

·调查研究·

安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性的患病率调查 (附一家系报道)

胡文彬 韩咏竹 杨任民 程楠 薛本春 孙道银 喻绪恩 韩永升 叶冬青

[摘要] **目的** 调查安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性(HLD)的患病率,分析筛查出的 HLD 患者 ATP7B 基因的突变特点。**方法** 于 2009 年 11 月至 2010 年 6 月期间,根据随机整群抽样、阶段调查和年龄分层分析的原则与方法,由专业人员采用裂隙灯检查双眼角膜 K-F 环作为筛查方法,在金寨县和利辛县境内的学校、工厂、社区、机关单位和村庄等地点的 7~75 岁年龄组的汉族人群进行调查,同时了解每位被检查者有无肝、脑、肾、皮肤损害等与 HLD 相关的临床表现,对发现 K-F 环阳性及有可疑 HLD 临床表现者,询问其神经遗传性疾病的家族史,由神经科专科医师行神经系统检查并行铜生化、腹部超声检查及 ATP7B 基因突变检测等,从而确诊或排除 HLD。**结果** 在上述人群中共调查了 40 560 人,发现 2 例同胞姐妹均为 HLD 患者的一个家系。2 例患者血清铜、血清铜蓝蛋白和铜氧化酶水平均明显减低,ATP7B 基因突变检测提示 2 例患者均存在第 8 外显子 Arg778Leu 错义突变和第 14 外显子 3061-3C>A 剪接点突变。安徽省金寨县和利辛县本组人群 HLD 的患病率约为 4.93/10 万人口。**结论** HLD 在我国并非为少见病,又因其为可治性遗传病,临床医师在日常临床诊疗实践中应该提高对该病的警惕性,对疑似本病的患者应尽早行角膜 K-F 环、铜生化等检查,力争做到早期发现、早期诊断、早期治疗,从而减少漏诊、误诊和误治。

[关键词] 肝豆状核变性;金寨县;利辛县;裂隙灯筛查;流行病学;患病率
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.06.036

Epidemiological investigation on hepatolenticular degeneration of Han population in Jinzhai county and Lixin county, Anhui province: report of a family pedigree

Hu Wenbin, Han Yonzhu, Yang Renmin, et al

Hospital Affiliated to Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230061, China

[Abstract] **Objective** To find out the prevalence rates of hepatolenticular degeneration (HLD) of Han population in Jinzhai county and Lixin county, Anhui province and analyze mutation characteristics of ATP7B gene of HLD patients who were screened in this study. **Methods** According to the principles and methods of cluster sampling, investigation by stages and analysis of age stratification, cornea slit-lamp examination was as screen method by professional technicians during the period from November 2009 to June 2010. The people who were screened were from schools, factories, communities, institutions and villages in Jinzhai county and Lixin county, Anhui province and they were 7 to 75 years age group. Their clinical manifestations such as brain, liver, kidney, skin and other organs damaged which were associated with HLD were identified. For the people which had K-F rings or their clinical manifestations were suspicious to HLD, physical examinations of nervous system were executed by neurological experts. In order to confirm or exclude HLD, copper biochemistry examinations, abdominal ultrasonography examinations and mutation detection of ATP7B gene were executed at the same time. **Results** 40 560 people were screened in this study and 2 HLD patients who were compatriot sisters from a family were acquired final diagnosis. They were with low levels of serum copper, ceruloplasmin and copper oxidase. The missense mutation Arg778Leu, which located on exon 8, and the splicing mutation 3061-3C>A, which located on exon 14, were found for them by gene mutation analysis. The prevalence rate was 4.93/100,000 in Jinzhai county and Lixin county, Anhui province in this study. **Conclusion** HLD is not a rare disease in Chinese. To avoid misdiagnosis and incorrect treatment, doctors should pay more attention to this curable disease and try their best to achieve early detection, early diagnosis and early treatment by examinations such as K-F rings, copper biochemistry and abdominal ultrasonography for suspect patients.

[Key words] Haptolenticular degeneration; Jinzhai county; Lixin county; Slit-lamp examination; Epidemiologic study; Prevalence rate

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD), 又称 Wilson 病 (Wilson's disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病。HLD 患者由于 ATP7B 基因突变引起铜离子的跨膜转运障碍并导致过

量的铜在肝、脑、肾及角膜等组织脏器中沉积, 临床可出现肝硬化、神经/精神症状、角膜 K-F 环等表现, 血清铜、血清铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 减低是其特征性生化改变^[1]。

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(050430803), 安徽省教育厅自然科学基金项目(2006KJ070C)

作者单位: 230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院(胡文彬、韩咏竹、杨任民、程楠、薛本春、孙道银、喻绪恩、韩永升)
230038 合肥, 安徽医科大学流行病与卫生统计学系(叶冬青)

HLD是目前少数可以治疗的神经遗传病之一,若能早期诊断、早期治疗,多数患者可获得接近正常人的寿命和生活质量,反之预后不良甚至危及生命^[1]。但长期以来受技术条件和诊断方法等限制,人们认为HLD属罕见疾病范畴而未引起足够的重视^[2],加之本病存在高度的临床和遗传异质性,在发病早期极易发生误诊和漏诊^[3]。因此,对HLD患者进行流行病学调查,明确其在人群中的患病率和发病率,对提高本病的诊疗水平,避免误诊、误治有重要意义。

由于目前缺乏大样本的中国人HLD的流行病学研究资料,我们在前期研究中对安徽省含山县的112 810例汉族人进行了HLD的发病率和患病率的流行病学调查^[4]。在此基础上,我们于2009年11月至2010年6月间对安徽省金寨县和利辛县汉族人群HLD的患病率进行了调查,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 以位于皖西大别山区金寨县和淮河以北平原地带利辛县的城乡全部居民约2 210 000人口(截止2009年底)作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 抽样与调查方法 在金寨县和利辛县境内的黄林、叶集、百大、梅山、马店等乡镇及其县城随机抽取学校、工厂、社区、机关单位、村庄等团体的汉族人群,考虑到7岁以下患儿角膜K-F环少见,部分75岁以上老年人行动不便、依从性差,依照整群抽样的原则,对年龄组为7~75岁的人群全部进行调查(避免重复抽样)。调查采用二阶段法。第一阶段:以裂隙灯检查双眼角膜K-F环作为筛查指标,由2名专业人员对上述团体人群进行调查,同时了解每位被检查者有无脑、肝、肾、皮肤等器官受损害的临床表现,并记录相关资料。第二阶段:对发现K-F环阳性以及有可疑HLD临床表现者,询问其有无神经遗传性病的家族史,并由2名神经科专科医师进行系统的神经系统检查,同时检测其血清铜、血清铜蓝蛋白和铜氧化酶等铜生化指标,ATP7B基因突变检测,B超检测其肝、胆、脾、肾等脏器改变,必要时进行头颅CT或MRI检查、青霉胺负荷试验(penicillamine challenge tests, PCT)、肝脏穿刺活检等检查,根据中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和神经遗传性疾病学组2008年《肝豆状变性的诊断与治疗指南》中的诊断标准^[5]确诊或排除HLD。然后对已经调查过人群进行年龄分层分析,并且了解其性别、民族和职业状况等。

1.2.2 ATP7B基因突变检测 对发现K-F环阳性以及有可疑的HLD临床表现者在签订知情同意后,采集外

周静脉血,分离白细胞,提取基因组DNA。根据文献[6]设计并合成ATP7B基因21个外显子及其侧翼区的引物,按前期已建立的PCR反应条件^[7]扩增各外显子。PCR产物纯化后送上海英骏生物技术有限公司测序。将测序结果与GeneBank中人类ATP7B基因序列(NC-000013.)比较,用Omiga软件分析比对结果。测序结果异常者行双向测序,对检测出的新的突变类型则在健康对照组中测序验证以排除多态。

2 结果

2.1 流行病学调查人群的性别、年龄与职业分布情况 本研究在金寨县和利辛县共调查了40 560人,其中男性20 634人,女性19 926人,均为汉族。年龄组分布情况:7~14岁13 950人,15~20岁6 565人,21~45岁11 003人,46~65岁5 240人,66~75岁3 802人。职业分布情况:学生19 010人,干部7 040人,工人5 303人,农民9 207人。2例确诊的HLD患者为同胞姐妹,均为金寨县县城的学生,在年龄组7~14岁、15~20岁中各占1例。

2.2 2例HLD患者的临床资料 病例1:女性,18岁,学生,2005年10月在日常生活中渐进性出现手抖、言语不清、流涎,在精神紧张时尤为明显。2006年3月曾因“脾功能亢进”而行“脾切除术”。2006年4月出现发作性左侧上下肢扭转伴疼痛,并且出现失眠。既往无“肝炎”“肾炎”等病史,家族中无类似症状者。神经系统检查:神志清楚,言语不清,四肢肌力正常,四肢肌张力呈轻度齿轮样增高,双上肢细小姿位性震颤,左下肢病理征阳性,余无特殊。实验室铜生化检查:血清铜183.04 μg/L,铜氧化酶0.042活力单位,铜蓝蛋白77 mg/L;裂隙灯查双眼角膜K-F环阳性;B超检查示肝区回声增粗、增强,分布不均,呈岩层征;头颅MRI检查示双侧壳核、中脑和脑桥长T₁、长T₂异常信号。因此本患者诊断为HLD(脑-内脏型)。病例2:女性,13岁,学生,为病例1的胞妹,无临床症状与体征,既往亦无“肝炎”“肾炎”等病史。实验室铜生化检查:血清铜184.32 μg/L,铜氧化酶0.050活力单位,铜蓝蛋白80 mg/L;裂隙灯查双眼角膜K-F环阴性;腹部超声检查示肝区回声增粗、增强,分布不均,呈星光点征;头颅MRI检查未见异常。本患者诊断为HLD(症状前期)。这2例HLD患者的家系图谱如图1:

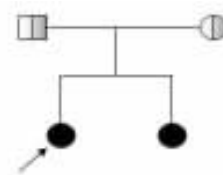


图1 2例HLD患者的家系图谱

2.3 2例HLD患者的ATP7B基因突变检测结果 经DNA测序证实,2例HLD患者ATP7B基因均存在第8外显子Arg778Leu杂合突变合并Leu770Leu杂合多态和第14外显子3061-3C>A杂合突变,其中Arg778Leu为错义突变,而3061-3C>A为剪接点突变。前者为国人HLD患者最常见的突变类型^[8,9],后者在国人HLD患者中也有报道^[10],其DNA测序结果见图2~3。

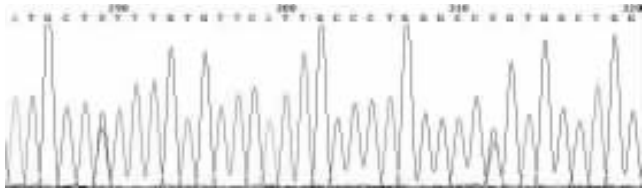


图2 第8外显子Arg778Leu杂合突变合并Leu770Leu杂合多态

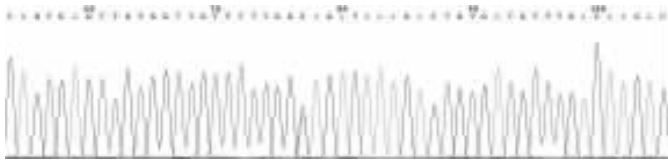


图3 第14外显子3061-3C>A杂合突变

2.4 金寨县和利辛县本组调查人群的HLD患病率 经上述研究得出金寨县和利辛县本组调查人群的HLD患病率约为4.93/10万人口。

3 讨论

关于HLD发病率和患病率的研究,由于存在地域及人种间的差异,以及采用统计学方法的不同,各家的研究结果存在明显差异。欧美国家的流行病学调查统计结果认为,HLD的患病率为1/10万人口,发病率为0.2/10万人口,杂合子为1/4 000人口,基因频率为0.0056^[11]。日本和韩国流行病学调查资料显示本病患病率约为1.9/10万~6.8/10万人口,杂合子高达6.6~13/1 000人口,基因频率为0.005 5^[12,13]。Loudianos等^[14]研究表明,Sardinian岛人群HLD的患病率约为1/7 000个新生儿,而希腊Crete岛则高达6/90个新生儿^[15]。

1996年,胡学强等^[16]在广东省顺德市容奇镇通过对8 758人流行病学的调查,发现1例HLD患者,并据此推测中国南方汉族人群HLD的患病率约为1/10 000人口。但把上述调查的人数作为流行病学研究的样本量显得较少,其调查研究的结果可能存在着偏倚。我们于2008年11月~2009年10月间对安徽省含山县汉族人群进行了HLD的流行病学调查,在112 810例调查对象中共发现HLD确诊患者7例,其中3例患者的病程在1年以内,含山县被调查人群HLD的发病率约为2.66/10

万,患病率约为6.21/10万^[16]。本研究则显示,安徽省金寨县和利辛县本组人群HLD的患病率约为4.93/10万人口。该研究结果与我们前期对安徽省含山县的调查结果是一致的,与同样位于东亚地区的日本、韩国等国家报道的HLD流行病学研究资料十分接近,但明显高于欧美国家。这可能与黄种人和白种人之间的种族差异所致。文献报道HLD患者大多数于儿童、青少年期发病,本次调查发现的2例HLD患者和在安徽省含山县进行流行病学调查最后确诊的7例HLD患者年龄均属于儿童与青少年,此与既往的文献报道相一致^[17]。

对国人HLD基因突变的研究结果显示,ATP7B基因第8外显子Arg778Leu/Gln突变频率较高,为中国人的突变热点,而在欧美人群中突变频率较高的第14外显子则较为少见^[14,15]。经DNA测序证实,本研究筛选出的2例HLD患者均存在Arg778Leu杂合突变这一国人HLD患者中最常见的突变类型,且均伴有第14外显子3061-3C>A杂合突变。该突变为一种剪接点突变,在港澳地区HLD患者中已见报道,但突变率较低^[10]。因此,这2例HLD患者均为复合杂合突变。由于第8外显子位于ATP7B蛋白的跨膜区,第14外显子位于ATP7B蛋白的ATP结合区即功能区^[18]。Arg778Leu/3061-3C>A复合杂合突变可能影响ATP7B蛋白这2个区域的结构,进而影响其功能并导致铜的跨膜转运障碍。

这2例患者1例在13岁左右出现锥体外系症状,另1例13岁时却无任何临床症状,即症状前期患者,但其基因型相同,且生活环境也相同(同一家系成员),为何同一基因型的HLD患者表现为完全不同的临床表型?其具体机制尚需进一步研究。

我们对安徽省不同地区的HLD流行病学调查研究结果提示,HLD在我国并非罕见疾病,临床医师特别是神经科医师在日常诊疗过程中应提高对本病的警惕性,特别是对儿童与青少年患者更应提高注意力,力争做到早期发现、早期诊断、早期治疗,避免漏诊和误诊误治,达到从根本上改善HLD患者预后与生活质量的目的是。

参考文献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*, 2007, 369: 397-408.
- [2] Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008, 45 (3): 263-290.
- [3] 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.
- [4] 胡文彬,韩咏竹,薛本春,等.安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学调查研究. *中华医学杂志*, 2011, 91(13): 894-897.

合肥市158例艾滋病流行病学及临床特征分析

曹婉娴 姚晖 杨静

[摘要] 目的 了解合肥市艾滋病流行病学及临床特征。方法 对158例确诊为艾滋病患者的临床资料进行分析,观察人群感染人免疫缺陷病毒的传播途径、流行病学特点、临床表现及机会性感染情况等。结果 158例艾滋病患者中男性128例,女性30例,男女之比约为4.27:1;年龄10~71岁,平均36.6岁。158例经性接触传播138例,静脉吸毒感染3例,输血及生物制品感染4例,母婴感染1例。感染途径不详12例。主要临床表现为:发热、咳嗽、呼吸困难、胸痛等肺部症状;恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状、皮疹、鹅口疮、口腔毛状白斑等皮肤黏膜症状;头痛,视力改变等中枢神经系统症状,以各种非特异性症状为主。结论 合肥市艾滋病以性传播为主,临床表现复杂。

[关键词] 艾滋病;流行病学

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.06.037

艾滋病(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒感染引起的一种严重综合征。在全球的流行一直呈上升趋势,我国自1981年第1例AIDS报告以来,AIDS在全球的流行一直呈上升趋势,现已进入快速增长期。合肥市位于我国中部地区,属于AIDS低流行区,AIDS的临床特点及流行情况尚未见报道。本文就合肥市艾滋病流行病学及临床特征进行分析,为制定科学的防治方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 所有资料来源于1996年至2011年8月在本院门诊及住院艾滋病患者病历及相关资料。

1.2 诊断标准 所有病例符合2005年中华医学会制定的《艾滋病诊疗指南》中艾滋病诊断标准^[1]。

作者单位: 230022 合肥市传染病医院(曹婉娴,杨静);合肥市疾病预防控制中心(姚晖)

- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. 中华神经科杂志,2008,41(8):566-569.
- [6] Lam CW, Mak CM. Allele dropout in PCR-based diagnosis of Wilson disease: mechanisms and solutions. *Clin Chem*, 2006, 52:517-520.
- [7] 程楠,陆兵勋,杜益刚,等. 中国人Wilson病患者基因高频突变位点的快速检测. 中风与神经疾病杂志,2009,26(4):414-417.
- [8] 许月芳,范玉新,余龙,等. PCR直接测序在Wilson病基因第8外显子检出一个突变热点. 中华医学遗传学杂志,1998,15(5):284-287.
- [9] 徐评议,梁秀龄,马少春. Wilson's病8号外显子突变研究. 中华医学遗传学杂志,1999,16(2):88-89.
- [10] Chloe MM, Ching WL, Sidney T, et al. Mutational analysis of 65 Wilson disease patients in Hong Kong Chinese: Identification of 17 novel mutations and its genetic heterogeneity. *J Hum Genet*, 2008, 53:55-63.
- [11] Danks DM. Disorders of copper transport// Scriver CR, Beaudet AL, Sly WM and Valle D, Eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Mc Graw Hill, New York, 1995: 2211-2235.
- [12] Saito T. An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease. *J Epidemiol Community Health*, 1981, 35: 274-280.
- [13] Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol*, 2006, 12(3):333-363.
- [14] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population-evidence of a founder effect. *Hum Mutat*, 1999; 14: 294-303.
- [15] Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet*, 2005, 69: 268-274.
- [16] 胡学强,潘永辉,黎锦如,等.肝豆状核变性的流行病学调查(附一家系报告).中华医学遗传学,1996,13(6):371-372.
- [17] 朱希. 1996-2005年度住院肝豆状核变性患者基本情况统计分析. 安徽医药,2007,11(11):1014-1015.
- [18] Petrukhin K, Lutsenko I S, Chernov I, et al. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum Mol Genet*, 1994,3(9):1647-1656.

(2012-03-12 收稿 2012-04-28 修回)