

WILSON DISEASE

肝豆状核变性

主 编 © 杨任民

副主编 © 韩咏竹 胡纪源 王 训



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

WILSON DISEASE

肝豆状核变性

主 编 杨任民

副主编 韩咏竹 胡纪源 王 训

编 委 王 训 王共强 李 凯 孙 权 吴君霞 周志华 胡文彬
胡纪源 韩永升 韩咏竹 程 楠 喻绪恩 薛本春

编 者 (按姓氏笔画排序)

马心锋 王 训 王共强 韦玉国 毛玉强 石永光 叶群荣
孙 权 李 凯 严 彦 杜益刚 杨任民 吴君霞 张 龙
金 艳 周志华 胡文彬 胡纪源 饶 饶 徐 银 郭 铁
韩永升 韩咏竹 喻绪恩 程 楠 薛本春

制 图 付晓明

秘 书 喻绪恩 徐 银

(以上单位均为:安徽中医药大学神经病学研究所附属医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝豆状核变性 / 杨任民主编. —北京: 人民卫生出版社,
2015

ISBN 978-7-117-21197-0

I. ①肝… II. ①杨… III. ①肝豆状核变性 - 诊疗
IV. ①R575.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 189480 号

| | | |
|-------|--|---|
| 人卫社官网 | www.pmph.com | 出版物查询, 在线购书 |
| 人卫医学网 | www.ipmph.com | 医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

肝豆状核变性

主 编: 杨任民

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 32 插页: 10

字 数: 779 千字

版 次: 2015 年 9 月第 1 版 2015 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21197-0/R · 21198

定 价: 89.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



杨任民,江苏常熟人,安徽中医药大学终身教授、二级教授、主任医师、博士研究生导师,安徽中医药大学神经病学研究所名誉所长、附属医院名誉院长。历任第一届和第二届中华医学会神经病学分会委员、第二届至第七届中华医学会安徽省分会神经病学分会主任委员、第一届至第四届华东六省一市神经病学学会副主任委员兼秘书长、第一届中国中西医结合神经病学专业委员会副主任委员、第二届中国中西医结合神经病学专业委员会顾问,第二届中国生物医学工程学会理事。先后被授予“全国优秀教师”“全国卫生系统先进个人”“建国以来安徽省十佳健康卫士”以及“中国帕金森病及运动障碍研究杰出人物”等荣誉称号。

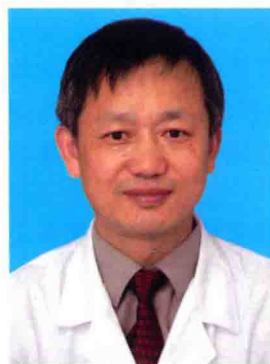
1954年毕业于安徽医学院,从事神经内科临床、教学、科研工作61年,长期以来致力于中西医结合神经病学,尤其是肝豆状核变性(WD)的基础与临床研究,对肝豆状核变性的病因、发病机制、诊断、分型、治疗、疗效评价及分子生物学等方面进行了深入系统的研究,取得了重大的、创造性的成就,倡用了二巯丁二酸钠、二巯丙磺钠及中药肝豆汤(片)等一整套较为完善的肝豆状核变性中西医结合诊治理论体系,制定了肝豆状核变性的诊断、分型和疗效评价标准,主要参与撰写了中国首部《肝豆状核变性诊断与治疗指南》,被医学界公认为是中西医结合治疗肝豆状核变性的奠基人和该领域最具权威的专家。

承担和参与多项国家自然科学基金、国家中医药管理局科研基金、安徽省科技厅等科研基金项目。主持的“肝豆状核变性中西医结合基础与临床研究”项目2000年获安徽省科技进步一等奖(99-1-004-1),2003年获中华中医药学会科学技术三等奖(200303LC-043-47-05),2009年主持的“口服二巯丁二酸解铜中毒的作用及其临床应用”项目获上海市科学技术三等奖(20094451-3-R04),2010年参与的“情绪认知能力的测量、情绪加工的特异性神经机制研究及其临床应用”项目获安徽省科技进步二等奖(20094451-3-R04)。共发表学术论文250余篇,著作25部,1995年主编了国内首部肝豆状核变性方面专著《肝豆状核变性》,2011年主编专著《实用中西医结合神经病学》。

副主编简介



韩咏竹,二级教授、主任医师、硕士研究生导师,享受国务院政府特殊津贴专家,第二届和第三届中华医学会神经病学分会委员、安徽省医学会神经病学分会副主任委员、安徽省中西医结合学会神经病学专业委员会副主任委员,现任安徽中医药大学神经病学研究所附属医院院长,2015年获“江淮名医”称号。从事中西医结合神经病学临床、科研及教学工作33年,尤其对肝豆状核变性等神经系统遗传性疾病的中西医结合诊治有较为深入的研究。发表学术论文190余篇,主编、参编著作4部,主持、参与国家及省部级科研课题20项。参与的“肝豆状核变性中西医结合基础与临床研究”项目于2000年获安徽省科技进步一等奖,“口服二巯丁二酸解铜中毒的作用及其临床应用”项目于2009年获上海市科学技术三等奖。



胡纪源,教授、主任医师、硕士研究生导师,享受安徽省政府特殊津贴专家,安徽省中西医结合学会神经病学专业委员会主任委员,现任安徽中医药大学神经病学研究所附属医院副院长,2012年获首届“江淮名医”称号。从事中西医结合神经内科临床、科研和教学工作33年,尤其对肝豆状核变性等疑难病的诊断治疗有较深的造诣,带领的团队已诊治来自全国各地的肝豆状核变性患者近万例,发表相关学术论文100余篇。参与的“肝豆状核变性中西医结合基础与临床研究”项目于2000年获安徽省科技进步一等奖,“口服二巯丁二酸解铜中毒的作用及其临床应用”项目于2009年获上海市科学技术三等奖。



王训,医学博士、教授、主任医师、硕士研究生导师,卫生部(现国家卫生和计划生育委员会)国家临床重点专科建设项目负责人、安徽省卫生厅重点临床学科(神经内科)——神经遗传变性病学科带头人,现任安徽中医药大学神经病学研究所所长。2000年7月毕业于中山医科大学神经病学专业获博士学位,2001—2003年于美国纽约州立大学Buffalo分校做博士后工作。在肝豆状核变性基因诊断、中药肝豆片作用机制实验动物研究、运动障碍疾病客观化定量研究等领域取得突出成绩。发表专业学术论文120余篇,其中5篇分别发表在*J Neuroscience*、*J Physiology*、*JBC*等SCI英文杂志。主持国家、安徽省自然科学基金等科研项目6项。2000年参与的“肝豆状核变性中西医结合基础与临床研究”项目获安徽省科技进步一等奖。

前言

肝豆状核变性(Wilson disease, WD)是一种较为常见的运动障碍疾病,它是由英国医师 Samuel Alexander Kinnier Wilson 于 1912 年作为一种病因不明的变性疾病,对其临床症状和体征进行详细地阐述,并以“进行性肝豆状核变性”命名发表于著名的 *Brain* 杂志,受到了当时医学界的普遍关注,因此后人将“肝豆状核变性”称作“Wilson 病”。在此后的 100 多年间,通过众多神经病学专家的悉心研究,不仅已明确 WD 的病因为 *ATP7B* 基因突变致体内铜代谢障碍而产生的全身各脏器,尤其是在大脑基底核、丘脑及肝脏内缓慢进行的铜沉积,引起相应脏器的功能和器质性障碍,临床呈现肌张力障碍、震颤等神经症状和(或)肝硬化等肝症状为主的多种多样临床表现。值得庆幸的是,自 20 世纪 50 年代以来,青霉胺、锌盐的治疗方法使 WD 成为极少数可以治疗的神经遗传病之一,但尚存在不足,青霉胺的过敏反应及副作用较多,锌盐的排铜效果较弱。于 20 世纪 60 年代起,主编先后与苏启庚、周本秀、董以健、尹世杰医师等(原安徽医学院附属医院神经科团队),杨兴涛、娄宗盘、鲍远程、蔡永亮、江婷战、陈卫东医师等(原安徽中医学院神经内科团队),以及韩咏竹、胡纪源、洪铭范、胡文彬、王训、王晓平、李凯、韩永升医师等(安徽中医药大学神经病研究所附属医院团队)一起,历时四十余载,在治疗方面进行较为深入地研究,首创应用二巯基丁二酸钠、二巯基丙磺酸治疗 WD,并开拓性地应用中药肝豆汤(片)的中西医结合综合治疗,使 WD 的疗效获得显著的提高,迄今已收治 WD 患者达 2 万余例次,有效率达 93%;同时也对 WD 的分子生物学、发病机制、分型等作了全面的研究。如果能遵循长期驱铜治疗原则,大多数 WD 患者均有可能获得与健康人一样的生活质量、很好地进行学习及工作。

深切感谢中国医学科学院上海药物研究所和上海新亚药厂的协作与帮助,还要感谢全国各地数千名 WD 患者给予我们的信任和长期合作。

1995 年我们总结二十余年的 WD 临床经验结合文献出版了初版《肝豆状核变性》,鉴于近代国内、外对 WD 的研究迅猛发展,我们将近二十年的实验研究和临床体会结合国内、外文献作一个回顾性小结,希望新版的《肝豆状核变性》能使广大读者对 WD 的进一步认识有所裨益。

本书编写始自 Wilson 发表重要论文 100 周年(2012 年),真实地反映了本院全体同仁诊治 WD 过程的实践体会,参阅了国内、外的进展,力求材料实用和新颖,历时 3 年,几易其稿,但由于编写人员较多,写作风格迥异,难免各章节存在繁简不一、重复或遗漏等不足之处,谨在此非常真诚地希望同道和读者们批评指正。

杨任民

2015 年 9 月

安徽中医药大学神经病学研究所附属医院



图 2-1 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院 1993 年 11 月至 2014 年 12 月 WD 患者住院人次地区分布图

安徽中医药大学神经病学研究所附属医院



图 2-2 695 例安徽籍 WD 患者地区分布

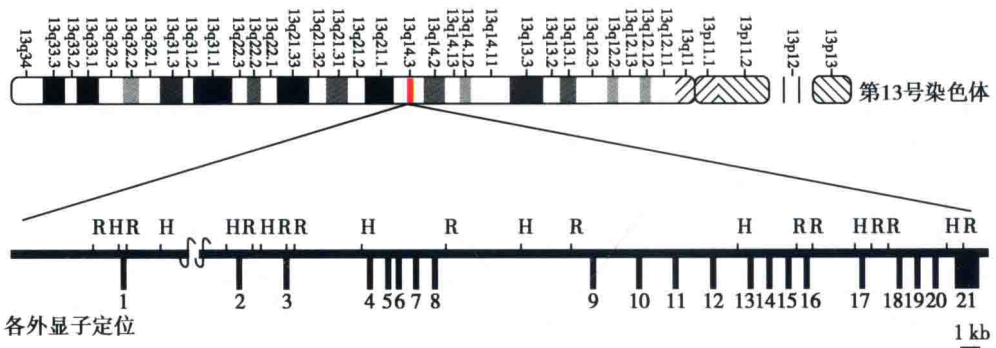


图 3-1 WD 的基因定位

R: EcoR I 酶切位点; H: Hind III 酶切位点

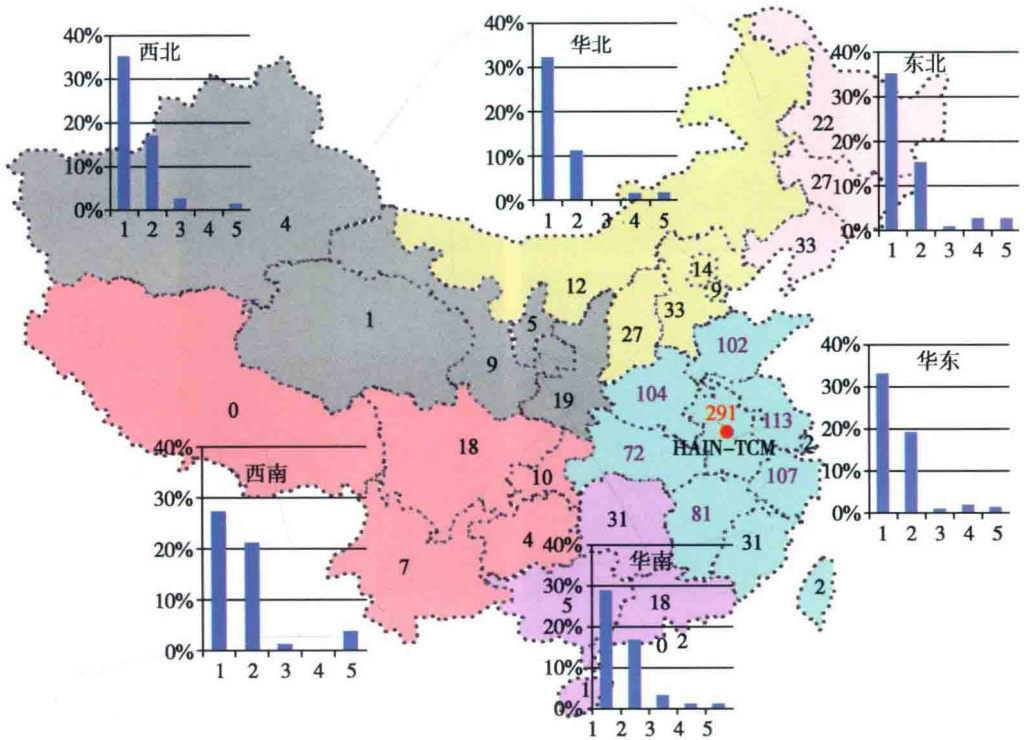


图 3-3 1222 例 WD 患者的省份分布及各地区 (华东、华南、华北、东北、西北和西南) 5 种高频突变类型的比例

1: p.Arg778Leu; 2: p.Pro992Leu; 3: p.Ile1148Thr; 4: p.Arg919Gly; 5: p.Asn1270Ser

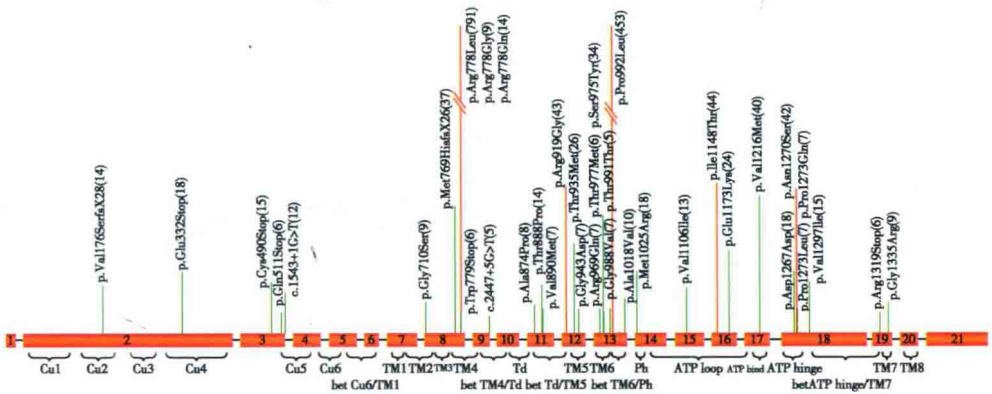


图 3-4 基于 Sequenom MassARRAY 检测平台的 1222 例 WD 患者的基因突变谱
只显示突变例数 >5 的突变, 5 种高频突变类型用红线标注

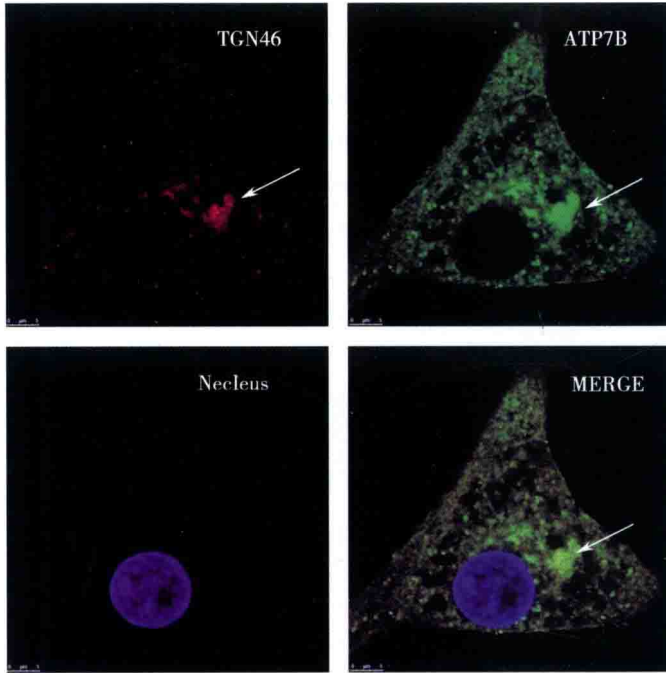


图 3-9 DL 小鼠的 ATP7B 蛋白与 TGN46 的 LSCM 双标记免疫荧光检测结果
TGN46、ATP7B 蛋白、细胞核分别呈红色、绿色、蓝色,图像合并后显示绿色区域和红色区域基本重合,
说明未突变 ATP7B 蛋白在肝细胞内定位于 TGN

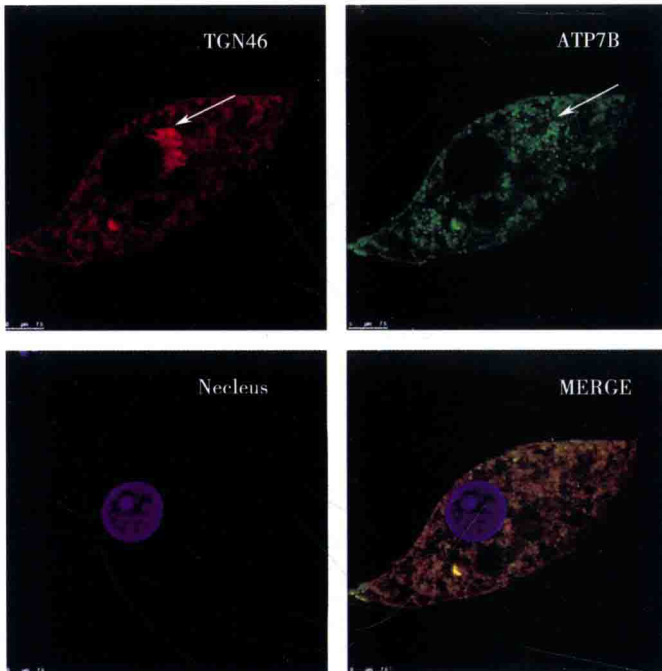


图 3-10 TX 小鼠的 ATP7B 蛋白与 TGN46 的 LSCM 双标记免疫荧光检测结果
TGN46、ATP7B 蛋白、细胞核分别呈红色、绿色、蓝色,图像合并后显示绿色区域和红色区域不能重合,
说明 TX 小鼠的 ATP7B 突变蛋白在肝细胞内发生了 TGN 的定位障碍

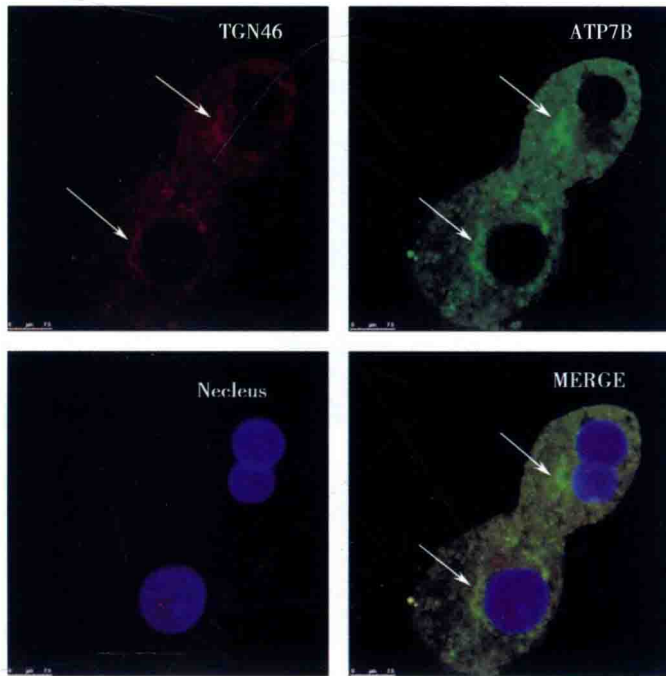


图 3-11 含中药肝豆汤兔血清孵育培养后的 TX 小鼠的 ATP7B 蛋白与 TGN46 的 LSCM 双标记免疫荧光检测结果

TGN46、ATP7B 蛋白、细胞核分别呈红色、绿色、蓝色,图像合并后显示绿色区域和红色区域基本重合,说明含中药肝豆汤兔血清可使肝细胞内突变 ATP7B 蛋白重新定位于 TGN,从而发挥其细胞内排铜作用



图 3-16 人 CP 的蛋白结构模式图



图 4-1 大结节肝硬化

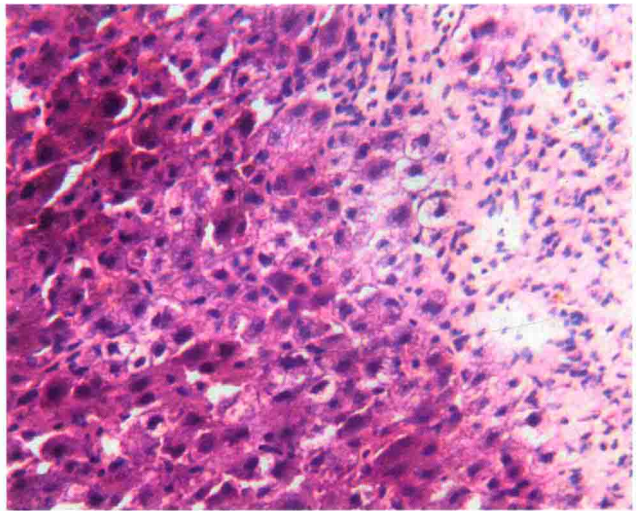


图 4-2 肝细胞出现
油肿、增生的纤维结缔组织,
有炎性细胞浸润及
核空泡

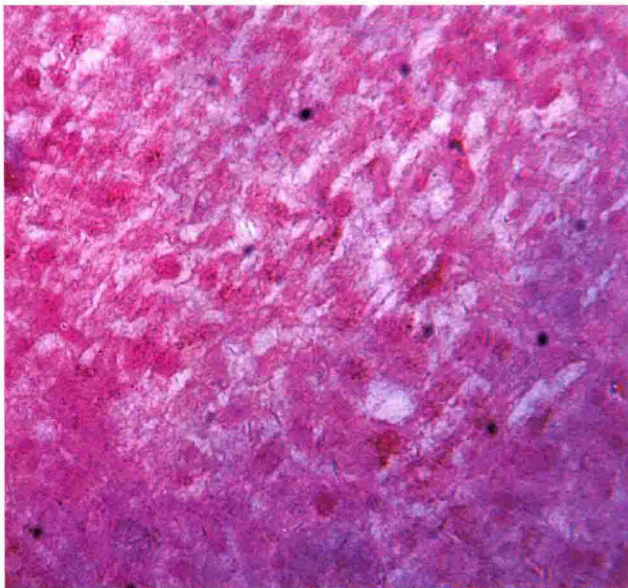


图 4-3 红氨酸染色发
现有明显的铜颗粒存在

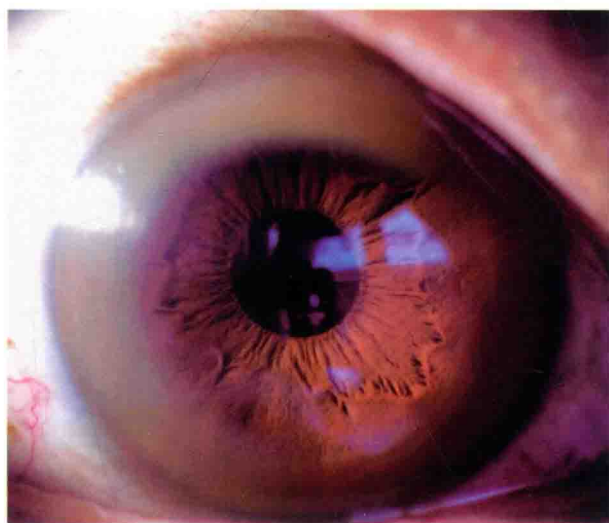


图 4-4 K-F 环



图 4-8 双下肢远端皮肤营养障碍及色素沉着



图 4-9 四肢近端皮肤脂肪层断裂



图 4-10 皮肤色素沉着



图 4-11 鱼鳞病



图 4-12 银屑病



图 4-13 皮肤色素脱失

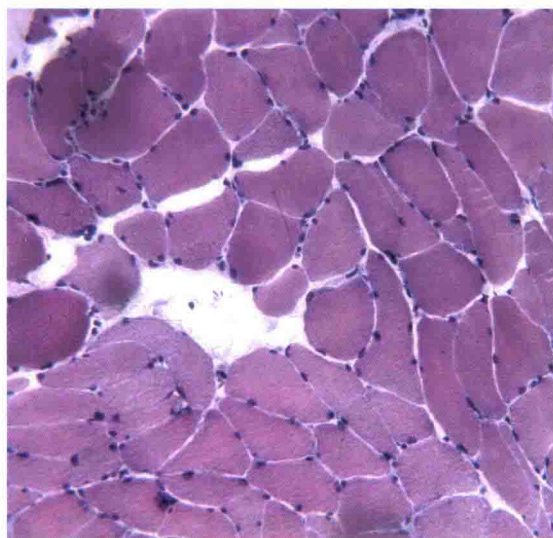


图 4-14 肌纤维大小轻度不等 (HE, $\times 200$)

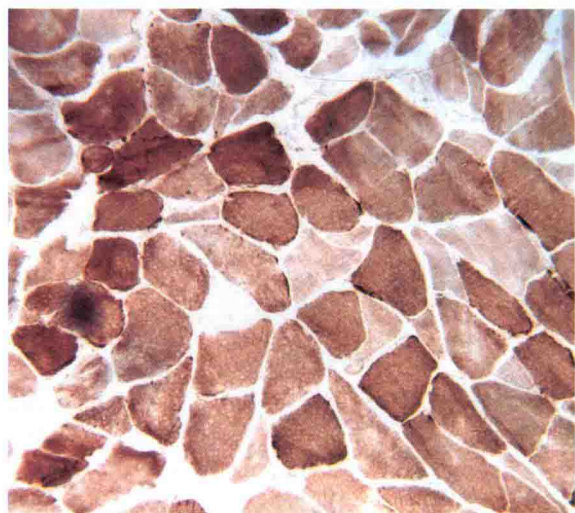


图 4-16 酶活性缺失纤维 (CCO, $\times 200$)

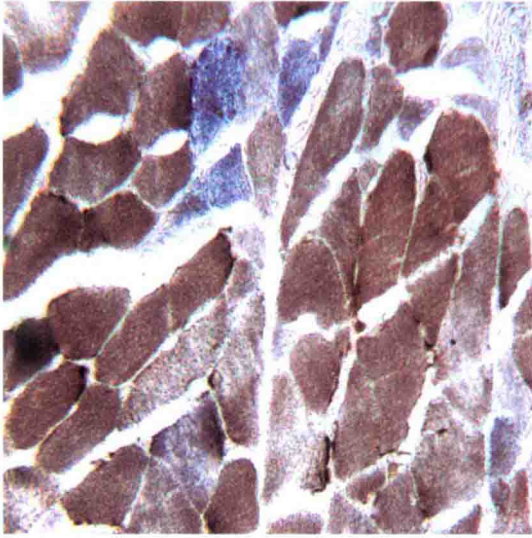


图 4-17 蓝纤维(S/C, ×200)

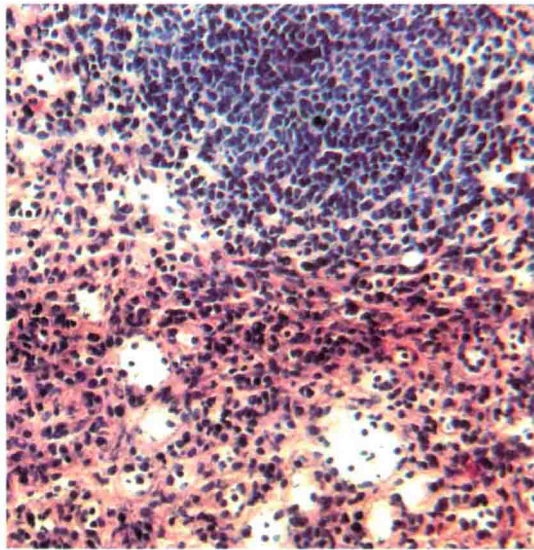


图 4-18 脾窦充血,脾被膜及小梁结缔组织增生(HE, ×200)



图 6-2 肝掌



A



B



C

图 6-3 蜘蛛痣 (A、B、C)

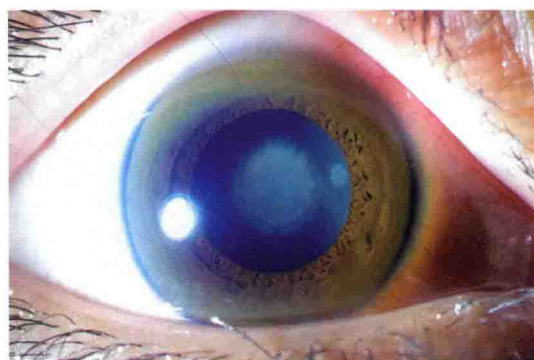


图 6-4 晶状体混浊,呈葵花盘状

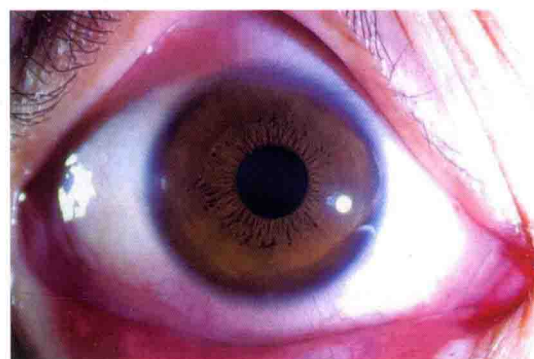


图 7-1 K-F 环在手电筒照射下肉眼观察不可见

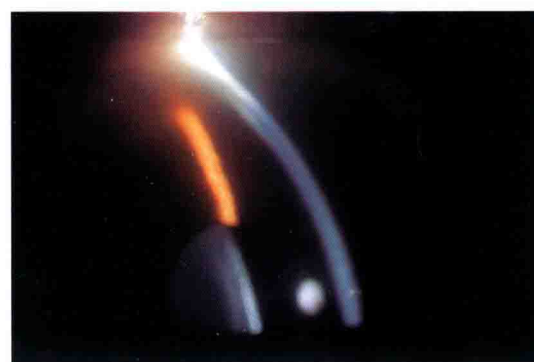


图 7-2 K-F 环在裂隙灯下观察角膜上缘后方可见淡黄色沉积物