

# Wilson 病在安徽省的地域性<sup>☆</sup>

喻绪思\* 胡文彬\*\* 韩咏竹\* 杨任民\* 程楠\* 王训\* 胡纪源\* 李凯\*

**【摘要】** 目的 初步了解安徽省各个地区住院诊治的WD(Wilson disease, WD)患者的地区差异及地理环境因素对WD发病的影响。方法 统计2006年1月1日至2010年12月31日首次住院的安徽籍的WD患者,分析来自安徽省各地区WD患者的人数和比例,获得安徽省的WD的地域性。在安徽省境内选取我院医务人员进行卫生宣教比较好的含山县、金寨县和利辛县居民的饮用井水和土壤,测定铜、锌、铅等金属元素含量。结果 WD患者共695例,其中男434例,女261例,男女比例约为1.66:1;年龄2~74岁,平均(21.20±11.01)岁。地区级城市最多的为合肥市32例,县级城市中最多为含山县28例。含山县、金寨县及利辛县的饮用井水铜含量分别为0.94(0.51)、0.82(0.54)及1.04(0.23)无统计性差异(卡方值为0.698,  $P=0.705$ ),土壤中铜含量分别为27.65(9.10)、15.45(8.10)及23.20(1.80)有统计性差异(卡方值为6.711,  $P=0.035$ )。结论 发现医务人员的卫生宣教比较好的城市和土壤中含铜量高的城市WD病例多。饮用水和土壤中的各种元素的含量不同可能是WD存在地域性原因,明确了WD的流行病学特征。

**【关键词】** Wilson病 地域性 铜 锌

**【中图分类号】** R742.4

**【文献标识码】** A

Wilson病(Wilson disease, WD)为目前少数可以治疗的神经遗传病之一,患者如果能在发病早期或症状前期即被确诊并得到及时治疗,大多预后良好,反之病情逐渐加重甚至危及生命<sup>[1-2]</sup>。本病存在遗传异质性,铜在不同脏器中沉积的速度和程度不同,导致高度临床异质性。虽然目前已明确WD是单基因遗传病,但影响WD发病除遗传因素在外的还有哪些因素,尚未见这方面研究报道。本研究通过对近5年首次在我院住院的安徽籍WD患者的病历资料和随机选取三县居民饮用井水、菜地或农田土壤的铜等金属元素测定进行分析,初步了解WD患者的分布有无地域差异,进一步探讨引起地域差异的原因。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 以2006年1月1日至2010年12月31日医院首次住院的安徽籍WD患者为研

究对象,收集上述患者的临床资料,全部病例均符合WD的诊断标准<sup>[3-4]</sup>:①家族遗传史;父母系近亲婚配,同胞有WD患者或死于原因不明的肝病;②缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等锥体外系症状、体征或/和肝症状;③肉眼或裂隙灯证实有K-F角膜色素环;④血清铜蓝蛋白(CP) < 200 mg/L或血清铜氧化酶 < 0.2 活力单位;⑤24 h尿铜排泄量 > 100 μg(1.56 μmol);⑥肝铜 > 250 μg/g(干重)。判断:凡完全具备上述1~3项或1及4项者,可确诊为临床显性型;具备上述3~5项者或3~4项者属无症状型。仅有1~2项或1、3项者,应怀疑WD,通过第6项确诊。入组标准:①均系WD确诊患者;②2006年1月1日~2010年12月31日期间首次住院患者;③均系安徽籍汉族人。

在安徽省境内随机选择江淮之间丘陵地带含山县、皖西大别山区金寨县和淮河以北平原地带利辛县居民饮用井水和菜地或农田土壤。

**1.2 研究方法** 采用电子表格登记在医院出院病历登记本上查找,详细记录患者的姓名、年龄、性别、籍贯等临床资料。对于在2006年1月1日至2010年12月31日多次住院的患者只记为1例患者。统计患者的住址资料时,统计到市、县

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2012.07.013

☆ 基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(编号:050430803)

\* 安徽中医学院神经病学研究所附属医院(合肥 230061)

• 通讯作者(E-mail: hwbzhx@163.com)

等。把统计到的患者病例,按安徽省各个地区分布统计具体数字,再把各个地区病例数具体分布各县情况作一统计。比较安徽省各地区和各县的病例差异,并把各地区病例数按照安徽省行政地图标记出。比较安徽省 WD 患者各区间有无差异。

饮用井水样的采集<sup>[5]</sup>,送 2 份水样至安徽省地质实验研究所检测,其中 1 份原水样通过等离子体原子发射光谱法 (inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry, ICP-AES) 测定钙和铁,另 1 份加硝酸调 PH 值为 1.00 的水样通过等离子体质谱法 (inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS) 测定铜、锌、铅、锰和铝。土壤样品的采集<sup>[6]</sup>,每个土样称取 50g 分装,送至安徽省地质实验研究所测定铜、锌、铅等金属元素含量。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS13.0 处理所有数据,非正态分布资料以中位数 (四分位数间距) [M(QR)] 表示,采用 Kruskal Wallis 检验统计学方法,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

**2 结果**

WD 患者共有 695 例,安徽省各地区级城市最多为合肥市 32 例,其次为宿州市 29 例,阜阳市 26 例等具体参见表 1;各县及县级市中最多为含山县 28 例,其次为霍邱县和临泉县各 19 例,蒙城县和阜南县各 15 例等。

695 例 WD 患者中:男 434 例,女 261 例,男女比例约为 1.66:1;年龄 2 ~ 74 岁,平均 (21.20 ± 11.01) 岁,其中 ≤ 7 岁有 21 例,8 ~ 14 岁有 157 例,15 ~ 20 岁有 238 例,21 ~ 45 岁有 249 例, > 45 岁有 30 例。

在安徽省的含山县、金寨县和利辛县共留取 25 份水样,其中含山县 12 份,金寨县 7 份,利辛县 6 份,所测的各县饮用井水中铜等金属元素含量见表 2。本组资料结果提示含山县、金寨县和利辛县

的饮用井水中铜、锰和铝含量比较无统计性差异 ( $P > 0.05$ ),而锌、钙和铅含量比较有统计性差异 ( $P < 0.05$ )。在所测的金属元素中因铁含量低,所测结果均  $< 0.05 \text{ mg/L}$ ,对金属元素铁测定组未予统计学处理。在安徽省的含山县、金寨县和利辛县共留取 24 份土样,其中含山县 10 份土样,金寨县 8 份土样,利辛县 6 份土样,所测的各县土壤中铜等金属元素含量见表 3。本组资料结果提示含山县、金寨县和利辛县的土壤中铝、锌、铅和锰含量检测比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),而钙、铁和铜含量检测比较有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

**3 讨论**

早在 19 世纪后叶,Frerichs、Westphal 及 Strumpel 等就先后发现临床酷似多发性硬化的表现而尸检缺乏中枢神经系统硬化斑的病例,命名为“假性硬化症”。后人研究发现,假性硬化症与进行性肝豆状核变性的尸检材料二者并无本质上的差异,因此二者应属同一疾病范畴,并将本病最终名为 WD<sup>[7-8]</sup>。在本单位进行的一项大样本 WD 患者的误诊研究表明<sup>[9]</sup>,1011 例 WD 患者中有 51.04% 被长期误诊 (516/1011),19.09% 长期诊断不明 (193/1011),仅 29.87% (302/1011) 能在首发症状出现 3 个月内获得正确诊断。因此,明确不同地域、探讨影响 WD 包括遗传因素在内发病的各种原因,对提高 WD 患者诊疗水平有重要意义,减少误诊误治的一种手段。

WD 的发病和就诊有无地域差异性,目前尚缺乏国内外大样本该病的地域相关性发病和病例数报道。本研究中 5 年期间的安徽籍 WD 患者有 695 例,在安徽省各地区级城市中,最多的为合肥市 32 例,同时发现含山县在县级城市中 WD 最多达 28 例。胡文彬等<sup>[10]</sup>报道了对安徽省含山县 112810 人的流行病学调查获得发病率约为 2.66/10 万,患病率约为 6.21/10 万。考虑其原因系我院院址在合肥市和含山县人民医院是我院扶持对象,合肥市医

表 1 安徽省各地区级城市的 WD 患者住院病例数

地区级	合肥	宿州	阜阳	六安	巢湖	滁州	芜湖	安庆	蚌埠	淮南	马鞍山	淮北	铜陵	黄山	亳州	池州	宣城
市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市	市
病例	32	29	26	25	17	15	15	14	12	12	10	9	8	7	6	4	4

表2 含山县、金寨县和利辛县饮用水中铜等金属元素含量

地域	Cu	Zn	Ca	Pb	Mn	Al
含山县	0.94(0.51)	6.78(11.75)	61.18(86.93)	0.42(0.33)	0.71(1.34)	2.80(1.70)
金寨县	0.82(0.54)	6.44(6.52)	32.66(35.68)	0.29(0.13)	0.57(0.96)	1.35(0.55)
利辛县	1.04(0.23)	2.74(1.46)	39.97(53.70)	0.20(0.09)	0.88(2.05)	2.50(2.80)
卡方值	0.698	7.691	6.033	8.885	0.224	5.171
P	0.705	0.021	0.049	0.012	0.894	0.075

Kruskal Wallis 检验:  $P < 0.01$  极统计性差异,  $P < 0.05$  有统计性差异,  $P > 0.05$  无统计性差异

表3 含山县、金寨县和利辛县土壤中铜等金属元素含量

地域	Al	Ca	TFe	Zn	Pb	Cu	Mn
含山县	6.26(1.01)	0.88(0.41)	3.35(1.04)	64.20(20.30)	32.32(9.70)	27.65(9.10)	806.70(368.70)
金寨县	6.58(1.36)	0.52(0.46)	2.61(0.97)	64.70(57.10)	27.15(34.80)	15.45(8.10)	347.90(108.70)
利辛县	7.08(0.18)	1.13(0.17)	3.26(0.08)	60.00(5.40)	24.85(2.40)	23.20(1.80)	677.45(73.70)
卡方值	4.287	6.021	8.504	1.694	4.056	6.711	5.153
P	0.117	0.049	0.014	0.429	0.132	0.035	0.076

Kruskal Wallis 检验:  $P < 0.01$  显著统计学差异,  $P < 0.05$  统计学差异,  $P > 0.05$  无统计学差异

生和含山县医生对本病认识、宣教更为重视,诊断率较高。与国内朱希<sup>[11]</sup>报道的 898 例 WD 患者,来自安徽省最多为 307 例,其次领省的河南省和江苏省分别为 114 例和 112 例,远离我省的城市少的报道基本一致。

实际在我们医学科学当中,任何一种疾病都与我们生活周围的环境和我们平素的饮食习惯等有关,其中最重要的莫过于我们平素进食的农作物生长土壤和我们生命中不可缺少的饮用水。本研究选择流行病学调查对象的含山县、金寨县和利辛县居民的饮用井水和土壤标本,水样和土样的留取严格的按照饮用水安全技术和土壤环境学研究的要求操作<sup>[12-13]</sup>。本次研究 695 例 WD 患者含山县 28 例,金寨县和利辛县各 9 例,而饮用井水的金属元素检测结果提示利辛县居民饮用井水中铜金属元素含量最高,我们考虑可能系水源采样的样本量及采样点有限,加之水中金属元素铜的测定受诸多因素影响,上述结果可能并没有真正反映这三个县水源中金属元素铜的实际水平。水中金属元素铜与 WD 的发病是否存在相关性有待进一步研究,如进行重复研究,加大检测水的样本量,多样本点的分布上,检测方法上进行合理化改进。

土壤金属元素含量决定于母质和表生地球化学作用,各金属元素在土壤中含量均为  $Mn > Zn > Cu$ <sup>[14]</sup>。本组资料中土壤金属元素含量的检测结果

与其一致,因此本组资料所取标本合格,检测结果可靠。因为铜金属元素在自然界中相对稳定,包括土壤中铜的含量,不受 PH 值变化的影响<sup>[15]</sup>,所以铜金属元素所检测的结果基本接近我们日常生活的标准。本研究含山县、金寨县和利辛县土壤中铜的含量测定发现,含山县土壤中铜含量最高。而本次研究 695 例安徽籍 WD 患者,含山县 WD 患者最多,WD 发病可能与含山县土壤中铜含量高环境因素有关,但其具体机制还需进一步研究。

WD 属于代谢性疾病范畴,众所周知 WD 的发病主要取决于遗传因素,源于 ATP7B 基因等铜代谢相关基因的突变<sup>[16]</sup>。目前国内外尚未见到 WD 的发病除遗传因素外的其他因素报道,本研究发现 WD 的发病可能与其居住的地理环境因素存在相关性,即与饮用井水相关性尚需进一步研究,但与土壤的铜含量可能有关。

WD 并非为少见病,安徽省合肥市和含山县在各级城市中 WD 病例最多,可能与我院医务人员的卫生宣教有关,所以我们要加强对该病的卫生宣教工作,力争做到早期发现、早期诊断、早期治疗,避免误诊误治。本研究结果含山县土壤中铜含量最高,存在统计差异( $P < 0.05$ ),WD 患者的发病除主要与遗传因素相关外,可能存在地域性因素,但尚需进一步研究予以证实。

## 参 考 文 献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease [J]. *Lancet*, 2007,369(9559):397-408.
- [2] 黄丽,李海桦,梁秀龄,等.影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究[J].*中国神经精神疾病杂志*,2006,32(1):11-14.
- [3] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update[J]. *Hepatology*, 2008,47(6):2089-2111.
- [4] 梁秀龄,杨任民,吴志英,等.肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J].*中华神经科杂志*,2008,41(8):566-569.
- [5] 滕丽华.宁波市饮用水中金属铁、锌、铜健康风险评估[J].*广东金属元素科学*,2007,14(6):33-36.
- [6] 刘传娟,刘凤枝,蔡彦明,等.不同前处理方法-ICP-MS测定土壤中金属[J].*分析实验室*,2009,28(5):91-94.
- [7] Walshe JM. History of Wilson's Disease: 1912 to 2000 [J]. *Movement Disorders*, 2006,21(2):142-147.
- [8] 杨任民.肝豆状核变性[M]//孙怡,杨任民.实用中西医结合神经病学.北京:人民卫生出版社,1999:531-546.
- [9] 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):642-644.
- [10] 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研究[J].*中华医学杂志*,2011,91(13):894-897.
- [11] 朱希.1996-2005年度住院WD患者基本情况统计分析[J].*安徽医药*,2007,11(11):1014-1015.
- [12] 张琪,刘琳娟.高压密闭消解-原子吸收光度法同时测定土壤中的铜、锌、铅、镉、镍、铬[J].*化学分析计量*,2007,16(5):48-50.
- [13] 徐学笛.火焰原子吸收法测定土壤中铜铅[J].*当代化工*,2008,37(3):333-335.
- [14] Gerfitse RC, Van Driel W. The relationship between adsorption of trace metals, organic matter, and PH in temperate soils[J]. *J Environ Qual*, 2009,12(13):197-204.
- [15] 殷秀琴,李金霞,董炜华.红松阔叶混交林凋落叶、土壤动脉、土壤的金属元素含量[J].*应用生态学报*,2007,18(2):277-282.
- [16] 梁秀龄.肝豆状核变性研究的过去、现在和将来[J].*中国神经精神疾病杂志*,2001,27(2):81-82.

(收稿日期:2011-08-10)

(责任编辑:李立)

(上接第416页) 少年龄、性别因素的影响,与UPDRS的运动评分、改良哥伦比亚运动量表的运动迟缓相关得分、普度钉板测试相关性最强<sup>[7]</sup>。同时对病人进行影像学检查,发现双手指交替敲击双键加对侧手臂同时轮替动作与纹状体<sup>18</sup>F-DOPA摄取系数相关性最强,普度钉板测试也与PET检查所反映的黑质纹状体病理改变程度相关。而改良哥伦比亚评分则与功能影像学改变无相关性。认为,双手指交替敲击实验可以客观的反映帕金森病的严重程度。

**2.2 普度钉板测试(purdue pegboard test, PPT)** 该测试最早是在1948年由普度大学的Joseph Tiffin博士设计发明,后来被广泛应用于各个领域的检测,特别对手部灵活性要求较高的组装、打包、流水线作业的工人等的检测,并建立了年龄、性别及技术工种相关的数据常模。测试方法是,受试者分别在30s内,用左手、右手及双手,一次一个地将盘中的钉子挨个插入规定尺寸钉板的相应小孔内。最后计数三个检测各完成放置的钉子数。测试反映手部运动的灵活性、运动速度及手眼协调能力<sup>[8]</sup>。PPT受性别影响不明显。有研究认为女性的在此类精细动作中优于男性,但这个对观点尚存在争论。有研究将食指和拇指的大小作为参数引入后,消除了性别因素的影响<sup>[9]</sup>。普度钉板应用于评价PD的运动功能具有较好的重测信度和效度,可以客观的评价病情严重程度。一项研究对PD患者同时进行了普度钉板、手指敲击和UPDRS评分,认为普度钉板测试直接反映运动状况,与UPDRS日常生活能力及运动相关的评分相关性较强,而手指敲击速度则与UPDRS第一部分相关性很强,受认知状况和精神状态的影响较大,因此,普度钉板测试反映PD运动症状严重程度的效果更佳<sup>[10]</sup>。

另外他们还发现普度钉板测试非优势侧的得分与PD病程关系较优势侧更密切。普度钉板测试对运动迟缓敏感,而对震颤不敏感,测试结果受震颤的影响小,对PD和静止性震颤具有一定的鉴别诊断价值<sup>[11]</sup>。普度钉板测试结果与PD患者黑质多巴胺能缺失程度高度相关,优于量表及其他检查方法<sup>[2,12]</sup>。

**2.3 精确抓握举起任务(precision grip and lift task, PGLT)** 主要反映上肢运动的协调性,对PD运动迟缓、震颤的检测都很敏感。常被应用于PD药物疗效的评价。该任务要求受试者执行手臂、手及手指协调运动的任务;让受试者伸手抓取桌面上一个较小的物体,然后将其举到规定高度,再将其放回原位。在这个过程中会产生很多跟运动有关的参数。PD患者需要更多的时间和力量来抓住和举起物体,在举起和放回原位的过程中,还可以检测到由于震颤产生的手部握力的节律性改变。Ted S. Benice等<sup>[13]</sup>研究了PGLT相关参数,将其分为“多巴胺反应性参数”和“多巴胺抵抗性参数”。前者包括:负荷准备时间,最大垂直加速度、最大抓握速度、最大抓握力量等,这些指标可以通过左旋多巴的治疗获得改善。后者包括:最大负性力量和举起过程中震颤,左旋多巴治疗对其影响不大。

**2.4 计时站立行走测试(timed up and go)** 反映受试者的步态及移动速度。检测受试者快速从座位上站起,向前行走三米,然后返回,重新坐到椅子上所需要的时间<sup>[14]</sup>。该测试被广泛用于对中晚期PD平衡及行走能力的评价。早中期PD患者平衡及步态异常较难发现,该测试对这一阶段PD的运动功能异常通过也不敏感。美国最近的一项研究将便携式惯性传感设备引入计时站立行走测试中,通过计算机(下转第442页)