

肝豆状核变性自主神经功能障碍的研究进展

张 雷 综述 胡纪源 杨任民 审校

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疾病^[1], 由于铜离子在机体各组织尤其是肝脏和大脑的豆状核等部位内慢性沉积, 临床出现肝脏和/或脑损害的表现。WD 的神经、精神症状主要有震颤、肌僵直、肌张力障碍、言语不清、癫痫发作、精神障碍等。WD 同时也可累及自主神经系统并出现相应的症状, 但迄今未受到充分重视。以下就 WD 的自主神经系统症状表现、发病机制的研究进展综述如下。

一、WD 自主神经功能障碍的发病情况

WD 患者的脑症状和肝脏症状突出, 且严重影响患者的生活质量, 甚至威胁生命, 故受到高度的重视。而自主神经症状多较轻、隐匿, 而易被忽略, 事实上 WD 患者合并自主神经症状并不少见, 有时症状也可较突出。

Salvadeeswara^[2]对 50 例 WD 患者进行观察发现有 19 例具有自主神经系统功能障碍的症状、体征或电生理异常, 占有患者的 38%, 其中 5 例 (10%) 患者至少存在一种自主神经症状, 另有 13 例 (26%) 自主神经电生理检查有异常。Chu 等^[3]观察 25 例 WD 患者中有 13 例 (52%) 出现反映中枢或周围自主神经受损致泌汗异常检查的可靠指标—皮肤交感反应 (sympathetic skin response SSR) 异常^[4], 由此可见 WD 患者合并自主神经功能障碍并不少见。自主神经症状以及电生理异常不仅见于 WD 脑型患者, 也可见于肝型患者, 甚至症状前期患者也可出现明显的自主神经症状^[5]。自主神经障碍受累是以交感神经为主还是副交感神经为主各家看法不一, Bhattacharya^[6]和 Chu 等^[3]认为副交感神经损害较交感神经明显, 而 Kuan^[7]意见则相反。这两个系统的症状在 WD 患者均可见到, 同一患者不同的组织脏器受累可能也不同, 以上观点的不同可能是观察的病例类型不同, 或各家所参考的指标不同所致。

二、WD 自主神经功能障碍的临床表现

1. 出汗异常 WD 患者出汗异常很常见, 可以是全身多汗, 也可以是局部多汗, 其中头面部最常累及; 也有出汗减少、甚至无汗者, 表现为皮肤干燥、脱屑等^[3,4,10]。Salvadeeswara 等^[2]报道在 50 例 WD 患者中有 3 例 (6%) 患者有肢体远端的出汗减少, 且这些病例均为脑型患者, 占脑型患者的 9.8%。反映中枢或周围自主神经受损致泌汗异常, SSR 检查是可靠的指标, 在 WD 患者其异常率高达 14%~52%, 且此异常见于各型 WD 患者。

2. 唾液分泌障碍 流涎是 WD 患者的常见症状, Salvadeeswara^[2]等报道的 50 例患者中有 13 例 (26%) 有流涎的症状, 占脑型患者的 40.6%。脑型患者常常合并明显的构音障碍、吞咽困难。流涎是唾液分泌增多还是自然吞咽动作障碍所致、或

以上两种因素均参与尚不清楚。锥体外系统疾病帕金森病也合并有流涎症状, 有人认为是唾液分泌增多引起的^[8], 但是 Bagheri^[9]研究发现, 帕金森病患者的唾液分泌量较对照组明显减少, 由此认为流涎是由于吞咽困难造成的。非脑型的 WD 患者无吞咽困难但是也可有明显的流涎症状, 故认为 WD 患者出现该症状不能完全用该机制解释。唾液分泌障碍还表现为唾液分泌减少, 如 Chu 等^[3]报道的 25 例 WD 患者中有 9 例出现口干症状。但 WD 患者常常合并震颤而应用安坦等抗胆碱能药物, 口干症状是抗胆碱能药物的副作用还是自主神经症状, 作者没有说明。

3. 体位性眩晕 (postural giddiness) 自主神经功能障碍时血压调节障碍, 患者有时会出现直立后头晕等脑供血不足的表现。Kumar^[5]报道一例以体位性眩晕、出汗异常、心悸、小便障碍等显著自主神经功能障碍为表现的患者, 数月后由于出现了明显的锥体外系统症状才得以确诊为 WD。也有报道单独以体位性眩晕为表现而不合并锥体外系统症状者, Salvadeeswara^[2]等报道的 50 例 WD 患者中有 2 例以体位性眩晕为神经系统表现, 而无明显的锥体外系统症状。

4. 心血管症状 正常心率的维持除受心脏自身起搏功能、体液调节因素的影响外, 支配心脏的自主神经包括交感神经和副交感神经对心率的调节起着重要的作用。当自主神经受损时心脏功能同样会受到影响。WD 患者的心脏症状较多, 如杨任民等^[10]把 WD 患者出现心血管症状分为心律失常、心肌病、心源性猝死和自主神经衰竭四类, 患者心电图可见到 T 波低平、倒置或双相、窦性心动过速、窦性心动过缓、结性心律等改变。但是普通心电图检查不能反映心脏自主神经功能变化, 目前常用心率变异性 (heart rate variability, HRV) 分析和 Valsalva 试验来反映心脏自主神经功能。Bhattacharya^[6]等对 14 例 WD 患者进行自主神经心血管反射研究发现有 4 例异常, 表现为心率变异性分析指标和 Valsalva 比率下降、Valsalva 动作第四期缺乏血压超射 (overshoot)。

5. 膀胱、直肠功能障碍 膀胱、直肠的平滑肌主要受自主神经支配, 自主神经功能障碍时必然影响其功能, 表现为小便困难、大便秘结, 在 WD 患者常可见到上述症状, 尤其是晚期 WD 患者^[10]。Chu 等^[3]报道的 25 例 WD 患者中就有 3 例合并便秘、2 例合并尿急。

6. 其他 Chu 等^[3]同时注意到 WD 患者常合并怕冷、怕热等症, 男性患者可以合并性功能障碍。

三、WD 合并自主神经功能障碍的发病机制

WD 合并自主神经功能障碍的发病机制尚不明确, 目前对其机制探讨主要有两种观点。

作者单位: 230031 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院

1. 中枢神经损害学说 WD 脑内病变分布广泛,但又有一定的选择性,以中央灰质各核较为突出,包括豆状核、尾状核、视丘、视丘下核、杏仁核,特别是豆状核中壳核的病变最为严重。大脑各叶皮质,包括脑岛的病变也很明显。此外,中脑红核、黑质、小脑齿状核和脑干诸核也可受累。自主神经系统的高级中枢同时受累可能是 WD 患者出现自主神经功能障碍的原因。Bhattacharya^[6]研究发现存在严重中枢神经异常的 WD 患者心脏自主神经功能检查异常发生率较高,认为自主神经功能异常是由于中枢自主神经元受累所致,这一观点得到较为广泛的认可^[2,3]。

2. 周围神经损害学说 自主神经功能障碍在以肝脏症状为主要表现的 WD 患者中也多见,故不能完全用中枢机制解释。慢性肝脏损害是 WD 的主要症状之一,而在病毒性肝炎、酒精性肝硬化等慢性肝病由于合并周围神经损害,故自主神经功能障碍较为常见^[11],Keun-Hwa 等^[12]报道一例 WD 患者以多发性神经病为最初的表现,6 个月后该患者才逐渐出现典型的 WD 症状。故推测 WD 患者自主神经功能障碍是否是由周围神经损害所致。但事实上 WD 患者的周围神经损害并不十分常见,其肌电图检查也未见感觉、运动神经传导速度的异常^[13]。Von Giesen 等^[14]研究发现 WD 患者的腓肠神经和腓神经传导温度觉神经刺激阈值增高,快速交替运动减慢,而反应时间和收缩时间延长,这些发现提示 WD 患者无髓鞘 C 纤维受累,而有髓纤维无明显的受累,故感觉、运动神经传导速度无异常,可以认为自主神经损害可能是周围神经的无髓的 C 纤维异常所致,而不是有髓纤维。总之,WD 患者合并自主神经功能障碍可能同时有中枢和周围两种因素参与。

四、驱铜治疗对 WD 自主神经病变的影响

驱铜治疗是 WD 的基本治疗,目前尚无大宗报道研究驱铜治疗对 WD 自主神经病变的影响。常用的金属络合剂青霉胺、曲恩汀、二巯基丁二酸钠等对周围神经无明显的毒副作用。Bhattacharya^[6]报道的自主心血管反射异常的 WD 患者均未行驱铜治疗,而 2 例服用青霉胺的患者自主心血管反射均正常;Kazushi^[15]报道一例 WD 患者经 38 个月曲恩汀驱铜治疗后心血管自主神经功能障碍获得了改善。故驱铜治疗可能对 WD 患者的自主神经障碍起到改善作用。

五、祖国医学对肝豆状核变性合并自主神经障碍的认识

洪铭范^[16]等把 WD 分为肝肾阴虚型、气血两亏型、湿热内蕴型、痰蒙清窍型和痰火扰心型等证型。而自主神经功能障碍亦归属于“湿证”、“痰证”、“汗证”等。该病属先天禀赋不足,肾阴素亏,精不化血,肝失调运,肝气横犯脾土,脾失健运,痰浊郁毒内生,上犯阻于舌本,乃见口涎唾滴,构音不清。韩咏竹等^[17]应用肝豆片治疗 WD 四周后取得了良好的效果,常见的自主神经症状流涎的改善率达 52.94%,比其他的神经症状改善明显,可见祖国医学在 WD 合并自主神经障碍治疗方面有独特的疗效。

综上所述,WD 患者出现自主神经功能障碍比较常见,可发生于各种类型的 WD 患者,并往往同时累及交感和副交感神经系统,而以交感神经系统为主。WD 患者出现自主神经功能障碍原因与中枢损害关系密切,但周围神经的 C 纤维损害也参与

其中,驱铜治疗可能对 WD 患者的自主神经障碍起到改善作用。

参 考 文 献

- Slavka Vrabelova, Ondrej Letocha, Marek Borsky, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Gen Metab*, 2005; 86 (1-2): 277 ~ 285
- Salvadeeswara meenakshi—Sundaram, Arun B. Taly, Vikram Kamath, et al. Autonomic dysfunction in Wilson's disease - a clinical and electrophysiological study. *Clin Auton Res*, 2002; 12 (3): 185 ~ 189
- Chu EC, Chu NS, Huang CC. Autonomic involvement in Wilson's disease; a study of sympathetic skin response and RR internal variation. *J Neurol Sci*, 1997; 149(2):131 ~ 137
- Roberto Vetrugno, Rocco Liguori, et al. Sympathetic skin response - Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*, 2003; 13(4):256 ~ 270
- Kumar S, et al. Severe autonomic dysfunction as a presenting feature of Wilson's disease. *J Postgrad Med*, 2005; 51(1):75 ~ 76
- Bhattacharys K, Velickovic M, Schilsky M, et al. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. *Clin Auton Res*, 2002;12(3):190 ~ 192
- Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest*, 1987; 91(4):579 ~ 583
- Friedman A, Potulska A. Botulinum toxin for treatment of parkinsonian sialorrhea. *Neurol Neurochir Pol*, 2001; 35(Suppl) 3:23 ~ 7
- Bagheri H, Damase - Michel C, Laper - Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuroparmacol*, 1999; 22(4): 213 ~ 215
- 杨任民. 肝豆状核变性. 第 1 版. 合肥:安徽科技出版社, 1995: 53 ~ 64
- Verne GN, Soldevia - Pico C, et al. Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38 (1): 72 ~ 76
- Keun - Hua Jung, et al. Wilson Disease - With an Initial Manifestation of Polyneuropathy. *Arc Neurol*, 2005; 62(10): 1628 ~ 1631
- Chun NS. Sensory evoked potentials in Wilson's disease. *Brain*, 1986; 109(pt3): 491 ~ 507
- von Giesen HJ, Weiss P, Arendt G, et al. Potential c - fiber damage in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*, 2003; 108 (4): 257 ~ 261
- Kazushi Deguchi, et al. Impromenment of cardiovalvular autonomic dysfunction follwing anti - copper therapy in Wison's disease. *J Neurol*, 2005;252(4): 495 ~ 497
- 洪 铭 范, 胡 纪 源, 胡 文 彬, 等. 肝豆状核变性的中医辨证分

缺血性脑血管病相关指标的检测及其临床意义

洪伟

β -血小板球蛋白、血小板因子 4、血管平滑肌细胞、抗磷脂抗体、血小板衍生生长因子、原癌基因 *c-myc* 的改变对缺血性脑血管病的诊断、治疗和预后有一定的参考价值,还有些指标对致病机制的研究也有意义。本文就缺血性脑血管病患者相关指标的变化、临床意义及生理机制做一综述。

一、抗磷脂抗体(aPA)

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPA)是存在于循环血清中的一组寡克隆免疫球蛋白的总称,主要包括抗心磷脂抗体(aCA)、抗软磷脂抗体(aPC)、抗磷脂酰肌醇脂抗体(aPL)、抗脑磷脂抗体(aPE)等^[1]。aPA 作为一种自身抗体与免疫介导的血栓性疾病密切相关。大量实验和临床研究均表明,血清中高滴度的 aPA 对于 APS 的血栓形成起着极其关键的作用^[2]。刘昌勤等人运用前瞻性研究方法对 91 例脑梗死及 42 例脑出血患者进行 aCA 检测后发现,脑卒中患者中 IgG 型 aCA 阳性率 BI(结合指数)在发病一周内最高,以后逐渐下降,指示 aCA 在脑卒中中发生前即已发生。APASS 的一项前瞻性病例-对照研究中,病例组 284 例非选择性急性缺血性脑血管病患者,对照组为无心脑血管病的住院患者,发现 aCA 阳性者与其他中风危险因素的调整优势比为 2.4。认为 aCA 阳性是急性缺血性脑血管病的独立危险因素,且与年轻中风患者的发病关系更密切,特别是无明显中风的其它危险因素而反复发作者^[3]。由此可见 aPA 与缺血性脑血管病密切相关,可能是缺血性脑血管病的独立病因。

aPA 可作为常规检测缺血性脑血管病的指标,其免疫介导的作用机制可能是:1. aPA 与内皮细胞膜磷脂结合,干扰内皮细胞释放花生四烯酸,抑制前列环素(PGI_2)生成释放,导致血管收缩,血小板聚集,促进血栓形成。2. 胎盘抗凝蛋白(PAP)可与脑血管和内皮带负电荷的磷脂高度亲和,抑制磷脂对凝血酶原的活化。aPA 对 PAP 有竞争抑制作用,导致凝血酶原激活,血栓形成。3. 活化的蛋白 C 通过抑制纤维蛋白溶解酶原激活因子而促进纤维蛋白溶解。当其与游离的蛋白 S 形成复合物时能灭活 Va 和 VⅢa,具有抗凝作用。aPA 可能中和活化蛋白 C-S 复合物的抗凝活性所必需的某种磷脂,促进血凝。4. aPA 作用于内皮细胞,改变其内膜功能,使抗凝血酶Ⅲ不能与其结

合而致血凝。5. aPA 与受损的血小板膜磷脂结合,诱导血液高凝状态。以上机制促成了血栓形成^[4]。

二、血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞(VSMC)存在于血管壁中膜,它是决定血管活性、血管构型及维持血管张力的重要因素。VSMC 由中膜迁移到内膜下间隙并异常增殖是动脉粥样硬化(As)、高血压和血管再狭窄等疾病共同的细胞病理基础之一^[5]。心血管疾病的危险因素损伤血管内皮功能而导致一些细胞因子特别是生长因子的合成与释放,作用于 VSMC 膜受体,并激活细胞内信号传导通路,最终导致核内基因的表达而促进 VSMC 的过度增殖。

动脉壁内皮损伤被认为是 As 的始动因素,随后 VSMC 的迁移、增殖和大量的细胞外基质(ECM)的产生,导致 As 斑块形成。尽管在 As 斑块形成中,VSMC 的增殖作为一个明确的致病因素还有待进一步研究,但一些研究表明抗增殖治疗可有效阻止 VSMC 增殖^[6]。用编码具有活性突变体的 RB 蛋白(retinoblastomaprotein, pRB)的腺病毒转染主动脉,能完全阻止球囊损伤后 VSMC 增殖,说明 VSMC 增殖与 pRB 的磷酸化有关。

VSMC 过度增殖是 As 形成的重要步骤,它与两种因素有关:增殖和(或)凋亡率下降。最近发现在正常血管和 As 各个阶段的 VSMC 都存在细胞凋亡^[7]。有实验研究表明,在相关凋亡基因参与 As 细胞凋亡过程中,在 AS 病变初期,血管壁细胞数量增多、内膜增厚、管腔变窄,除了与 VSMC 过度增殖有关,还与凋亡率下降导致细胞累积、数量增多密切相关。因此在病变初期调节 VSMC 凋亡可能成为抗 As 的一种途径。此外,VSMC 是细胞因子的重要来源之一,在维持和放大炎症增殖反应中起着重要的作用。由于凋亡可以避免细胞内容物散出所引起的周围组织炎症反应,所以从这一角度而言诱导 VSMC 凋亡对于抗 As 也颇具意义。

三、血小板衍生生长因子

血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)是相对分子质量为 27 000~31 000 的糖蛋白,由 2 条相对分子质量不同的多肽链 A 和 B 组成,由二硫键相连,分别构成三种二聚体形式(PDGF-AA、PDGF-BB 及 PDGF-AB),一般以

作者单位:230031 合肥 安徽中医学院

型. 安徽中医学院学报,1998;17(1): 10~11

1998;14(4): 657~659

17 韩咏竹,王训,胡纪源,等. 肝豆状核变性的临床观察及其对体液微量元素的影响. 中医药研究,

(2006-08-21 收稿 2006-10-18 修回)