

驱铜治疗对肝豆状核变性患者局部脑血流量的影响

苏增锋¹, 胡文彬², 张 颖¹, 韩永升², 李传富³, 韩咏竹², 杨任民²

(1 安徽医科大学第三附属医院, 合肥 230061; 2 安徽中医学院神经病学研究所附属医院;

3 安徽中医学院第一附属医院)

摘要:目的 明确肝豆状核变性(HLD)患者局部脑组织血流灌注情况,探讨驱铜治疗对 HLD 患者局部脑组织血流灌注的影响。方法 采用磁共振灌注成像技术检测研究组 24 例 HLD 患者驱铜治疗前后豆状核、丘脑等部位的局部脑血流量(rCBF),并采用同法检测 18 例对照组;根据治疗阶段将 HLD 患者分为治疗前、短期治疗后、长期治疗后 3 个水平。结果 研究组治疗前双侧豆状核、右侧尾状核等多部位相对局部脑血流量(rrCBF)均值较对照组减低($P < 0.05$)。长期治疗后双侧豆状核、尾状核、丘脑等部位 rrCBF 均值较治疗前升高($P < 0.05$),短期治疗后各部位 rrCBF 均值与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 HLD 患者存在广泛部位的 rCBF 减低,短期驱铜治疗对 HLD 患者 rCBF 的影响不明显,长期、正规的综合驱铜治疗能使 HLD 患者的 rCBF 得到改善。

关键词:肝豆状核变性;磁共振灌注成像;局部脑血流量;驱铜治疗

中图分类号:R742.4 文献标志码:A 文章编号:1002-266X(2010)04-0012-03

Effect of decopper treatment on regional cerebral blood flow in patients with hepatolenticular degeneration

SU Zeng-feng¹, HU Wen-bin, ZHANG Ying, HAN Yong-sheng, LI Chuan-fu, HAN Yong-zhu, YANG Ren-min

(1 Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, P. R. China)

Abstract: **Objective** To clarify regional cerebral perfusion in patients with hepatolenticular degeneration (HLD) and to investigate the effect of decopper treatment to the regional cerebral perfusion in patients with HLD. **Methods** To detect the regional cerebral blood flow (rCBF) of lentiform nucleus, thalamus and other sites in 24 patients with HLD before and after decopper treatment by using MR-perfusion imaging technology. We also selected 18 healthy volunteers as control group. All HLD patients accepted MR-perfusion imaging examination at before, short-term after and long-term after decopper treatment. **Results** The mean relative regional cerebral blood flow (rrCBF) in bilateral lentiform nucleus, right caudate nucleus and other sites in HLD patients before treatment was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The mean rrCBF in bilateral lentiform nucleus, caudate nucleus, thalamus and other sites in HLD patients after long-term treatment was higher than treatment before ($P < 0.05$). The mean rrCBF in every position in HLD patients after short-term treatment was not significant improved. **Conclusion** There are reduction of rCBF in a wide distribution of brain in patients with HLD. The short-term treatment has no significant effect on rCBF in patients with HLD. The long-time and regular synthetic decopper therapy may lead to a significant improvement on rCBF.

Key words: hepatolenticular degeneration; magnetic resonance perfusion imaging; regional cerebral blood flow; decopper therapy

肝豆状核变性(HLD)系由于铜代谢障碍致使铜在肝脏及脑等全身组织器官中沉积而发病的一种

常染色体隐性遗传性疾病。迄今为止,尚未见采用磁共振灌注成像检测 HLD 患者局部脑组织血流量(rCBF)的报道,正规驱铜治疗对 HLD 患者 rCBF 的影响尚未明确。2006 年 1 月~2008 年 6 月,我们对 24 例 HLD 患者进行了研究,旨在探讨 HLD 患者

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金项目(2006KJ070C);安徽高校省级自然科学基金计划项目(KJ2008B702C)。

rCBF 变化及驱铜治疗对其影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究组为安徽中医学院神经病学研究所附属医院的 HLD 住院患者 24 例,均为住院前未经驱铜治疗的初诊患者,其中男 13 例、女 11 例,年龄 10~28(18.0±5.4)岁,病程 3 个月~8 a(3.15±2.63)a。全部患者均符合 HLD 的诊断标准^[1]。根据治疗阶段分为 3 个水平,即治疗前、短期治疗后和长期治疗后。患者住院予二巯基丙磺酸钠(DMPS)注射液 20 mg/(kg·d)静脉滴注,1 次/d,连用 6 d 为 1 个疗程,间歇 2 d 补充钙、锌、铁等微量和宏量元素,共治疗 8~12 个疗程约 2 个月,为短期治疗过程。患者出院后继续行青霉胺[25 mg/(kg·d)]、二巯基丁二酸[40 mg/(kg·d)]、葡萄糖酸锌和肝豆片等综合驱铜治疗近 1 a 及 1 a 以上,即为长期治疗过程。对照组选择 18 例均无血缘关系的年龄、性别均匹配的健康志愿者,所有志愿者无神经精神病史,神经系统及血清铜、铜蓝蛋白、铜氧化酶等铜代谢检查均正常,并无影响脑血流动力学的其他疾病。其中男 10 例、女 8 例,年龄 10~24(16.10±5.3)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 rCBF 检测方法 采用 1.5 T 超导磁共振诊断仪,造影剂采用钆喷酸葡胺注射液。分别在治疗前、驱铜治疗 2 个月及驱铜治疗 1 a 或以上时检查。先行头颅 MRI 平扫,然后行 MRI 灌注扫描(PWI):单次激发梯度回波 EPI(平面回波成像)序列,TR/TE=1 430/46 ms,翻转角 90°,从第七次扫描末经肘部静脉团注 0.4 ml/kg 的 Gd-DTPA,注药速度:成人 5 ml/s,儿童 4 ml/s。每次扫描 15 层,连续扫描 50 次,全部扫描时间 77 s。PWI 扫描完成后,每一个扫描层面共有 50 幅连续的图像,即总共 750 幅原始图像。PWI 原始图像转到 SUN ADW 2.0 工作站进行图像处理得到 rCBF 图。在 rCBF 图上测量额叶、顶叶、颞叶、枕叶、豆状核、丘脑、尾状核头、延髓、脑桥、中脑、小脑皮质、齿状核、海马、侧脑室旁白质部位的 rCBF 值,在病灶范围显示最大的层面进行。为避免灌注时间差的影响,计算相对局部脑血流量(rCBF)值,rCBF=患侧部位 rCBF/患侧白质 rCBF。

1.2.2 临床症状评分及尿排铜量测定 采用 Goldstein 改良 HLD 严重程度分级方法^[2]:由轻至重共分 6 级,对应分值为 0~5 分,驱铜治疗前后分别予以测定。采用原子吸收光谱法测定患者 24 h 尿排铜量,治疗前留取第 1 疗程时第 4 天尿铜,短期治

疗、长期治疗后留取最后一疗程第 4 天尿铜。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本比较采用 *t* 检验,多个均数间比较采用方差分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各部位 rCBF 治疗前双侧额叶、颞叶、左侧海马、左侧尾状核、双侧丘脑、左侧小脑皮质、左侧齿状核、双侧中脑、脑桥 rCBF 均较对照组减低($P < 0.05$),双侧豆状核、右侧尾状核部位也较对照组减低($P < 0.01$)。长期治疗后双侧颞叶、左侧海马、双侧豆状核、尾状核、丘脑部位 rCBF 均较治疗前升高($P < 0.05$),短期治疗后各部位 rCBF 与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),长期治疗后各部位 rCBF 与短期治疗后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组各部位 rCBF 比较($\bar{x} \pm s$)

部位	研究组			对照组
	治疗前	短期治疗后	长期治疗后	
左侧额叶	1.91±0.35*	1.92±0.43	2.02±0.47	2.44±0.64
右侧额叶	1.80±0.30*	1.76±0.43	1.95±0.47	2.37±0.65
左侧颞叶	1.37±0.35*	1.71±0.52	1.80±0.53*	2.14±0.91
右侧颞叶	1.58±0.52*	1.61±0.45	1.98±0.53*	2.39±0.99
左侧海马	1.74±0.27*	1.96±0.79	2.17±0.69*	2.40±0.89
右侧海马	1.92±0.43	1.68±0.63	2.18±0.76	2.38±0.99
左侧顶叶	1.64±0.35	1.56±0.31	1.65±0.38	1.84±0.47
右侧顶叶	1.63±0.25	1.52±0.21	1.64±0.21	1.84±0.50
左侧枕叶	1.81±0.26	1.79±0.38	1.90±0.39	2.14±0.66
右侧枕叶	1.94±0.31	1.69±0.23	2.01±0.41	2.08±0.60
左豆状核	1.61±0.38 ^Δ	1.83±0.38	2.11±0.61*	2.59±0.74
右豆状核	1.52±0.64 ^Δ	1.88±0.64	2.06±0.40*	2.63±0.73
左尾状核	1.88±0.32*	1.89±0.62	2.25±0.23*	2.61±0.67
右尾状核	1.70±0.40 ^Δ	1.88±0.60	1.93±0.27*	2.35±0.50
左侧丘脑	1.48±0.13*	1.72±0.41	1.71±0.23*	2.35±0.50
右侧丘脑	1.46±0.38*	1.56±0.22	1.77±0.38*	2.38±0.99
左小脑皮质	1.79±0.50*	1.74±0.32	1.81±0.34	2.22±0.66
右小脑皮质	1.75±0.37	1.53±0.30	1.77±0.32	2.06±0.55
左齿状核	2.15±0.41*	2.04±0.52	2.11±0.71	2.64±0.61
右齿状核	2.17±0.33	2.17±0.33	2.17±0.65	2.30±0.71
左侧中脑	1.47±0.55*	1.38±0.47	1.55±0.23	2.02±0.72
右侧中脑	1.27±0.48*	1.35±0.29	1.53±0.36	1.91±0.51
左侧脑桥	1.24±0.38*	1.25±0.29	1.29±0.14	1.47±0.29
右侧脑桥	1.25±0.39*	1.30±0.35	1.39±0.34	1.53±0.37
延髓	1.21±0.30	1.11±0.40	1.24±0.47	1.09±0.31

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$;与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 尿铜量及症状评分 研究组治疗前、短期治疗后及长期治疗后的排铜量分别为(41.29±23.64)、(17.33±7.11)、(11.22±5.59)mmol/24 h,短期治疗及长期治疗后 24 h 尿排铜量较治疗前减低($P < 0.01$),短期治疗后 24 h 尿排铜量与长期治疗后比

较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组治疗前、短期治疗后及长期治疗后症状评分分别为 (2.33 ± 0.71)、(1.67 ± 0.71)、(1.56 ± 0.73)，长期治疗后症状评分较治疗前降低 ($P < 0.01$)，短期治疗后症状评分与治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

HLD 患者的 rCBF 研究几乎均是通过 SPECT 显像来观察大脑各部位的血流灌注变化，以间接了解大脑的功能和代谢状况。Smith 等^[2]曾报道 HLD 患者双侧丘脑 rCBF 下降。HLD 主要病变在基底节^[3]。HLD 病理研究发现基底节毛细血管基底膜可见高电子密度物质（铜颗粒）沉积^[4]。83.3% 的患者伴有弥漫性的脑损害，临床表现与 rCBF 改变有一定关系^[5]。SPECT 能显示 HLD 患者脑部缺血部位，MRI 则可发现其脑部结构性改变，两者的范围并非一致，rCBF 下降范围大于 MRI 所示病损范围^[6]。MRI 灌注技术可显示毛细血管网血流情况，提供 rCBF、局部脑血容量（rCBV）和造影剂平均通过时间（MTT），评价提供周围组织氧和营养物质的功能状态。rCBF 在评价血流灌注信息方面比 rCBV 敏感^[7]。本研究发现 HLD 患者 rCBF 均值降低，以双侧豆状核、右侧尾状核部位最为明显，与 MRI 提示的受累部位一致，双侧额叶、颞叶、左侧海马、左侧尾状核、双侧丘脑、左侧小脑皮质、左侧齿状核、双侧中脑、脑桥部位 rCBF 均值亦降低，提示 rCBF 下降范围大于 MRI 所示病损范围。

正规驱铜治疗前后各部位 rCBF 也存在变化。本研究发现长期驱铜治疗后双侧额叶、左侧海马、双侧豆状核、尾状核、丘脑部位 rCBF 均值较治疗前及短期治疗后升高，与临床症状的改善相一致。提示虽然通过正规驱铜治疗 HLD 患者体内铜可以较快地排出体外，但 rCBF 及临床症状却需长期治疗才能获得改善，可能与受损的组织修复需要一定的

时间有关。据此推测长期治疗后 rCBF 改善是 HLD 临床症状改善的重要机制之一。

肝豆片有细胞内排铜和使细胞内锌含量增加的作用，细胞内铜、锌比值也显著降低，细胞内呈现低铜高锌的改善^[8]。坚持青霉胺长期治疗临床症状消失或显著改善患者，不但其过量蓄积的组织铜得以消除，尚可防止对组织细胞有损害的新的过量铜蓄积^[9]。驱铜治疗后，血清氧化物水平下降，抗氧化物水平上升，且后者改变更明显^[10]。综上所述，长期驱铜治疗能够使 HLD 患者 rCBF 得到改善。

参考文献：

- [1] 孙怡, 杨任民. 实用中西医结合神经病学 [J]. 北京: 人民卫生出版社, 1999; 531-546.
- [2] Smith FW, Gemme HG, Sharp PE, et al. Technetium-99m HMPAO imaging in patients with hasal ganglia disease [J]. BR J Radiol, 1988, 61 (730): 914-920.
- [3] Duchon LW. Nutritional deficiencies and metabolic disease [M]. 4th ed. London: Edward Arnold, 1984; 595-599.
- [4] 梁秀龄, 刘焯霖, 陈嵘, 等. 肝豆状核变性的系列研究 [J]. 中山医科大学学报, 1996, 17 (3): 162.
- [5] 周润锁, 邓敬兰. SPECT 脑血流灌注显像在肝豆状核变性患者中的应用 [J]. 陕西医学杂志, 1998, 27 (4): 205-207.
- [6] 崔荣太, 黄远桂. 肝豆状核变性单光子发射计算机扫描与 MRI 对照研究 [J]. 人民军医, 1997, 40 (8): 489-490.
- [7] Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, et al. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24 (3): 436-443.
- [8] 汤其强, 杨任民, 韩咏竹, 等. 肝豆汤对肝豆状核变性皮肤成纤维细胞模型铜代谢的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (1): 37-39.
- [9] 李乃忠, 瞿治平, 徐培康, 等. 肝豆状核变性患者血清Ⅲ型胶原测定的临床价值 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1992, 18 (1): 9.
- [10] 张尊胜, 杨任民. Wilson 患者驱铜及抗氧化治疗前后血清中氧化物和抗氧化物水平的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2000, 35 (4): 266-268.

(收稿日期: 2009-09-16)

· 医学前沿 ·

饮食和遗传性肥胖通过促进 IL-6 和 TNF 表达导致肝脏炎症与肿瘤

流行病学研究显示超重和肥胖能够增加罹患癌症的风险。肝癌是最易受肥胖影响的一类癌症，现已证实小鼠的肥胖无论是饮食性还是遗传性都可能是肝脏肿瘤的致病因素。

最近的研究发现 (*Cell* 2010, 140:197-208)，肥胖导致的肝癌细胞依赖于肿瘤促进细胞因子 IL-6 和 TNF 的过度分泌，这些因子可导致肝脏炎症和致癌性转录因子 STAT3 的活化。肥胖引起 TNF 和 IL-6 分泌增加，促进肝脏脂肪积聚并导致肝脏炎症，从而导致小鼠肝细胞癌，TNF 受体 1 缺乏可阻止脂肪诱导的肝损伤和肝细胞癌，敲除 IL-6 基因可阻止肥胖引起的肝细胞癌发生。肥胖引起的慢性炎症以及 IL-6、TNF 的过度分泌也可增加其他癌症发生的风险。

(韩磊 摘译)