论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.008
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230804.1742.005(2023-08-07)

脑型肝豆状核变性患者中枢神经系统症状与便秘的相关性研究*

袁飞燕[1],方 向[2△],金 珊[2],秦 雨[1],郑晓钰[1],谈 露[1],刘桂章[1]
(1.安徽中医药大学研究生院,合肥 230000;2.安徽中医药大学第一附属医院脑病中心,合肥 230000)

[摘要] **目的** 探讨脑型肝豆状核变性(WD)患者中枢神经系统症状与便秘的相关性。**方法** 选择 2022 年 5—8 月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心治疗的脑型 WD 患者 40 例,使用神经系统症状评价量表(改良 Young 量表)及便秘程度评价量表(CCS 量表)对患者进行评分。根据改良 Young 量表评分进行分组,对各组患者行肛门直肠压力检测及排粪造影检查,以及 Pearson 相关分析。**结果** 40 例患者中共 34 例便秘,均为Ⅳ型,改良 Young 量表评分>28 分容易出现便秘。A、B、C 组患者随着中枢神经系统症状严重程度的加重,CCS 评分逐渐升高($F=38.20$,$P<0.05$),最大缩榨压($F=3.43$,$P<0.05$)、直肠力排压($F=23.51$,$P<0.05$)、直肠压力增加($F=18.35$,$P<0.05$)逐渐降低。Pearson 相关分析显示,改良 Young 量表评分与 CCS 评分呈正相关($r=0.835$,$P<0.05$),与最大缩榨压呈负相关($r=-0.308$,$P<0.05$)、直肠力排压($r=-0.825$,$P<0.05$)、直肠压力增加($r=-0.761$,$P<0.05$)呈负相关。**结论** 大部分脑型 WD 伴便秘患者存在肠道动力不足,中枢神经系统症状严重程度与便秘呈正相关。

[关键词] 肝豆状核变性;脑型;中枢神经系统症状;便秘
[中图法分类号] R742.4 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2023)17-2602-04

Correlation between central nervous system symptoms and constipation in patients with cerebral hepatolenticular degeneration*

YUAN Feiyan[1],*FANG Xiang*[2△],*JIN Shan*[2],*QIN Yu*[1],*ZHENG Xiaoyu*[1],*TAN Lu*[1],*LIU Guizhang*[1]
(1.*Graduate School*,*Anhui University of Traditional Chinese Medicine*,*Hefei*,*Anhui* 230000,*China*;
2.*Encephalopathy Center*,*The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine*,*Hefei*,*Anhui* 230000,*China*)

[**Abstract**] **Objective** To study the relationship between central nervous system symptoms and constipation in patients with cerebral Wilson's disease (WD). **Methods** A total of 40 patients with cerebral WD treated in the Encephalopathy Center of The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine from May 2022 to August 2022 were selected, and the patients were scored with the central nervous system symptom assessment scale (modified Young scale) and Cleveland Clinic Score (CCS). According to the score of the modified Young scale, the patients were divided into groups, and the anorectal pressure and defecography in each group were tested, as well as Pearson correlation analysis was performed. **Results** There were 34 cases of constipation in 40 patients, all of which were type Ⅳ. The score of modified Young scale was more than 28, which was easy to cause constipation. In group A, B and C, with the severity of symptoms of central nervous system getting worse, CCS score gradually increased ($F=38.20$, $P<0.05$), the maximum compression pressure ($F=3.43$, $P<0.05$), rectal force discharge pressure ($F=23.51$, $P<0.05$), and the increase of rectal pressure ($F=18.35$, $P<0.05$) gradually decreased, the differences were statistically significant. The modified Young scale score was positively correlated with CCS score ($r=0.835$, $P<0.05$), negatively correlated with maximum compression pressure ($r=-0.308$, $P<0.05$), rectal force discharge pressure ($r=-0.825$, $P<0.05$), and increased rectal pressure ($r=-0.761$, $P<0.05$). **Conclusion** Most patients with cerebral WD and constipation have insufficient intestinal motility. The severity of central nervous system symptoms is positively correlated with constipation.

[**Key words**] Wilson's disease;cerebral;central nervous system symptoms;constipation

---

* **基金项目**:安徽省自然科学基金面上项目(2008085MH264,2208085MH271);安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0457)。
作者简介:袁飞燕(1988—),主治医师,在读硕士研究生,主要从事中西医结合防治神经系统疾病研究。 △ **通信作者**,E-mail:fxdxx@163.com。

肝豆状核变性(Wilson disease,WD)是一种铜代谢异常引起的常染色体隐性遗传性疾病,因 ATP7B 基因突变导致 P 型 ATP 酶功能减弱或丧失,血清铜蓝蛋白合成减少,铜经胆道排泄障碍,在肝脏、大脑、肾脏、角膜等脏器沉积,出现进行性肝损伤、中枢神经系统症状、肾损伤和角膜色素环(K-F)等[1]。临床上,该病除造成上述损害外,肠道功能异常,特别是便秘也较常见,尤其多见于出现严重中枢神经系统症状的脑型 WD 患者,而且随着中枢神经系统症状减轻,便秘也可得到相应缓解。既往一项针对 WD 患者自主神经功能障碍的研究发现[2],WD 患者出现便秘的概率为 51%。目前对脑型 WD 患者中枢神经系统症状与便秘的关系研究较少。本研究探讨脑型 WD 患者中枢神经系统症状与便秘之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 5－8 月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心治疗的 40 例脑型 WD 患者为研究对象,其中男 23 例,女 17 例;年龄 10～50 岁,平均(28.20±11.54)岁;病程 0.5～27.0 年,平均(11.93±8.10)年。WD 的诊断参照 2021 年中华医学会神经病学分会制定的 WD 诊治指南[1],将 WD 根据临床表现分为脑型、肝型、其他类型及混合型。便秘诊断标准参照《中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)》[3]中功能性便秘的诊断标准。便秘分型标准依据罗马Ⅳ功能性排便障碍的分型标准[4-5]。纳入标准:(1)符合脑型 WD 诊断标准;(2)能配合临床调查、肛门直肠压力检测及排粪造影检查。排除标准:(1)有卒中、头部外伤、脑炎、中毒、糖尿病神经病变等病史;(2)有胃肠道手术史或器质性胃肠疾病史;(3)有心、肾等严重疾病;(4)有严重精神行为异常或者沟通障碍,不能配合;(5)有肛门直肠压力检测或排粪造影检查禁忌证。本研究经医院伦理委员会批准(2022AH-65),患者及家属知情同意。

1.2 方法

收集患者的一般资料,包括性别、年龄、病程、家族史。所有患者使用神经系统症状评价量表(改良 Young 量表)[6]、便秘程度评价量表(CCS 量表)[7]进行评分。为方便研究,根据改良 Young 量表评分结果将 40 例患者分为 3 组,A 组为 0～<20 分,B 组为 20～40 分,C 组为>40～60 分。采用肛肠压力检测仪(合肥奥源科技发展有限公司)对患者进行肛门直肠压力检测。嘱患者左侧卧位,膝盖弯曲,检查部位完全暴露,将设置为 0 的测压探头插入肛管,患者休息 3 min 后常规行肛门直肠压力检测,自动读取肛管静息压、直肠静息压、直肠力排压、肛管残余压、最大缩榨压、持续收缩时间、初始感觉阈值、初始便意容量、最大耐受阈值。所有患者在检测前 7 d 停止服用泻药、刺激胃肠道的药物或者其他可能影响检测结果的药物,检查当日清晨用开塞露(或者灌肠)排空粪便。排粪造影检查时将 200 mL 硫酸钡 200%(W/V)经肛门注入,分别摄取患者静坐、提肛、强忍、力排时的直肠和乙状结肠黏膜相,观察其充盈情况,判断其功能及器质性改变情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析,采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CCS 评分比较

A、B、C 组 CCS 评分分别为(3.50±3.41)、(17.04±5.05)、(24.69±2.89)分,差异有统计学意义($F=38.20$,$P<0.001$)。

2.2 各组肛门直肠压力比较

各组直肠静息压、肛管静息压、持续收缩时间、肛管残余压、初始感觉阈值、初始便意容量、最大耐受阈值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),最大缩榨压、直肠力排压、直肠压力增加比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组肛门直肠压力比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组($n=4$)	B 组($n=23$)	C 组($n=13$)	F	P
直肠静息压(mmHg)	3.37±5.69	5.83±4.55	5.48±5.49	0.41	0.660
肛管静息压(mmHg)	89.06±19.44	132.22±34.87	112.64±41.85	2.97	0.060
最大缩榨压(mmHg)	213.25±46.41	160.04±47.02	134.31±64.61	3.43	0.040
持续收缩时间(s)	28.25±20.12	18.56±10.77	37.92±36.11	2.98	0.060
直肠力排压(mmHg)	48.75±3.67	27.19±15.06	5.60±6.13	23.51	<0.001
直肠压力增加(mmHg)	45.37±8.27	21.40±16.58	1.61±6.69	18.35	<0.001
肛管残余压(mmHg)	29.62±40.36	7.52±33.65	7.67±33.63	0.74	0.480
初始感觉阈值(mL)	87.50±12.58	67.83±20.43	81.53±20.44	2.48	0.090
初始便意容量(mL)	115.00±54.46	101.30±32.51	106.92±45.16	0.24	0.780
最大耐受阈值(mL)	180.00±42.42	163.04±51.02	143.08±36.37	1.27	0.290

2.3 便秘情况

40 例患者中共 34 例便秘，其中 B 组 21 例便秘，C 组 13 例便秘，均为Ⅳ型，改良 Young 量表评分＞28 分时容易出现便秘。

2.4 Pearson 相关分析

改良 Young 量表评分与 CCS 评分呈正相关，与最大缩榨压、直肠力排压、直肠压力增加呈负相关（$P<0.05$），见表 2。

表 2 Pearson 相关分析

项目	改良 Young 量表评分	
	r	P
CCS 评分（分）	0.835	<0.001
最大缩榨压（mmHg）	−0.308	0.040
直肠力排压（mmHg）	−0.825	<0.001
直肠压力增加（mmHg）	−0.761	<0.001

3 讨 论

铜是人体必需的微量元素之一，对维持人体正常生理功能至关重要。食物中的铜经铜转运体 1（copper transporter 1，CTR1）由小肠肠道上皮细胞吸收后通过门静脉释放到血液循环中，大多数铜再随 CTR1 进入肝细胞。ATP7B 蛋白在肝脏中高表达，与细胞质中的铜离子结合成铜蓝蛋白；当细胞质中铜离子浓度增加时，ATP7B 蛋白迁移到胆管，通过胆汁分泌将多余的铜排泄到下消化道[8-10]，约 80％的内源性铜可同胆汁一起排泄到肠道中，除了少量被重吸收外，大部分随粪便排出体外。经过饮食进入消化道的未吸收的铜，即外源性铜，也会在粪便中排出。

WD 患者由于铜代谢机制障碍，肠道排铜明显减少，无法排出的铜沉积于全身各个组织器官，导致相应部位功能障碍。作为铜主要排泄通道的肠道也直接或者间接受影响，出现肠道动力异常或黏膜屏障受损，引起便秘、腹泻、腹胀、腹痛、厌食、恶心、呕吐等肠道功能异常的表现[11-13]。患者肠道功能异常，不但损害身心健康，也会影响综合驱铜的治疗效果。因此，如何通过改善肠道功能恢复原有的排铜途径也值得进一步研究。

改良 Young 量表通过 8 个方面共 16 个项目对患者进行评分，可以直观地反映 WD 患者的中枢神经系统症状，具有较高的信度和效度[6]，评分越高，中枢神经系统症状越严重。CCS 评分从排便频率、排净程度、排便力度、排便时间、腹痛程度、每 24 小时排便不成功的次数、排便时需要的辅助治疗、便秘持续时间 8 个方面评估患者便秘严重程度，最高为 30 分，其分值越高，便秘越严重。肛门直肠压力检测是诊断便秘的常见及必要的方法[14]，其安全、客观、无创，主要采用运动学和静态学相结合的手段研究各段肠道与肛管（包括盆底）在不同状态下的运动方式。它不仅能测量直肠和肛门在静息、收缩和排便时的压力变化，反映肛门、直肠和盆底不同肌肉群在这 3 种状态下的功能和协调职能，还能评估患者肛门和直肠的动力、感觉功能，提示肛门及直肠是否存在结构异常。排粪造影检查是在患者排便过程中对其肛管直肠部及盆底作动、静态观察的检查方法，在显示该部器质性或（和）功能性病变方面具有独特作用[15]。

本研究发现，脑型 WD 患者改良 Young 量表评分＞28 分时容易出现便秘，其便秘以直肠推进力不足为主，中枢神经系统症状严重程度与便秘呈正相关。赵漫丽等[2]研究表明，120 例出现自主神经功能障碍的 WD 患者中便秘者 61 例，而且自主神经功能障碍与神经精神症状中的焦虑、抑郁存在相关性，自主神经功能障碍越严重，患者神经精神症状越严重，与本研究结果相似。隋思蓓[16]的研究显示，帕金森病便秘患者以直肠推进力不足为主，与本研究结果相似，但帕金森病早晚期肛门直肠测压结果无差异性，与本研究结果有差异。脑型 WD 患者脑损害以锥体外系症状为主但并不是锥体外系疾病，帕金森病属于锥体外系疾病，这可能导致研究结果不一致。

综上所述，大部分脑型 WD 伴便秘患者存在肠道动力不足，中枢神经系统症状严重程度与便秘呈正相关。在今后的临床工作中，或将改善肠道动力、恢复 WD 患者肠道生理排铜功能作为治疗 WD 的另一重要靶点。本研究存在着一些不足之处：由于本研究的主要目的是研究脑型 WD 患者中枢神经系统症状与便秘的关系，在目前的试验设计中没有纳入肝型、混合型及其他型 WD 患者为对照，需要对除脑型以外的 WD 患者进行进一步的比较研究；样本量较小，今后可进一步扩大样本量，验证研究结果。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021[J]. 中华神经科杂志，2021，54(4)：310-319.

[2] 赵漫丽，陈怀珍. 肝豆状核变性患者自主神经功能障碍与焦虑、抑郁的相关性研究[J]. 甘肃中医药大学学报，2019，36(5)：50-53.

[3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组，中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019，广州)[J]. 中华消化杂志，2019，39(9)：577-598.

[4] AZIZ I，WHITEHEAD W E，PALSSON O S，et al. An approach to the diagnosis and management of Rome Ⅳ functional disorders of chronic constipation[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol，2020，14(1)：39-46.

[5] 田晓彤，梁春丽，俞华芳，等. 肛门直肠测压技术

与便秘患者排便障碍症状及分型的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):178-181.
[6] 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.
[7] LIM Y H,KIM D H,LEE M Y,et al. Bowel dysfunction and colon transit time in brain-injured patients[J]. Ann Rehabil Med,2012,36(3):371-378.
[8] GAUTHIER L,CHARBONNIER P,CHEVALLET M,et al. Development,formulation,and cellular mechanism of a lipophilic copper chelator for the treatment of Wilson's disease[J]. Int J Pharm,2021,609:121193.
[9] CHEN J,JIANG Y,SHI H,et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. Pflugers Arch,2020,472(10):1415-1429.
[10] ZACCAK M,QASEM Z,GEVORKYAN-AIRAPETOV L,et al. An EPR study on the interaction between the Cu(I) metal binding domains of ATP7B and the Atox1 metallochaperone[J]. Int J Mol Sci,2020,21(15):5536.
[11] 刘引莲,王萍芝,王晓成,等. 颅脑损伤、脑出血、脑梗死病人肠道菌群失调与降钙素原的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(17):3246-3249.
[12] 卞静,杨怡尧,易兰,等. 轻型卒中后排便障碍危险因素分析[J]. 实用医学杂志,2017,33(22):3729-3733.
[13] GAO B,CHI L,MAHBUB R,et al. Multi-Omics reveals that lead exposure disturbs gut microbiome development,key metabolites,and metabolic pathways[J]. Chem Res Toxicol,2017,30(4):996-1005.
[14] 邓罡,徐丽姝,张晓南,等. 高龄老年功能性便秘患者三维高分辨肛门直肠测压及生物反馈治疗的应用[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(5):618-622.
[15] 严天军,陈友琼,刘惠,等. 排粪造影检查对出口梗阻型便秘的影像诊断价值探讨[J]. 西南军医,2010,12(2):285-286.
[16] 隋思蓓. 帕金森病伴便秘高分辨率肛门直肠测压特点分析[D]. 大连:大连医科大学,2017.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-04-25)
(编辑:唐 璞)

(上接第 2601 页)

and mouth disease:a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2022,17(4):e0267716.
[19] LI J F,ZHANG C J,LI Y W,et al. Coxsackievirus A6 was the most common enterovirus serotype causing hand,foot,and mouth disease in Shiyan City,central China[J]. World J Clin Cases,2022,10(31):11358-11370.
[20] KANO N,ONG G H,ORI D,et al. Pathophysiological role of nucleic acid-sensing pattern recognition receptors in inflammatory diseases[J]. Front Cell Infect Microbiol,2022,12:910654.
[21] WANG Y,ZHANG S,LI H,WANG H,et al. Small-molecule modulators of Toll-like receptors[J]. Acc Chem Res,2020,53(5):1046-1055.
[22] FORCINA L,FRANCESCHI C,MUSARO A. The hormetic and hermetic role of IL-6[J]. Ageing Res Rev,2022,80:101697.
[23] SABER M M,MONIR N,AWAD A S,et al. TLR9:a friend or a foe[J]. Life Sci,2022,307:120874.
[24] LEUNG A K C,LAM J M,BARANKIN B,et al. Hand,foot,and mouth disease:a narrative review[J]. Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov,2022,16(2):77-95.
[25] ZHANG Y,LIU J,WANG C,et al. Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease[J]. Front Immunol,2021,12:672346.
[26] DVORNIKOVA K A,BYSTROVA E Y,PLATONOVA O N,et al. Polymorphism of Toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases[J]. Autoimmun Rev,2020,19(4):102496.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-04-28)
(编辑:袁皓伟)