

· 经验总结 ·

## 肝豆状核变性 150例的临床分析

王莹<sup>①</sup> 梁秀龄 陈嵘

(中山医科大学附属第一医院神经内科; 广州, 510080)

主题词 肝豆状核变性

中图分类号 R742.4

肝豆状核变性, 又称 Wilson 病 (Wilson's disease, WD), 是常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病。据统计, 全世界范围的发病率约 3/10 万, 它是国内较为常见的神经遗传病之一。我院 1958 年至今共收治了约 200 例 WD 患者, 其中 150 例有较完整的临床资料, 现就这 150 例进行分析。

### 1 临床资料

#### 1.1 诊断标准

① 具有肝病史和/或肝脏病征; 和/或锥体外系病征; ② 角膜 K-F 环阳性; ③ 血清铜蓝蛋白降低, 或铜氧化酶活性降低; ④ 24 h 尿铜升高。50~70 年代的患者仅根据标准①②作出临床诊断, 归为 A 组; 其余患者符合标准①、②、③和/或④, 归为 B 组。

#### 1.2 一般资料

150 例 WD 患者, A 组: 共 31 例, 男 13 例, 女 18 例; 年龄 11~34 岁, 平均 20.7 岁; 发病年龄 8~33 岁, 平均 16.2 岁, 94% 患者在 10~30 岁起病; 来诊时病程 1 月~6 年, 平均 1.9 年。B 组: 共 119 例, 男 76 例, 女 43 例; 年龄 7~37 岁, 平均 20.4 岁; 发病年龄 2~37 岁, 平均 17.5 岁, 80% 患者在 10~30 岁起病; 来诊时病程 1 月~20 年, 平均 2.5 年。

#### 1.3 临床表现

A 组, 以神经系统损害起病的有 27 例, 平均发病年龄 19.6 岁; 以肝脏损害起病的有 3 例, 平均发病年龄 11.0 岁; 以精神症状起病的 1 例。B 组, 以神经系统起病的有 92 例, 平均发病年龄 18.6 岁; 以肝脏损害起病的有 15 例, 平均发病年龄 11.0 岁; 以精神症状起病的 5 例; 有 5 例的首发症状分别是视物

模糊、反复抽搐、关节痛、反复鼻衄、双眼白圈。另有 2 例为症状前患者。

A 组和 B 组皆有 58% 的患者有肝损害, 神经系统损害的发生率分别是 97% 和 93%, 常见症状依次是震颤、言语不清、肌强直、步态不稳、共济失调和吞咽困难, 半数患者二者同时受损。精神障碍、角膜 K-F 环阳性和出血倾向的发生率在 A 组分别是 61%、100%、26%, B 组分别是 59%、98% 和 22%。

#### 1.4 家族遗传史

对 112 例患者 (属 106 个家系) 的家族史调查发现, 44 例患者有阳性家族史, 均为同胞一代发病, 其中 18 例有可疑阳性家族史 (即家族中有过类似症状的病人, 未确诊), 26 例有肯定阳性家族史。仅有 2 个家系父母为近亲结婚。

#### 1.5 辅助检查

1.5.1 常规实验室检查情况 血、尿常规和肝、肾功能检查, 见表 1

表 1 常规实验室检查情况 (异常例数/受检例数)

	A 组	B 组
血常规: ① 红细胞降低 <sup>1)</sup>	4/27	4/98
② 白细胞降低	3/27	12/98
③ 血小板降低 <sup>1)</sup>	0/27	9/98
① + ②	2/27	1/98
① + ③	1/27	2/98
② + ③ <sup>1)</sup>	1/27	23/98
① + ② + ③	1/27	1/98
尿常规: 蛋白尿	7/23	26/90
其他	0/23	14/90
肝功能	9/28	30/75
肾功能	0/4	0/85

1) 两组患者该项检出率有显著性差异 ( $P < 0.05$ )

<sup>①</sup> 第一作者, 1966 年出生, 女, 博士研究生

1.5.2 铜生化检查 117/118患者的血清铜蓝蛋白降低,85/98患者的血清铜降低,99/103患者的24h尿铜增高,最高者达4.133 mg/24 h尿。

1.5.3 腹部超声波检查 A组12/15有异常发现,占80%,均为不同程度的肝损害,其中2例合并腹水。B组64/74有异常,占86%,肝损害46例,脾大48例(其中单纯性脾大仅12例,肝病变合并脾大36例),腹水7例,门脉高压5例。

1.5.4 头颅CT或MRI A组仅1例受检,未见异常。B组53例患者受检,10例未见异常;38例出现双侧基底节对称性低密影改变,可还累及丘脑(10例)、脑干(7例)和小脑(2例),4例合并脑萎缩;5例表现为单纯脑萎缩、脑室扩大。

## 2 讨论

### 2.1 WD的发病情况

WD多在青少年起病。Scheinberg<sup>[1]</sup>报道153例中76%在20岁前发病;国内的报道相似(陈芷若,67%;欧阳珊,62%)<sup>[2,3]</sup>。本文A组的平均发病年龄18.2岁,小于20岁占52%,B组的平均发病年龄17.5岁,早于20岁者占61%,略低于国内外已有的报道。

肝脏是WD体内铜沉淀的主要器官,肝损害为WD的基本病征且发病较早;神经系统病变多是由于基底节受损所致,但发病较晚,大多在9~30岁出现。本文以肝和神经系统损害起病患者的平均发病年龄分别是11.0岁和18.8岁,但以神经系统损害起病的患者比例(79%)高于国内的其他报道(陈芷若,63%;欧阳珊,63%;张咸宁,63%)<sup>[2-4]</sup>,而以肝病和精神障碍为首发症状的患者所占的比例较低(陈芷若,30%;欧阳珊,25%;张咸宁,27%),原因可能是部分医生对WD病变的多样性认识不足,在出现神经系统损害前未能及时确诊。

### 2.2 WD的遗传特征

WD是常染色体隐性遗传病,国外文献统计约半数患者有阳性家族史,国内统计的数字多在25%~32%间,且绝大多数限于同胞一代发病,但欧阳珊<sup>[3]</sup>报道为45%。本文有家族史记录的112例患者中,39%有阳性家族史。其中2个家系父母为近亲结婚,在普通人群近亲婚配的范围内(0.8%~2.0%)<sup>[6]</sup>,低于杨任民<sup>[7]</sup>(7.8%),张咸宁等<sup>[4]</sup>(6.6%)及欧美(30%~40%)的报道。

### 2.3 WD的辅助检查

WD患者的多器官损害以脑、肝、肾、角膜及造血系统最严重和最多见。64/125的患者出现血象异常,A组患者贫血较多见,B组则以白细胞和血小板减少为多。这除了造血系统受损外,还可能为脾大、脾功能亢进所致,纠正后者可使部分患者的血细胞数回升。仅37/103患者肝脏转氨酶升高,阳性率远低于腹部超声波检查,原因可能是肝脏病变趋于稳定且代偿能力强,肝酶不升高,故对肝功能无异常的患者,亦要争取做腹部超声波检查。肾脏损害最早和最多见的异常是出现蛋白尿,少数患者还有尿糖阳性、血尿等,奇怪的是89例受检患者无一出现血非蛋白氮和肌酐的升高,包括8例有肾炎史的患者,这与杨任民<sup>[7]</sup>的报道(血非蛋白氮升高6.1%、肌酐升高39.9%)不一致,可能是肾脏损害较为轻微,治疗后好转。

肝脾肿大、肝硬化是铜异常沉积的结果,腹部超声波检查发现85%的受检者有异常,可帮助了解肝脾病变的范围、程度及特点。脑CT或MRI的特征性改变是基底节低密度病灶,严重时累及丘脑、脑干和小脑;另一改变是广泛性脑萎缩。但本文患者的该项检查以前一特征最多见(72%),而脑萎缩阳性率低,仅17%;这与李明<sup>[8]</sup>(82%)、鞠浩<sup>[9]</sup>(53%)报道的以脑萎缩为最常见的表现,基底节低密度病变次之(李明,53%;鞠浩,50%)不同。韩国Roh<sup>[10]</sup>报道脑MRI检查最常见变性病灶,多位于丘脑(92%)、脑干(84%)和基底节(72%),其次是脑萎缩(88%);驱铜治疗后脑变性病灶好转而脑萎缩无改变。上述检查的改变均非特异性,但影像学帮助我们更深刻地了解WD肝脑病变的程度及症状的多样性。

## 参 考 文 献

- 1 Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In Smith LH, ed. Major problems in internal medicine vol 13. Philadelphia: Saunders, 1984. 114-125
- 2 陈芷若,赵翥平,张贞渊. 肝豆状核变性的早期诊断和治疗. 中华神经精神科杂志, 1985, 18(4): 226
- 3 欧阳珊,王可嘉,李明,等. 肝豆状核变性 120例分析. 中国神经精神疾病杂志, 1990(6): 365
- 4 张咸宁,左 俊,陈秀珍,等. 110例肝豆状核变性发病情况分析. 临床神经病学杂志, 1992, 5(4): 237
- 5 高恒旺,聂莹雪. 家族性肝豆状核变性遗传分析. 实用内科杂志, 1992, 12(4): 186

- 6 许由恩. 遗传病的产前诊断和优生. 上海: 上海科技出版社, 1985. 311
- 7 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995. 9
- 8 李明, 欧阳珊, 彭仁罗, 等. 肝豆状核变性的临床表现和 CT 脑扫描. 湖南医科大学学报, 1989, 14(3): 271
- 9 鞠浩, 张文利. 肝豆状核变性 60 例临床与 CT. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 603
- 10 Roh JK, Lee TG, Wie BA, *et al.* Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology*, 1994, 44(6): 1064
- (1996-09-05 收稿 1996-11-01 修回)

(上接第 72 页)

## THE RELATIONSHIP OF URINARY ALBUMIN EXCRETION RATE TO AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND INSULIN RESISTANCE IN NIDDM

Xiao Haipeng Shan Jichuan Yu Binjie

(Research Unit of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

In order to characterise the relationship between urinary albumin excretion, ambulatory blood pressure and insulin sensitivity, 24-hour ambulatory blood pressure and insulin sensitivity (glucose disposal constant,  $K_i$ ) were examined in 19 microalbuminuric (MA group) and 25 normoalbuminuric patients (NMA group) with NIDDM. The results showed that urinary albumin excretion rate was positively related to mean night systolic blood pressure value, but negatively correlated with diurnal systolic blood pressure difference and  $K_i$ . Mean day and night systolic blood pressure were higher in MA group than in NMA group. However, diurnal systolic blood pressure difference and  $K_i$  value were significantly lower in MA group compared with NMA group. The results indicate that significant association exists between urinary albumin excretion rate, night systolic blood pressure, diurnal rhythm of blood pressure and insulin sensitivity in NIDDM patients.

**Subject headings** diabetes mellitus, non-insulin dependent/metabolism; albuminuria/metabolism; blood pressure determination/methods