



主编 梁秀龄 李洵桦

# 肝豆状核变性 Wilson Disease



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



# 肝豆狀核變性 Wilson Disease

# 肝豆状核变性

(Wilson Disease)

主 编 梁秀龄 李洵桦

副主编 罗柏宁 谢晓燕

张祥松 王锦辉

编 委 石 铸 闫振文 周香雪 刘晓加 陈 曦 汤其强

编 者 (以姓氏笔画为序)

王锦辉 中山大学附属第一医院

石 铸 广东省东莞市人民医院

冯 黎 中山大学附属第一医院

成 峰 南京医科大学附属第一医院

刘晓加 广东省南方医院

闫振文 中山大学附属第二医院

汤其强 安徽省人民医院

李 立 中山大学附属第一医院

李洵桦 中山大学附属第一医院

李爱萍 广东省东莞市人民医院

陈 伟 中山大学附属第一医院

陈 曦 中山大学附属第一医院

陈志峰 中山大学附属第一医院

陈定邦 中山大学附属第一医院

张祥松 中山大学附属第一医院

林晓浦 广东省南方医院

罗柏宁 中山大学附属第一医院

周香雪 中山大学附属第一医院

黄 力 中山大学附属第一医院

黄 丽 广州市开发区红会医院

梁秀龄 中山大学附属第一医院

谢晓燕 中山大学附属第一医院

秘 书 陈定邦

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目(CIP)数据

肝豆状核变性(Wilson病)/梁秀龄等主编. —北京:人民卫生出版社,2012.7

ISBN 978-7-117-15676-9

I. ①肝… II. ①梁… III. ①肝豆状核变性  
IV. ①R575.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第101750号

门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询、网上书店
卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

## 肝豆状核变性

主 编:梁秀龄 李洵桦

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线:010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷:三河市宏达印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:16 插页:6

字 数:379千字

版 次:2012年7月第1版 2012年7月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-15676-9/R·15677

定 价:55.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

## 作者简介



梁秀龄,广东省中山市人。现任中山大学附属第一医院神经科特聘教授,博士生导师。1992年起获国务院特殊津贴。1955年毕业于中山医学院后进入该学院附属第一医院神经科从事医疗、教学和科研第一线工作至今。科研的主要领域是神经遗传病、神经变性病。共发表论文442篇,其中有关WD的文章120余篇,获省部级以上研究奖励共20项,其中最高一项是2000年国务院颁发的科技进步二等奖(有关WD的研究)。



李洵桦,广东省佛山市人。现任中山大学附属第一医院神经科主任医师,博士生导师。1995年获神经病学临床博士学位。从事神经科临床、教学和科研工作20余年。主要研究方向为神经系统遗传性疾病,包括肝豆状核变性、脊髓小脑性共济失调、遗传性痉挛性截瘫、肌张力障碍等。承担和参与多项国家科研项目。发表相关研究论文60余篇,获卫生部科技进步三等奖一项。



# 前 言



今年是英国医生 Samuel Alexander Kinnier Wilson 于 1912 年首次发表论文详细描述肝豆状核变性(Wilson disease, WD)后的 100 周年。假若这位才华横溢的 Wilson 医生穿越 100 年的时空来到今天,一定会为医学界对 WD 研究的飞跃进展发出一连串的惊叹!今天我们所知,WD 是一种遗传性铜代谢障碍疾病,其致病原因是 *ATP7B* 基因突变,导致铜沉积在多个器官而产生症状,用驱铜方法可治疗 WD。凡此种种,在 100 年前的医学界,简直是不可思议。

我们对 WD 的研究虽然比 Wilson 医生晚了将近 70 年,但正值医学领域中分子遗传学和分子生物学技术飞速发展的大好时机,因此也取得了一些成绩。再者,30 多年诊治 WD 患者的教训和经验,使我们萌发了编写此书的念头。期望在书中阐述国内外这些年 WD 研究的发展经历,总结 WD 临床诊治的经验以及探讨存在的问题和争议,以此为诊治和研究 WD 的同行以及对 WD 有兴趣的读者提供一本有参考价值的书。鉴于 WD 研究在基础和临床各个方面的巨大发展,我们深感单凭我们作为神经科医生的力量不可能完成本书。因此,我们诚意邀请了消化科、肝胆外科、肝移植科、放射科、超声科和核素显像科等多学科的专家,还有曾经或正在对 WD 进行各种实验研究的研究生们,集全体的智慧编写本书,以期能够从不同临床专业的角度到基础研究方面比较全面地反映 WD 研究的进展。尽管如此,由于编写时间的仓促以及编者水平的限制,本书可能会有一些不尽如人意甚或谬误之处,我们一定诚恳地接受大家对我们的工作所提出的批评和指正。

值得一提的是,在此之前,国内已经出版过两本名为《肝豆状核变性》的专著,一本是 1995 年由安徽省中医研究院杨任民教授主编;另一本是 2006 年由湖南中南大学湘雅二医院的杨旭教授主编。在本书的编写过程中,两位教授的著作作为我们提供了很好的参考和借鉴,在此,我们向他们表示衷心的感谢!

同时,我们深切感谢这 100 年来所有研究 WD 的国内外同行,是他们的研究为本书提供了丰富的资料;感谢所有参加本书编写的作者,感谢他们在繁忙的临床工作中抽空完成了本书的写作,正是他们的专业知识和不懈的努力,才使得本书能够在 2012 年这个具有历史纪念意义的时间点与读者见面。

在此必须深深感谢经我们医治过的 WD 患者和他们的亲属,是他们对我们的信赖和配

## 前 言

---

合,是他们的痛苦和不幸鞭策着我们努力学习新知识、新技术,尽心竭力为他们做好医治和预防,也从中积累了本书所反映的临床经验和教训,以警后人。

最后,我们谨以此书纪念伟大的 Wilson 医生为神经病学尤其是锥体外系疾病研究所作出的划时代贡献!

梁秀龄 李洵桦

2012年1月31日

# 目 录



<b>第一章 概述</b> .....	1
<b>第一节 肝豆状核变性国外研究的发展简史</b> .....	1
一、英国学者 Wilson 对肝豆状核变性研究的贡献 .....	1
二、1902~1993 年国外对肝豆状核变性研究的重大进展 .....	3
三、先辈对 WD 的卓越研究是对后人攻克 WD 的重要启迪 .....	5
<b>第二节 我国肝豆状核变性的研究历程</b> .....	6
一、1980 年以前我国肝豆状核变性研究情况 .....	6
二、1980 年以后我国肝豆状核变性研究情况 .....	7
<b>第三节 我们研究小组对肝豆状核变性研究的回顾</b> .....	9
一、WD 发病情况的调查 .....	9
二、临床研究 .....	9
三、发病机制研究 .....	10
四、基因研究 .....	10
五、基因产物的研究 .....	11
六、动物模型研究 .....	11
七、脑型 WD 的临床和治疗的研究 .....	11
<b>第四节 肝豆状核变性的发病概况</b> .....	12
一、肝豆状核变性的自然史 .....	12
二、肝豆状核变性的全球发病概况 .....	12
三、肝豆状核变性的基因频率 .....	13
四、肝豆状核变性的家系研究 .....	13
<b>第五节 肝豆状核变性研究存在的问题</b> .....	14
<b>第二章 发病机制</b> .....	16



第一节 铜的正常代谢及其生物学功能 .....	16
一、铜的营养生化和代谢 .....	16
二、铜稳态的调节机制 .....	19
第二节 铜代谢的异常 .....	29
一、铜代谢异常的机制 .....	29
二、铜代谢异常对机体的影响 .....	30
第三节 肝豆状核变性的分子发病机制 .....	39
一、ATP7B 的分子结构特点 .....	39
二、ATP7B 转运铜的形式 .....	41
三、ATP7B 铜结合区的特点 .....	41
四、ATP7B 亚细胞定位的调节 .....	42
五、ATP7B 蛋白的生物学功能 .....	43
第三章 病理改变 .....	45
第一节 肝脏 .....	45
第二节 脑部 .....	46
第三节 其他组织及器官 .....	47
一、肾脏 .....	47
二、脾脏 .....	47
三、皮肤 .....	47
第四章 临床表现 .....	48
第一节 肝豆状核变性的临床特点 .....	48
一、分期 .....	48
二、发病年龄及发病形式 .....	48
三、首发症状 .....	49
第二节 肝豆状核变性的肝脏表现 .....	50
一、亚临床型肝型 WD .....	51
二、急性或慢性肝炎型 WD .....	51
三、肝硬化型 WD .....	52
四、暴发性肝衰竭型 WD .....	53
第三节 肝豆状核变性的神经系统表现 .....	56
一、震颤 .....	56

二、肌张力障碍 .....	56
三、构音障碍和吞咽困难 .....	58
四、不自主运动 .....	58
五、精神症状和认知功能障碍 .....	58
六、神经系统的其他症状 .....	59
<b>第四节 肝豆状核变性的其他系统表现 .....</b>	<b>60</b>
一、眼部症状和角膜色素环 .....	60
二、血液系统症状 .....	61
三、肾脏症状 .....	62
四、骨骼肌肉症状 .....	63
五、其他症状 .....	63
<b>第五章 辅助检查 .....</b>	<b>65</b>
<b>第一节 铜生化检查 .....</b>	<b>65</b>
一、血清铜蓝蛋白 .....	65
二、血清铜 .....	67
三、尿铜 .....	69
四、脑脊液铜 .....	70
五、肝铜 .....	71
六、WD 杂合子的铜代谢特点 .....	72
<b>第二节 其他实验室检查 .....</b>	<b>73</b>
一、血细胞的实验室检查 .....	74
二、肝功能的实验室检查 .....	74
三、尿液和肾功能的实验室检查 .....	75
四、内分泌的实验室检查 .....	75
五、血脑屏障指数 .....	75
六、烯醇化酶 .....	76
七、离体皮肤成纤维细胞培养 .....	76
<b>第三节 超声检查 .....</b>	<b>76</b>
一、仪器和探头的准备和选择 .....	77
二、超声表现 .....	77
<b>第四节 影像学检查 .....</b>	<b>83</b>
一、影像学检查方法 .....	83

二、影像学表现 .....	84
三、影像学的不足及展望 .....	95
<b>第五节 放射性核素脑显像 .....</b>	<b>95</b>
一、脑血流显像 .....	96
二、神经受体和转运蛋白显像 .....	97
三、脑的糖代谢显像 .....	101
<b>第六节 神经功能评分 .....</b>	<b>105</b>
<b>第七节 神经心理学检测 .....</b>	<b>111</b>
一、认知功能检查 .....	111
二、语言功能检查 .....	115
<b>第六章 基因检测 .....</b>	<b>118</b>
<b>第一节 基因突变类型与表型关系的研究 .....</b>	<b>118</b>
一、不同种族 WD 基因的热点突变 .....	118
二、基因型与发病年龄的关系 .....	120
三、基因型与肝症状表型的关系 .....	121
四、基因型与神经精神症状的关系 .....	122
五、基因型与临床生化指标的关系 .....	122
六、其他可能影响 WD 临床表型的基因 .....	123
<b>第二节 肝豆状核变性的基因检测 .....</b>	<b>124</b>
一、RFLP/STR/STSs/SNP-家系连锁分析 .....	124
二、PCR-酶切技术 .....	125
三、PCR-SSCP 分析技术 .....	125
四、基于 PCR 技术发展的新方法 .....	126
五、变性高效液相色谱技术 .....	126
六、DNA 测序技术 .....	127
七、DNA 微阵列技术 .....	127
<b>第七章 诊断和鉴别诊断 .....</b>	<b>129</b>
<b>第一节 肝豆状核变性的诊断原则 .....</b>	<b>129</b>
一、提示诊断 .....	129
二、临床诊断依据 .....	129
三、诊断要点 .....	130

第二节 肝豆状核变性的分型诊断	131
第三节 肝型肝豆状核变性的鉴别诊断	132
一、自身免疫性肝炎	132
二、病毒性肝炎	133
三、酒精性肝炎	133
四、非酒精性脂肪肝	134
五、药物性肝损害	135
六、巴德-吉亚利综合征	135
七、隐源性肝病	135
八、肝硬化和脾功能亢进	136
九、急性肝衰竭	136
十、黄疸	136
第四节 脑型肝豆状核变性的鉴别诊断	138
一、以类帕金森病症状为主要表现的疾病	138
二、以运动障碍为主要表现的疾病	138
三、以痫性发作为主要表现的疾病	139
四、以精神障碍为主要表现的疾病	140
五、中毒、感染及其他代谢性疾病	140
第五节 其他类型肝豆状核变性的鉴别诊断	140
一、以肾损害为主要表现的疾病	140
二、以骨关节损害为主要表现的疾病	141
三、以血液系统障碍为主要表现的疾病	141
四、伴有角膜 K-F 环的疾病	142
第六节 症状前及杂合子的诊断	142
一、症状前诊断	142
二、杂合子诊断	143
第七节 误诊原因分析	143
<b>第八章 治疗</b>	149
<b>第一节 治疗原则</b>	149
一、早期治疗	149
二、终生治疗	149
三、加强患者用药的依从性	150

第二节 驱铜治疗	150
一、驱铜治疗的现状	150
二、常用金属络合剂及其疗效	151
第三节 神经和精神症状的治疗	158
一、震颤	158
二、肌张力障碍	158
三、舞蹈样动作和手足徐动症	158
四、精神和心理	159
第四节 肝症状的治疗	159
一、驱铜治疗	159
二、亚临床型肝型 WD 的治疗	159
三、急、慢性肝炎型 WD 的治疗	159
四、肝硬化及其并发症的治疗	161
第五节 脾大和脾功能亢进的外科治疗	166
一、外科治疗的适应证	167
二、外科治疗的禁忌证	167
三、外科治疗的方法	168
四、手术治疗后的处理	168
五、手术后的并发症及处理	169
第六节 肝移植治疗	171
一、概述	171
二、活体肝移植治疗 WD 的适应证和禁忌证	171
三、活体肝-肝移植治疗 WD 的方法	173
四、移植手术后的处理	175
五、移植手术后的并发症	176
六、肝移植的疗效和预后	177
第七节 康复治疗	178
一、肌张力障碍	178
二、震颤	179
三、步态异常	180
四、构音障碍	181
五、吞咽障碍	182
第八节 饮食治疗	184

---

一、低铜饮食 .....	184
二、高蛋白和高氨基酸饮食 .....	191
三、饮食护理 .....	191
<b>第九节 症状前患者的处理</b> .....	191
<b>第九章 预后和预防</b> .....	193
<b>第一节 预后</b> .....	193
<b>第二节 预防</b> .....	194
一、遗传咨询 .....	194
二、杂合子和症状前患者的检测 .....	195
三、产前诊断 .....	195
<b>参考文献</b> .....	197
<b>附录 1 Wilson 病的诊断和治疗(修正版,2008)</b> .....	213
<b>附录 2 肝豆状核变性的诊断与治疗指南(2008)</b> .....	234
<b>附录 3 欧洲 2012 年 Wilson 病的诊疗指南简介</b> .....	242

# 第一章 概 述

## 第一节 肝豆状核变性国外研究的发展简史

### 一、英国学者 Wilson 对肝豆状核变性研究的贡献

1912年3月,英国医生 Samuel Alexander Kinnier Wilson(SAK Wilson)在“Brain”杂志上发表了一篇震动医学界的论文,杂志封面的标题很醒目:“进行性豆状核变性:合并肝硬化的家族性神经性疾病(Progressive lenticular degeneration; a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver)”。多年后该病被命名为“Wilson病”(Wilson disease, WD),也称肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)(OMIM 277900)。

追溯西方医学史,在 Wilson 发表上述论文之前,该病曾先后被几位学者提及。1761年,Morgagni 收集并报道了数个具有肝病症状且伴有神经系统体征的病例,这些病例的发生时间可追溯到罗马帝国时代医学大师 Galen(130—200)的年代,因为年代久远,使其后的学者只能对这些疾病的本质进行猜测。1860年 Frerichs 在他所写的临床论文“肝脏疾病”中描述的一例患者,其病史就像典型的 Wilson 病。1888年 William Gowers 在他写的“神经疾病手册”中,以“破伤风样舞蹈(Tetanoid chorea)”为题描述了一个10岁男患者,有4个亲属患同病。患孩的病征是舞蹈动作,口部痉挛性张开,舌后退,怪相,声音低弱含糊,肌肉挛缩,不自主运动包括肌张力障碍、指划动作、震颤,但神志清醒。尸检尽管未见到神经系统有明显改变,却发现肝硬化,但 Gowers 对肝硬化并没有作进一步讨论。不久,该患儿的一个姐妹表现同一样病,尸解显示同样的病理改变。第三个姐妹也就是 Wilson 所报道的6个新病例中的第5例。1890年 Joseph Arderne Ormerod 所报道的病例除了见到肝硬化以外,他还略略提及豆状核的变化可能是发炎,这些描述对 Wilson 认识该病很重要。1892年,来自芬兰的 Homen 报道了3个同胞,每一个都具有以下体征:嘴张大、呐吃、不能控制自己、不自主运动、肌挛缩和强直,尸检发现豆状核有软化或空洞形成,且均见肝硬化。1898年 Westphal 和 Strümpell 称该病为“假性硬化症(Pseudosclerosis)”,此名称一直被很多学者采用。

Wilson(1878—1937)的祖先是爱尔兰人,父亲是牧师,他本人出生在美国,以后到欧洲求学,在苏格兰的医学院毕业,并在爱丁堡实习,最后到了英国伦敦皇后广场国立医院工作,成了一名注册医生。伦敦皇后广场国立医院是当时国际上一家顶尖医院,是神经系统疾病

研究的领军者,能够进入这所医院工作的都是精英和天才。Wilson 是一位学识渊博且才华过人的医生,他思维敏捷,反应迅速,能言善辩。Wilson 在该医院任住院医师时,先后遇到四个都患了一种家族性的、临床表现大致相同的致死性神经疾病的年轻患者,主要表现为锥体外系损害的病症。他给其中三例作了尸解并进行了细致的病理检查。Wilson 在其文章中一共提到 12 例症状相似的患者,其中他自己看过的有 4 例(其中 2 例是同胞),他看过的 4 例中有 3 例能在生前作出诊断,1 例经尸检确定诊断。

Wilson 报告的这篇文章首次描述了一种明确的、常常发生在年轻人的疾病,这种病是家族性而非先天性或遗传性,疾病本质主要是锥体外系疾病,表现为震颤、构音障碍、吞咽障碍、肌无力、肌强直、挛缩伴有进行性消瘦,还可伴随情绪异常和某些精神症状。但锥体系症状不明显(腹壁反射保存,跖反射屈性)。Wilson 还提出:该病经常伴发肝硬化,但肝硬化的症状通常在疾病晚期才出现,故临床少见,如果肝硬化早期发生,则患者生前就会出现肝病症状。在病理检查方面,Wilson 在死者脑部的切面上发现双侧豆状核呈现对称性的、明显的空洞形成,壳核和苍白球差不多消失,代之是碎屑状空洞。这些病理改变与临床表现比较符合。肝脏的病理检查可见广泛的肝硬化,肝组织被分成大小不等的多小叶,脂肪浸润、变性和再生。Wilson 将该篇文章中的一部分作为申请医学博士学位的论文,于 1911 年提交爱丁堡大学,为此他获得了一枚金质奖章。

在 Wilson 之前,上述学者没有一位能更多地察觉到他们所见到的病例的性质(至少在一段时间内),他们曾考虑该病可能是瘵症、血管性、先天性梅毒等(虽然 1908 年 Anton 可能在一个病例中已予以纠正),但他们普遍忽视了患者的肝脏和豆状核同时存在的病理改变。另外也有学者提出该病的病因或者是中毒、感染,也有提到是获得性疾病,可能由于一种毒素(化学的或类脂的)在肝内产生并通过血流释放。肝脏疾病可能在先并可能是导致豆状核变性的原因。Wilson 赞成这种说法,并举出核黄疸为例,后者选择性损害豆状核和下丘脑(虽然在成人期黄疸并没有出现而且也没有直接损伤脑部)。Wilson 也摒除了先天性或生活力缺失(abiotrophic)对该病的影响。他甚至讲到:“我认为一个没有肝硬化的病例是不能够被诊断为进行性豆状核变性(progressive lenticular degeneration)的”,他提出的“进行性豆状核变性”这一名词涉及该病的病理生理和发病机制。

关于该病的名称到底何时由“进行性豆状核变性”变成了“Wilson 病”仍不清楚,据说 Wilson 本人于 1937 年(正是他去世那一年)提过此名。有这么一个传说,在一个会议上,其时 J. G.(Godwin)Greenfield 和 Derek Denny Brown(两位都是当时国际上大名鼎鼎的神经病学家)也在场,Derek Denny Brown 向 Wilson 询问关于“肝豆状核变性”的本质,Kinnier Wilson 小心谨慎地注视着他,问道:你指的是“Kinnier Wilson”病吗?”,Wilson 接着说:“……我于 1912 年曾描述过一种当时医学界并不认识的病,……Westphal 和 Strümpell 提到的‘假性硬化症’,其对该病任何特异性的临床和病理分类的建立都是没有用的,在这些病例中没有一个提及肝硬化,Westphal 和 Strümpell 违背了疾病分类学的准则”。

另一方面,Hall HC 于 1921 年提出了“肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)”这一名词,虽然得不到 Wilson 的赞成,但因此名更为恰当地描述了该病而被越来越多学者所接受,并采用至今。

对于肝豆状核变性的治疗,Wilson 显然感到无奈,在上述那次谈话中他还提到:“在治疗方面,对该病采用锥体外系的时髦药物治疗是无效的……我曾尝试用肠道抗菌药,但也没



有作用”。

作为一个医生, Wilson 穷其毕生精力对肝豆状核变性一病的研究所作的巨大贡献是:

1. 对锥体外系的解剖、功能、病理生理、症状、体征进行了全面、深入的研究, 揭示了它们之间的本质、广泛的联系和有机的统一, 并对此系统命名为“锥体外系”, 该名沿用至今。

2. 在 Wilson 之前, 已有几位学者发现到在一些怪病中同时存在豆状核和肝脏的病变, 但只有 Wilson 是历史上第一个观察到由于豆状核与肝脏联合发生变性病变, 产生了一种神秘而致残致死的疾病, 从而开启了医学界对一个蒙眬的、深奥的新病种历经 100 年的层层深入的研究。

3. 由于对豆状核和肝脏疾病之间的内在联系的研究, 引导了其后学者认识了躯体内铜代谢的复杂性以及铜代谢障碍的意义, 探究出金属铜致病的重要性。

然而, 尽管 Wilson 是研究该病的始祖和权威, 且由于他对该病研究所作出的伟大贡献被命名为 Wilson disease, 但终其一生的研究, Wilson 本人对该病的认识仍有下述缺憾:

1. Wilson 虽然细致检查患者, 但令人惊讶的是, 他没有观察到常常与该病同时存在的 K-F 环, 直到 1922 年, Wilson 仍然拒绝接受 K-F 环伴发于该病的事实。

2. 他不认为该病是一种遗传性疾病。

3. Wilson 曾声称, 肝损害不会影响该病的发展, 虽然他的患者中已有一个死于食管静脉曲张出血。至 1916 年 Bramwell (Wilson 曾做过他的家庭医生) 开始认识到该病的肝脏病变的重要性, 他报道了 4 例同胞 (9~14 岁) 均死于急性致死性肝硬化, 他提出这 4 个同胞患者很可能与 Wilson 所报道的“进行性豆状核变性”有关。

上述的缺憾足以印证了中国一句古话: “智者千虑, 必有一失”。

可以肯定, Wilson 生前怎么样也想不到 100 年以后在世界范围内发现如此众多的 WD 患者, 更会使他非常吃惊的是在东方古老大国的中国, 会有这样一支庞大的 WD 队伍, 发病率远远超过他一生工作和奋斗的第二祖国——英国。

## 二、1902~1993 年国外对肝豆状核变性研究的重大进展

自 1902 年始, 西方学者经过 100 多年的努力, 逐渐揭示了 Wilson 病的发病机制、诊断、治疗和预防的手段, 对一个古老而神秘的疾病慢慢地揭开了它的面纱, 并使用药物或手术方法控制它, 极大地减轻了它对人类健康的肆虐程度, 挽救了众多生命。

对本病逐渐深入的认识历程应从 1902 年 Kayser 开始 (表 1-1), 他首次描述了一个诊断为“假性硬化症”患者的角膜上见到色素环。翌年 Fleischer 也报道了此环, 因此该环被称作 Kayser-Fleischer 环 (Kayser-Fleischer ring, K-F 环), 此后该环逐渐被认识并作为诊断 WD 的金标准之一。1912 年 Wilson 首次详细描述 WD 的神经系统病症, 也是国际首次提出锥体外系变性与肝硬化的密切关系, 因而被公认是研究该病的里程碑。然而, 该病的本质是什么? 炎症? 先天梅毒? 中毒? 学者们纷纷推测。1913 年, Rumpel 发现一例死于本病者的肝脏含有大量的铜, 这一发现将学者的眼光和思维吸引到铜中毒这方面努力研究。直到 1934 年, Gerlach 和 Rohrschneider 发现角膜色素环有大量铜沉积, 从而更进一步引导学者们了解金属铜在该病发病机制方面所扮演的重要角色。此后又过了 10 多年, 到 1948 年, Cumings 的研究终于证实了该病患者的肝脏和脑内有过量的铜沉积, 并提出使用二巯基丙醇 (BAL) 治疗可能有效。