

221927

肝豆状核变性症



安徽中医学院科研处



前 言

以华主席为首的党中央一举粉碎“四人帮”¹⁰后，全国迎来了科学的春天，随着医学水平的不断发展，遗传性疾病的发现率也日益增高。根据世界卫生组织对蒙特则尔儿童医院的调查报告，遗传性疾病竟占住院病人的30%，这一资料充分地说明了遗传性疾病绝非罕见。

肝豆状核变性症的发病率在遗传性疾病中占首位，它往往一家数人同时罹患，不仅危害人民的健康，而且对家庭和社会带来很大的负担。但有人拘泥教科书上的条条而视为“绝症”，不敢治疗，也有人固执成见，认为是“罕见疾病”放弃治疗。

安徽中医学院附属医院神经内科自一九七四年六月至一九七九年六月的五年内共确诊肝豆状核变性症患者达129例之多，88例经中西医结合治疗，有效率为90%以上，其中大部分恢复了病前工作或学习。遵照“实践是检验真理的唯一标准”的教导，从我们的资料也雄辩地再一次证明，肝豆状核变性症既非“罕见疾病”，更不是什么“不治之症”。在科研中认真贯彻执行中西医结合的方针确是促进医学研究进展的重大措施，由于我们抓住这一关键，所以取得了一定成效。

但我们对肝豆状核变性症的研究仅仅是一个开端，还将继续深入下去，由于业务水平有限，编写时间又很仓促，因此错误缺点在所难免，希读者批评指正。

个本(但病例中医治疗法则在76年底以前)张笑年、徐经世、陈曼庆
等同志共同参加制定。

安徽中医学院科研处

一九七九年九月

目 录

- 一、79个家族的119例肝豆状核变性症的家族遗传研究
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 姜宗盘 陈卫东 (1)
- 二、肝豆状核变性的早期诊断
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 任禄维 (6)
张阳春 胡学强
- 三、肝豆状核变性症临床分型的初步探讨
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 杨兴涛 鲍远程 (15)
陈卫东 李圣业
- 四、肝豆状核变性骨——肌型一例
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 鲍远程 陈卫东 (24)
- 五、61例肝豆状核变性症的脑电图改变
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 杨兴涛 (25)
安徽省人民医院神经内科 董以健
- 六、肝豆状核变性的铜代谢实验室诊断
.....安徽中医学院附属医院中心实验室 (28)
- 七、中西医治疗肝豆状核变性症的临床报告
——(I)中药对尿铜影响的初步观察——
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 鲍远程 杨兴涛 (30)
李圣业 陈卫东
- 八、肝豆状核变性症并发症及防治
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 任禄维 杨兴涛 (46)
姜宗盘 陈卫东 李圣业
安徽省祁门蛇伤研究所 胡学强
安徽中医学院附属医院内科 陈宗芝
合肥市第一人民医院儿科 沈镇星
- 九、75例肝豆状核变性症中西医结合治疗的疗效分析
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 杨兴涛 鲍远程 (55)
陈卫东 李圣业 任禄维
姜宗盘
- 十、肝豆状核变性症的护理
.....安徽中医学院附属医院神经内科 杨任民 鲍远程 周美玲 (62)

79个家族的119例肝豆状核变性症的 家族遗传研究

安徽中医学院附院神经内科 杨任民 姜宗盘 陈卫东

遗传性疾病是罕见的和无法治疗的想法，最近已证明是片面的和错误的。近二十年来由于预防医学与抗菌素等药物治疗的进步，危害人民健康较大的传染病已相应地获制，而遗传性疾病的发病率却相对升高。世界卫生组织报告蒙特则尔儿童医院一九六九得控年五月至一九七〇年五月，随机抽样的1,145名18岁以下的住院患者中，遗传性疾病占11%，如加上有遗传基础的先天性畸形在内，则发病率竟高达30%，这一资料可以说明遗传性疾病并不罕见⁽¹⁾。日本67个研究单位协作组一九六八年调查证实先天性代谢性疾病608例，其中Wilson病78例⁽¹⁾。一九七四年日本文部省先天性代谢异常疾病研究班调查全国各医院，获得先天性代谢性疾病342例中，肝豆状核变性103例⁽¹⁾，可见肝豆状核变性症是先天性代谢性疾病中最常见的一种疾病。作者对一九七四年五月至一九七九年六月的5年间，我院神经内科共证实的肝豆核变性症79个家族中的119患者，材料整理分析如下：

1. 发病率

据Bearn⁽³⁾推断美国人中本病的遗传因子频度为0.002，约250人中有1个杂合子。日本有马等推断⁽⁴⁾日本人中的遗传因子频度为0.0033—0.0066，并推算出患儿占总出生人口的1.9—6.8人/10万人口及正常人口约80—150人中有1人为杂合子。

我国虽无明确发病率，从日本搜集一九七四年前全国确诊病例103例⁽¹⁾而作者等于5年间共确诊88例，由此推测我国人口中杂合子的存在，当不在少数，有进一步普查的必要。

2. 先证者 (Proband) 父母的近亲结婚率

一般统计本病双亲血统结婚率约为35—40%⁽⁴⁾。日本统计109个家族中，54个(49.6%)先证者的父母有各种的亲属关系，而其中表兄妹结婚者占绝大多数(35.8%)⁽⁵⁾。

本组79例先证者中有亲属关系的仅5对(6.3%)，均为表兄妹结婚。

3. 同胞发病

日本109个家族中(47.7%)有同胞发病者⁽⁵⁾。张氏(1959)收集国内51例中21例(41%)有家族发病史⁽⁶⁾。本组79例先证者有同胞发病者27例(34.2%)有家族发病史32例(40.5%)。(见图)

我们对这27个先证者的同胞进行调查(家族谱例1—27),27个家族同胞总数共93人,除27个先证者及14例先证者的被证实的已发病同胞外,其余52人中16例有先证者相似的肝病或/及神经症状,而在先证者发病前后同样发病,已死亡或卧床不起者,根据家族史虽可推断为本病患者,但未经血清铜氧化酶测定等特殊检查证实,故应属未确诊患者;7例是先证者的兄弟姐妹经血清铜与铜氧化酶或/及角膜色素环证实属患者,但直到确诊为止临床尚未发病者,即所谓潜伏型(亚临床型)患者。另28例先证者同胞无类似本病的任何临床症状、体征,大部分经血清铜氧化酶等检查无异常发现,属正常同胞。另1例为同胞携带者。因此,27个家族同胞患病率为64/93。

4. 先证者父母的调查

本病极少连续两代或两代以上发病,国内仅徐氏等报告一例母亲患者与其子女3人均被确诊为肝豆状核变性症,虽建议对患者的父母进行系统体检,但国内尚未开展此项工作⁽⁷⁾。我们对9例先证者的父亲检查,发现血清铜氧化酶低于0.4光密度以下者4例;(家谱例1、22、28、32)7例先证者的母亲中4例血清铜氧化酶低于0.4光密度;(家谱例14、29、30、32),血清铜氧化酶低于正常的4例患儿父与4例患儿母中,仅一对属配偶关系(家谱例32)。这8例血清铜氧化酶低于正常的先证者的父母,临床均无任何肝症状或神经症状。此外,尚有1例(家谱例24)先证者的父亲与姐姐均确诊为肝豆状核变性症。病史摘要:王传捷男28岁社员住院号002459进行性头摇、右上肢及左下肢抖动4年,说话不清,走路不稳9个月。当地医院诊断为“精神病”,服中药无效。我院门诊检查发现角膜色素环而入院。10年前患者曾先后患“关节炎”“肝脾肿大”“全身浮肿”。父母非近亲结婚。父亲在××医学院确诊为肝豆状核变性病故,母亲健在。同胞六人,大姐有风心,二姐患肝豆状核变性症死亡,三姐、大哥与小弟健在。体检:表情呆板,讲话不清。步态缓慢,不稳。转弯时原地小踏步。四肢肌张力呈铅管样增高,两上肢震颤明显,伴躯干摇摆。左夏道克氏征(+)。实验室及眼科检查:血铜40Y%,血清铜氧化酶0.055光密度,肝功能SGPT156 μ 余正常范围。两眼角膜色素环(+)。其哥血清铜氧化酶0.22活力单位。诊断:肝豆状核变性症(扭转痉挛型)。

5. 其他家族史

本组有家族遗传史32例中2例(家谱例28、29)有姨表兄妹发病,例28家族中先证者的父亲血清铜氧化酶减低,同时先证者母亲的姨表妹也被证实为本病患者。而另一例(家谱例31)先证者的儿子血清铜氧化酶0.35光密度。

讨 论

早自一九二二年Chvostek已指出遗传因素为本病特征之一。患者的双亲往往是具有遗传因子而无症状的携带者，并发现患者双亲中约1/5可证实血清铜蓝蛋白轻度~中度降低。(4,8)有人用放射性铜的同位素 Cu^{64} 示踪静脉注射对铜蓝蛋白测定，患者双亲的铜蓝蛋白值介于正常健康人与患者之间(4)。作者等检查患者的无症状双亲16例中，8例的血清铜氧化酶介于正常人与患者之间，即1/2的患者双亲有异常遗传因子，与文献报告一致。但携带者的阳性率却远较文献报告为高。此外，家谱例31先证者的儿子为携带者等调查资料均支持本病属常染色体隐性遗传。按孟德尔遗传法则，常染色体隐性遗传时，父母仅单方为携带者所生的子女，一般仅有1/2为携带者，而另1/2为正常健康人。通常需父母双方均为携带者，其子女患病的机遇率才是1/4，而本组父母双方经血清铜氧化酶证实者仅一个家族。家族谱例28先证者的父亲血清铜氧化酶检查证实为非携带者，而先证者母系姨表妹亦证实为本病患者，因此可推测例28先证者的母亲，虽血清铜氧化酶正常，亦不能完全除外携带者的可能。即患者双亲血清铜氧化酶正常亦不能确定为携带者。这说明为什么本病患者双亲很少同时被血清铜氧化酶证实为携带者。但本组一例患者的父亲和姐姐均明确为肝豆状核变性死亡，且其哥血清铜氧化酶亦低于正常。与徐氏报告一例患本病的母亲，其一子二女亦同患本病的事实，不能完全除外本病尚有常染色体显性遗传的可能。文献指出(1)，东欧犹太人的发病年龄远较地中海血统者的发病年龄为迟；印度的病例中多见骨——肌型患者，而其他种族极为少见等事实，说明本病患者由于等位基因的差异，而可能产生稍有不同的临床类型。

此外患者父母的近亲结婚率，一般文献报道约为35—40%(4,10)，本组80例先证者的家族调查其父母近亲结婚率仅6.2%，远较国外文献为低。对于常染色体隐性遗传的本病患者，历来强调患者父母血统结婚有密切关系。本组32个家族调查表明，5对近亲血统结婚者的儿女总数为21人，其中本病患者（包括先证者与其确诊或未确诊的同胞）为14人（66.6%）之多；而另23个家族中先证者和他们的同胞总数76人，其中发病53人者亦达（69.7%）表明血统结婚的子女发病率与非血统结婚者的子女发病率无显著差别。另饶有兴趣的发现是，一例先证者的父母双方的铜氧化酶均低于0.1以下，其胞兄2人与姐1人均属正常健康者。以上这些问题难单纯以孟德尔的遗传法则来解释。Beavn认为肝豆状核变性的患者，可能由于基因突变或被一个干扰基因的变异所引起(11)。总的说来，本病遗传方面的研究虽已有半个世纪以上，但不明之处尚多，有待进一步研究阐明。

参 考 文 献

1. 吉田久：小儿内分泌、代谢异常—検査の進め方と治療の实际—P 280—282，原出版株式会社，昭和52年。
2. 寺尾寿夫：新内科学大系13神经疾患Ⅵ，PP.223—232，中山书店、东京、1975。
3. Beavn, AG: Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease, Amer. J. Med. 15:442, 1953.

4. 有马正高 ほか: wilson病の遗传学的研究, I 临床ならび生化学的检讨, 脳と神経15: 21, 1963.

5. 佐野 勇 ほか: 日本1: おけるWilson病の遗传的疫学的背景, 精神神经学杂志69: 555, 1967

6. 张源昌: 十年来关于肝豆状核变性的遗研, 中华神经精神杂志5: 326, 1959.

7. 徐谦等: 3个家族的肝豆状核8例报告, 新医学—神经系统疾病副刊(2): 102, 1977.

8. 小林收: 肝レンズ核变性症 日本小児科全书第XⅡ編, 9.342—357, 东京金原出版社, 昭和39年.

9. 杨任民等: 肝豆状核变性症的早期诊断, 未发表资料

10. Okinaka, S: Study of hepatolenticular degeneration Ⅱ, Neurol 9: 792, 1961

11. Dastur, Dk et al: Scientific approaches to Clinical neurology, pp. 1033—1050, Lea and Febiger Philadelphia—London, 1977.

表1 32例肝豆状核变性的家族遗传史

总数	父母近亲结婚	姨表姐妹患者	连代发病	携 带 者			
				父	母	兄	子
32	5对	2	1	4/9*	4/7*	1	1

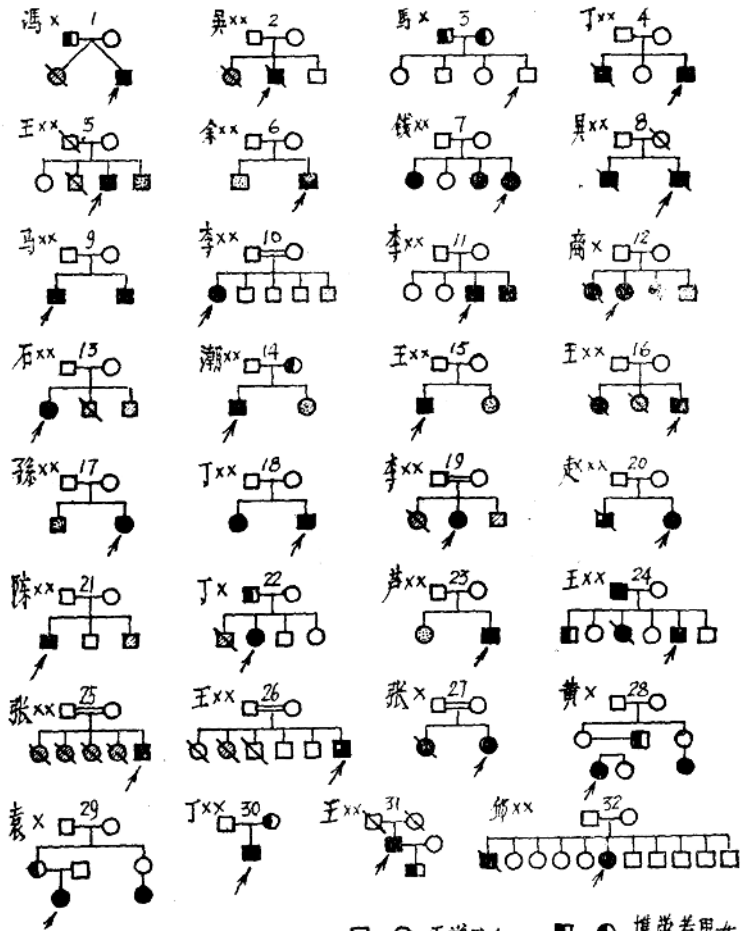
注: *: 9例先证者父亲检查, 发现4例血清铜氧化酶低于正常。

*: 7例先证者母亲检查, 发现4例血清铜氧化酶低于正常。

表2 27例肝豆状核变性的同胞发病史

家族总数	同胞总数	同 胞 患 者		潜伏型	未确诊	正 常	同 胞 携 带 者
27	93	41		7	16	28	1
		先 证 者	同 胞 确 诊				
		27	14				

32例肝豆状核变性症家族遗传家谱图



注： □ ○ 正常男女 ■ ● 携带者男女
 ⊠ ⊡ 正常死亡男女 ⊞ ⊟ 未确诊者
 / 表示先证者 ■ ● 患者男女 ⊠ ⊡ 潜伏型
 ⊠ ⊡ 患者死亡男女 □ ○ 近亲配偶

肝豆状核变性的早期诊断

安徽中医学院附属医院神经内科

杨任民 任禄维 张阳春 胡学强

肝豆状核变性又称Wilson氏病，最常侵犯儿童或青年人。过去素称本病少见，并列为难治之症。然而，作者等于一九七四年六月至一九七九四月约五年内共确诊83例（其中8例，为同胞发病后进一步检查发现者），收住院治疗病人75例，经中西医结合治疗后，除2例晚期脑内脏混合型与一例腹型患者死亡外，其余患者，绝大多数均有不同程度的好转⁽¹⁾，因此本病如能早期确诊和治疗，则可望恢复病前的生活和工作能力。但因本病往往起病隐袭，临床表现多种多样，以及铜代谢生化检查未能普及，以致本病早期易被误诊或漏诊而贻误治疗时机。本文主要以75例住院患者为基础，分析早期误诊原因，从中吸取教训，并结合临床及铜代谢生化测定结果，根据国内现有条件，探讨肝豆状核变性的早期诊断。

一、误诊病种的病程分析

本组75例在院外被误诊为其他疾病者共47例、58人次。其中误诊为肝病者32例，其他神经系统疾病者11例，另4例误诊为重精神病而曾接受精神病院住院治疗。本组75例从初发症状至确诊时间最短为2个月（2例），最长一例为17年。被误诊的47例从发病至确诊时间超过3年以上者竟达51.6%（47:24）（表1、2）值得警惕。

二、误诊原因的探讨

（一）本文误诊58人次中，曾被误诊为“急性肝炎”等肝脏疾病者共计32人次之多。分析其原因：

1. 先出现明显肝脏症状，神经精神症状轻微或缺如，即临床称为广义的腹型肝豆状核变性症。此型多见于儿童，往往就诊于儿科或传染科，易被误诊为“急性黄疸型或无黄疸型肝炎”，本文18例就因这样的原因被误诊；2. 早期肝脏症状轻微或一过性黄疸，易被家长或医师忽略，经过一定时间后由于神经症状的出现，才被发现。

黄×，女，9岁，住院号16249，于4岁时（1972年8月）曾患“急性肝炎”，经治疗“痊愈”，至七七年春节前后，因言语不清、流涎、动作笨拙，再就诊，检查发现角膜色素环而确诊。

3. 以暴发性肝炎的形式急骤进展，神经症状出现前已死亡，本文6例先证者的同胞均因“暴发性肝炎”死亡，生前未获确诊，迄至弟妹发病才从病史回忆推断。

表1 47例(58次)肝豆状核变性误诊病种分析

误 诊	疾 病 名 称	例 数
神 经 精 神 疾 病 (15)	舞 蹈 病	3
	脑 外 伤 后 遗 症	2
	神 经 官 能 症	2
	“产 后 风”	1
	小 儿 麻 痹 症	1
	癲 病	1
	头 昏 待 诊	1
	重 精 神 病	4
肝 脏 病 (32)	急 性 无 黄 疸 型 肝 炎	18
	肝 脾 功 能 亢 进 除	4
	肝 脾 肿 大	9
	迁 延 性 肝 炎	1
其 他 (11)	急 性 溶 血 性 贫 血	1
	坏 血 病	2
	类 风 湿 性 关 节 炎	2
	髌 关 节 结 核	1
	肾 炎	1
	其 他	4
总 计		58

表2 47例肝豆状核变性从发病至确诊间距

时 间 (年)	1年内	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—13	13—15	15年以上	总 计
例 数	9	14	9	7	3	1	0	2	2	47

本文75例肝豆状核变性症中, 6—15岁儿童占全组49.3%, 而6—25岁的青少年竟占全组的78.6% (图1)。据文献报导(2,8,4), 一组病因未明的肝病儿童病例, 经详细检查20%证明为肝豆状核变性症, 另一组被诊断为急性坏死性肝炎与肝炎后肝硬化的

学龄期儿童病例中，经过详细检查，竟有半数以上证实为肝豆状核变性症。本组15岁以前发病的病例中，11例以“肝病”为首发症状（表3），因此我们认为：（1）同意学龄期儿童患“暴发性肝炎”或较重的“肝炎”，应怀疑本病的可能^(2,3,4)；（2）曾有“肝炎”或“黄疸”病史，肝功能恢复后，经过一定时间出现轻度运动或言语障碍，首先要考虑本病；（3）凡同胞死于肝病的学龄儿童，在某一时期内，发现“肝大”或血清谷丙转氨酶增高，则本病可能较大⁽³⁾。遇有以上三种情况时均应进一步检查角膜色素环、血清铜、尿铜和铜氧化酶。值得注意的是本文3例晚期患儿均于出现严重腹水后才获得正确诊断，其中2例肝肾功能均已严重损害，另一例住院前已出现肝昏迷，经积极抢救，虽曾一度好转，但3例均仍死亡。因此在发展为肝硬化前确诊对预后极为重要。

（二）本病多见于青少年已如上述，因此对成年患者警惕性不高。一般于30—40岁后发病者称为迟发型，因由于起病隐袭，进展缓慢及早期神经症状轻微，故易被漏诊。本文2例40岁以上发病的患者，虽已发生轻度运动和言语障碍，仍被误为“神经官能症”而长期接受弱效和强效安定剂治疗。

邵××，男，54岁，住院号904。一九七四年出现右手写字不灵活，时伴下肢抖动，每于情绪激动时加重，多次被各医院诊断为“神经官能症”。2年后（76年）又出现言语呐吃，仍按“神经官能症”诊断，服用安定等镇静剂，直至发病后4年（1978年10月）方被确诊为肝豆状核变性症。

（三）部分病例常在神经症状出现前数月至二年先出现“门脉高压症”往往就诊于外科⁽⁵⁾。本文4例即曾因诊断为“门脉高压症”误作脾切除。

袁×，女，12岁，住院号118。4岁患“肝炎”此后肝脾肿大，脾大尤甚，于10岁（1976）以“脾功能亢进”作脾切除术。脾切后近三个月出现流涎、说话缓慢、走路不稳等并逐日加重，再次就诊，方才确诊为肝豆状核变性症。

（四）根据神经症状，一般教科书将本病分为肝豆状核变性型与假性硬化型二型。因此，临床医师往往拘泥于这种典型症状的描述，而对不典型的各种神经症状认识不足，如本组2例以舞蹈样不自主运动为主，而均长期被误诊为“小舞蹈病”。扭转痉挛样不自主运动起病者并不少见⁽⁶⁾，本文4例“扭转痉挛型”也曾辗转各医院后，方获确诊。

胡××，男，12岁，住院号27470。于4岁患“急性无黄疸型肝炎”，经治疗好转，9岁时出现“黄疸”，在某医院诊为“急性溶血性贫血”“迁延性肝炎”。11岁时发现口齿不清，流涎，上肢“发紧”，“抽痉”、不灵活，走路不稳，并逐渐加重，于一九七六年三月入院。检查：表情呆板、时呈苦笑样面容，全身和四肢频繁不自主扭转，右上肢有时反扭至背后。伴右手震颤、口齿含糊不清，肌力Ⅳ°—Ⅴ°，肌张力齿轮样增高，腱反射活跃，共济运动不能完成，本例符合“扭转痉挛型”。

此外，随着对本病的重视，骨一肌型⁽⁷⁾、脊髓型等新的类型不断发现⁽⁸⁾，本病新的分型，可能有助于早期诊断与鉴别诊断⁽⁹⁾。

（五）流涎这一症状，早自一九一二年已为Wilson氏最初报告，但一般教科书对流涎等非特异微细神经症状很少描述，本组75例中30例早期出现流涎（见表3），故对于无其他原因而产生流涎者需与本病相区别。

（六）本病伴发精神症状颇为多见，其中以情感不能控制与人格改变最为常见^(10,11)，其他如类精神分裂症、躁狂状态、抑郁状态及痴呆等，且往往出现于神经症

状之前 (Jackson, Steinman, Stader) (10)。张氏(12)集计国内51例中, 14%以精神症状起病。Jackson认为假性硬化型易出现精神症状, 但Steinman表示怀疑(10)。本组以精神分裂症样症状起病者4例, 均属假性硬化型, 与Jackson报导相一致。此外, 有认为(10)幼年发病的肝豆状核变性型易产生痴呆, 本文一例于7岁发病, 其痴呆症状确较突出。这些以精神症状为首发症状者, 往往误入精神病院。本文4例均接受了不同时间的抗精神病药物治疗, 后者所产生的药物性锥体外系体征更掩盖了本病原有的锥体外系症候。但仔细的神经系统检查, 都能发现言语障碍等锥体外系或锥体束征, 可予区别。

(七) 外伤、手术及感染可诱发急速发病(3), 故片面地强调病史, 而忽视了全面的神经系统检查易于误诊。本文二例发病前有头部外伤史, 因此一度被误诊为脑外伤后遗症。

胡××, 住院号14432, 男, 15岁, 于七五年五月三日从高约2米的围墙上跌下, “意识丧失约20分钟”, 此后时有头昏, 同年七月发现不自主点头, 持筷不灵活。至十月摇头频繁伴眨眼、四肢舞动并相继出现言语不清、扮鬼脸、流涎、手足不停舞动等。曾先后辗转各医院诊断为“脑外伤后遗症”, 于七七年五月十九日入院。体检: 发育营养中等, 心肺(-), 肝脾未及, 智能正常, 不时挤眉, 呶咀伴流涎, 伸舌不完全。口齿不清, 双上肢手足不停舞动, 双侧指鼻不能完成, 步态因下肢舞动而摇摆易倾倒, 诊断为“肝豆状核变性症”(舞蹈样——手足徐动症型)。

表3 75例Wilson氏病发病年龄及初发症状*

发病年龄	总例数	性别		神经系统症状										肝病症状					精神症状			
		男(例数)	女(例数)	表情呆板	智能障碍	言语障碍	流涎	饮水呛咳	运动障碍	震颤(包括书写)	不自主运动	四肢舞动	膝样发作	足跟痛	黄疸	无黄疸	肝肿大及腹水	鼻衄及出血	眼结膜出血	皮肤黑	夜盲	哭笑无常
1—5	3	1	2											1	1	1					1	
6—10	19	11	8	2	10	10	1	13	4			1		1	1	5			1	1	1	
11—15	18	15	3	1	15	10	3	11	7	1	1					1	1					1
16—20	9	2	7		8	2	1	8	7							2						1
21—25	13	7	6		4	3	1	3	7		1					1						2
26—30	4	3	1		2	2		2	3							1						
31—35	3	2	1		3	1	1	2	3													
36—40	3	2	1		2	1		2	3		1											
41—45	1	1	0		1	1	1		1													
46—50	2	1	1		1				1													
总计	75	45	30	3	46	30	8	41	36	1	1	3	2	2	11	1	1	1	1	5	1	

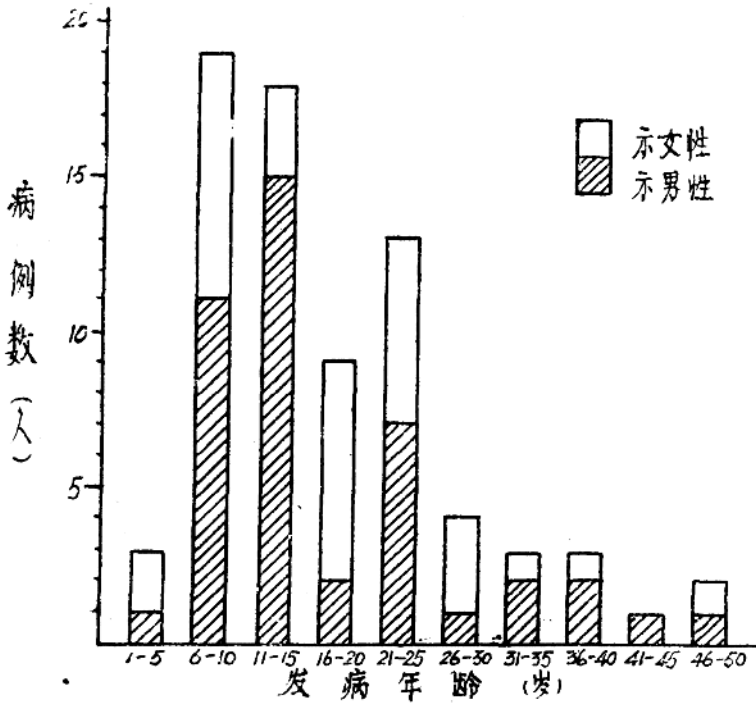


图1: 75例肝豆状核变性病发病年龄及性别

三、早期诊断的依据 Kaysers-Fleischer's corneal ring

(一) 角膜色素环(Kaysers-Fleischer's corneal ring)是铜沉积于角膜而形成的, 轻者必须由裂隙灯观察, 明显者肉眼可见角膜周缘宽约1—2毫米的带白雾状的棕绿色或金棕色色素环。一般为双侧、完全性环状, 少数可在内侧或外侧缺失而呈新月形, 通常发生于肝脏症状前后, 而较神经症状出现为早^(4,7)这种色素环虽不影响视力, 而临床常依赖为早期诊断主要根据。据文献统计约86%的肝豆状核变性患者可证明有角膜色素环⁽¹⁴⁾。但在10岁以前或病程急骤的腹型的患儿往往可以没有角膜色素环⁽³⁾。Bornes (1925), Themitts (1932), Hassles (1957) 等报告假性硬化型100%被证明, 而肝豆状核变性型仅60%出现角膜色素环, 他们并发现没有角膜色素环的本病先证者, 而其健康的同胞却证明有角膜色素环⁽¹⁰⁾。本文75例中1例肝豆状核变性型, 另一例腹型肝豆状核变性, 于就诊时经反复多次检查无角膜色素环, 其余73例94.7%均见典型角膜色素环。因此角膜色素环对本病诊断极为重要。最近Belkin^(15,16)用“X激光分光仪”测定在裂隙灯下尚不能发现K—F环的角膜微量含铜, 可提供早期诊断依据。

(二) 铜代谢生化测定的分析:

1. 材料来源: 第一组对照组55人即正常值。标本均取自本院住院确诊的非肝豆状核变性病人, 本组血清铜正常值为80—140ug/100ml, 铜氧化酶正常值为0.43—0.86光密

0.8—1.4mg/l 铜氧化酶, OAS—0.86

尿铜 $\leq 350 \mu\text{g}/24\text{hr}$

度，尿铜正常值为24小时尿350 μg 以下。第二组为68例治疗前的患者。第三组为先证者的同胞兄弟姐妹32人。第四组为先证者的双亲20人。

2. 检查结果 (见表4, 图2、3、4)

表4 五组血尿铜的生化测定结果摘要与对照

组别	铜氧化酶			血清铜 $\mu\text{g}/100\text{ml}$			尿铜 $\mu\text{g}/24\text{小时}$		
	例数	平均值 \pm 标准差	变动范围	例数	平均值 \pm 标准差	变动范围	例数	平均值 \pm 标准差	变动范围
对照组	55	0.637 \pm 0.133	0.43—1.2	55	116.7 \pm 32.26	42—196	18	129.96 \pm 111.4	14.8—342
同胞组	30	0.466 \pm 0.3098	0.035—1.1	28	82.1 \pm 47.26	17.6—228	13	354.8 \pm 317.8	23—975
双亲组	20	0.485 \pm 0.176	0.133—0.69	20	77 \pm 26.4	10.0—128	7	146.8 \pm 103.1	47.2—374
病人组	68	0.0696 \pm 0.049	0.01—0.195	68	43.31 \pm 12.81	7.6—79.8	66	459.6 \pm 434.4	30—2363.8

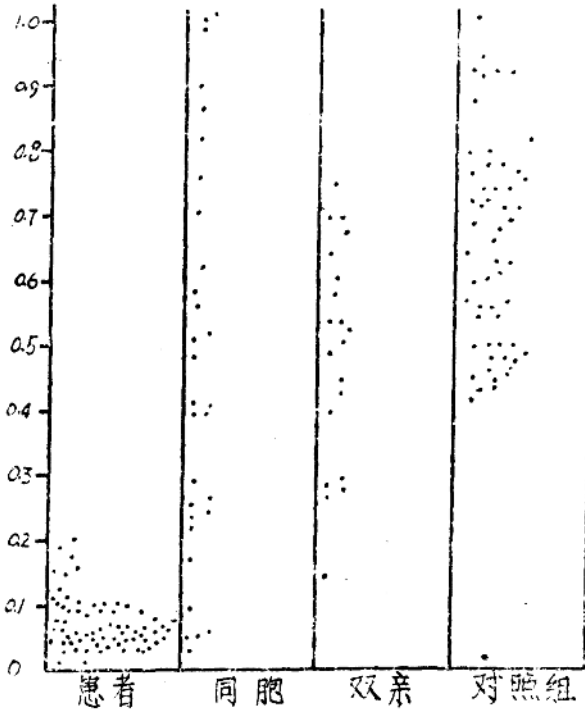


图2 四组血清铜氧化酶水平

从图2、3、4明显地反映了先证者 (Probands) 与先证者的同胞、双亲以及对照组的血清铜、铜氧化酶及尿铜水平之间有不同程度的差异，其中尤以铜氧化酶的改变最显著，最恒定。病人组铜氧化酶平均值0.0696 \pm 0.049，变动范围为0.01—0.195，较对照组铜氧化酶平均值0.637 \pm 0.133，约低10倍。病人铜氧化酶最高值 (0.195)，比正常组

的最低值 (0.43) 约低 2 倍之多。患者同胞及双亲铜氧化酶水平 (平均值分别为 0.466 及 0.485) 介于病人和正常组之间, 且比较接近正常值, 这与国外文献报告相符^(16, 17)。

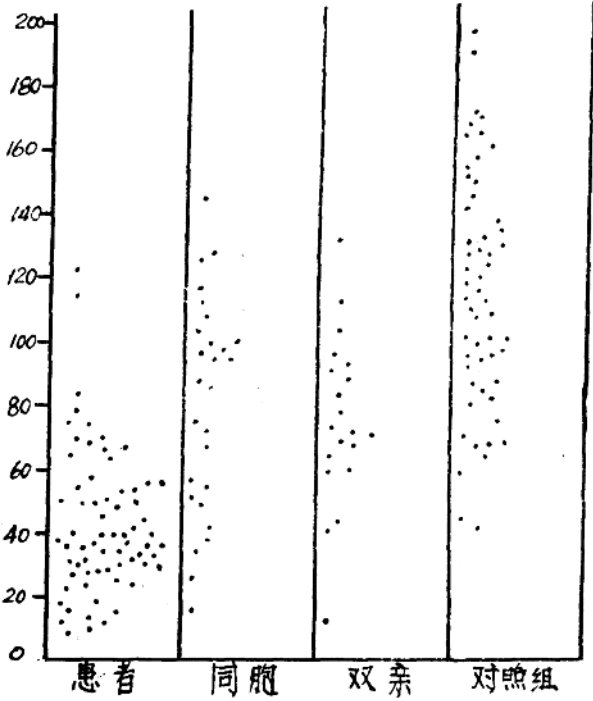


图3 四组血清铜值的比较

病人组与其他三组的血清铜和尿铜相比较, 虽然也有较显著的差异, 但由于血清铜和尿铜可受多种因素的影响而变动范围大, 尤以尿铜为然, 如病人组尿铜值为 30—2363.8 ug/24 小时, 对照组尿铜 11.8—342 ug/24 小时, 则病人尿铜低值在对照组尿铜变动范围内。

3. 血清铜氧化酶的测定在早期诊断中的意义:

血清铜兰蛋白具有氧化酶活性⁽¹⁸⁾, 测定铜氧化酶活性, 可直接反映血清铜兰蛋白的动态水平⁽¹⁸⁾。本组资料表明, 在铜代谢的生化测定中以铜氧化酶最具有特异性和恒定性, 也是铜代谢障碍最早出现的指标之一。一般的讲, 铜氧化酶低于 0.03—0.1, 借此不仅可作为对肝豆状核变性症肯定诊断的指标, 有助于早期确诊, 而且对区别先证者的同胞究系纯合子而尚未出现症状, 抑属健康者亦有肯定的价值。20 例先证者的父母均无任何特征性症状, 铜氧化酶检查, 其中 4 例介于 0.2—0.3 间, 2 例为 0.4 左右, 其余 14 例在 0.45 以上, 根据 55 例对照组的最低值为 0.43, 患者最高值为 0.195, 因此这 6 例铜氧化酶为 0.2—0.4 的先证者的双亲需杂合子携带者无疑, 而 0.45 以上需正常健康者。

虽有文献报告 4% 腹型肝豆状核变性患儿血清铜兰蛋白值在正常范围, 并指出正常水平的血清铜氧化酶亦不能除外肝豆状核变性症^(8, 4, 18)。但本组资料无一例在正常范

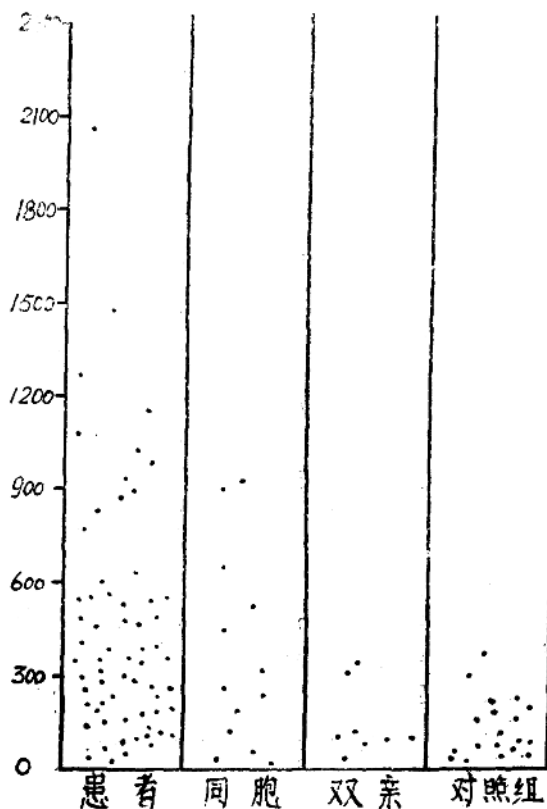


图4. 四组尿铜水平对比

围，另一方面非肝豆状核变性症的病人如肾病综合征，遗传性酪氨酸血症以及偶有报告累及肠道的硬皮病与遗传性共济失调等，血清铜兰蛋白亦可下降，^(4, 6, 18)但根据发病年龄，临床特征等全面分析当不难与肝豆状核变性区别。

小 结

肝豆状核变性症是一种可以治疗的常染色体隐性遗传性疾病，如能早期诊断尤其是对先证者的同胞进行预检，早期发现，预后较良好。但由于本病的临床症状多种多样，往往早期易误为“急性肝炎”“肝炎后肝硬化”、“门脉高压症”“神经官能症”“精神病”“痴呆”等诊断而就诊于内、外、儿、传染科与精神科等。作者等于一九七四年六月至一九七九年六月的5年间共收治肝豆状核变性症75例，其中47例（58人次）在确诊前被误诊，延误3年以上者占误诊例数的51.6%，我们通过误诊的47例（58人次）分析，提出学龄期前后的一过性黄疸、重症肝炎、流涎，儿童或成人出现轻度言语障碍，运动障碍，扭转痉挛样或舞蹈样不自主运动，精神分裂症样发作等均应提高警惕，考虑到本病的可能。角膜色素环有助于早期诊断，血清铜氧化酶一般可作为本病肯定诊断的

指标。

参 考 文 献

1. 杨任民等：75例肝豆状核变性症中西医结合治疗的疗效分析，待发表资料。
2. 有马正高：Abdominal Wilson病，日本临床26:2516, 1968。
3. 吉田久：小儿内分泌、代谢异常——检查の进め方と。
4. Sass—Kortsa, K.A.: Wilsons disease, a treatment disease of the liver. *Pediatr Clin of North Amer* 22 (4) : 963 1975.
5. 有马正高：Wilson病——病像の进展とその对策——小儿科诊疗28:774, 1965。
6. 小林收：日本小儿科全书第XⅡ编，P342—357，金原出版社，东京，1964。
7. Dastur, DK et al: Wilson's disease in India I: Geograpphic genetic and clinical aspects in 16 families, *Neurol* 18:21, 1968。
8. 福田真二：ほか：肝性脊髓症，神经研究の进歩18:563, 1974。
9. 杨任民等：肝豆状核变性症的分型，全国第二届神经精神病学学术会议交流资料，1978。
10. 佐野勇ほか肝豆状核变性的研究，精神神经学杂志61:1053, 1959。
11. Dastur, DK et al: Scientific approaches to clinical neurology, pp.1033—1050, Lea and Febiger, Philadelphia London, 1977。
12. 张源昌：十年来关于肝豆状核变性的研究，中华神经精神科杂志 5 :326, 1959。
13. 寺尾寿夫：新内科学大系13神经疾患Ⅵ，P.223—232，中山书店，东京，1975。
14. Okinaka, S: Study on hepatolenticular degeneration Ⅱ, *Neurol* 9:792, 1961。
15. Ravdin, HA: Rapid test for hepatolenticular degeneration, *Lancet* 1 : 726, 1956。
16. 肝豆状核变性：一种在儿童时期可治疗的肝病 国外医学参考（遗传学分册）1: 32 1978。
17. Daya K, Manghani et al: Wilson's disease in India Ⅱ Biochemical and Pathogenetic considerations in Patients, Parents and siblings *Neural* 18 (2):117 1968。
18. 临床医学检验 福州部队总医院编：上海科技出版社 348, 1977。
19. 松永宗雄ほか：血清セルロプラスミンおよび总铜が异常低値をした小脑变性症，综合临床27: 403, 1978。