得社会支持的援助,有利于减轻或消除不良的情绪行为及生理反应,从而不导致或减少精神障碍与

作者单位: 230031 合肥 安徽中医学院(严吕燕,李琰)  
230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院(王训)  
通信作者: 李琰, Email: leelongh@163.com

心身疾病的发生。王美丽等<sup>[20]</sup>认为家属是患者的主要社会支持系统,患者家属严重的焦虑可影响患者健康,使其决策能力下降,从而影响患者的救治与康复,社会支持严重缺乏易使患者产生情绪及人格的变化。HLD患者因本身疾病是长疗程、高费用等因素,需社会及家庭提供适当及时的支持,以预防心身疾病及精神障碍,从而有利于患者康复与预后。

## 2 HLD 精神障碍的临床表现及特点

HLD 精神障碍的临床表现按精神障碍症状学分为认知障碍、情绪情感障碍、意志与行为障碍、智能障碍及人格障碍等方面,HLD 患者伴发精神障碍是这几个方面的综合体现,以其中1种或几种最为突出。

**2.1 认知障碍及智能障碍** HLD 伴认知障碍以记忆障碍、注意障碍为主,Portala 等<sup>[21]</sup>对26例HLD患者通过综合精神病理学分级量表测验显示有54%患者存在记忆力下降。胡文彬等<sup>[22]</sup>对40例非脑型HLD患者通过韦氏记忆测验发现非脑型患者的记忆商数高于正常人尤以记忆能力增强为著,两者报道结果有一定差异,考虑可能后者非脑型患者的记忆高级皮层受损程度较脑型严重。Seniow 等<sup>[23]</sup>通过 Rey 听觉词语学习测验和 Benton 视觉记忆测验研究发现有神经系统症状的HLD患者存在明显注意和运动速度改变,故HLD患者存在一定程度的注意障碍。

**2.2 情绪与情感障碍** 汪凯等<sup>[26]</sup>测试32例HLD患者和20名健康人对30张含有6种基本情绪(喜、惊、怕、悲、厌和怒)面孔照片的辨认能力,结果显示HLD患者组对厌、怒和怕情绪面孔的辨别有障碍,认为HLD患者存在相对选择性的厌恶加工障碍。张明兴等<sup>[27]</sup>对58例住院HLD患者采用症状自评量表(Scl-90)进行测查,结果显示HLD患者的焦虑、敌对性、抑郁、恐怖因子与健康对照组差异有统计学意义,脑型HLD患者焦虑、敌对性、恐怖因子均分高于肝型。赵立琼等<sup>[28]</sup>报道24例HLD所致精神障碍中,情感异常及情感障碍24(100%),主要表现为易激惹、强哭强笑、欣快、情绪低落、情绪高涨及异常焦虑与恐惧,这可能与疾病本身带来的负性情绪及对预后的过分担忧有关。

**2.3 行为异常与人格障碍** HLD所致意志与行为障碍主要表现为缺乏自制力、易兴奋、木僵、行为幼稚、生活懒散、冲动伤人及动作古怪等。黄跃金等<sup>[29]</sup>报道15例以精神障碍为首发症状而被误诊的HLD中冲动、毁物伤人及外出不归5例(33.3%)。李舜伟等<sup>[30]</sup>总结121例HLD伴行为障碍76例(62.8%),其中行动迟钝10例(8.3%),行为幼稚24例(19.8%),攻击冲动41例(33.9%),人格改变18例(14.9%)。李问诗等<sup>[31]</sup>报道1例肝豆状核变性所致精神障碍杀人的患者主要表现为无故将自己的母亲推下楼梯,将自己的孩子从房顶抛下,将自己的丈夫杀死并焚石等异常行为。关于专题的HLD伴行为与人格障碍国内未有专题报道,将在今后的研究中进行探讨。

## 3 HLD 精神障碍治疗进展

对于HLD精神障碍的治疗,目前国内外尚无统一治疗方案,如同于其他器质性或功能性精神障碍,对症治疗方面抗精

神剂治疗仍然是较为常用的,对于HLD精神障碍仍是较为常用有段,目前普遍共识是在中西医结合积极驱铜治疗同时联合对症治疗,必要时辅助心理咨询与心理治疗。蔡永亮等<sup>[32]</sup>用WAIS-RC)测量中药肝豆汤配合西药驱铜治疗前后HLD患者智商的变化,研究发现总体智力水平较疗前显著提高,PIQ各项分测验得分提高尤为突出。崔煜等<sup>[33]</sup>用韦氏成人记忆量表(WAMS)观察30例脑型HLD患者给予中药肝豆汤配合二巯基丙磺酸钠治疗前后记忆的变化发现患者的累积、图片、触觉、全量表分及记忆商数较之前有显著提高。因经典的抗精神剂易诱发或加重其锥体外系表现,故很多学者都建议用新型抗精神剂。如徐银等<sup>[34]</sup>使用简明精神病量表及治疗副反应量表对32例HLD精神障碍使用奥氮平前后进行评估,结果发现32例中显著改善4例,改善24例,无效4例,显效率12.5%,有效率87.5%,且不良反应明显减少。

目前关于HLD精神障碍的心理咨询与心理治疗研究较少,但随诊我国中医心理治疗事业的发展,很多学者尝试运用中药联合心理疗法治疗精神障碍,如李琰等<sup>[35]</sup>观察中药合并心理支持治疗抑郁症55例发现联合治疗组明显优于西药组、中药组,且副作用明显低于西药组,故若能将中药联合心理疗法用于HLD精神障碍的干预,可能会取得突破性进展。

HLD是铜代谢障碍的常染色体隐性遗传病,因铜沉积在肝、脑、肾、角膜等组织的量不同造成各种组织损害程度不一,因而临床表现复杂。以肝脏病变及神经系统症状为主者较多见,国内报道病程中30%~90%出现精神症状,而以精神障碍为首发者仅占20%~25%,且精神症状一般无特异性,故在临床中极易被误诊。对于以精神障碍为首发症状的HLD患者一般都会优先就诊精神科,故作为精神科医师应开阔思路,注重家族史的参考价值,注重症状、体征及病史的采集,完善必要的辅助检查,注意鉴别诊断,排除可能的重大躯体疾患不能拘泥于单一的精神科考虑,而对于以肝脏损伤及锥体外系起病且病程伴精神行为异常的应考虑HLD可能。

## 参考文献

- [1] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:51-53.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. 中华神经科杂志, 2008, 41(8):566-569.
- [3] 杨任民, 鲍远程, 任明山. 120例肝豆状核变性症误诊分析. 中国实用神经疾病杂志, 2001, 8(3):121-123.
- [4] 叶盛, 季钗. 肝豆状核变性伴精神障碍的临床分析. 中华精神科杂志, 2003, 36(2):84-85.
- [5] Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, et al. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. Gen Hosp Psychiatry, 2008, 30(6):585-586.
- [6] Kaladjian A, Mazzola-Pomietto P, Jeanningros R, et al. Brain structural abnormalities of bipolar disorder. Encephale, 2006, 32(4):421-436.

- [ 7 ] 尚晓芳,侯钢. 肝豆状核变性的精神症状. 临床精神医学杂志,2002,12(5):288-289.
- [ 8 ] 黄跃金,邬至平,蔡学礼. 肝豆状核变性 58 例临床特点与 CT、MRI 分析. 中国实用神经疾病杂志,2006,9(3):131-132.
- [ 9 ] 喻绪恩,杨任民. 肝豆状核变性 132 例颅脑 MRI 扫描分析. 中风与神经疾病杂志,2007,24(1):31-34.
- [ 10 ] Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, et al. Acquired hepato cerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1):136-137.
- [ 11 ] Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2002,35(2):440-446.
- [ 12 ] 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. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(2):122-123.
- [ 13 ] 沈渔邨. 精神病学. 北京:人民卫生出版社,2009:403-410.
- [ 14 ] 李心天. 医学心理学. 北京:人民卫生出版社,1991:100-105.
- [ 15 ] 金瑜. 心理测量. 上海:华东师范大学出版社,2001:103-147.
- [ 16 ] 桀骜,洪铭范,张明兴. 52 例肝豆状核变性患者的心理状况研究. 广东药学院学报,2009,25(5):538-540.
- [ 17 ] 蔡永亮,许圣弘,杨任民,等. 肝豆状核变性患者的焦虑、抑郁情绪调查. 中国临床心理学杂志,2000,8(1):46-47.
- [ 18 ] 宿风琴,阿怀红. 青海地区精神障碍患者社会支持调查分析. 高原医学杂志,2010,20(3):53-54.
- [ 19 ] 王琳. 精神障碍的社会心理因素研究现状. 中国公共卫生,2006,22(2):130-131.
- [ 20 ] 王美丽. 首发精神障碍患者家属心理状况调查分析. 青海医药杂志,2010,40(6):65-66.
- [ 21 ] Portala K, Westermark K, von Knorring L, et al. Psychopathology intreated Wilson's disease determined by means of CPRS expertand self-ratings. Acta Psychiatr Scand, 2000, 101(2):104-109.
- [ 22 ] 胡文彬,杨广娥,王共强,等. 非脑型肝豆状核变性患者和正常人记忆商数比较. 中国行为医学科学,2003,12(3):282-283.
- [ 23 ] Seniow J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease, Mov Disord,2002,17(5):1077-1083.
- [ 24 ] 李舜伟,胡跃. 肝豆状核变性精神障碍(121 例临床分析). 北京医学,1991,13(3):139-142.
- [ 25 ] 孙明华,陆继德,马恩轩,等. 肝豆状核变性伴发精神障碍 41 例临床分析. 山东精神医学,1991,3(1):6-7.
- [ 26 ] 汪凯,杨任民,Ramjahn H. Wilson 病患者的厌恶情绪加工障碍. 中华神经科杂志,2003,36(2):90-93.
- [ 27 ] 张明兴,洪铭范,桀骜. 肝豆状核变性患者心理状况分析. 热带医学杂志,2009,9(4):427-428.
- [ 28 ] 赵立琼,徐曙,林汉. 24 例肝豆状核变性所致精神障碍的临床特点与误诊分析. 航空航天医药,2010,21(2):167-168.
- [ 29 ] 黄跃金,徐冬娟. 以精神障碍为首发症状的 Wilson 病 15 例误诊分析. 浙江临床医学,2003,8(3):186-187.
- [ 30 ] 李舜伟,胡跃. 肝豆状核变性精神障碍(121 例临床分析). 北京医学,1991,13(3):139-142.
- [ 31 ] 李问诗,李书圣. 肝豆状核变性所致精神障碍杀人 1 例报告. 中国临床心理学杂志,2000,10(5):286-287.
- [ 32 ] 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):6-9.
- [ 33 ] 崔煜,蔡永亮,徐磊. 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. 中国中医急症,2007,16(5):527-529.
- [ 34 ] 徐银,韩永升,严彦,等. 奥氮平治疗肝豆状核变性精神障碍近期临床疗效观察. 安徽医学,2011,32(4):410-412.
- [ 35 ] 李珑,杜娟,王平,等. 中药合并心理支持治疗抑郁症 55 例临床研究. 安徽中医学院学报,2004,23(2):10-11.

(2012-06-26 收稿 2012-09-11 修回)