

· 临床论著 ·

脑型 Wilson 病患者中医证候与病变脑区相关研究

王共强 马心锋 张 龙 林 康 苗雪萍 孙 权 韩咏竹

摘要 **目的** 探讨脑型 Wilson 病 (WD) 中医证候分布与颅脑磁共振成像 (MRI) 病损脑区的相关性。**方法** 对 184 例脑型 WD 患者进行四诊合参辨证及颅脑 MRI 检测, 运用 Logistic 回归分析中医证候与 MRI 病损脑区的相关性。**结果** 颅脑 MRI 病损脑区出现频率以壳核 (93.5%)、皮质脑萎缩 (44.0%)、丘脑 (33.7%)、尾状核头部 (32.1%) 4 个部位常见; 中医症状以大便秘结 (79.2%)、口苦口腻 (75.0%)、肢体僵硬 (70.8%)、急躁易怒 (70.8%)、神疲乏力 (66.7%) 5 个症状常见; 中医证型以肝胆湿热 (32.1%)、痰湿阻络 (17.9%)、肝肾阴虚 (13.1%)、肝郁脾虚 (9.8%)、脾肾阳虚 (9.8%) 5 个证型常见。Logistic 逐步线性回归分析显示肝胆湿热证与皮质脑萎缩有关 [$OR (95\%CI): 1.158 (0.263-5.097)$]; 气血两虚证与脑干、丘脑、脑叶软化有关 [$OR (95\%CI): 1.125 (1.002-1.263)$ 、 $1.133 (1.002-1.281)$ 、 $1.333 (1.005-1.769)$]; 痰火扰心证与丘脑、脑叶软化有关 [$OR (95\%CI): 1.214 (1.039-1.419)$ 、 $13.000 (1.323-127.727)$]; 痰瘀互结证与脑干、丘脑有关 [$OR (95\%CI): 3.625 (0.383-34.331)$ 、 $1.133 (1.002-1.281)$]; 脾肾阳虚证与尾状核头部和壳核有关 [$OR (95\%CI): 1.200 (0.428-3.363)$ 、 $4.444 (1.131-17.464)$]。每个病损脑区有其相应外在中医证型表现特征 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 脑型 WD 中医外显证候表现与不同病损脑区相关, 不同中医证候具有相应的 MRI 影像学特点, 可以作为临床中医辨证分型客观化指标的参考依据。

关键词 Wilson 病; 中医证型; 脑区; Logistic 回归分析

Correlation Study on TCM Syndrome and Brain Region in Patients with Neurological Wilson's Disease WANG Gong-qiang, MA Xin-feng, ZHANG Long, LIN Kang, MIAO Xue-ping, SUN Quan, and HAN Yong-zhu *Department of Neurology, Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230061)*

ABSTRACT **Objective** To observe the correlation between the distribution of Chinese medical syndromes of neurological Wilson's disease (WD) and brain regions damaged by brain MRI. **Methods** Totally 184 neurological WD patients were diagnosed by Chinese medical diagnosis and syndrome differentiation and brain MRI imaging. Logistic regression analysis was used to study the correlation between Chinese medical syndromes and MRI lesion brain areas. **Results** Brain MRI lesions were commonly seen in four parts of the brain areas: putamen (93.5%), cortical brain atrophy (44.0%), thalamus (33.7%), and head of caudate nucleus (32.1%). The symptoms of Chinese medicine were five common symptoms: constipation (79.2%), bitter mouth (75.0%), stiff limbs (70.8%), irritability (70.8%), and fatigue (66.7%). Five common Chinese medical syndromes were Gan-Dan dampness-heat (32.1%), phlegm-dampness blocking collaterals (17.9%), Gan-Shen yin deficiency (13.1%), Gan stagnation and Pi deficiency (9.8%), Pi-Shen yang deficiency (9.8%). Logistic stepwise linear regression analysis showed that Gan-Dan dampness-heat syndrome was correlated to cortical brain atrophy [$OR (95\%CI): 1.158 (0.263-5.097)$]. Qi-blood deficiency syndrome was correlated to brainstem, thalamus, and brain lobe softening [$OR (95\%CI): 1.125 (1.002-1.263)$; $1.133 (1.002-1.281)$; $1.333 (1.005-1.769)$]. Phlegm-fire disturbing Xin syndrome was correlated to softening of the thalamus and brain lobe softening

基金项目: 安徽省卫生厅中医药科研项目 (No.2012zy65); 安徽中医药大学临床科研基金重点项目 (No.2018sycZ05)

作者单位: 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科 (合肥 230061)

通讯作者: 王共强, Tel: 0551-62819588, E-mail: wggq616@163.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 202111.335

[OR (95%CI): 1.214 (1.039-1.419); 13.000 (1.323-127.727)]. Intermingled phlegm-stasis blood syndrome was correlated to brainstem and thalamus [OR (95%CI): 3.625 (0.383-34.331); 1.133 (1.002-1.281)]. Pi-Shen yang deficiency syndrome was correlated to head of the nucleus and putamen [OR (95%CI): 1.200 (0.428-3.363); 4.444 (1.131-17.464)]. Each different brain area had corresponding external Chinese medical syndrome characteristics ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusions** The manifestations of external Chinese medical syndromes of neurological WD were correlated to different brain regions with different lesions. Different Chinese medical syndromes had corresponding MRI imaging characteristics, which could be used as a reference basis for objective indices of clinical Chinese medical syndrome differentiation.

KEYWORDS Wilson's disease; Chinese medical syndrome; brain region; Logistic regression analysis

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铜代谢障碍性疾病, 由于铜离子在肝、脑、角膜等组织脏器中沉积, 患者可出现肝硬化、神经/精神症状、角膜边缘色素环 (Kayser-Fleischer ring, K-F 环) 等临床表现^[1,2]。脑型患者是 WD 最常见的类型 (53.4%)^[3], 临床表现除了肢体僵硬、震颤、口齿不清等运动障碍症状之外, 还常有情绪、睡眠、学习成绩下降、冲动性及精神症状等复杂多样的非运动症状^[4-6], 这也是 WD 患者最常见的首诊原因, 极易误诊。作者团队前期调查发现有 51.04% 患者被误诊, 只有 29.87% 患者在首发症状出现后 3 个月才被确诊^[7,8], 由于该病累及范围广泛也导致该病中医证候复杂多样^[9]。因此, 如何进一步提高临床早期识别及正确诊断率、减少误诊尤为重要。四诊合参辨证是中医学临床的原则和特色, 现代影像学是望诊的延伸和发展, 中医证候影像客观化研究将对进一步规范辨证提高疗效有重要意义。本研究尝试通过对 184 例脑型 WD 患者进行中医四诊辨证分型和颅脑 MRI 检查, 探讨脑型 WD 患者中医学证候与颅脑影像学病损脑区的相关性, 以期临床辨证论治寻找客观化参考依据。

资料与方法

1 诊断标准 根据 Sternlieb I 的 WD 诊断标准^[10], 具备以下其中 2 项者可诊断: (1) 具有锥体外系等神经系统的症状和体征。(2) 具有肝损害的症状和体征。(3) 肉眼或裂隙灯查角膜 K-F 环阳性。(4) 血清铜蓝蛋白降低或铜氧化酶活性降低, 血清铜蓝蛋白 $< 2 \text{ mg/L}$ 或铜氧化酶 < 0.21 活力单位。非典型病例根据临床表现, 结合实验室铜代谢指标异常 (基础尿铜排泄增多 $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, 血清铜减少), D-青霉胺治疗有效和双亲近亲婚配史或同胞发病史, 排除肝炎和其他锥体外系疾病后可诊断本病, 必要时进行基因检测明确诊断。

2 纳入标准 (1) 符合不能为其他疾病诊断解释的锥体外系症状、癫痫或精神症状为主要临床表

现的脑型 WD 诊断标准; (2) 能配合临床中医四诊调查及完成颅脑磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 检测; (3) 中医症状采集及辨证分型经 2 名副主任中医师进行诊断并意见一致者; (4) 所有纳入对象均签署知情同意书。

3 排除标准 合并有其他脑相关疾病。

4 一般资料 选择 2016 年 3 月 - 2019 年 10 月安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科住院的 184 例脑型 WD 患者。其中男性 121 例, 女性 63 例; 年龄 18~53 岁, 平均 (28.5 ± 7.0) 岁; 病程 0.5~35.0 年, 平均 (11.5 ± 8.0) 年。本研究方案通过安徽中医药大学神经病学研究所附属医院临床研究伦理委员会审查和批准 (No.2016lc015)。

5 四诊信息采集与辨证分型方法 参照 1997 年国家技术监督局出版的《中华人民共和国国家标准 中医临床诊疗术语 (证候部分)》(GB/2、16751.2-1997)^[11] 和中医药学名词审定委员会颁布的《中医药学名词》^[12], 并结合作者团队前期 WD 中医证型研究成果及临床调查拟定中医证候采集与辨证标准^[3,9,13] 编制拟定 60 项 WD 中医四诊信息采集表进行四诊信息采集。

6 MRI 检查与分析方法 入组患者均行 3.0T 颅脑 MRI 平扫, 扫描序列包括轴位 T1WI、T2WI、T2FLAIR 及 DWI, 分析图像并记录根据图像所显示的病变部位, 同一患者不同病变部位分别计为 1 例次。

7 统计学方法 所有资料均使用 SPSS 19.0 统计学软件处理, 临床资料分布用频数表达。分别以不同病损脑区依次作为因变量, 先后以中医症状、中医证型分别作为自变量, 通过对所有证候及影像学指标进行 Logistic 线性回归分析 (stepwise 法), 筛选对每一病损脑区相关的外在证候因素。选入或剔除变量的标准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 脑型 WD 患者 MRI 病损脑区分布状况 184 例

脑型 WD 患者颅脑 MRI 病变部位出现频次壳核 172 例次 (93.5%), 皮质脑萎缩 81 例次 (44.0%), 丘脑 62 例次 (33.7%), 尾状核头部 59 例次 (32.1%), 脑干 54 例次 (29.3%), 额叶或顶叶软化灶 17 例次 (9.2%)。

2 脑型 WD 患者中医症状分布状况 (表 1) 脑型 WD 中医症状分布有 40 个症状, 出现频次依次为大便秘结 (146 例次, 79.2%)、口苦口腻 (138 例次, 75%)、肢体僵硬 (130 例次, 70.8%)、急躁易怒 (130 例次, 70.8%)、神疲乏力 (123 例次, 66.7%) 5 个症状常见。

3 脑型 WD 患者中医证型分布状况 (表 2) 脑型 WD 中医证型有 12 个证型, 其中实证多见 (113 例次, 61.4%); 中医证型以肝胆湿热 (32.1%)、痰湿阻络 (17.9%)、肝肾阴虚 (13.1%)、肝郁脾虚 (9.8%)、脾肾阳虚 (9.8%) 常见。

4 脑型 WD 患者 MRI 病损脑区与中医症状变化相关分析 (表 3) 肢体僵硬与脑干、壳核相关 [$OR(95\%CI): 4.889(1.357-17.616)$]; 9.143 ($1.522-54.935$); 神情抑郁、神疲乏力与皮质脑萎缩有关 [$OR(95\%CI): 2.750(1.112-6.800)$]; 3.808 ($1.255-11.551$); 健忘与壳核有关 [$OR(95\%CI): 3.571(0.615-20.744)$]; 举止失常与丘脑有关 [$OR(95\%CI): 1.417(1.140-1.760)$]; 神志昏蒙与脑叶软化有关 [$OR(95\%CI): 1.143(0.950-1.371)$]; 张口流涎与脑干、尾状核头部有关 [$OR(95\%CI): 1.241(0.659-2.339)$]; 1.640 ($0.888-3.029$); 夜寐多梦与脑叶软化、丘脑有关 [$OR(95\%CI): 11.333(2.850-45.070)$]; 6.300 ($1.594-24.904$)。每个不同病损脑区有不同的中

表 2 脑型 WD 患者中医证型分布状况

中医证型	例数	构成比 (%)
实证	113	61.4
肝胆湿热	59	32.1
痰湿阻络	33	17.9
气滞血瘀	9	4.8
痰火扰心	6	3.3
痰瘀互结	6	3.3
虚实夹杂证	21	11.4
肝郁脾虚	18	9.8
肝风内动	3	1.6
虚证	50	27.2
肝肾阴虚	24	13.1
脾肾阳虚	18	9.8
气血两虚	5	2.8
肾精亏虚	2	1.0
气阴两虚	1	0.5

医症状特征 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

5 脑型 WD 患者 MRI 病损脑区与中医证型变化相关分析 (表 4) 肝胆湿热证与皮质脑萎缩有关 [$OR(95\%CI): 1.158(0.263-5.097)$]; 气血两虚证与脑干、丘脑、脑叶软化有关 [$OR(95\%CI): 1.125(1.002-1.263); 1.133(1.002-1.281); 1.333(1.005-1.769)$]; 痰火扰心证与丘脑、脑叶软化有关 [$OR(95\%CI): 1.214(1.039-1.419); 13.000(1.323-127.727)$]; 痰瘀互结证与脑干、丘脑有关 [$OR(95\%CI): 3.625(0.383-34.331); 1.133(1.002-1.281)$]; 脾肾阳虚证与尾状核头部和壳核有关 [$OR(95\%CI): 1.200(0.428-3.363); 4.444(1.131-17.464)$]。每个不同病损脑区有不同的中医证型表现特征 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 脑型 WD 患者中医症状分布状况

中医症状	频次	频率 (%)	中医症状	频次	频率 (%)	中医症状	频次	频率 (%)
大便秘结	146	79.2	腰膝酸软	99	54.0	舌苔薄黄	41	22.4
口苦口腻	138	75.0	舌下静脉曲张	96	52.2	头身困重	40	21.9
肢体僵硬	130	70.8	口中臭秽	88	47.9	夜寐多梦	38	20.8
急躁易怒	130	70.8	纳呆呕恶	88	47.9	善叹息	35	18.8
神疲乏力	123	66.7	脉弦数	81	43.8	头晕目眩	31	16.9
面色晦暗	122	66.5	张口流涎	69	37.5	五心烦热	30	16.3
口齿不清	119	64.6	躁动不安	61	33.3	舌苔薄白	29	15.7
面色少华	115	62.5	舌苔黄腻	58	31.3	脉弦	23	12.5
心悸失眠	111	60.4	面目肤黄	54	29.2	举止失常	20	10.6
舌色暗	110	60.0	月经不调	54	29.2	唇甲色淡	15	8.2
肢体震颤	107	58.4	神情抑郁	46	25.0	面如红妆	12	6.5
健忘	107	58.4	皮肤浮肿	46	25.0	舌苔滑腻	12	6.5
食欲不振	100	54.5	舌体瘦薄	44	23.9	神志昏蒙	4	2.2

表 3 脑型 WD 患者 MRI 病损脑区与中医症状相关性回归分析 [OR (95%CI) P]

脑干	皮质脑萎缩	尾状核头部	壳核	丘脑	脑叶软化
肢体僵硬	口中臭秽	舌苔薄黄	肢体僵硬	举止失常	夜寐多梦
4.889 (1.357-17.616)	2.095 (1.250-3.513)	1.200 (0.366-3.932)	9.143 (1.522-54.935)	1.417 (1.140-1.760)	11.333 (2.850-45.070)
0.000	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000
纳呆呕恶	神情抑郁	舌下静脉曲张	脉弦	舌下静脉曲张	神志昏蒙
5.586 (1.308-23.86)	2.750 (1.112-6.800)	2.261 (1.232-4.149)	1.054 (1.001-1.110)	1.587 (0.832-3.028)	1.143 (0.950-1.371)
0.001	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000
皮肤浮肿	神疲乏力	口中臭秽	食欲不振	脉弦数	唇甲色淡
1.241 (0.447-3.444)	3.808 (1.255-11.551)	1.536 (0.565-4.180)	1.450 (0.247-8.528)	3.667 (1.303-10.321)	4.571 (1.276-16.383)
0.003	0.048	0.000	0.001	0.000	0.002
舌苔薄白		张口流涎	面色少华	食欲不振	脉滑数
2.793 (0.957-8.155)		1.640 (0.888-3.029)	1.413 (0.944-2.114)	1.303 (0.924-1.838)	6.167 (1.001-37.983)
0.008		0.004	0.009	0.000	0.006
张口流涎			健忘	夜寐多梦	皮肤浮肿
1.241 (0.659-2.339)			3.571 (0.615-20.744)	6.300 (1.594-24.904)	3.300 (0.869-12.534)
0.011			0.016	0.001	0.007

注：每个中医症状、病损脑区存在“是”分别赋值为 2，不存在“非”分别赋值为 1

表 4 脑型 WD 患者 MRI 病损脑区与中医证型相关性回归分析 [OR (95%CI) P]

脑干	皮质脑萎缩	尾状核头部	壳核	丘脑	脑叶软化
气血两虚	肝胆湿热	脾肾阳虚	痰湿阻络	痰火扰心	气血两虚
1.125 (1.002-1.263)	1.158 (0.263-5.097)	1.200 (0.428-3.363)	1.026 (0.990-1.062)	1.214 (1.039-1.419)	1.333 (1.005-1.769)
0.004	0.000	0.024	0.000	0.000	0.000
痰瘀互结	气滞血瘀		脾肾阳虚	气血两虚	痰火扰心
3.625 (0.383-34.331)	0.880 (0.761-1.017)		4.444 (1.131-17.464)	1.133 (1.002-1.281)	13.000 (1.323-127.727)
0.012	0.003		0.011	0.000	0.000
脾肾阳虚				痰瘀互结	气阴两虚
0.080 (0.669-0.957)				1.133 (1.002-1.281)	1.143 (0.950-1.375)
0.015				0.000	0.000

注：每个中医证型、病损脑区存在“是”分别赋值为 2，不存在“非”分别赋值为 1

讨 论

MRI 是临床评估 WD 脑部病变的灵敏方法，脑型 WD 主要病变在基底节，以壳核最明显，其次为丘脑、尾状核，其他如大脑皮质、脑干、小脑、胼胝体等也可受累^[14-16]。本研究显示病损脑区出现率依次为壳核 93.5%、皮质脑萎缩 44.0%、丘脑 33.7%、尾状核头部 32.1%、脑干 29.3%、脑叶软化灶 9.2%，与既往文献^[16]研究基本一致。

《黄帝内经·灵枢》：“有诸内者，必形诸外”是中医学辨证论治的理论基础。本研究显示脑型 WD 中医症状有 40 余种表现，与病损脑区相关特异症状有 20 种，其中运动症状只有肢体僵硬、张口流涎 2 种，其他均为非运动症状。因此临床需要重视脑型 WD 非运动表现的中医症状早期识别。另外，壳核病损与肢体僵硬、健忘相关；丘脑病损与举止失常有关；皮质脑萎缩与神情抑郁、神疲乏力有关；脑干病损与肢体僵硬、张口流涎相关；脑叶软化与神志昏蒙、夜寐多梦有关；尾状核病损与流涎有关；丘脑病损与夜寐多

梦有关。可见，WD 患者外在不同中医症状学表征与不同的病损脑区相关，这也符合中医学根据人体外在生理、病理表象进行推测机体内部状态“司外揣内”的理性思维模式。

随着中医药学相关研究日益深入，中医学证候的客观化规范化研究具有十分突出的地位，同时也是研究难点之一。四诊合参、辨证论治是临床中医诊疗疾病的基本方法。作者团队前期对 WD 中医证型的部分理化因素进行客观化分析^[3]，有助于提高辨证论治临床效率和准确度，也促进临床中西医的融合和交流。通过现代医学影像学探索发生于疾病不同阶段的证候，并以该病病理生理或（及）病理解剖的变化为基础，是中医证候与医学影像可能具备相关性的立论依据^[17]。本研究发现脑型 WD 外在中医症状表现、中医证型与病损脑区存在相关性（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），说明不同中医外在症状、中医证型具有相应的 MRI 影像学特点，可以作为临床中医辨证分型客观化指标的参考依据。

综上所述，由于 WD 整个病变过程体现正虚邪

恋、虚实夹杂的特点,临床表现复杂多样,借助现代影像学技术探索并逐步阐明 WD 中医学外在证候与现代医学影像诊断客观指标的相关性,为构建中医证候影像学评估体系,促进中医学辨证论治客观化与现代科学技术理论与实践的融合,进一步提高 WD 中西医结合临床诊疗水平提供参考依据。

利益冲突:所有作者声明均不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Wilson S. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver[J]. Brain, 1912, 34 (1): 295-507.
- [2] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson' disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015, 14 (1): 103-113.
- [3] 王共强, 马心锋, 王伟, 等. Wilson 病中医证型与客观指标相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (11): 1489-1494.
- [4] 金平, 王共强, 余静, 等. 肝豆状核变性患者冲动攻击性特征及与病变脑区的相关性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28 (2): 133-137.
- [5] 李波, 王共强, 韩咏竹, 等. 脑型 Wilson 病患者智力水平及智力结构的研究 [J]. 安徽医学, 2014, 35 (4): 420-422.
- [6] 王共强, 林康, 马心锋, 等. Wilson 病患者认知障碍及其危险因素研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45 (6): 321-325.
- [7] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81 (11): 642-644.
- [8] 王共强, 洪铭范, 杨任民. 肝豆状核变性首发症状与误诊相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2000, 16 (2): 337-338.
- [9] 王共强, 王伟, 薛本春, 等. Wilson 病中医证候文献分析 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30 (4): 5-8.
- [10] Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease[J]. Hepatology, 1990, 12 (5): 1234-1239.
- [11] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语证候部分 [M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 2-37.
- [12] 中医药学名词审定委员会. 中医药学名词 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 58-108.
- [13] 王共强, 王明姝, 童广安, 等. Wilson 病神经心理特征与中医证型的相关研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (3): 316-319.
- [14] Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, et al. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? Analysis of 100 cases[J]. Movement Disorders, 2010, 25 (6): 672-678.
- [15] Zhou ZH, Wu YF, Cao J, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease with corpus callosum abnormalities[J]. BMC Neurol, 2019, 19 (1): 85.
- [16] Yu XE, Gao S, Yang RM, et al. MR imaging of the brain in neurologic Wilson's disease[J]. Am J Neuroradiol, 2019, 40 (1): 178-183.
- [17] 张堃, 朱璐, 朱克俭. 探索证候与影像相关性, 构建中医证候影像新学科 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (6): 1101-1104.

(收稿: 2020-04-06 在线: 2022-01-02)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶