

研究。

## 五、结 语

RA 和 AS 同为常见的自身免疫性疾病,遗传因素在发病中占有很重要的位置,然而不同地区,不同种族的遗传特性又有所不同,如 TNFR 的 SNP,它们与 AS 和 RA 的易感性和严重性之间可能存在着密切的联系,目前生物制剂如抗 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗 RA 和 AS 尚存在着疗效和不良反应上的个体差异,如何预测其疗效和不良反应的发生均可能通过 TNF- $\alpha$  受体基因的 SNP 研究为临床提供有价值的参考。

## 参考文献

- 1 Gustot T, Lemmers A, Louis E, *et al.* Profile of soluble cytokine receptors in Crohn's disease. *Gut*, 2005, 54(4): 488-495
- 2 王占科, 胡新勇. 肿瘤坏死因子受体分子生物学研究及临床应用. 现代诊断与治疗, 2001, 12(B12): 15-16
- 3 陈红波, 涂胜豪, 胡永红. 单核苷酸多态性在类风湿关节炎中的研究进展. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(3): 171-173
- 4 Bridges SL Jr, Jenq G, Moran M, *et al.* Single-nucleotide Polymorphisms in tumor necrosis factor receptor genes: definition of novel haplotypes and racial/ethnic differences. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8): 2045-2050
- 5 Barton A, John S, Ollier WE, *et al.* Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I in Caucasians. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(1): 61-65
- 6 Glossop JR, Dawes PT, Nixon NB, *et al.* Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(6): R1227-1234

- 7 Bayley JP, Bakker AM, Kaijzel EL, *et al.* Association of polymorphisms of the tumour necrosis factor receptors I and II and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(8): 969-971
- 8 Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Torres-Carrillo NM, *et al.* The -383A > C TNFRI polymorphism is associated with soluble levels and clinical activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2010, 30(5): 655-659
- 9 Goëb V, Dieudé P, Vittecoq O, *et al.* Association between the TNF-RII 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(5): R1056-R1062
- 10 Constantin A, Dieude P, Lauwers-Cances V, *et al.* Tumornecrosis factor receptor II gene polymorphism and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 742-747
- 11 Shibue T, Tsuchiya N, Komata T, *et al.* Tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region, tumor necrosis factor receptor II, and HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Apr; 43(4): 753-757. Erratum in: *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5): 1619
- 12 Ongaro A, De Mattei M, Pellati A, *et al.* Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T > G polymorphism predict the response grading to anti-TNF $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2008, 28(9): 901-908
- 13 Fabris M, Toluaso B, DiPoi E, *et al.* Tumour necrosis factor receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002, 29(9): 1847-1850
- 14 Tung CH, Lu MC, Huang KY, *et al.* Association between ankylosing spondylitis and polymorphism of tumour necrosis factor receptor II in Taiwanese patients. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(5): 395-396

(收稿: 2010-08-30)

# Wilson 病的神经心理功能障碍

王共强 胡文彬 胡纪源

Wilson 病 (Wilson's disease, WD) 又称肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病, 临床表现除锥体外系症状、肝硬化、Kayser-Fleisher 环外还常有包括智力、记忆等在内的多种神经心理学功能损害表现。1912 年 Wilson 首先报道 WD 的认知能力的下降, Cumming 在 1986 年第 1 个

描述 WD 存在皮质下痴呆。文献中多次报道 WD 的精神行为症状, 其中提到了精神活动减慢、无精打采、学习无进步、情绪障碍和幼稚等表现, 并指出痴呆症状在 WD 患者中是较为常见的。研究发现 WD 神经心理学功能损害发生率在 25% 左右。本文从智力、记忆、注意等及发生机制几个方面做一综述。

## 一、常见的神经心理功能障碍

1. 智力结构损伤: 智力是指人们在获得知识和运用知识解决实际问题时所必须具备的心理条件或特征, 是国内外学者研究最多的神经心理学功能之一。

作者单位: 230061 合肥, 安徽中医学院神经病学研究所附属医院  
通讯作者: 王共强, 电子信箱: wqg616@163.com

智力结构包括流体智力与晶体智力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。WD 患者常存在智力下降甚至皮质下痴呆表现。目前研究方法主要通过韦氏智力测验评估晶体智力和 Raven 标准推理测验评估流体智力。Medalia A 等<sup>[1]</sup>通过韦氏成人智力测验研究 31 例发现 19 例有神经系统症状智力损害明显,无神经系统症状者智力均正常。Seniow J 等<sup>[2]</sup>通过韦氏智力测验和 Raven 标准推理测验对 67 例患者研究发现有神经系统病变 50 例 WD 患者都有不同程度的智力损害,无神经系统病变的 17 例患者未见明显智力损害。胡文彬等<sup>[3]</sup>使用修订韦氏成人智力量表对 40 例非脑型 WD 成人患者研究发现非脑型患者不存在智力障碍。王共强等<sup>[4]</sup>通过 Raven 标准推理测验对 32 例颅脑 CT/MRI 正常和 70 例颅脑 CT/MRI 异常的 WD 患者研究发现颅脑 CT/MRI 异常患者存在明显流体智力缺陷;颅脑 CT/MRI 正常患者流体智力正常。以上研究显示在 WD 智力结构上流体智力与晶体智力均存在损害,且主要分布在有神经系统症状或颅脑 CT/MRI 异常的脑损害患者,而在无神经系统症状或颅脑 CT/MRI 正常患者不明显。

2. 记忆功能损伤:认知心理学和神经心理学研究发现记忆功能包括有两大类,一类为外显记忆,包括情境记忆和语义记忆,需要有意识地努力去提取信息;另一类是内隐记忆,不需要对特定的过去经验进行有意识回忆的测验中表现出来的,对先前获得信息的无意识提取。目前研究显示 WD 的外显记忆功能障碍主要分布在有神经系统症状的患者。Isaacs - Glaberman K 等<sup>[5]</sup>通过 Rey 听觉言语学习和词语流畅性测验对 31 例 WD 患者研究发现其中有神经系统症状的 19 例患者存在明显记忆延迟现象。Portala K 等<sup>[6]</sup>对 26 例 WD 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。刘国荣等<sup>[7]</sup>对 23 例采用修订韦氏记忆量表发现其中有神经系统症状的 15 例患者有严重的记忆障碍,无神经系统症状的 8 例患者有轻微记忆障碍。胡文彬等<sup>[8]</sup>对 40 例非脑型 WD 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,其中非常优秀者占 66.67%,优秀者占 20%,显示不一致的研究发现。目前对 WD 记忆功能研究主要局限于外显记忆领域,关于是否还存在内隐记忆损害尚要进一步深入研究。

3. 执行功能缺陷:执行功能是一种重要的高级认知加工过程,是为了实现一项特殊目标而将不同的认知加工过程灵活地整合起来、协同操作的功能。研究显示 WD 执行功能损害较为广泛,并不局限于有神经系统损害症状的患者。Portala K 等<sup>[9]</sup>对 19 例 WD 患者通过手指敲击和交替测验、知觉迷宫测验、语法推理、字词识别测验患者在执行功能方面明显低于常模,其中以神经系统损害症状为主患者较以肝脏损害症状为主明显,女性患者较男性患者损害明显。王共强等<sup>[10]</sup>通过 Raven 标准推理测验、连线测验、Stroop 色 - 字干扰测验对 102 例 WD 患者进行研究发现 32 例颅脑 CT/MRI 正常患者智力水平正常,但存在明显认知灵活性损害;70 例颅脑 CT/MRI 异常的患者在计划任务、认知灵活性、反应抑制等执行功能损害更为全面和明显。

4. 语言障碍:语言是人类特有的复杂认知心理活动,是指通过应用符号达到交流的能力,包括对符号的运用表达和接受理解能力。语言障碍常继发阅读和书写困难。目前有关 WD 在这个领域研究尚处于起步阶段。由于 WD 患者多存在构音障碍等锥体外系症状严重影响患者语言表达和动作行为,一定程度上会掩饰语言障碍的表现,使在这一领域神经心理学评估难度加大。Carlson MD 等<sup>[11]</sup>报道 WD 患者存在阅读困难,Auclair L 等<sup>[12]</sup>报告 1 例空间忽略书写困难 WD 患者。陈东等<sup>[13]</sup>采用汉语失写检查法对 35 例脑型患者进行中文书写检查发现 22 例(62.9%)患者出现书写障碍,14 例(40%)书写障碍,11 例(31.4%)书写障碍,且存在书写障碍类型并存现象。

5. 注意障碍:注意是心理活动对一定事物的指向与集中,是一种有选择性、转移性和可分解性的集中,注意使人们能更有效地收集信息,是保证心理活动正常进行的基本功能。WD 的注意障碍主要集中在有神经系统症状的患者中,对患者社会工作学习效率产生严重负面影响。Seniow J 等<sup>[2]</sup>通过 Rey 听觉词语学习测验和 Benton 视觉记忆测验研究发现神经系统症状的 WD 患者存在明显注意和运动速度改变。Portala K 等<sup>[6]</sup>运用综合精神病理学分级量表对 26 例 WD 患者研究显示 62% 患者存在注意力难以集中。Rathbun J K 等<sup>[14]</sup>通过 Hooper 视觉组织测验、Benton 视觉保持测验、数字 - 符号测验、Purdue 木钉板测验对 34 例 WD 患者研究发现 25 例有神经系统或肝脏症状患者运动速度和注意能力均较 9 例无症状患者明显下降。由于注意障碍出现学龄期患者学习成绩

下降或学习困难,少数患者可以出现单侧忽视症表现。这些研究将对 WD 患者社会工作学习功能的神经康复提供理论依据。

6. 情绪加工障碍:情绪是瞬息万变的心理与生理现象,反映机体对不断变化的环境所取的适应模式。情绪认知及其脑机制的研究,特别是情绪与认知的关系及其潜在的神经基础渐成为认知神经科学的热点研究领域。有关 WD 在这一领域的研究文献报道尚少。Wang K 等<sup>[15]</sup>通过 30 张含有 6 种基本情绪(喜、惊、怕、悲、厌和怒)面孔照片测试对 32 例 WD 患者的辨认能力研究发现患者对厌、怒和怕情绪面孔的辨别有障碍,而相对于怕和怒,厌的认知障碍更为明显,表现出相对选择性的厌恶情绪加工的认知障碍。

## 二、发生机制

1. 肝脏损害:肝脏是 WD 患者铜蓄积的主要部位,也是最早受损害的脏器。影像学研究证实 WD 患者长期存在肝硬化等慢性肝病表现。慢性肝病的神经心理学功能改变已得到研究证实,其发生率在 30%~70%,包括结构性失用、视空间能力、延迟选择反应时间、记忆和注意能力改变,其中非语言智力损害较为明显<sup>[16]</sup>。Hilsabeck RC 等<sup>[17]</sup>通过 Rey 复杂图形测试、数字-符号测验、数字划消测验、连线测验研究发现丙型肝炎的慢性肝病甚至在未形成肝硬化前同样存在注意、理解学习能力等神经心理学功能下降。慢性肝病出现记忆、注意、精神性运动功能等神经心理学功能改变,认为主要由于轻微性肝性脑病导致。叶瑞繁等<sup>[18]</sup>对肝硬化患者进行神经心理学研究发现肝硬化患者的神经心理学功能异常主要表现在额叶介导的认知任务的障碍,如心理运动速度、视觉空间能力及精细动作的准确性、协调性方面,而言语认知功能相对保持较好。WD 的慢性肝病损害对神经心理学影响也同样得到研究证实。王共强等<sup>[19]</sup>通过连线测验对无明显神经系统损害的 36 例肝性 WD 患者发现患者存在认知灵活性的损害,可能与轻微性肝性脑病有关。Stracciari A 等<sup>[20]</sup>通过韦氏智力量表、连线测验等神经心理学测验对 1 例 44 岁慢性肝硬化的 WD 病例肝移植 2 年后发现智力、记忆等认知功能均有明显改善。

近些年通过颅脑影像学研究进一步揭示慢性肝病的神经心理学改变的病理学机制。肝硬化患者头颅 MR 检查研究发现  $T_1WI$  可见大脑基底节区尤其苍白球呈对称性高信号, $T_2WI$  无异常改变,有 MRI 信号异常者的病程较无信号异常者短,而且  $T_1WI$  信号

增高程度与肝硬化的严重程度有相关关系,认为基底节区 MRI 信号异常可能是与肝硬化病情程度有关的某种代谢异常有关。因此,WD 患者有肝脏病变而无明显神经系统症状出现神经心理功能改变的机制与肝性脑病或代谢性异常引发脑功能受损有关。

2. 脑实质性损害:WD 患者脑实质损害是仅次于肝脏的器官。从病理学看,脑实质病变分布广泛,但是又有一定的选择性,以脑中央灰质各核团损害较为常见和突出,特别是豆状核中的壳核最为严重,大脑各叶皮质,包括脑岛的病变也很常见。影像学研究证实 WD 存在着广泛的脑实质性损害。Sinha 等<sup>[21]</sup>通过对 100 例 WD 患者的颅脑 MRI 研究发现有 93 例患者出现 MRI 异常,主要表现为大脑、小脑或脑干的萎缩以及双侧对称的长  $T_1$ 、长  $T_2$  信号异常信号,按出现的频率依次为壳核、尾状核、丘脑、中脑、苍白球、脑白质区、桥脑、延髓、小脑等,且病变范围与临床症状严重程度呈正相关。基底神经节是 WD 患者最常见的脑病变部位,基底神经节除有控制运动和姿势的作用外还与更为复杂的执行功能、情绪加工等神经心理学功能有密切关系。由于基底神经节的广泛联系,特别是与前额叶皮质结构和边缘系统的联系的额叶-纹状体环路,临床上的一系列神经心理学功能改变可能与这些联系有关。Cheung CC 等<sup>[22]</sup>研究发现基底神经节在面孔识别和情感表达的情绪认知加工过程中起到主要作用。

功能神经影像的应用为了解 WD 神经心理学功能障碍的解剖学基础提供了进一步的帮助。陈东等<sup>[23]</sup>通过 PET 扫描对 7 例脑型 WD 患者研究发现书写障碍与基底神经节病变有关,中文书写涉及双侧基底神经节,右侧基底神经节可能发挥更重要的作用。李爱萍等<sup>[24]</sup>对 18 例有神经系统症状、11 例无神经系统症状 WD 患者 SPECT 研究发现有神经系统症状患者存在多巴胺能黑质纹状体通路突触前膜功能下降,其下降越明显,神经系统症状就越严重;无神经系统症状的患者脑 DAT 功能无此改变。Piga M 等<sup>[25]</sup>通过 MRI 和 SPECT 研究 25 例 WD 患者发现其中 28% 出现  $MRIT_2$  加权异常改变,76% SPECT 显示前额叶、顶枕叶、颞叶、基底神经节等部位弥漫性或局灶性血流低灌注。

另有研究发现 WD 患者脑白质病变与神经心理学功能损害也密切相关,可以表现学习成绩下降、行为改变、人格改变及精神病性症状<sup>[11,26]</sup>。这些研究可以解释有神经系统症状患者在智力、记忆、注意等

神经心理功能损害较无神经系统症状患者明显的机制。

### 三、展 望

综上所述,WD 存在多种神经心理学的功能障碍,由于肝脏病变和脑实质损害共同参与使神经心理功能改变和功能定位更为复杂。不断增多的神经心理学及神经功能影像学研究均证实约 1/3 的 WD 存在神经心理学功能障碍,从而提示神经心理功能损害是 WD 疾病过程的组成部分之一。这些神经心理学功能障碍主要为额叶及基底神经节功能性或器质性损伤,并可有各种神经精神症状的表现。因此仍需更多系统和深入研究以阐明其发生机制,了解其发生发展规律及相关影响因素,以进一步采取有效干预措施,对提高 WD 患者生活质量,改善预后具有重要意义。

### 参考文献

- Medalia A. Cognitive impairment in Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992,4(3):349-350
- Seniow J, Bak T, Gajda J, *et al*. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Movement Disorders*, 2002(5):17:1077-1083
- 胡文彬,吴舒梅,杨金鹏.非脑型肝豆状核变性成人患者智商测定结果分析. *安徽医学*, 2009,30(2):97-100
- 王共强,韩咏竹,杨任民,等.肝豆状核变性患者流体智力的神经心理学研究. *中国临床神经科学杂志*, 2009,17(5):490-493
- Isaacs-Glaberman K, Medalia A, Scheinberg IH. Verbal recall and recognition abilities in patients with Wilson's disease. *Cortex*, 1989; 25(3):353-361
- Portala K, Westermark K, von Knorring L, *et al*. Psychopathology in treated Wilson's disease determined by means of CPRS expert and self-ratings. *Acta Psychiatr Scand*, 2000,101(2):104-109
- 刘国荣,李月春,李燕,等.肝豆状核变性患者的神经心理学障碍. *中华神经科杂志*, 1996,29(2):126-127
- 胡文彬,杨广斌,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
- Portala K, Levander S, Westermark K, *et al*. Pattern of neuropsychological deficits in patients with treated Wilson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2001,251(6):262-268
- 王共强,韩咏竹,杨任民,等.肝豆状核变性患者执行功能障碍. *中华神经医学杂志*, 2009,8(12):1262-1264
- Carlson MD, Al-Mateen M, Brewer GJ. Atypical childhood in Wilson's disease. *Pediatr Neurol*, 2004,30(1):57-60
- Auclair L, Sieroff E, Kocer S. A case of spatial neglect dysgraphia in Wilson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2008, 23(1):47-62
- 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. *中国神经精神疾病杂志*, 2009,35(3):164-167
- Rathbun JK. Neuropsychological Aspects of Wilson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, 1996,85(3-4):221-229
- Wang K, Hoosain R, Yang RM, *et al*. Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease. *Neuropsychologia*, 2003,41(5):527-537
- Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, *et al*. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001,70(1):136-137
- Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002,35(2):440-446
- 叶瑞繁,龚耀先.肝硬化患者的神经心理功能障碍研究. *中国临床心理学杂志*, 2000,8(4):193-198
- 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
- Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, *et al*. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol*, 2000,57(3):384-386
- Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, *et al*. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology*, 2006,48(9):613-621
- Cheung CC, Lee TM, Yip JT, *et al*. The differential effects of thalamus and basal ganglia on facial emotion recognition. *Brain and Cognition*, 2006,61(3):262-268
- 陈东,刘晓加,吴潮炳,等.肝豆状核变性患者中文书写时皮质下结构的功能影像研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009,18(1):10-12
- 李爱萍,李洵桦,王平,等.肝豆状核变性 99mTc-TRODAT-1 的 SPECT 脑 DAT 显像研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2006,32(6):537-539
- Piga M, Murru A, Satta L, *et al*. Brain MRI and SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008,35(4):716-724
- Barbosa ER, Silveira-Moriyama L, Machado AC, *et al*. Wilson's disease with myoclonus and white matter lesions. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2007,13(3):185-188

(收稿:2010-08-03)

欢迎订阅

欢迎赐稿