

73 例肝豆状核变性再入院患者血脂分析

刘爱群,余青云,徐祝丽,洪铭范*

(广东药学院附属第一医院神经内科,广东 广州 510080)

摘要: **目的** 探讨肝豆状核变性(WD)再入院患者血脂代谢的特点及其与肝功能的关系。**方法** 确诊的 73 例不同临床分型的 WD 再入院患者作为试验组,40 例健康体检者作为正常对照组,采用酶法测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TRIG);采用直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);赖氏法检测门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)。**结果** 与对照组比较,WD 再入院患者 TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$);而 HDL-C、TRIG 较正常对照组改变不明显($P > 0.05$);其中肝损伤型及神经精神损伤型患者 TC、LDL-C 较无症状型患者降低($P < 0.05$);TC、LDL-C 下降与肝功能 AST 及 ALT 均无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** WD 再入院患者存在血脂异常的并发症,且与临床类型有关。进行血脂检测对病情监测及预防血脂紊乱的发生具有重要的临床意义。

关键词: 肝豆状核变性; 血脂; 肝功能

中图分类号:R589 文献标识码:A

Analysis of Serum Lipid in 73 Re-admission Patients with Wilson's Disease

LIU Aiqun, YU Qingyun, XU Zhuli, et al

(The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, 510080, China)

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of serum lipid metabolism and its relationship with liver function in re-admission patients with Wilson's disease (WD). **Methods** 73 re-admission patients with WD and 40 healthy volunteers were subjected to the examinations for serum lipid profile, including cholesterol (TC), triglycerides (TRIG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT). Serum TC and TRIG levels were detected by enzymic method, HDL-C and LDL-C levels were detected by direct measurement, ALT and AST levels were detected by Reitman-Frankel methods. **Results** Re-admission patients with WD showed lower serum TC and LDL-C levels than those of healthy volunteers ($P < 0.05$), while there was no significant difference of HDL-C and TRIG between WD patients and healthy volunteers ($P > 0.05$). Patients with hepatic and neuropsychiatric symptoms showed lower TC and LDL-C levels than those of asymptomatic patients ($P < 0.05$). There was no significant correlation between AST, ALT and the decreasing of TC and LDL-C levels ($P > 0.05$). **Conclusion** Dyslipidemia can be found in re-admission patients with WD and associated with the clinical phenotype. To detect the level of serum lipid may play a key role in monitoring illness condition of WD and preventing the complications such as dyslipidemia.

Key words: wilson's disease; serum lipid; liver function

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种铜代谢障碍的遗传疾病,因铜在体内蓄积引起肝、脑、肾等器官损害,从而导致相应临床症状。目前,对该

病关于血脂方面的研究很少。有学者报道 WD 患者总胆固醇(total cholesterol, TC)水平较正常人低^[1],但不同临床分型的 WD 患者血脂情况是否相同?目前尚无相关研究报道。此外,WD 患者可出现肝功能损害,而肝功能与血脂之间可相互影响,是否 WD 患者血脂异常与肝功损害有直接关系?目前亦存有分歧。因此,本文拟通过对 73 例不同临床分型的再

入院 WD 患者进行血脂及肝功能情况分析,探讨 WD 患者血脂的改变及其与肝功能的关

1 资料与方法

1.1 对象 以 2008 年 6 月~2013 年 12 月收住广东药学院第一附属医院神经内科的 73 例 WD 再入院患者为 WD 组,其中男 40 例,女 33 例,年龄 5~55 岁(平均 21.31 ± 9.14 岁),病程 0.02~20 年(平均 5.92 ± 6.20 年)。选取 2012 年广州市 50 名健康体检人员为对照组,其中男 28 名,女 22 名,年龄 5~52 岁(19.81 ± 7.12)岁。两组年龄和性别构成比比较,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。所有观察对象 3 个月内均未使用过激素、免疫抑制剂和降脂药物等。

1.2 方法 全部观察对象清晨空腹(禁食 12~15 h)采肘前静脉血 5 mL,室温下凝固后,分离血清。采用酶法测定血脂指标:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TRIG);采用直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C);赖氏法检测门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)。并将患者根据临床表现分类,分为肝损伤型、神经精神损伤型及无症状型三种类型^[2]。

1.3 数据处理 实验所得数据均采用均数 \pm 标准差,用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,其中 TRIG、HDL-C 取自然对数转化为正态分布后进行统计学分析,计数资料率与率的比较采用卡方检验,计

量资料两样本均数比较采用 t 检验,多样本均数两两比较采用 Dunnett 法方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组血脂异常检出率比较 正常对照组中 2 例发现血脂异常,检出率为 4.00%;WD 组血脂异常者 28 例,检出率为 38.36%,高于正常对照组,差异有显著性($\chi^2 = 4.12, P < 0.01$)。

2.2 两组血脂水平的比较 如表 1 所示,与正常对照组比较,WD 患者 TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),而 HDL 下降不明显($P > 0.05$),TRIG 较正常对照组升高($P > 0.05$)。

表 1 两组患者血脂情况比较(mmol/L)

组别	TC	HDL-C	LDL-C	TRIG
正常组	4.43 ± 0.73	1.38 ± 0.29	2.47 ± 0.68	1.26 ± 0.31
WD 组	4.08 ± 0.95	1.37 ± 0.34	2.09 ± 0.74	1.30 ± 0.28
t 值	1.210	1.052	1.547	2.241
P	0.025	0.051	0.011	0.062

2.3 不同临床类型患者病程、年龄、血脂及肝功能情况 如表 2 所示,肝损伤型及精神损伤型患者与无症状型患者发病年龄、HDL-C、TRIG、AST 及 ALT 比较,差异无显著性($P > 0.05$);肝损伤型及精神损伤型患者较无症状型患者病程长($F = 13.068, P = 0.010$),较无症状型患者 TC 下降($F = 25.032, P = 0.012$),较无症状型患者 LDL-C 下降($F = 11.052, P = 0.025$)。

表 2 肝损伤型、神经精神损伤型与无症状型患者各项指标的比较

指标	无症状型	肝损伤型	神经精神损伤型	F	P
发病年龄(y)	14.32 ± 2.11	15.41 ± 2.75	16.09 ± 1.97	1.057	0.061
病程(y)	2.80 ± 0.12	5.94 ± 0.76	6.01 ± 1.02	13.068	0.010
TC(mmol/L)	4.90 ± 1.03	3.72 ± 0.97	3.19 ± 0.57	25.032	0.012
HDL-C(mmol/L)	1.45 ± 0.23	1.38 ± 0.36	1.41 ± 0.196	1.635	0.085
LDL-C(mmol/L)	2.79 ± 0.75	1.87 ± 0.61	1.78 ± 0.55	11.052	0.025
TRIG(mmol/L)	1.55 ± 0.21	1.46 ± 0.29	1.85 ± 0.54	1.708	0.100
AST(U/L)	36.31 ± 4.13	66.57 ± 6.14	32.76 ± 4.21	1.567	0.065
ALT(U/L)	27.32 ± 7.27	53.87 ± 9.75	34.13 ± 8.77	1.172	0.081

3 讨 论

铜是人体重要的物质,但过多会引起严重的代谢紊乱,WD 患者体内铜是正常人的 10~20 倍,大量的铜在肝等器官内蓄积从而导致结构及功能的改变,尽管对 WD 的研究已有相当长的历史,但是对 WD 脂代谢的研究甚少。已有多项研究报道 WD 患者 TC 水平较正常人低^[1,3,4],但均未将血脂与临床分型相结合进行观察,亦未将 TC、LDL-C 与肝功能相结合进行观察。本组资料通过对 73 例 WD 再入院患者与正常对照组比较显示 TC、LDL-C 水平降低,而 WD 患者与正常对照组 HDL-C、TRIG 无明显差异。而 Dominik H 等^[5]对症状前期即无症状型 WD 动物模型 *Atp7b*^{-/-} 小鼠血进行观察,6 周的 *Atp7b*^{-/-} 小鼠 TC 明显降低,并通过试验观察到过多的铜影响了胆固醇生物合成酶的合成以及抑制了在胆固醇代谢中起关键作用的转录因子 SREBP-2 的功能,阐明了铜在动物体内蓄积影响胆固醇的代谢的可能机制。本组资料结果表明 WD 患者血脂代谢情况与 Dominik H 等观察到的动物模型结果一致,但其影响机制是否一致有待进一步研究。

本文 73 例患者中肝损伤型及精神损伤型患者病程长,可能与患者诊断时间较长有关。有报道精神损伤型患者从发病到确诊时间需 3 周~8 年,平均时间 12.5 月^[6]。在患者中该类型患者 TC、LDL-C 水平最低,考虑可能血脂异常与病程有一定关系。应该指出的是因本资料中观察对象全为再入院患者,即所有患者均已进行低铜饮食,病程长者低铜饮食进行较长,而血脂水平易受饮食干扰^[7]。入选患者均已经进行排铜治疗,排铜药物对脂质代谢影响已有报道^[8],另外,部分精神损伤类型患者已进行非典型精神病药物治疗,而该类药物对血脂代谢存在影响^[9]。因此,不可排除营养摄入以及药物等因素对肝损伤型及精神损伤型患者临床类型患者血脂影响较大。然而,临床类型不同患者疾病本身是否对血脂影响机制与其他类型不一致,还有待进一步研究。

肝功能与血脂相互影响,血脂异常会致肝组织损伤从而肝功能下降,而肝功能下降影响脂肪的代谢。但也有学者通过研究 *Atp7b*^{-/-} 小鼠肝转录子证实,脂代谢异常可发生在肝脏病理改变之前^[10]。因此,WD 患者血脂异常并非继发于肝功能损害。该资料显示 WD 患者血脂水平与肝功能 AST 及 ALT 均无明显直接关系,曾有学者对患者及 WD 动

物模型进行研究铜蓄积对脂代谢、肝酶活性以及 DNA 稳定性的影响,但铜蓄积对以上三者的影响先后关系仍未得到肯定的答案^[11]。

本文通过对 WD 患者血脂与正常对照组的比较,不同临床类型中血脂的情况以及血脂与肝功能关系的观察,初步探讨了 WD 患者血脂代谢的特点,为评价 WD 患者血脂代谢紊乱的严重程度及其预后的判定提供依据,并对患者的病情监测及预防血脂紊乱倾向等并发症的发生具有重要的临床意义,今后可以在这方面做进一步的研究。

参考文献:

- [1] Ralle M, Huster D, Vogt S, et al. Wilson disease at a single cell level: intracellular copper trafficking activates compartment-specific responses in hepatocytes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(40):30875-30883.
- [2] Oder W, Prayer L, Grimm G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions [J]. *Neurology*, 1993, 43(1):120-124.
- [3] Seessle J, Gohdes A, Gotthardt DN, et al. Alterations of lipid metabolism in Wilson disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 5(19):1083-1086.
- [4] Cacciatore S, Tenori L. Brain cholesterol homeostasis in Wilson disease [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(6):1127-1129.
- [5] Dominik H, Tina D, Purnat, et al. High copper selectively alters lipid metabolism and cell cycle machinery in the mouse model of wilson disease [J]. *Biol Chem*, 2007, 282(11):8343-8355.
- [6] 葛许华,王苗,邵丽,等. 58 例肝豆状核变性所致神经精神障碍的临床特点与误诊分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(5):412-416.
- [7] 李素红,韩德五,周鑫,等. 非酒精性脂肪性肝病在动脉粥样硬化发生发展中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1):30-36.
- [8] Brewer G, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V. The treatment of Wilson's disease with zinc: IX. Response of serum lipids [J]. *Lab Clin Med*, 1991, 118(5):466-470.
- [9] 姚玲玲. 利培酮和氟氮平对精神分裂症患者血糖和脂代谢的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 21(3):292-295.
- [10] Lutsenko S. Modifying factors and phenotypic diversity in Wilson's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1315:56-63.
- [11] Warnes S, Green S, Michels H, et al. Biocidal efficacy of copper alloys against pathogenic enterococci involves degradation of genomic and plasmid DNAs [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2010, 76(16):5390-5401.