

膜炎的临床研究、诊断、实验室及辅助检查水平有了很大提高,临床医生对葡萄膜炎的诊治逐渐步入规范化渠道,这将为广大葡萄膜炎患者带来福音。

参考文献

- 1 杨培增. 临床葡萄膜炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:33-40,460,562,656
- 2 Bloch ME, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease[J]. Am J Ophthalmol, 1987, 103(2):234-235
- 3 杨培增, 张震, 王红, 等. 葡萄膜炎的临床类型及病因探讨[J]. 中华眼底病杂志, 2002, 18(4):253-255
- 4 谢楚芳, 黄祥坤, 杨培增, 等. 1100例葡萄膜炎临床分析[J]. 中国实用眼科杂志. 1999, 17(8):477-479
- 5 Ebrahim MN, Masoud S, Carl PH, et al. Patterns of uveitis in the Middle East and Europe[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2011, 6(4):233-240
- 6 Yang P, Fang W, Meng Q, et al. Clinical features of Chinese patients with Behcet's Disease[J]. Ophthalmology, 2008, 115(2):312-318
- 7 Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's syndrome[J]. Drugs, 2012, 72(17):2223-2241
- 8 Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China[J]. Curr Eye Res, 2005, 30(11):943-948
- 9 Sittivarakul W, Bhurayanontachai P, Ratanasukon M. Pattern of uveitis in a university-based referral center in southern Thailand[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2013, 21(1):38-45
- 10 Zheng MQ, Wang YQ, Lu XY, et al. Clinical analysis of 240 patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis[J]. Yan Ke Xue Bao, 2012, 27(4):169-172
- 11 Ji SX, Yin XL, Yuan RD, et al. Clinical features of ankylosing spondylitis associated with acute anterior uveitis in Chinese patients[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(2):164-166
- 12 郑曰忠, 时冀川. 前葡萄膜炎的临床诊治分析[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(1):25-28
- 13 杨培增. 关注我国葡萄膜炎的病因和类型的变化[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(10):865-866
- 14 张美芬. 警惕梅毒性葡萄膜炎[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(10):867-869

(收稿日期:2013-04-02)

(修回日期:2013-04-07)

Wilson 病 Kayser - Fleischer 环相关因素分析

王共强 张 龙 马心锋 韩 丽 韦玉国

摘 要 目的 探讨 Wilson 病(Wilson's disease, WD)角膜 Kayser - Fleischer(K - F)环临床特点及相关因素。方法 对 116 例 WD 患者 K - F 环进行量化分级,运用 SPSS19.0 软件进行 Logistic 回归分析探讨 K - F 环分级与临床资料、生化指标的相关性。结果 116 例 WD 患者 K - F 环总阳性率 90.5%,其中脑型阳性率最高(96.8%),其次肝型阳性率 75%,症状前型阳性率 66.7%。K - F 环分级大小与临床严重程度呈正相关($P < 0.05$);与病程、临床类型、Sco、CP、肝功能等指标无相关性($P > 0.05$)。结论 K - F 环可能是 WD 一个相对独立的临床体征,其分级大小可作为 WD 病情严重程度判断的指标之一。

关键词 Wilson 病 肝豆状核变性 K - F 环 Logistic 回归分析

Analysis on Related Factors of Kayser - Fleischer Ring in Patients with Wilson's Disease. Wang Gongqiang, Zhang Long, Ma Xinfeng, Han Li, Wei Yuguo. Institute of Neurology of Anhui College of TCM, Anhui 230061, China.

Abstract Objective To probe into clinical features and related factors of Kayser - Fleischer(K - F) ring in patients with Wilson's disease(WD). **Methods** Logistic regression were used to analyze the associativity of K - F ring grades and clinical materials, chemical indices of 116 WD cases using SPSS 19.0 software. **Results** The total positive rates of K - F ring were 90.5% in 116 WD cases. Among them, cerebral-type patients were 96.8%, liver-type patients were 75%, presymptom-type patients were 66.7%. Logistic regression analysis showed that there was positive correlation between grades of K - F ring and clinical severity($P < 0.05$), but there were no relation with course, clinical types, Sco, CP, liver function and other indicators($P > 0.05$). **Conclusion** The K - F ring may be a relatively independent clinical signs in WD, its grades can be used as one of the indicators to judge the clinical severity.

Key words Wilson's disease; Hepatolenticular degeneration; Kayser - Fleischer ring; Logistic regression analysis

基金项目:安徽省卫生厅中医药科研基金资助项目(2012zy65);安徽中医学院自然科学基金项目(2011zr011B)

作者单位:230061 合肥,安徽中医学院神经病学研究所

通讯作者:王共强,电子信箱:wgg616@163.com

Wilson 病 (Wilson's disease, WD) 又称肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病, 由于铜离子在肝、脑、角膜等组织脏器中沉积, 患者可出现肝硬化、神经/精神症状、角膜 Kayser - Fleischer (K - F) 环等临床表现^[1]。K - F 环是由于铜沉积在角膜周边后弹力层及其附近的外浓内淡的棕黄色环, 被认为是 Wilson 病的临床标志性体征。本文通过对 116 例 WD 患者进行 K - F 环量化分级并搜集其临床资料及生化指标, 运用现代统计学方法, 探讨 K - F 环分级大小的相关因素, 以期对 WD 的早期诊断提供理论依据。

对象与方法

1. 一般资料: 选择 2011 年 3 月 ~ 2012 年 9 月安徽中医院神经病学研究所附属医院神经内科住院的 WD 患者 116 例, 均符合纳入标准。其中男性 71 例 (61.2%), 患者平均年龄 24.25 ± 7.26 岁, 平均病程 7.41 ± 5.07 年; 女性 45 例 (38.8%), 平均年龄 25.09 ± 7.76 岁, 平均病程 5.82 ± 5.09 年。

2. 纳入标准: ①符合 WD 诊断标准; ②能配合临床调查、理化指标检测; ③签署知情同意书。

3. 排除标准: ①不符合上述纳入标准; ②合并有肝、胆、肾等躯体疾病; ③合并有精神疾病患者。

4. 诊断标准: 根据 Sternlieb 的 WD 诊断标准^[2], 具备以下其中 2 项者可诊断: ①具有锥体外系等神经系统的症状和体征; ②具有肝损害的症状和临床表现; ③眼裂隙灯下查角膜 K - F 环阳性; ④血清铜蓝蛋白降低或铜氧化酶活性降低, 血清铜蓝蛋白 $< 2 \text{ mg/L}$ 或铜氧化酶 < 0.21 活力单位。非典型病例根据临床表现, 结合实验室铜代谢指标异常 (24h 尿铜排泄增多 $> 100 \mu\text{g}/24\text{h}$, 血清铜减少), D - 青霉胺治疗有效和阳性家族史, 排除肝炎和其他锥体外系疾病后可诊断本病。

5. 临床分型及严重程度分级^[3]: 临床分型为 4 型, 症状前型无临床症状, 由于例行检查发现确诊; 肝型以肝功能异常、食欲不振、乏力、黄疸、腹腔积液或门脉高压症、脾功能亢进等肝脏损害为主要临床表现; 脑型以锥体外系症状、癫痫或精神症状等脑损害为主要临床表现; 脑 - 内脏型同时具有明显脑和肝、肾等内脏损害症状。临床严重程度分级参照 Goldstein (改良) 严重程度标准分为 0 ~ 5 级。0 级: 潜伏期或经治疗症状体征消失, 能正常生活和工作; 1 级: 言语清楚或稍缓慢, 步态欠稳, 四肢轻度震颤, 肌张力呈轻度齿轮样或铅管样增高, 或及轻度肝、脾大, 肝功能在正常范围, 日常生活能自理及从事轻工作; 2 级: 言语较慢且欠清, 四肢轻度挛缩, 能独立行走, 但步态不稳, 可有明显四肢震颤、扭转痉挛或舞蹈样不自主运动, 肌僵直或肌张力减低, 动作笨拙, 吃饭或端水洒落, 或及肝、脾轻至重度大, 轻度肝功能损害, 能在别人协助下料理部分生活; 3 级: 发音偏低, 言语缓慢不清晰, 但能表达内容, 吞咽稍缓慢, 能喂饲半流汁或软食, 四肢中度挛缩畸形, 肌力 $4^\circ \sim 5^\circ$, 能独坐或半卧, 能持物, 在扶持下能站立或短距离行走, 显著肌僵直, 严重四肢震颤、扭转痉挛或舞蹈样不自主

运动, 或及中度以上脾大、轻至中度腹腔积液, 中度肝损害, 不能料理日常生活; 4 级: 发音低微, 言语含糊不清, 仅能讲单词或不连贯短语, 能理解其部分内容, 吞咽缓慢, 能喂饲流汁或半流汁饮食, 偶有返呛, 四肢重度挛缩畸形, 肌力 $1^\circ \sim 3^\circ$, 能半卧, 需协助才能翻身, 有严重肌僵直、震颤、扭转痉挛或舞蹈样不自主运动, 或及中度脾大、腹腔积液, 严重肝功能损害; 5 级: 意识障碍或痴呆, 不能言语, 吞咽困难而不能进食, 四肢重度挛缩畸形, 肌力 $0^\circ \sim 2^\circ$, 不能翻身, 或及高度腹腔积液、严重肝功能损害。

6. 角膜 K - F 环量化分级: 为更有效提高 K - F 环量化区分度, 参照杨锡强等裂隙灯下 K - F 环分级标准^[4]进一步改良分 0 ~ 4 级: 0 级: 角膜无 K - F 环; 1 级: K - F 环局限于角膜缘上方或下方呈点状分布, 范围 $\leq 1/2$; 2 级: K - F 环局限于角膜缘上方或下方呈芽状分布, 范围 $\leq 1/2$; 3 级: K - F 环呈弧形分布, 占角膜缘范围 $> 1/2$, 但未达到全部角膜; 4 级: K - F 环呈圆环状分布, 全部角膜缘后均有色素环。

7. 生化检测指标: ①肝功能指标包括总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (Alb) 和球蛋白 (Glb); ②肾功能指标包括尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr); ③铜生化指标包括血清铜 (Cu)、铜蓝蛋白 (CP)、铜氧化酶 (Sco)、24h 尿铜; ④肝纤维化指标包括血清透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN)、IV 型胶原 (IV - C); ⑤血氨。生化指标均于入院后空腹抽取肘静脉血检测。

8. 统计学方法: 所有资料均使用 SPSS 19.0 统计学软件处理, 临床资料分布采用频数表达。相关性分析以 K - F 环分级大小作为因变量, 以临床资料及生化检测指标作为自变量。采用 Logistic 多元线性回归分析 (Enter 法) 进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. WD 患者 K - F 环分级分布状况: 由表 1 显示 116 例 WD 患者 K - F 环总阳性率 90.5%, 其中脑型阳性率最高 (96.8%), 其次脑 - 内脏型 (95.7%), 肝型阳性率 75%, 症状前型阳性率 66.7%。在 K - F 环量化分级上 4 级 45 例最多见 (38.8%), 1 级 10 例最少见 (8.6%)。

表 1 WD 患者 K - F 环分级分布状况 (n)

临床资料		n	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	阳性率(%)
性别	男性	71	8	8	10	14	31	88.7
	女性	45	3	2	13	13	14	93.3
临床类型	症状前型	3	1	1	0	0	1	66.7
	肝型	28	7	4	3	4	10	75.0
	脑型	62	2	4	17	12	27	96.8
	脑 - 内脏型	23	1	1	3	11	7	95.7
临床严重 分级	1 级	9	3	2	0	2	2	66.7
	2 级	31	3	5	7	9	7	90.3
	3 级	50	1	1	14	10	24	98.0
	4 级	26	4	2	2	6	12	84.6
合计		116	11	10	23	27	45	

2. K-F 环分级与临床资料、生化指标相关分析:由表 2 显示以 K-F 环分级作为因变量,以年龄、性别、病程、临床类型、临床分级 5 项临床资料及 18 项生化检测指标作为自变量。采用 Logistic 多元线性回归分析(Enter 法)结果显示 K-F 环分级与临床严重分级呈正相关($P < 0.05$),临床严重分级指标成为影响 K-F 环分级大小唯一有价值的相关因素。提示临床严重程度越明显,K-F 环分级越高。病程、性别、年龄、临床类型等指标在统计分析中均无相关性($P > 0.05$),说明 K-F 环分级大小与病程、年龄、临床类型、24h 尿铜、血氨、肝纤维化等指标无密切相关。

表 2 K-F 环分级大小与临床资料、生化指标相关分析

项目		相关系数			
		B	Beta	t	P
临床资料	年龄	0.005	0.029	0.106	0.917
	性别	-0.840	0.321	-1.463	0.155
	病程	-0.005	-0.272	-1.471	0.153
	临床类型	-0.577	-0.354	-1.159	0.257
	临床分级	0.852	0.588	2.276	0.031
铜生化	血 Cu	0.002	0.004	0.011	0.991
	血 CP	-0.015	-0.749	-0.951	0.350
	血 Sco	4.710	0.338	0.657	0.517
	24h 尿铜	0.000	0.071	0.357	0.724
肝功能	TBIL	0.204	1.315	0.762	0.453
	DBIL	-0.183	-0.535	-1.056	0.300
	IBIL	-0.147	-0.626	-0.576	0.569
	ALT	-0.004	-0.096	-0.378	0.709
	AST	0.025	0.471	1.261	0.218
	TP	0.017	0.137	0.692	0.495
	ALB	-0.022	-0.144	-0.753	0.458
	GLB	-0.021	-0.095	-0.454	0.653
血氨		-0.015	-0.151	-0.706	0.486
肝纤维化	HA	0.001	0.150	0.529	0.601
	LN	0.006	0.316	1.333	0.194
	IV-C	-0.007	-0.444	-1.348	0.189
肾功能	BUN	0.014	0.014	0.057	0.955
	Cr	-0.004	-0.296	-1.325	0.197
	常量	3.938		1.301	0.205

性别:男性=1,女性=2;临床类型:无症状型=1,肝型=2,脑型=3,脑-内脏型=4

讨 论

1. WD 患者 K-F 环的阳性率分布状况:本研究显示有神经系统症状的脑型、脑-内脏型患者出现 K-F 环的阳性率分别为 96.8%、95.7%。以肝脏疾病

为主要临床表现的肝型 WD 患者出现 K-F 环的阳性率分别为 75%,高于文献报道的 44%~62% 阳性率^[5]。无临床表现的症状前型患者出现 K-F 环的阳性率分别为 66.7%。与文献报道临床上出现神经系统症状出现 K-F 环的阳性率超过 95%,而无神经系统症状者约为 50% 不完全一致^[6]。25% 肝型患者无 K-F 环,由于肝脏疾病症状体隐性和无特异性,任何病因不明的肝脏疾病,即使无 K-F 环仍不能排除 WD。另外约 3.5% 有神经系统损害患者可无 K-F 环。K-F 环是 WD 的一个特征性症状,但在有神经精神症状表现的脑型、脑-内脏型患者中不能以无 K-F 环作为 WD 的排除标准,仍需警惕该病的可能。

2. WD 患者 K-F 环分级与临床资料相关性分析:K-F 环是铜沉积在角膜周边后弹力层及其附近的外浓内淡的棕黄色环,早期在上方和下方的角膜缘形成新月形,最后成环。本研究显示 K-F 环分级大小与临床严重程度分级呈正相关($P < 0.01$),临床严重程度级别越高,K-F 环分级越大。有研究发现 K-F 环分级大小与 WD 的诊断、治疗及转归有较大关系,其分级小者病情可能较轻,症状易控制,转归较好。分级大者病情一般较重,恢复缓慢,治疗困难,转归较差,甚至恶化直至死亡^[7]。因此 K-F 环除与诊断有关外,其分级大小还可反映临床病情的严重程度。罗继红等^[8]研究发现 K-F 环分级大小与发病年龄和病程有一定关系,年龄越大,病程越长,K-F 环分级越高。但本研究中 3 例症状前型患者 K-F 环分级有 2 例出现分别为 1 级、4 级的 K-F 环,且本研究回归分析结果也说明 K-F 环分级大小与年龄、病程、临床类型无关,正如有研究认为 K-F 环也可作为首发症状而早于肝脏与神经症状出现^[9]。

3. WD 患者 K-F 环分级与生化指标相关性分析:血 CP 在体内具有氧化酶的活性作用,是血 Sco 中最重要的。WD 是由于 apo-CP 无法与铜结合,缺乏氧化活性,半衰期缩短,使其 mRNA 水平降低,继发血 CP 浓度下降,所以该病的本质是 Cu 在肝脏器官中蓄积所导致,而并非 CP 的缺乏^[10]。因此,血 CP 水平与肝脏 Cu 蓄积的严重程度有关。另外,血 CP 下降可作为判断慢性肝病的辅助指标之一,并非 WD 所特有^[11]。本研究显示 K-F 环分级大小与血 CP、Sco、Cr 及肝功能、肝纤维化等生化指标无显著相关性($P > 0.05$)。可见,K-F 环分级大小并不能反映患者肝脏 Cu 蓄积及肝肾功能损害的程度。

综上所述, K-F 环可能是 WD 一个相对独立的临床体征, K-F 环分级大小可反映临床病情的严重程度, 但与临床类型、年龄、病程、铜生化、肝肾功能、肝纤维化等指标可能无明显相关。由此可见角膜 K-F 环不仅有助于 WD 的早期诊断, 其分级大小还可作为 WD 病情严重程度判断的重要指标之一。本研究中 K-F 环分级部分亚组病例数偏少, 可能会对研究结果有一定的影响, 因此有必要扩大样本量深入研究进一步证实这一结果。

参考文献

- 1 Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408
- 2 Sternlieb. Perspectives on Wilson's disease[J]. Hepatology, 1990, 12(5): 1234-1239
- 3 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 16-205
- 4 杨锡强, 易著文. 儿科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 173
- 5 Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1): 115-120
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-685
- 7 詹美英. 浅析角膜 K-F 环和肝豆状核变性转归的关系[J]. 中国实用眼科杂志, 2009, 27(2): 184-185
- 8 罗继红, 梁娜. 角膜 K-F 环与肝豆状核变性关系的临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(4): 241-242
- 9 霍丽君, 廖瑞瑞, 陈雪梅. Wilson 病的眼部表现[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(2): 128-130
- 10 周怡言, 王晓平. 低铜蓝蛋白血症及基因研究的进展[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(6): 429-431
- 11 陈忠城, 李清, 潘晓婷. 慢性乙型肝炎患者检测血清转铁蛋白、铜蓝蛋白的临床意义[J]. 广西医学, 2012, 34(7): 873-874

(收稿日期: 2012-12-24)

(修回日期: 2012-12-31)

脑复聪对脂多糖激活的小胶质细胞合成环氧合酶-2 和分泌前列腺素 E₂ 作用的实验研究

崔雅忠 景光婵 张孟仁 刘玉琴 顾 蓓

摘要 目的 观察中药脑复聪(NFC)含药血清对脂多糖(LPS)激活后的小鼠神经小胶质细胞 BV-2 的形态、BV-2 中环氧合酶-2(COX-2)蛋白的表达以及 BV-2 上清液中前列腺素 E₂(PGE₂)分泌量水平的影响。方法 将体外培养的小鼠神经小胶质细胞 BV-2 分成: 正常对照组、LPS 组、NFC 血清组(高、中、低剂量)培养 24h, 用倒置相差显微镜观察细胞形态, 蛋白印迹方法检测 BV-2 中 COX-2 蛋白的表达, 酶联免疫吸附法测定培养 BV-2 上清液中 PGE₂ 蛋白的浓度。结果 (1) NFC 各组对 LPS 所致的 BV-2 细胞形态变化均有一定的恢复作用。(2) LPS 组 BV-2 中 COX-2 含量较正常对照组升高; 与 LPS 组相比, NFC 含药血清各剂量组 COX-2 蛋白含量均下降。(3) BV-2 上清液中 PGE₂ 蛋白的浓度 LPS 组较正常对照组含量升高; 与 LPS 组相比, NFC 各剂量组 PGE₂ 含量均下降。结论 NFC 含药血清可以显著下调 LPS 激活后 BV-2 中 COX-2 蛋白的表达量并显著减少 BV-2 上清液中 PGE₂ 的分泌量, 减轻炎症反应, 改善细胞形态。

关键词 脂多糖 小胶质细胞 环氧合酶 2 前列腺素 E₂ 脑复聪

Experimental Study on the Effects of Naofucong on Lipopolysaccharide-activated Synthesis of Cyclooxygenase-2 and Secretion of Prostaglandin E₂ by Microglia. Cui Yazhong, Jing Guangchan, Zhang Mengren, Liu Yuqin, Gu Bei. Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective To observe the effects of Naofucong serum on morphology of the mouse microglia BV-2, expression of COX-2 protein in BV-2, and the level of PGE₂ secreted in the supernatant of the BV-2 culture after lipopolysaccharide activation. **Methods** Mouse microglia BV-2 cells incubated in vitro were divided into three groups: the normal control group, the LPS group and the high-, moderate- and low-dose of NFC serum groups. After 24h incubation, the morphology of microglia was observed with inverted phase contrast microscope, and the expression of the COX-2 protein was detected by Western blot, and the level of PGE₂ protein in the supernatant

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院中医科(崔雅忠、景光婵、张孟仁); 中国医学科学院基础医学研究所(刘玉琴、顾蓓)