

126 例 Wilson's 病患者临床特点分析*

冯 丽¹, 文茂瑶², 王万琴², 凡小丽², 杨 丽^{2△}

1. 四川大学华西医院 急诊科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 消化内科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析总结 Wilson's 病(Wilson's disease, WD)患者临床特点,减少误诊,改善患者预后。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的 126 例 WD 患者临床资料(主要包括临床表现、头部及腹部影像学检查),并进行分析总结。**结果** 126 例 WD 患者中,男女比为 75:51,发病中位年龄 21 岁。10.3%(13/126) 患者有 WD 家族史,87.3%(109/126) 患者表现为神经精神系统症状,14.3%(18/126) 患者以肝病为首发表现。126 例 WD 患者血清铜蓝蛋白水平平均低于 200 mg/L,其中铜蓝蛋白水平低于 100 mg/L 121 例(96.0%);在接受头部 MRI 检查患者中,92.7%(102/110) 有异常;在接受腹部影像学检查患者中,88.9%(97/109) 有异常;98.3%(115/117) 患者裂隙灯角膜 K-F 环检查阳性;1 例患者肝脏组织穿刺罗丹宁染色阳性。从发病到确诊的时间 3 d~19 年,中位时间 8 个月,有 20 例(15.9%) 患者曾经被误诊为其他系统疾病。**结论** WD 临床表现多样,在出现神经系统症状患者伴或不伴肝脏损害时,或临床不明原因的肝功能损害患者,均应考虑到此病的可能性,应进一步检测铜代谢相关指标、角膜 K-F 环,甚至肝脏组织穿刺活检以鉴别。

【关键词】 Wilson's 病 铜蓝蛋白 角膜 K-F 环 尿铜

Clinical Characteristics of Wilson's Disease : a Retrospective Analysis of Admission Data among 126 Patients FENG Li¹, WEN Mao-yao², WANG Wan-qin², FAN Xiao-li², YANG Li^{2△}. 1. Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yangli_hx@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of Wilson's disease (WD) for the purpose of avoiding misdiagnosis and therefore improving the prognosis of this rare disease. **Methods** This study enrolled all the patients diagnosed as WD who were admitted to West China Hospital, Sichuan University from Jan 2008 to Dec 2014. Their clinical manifestations, head and abdominal images data were extracted and analyzed. **Results** There were a total of 126 patients of WD, male female ratio was 75:51, median age was 21-years old. 10.3%(13/126) of them had family history, 87.3%(109/126) patients presented with neuropsychiatric symptoms, 14.3%(18/126) patients manifested as chronic liver disease. All patients had decreased serum ceruloplasmin level <200 mg/L, 121 (96.9%) patients had serum ceruloplasmin level <100 mg/L. Magnetic resonance imaging and abdominal ultrasound detected structural abnormalities in 92.7%(102/110) and 88.9%(97/109) patients respectively. Kayser-Fleischer rings on slit-lamp ophthalmologic examination was found in 98.3%(115/117) patients. One patient underwent liver biopsy and the result of rhodanine stain was positive. The time from onset to diagnosis varied from 3 d to 19 years [(1.59±2.66) years]. 20 (15.9%) patients were initially misdiagnosed. **Conclusion** The patients presenting with neurological signs or unexplained liver disease should be assessed carefully for WD. Serum ceruloplasmin, 24-h urinary copper, Kayser-Fleischer rings and sometimes even liver biopsy could be helpful for the diagnosis.

【Key words】 Wilson's disease Serum ceruloplasmin Kayser-Fleischer rings Urinary copper

Wilson's 病(Wilson's disease, WD),又名肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration),是一种先天性铜代谢异常疾病,常染色体隐性遗传。其发病机制是 13 号染色体的 ATP7B 基因突变,引起肝细胞内铜转运障碍,导致过量铜在体内组织和器官中沉积,如肝脏、脑部、肾脏、角膜等,其中以肝脏及脑部为主,因此临床表现也常为肝病及神经精神异常。发病率约为 1/30 000,致病基因携带率 1/90~1/150,

任何年龄均可发病,主要发生于 5~35 岁^[1]。早期诊断和驱铜治疗,WD 可以有很好的预后。但由于 WD 患者临床症状具有多样性、复杂性,在诊断过程中易出现误诊漏诊。为进一步提高诊治率,改善患者预后,本研究对我院 2008 年 1 月至 2014 年 12 月所收治的 126 例 WD 住院患者临床表现及影像学资料进行分析总结,以期提高临床医生对 WD 的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2014SZ0002)资助

△ 通讯作者, E-mail: yangli_hx@scu.edu.cn

收集 2008 年 1 月至 2014 年 12 月四川大学华西医院住院诊治的 126 例 WD 患者临床资料。WD 患者诊断标准参照 2012 年欧洲肝病学会、2008 年美国肝病学会及我国 2008 年的 Wilson's 病的诊断与治疗指南^[1-3], 具备以下 3 条或以上者可诊断: ①有锥体外系症状、精神症状或肝、肾损害等临床表现; ②角膜 K-F 环阳性; ③血清铜蓝蛋白 < 200 mg/L; ④有 WD 阳性家族史; ⑤ 24 h 尿铜结果 ≥ 100 μg (即 1.6 μmol/24 h, 儿童标准为 > 0.64 μmol/24 h); ⑥肝铜 > 250 μg/g (肝干重) 或肝组织通过罗丹宁或地衣红染色阳性。

1.2 方法

采用回顾性分析方法对 126 例患者的临床表现、主要辅助检查结果、腹部及头部影像学特征进行分析。

2 结果

2.1 一般资料

126 例 WD 患者中男性 75 例, 女性 51 例, 年龄 9~55 岁, 中位年龄 21 岁, 病程 3 d~19 年, 中位时间 8 个月。入院时涉及科室包括: 神经内科(106 例)、消化内科(8 例)、肝脏外科(4 例)、精神科(4 例)、传染科(2 例)、ICU(1 例)、肾脏内科(1 例)。126 例患者中, 13 例有 WD 家族史(10.3%), 5 例为近亲结婚(4.0%), 3 例父母亲为近亲结婚, 2 例爷爷奶奶为近亲结婚)。

2.2 临床表现

全部患者中神经精神系统受累共 109 例(87.3%), 男性 69 例, 女性 40 例, 发病年龄 9~55 岁。其中 53 例(48.6%)有运动不能-强直综合征, 50 例(45.9%)有特征性震颤, 41 例(37.6%)有肌张力障碍综合征, 18 例(16.5%)有共济失

调, 16 例(14.7%)有精神症状, 53 例(48.6%)出现两种及以上神经精神症状, 1 例(0.9%)合并肾脏损害。

以肝病为首表现的共 18 例(14.3%), 男性 7 例, 女性 11 例, 发病年龄 9~37 岁。其中 10 例出现腹水或肢体水肿(55.6%), 2 例出现静脉曲张破裂出血(11.1%), 3 例出现黄疸、厌食、呕吐(16.7%), 3 例患者发生肝衰竭(16.7%), 2 例出现出血倾向(11.1%), 3 例出现腹痛(16.7%), 2 例无症状(11.1%), 因体检发现肝功能异常进而检查诊断。同时具有明显神经系统症状和肝功能异常的有 18 例(14.3%)。

2.3 角膜 K-F 环

126 例 WD 患者中共有 117 例(92.9%)接受了裂隙灯角膜 K-F 环检查, 其中 115 例可见 K-F 环(图 1), 阳性率 98.3%。2 例没有角膜 K-F 环的患者均为女性, 年龄分别为 17 岁、19 岁, 临床主要表现为肢体震颤、行走不稳、言语不清, 血清铜代谢指标、头部 CT 及腹部影像学均有典型异常。

2.4 铜代谢检查结果

2.4.1 血清铜蓝蛋白 126 例 WD 患者血清铜蓝蛋白水平均低于 200 mg/L, 其中铜蓝蛋白水平低于 100 mg/L 121 例(96.0%), 低于 20 mg/L (我院血清铜蓝蛋白检测下限) 16 例(12.7%)。

2.4.2 尿铜 住院期间共有 88 例患者检查了尿铜, 其中 70 例患者尿铜水平 > 1.6 μmol/24 h, 另有 4 例儿童患者尿铜水平 > 0.64 μmol/24 h, 尿铜阳性率 84.1%。

2.4.3 肝组织铜检测 本组患者中, 有 1 例患者进行了肝组织活检(15 岁女性, 以“腹胀、双下肢水肿”就诊, 血清铜蓝蛋白 86.7 mg/L), 结果提示结节性肝硬化、罗丹宁染色见较多肝细胞阳性(图 2)。

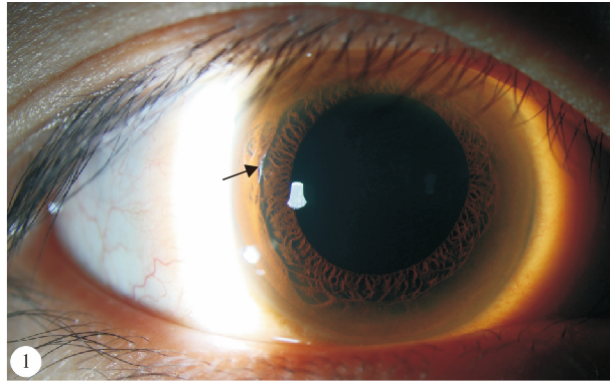


图 1 K-F 环, 裂隙灯下见角膜边缘铜沉积(黑色箭头所示)
Fig 1 Kayser-Fleischer rings, deposition of copper in Descemet's membrane of the cornea (arrow)
demonstrating cooper-binding protein (arrow)

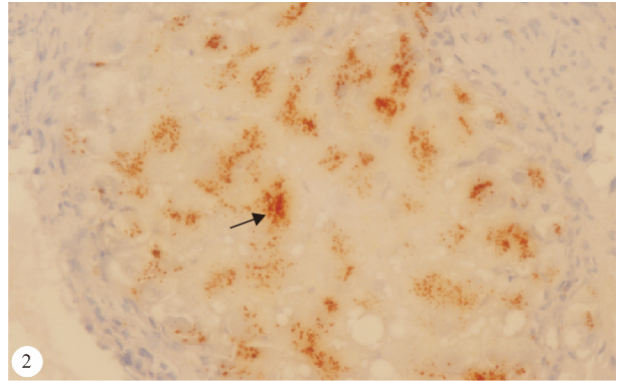


图 2 肝组织活检罗丹宁染色见较多肝细胞阳性(黑色箭头所示)
Fig 2 Liver biopsy: rhodanine stain demonstrating copper-binding protein (arrow)

2.5 头部 MRI

126 例患者中, 110 例进行了颅脑 MRI 检查, 其中 102 例(92.7%)有异常改变, 包括: 基底节区异常信号, 脑干异常信号(分布于中脑、脑桥及延髓), 小脑异常信号, 脑叶软化灶, 脑萎缩(包含全脑萎缩、小脑萎缩及大脑皮质萎缩)。

2.6 血清肝功能及腹部影像学检查

所有患者均进行了血清肝功能检查, 其中 45 例患者提

示不同程度肝功异常(35.7%); 109 例患者接受了腹部影像学(主要为腹部彩色多普勒超声)检查。结果显示: 12 例(11.0%)未见异常, 1 例(0.9%)合并血吸虫肝损害、脾脏长大(既往有血吸虫病史), 肝脏实质损害 47 例(43.1%, 不包含肝硬化), 肝硬化 42 例(38.5%), 肝脏钙化灶 3 例(2.8%), 肝脏囊肿 1 例(0.9%); 腹腔积液 13 例(11.9%); 胆囊壁固醇沉积 2 例(1.8%), 胆囊结石 6 例(5.5%), 胆汁

淤积 1 例(0.9%),胆囊长大 3 例(2.8%),胆囊壁水肿 2 例(1.8%),胆囊壁增厚 6 例(5.5%),胆囊息肉 1 例(0.9%);脾脏长大 45 例(41.3%);肾脏实质损害 2 例(1.8%),肾结石 2 例(1.8%),肾囊肿 2 例(1.8%),肾尿盐结晶 1 例(0.9%),肾积水 1 例(0.9%)。

2.7 诊治经过及预后

病程中,有 20 例(15.9%)患者曾经被误诊为其他系统疾病(包括不明原因肝硬化、肝炎、肾炎综合征、特发性震颤、精神分裂症、抑郁症、躁狂症、神经麻痺、脑萎缩等),出现症状至确诊时间为 3 d~19 年,中位时间 8 个月。病理时间最长的 1 例为 28 岁女性,病史有 19 年,早期表现为牙龈出血及流涎,曾于外院考虑“弥漫性肝炎”,入院前 3 月出现全身震颤转诊至我院,入院后血清铜蓝蛋白 38.7 mg/L,24 h 尿铜定量 3.23 μ mol,头部及腹部影像学亦有典型改变,诊断为 WD。

治疗主要是驱铜治疗,包括铜螯合剂(右旋青霉胺)及阻止肠道对铜吸收和促进铜排泄的药物(如锌剂),同时强调低铜饮食,各种对症治疗。本组中 18 例以肝病为主要表现患者,其中 5 例行脾切除,1 例行内镜下食管静脉曲张套扎术,1 例行经颈静脉肝内门腔静脉分流术(TIPS),4 例行肝移植手术(1 例死于移植后并发症,其余 3 例均得到临床症状缓解和实验室指标显著好转);以肝衰竭为表现的 3 例患者,1 例 4 年前肝移植后至今状况良好(无临床症状,肝功基本正常),1 例死于消化道出血,1 例死于肝移植术后并发症(肝动脉血栓,多器官功能衰竭);住院期间死亡患者共 6 例(4.8%),其中 3 例死于呼吸衰竭,1 例死于消化道出血,1 例死于肝移植术后并发症。

3 讨论

WD 病因为 13 号常染色体的 *ATP7B* 基因变异,这一基因编码位于肝细胞高尔基体外侧网络上的 P 型铜转运 ATP 酶。既往有观点认为 WD 基因突变类型与临床表型密切相关,不同的基因突变类型决定了患者的起病年龄及受累器官不同。新近研究发现 WD 患病同胞间基因突变形式一样,但临床分型、症状的轻重程度及发病时间可不一样,症状的多样性不能完全以基因突变形式的不同来解释,还可能与其他因素相关^[4,5]。由于 WD 的基因诊断因突变种类繁多(目前世界范围已报道有 500 多种,而我国有逾 200 种),且广泛应用于临床较困难,该病诊断仍主要依靠于典型的临床症状和相对无创、更易施行的检查(如眼角膜 K-F 环、血清低铜蓝蛋白血症、尿铜升高等)。K-F 环可通过裂隙灯鉴别,是 WD 的特异性体征,由于铜沉积在角膜边缘所致。出现神经系统症状的患者 K-F 环阳性率可超过 95%,而无神经系统症状的患者中约 50% 出现 K-F 环。本组中,以肝病为表现的患者均观察到了角膜 K-F 环,阳性率高于文献报道,不排除不明原因的肝病患有漏诊情况存在。WD 患者血清铜蓝蛋白显著低于正常人和其他肝病患者,指南标准为 <200 mg/L,若 <100 mg/L 更是诊断的强烈证据^[1]。

如不能尽早进行治疗干预,WD 易因肝脏疾病或进展性

神经系统疾病死亡^[6]。而多数无肝硬化或代偿期肝硬化患者应用药物治疗 1~2 年后,肝功能可恢复正常,继续治疗可使病情稳定。由此,提高临床医生对本病的认识显得尤为重要。胡纪源等^[7]对 1 011 例 WD 患者临床误诊分析指出,仅 29.87% 患者在首发症状出现 3 个月内获得正确诊断,我院诊治的患者中误诊误治率也达到 15.9%,这也是临床上亟需重视的一个问题。

WD 是遗传病中为数不多的可治疾病之一,一旦诊断应终身治疗并持续监测。低铜饮食,减少铜的摄入,是对患者的健康教育中需反复强调的。药物治疗包括两大类:①铜螯合剂,强力促进体内铜离子排出,如 D-青霉胺、曲恩汀、二巯丙磺酸钠及二巯丁二酸钠等。②阻止肠道对外源性铜的吸收,如锌剂、四硫代钼酸。此外中药大黄、黄连、姜黄、金钱草、泽泻、三七等由于具有利尿及排铜作用也可达到部分治疗作用^[8]。针对患者的不同临床表现,尚需采取对症治疗,如震颤和肌张力障碍可考虑苯海索及复方多巴制剂,舞蹈样动作和手足徐动症者选用苯二氮卓类药物,有精神症状的选用利培酮或抗抑郁药等,而对肝损害的患者需保肝治疗。对肝衰竭或肝硬化失代偿期患者,肝移植不失为根治性的手段,术后患者可获得长期健康生存^[9]。我院诊治并行肝移植的 4 例患者,除 1 例死于移植后并发症,其余 3 例均得到临床症状缓解和实验室指标显著好转。基于其病因,细胞治疗和基因治疗也是近年的研究方向,其有效性及可行性尚需更多的研究来支持。

我院作为西南地区疑难疾病诊疗中心,既往少有关于 WD 的大宗报道,本研究旨在通过回顾性的分析本院 WD 的诊治情况及存在的问题,以期引起临床医生的重视。本组 WD 患者中,发病中位年龄为 21 岁,35 岁以下患者 118 例(93.7%),从出现症状到确诊时间最长的达 19 年。多是由于医生仅关注患者有临床症状的某一个系统或器官,如直接诊断为“肝硬化”“抑郁症”“躁狂症”“精神分裂症”等,一方面是缺乏对患者整体思维、整体把握的观念,另一方面还是与对本病认识不足,重视不够有关。这些患者临床上 87.3% 有神经精神系统受累,14.3% 以肝病为首发表现。男性患者神经精神症状较女性患者多,而患肝病的几率相对较小。在接受影像学检查患者中,头部 MRI 92.7% 有异常;腹部超声 89.0% 有异常,其中肝脏病变(包括肝脏实质损害、肝硬化、肝脏钙化灶、肝脏囊肿)94 例(86.2%)。腹部超声影像学异常显著高于肝功异常或消化道症状的发生率,提示对于腹部超声有异常的患者,尤其是青少年,除了考虑常见病因外,对肝功、铜代谢相关指标、角膜 K-F 环的检测及必要时的肝穿活检也是避免漏诊的重要手段。指南亦指出,任何不明原因的肝病在明确病因前均不能忽视 WD 的可能性。

综上所述,WD 临床表现多种多样,对于出现特发性震颤、运动不能-强直综合征、肌张力障碍、共济失调等神经系统症状患者伴或不伴肝脏损害时,或临床不明原因的肝病,均应考虑到此病的可能性,尤其是针对年轻患者应提高警惕,进一步的筛查鉴别很有必要。(下转第 134 页)

14.29%, $P < 0.05$), 说明 FT 模式通过规范管理, 简化操作步骤, 并没有对患者造成不良影响, 反而减少了并发症的发生, 提高了术后恢复质量。这或许与前面提到的炎症反应降低、免疫稳态维护有密切关系。

综上, FT 模式强调对机体的轻损伤、少应激。本研究发现 FT 模式能降低炎症介质的释放, 维持细胞免疫功能, 从而减少并发症发生率, 缩短平均住院日, 促进术后康复。

参 考 文 献

- 1 Page AJ, Ejaz A, Spolverato G, *et al.* Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy-physiology, immunomodulation, and implementation. *J Gastrointest Surg*, 2015;19(2):387-399.
- 2 Muehling BM, Ortlieb L, Oberhuber A, *et al.* Fast track management reduces the systemic inflammatory response and organ failure following elective infrarenal aortic aneurysm repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12(5):784-788.
- 3 Bona S, Molteni M, Rosati R, *et al.* Introducing an enhanced recovery after surgery program in colorectal surgery: a single center experience. *World J Gastroenterol*, 2014;20(46):17578-17587.
- 4 Hoffmann H, Kettelhack C. Fast-track surgery--conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery. *Eur Surg Res*, 2012;49(1):24-34.
- 5 李立, 汪晓东, 舒晔等. 四川大学华西医院肛肠外科·结直肠外科快速流程临床指南(一). 中国普外基础与临床杂志, 2009;16(5):413.

2009;16(5):413.

- 6 李立, 汪晓东, 舒晔等. 四川大学华西医院肛肠外科·结直肠外科快速流程临床指南(二). 中国普外基础与临床杂志, 2009;16(6):493-494.
- 7 李立, 汪晓东, 舒晔等. 四川大学华西医院肛肠外科·结直肠外科快速流程临床指南(三). 中国普外基础与临床杂志, 2009;16(7):581.
- 8 李立, 汪晓东, 舒晔等. 四川大学华西医院肛肠外科·结直肠外科快速流程临床指南(四). 中国普外基础与临床杂志, 2009;16(8):671.
- 9 Veenhof AA, Sietsema C, von Blomberg BM, *et al.* The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *Int J Colorectal Dis*, 2011;26(1):53-59.
- 10 邓珍君, 方超, 汪晓东等. 炎症因子在结直肠癌术后并发症早期预测方面的应用进展. 四川医学, 2012;33(5):890-891.
- 11 Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, *et al.* Peritoneal release of TNF α and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg*, 2003;16(2):65-69.
- 12 Matthias W, Ricarda E, Martin K, *et al.* Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study. *ANZ J Surg*, 2007;77(5):502-507.

(2015-03-09 收稿, 2015-06-09 修回)

编辑 余琳

(上接第 130 页)

参 考 文 献

- 1 European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012;56(3):671-685.
- 2 Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Disease (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 2008;47(6):2089-2111.
- 3 中华医学学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学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. 中华神经科杂志, 2008;41(8):566-569.
- 4 Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2014;1315:1-5. doi: 10.1111/nyas.12340.

- 5 黄叶青, 危智盛, 刘爱群等. 7 个家系 Wilson 病同胞 ATP7B 基因突变分析及临床表型的研究. 中华临床医师杂志, 2014;8(24):4387-4391.
- 6 孙艳玲, 赵景民, 李文淑等. 儿童 Wilson 病的临床病理特征及其肝纤维化机制探讨. 解放军医学杂志, 2005;30(4):300-302.
- 7 胡纪源, 吕达平, 王共强等. 肝豆状核变性的临床误诊研究. 中华医学杂志, 2001;81(11):642-644.
- 8 杨任民, 程楠. 中西医结合治疗 198 例肝豆状核变性患者的近期疗效及随访观察. 中国中西医结合杂志, 2002;22(9):657-659.
- 9 王学浩, 张峰, 李相成等. 活体部分肝移植 12 例次临床报告. 中华医学杂志, 2002;82(7):435-439.

(2015-05-18 收稿, 2015-09-12 修回)

编辑 沈进