


主编 杨旭

GANDOUZHUANGHE
BIANXING



肝豆状核 变性

 中南大学出版社

主编 杨 旭

编者 (按姓名笔画为序)

王文龙 何 纲 陈汉春 张永红

张 旻 杨 旭 罗虹雨 罗开忠

易露茜 周 泱 贺兴鄂 唐先明


唐晓鹏 龚国忠 蒋永芳 雷建华

谭长连

GANDOUZHUANGHE
BIANXING



肝豆状核 变性

 中南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝豆状核变性/杨旭主编. —长沙:中南大学出版社,2006. 10
ISBN 7-81105-429-9

I. 肝... II. 杨... III. 肝豆状核变性 IV. R575.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 098163 号

肝豆状核变性

主编 杨旭

-
- 责任编辑 张碧金
责任印制 文桂武
出版发行 中南大学出版社
社址:长沙市麓山南路 邮编:410083
发行科电话:0731-8876770 传真:0731-8710482
印 装 衡阳博艺印务有限责任公司

-
- 开 本 787 × 1092 1/16 印张 13.25 字数 320 千字 插页: 4
版 次 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 7-81105-429-9/R · 043
定 价 40.00 元
-

图书出现印装问题,请与经销商调换

内容提要

本书是我国第一部系统论述肝豆状核变性的专著。首先简介了国内外有关研究历史及与肝豆状核变性密切相关的基础理论；较系统地阐述了铜代谢和肝豆状核变性的发病机制；重点讨论肝豆状核变性的临床表现、实验室检查、诊断和鉴别诊断、治疗与监测等各种临床问题，并介绍了几种与铜代谢障碍有关的罕见病；全面地总结了中南大学湘雅二医院特别是作者本人多年来的肝豆状核变性临床工作经验和教训，提供 20 多个典型的及特殊的病例资料和 1200 余例有关患者的实验室检查结果。书后全文翻译、附录了 2003 年美国《肝豆状核变性实用指南》。本书参考了国内外丰富的文献，内容翔实新颖，观点鲜明独到，图文并茂，是作者多年来潜心研究的心血结晶，也充分地反映了国内外研究的最新进展。因此本书对临床各科，特别是消化科、传染科、神经科、儿科或眼科等医生、研究生有较大的参考价值。



杨旭，湖南永州人。1970年湖南医学院本科毕业，1981年湖南医科大学研究生毕业，获硕士学位。1990~1992年在美国芝加哥RUSH医学院免疫/微生物系研修。主要从事乙型肝炎病毒研究。现任中南大学教授、主任医师、博士生导师，中南大学湘雅二医院感染科主任。湖南省医学会肝病专业委员会主任委员、传染病/寄生虫病专业委员会副主任委员，多种杂志编委。主持国家自然科学基金课题、湖南省自然科学基金重点课题及其他课题10余项，出版专著7部，其中主编5部。发表论文100余篇，获科技成果奖5项。在传染病、肝病领域造诣颇深，主攻方向乙型肝炎、肝豆状核变性、肝硬化。

自序

我选择研究肝豆状核变性多少有一些偶然的因素。10年前我没有看过肝豆状核变性病人，对肝豆状核变性可以说是只知其名，不知其病。那一年我担任病室主任，短时间内收到多个不明原因的肝病患者。第一例是12岁男孩，反复关节疼痛、肝功能异常2年，肝脾大，1年前曾住我院，出院时诊断未明，经过系统检查确诊为肝豆状核变性。第二例是24岁的女性患者，入院时深度黄疸，中度贫血，大量腹水，肝脾大，病原未明，1个月后才诊断为肝豆状核变性，但为时已晚，失去了最佳的治疗时机，患者不久即死亡。作为她的医生，对此我至今深感遗憾，如果能早一点确诊，患者也许不会过早逝去。第三例是一位9岁女孩，因为颜面浮肿，先后在多家医院住院，病没治好，钱花了数万，弄得倾家荡产，其实患者仅仅是典型的肝豆状核变性，来中南大学湘雅二医院后很快被确诊。这些病例使我感到包括自己在内的许多医生由于缺乏肝豆状核变性知识，致使该病误诊是临床工作中一个极为普遍的现象。为了引起患者的注意，我写了一篇关于肝豆状核变性误诊引起严重后果的科普文章，刊载在发行量很大的《长沙晚报》上；为了引起医生的注意，在1997年湖南省传染病/寄生虫病年会上我作了一个关于肝豆状核变性的大会发言。从此我与肝豆状核变性的研究结下了不解之缘。

当然，我选择研究肝豆状核变性，最主要的原因还是在于近年临床情况的变化。近20年来，中南大学湘雅二医院传染科门诊和病房疾病谱已经发生巨大的改变。肝脏疾病的重要性日趋明显，已经成为传染科门诊和病房最主要的病种，占病人总数的95%以上。肝病的诊断、鉴别和治疗已经成为临床工作中面临的最常见、最重要的问题。其中病毒性肝炎无疑是肝脏疾病中数量最多、最为重要的病种，我国历来重视病毒性肝炎的防治工作，病毒性肝炎的诊治水平已经基本与国际接轨。但是，其他许多肝病的情况不容乐观。我国临床学科分类中历来没有专门的肝病专科，肝病分散在消化科、传染科等专科诊治，肝豆状核变性等少见肝病也没有列入我国医学院校的教学内容。因此，与其他临床专科相比，我国许多肝病的基础研究和临床水平相对落后，不少医生缺乏肝病知识和诊治经验，以致某些肝病误诊误治的情况极为严重。随着我国经济的迅速发展，人民健康需求的不断提高，少见肝病就诊病人必然随之增多。我国是一个人口大国，少见肝病发病率虽然很低，但是绝对病人数并不少。因此，加强对肝豆状核变性等少见肝病的研究就显得十分必要。

虽然我选择肝豆状核变性研究有一些偶然，但是我决定写这本专著绝不

是一时的冲动。写这本书并非我的初衷，而是近年形成的强烈的责任感。肝豆状核变性的文献浩如烟海，但是又有太多不一致甚至互相矛盾；肝豆状核变性的实验指标有多种，但是没有一项足以确诊或排除肝豆状核变性。为了合理地应用这些指标，我们总结了1200余例不同肝病患者的铜蓝蛋白资料，300多例不同肝病患者的尿铜资料，100多例不同肝病患者驱铜试验的资料，从如此多的原始资料中，总算悟出了其中的奥秘；10年来我们收治50多例肝豆状核变性患者，来湘雅二医院之前的误诊率几乎100%。仅2005年我们就收治了3例典型的暴发型肝豆状核变性，其中2例在外院住院1个多月，一直没有诊断清楚，到湘雅二医院时已进入肝性脑病昏迷阶段，失去了宝贵的抢救时机。我查阅了湘雅二医院所有的肝豆状核变性的病案，对我院近年来出院的肝豆状核变性患者进行了通信随访，调查的结果令我吃惊：坚持正规治疗的仅40%，健康良好或一般的仅占48%，而我们自己长期治疗监测的患者，健康良好者达81%。10年来的所见所闻，使我深切地感受到，我国肝豆状核变性临床工作还存在不容忽视的问题。典型肝豆状核变性的诊断并不复杂，并且是可以治愈的疾病，然而其预后取决于治疗的早晚和规范。因此，我们应重视肝豆核变性的临床问题，要提高对本病的认识和警惕，提高我国肝豆状核变性的诊断水平和治疗水平。但愿本书能引起医界同仁对肝豆状核变性的重视，使广大患者免受误诊误治之苦。

典型肝豆状核变性的诊断固然不难，但是特殊病例的诊断和鉴别对于任何一个医生来说无疑都是一场严峻的考验。一位名叫青青的女孩，1999年10月16日（当时9岁）因发热后血尿就诊，因为铜蓝蛋白极度降低（20 mg/L）被诊断为肝豆状核变性。6年来家长带她看过长沙的大小医院，还带她到外省就医，做过包括肾穿刺、肝豆状核变性基因突变等在内的各种检查，吃过中药，服用青霉胺，还在外省接受过其他驱铜药治疗，但是血尿未完全好转。患儿除了血尿外无其他异常，除了铜蓝蛋白极度降低外并无其他诊断肝豆状核变性的依据。现在的问题是：患者是否为肝豆状核变性呢？其实，这种病例绝不是个别的。仅仅因为某项指标异常而诊断为肝豆状核变性例子也可见之一些杂志。肝豆状核变性诊断的正确与否决定患儿终生的幸福和健康，甚至生命，不可不慎。这些年来我有幸接诊了不少特殊的肝豆状核变性和高度疑似肝豆核变性患者，体会到了肝豆状核变性诊断和鉴别诊断的复杂和艰辛。通过本书，希望能与同道切磋交流，也希望能为同道提供某些参考和借鉴，以求提高我国肝豆状核变性的诊断水平。

本书从构思到脱稿是一个漫长而艰难的过程，历时两年，三易其稿。据我所知，安徽中医学院杨任民教授1995年曾出版过一部肝豆状核变性专著，但是我始终没有获得该书；我也曾希望获得一本英文版肝豆状核变性的专著作为参考，但是最终也未能如愿。因此，本书是在完全没有任何专著参考的情况下完成，其困难也就可想而知。由于学术水平有限，经验不足，时间仓促，书中缺点和错误在所难免，还请同道和读者批评指正，我将不胜感激！

中南大学湘雅医学院陈汉春教授、湘雅二医院放射科谭连生教授及湘雅二医院传染病学科部分中青年医生、研究生参加了部分内容的编写，谨此表示衷心的感谢。所有的内容最后都是由我修改、审定的，如有任何谬误或不妥之处，均系我一人之责，特此说明。

楊旭

2006年于

中南大学湘雅二医院

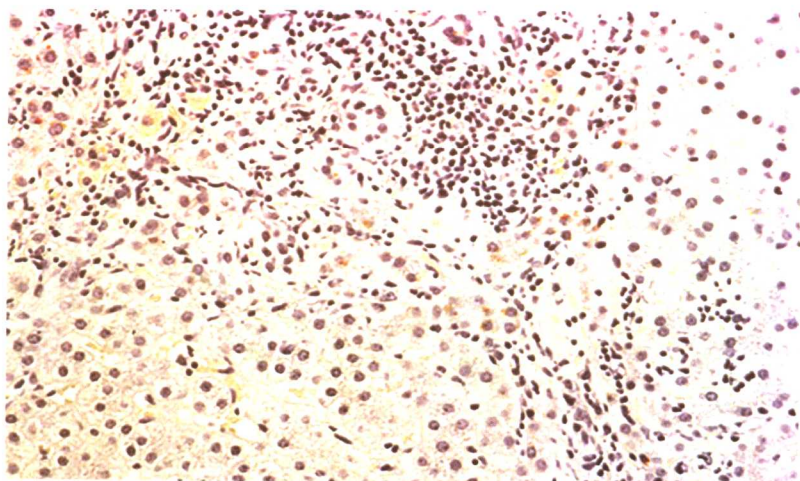


图 4-2 Wilson 病患者肝组织轻度的铜沉积 (grade I), 硫氰酸染色显示汇管区周围只见少量稀疏的肝细胞中有红褐色铜颗粒沉积 (硫氰酸染色, $\times 66$) (见 65 页)

图 4-3 Wilson 病患者肝组织中度的铜沉积 (grade II), 硫氰酸染色显示汇管区周围中等数量的肝细胞中有较多量成簇的红褐色铜颗粒沉积 (硫氰酸染色, $\times 50$) (见 66 页)

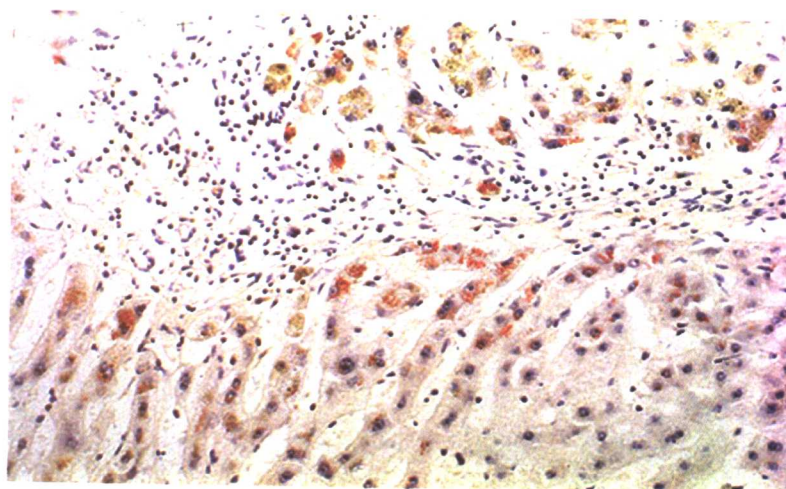
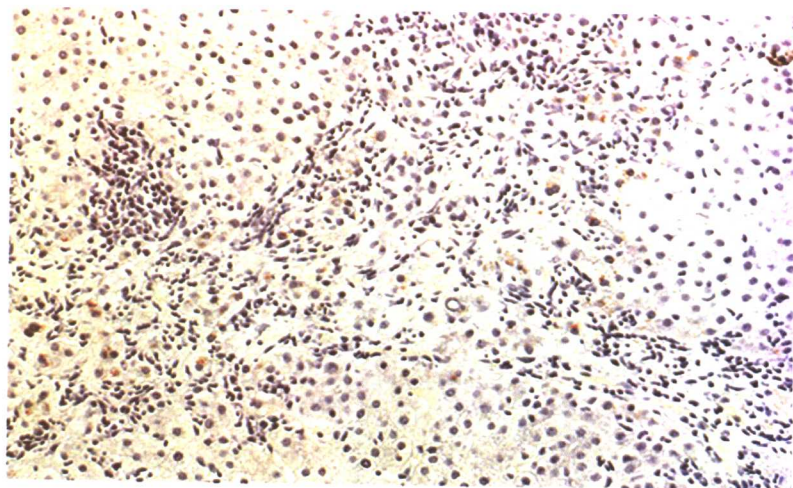


图 4-4 Wilson 病患者肝组织重度的铜沉积 (grade III), 硫氰酸染色显示汇管区周围甚至肝小叶中央大量肝细胞中有大量成簇的红褐色铜颗粒沉积 (硫氰酸染色, $\times 50$) (见 66 页)

图 4-5 Wilson 病患者肝组织中汇管区周围的肝细胞内见大小不等的脂滴 (HE 染色, $\times 40$) (见 67 页)

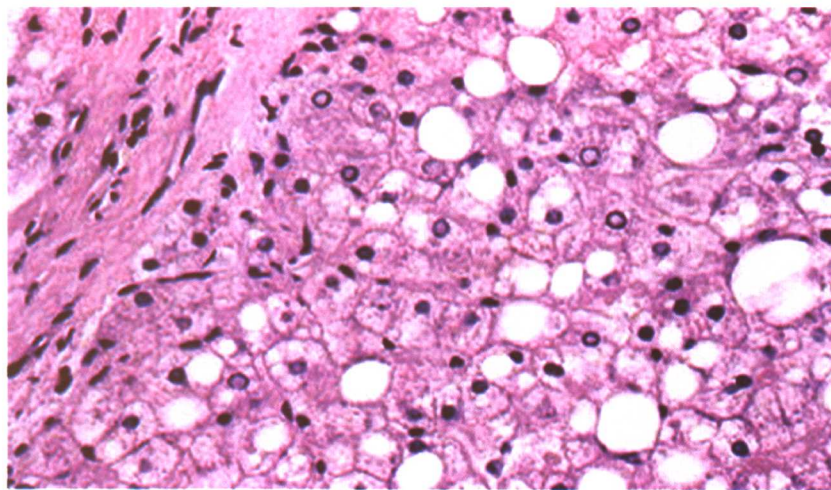
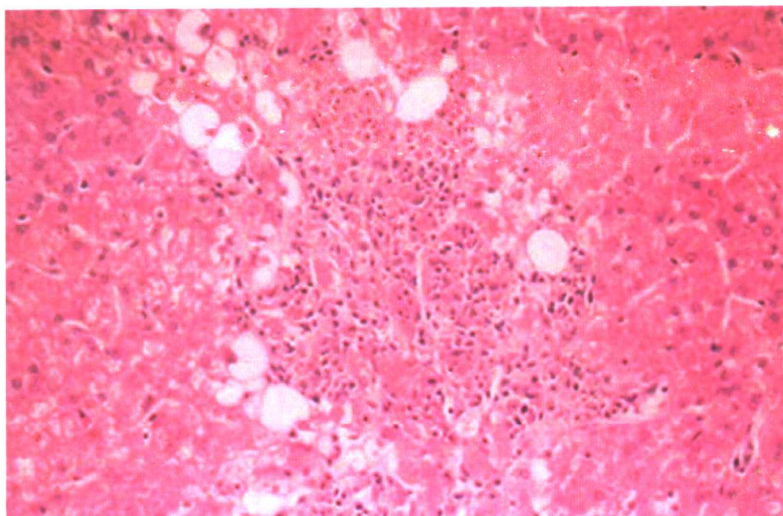
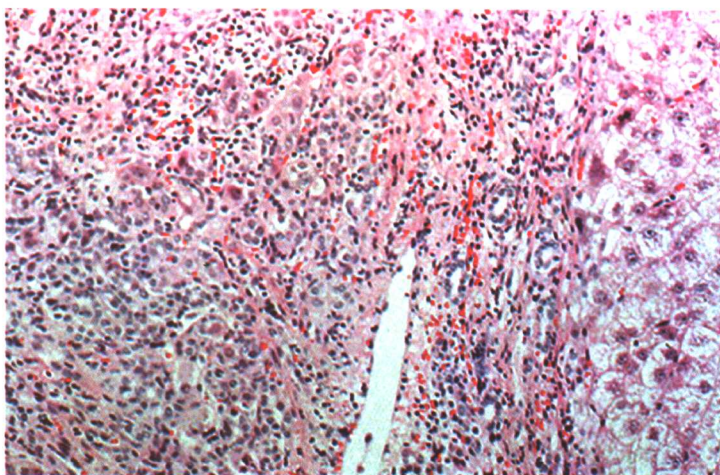


图 4-6 Wilson 病患者肝组织中汇管区周围的肝细胞内见大小不等的脂滴和部分肝细胞核空泡样变性, 呈糖原核样改变 (HE 染色, $\times 40$) (见 67 页)

图 4-7 Wilson 病患者肝组织中汇管区大量淋巴细胞浸润, 肝实质呈多小叶融合性坏死 (HE 染色, $\times 40$) (见 68 页)



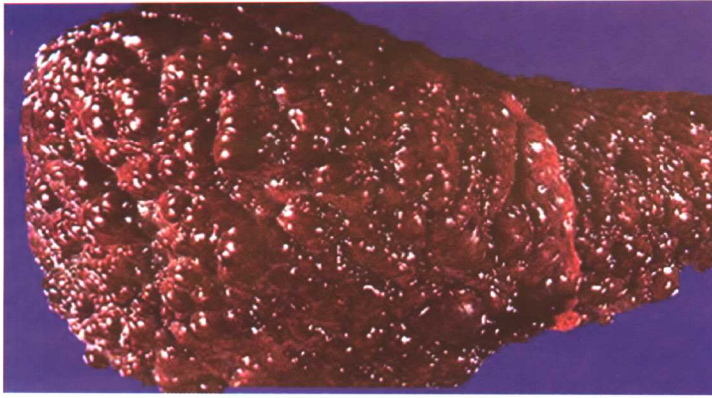


图 4-8 Wilson 病患者肝脏大体观，肝脏呈红褐色，表面有大小不等的结节（见 68 页）

图 4-9 Wilson 病患者肝组织结构破坏，肝板排列紊乱，纤维组织明显增生，形成广泛而厚重的纤维间隔将肝组织分隔成大小不等的结节 (Masson 三色染色， $\times 40$) (见 68 页)

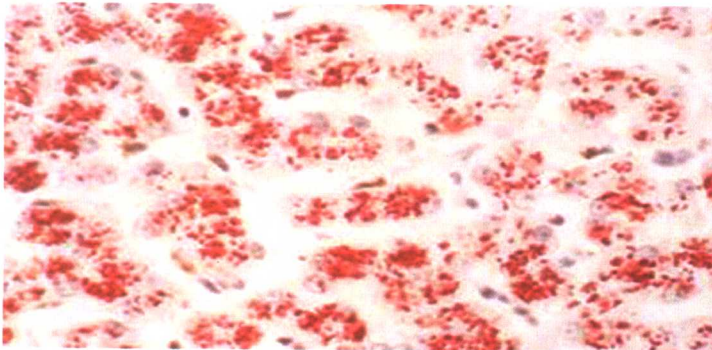
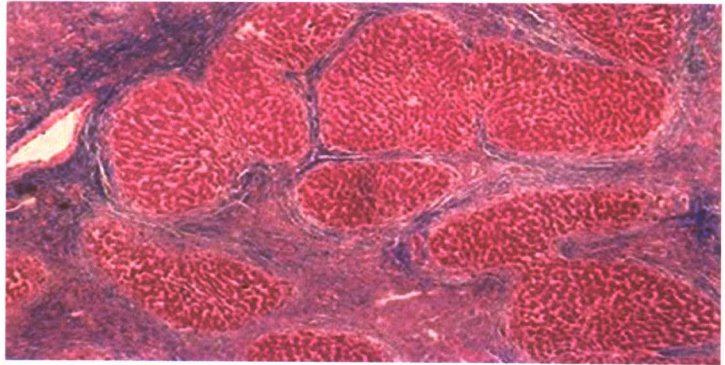
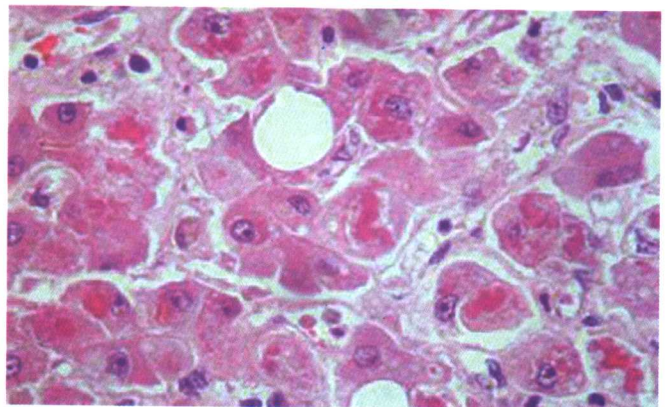


图 4-10 Wilson 病患者肝组织结构破坏，肝板排列紊乱，纤维组织明显增生，形成广泛而厚重的纤维间隔将肝组织分隔成大小不等的结节，硫氰酸染色显示不规则岛样分布的红褐色铜颗粒沉着 (硫氰酸染色， $\times 50$) (见 69 页)

图 4-11 Wilson 病患者肝组织中见脂肪变肝细胞及多量的肝细胞内见暗红色的 Mallory 小体 (HE 染色， $\times 100$) (见 69 页)



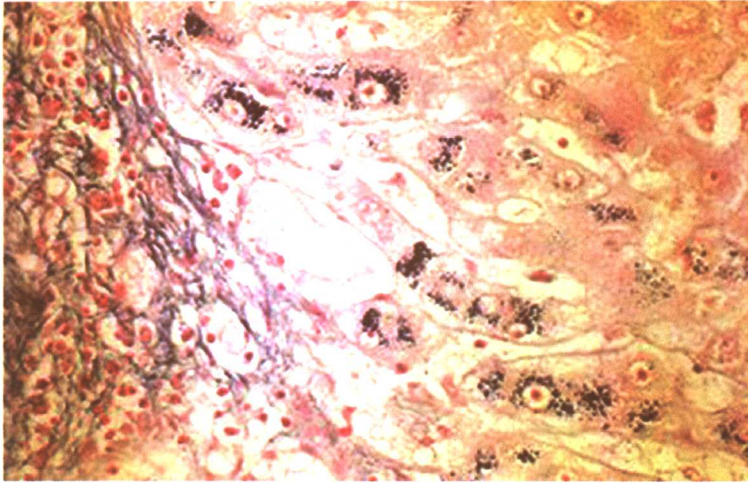


图 4-12 Wilson 病患者肝组织维多利亚蓝染色显示肝细胞内见深蓝色的铜结合蛋白颗粒沉积，间接证实肝细胞内富含铜颗粒（维多利亚蓝染色， $\times 100$ ）（见 70 页）

图 4-13 暴发性肝豆状核变性患者尸检见肝脏布满大小结节（见 72 页）

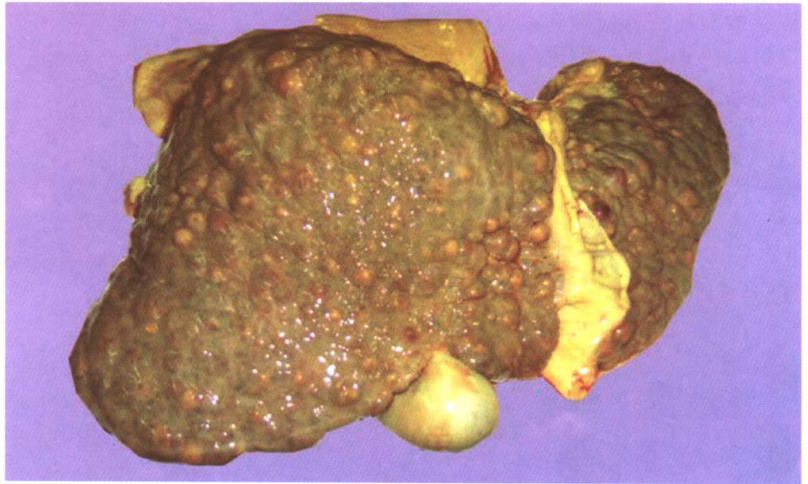


图 5-1 K-F 环（见 79 页）

目 录

基础篇

第一章 肝豆状核变性研究历史

- 第一节 世界肝豆状核变性研究情况/3
 - 第二节 我国肝豆状核变性研究历史/10
-

第二章 肝豆状核变性相关基础

- 第一节 肝脏/22
 - 第二节 遗传学相关概念和术语/32
 - 第三节 锥体外系及不自主运动/40
 - 第四节 常见精神障碍症状/42
-

第三章 铜的代谢

- 第一节 铜的吸收、转运和排泄/48
 - 第二节 铜的功能和毒性/52
 - 第三节 铜代谢的细胞和分子生物学/55
-

第四章 肝豆状核变性的发病机制和病理

- 第一节 发病机制/61
 - 第二节 病理变化/63
 - 【附】1例暴发性肝豆状核变性患者的尸检报告/71
-

临床篇

第五章 肝豆状核变性的临床表现

- 第一节 一般临床表现/75
 - 第二节 暴发性肝豆状核变性/81
 - 第三节 典型肝豆状核变性病案/88
-

第六章 肝豆状核变性的实验室检查

- 第一节 铜蓝蛋白测定/102
- 第二节 血清铜测定/105
- 第三节 尿铜测定/107

- 第四节 肝铜测定/110
 - 第五节 角膜色素环检查/112
 - 第六节 影像学检查/113
 - 第七节 基因诊断/118
-

第七章 肝豆状核变性的诊断和鉴别诊断

- 第一节 现状及其诊断/131
 - 第二节 肝豆状核变性合并其他肝病的诊断和鉴别/134
 - 第三节 几例特殊铜代谢异常患者诊断的体会/137
-

第八章 肝豆状核变性的治疗

- 第一节 治疗药物简述/143
 - 第二节 治疗方案/151
 - 第三节 治疗体会/155
 - 第四节 肝脏移植/158
-

第九章 铜代谢障碍相关疾病

- 第一节 无铜蓝蛋白血症/170
 - 第二节 印度儿童肝硬化/173
 - 第三节 特发性铜中毒/177
 - 第四节 Menkes 病/178
-

附录 美国 2003 年《肝豆状核变性实用指南》/185



基础篇

第一章 肝豆状核变性研究历史

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称威尔逊病 (Wilson 病, Wilson disease, WD), 是常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病, 是重要的可用药物治愈的少数几种遗传性疾病之一。经过近 100 年漫长的历程, 随着科学技术不断地进步, 特别是遗传学和分子生物学的不断发展, 人类对于肝豆状核变性的认识不断深化。本章将简要地回顾国内外肝豆状核变性研究的历史, 了解历史对于更好地掌握这一复杂的遗传性疾病是有益的。

第一节 世界肝豆状核变性研究情况

一、肝豆状核变性研究历史上的重大进展

- ▶ 1902 年和 1903 年 Kayser-Fleischer 发现了角膜色素环 (K-F 环)。
- ▶ 1912 年 Wilson 首次详细报告肝豆状核变性。
- ▶ 1948 年 Cumings 证明所有死于 WD 的患者肝脏和脑组织内铜沉积, 阐明了铜与肝豆状核变性之间的关系, 揭开了铜代谢研究序幕。
- ▶ 1948 年 Mandelbrote 等发现二巯丙醇能增加尿铜排泄, 1950 年在波士顿召开的美国内科年会上, Denny-Brown 报告了 BAL 治疗 WD 的初步结果, 开创了药物治疗肝豆状核变性历史。
- ▶ 1952 年 Scheinberg H, Gitlin D 发现肝豆状核变性患者血清铜蓝蛋白降低, 这是本病早期研究中最重要发现之一。
- ▶ 1955 年 Bush 等通过放射性研究, 发现正常人从胆汁中排泄铜以维持体内铜的平衡, WD 患者胆汁排泄铜显著降低。
- ▶ 1956 年 Walshe 发现比 BAL 耐受性更好、排铜作用更强的青霉胺, 开辟了肝豆状核变性治疗的新纪元, 青霉胺至今仍广泛用于 WD 的治疗和预防。
- ▶ 1961 年, 荷兰的神经病学家 Schouwink 采用锌治疗 WD。以后 Brewer 等观察到, 在用锌治疗伴有锌缺乏的镰状红细胞性贫血患者时可引起铜缺乏, 开始了锌治疗 WD 的