

肝豆状核变性



HEPATOLENTICULAR
DEGENERATION

本书介绍了肝豆状核变性病的病因病理、
检查诊断及治疗护理。
是全国唯一的关于此病的专著。

杨任民 / 编著

安徽科学技术出版社

R742.4
YEM

1694/13

肝豆状核变性

主编

杨任民

编撰人员 (以姓氏笔画为序)

马 忻	王晓平	江停战	任明	李尔真	李 凯
陈卫东	张 波	杨任民	杨兴海	杨光霖	胡纪原
洪铭范	韩咏竹	鲍远程	蔡永亮	董黎明	



A0279077

安徽科学技术出版社

(皖) 新登字 02 号

责任编辑: 柯志文

封面设计: 风 铃

肝豆状核变性

杨任民 主编

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市九州大厦八楼 邮政编码: 230063)

安徽省新华书店经销 固镇县商标印刷厂印刷

*

开本: 850 × 1168 1/32 印张: 10.75 插页: 2 字数: 23 万

1995 年 1 月第 1 版 1995 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1500

ISBN7-5337-1084-3/R·228 定价: 9.80 元

(本书如有倒装、缺页等问题向承印厂调换)

内 容 提 要

肝豆状核变性是发病率较高的可治性遗传病之一，病情复杂多样，易造成误诊误治。作者历 30 余载，从 600 余例住院病人的治疗实践中积累了丰富的临床经验和多项科研成果，并结合国内外有关文献，集肝豆状核变性检查、诊断、治疗之大成，编著了这本专著，填补了国内空白。

本书对肝豆状核变性的临床表现描述极为具体翔实，驱铜治疗及对症处理方面的内容更是丰富全面、切实可行。此外，对本病学术上有争议的诸多问题也分别作了详尽的介绍和探讨。

本书可作为神经内科、精神科、内科、儿科及基层医院等临床工作者的重要参考书；对肝豆状核变性患者及家属在配合治疗、护理和优生优育等方面也有所裨益。

自序

肝豆状核变性（HLD）是神经遗传学中最常见的一种疾病，也是金属代谢障碍疾病的代表性疾病之一。本病因不同的种族、家族和个体差异，铜离子在体内各脏器沉着的速度、沉着部位的先后、以及分布的程度不同，出现复杂多样的临床表现。多数患者以震颤、肌张力障碍、舞蹈样不自主运动等锥体外系征为主要症状；部分病人表现酷似暴发性肝炎、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、脾功能亢进等肝症状；其他如出现类似急、慢性肾炎，肌病，关节炎等表现者，也并不少见。因此，病人分别就诊于神经内科、儿科、消化系统内科、传染科及骨科等诸科。如果各专科医师对本病不够熟悉，往往导致长期误诊、误治。值得一提的是，肝豆状核变性是属于少数几种可以治疗的遗传病之一，苟能获得早期诊断、早期治疗，常能使症状前的患者长期保持无症状；使已有轻至中度脑症状的患者获得较长期的缓解。有鉴于此，我与安徽中医学院神经病学研究所和附属医院神经内科全体同仁一起，将30余年来积累的600余例肝豆状核变性住院病例的临床资料，结合国内外文献，对本病的遗传、发病机制、临床表现、分型、诊断和鉴别诊断、治疗以及护理等作了较为全面的介绍。虽然我们阅读了历史的和近年的国内外文献，并对每个章节进行了认真地编著和反复核对，但由于当今医学的发展日新月异，加之经验、水平有限，人力不足以及时间仓促等，错舛之处在所难免，尚祈读者不吝批评、指正。如果本书能引起临床有关各科医师对肝豆状核变性的了解和重视，也就达到我们编著此书

的目的了。

有两点需要说明，部分计量单位摘自原著，故未统一换算为法定计量单位。为节省篇幅，文内引用的主要文献未分章列出，请参阅附页参考文献目录。

安徽医科大学病理教研室杨光霖、董聿明教授参与病理一章的编写；安徽中医学院超声科王兴族主任医师协助进行肝、脾、肾B超测检；本所许圣弘、沈贻影、姚玫石医师协助电生理检查；胡纪原、洪铭范两位医师对全书进行资料核对和目录编排，在此一并致谢！

杨任民

1993年12月

目 录

绪言	1
第一章 病因病理	8
第一节 病因	8
一、HLD 的遗传特征	9
二、铜代谢的异常	10
(一) 正常人体的铜代谢	10
(二) 铜的生理功能及对机体的影响	11
(三) 疾病与铜代谢异常	13
(四) HLD 的铜代谢异常	14
三、HLD 与铜蓝蛋白	18
(一) 铜蓝蛋白的结构与生化特性	18
(二) 铜蓝蛋白的生理功能	19
(三) 铜蓝蛋白与 HLD 的发病机制	20
四、铜代谢异常与脏器损害	22
五、HLD 分子生物学的研究的现况和展望	24
(一) HLD 遗传基因定位的研究现况	24
(二) 遗传基因定位对 HLD 的实际临床价值和展望	26
第二节 病理	28
一、铜沉积的病理生理过程	28
二、HLD 的病理变化	31
(一) 肝脏的病理变化	31
(二) 脑的病理变化	36
(三) 肾脏的病理变化	39
(四) K-F 角膜色素环	39

(五) 其他器官的改变	39
第二章 临床表现	41
第一节 神经系统症状与体征	41
一、锥体外系症状与体征	41
(一) 震颤	43
(二) 肌张力障碍	45
(三) 舞蹈运动	47
(四) 其他不自主运动	47
(五) 步行障碍和运动障碍	48
二、锥体束损害的症状与体征	49
三、癫痫	50
四、精神症状	51
五、自主神经系统症状	53
(一) 皮肤与指甲改变	53
(二) 姿位性调节障碍	53
(三) 唾液分泌过多及流涎	54
(四) 血管运动障碍	54
(五) 大、小便障碍	54
第二节 肝脏损害的临床表现	54
一、暴发性肝炎	55
二、肝性脑病	57
(一) 肝硬变末期进行性肝性脑病	57
(二) 慢性肝性脑病	58
(三) 肝性脊髓病与肝性脑脊髓病	59
三、急性肝炎	59
四、慢性活动性肝炎	60
五、肝硬变	60
六、无肝症状HLD患者的肝脏损害表现	61
第三节 其他系统损害的临床表现	62
一、泌尿系统症状	62

二、心血管系统症状	63
三、造血系统症状	65
四、骨骼系统症状	66
五、内分泌和新陈代谢异常	67
六、K-F 环与眼症状	68
第三章 实验室检查	70
第一节 HLD 的铜代谢检查	70
一、血清铜蓝蛋白测定	70
(一) 血清铜蓝蛋白的测定方法	70
(二) 血清铜蓝蛋白正常值及影响的生理因素	74
(三) 影响血清铜蓝蛋白的病理因素	75
二、血清铜氧化酶测定	77
(一) 血清铜氧化酶的测定方法	77
(二) 血清铜氧化酶正常值及影响因素	78
(三) HLD 血清铜氧化酶的测定结果	78
三、体液与组织的铜及其他微量元素的测定	79
(一) 常用的微量元素测定方法	79
(二) 正常人与 HLD 的铜及有关微量元素测定结果与临床意义	97
第二节 其他化验检查	109
一、周围血象检查	109
二、骨髓象检查	110
三、肝功能检查	111
四、肾功能检查和小便异常	112
五、凝血机制检查	114
六、单胺类神经递质及其前体氨基酸的测定	115
第三节 辅助检查	120
一、电生理检查	120
(一) 心电图检查	120

(二) 脑电图检查	123
(三) 肌电图检查	127
(四) 脑诱发电位检查	129
二、影像学检查	133
(一) 骨关节 X 线检查	133
(二) 颅脑 CT 检查	141
(三) 颅脑 MRI 检查	150
(四) 颅脑 PET 检查	158
(五) 声像图检查	161
附录: HLD 的肾脏声像图改变及机理	166
第四章 诊断与鉴别诊断	167
第一节 诊断	167
一、HLD 的主要诊断条件及临床价值	167
(一) 主要诊断条件	167
(二) 主要参考条件	168
(三) 各种主要诊断条件的干扰因素	168
二、症状外显后的 HLD 患者诊断顺序	170
(一) HLD 可疑的症状与体征	170
(二) 初步诊断	171
(三) 确诊 HLD 的实验室三大诊断依据	172
(四) 放射性铜测定	178
(五) 其他组织和体液内铜含量测定及其诊断价值	179
(六) 颅脑 CT 等影像学检查的诊断价值	181
(七) 电生理检查的诊断价值	181
(八) 腹腔镜检查	182
(九) 其他检查	182
(十) 心理测试及 IQ 测检	182
三、临床分型	183
(一) 潜伏型	184
(二) 临床表现型	185
四、潜伏期 HLD 患者的诊断	189

第二节 鉴别诊断.....	190
一、潜伏型 HLD 与杂合子的鉴别	191
二、肝型 HLD 与其他肝病的鉴别	192
(一) 肝型 HLD 与慢性活动性肝炎的鉴别	192
(二) 肝型 HLD 与慢性胆汁郁滞综合征的鉴别	194
(三) 肝型 HLD 与门脉性肝硬变的鉴别	196
(四) 严重肝型 HLD 或腹型 HLD 与其他原因引起的暴发性肝衰竭的鉴别	196
三、脑型 HLD 与其他锥体外系疾病的鉴别	199
(一) 假性硬化型 HLD 与帕金森病的鉴别	199
(二) 肝豆状核变性型 HLD 与特发性肌张力障碍的鉴别	200
(三) 舞蹈-手足徐动型 HLD 与感染性舞蹈病的鉴别	202
四、骨-肌型 HLD 与骨关节病变及肌肉疾患的鉴别	202
(一) 骨-肌型 HLD 与风湿性关节炎或佝偻病的鉴别	202
(二) 骨-肌型 HLD 与进行性肌营养不良的鉴别	204
五、肾病型 HLD 与肾病综合征的鉴别	204
第五章 治疗.....	206
第一节 药物治疗.....	207
一、金属络合剂.....	207
(一) 巯基络合剂	210
(二) 依地酸及其衍生物	239
二、抑制铜离子吸收药物.....	246
(一) 锌剂	246
(二) 钼剂	251
(三) 硫化钾、离子交换树脂	253
(四) 其他	254
三、中草药.....	255
(一) 肝豆汤(片)	255
(二) 其他	257
四、各种驱铜药适应证与选择.....	257

(一) 五种驱铜药对 HLD 排铜效果的比较	257
(二) 五种驱铜药的临床选择	258
(三) 五种驱铜药临床应用的几点体会	260
第二节 对症治疗	260
一、神经症状的治疗	260
(一) 震颤及肌僵直	260
(二) 舞蹈-手足徐动	261
(三) 痛性强直发作	262
二、精神障碍的治疗	263
三、癫痫	265
四、HLD 并发门静脉高压症的治疗	266
(一) 门静脉高压症的发病机理	266
(二) 充血性脾肿大与脾功能亢进的手术治疗	267
(三) 食管胃底静脉曲张出血	268
五、腹水的处理	280
(一) 一般处理	281
(二) 利尿剂应用	281
(三) 腹水排放疗法	282
(四) 腹水引流术	284
六、肝性脑病的治疗	284
(一) 发病机理	284
(二) 治疗	286
七、腹型或急性重症肝-脑型 HLD 的治疗	290
(一) 一般治疗	291
(二) 抑制肝细胞坏死, 促进肝细胞再生	291
(三) 人工辅助装置疗法和肝脏移植术	292
八、康复治疗	295
(一) 心理治疗	295
(二) 语言训练	296
(三) 肢体功能锻炼	296

第三节 护理.....	298
一、饮食护理.....	298
二、口腔、鼻腔粘膜及皮肤护理.....	301
三、驱铜药治疗的护理.....	303
四、神经功能障碍的护理.....	305
五、肝功能异常的护理.....	306
六、精神症状的护理.....	308
附录：HLD 患者的婚姻、生育及子女	309
参考文献	312

绪 言

1883年 Westphal 发现一名 18 岁的男性青年，患有运动无力等与多发性硬化临床症状相似的中枢神经系统疾病。他的父亲和 7 个姐妹中的 5 个都死于病因不明的相似疾病，但未注意到是否有肝脏损害。1898 年 Strümpell 报告另一位临床表现酷似多发性硬化的 18 岁终末期男病人，但中枢神经系统未发现多发性硬化的特征性改变。他们分别将这二例患者命名为“假性硬化症”。

1912 年出生于美国，而在英国从事神经病学临床工作的 Samuel Alexander Kinnier Wilson 报告 4 例，并汇集了 Gowers (1906)、Ormerod (1890)、Homen (1890、1892) 等报告的 8 例病例，这一组 12 例于 6 个月至 5 岁起病，他们共同具有四肢节律或无节律的震颤、构语障碍、吞咽困难，并常有痉挛性笑和情绪变化等精神症状为特征的家族性、进行性致命的疾病。尸检以双侧对称性纹状体和肝脏同时损害为病理特征，他推断可能是中毒所致。故命名为“进行性豆状核变性 (progressive lenticular degeneration)”。

迨至 1921 年，Hall 明确指出，进行性肝豆状核变性与 Westphal-Strümpell 假性硬化症属同一疾病。此后，Barkman (1927)、Sjoväll (1929) 等认为，病理过程以脑与肝脏受损为主的这种疾病分为二型：如果神经系症状较早暴露的，称做 Westphal-Strümpell 假性硬化症；肝脏表现为初发症状的，叫做 Wilson 病。此后，不少学者认为这二型并无本质上的不同而无需区别 (Kubitz 1915; Gossler 1921; Rystedt 1923; Greenfield 1924; Japelli 1928; Pines 1928; Chasanow 1928; Graf 1931; Loexy 1931; Ricker 1932; Walsh 1936)。

Wilson 复习文献发现 1860 年 Frerichs 发表的“肝脏病论文”资料中，有一例 10 岁男孩的临床和病理所见，与他观察的 4 例进行性肝豆状核变性患儿完全相同。而 Anton (1908) 报告的 2 例 7 岁和 8 岁舞蹈-无力起病的患儿出现痴呆伴肝硬化、糖尿等症，虽然也同时存在脑及肝脏病变，但由于 20 年后进展为“完全性痴呆”，故有可能属 Wilson 病的罕见类型，Wilson 怀疑其病因与梅毒有关。此后，各家根据病程、临床表现或/及病理改变对 Wilson 病进行各种分型的记载，仍陆续散见于文献，例如“急性型”与“慢性型”(Pollock 1922; Curschmann 1924)；“少年型”与“迟发型”(Lafora 1925)；“假性硬化型”与“肝豆状核变型”(Krasnov 1927; Wimmer 1921) 等。Wilson (1961) 观察认为，肝型发生于 6~14 岁的少年，而神经病学型 (neurological type) 主要侵犯 12~30 岁的患者。尽管不少肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, 简称 HLD) 病人临床缺乏肝脏受损的表现，但在尸检或肝活检时常可证明肝硬化存在。Barnes (1924) 及 Brandt (1972) 等将临床无神经症状而出现急剧进展的肝功能损害，于短期内死亡的 HLD，称做“腹型肝豆状核变性”。此型具有常发生于较年轻的患者 (Odievre 1974)，伴或不伴脾脏肿大 (L'hermitte 1929)，病程进展较神经病学型迅速 (Denny-Brown 1964; Paraf 1968) 等特点。腹型患者不管其临床表现如何，往往给人以 HLD 似乎是由于肝脏疾病而继发神经症状的印象 (Kastan 1922; Barnes 1925; Laruelle 1929)。此外，根据部分 HLD 的临床表现，Hunt (1917) 提出“震颤型”，Thomalla (1918) 提出“扭转痉挛型”(torsion spasm type)，Tabet (1969) 发现“纯肾型”，Manghani (1969) 发现“骨肌型”(osteomuscular type) 等各种临床类型。Miyakawa 根据尸检所见，提出“脱髓鞘型”(demyelinating type) 的名称。但 Bonnes 等认为，无论肝豆状核变型、假性硬化型及早期 Gowers 描述的“破伤风样舞蹈病”、Thomalla 提出的“扭转痉挛型”都属同一疾病的不同临床表现而已。

临床表现特殊的 HLD 个案报道还有：1 例伴有严重血清钙降低

(Baltzan 1936); 1例进行性视力障碍,伴青光眼及失明 (Goldbach 1938); 10例并发铅中毒 (von Hagen 1924); 2例并发肝癌 (Girard 1968; 镰仓 1975); 1例伴发黑尿症 (杨任民等 1985) 等。这些个案,可能是 HLD 与其他疾病偶合并存在。

各个调查者对最先所观察到的不同临床类型,提出 HLD 的各种同义词,如:假性硬化症 (Westphal 1883); Westphal 假性硬化 (Cathala 1927); Westphal-Strümpell 假性硬化 (Baumlin 1901); Wilson 假性硬化 (Dimitri 1928); 进行性肝豆状核变性 (Wilson 1912); 进行性豆状核肌张力障碍 (Frigerio 1922); 进行性豆状核变性并肝硬化 (Barnes 1925); 肝豆状核变性 (Hall 1921); 肝脑变性 (hepatocerebral degeneration) (Bickal 1957); 肝脑营养不良 (hepatocerebral dystrophy) (Konovalov 1948); Westphal-Strümpell-Wilson 病 (Cimpeanu 1971); Wilson-Konovalov 病 (Shefer 1971); Torsion spasm (Thomalla 1918); 铜蓝蛋白血缺乏症 (aceruloplasminemia) (Chen 1957); 遗传性扭转肌张力障碍 (hereditary torsiondystonia) (Regensburg 1930); 肝-脾-豆状核病 (morbus hepat-splenco lenticularis) (Frank 1923); 破伤风样舞蹈病 (tetanoid chorea) (Gowers 1925) 等。

1902年 Kayser 首先发现 1 例被诊断为“多发性硬化症”的患者具有特征性的角膜色素环。1903年与 1912年 Fleischer 对 Westphal 假性硬化病人的角膜色素环进行了详细的描述。Rumpel (1913) 首先发现假性硬化患者的肝脏组织内含铜量过高,但当时未引起人们注意。直至 1929年 Vogt 再次推测 HLD 存在银、铜等金属代谢障碍。1930年 Haurowitz 报告, HLD 患者的肝脏及脑内铜含量异常增高。随后, Glazebrook (1945)、Cumings (1948) 进一步确定此事实。Gerlach 等 (1934) 和 Policard 等 (1936) 证明, Kayser-Fleischer 角膜色素环是由于铜沉着所致。Mandelbrote 等 (1948) 报道 HLD 患者血清铜显著降低和尿铜排泄增高。Cumings (1951) 发现对 HLD 试用 BAL 后,出现尿铜增加。Scheinberg 和 Gitlin 首先证明 HLD 患者血清铜蓝蛋白 (CP) 显著减少。Bearn (1952)、Gitlin (1952) 也几乎同时证明

这一事实。Holmberg 于 1947~1951 年首先提取出 CP, 对其化学特性进行阐述, 并予以命名。虽然 Laurell (1948) 曾报告 1 例 HLD 患者的血清 CP 正常, 而提出对血清 CP 的浓度降低是 HLD 患者特征这一事实表示怀疑。但此后的多数研究, 均证明血清 CP 减少是 HLD 诊断的主要依据。

50 年代末与 60 年代初, Konovalov 等 (1960)、Pépin (1959) 已明确地证明, Westphal、Strümpell 及 Wilson 等描写的不同神经病学综合征, 只不过是铜代谢障碍引起铜离子在不同部位的中枢神经系统沉着而产生的不同临床表现, 统一命名为 HLD 或 Wilson 病。

肝脏损害是 HLD 的重要病理改变, 而又是长期被忽视的问题, 随着 Menghini 开展了操作简单而又安全的肝穿针吸技术后, 开始认识到对肝脏光镜和超微结构的直接观察, 常常有助于对 HLD 病期的了解。

1951 年 Denny-Brown 等和 Cumings 不谋而合地发表了 HLD 试用 BAL 肌注获得疗效的论文。不幸的是, 每日无限期持续肌注 BAL 的 HLD 患者, 必然引起臀部疼痛、硬结, 而被迫停药。1955 年 Walshe J M 将 50g 四氯噻唑衍化物合成为青霉胺, 和他的父亲 Walshe F M R 一起试用于一位 HLD 患者, 这位年轻的女病人获得临床症状戏剧性的改善和尿排铜的效果。1956 年 Walshe 进一步报道青霉胺的排铜效果较 BAL 强 10 倍。从而奠定了 40 年来青霉胺在治疗 HLD 方面的垄断地位。50 年代, 多数文献重复报道青霉胺治疗不仅能改善 HLD 的临床症状, 而且坚持不懈地口服青霉胺, 有阻止先证者的潜伏期同胞症状和体征显化的疗效。1958 年苏联 Klimova 倡用二巯基丙磺酸钠治疗 HLD, 获得较好效果。1961 年 Schouwink 率先用硫酸锌合并青霉胺治疗 2 例 HLD。Hoogenraad 报告 1 例 HLD 长期服硫酸锌 14 年后, 获得角膜色素环消失, 铜蓝蛋白增高一倍的显著疗效。杨任民等对 60 例 HLD 口服硫酸锌进行观察, 发现自 2~3 周起尿排铜增加, 神经症状有所缓解。1976 年作者等首先试用二巯丁二酸钠 (Na-DMS) 治疗 65 例 HLD, 结果是尿排铜显著增加, 临