

Wilson 病临床症状特征和中医证型分析

叶群荣,胡纪源,王共强,韩咏竹,饶烧,赵静,马心锋,张杰

(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院,安徽合肥 230001)

[摘要]目的 分析 Wilson 病(Wilson's disease, WD)临床症状特征和中医证型。方法 回顾性分析 2007 年 1 月至 2010 年 12 月 410 例未驱铜治疗的 WD 患者的临床症状特点及中医证候。结果 410 例 WD 患者多为青少年,以锥体外系统损害和肝损害症状为首发症状,以无症状转氨酶升高为主要临床表现;15 岁以下者,以肝肾不足型、肝肾阴虚型为主;15~30 岁者仍以肝肾不足型、肝肾阴虚型为主,但湿热内蕴型、肝风内动型、气血两亏型比例明显增加。肝肾不足型、肝肾阴虚型、湿热内蕴型病程相对较短,肝风内动型病程相对较长。结论 WD 多在青少年发病,以肝、脑、肾损害症状为主要临床表现,以肝肾不足型、肝肾阴虚型、湿热内蕴型、肝风内动型为主要中医证型,发病早期以肝肾不足型、肝肾阴虚型多见。

[关键词]Wilson 病;临床特征;中医证型

[中图分类号]R742.4 **[文献标志码]**A **[DOI]**10.3969/j.issn.1000-2219.2013.04.012

Wilson 病(Wilson's disease, WD),是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病,由于铜沉积在全身多脏器和组织中,从而引起相应脏器和组织的功能障碍。早期驱铜治疗后,患者能获得长期临床缓解。中医辨证治疗 WD 在减轻症状、减少并发症方面有一定优势,但有关 WD 中医证型特征研究的临床文献较少,本研究通过分析大样本中国 WD 患者临床症状特征和中医证型特点,对 WD 中医证型分布规律进行初步探讨。

1 临床资料

1.1 纳入标准 410 例均为 2007 年 1 月至 2010 年 12 月在安徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院、院外未进行驱铜治疗的 WD 患者,全部病例均符合杨任民 WD 诊断标准^[1],所有病例均有较完整的病史与神经系统检查记录。

1.2 排除标准 排除脑炎、脑外伤、脑血管病、脑肿瘤、药物、中毒及其他神经系统变性疾病所致的锥体外系症状;排除病毒性肝炎及其他原因所致的肝脏损害。

1.3 辨证分型 对所有 WD 患者由我科两位以上主治医师根据患者的症状、体征、舌苔、脉象,四诊合参。根据洪铭范等^[6]的中医证型分类方法,再结合 WD 患者临床表现特点,分为以下 7 型。

1.3.1 肝肾不足型:腰脊疼痛或腰膝酸软,麻木抽搐,不能持重,目眩耳鸣,虚烦不寐,小儿佝偻,关节肿痛,屈伸不利,气短乏力,腰膝酸软,肋下隐痛,舌

质淡红,舌苔花剥,脉象细数。

1.3.2 肝肾阴虚型:四肢震颤或舞蹈徐动,筋脉拘急扭转,舌强言謇,吞咽困难;头晕目眩,健忘多梦,咽干口燥,脘酸膝痛,五心烦热,颧红盗汗;男子腰酸遗精,女子月经初潮较迟或量少色红,渐至经闭;腹大如鼓,腹壁青筋暴露,面色黧黑,齿鼻出血,小便短少;舌红或绛,苔少,脉细数或弦细。

1.3.3 气血两亏型:四肢乏力抖动或徐动,筋脉拘紧,动作笨拙,步态不稳;面色苍白或萎黄,头晕目眩,唇甲淡白,流涎清稀,语言低微或少气懒言,腰膝酸软,虚喘自汗,心悸失眠,或吐血、便血、齿鼻出血、皮下瘀斑;女子月经后期,量多色淡;或目光呆滞,反应迟钝,神思恍惚,善悲欲哭,夜寐不宁,或昼伏夜起;舌淡,苔少或薄白,脉细弱。

1.3.4 湿热内蕴型:头身困重,身热不扬,动摇不灵,或四肢抖动,拘急挛缩;胸腹痞闷,纳呆呕恶,流涎,口苦口臭,咽干渴不欲饮,或面目肌肤发黄,色泽鲜明如桔,大便不调,小便黄赤;或腹大坚满,肋下痞块,下肢浮肿;舌红,苔黄腻,脉弦滑而数。

1.3.5 肝风内动型:肢体震颤或蠕动,关节屈伸不利,言语謇涩,急躁易怒,头晕耳鸣,两目干涩,面白无华,爪甲不荣,拘挛急迫,肢体麻木,肌肉瞤动。女子月经量少色淡,甚则闭经,舌淡红少津,苔白,脉弦细。

1.3.6 痰蒙清窍型:精神抑郁,表情淡漠,喃喃自语,善悲欲哭,举止失常;或神昏少言,语无伦次,手抖撮空,甚则昏迷;或突然仆地,全身抽搐,双目上视,口吐痰涎,喉中异声,二便失禁;舌淡胖,苔白腻,脉滑。

1.3.7 痰火扰心型:心烦失眠,心悸易惊,面红气

基金项目:安徽中医学院自然科学基金项目(2011zr011B);

安徽省卫生厅中医药科研项目(2012zy65)

作者简介:叶群荣(1978-),男,硕士,主治医师

粗,双目怒视,胡言乱语,詈骂叫号,哭笑无常;或狂躁妄动,打人毁物,逾垣弃衣,不避亲疏,口苦气秽,大便秘结,小便黄赤;舌红少津,苔黄腻,脉滑数。

1.4 一般资料 病例来自2007年1月至2010年12月在安徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院、院外未进行驱铜治疗的410例WD患者。其中男253例,女157例,年龄3~57岁,平均(18.3±9.27)岁;发病年龄1~48岁,平均(16.70±9.13)岁。

2 方法

分析WD患者首发症状平均年龄分布,临床症状构成比;统计中医证型分布构成比并按不同年龄段及病程进行比较。

3 结果

3.1 WD首发症状平均年龄分布 WD发病年龄以青少年为主,其中1~10岁者99例,11~20岁者197例,21~30岁者83例,31~40岁者19例,41~60岁者12例。见表1。

表1 410例WD患者的首发症状及其年龄

首发症状	n	年龄/岁	均数/岁	中位数/岁
无症状转氨酶升高	78	3~31	10.7	9.0
锥体外系症状	180	6~56	18.8	17.0
精神症状	14	11~38	19.7	18.0
睡眠障碍	1	24	24.0	24.0
癫痫	1	15	15.0	15.0
消化道症状	4	1~20	11.3	12.0
肝症状	84	5~52	18.9	16.0
泌尿系统症状	3	12~25	16.7	13.0
骨关节症状	11	6~26	12.2	10.0
造血系统症状	5	14~27	20.4	20.0
铜生化异常(有家族史检查)	24	2~28	12.7	13.5
眼症状	4	15~35	23.5	22.0
皮肤症状	1	23	23.0	23.0

3.2 WD临床表现 236例WD患者存在脑损害症状的临床表现:言语障碍180例,震颤139例,动作笨拙和(或)运动迟缓130例,流涎103例,步态不稳90例,精神症状73例,饮水呛咳67例,肌张力障碍(包括扭转及徐动、肌僵直)66例,舞蹈11例,吞咽困难34例,记忆力下降15例,癫痫6例。141例肝型患者的临床表现:腹胀43例,黄疸41例,乏力41例,纳差41例,双下肢浮肿36例,眼睑浮肿7例,黑便4例。其他系统表现主要有:皮肤变黑41例,骨关节痛33例,鼻出血27例,月经紊乱12例,牙龈出血8例,血尿6例,胚胎发育停止并人工流产4例。

3.3 WD中医辨证分型

3.3.1 WD中医证型分布:410例患者中医证型构成比由高到低,分别为肝肾不足型、湿热内蕴型、肝肾阴虚型、肝风内动型、气血两亏型、痰蒙清窍型、痰火扰心型。见表2。

表2 410例WD患者的中医证型分布

证型	n	构成比	证型	n	构成比
肝肾不足	175	0.427	肝风内动	51	0.124
肝肾阴虚	73	0.178	痰蒙清窍	6	0.015
气血两亏	25	0.061	痰火扰心	2	0.005
湿热内蕴	78	0.190	合计	410	1.000

3.3.2 WD中医证型和年龄的关系:15岁以下的WD患者以肝肾不足型、肝肾阴虚型为主;15~30岁仍以肝肾不足型、肝肾阴虚型为主,但湿热内蕴型、肝风内动型、气血两亏型比例明显增加;大于30岁则以肝风内动型为主。见表3。

表3 不同年龄WD患者中医证型分布

年龄/岁	例数						
	肝肾不足	肝肾阴虚	气血两亏	湿热内蕴	肝风内动	痰蒙清窍	痰火扰心
<15	91	25	5	31	0	0	0
15~30	77	47	17	38	36	6	2
≥30	7	1	3	9	15	0	0

3.3.3 WD中医证型和病程的关系:肝肾不足型、湿热内蕴型病程相对较短,肝肾阴虚型、肝风内动型病程相对较长。见表4。

表4 不同病程WD患者中医分型分布

病程/年	例数						
	肝肾不足	肝肾阴虚	气血两亏	湿热内蕴	肝风内动	痰蒙清窍	痰火扰心
≤0.6	106	32	9	46	13	4	1
0.7~3.0	55	30	11	18	27	2	0
≥3.0	10	11	5	12	17	0	1

4 讨论

4.1 WD的临床特点 410例WD患者以青少年为主,以神经系统损害或肝脏损害起病者多见,以无症状性转氨酶升高为主要临床表现。40岁以后发病患者仅13例,以脑内脏型为主。

WD由于铜沉积在机体各个组织、器官而出现复杂多样的临床症状,典型特征主要包括肝、脑、肾损害症状。儿童患者可仅表现为转氨酶升高、肝肿大,重则表现为腹胀、黄疸、浮肿,呈急慢性肝炎、代偿或失代偿肝硬化、脾大、脾功能亢进、暴发性肝衰竭、Coombs阴性溶血、消化道出血等多种发病形式。肾脏损害表现为血尿、尿量减少、小便混浊等。脑损害症状以锥体外系损害所致运动障碍为主,表

现为口齿不清、震颤、动作不协调、流涎、步态障碍、饮水呛咳、肌张力障碍和(或)姿态异常、吞咽困难、舞蹈症、手足徐动症、肌阵挛等。本研究结果显示,构音障碍是出现频率最高的脑损害症状(43.90%)。构音障碍包括讲话声音低、言语内容含糊不清、语调不连贯,言语呈吟诗样、断续性等特征。WD患者脑损害除锥体外系损害之外,同时伴有锥体系、小脑、脑干损害,患者出现延髓麻痹,因而构音障碍出现频率较高。贺雯等^[2]、齐伟哲等^[3]对21例及48例WD患者早期临床症状进行研究,均认为震颤为WD的最常见症状,这可能与其研究样本量较少有关。震颤发生频率次之(33.90%),以姿势性最为常见,也可以是静止性的、意向性的,几乎各种类型震颤均可见。10~16岁青少年患者四肢肌张力障碍导致肢体姿势异常,不能完成写字、系纽扣等精细动作,行走时步态不稳,严重时肢体扭转,痛性痉挛。面部肌张力障碍致表情异常,口咽部肌肉运动障碍常致流涎、饮水呛咳,吞咽困难。

WD患者的神经症状中非运动障碍包括精神症状、智能障碍、睡眠障碍、癫痫及自主神经功能障碍。本研究结果表明,WD患者出现精神症状并不少见,410例WD患者中73例(17.80%)存在精神症状,几乎所有精神症状均可在WD中出现,单从临床表现难以与其他精神疾病鉴别,但精神症状为唯一表现的患者少见,多同时存在神经系统损害症状体征。智能障碍多表现为记忆力减退(15例)、学习成绩下降(6例)、思维迟钝(3例)、注意力不集中(2例);睡眠障碍(18例)常常和情感障碍同时出现;癫痫表现为全身强直-阵挛发作(3例)、局灶性发作(1例)、颞叶癫痫(1例)、失神发作(1例)等;自主神经功能障碍以油性皮肤面容(脂颜)、便秘多见。本研究发现,WD患者除在发病同时有骨关节痛(8.05%)、鼻腔出血(6.59%)外,既往病史中还有9例患者自幼有反复鼻出血,22例既往存在自发性骨折病史。临床还发现单一表现为其他系统症状而就诊,如皮肤损害,常表现为全身皮肤黑(10%)、双下肢小腿内侧皮肤发黑、皮纹、鱼鳞癣;女性患者出现月经紊乱(2.93%)、胚胎发育停止(2.93%)。还有报道指出,少数患者有肥胖、不孕症、第二性征发育异常等^[4-5]。综上所述,WD青少年期发病,早期主要症状包括:①不明原因肝损害症状,表现为转氨酶升高、肝硬化、脾大、脾功能亢进等;②不明原因脑损害症状,表现为运动障碍,尤其是锥体外系症状;还有精神异常、性格改变、智力下降等;③不明原因肾损害症状,表现为反复或持续性血尿、蛋白尿、水肿等。次要症

状:①不明原因的溶血性贫血;②不明原因的骨关节痛;③青少年期出现不明原因的皮肤变黑;④自幼即有反复鼻出血;⑤不明原因的月经紊乱。

4.2 WD的中医证候分析 WD临床表现为震颤、扭转痉挛、精神障碍、肝大、脾大、腹水等,可分别归属于中医“颤证”、“癲狂”、“积聚”、“黄疸”等范畴^[6-7]。《素问·至真要大论》认为“诸风掉眩,皆属于肝”,提出肝风内动的病机学说。明代楼全善《医学纲目·肝胆部·破伤风·颤振》强调内热、痰湿等对颤证发病的影响:“诸禁鼓栗,如丧神守,皆属于热。鼓栗亦动摇之意也,此症多由风热相合,也有风寒所中者,亦有风挟湿痰者,治各不同也。”指出在阴血亏虚的基础上出现脾胃虚弱,导致气血亏虚、肾精不足、髓海不足、痰热内生,从而阻滞脑脉,更加剧内风暗动。阴虚风动为本,内风痰瘀为标;内风暗动、痰瘀交阻为其病理因素,故WD总属虚实夹杂,重在阴虚。

WD的中医证型种类繁多,其根本病机在于肾阴(精)不足。“脑为髓海”(《灵枢·海论》),故肾气盛则筋骨强健、动作敏捷、精力充沛;肾虚髓亏则筋骨失荣、动作缓慢、神疲乏力,出现“骨摇”、“呆愚”之证;虚火内生,火性炎上,心神被扰,则神志癫狂;火灼肝胆则胆热液泄,发为黄疸;肝胆湿热久蕴,肝络瘀热互结,积聚成痞积;积聚日久,经隧不通,津液不能输布,聚津为湿为水,发为鼓胀;肝失条达,肝气横犯脾土,脾失健运,痰浊郁毒内生,上泛阻于舌本,乃见口角流涎,舌强语謇;阴虚火旺,蒸迫血液,灼伤脉络,迫血妄行,导致鼻腔、牙龈出血;郁毒循肝脉上注于目,角膜出现色素环。肾气不足,其色外泛,故有皮肤变黑;肾阴不足,精不生髓,脊骨失濡,故出现佝偻、骨折诸证。肾虚封藏失职,开阖不利,冲任失调,血海蓄溢失常,故经行先后无定期;肾精不足,无以化血,或气血不足,冲任不盛,胞胎失于奉养,胎儿则停止发育。本研究结果显示,从发病年龄来看,儿童、少年期WD多为肝肾不足型、肝肾阴虚型,WD患者在儿童期、青少年期易出现鼻腔、牙龈出血、骨折、皮肤变黑诸症,均与肝肾不足、肝肾阴虚有关。随年龄增加,体内铜毒日盛,对机体组织及脏器损害程度加深,多表现为慢性黄疸、脏器肿大等湿热内蕴证候,或表现为肢体震颤或蠕动、急躁易怒等肝风内动证候。日久损及气血,出现机体多部位出血及女子月经失调等气血两虚证象。

目前WD辨证分型较多,刘铁新等^[8]将45例WD患者分为肝气郁结、气滞血瘀型,脾胃积热、痰湿阻络型,肝肾不足、肝风内动型3型。湛宁生^[9]将

本病分为肝风内动、湿困脾胃、痰湿阻络、热毒内盛4型。王共强等^[10]分析21篇文献中736例WD患者证候分布情况后认为,肝胆湿热、肝肾阴虚、肝风内动、痰湿阻络是WD基本证候类型。有人^[11-12]对41例WD患者进行中医辨证,将其分为肝肾阴虚、湿热内蕴、肝郁脾虚、脾肾阳虚4型,发现中医证型与患者年龄无明显关系,而与病程有关。本研究发现,早期就诊者多为肝肾不足型、肝肾阴虚型,发病急速就诊者多为湿热内蕴型;以鼻腔、牙龈出血,骨折,黄疸,腹胀及快速进展加重的肢体震颤、舞蹈、扭转等为首发症状者多能积极就诊,故病程较短;而肝风内动型相对病程较长,是由于WD患者早期多表现为轻度震颤、言语欠清,不影响日常生活,患者及家属多不重视,迁延日久,故病程多较长。

参考文献:

- [1] 杨任民.肝豆状核变性[M].合肥:安徽科学技术出版社,1995:28-31.
- [2] 贺雯,陈春艳.肝豆状核变性的早期临床表现及误诊分析[J].中国现代医生,2009,47(34):98-100.
- [3] 齐伟哲,冯凯,许贤豪,等.肝豆状核变性的早期临床特征及误诊分析[J].浙江临床医学,2010,12(5):474-476.

- [4] 赵连旭,杨任民,林莲初.男性肝豆状核变性下丘脑-垂体-睾丸轴功能研究[J].中华神经科杂志,1998,31(1):24-27.
- [5] 赵连旭,杨任民,胡纪原.女性肝豆状核变性下丘脑-垂体-卵巢轴功能研究[J].中华神经科杂志,2000,33(6):349-351.
- [6] 洪铭范,胡纪原,胡文彬,等.肝豆状核变性的中医辨证分型[J].安徽中医学院学报,1998,17(1):10-11.
- [7] 孙怡,杨任民.实用中西医结合神经病学[M].北京:人民卫生出版社,1999:550.
- [8] 刘铁新,林莲梅,邹振飞.中药为主治疗肝豆状核变性45例[J].辽宁中医杂志,1995,22(4):168-169.
- [9] 湛宁生.肝豆状核变性的中医药治疗[J].江西中医药,1997,28(3):21-22.
- [10] 王共强,王伟,薛本春,等.Wilson病中医证候文献分析[J].安徽中医学院学报,2011,30(4):5-7.
- [11] 温晓妮,鲍远程.肝豆状核变性中医证候的客观化研究[J].陕西中医,2009,30(9):1166-1167.
- [12] 鲍远程,温晓妮,张波,等.肝豆状核变性中医证型与相关客观化指标的关系初步探讨[J].中医药临床杂志,2004,16(2):142-144.

(收稿日期:2013-3-20)

Analysis of Clinical Symptom Characteristics and Traditional Chinese Medicine Syndrome Types in Wilson's Disease

YE Qun-rong, HU Ji-yuan, WANG Gong-qiang, HAN Yong-zhu, RAO Rao, ZHAO Jing, MA Xin-feng, ZHANG Jie

(Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230001, China)

[Abstract] Objective To analyze the clinical symptom characteristics and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types in Wilson's disease (WD). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical symptom characteristics and TCM syndrome types of 410 WD patients who did not receive de-copper treatment from January 2007 to December 2010. **Results** Most of the 410 WD patients were youths, with extrapyramidal system damage and liver damage as the initial symptoms and asymptomatic elevation of aminotransferases as the main clinical manifestation. The patients under 15 years of age had deficiency of liver and kidney and liver-kidney yin deficiency as the main TCM syndromes; so did the patients aged 15-30 years, but they had significantly increased proportions of those with internal retention of damp-heat, internal stirring of liver wind, and deficiency of both qi and blood. The patients with deficiency of liver and kidney, liver-kidney yin deficiency, and internal retention of damp-heat had a relatively short course of disease, while those with internal stirring of liver wind had a relatively long course of disease. **Conclusion** WD occurs mostly in youths, with damage of the liver, brain, and kidney as the main clinical manifestations and deficiency of liver and kidney, liver-kidney yin deficiency, internal retention of damp-heat, and internal stirring of liver wind as the main TCM syndromes. Deficiency of liver and kidney and liver-kidney yin deficiency are the main TCM syndromes in early stage of WD.

[Key words] Wilson's disease; clinical feature; traditional Chinese medicine syndrome type