

肝纤维化血清学指标对肝豆状核变性家族中无肝豆状核病变诊断依据的同胞兄妹的临床诊断意义

丛时兵, 吕有奎, 吴君霞, 洪铭范, 韩咏竹, 杨任民
(安徽中医学院神经病学研究所 230031)

关键词 肝豆状核变性; 透明质酸; 层黏连蛋白; IV型胶原; 筛查; 诊断

摘要 **目的:** 探讨肝纤维化血清学指标对肝豆状核变性(HLD)家族中无肝豆状核病变诊断依据的同胞兄妹的诊断意义。**方法:** 选取 94 例 HLD 家族中无肝豆状核病变诊断依据的同胞兄妹经检查确诊为 HLD 者为 HLD 组; 70 例 HLD 家族中无 HLD 病变诊断依据的同胞兄妹经检查排除 HLD 者为非 HLD 组; 70 名健康自愿者为健康对照组。对 3 组肝纤维化血清学指标透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)及 IV 型胶原(IV -C)用放射免疫法进行检测和分析。**结果:** HLD 组 HA、LN 和 IV -C 平均值分别为 $(139.26 \pm 74.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(126.85 \pm 24.44) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(82.02 \pm 31.23) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 明显高于非 HLD 组 $(51.32 \pm 19.54) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(65.72 \pm 20.35) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(34.82 \pm 11.56) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及健康对照组 $(46.75 \pm 20.93) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(68.92 \pm 22.17) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(33.57 \pm 12.39) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.01$, 非 HLD 组与健康对照组间差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。**结论:** 肝纤维化血清学指标检测可作为 HLD 家族中无 HLD 病变诊断依据的同胞兄妹筛查和临床诊断 HLD 的指标之一。

Significance of Hepatic Fibrosis Serum Index Sign for Diagnosing Sibling of Hepatolenticular Degeneration Proband CONG Shi-Bing, LV You-Kui, WU Jun-Xia, HONG Ming-Fan, HAN Yong-Zhu, YANG Ren-Min Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230031, China

KEY WORDS hepatolenticular degeneration; hyaluronic acid; laminin; type IV collagen; screening; diagnosis

ABSTRACT **Aim:** Study the significance of hepatic fibrosis serum index sign for diagnosing sibling of hepatolenticular degeneration(HLD) proband. **Methods:** Select at random 94 cases of HLD proband sibling as HLD group, who have been diagnosed with HLD and without showing any symptom. For the first time they are admitted into the hospital due to this diagnosis, not treated with decopper. 70 cases of sibling of HLD proband, who have been diagnosed without HLD, are used as the control group of non-HLD patients. 70 healthy persons are used as the healthy control group. Measure the hepatic fibrosis serum index sign of different groups of persons mentioned above, including HA, LN and IV -C with RIA and analyze them. **Results:** The average values of HA, LN and IV -C of the HLD group are respectively $(139.26 \pm 74.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(126.85 \pm 24.44) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(82.02 \pm 31.23) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; which are obviously higher than those of the non-HLD group [$(51.32 \pm 19.54) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(65.72 \pm 20.35) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $(34.82 \pm 11.56) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$] as well as those of the healthy

[文章编号] 1008-0678(2008)04-0357-04

[中图分类号] R742.4

[文献标识码] A

[基金项目] 安徽省卫生厅自然科学基金项目(项目编号: 2002A020)

[作者简介] 丛时兵,男(1965-),医学硕士,副主任医师,现在安徽省濉溪县医院神经内科工作(235100),从事脑血管病及锥体外系疾病的研究。

[通讯作者] 杨任民

control group [(46.75 ± 20.93) ng·mL⁻¹, (68.92 ± 22.17) ng·mL⁻¹, (33.57 ± 12.39) ng·mL⁻¹]. Their *P* values are all less than 0.01. The differences between the non-HLD group and the healthy control group are not significant (*P* > 0.05). **Conclusion:** Hepatic fibrosis serum index sign can be used as one of the indexes for screening and diagnosing HLD of siblings of HLD probands.

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,在神经系统遗传性疾病中是最常见的疾病之一,也是金属代谢障碍性疾病的代表性疾病之一。由铜代谢异常导致大量铜在肝脏及脑等组织器官中沉积而发病。因种族和个体差异的不同, Cu²⁺在体内各脏器沉着的速度、沉着部位的先后及分布的程度不同,出现复杂多样的临床表现,但无论是脑型、肝型还是其他类型,所有患者均表现有不同程度的肝脏慢性损害。肝纤维化是从慢性肝损害到肝硬化的必经阶段。而透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白 laminin, LN)及IV型胶原(type IV collagen, IV-C)等是较为肯定的,可反映肝纤维化程度的血清学指标^[1]。本所自2001年12月至2005年9月对94例HLD家族中无HLD病变依据的同胞兄妹中尚未有任何临床症状,但经铜代谢检查、角膜K-F环、肝脏B超声像图及脑部CT或MRI检查确诊为HLD者的肝纤维化3项血清学指标进行了前瞻性研究,现报告如下。

材料与方法

主要实验试剂及器材 ①HA、LN、IV-C放射免疫分析测定盒购于上海海研所生物技术中心;②γ放射免疫记数仪:GC-911型(中国科技大学中佳公司生产)。

入组标准

1. 健康对照组:70名健康自愿者,男42名,女28名,年龄11~51岁,平均(17.90 ± 5.61)岁。采血前均做肝功能、乙肝5项(HBsAg、Anti-HBs、HBeAg、Anti-HBe、Anti-HBc)、丙肝抗体(Anti-HCV)及肝、脾、肾B超检查未见异常。

2. HLD组:在安徽中医学院神经病学研究所附属医院选取2001年12月至2005年9月HLD家族中无HLD病变依据的同胞兄妹中尚未有任何内科及神经系统症状,但经检查血清铜蓝蛋白<200 mg·L⁻¹、血清铜<10 μmol·L⁻¹、尿铜>1.6 μmol·24 h⁻¹、角膜K-F环阳性、肝脏B超声像图^[2,3]及脑部CT或MRI检查提示脑萎缩、基底节区(双侧豆状核区)低密度灶而确诊。除外任何其他能引起肝脏慢性损害疾患(如病毒性肝炎、工业毒物或药物中毒、乙醇中毒、胆汁淤积、循环障碍、营养障碍、免疫紊乱、寄生虫感染及其他代谢障碍性疾病等)。

最终完成本实验研究94例,男61例,女33例;年

龄3~45岁,平均(16.45 ± 8.71)岁。

3. 非HLD组:选取2001年12月至2005年9月已证实为HLD家族中无HLD病变依据的同胞兄妹中经血清铜蓝蛋白、血清铜、尿铜、角膜K-F环、肝脏B超声像图检查并均不符合HLD诊断依据,可排除HLD诊断者70例,男41例,女29例,年龄4岁~42岁,平均(16.53 ± 6.41)岁。

血清标本采集 70名健康自愿者、70例非HLD者和94例HLD患者入院后清晨抽取空腹静脉血6 mL, 2~8℃静置8 h, 4℃低温冷冻离心,取血清约3 mL,等分于6个血清管中,置于-70℃冰箱中保存,分批测定HA、LN、IV-C。

血清标本放射免疫法测定

1. 测定HA步骤:①不同浓度的HA标准液50 μL加入标准管中;②待测血清50 μL加入标本管中;③试剂I 100 μL加入标准管和标本管中;④¹²⁵I-HA液100 μL加入标准管和标本管中,混匀37℃水浴30 min;⑤第一抗体100 μL加入标准管和标本管中,混匀37℃水浴30 min;⑥第二抗体100 μL加入标准管和标本管中,混匀37℃水浴30 min;⑦3 500 r·min⁻¹ 4℃离心15 min,吸弃上清液,由自动γ-计数器预先编制的程序给出有关参数、标准曲线及样品浓度,直接测出样品浓度。

2. 测定LN步骤:①不同浓度的LN标准液50 μL加入标准管中;②将待测血清50 μL加入标本管中;③第一抗体100 μL加入标准管和标本管中;④¹²⁵I-LN液100 μL加入标准管和标本管中,振荡摇匀4~8℃放置5 h;⑤第二抗体100 μL加入标准管和标本管中,振荡摇匀4~8℃放置30 min;⑥4 000 r·min⁻¹ 4℃离心15 min,吸弃上清液,由自动γ-计数器预先编制的程序给出有关参数、标准曲线及样品浓度,直接测出样品浓度。

3. 测定IV-C步骤同LN。

若发现测定结果数据有波动,及时分析原因,而后再次测定,以保证数据的准确性。

统计学方法 统计结果以表格形式列出,计量资料的统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,成组资料均数比较采用双侧*t*检验,全部数据均录入计算机以SPSS 10.0统计软件进行处理。

结 果

HLD组HA、LN、IV-C与健康对照组比较 HLD

组 HA(139.26 ± 74.15)ng·mL⁻¹ 明显高于健康对照组 (46.75 ± 20.93) ng·mL⁻¹, $P=1.132 E - 20$; HLD 组 LN (126.85 ± 24.44) ng·mL⁻¹ 明显高于正常对照组 (68.92 ± 22.17) ng·mL⁻¹, $P=2.719 E - 34$; HLD 组 IV -C(82.02 ± 31.23) ng·mL⁻¹ 明显高于健康对照组 (33.57 ± 12.39) ng·mL⁻¹, $P=7.636 E - 27$ (表 1)。

HLD 组 HA、LN、IV -C 与非 HLD 组比较 HLD 组 HA(139.26 ± 74.15) ng·mL⁻¹ 明显高于非 HLD 组 (51.32 ± 19.54) ng·mL⁻¹, $P=9.113 E - 21$; HLD 组 LN (126.85 ± 24.44) ng·mL⁻¹ 明显高于非 HLD 组 (65.72 ±

20.35) ng·mL⁻¹, $P=2.561 E - 30$; HLD 组 IV -C(82.02 ± 31.23) ng·mL⁻¹ 明显高于非 HLD 组 (34.82 ± 11.56) ng·mL⁻¹, $P=6.377 E - 26$ (表 1)。

非 HLD 组 HA、LN、IV -C 与健康对照组比较 非 HLD 组 HA(51.32 ± 19.54)ng·mL⁻¹ 与健康对照组 (46.75 ± 20.93) ng·mL⁻¹ 的差异无统计学意义, $P=0.322$; 非 HLD 组 LN(65.72 ± 20.35)ng·mL⁻¹ 与健康对照组 (68.92 ± 22.17) ng·mL⁻¹ 的差异无统计学意义, $P=0.513$; 非 HLD 组 IV -C(34.82 ± 11.56) ng·mL⁻¹ 与健康对照组 (33.57 ± 12.39) ng·mL⁻¹ 的差异无统计学意义, $P=0.612$ (表 1)。

表 1 3 组间 HA、LN、IV -C 血清中含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison with concentration of HA, LN, IV-C in serum of three groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 <i>n</i>	HA (ng·mL ⁻¹)	LN (ng·mL ⁻¹)	IV-C (ng·mL ⁻¹)
HLD 组 HLD group	94	139.26±74.15 ¹	126.85±24.44 ¹	82.02±31.23 ¹
非 HLD 组 Non-HLD group	70	51.32±19.54 ²	65.72±20.35 ²	34.82±11.56 ²
健康对照组 Healthy control group	70	46.75±20.93	68.92±22.17	33.57±12.39

¹与健康对照组及非 HLD 组比差异有统计学意义($P < 0.01$); ²与健康对照组比差异无统计学意义($P > 0.05$)

¹Compared with healthy control group and Non-HLD group, with statistical significance ($P < 0.01$), ²Compared with healthy control group, without statistical significance($P > 0.05$)

讨 论

HLD 为铜代谢障碍性疾病, 而肝脏又是人体内铜的主要蓄积器官, 而且远高于其他脏器。因此, 无论是脑型、肝型还是其他类型, HLD 患者的肝脏慢性损害是普遍存在的。HLD 患者出生起至 5 岁左右, 铜已在肝脏内蓄积, 称肝铜蓄积期, 此期可无任何临床症状。5~10 岁进入肝铜饱和期, 游离铜在细胞质内逐渐饱和并进入溶酶体内, 引起溶酶体肿胀、破裂, 肝细胞弥漫性坏死和显著的肝纤维组织增生, 临床上表现为代偿性肝硬化或活动性坏死后肝硬化。其后由于肝铜的不断释放而引起脑内铜的蓄积并出现脑部症状, 但肝脏损害贯穿于 HLD 的整个过程。

近年来的研究发现肝纤维化血清学指标的测定, 尤其是多项联合测定与肝纤维化程度(分期)及肝组织病理学(分级)呈正相关^[4-9], 肝纤维化血清学指标是判断各类肝病肝纤维化程度的较可靠指标。HLD 患者在临床症状出现之后均有肝纤维化血清学指标明显升高^[10], 经长期和有效的驱铜治疗可使 HLD 患者的肝纤维化血清学指标明显降低, 肝纤维化程度明显改善^[11]。然而我们在临床上发现 HLD 家族中无 HLD 病变依据的同胞兄妹中尚无任何

临床症状, 但经铜代谢、角膜 K-F 环、肝脏 B 超声像图及脑部 CT 或 MRI 检查确诊而住院治疗的患者中, 肝纤维化血清学指标亦较正常人增高, 且与其同胞及其他 HLD 患者的肝纤维化血清学指标不相上下。因此, 本研究对此类患者的肝纤维化血清学指标进行了前瞻性研究, 结果 HLD 组 HA、LN、IV -C 与健康对照组和非 HLD 组比较差异有统计学意义, 证实了我们的初步发现。

肝纤维化血清学检测的意义在于: 虽然 HLD 家族中无 HLD 病变依据的同胞兄妹需要进行 HLD 的筛查, 但由于 HLD 为一较少见的疾病, 各地、市级以下医院中几乎没有开展铜代谢检查项目。因此, 患者及家属必须到省级以上医院才能作相关检查, 而肝纤维化血清学指标的测定在大部分县级医院即可完成, 故 HLD 家族中无 HLD 病变依据的同胞兄妹在作 HLD 的筛查时, 可在当地县级医院先作肝纤维化血清学指标的测定, 待结果阳性后再到上级医院作进一步确诊。肝纤维化血清学指标可作为 HLD 家族中无 HLD 病变依据的同胞兄妹筛查和诊断 HLD 的指标之一。

参考文献

[1] 罗瑞虹, 杨绍基, 谢俊强, 等. 五项血清学指标在诊断肝纤维化

中的应用和筛选[J]. 中华内科杂志, 2000, 39:415-416

[2] 王兴族, 李传富, 王宁新, 等. 38 例肝豆状核变性肝肾声像图研究[J]. 中华超声影像学杂志, 1993, 2:58-60

[3] 王兴族, 王金萍, 王宁新, 等. 肝豆状核变性肝脏声像图特征的再探讨[J]. 安徽中医学院学报, 1998, 17:51-52

[4] 张顺财, 贺伯明, 方国汀, 等. 胶原 IV 型血清检测对肝纤维化的诊断价值[J]. 上海医科大学学报, 1998, 25:306

[5] 黄莉萍, 陈永鹏, 丁红兵, 等. 肝纤维化血清学指标与慢性肝炎肝组织炎症及纤维化的相关性[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21:116-117, 120

[6] 谢仕斌, 姚集鲁, 郑树森, 等. 血清纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8:203-205

[7] 陈金国, 柴明胜, 张新麟, 等. 肝纤维化血清标志物联合分析与病理诊断的关系[J]. 海军医学杂志, 2000, 21:26-28

[8] 刘明友, 陈悦, 易建华, 等. 血清 III 型原胶原含量与肝纤维化的关系[J]. 中华核医学杂志, 1995, 15:132-134

[9] 舒欣, 徐启桓, 李刚, 等. 慢性肝炎肝纤维化血清学指标与肝组织病理的相关性分析[J]. 中山大学学报, 2000, 21:391-393, 396

[10] 丛时兵, 洪铭范, 韩咏竹. 肝豆状核变性肝纤维化程度与临床分型及 B 超声像图分型的关系[J]. 安徽医学, 2004, 25:6-8

[11] 丛时兵, 洪铭范, 韩咏竹. 驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化干预作用的研究[J]. 安徽医学, 2004, 25:270-271
(2008-02-05 收稿 2008-04-07 修回)

论著报道

纤溶酶与奥扎格雷联合治疗急性脑梗死的临床观察

孟令准, 苗凤英, 李少春

(山东寿光市人民医院神经内科 262700)

利用尿激酶静脉溶栓治疗是治疗急性脑梗死(6 h 以内)的一种有效办法。但对于超过溶栓时间窗以及不适合溶栓治疗的脑梗死患者, 如何有效的阻止病情进展, 降低致残率是脑梗死治疗的主要目标。我科自 2006 年 3 月至 2007 年 3 月对 51 例脑梗死患者给予纤溶酶与奥扎格雷联合治疗, 并与同期单独应用纤溶酶治疗 48 例脑梗死患者进行对比观察, 以评价其临床疗效和对血液流变学的影响。

资料与方法

病例选择: 所有入选病例均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[1], 均经颅脑 CT 检查确诊, 发病在 72 h 之内。病例排除标准: ①有出血性疾病或凝血障碍者; ②活动性溃疡及肺结核; ③严重肝、肾功能不全; ④血小板 < 8 万/mm³, PT > 15 min, APTT > 45 min 者。将脑梗死患者随机分为治疗组(纤溶酶(北京赛生药业有限公司)+ 奥扎格雷(浙江亚太药业有限公司)

联合应用)和对照组(单独应用纤溶酶)。

临床资料: 治疗组 51 例中, 男 32 例, 女 19 例, 年龄(60.5 ± 5.2)岁, 发病时间(20.6 ± 4.7)h; 对照组 48 例中, 男 26 例, 女 22 例, 年龄(58.7 ± 4.8)岁, 发病时间(19.7 ± 3.5)h。两组性别组成、年龄、发病时间以及入院时病情严重程度无显著差异。

治疗方法: 治疗组给予生理盐水 250 mL 加纤溶酶 100 U, 每日 1 次, 连用 7 d; 同时应用生理盐水 250 mL 加奥扎格雷 80 mg, 每日 2 次, 连用 7 d。对照组给予生理盐水 250 mL 加纤溶酶 100 U, 每日 1 次, 连用 7 d。

治疗前、后作血液流变学检查, 并在治疗前和治疗后 1、4 和 7 d 进行神经功能评分(斯堪的纳维亚卒中量表^[2])。

结果

1. 治疗组与对照组评分比较: 治疗 7 d 后, 治疗组与对照组神经功能评分比较, 治疗组患者的神经功能恢复较好(P < 0.05) (表 1)。说明纤溶酶与奥扎格雷联合应用与单用纤溶酶比, 可提高治疗急性脑梗死的疗效。

2. 治疗组与对照组治疗前后血液流变学比较: 治疗组与对照组比较, 纤溶酶与奥扎格雷联合应用比单用纤溶酶更能降低血液黏滞度(P < 0.05) (表 2)。

表 1 两组治疗前、后神经功能评分比较

例数	治疗前	治疗后			
		1d	4d	7d	
治疗组	51	20.4±3.52	25.4±2.18	32.6±5.13	44.18±3.59 ¹
对照组	48	19.5±4.05	20.7±3.87	22.1±4.51	27.41±2.98

与治疗前比较 ¹P < 0.05

(下转 399 页)