

肝豆状核变性患者肝纤维化水平与其临床表型、Child 分级关系的研究*

吕有魁¹ 洪铭范² 韩咏竹² 杨任民²

1. 武警安徽总队医院 (安徽 合肥, 230041) 2. 安徽中医学院神经病学研究所

摘要 目的: 探讨肝豆状核变性 (WD) 患者的血清 HA、LN、C-IV 及 PCⅢ水平与其临床表型和 Child-Pugh 分级的关系。方法: 对 85 例首次住院未经驱铜治疗的 WD 患者及 30 例健康者 (对照组) 分别使用放射免疫法 (RIA) 检测 HA、LN、C-IV、PCⅢ; 并对 WD 患者采用 Child-Pugh 分级 (A、B、C)、区分临床表型 (脑型、脑-内脏型、肝型), 以了解其与肝纤维化水平的关系。结果: WD 患者的血清 HA、LN、C-IV、PCⅢ水平较健康对照组明显升高, 在肝型患者中最高, 其次是脑-内脏型, 而脑型升高最低; 在 Child-Pugh 分级中以 C 级患者最高, B 级次之, A 级最轻。结论: WD 患者均存在血清 HA、LN、C-IV、PCⅢ水平不同程度的增高, 其增高水平与临床表型、Child-Pugh 分级相一致。

关键词 肝豆状核变性; 肝纤维化; 临床表型; Child-Pugh 分级

Study on the Level of Hepatic Fibrosis in Wilson's Disease Patients, and the Relatives to the Clinical Manifestation - trpes and the Child - Pugh Scores

Lü Youkui¹, HONG Ming², HAN Yongzhu², et al. 1. The General Regiment Hospital of Armed Police, Anhui Province (Hefei, 230041) China 2. Neurology Research Institute, Anhui College of TCM

Abstract Objective: To evaluate the level of serum HA, LN, C-IV and PCⅢ in Wilson's Disease (WD) patients; the correlation of the level of serum HA, LN, C-IV and PCⅢ with the clinical manifestation - types and the Child - Pugh scores. **Methods:** Serum HA, LN, C-IV and PCⅢ were measured by radioimmunoassay (RIA) in 85 patients with WD and 30 healthy control group. 85 patients with WD were divided into 3 groups (A, B, C) according to the Child - Pugh scores, and were divided into cerebral, hepatic and cerebral - internal organ types according to the main clinical manifestations. **Results:** The level of serum HA, LN, C-IV and PCⅢ in WD patients increased significantly compared to the control group ($P < 0.01$); The level of serum HA, LN, C-IV and PCⅢ in hepatic type and C group was higher than that in cerebral - internal organ type and B group, the lowest level of serum HA, LN, C-IV and PCⅢ was in cerebral type and A group. **Conclusion:** All the WD patients had high degree of serum HA, LN, C-IV, PCⅢ, which had significantly correlations to the Child - Pugh scores and the clinical manifestation - types.

Key words Wilson's Disease (WD); Hepatic Fibrosis (HF); Clinical Manifestation; Child - Pugh Score

肝豆状核变性 (Wilson's Disease, WD) 属于常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病, 为少数几种可以治疗的遗传性疾病之一^[1]。因体内铜沉积的部位和数量存在一定的个性差异, 造成以不同脏器为主的全身性功能损害, 产生复杂多样的临床表现^[2]。临床发现所有 WD 患者均存在不同程度的肝脏损害, 不少以肝损害为首发或主要症状。由于本病大多首诊于神经内科, 对于 WD 患者的肝纤维化指标的检测, 迄今国内外仅有对个别指标的零星报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象 85 例 WD 患者, 均为 2001 年 9 月 - 2002 年 5 月在安徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院的患者。男 49 例, 女 36 例, 年龄 4 ~ 44 岁, 平均 (16.46 ± 7.43) 岁。所有病例均符合 WD 诊断标准^[1], 并在入院前未接受过正规排铜治疗。对照组为 30 例健康自愿者, 男 14 例, 女 16 例, 年龄 14 ~ 31 岁, 平均 (24.1 ± 6.5) 岁。

1.2 主要试剂 透明质酸 (HA)、层粘蛋白 (LN)、IV 型胶原 (C-IV)、III 型前胶原 (PCⅢ) 放射免疫分析测定盒, 均购自上海海军医学研究所。

* 基金项目: 安徽省卫生厅自然科学基金 (No.2003KJ236)

1.3 实验方法

1.3.1 检测方法 85 例 WD 患者驱铜治疗前与 30 例健康自愿者, 均分别于清晨抽取空腹血 6ml, 在 4℃ 低温冷冻离心后, 取血清 3ml 等分为 5 个血清管中, 置于 -20℃ 冰箱中保存, 分批放射免疫法 (RIA) 测定 HA、LN、C-IV、PCⅢ。各项指标均严格按照试剂盒说明书提供的操作步骤进行。

1.3.2 临床分型 采用杨任民 WD 分型标准^[1], 根据损害脏器的重点及临床表现的不同, 分为脑型、脑-内脏型、肝型。脑型: 以神经症状为核心症状, 包括肝豆状核变性型、舞蹈-手足徐动型、假性硬化型、精神障碍型; 肝型: 以肝脏损害为主要或首发症状, 神经症状不明显; 脑-内脏型: 同时具有明显的神经症状和肝脏症状, 主要表现为青少年期发生不明原因的肝脾肿大, 肝硬化等肝脏症状, 和肌僵直、震颤等神经症状。

1.3.3 肝功能分级 采用 Child-Pugh 分级法^[3]。

1.4 统计学方法 成组、成对资料均数比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 one way ANOVA 分析, 相关分型采用 partial correlation 分析。

2 结果

2.1 两组人员肝纤维化指标比较 见表 1。

表 1 两组人员肝纤维化指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

分组	n	HA	LN	C-IV	PCⅢ
对照组	30	45.00 ± 27.49	74.39 ± 23.30	23.68 ± 9.41	107.15 ± 29.41
WD 组	85	153.91 ± 67.26**	134.39 ± 29.56**	75.46 ± 26.50**	149.18 ± 59.52**

与对照组比较, ** *P* < 0.01

2.2 WD 患者肝纤维化水平与临床表型的相关性 肝纤维化指标在 WD 各型比较, 肝型最高, 脑-内脏型次之, 脑型最低。见表 2。

表 2 WD 患者临床表型与肝纤维化指标的相关性 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

临床表型	n	HA	LN	C-IV	PCⅢ
脑型	45	118.47 ± 40.17	120.37 ± 25.61	61.33 ± 16.24	139.73 ± 64.05
脑-内脏型	17	168.48 ± 58.21*	138.53 ± 23.66*	77.19 ± 19.69*	152.74 ± 32.72
肝型	23	210.9 ± 73.32 [△]	158.74 ± 24.13 [△]	100.44 ± 28.23 [△]	165.02 ± 63.94*

与脑型比较, * *P* < 0.05; 与脑型、脑-内脏型比较, [△]*P* < 0.05

2.3 WD 患者肝纤维化水平与临床分级的相关性 Child-Pugh 分级显示, C 级患者最高, B 级次之, A 级最轻。见表 3。

表 3 WD 患者 Child-Pugh 分级与肝纤维化指标的相关性 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Child-Pugh 分级	n	HA	LN	C-IV	PCⅢ
A 级	52	119.03 ± 44.00	123.41 ± 25.44	64.23 ± 17.35	139.99 ± 61.38
B 级	20	183.59 ± 51.38*	141.17 ± 27.26*	79.46 ± 20.14*	155.62 ± 40.78
C 级	13	245.05 ± 58.40**	167.85 ± 49.46**	111.07 ± 30.50**	180.99 ± 52.92*

与 A 级比较, * *P* < 0.05; 与 A 级、B 级比较, ** *P* < 0.01

3 讨论

3.1 WD 患者血清学肝纤维化指标与其临床表型的关系 据多数神经病学专家的研究, WD 的病理过程可分为以下三期: I 期为出生后 1 岁至 5 岁, 患者 1 周岁时, 血清铜蓝蛋白已明显降低, 游离铜在肝脏内也逐渐缓慢沉积, 弥散地分布于肝细胞浆内, 而进入溶酶体内较少, 肝组织可出现脂肪浸润和单小叶纤维增生, 因此, 有可能产生无症状性或隐袭性肝硬化。II 期为 5 至 10 岁, 游离铜在肝细胞浆内逐渐自轻度增至中等度蓄积, 并从细胞浆逐渐进入胞浆的溶酶体内, 引起肝细胞弥漫性坏死和显著肝纤维组织增生。临床可能出现代偿性肝硬化, 也可能发生活动性坏死后肝硬化。III 期见于大部分 WD 患者, 当肝脏内贮铜量达到饱和状态后, 铜离子从肝内向血液释出, 并沉积于以脑为主的肝外各脏器, 引致脑内铜沉积, 产生以锥体外系为主的各种症状, 临床称为脑型; 部分患者虽然铜在肝内未达饱和状态, 但向血液转移困难, 从细胞浆内较多地进入溶酶体, 临床出现肝脾肿大、黄疸、腹水等肝脏症状, 临床称为肝型或腹型^[1]。

本组资料表明 WD 患者的血清 HA、LN、C-IV、PCⅢ水平较正常人明显升高 (*P* < 0.01), 在 WD 患者临床分型中, 肝纤维化 4 项指标以肝型为最高, 其次为脑-内脏型, 脑型患者最低, 各型之间比较差异有显著性意义 (*P* < 0.05)。说明肝型患者铜蓄积越多, 肝脏损害越重, 肝纤维化水平就越高。但在脑型患者中, 其肝纤维化水平亦是明显高于正常人, 说明在临床上即使无明显肝脏损害临床表现的脑型患者中, 亦存在明显的肝纤维化。 (下转第 78 页)

2.5 不良反应 治疗组患者有 1 例出现皮疹, 对症处理后继续服药, 未再出现类似现象, 最后完成该疗程。其余患者未出现明显的不良反应。

3 讨论

外周血 T 淋巴细胞亚群是公认的反映机体细胞免疫状态的较好指标^[5], 大剂量静脉滴注国产胸腺肽或者皮下注射美国胸腺肽(日达仙)能调节机体的免疫功能。何树庄等^[6]通过动物实验证实: 胸腺肽片剂与注射剂一样能发挥免疫增强与免疫调节作用。我们通过对 33 例患者治疗前后的 T 细胞检测的比较, 也证实了这一点。口服胸腺肽具有比注射剂更方便、更安全, 易被患者接受的优点。在用药中我们还观察到, 服用 6 个月以上, 可以取得更好的效果。

细胞免疫功能状态对 HBV 复制具有一定影响。近年来研究发现, 乙型肝炎患者病毒清除状态与机体免疫状态有关^[7,8]。拉米夫定为一种核苷类抗病毒药, 能抑制病毒 DNA 合成, 干扰 HBV 逆转录酶活性, 从而抑制乙型肝炎病毒复制, 但该药无直接免疫调节作用^[9]。我们在治疗中观察到, 对拉米夫定耐药患者, 加用胸腺肽片治疗 6~9 个月后, 其 CD4 及 CD4/CD8 比值明显高于继续服用拉米夫定患者, 其 HBeAg 及 HBV DNA 转阴率亦明显增高 ($P < 0.01$)。对不同疗效组治疗后的 CD4 及 CD4/CD8 比较发现, 显效组和有效组治疗后的 CD4、CD4/CD8 值显著高于无效组。说明胸腺肽与拉米夫定合用具有较好抗乙型肝炎病毒作用, 其机制可能与胸腺肽作用于 T 细胞分化、发育和成熟过程, 使患者外周血中 T 淋巴细胞亚群 CD4 细胞数量增加, CD8 下降, CD4/CD8 比值升高, 提高 CTL 抗病毒作用, 促进 HBV-M 和 DNA

转化有关。另外还有研究发现胸腺肽不仅可促进淋巴细胞产生内源性干扰素和白细胞介素-2, 而且可加强白细胞介素-2 受体的表达^[10], 与内源性干扰素起协同作用, 刺激自然杀伤细胞的活性^[11], 提高机体的抗病毒免疫能力, 促进乙型肝炎病毒的清除。当然, 目前的样本例数还较少, 其远期疗效尚有待进一步观察。

参考文献

- 1 胡国启, 张学武, 周敏. 苦参素治疗拉米夫定耐药性乙型肝炎的临床研究. 肝脏, 2002, 7 (3): 184~185
- 2 辛永宁, 孙樱, 张健, 等. 拉米夫定对慢性乙肝患者 T 细胞亚群影响的研究. 临床肝胆病杂志, 2002, 18 (3): 192~193
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎诊断标准. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11 (1): 56~60
- 4 2001 年拉米夫定临床应用专家共识. 肝脏, 2002, 7 (2): 附页 2~3
- 5 练祥, 蔡琴芳, 章丽影. 黄芪注射液对慢性乙型肝炎患者外周血 T 细胞亚群的影响. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9 (6): 42~43
- 6 何树庄, 郝晓敏, 袁淑华, 等. 胸腺肽片剂与注射剂免疫作用比较. 哈尔滨医科大学学报, 1994, 28 (4): 295~297
- 7 刘丽霞, 张铮, 苏先狮, 等. 慢性活动性乙型肝炎患者细胞免疫功能检测及其临床意义. 中国免疫学杂志, 1995, (3): 176
- 8 范淳, 刘林. 慢性乙型肝炎患者杀伤细胞免疫功能的研究. 中国免疫学杂志, 1991, (1): 43
- 9 彭文伟主编. 传染病学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 43
- 10 Szein MB, Serrate SA. Characterization of the immunoregulatory properties of thymosin alpha on interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in normal human lymphocytes. Int J Immunopharmacol, 1989, 1: 789~800
- 11 Mastino A, Favalli C, Grelli S, et al. Thymic hormones and cytokines. Int J Immunopathol, 1992, 5: 77~82

(收稿日期: 2003-10-29 编辑: 胡肃平)

(上接第 75 页)

因此, 在临床驱铜治疗的同时, 也需对肝纤维化进行积极干预。

3.2 WD 患者肝纤维化指标与其 Child-Pugh 分级的相关性分析 Child-Pugh 分级法, 是评价肝功能储备、肝硬化程度的良好指标, 在决定手术、考核疗效、估计预后和临床医学研究配比中都具有十分重要的意义。它是将血清胆红素、腹水、血清白蛋白、凝血酶原时间及肝性脑病等 5 个指标的不同程度分为 3 个层次 (1、2、3) 进行计分, 5 个指标的最低分为 5 分, 最高分为 15 分, 根据计分的多少分为 A、B、C 3 级。A 组为 5~6 分, 手术危险度小; B 级为 7~9

分, 手术危险度中等; C 级为 10~15 分, 手术危险度大^[3]。本组资料表明 WD 患者的血清 HA、LN、C-IV、PC III 均与 Child-Pugh 分级呈一定的相关性, 随病情的加重而增加, 其中 HA 最敏感。故凡 WD 患者行脾切除、下肢关节矫形术时, 也同样可参考 Child-Pugh 肝功能分级法。

参考文献

- 1 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 167
- 2 胡纪原, 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 (11) 642~644
- 3 程明亮, 刘三都主编. 肝纤维化的基础研究与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 140

(收稿日期: 2003-12-28 编辑: 彭 萌)