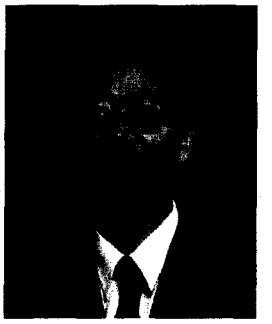
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001275



Wilson病临床的几点再思考

王晓平[1],许志祥[2]
（1. 上海交通大学医学院附属同仁医院神经科,上海 200336;
2. 南京医科大学临床医学院,南京 210011）

【摘 要】Wilson 病亦称肝豆状核变性,是临床上较少见的内源性铜代谢障碍性疾病,属于常染色体隐性遗传,若早期发现和及时治疗,临床正确治疗可基本痊愈。目前药物的生产和研发还是需要进一步的推动,确定的基因诊断和精准治疗需要基础和临床医学的进一步的通力合作。

【关键词】Wilson 病;罕见病;诊断;治疗
【中图分类号】R749.1+5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-01

Clinic of Wilson's disease revisited

Wang Xiaoping[1], *Xu Zhixiang*[2]
(*1. Department of Neurology, Shanghai Tong-Ren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine;*
2. Clinical College of Nanjing Medical University)

【Abstract】Hepatolenticular degeneration, also known as Wilson's disease, is an autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism, if the early detection and timely treatment, the patients can be almost cured. At present, the production and research of anticopper drugs still need to be further promoted. The need for further collaboration between basic and clinical medicine in the identification of gene diagnosis and precision therapy.

【Key words】Wilson's disease; rare disease; diagnosis; treatment

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration）是一种常染色体隐性遗传的微量元素铜代谢障碍性疾病,亦称 Wilson 病（Wilson's disease, WD）,人群患病率为（0.5~3）/10 万。致病基因,既往有 WND 代表,现在统一为 ATP7B 定位于常染色体长臂 13q14.3,编码一种铜转运 P 型 ATP 酶。该基因突变导致 ATP 酶功能减弱或丧失,可以引致血清铜蓝蛋白合成减少（也有约 5%的患者铜蓝蛋白正常水平）,继而胆道内胆汁排铜障碍,蓄积在体内的铜离子随之全身脏器包括肝、脑、肾、角膜等处沉积。中国大陆神经科遗传疾病谱中患病率可能仅次于肌营养不良[1]。在欧美至今还一直强调是医学上的罕见疾病,但此观点近期亦有改变趋势,在亚洲包括中国大陆地区和港台,以及东北亚和南亚则认为患病率高于欧美。从苏格兰来伦敦继续求学的神经科大夫 Wilson 1911 年在其博士论文中载:进行性肝豆状核变性面世,后来 1912 年正式发表在著名杂志 Brain 上,标志了一个新的疾病单元的诞生。本病主要表现在神经精神症状尤其是运动障碍症状,肝肾症状及骨骼、血液、皮肤、眼症状,等等,在国内外往往较多就诊于神经科以及消化科,本病通常发生于儿童期和青少年期,发病年龄多在 5~35 岁,起病可为急性、亚急性和慢性,主要症状为肝症状和脑症状。多数患者的肝症状与一般急慢性肝炎相似,脑症状主要为锥体外系。本病血清铜蓝蛋白/血清铜氧化酶活性明显降低、高尿铜、高肝铜等,其中以低血清铜蓝蛋白、高尿铜和高肝铜最有诊断价值,血清总铜值一般减少但游离铜明显增高。对疑似 WD 可进一步行基因检查,给予青霉胺负荷试验,成人意义更为显著;角膜色素环即 K-F 环是本病的重要体征。总之,患者具有锥体外系改变（脑型肝豆状核变性）或肝病症状（肝型肝豆状核变性）,K-F 环阳性,血清铜蓝蛋白明显低于正常下限,加上 24 h 尿铜大于 100 μg,可临床确诊为 WD,一般不需进一步基因检查。理论上阳性家族史对诊断 WD 有重要意义。自一个多世纪以来西

作者介绍:王晓平,博士,主任医师、教授,上海交通大学医学院博士生导师,南京医科大学兼职博导。专注脑血管病、肝豆状核变性、帕金森病、记忆睡眠障碍以及头痛等神经系统疑难疾病的治疗,主持/负责 3 项国家自然基金项目。主持过五届国际帕金森运动障碍会议。主要作者 SCI 论文二十多篇,他引 200 多次。作为 PI 参加国家 971 项目和 Socrates 国际多中心临床药物研究项目。为 *Lancet*、*CMJ*、*Neurosciences*、*Neuroscience Letters*、*Journal of Herbal Medicine*、*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*、*Dement Geriatr Cogn Disord* 审稿专家,作为客座主编主持 2015 *Current Neuropharmacology*(IF:3.75)神经退行性疾病的药物治疗专刊;国际 Up-to-Date 临床顾问。世界（帕金森病）运动障碍协会会员、中国国际健康促进会（华夏）全国神经科委员、中国老年协会认知障碍 ACDC 委员、中国卒中学会临床药物分会委员。Email:wangxp@ustc.edu。

基金项目:国家自然基金资助项目（编号:81410308009）。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1135.032.html（2017-05-16）

方神经科的一句口头语：神经科是内科中疑难杂症的垃圾桶，装满了其他科不愿面对的难以处理的疾病难题，WD可能是一个典型代表，神经科前辈杨任民教授等在临床教学中也喜欢说这句话来提醒医学年轻学子要追求博大精深，他老人家对 WD 的贡献是国内外所公认的。

现谈谈我们临床中遇到的几点思考体会。

第一，WD 和罕见病及孤儿药物的保证生产。WD 本身应遵从早期治疗、终生治疗的原则，若治疗得当，大都可以临床痊愈或控制。处理措施包括：①健康教育处方，提倡纯净水，避免食用含铜量高的食物，提倡适当高锌食物（禁止食用如动物肝脏、海鲜如贝壳类、蟹虾、巧克力、蚕豆、坚果等）。②药物治疗（青霉胺、二巯丁二酸胶囊，二巯基丙磺酸针剂、三乙烯-羟化四甲胺、锌剂等，以及中药治疗），给予患者二巯丙磺酸钠静脉驱铜是中国大陆对住院患者主要的治疗方案。③其他对症治疗。罕见病主要指那些临床发病率极低的疾病。又称“孤儿病”。根据 WHO 的定义，罕见病为患病人数占总人口 0.65‰~1‰的疾病。各个国家根据本国的具体情况，对罕见病的认定标准存在一定的差异。比如，美国将罕见病定义为每年患病人数少于 20 万人或发病人口比例小于 1/1 500 的疾病；中国台湾地区则以 1/10 000 以下的发病率作为罕见病的标准。中国大陆目前对罕见病的定义是：发病率为 1/10 000（指新生儿发病率）或患病率为 1/500 000 的疾病[2]。可以大致推算美国有 2 000~4 000 名 WD 患者归入罕见病；中国大致有 2万~3 万 WD 患者，不算罕见但在罕见病边缘。据笔者所知，欧洲有的国家如罗马里亚，原先生产青霉胺的厂家曾因种种原因关闭了该生产线，使得孤儿药物不得不进口，因而使得部分患者难以及时得到治疗。多年前，笔者曾给欧洲和南亚的 WD 患者邮寄排铜药。英国一家公司生产专门治疗 WD 的较新型药 Trientine，市场卖价一盒高达 1 300 多欧元。即使研制出此类对症药品，由于患者市场相对较小，其价格也的确是高得惊人，绝非普通患者自费所能承受。中国大陆自己生产的质优价廉的供口服的青霉胺和二巯丁二酸胶囊[3]供应相对比较到位，但在 20 世纪 90 年代一度缓产，经时任总理批示，得以继续保证。目前我国大陆自主研发的二巯丁二酸胶囊（丁光生，1954），业已被西方仿制数十年，在大陆是 WD 主导药物，其价格香港是大陆约高十倍。但值得注意的是，近年在上海地区二巯丁二酸价格不升反降价达 10%以上，而杭州等地区保持原售价。

第二，WD 怀孕期间可以用排铜药，尤其青霉胺？WD 女性生育年龄期间无论是已婚还是未婚，一样需要注意怀孕可能，包括注意排铜药物使用及可能的放射线检查。①有受孕可能的 WD 女性用药时，需注意经期，以及必要的尿 HCG 检查；医生要关注孕妇怀孕与否。②一定要在有专科经验的医生指导下使用。③非必需的药物应尽量不用或少用，尤其是在妊娠的头 3 个月。④严格掌握剂量、持续时间。⑤当 2 种以上的药物有相同或相似的疗效时，考虑选用对胎儿危害较小的药物。⑥已肯定的致畸药物应禁止使用。⑦少数中药也可能有不良反应。目前考虑到 WD 的罕见和多中心研究几无可能，欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver，EASL）2012 年提出 WD 怀孕期间可以排铜，并推荐使用青霉胺[4]，但笔者认为推荐使用青霉胺并不妥当。青霉胺副作用：常见的有厌食、恶心、口腔炎和溃疡，部分服药者有味觉异常口内有金属味。青霉胺过敏反应有皮肤瘙痒、皮疹、发热、关节酸痛和淋巴结肿大，以及蛋白尿，有时有血尿和免疫复合物膜型肾水球肾炎所致的肾病综合征；少数服药者发生白细胞减少，以及粒细胞减少症、缺乏症、再生障碍性贫血、溶血性黄疸和血小板减少继发出血。青霉胺同时为半免疫抑制剂，抑制结缔组织原胶原交叉连接，并影响创口愈合。我们的经验是 WD 患者本身手术后撤线时间要推迟。最后一点是青霉胺的可能致畸作用，笔者临床见过外院转来的病例，怀孕期间未停用青霉胺，其中 1 例产下的孩子先天性胃部分缺损，需急诊手术缝合。国产二巯丁二酸胶囊临床体会的安全性好，但仍需进一步肯定的循证医学证据。需要提出的是，中药大黄等制剂怀孕期间也不宜用[5]。

第三，发现受试者基因检查只有一个肝豆外显子/基因，如何解读？WD 为单基因隐性遗传，定位于染色体 13q14.3，经典理想的模式是 bi-allelic pathogenic mutations，即纯合子（aa）遗传，因 WD 基因突变位点和类型众多，已有 500 多种。国外学者数十年前已用“复合杂合子”来表达其同一位点可能有多种突变类型改变的多样性，一些家庭的基因特变类型是家族特有的 private gene 的表现[6]。这当然给未来的基因诊断、基因治疗带来更大的挑战。目前随着基因测试技术成本的降低，ATP7B 基因全长编码区测序已成为可能。中国人 WD 突变热点常见于 8、12 和 13 号外显子，临床通常的 6~8 个基因突变类型无法筛出，有学者认为目前基本的 WD 基因诊断可能保证 70%~80%的准确率。因此，对于临床疑似 WD 者有条件必需推荐行 ATP7B 基因突变检查。理论上发现受试者只有一个肝豆外显子/基因：第一种可能，应该解读为WD杂合子；第二种可能，其实临床确诊的 WD 患者往往也是只发现一个肝豆外显子/基因，即“复合杂合子”，还有一个（a）不完全同此（a）；第三种可能，也有假阳性，临床的确有此体会。

总之，虽然 WD 临床（包括基础）研究取得了一些进展，中国为此在国际上业已作出了应有的贡献[1,3]，但临床新药研制和分子诊治当然还需继续努力，还需要现代转化医学的突破，我们业已在上海举办以 WD 为主题五次国际会议并得到了主流专家的支持和参加，目的就是向未来的国际多中心临床药物合作研究迈进。最后，感谢神经病学家 Wilson，他是 100 年前首先提出 Movement Disorders 概念即运动障碍的学者[7]。人们在纪念帕金森病 200 周年的同时，是否同时想到纪念另外一个伟大的医学家 Wilson SAK，在临床遇到疑难病少见病的时候，要想到排除 Wilson 病的可能。

参 考 文 献

[1] 梁秀龄，杨任民，吴志英，等. 肝豆状核变性的诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志，2008，41(8)：566-569

[2] 李定国. 罕见病防治：不仅仅是知识和技术[J]. 诊断学理论与实践，2014，13(1)：1-3.

[3] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版，2015：23-250.

[4] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines：Wilson's disease[J]. J Hepatol，2012，56(3)：671-685.

[5] Li WJ，Chen C，You ZF，et al. Current drug managements of Wilson's disease：from west to east[J]. Curr Neuropharmacol，2016，14(4)：322-325.

[6] Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease [J]. Appl Clin Genet，2017，10：9-19.

[7] Wang XP. Commentary[J]. J Neurosci Rural Pract，2016，7(4)：589-590.

（责任编辑：冉明会）