

肾脏损害检测指标在肝豆状核变性临床诊断中的应用价值

饶 烧 程 楠 叶群荣 喻绪恩 王 训 韩咏竹

[摘要] 目的 比较肝豆状核变性(HLD)患者的尿常规、血尿酸及肾脏超声等肾损害检测指标与非HLD肝病患者、非HLD锥体外系疾病患者之间的差异,筛选出对HLD早期诊断有意义的诊断指标。方法 185例首次入院的HLD患者(A组)、54例非HLD肝脏疾病的患者(B组)和18例非HLD其他锥体外系疾病患者(C组)为研究对象,收集其尿常规、血尿酸及肾脏超声等检测结果资料,比较各组之间的差异。结果 尿常规、血尿酸及肾脏超声检查在A、B、C三组组间差异有统计学意义($\chi^2 = 10.269, P = 0.006; F = 61.235, P = 0.000; \chi^2 = 14.869, P = 0.001$);A组与C组在尿常规、血尿酸之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 9.264, P = 0.002; F = 52.363, P = 0.000$);A组与B组在血尿酸及肾脏超声检查之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 1.143, P = 0.285; F = 43.213, P = 0.000$)。结论 在有锥体外系症状的患者中出现尿常规的异常和血尿酸减低,或在不明原因的肝病患者中出现血尿酸减低及肾脏超声的异常改变,应高度怀疑HLD的可能,建议进一步做铜代谢检查以明确诊断。

[关键词] 尿常规;血尿酸;肾脏超声检查;肝豆状核变性;诊断

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2013.04.005

Clinical diagnosis value of kidney damage indicators in hepatolenticular degeneration

Rao Rao, Cheng Lan, Ye Qunrong, et al

The Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

[Abstract] **Objective** To screen meaningful early diagnostic criteria indices for Chinese HLD patients, based on comparison of urinalysis, the value of blood uric acid and kidney ultrasound examination in HLD patients, non-HLD liver disease patients, and non-HLD extrapyramidal disorder patients. **Methods** All 185 cases of untreated HLD patients who was first hospitalized and finally diagnosed (Group A), 54 cases of non-HLD liver disease patients (Group B), 18 cases of non-HLD extrapyramidal disorder patients (Group C) were select-

作者单位:230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院
通信作者:韩咏竹,hyz89722@sina.com

参考文献

- [1] Pan HZ, Zhang L, Guo MY, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol, 2010, 47 (Suppl 1): 71-76.
- [2] Yi X, Nickleit V, James LR, et al. α -Lipoic acid protects diabetic apolipoprotein E-deficient mice from nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2011, 25 (3): 193-201.
- [3] Ghibu S, Richard C, Vergely C, et al. Antioxidant properties of an endogenous thiol: Alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2009, 54 (5): 391-398.
- [4] Liu F, Zhang Y, Yang M, et al. Curative effect of alpha-lipoic acid on peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a clinical study[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87 (38): 2706-2709.
- [5] Ge QM, Dong Y, Zhang HM, et al. Effects of intermittent high glucose on oxidative stress in endothelial cells[J]. Acta Diabetol, 2010, 47 (Suppl 1): 97-103.
- [6] Susztak K, Raft AC, Seifer M, et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2006, 55 (1): 225-233.
- [7] Kim Km, Kim Ys, Jung DH, et al. Increased glyoxalase 1 levels inhibit accumulation of oxidative stress and advanced glycation end product in mouse mesangial cells cultured in high glucose[J]. Exp Cell Res, 2012, 318 (2): 152-159.
- [8] Lee EA, Seo JY, Jiang Z, et al. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney[J]. Kidney Int, 2005, 67 (5): 1762-1771.
- [9] Bhatia S, Shukla R, Venkata Madhu S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy[J]. Clin Biochem, 2003, 36 (7): 557-562.
- [10] Balkis Budin S, Othman F, Louis SR, et al. Effect of alpha-lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats[J]. Rom J Morphol Embryol, 2009, 50 (1): 23-30.
- [11] 代新华, 张志利, 王文萍, 等. α -硫辛酸降低糖尿病大鼠氧化应激及对肾脏的保护作用[J]. 当代医学, 2011, 17 (10): 15-16.

(2012-12-10 收稿 2013-01-20 修回)

ed in this study. The meaningful early diagnostic criteria were screened by comparison of urinalysis, the value of blood uric acid and kidney ultrasound examination. **Results** Urinalysis, the value of blood uric acid, and kidney ultrasound examination had clearly significant difference among Group A, B and C($\chi^2 = 10.269, P = 0.006; F = 61.235, P = 0.000; \chi^2 = 14.869, P = 0.001$); the value of blood uric acid in urinalysis had clearly significant difference between Group A and C($\chi^2 = 10.269, P = 0.006; F = 61.235, P = 0.000; \chi^2 = 14.869, P = 0.001$); the value of blood uric acid, kidney ultrasound examination showed clearly significant difference between Group A and B($\chi^2 = 1.143, P = 0.285; F = 43.213, P = 0.000$). **Conclusion** Patients who have unexplained extrapyramidal disorder, with abnormal urinalysis or/and lower value of blood uric acid, or patients who have unexplained liver disease, with urinalysis, lower value of blood uric acid or/and abnormal kidney ultrasound, should be highly suspicious of having the possibility of HLD, and further copper metabolic examination to make clear diagnosis is recommended.

[**Key words**] Urinalysis; Value of blood uric acid; Kidney ultrasound examination; Hepatolenticular degeneration; Diagnosis

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson's disease, WD), 世界范围的发病率约为 1/30 000 ~ 1/100 000^[1], 仅我单位行大样本流行病学调查发现其发病率明显高于西方国家^[2]。该病是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病, 由于铜在肝、脑、肾、角膜等组织中沉积引起相应器官功能障碍, 临床以肝硬化、神经/精神症状、角膜 K-F 环等为主要表现^[3], 如不及时诊治, 其致残率及致死率均较高。该病早期容易误诊^[4], 我院所作的调查^[1]发现被误诊的病名多达百余种。故 HLD 早期诊断指标的筛选和诊断流程的完善迫在眉睫。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集整理 2009 年 1 月到 2010 年 6 月期间在我院住院的 HLD 患者 (院外未进行过驱铜治疗) 的病例资料 185 例作为 HLD 组 (A 组)。入选的病例均符合肝豆状核变性诊断标准^[5]; 54 例非 HLD 肝脏疾病的患者作为非 HLD 肝病组 (B 组), 其中乙型肝炎 8 例, 乙肝肝硬化 19 例, 原发性肝癌 4 例, 布加综合征 1 例, 药物性肝炎 1 例, 急性黄疸型肝炎 3 例, 丙肝肝硬化 1 例, 自身免疫性肝炎 1 例, 酒精肝硬化 2 例, 脂肪肝 1 例, 活动性肝硬化 5 例, 胆囊炎 1 例, 肝囊肿 1 例, 乙肝肝硬化合并原发性肝癌 5 例; 在我院住院的 18 例非 HLD 其他锥体外系疾病患者作为非 HLD 锥体外系疾病组 (C 组), 其中青年型帕金森病 8 例, 小舞蹈病 2 例, 特发性震颤 5 例, 遗传性脊髓小脑共济失调 1 例, 帕金森综合征 1 例, 苍白球黑质红核色素变性 1 例。

1.2 研究方法 收集 3 组患者的尿常规 (采用华通

HT150 尿液分析仪分析)、肾功能检查 (采用日立 7020 生化仪) 及肾脏超声 (采用 Aloka SSD - 1100 型 B 型超声诊断仪, 探头频率 3.5 MHz) 检查结果。

1.3 统计方法 所有数据分析均应用 SPSS 11.5 统计软件。计量资料数值以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布数据多样本间采用单因素方差分析, 组间多重比较方差齐时采用 LSD 法, 方差不齐时采用 Dunnett S 法; 分类变量资料统计采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿常规检查 A、B、C 组之间差异有统计学意义 ($P = 0.006$); 将尿常规检查结果两两比较, A、C 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.264, P = 0.002$), A、B 组之间差异无统计学意义 ($\chi = 1.143, P = 0.285$), 但细究其异常的类别, 分布如下: HLD 组以尿红细胞阳性居多, 共 35 例, 合并尿红细胞和白细胞阳性 (22 例) 第 2 位, 尿白细胞阳性的 7 例, 无一例尿胆原异常或者尿比重异常。而非 HLD 肝脏疾病组尿常规异常原因排名前 3 位的分别为尿蛋白阳性 (6 例)、尿胆原异常 (3 例) 和尿 RBC 阳性 (3 例)。A、B 组间在各类异常比例上差异有统计学意义 ($\chi = 35.598, P = 0.000$)。

2.2 肾功能检查 A、B 组患者经方差分析发现尿素氮、肌酐和血尿酸 3 项指标的差异有统计学意义 ($P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$)。A、C 组的比较中发现尿素氮和肌酐 2 型指标上差异无统计学意义 ($P = 0.631, P = 0.544$), 血尿酸的比较差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。A 组尿素氮、肌酐和血尿酸与 B 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$)。详见表 1。

表 1 三组患者肾功能检查结果

组别	n	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	血尿酸 (μmol/L)
HLD	185	4.84 ± 1.97	60.73 ± 21.23	151.85 ± 90.02
非 HLD 肝病组	54	6.69 ± 3.03	81.51 ± 54.84	313.63 ± 112.52
非 HLD 锥体外系疾病组	18	4.47 ± 1.26	65.47 ± 19.91	320.94 ± 172.55
F 值		14.660	8.817	61.235
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 肾脏超声结果 A、B 组组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.947, P = 0.000$); A、C 组组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.557, P = 0.212$)。详见表 2。

表 2 三组患者尿常规及肾脏超声检查间关系[n(%)]

组别	n	尿常规检查		肾脏超声检查	
		正常	异常	正常	异常
HLD	185	60(45.11)	73(54.89)	129(70.49)	54(29.51)
非 HLD 肝脏疾病组	54	28(53.84)	24(46.16)	45(95.74)	2(4.26)
非 HLD 锥体外系疾病组	18	15(83.33)	3(46.67)	11(91.66)	1(8.34)
χ^2 值		10.269		14.869	
P 值		0.006		0.001	

3 讨论

由于铜在肾脏的沉积所造成的损害以近曲肾小管上皮细胞最明显,远曲肾小管和肾小球囊也可受损。临床上可出现蛋白尿、血尿、血尿酸尿、高钙磷尿,尿比重下降等^[6],故以尿常规异常为主要表现或首发症状的并不少见。秦社灵等^[7]曾报道以反复水肿、蛋白尿、血尿等肾损害为表现起病的 HLD 患者。我们研究发现在以锥体外系症状表现的患者中如出现尿常规的异常,应建议进一步做铜代谢检查;在以肝病症状表现的患者中如出现尿比重异常和尿胆原阳性,应高度怀疑肝脏疾病;若出现尿红细胞和(或)尿白细胞阳性则建议进一步做铜代谢检查。

血尿酸浓度降低时由于各种原因致肾小管重吸收血尿酸功能损害,尿中大量丢失,以及肝功能严重损害血尿酸生成减少,可见于 HLD^[8]。我们的研究中 HLD 患者 183 例,其中 113 例异常(61.74%);对照组共 47 例,19 例异常(40.4%),可能和肝病患者肝功能严重损害有关,对照组 2 共 17 例,3 例异常(17.6%)。故无论以锥体外系和肝脏疾病的表现,怀疑是 HLD 的患者,血尿酸值低则建议进一步做铜代谢检查。

本单位前期研究^[9]发现 HLD 患者大多有明显的声像图改变,HLD 肾脏声像图改变为皮质回声增多、增粗、增强,分布杂乱,或呈多行性小光斑回声,肾皮质与肾髓质界限清晰,并提出此种改变与其他慢性肾病侵犯全肾的声像图改变有明显的区别^[10]。曾有研究通过对 60 例肝豆状核变性患者肝肾超声检查的结果进行回顾性分析,认为超声诊断肝豆状核变性肾脏损害具有重要的临床价值^[11]。

总之,HLD 是多脏器受累的全身性代谢性疾病,铜沉积引起的肾损害症状应引起医生的重视,在有锥体外系症状的患者中出现尿常规的异常和血尿酸减

低,或在不明原因的肝病患者中出现肾脏损害,应高度怀疑 HLD 的可能,需行铜代谢、角膜 K-F 环等检查以明确或排除本病的诊断,以最大限度减少误诊的发生。

参考文献

[1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson’s disease[J]. Lancet, 2007, 369 (3): 397 – 408.

[2] 胡文彬, 韩咏竹, 薛本春. 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 4 (13): 894 – 897.

[3] Gupta A, Maulik M, Nasipuri P, et al. Molecular diagnosis of Wilson disease using prevalent mutations and informative single – nucleotide polymorphism markers[J]. Clin Chem, 2007, 53 (9): 1601 – 1608.

[4] 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 – 643.

[5] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 173.

[6] 张娟. 肝豆状核变性病人尿系列蛋白指标临床分析[J]. 光明中医, 2008, 12 (23): 1947 – 1949.

[7] 秦社灵, 张贺, 韩伶敏. 以肾损害为主的肝豆状核变性误诊 19 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 4 (7): 1323.

[8] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 355.

[9] 苏增锋, 胡文彬, 胡纪源, 等. 120 例肝豆状核变性肾脏声像图分析临床超声[J]. 医学杂志, 2007, 8 (8): 502 – 503.

[10] 胡纪源, 洪铭范, 苏增锋, 等. 1200 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.

[11] 常丽娜, 徐允鹏. 超声诊断肝豆状核变性肾脏损害的临床价值[J]. 安徽医学, 2010, 31 (8): 941.

(2012-08-17 收稿 2012-12-14 修回)