

# Wilson 病的病程与预后

喻绪恩 胡文彬 韩咏竹 杨任民

Wilson 病 (Wilson's disease, WD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病, 因英国神经病学家 Samuel Alexander Kinnier Wilson 于 1912 年首次对其进行详细描述而得名<sup>[1]</sup>。WD 为目前少数几种可以治疗的神经遗传病之一, 患者如果能在发病早期或症状前期即被确诊并得到及时治疗, 若其依存性好, 大多预后良好, 反之则治疗较困难, 甚至病情逐渐加重, 乃至危及生命<sup>[2,3]</sup>。国内胡纪源等<sup>[4]</sup>总结 1011 例 WD 患者中有 51.04% 被长期误诊, 19.09% 长期诊断不明, 仅 29.87% 能在首发症状出现 3 个月内获得正确诊断。因此, 明确 WD 发病率、患病率和自然史等, 对提高 WD 患者诊疗水平有重要意义。

## 一、WD 发病率与患病率

国外研究资料认为, WD 在世界范围内不同人群的发病率为 1.5 ~ 3/10 万, 患病率约为 1/3 万, 携带者频率约 1/90<sup>[3,5]</sup>。由于存在地域及人种间的差异以及采用统计学方法的不同, 关于 WD 流行病学的研究结果存在明显差异。日本和韩国流行病学调查资料显示, WD 患病率为 1.9/10 万 ~ 6.8/10 万, 杂合子高达 6.6/1000 ~ 13/1000, 基因频率为 0.0055<sup>[6]</sup>。Loudianos 等<sup>[7]</sup>研究表明, Sardinian 岛人群 WD 的患病率约为 1/7000 个新生儿, 而希腊 Crete 岛则高达 6/90 个新生儿<sup>[8]</sup>。

近年来, 随着各种快速、高通量、高灵敏度检测技术的出现, 尤其分子生物学技术的广泛应用, 多个大样本人群研究结果表明, WD 的发病率远被低估<sup>[8-11]</sup>。John<sup>[12]</sup>估计 WD 杂合子人口可高达 2%。Ohura 等<sup>[9]</sup>采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测干血斑 (dried blood spots) 中铜蓝蛋白的方法, 在 2789 例 1 ~ 6 岁日本儿童中检出 2 例 WD 患者; Hahn 等<sup>[10]</sup>采用类似方法在 3667 例 3 个月至 15 岁韩国儿童中检出 1 例 WD 患者。Mak 等<sup>[13]</sup>在 660 例无亲缘关系的中国香港籍人中检出 3 例 p. R778L 携带者, 推算其发病率为 1/5400, 并指出 WD 是东亚地区最为常见的累及肝脏和神经系统的遗传病。关于中国人 WD 发病率、患病率的研究, 国内胡文彬等<sup>[14]</sup>使用裂隙灯检查双眼角膜 K-F 环的方法, 对安徽省含山县 112 810 人的流行病学调查获得发病率约为 2.66/10 万, 患病率约为 6.21/10 万, 因此本病在中国较多见<sup>[14-15]</sup>。

## 二、WD 自然史

疾病的自然病程是指在不给任何治疗或干预措施的情况下, 疾病从发生、发展到结局的整个过程。WD 患者自然病程按年龄组的病理改变的病理分期表现如下<sup>[16]</sup>: I 期 (肝铜蓄积期), 自出生至 5 岁左右, 游离铜在肝脏缓慢蓄积, 逐渐引起肝细胞脂肪浸润和肝小叶增生。大多数患儿不出现任何临床症状; 少数可发生侵袭性肝硬化。II a 期 (铜饱和和释放期), 5 ~ 10 岁, 游离铜在肝内蓄积达饱和状态, 使肝组织大量坏死的同时, 向血液释放出大量铜离子, 对红细胞产生毒性作用, 至急性溶血性贫血; 部分游离铜向肝以外各组织沉着。II b (肝急性损伤期), 少部分 WD 患者虽肝内铜蓄积已达饱和, 但铜向血液转移困难, 而游离铜从肝细胞的细胞质大量进入溶酶体, 造成肝细胞大块坏死, 临床表现为急、慢性肝功能衰竭, 称腹型肝豆状核变性。III 期 (脑铜蓄积期), 多发生于 10 岁以上, 肝脏释放的游离铜向全身各脏器重新分布, 主要是脑、肾脏和角膜等组织大量蓄积, 引起角膜色素环和肾小管轻度变性, 但临床常不出现明显的神经精神症状。IV 期 (神经精神期), 此期除发生肝脏多小叶性坏死外, 渐出现以锥体外系症状为中心的多种多样神经精神症状。V 期 (终末期或治疗后缓解期), 通过确切、系统的驱铜治疗, 绝大部分患者临床症状可不同程度缓解, 恢复病前工作或生活自理能力; 另一部分患者, 因误诊未治或治疗不充分, 则迁延不愈, 日益加重, 产生慢性肝功能衰竭和 (或) 全身严重僵直、挛缩进入终末期。

WD 患者的自然病程和预后众说纷纭, 主要与 WD 的发病年龄、临床表型和治疗是否及时与得当有密切关系。杨任民等<sup>[17]</sup>分析 607 例 WD 住院患者中的 11 例死亡者, 提示少儿起病者病死率高于青少年, 以肝损害为突出表现的内脏型与脑内脏型的预后明显不如脑型患者。2010 年张永红等<sup>[18]</sup>报道的 4 例死亡病例中 3 例为爆发型, 1 例为神经型。如果 WD 患者在发病后未及时治疗, 一般病程不超过 5 年, 其中腹型 WD 患者发病至死亡病程在 1 ~ 3 个月<sup>[16]</sup>。WD 的绝大多数患者在 5 ~ 35 岁发病<sup>[19]</sup>, 然而, 近年随着诊断水平的不断提高, 小于 5 岁的 WD 患者越来越多, 甚至少数在 2 岁时就出现非典型 WD 的临床表现, 亦有 3 岁患儿肝硬化及 5 岁患儿急性肝功能衰竭的报道, 也有 70 多岁诊断为 WD 的患者<sup>[20]</sup>。一般认为 WD 的最大发病年龄小于 40 岁, 然而对于年龄大于 40 岁同时出现神经精神症状和 WD 生化及组织病理改变的患者, 也应进一步行 WD 的筛查<sup>[21]</sup>。近来有多个流行病学调查研究发现, 40 岁以上起病的患者并不少见<sup>[22-25]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.06.020

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目 (050430803)

作者单位: 230061 合肥, 安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经内科

通信作者: 胡文彬, Email: hwbzhu@163.com

2002 年杨任民和程楠<sup>[26]</sup>总结 1997 年 1 月至 2000 年 10 月初次住院或再入院的 198 例 WD 患者中西医结合治疗的近期疗效和 6 个月至 24 年随访结果。疗程结束时临床痊愈、显效及改善分别为 22 例 (11.11%)、15 例 (7.58%) 及 131 例 (66.16%)，愈显率 18.69%，总有效率 84.85%；随访 6 个月至 24 年，临床痊愈和显效率均增高，无效和恶化率也增加，而改善率下降，可见长期坚持中西医结合排铜治疗，可使大多数患者生活质量进一步提高，并长期存活；而少数不能坚持服药或晚期重症患者，往往病情恶化，甚至死亡。2010 年张永红等<sup>[18]</sup>报道 63 例儿童 WD 患者均经青霉胺或二巯基丙磺钠、锌剂驱铜治疗，并辅以支持对症处理，部分爆发型 WD 患儿还行人工肝治疗，经过治疗好转 56 例 (88.9%)，无明显变化 3 例 (4.8%)，死亡 4 例 (6.3%)，与国内外其他文献报道基本一致。

综上所述，WD 的发病率、患病率、病程和预后的报道差异较大，迄今国内外仍未见大样本 WD 的流行病学随机对照资料。对于 WD 的发病率、患病率、病程和预后的研究，有非常重要的意义，有利于人类的健康，有利于优生优育等。

#### 参 考 文 献

- [1] Walshe JM. History of Wilson's Disease: 1912 to 2000. *Mov Disord*, 2006, 21:142-147.
- [2] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*, 2007, 369: 397-408.
- [3] 梁秀龄, 陈曦, 李洵桦, 等. 肝豆状核变性临床若干问题. *中华神经科杂志*, 2005, 38: 57-59.
- [4] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究. *中华医学杂志*, 2001, 81: 642-644.
- [5] Gitlin JD. Wilson's disease. *Gastroenterology*, 2003, 125: 1868-1877.
- [6] Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol*, 2006, 12: 333-363.
- [7] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population: evidence of a founder effect. *Hum Mutat*, 1999, 14: 294-303.
- [8] Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet*, 2005, 69: 268-274.
- [9] Ohura T, Abukawa D, Shiraishi H, et al. Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics. *J Inher Metab Dis*, 1999, 22: 74-80.
- [10] Hahn SH, Lee SY, Jang YJ, et al. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. *Molecul Genet Metab*, 2002, 76: 133-136.
- [11] Kroll CA, Ferber MJ, Dawson BD, et al. Retrospective determination of ceruloplasmin in newborn screening blood spots of patients with Wilson disease. *Molecul Genet Metab*, 2006, 89: 134-138.
- [12] John S. Is Parkinson's disease the heterozyote form of Wilson's disease: PD = 1/2 WD? *Med Hypotheses*, 2001, 56: 171-173.
- [13] Mak CM, Lam CW, Tam S, et al. Mutational analysis of 65 Wilson disease patients in Hong Kong Chinese: identification of 17 novel mutations and its genetic heterogeneity. *J Hum Genet*, 2008, 53: 55-63.
- [14] 胡文彬, 韩咏竹, 薛本春, 等. 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究. *中华医学杂志*, 2011, 91: 894-897.
- [15] 中华医学会神经病学分会帕金森及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. *中华神经科杂志*, 2008, 41: 566-569.
- [16] 孙怡, 杨任民. 实用中西医结合神经病学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 531-546.
- [17] 杨任民, 王晓平, 李凯, 等. 肝豆状核变性 11 例死亡分析. *临床神经病学杂志*, 1995, 8: 145-146.
- [18] 张永红, 杨旭, 唐晓鹏, 等. 63 例儿童肝豆状核变性临床诊治分析. *广东医学*, 2010, 31: 986-987.
- [19] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*, 2008, 47: 2089-2111.
- [20] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late Onset Wilson's disease: Therapeutic implications. *Mov Disord*, 2008, 23: 896-898.
- [21] Perri RE, Hahn SH, Ferber MJ, et al. Wilson Disease-keeping the bar for diagnosis raised. *Hepatology*, 2005, 42: 974.
- [22] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*, 2007, 132: 1294-1298.
- [23] Sohtaoglu M, Ergin H, Ozekmekci S, et al. Patient with late-onset Wilson's disease: deterioration with penicillamine. *Mov Disord*, 2007, 22: 290-291.
- [24] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, et al. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology*, 2005, 41: 668-670.
- [25] Walshe JM, Waldenstrom E, Sams V, et al. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM*, 2003, 96: 657-662.
- [26] 杨任民, 程楠. 中西医结合治疗 198 例肝豆状核变性患者的近期疗效及随访观察. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22: 657-659.

(收稿日期: 2011-08-13)

(本文编辑: 高蓓蕾)

## · 启 事 ·

### 本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊发表的学术论文执行 GB 3100 ~ 3102-1993《量和单位》中有量、单位和符号的规定及其书写规则, 具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用, 如  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ , 应改为  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时, 应采用负数幂的形式表示, 如  $\text{ng/kg/min}$  应采用  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用  $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$

的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数, 下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用  $\text{mm Hg}$  或  $\text{cm H}_2\text{O}$ , 但文中首次出现时用括号加注 ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$  或  $1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ )。正文中时间的表达, 凡前面带有具体数据者应采用  $\text{d}$ 、 $\text{h}$ 、 $\text{min}$ 、 $\text{s}$ , 而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母, 如吸光度 (旧称光密度) 的符号为  $A$ , “ $A$ ” 为斜体字。

中华神经科杂志编辑部