

## 迟发型肝豆状核变性的临床特点和治疗转归

张永红, 杨旭, 唐晓鹏, 罗虹雨, 雷建华

(中南大学湘雅二医院肝病研究中心, 长沙 410011)

**[摘要]** **目的:**探讨迟发型肝豆状核变性(Wilson disease, WD)的临床特点和治疗转归,为迟发型肝豆状核变性的诊断和治疗提供科学依据。**方法:**分析8例迟发型肝豆状核变性的临床特点、铜代谢变化及其治疗结果。采用免疫散射比浊法测定铜蓝蛋白,原子吸收光谱法测定血清铜、尿铜和肝铜;初期治疗用二巯基丙磺酸钠,维持治疗用青霉胺或锌剂。**结果:**迟发型肝豆状核变性占肝豆状核变性总数的7.0%,肝病型起病缓慢,恶心、纳差等不明显,极易误诊。血常规、氨基转移酶多数正常,均有K-F环,肝功能受损程度及铜代谢异常相差甚大。二巯基丙磺酸钠治疗第1天平均排铜4 072  $\mu\text{g}$ ,是治疗前的18.1倍,是同等剂量青霉胺的2.5倍,未见明显副作用,患者预后良好。**结论:**迟发型肝豆状核变性并非少见,极易误诊,值得高度重视,初期用二巯基丙磺酸钠治疗可取得良好疗效。

**[关键词]** 肝豆状核变性; K-F环; 铜蓝蛋白; 尿铜; 二巯基丙磺酸钠

**[中图分类号]** R575.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2009)01-0040-05

## Clinical character and therapeutic effect of late-onset Wilson disease

ZHANG Yonghong, YANG Xu, TANG Xiaopeng, LUO Hongyu, LEI Jianhua

(Research Center for Liver Diseases, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical character and therapeutic effect of late-onset Wilson disease, and to provide some evidence for its diagnosis and treatment. **Methods** Clinical character, changes of copper metabolism, and therapeutic effect of 8 patients with late-onset Wilson disease were analyzed. Ceruloplasmin level was measured by nephelometry, and the copper contents in the serum, urine, and liver were measured by flame atomic absorption spectroscopy. The initial treatment was sodium dimercaptosulphonate, followed by *D*-penicillamine and/or zinc. **Results** Patients with late-onset Wilson disease accounted for 7.0% of all patients, Who presented liver disease symptoms such as loss of appetite or nausea at the early stage and were misdiagnosed easily. Their blood routine and aminotransferase levels were normal in most patients with late-onset Wilson disease, and all patients had Kayser-Fleisher rings. There was significant difference between the liver function and copper metabolite test. The average urinary copper content was 4 072  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  on the first day after administrating sodium dimercaptosulphonate, which was 18.1 times as much as that before the treatment, and 2.5 times as much as that of *D*-penicillamine. No obvious adverse reactions were observed. The prognosis was usually good. **Conclusion** Enough attention should be paid to late-onset Wilson disease which is not rare and easy to be misdiagnosed. Good response can be expected in pa-

收稿日期 (Date of reception) 2008-05-14

作者简介 (Biography) 张永红(1965—),女,四川广安人,硕士,副教授,主要从事各种肝病的诊断和治疗的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 杨旭, E-mail: yangxu@vip.163.com

基金项目 (Foundation item) 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20050533025)。 This work was supported by Specialized Research Fund for Doctoral Program of Higher Education of Ministry of Education, P. R. China(20050533025).

tients treated with sodium dimercaptosulphonate in the initial stage.

**Key words:** Wilson disease; Kayser-Fleisher rings; ceruloplasmin; urinary copper; sodium dimercaptosulphonate

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2009, 34(1):0040-05]

肝豆状核变性(Wilson disease, WD)是常染色体隐性遗传性疾病,其发病的原因是由于WD基因突变,导致铜转运P型腺苷三磷酸酶功能障碍,引起胆汁排铜减少,过多的铜在肝脏和其他器官中蓄积<sup>[1-2]</sup>。WD临床类型有多种,常见的为肝病和神经精神异常。一般认为WD常见于儿童和35岁以下成人,40岁以上的成人少见;青少年、儿童WD以肝病型为主,成人WD以神经型为主<sup>[3-4]</sup>。近年作者注意到从高龄患者中筛查WD时,发现连续确诊8例年龄超过40岁的WD患者,初期采用二巯基丙磺酸钠治疗,取得了良好效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 WD 病例

#### 1.1.1 病例来源

1997年1月至2008年2月在中南大学湘雅二医院肝病中心诊治的WD病人。

#### 1.1.2 诊断及分型标准

一般根据典型的神经或/和肝病临床表现、血清铜蓝蛋白降低、角膜色素环(Kayser-Fleisher ring, K-F环)阳性诊断;如果K-F环阴性或铜蓝蛋白正常,则根据24h尿铜 $\geq 100 \mu\text{g}$ 和/或青霉胺驱铜试验阳性,或肝铜每克干重 $\geq 250 \mu\text{g}$ 等诊断。所有病人根据第8届国际WD会议提出的诊断计分系统重新诊断及分型(2001年德国Leipzig),此计分标准主要根据是否有K-F环、神经系统症状、肝铜染色;尿铜高低、肝铜量、血清铜蓝蛋白降低程度、基因突变分析等进行计分,如积分 $\geq 4$ 分则诊断为WD<sup>[5]</sup>。迟发型WD的定义是患者出现症状时年龄大于40岁(不是诊断时的年龄)。

#### 1.1.3 治疗

初期治疗:第1疗程为二巯基丙磺酸钠0.75g,加入5%葡萄糖溶液500mL,静脉滴注,每日1次,1疗程6d,间隔2d。第2疗程以后改用二巯基丙磺酸钠0.5g,用法同上,一般用4~8

疗程。维持治疗:青霉胺0.6~0.75g/d,分3次服用,或硫酸锌150~200mg/次,每天3次,视病情适当补充血浆和白蛋白。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 K-F环

由有经验的眼科医师在裂隙灯下检查确定。

#### 1.2.2 铜蓝蛋白测定

采用免疫散射比浊法,试剂和仪器购自美国贝克曼库尔特公司(Beckman INC, Brea, California, USA),由本院检验科专业人员检测。

#### 1.2.3 铜测定

血清铜、尿铜、肝铜等均用火焰原子吸收光谱法。仪器采用北京普析TAS-986原子吸收分光光度计。由中南大学现代分析测验中心专业人员检测,精密度为相对标准差 $< 1.4\%$ ,准确度为加标回收率 $94\% \sim 104\%$ ,方法见文献[6]。

#### 1.2.4 血清游离铜计算

计算公式如下:血清游离铜( $\mu\text{mol/L}$ ) = 血清铜( $\mu\text{mol/L}$ ) - [铜蓝蛋白( $\mu\text{mol/L}$ )  $\times 3.15$ ]<sup>[3]</sup>。

#### 1.2.5 驱铜试验

青霉胺0.25g,每天3次,餐前1h服用,收集当天24h尿液,测定其尿铜。诊断标准为 $\geq 1000 \mu\text{g}$ ,诊断WD的敏感性为90.6%,特异性为95.8%。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

1997年1月至2008年2月本科共诊断WD114例,其中男性65例,女性49例,最大年龄57岁,最小3岁,平均(19.5 $\pm$ 11.3)岁,15岁以下儿童占40.4%,40岁以上成人8例,占7.0%,其中7例是近2年诊断的。

### 2.2 临床特征及治疗转归

8例迟发型WD患者中,男性5例,女性3例,其中2例为同胞兄妹。就诊时神经型1例,神经型合并肝硬化1例,慢性肝炎2例,肝硬化4例。迟发型肝病型WD起病缓慢,多数没有明显的恶

心、食欲不振等肝病常见的消化道症状,多数有明显的肝病面容,脾脏肿大,3例有中到大量腹水。1例用青霉胺治疗,已随访7年,健康良好。7例初期用二巯基丙磺酸钠治疗1~2月,然后用青霉胺或葡萄糖酸锌维持治疗。使用二巯基丙磺酸钠第1天后平均排铜4 072  $\mu\text{g}$ ,是治疗前的18.1倍,是同等剂量青霉胺的2.5倍。通过快速强力排铜,患者病情逐渐好转,均未出现严重不良反应。随访4月至2年,6例病情明显好转,1例失访(表1)。

### 2.3 血常规和生化变化

迟发型WD血常规改变不明显,仅个别患者血色素和白细胞轻度降低,部分患者血小板轻度减低;氨基转移酶改变不明显,5例丙氨酸氨基转

移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常,仅1例升高超过2倍,4例天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)正常,2例升高3~4倍;但是肝功能变化差别很大,3例肝功能失代偿。

### 2.4 铜代谢变化

8例患者均存在典型的K-F环;4例铜蓝蛋白显著降低,4例轻度降低;7例尿铜大于100  $\mu\text{g}$ ,驱铜试验均阳性;2例进行肝活检,1例为慢性肝炎,病理分级为G2/S2,肝铜为每克干重1 038  $\mu\text{g}$ ;另1例为肝硬化,病理可见肝组织结构严重破坏,小叶结构极度变形,小叶内大片状坏死,仅见少许肝细胞,肝铜仅每克干重348  $\mu\text{g}$ 。按Leipzig诊断计分系统计算,积分7~10分,均超过诊断WD最低积分4分的标准(表2)。

表1 迟发型WD临床表现及治疗转归

Tab. 1 Clinical presentation and therapeutic response in the patients with late-onset Wilson disease

病例	性别	年龄	临床类型	神经症状	肝病面容	腹水	肝脏大小	脾脏肿大	计分	治疗及转归
1	男	56	肝炎	无	无	无	正常	轻度	5	青霉胺,健康
2	男	54	肝硬化	无	轻	大量	缩小	中度	9	二巯丙+硫酸锌,好转
3	女	42	肝硬化神经型	构音障碍吞咽困难	中	中量	减少	轻度	12	二巯丙+青霉胺,好转
4	男	44	肝炎	无	无	无	正常	轻度	6	二巯丙+青霉胺,好转
5	女	49	神经型	构音障碍手抖	无	无	正常	轻度	8	二巯丙+青霉胺,失访
6	女	49	肝硬化	无	中	大量	缩小	中度	13	二巯丙+硫酸锌,好转
7	男	43	肝硬化	无	重	无	缩小	重度	8	二巯丙+青霉胺,好转
8	男	43	肝硬化	无	中	少	缩小	中度	12	二巯丙+青霉胺,好转

表2 铜代谢检查结果及诊断计分

Tab. 2 Results of copper metabolite test and Leipzig score in the patients

病例	K-F环	铜蓝蛋白( $\mu\text{mol/L}$ )	血清铜( $\mu\text{mol/L}$ )	游离铜( $\mu\text{mol/L}$ )	24 h尿铜( $\mu\text{g}$ )	驱铜试验( $\mu\text{g}$ )	二巯丙驱铜( $\mu\text{g}$ )	肝铜( $\mu\text{g/g}$ 干重)	Leipzig 计分
1	+	0.3	4.4	3.5	226	1560	—	—	7
2	+	1.1	3.3	0.0	248	1704	3227	—	7
3	+	0.6	3.2	1.3	267	1274	3618	—	10
4	+	0.4	1.9	0.6	199	1368	2958	1038	10
5	+	0.5	4.4	2.8	99	1984	3980	—	9
6	+	1.0	14.0	10.9	546	2456	9262	—	7
7	+	1.2	8.9	5.1	107	1295	2678	348	9
8	+	0.6	—	—	104	1219	2780	—	8

### 3 讨 论

一般认为,WD多在35岁前发病。但是国外文献中已报告16例40岁以后发病的WD,在一些临床病例分析中也包括了一些年龄大于40的患者<sup>[7-8]</sup>。近年来,由于对WD认识的提高以及诊断技术的进步,特别是基因诊断的应用,一些不典型WD得以确诊。最近Ala等<sup>[9]</sup>报道了2例70多岁后被确诊的WD患者。Ferenci等<sup>[7]</sup>总结了30个国家1223例WD资料,迟发型WD占3.8%。鉴于迟发型WD经常被误诊,其实际发生率应高于3.8%。国内许贤豪等<sup>[10-14]</sup>的临床病例分析资料中均包括了年龄大于40岁的病例,但我国迟发型WD的发生率及其特点和治疗转归尚未见报道。上世纪90年代以来,我科建立了系统的WD诊断方法,近年我科加强了省内外WD的学术交流和专业培训,以提高对于WD的警惕性和诊断水平,尽量避免误诊。11年来我科诊断WD114例,其中迟发型8例,占7.0%。这一结果表明,迟发型WD在WD中并非少见,值得引起临床医生的高度重视。

这些患者均被长期误诊,误诊期最长3年,平均13个月,比普通型WD更易误诊。8例患者均存在如K-F环阳性、铜蓝蛋白降低、尿铜增加,属于典型WD,误诊的主要原因显然是由于一般医生缺乏WD的知识、经验和警惕性。另一方面,误诊还与迟发性WD特点有关。一般来说,青少年、儿童WD以肝病型为主,成人WD则以神经型多见。但是,从作者的资料来看,8例迟发型WD中,仅1例为单纯神经型,1例为神经型合并肝硬化,其余6例为肝病型,包括肝炎和肝硬化,这可能与作者单位是肝病中心,神经型患者就诊数量少有关。显然,一般医生不太可能从40岁以上的肝病者中筛查WD,这是迟发型肝病型WD误诊的另一重要原因。虽然表现为肝病,但患者起病缓慢,没有明显的恶心、食欲减退等肝病常见的症状,多数患者也没有肝病常见的氨基转移酶升高,这些也可能与误诊有关。其实,迟发型肝病型WD具备慢性肝病的基本特征,如慢性肝病面容,脾脏肿大,白蛋白降低,凝血酶原时间延长等。因此,只要提高对迟发型WD的认识和警惕,注意从高龄肝病者中筛查WD,绝大多数迟发型WD的误诊是可以避免的。

迟发型WD的治疗和预后国内外报道很少。本组中3例符合肝移植的标准<sup>[15]</sup>,但无肝移植的条件,所以均采用内科治疗。WD发病的根本原因是体内铜的蓄积,驱铜治疗是内科治疗的关键。青霉胺是国内最常用的驱铜药物,但部分患者可出现严重副作用。考虑到迟发型WD病程长,病变重,如果出现副作用,势必引起严重后果,所以除1例病情较轻者外,7例初期治疗未用青霉胺。杨任民等<sup>[16]</sup>证明二巯基丙磺酸钠具有显著的排铜作用且副作用较轻。作者也观察到二巯基丙磺酸钠对肝病型WD具有显著的排铜作用及临床疗效,所以本组患者初期治疗采用二巯基丙磺酸钠。第1天二巯基丙磺酸钠0.75g,平均排铜4072 $\mu\text{g}$ ,是治疗前的18.1倍,是同等剂量青霉胺的2.5倍,经过1~2个月治疗,患者病情均有不同程度的改善,无1例出现严重副作用。出院后用青霉胺或硫酸锌维持治疗,目前患者均在恢复之中。初步观察表明,二巯基丙磺酸钠对迟发型WD具有良好疗效,迟发型WD预后良好。

总之,迟发型WD在WD中并非少见,极易误诊,值得高度重视,二巯基丙磺酸钠对迟发型WD有良好疗效。

#### 参考文献:

- [1] Bull P C, Thomas G R, Rommens J M, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4):327-337.
- [2] Tanzi R E, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4):344-350.
- [3] Roberts E A, Schilsky M I. A practice guideline on Wilson disease [J]. *Hepatology*, 2003, 37(6):1475-1492.
- [4] Gitlin J D. *Wilson Disease* [M]// Zakim D, Boyer T D. *Hepatology*. Philadelphia: Saunders Press, 2003: 1273-1286.
- [5] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease [J]. *Liver Int*, 2003, 23(3):139-142.
- [6] 邓世林, 李新风, 郭小林. 肝豆状核变性病人血清和尿中铜的测定及其临床意义 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2003, 6(3):576-578.  
DENG Shilin, LI Xinfeng, GUO Xiaolin. Detection of serum and urine copper concentration and its clinical significance in

- patients with Wilson's disease [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2003, 6(3):576-578.
- [7] Ferenci P, Czlonkowska A, Merla U, et al. Late-onset Wilson's disease [J]. Gastroenterology, 2007, 132(4):1294-1298.
- [8] Perri R E, Hahn S H, Ferber M J, et al. Wilson disease-keeping the bar for diagnosis raised [J]. Hepatology, 2005, 42(4):974.
- [9] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, et al. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis [J]. Hepatology, 2005, 41(3):668-670.
- [10] 许贤豪, 杨秉贤, 冯应琨. 肝豆状核变性——80例临床分析及文献复习 [J]. 中国医学科学院学报, 1981, 3(4):243-245.
- XU Xianhao, YANG Bingxian, FENG Yingkun. Wilson's disease—Clinical analysis of 80 cases and literature review [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 1981, 3(4):243-245.
- [11] 陈芷若, 赵翁平, 张贞浏. 肝豆状核变性的早期诊断和治疗 [J]. 中华神经精神科杂志, 1985, 18(4):226-228.
- CHEN Zhiruo, ZHAO Wengping, ZHANG Zhenliu. The early diagnosis and treatment of Wilson's disease [J]. Chinese Journal of Neurology and Psychiatry, 1985, 18(4):226-228.
- [12] 李舜伟, 胡跃琨. 肝豆状核变性的精神障碍 [J]. 北京医学, 1991, 13(3):139-142.
- LI Shunwei, HU Yuekun. Mental disorders of Wilson's Disease [J]. Beijing Medical Journal, 1991, 13(3):139-142.
- [13] 张咸宁, 左伋, 陈秀珍, 等. 110例肝豆状核变性发病情况分析 [J]. 临床神经病学杂志, 1992, 5(4):237-238.
- ZHANG Xianning, ZUO Ji, CHEN Xiuzhen, et al. Analysis of 110 cases of Wilson's disease [J]. Journal of Clinical Neurology, 1992, 5(4):237-238.
- [14] 高维生, 刘跃武, 陈杰. 128例肝豆状核变性分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(5):506-508.
- GAO Weisheng, LIU Yuewu, CHEN Jie. Analysis of 128 Wilson's disease [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2001, 23(5):506-508.
- [15] Dhawan A, Taylor R M, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2005, 11(4):441-448.
- [16] 杨任民. 肝豆状核变性的病因及治疗进展 [J]. 中国临床神经科学, 2003, 11(4):417-419.
- YANG Renmin. Advances in pathogenesis and therapy of Wilson's disease [J]. Chinese Journal Clinical Neuroscience, 2003, 11(4):417-419.

(本文编辑 傅希文)