

# 中国克山病研究工作的回顾

于维汉

**【作者简介】** 于维汉, 76岁, 现任教授, 国家医学博士生导师, 中国工程院院士。曾任中国卫生部地方病专家咨询委员会主任, 《中国地方病杂志》主编等职。主要业绩: ①提高克山病治愈率, 急型治愈率由30%提高到95%; 慢型和亚急型病人5年死亡率由90%下降到25%以下; ②用大豆及其制品预防克山病发生, 降低克山病发病率; ③主持起草了《克山病诊断、分型、治疗》、《病区划定标准》、《流行特点》等, 并在全国推广应用; ④主持的《楚雄克山病综合性科学考察》把克山病防治研究推向一个新阶段; ⑤主张的克山病营养性生物地球化学病因假说的研究, 经多个单位协作攻关, 已取得重大进展, 进一步证实克山病发病与病区硒、锰、蛋白质和维生素E等综合因素有关, 也与传统膳食改变为单一饮食有关。

克山病是一种地方性心肌病, 自1935年在黑龙江省克山县张云甫屯发现克山病以来, 至今已有60余年。大量流行病学、病理解剖学、临床防治及实验室研究结果表明, 本病是一种独立地方性心肌病。

解放前日本学者做了些工作, 积累一些零星资料。多年来, 克山病笼罩着克山县等重病区, 威胁着人们的生命。解放后, 党和政府组织医务人员深入病区从事防治和开展调查研究, 加深了对克山病的认识。在60年代初期就摸索出一套预防和治疗急型克山病和慢型克山病有效方案, 发病率和病死率明显下降。特别是在云南楚雄克山病的综合考察(1984~1986年)、“七五”和“八五”科研攻关计划的实施中, 通过深入的现场调查及大量的动物实验, 在克山病发病机理及病因研究

方面取得明显进展。

## 一、流行病学研究

克山病呈明显的地区发病, 在我国分布于北纬 $21^{\circ}$ ~ $53^{\circ}$ 、东经 $89^{\circ}$ ~ $135^{\circ}$ 间, 处于东北到西南的一条宽阔的低硒地带中, 现已确定病区有黑、吉、辽、蒙、冀、豫、晋、陕、甘、宁、川、滇、黔、藏、鲁、鄂等省区309个县(旗), 病区人口约1.24亿。

时间分布上有年度多发和季节多发的特点。克山病年别发病波动范围较大, 有高发年、平年和低发年之分。全国发病资料表明, 50~70年代初为克山病高发时期, 其中出现三次高峰年, 年发病率为60.18~40.42/10万, 年均发病率为19.15/10万。自70年代中期发病率呈持续下降趋势, 至80年代中期年发病率降至1.69/10万, 90年代初年平均发病率仅为0.07/10万。近年来多数北方病区已无急型、亚急型病例发生, 每年仅有数十例急型及亚急型病例, 绝大多数发生在四川和云南病区。虽然全年各月份均可发病, 但急型和亚急型发病都有明显的季节多发现象, 北方病区的急型多发生在冬季, 从11月至翌年2月的发病数可占全年90%以上, 称为“冬季型”。西南病区的小儿亚急型病例, 则夏季多发, 集中6~9月, 占全年发病总数的75%以上, 称“夏季型”。介于两者之间的陕西、山西、山东等病区的多发季节, 由12月到翌年4~5月, 可谓“冬春型”。在人群分布上的一个明显特点是, 主要发生在自产自给的病区农业人口的育龄期妇女和断乳后学龄前儿童, 本病常可发生在同一家庭成员中, 又常见当地生活比较困难(如移民户), 饮食单一(如吃玉米), 副食又很差的, 相反, 在病区生活的非农业户则很少发病。

## 二、临床治疗及预防研究

克山病的诊断及治疗早在 60 年代就已经成型。克山病临床表现的多方面研究, 将本病分为心功代偿良好的潜在型及失代偿的急型、亚急型和慢型, 各型的临床状况已基本阐明。本病仍需根据流行病学、临床表现和各种器械, 尤其是心电图、X 线、超声心动图综合进行诊断。

1957 年我们总结提出的临床亚冬眠和适当补液疗法已成为急型重症的通用疗法, 使急型克山病的治愈率逐渐由 30% 提高到 90%。进入 60 年代, 陕西提出维生素 C 静脉注射疗法也收到显效, 这些都是克山病防治史上的重大突破, 两项防克成果的推广, 使全国克山病病死率迅速下降, 从 60 年代起, 基本上控制了急型克山病死人问题。同时治疗亚急型及慢型克山病工作也有了新的进展。推广建立家庭病床, 采取长期口服毛地黄和改善膳食结构的疗法, 经过治疗, 使克山病病情不但可以控制, 而且一些病人还可以根治。

经过多年防治实践也找到了因地制宜行之有效的预防克山病的办法。

通过不同方式补硒可获得有益预防效果: ①经数年亚硒酸钠预防克山病的现场观察, 证明硒预防急型、亚急型克山病发病有明显效果, 此法简便易行, 适于大面积推广应用; ②食用高硒食品也可以补充硒摄入量不足, 如海产类、蘑菇类、大豆制品、家禽类蛋等含硒量较高, 适当补充也可以预防克山病。

长期以来一些重病区将改善膳食组合作为预防措施均获良好预防效果: 应用预防食品——大豆及其制品。用大豆改善病区居民的主食(大豆占 10% 比例混入口粮玉米中)或副食(每人每日一块 275 克豆腐), 均可预防本病发生; 平衡膳食, 亟需大力纠正病区居民的偏食习惯, 调整食物消费结构, 逐步改变居民膳食中不合理部分, 改善高谷类膳食状况, 增加大豆制品供应, 发展大豆食用主食化, 不断增加动物性食品、蛋类和蔬菜的比

例, 以期形成合理的食物结构, 从而防病。

上述预防方法的实施及经济发展、人民生活水平的提高, 膳食状况改善, 克山病发病已控制到历史最低水平, 连续 20 余年无爆发, 近年全国急型和亚急型病人发病数降至不足百人。过去肆虐一时的克山病在全国大部分病区达到控制和基本控制, 这一成就令世人瞩目。

## 三、病理及发病机理的研究

全国已做 2 000 余例尸检, 基本上阐明了克山病病理形态改变。近年在心肌病变形态学发生及发病学研究方面取得可喜进展: ①通过对急型克山病早期心肌损伤过程的研究认为, 心肌线粒体改变先于肌丝的改变, 用超微结构立体测量学方法也证明克山病心肌早期损伤部位是线粒体; ②克山病心肌围血管病灶形态学发生机理的研究提示, 围血管病灶的发生可能系由于心肌代谢某种必需物质缺乏或失平衡影响心肌代谢某些过程, 而引起某一代谢环节的障碍, 导致冠状血管分支小动脉末梢部位发生心肌坏死; ③通过分子生物学手段检测发现克山病心肌病灶周围或散在分布的心肌凋亡细胞, 表明心肌细胞凋亡也参与了心肌损伤的发生与发展。

通过多学科、多项指标的综合研究结果, 对克山病发病机理的基本认识是①体液生化分析证明克山病病区人群新陈代谢偏移是克山病原发代谢损害特征, 表明克山病易发人群的心肌已有潜在损害; ②自由基代谢紊乱是克山病代谢偏移的触发因素; ③作为克山病心肌细胞氧化磷酸化障碍的物质基础, 线粒体膜的脂质组成异常, 心磷脂、辅酶 Q 含量和含硒酶减少, 控制线粒体呼吸链多个复合体组分蛋白质的线粒体 DNA 基因编码的变移等变化的证实, 将克山病心肌线粒体损伤机制的研究推向了分子水平; ④克山病心肌线粒体的代谢紊乱与心肌线粒体超微结构病理形态学所见相吻合, 进一步验证了克山病心肌线粒体损害在克山病发病中的重要地位。

#### 四、病因学研究

近些年来,克山病病因研究逐渐集中在生物地球化学病因和生物病因两大方面。

1. 生物地球化学病因:该理论认为克山病病因存在病区水土之中,通过食物链作用于人体,通过氨基酸、维生素和微量元素缺乏或失衡引起克山病心肌损害而致病,而传统膳食的改变则可能是造成上述情况的起动原因。

多年来,全国有关单位做了大量工作,目前认为硒与克山病有密切关系,环境低硒在克山病发生上是极其重要的地区性因素,但不是唯一因素。因此,近些年来,许多研究单位围绕低硒与其它有关因素在克山病发病中的作用开展了一系列工作,取得一些进展。

(1) 克山病内外环境硒水平:“八五”期间的工作,再次确认克山病病区粮中硒含量仍处于低水平,病区粮在 $0.003 \sim 0.01 \text{ mg/kg}$ 范围,远离病区非病区为 $0.021 \sim 0.044 \text{ mg/kg}$ ,差别非常显著,这与十多年前检测结果完全一致。粮食中的硒水平相对稳定,在没有人有干预情况下,很难发生变化。

1972年对127份全血和65份发硒测定结果表明,克山病区居民血硒和发硒含量均显著低于非病区,但病区的病人和非病人无显著差异。和粮食硒水平的稳定性相比,人体内环境的硒含量易受各种因素,主要是膳食因素的影响而变动,近年对黑龙江省富裕县病区居民的膳食调查表明,病区居民主要营养素摄入量与非病区已无明显差异,蛋白质、脂肪及能量的摄入量基本达到中国人平均供给量,病区与非病区组人群血液中硒元素含量差异无显著性。结果表明随着生活水平提高和膳食结构合理,人体内硒水平发生了明显变化。

(2) 膳食高锰:已往研究结果表明,多数处于低硒地带的地区,内外环境也存在相对富锰现象,动物实验也证明,当蛋白质供应不足时,外源性锰可以在体内积累,尤其是累及红细胞和心肌,使体内排硒加剧。组织硒含

量下降,贫硒富锰两组因素组合,交互影响,引起心肌损伤进一步加重。

(3) 蛋白质与氨基酸:病区居民动物性和植物性蛋白摄入量明显低于非病区。“八五”期间进行病区、非病区主粮中蛋白质与人体必需氨基酸含量分析,病区和非病区大米、玉米中蛋白质总量无统计学差异。而病区大米中,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸等多种必需氨基酸含量低于非病区,病区玉米中蛋氨酸、胱氨酸含量也低于非病区。结合对居民血浆游离氨基酸测定结果,认为病区人群处于含硫氨基酸的临界缺乏状态。据此认为含硫氨基酸摄入不足在低硒、低维生素E导致机体抗氧化能力下降方面将起协同作用。动物实验也证明蛋氨酸缺乏可造成心肌损伤。“八五”期间所进行的人群试验,也证实常年服硒鸡蛋或硒片加鸡蛋,提高谷胱甘肽过氧化酶活力的效果比单纯服硒片更好。

(4) 维生素E缺乏:“八五”期间用高效液相色谱测定全国病区,非病区18个采样点300多份粮样,发现维生素E各组分中抗氧化作用最强的 $\alpha$ -生育酚( $\alpha$ -toco)在病区粮中的含量普遍明显低于非病区对照组,同时还证实病区人群血浆中 $\alpha$ -toco和维生素E总量亦明显低于非病区对照组,表明克山病病人机体不仅低硒,而且还处于低维生素E状态。

#### 2. 生物病因

(1) 肠道病毒:近年来,由于分子生物学的进步,给克山病病毒研究带来了生机,主要有两方面引人注目的进展。国内用原位核酸杂交和套式聚合酶链反应等技术,从各型克山病心肌标本中均发现有肠道病毒RNA存在,其中阳性率分别在85.7%和90%,有人发现在低硒或低维生素E条件下柯萨奇B3病毒的核苷酸序列发生点突变,以致病毒的毒力增强,引起心肌病变加重,原来不致心肌损害的无毒株可以变成有毒株,这些都为克山病病因研究提出值得深入探索的新课题。

(2) 粮食中污染串珠镰刀菌素: 80 年代有人从克山病病区粮中提纯镰刀菌素(MF), 后来一些传媒报道 MF 是导致克山病的元凶, 引起人们的重视。“八五”期间, 中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所的研究得出以下结果: ①串珠镰刀菌在克山病病区和非病区均有分布, 且都不是优势菌; ②MF 在克山病病区和非病区粮中均有侵染。不同粮食种类之间毒素污染的差别大于病区与非病区的差别, 没有形成克山病那样地区性分布特点; ③MF 毒性与染毒对象的硒营养状态无关, 补硒或维生素 E 对 MF 毒性没有抑制或减轻作用, 与硒预防克山病实践不符; ④在 MF 致毒心肌中未见类似克山病的病理和酶谱改变。根据上述结果, 尚得不出 MF 是克山病病因的结论。

经过国家“七五”、“八五”攻关课题工作, 低硒及其相关因素在克山病发生中的地位和作用取得重要进展。现多数研究者认为克山病发病是低硒和其它复合因素共同作用的结果, 针对发病因素的综合预防措施也取得明显效果。

### 五、病情监测

近年来, 急性、亚急性克山病已得到基本控制, 但仍有相当数量的慢型和潜在型病例发生, 可以认为当前克山病流行变成以慢型和潜在型发病为主。为了准确掌握克山病发病消长趋势, 更好地为防治服务, 克山病的病情监测工作势在必行。组成了包括黑、吉、辽、蒙、冀、陕、滇、川、鲁、晋 10 个省(区) 13 个专业研究所的全国克山病病情监测工作协作组, 承担 21 个监测点及所在县的病区。全国重点病区监测点连续 5 年的监测结果表明, 年均检出率达 4.5% (慢型 0.7%, 潜在型 3.8%); 年均发病率达 1.7‰ (慢型 0.2%, 潜在型 1.5‰); 年均患病率达 12.7‰ (慢型 2.0%, 潜在型 10.7‰)。说明在重点病区仍有相当数量的慢型和潜在型病例发生。但对潜在型的进一步观察其发展为急、慢型者甚少。因此在潜在型的诊断和评价上尚应进一

步研究。

在监测期间, 楚雄、大理等病区出现了较多的诊断为“扩张型心肌病”患者。来自克山病区, 多为成年男性, 其临床症状与慢型克山病相似, 病情重。5 年收治 386 例, 平均发病率为 28.2/10 万, 死亡率高。为此引起了“扩张型心肌病”与慢型克山病关系的学术讨论。随之云南、陕西、四川、山东、内蒙古、黑龙江等省(区) 结合克山病监测, 均作了大量的调查研究, 取得了较一致的结果, 即克山病区的“扩张型心肌病”非常明显地高于非病区; 发生在病区的“扩张型心肌病”, 在发病上具有明显的地区性和人群性选择性特点。鉴于此, 大家得到共识, 认为发生在克山病病区的“扩张型心肌病”绝大多数是慢型克山病, 从流行病学和病理方面也予以肯定。这是克山病发病学研究的新进展, 同时为克山病防治和病情监测工作提出了新的课题。综上所述, 50 年来, 虽然克山病的研究工作取得很大成绩, 但尚有一些问题需要继续深入研究探讨。为此, 必须稳定防治研究专业队伍, 深化病因研究, 加强病情监测, 落实好综合预防措施, 进一步预防克山病的发生与流行。

### 参 考 文 献

- 1 于维汉. 克山病的登病上增恶における营养性生物地球化学因子的研究. 生态学的营养学研究, 1984, 8: 65-70.
- 2 于维汉, 王凡. 楚雄克山病综合性科学考察文集. 北京: 人民卫生出版社, 1988. 138-142.
- 3 李广生. 低硒及相关因素与克山病. 长春: 吉林科学技术出版社, 1997. 200-219.
- 4 曾宪惠, 迟月明, 徐立庆, 等. 硒和蛋氨酸缺乏对心肌损伤作用的实验研究. 营养学报, 1992, 14: 58-60.
- 5 于维汉, 曾宪惠, 周葆初, 等. 贫硒富锰致大鼠心肌损伤的实验研究. 中国地方病学杂志, 1991, 10: 1-7.
- 6 钟学宽, 曾宪惠, 漆伟, 等. 原位核酸杂交法探讨柯萨奇 B 组病毒与云南亚急性克山病的关系. 中国地方病学杂志, 1993, 12: 193-195.
- 7 Beck MA. Rapid genocic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of indential virulents. Nature Medicine, 1995, 1: 433-436.