

上海市 2006—2012 年克雅氏病病例监测

黄埔 朱奕奕 胡家瑜 姜晨彦 陈波 张宏 陈健

【摘要】 目的 了解 2006—2012 年上海市克雅氏病(CJD)监测病例的检测结果及流行病学特征。方法 分析上海市 CJD 监测网络中可疑 CJD 病例的临床和流行病学资料,采集病例脑脊液及血液标本检测 14-3-3 蛋白和 129 位氨基酸多态性及 PRNP 基因突变。应用 EpiData 3.0 软件建立数据库,使用 SPSS 17.0 软件分析。结果 2006—2012 年上海市发现散发型 CJD 确诊病例 1 例,临床诊断病例 56 例,疑似病例 17 例;家族遗传型 CJD 确诊病例 1 例,临床诊断 1 例,均为 E200K 突变。病例分布无季节聚集性,历年报告病例数保持稳定。CJD 病例居住地散在分布,但 2 例家族遗传型 CJD 患者住址相近。确诊和临床诊断病例的平均年龄为 62 岁,大于疑似病例的年龄(56 岁),差异有统计学意义。结论 2006—2012 年上海市 CJD 历年发病例数稳定,均以散发型为主,职业分布广泛,确诊和临床诊断病例的平均年龄大于疑似病例。

【关键词】 克雅氏病; 监测; 流行病学特征

Study on patients with Creutzfeldt-Jakob disease in Shanghai, 2006–2012 HUANG Pu¹, ZHU Yi-yi¹, HU Jia-yu¹, JIANG Chen-yan¹, CHEN Bo³, ZHANG Hong², CHEN Jian¹. 1 Department of Acute Communicable Disease Control, 2 Department of Science and Education, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 3 School of Public Health, Fudan University
Corresponding author: CHEN Jian, Email: jchen@scdc.sh.cn

【Abstract】 **Objective** To describe the epidemiological characteristics of patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Shanghai from 2006 to 2012. **Methods** Clinical and epidemiological information on CJD patients from Shanghai CJD Surveillance Network was analyzed. Cerebral spinal fluid (CSF) and blood specimens from patients were collected and used for detecting the 14-3-3 protein, and polymorphism of 129 amino acid and mutation of PRNP genes. Data was processed by EpiData (V3.0) and analyzed by SPSS (V17.0). **Results** In totally, one definite CJD patient together with 56 probable and 17 possible sporadic CJD patients were identified. One E200K genetic CJD case was diagnosed and another one was clinically diagnosed. No period- or geographic-related events were observed for these cases, but the houses of the two genetic CJD cases were close to each other. The mean age of onset of the probable CJD patients was 62 years old which was significantly older than that of those possible CJD patients. **Conclusion** Most of the CJD patients identified in Shanghai were sporadic and the number was stable from 2006 to 2012. The mean age of onset of those probable CJD patients was older than that of the possible CJD patients.

【Key words】 Creutzfeldt-Jakob disease; Surveillance; Epidemiological characteristics

克雅氏病(CJD)是一种人类中枢神经系统退行性疾病,其感染因子——朊病毒为一种不含核酸的蛋白粒子 PrP^{Sc}(是正常细胞朊蛋白 PrP^C的异常异构体),该感染因子既有感染性,又有遗传性,并具有与一切已知传统病原体不同的异常特性,其潜伏期长、病死率高、愈后差。CJD 临床上主要表现为进行性痴呆及其他神经系统症状,病理改变包括中

枢神经系统神经元缺失、海绵样退行性变和胶质增生等。该病与其他哺乳动物中的疾病如疯牛病、羊痒病、鹿慢性萎缩症等有本质联系,均属朊病毒病(prion disease)或可传播型海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathies),其发病可能是散发、经遗传获得或者被感染所致^[1]。根据发病原因,CJD 可分为散发型(sCJD)、家族遗传型(fCJD 或 gCJD)、医源型(iCJD)和变异型(vCJD)等^[2]。近年来不论在人群中还是在动物中,朊病毒引起的疾病不断被发现,已对公共卫生形成一定威胁,为此上海市在 2006 年始开展了该病监测,本研究分析上海市 2006—2012 年监测数据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.09.009

作者单位: 200336 上海市疾病预防控制中心急性传染病防治科(黄埔、朱奕奕、胡家瑜、姜晨彦、陈健), 科教科(张宏); 复旦大学公共卫生学院(陈波)

通信作者: 陈健, Email: jchen@scdc.sh.cn

资料与方法

1. 调查对象:按照《全国克雅氏病(CJD)监测方案(试行)》(《方案》)的要求,将上海市 2006—2012 年监测的 CJD 病例作为调查对象。入组标准:①出现进行性痴呆、肌阵挛、锥体/锥体外系功能异常及视觉障碍等临床症状和体征者;②年龄 < 50 岁并出现精神症状和进行性痴呆者。

2. 标本采集和实验室检测:由监测点医院采集患者脑组织 0.5 g, -20 ℃ 或 -70 ℃ 保存;脑脊液 2 ml, -20 ℃ 保存;EDTA 抗凝血 5 ml, 4 ℃ 保存。实验室检测方法均按照《方案》,包括脑组织常规神经病理学检测(HE 染色)、PrP^{sc} 检测、脑脊液 14-3-3 蛋白检测和血液 PRNP 基因检测等。

3. 统计学分析:调查数据录入 EpiData 数据库,采用 Excel 和 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。利用描述性流行病学方法分析其流行特征。

结 果

1. 病例概况:根据 WHO 的诊断标准^[3],结合实验室检测和流行病学调查结果及患者临床表现,2006—2012 年上海市共报告 CJD 可疑病例 148 例,其中确诊散发型 1 例,临床诊断散发型 56 例,疑似散发型 17 例;确诊和临床诊断家族遗传型各 1 例,均为 E200K 突变(表 1)。

表 1 2006—2012 年上海市 CJD 病例诊断

年度	病例数	散发型 CJD 病例			家族遗传型 CJD 病例		排除 CJD 诊断病例
		确诊	临床诊断	疑似	确诊	临床诊断	
2006	14	0	7	2	0	0	5
2007	23	0	8	1	0	0	14
2008	23	0	12	3	0	0	8
2009	21	0	5	4	0	0	12
2010	19	1	4	3	0	0	11
2011	20	0	8	2	1	1	8
2012	28	0	12	2	0	0	14
合计	148	1 (0.67)	56 (37.84)	17 (11.49)	1 (0.67)	1 (0.67)	72 (48.65)

2. 流行病学特征:

(1) 时间分布:监测期间于 2006 年 5 月 15 日报告上海市首例怀疑病例,2012 年 11 月 2 日报告最后 1 例,病例分布无明显季节性特征,历年报告病例数稳定(图 1)。

(2) 地区分布:散发型确诊和临床诊断病例及疑似病例长久居住地以上海(56.76%)、江苏(20.27%)、浙江(8.11%)、安徽(6.76%)省(市)为

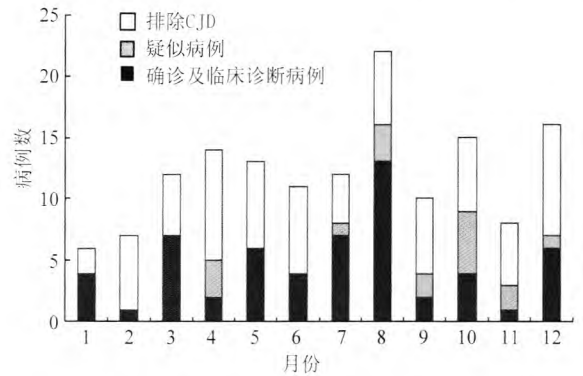


图 1 2006—2012 年上海市 CJD 病例发病报告时间分布

主,病例地域分布广泛,呈高度散发。2 例家族遗传型患者均来自浙江省台州市,两者居住地相距约 15 km。

(3) 人群分布:散发型 CJD 患者职业分布广泛,其中离退休人员 20 例(26.32%)、干部职工 13 例(17.11%)、家务及待业人员 12 例(15.79%)、医务人员 3 例。确诊和临床诊断病例中男性 31 例,女性 26 例,男女性别比为 1.19 : 1;疑似病例中男性 10 例,女性 7 例,男女性别比为 1.43 : 1;排除 CJD 病例中男性 52 例,女性 20 例,男女性别比为 2.60 : 1。确诊和临床诊断病例年龄为 33 ~ 84 岁,平均 62 岁;疑似病例年龄为 32 ~ 75 岁,平均 56 岁。确诊和临床诊断病例的平均年龄大于疑似病例,差异有统计学意义($t=2.030, P=0.046 < 0.05$)。家族型 CJD 确诊和临床诊断病例各 1 例(均为女性,年龄分别为 50 岁和 45 岁),其直系亲属中有疑似 CJD 病例。

讨 论

WHO 研究显示,全球 CJD 的年发病率为 1/100 万至 2/100 万,且 > 80% 的病例为散发型,而家族型、医源型和变异型 CJD 的发病率在不同国家间差异很大,大多数的变异型 CJD 均发生在英国^[4]。上海市 2006—2012 年 CJD 监测结果表明,上海市散发型 CJD 年发病率约为 0.2/100 万,远低于全球水平。目前上海市还未发现变异型 CJD 病例。

本研究中散发型 CJD 的发病年龄多集中在 50 ~ 75 岁,且临床诊断病例的平均年龄大于疑似病例,差异有统计学意义。提示如果患者年龄较轻,即使已有散发型 CJD 临床表现,在病程中也可能不出现典型的脑电图改变或脑脊液 14-3-3 蛋白阳性,由于临床诊断基于疑似诊断,因此目前的实验室检测方法对于老龄患者可能具有更好的敏感性,建议临床诊断应综合考虑实验室检查结果及患者的年

龄因素。

上海市散发型CJD患者的地区分布呈高度散发,符合散发型的特征和人群就诊习惯,也与我国监测系统得出的结论相一致^[5]。

Masters等^[6]认为家族型CJD系可传递性常染色体遗传性疾病,其临床特点是发病年龄早于散发型CJD,潜伏期可长达40年,同一家族患者均死于同一年龄段。但未见家族型CJD有地区聚集性发病的报告。本文中2例家族遗传型CJD患者均来自浙江省台州市,流行病学调查并未显示2例患者间有直系亲属关系,而其中1例的父亲为疑似CJD死亡,提示可能存在地区聚集性,但需进一步调查证实。

参 考 文 献

[1] Ironside JW, Head MW, McCordle L, et al. Neuropathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2002, 62(3):175-182.

- [2] Will G, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, 1996, 347(9006):921-925.
- [3] WHO. Manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. P71-72. World Health Organization Communicable Disease Surveillance and Response. Geneva: WHO, 2003.
- [4] WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. France: WHO, 2006.
- [5] Shi Q, Gao C, Chen C, et al. Study on the characteristics of the surveyed Creutzfeldt-Jakob disease patients in 2009 in China. *Dis Surveill*, 2010, 25(10):766-769. (in Chinese)
石崎,高晨,陈操,等. 2009年中国克雅氏病监测病例特征分析. *疾病监测*, 2010, 25(10):766-769.
- [6] Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain*, 1981, 104(3):535-538.

(收稿日期:2013-05-10)

(本文编辑:张林东)

读者·作者·编者

本刊对统计学方法的要求

统计学符号按GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定一律采用斜体排印,常用:①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥卡方检验用英文小写 χ^2 ;⑦相关系数用英文小写 r ;⑧自由度用英文小写 ν ;⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等), P 值应给出实际数值,不宜用大于或小于表示,而用等号表示,小数点后保留3位数。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料,用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。