

肝豆状核变性的诊治专题

· 述评 ·

肝豆状核变性驱铜治疗的再认识

杨任民

(安徽中医学院神经病学研究所, 合肥 230031)

摘要: 肝豆状核变性即 Wilson 病 (WD), 是少数几种可治的神经遗传性疾病之一。目前国内外常用的驱铜药物有青霉胺、曲恩汀、锌制剂和四硫钼酸盐。本文作者结合自己多年丰富的临床经验提出, 青霉胺与曲恩汀并不适用神经型 WD 患者的初始治疗, 而锌制剂可用于 WD 患者的初始以及终身维持治疗。对 WD 患者的低铜饮食笔者也提出了自己的观点。

关键词: 肝豆状核变性; 青霉胺; 曲恩汀; 锌制剂; 四硫钼酸盐; 低铜饮食

中图分类号: R971; R742.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2010)05-0257-04

Update on decopper treatment in patients with hepatolenticular degeneration

YANG Ren-min

(Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230031, China)

Abstract: Hepatolenticular degeneration, also called Wilson's disease (WD), is one of the curable genetic diseases in the field of neurology. Drugs commonly used in clinic include D-penicillamine, trientine, zinc and tetrathiomolybdate. The author of this review indicates that D-penicillamine and trientine are not proper to the WD patients with neurological symptoms in initial treatment, and zinc may be good in initial treatment and life-long maintenance. This review also describes the new opinion about low copper diet for WD patients.

Key words: hepatolenticular degeneration; D-penicillamine; trientine; zinc; tetrathiomolybdate; low copper diet

肝豆状核变性即 Wilson 病 (WD), 是少数几种可治的神经遗传性疾病之一。WD 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病, 是位于 13q14.3 的致病基因 ATP7B 突变, 产生铜在体内各脏器尤其在脑与肝脏内缓慢进行性沉积, 导致铜毒性对受累脏器的损伤, 出现脑和肝脏等多种临床症状。因此, 主要治疗措施包括限制饮食中铜的摄入、阻碍铜在肠道内的吸收以及使用驱铜剂以增加尿液和粪便排铜, 造成机体的铜负平衡状态, 以逐渐降低体

内铜的蓄积和铜对机体的毒性作用。绝大多数 WD 患者通过内科综合驱铜治疗可减缓临床症状, 恢复正常的工作学习或 (和) 日常生活。目前国内外常用的 WD 治疗药物有青霉胺 (D-penicillamine)、曲恩汀 (trientine)、锌制剂 (zinc) 和四硫钼酸盐 (tetrathiomolybdate)。

1 常用驱铜药物的应用现状

1.1 青霉胺

1956 年 Walshe 率先采用青霉胺治疗 2 例 WD 患者, 并证实该药有增高尿排铜作用^[1], 青霉胺也是首个获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的治疗 WD 的口服驱铜药。此后多项临床研究证明, 青霉胺具有强力的尿排铜作用, 可产生持久的铜负平衡。因此, 1956 年之后的 20 余年内, 该药广泛用于 WD 的临床内科治疗。

收稿日期: 2010-03-31; 修回日期: 2010-04-13

作者简介: 杨任民, 教授, 主任医师, 博士生导师。从事神经内科临床、科研及教学工作近 60 年, 第一届中华医学会神经科分会委员, 目前兼任华东地区六省一市神经病学协作委员会主委和秘书长, 1995 年主持国家自然科学基金项目: 肝豆状核变性的中西医结合基础研究 (No 395770878) 和国家中管局项目多项。先后主持的 1982 年“肝豆状核变性的实验与临床研究”获安徽省科技成果三等奖; 2000 年“肝豆状核变性的中西医结合基础与临床研究”获安徽省科技进步一等奖。

国内大多数神经病学教科书和参考书仍一致推荐青霉胺作为各型WD的首选药物^[2-5]。然而50余年的临床实践显示,接受青霉胺治疗的WD患者25%~30%可出现各种不良反应,包括皮疹、发热等急性过敏反应;骨髓抑制、蛋白尿等亚急性毒性反应;以及可能影响胶原和免疫系统的慢性中毒反应,如皮肤皱纹、腹部疤痕形成、穿通性匍形性弹性组织变性等皮肤损害,肺出血-肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、系统性红斑狼疮及重症肌无力等较严重的免疫系统疾病,并可因此出现停药、减量或需加用糖皮质激素等^[6]。笔者等^[7]针对接受口服青霉胺治疗的128例WD患者的观察发现,45例(35%)于用药后数小时至66天内发生食欲不振、呕吐、发热、药疹、周围血白细胞或(和)血小板减少以及蛋白尿等不良反应。

更令人担忧的是,神经型WD患者使用青霉胺进行初始治疗,约20%~50%的患者早期(多数为4周内)即发生脑症状恶化^[6,8],其中约25%的患者虽经积极治疗,但已恶化的神经症状仍不能恢复到治疗前水平,不少患者因此造成严重影响生活的致残^[9-11]。这种治疗后的恶化现象可能由于青霉胺的螯合机制,将肝脏内储积的大量铜转移至血液,使血中游离铜水平升高,导致铜毒性增高;部分游离铜转移至脑内,使脑内铜积蓄增多,引起脑症状的恶化。Walshe等^[12]应用青霉胺治疗一组神经型WD患者,当出现青霉胺毒性反应后,便更换曲恩汀、锌制剂或二巯基丙醇继续治疗,该组137例WD患者中有57例(41%)症状获得缓解,36例(26%)遗留轻微神经缺失症状,24例(18%)遗留严重致残,20例(15%)死亡。其中30例(22%)在治疗初期阶段神经症状即加重,该30例中有10例最终致残。虽然治疗前并未发现任何预示患者脑部症状可能在初始治疗后恶化乃至死亡的迹象,但是这些初始治疗后恶化甚至死亡的病例,以严重肌张力障碍表现型居多。Merle等^[13]报道,长期随访163例接受青霉胺治疗的WD患者,有70.3%的患者出现青霉胺

不良反应,31%为严重不良反应,其中58例神经型WD的预后显示,54%改善,22%无变化,24%症状恶化,部分患者恶化症状始终未得到改善。

因此,近年来绝大多数欧美神经科临床医师并不推荐青霉胺作为神经型WD患者的初始治疗。

1.2 曲恩汀

曲恩汀是一种新型的多胺类金属螯合剂,与青霉胺类似能促进WD患者的尿排铜。国内神经科专著^[2-3,5]报道,其疗效和药理作用与青霉胺基本相同,不良反应小。Walshe于1982年率先报道曲恩汀用于WD患者^[14],同年美国推荐其用于不能耐受青霉胺WD患者的青霉胺替代品或二线药物^[8]。

Walshe^[14]早年认为,曲恩汀的尿排铜疗效与青霉胺接近,甚至优于青霉胺,而不良反应甚少。但迄今关于曲恩汀毒副作用的研究尚缺乏大样本的确切研究结果。小样本研究报道,在开始服药后的几周内,患者可出现骨髓抑制和蛋白尿,长期服药可能出现系统性红斑狼疮、肺出血-肾炎综合征等免疫性疾病。为此,建议临床应谨慎使用曲恩汀,这也是迄今曲恩汀未能推广应用的主要原因^[9]。近年,Brewer等^[15]对曲恩汀与四硫钼酸盐行双盲研究表明,曲恩汀用于神经型WD初始治疗时,约24%患者出现神经症状恶化,其中半数因神经症状持续加重而死亡。因此,曲恩汀与青霉胺类似,也不适宜用于神经型WD患者的初始治疗。

1.3 锌制剂

1961年Schouwink率先针对2例口服青霉胺的WD患者加服硫酸锌以增强驱铜效果。Hoogenraad^[16]对单独口服硫酸锌治疗的WD患者进行临床疗效及不良反应的长期随访发现,锌可降低铜的毒性作用,其主要机制为锌可诱导肠道细胞金属硫因(一种小分子蛋白,其编码基因位于第16号染色体)与铜结合,并随粪便排除体外,阻止铜的再吸收。而且锌还可以阻止内源性铜从唾液、胃液及其他胃肠分泌液中再吸收,长期服用锌可达到机体的铜负平衡,故推荐锌制剂用于WD患者的初

始治疗和终身维持治疗。锌制剂对神经型 WD 的初始治疗尚未见引起早期症状恶化的不良反应^[16-17]。因此欧美神经科医师一致推荐锌制剂用于治疗症状前期 WD 和妊娠 WD 患者, 以及神经型 WD 的初始治疗和各型 WD 的维持治疗^[18-20]。虽然个案报道, 长期服用锌制剂后, 其毒性可累及脂质代谢^[18]、免疫功能^[21]和罹患胰腺炎^[22]等, 但随后均为专题研究否定^[9]。锌制剂的常见不良反应为胃部不适、恶心等胃肠道症状, 有个别报道口服醋酸锌引起镰状细胞性贫血^[9]。醋酸锌^[14-19]、葡萄糖酸锌^[23]对胃部的刺激明显较硫酸锌轻。因此, 目前醋酸锌或葡萄糖酸锌已替代硫酸锌用于 WD 治疗。

1.4 四硫钼酸盐

四硫钼酸盐具有双重抗铜作用, 在胃肠道内其与食物中的铜以及其他蛋白质形成不能吸收的复合物, 随粪便排出; 在血液中可与铜和白蛋白结合成无毒复合物。尽管有将四硫钼酸盐用于各型 WD 患者的初始治疗^[9], 但 FDA 尚未批准四硫钼酸盐用于 WD 治疗。

2 WD 的分期分型及规范治疗

传统的 WD 内科治疗包括低铜饮食、阻止饮食中铜的吸收以及应用驱铜药尤其是螯合剂促进铜的排泄。近年提出根据 WD 的不同类型和不同病期, 制定出不同的治疗方案。一般将 WD 分为无症状(症状前期)和有症状(症状外显型)两大类; 症状外显型又可分为神经型和精神型(脑型)、肝型和神经-肝型(脑-内脏型)3 型。WD 驱铜疗法的全程治疗分为初始治疗和终身维持治疗 2 个阶段。

初始治疗^[9, 19-20]是指 WD 患者首次应用驱铜治疗。一般推荐无症状型、孕妇、早期肝型及早期神经型 WD 患者, 均适宜采用口服锌制剂治疗; 肝型 WD 患者宜接受曲恩汀联合锌制剂治疗; 神经型(含精神型)WD 患者宜口服锌制剂单药或锌制剂联合四硫钼酸盐治疗。维持治疗以曲恩汀、青霉胺和锌制剂等药物的单用或联用为主。

3 低铜饮食的新观点

国内神经病学教科书要求 WD 患者“限制含铜多的饮食”^[2-5]。目前认为, 初始治疗期, 患者的食物铜摄入量应限制在一日 1 mg 以下(婴幼儿为一日 0.5 mg); 而维持治疗期, 铜的摄入可适当放宽为一日 1.0 ~ 1.5 mg(正常成人每日从食物中吸收铜 2 ~ 5 mg)。国外 WD 专家 Shimizu 等^[24-25]认为, 在治疗开始后的 4 月内应严格控制低铜饮食; 而维持期除贝壳类、坚果类和动物内脏等含有高铜的食物不宜摄入外, 并不需严格低铜饮食。

4 结语

青霉胺与曲恩汀不适用神经型 WD 患者的初始治疗, 而锌制剂可用于 WD 患者的初始和终身维持治疗。根据 WD 的不同类型和不同病期, 不同的治疗方案更体现个体化。关于 WD 患者低铜饮食的具体方案, 也许临床还需进一步摸索。

参考文献:

- [1] Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease[J]. Am J Med, 1956, 21 (4): 487-495.
- [2] 贾建平. 神经病学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 285-286.
- [3] 吴江. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 258.
- [4] 王维治. 神经病学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1110-1111.
- [5] 王新德. 实用临床神经病学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 391-392.
- [6] Scheinberg IH, Sternich I. Wilson's disease [M]. In: Smith LH (ed). Major problems in internal medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1984: 86-91.
- [7] 杨任民, 鲍远程, 江停战, 等. 青霉胺副反应的探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 1986, 5 (2): 91-93.
- [8] Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy [J]. Arch Neurol, 1987, 44 (5): 490-492.
- [9] Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease [J]. Proc Soc Exp Bio Med, 2000, 223 (1): 39-46.
- [10] Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease [J]. Pediatr Int, 1999, 41 (4): 419-422.

- [11] Bavdekar A. Therapeutic and management challenges in Wilson's disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(7): S391-S395.
- [12] Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease[J]. Q J Med, 1993, 86(3): 197-204.
- [13] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, *et al.* Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1): 115-120.
- [14] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride[J]. Lancet, 1982, 319(8273): 643-647.
- [15] Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, *et al.* Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson's disease[J]. Arch Neurol, 2006, 63(4): 521-527.
- [16] Hoogenraad TV. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice[J]. Brain Dev, 2006, 28(3): 141-146.
- [17] Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies[J]. J lab Clin Med, 1998, 132(4): 264-278.
- [18] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V. The treatment of Wilson's disease with zinc: IX: Response of serum lipids[J]. J Lab Clin Med, 1991, 118(5): 466-470.
- [19] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease[J]. Ann NY Acad Sci, 2009, 77(1): 1-15.
- [20] Marcellin M, Di Ciommo, Callea F, *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10 year follow-up study[J]. J Lab Clin Med, 2005, 145(3): 139-143.
- [21] Brewer GJ, Johnson V, Kaplan J. Treatment of Wilson's disease with zinc: XIV studies of the effect of zinc on lymphocyte function[J]. J Lab Clin Med, 1997, 129(6): 649-652.
- [22] Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ, Abrams GD, *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc. V. changes in serum levels of lipase, amylase and alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease[J]. J Lab Clin Med, 1989, 114(5): 520-526.
- [23] 杨任民. 肝豆状核变性 [M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 207-265.
- [24] Shimizu N. Wilson's disease[J]. Neurol Med, 2009, 71(5): 481-485.
- [25] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan. Wilson's disease[J]. Medicine, 1992, 71(3): 139-164.

(责任编辑: 张薇薇)



• 全球医药快讯 •

FDA 批准 carginic acid 治疗高氨血症

近日美国 FDA 批准 carginic acid (Carbaglu) 片剂用于治疗高氨血症。因 *N*-乙酰谷氨酸合酶 (NAGS) 缺乏引起的体内血氨水平升高所致的永久性中枢神经系统损害, 为罕见的遗传性疾病, 如不及时治疗, NAGS 缺乏引起的高氨血症会危及患者生命。

一项用药期为 6 月~21 年不等的包含 23 例 NAGS 缺乏患者的临床研究评估了本品的安全性和有效性。患者在用药后 24 小时内血氨水平开始降低, 并在 3 天内降至标准水平。大多数患者的用药结果显示, 长期使用本品可使血氨浓度维持在正常水平。

本品的常见不良反应有呕吐、腹痛、发热、扁桃体炎、贫血、耳部感染、腹泻、鼻咽喉炎症和头痛。治疗急性高氨血症时, 推荐本品初始剂量为一日 100~250 mg/kg, 随后视血氨水平调整剂量, 维持剂量为一日 10~100 mg/kg。本品也推荐用于因 NAGS 缺乏引起的慢性高氨血症的降血氨治疗。

FDA 批准胰酶制剂 pancrelipase

近日, 美国 FDA 宣布再批准一种胰酶制剂 (PEP)——pancrelipase (Pancreaze) 缓释胶囊。本品是获得 FDA 批准的第 3 个胰酶制剂。本品由强生公司生产, 为美国至少 200 000 例需接受此类药品治疗的患者提供了更多选择。

胰酶制剂能帮助体内无法产生足够胰酶的患者改善消化功能。这些患者包括囊性纤维化患者、慢性胰腺炎患者、胰腺肿瘤患者、部分或全部胰腺摘除者。