
肝豆状核变性健康宣教

安徽中医药大学神经病学研究所附属医院 韩永升

www.wilson-disease.org

什么是肝豆状核变性？

- 肝豆状核变性又称为Wilson病，是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病。
- 临床以不同程度的肝细胞损害、脑退行性病变和角膜K-F环为临床特征。
- 肝豆状核变性是少数可治疗的遗传病之一。

2012 – centenary of the first publication on Wilson's disease



B R A I N [MARCH, 1912.]

PART IV., VOL. 34.

Original Articles and Clinical Cases.

PROGRESSIVE LENTICULAR DEGENERATION:
A FAMILIAL NERVOUS DISEASE ASSOCIATED WITH
CIRRHOSIS OF THE LIVER.¹

BY S. A. KINNIER WILSON, M.D., B.Sc. EDIN., M.R.C.P. LOND.
Registrar to the National Hospital, Queen Square, London.

(From the Laboratory of the National Hospital, Queen Square.)

Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937)

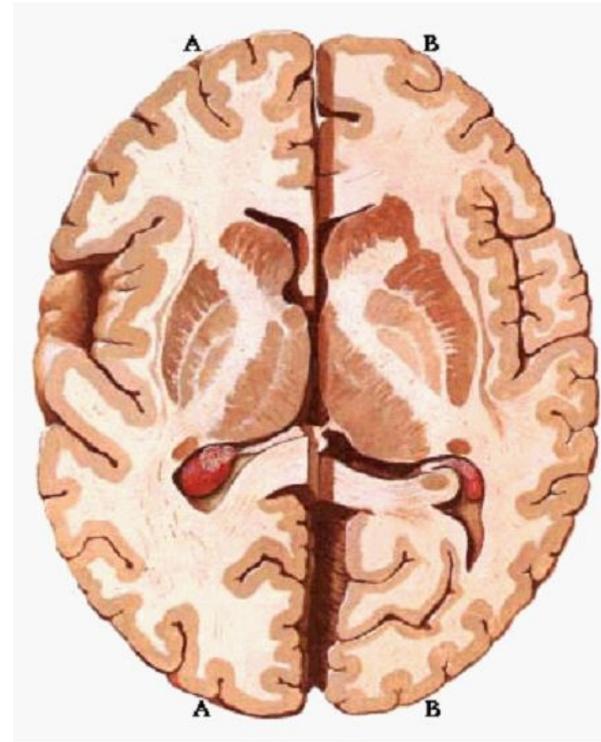
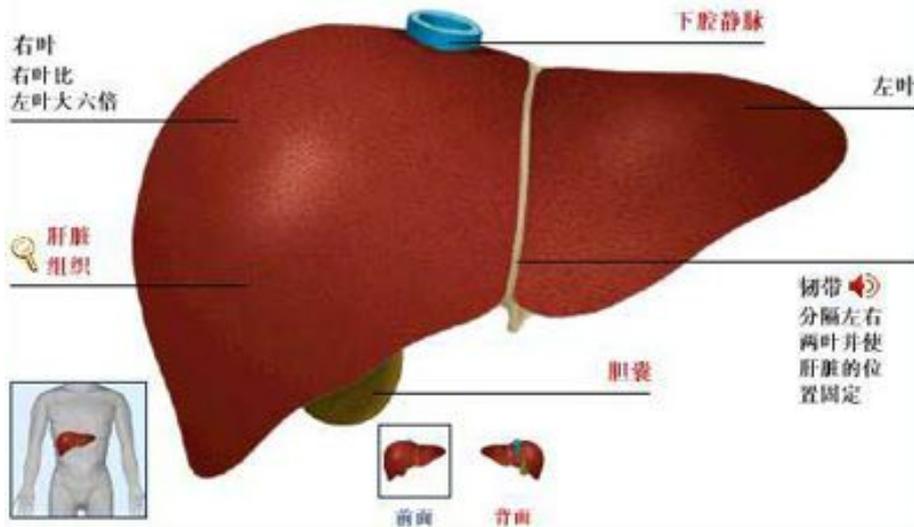
研究历史

- 1912年由Wilson首先详细描述
- 1921年Hall通过家系调查提出为AR
- 1948年Cuming提出本病与铜代谢有关
- 1956年Walshe首次应用青霉胺治疗
- 1985年WD基因被定位于13号染色体长臂（13q）
- 1991年进一步定位于13q14.3
- 1993年底，美国及加拿大三个研究小组同时克隆到WD基因

什么是肝豆状核变性？

豆状核???

肝——肝脏



患病率

■ 流行病学调查

患病率约1-3/10万活婴（国外）；
国内接近6-7/10万（本院）；
杂合子频率稍大于1%。



- 在欧美大多数国家WD较罕见，而在意大利的撒丁岛、以色列、罗马尼亚及日本该病多见。

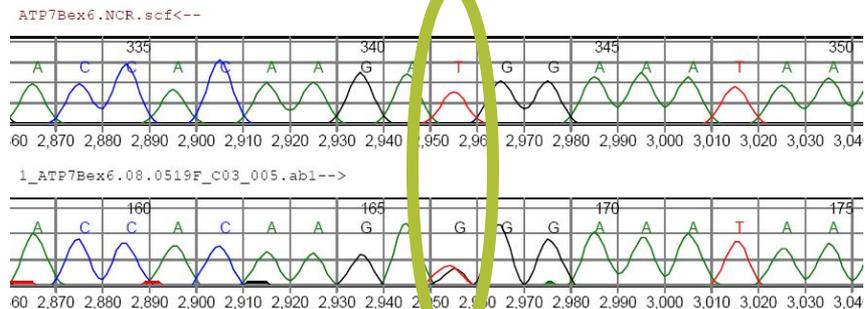
安徽中医药大学神经病学研究所附属医院

1993年11月-2012年12月肝豆状核变性患者住院人次地区分布图



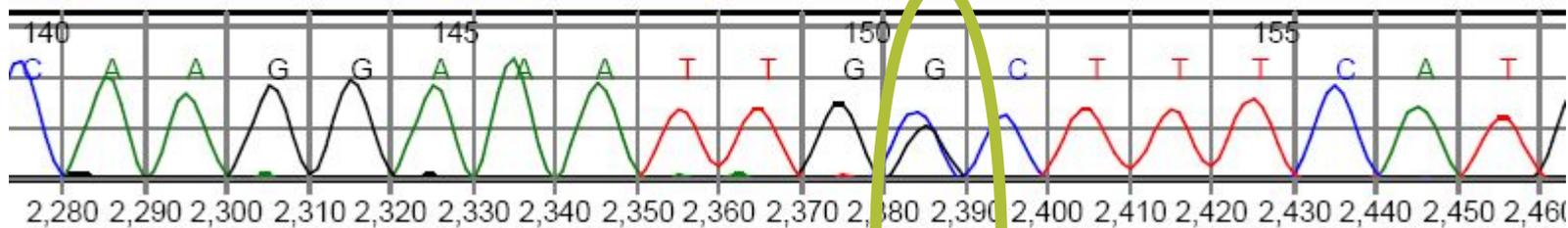
基因定位

- 其基因定位于13q14.3，编码1个P型ATP酶，此酶参与铜跨膜转运的代谢过程。



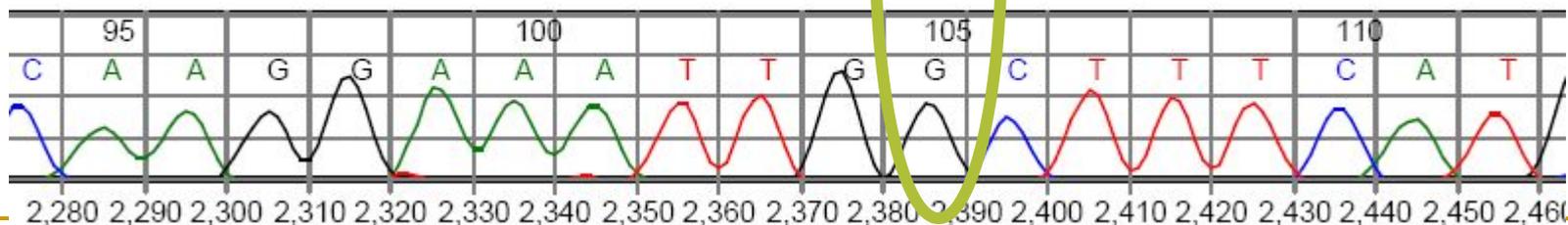
1_ATP7Bex6.09.1655.R_C04_028.ab1<-->

Patient

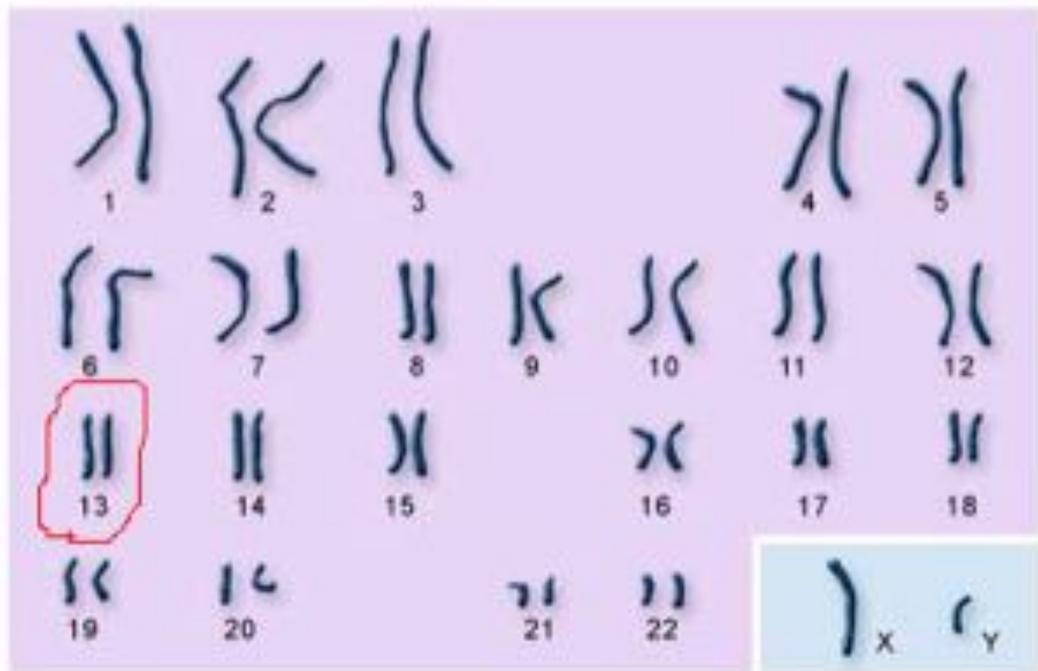


1_ATP7Bex6.N.C.F_C09_075.ab1-->

Normal Control

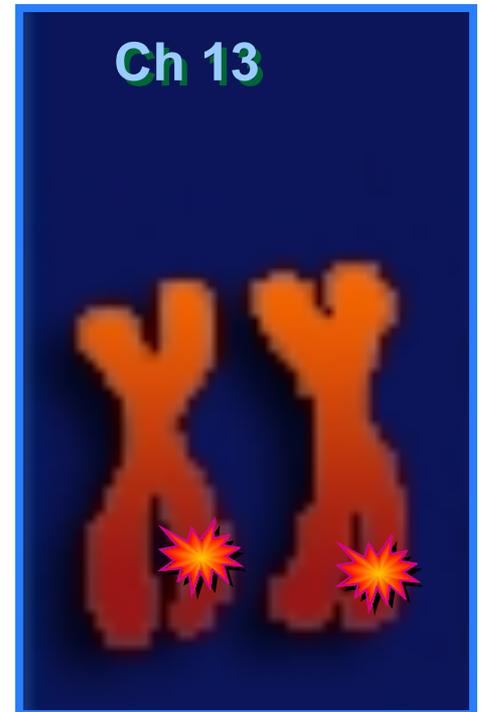


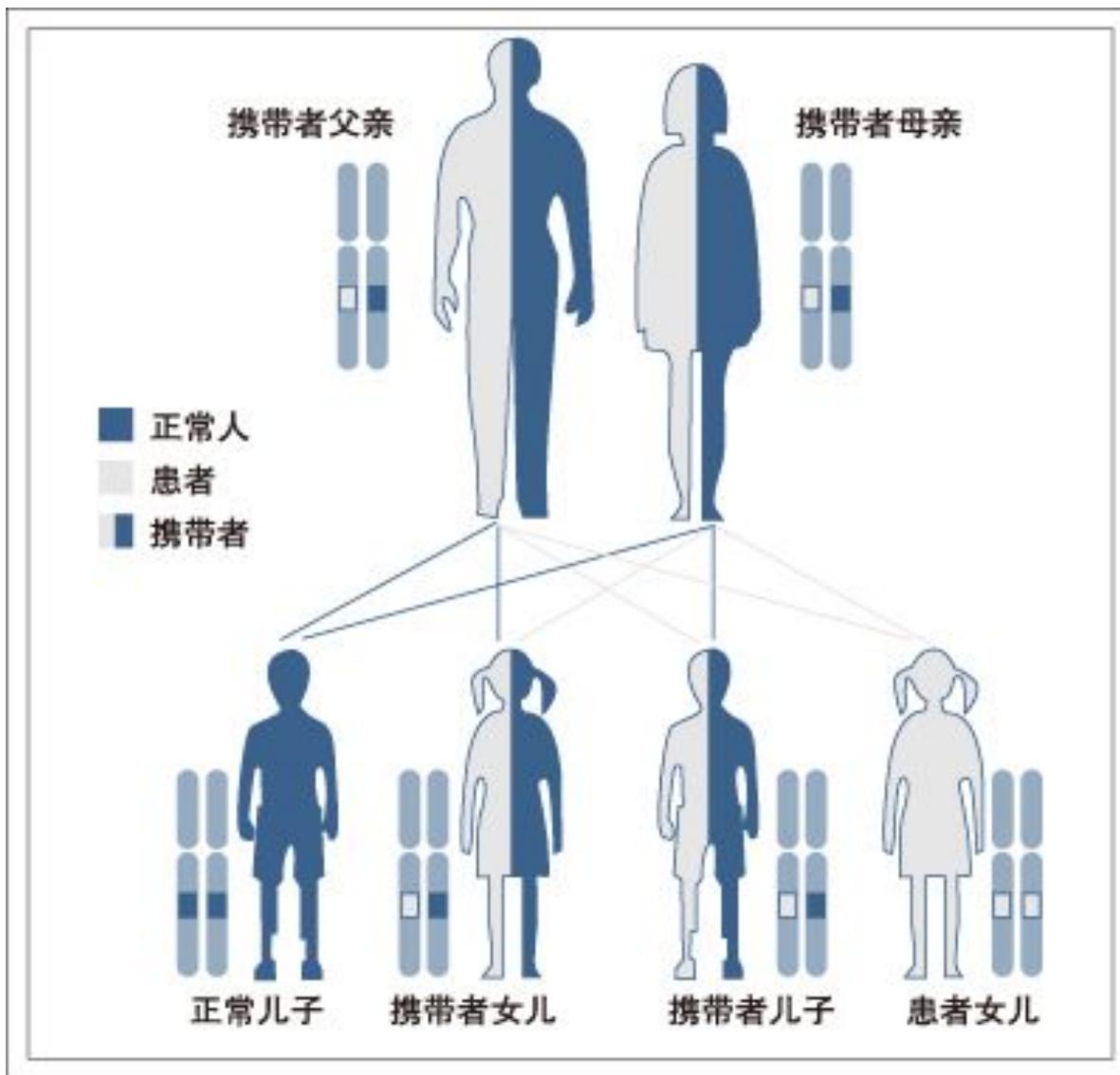
肝豆状核变性-脆弱的铜人



autosomes
U.S. National Library of Medicine

sex chromosomes





铜代谢的生理途径

- 铜，微量元素，每天从饮食摄入铜约5mg，仅2mg左右由肠道吸收入血。
- 血液中铜与白蛋白疏松地结合并运送至肝脏。在肝脏内大部分铜与 α_2 球蛋白结合成具有氧化酶活性的**牢固的铜兰蛋白**后再释入血液中，部分铜通过胆汁法经胆管排泄至肠道由粪便排出。再有微量铜从尿及汗液中排出体外。
- 正常人血清铜中，约95%为铜兰蛋白，只有5%左右与白蛋白**疏松**地结合，在人体各脏器中也多以铜兰蛋白形式存在而发挥其正常生理功能。

正常铜代谢

血浆铜蓝蛋白

原血浆铜蓝蛋白

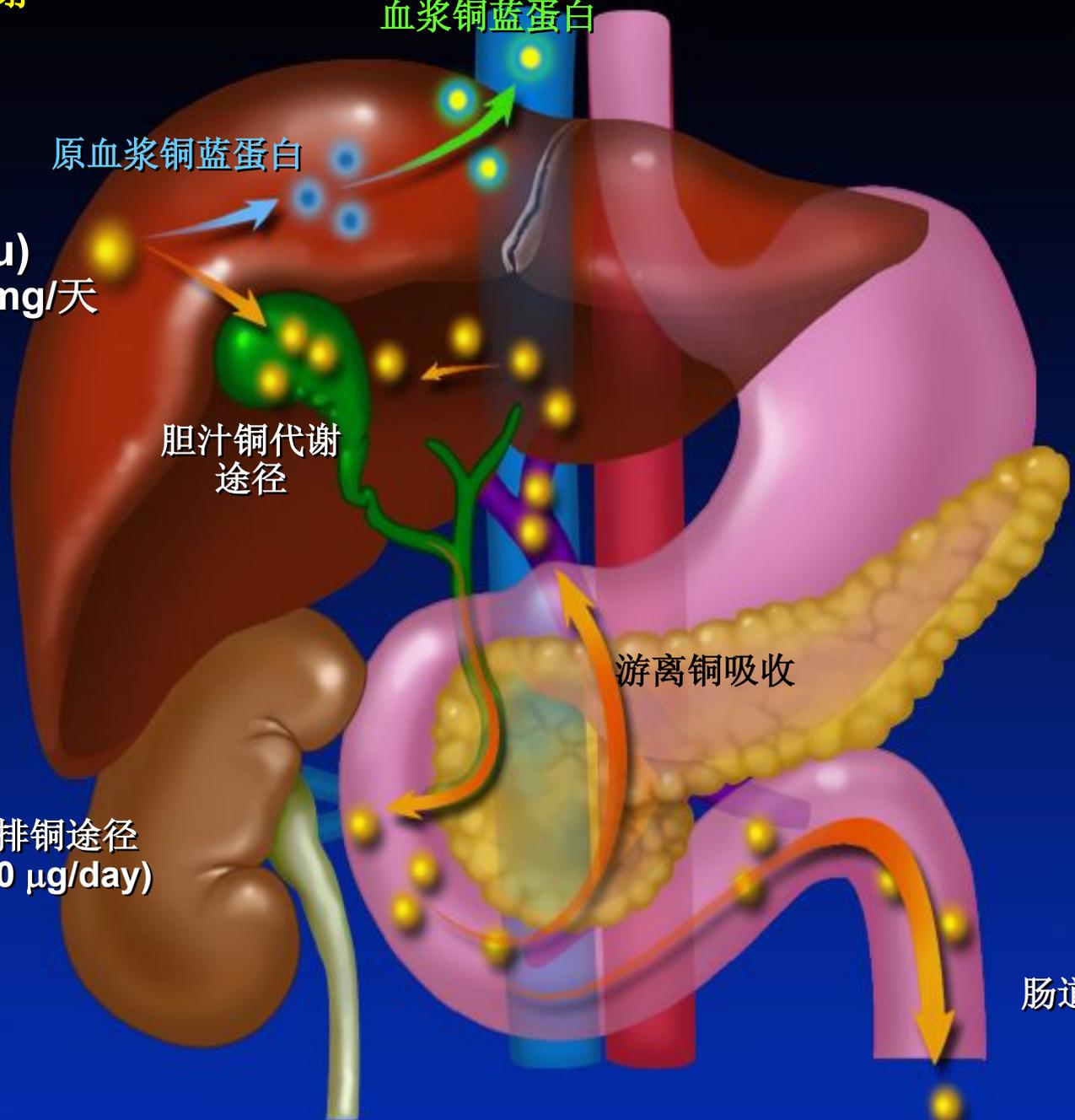
铜 (Cu)
1.5 – 4.0 mg/天

胆汁铜代谢
途径

游离铜吸收

尿排铜途径
($<70 \mu\text{g}/\text{day}$)

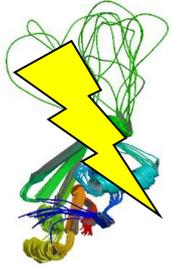
肠道排铜



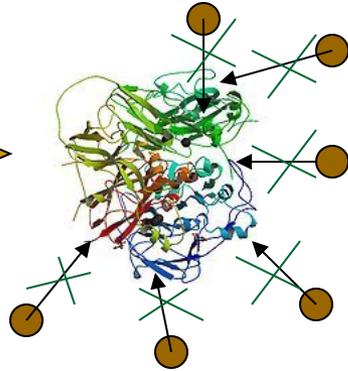
肝豆状核变性患者的铜代谢

- 铜代谢呈**正平衡状态**。
- 由于铜兰蛋白的合成减少，与白蛋白**疏松结合的铜**显著增加，铜易于弥散到组织，主要沉积于脑、肝脏、肾脏、角膜等处。
- 肝细胞溶酶体无力将铜分泌入胆汁，而从肾小球滤过大量排出。尿铜量由每日低于 $80 \mu\text{g}$ 增加到 $300-1200 \mu\text{g}$ 。
- 体内过量的铜可以对多种酶产生抑制作用，铜离子能产生大量的自由基直接损害细胞膜、细胞内的蛋白及核酸等物质，导致组织器官的结构破坏和功能异常。

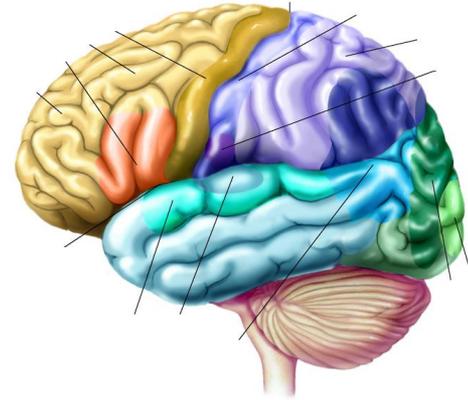
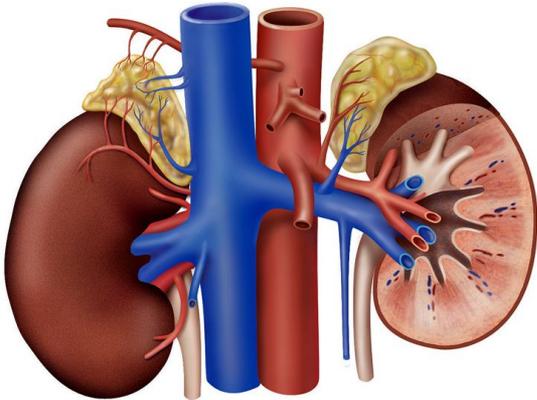
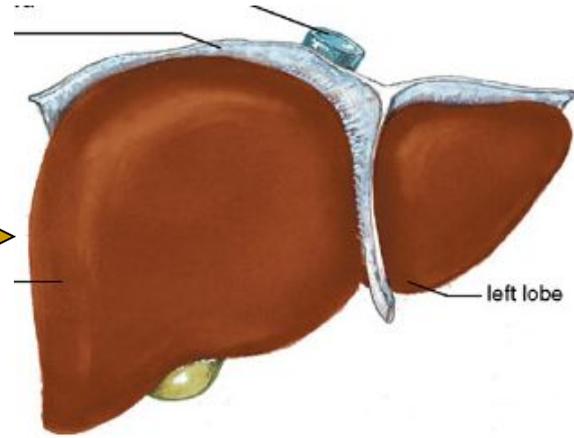
Initially...eventually...



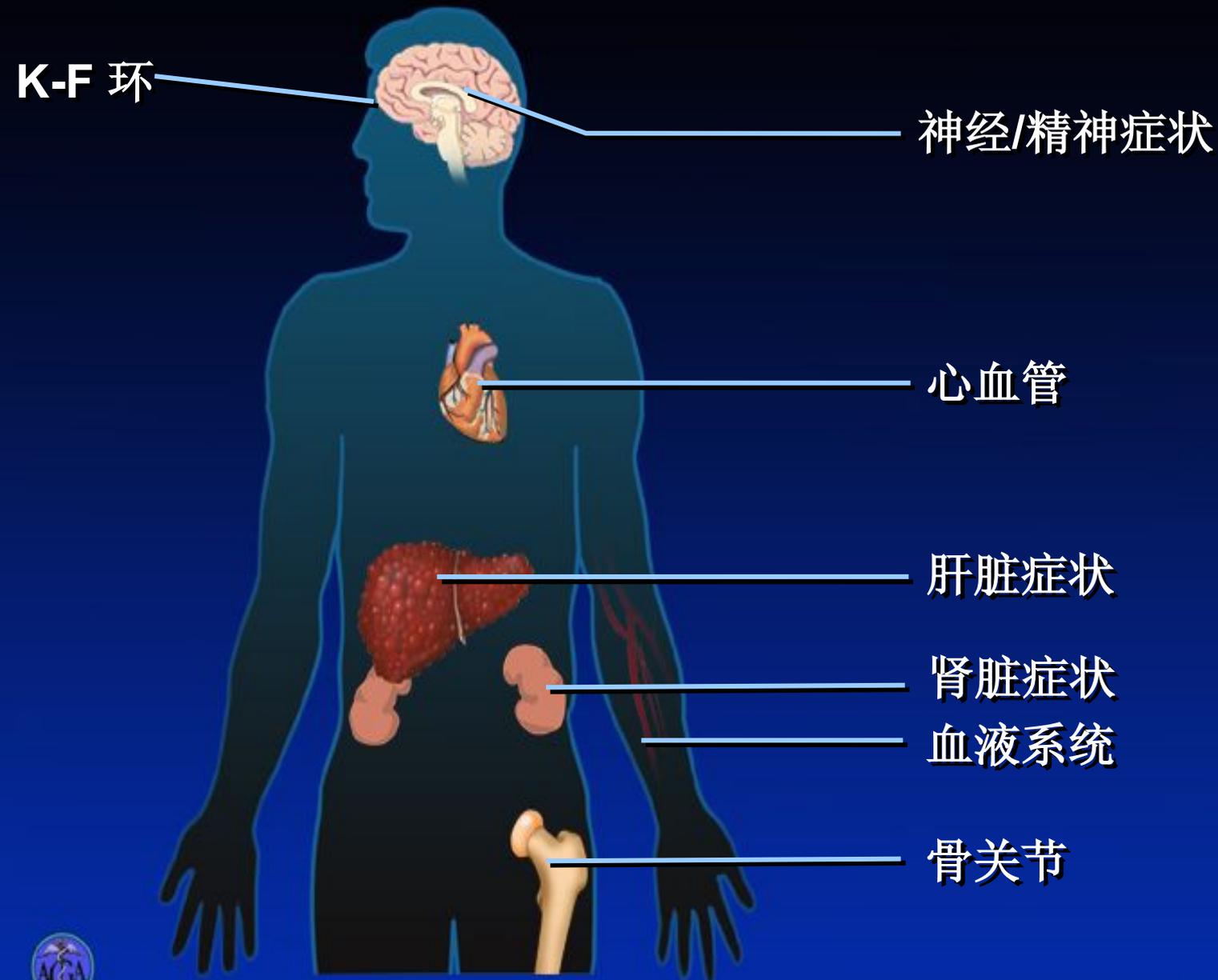
ATP7B 缺陷



铜蓝蛋白



肝豆状核变性主要临床表现



肝豆状核变性主要临床表现1

- **神经症状：**言语不清、流涎、肢体震颤、肌强直、步态障碍、舞蹈动作、吞咽困难、癫痫；
- **精神症状：**焦虑、躁狂、抑郁、幻觉、妄想、幼稚、智力减退、易冲动；
- **肝胆系统：**黄疸、肝硬化、肝衰竭、腹水、皮肤瘙痒、脾肿大、上消化道出血、胆囊炎、胆结石、恶心、食欲减退；
- **泌尿系统：**血尿、蛋白尿、乳糜尿、肾功能衰竭、肾病综合征、肾结石。

肝豆状核变性主要临床表现2

- 肌肉骨关节系统：骨折、骨质疏松、关节疼痛、X形腿、O形腿、佝偻病、肌肉萎缩；
- 血液系统：贫血、血小板减低、白细胞减少、皮肤紫癜、鼻衄、牙龈出血；
- 心血管系统：心慌、胸闷、心律失常、心衰；
- 内分泌系统：男性乳房女性化、月经不调、反复或不明原因流产；
- 其他：肤黑、色素沉着、视力减退、毛发异常。

如何诊断

实验室及特殊检查

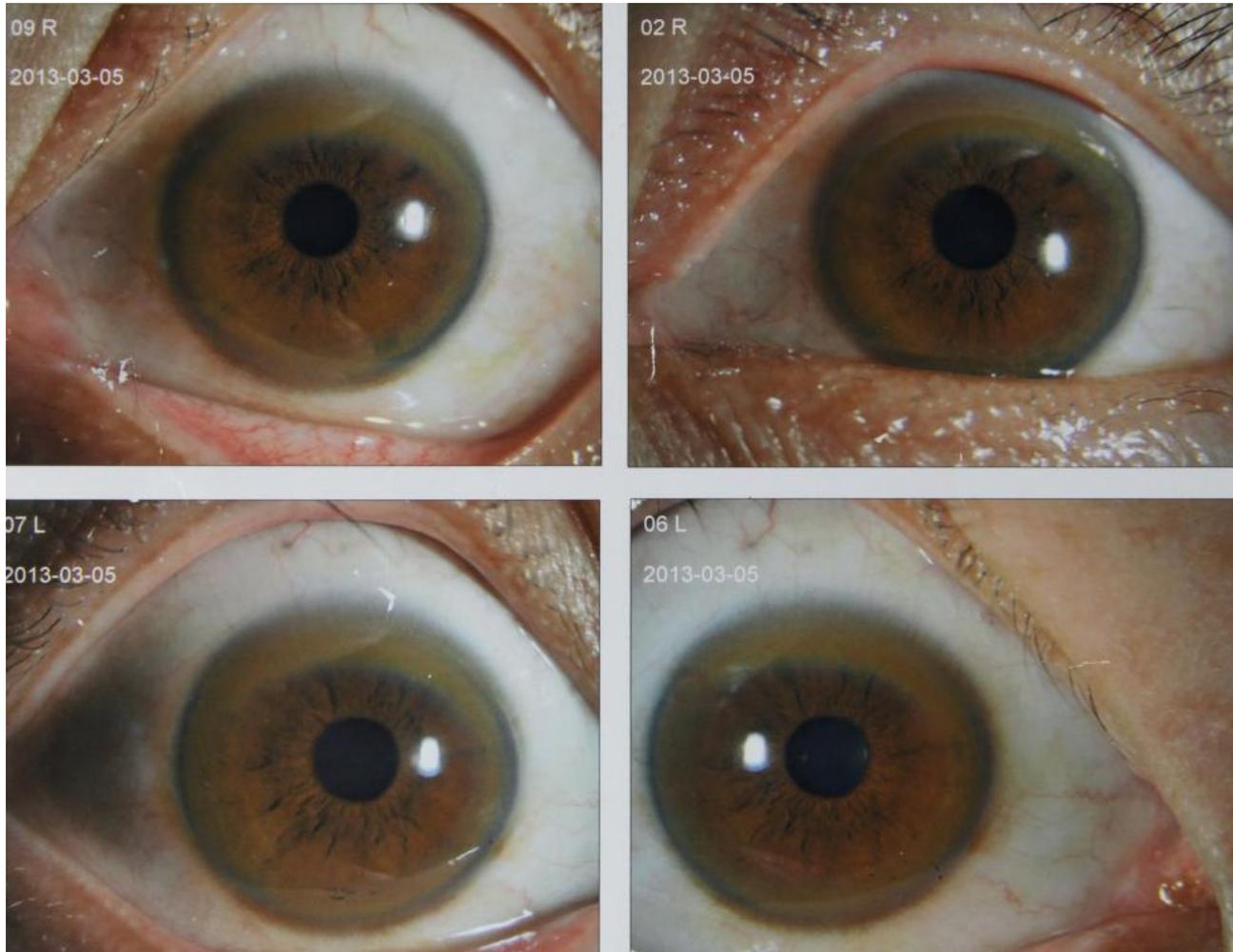
- 铜蓝蛋白、铜氧化酶、血清铜、24h尿铜
- 角膜K-F环
- 肝脏穿刺活检
- 基因诊断
- 颅脑CT、MRI
- 肝脏彩超
- 脑电图、肌电图、诱发电位等

肝豆状核变性诊断标准

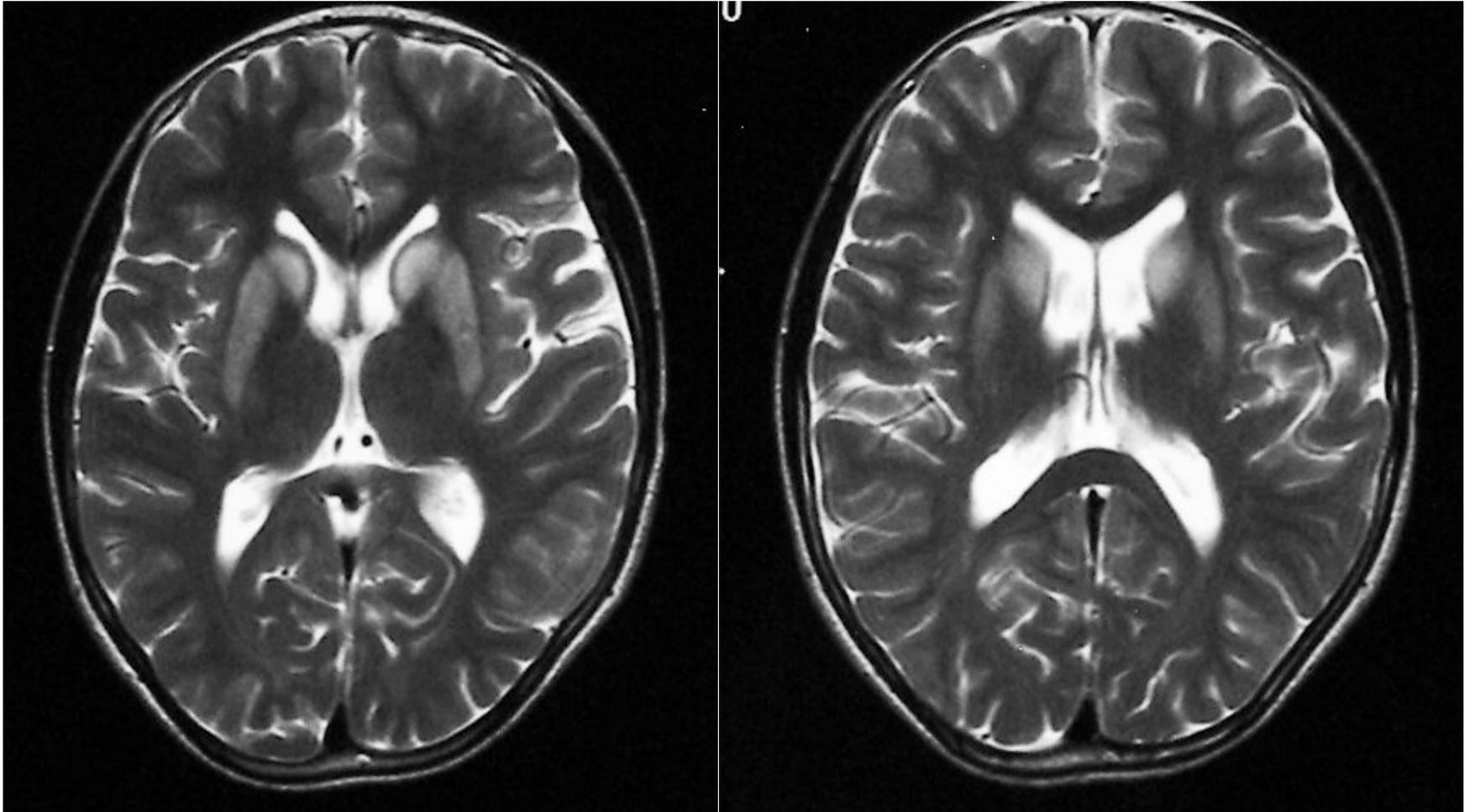
- (1) **家族遗传史**: 父母系近亲婚配, 同胞有WD患者或死于原因不明的肝病;
- (2) 缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等**锥体外系**症状、体征或/和**肝症状**;
- (3) 肉眼或裂隙灯证实有**K-F 角膜色素环**;
- (4) 血清**铜蓝蛋白**(CP) < 200 mg /L 或血清铜氧化酶 < 0.2 活力单位;
- (5) 24 h**尿铜排泄量** > 100 μg (1.56 μmol) ;
- (6) 肝铜 $> 250\mu\text{g} /\text{g}$ (干重) 。

凡完全具备上述1 ~ 3项或1及4项者, 可确诊为临床显性型; 具备上述3 ~ 5项者或3 ~ 4项者属无症状型, 仅有1 ~ 2项或1、3项者, 应怀疑WD, 通过第6项确诊。

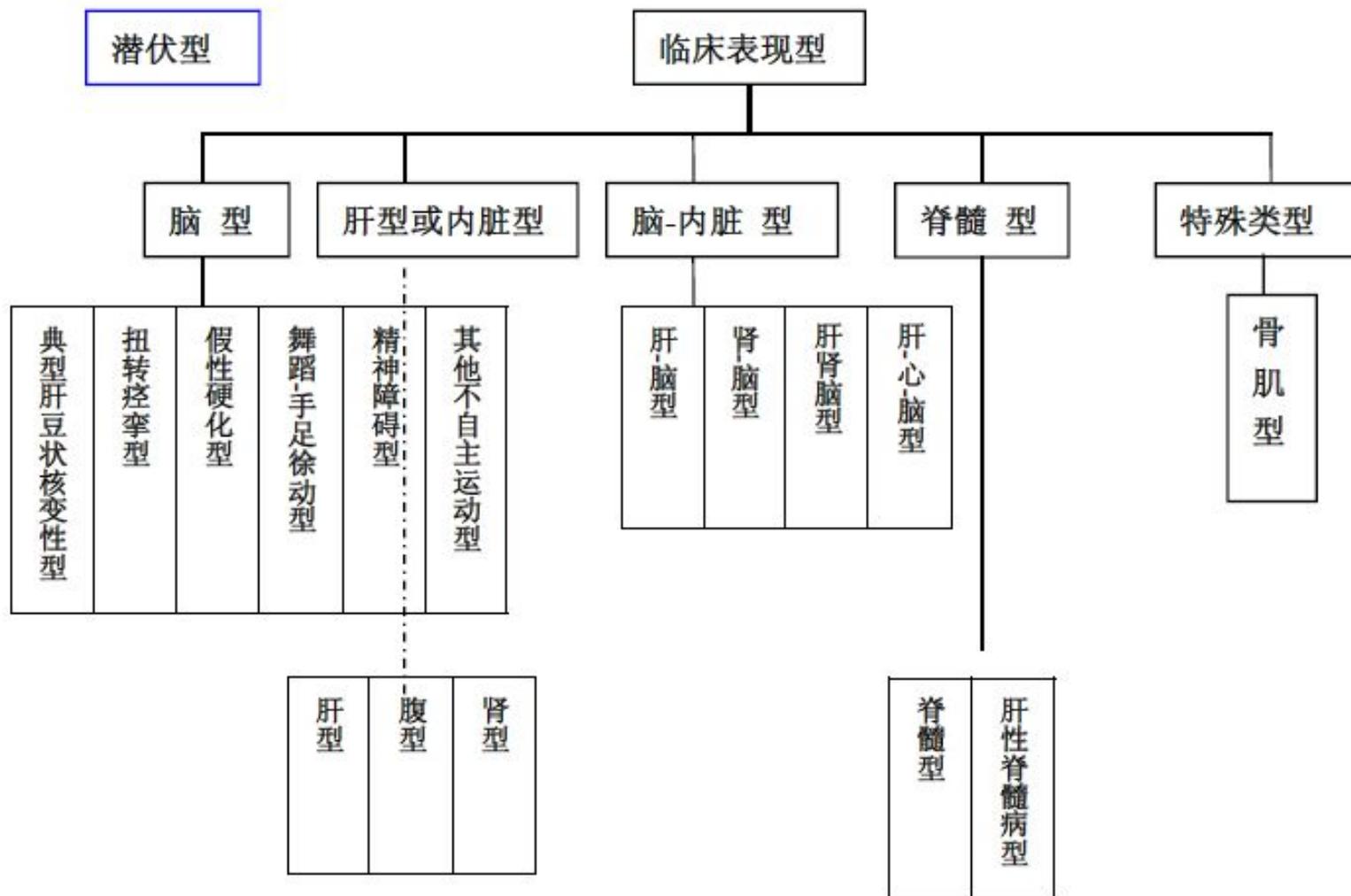
K-F环



MRI

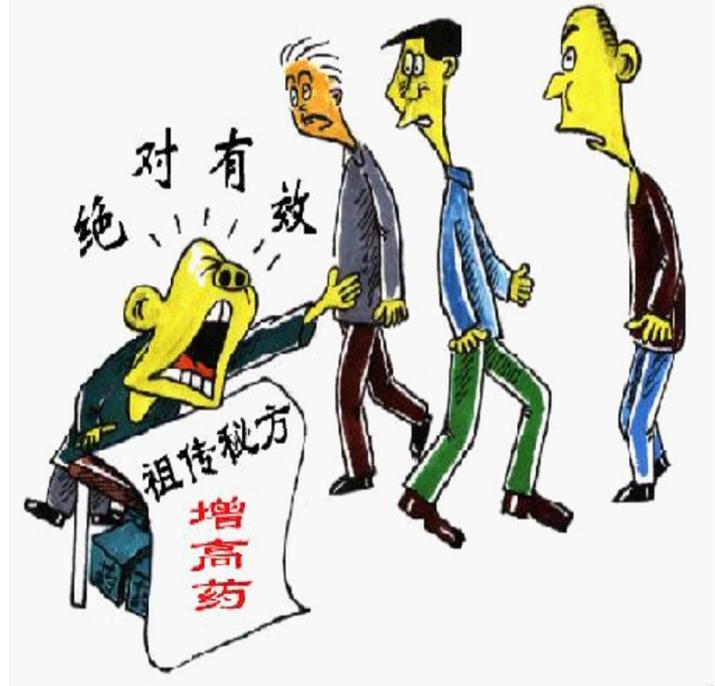


临床分型-肝型/脑型/脑-内脏型



能治愈吗？

- 肝豆状核变性是目前**疗效最确切、治疗效果最好的**神经遗传病之一；
- 但目前国内外**尚无方法可根除**该病；
- 现阶段需终身服药；
- 号称能够治愈者、有祖传秘方等切勿相信。



主要治疗手段有哪些？

- 驱铜治疗
- 对症治疗
- 脾切除
- 肝移植
- 中药治疗
- 心理治疗
- 康复治疗

中西医结合治疗有哪些优势？

- 疗效确切：有效率93%；
- 研究最早：已有四十多年时间；
- 经验丰富：20000例次以上患者治疗经验；
- 减少西药用量，减少药物使用副作用；
- 中药排铜疗效肯定，副作用少。

典型病例



需要用保肝、保脑等药吗？

- 大部分患者需要使用
- 增强疗效，促进肝脑等重要脏器恢复
- 出院后早期使用保肝、保脑等药物也是必须的
- 长期治疗病情稳定患者，非必须，酌情使用

关于干细胞移植治疗

- 中国没有批准除造血干细胞以外的临床治疗
- 其他干细胞治疗目前临床无效
- 均处于动物实验研究阶段
- 全世界没有批准除造血干细胞以外任何干细胞治疗用于临床

肝移植

- 适应症应该严格掌握；
- 费用高：初次20-60万，后续 5-10万/年；
- 成活超过十年较少；
- 肝源有限。

何时能够出院？

- 主要标准：尿铜监测结果、症状改善情况、患者具体病情等；
- 基本原则：足量、足疗程、个体化；
- 建议：连续三年住院驱铜治疗，一般初次入院疗程长，不少于8疗程，第二、三年不少于6疗程，之后2-3年一次住院治疗驱铜；

康复治疗有效吗？

- 辅助治疗，提高药物治疗效果，减少并发症；
- 康复措施：
针灸、物理治疗、作业治疗、运动治疗
- 主要优势：
肉毒杆菌毒素注射 肌张力障碍康复
吞咽障碍康复 言语障碍康复

治疗期间会加重吗？

- 部分患者治疗期间加重，脑型20%左右，其中绝大多数是一过性；
- 部分患者（扭转痉挛）加重比例较高，甚至不能完全恢复；
- 预防治疗期间病情加重尤为重要；
- 肝型患者加重发生比例较低，但是急性肝衰竭患者较多发生。

治疗期间可能发生情况

- **过敏反应** 抗过敏及脱敏治疗
- **血细胞减低** 药物/脾功能亢进/溶血
- 部分患者可能因此减药、停药延长疗程，甚至需要脾切除治疗
- 伴发其他疾病影响治疗

心理治疗很重要

- 认识疾病，战略上重视、战术上藐视
- 融洽和谐的人际关系是取得良好疗效的基础
- 万不可在日常生活中处处强调“病人”主体身份，充分尊重患者，不离不弃
- 药物、心理治疗、及时沟通、及时发现问题

饮食如何选择？ ？ ？



肝豆状核变性患者的饮食

膳食营养目标：在日常饮食中通过减少铜的摄入、促进铜的排出，保护肝、肾功能，使病情稳定，防止病情发展。

食谱制定总原则

- ① 低铜、促排铜饮食。
- ② 增加优质蛋白的摄入，以保护肝功能(严重肾功能不全者遵医嘱)。
- ③ 高维生素饮食，尤其是含维生素B族、维生素C高的果蔬以及含维生素A前体和叶黄素的食物。
- ④ 适量摄入脂肪。
- ⑤ 适量摄入碳水化合物。
- 饮食总含铜量：1-1.5mg

肝豆状核变性患者的饮食

■ 食物选择

- 在低铜的基础上，选择含锌、钙、钼等高矿物质的食物。选择高蛋白、高维生素食物，脂肪摄入因人而异。
- 慎食油炸、坚硬、粗纤维食物。
- 避免食用含铜量高的食物如甲壳鱼类、坚果类、巧克力、动物内脏等。禁用龟板、鳖甲、珍珠、牡蛎、僵蚕、地龙等高铜中药。
- 特殊饮食：肝性脑病——低蛋白饮食
肾型\腹水——低盐饮食

能正常工作、学习吗？

- 绝大部分患者经正规治疗后能够正常学习、生活、工作。
- 学生：不进行剧烈及对抗性运动
- 工作：不从事重体力、危险劳动及经常加班熬夜工作
- 生活：起居规律

出院后注意事项

- 正规服药
- 忌口良好
- 避免外伤
- 病情变化及时就医
- 定期复查血常规、尿常规、肝肾功能、肝脏彩超等



优生优育与遗传咨询

- 男性：影响较小
- 女性：相对影响较大，孕前与产后积极驱铜治疗，具体情况请咨询医师
- 孕期用药问题
- 哺乳期

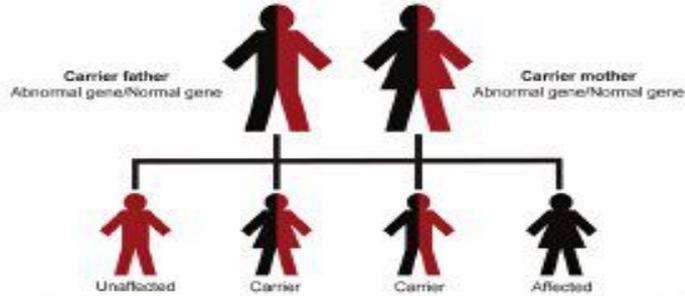
会遗传给下一代吗？

- 极少数遗传 $< 1/100$
 - 做好产前遗传咨询
 - 产前检查
-
- 肝豆状核变性患者之间不能婚配生子

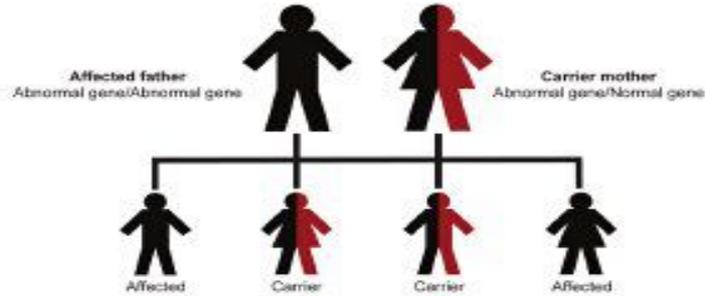


Pattern of recessive inheritance

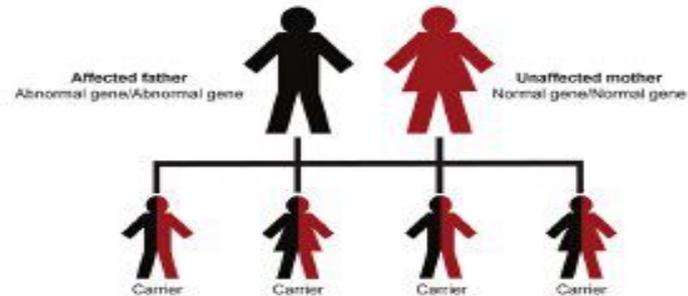
■ 'Mutated' or abnormal gene ■ Normal gene



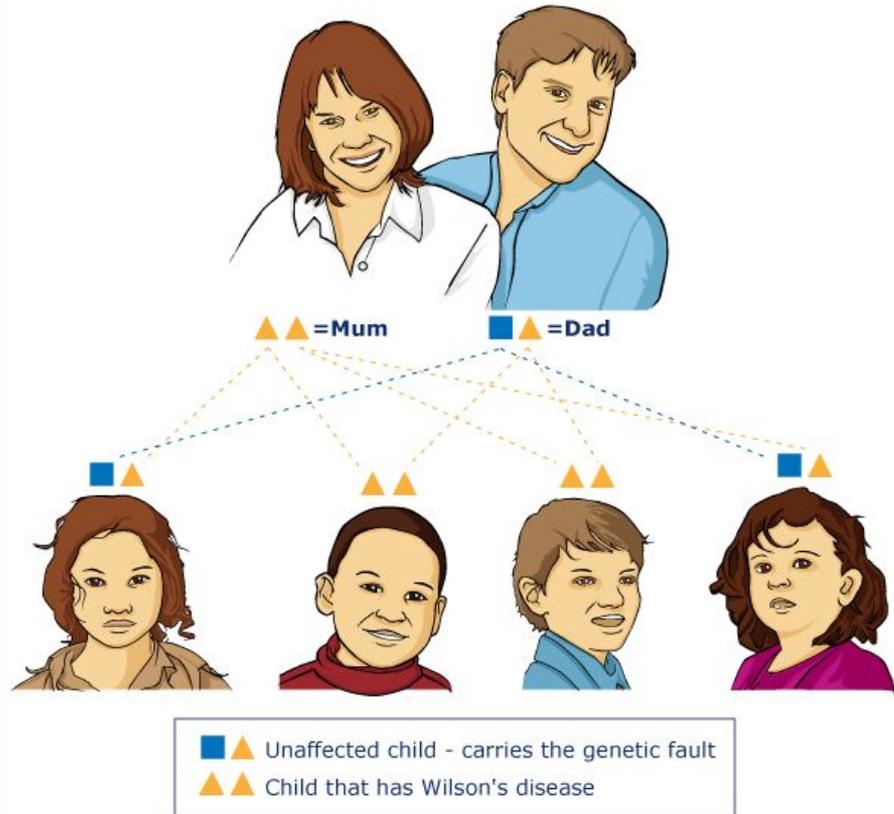
1. Outcome where both parents are carriers for Wilson's disease (WD)



2. Outcome where father is homozygote for WD and mother is a carrier



3. Outcome where father is homozygote for WD and mother is unaffected



预后

- 早中期治疗、正规治疗；
- 正常寿限、正常工作、学习、生活能力；
- 正常婚育（遗传咨询）；
- 不经治疗,多数10年之内死亡；
- 急性肝衰竭、门脉高压伴食道静脉曲张破裂出血和进行性脑功能障碍者，预后不良。

领先优势之国际篇

- 建立了世界最大的肝豆状核变性基因库。
- 国际上首次并证实了白种人与黄种人存在着基因突变的差异。
- 国际上最为系统和深入地研究了肝豆状核变性的病因机制，提出了新的**诊断、分型、疗效判断标准和治疗方法**。

领先优势之创新篇

1 国内首创二巯丙磺钠大剂量冲击治疗WD

2 国内首创葡萄糖酸锌治疗WD

3 国内首先研制二巯丁二酸钠胶囊

4 国内首次应用二巯丁二酸钠注射液治疗WD

5 出版国内第一部WD专著《肝豆状核变性》

6 国内首创中药治疗WD系列研究先河



中医理论创新产物——肝豆片

领先优势之荣誉篇

安徽省科技进步一等奖

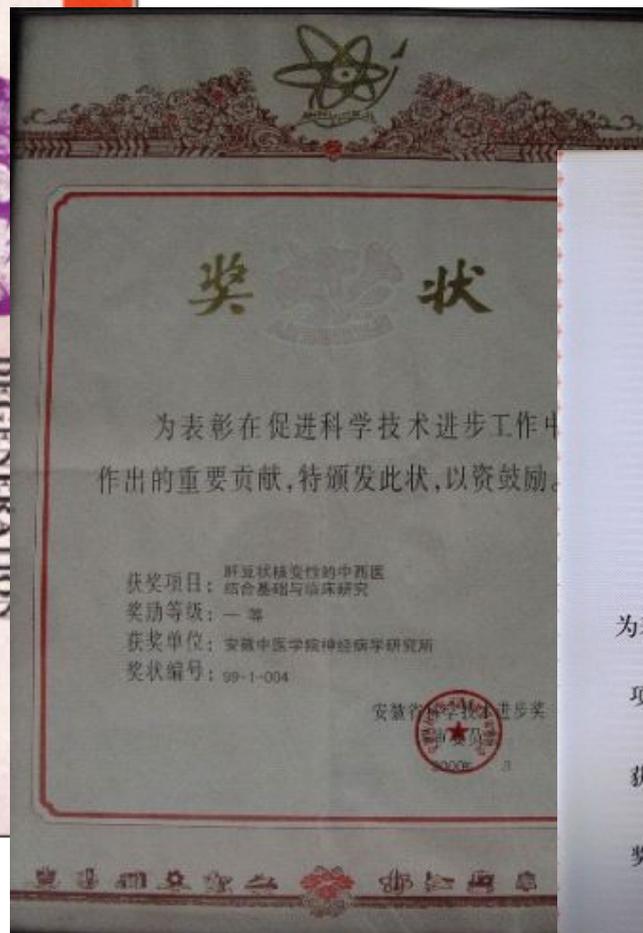
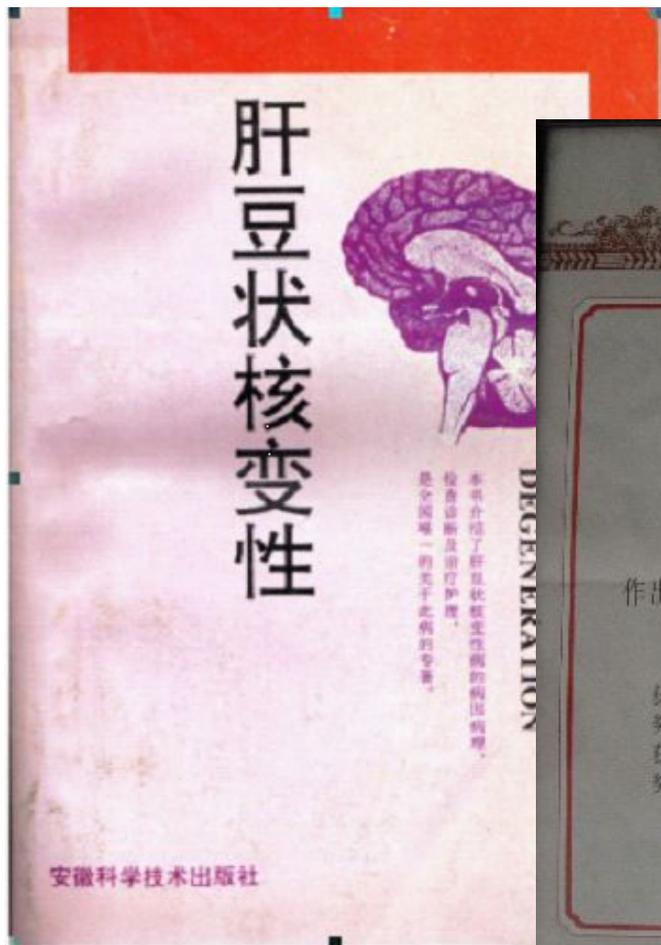
肝豆状核变性中西医结合系列研究

主编中国第一部《肝豆状核变性》

第二版即将出版

主要参与制定了我国首个肝豆指南

《中国肝豆状核变性诊断与治疗指南》



肝豆之道虽沧桑
终将黎明现曙光
医患一家齐努力
肝豆病魔一扫光



28969323

微信扫描二维码
医师提供专业咨询

非常感谢！
非常感谢！
欢迎多提宝贵意见！