

# 肝豆状核变性患者尿肾小管损害相关标志物水平的改变及其意义

吴君霞, 薛明月, 刘庆云, 杨茜, 王训, 胡纪源

**【摘要】** 目的 探讨肝豆状核变性(HLD)患者尿肾小管损害相关标志物水平的改变及其意义。方法 检测196例HLD患者(HLD组,其中假性硬化型45例,脑内脏混合型41例,肝型58例,Wilson型52例)和47名正常对照者(正常对照组)尿常规;应用免疫比浊法检测尿肾小管损害相关标志物[包括N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、α1-微球蛋白(α1-MG)和β2-微球蛋白(β2-MG)]水平。结果 HLD组中,尿常规正常54例,异常142例;HLD组尿NAG、RBP、α1-MG和β2-MG水平显著高于正常对照组( $P < 0.05 \sim 0.01$ );HLD组各型间尿NAG、RBP、α1-MG和β2-MG水平差异无统计学意义;尿常规异常的HLD患者尿NAG、RBP和α1-MG水平显著高于尿常规正常的患者(均 $P < 0.01$ ),但尿β2-MG水平差异无统计学意义。结论 HLD患者尿液中肾小管损害相关标志物水平均显著升高,尿NAG、RBP和α1-MG水平可以更敏感的反映HLD患者肾功能的损害。

**【关键词】** 肝豆状核变性; 肾小管损害标志物

**【中图分类号】** R742.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1004-1648(2012)06-0428-03

**Changes and their significance of the levels of urine renal tubule damage associated markers in patients with hepatolenticular degeneration** WU Jun-xia, XUE Ming-yue, LIU Qing-yun, et al. *Clinical Laboratories, the Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China*

**Abstract: Objective** To explore the changes and their significance of the levels of urine renal tubule damage associated markers in patients with hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods** The urine routine was examined in 196 HLD patients (HLD group, including false sclerosis type in 45 cases, brain-visceral mixed type in 41 cases, hepatic type in 58 cases and Wilson type in 52 cases) and 47 normal controls (normal control group). The levels of urine renal tubule damage associated markers [including N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), retinol-binding protein (RBP), α1-microglobulin (α1-MG) and β2-microglobulin (β2-MG)] were detected by immunoturbidimetric assay. **Results** In HLD group, urine routine was normal in 54 cases, abnormal in 142 cases. The levels of urine NAG, RBP, α1-MG and β2-MG in HLD group were significantly higher than those in the normal control group ( $P < 0.05 - 0.01$ ), but those index among each HLD type were no statistical different. The levels of urine NAG, RBP and α1-MG in HLD patients with abnormal urine routine were significantly higher than those in HLD patients with normal urine routine patients (all  $P < 0.01$ ), but the level of urine β2-MG and between the two groups was no statistical different. **Conclusions** The levels of urine renal tubule damage associated markers in all types HLD patients are significantly increased. The levels of urine NAG, RBP and α1-MG can be more sensitive reflects renal dysfunction in HLD patients.

**Key words:** hepatolenticular degeneration; renal tubular damage associated markers

肝豆状核变性(HLD)是一种常染色体隐性遗传的原发性铜代谢障碍性疾病<sup>[1,2]</sup>,约50% HLD患者以肝病为首发症状,20%以神经系统症状为首发,以肾功能损害为首发症状者少,但近半数HLD患者肾脏超声检查发现异常<sup>[3]</sup>。本研究检测HLD患者尿液中N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、α1-微球蛋白(α1-MG)和β2-微球蛋白(β2-MG)的水平,探讨HLD患者尿肾小管损伤相关

标志物水平的改变及其意义。

## 1 对象与方法

1.1 对象 (1)HLD组:系2009年6月~2011年9月我院神经内科住院的196例HLD患者,男124例,女72例;年龄2~48岁,平均22.1岁;病程0.5~31年,平均11.37年。其中临床分型<sup>[4]</sup>为假性硬化型45例,脑内脏混合型41例,肝型58例,Wilson型52例。诊断标准:排除其他肝胆疾病,至少符合下述表现中的3项:①肝病表现;②神经系统表现;③角膜

作者单位:230031 合肥,安徽中医学研究院神经病学研究所附属医院检验科(吴君霞,薛明月,刘庆云,杨茜),神经内科(王训,胡纪源)

K-F 环阳性;④排除其他原因的血清铜、铜蓝蛋白和铜氧化酶活力低下;⑤驱铜治疗前 24 h 尿铜含量 > 100 μg 和(或)青霉胺驱铜试验阳性<sup>[4]</sup>。(2)正常对照组:同期本院正常体检者 47 名,男 24 名,女 23 名;年龄 21 ~ 50 岁,平均 34.8 岁。

1.2 方法

1.2.1 尿常规检查 HLD 患者在入院次日早晨,正常对照组在体检日早晨留取中段尿 10 ml,取 5 ml 进行尿常规检查。

1.2.2 尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 检测 采用免疫比浊法,取尿标本 5 ml,用全自动生化分析仪(日立 7020)检测 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据采用中位数(M)和百分位数(P2.5, P97.5)表示,多个独立样本检验用方差分析。

2 结果

2.1 两组尿常规检查结果的比较 HLD 组尿常规检查发现隐血和/或蛋白阳性 142 例(尿常异常亚组),正常 54 例(尿常规正常亚组)。正常对照组的尿常规检查均正常。

2.2 两组尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平的比较 见表 1。HLD 组尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平均显著高于正常对照组(P < 0.05 ~ 0.01)。HLD 组各型亚组间尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平差异无统计学意义。

2.3 HLD 组尿常规异常与正常亚组间尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平的比较 见表 2。尿常规异常亚组尿 NAG、RBP 和 α1-MG 水平显著高于正常亚组(均 P < 0.01);两亚组 β2-MG 水平差异无统计学意义。

表 1 两组尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平的比较[M(P2.5, P97.5)]

组别	例数	NAG(U/L)	RBP(mg/L)	α1-MG (mg/L)	β2-MG(mg/L)
HLD 组	196	11.03(1.55,63.61) *	22.75(0.59,31) <sup>Δ</sup>	10.40(3.18,69.75) <sup>Δ</sup>	1.0(0,18.00) <sup>Δ</sup>
脑内脏混合型亚组	41	12.32(0.93,102.88)	24.3(0.06,54.05)	10.77(5.06,64.09)	2.0(0,24.55)
假性硬化型亚组	45	10.57(1.14,55.49)	23.4(1.41,51.50)	11.46(4.71,83.13)	2.0(0,17.25)
肝型亚组	58	9.61(1.35,142.73)	19.9(0,89.38)	9.40(0,71.87)	1.0(0,18)
Wilson 型亚组	52	11.03(1.31,59.64)	23.45(0,67.59)	10.26(3.03,93.12)	1.0(0,17.68)
正常对照组	47	4.69(0.2,19.46)	0.00(0,5.71)	8.39(5.88,45.35)	0.0(0,3.48)

注:与正常对照组比较 \* P < 0.05, <sup>Δ</sup> P < 0.01

表 2 HLD 组中尿常规异常与正常亚组间尿 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平的比较[M(P2.5, P97.5)]

组别	例数	NAG(U/L)	RBP(mg/L)	α1-MG (mg/L)	β2-MG(mg/L)
尿常规异常亚组	142	13.28(1.08,90.55) *	25.30(0.59,80) *	10.95(5.66,84.54) *	2.0(0,17.80)
尿常规正常亚组	54	7.43(0.92,76.98)	18.20(1.08,86.91)	9.40(0,29.13)	1.0(0,18.00)

注:与尿常规正常亚组比较 \* P < 0.01

3 讨论

HLD 是由于 ATP7B 酶的功能缺陷,使饮食吸收的铜不能经胆道正常排出,导致铜在肝脏、中枢神经系统及肾脏等脏器沉积。HLD 患者肾组织的铜含量比正常人高 10 ~ 20 倍<sup>[5]</sup>,肾近曲小管、远曲小管和肾小球囊壁层的上皮细胞均有铜粒沉着,但以近端肾小管上皮细胞的损害最明显。NAG 是大分子糖蛋白,由近曲小管上皮细胞刷状缘合成并分泌的,不能通过肾小球滤过膜,在尿中的水平稳定。当肾小管结构受损时,NAG 由细胞内释放至肾小管中,尿 NAG 水平升高。因此,NAG 是肾小管结构损害的敏感指标。RBP、α1-MG 和 β2-MG 是低分子蛋白,游离型 RBP、游离型 α1-MG 和 β2-MG 被肾小球滤出后,几乎全部被肾小管上皮细胞重吸收。这 3 项指标是反映肾小

管重吸收功能的敏感指标<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示,HLD 患者尿液中 NAG、RBP、α1-MG 和 β2-MG 水平显著高于正常对照组;不同临床分型患者这些指标的差异无统计学意义。表明大部分 HLD 患者虽然没有以肾脏损害为首发症状,但其肾小管的结构和功能已出现损害;而不同临床分型 HLD 患者之间无显著差异。HLD 肾损伤的原因可能有:(1)尿流经肾小管时被高度浓缩,尿中高浓度的铜离子对肾小管上皮细胞的直接损害;(2)铜离子是一种半抗原与血浆中蛋白质结合后形成抗原,刺激免疫系统导致免疫反应损伤肾脏;(3)铜代谢紊乱导致体内钙、磷代谢障碍失常引起肾损害;(4)HLD 肝损伤引起机体对血中 IgA 及其复合物的清除能力下降而引起继发性肾损害;(5)排铜药物金属络合剂在竞争结合铜离子并从肾脏排出时也对肾脏有毒性作用。

有报道<sup>[7,9]</sup>,HLD 肾脏损害主要表现为血尿、蛋白尿、氨基酸尿和肾小管中毒,血尿是 HLD 肾损伤最常见的症状。本研究比较尿常规异常与正常的 HLD 患者尿 NAG、RBP、 $\alpha$ 1-MG 和  $\beta$ 2-MG 水平发现,尿常规异常亚组的尿 NAG、RBP 和  $\alpha$ 1-MG 水平显著高于尿常规正常亚组,但尿  $\beta$ 2-MG 水平在尿常规正常和异常亚组间差异无统计学意义。此结果提示尿 NAG、RBP 和  $\alpha$ 1-MG 水平反映 HLD 患者肾小管损伤的敏感性要高于  $\beta$ 2-MG。

HLD 通常在儿童和青少年时期发病,我国的发病率高于西方国家,患者需终生服用排铜药物治疗。因此,监测尿液 NAG、RBP、 $\alpha$ 1-MG 和  $\beta$ 2-MG 的水平,及早发现 HLD 患者的肾功能损害,早使用保护肾脏的药物,尽量避免使用损害肾脏功能的药物对 HLD 患者尤为重要。

**[参考文献]**

[1] 程楠, 陆兵勋, 杜益刚, 等. 华中和华东地区肝豆状核变性患

者 ATP7B 基因第 13 号外显子突变的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23: 1.  
 [2] 吴春风, 郑帆. 肝豆状核变性合并重症肌无力 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24: 389.  
 [3] 胡纪源, 洪铭范, 苏增峰, 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]. 临床神经科学, 2003, 11: 161.  
 [4] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995. 77~205.  
 [5] 金珊, 方向, 鲍远程, 等. 以肾脏损害为主要发病表现的 Wilson 病特点分析[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22: 1005.  
 [6] D' Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12: 639.  
 [7] 陈炼, 张本恕. 肝豆状核变性肾脏近端小管损伤的研究[J]. 天津医药, 2007, 35: 503.  
 [8] Roth KS, Buckalew VM, Chan JC. Renal tubular disorders [M]. Chicago: Yr BK Pub, 1985. 87~117.  
 [9] 陈从发, 张建华, 穆素清. 肝豆状核变性误诊原因分析[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 17: 478.

(收稿日期 2012-03-02 修回日期 2012-05-05)

· 病例报告 ·

急性一氧化碳中毒后出血性脑梗死 1 例报告

解旭东, 陈晶

【中图分类号】R595.1      【文献标识码】D      【文章编号】1004-1648(2012)06-0430-01

现报告一氧化碳(CO)中毒并发出血性脑梗死 1 例如下。  
**1 病例** 女, 35 岁。因“意识不清 2 d”于 2012 年 3 月 20 日入院。患者于 2 d 前上午 8:00 独自在有煤火的蔬菜大棚内工作, 约 4 h 后被发现其意识丧失、发作性四肢抽搐、口吐白沫, 舌咬破, 大、小便失禁。送当地医院急诊, 查血碳氧血红蛋白(+), 血肌酸激酶升高。头颅 CT 示双侧苍白球局灶性低、高密度混合改变; 考虑为 CO 中毒性脑病, 双侧苍白球出血性脑梗死。诊断为“急性 CO 中毒”, 并给予药物(不详)及高压氧治疗, 2 d 未见好转; 复查 CT 示双侧苍白球区局灶性低、高密度混合改变, 双侧苍白球出血有吸收。为进一步治疗转入我院。查体: 意识朦胧, 双侧 Babinski 征、Oppenheim 征、Gordon 征、Chaddock 征均(+)。诊断: 急性 CO 中毒, 双侧苍白球出血性脑梗死。给予营养神经、改善微循环及高压氧治疗; 3 d 后病情逐渐好转, 意识转清, 无抽搐发作。发病第 6 d 复查 CT 结果与发病 2 d 时相同。2 周后患者病情好转出院。  
**2 讨论** 本例患者为青年女性, 有明确的 CO 接触史, 表现为急起的意识障碍、发作性抽搐, 双侧病理征阳性; 实验室检查: 血碳氧血红蛋白(+), 血肌酸激酶升高; 头颅 CT 显示双侧苍白球区对称性低、高密度混合改变; 急性 CO 中毒诊断明确。CO 中毒对机体的损害快速而广泛, 神经系统损害程度与

吸入 CO 的浓度、时间及昏迷长短有密切关系。CO 通过阻断线粒体呼吸链, 形成氧自由基, 促进白细胞聚集及一氧化氮释放等多种机制造成组织缺血缺氧性损伤。CO 中毒患者脑部常见的病理学改变主要包括双侧苍白球坏死软化、白质脱髓鞘、海绵状变性、双侧额叶、颞叶、岛叶皮质等散在坏死、出血等。CT 扫描可以发现基底节及额、顶、颞叶皮质下白质低密度改变。CO 中毒后出现脑出血性改变罕见, 国内仅见李仓霞等报告 1 例 CO 中毒后双侧苍白球出血(中华神经科杂志, 2007, 40: 647)。检索 Medline, 目前报告病例数不足 10 例 (Finelli PF, et al. Neurology, 2004, 63: 1102. Seet RC, et al. Eur J Neurol, 2008, 15: e49)。本例患者发病当日 CT 表现为双侧苍白球低密度区内出现散在的点、片状高密度影; 2 d 后出现双侧苍白球区局灶性低、高密度混合改变, 符合梗死后脑出血。其确切机制不明, 考虑为缺血缺氧后毛细血管损害通透性增加, 血-脑屏障破坏, 血液渗出所致。高压氧是 CO 中毒唯一有效的治疗方法, 国内还普遍应用扩血管、抗凝、活血化瘀、改善微循环及营养神经等药物治疗。但抗凝和活血化瘀的中药可能加重 CO 中毒的出血性脑梗死, 影响预后。因此 CO 中毒的患者应及时行头颅影像学检查, 发现脑出血性改变应及时调整治疗方案。

(收稿日期 2012-04-11 修回日期 2012-06-13)

作者单位: 071000 保定, 解放军 252 医院神经内科