

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.011

肝豆状核变性病例回顾及与遗传以外因素的相关性分析

蒋珊珊, 罗琛, 赵蕊, 贾庆雨, 陈茂伟[△]

(广西医科大学第一附属医院感染性疾病科, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 回顾性分析肝豆状核变性(WD)患者的临床分型、实验室和影像学检查, 加强对该病的认识并提高诊断率。**方法** 收集 2011 年 1 月至 2014 年 9 月该院确诊的 WD 患者的临床资料, 并进行统计学分析。**结果** 不同年龄、民族、性别的 WD 患者, 其初次发病年龄、临床分型、实验室检查均存在着一定的差异, 男性患者的发病年龄明显早于女性, 神经型 WD 患者的 MRI 均存在低密度影改变。**结论** 遗传并不是影响 WD 的唯一因素, 性别、年龄、民族也可能是影响 WD 患者初次发病年龄及临床症状的因素之一。

[关键词] 肝豆状核变性; 临床分型; 民族; 性别; 年龄**[中图分类号]** R742.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)08-1040-03

Case review of Wilson's disease and correlation analysis of factors except heredity

Jiang Shanshan, Luo Chen, Zhao Rui, Jia Qingyu, Chen Maowei[△]

(Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To retrospectively analyze the clinical classification, laboratory and imageological examinations of Wilson's disease for strengthening the cognition on this disease and increasing the diagnosis rate. **Methods** The clinical data of the patients with WD in our hospital from January 2011 to September 2014, were collected and performed the statistical analysis. **Results** Among different ages, nationalities and genders of WD patients, first onset age, clinical classification and laboratory examination had some difference, the average age of first onset in male WD patients was earlier than that in female WD patients, the low density shadow change of nervous type WD existed in MRI. **Conclusion** Heredity is not a unique factor affecting WD, gender, age and nationality may be one of factors affecting the first onset age and clinical symptoms in the WD patients.

[Key words] Wilson's disease; clinical classification; nationality; gender; age

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration)是以儿童和青少年期发病为主的常染色体隐性遗传性疾病, 1912 年首先由 Kinnear Wilson 报道, 又名 Willson 病(Wilson's disease, WD)^[1]。WD 为铜代谢缺陷病, 由于铜在体内蓄积引起多器官、多系统不可逆的损害, 直接危害人类生命^[2]。但其临床表现多样, 早期易与其他疾病混淆造成漏诊和误诊。本文总结分析近 4 年本院确诊的 41 例 WD 患者临床分型特点、实验室检查及影像学检查结果。从而提高临床医生对 WD 的认识并为诊断提供参考, 提高诊断率并减少误诊率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2014 年 9 月本院确诊的 41 例 WD 患者的临床资料。WD 的符合 2008 年颁布的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》诊断标准, 标准如下: (1) 临床症状(肝脏或锥体外系症状); (2) 血清铜蓝蛋白(CP) < 200 mg/L, 24 小时尿铜超过 100 μg; (3) 确切的角膜 K-F 环阳性; (4) 两条染色体都检出 ATP7B 突变。其中(1)、(2)、(3)或(1)、(4)可确诊为 WD。

1.2 方法 回顾性分析 41 例 WD 患者的一般资料(年龄、性别、民族)、临床表现(肝型、神经型、其他)、辅助检查结果(角膜 K-F 环、CP、血清铜、24 h 尿铜、神经系统影像学检查等)。

1.3 统计学处理 所有检测数据输入 excel 表格, 并应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。本资料为非等级的计数资料, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两独立样本资料的显著性分析和比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床分型

2.1.1 年龄、性别 41 例 WD 患者中, 20 岁以下(含 20 岁) 27 例, 占有 WD 患者的 65.85%, 明显多于 20 岁以上的患者(14 例, 34.15%)。所有患者中男 22 例, 女 19 例, 年龄 0~56 岁, 平均 18 岁。男性患者初次发病年龄为 0~56 岁, 中位发病年龄 17 岁; 女性患者初次发病年龄 8~48 岁, 中位发病年龄 20 岁。

2.1.2 民族 41 例 WD 患者均为广西本地人, 无家族遗传史, 汉族 27 例, 壮族 13 例, 瑶族 1 例。肝型 19 例, 神经型 16 例, 其他类型 6 例(包括内分泌型 3 例, 内分泌神经型 1 例, 肝神经型 2 例)。不同民族 WD 患者初次发病年龄明显不同, 壮族(17 岁)较汉族(20 岁)早。同时不同初次发病年龄、民族、性别的患者临床分型情况也存在差异(表 1~3)。

初次发病年龄不同的 WD 患者临床分型明显不同(见表 1, $P < 0.05$), 初次发病年龄大于 20 岁者以肝型为主, 小于 20 岁者以肝型和神经型为主。

表 1 不同年龄 WD 患段临床分型情况(n)

初次发病年龄	肝型	神经型	其他	合计
≤20 岁	12	12	3	27
>20 岁	7	4	3	14
合计	19	16	6	41

广西地区不同民族的 WD 患者临床分型也存在差异(见表 2, $P < 0.05$)。41 例 WD 患者中 1 例为瑶族患者,余下 40 例分别为壮族和汉族。

表 2 不同民族 WD 患者的临床分型情况 (n)

民族	肝型	神经型	其他	合计
汉族	13	9	5	27
壮族	5	7	1	13
合计	18	16	6	40

不同的性别的 WD 患者临床分型存在区别(见表 3, $P > 0.05$),男性 WD 患者多为肝型,女性多为神经型。

表 3 不同性别 WD 患者的临床分型情况 (n)

性别	肝型	神经型	其他	合计
男	8	10	4	22
女	11	6	2	19
合计	19	16	6	41

2.2 辅助及实验室检查

2.2.1 角膜 K-F 环 41 例 WD 患者中 34 例在裂隙灯下发现角膜 K-F 环,阳性率为 82.93%。

2.2.2 铜代谢实验室检查(血清 CP、血清铜、24 h 尿铜) 41 例 WD 患者首次入院检查中 22 例有完整的铜代谢实验室检查结果,包括血清中 CP(参考值范围:180.0~450.0 mg/L)、血清铜(Cu,参考值范围:11.00~22.00 $\mu\text{mol/L}$)、24 h 尿铜(24-Cu,参考值范围:0.24~0.48 $\mu\text{mol/24 h}$)等;其中 3 例患者 CP 在正常范围内、2 例 Ca 正常范围内,2 例 24 h-Cu 在正常范围内。

由表 4 可见年龄小于或等于 20 岁 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度及 24-Cu 上升幅度的范围明显高于年龄大于 20 岁的患者($P < 0.05$)。

表 4 不同年龄 WD 患者铜代谢实验室检查结果情况 ($\bar{x} \pm s$)

年龄	CP(mg/L)	Cu($\mu\text{mol/L}$)	24-Cu($\mu\text{mol/24 h}$)
≤ 20 岁($n=15$)	118.95 \pm 63.18	5.21 \pm 3.02	12.61 \pm 24.67
> 20 岁($n=7$)	134.14 \pm 40.76	6.27 \pm 3.53	2.00 \pm 2.16

广西地区不同民族的 WD 患者实验室检查结果存在着一定差异,汉族 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度的范围及 24-Cu 上升幅度范围明显大于壮族患者($P < 0.05$),见表 5。

表 5 不同民族 WD 患者的 WD 患者铜代谢实验室检查结果情况 ($\bar{x} \pm s$)

民族	CP(mg/L)	Cu($\mu\text{mol/L}$)	24-Cu($\mu\text{mol/24 h}$)
汉族($n=14$)	118.95 \pm 63.18	5.21 \pm 3.02	12.61 \pm 24.67
壮族($n=8$)	134.14 \pm 40.76	6.27 \pm 3.53	2.00 \pm 2.16

不同临床分型的 WD 患者中,其他型(内分泌型 1 例,内分泌神经型 1 例,肝病神经型 1 例)CP 中下降最为明显,其次是神经型;血清 Cu 则以神经型下降最为明显,其次是肝型;尿 24-Cu 则以肝型升高最为明显,最低是神经型。不同临床类型

间的 CP、Cu、24-Cu 差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

表 6 不同临床分型 WD 患者的铜代谢实验室检查结果情况 ($\bar{x} \pm s$)

临床分型	CP(mg/L)	Cu($\mu\text{mol/L}$)	24-Cu($\mu\text{mol/24 h}$)
肝型($n=9$)	147.14 \pm 72.41	6.23 \pm 1.80	17.66 \pm 31.42
神经型($n=10$)	110.83 \pm 42.38	4.27 \pm 3.14	3.14 \pm 3.24
其他($n=3$)	96.90 \pm 6.81	7.76 \pm 5.39	6.50 \pm 6.46

2.3 影像学检查

2.3.1 神经系统影像学检查 41 例 WD 患者中有 16 例临床分型为神经型,其中 11 例患者行头颅 MRI 检查且均有相应的脑部病变,结果显示多为对称性病理改变,依次为:1 例小脑萎缩,1 例锥体外系病变,其余均为灰质核团区显示低密度影(双侧脑桥 1 例、双侧中脑 1 例、双侧丘脑 2 例、双侧尾状核 2、单侧/双侧豆状核 3 例)改变。

2.3.2 肝脏影像学检查 41 例 WD 患者中 22 例(其中有肝型、神经型和其他临床分型)入院后行腹部 B 超检查,结果显示:9 例为肝硬化失代偿期(2 例合并腹腔积液,1 例合并脾大)表现,13 例为肝脏弥漫性轻中度改变。

3 讨论

肝豆状核变性由 ATP7B 基因变异引起,它编码金属转运蛋白 ATP 酶(主要在肝细胞内表达)。当其缺失或功能减退时,引起铜蓄积于肝脏并进入血液,沉积在其他器官,其中以脑、肾、角膜最为常见,从而引起相应的临床症状^[3-4]。

本文对 2011~2014 年在本院住院的 41 例 WD 患者进行回顾性分析发现:年龄小于 20 岁的患者(65.85%)明显多于超过 20 岁的患者(34.15%),同时男性发病年龄明显早于女性,壮族患者发病年龄明显早于汉族。结果表明年龄、性别、民族对于 WD 的首次发病年龄都有着一定程度的影响,但具体是否与身体健康状况、性激素作用、遗传基因这些影响因素有关,还需要进一步的实验证实,如 Litwin 等^[5]所言不同性别的 WD 患者所呈现出来的影像学检查不同可能是性激素的原因引起。同时本文对年龄、民族、性别因素与 WD 患者临床分型的关系也做了相关分析,分析显示性别因素与临床分型无明显相关性,而不同年龄和民族的患者临床分型明显不同,具有统计学差异。壮族 WD 以神经型为主,而汉族以肝型为主,但这仅是广西部分患者的分析,是否因不同民族致病基因型及表型所致,还需进一步的基因学研究证实,谷绍娟^[6]曾对汉族 WD 患者做过相关方面致病机制报道。统计学分析显示年龄也是影响临床分型不同的因素之一,20 岁之前(含 20 岁)WD 的肝型和神经型比例相当,而 20 岁之后以肝型为主,且肝脏基本为肝硬化失代偿期表现,因此早期出现相关临床症状及有相关家族史时应及时排查是否为 WD,鉴别是否为其他疾病引起的肝脏疾病。

裂隙灯下角膜 K-F 环检测对于诊断 WD 患者具有指导性的价值,本文结果显示 82.93% 的患者 K-F 环阳性,其中神经型患者阳性率高达 98%,明显高于肝型,与既往 Ala、Merle 等^[4,7]研究一致,因此在临床中应高度重视角膜 K-F 环的检查。Fenu 等^[8]的研究表明角膜 K-F 环在 WD 中不仅具有诊断价值,同时也是观察治疗效果的一个重要指标。

铜代谢指标包括血清铜蓝蛋白、血清铜、24 h 尿铜等,指标异常是诊断 WD 重要依据,本文分别从年龄、性别、民族统

计分析 WD 患者中此 3 项指标的差异,结果显示:年龄小于或等于 20 岁 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度及 24-Cu 上升幅度的范围明显高于年龄大于 20 岁的患者;汉族 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度的范围及 24-Cu 上升幅度范围明显大于壮族患者;同时不同临床类型间的 CP、Cu、24-Cu 存在差别,血清 Cu 则以神经型下降最为明显,而尿 24-Cu 则以肝型升高最为明显。由此可见年龄、民族、临床分型这些因素均对肝脏中的铜代谢有一定的影响,但具体机制还需进一步的研究证明,同时这对以后临床中诊断治疗中也具有帮助。

WD 患者的典型神经系统、肝脏的影像学变化在 2008 年医学会颁布的肝豆状核变形指南中并未指出。本文的结果表明神经型患者病变部位较广泛(以大脑灰质核团处较多见)且多为对称性分布;其次肝脏 B 超均有一定程度的病变,肝型 WD 明显重于非肝型。神经型患者的头颅 MRI 病变情况与 Litwin^[5]、徐慧^[9]、王振波^[10]、Yue 等^[11]的研究基本一致,均有较典型的影像表现。11 例患者的临床症状与 MRI 显示的脑部病变部位基本一致,具有相关性,齐旭红^[1]、黎规典等^[12]也有过类似报道,临床中再结合血、尿铜及铜蓝蛋白等实验室检查对于 WD 不难做出诊断。22 例 WD 患者的腹部 B 超结果与胡纪源^[13]、Akhan^[14]、丁楠楠等^[15]研究结果相符,由此说明:腹部 B 超对诊断 WD 患者具有一定价值。

综上所述,肝豆状核变性虽是一种遗传性疾病,ATP7B 基因突变导致的铜代谢异常是其致病的根本原因但并不是影响 WD 的唯一因素,年龄、性别、民族等因素对其发病及其临床表现有不同程度的影响,具体机制值得进一步探索和研究。

参考文献

- 齐旭红,毕冬梅,康群凤,等.肝豆状核变性颅脑 MRI 表现与临床相关分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(1):30-32.
- 齐俊英,宋世会,邢铭友,等.42 例肝豆状核变性的临床分析[J].中华肝脏病杂志,2006,14(7):548-549.
- 王宇,赵新颜,欧晓娟,等.30 例肝豆状核变性病例的临床分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(9):864-867.
- Ala A, waker AP, Asthkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559):397-408.
- Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A, et al. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease[J]. Metabolic Brain Disease, 2013, 28(1):69-75.
- 谷绍娟.肝豆状核变性遗传和致病机制研究[D].长沙:中南大学,2013.
- Merle U, Schaefer M, Fenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1):115-120.
- Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: a cohort study[J]. Eur J Int Med, 2012, 23(6):150-156.
- 徐慧,薛鹏.肝豆状核变性的颅脑 3.0T MRI 诊断[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(20):85-86.
- 王振波,刘彬,刘含秋,等.成年人肝豆状核变性的颅脑 MRI 表现[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(5):37-39.
- Yue SW, Guo H, Zhang YG, et al. The clinical value of computer tomographic angiography for the diagnosis and therapeutic planning of patients with pulmonary sequestration[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(5):946-951.
- 黎规典,徐萍,周香雪.肝豆状核变性头部 MRI 表现及其与临床症状相关性分析[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(8):731-733.
- 胡纪源,洪铭范,苏增锋,等.1 200 例肝豆状核变性的肝脾胆肾声像图表现及临床研究[J].中国临床神经科学,2003,11(2):161-165.
- Akhan O, Akpınar E, Karcaakincaba M, et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease[J]. Eur J Radiol, 2009, 69(1):147-155.
- 丁楠楠,株连捷,郑长青.肝豆状核变性 36 例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(4):390-391.
- Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives [J]. J Blood Med, 2014, 5(1):15-23.
- Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2010, 85(4):329-334.
- Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome [J]. Blood Transfusion, 2010, 8(3):203-210.
- Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Haematol Hematol J, 2012, 97(2):297-303.
- George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Am J Hematol, 2012, 87(1):88-91.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2011, 118(7):1746-1753.

(收稿日期:2015-09-28 修回日期:2015-12-09)

(上接第 1039 页)

(收稿日期:2015-09-22 修回日期:2015-11-27)