



作者复习文献报道的11例及本例计12例HLD并发原发性肝癌,具有以下特点(附表):1. 男性多见(男:女=9:3);2. 肝癌发病年龄较大,HLD发病年龄大多为11~25岁,病程较长,大部分达5~10年以上。3. 有长期肝硬化史,尸检的病例均为巨结节性肝硬化;4. 均有不同长短时间的服用青霉胺史,服药时间大都达4~5年;5. 肝铜含量均接近或略低于正常对照组水

平。本例患者临床检查具有:①典型锥体外系症状,②显著低铜蓝蛋白,③24小时尿铜明显增加,④角膜K-F环阳性,符合HLD诊断标准<sup>[13]</sup>;血AFP、AFU及肝脏B超、肝脏CT检查均符合巨块型肝细胞肝癌,临床各项资料均与文献报道酷似。故HLD并PCL的诊断可以确立。

HLD可并发程度不等的肝硬化,而并发PCL的比

附表:HLD并发原发性肝癌的临床和病理文献资料

索引号	作者	性别	年龄(*)	病程(*)	服青霉胺史(*)	首发症状	主要临床表现	肝Cu水平
1	Lygren (1959)	男	14	1.5	0	黄疸	腹水、严重溶血。 NS(-),K-F(-)	未测
2	Girard (1968)	男	41	22	5	不自主运动	肝、脾肿大、肝昏迷。 K-F(+)	未测
3	镰仓 (1975)	男	32	6	1.5	震颤	双上肢疼痛、 腹腔内出血。 K-F(+)	0.88ng/g 蛋白 ( < 1.23μg/g 蛋白)
4	Terao (1982)	男	40	17	11	震颤	言语缓慢、肝脾肿大 K-F(+)	100.3μg/g 干重 ( < 55.8μg/g 干重)
5	Wilkinson (1983)	男	31	12	9.5	黑便	肝性脑病、呕血、 门脉高压、肝衰。 K-F(+)	48mg/100g 干重 ( < 50mg/100g 干重)
6	Buffet (1984)	男	57	12	12	不自主运动	肝、脾肿大。 K-F(+)	428ug/g 干重 ( < 250ug/g 干重)
7	Guan (1985)	女	27	6	3.5	书写困难	步态障碍、吞咽困难、 扭转、上腹疼痛、肝脾 肿大。K-F(+)	104ug/g 干重 ( < 55ug/g 干重)
8	Macliden (1985)	男	61	26	0.02	不自主运动	震颤、肌张力 高、肝脾肿大, K-F(+)	3.65μm/g 干重 ( < 1.0μm/g 干重)
9	Imhof (1985)	女	40	22	?	不自主运动	言语不清、震颤、腹痛, 肝、脾肿大,K-F(+)	未测
10	Jpolio (1989)	男	33	1.25	1.2	腹水	左上腹痛、胸痛、肝 脾肿大,K-F(+)	31μg/g 干重 ( < 50μg/g 干重)
11	Cheng - ws (1992)	女	72	33	33	震颤	言语不清、肌僵直, 肝、脾肿大,K-F(+)	未测
本例	(1994)	男	39	3	1.5	震颤	言语缓慢、动作笨拙 腹痛、肝脾肿大 K-F(+)	未测

\* 单位为年

例极为罕见,其机制至今未能完全阐明。多数学者推测可能是肝铜沉积后,铜对肝癌的基因启动有“保护性”的抑制作用。实验研究证明,给雄性大鼠静注或皮下注射铜或醋酸铜后,明显地升高其肝铜水平,可抑制肝癌启动基因,并减少胸腺嘧啶脱氧核苷合成DNA<sup>[10]</sup>。Johnson在研究肝硬化并发PCL的病因时发现,血色病和乙型肝炎性肝硬化比率分别占36%和

42%,而原发性胆汁性肝硬化仅占3%,原发性硬化性胆管炎至今尚无报道并发PCL,而后二种肝硬化患者的肝铜含量约为正常人的30倍,与HLD患者肝铜含量约为正常人的50倍相接近<sup>[12]</sup>。

在文献报道的11例HLD并发PCL患者,接受青霉胺治疗后,其中7例经检测其肝铜含量均降低到接近正常人或杂合子携带者的水平。且有学者发现以神

经系统损害症状为主症的 HLD 患者肝铜水平低于表现为肝损害状的 HLD 患者。因此,驱铜治疗后,肝铜含量可能会减少到一种“非保护状态”的范围,使肝癌基因启动机率相应增高。但肝铜沉积的“保护机制”并非绝对,Lygren 报道的 1 例 HLD 就未曾使用青霉胺等驱铜剂;且临床胆汁郁积性肝硬化虽有肝铜含量增高,也可演变成肝细胞肝癌。

HLD 并发 PCL 患者的另一个特点是病程较长,年龄偏大,其平均病程为:13.47 ± 10.06 年,10 年以上 7 例,6 年以上 10 例;平均年龄 40.58 ± 16.25 岁。而我所统计 418 例 HLD 患者中,病程 6 年以上者仅 13 例(3%);40 岁以上者仅 24 例(5.7%)<sup>[14]</sup>。按 Deiss 的 HLD 病理分期,绝大部分 HLD 患者在诊断成立时已达活动性坏死后肝硬化期或多小叶性坏死后肝硬化期<sup>[13]</sup>,提示病程较长的 HLD 患者发生 PCL 的风险率增加;然而 Deiss 认为,通过确切的、系统的强力驱铜治疗,各病理期可能恢复逆转。Anderson 对 20 例各年龄段的 HLD 肝活检或尸检检查,发现多数患者仅有纤维增生和核内糖原沉着的休止期,或伴有脂肪变性的活动期,而表现为广泛性坏死的坏死后肝硬化患者并不太多。Barka 以铜长期饲小鼠,结果仅见肝细胞内铜及脂褐质沉着,门脉周围区纤维组织增生,而很少产生坏死。这也可能是 HLD 极少并发 PCL 的原因之一。

但尽管 HLD 合并肝癌的发生率很低,在有这类高风险率的 HLD 患者仍应注意发生肝癌的监测。

参考文献

[1] Lygren J. Hepatolenticular degeneration and juvenile cirrhosis in the same

family. *Lancet*, 1959, 2: 257 - 76

[2] Giuard PF. Degenerescence hepato - lenticulaire et cancer primitif du foie. *Lyon Med*, 1968, 28: 1395 - 407

[3] 鎌仓惠子,ほか. 肝癌を伴った Wilson 病の 1 例. *日本内科学会杂志*, 1975, 64: 232 - 8

[4] Terao H. An autopsy case of hepatocellular carcinoma in wilson's disease. *Acta Hepatol Japonica*, 1985, 23: 439 - 45

[5] Wilkinson ML, Portmann B, Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. *Gut*, 1983, 24(8): 767 - 71

[6] Guan R, Om J, Wong PK, et al. Primary hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease in a young woman. *Postgrad Med J*, 1985, 61(714): 357 - 9

[7] Madden JW, Ironside JW, Triger DR, et al. An unusual case of Wilson's disease. *Q J Med*, 1985, 55(261): 63 - 73

[8] Imhof M. Morbus Wilson end primares Leberzell - Karzinom. *Munch Med Wschr*, 1985, 127: 1001 - 2

[9] Buffet C, Servent L, Pelletier G, et al. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 1984, 8(8 - 9): 681 - 2

[10] Polio J, Eariquez RE, Chow A, et al. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *J Clin Gastroenterol*, 1989, 11(2): 220 - 4

[11] Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver*, 1992, 12: 42 - 5

[12] Johnson PJ, Krasner N, Portmann B, et al. Hepatocellular carcinoma in Great Britain: influence of age, sex, HBsAg status, and aetiology of underlying cirrhosis. *Gut*, 1978, 19: 1022 - 6

[13] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科技出版社. 第一版. 1995: 29 - 30

[14] Yang R. Clinical analysis of 418 patients with Wilson's disease in traditional Chinese medicine and Western medicine therapy. *Chung Hsi I Chih Ho Tsa Chih*, 1990, 10(3): 134 - 6

[15] 李国材. 原发性肝癌, 见叶维法主编, 临床肝胆病学. 天津科学技术出版社, 第一版, 1985: 809 - 32

收稿日期 1999 03 15



慢性丙型肝炎的抗病毒治疗现状(5) - 治疗方案

初治病人 标准治疗方案(加拿大和欧洲)为 IFN - α - 2b 皮下 3 次/周, 加上利巴韦林 1000 ~ 2000mg/d po, 尚无资料证明这一剂量是最佳剂量。目前需要临床试验来确定利巴韦林的最佳联合剂量, 也需要探索其它干扰素联合利巴韦林的新疗法。一些研究认为长效 IFN 1 次/周较常规短效 IFN - α(3 次/周)更为有效。

治疗前确定病毒基因型和滴度对于确定疗程很重要。单用 IFN - α 的资料显示如果病人 12 周 HCV RNA 定量分析仍阳性, 可列为无反应者, 应考虑终止这一治疗方案。血清 HCV RNA 不能预测疗程结束后的病毒是否会持续阴性或疾病是否会复发。但最初几周或几个月的定量 HCV RNA 至少可以预测哪些病人为无反应者, 因而可以减轻经济和身体(副作用)负担。

单用 IFN - α 复发的治疗 当 IFN - α 单用, 尤其是疗程为 6 个月时, 治疗后的复发很常见。初治病人应用联合疗法可明

显降低复发率。对于 IFN - α 单用复发者再用联合疗法 6 个月或 IFNα - con - 1(15ug, tiw)12 个月, 49 ~ 58% 的患者可产生持久反应率。

IFN - α 无反应者的治疗 高剂量的 IFN - α - 2b 并不能增加持久的病毒反应, 对 IFN - α 原发性无反应者再用联合疗法治疗的成功与否取决于病毒的基因型, 基因型 2 和 3 感染的再治疗效果要优于 1 型。有些无反应者实际上属于“反跳”, 这类病人再治疗也有较好的疗效。

对联合疗法无反应者 目前尚无良策, 最初几个月每日给予 IFN - α 的“诱导”疗法(如大剂量), 继以标准的 IFN 疗法, 可提高治疗的反应, 但不增加持久反应率。其它药物如非甾体类抗炎药、熊去氧胆酸并不加强抗病毒作用, 用免疫调节剂胸腺素可能有加强治疗反应的作用, 但长期疗效有待进一步研究。

*Sem Liver Dis*, 2000, 20(2): 185 - 199

马 军摘译, 段芳龄校