

· 临床研究 ·

# 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究

胡文彬 韩咏竹 薛本春 程楠 孙道银 叶冬青 杨任民

**【摘要】** 目的 明确位于江淮之间丘陵地带的安徽省含山县肝豆状核变性(HLD)的发病率和患病率。方法 我们于2008年11月至2009年10月间,根据年龄分层、整群一级、随机抽样的原则,由专业人员采用裂隙灯检查双眼角膜K-F环作为筛查方法,在含山县境内的学校、工厂、社区、机关单位和村庄等地点的7~75岁年龄组人群中共检查了112 810人,同时了解每位被检查者有无脑、肝、肾、皮肤等器官受损害的临床表现。对发现为K-F环阳性者,以及有可疑的HLD临床表现者,进一步行铜生化、腹部超声等检查,必要时进行青霉胺负荷试验(PCT)等,从而确诊或排除其是否为HLD患者。结果 上述人群中确诊HLD患者7例,包括经典Wilson型、假性硬化型、精神障碍型和肝型各1例,症状前期者3例;其中3例已经发病的HLD患者的病程在1年以内。含山县HLD的发病率约为2.66/10万,患病率约为6.21/10万。结论 HLD并非为少见病,又因其为可治性遗传病,临床医师在日常临床诊疗实践中应该提高对该病的警惕性,力争做到早期发现、早期诊断、早期治疗,从而减少漏诊、误诊和误治。

**【关键词】** 肝豆状核变性; 裂隙灯检查; 流行病学研究

Epidemiological study of hepatolenticular degeneration at Hanshan County, Anhui Province HU Wen-bin\*, HAN Yong-zhu, XUE Ben-chun, CHENG Nan, SUN Dao-yin, YE Dong-qing, YANG Ren-min.

\* Hospital Affiliated to Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

Corresponding author: HU Wen-bin, Email: hwbzhx@163.com

**[Abstract]** **Objective** To identify the incidence and morbidity rates of hepatolenticular degeneration (HLD) at Hanshan County, Anhui Province. **Methods** According to the principles of age stratification, cluster and random sampling, a total of 112 810 subjects were screened by cornea slit-lamp examination during the period of November 2008 to October 2009. The subjects were from recruited from schools, factories, communities, institutions and villages at Hanshan County. And they belonged to the age group of 7~75 years. At the same time, each subject was evaluated by the clinical examination with regards to the presence of such clinical manifestations as brain, liver, kidney, skin and other organ damage. And the examinations of copper biochemistry and abdominal ultrasound were performed for those subjects with K-F rings or their clinical manifestations suspicious of HLD. In order to confirm or exclude HLD, the penicillamine challenge test (PCT) was performed if necessary. **Results** Seven HLD patients had a definite diagnosis of HLD. There were classical Wilson type ( $n=1$ ), pseudosclerosis type ( $n=1$ ), mental disorder type ( $n=1$ ), liver type ( $n=1$ ) and presymptomatics ( $n=3$ ). The incidence rate was 2.66/100 000 and the prevalence rate 6.21/100 000 at Hanshan County, Anhui Province. **Conclusion** HLD is a common disease. In order to avoid a misdiagnosis and prevent an incorrect treatment, physicians should pay more attention to this curable disease and try their best to achieve early detection, early diagnosis and early treatment.

**[Key words]** Haptolenticular degeneration; Slit-lamp examination; Epidemiologic study

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.13.008

基金项目:安徽省自然科学基金(050430803);安徽省教育厅自然科学研究项目(2006KJ070C)

作者单位:230061 合肥,安徽中医学院神经病学研究所附属医院(胡文彬、韩咏竹、薛本春、程楠、孙道银、杨任民);安徽医科大学流行病与卫生统计学系(叶冬青)

通信作者:胡文彬,Email: hwbzhx@163.com

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson's disease, WD)，是一种好发于青少年期的常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。国外研究资料认为，不同人群 HLD 的发病率约为  $(15 \sim 30)/100$  万，患病率为  $1/3$  万，携带者频率约  $1/90^{[1,3]}$ 。关于中国人 HLD 发病率、患病率的研究，国内仅胡学强等<sup>[4]</sup>报道了对广东省顺德市容奇镇 8758 人的流行病学调查结果，目前尚无大样本的流行病学研究资料。基于此，我们于 2008 年 11 月至 2009 年 10 月间对安徽省含山县境内的 112 810 人进行了 HLD 的流行病学调查研究，现报道如下。

## 对象与方法

### 一、对象

以位于江淮之间丘陵地带安徽省含山县的城乡全部居民 490 000 人口 (截止 2009 年底) 作为研究对象。

### 二、方法

1. 抽样与调查：本研究选取含山县境内的仙踪、谢集、姚庙、昭关、清溪、环峰、运漕、陶厂、东关等乡镇以及含山县县城的学校、工厂、社区、机关单位、村庄等地点，以裂隙灯检查双眼角膜 K-F 环作为筛查指标，由专业人员根据年龄分层、整群一级、随机抽样的原则，在年龄组为 7~75 岁的人群中共检查了 112 810 人。同时了解每位被检查者有无脑、肝、肾、皮肤等器官受损害的临床表现。对发现 K-F 环阳性者，以及有可疑的 HLD 临床表现者，明确其目前的年龄与发病时的年龄，记录其性别、职业、民族和结婚与否等一般情况，了解其有无神经系统疾病的家族性遗传病史，询问其首发症状和主要的临床表现，并进行全面细致的神经系统体格检查。进一步抽血检查其血清铜蓝蛋白 ( $\text{mg/l}$ )、铜氧化酶 (活力单位, AU) 和血清铜 ( $\mu\text{g/L}$ ) 等铜生化指标，B 超检测其肝、胆、脾、肾等脏器改变，其中部分人进行了头颅 CT 或 MRI 检查，必要时进行青霉胺负荷试验 (penicillamine challenge tests, PCT) 或 (及) 肝脏穿刺病理学检查等，从而确诊或排除其是否为 HLD 患者。

2. 诊断依据：以 2008 年美国肝脏疾病研究学会 (AASLD) 制定的“肝豆状核变性最新诊疗指南”<sup>[5]</sup> 和 2008 年中华医学会神经病学分会神经遗传性疾病学组制定的“肝豆状核变性的诊断与治疗指南”作为诊断依据<sup>[6]</sup>。

## 结 果

1. 流行病学调查人群的性别与年龄分布：使用裂隙灯检查人群眼角膜 K-F 环，总共筛查了 112 810 人，其中男 51 507 人，女 61 303 人。年龄组分布情况：7~14 岁 10 617 人，15~20 岁 38 093 人，21~45 岁 31 108 人，46~65 岁 21 894 人，66~75 岁 11 098 人。

2. 确诊的 HLD 患者的基本情况：上述 112 810 例被调查人群中中共检出 7 例 HLD 确诊患者，均为儿童或青少年，汉族，K-F 环皆为阳性，其父母亲均非近亲婚配。其中男 4 例，女 3 例，包括经典 Wilson 型、假性硬化型、精神障碍型和肝型各 1 例，症状前期者 3 例；其中 3 例已经发病的 HLD 患者的病程在 1 年以内，1 例病程为 13 年。病例 1 与病例 2 两位患者为同胞姐弟；病例 5 肝功能中胆汁酸和胆红素、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高，白蛋白降低，其有 4 位同胞姐姐，1 位胞姐死于不明原因的肝病；病例 6 姑表哥的儿子为 HLD 患者，曾在我院明确诊断；这 3 个家系的其他家庭成员经检查均不是 HLD 患者，上代亦无疑似 HLD 者。另外 3 例 HLD 患者分别来自 3 个独立家系，均无神经系统疾病的家族性遗传病史。病例 3 已婚、未育，其他 6 例 HLD 均未婚。病例 7 虽 K-F 环阳性，但其无临床症状，肝功能亦正常，铜生化的各项检查略减低，为可疑的 HLD 患者；我们对其进行青霉胺负荷试验，其以前从未使用过任何驱铜药物，服用 D-青霉胺之前 24 h 尿铜含量为  $125.44 \mu\text{g}$ ，青霉素皮试阴性后采用先服 D-青霉胺  $500 \text{ mg}$ , 12 h 后再服  $500 \text{ mg}$ ，当日收集 24 h 尿量测铜含量，结果为  $1732.48 \mu\text{g}$ ；结合其临床表现、铜生化和影像学检查进行综合性分析而最后确诊为 HLD 患者。确诊的 7 例 HLD 患者的具体情况详见表 1。

3. HLD 的发病率和患病率：经上述研究得出含山县 HLD 的发病率约为  $2.66/10$  万，患病率约为  $6.21/10$  万。

## 讨 论

HLD 是少数可以治疗的神经遗传病之一，若能早期诊断、早期治疗，多数患者能获得接近正常人的寿命和生活质量，反之预后不良甚至危及生命<sup>[3]</sup>。长期以来，人们认为 HLD 属罕见疾病范畴而未予以相应的重视，加之本病存在高度的临床和遗传异质性，在发病早期极易被误诊和漏诊<sup>[7]</sup>。因此，对

表 1 安徽省含山县 HLD 流行病学研究发现的 7 例 HLD 患者的具体情况

病例	性别	年龄(岁)	职业	临床表现与分型	血清铜 (μg/L)	铜蓝蛋白 (mg/L)	铜氧化酶 (AU)	B 超	头颅 CT 或 MRI
1	女	18	农民	进行性言语不清、手抖、易发脾气 1 个月, 咽反射迟钝, 双上肢姿势性震颤, 双下肢肌张力增高, 右 Babinski 征阳性。为假性硬化型患者	145.92	42.5	0.01	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈星光点状。肝脏轻度肿大	头颅 MRI: 双侧基底节、丘脑长 T <sub>1</sub> 、长 T <sub>2</sub> 异常信号
2	男	17	学生	体检发现“K-F 环阳性、铜生化异常”10 d, 为病例 1 的胞弟。余无特殊。为症状前期患者	153.60	32.10	0.05	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈星光点状。肝脏轻度肿大	
3	女	28	干部	渐进性胡言乱语、易冲动, 言语不清, 流涎 13 年, 四肢肌张力减低, 双侧 Babinski 征阳性。为精神障碍型患者	103.04	95.90	0.02	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈星光点状。肾皮质回声增粗增强, 皮髓质分界不清	头颅 CT: 双侧豆状核低密度
4	男	12	学生	先后尿多、手抖、行走不稳、言语不清 5 个月, 肤黑, 双手指鼻试验欠准稳、双上肢肌张力增高, 双侧 Babinski 征阳性。为经典 Wilson 型患者	360.96	43.80	0.06	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈岩层状。胆囊壁增厚、毛糙。肾皮质回声增粗、增强, 皮髓质分界不清。肝脏轻度肿大	头颅 MRI: 双侧基底节、丘脑长 T <sub>1</sub> 、长 T <sub>2</sub> 异常信号
5	女	16	农民	发现面色晦暗、易疲惫 6 个月, 皮肤黝黑, 肝脏肋下未触及, 脾脏下缘平脐, 质偏硬。余无特殊。为肝型患者	115.20	59.90	0.03	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 肝包膜不光整, 呈结节状。胆囊壁增厚、毛糙。肾皮质回声增粗、增强, 皮髓质分界不清。肝脏肿大。腹水少量	
6	男	14	学生	体检发现“K-F 环阳性、铜生化异常”1 个月。余无特殊。为症状前期患者	302.72	52.20	0.05	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈岩层状。胆囊壁增厚、毛糙。脾脏轻度肿大	头颅 CT: 未见明显异常
7	男	12	学生	体检发现“K-F 环阳性、铜生化异常”1 个月, 双侧 Babinski 征阳性。余无特殊。为症状前期患者	629.76	189.50	0.17	肝区回声增粗、增强, 分布不均, 呈星光点状。肝脏轻度肿大	头颅 CT: 双侧脑室前角增宽, 尾状核头轻度萎缩

HLD 进行流行病学研究, 明确其在人群中的发病率、患病率, 对提高本病的诊疗水平, 避免误诊、误治有重要意义。

由于存在地域及人种间的差异以及采用统计方法学的不同, 各家关于 HLD 流行病学的研究结果存在明显差异。欧美国家流行病学调查结果显示, HLD 的发病率约为 0.2/10 万人口, 患病率为 1/10 万人口, 杂合子为 1/4000 人口, 基因频率为 0.0056<sup>[8]</sup>。日本和韩国流行病学调查资料显示本病患病率约为 1.9/10 万 ~ 6.8/10 万人口, 杂合子高达 6.6/1000 ~ 13/1000 人口, 基因频率为 0.0055<sup>[9-10]</sup>。Loudianos 等<sup>[11]</sup>研究表明, Sardinian 岛人群 HLD 的患病率约为 1/7000 个新生儿, 而希腊 Crete 岛则高达 6/90 个新生儿<sup>[12]</sup>。

目前有关中国人 HLD 流行病学研究资料较为少见。中山医科大学第一附属医院对 1982—1991 年神经遗传性疾病专科门诊就诊的患者进行统计分

析, HLD 占 10.14%, 居全部单基因遗传病的第二位<sup>[13]</sup>。1996 年, 胡学强等<sup>[4]</sup>在广东省顺德市容奇镇通过对 8758 人流行病学的调查, 发现 1 例 HLD 患者, 粗略地认为我国南方地区 HLD 的患病率为 1/10 000 人口。但把上述调查的人数作为流行病学研究的样本量显得过少, 其调查研究的结果可能存在偏倚。迄今缺乏大样本中国人 HLD 流行病学研究资料。

本研究通过对安徽省含山县境内的 112 810 人进行 HLD 的流行病学调查, 明确其发病率约为 2.66/10 万人口, 患病率约为 6.21/10 万人口。该研究结果与同样位于东亚地区的日本、韩国等国家报道的 HLD 流行病学研究资料十分接近, 但明显高于欧美国家, 这可能与黄种人和白种人等之间的种族差异有关。因此, 本研究提示, HLD 在我国非罕见性疾病, 临床医师特别是神经科医师在日常诊疗过程中应提高对本病的警惕性, 力争做到早期发现、

早期诊断、早期治疗，避免漏诊和误诊误治，达到从根本上改善 HLD 患者预后与生活质量的目的。

近年来，随着各种快速、高通量、高灵敏度检测技术的出现，尤其分子生物学技术的广泛应用，多个大样本人群研究结果表明，本病的发病率远被低估。Danks<sup>[8]</sup> 报道 1/3000 新生儿存在 HLD 基因的异常，而 John<sup>[14]</sup> 估计 HLD 杂合子人口可高达 2%。Ohura 等<sup>[15]</sup> 采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测干血斑（dried blood spots）中铜蓝蛋白的方法在 2789 例 1~6 岁日本儿童中检出 2 例 HLD 患者，Hahn 等<sup>[16]</sup> 采用类似方法在 3667 例 3 个月~15 岁韩国儿童中检出 1 例 HLD 患者。Mak 等<sup>[17]</sup> 在 660 例无亲缘关系的香港籍中国人中检出 3 例 p.R778L 携带者，并推算其发病率为 1/5400，并指出 HLD 是东亚地区最为常见的累及肝脏和神经系统的遗传病<sup>[18]</sup>。

由于本研究仅限于安徽省单个地区，尚不足以反映中国人 HLD 发病率的实际情况，我们基于 HLD 流行病学研究的现状，在下一步研究中拟与国内其他研究单位合作，采用各种高通量、高灵敏度的检测技术，进行更大样本量、多中心的 HLD 流行病学研究。

## 参 考 文 献

- [1] Scheinberg I, Sternlieb I. Wilson's disease. Major Probl Intern Med, 1984, 23: 1-24.
- [2] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 8-68.
- [3] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. Lancet, 2007, 369: 397-408.
- [4] 胡学强, 潘永辉, 黎锦如, 等. 肝豆状核变性的流行病学调查

- (附一家系报告). 中华医学遗传学杂志, 1996, 13: 371.
- [5] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. Hepatology, 2008, 47: 2089-2111.
- [6] 梁秀龄, 杨任民, 吴志英, 等. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. 中华神经科杂志, 2008, 41: 566-569.
- [7] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究. 中华医学杂志, 2001, 81: 642-644.
- [8] Danks DM. Disorders of copper transport// Scriver CR, Beaudet AL, Sly WM, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw Hill, 1995: 2211-2235.
- [9] Saito T. An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease. J Epidemiol Community Health, 1981, 35: 274-280.
- [10] Seo JK. Wilson disease: an update. Korean J Hepatol, 2006, 12: 333-363.
- [11] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population—evidence of a founder effect. Hum Mutat, 1999, 14: 294-303.
- [12] Dedousis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. Ann Hum Genet, 2005, 69: 268-274.
- [13] 李润桦, 梁秀龄, 刘焯霖, 等. 957 例神经遗传病病例分析. 中华医学遗传学杂志, 1994, 11: 372-374.
- [14] John S. Is Parkinson's disease the heterozygote form of Wilson's disease? PD = 1/2 WD? Med Hypotheses, 2001, 56: 171-173.
- [15] Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al. Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. J Inher Metab Dis, 1999, 22: 74-80.
- [16] Hahn SH, Lee SY, Jang YJ, et al. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. Mol Genet Metab, 2002, 76: 133-136.
- [17] Mak CM, Lam CW, Tam S, et al. Mutational analysis of 65 Wilson disease patients in Hong Kong Chinese: identification of 17 novel mutations and its genetic heterogeneity. J Hum Genet, 2008, 53: 55-63.
- [18] Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2008, 45: 263-290.

(收稿日期: 2010-09-01)

(本文编辑: 朱瑶)

## · 读者·作者·编者 ·

### 本刊“医药卫生策略探讨”栏目征稿

该栏目主要对我国医药卫生事业的现状、存在的问题和发展趋势并结合本单位的工作提出评论和探讨。通过本栏目的交流为我国医药卫生事业的发展与改革提出新思路、新方法和新经验，以进一步推动我国医药卫生事业的发展。

1. 撰稿内容:(1) 临床诊疗模式、医院管理模式的探索和创新;(2) 医疗政策、法规及医学哲学、伦理学的研究与阐述;(3) 临床医学与公共卫生如何整合, 基础研究与临床实践如何结合;(4) 医学教育、科研管理、医疗保险、社区医疗、农村医疗改革等;(5) 医学教学和临床诊治与信息和工程技术的结合;(6) 重大疾病或灾难发生时的预防应急问题;(7)

药物开发、药事管理;(8) 中西医结合研究的新思路和新经验;(9) 医疗服务与医疗事故等。

2. 写作要求:(1) 文题要醒目, 有针对性, 避免立题太泛, 可以设立副标题;(2) 根据国内外现状开门见山提出见解进行论述, 要结合本单位的实际工作提出建设性措施, 提出解决问题的方法;(3) 文章要有个人的独特见解, 进行导向性指引或提出理论假说;(4) 侧重政策性、方向性或者改革方面的内容和变化;(5) 文章要求简洁明了, 观点鲜明, 语言精炼, 避免泛泛而谈;(6) 字数一般不超过 4000 字。

欢迎广大医药卫生工作者踊跃投稿和提供组稿线索。