

## Wilson 病患者眼区情绪认知障碍的研究☆

王娟· 张芳芳· 韩永升<sup>△</sup> 王训<sup>△</sup> 韩咏竹<sup>△</sup> 汪凯\*\*

**【摘要】** 目的 探讨 Wilson 病(Wilson disease, WD)患者是否存在眼区情绪认知障碍,了解基底节有无参与眼区情绪认知加工过程。方法 将 32 例 WD 患者以及 29 名与其人口学资料相匹配的健康人(healthy control, HC)作为被试,采用眼区的 6 种基本情绪(喜、惊、恐、悲、厌、怒)任务,对两组进行测试。结果 与 HC 组比较,WD 组在眼区情绪认知任务对怒(17.53±1.39 分,  $P < 0.05$ ),恐(15.88±1.21 分,  $P < 0.05$ )和厌(18.00±1.85 分,  $P < 0.001$ )眼区情绪认知存在明显障碍;而对于喜、惊、悲的眼区情绪认知任务识别却无障碍(均  $P > 0.05$ )。结论 WD 患者存在明显的怒、恐及厌眼区情绪认知障碍,基底节可能参与眼区情绪认知任务的加工过程。

**【关键词】** Wilson 病 基底节 情绪 认知

**【中图分类号】** R742.4

**【文献标识码】** A

**The study of emotion recognition disorders from eye region in Wilson disease.** WANG Juan, ZHANG Fangfang, HAN Yongsheng, WANG Xun, HAN Yongzhu, WANG Kai. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China. Tel: 0551-2674077.

**【Abstract】** **Objective** To investigate whether there are emotion recognition disorders from eye region in patients with Wilson disease (WD) and to examine whether the basal ganglia is involved in processing perception of emotions from eye region. **Method** The study included 32 WD patients (WD group) and 29 healthy control people (HC group). All subjects were tested using six basic emotions (joy, surprise, fear, sadness, disgust and anger) of the eye area. **Results** Compared with HC group, WD group had obvious recognition barriers at anger (17.53 ± 1.39 points,  $P < 0.05$ ), fear (15.88 ± 1.21,  $P < 0.05$ ) and disgust (18.00 ± 1.85,  $P < 0.001$ ), but not at joy, surprise and sadness. **Conclusions** WD patients have emotion recognition disorders in which the basal ganglia may be involved.

**【Key words】** Wilson disease Basal ganglia Emotions Cognition

情绪认知的神经机制研究是目前研究热点。心理理论(theory of mind, ToM)是指理解自己和他人的愿望、信念、意图等心理状态并据此推测他人的行为<sup>[1]</sup>,它最早起源于 Premack 和 Woodruff 对黑猩猩是否具有一种“ToM”的研究<sup>[2]</sup>。眼区情绪认知研究是 ToM 研究的一个经典范式, ToM 研究从行为机制逐步向探讨其认知神经基础过渡<sup>[3]</sup>。近年来,许多研究证实基底节病变的患者均存在面孔情绪的识别障碍, Wang 等<sup>[4]</sup>的研究发现 Wilson 病(Wilson disease, WD)患者对面孔情绪的辨别存在明显障碍。WD 的病理主要累及基底节,本组研究

WD 患者对 6 种眼区情绪的识别能力,探讨 WD 患者是否存在眼区情绪认知障碍,进一步验证基底节参与眼区情绪认知加工过程。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择安徽中医学院神经病学研究所 2010 年 6 月至 2010 年 12 月住院的 32 例 WD 患者,全部病例均符合 WD 的诊断标准<sup>[5-6]</sup>:①家族遗传史:父母系近亲婚配,同胞有 WD 患者或死于原因不明的肝病;②缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等锥体外系症状、体征或/和肝症状;③肉眼或裂隙灯证实有 K-F 角膜色素环;④血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP) < 200 mg/L 或血清铜氧化酶 < 0.2 活力单位;⑤ 24 h 尿铜排泄量 > 100 μg (1.56 μmol);⑥肝铜 > 250 μg/g(干重)。判断:凡完全具备上述 1~3 项或 1 及 4 项者,可确诊为临

doi: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.05.011

☆ 安徽省高校省级自然科学基金(编号:30870766, KJ2008B702C)

\* 安徽医科大学第一附属医院神经内科(合肥 230022)

△ 安徽中医学院神经病学研究所

● 通讯作者(E-mail: wangkai1964@126.com)

表1 两组检测对象的一般资料与背景实验(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | $\frac{n}{\text{男 女}}$ | 年龄(岁)                    | 教育(年)                    | MMSE                     | 言语智商                      | 操作智商                     | IQ                        | ADL                      | VFT                      | DST                      |
|-----|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| WD组 | 16 16                  | 21.78±4.02 <sup>1)</sup> | 11.13±2.78 <sup>1)</sup> | 29.79±0.52 <sup>1)</sup> | 114.34±9.55 <sup>1)</sup> | 95.19±8.77 <sup>1)</sup> | 106.72±6.88 <sup>1)</sup> | 20.00±0.00 <sup>1)</sup> | 10.66±1.08 <sup>1)</sup> | 12.88±0.66 <sup>1)</sup> |
| HC组 | 16 13                  | 22.72±3.42               | 12.07±2.07               | 29.94±0.24               | 114.67±9.50               | 97.86±8.58               | 107.79±7.16               | 20.00±0.00               | 11.02±1.01               | 13.86±0.83               |

1) 与 HC 组比较, 采用 ANOVA-t 检验,  $P > 0.05$

床表现型; 具备上述 3~5 项者或 3~4 项者属症状前型。仅有 1~2 项或 1、3 项者, 应怀疑 WD, 通过第 6 项确诊。本组 WD 患者病程(13.32±9.45)个月; 严重程度按 Goldstein 标准评分<sup>[7]</sup>本组(1.66±0.74)分, 其中 Goldstein WD 严重程度是根据言语表达清晰度、震颤、扭转痉挛, 肝功能, 精神症状及日常生活工作的自理能力。除外标准: ①年龄 < 16 岁或 > 30 岁; ②明显的肝功能损害者(丙氨酸氨基转移酶>100U 或肝硬化体征); ③Goldstein 评分 > 4 分或简易精神状态检测(mini-mental state examination, MMSE) < 24 分; ④颅脑 MRI 提示除基底节外存在其他部位异常病灶者。对照者为 29 名相似文化教育背景的健康人。所有被测试者的视、听觉能力正常, 无神经系统疾病的症状体征和病史, 两组的一般情况见表 1。

**1.2 背景试验的测验** 对所有研究对象行 MMSE、言语智商、操作智商、智商(intelligence quotient, IQ)、日常生活能力量表<sup>[8]</sup>(activity of daily living, ADL)、言语流畅性测试(verbal fluency test, VFT)和数字广度测验(digit span test, DST)。其中语言流畅性测验包括家电、动物、水果、蔬菜、以“水”字和“自”字开头组词, 要求研究对象各在 1 min 以内讲出尽量多词汇, 以研究对象讲出正确的词汇数目记分(每种各 1 分), 重复的词汇不再记分, 最后把上述 6 项所得分相加后除以 6 所得分计算。DST 是进行顺背数字和倒背数字检测, 以两者成绩之和记分。

**1.3 眼区情绪测验<sup>[9]</sup>** 实验材料为喜、惊、恐、悲、厌、怒 6 种基本眼区情绪的照片, 共 120 张每次电脑随机呈现 1 张照片和 6 个基本情绪中的两个情绪词, 要求被试从同时呈现的两个备选情绪词中选择一个正确的, 每对记 1 分, 每种情绪最高的正确得分为 20 分。具体眼区情绪的识别测验见图 1。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS13.0 统计软件分析, 数据均以( $\bar{x} \pm s$ )表示, WD 组与 HC 组间人口学特征和神经心理学背景测试的比较采用 ANOVA,  $\chi^2$  检验,

两组间均值的差异采用  $t$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 颅脑 MRI 结果** WD 组的 32 例患者均为脑型, 颅脑 MRI 提示仅见基底节损害(参见图 2), 具体表现为: 壳核异常信号 32 例(占 100%)、尾状核



图1 眼区情绪的识别测验(含 4 个模特眼区情绪, 每个模特表演喜、惊、恐、悲、厌、怒)

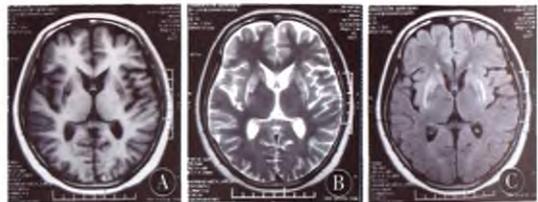


图2 A: 双侧壳核和尾状核对称性长 T<sub>1</sub> 信号, B: 双侧壳核和尾状核对称性长 T<sub>2</sub> 信号, C: FLAIR 像示双侧壳核和尾状核对称性高信号

表2 两组检测对象对6种基本眼区情绪辨别结果(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | n  | 喜            | 怒                          | 悲            | 恐                          | 惊            | 厌                          |
|-----|----|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| WD组 | 32 | 19.91 ± 0.30 | 17.53 ± 1.39 <sup>1)</sup> | 18.84 ± 1.32 | 15.88 ± 1.21 <sup>1)</sup> | 18.94 ± 0.95 | 18.00 ± 1.85 <sup>2)</sup> |
| HC组 | 29 | 19.86 ± 0.35 | 19.17 ± 0.97               | 18.69 ± 1.31 | 17.55 ± 1.62               | 19.07 ± 1.00 | 18.97 ± 0.82               |

1) 与HC组比较,采用ANOVA-t检验,  $P < 0.05$

2) 与HC组比较,采用ANOVA-t检验,  $P < 0.001$

异常信号9例(占28.1%)、苍白球异常7例(占21.9%)。

**2.2 一般资料及背景试验结果** 表1所示WD组与HC组的年龄、受教育水平、MMSE、言语智商、操作智商、IQ、ADL、VFT和DST均无统计学差异。

**2.3 眼区情绪认知测验结果** 表2所示WD组与HC组的6种眼区情绪辨别的比较,WD组对喜、悲和惊的眼区情绪辨别(19.91 ± 0.30)分;(18.84 ± 1.32)分;(18.94 ± 0.95)分,  $P > 0.05$ 无统计学差异;而对怒、恐和厌的眼区情绪辨别(17.53 ± 1.39)分;(15.88 ± 1.21)分;(18.00 ± 1.85)分,  $P < 0.05$ 有统计学差异,尤其对厌眼区情绪辨别,  $P < 0.001$ 有显著性统计学差异。

### 3 讨论

目前社会认知的神经机制已经成为认知神经科学研究的热点,而ToM作为社会认知的重要组成部分,在近几年已经引起各个学科研究者的广泛关注,并且开始探索ToM与基底节的相关性研究<sup>[10-11]</sup>。基底节参与社会认知功能的证据主要来自对基底节受损患者的研究,包括亨廷顿病(Huntington disease, HD),帕金森病(Parkinson's disease, PD)和WD,这三类患者在基底节上都存在不同程度的损害<sup>[12-15]</sup>。因此,WD可成为研究基底节认知功能人类脑损伤模型。

本研究对所有研究对象进行韦氏智力测验和神经心理学背景调查,包括DST和VFT。一般认为WD不影响认知功能障碍,这是针对WD的非脑型而言,实际上WD的脑型患者即使仅存在基底节损害的患者,也可能出现认知功能障碍,曾有文献报道<sup>[16]</sup>,25%WD患者出现智能、记忆等认知功能障碍。本组被试均排除了痴呆(MMSE > 24分)且经过影像学颅脑MRI(图1~3)所示排除基底节外脑结构损伤,32例WD在总体认知功能方面(如操作智商、言语智商、VFT、DST)的表现较HC组无显著差异。

在前人研究的基础上,Tager-Flusberg和Sullivan从主体信息加工的角度出发首次提出了一个ToM模型<sup>[17]</sup>,认为ToM包括两个成分:一个是社会认知成分,一个是社会知觉成分<sup>[17-18]</sup>。Nagai等<sup>[19]</sup>研究发现Huntington病(HD)患者对愤怒、恐惧和厌恶面孔情绪的辨认能力存在障碍,尤其以对厌恶面孔情绪的辨认受损为甚。风兆海等<sup>[20]</sup>研究发现,基底节卒中患者总体上表现有面孔情绪辨别的障碍,相对于惊讶面孔情绪,厌恶面孔情绪的辨别障碍更为显著,这在WD和HD患者中的表现是相同的,上述发现说明基底节可能选择性地参与了厌恶面孔情绪的加工,与杏仁核选择性参与恐惧面孔情绪加工构成了双分离,从而进一步支持不同情绪可能有其特异性的神经机制的假说。WD和HD这两种疾病除了累及基底节外,还累及其他大脑结构,如杏仁核及其周围结构、梨状皮质及岛叶等,这些结构是否参与了厌恶情绪的加工有待进一步研究证实。

本组研究选择WD患者入组时,特别注意选择从颅脑MRI提示基底节损害而无其他部位异常的病例,这样排除了除基底节外脑的其他功能区干扰本组研究。WD组与HC组的6种眼区情绪辨别的比较,WD组对喜、悲和惊的眼区情绪认知无显著性差异;而对怒、恐和厌的眼区情绪认知有显著差异。本次研究结果进一步证实了基底节损害出现明显的眼区情绪认知障碍,尤其对厌(18.00 ± 1.85)分,  $P < 0.001$ 的认知存在极明显障碍,与既往报道<sup>[12,19-20]</sup>的结果一致。

通过本次对WD患者的眼区情绪认知研究,结果发现WD患者对怒、恐及厌的眼区情绪认知存在明显障碍,基底节可能参与眼区情绪认知任务的加工过程,但尚需进一步研究铜代谢对患者皮质的影响。

### 参 考 文 献

- [1] Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke[J]. *Cognition*, 1999, 70(3):240-

- 311.
- [2] Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? [J]. *Behav Brain Sci*, 1978, 1(4):515-526.
- [3] Wang Y W, Lin C D, Lu Z H. Research progress in developmental cognitive neuroscience [J]. *Prog Nat Sci*, 2006, 16(12): 1530-1535.
- [4] Wang K, Hoosain R, Yang RM, et al. Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease [J]. *Neuropsychologia*, 2003, 41(5):527.
- [5] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6):2089-2111.
- [6] 梁秀龄, 杨任民, 吴志英, 等. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8):566-569.
- [7] Medalia A. Cognitive impairment in Wilson's disease [J]. *Int J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1991, 3(4):349-350.
- [8] 周香雪, 李洵桦, 黄海威, 等. 肝豆状核变性神经症状评价量表-改良 Young 量表 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(3):171-175.
- [9] Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage [J]. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14(8):1264-1274.
- [10] P'eron J, Vicente S, Leray E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease [J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(2):406-414.
- [11] Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease [J]. *Brain*, 2006, 129(11):2945-2956.
- [12] 汪凯, 杨任民, Ramjahn Hoosain. Wilson 病患者的厌恶情绪加工障碍 [J]. *中华神经科杂志*, 2003, 2(36):90-93.
- [13] Montoya A, Price B, Menear M, et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2006, 31(1):21-29.
- [14] Kehagia A, Barker R, Robbins T. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12):1200-1213.
- [15] 陈东, 刘晓加, 梁秀龄, 等. 脑型肝豆状核变性患者中文书写特点 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(3):164-167.
- [16] Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis [J]. *J Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(8): 692-696.
- [17] Tager-Flusberg H, Sullivan K. A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome [J]. *Cognition*, 2000, 1(76):59-90.
- [18] Pineda JA, Hecht E. Mirroring and mu rhythm involvement in social cognition: Are there dissociable subcomponents of theory of mind? [J]. *Biol. Psychol*, 2009, 3(80):306-314.
- [19] Nagai C. Neural mechanism of facial recognition [J]. *Brain Nerve*, 2007, 59(1):45-51.
- [20] 凤兆海, 汪凯, 朱春燕, 等. 基底节卒中患者面孔情绪认知障碍的研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(4):260-262.

(收稿日期:2011-09-07)

(责任编辑:李立)

(上接第 293 页) 要为 5-HT<sub>1A</sub> 受体, 通过反复给予坦度螺酮, 一方面可使突触前膜的 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体密度正常化, 从而在抑郁状态下功能低下的 5-HT 能神经功能恢复正常; 另一方面, 坦度螺酮使突触前膜的 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体密度正常化, 可以协同 SSRIs 类药物的抗抑郁作用, 对抗抑郁药起增效作用<sup>[1]</sup>。本研究中, 从治疗 2 周末起联合组的 HAMD 总分较单用组已有显著下降, 显示了坦度螺酮在抗抑郁治疗中的作用。同时, 本研究结果还显示两组不良反应无明显差异, 同于国内外相关研究<sup>[8]</sup>。

综上所述, 本研究中应用坦度螺酮联合 SSRIs 类药物治疗的疗效优于单用 SSRIs 类药物。但因本研究为临床研究, 未能采用双盲随机对照进行, 不能完全排除研究者方面带来的主观倚倚, 同时未固定一种 SSRIs 类药物, 均会对研究结果产生影响, 需进一步改善研究方案, 采用双盲随机对照方法进行下一步研究, 对现有结论进行论证。

#### 参 考 文 献

[1] 原伟, 武新汶, 简佳. 坦度螺酮治疗广泛性焦虑症状疗效观

察 [J]. *精神医学杂志*, 2009, 22(2):96-97.

- [2] 李喆, 孙学礼, 张波, 等. 抑郁症患者家庭负担及其影响因素分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(1):50-51.
- [3] Shimizu H, Tatsuno T, Hirose A, et al. Characterization of the putative anxiolytic SM-3997 recognition sites in rat brain [J]. *Life Sci*, 1988, 42(24):2419-2427.
- [4] 李祥仁, 朱国奎, 汤玲. 坦度螺酮联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床分析 [J]. *四川精神卫生*, 2008, 21(3):167-168.
- [5] Blier P. Psychopharmacology for the Clinician *Psychopharmacologie pratique* [J]. *Psychiatry Neurosci*, 2006, 31(4):288.
- [6] Barradell LB, Fitton A. Tansospirone. *CNC Drug*, 1996, 5: 147-153.
- [7] 王真真, 张有志, 宫泽辉, 等. 抑郁症治疗的新靶点和新策略 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2010, 24(5):364-368.
- [8] Tansospirone in the Treatment of Generalised Anxiety Disorder and Mixed Anxiety-Depression. *Clin Drug Investig*, 2004, 24(2): 121-126.

【中图分类号】 R749.4

(收稿日期:2012-10-13)

【文献标识码】 A

(责任编辑:文飞)