



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. ① R575.2

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、第二届和第三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、董以键、尹世杰医师等(原安徽医学院附属医院神经内科团队),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

第一篇 肝豆状核变性的基础研究

第一章 绪言	3
一、Wilson 前时代对肝豆状核变性的文献报道	3
二、Wilson 对肝豆状核变性的巨大贡献	3
三、Wilson 后时代的研究	4
四、国内对肝豆状核变性的研究	7
五、安徽中医药大学神经病学研究所团队关于中国人肝豆状核变性的 分子生物学研究	9
六、安徽中医药大学神经病学研究所团队对肝豆状核变性临床研究的概况	10
第二章 肝豆状核变性的流行病学	12
第一节 国外的肝豆状核变性流行病学研究	12
第二节 我国的肝豆状核变性流行病学研究	13
一、我国肝豆状核变性流行病学研究的概况	13
二、中国人肝豆状核变性患病率和发病率的大样本流行病学研究	14
三、肝豆状核变性的地域和环境因素	14
四、肝豆状核变性的年龄、性别和职业分布的差异	17
第三章 肝豆状核变性的病因和发病机制	18
第一节 肝豆状核变性病因学的研究历程	18
一、肝豆状核变性基因定位前的病因学研究	18
二、肝豆状核变性的基因定位与病因学研究	21
第二节 肝豆状核变性的遗传学	22
一、肝豆状核变性的遗传学特征	22
二、肝豆状核变性基因的定位克隆	22
三、ATP7B 基因定位对肝豆状核变性的实际临床价值和展望	23
四、ATP7B 酶的结构功能及亚细胞定位研究	25
第三节 细胞内铜转运和铜转运相关蛋白	30

一、细胞对铜的摄取	30
二、细胞内铜的转运与排出	30
第四节 铜在机体内的吸收、转运和排泄	33
一、正常人体的铜代谢	33
二、铜的生理功能	36
三、铜代谢异常与脏器损害	38
四、铜代谢异常与疾病	40
第五节 锌的吸收、转运和排泄	41
一、锌在人体内的分布	42
二、锌的吸收	42
三、锌的转运	42
四、锌的排泄	43
第六节 铁的吸收、转运和排泄	43
一、铁在人体内的分布	43
二、铁的吸收	44
三、铁的转运	44
第七节 肝豆状核变性与铜蓝蛋白	45
一、铜蓝蛋白的结构与生化特性	46
二、铜蓝蛋白的生理功能	47
三、铜蓝蛋白与肝豆状核变性的发病机制	48
第四章 肝豆状核变性的病理	50
第一节 肝脏的病理改变	50
第二节 脑的病理改变	54
第三节 其他组织器官的改变	56
第五章 肝豆状核变性的模型	61
第一节 肝豆状核变性的铜负荷动物模型	61
第二节 肝豆状核变性的遗传动物模型研究	62
一、Bedlington 犬	62
二、LEC 大鼠	62
三、TX 小鼠	63
四、ATP7B 基因敲除小鼠和人 ATP7B 转基因大鼠	64
第三节 肝豆状核变性的细胞模型研究	64
一、肝豆状核变性的皮肤成纤维细胞模型	64
二、肝豆状核变性的肝细胞模型	65

第二篇 肝豆状核变性的临床表现、诊断与鉴别诊断

第六章 肝豆状核变性的临床表现	69
第一节 肝豆状核变性的临床特征	69
一、肝豆状核变性的临床分型、分期与分级	69
二、肝豆状核变性的首发症状	71
三、肝豆状核变性的发病年龄、性别与发病形式	72
四、肝豆状核变性发病的诱发因素	73
第二节 肝豆状核变性的神经系统临床表现	73
一、运动障碍的临床表现	73
二、锥体束损害的症状与体征	80
三、癫痫	81
四、精神症状和认知障碍	82
五、自主神经系统症状	84
第三节 肝豆状核变性的肝脏损害的临床表现	86
一、急性重型肝炎型	88
二、急性肝炎型	92
三、慢性活动性肝炎型	93
四、肝硬化型	93
五、亚临床(无肝症状)型	94
第四节 肝豆状核变性的其他系统损害的临床表现	95
一、泌尿系统症状	95
二、心血管系统症状	96
三、造血系统症状	97
四、骨骼、肌肉系统症状	98
五、内分泌和新陈代谢异常	100
六、免疫功能异常	101
七、K-F 环与眼症状	102
八、其他	104
第七章 肝豆状核变性的实验室检查及特殊检查	105
第一节 肝豆状核变性的铜代谢检查	105
一、血清铜蓝蛋白测定	105
二、血清铜氧化酶测定	108
三、尿铜蓝蛋白	110

四、铜及其他微量元素的测定	111
第二节 肝豆状核变性的其他实验室检查	125
一、血常规检查	125
二、骨髓象检查	126
三、肝功能检查	126
四、肾功能和尿常规检查	127
五、凝血象检查	128
六、肝纤维化指标检查	129
七、激素水平检查	130
八、血脂等检查	130
九、免疫学相关检查	130
十、铁代谢相关检查	131
十一、骨代谢相关指标检查	131
十二、单胺类神经递质及其前体氨基酸检查	131
第三节 肝豆状核变性的角膜色素环检查	132
第四节 肝豆状核变性的电生理检查	134
一、心电图检查	134
二、脑电图检查	136
三、肌电图检查	138
四、脑诱发电位检查	139
第五节 肝豆状核变性的影像学检查	142
一、骨关节的影像学改变	142
二、腹部超声	146
三、颅脑 CT、肝脏 CT	152
四、颅脑 MRI 检查、肝脏 MRI 检查	155
第六节 肝豆状核变性的临床神经心理学测评	167
一、肝豆状核变性引起精神心理障碍的机制	167
二、以往文献报道肝豆状核变性患者精神心理障碍	167
三、肝豆状核变性的心理测量	168
第七节 肝豆状核变性的基因诊断	173
一、RFLP/STR/SNP- 家系连锁分析	173
二、PCR-SSCP 分析	174
三、PCR- 酶切分析	174
四、荧光 PCR 技术	175
五、变性高效液相色谱分析	175
六、DNA 测序技术	176
七、DNA 微阵列技术	177

八、MassARRAY 检测技术	177
九、二代测序技术	179
第八章 肝豆状核变性的诊断和鉴别诊断	181
第一节 肝豆状核变性的诊断要素	181
一、肝豆状核变性的诊断依据及主要诊断条件	181
二、症状外显后的肝豆状核变性患者诊断流程	184
第二节 肝豆状核变性的分型诊断	200
一、潜伏型	202
二、临床表现型	202
第三节 肝豆状核变性的鉴别诊断	205
一、症状前期型肝豆状核变性与杂合子的鉴别	206
二、肝型肝豆状核变性与其他肝病的鉴别	207
三、脑型肝豆状核变性与其他运动障碍疾病的鉴别	212
四、骨-肌型肝豆状核变性与骨关节病变及肌肉疾病的鉴别	218
五、肾病型肝豆状核变性与肾病综合症的鉴别	219
第四节 特殊铜代谢异常患者诊断	219
一、无症状期肝豆状核变性患者的诊断	219
二、少见首发症状的前期肝豆状核变性患者诊断	220
三、杂合子诊断	221
第五节 肝豆状核变性的误诊分析	221
一、肝豆状核变性的常见误诊	221
二、肝豆状核变性常见的误诊分析	222
第九章 铜相关性肝病	228
第一节 无铜蓝蛋白血症	228
一、流行病学	228
二、遗传学	228
三、发病机制	229
四、病理	229
五、临床表现	230
六、实验室检查	231
七、影像学	231
八、诊断	232
九、治疗	232
第二节 印度儿童肝硬化和特发性铜中毒	233
一、印度儿童肝硬化	233

二、特发性铜中毒	237
第三节 Menkes 病	238
一、流行病学	238
二、发病机制	238
三、病理	239
四、临床表现	239
五、实验室检查	240
六、影像学检查	240
七、诊断	240
八、治疗	242
第十章 其他遗传代谢性肝病	243
第一节 遗传性高胆红素血症	243
一、Gilbert 综合征	243
二、Crigler-Najjar 综合征	244
三、Dubin-Johnson 综合征	246
四、Rotor 综合征	247
第二节 先天性糖代谢异常(糖原累积症)	247
第三节 蛋白质合成缺陷(α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症)	249
一、流行病学	249
二、发病机制	250
三、病理	250
四、临床表现	250
五、实验室检查	252
六、诊断	252
七、鉴别诊断	253
八、治疗	253
第四节 遗传性血色病	254
一、流行病学	254
二、发病机制	255
三、病理	255
四、临床表现	256
五、实验室检查	258
六、诊断	259
七、治疗	260
第五节 脂质代谢异常	262
一、戈谢病	262

二、尼曼-匹克病	264
第六节 肝性血卟啉病	267
一、发病机制	267
二、临床表现	267
三、实验室检查	267
四、诊断	267
五、鉴别诊断	268
六、治疗	268

第三篇 肝豆状核变性的治疗及预后

第十一章 肝豆状核变性的饮食治疗	274
第一节 低铜饮食的临床意义	274
第二节 肝豆状核变性饮食营养的指导原则和特点	274
第三节 存在饮食营养问题的常见原因及处理对策	275
第四节 肝豆状核变性低铜饮食	275
第十二章 肝豆状核变性的驱铜治疗	277
第一节 概述	277
第二节 驱铜药物简述	278
一、金属络合剂	278
二、抑制铜离子吸收药物	304
三、中草药治疗	311
四、各种驱铜药对肝豆状核变性治疗效果的比较	311
第三节 治疗方案的选择	314
第四节 治疗体会	315
一、坚持长期综合驱铜治疗	315
二、各种驱铜药的应用选择	316
三、特殊情况的肝豆状核变性患者驱铜治疗体会	319
四、驱铜药物治疗的监测问题	322
第十三章 肝豆状核变性的对症治疗	324
第一节 神经系统损害的对症治疗	324
一、运动障碍的治疗	324
二、癫痫发作	329
三、精神障碍	332

四、认知障碍	333
五、自主神经功能障碍	334
第二节 肝豆状核变性的神经保护治疗	336
第三节 肝脏功能损害的对症治疗	339
一、一般疗法	339
二、肝纤维化的治疗	340
三、肝豆状核变性合并门静脉高压症的治疗	341
四、食管胃底静脉曲张出血	342
五、肝硬化	349
六、肝性脑病	354
七、腹型肝豆状核变性治疗	357
第四节 充血性脾大、脾功能亢进的外科治疗	360
一、脾功能亢进的诊断标准	361
二、脾功能亢进的分级	361
三、脾切除手术适应证	361
四、脾切除术前注意事项	362
五、麻醉选择	362
六、手术前准备	362
七、手术方式	362
八、手术后处理	363
九、手术后并发症及处理	364
第十四章 肝豆状核变性的中医中药治疗	366
第一节 概述	366
第二节 肝豆状核变性的病因病机	366
第三节 肝豆状核变性的辨证论治	367
一、辨证分型	367
二、肝豆状核变性的辨证治疗	369
三、肝豆片(汤)治疗肝豆状核变性	371
第四节 肝豆状核变性的中西医结合治疗	372
第十五章 肝豆状核变性的康复治疗	374
第一节 概述	374
第二节 肝豆状核变性运动功能障碍的康复治疗	375
一、临床表现	375
二、康复评定	376
三、康复治疗	377

第三节 肝豆状核变性吞咽功能障碍的康复治疗	383
一、吞咽运动的肌肉和神经支配	383
二、肝豆状核变性患者吞咽困难的病因	384
三、临床表现	384
四、康复评定	384
五、康复治疗	385
第四节 肝豆状核变性构音障碍的康复治疗	389
一、临床表现	389
二、康复评定	389
三、康复治疗	390
第五节 辅助装置的应用及环境改造	392
一、治疗和训练辅助器具	392
二、矫形器和假肢	392
三、生活自理及防护辅助器具	392
四、个人移动辅助器具	394
第十六章 肝豆状核变性的临床护理	395
第一节 饮食护理	395
第二节 口腔、鼻腔黏膜及皮肤护理	397
第三节 驱铜药治疗的护理	398
第四节 神经功能障碍的护理	399
第五节 肝功能异常的护理	400
第六节 精神症状的护理	402
第十七章 肝豆状核变性的肝移植与干细胞移植治疗	404
第一节 肝豆状核变性的肝移植治疗	404
一、肝移植治疗肝豆状核变性的历史	404
二、肝移植治疗肝豆状核变性的适应证	405
三、肝移植的手术方式	406
四、肝移植的并发症	409
五、肝移植治疗的疗效及预后	411
第二节 肝豆状核变性的干细胞移植治疗	411
一、干细胞的概述	411
二、干细胞移植的研究进展	412
三、干细胞移植在肝豆状核变性中的应用	419
四、干细胞移植存在的问题及展望	420

第十八章 肝豆状核变性的基因治疗	421
第一节 基因治疗的概述	421
第二节 基因治疗的相关载体研究概况	422
第三节 肝豆状核变性的基因治疗	424
第四节 基因治疗的问题及展望	426
第十九章 肝豆状核变性的婚育与预后	427
第一节 肝豆状核变性患者的婚育及妊娠	427
一、肝豆状核变性患者的婚育	427
二、肝豆状核变性患者的妊娠	428
第二节 肝豆状核变性患者的长期随访指导及预后	430
一、肝豆状核变性患者的长期随访指导	430
二、肝豆状核变性患者的预后	432
参考文献	442
附录	475
附录一 改良 2008 年统一 WD 等级评定量表(UWDRS)	475
附录二 常用食物含铜量简表	482
附录三 吞咽功能临床评估表	488
附录四 吞咽造影检查评估表	491
附录五 改良 Frenchay 构音障碍评定表	494

WILSON DISEASE
肝豆状核变性

第 一 篇

肝豆状核变性的基础研究