

· 综述 ·

肝豆状核变性药物治疗现状及进展

邓黎明

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病,由于过多的铜沉积于肝脏、基底神经节、肾脏等处,临床表现为肝脏、脑、肾脏等脏器的损害。WD作为少数几种可治疗的遗传性疾病之一,早期、及时、有效的治疗对改善患者的生活质量、降低病死率均有重要意义。

一、WD的治疗原则

由于患者的ATP7B基因突变导致铜代谢障碍,铜在机体内缓慢累积而出现相应症状。针对以上发病机制,目前临床治疗原则主要包括:①减少铜的摄入,主要是坚持低铜饮食及使用减少铜在肠道吸收的药物;②增加铜的排泄,目前主要应用金属螯合剂与铜离子结合后排出体外;③针对WD表现为暴发性肝衰竭和晚期肝硬变的患者,可以给予肝移植或干细胞移植治疗;④对症治疗。

二、药物治疗

1. 减少铜吸收的药物

锌制剂:常用的有硫酸锌、葡萄糖酸锌和醋酸锌等。目前认为锌制剂的治疗机制有:(1)在肠道与铜竞争,可减少肠道对铜的吸收;(2)可以诱导肠粘膜内金属硫蛋白的产生,而金属硫蛋白与铜的结合能力较强,使得较多的金属硫蛋白-铜复合体储存于肠道粘膜内而随粘膜脱落从粪便排出;金属硫蛋白还可减轻金属毒物对机体的氧化损伤^[1];(3)阻止唾液、胃液及肠液中再分泌铜的重吸收,从而达到铜的负平衡^[2]。1979年国外报道了3例WD患者口服硫酸锌治疗获得临床改善^[3]。国内杨任民等报道应用10%硫酸锌口服10ml/d治疗60例,3~4周后临床症状改善率80%,治疗后第2周开始尿排铜量显著增加,血铜水平下降而血锌增高^[4]。鉴于硫酸锌的消化道等不良反应较大,杨任民等在国内首次将葡萄糖酸锌用于WD的治疗,发现大剂量葡萄糖酸锌治疗组(1.68g/d)患者临床症状改善明显,尿排铜增高,血清铜降低,血锌增高,疗效与硫酸锌相同而不良反应小,为治疗WD较为理想的锌制剂^[5]。临床应用及动物实验均证明,锌剂治疗确实能够降低肝铜含量,延缓由于铜中毒引起的临床症状及病理变化的发生^[6]。国外应用硫酸锌治疗症状前期患者,治疗过程中尿铜量明显增加,治疗3~5年患者均未出现临床症状及药物不良反应^[7]。甚至部分学者认为,WD临床症状的出现主要与血中游离铜的毒性有关,而与沉积铜和铜蓝蛋白结合的铜无关,因此推荐使用锌制剂代替金属螯合剂治疗WD^[11]。

作为一种安全、有效的治疗药物,锌制剂近年来在国外备受推崇,广泛应用于症状前期、儿童及妊娠期WD患者。虽然锌剂具有安全、有效的优势,但却存在着起效缓慢的缺点,不宜单独用于有症状WD患者的初始治疗。

铜盐制剂:目前国内外临床治疗WD主要应用的药物青霉胺排铜作用强,起效快,但有人认为可以引起部分WD患者脑症状的加重,四硫钼酸盐(tetrathiomolybdate, TM)的出现恰好填补了这一治疗上的空白。TM在空腹时服用被吸收入血,能够与血中的游离铜、白蛋白形成紧密的复合体,形成复合体的铜不能被细胞摄取,对机体无毒性作用。该复合体在肝脏代谢并随胆汁排出。与食物同时摄入时,同样与食物中的铜及蛋白质形成复合体,从而阻止了食物中铜的吸收。TM治疗1~2周内,组织器官中结合疏松、具有潜在毒性的铜与血中游离铜很快达到动态平衡,终止了铜对器官的进一步损害^[8]。George J Brewer等对55例以神经系统症状为主要表现的WD患者给予TM 120~410mg/d治疗8周,仅2例(4%)出现神经系统症状加重,明显低于青霉胺;后用硫酸锌维持,随访3年,临床症状明显减轻。治疗过程中,5例出现骨髓抑制,3例出现轻度转氨酶升高。因此认为TM是起效较快、不良反应相对较轻的WD治疗药物^[9]。

2. 增加铜排出的药物

主要为金属螯合剂。以往使用的二巯基丙醇(BAL)由于疗效差、副反应较大,已遭淘汰。目前临床应用的药物主要有青霉胺、二巯基丙磺酸钠、二巯基丁二酸等。

(1)青霉胺(penicillamine, PCA)于1956年开始应用于WD的治疗,是美国FDA最早批准用于治疗WD的药物。PCA是青霉素的水解产物,其分子中含有巯基,可与组织中沉积的铜离子形成Cu-PCA复合体自尿中排出,以解除体内铜的毒性作用。其次,PCA可以迅速减轻铜对肝细胞的细胞毒性作用。近年研究认为,PCA的作用主要在于能够阻止细胞溶酶体内高铜颗粒(铜的一种对肝细胞起主要毒性作用的存在形式)的形成,并且能促使其发生溶解,而对胞质内与金属硫蛋白结合的铜的置换作用则处于次要地位。一项小样本的临床研究表明,对于以急性严重肝功能受损为临床表现而无脑部症状的WD患者,早期给予PCA治疗,可以使肝脏功能发生部分逆转,并且可能延缓或阻止慢性肝损害的进展,使得大部分患者避免肝移植手术^[10]。

近年来,人们在治疗过程中逐渐加深了对PCA毒副作用的认识。对于部分以脑部症状为主要表现的患者,应用PCA过程中可能出现神经系统症状的加重。Medici等报道神经系统症状加重及无改善者比例高达75%^[11]。因此,国外有学者认为,对于脑型WD患者,治疗中应避免PCA的应用,TM与锌剂联合应用可作为此类患者的首选方案^[12]。PCA其他副作用包括:过敏反应、骨髓抑制、皮肤损害以及由于机体免疫系统受损而导致自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、重症肌无力、肾炎-肺出

血综合征等。妊娠期妇女应用 PCA 可引起胎儿短期的骨髓抑制现象^[13]。由于以上原因,同时多种新型药物的不断出现,PCA 在 WD 治疗中的地位有日渐下降的趋势。但在国内 TM、trientine 等尚未应用于临床,PCA 仍然作为 WD 长期治疗的主要药物。

(2) 二巯基丙磺酸钠(sodium 2, 3 - dimercaptopropane - 1 - sulfonate, DMPS) 1951 年由前苏联学者合成,其分子中含有 2 个巯基,与金属离子络合,以解除后者与人体细胞内酶系统中的巯基结合,免除机体内酶系统受金属离子的毒害作用。该药在体内的代谢产物仍具有巯基,继续有络合,作用进一步氧化成四硫化物经肾脏排出,故排铜作用强大^[14]。国内大样本临床研究表明,应用 DMPS 20 mg/(kg·d) 溶于 5% 葡萄糖液 500 ml 中静脉滴注,每日 1 次,连用 6 天为一疗程,间歇 2 天再行下一疗程。以上疗法与 PCA、依地酸钙钠(calcium disodium edetate, EDTA)、二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA) 等排铜药物比较,治疗前后尿排铜量增加幅度以 DMPS 最大,接近疗前 10 倍,说明 DMPS 有很好的驱铜作用;尿排铜量每一疗程有递减趋势,治疗后间歇期尿排铜量较疗前显著减低($P < 0.01$),提示 DMPS 能将患者体内疏松结合的铜离子快速大量排出体外,短期治疗后患者病情严重程度分级明显降低,总有效率 78.9%,不良反应发生率低于 PCA 组,值得临床广泛推广应用^[15,16]。国外该药尚未应用于 WD 的治疗。

DMPS 的副反应包括食欲减退、恶心呕吐、头晕头痛、乏力心悸等,个别病例发生发热、皮疹,甚至剥脱性皮炎、过敏性休克等过敏反应。给予相应处理后均很快恢复^[17]。

(3) 二巯基丁二酸(dimercaptosuccinate acid, DMSA) 是我国首创的巯基金属解毒剂,可以增加尿及胆汁的排铜量,有利于 WD 者体内各脏器内蓄积铜的大量排出。杨任民等应用 DMSA 治疗 WD 患者,口服 DMSA 70 mg/(kg·d),治疗 8 周,患者临床症状好转,总有效率达 90% 以上,治疗期间 24 小时尿排铜量较疗前可增加 4 倍^[18]。另外,DMSA 不仅可增加尿排铜量,而且治疗后胆汁中铜的排泄量比疗前也平均增加 1.5 倍^[19]。应用 DMSA 长期维持治疗,总有效率高于 PCA,且不良反应发生率低于 PCA^[20]。其副反应包括:鼻粘膜及齿龈出血、皮下瘀斑、皮疹、轻度腹胀等。国内长期应用表明,DMSA 为高效、低毒的驱铜药,可以用于 WD 的长期维持治疗。

(4) 曲恩汀(trientine) 已经被美国 FDA 批准在部分地区作为 WD 的治疗药物。其作用机理同样为络合体内的铜,其副作用小于 PCA,被用于不能耐受 PCA 治疗的患者。Arnon R 等对 15 例儿童患者采用 trientine 治疗,随访 12~60 个月,治疗后肝功能明显改善,尿排铜量在 1~2 个月明显升高,达疗前 3.5 倍,治疗 21~24 个月后尿铜量降低,认为 trientine 治疗儿童 WD 是有效的^[21]。对于轻至中度肝功能衰竭患者,有人推荐采用 trientine 与锌剂联合应用代替 PCA,理由是不良反应较小。而单独应用 trientine 或锌剂推荐用于无肝功能衰竭的肝炎或肝硬化者、症状前期、妊娠期患者及长期维持治疗^[22]。国内仅有 1 例试用报道,服药后尿排铜量比疗前增加 4 倍以上,但仍低于 DMSA^[23]。

3. 中医药治疗

根据大多数 WD 患者具有眼黄、口苦口臭、尿黄便秘、舌质

红、苔黄或黄腻、脉弦数或弦滑等证候,杨任民等依中医辨证推断铜毒内聚、肝胆湿热内蕴为其主要病机,故立清热解毒、利胆燥湿、通腑利尿之法,并结合现代 WD 病理生理机制,取兼具利胆、高锌低铜的中药大黄、黄连等组成肝豆汤,应用肝豆汤治疗 WD 4 周后临床症状改善率 84.1%,且尿排铜量较疗前明显增加^[24]。为方便患者长期服用进一步加工制成肝豆片,临床应用肝豆片治疗 4 周,疗后 24 小时尿铜均值为疗前 1.9 倍,而对于患者的肝肾功能、外周血象并无影响;并能促进胆汁及粪的铜排泄,适宜 WD 的长期维持治疗^[25]。基础研究也证明,肝豆汤及肝豆片具有显著的细胞内排铜和使细胞内锌含量增加的作用^[26,27]。

三、辅助治疗

WD 患者以进行性肝脏或/及脑变性损害为主,因此在驱铜治疗的同时应予改善脑功能及保肝等治疗。对于震颤、肌僵直等锥体外系症状,可加用安坦、美多巴等治疗;舞蹈-手足徐动症状可应用氟哌啶醇等处理;对于出现兴奋、躁动、幻觉、妄想的患者可给予氯丙嗪、氯氮平;而抑郁或焦虑为主者,则给予抗抑郁及抗焦虑治疗;并发癫痫者给予抗癫痫药物;并发脾大、脾功能亢进者升高白细胞、血小板等,必要时可考虑行脾切除术^[14]。

四、结语

目前低铜饮食、减少铜的吸收和驱铜药物治疗仍是治疗 WD 的主要方案,临床存在问题是多数药物有较大的毒副作用。如何寻找新的高效、低毒的驱铜药物,并使现有药物发挥出最大的治疗效能,同时使其毒副作用减小到最低限度,是医药工作者的共同课题。中医药治疗 WD 具有低毒、价廉的优点,有待进一步发掘研究。WD 的肝移植由于治疗价格昂贵,供肝来源稀少,术后排斥反应大,限制了临床应用。基因治疗及细胞移植疗法尚处于动物试验阶段,目前已经成功地将人类 ATP7B 基因通过病毒作为载体导入 WD 模型 LEC 大鼠体内,观察治疗组肝铜含量明显降低,组织学上肝纤维化程度明显低于对照组^[28];实验也已证明,肝细胞移植后的 LEC 鼠胆汁排铜量明显增加,且铜氧化酶活力增高,肝组织炎性浸润减轻^[29],显示了基因疗法和细胞移植治疗的光明前景。随着生物科学技术的不断发展,WD 的根治最终寄希望于基因治疗。

参 考 文 献

- 1 Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease; zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev*, 2006; 28(3):141~146
- 2 Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2001; 2(9):1473~1477
- 3 Hoogenraad R. Oral zinc sulphate as longterm treatment in Wilson disease. *Eur Neurol*, 1979; 18:205
- 4 杨任民,鲍远程,蔡永亮,等.口服硫酸锌对 60 例肝豆状核变性患者尿排铜及血微量元素的影响. *中华医学杂志*, 1986; 66(4):211~213
- 5 杨任民,鲍远程,胡纪原,等.葡萄糖酸锌治疗肝豆状核变性 31 例. *新药与临床*, 1989; 8(4):201~203
- 6 Gonzalez BP, Nino Fong R, Gibson CJ, et al. Zinc supplementa-

- tion decreases hepatic copper accumulation in LEC rat; a model of Wilson's disease. *Biol Trace Elem Res*, 2005;105(1~3): 117~134
- 7 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med*, 2001;137(3):191~198
 - 8 Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *J Cell Mol Med*, 2003;7(1):11~20
 - 9 George J, Brewer MD, Peter Hedera MD, et al. Treatment of Wilson disease with Ammonium tetrathiomolybdate III. initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol*, 2003;60:379~385
 - 10 Durand F, Bernuau J, Giostra E, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut*, 2001;48:849~852
 - 11 Medici V, Trevisan CP, D'Incà R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease; results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol*, 2006;40(10):936~941
 - 12 Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease; epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 2005;19(3):185~192
 - 13 Yalaz M, Aydogdu S, Ozgenc F, et al. Transient fetal myelosuppressive effect of Dpenicillamine when used in pregnancy. *Minerva Pediatr*, 2003;55(6):625~628
 - 14 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:237~265
 - 15 胡纪源, 吴君霞, 何志超, 等. 二巯基丙磺酸钠驱铜治疗对肝豆状核变性铜代谢的影响. *放射免疫学杂志*, 2001;14(1):1~2
 - 16 胡纪源, 杨任民, 韩咏竹, 等. 六种金属中毒解毒药治疗肝豆状核变性的临床研究. *安徽医学*, 2004;25(5):361~365
 - 17 韩咏竹, 王训, 杨任民. DMPS 治疗肝豆状核变性的临床评价. *安徽医学*, 1998;19(4):6~8
 - 18 杨任民, 江停战, 陈卫东, 等. 口服二巯丁二酸对肝豆状核变性临床疗效及尿铜的影响. *临床神经病学杂志*, 1995;8(2):83~85
 - 19 任明山, 杨任民. DMSA 治疗肝豆状核变性的临床疗效及对胆汁等微量元素的影响. *中国神经精神疾病杂志*, 1990;16:32~33
 - 20 任明山, 张志, 蔡永亮, 等. 二巯丁二酸与青霉胺长期维持治疗肝豆状核变性疗效比较. *中国新药与临床杂志*, 2000;19(3):166~169
 - 21 Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, et al. Wilson's disease in children; serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007;44(5):596~602
 - 22 Brewer GJ. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2006;7(3):317~324
 - 23 王晓平, 周江宁, 陈志武. 最新 Wilson 病的药物治疗评价 (附 2 例接受 TETA 与 TM 报告. 微量元素与健康研究, 2001;18(3):21~22
 - 24 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察. *中医杂志*, 1993;34(11):676~677
 - 25 韩咏竹, 王训, 胡纪原, 等. 肝豆片治疗 32 例肝豆状核变性的临床观察及其对体液微量元素的影响. *中医药研究*, 1998;14(4):19~22
 - 26 石元洪, 杨任民, 胡纪源, 等. 肝细胞体外培养对肝豆汤排铜作用的拆方研究. *陕西中医*, 2006;26(9):1145~1147
 - 27 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. *中国中西医结合杂志*, 2000;20(1):37~39
 - 28 Merle U, Encke J, Tuma S, et al. Lentiviral gene transfer ameliorates disease progression in Long-Evans cinnamon rats; an animal model for Wilson disease. *Scand J Gastroenterol*, 2006;41(8):974~982
 - 29 Park SM, Vo K, Lallier M, et al. Hepatocyte transplantation in the Long Evans Cinnamon rat model of Wilson's disease. *Cell Transplant*, 2006;15(1):13~22

(2006-12-31 收稿)

医学名词术语使用规范

名词、术语应统一,不要一义多词或一词多义。妇产科学、耳鼻咽喉科学、血液病学、呼吸病学、内分泌学、眼科学和外科学的名词已由医学名词审定委员会审定公布,应严格执行,其他尚未审定者,目前以下列两个主题词索引为准:(1)《医学主题词注释字顺表(1992年版)中文索引》(中国医学科学院医学信息研究所,1992);(2)《中医药主题词表》(中国中医研究院图书情报研究所,1987)。在这两个主题词表中找不到者,则以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》、化学工业出版社出版的《药名词汇》和科学出版社出版的各学科名词审定本为准。如“发烧”应改为“发热”,“红血球”应改为“红细胞”,“血色素”应改为“血红蛋白”,“剖腹产术”应改为“剖宫产术”等。国内尚无统一译名的,参考以上词典慎重拟定,并在译名后加括号注外文,在医学名词审定委员会正式公布后,应立即严格遵照执行。