

- 2019, 22(7):697-701.
- [17] LI W, SUN X, YUAN F, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid procalcitonin in bacterial meningitis patients with empiric antibiotic pretreatment [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(4): 1193-1204.
- [18] 赵鹏, 曾雪斌, 彭端亮, 等. 血清降钙素原诊断医院细菌感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21): 4814-4816.
- [19] ANGELETTI S, SPOTO S, FOGOLARI M, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections [J]. APMIS, 2015, 123(9): 740-748.
- [20] 王瑞华, 唐碧波, 李如伟, 等. 血清降钙素原联合C反应蛋白、白细胞检测对脑膜炎患儿的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(34): 4846-4848.
- [21] 任磊, 周启立, 刘霞, 等. 血清降钙素原在儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎中的鉴别诊断价值 [J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(5): 497-499.
- [22] 田现民. 探讨降钙素原在治疗脓毒症患者中的意义 [J]. 安徽医药, 2017, 21(12): 2257-2259.
- [23] 骆俊, 夏志洁. 降钙素原与感染、休克、多器官功能障碍综合征的关系探讨附病例报告 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(2): 164-167.
- [24] 周振军, 孙新林, 文平, 等. 探讨降钙素原在颅脑手术后颅内感染的诊断价值 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(6): 621-624.
- [25] THEODOROU VP, PAPAIOANNOU VE, TRIPSANIS GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study [J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12(1): 247.

(收稿日期: 2019-06-15, 修回日期: 2019-08-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.013

◇ 临床医学 ◇

肝型肝豆状核变性病人血尿酸水平变化及其与肝功能和凝血常规指标相关性研究

郝文杰¹, 杨文明²作者单位:¹安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230031;²安徽中医药大学第一附属医院脑病科, 安徽 合肥 230031

通信作者: 杨文明, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治锥体外系疾病, E-mail: yangwm8810@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(81373599); 国家中医药管理局中医药防治重大疑难疾病(肝豆状核变性)临床防治中心建设项目(国中医药办规财发[2013]41号)

摘要:目的 观察肝型肝豆状核变性病人血尿酸变化水平, 分析该型病人血尿酸水平与肝功能、凝血指标之间的相关性。方法 选取2017年8月至2018年8月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心肝型肝豆状核变性住院病人50例作为HLD组, 健康人群30例作为健康组, 统计分析两组血尿酸水平是否存在差异, 与肝功能、凝血指标是否存在相关性。结果 HLD组中血尿酸水平(127.28±25.55) μmol/L与健康组(257.1±47.53) μmol/L比较, HLD组中血尿酸水平显著降低($P < 0.05$); HLD组中轻、中、重度三种不同病情程度之间血尿酸水平(150.24±21.27) μmol/L、(117.33±9.37) μmol/L和(99.73±5.02) μmol/L均显著不同, 随着病情程度的加重, 血尿酸的水平逐渐降低($P < 0.05$); HLD组中AST(天冬氨酸氨基转移酶)、ALT(丙氨酸氨基转移酶)及PT(凝血酶原时间)水平与健康组相比显著升高($P < 0.05$); HLD组中轻、中、重度三种不同病情程度之间AST、ALT及PT的水平明显不同, 随着病情程度的加重, 其水平逐渐升高($P < 0.05$); 重度组中总胆红素及白蛋白的水平与轻、中度组相比差异有统计学意义($P < 0.05$); 血尿酸与AST存在高度负相关($r = -0.755, P < 0.01$), 与ALT($r = -0.698, P < 0.01$)及PT($r = -0.649, P < 0.01$)存在中度负相关, 与总胆红素($r = -0.346, P < 0.01$)存在低度负相关; 与白蛋白($r = -0.656, P < 0.01$)存在中度正相关。结论 肝型肝豆状核变性病人体内的血尿酸水平同健康人群相比偏低, 并且血尿酸与肝功能指标AST、ALT及凝血常规指标PT有负相关性。

关键词: 肝豆状核变性; 尿酸; 肝功能试验; 天冬氨酸氨基转移酶类; 丙氨酸转氨酶; 胆红素; 凝血酶原时间

Changes of serum uric acid level in patients with hepatolenticular degeneration and its correlation with liver function and blood coagulation

HAO Wenjie¹, YANG Wenming²

*Author Affiliations:*¹Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China;
²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China

Abstract: Objective To observe the level of serum uric acid in patients with hepatolenticular degeneration (HLD) and to analyze the correlation between the level of serum uric acid and liver function and blood coagulation indexes. **Methods** Fifty inpatients with encephalopathy treated in The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine from August 2017 to August 2018 were selected as the HLD group and 30 healthy people as the healthy group. Statistical analysis was made to find out whether the levels of serum uric acid of the two groups were different, and whether there was a correlation between the level of serum uric acid and liver function and coagulation indicators. **Results** Serum uric acid level in HLD group was significantly lower than that in healthy group [(127.28±25.55) μmol/L vs. (257.1±47.53) μmol/L, $P < 0.05$]. Serum uric acid levels were significantly different with the severity of the disease among mild, moderate and severe cases in HLD group [(150.24±21.27) μmol/L, (117.33±9.37) μmol/L and (99.73±5.02) μmol/L], which gradually decreased with the worsening of the disease ($P < 0.05$). The aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and prothrombin time (PT) levels in the HLD group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The levels of AST, ALT and PT were significantly different among the mild, moderate and severe cases in HLD groups, which gradually increased with the worsening of the disease ($P < 0.05$). Total bilirubin and albumin levels in the severe cases were significantly different from those in the mild and moderate cases ($P < 0.05$). Serum uric acid level had a high negative correlation with AST ($r = -0.755, P < 0.01$), a moderate negative correlation with ALT ($r = -0.698, P < 0.01$) and PT ($r = -0.649, P < 0.01$), and a low negative correlation with total bilirubin ($r = -0.346, P < 0.01$). There was a moderate positive correlation between serum uric acid and albumin ($r = -0.656, P < 0.01$). **Conclusion** The serum uric acid level in patients with hepatolenticular degeneration was lower than that in healthy people, which was negatively correlated with liver function indexes AST, ALT and coagulation routine index PT.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Uric acid; Liver function tests; Aspartate aminotransferases; Alanine transaminase; Bilirubin; Prothrombin time

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD), 又称威尔逊病 (Wilson disease, WD), 于 1912 年由 Samuel A.K. Wilson 首先系统描述, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病^[1]。目前该病在中国、日本等亚洲国家发病率相对较高, 欧美国家发病率较低。本病的患病率各国报道不一, 大多在 1/10 万~1/3 万, 人群携带者约为 1/90^[2]。我国流行病学调查研究表明, HLD 的发病率达到 1.96/10 万, 患病率约为 5.87/10 万^[3]。根据病人临床表现本病可以分为脑型 HLD、肝型 HLD、其他型和混合型四型^[4]。本病除了铜代谢障碍之外, 往往还存在着体内其他物质代谢的异常。为了观察其变化、揭示临床意义, 现将研究观察的 50 例肝型 HLD 病人血尿酸水平的变化及其与肝功能和凝血常规指标之间的相关性结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病中心肝型 HLD 病人 50 例, 作为 HLD 组; 选取健康人群 30 例作为健康组。纳入的 50 例 HLD 病人均符合肝型 HLD 的诊断标准: 疾病 HLD 诊断标准参照国家卫生和计

划生育委员会“十三五”规划教材《神经病学》^[4]第 2 版中的诊断标准, 临床分型标准采用《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[5]中肝型诊断标准。HLD 组: 男 27 例, 女 23 例, 年龄 (10.1±3.2), 范围为 7~15 岁, 病程 (0.8±0.1), 范围为 0.5~1.0 年, 并且根据 Child-Pugh 肝功能分级标准^[6], 按照病情的程度分为轻度 21 例; 中度 18 例; 重度 11 例。健康组: 男 16 例, 女 14 例, 年龄 (11.1±4.5) 岁, 范围为 7~15 岁。两组人群的性别比例、年龄构成经检验差异无统计学意义 ($P > 0.01$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 (1)符合 HLD 的诊断标准; (2)符合肝型 HLD 的诊断标准; (3)符合肝功能 Child-Pugh 分级标准; (4)年龄 < 15 岁; (5)病人或近亲属签署知情同意书者。

1.3 排除标准 (1)排除脑型、及其他型 HLD 的病人; (2)年龄 ≥ 15 岁; (3)继发性肝损害的; (4)有严重心、肾功能不全及有精神症状者。

1.4 观察指标 入组研究对象均在空腹 10 h 以上, 于住院次日空腹, 采静脉血查下述血指标。(1)血尿酸; (2)肝功能: 天冬氨酸氨基转移酶

(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素、白蛋白;(3)凝血常规:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT);(4)临床表现:有无黄疸、腹水、肝性脑病。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组数据的比较采用两独立样本 t 检验;三组数据的比较采用单因素方差分析,当方差分析结果表明差异有统计学意义时,再进一步采用SNK法进行两两比较。相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ (两两比较时 $P < 0.01$)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLD组中血尿酸水平的变化与健康组比较 与健康组(257.1 ± 47.53) $\mu\text{mol/L}$ 相比,HLD组中血尿酸水平(127.28 ± 25.55) $\mu\text{mol/L}$ 显著降低($t = -15.9$, $P < 0.01$)。

2.2 HLD组中不同病情程度病人血尿酸水平之间比较 HLD组中轻、中、重度三种不同病情程度之间血尿酸的水平(150.24 ± 21.27) $\mu\text{mol/L}$ 、(117.33 ± 9.37) $\mu\text{mol/L}$ 和(99.73 ± 5.02) $\mu\text{mol/L}$ 明显不同,随着病情程度的加重,血尿酸的水平逐渐降低($F = 23.20$, $P < 0.01$)。

2.3 HLD组中肝功能、凝血常规指标的变化与健康组比较 与健康组相比,HLD组中AST、ALT及PT水平显著升高($P < 0.05$);总胆红素、白蛋白、APTT、TT及FIB水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 肝豆状核变性(HLD)组与健康组肝功能、凝血常规水平的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白/(g/L)	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g/L)
健康组	30	24.87 \pm 7.00	27.03 \pm 6.54	11.00 \pm 2.95	42.63 \pm 2.87	10.97 \pm 1.80	30.57 \pm 3.33	12.28 \pm 0.62	3.05 \pm 0.56
HLD组	50	43.34 \pm 11.70	49.30 \pm 15.30	12.50 \pm 4.48	40.68 \pm 5.40	15.70 \pm 2.82	30.22 \pm 4.82	12.22 \pm 1.77	2.81 \pm 0.61
t 值		7.84	7.55	1.63	-1.83	8.25	-0.35	-0.18	-1.76
P 值		<0.01	<0.01	0.11	0.07	<0.01	0.73	0.89	0.08

注:AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,TT为凝血酶时间,FIB为纤维蛋白原

表2 肝豆状核变性(HLD)组中不同病情程度病人肝功能、凝血常规水平之间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	白蛋白/(g/L)	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g/L)
轻度组	21	33.57 \pm 5.36	37.29 \pm 4.10	11.29 \pm 3.12	43.71 \pm 3.96	14.05 \pm 2.36	30.71 \pm 4.23	11.60 \pm 2.89	3.08 \pm 0.56
中度组	18	43.66 \pm 2.89 ^a	48.22 \pm 5.29 ^a	9.89 \pm 2.63	41.83 \pm 2.26	15.67 \pm 1.94 ^a	29.89 \pm 5.24	12.27 \pm 0.65	2.84 \pm 0.58
重度组	11	61.45 \pm 6.11 ^{ab}	74.01 \pm 9.44 ^{ab}	19.09 \pm 2.02 ^{ab}	33.00 \pm 4.02 ^{ab}	18.91 \pm 2.07 ^{ab}	29.82 \pm 5.51	13.34 \pm 1.39	2.24 \pm 0.36
F 值		121.08	134.69	42.05	36.16	18.41	0.19	3.04	2.13
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.83	0.12	0.34

注:AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,TT为凝血酶时间,FIB为纤维蛋白原。与轻度相比较,^a $P < 0.01$;与中度相比较,^b $P < 0.01$

2.4 HLD组中不同病情程度病人肝功能、凝血常规指标水平之间比较 HLD组中轻、中、重度三种不同病情程度之间AST、ALT及PT的水平明显不同,随着病情程度的加重,其水平逐渐升高($P < 0.05$)。详见表2。

2.5 HLD组中血尿酸水平与肝功能、凝血常规指标Pearson相关分析 HLD组中血尿酸水平变化与肝功能、凝血常规指标存在的相关性:血尿酸与AST存在高度负相关($P < 0.05$),与ALT及PT存在中度负相关($P < 0.05$),与总胆红素存在低度负相关($P < 0.05$);与白蛋白存在中度正相关($P < 0.05$)。详见表3。

表3 肝豆状核变性(HLD)组中病人血尿酸水平与肝功能、凝血常规指标的Pearson相关分析

指标	r 值	P 值
AST	-0.755	<0.010
ALT	-0.698	<0.010
总胆红素	-0.346	0.016
白蛋白	0.656	<0.010
PT	-0.649	<0.010
APTT	-0.108	0.466
TT	-0.247	0.091
FIB	0.242	0.098

注:AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,TT为凝血酶时间,FIB为纤维蛋白原

3 讨论

肝型HLD病人最主要的脏器损害在肝脏,其次有可能潜在的影响到肾脏^[7]。肝脏是人体进行铜离

子代谢的主要器官, HLD病人由于ATP7B基因突变, 不能驱除体内过剩的铜^[8]。随着时间的推移铜离子在肝细胞内的沉积逐渐增多, 从而出现肝细胞的变性坏死^[9]。电镜下可见肝细胞内线粒体嵴消失、质体致密、粗面内质网断裂^[10]。肾脏受损的主要表现为铜离子在近端肾小管和肾小球堆积, 导致肾小管, 尤其是近端肾小管上皮细胞受损^[11]。电镜下可见近端曲小管上皮细胞的间隙显著变大, 肾小管上皮细胞线粒体出现不同程度的密度增加, 部分中心呈空泡样变性, 嵴模糊不清^[12]。

尿酸的生成与代谢在体内处于动态平衡^[13]。体内尿酸的合成途径主要嘌呤代谢在肝脏内进行一系列的氧化反应而生成。其中最主要的步骤为次黄嘌呤核苷酸(IMP)肝脏中进行三步氧化反应, 依次生成次黄嘌呤、黄嘌呤、尿酸^[14]。研究表明, 肝脏损伤的程度越大, 酶的活性将越低, 尿酸的生成将越少^[15]。人体内尿酸的代谢途径主要由肾脏代谢通过尿液排出体外, 少数通过粪便和汗液排出^[16]。其中经过肾脏代谢时, 部分尿酸会通过肾小管的重吸收功能回到血液中。此过程主要由肾小管中的尿酸盐转运体——URAT1参与, 该蛋白只特异地表达在肾脏近曲小管上皮细胞的刷状缘侧, 负责大部分的肾小管上皮细胞对尿酸的重吸收, 该过程是一个主动运输的过程, 需要消耗线粒体中所提供的能量^[17]。肾小管上皮细胞的受损, 基膜增厚, 细胞刷状缘消失, 结构紊乱, 会影响URAT1对尿酸的跨膜运输; 细胞质内线粒体密度增加, 导致线粒体合成的ATP减少, 进而会影响对尿酸的主动运输过程^[18]。相关文献报道, HLD病人肾脏受损时, 其尿酸的水平减低^[19]。

本研究观察了50例肝型HLD病人尿酸水平变化及其与肝功能和凝血常规指标相关性。HLD组与健康组相比, 尿酸的水平显著降低, AST、ALT及PT的水平均显著增高; HLD组中不同程度病情病人的尿酸、AST、ALT及PT水平的差异有统计学意义, 重度组中总胆红素及白蛋白的水平与轻、中度组相比差异有统计学意义; 尿酸与AST存在高度负相关, 与ALT及PT存在中度负相关, 与总胆红素存在低度负相关, 与白蛋白存在中度正相关; 肝脏受损程度的越重, 尿酸的水平越低。因此尿酸水平的变化可以间接反映肝型HLD的肝功能损害的程度。从某种程度上来说, 肝型HLD病人尿酸的水平变化可以间接的作为病情的评判指标之一, 提示我们临床医生对肝型HLD病人血

尿酸水平变化的观察有着重要的意义。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ-CASTRO KI, HEVIA-URRUTIA FJ, STURNIOLO GC. Wilson's disease: a review of what we have learned [J]. World J Hepatol, 2015, 7(29): 2859-2870.
- [2] ALA A, WALKER AP, ASHKAN K, et al. Wilson's disease [J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [3] CHENG N, WANG K, HU W, et al. Wilson disease in the south Chinese han population [J]. Can J Neurol Sci, 2014, 41(3): 363-367.
- [4] 孙忠人, 杨文明. 神经病学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 113-114.
- [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 [J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 446-456.
- [7] 董婷, 杨文明, 黄鹏. 肝豆状核变性的发病机制及其诊治进展 [J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(11): 1047-1050.
- [8] KUMARI N, KUMAR A, THAPA BR, et al. Characterization of mutation spectrum and identification of novel mutations in ATP7B gene from a cohort of Wilson disease patients: Functional and therapeutic implications [J]. Hum Mutat, 2018, 39(12): 1926-1941.
- [9] GUTTMANN S, BERNICK F, NAORNIKOWSKA M, et al. Functional characterization of novel ATP7B variants for diagnosis of Wilson disease [J]. Front Pediatr, 2018, 6(10): 106.
- [10] 王艳昕, 鲍远程, 蔡永亮, 等. 肝豆状核变性的肝脏病理及超微结构研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(3): 252-255.
- [11] 陈定邦, 冯黎, 李润桦. 肝豆状核变性的分子生物学研究进展 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(2): 120-124.
- [12] 杨任民. 肝豆状核变性 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 50-60.
- [13] 李长贵, 伍沪生, 邹和建, 等. 实用痛风病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2016: 3-6.
- [14] WANG J, QIN T, CHEN J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259.
- [15] 刘德平. 低尿酸血症 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(2): 104-107.
- [16] BOVE M, CICERO AF, VERONESI M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13(6): 23-28.
- [17] 周建辉, 陈香美. 尿酸在临床疾病中的意义 [J]. 实用医学杂志, 2004, 20(3): 337-338.
- [18] MOUNT DB, KWON CY, ZANDI-NEJAD K, et al. Renal urate transport [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2006, 32(2): 313-331.
- [19] 饶饶, 程楠, 叶群荣, 等. 肾脏损害检测指标在肝豆状核变性临床诊断中的应用价值 [J]. 安徽医学, 2013, 34(4): 391-393.

(收稿日期: 2019-05-27, 修回日期: 2019-07-17)