

肝豆状核变性睡眠障碍研究

温占秋¹⁾ 杨任民^{2)△} 程 楠²⁾ 赵 静²⁾ 刘 俊²⁾ 韦玉国²⁾ 韩永升²⁾

1)安徽中医学院 2009 级研究生 合肥 230031 2)安徽中医学院神经病学研究所附属医院 合肥 230061

【摘要】 目的 探讨肝豆状核变性(HLD)睡眠障碍的临床特点及其发生率。**方法** 对 120 例 WD 患者和 32 例健康志愿者进行睡眠问卷测评和多导睡眠检测(PSG)。**结果** HLD 组睡眠障碍发生率明显高于对照组($P<0.01$),入睡困难、RLS 发病率脑型组高于肝型组($P<0.05$)。**结论** HLD 患者常合并睡眠障碍,是 HLD 主要的非运动障碍症状之一。

【关键词】 肝豆状核变性;睡眠障碍;失眠症;白天嗜睡;不宁腿综合征

【中图分类号】 R742.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2012)09-0033-03

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病(Wilson's disease, WD),是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。WD 患者由于 ATP7B 基因突变引起铜的跨膜转运障碍,过量的铜在肝、脑、肾、角膜等多个组织脏器沉积,临床主要表现肝、脑、肾等脏器的损害症状及角膜 K-F 环等^[1]。近年发现,WD 的脑损害症状除了表现为言语不清、震颤、肌张力障碍等运动障碍外,还可表现为精神症状、认知功能受损、睡眠障碍、自主神经功能紊乱等非运动障碍症状,严重影响患者的生活质量。目前对 WD 的精神症状、自主神经功能紊乱等非运动障碍的研究已见报道^[2-3],但对 WD 的睡眠障碍的研究较为少见。基于此,我们以 2010-10-2011-09 在我院首次住院治疗的 120 例 WD 患者为对象,对其睡眠障碍的临床特点及电生理改变进行研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料 120 例 WD 患者均为 2010-10-2011-09 在安徽中医学院神经病学研究所附属医院初次入院确诊的患者,男 71 例,女 49 例;年龄 16~37(22.86±5.50)岁;病程 0.1~19(4.80±4.42) a。根据临床表现分为脑型、肝型 2 组,其中脑型组 60 例,男 36 例,女 25 例;平均年龄(22.10±5.44)岁;平均病程(4.16±4.07) a;肝型组 60 例,男 35 例,女 25 例;平均年龄(23.61±5.50);平均病程(5.45±4.60) a。入组标准:全部病例符合 WD 的诊断和分型标准^[4],入院前均未行正规的综合驱铜治疗,无服用抗精神病药、多巴制剂及镇静催眠药等病史。排除标准:药物或酒精依赖患者;

患有其他可能影响睡眠的疾病如疼痛性疾病、慢性阻塞性肺病、冠心病、脑卒中、帕金森等患者。另选取同期性别、年龄与 WD 组相匹配的健康志愿者 32 例为对照组,男 19 例,女 13 例;年龄 17~36(24.72±4.95)岁,排除标准同 WD 组。

1.2 方法 本研究采用问卷调查的主观评价方法和电生理检查的客观评价方法评估 WD 患者的睡眠障碍。问卷调查包括一般睡眠情况问卷、匹兹堡睡眠质量指数(PQSI)和爱泼沃斯睡眠尺度表(ESS)问卷评分等,其中 PQSI 总分范围 0~21,总分>7 分判定为睡眠质量差,ESS 总分范围 0~24 分,ESS 分值 7~9 分为可疑白天嗜睡(EDS);电生理检查采用全夜多导睡眠检测(NPSG),记录参数包括:脑电图(EEG) C3/A2、C4/A1、O1/A2 和 O2/A1 导联、眼动图(EOG)、肌电图(EMG)和心电图(ECG)等,所有受试者均睡前不服用任何催眠类药物及咖啡类兴奋性饮料,经全夜睡眠监测,连续同步记录 7~8 h,所得数据参考 Rechtschaffen-Kales 标准(1968 年)进行睡眠分期。

1.3 统计学方法 定量数据均以($\bar{x}\pm s$)表示,两样本间采用独立样本 t 检验,对于分类变量数据采用 χ^2 检验。运用 17.0 软件对上述数据自动完成统计, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WD 组和对照组睡眠障碍 问卷调查结果 WD 组与对照组比较,WD 组睡眠障碍发生率高于对照组($P<0.05$);WD 组 PSQI、ESS 均值高于对照组($t=-0.781, -0.731; P=0.005, 0.000$)。见表 1。

表 1 WD 组和对照组睡眠问卷结果比较 [n(%)]

组别	入睡困难	夜间多醒	早晨早醒	夜间多梦	日间思睡	不宁腿症状	PSQI	ESS
WD 组	78(65)	92(76.7)	95(79.2)	91(75.8)	59(49.2)	56(46.7)	8.43±3.62	7.82±3.03
对照组	11(34.4)	7(21.9)	5(15.6)	12(37.5)	6(18.8)	2(6.3)	6.47±2.95	5.63±2.62
P 值	0.002	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000	0.005	0.000

2.2 肝型组和脑型组睡眠问卷结果比较 脑型组发生率高于肝型组($\chi^2=7.179, 8.571; P=0.007, 0.003$),与脑型组

PSQI、ESS 均值比较,脑型组稍高于肝型组,但差异无统计学意义($t=2.817, 3.733; P=0.436, 0.466$)。见表 2。

△通讯作者:杨任民,副主任医师,教授 E-mail: yrm724120@sina.com

表 2 肝型组和脑型组睡眠问卷结果比较较 [n(%)]

组别	入睡困难	夜间多醒	早晨早醒	夜间多梦	日间思睡	不宁腿症状	PSQI	ESS
肝型组	32(53.3)	45(75)	46(76.7)	41(68.3)	27(45.0)	20(33.3)	8.17±3.45	7.61±2.88
脑型组	46(76.7)	47(78.3)	49(81.7)	50(83.3)	32(53.3)	36(60.0)	8.68 ±3.79	8.02±3.17
P 值	0.007	0.666	0.500	0.055	0.361	0.003	0.436	0.466

2.3 WD 组和对照组多导睡眠检查睡眠指标及睡眠结构比较 本研究中 26 例 HLD 患者、27 例健康志愿者接受多导睡眠检测,26 例 WD 患者中肝型 11 例,脑型 15 例。WD 组与对照组比较(如表 3 所示),WD 组的睡眠总时间(TST)、睡眠效率(SE)、深睡眠比例 S3+S4(%)、快眼动睡眠比例(REM)等低于对照组($t=-4.236,-3.703,-5.765,-4.651$; $P=0.000,0.001,0.0000.000$),睡眠潜伏期(SL)、觉醒次数(>5 min)(AT)、NREM1 失眠比例 S2(%)等高于对照组($t=4.695,3.747,3.138$; $P=0.000,0.000,0.003$)。见表 3。

表 3 WD 组和对照组多导睡眠检查睡眠指标及睡眠结构比较 ($\bar{x}\pm s$)

睡眠指标及结构	WD 组	对照组	P 值
TST(min)	408.85±53.49	459.00±29.84	0.000
SE/%	76.73±7.22	83.37±5.78	0.001
SL(min)	29.08±8.91	18.81±6.92	0.000
AT(>5)	3.00±2.19	1.30±0.87	0.000
S1/%	10.54±3.92	9.15±2.71	0.138
S2/%	46.35±4.72	42.15±5.00	0.003
S3+S4/%	8.54±2.52	13.85 ±4.00	0.000
REM/%	11.35±5.30	17.59±4.46	0.000

2.4 肝型组和脑型组多导睡眠检查睡眠指标及睡眠结构比较 脑型组睡眠潜伏期(SL)显著长于肝型组($t=-2.080$; $P=0.048$),余各参数 2 组间比较差异无统计学意义。见表 4。

表 4 肝型组和脑型组多导睡眠检查睡眠指标及睡眠结构比较 ($\bar{x}\pm s$)

睡眠指标及结构	肝型	脑型	P 值
TST(min)	397.09±67.94	417.47±40.29	0.348
SE/%	76.09±8.58	77.27±6.27	0.690
SL(min)	25.09±8.60	32.00±8.20	0.048
AT(>5)	2.73±1.35	3.20±2.68	0.597
S1/%	10.64±3.35	10.47±4.40	0.916
S2/%	47.18±6.50	45.73±2.94	0.451
S3+S4/%	7.82±2.14	9.07±2.71	0.218
REM/%	10.64±5.14	11.87±5.53	0.569

TST:睡眠总时间,SE:睡眠效率,SL:睡眠潜伏期,AT:觉醒(>5 min),REM:快眼动睡眠

3 讨论

目前对 WD 睡眠障碍的研究文献并不多见,国外研究资料病例数也较少,如 Portala 等^[5]曾对 24 名 WD 患者睡眠情

况进行 PSG 检查,发现 WD 患者夜间觉醒总时间明显长于对照组。印度医生 Archana 等^[6]对 25 名 WD 患者 PSG 检查发现患者睡眠总时间、睡眠效率、深度睡眠比例明显少于对照组,睡眠潜伏期明显长于对照组。后来 Nevsimalova 等^[7]采用睡眠障碍问卷和 PSG 检查对 55 名 HLD 患者睡眠障碍检测,发现 WD 患者日间嗜睡(ESS)、睡眠不足(SE)、睡眠潜伏期延长(SL)等睡眠障碍发生率显著高于对照组,脑型组、肝型组间发生率比较差异无统计学意义。本研究 120 例 WD 患者发现多并发睡眠障碍症状,脑型组发生率高于肝型组,与国外研究结果稍有差异。120 例 WD 中发生率最高是失眠症状,表现早醒 95 例(79.2%),夜间多醒 92 例(76.7%),夜间多梦 91 例(75.8%),入睡困难 78 例(65%),其次为日间思睡 59 例(49.2%)、不宁腿症状 56 例(46.7%),发生率显著高于对照组($P<0.01$),脑型组入睡困难和不宁腿症状发生率显著高于肝型组($P<0.01$)。PSG 检查结果与行为问卷调查结果基本一致,WD 患者存在睡眠效率低(睡眠不足)、潜伏期延长(入睡困难)、觉醒次数多(多醒)、深睡眠比例低(深度表浅)等,并且脑型组睡眠潜伏期长于肝型组($P<0.05$)。因此,研究结果表明睡眠障碍也是 WD 患者临床常见并发症,脑型患者更为多见。本研究结果与国外研究稍有差异,分析原因可能与国外所搜集样本资料相对本研究较少有关。

WD 睡眠障碍的发病机制目前仍不很明确,一般认为 WD 患者过量铜沉积在脑组织损害大脑内囊、尾状核、屏状核,丘脑底核、丘脑、黑质、小脑、脑桥、延髓、大脑皮质,皮下白质等结构^[7],导致乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺、氨基丁酸和去甲肾上腺素等神经递质功能异常所致。人的睡眠和觉醒过程与神经递质调节有关,如中脑黑质—纹状体多巴胺系统与行为觉醒有关,去甲肾上腺素、乙酰胆碱与脑电觉醒(脑电波去同步化)有关,神经递质异常直接影响正常睡眠觉醒周期,造成睡眠结构的破坏出现失眠。沉积在脑干的铜损害 REM 睡眠中枢(脑桥被盖)、呼吸驱动中枢(脑桥和延脑)等结构导致 REM 睡眠障碍,发生日间思睡。不宁腿症状有人认为是脊髓的去抑制引起的主观症状^[8],但没有得到大多数专家认同,有文献报道 RLS 与脑内铁缺乏或铁代谢异常有关,如 Mizuno 等^[9]研究发现 RLS 患者血清铁含量正常情况下脑内黑质和壳核铁含量常降低,脑脊液检查发现铁蛋白明显降低,转铁蛋白却升高,从而推断铁缺乏或铁代谢异常是出现 RLS 的重要原因。近年研究发现,WD 患者铜代谢异常也可同时伴有铁代谢异常。Halliwell 等^[10]发现当 WD 患者血浆铜蓝蛋白浓度低于 5%时,血清铁浓度也会有所下降,国内徐文等^[11]对 103 例 WD 患者研究也证实 WD 存在与转铁蛋白与总铁结合力显著减低有关的铁代谢异常,这是 WD

患者出现 RLS 的病例基础。对于本研究 WD 脑型组睡眠障碍发生率高于肝型组,可能与脑组织被沉积铜损害的更早、更广泛有关。

总之,本研究通过对 120 例 WD 患者睡眠障碍问卷调查和 PSG 测评,初步发现 WD 睡眠障碍是其非运动障碍主要症状之一,主要表现睡眠结构紊乱、生理性睡眠-觉醒障碍等,发生原因可能与 WD 铜代谢异常所致神经病理结构异常和脑内神经递质的功能改变有关,但其具体的病因机制尚需进一步研究。

4 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[J]. Nat Genet, 1993, 5(04): 327-337.
- [2] 张雷, 杨任民. 肝豆状核变性自主神经功能障碍的研究进展[J]. 安徽医学, 2007, 28(2): 160-161.
- [3] 徐银, 韩咏竹. 肝豆状核变性精神障碍的研究进展[J]. 安徽医学, 2011, 32(5): 673-675.
- [4] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 53-188.
- [5] Portala K, Westermark K, Ekselius L, et al. Sleep in patients

with treated Wilson's disease. A questionnaire study[J]. Nord J Psychiatry, 2002, 56(4): 291-297.

- [6] Netto AB, Sanjib Sinha, Taly AB, et al. Sleep in Wilson's disease: A polysomnography-based study [J]. Neurology India, 2010, 58(6): 933-938.
- [7] Giadheddu M, Tamburini G, Piga M, et al. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease[J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(2): 71-81.
- [8] Cavas M, Navarro JF. Effects of selective dopamine D4 receptor antagonist, L-741,741, on sleep and wakefulness in the rat[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(4): 668-678.
- [9] Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, et al. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome [J]. Journal of Sleep Research, 2005, 14(1): 43-47.
- [10] Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now[J]. Neurochem, 2006, 97(6): 1 634-1 658.
- [11] 徐文, 杨任民. Wilson 病患者的铁代谢相关指标研究[J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(1): 16-20.

(收稿 2012-04-01)

125I 结合手术切除治疗胶质瘤的疗效观察

阮庆峰

河南尉氏县人民医院神经外科 尉氏 475500

【关键词】 胶质瘤; 125I 粒子

【中图分类号】 R743.33 【文献标识码】 B 【文章编号】 1673-5110(2012)09-0035-03

脑胶质瘤发病率高,在国内占颅内肿瘤的 44.69%。主要位于脑白质中,呈浸润性生长,无明显边界,多数限于一个脑叶,向外生长可侵及皮层,向内可破坏深部结构,亦可能经胼胝体越过中线侵犯对侧大脑半球,部分肿瘤位于重要功能区,不能全切,术后易复发。肿瘤复发大多数距原发灶边缘 2 cm 范围内^[1]。放射治疗是除手术治疗之外的另一有效手段。正常脑组织放射耐受性低,常规外照射剂量,54~60 Gy,不足以控制脑胶质瘤,尤其是恶性胶质瘤的生长,而间质内放疗的射线由肿瘤内部发出,局部产生处方剂量后,在外周迅速衰减,能最大限度的杀伤肿瘤细胞,而正常脑组织辐射量少。¹²⁵I 射线源半衰期较长,可达 59.6 d,发出的纯弱 γ (伽马)射线组织穿透距离 17 mm,有很强的生物学杀伤效应,适合做间质内放疗。在国外¹²⁵I 粒子对脑胶质瘤治疗已取得了良好效果,已成为脑胶质瘤的重要治疗手段。我们于 2004 年开展术后瘤腔内植入¹²⁵I 粒子综合治疗胶质瘤的方法,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准:(1)单发脑胶质瘤;(2)术中快速冰冻切片病理为Ⅲ~Ⅳ级;(3)肿瘤位于可切除部位;(4)没

有严重系统性疾病,KPS>70 分;(5)为新发现的脑胶质瘤,复发脑胶质瘤除外。入选 32 例脑胶质瘤患者,男 19 例,女 13 例;年龄 18~65 岁,平均 (40.6 ± 4.2) 岁;病程 2~15 个月,平均 (6.3 ± 1.5) 个月。临床症状:偏瘫 15 例,偏身感觉异常 19 例,不同程度失语 9 例,癫痫发作 12 例,精神症状 8 例,颅内压力增高 25 例。肿瘤病理性质:胶质细胞瘤Ⅲ~Ⅳ级 30 例,Ⅳ级 2 例。

1.1.1 材料放射源:临床使用¹²⁵I 密封放射源[国食药监械(准)字 2003 第 3330169 号]型号 CIAE-6711。由中国原子能研究院反应堆工程研究所生产,长 4.5 mm,直径 0.8 mm 之圆柱形,内有 3.0 mm×0.5 mm 的¹²⁵I 吸附银棒,其外壁为厚度为 0.05 mm 的钛壳。¹²⁵I 粒子的平均能量为 27~35 MeV,半衰期为 59.6 d,半价层为 0.025 mm 铅,组织间有效穿透距离为 17 mm。单粒粒子的放射活度为 18.5~37 Mbq,粒子出厂前经过检漏合格者于手术当天由专人送到医院,采用熏蒸消毒。

1.1.2 治疗方法:将患者随机分为内放疗和放疗组。其中内放疗组 17 例,放疗组 15 例。所有患者均开颅手术切除肿瘤,手术中快速冰冻切片病理证实胶质瘤后,内放疗组在切