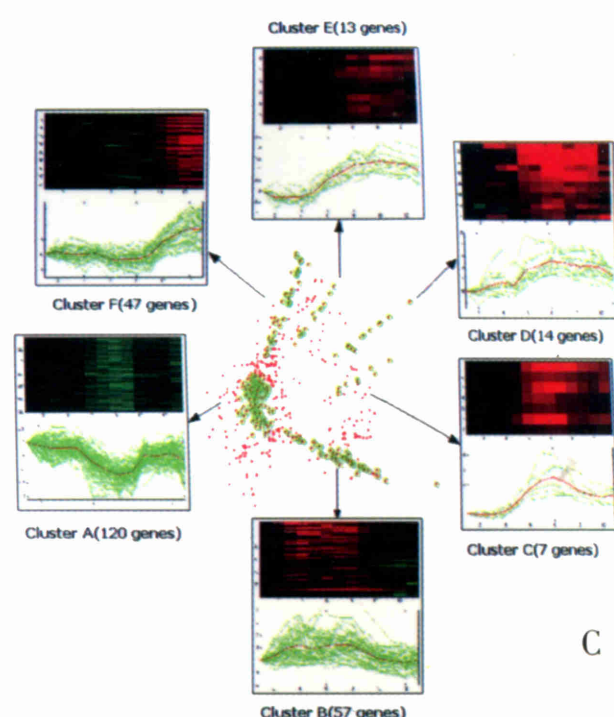


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



**10/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑  
潘伯荣  
总编辑  
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA <sub>2</sub> 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD <sub>44</sub> v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴	
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申	



文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca <sup>2+</sup> 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO <sub>2</sub> 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO <sub>2</sub> 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO <sub>2</sub> 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-10-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 朱丽虹  
排版 李少华  
校对 李天华

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外  
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目次数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com



# Wilson 病的诊断和治疗

林连捷, 郑长青

林连捷, 郑长青, 中国医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市110004  
项目负责人: 郑长青, 110004, 辽宁省沈阳市三好街36号, 中国医科大学附属第二医院消化内科. Zhengchangqing88@163.com  
电话: 13940346589  
收稿日期: 2002-11-19 接受日期: 2002-11-28

## 摘要

Wilson病是一种以原发性铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病, 基因定位于13q14.3, 蛋白产物是一种铜转运P型ATP酶. 已发现多种基因突变类型, 突变结果是铜转运障碍. 患者胆道排铜障碍及铜蓝蛋白合成障碍, 导致过量的铜沉积在肝细胞、豆状核、角膜等全身各处, 临床表现为多种多样, 涉及消化、神经、眼睛、血液等多系统、多器官的损伤, 极易误诊. 治疗主要是低铜饮食、减少铜的吸收、增加铜的排泄和肝移植. 首选药物是D-青霉胺. 本文结合个人临床经验, 系统阐述Wilson病的发病机制, 临床表现, 诊断和治疗情况, 以提高对本病的认识, 减少误诊.

林连捷, 郑长青. Wilson 病的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2003;11(10): 1614-1617

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1614.asp>

## 0 引言

Wilson 病(wilson's disease, WD)即肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 是一种以原发性铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病, 该病好发于青少年, 病理生理学改变是胆道排铜障碍及铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)合成障碍, 导致过量的铜沉积在肝细胞和其他部位. 临床特点是与铜在肝、豆状核、角膜等处沉积相关的肝脏病变、神经精神障碍和 Kayser-Fleischer (K-F)环等症状. 各国报道的患病率从5/百万-50/百万不等. 一般认为我国患病率比西方国家高. WD致残性及致死性均高, 但又是先天遗传病中为数不多的可治性疾病之一, 如早期诊断、治疗完全可以控制病情, 并基本恢复正常的生活和工作, 如不治疗则是致死性的, 因此国内外很重视对WD的临床分析和总结<sup>[1-31]</sup>.

## 1 分子生物学研究

自1912年Kinnear Wilson报道本病以来, 国内外对WD的研究相当广泛并且不断深入. 1985年Frydman et al 将WD基因定位于13q14.3后, 国外对WD的研究全面进入分子生物学领域. 1993年北欧的3个研究小组分别成功克隆了WD基因<sup>[32-34]</sup>. 分析表明, 他编码的蛋白产物是一种铜转运P型ATP酶, 与以前克隆的Menkes病

基因(ATP7A)结构有高度同源性, 参与铜跨膜转运的代谢过程, 因此WD基因被命名为ATP7B基因. 该基因大约7.5 kb, 编码1465个氨基酸, 编码区含有21个外显子. 除了肝脏外, ATP7B蛋白广泛表达于肾、脑、眼、心、肺等多种器官. 目前至少200种ATP7B基因突变被发现<sup>[35-43]</sup>. 研究显示欧洲裔及地中海国家以14号外显子的His 1069 Gln 突变<sup>[38-41]</sup>和18号外显子的Gly1267Lys 突变<sup>[41]</sup>较为常见, 而中国大陆的患者主要是8号外显子的Arg778Leu 突变和12号外显子的Thr935Met突变<sup>[42, 43]</sup>. 这种不同的突变热区可能是各地区患病率不同和临床表现差异的主要原因. 推测是因为8号外显子位于ATP7B蛋白的跨膜功能区, 该位点发生突变引起蛋白的1级和2级结构发生改变, 导致铜的转运在细胞膜上停滞而发病. 14号外显子处于ATP7B蛋白的磷酸化区和ATP结合区, 该位点突变导致转运铜过程中能量缺乏, 铜在细胞内停滞而发病.

## 2 病理生理

正常人饮食中微量的铜从胃肠道吸收入血, 先与白蛋白疏松结合, 经门脉系统进入肝脏后, 与 $\alpha$ -2球蛋白牢固结合成CP. 循环中的铜90%结合于CP上, 约70%CP存在于血浆中. 铜作为辅基参与多种生物酶的合成. 多余的铜主要通过胆道由粪便排出, 尿液和汗液排铜量甚微. 而WD患者中胆道排铜障碍及CP合成障碍, 导致过量的铜沉积在肝细胞, 可导致肝细胞坏死, 肝纤维化等改变. 从坏死的肝细胞释放的大量铜可导致溶血, 并逐渐沉积在脑、肾、角膜、骨关节等部位, 引起神经系统、消化系统、血液系统、泌尿系统、骨骼、角膜等多系统、多器官受累. 因此WD临床表现是多种多样的. 目前, 有许多关于铜在WD中作用的研究<sup>[44-48]</sup>.

## 3 临床表现

WD多于青少年期起病, 少数可迟至成年期, 发病年龄4-50岁, 有的甚至可晚至60岁发病<sup>[1]</sup>. 以肝脏症状起患者平均年龄11岁, 以神经症状起病者平均年龄19岁. 少数以急性溶血性贫血、肾损伤、骨骼关节改变等为首发症状. 据统计WD的临床表现主要有以下几方面: (1)肝脏症状: 多表现为非特异性慢性肝病, 如乏力、食欲不振、肝区疼痛、黄疸、腹水、肝脾大、食管静脉曲张破裂出血及肝昏迷. 极少数患者以急性肝衰竭起病. 也有无症状转氨酶升高者. (2)神经系统症状: 临床上突出表现是锥体外系病症, 表现为肢体舞蹈样及

手足徐动样动作、肌张力异常、肌强直、动作迟缓、构音障碍、吞咽困难、屈曲姿态、紧张步态等。还可有广泛的神经损害, 如进行性智力减退、思维迟钝、以及情感、行为、性格异常, 晚期可有器质性精神病, 少数有癫痫发作。症状常缓慢进展, 可有阶段性缓解或加重, 亦有进展迅速者, 特别是年轻患者。(3)眼部损害: K-F环是本病最重要的体征, 对早期诊断很重要<sup>[49]</sup>, 是由于铜沉积于角膜后弹力层所致, 多见于双眼, 个别见于单眼, 呈绿褐色或金褐色, 用裂隙灯检查可发现, 明显者肉眼可见。少数患者可出现白内障、晶体混浊等。(4)肾脏损害: 可出现蛋白尿、血尿、尿酸尿、肾结石、高尿钙、肾性糖尿等。(5)骨骼受累: 出现骨质疏松、骨关节炎、骨折、骨和软骨变性等。(6)其他表现: 溶血性贫血、皮肤色素沉着、胰腺炎等。

#### 4 辅助检查

4.1 WD 的实验室检查包括与铜代谢有关的指标 (血清 CP、血清铜、24 h 尿铜排泄、肝铜含量等) 和肝、肾功能等常规检查。(1)血清 CP 正常值为 0.15-0.60 g/L, 多数 WD 患者 CP 显著降低。血清 CP 降低是诊断本病重要依据之一, 一般认为其值与病情、病程及驱铜治疗效果无关。有学者认为可检测 CP 用于人群普查<sup>[50]</sup>。注意血清 CP 降低还可见于肾病综合征、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、某些吸收不良综合征等。另外, CP 是一种急性反应蛋白, 有 5 % 患者由于感染或炎症 CP 正常; 免疫学方法检测时, 前铜蓝蛋白与 CP 有交叉反应, 可使低值的结果升高为正常; WD 基因型多种多样, 表型不可避免也多种多样, 因此 CP 正常不能排除本病<sup>[51]</sup>。(2)血清铜正常值是 11-22  $\mu\text{mol/L}$ , 90 % WD 患者降低。同 CP 一样与病情、病程、疗效无关, 并有假阳性。(3)24 h 尿铜排泄正常人小于 50  $\mu\text{g}$ , WD 患者未治疗时常大于 100  $\mu\text{g}$ , 甚至增加数十倍, 服排铜药后进一步增高, 待体内蓄积的铜大量排出后, 尿铜又渐降低。对可疑患者, 如 D-青霉胺治疗前尿铜大于 100  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , 治疗后升高至 1 000  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , 除外其他原因所致肝细胞坏死的疾病, 可诊断本病。但是应注意尿铜假阳性: 收集尿液的容器可能被污染而影响其准确性; 在广泛肝细胞坏死的疾病中尿铜排泄均可增加; 24 h 尿量计数不准确。而无症状者尿铜可能正常。(4)肝铜含量是诊断 WD 的重要指标, 正常小于 50  $\mu\text{g/g}$  肝组织, 多数患者大于 250  $\mu\text{g/g}$  肝组织。但在国内患者难以接受肝穿, 故不是常规检查。如恰好取材为新生的肝硬化结节则可出现假阴性。(5)肝肾功能可无或有不同程度的损害, 表现为白蛋白降低、转氨酶升高、胆红素升高、尿素氮升高、肌酐升高、血尿、蛋白尿等。(6)其他改变, 如贫血、血三系减少、凝血时间延长等。

4.2 影像学检查无特异性诊断价值。腹部彩超、头 CT、MRI 可提示肝、脑损伤。我们总结 58 例 WD 患者的临床及影像特点<sup>[4]</sup>, 53 例患者行腹部彩超检查, 其中 44 例示弥漫性肝损伤(83 %)甚至肝硬化, 38 例示胆囊壁增

厚、水肿, 伴 / 不伴胆囊增大(72 %), 32 例示脾大(60 %), 21 例示腹水(40 %)。13 例行头 MRI 检查, 7 例示内囊、基底节区信号异常, T1WI 低信号, T2WI 高信号(54 %)。8 例行头 CT 检查, 6 例示内囊、基底节区低密度信号(75 %)。由此可见, 超声虽不能作为确诊依据, 但对肝损伤的提示, 不失为一种简便、有效方法; 头部 CT、MRI 的应用对提高诊断有帮助。另外, 骨关节 X 线检查可发现骨质疏松、骨关节炎、自发性骨折、骨软化和软骨变性等, 多出现在双腕关节以下。

4.3 基因诊断是目前的研究热点问题之一, 国内外学者致力于 WD 蛋白及基因的研究<sup>[52-56]</sup>。应用荧光 PCR, SSCP 等分子生物学技术<sup>[56-59]</sup>对本病进行基因检测。但由于上文提及至少 200 种 ATP7B 基因突变被发现, 这种多变性使基因诊断不能作为一种简单、有效的诊断方法, 特别对散发病例。但近几年来, 分子生物学技术对患病家族研究、症状前诊断和杂合子检出以及科学研究是很有价值的。

#### 5 诊断

本病起病常为慢性隐匿经过, 当只有肝损伤或神经系统表现时, 常因对其认识不足而导致误诊、漏诊。临床诊断主要根据 4 条标准<sup>[60]</sup>: (1)肝病史或肝病征/锥体外系病征; (2)血清 CP 显著降低和/或肝铜增高; (3)角膜 K-F 环; (4)阳性家族史。符合上述 4 条中的 3 条可诊断, 符合 2 条则可能是 WD。

#### 6 误诊情况

由于 WD 基因突变的多样性, 临床表现多种多样, 本病极易误诊。我们总结 58 例 WD 的误诊情况<sup>[4]</sup>, 发现初诊即确诊者仅 19 例 (33 %), 28 例曾被误诊(67 %)。误诊病种达 17 种, 涉及消化、神经、泌尿、血液、运动、结缔组织等多系统, 同一病例也可同时误诊为几种病。误诊病种依次为肝硬化 16 例, 肝炎 15 例, 肾炎、溶血性贫血各 6 例, 扭转性痉挛、锥体外系病变、溶血尿毒综合征各 2 例, 脑瘤、癫痫、病毒性脑炎、胆囊炎、结核性腹膜炎、类风湿、系统性红斑狼疮、重症肌无力、骨髓炎、微量元素缺乏各 1 例, 共计 59 例次。

#### 7 治疗

WD 是先天遗传病中为数不多的可治性疾病之一, 早期诊断、早期治疗, 患者可以基本正常的生活。治疗原则是低铜饮食、减少铜的吸收、增加铜的排泄、对症治疗, 必要时进行肝移植。(1)铜螯合剂, 增加铜排泄。D-青霉胺是治疗 WD 的首选药物。他使血液和组织中的过量游离铜从尿液中排出, 而且能和铜在肝中形成无毒复合物而消除游离铜的毒性。能诱导肝细胞合成金属铜硫蛋白, 发挥去铜毒的作用。Durand et al<sup>[61]</sup>认为对有严重肝功不全的 WD 患者, 在脑病发生之前早期应用 D-青霉胺, 可快速改善症状, 避免急诊肝移植手术。

经6 mo-12 a的随访,患者不必进行肝移植.即使进行择期肝移植,手术风险也要小得多.D-青霉胺成人量1-1.5 g/d,儿童20 mg/(kg·d),分3次口服,需终生用药.三乙基四胺作用同D-青霉胺,副作用小,在国外较受推崇<sup>[62]</sup>,但价格昂贵.二巯基丁二酸钠能与血中游离铜、组织中以与酶系统结合的铜离子结合,形成硫醇化合物经尿排出.还有二巯丙磺酸、二巯基丙醇等.(2)减少铜的吸收 锌制剂是一种有效的治疗药物<sup>[62-64]</sup>,锌通过竞争机制抑制铜在肠道的吸收,使铜通过粪便排出,并且通过增加金属硫蛋白的合成而减少铜的毒性,甚至可以用于孕妇的治疗<sup>[64]</sup>.锌元素50-150 mg/d,分3-4次口服.硫化钾使铜在肠道形成不溶性的硫化铜排出体外.(3)肝移植<sup>[61,65]</sup>是上述治疗无效患者最后的希望,而对于以严重肝功不全起病的WD患者,若不进行肝移植或D-青霉胺治疗,很快进展为脑病而死亡<sup>[61]</sup>.(4)低铜饮食即避免食用含铜高的食物,如肝、贝壳类、蟹、虾、巧克力、蚕豆、豌豆、坚果等.(5)对症治疗.

总之,目前国际上对WD的基础研究主要集中于利用动物模型,研究WD基因编码蛋白在动物体内(主要是肝脏)的表达,探讨基因治疗的可能性<sup>[66,67]</sup>;利用细胞模型研究ATP7B蛋白的分子结构特点和生物学特性<sup>[68-71]</sup>.

虽然对WD分子生物学的研究使我们看到基因诊断在未来可能发挥重要作用,但目前WD仍然是一种不易诊断的疾病,诊断必须依赖临床和实验室检查的结合,而无单一的检查可以确诊或排除诊断.临床医生应重视以下几点<sup>[4]</sup>:(1)对不可解释的肝病,肝、脾大,特别是青少年的肝硬化;对不明原因的吐字不清,步态不稳,共济失调等,特别是头CT、MRI有基底节区改变;对血尿、蛋白尿,骨折、骨痛,贫血,出血点及淤斑等,特别是同时有肝损害者,均应警惕本病的可能性.(2)由于本病是常染色体隐性遗传病,故家族中有该病或不明原因的肝病、神经系统等病征,应注意本病的可能性.(3)对上述患者应进行眼裂隙灯检查K-F环,测血铜蓝蛋白,血铜,尿铜排泄等检查,可明确诊断.(4)条件不允许进行铜代谢检查时,可行头CT、MRI和腹部超声检查,虽不能作为确诊依据,但可提示脑、肝损伤.早期诊断、早期治疗可有效控制病情,恢复正常的生活和工作,甚至怀孕、生育<sup>[72]</sup>.

## 8 参考文献

- Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-419
- 姜海琼, 徐敏, 王兴鹏. 以肝硬化门脉高压为主要表现的Wilson's病例. *世界华人消化杂志* 2000;8:170
- 杨鸿禧, 汪佩文, 姜海琼, 吴建新. 不典型Wilson's病8例临床分析. *世界华人消化杂志* 2001;9:446
- 林连捷, 郑长青, 金玉, 胡刚正. Wilson病的诊断和误诊分析58例. *世界华人消化杂志* 2002;10:1096-1097
- Chroni E, Lekka NP, Tsibri E, Economou A, Paschalis C. Acute, progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:531-532

- Barthel H, Sorger D, Kuhn HJ, Wagner A, Kluge R, Hermann W. Differential alteration of the nigrostriatal dopaminergic system in Wilson's disease investigated with [123I]ss-CIT and high-resolution SPET. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1656-1663
- Keller R, Torta R, Lagget M, Crasto S, Bergamasco B. Psychiatric symptoms as late onset of Wilson's disease: neuroradiological findings, clinical features and treatment. *Ital J Neurol Sci* 1999;20:49-54
- Patel AD, Bozdech M. Wilson disease. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1556-1557
- Grudeva-Popova JG, Spasova MI, Chepileva KG, Zaprianov ZH. Acute hemolytic anemia as an initial clinical manifestation of Wilson's disease. *Folia Med (Plovdiv)* 2000;42:42-46
- Kuruvilla A, Joseph S. 'Face of the giant panda' sign in Wilson's disease: revisited. *Neurol India* 2000;48:395-396
- Hermann W, Tietze F, Villmann T, Grahmann F, Wagner A. Clinical and fine motor therapy assessment in Wilson disease. *Nervenarzt* 2000;71:970-974
- Macedo G, Maia JC, Gomes A, Amil J, Fernandes N, Carneiro F, Teixeira A, Ribeiro T. Wilson's disease: challenging diagnosis, management, and liver transplantation timing. *Transplant Proc* 2000;32:2668
- Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807-812
- Yuce A, Kocak N, Yetgin S, Ozen H, Gurakan F, Yenicesu I. Acute lymphoblastic leukemia in a child with Wilson disease. *Turk J Pediatr* 2000;42:256-257
- Gow PJ, Peacock SE, Chapman RW. Wilson's disease presenting with rapidly progressive visual loss: another neurologic manifestation of Wilson's disease? *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:699-701
- Yonetani L, Walshe JM. Surviving Wilson's disease. *Clin Med* 2001;1:72-74
- Sakai T, Shiraki K, Tada T, Fuke H, Tanabe M, Inoue H, Sugimoto K, Ohmori S, Takase K, Nakano T. Images in focus laparoscopic findings in Wilson's disease without cirrhosis. *Endoscopy* 2001;33:389
- Nicholl DJ, Ferenci P, Polli C, Burdon MB, Pall HS. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:514-516
- Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:229-39
- Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, Tacconi P, Giagheddu A, Serra A, Siotto P, Satta L, Demelia L, Marrosu F. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001;103:71-81
- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-364
- Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000;137:719-722
- Stuerenburg HJ, Eggers C. Early detection of non-compliance in Wilson's disease by consecutive copper determination in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:701-702
- Pilloni L, Lecca S, Coni P, Demelia L, Pilleri G, Spiga E, Faa G, Ambu R. Wilson's disease with late onset. *Dig Liver Dis* 2000;32:180
- Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, Mabuchi H, Kono S, Miyajima H. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3147-3151
- Barthel H, Sorger D, Kuhn HJ, Wagner A, Kluge R, Hermann W. Differential alteration of the nigrostriatal dopaminergic system in Wilson's disease investigated with [123I]ss-CIT and high-resolution SPET. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1656-1663
- Perretti A, Pellecchia MT, Lanzillo B, Campanella G, Santoro L. Excitatory and inhibitory mechanisms in Wilson's disease: investigation with magnetic motor cortex stimulation. *J Neurol Sci* 2001;192:35-40
- Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16:719-723
- Shiono Y, Hayashi H, Wakusawa S, Yano M. Ultrastructural identification of iron and copper accumulation in the liver of a male patient with Wilson disease. *Med Electron Microsc* 2001;34:54-60

- 30 Tavill AS, Schilsky ML. Wilson's Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999;2:68-71
- 31 Rodo M, Czonkowska A, Pulawska M, Swiderska M, Tarnacka B, Wehr H. The level of serum lipids, vitamin E and low density lipoprotein oxidation in Wilson's disease patients. *Eur J Neurol* 2000;7:491-494
- 32 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbe JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-337
- 33 Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993;5:338-343
- 34 Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross DM, Parano E, Pavone L, Brzustowicz LM. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:344-350
- 35 Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;34:165-171
- 36 Loudianos G, Lovicu M, Solinas P, Kanavakis E, Tzetis M, Manolaki N, Panagiotakaki E, Karpathios T, Cao A. Delineation of the spectrum of Wilson disease mutations in the Greek population and the identification of six novel mutations. *Genet Test* 2000;4:399-402
- 37 Olsson C, Waldenstrom E, Westermarck K, Landegre U, Syvanen AC. Determination of the frequencies of ten allelic variants of the Wilson disease gene (ATP7B), in pooled DNA samples. *Eur J Hum Genet* 2000;8:933-938
- 38 Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, Polli C, Glant TT, Ferenci P. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet* 2002;108:23-28
- 39 Cauza E, Ulrich-Pur H, Polli C, Gangl A, Ferenci P. Distribution of patients with Wilson disease carrying the H1069Q mutation in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:576-579
- 40 Witt H, Landt O. Rapid detection of the Wilson's disease H1069Q mutation by melting curve analysis with the LightCycler. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:953-955
- 41 Tarnacka B, Gromadzka G, Rodo M, Mierzejewski P, Czlonkowska A. Frequency of His1069Gln and Gly1267Lys mutations in Polish Wilson's disease population. *Eur J Neurol* 2000;7:495-498
- 42 Wu ZY, Wang N, Murong S, Lin M. Identification and analysis of the mutations of the Wilson disease gene in Chinese Population. *Chin Med J* 2000;113:40-43
- 43 Wu ZY, Wang N, Lin MT, Fang L, Murong SX, Yu L. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in chinese patients with Wilson disease. *Arc Neurol* 2001;58:971-976
- 44 Vanderwerf SM, Cooper MJ, Stetsenko IV, Lutsenko S. Copper specifically regulates intracellular phosphorylation of the Wilson's disease protein, a human copper-transporting ATPase. *J Biol Chem* 2001;276:36289-36294
- 45 Watt NT, Hooper NM. The response of neurones and glial cells to elevated copper. *Brain Res Bull* 2001;55:219-224
- 46 Strausak D, Mercer JF, Dieter HH, Stremmel W, Multhaup G. Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain Res Bull* 2001;55:175-185
- 47 Jonas L, Fulda G, Salameh T, Schmidt W, Kroning G, Hopt UT, Nizze H. Electron microscopic detection of copper in the liver of two patients with morbus Wilson by EELS and EDX. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:111-118
- 48 Narayanan VS, Fitch CA, Levenson CW. Tumor suppressor protein p53 mRNA and subcellular localization are altered by changes in cellular copper in human Hep G2 cells. *J Nutr* 2001;131:1427-1432
- 49 Liu M, Cohen EJ, Brewer GJ, Laibson PR. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease. *Am J Ophthalmol* 2002;133:832-834
- 50 Hahn SH, Lee SY, Jang YJ, Kim SN, Shin HC, Park SY, Han HS, Yu ES, Yoo HW, Lee LS, Chung CS, Lee SY, Lee DH. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. *Mol Genet Metab* 2002;76:133-136
- 51 Forbes JR, Cox DW. Copper-dependent trafficking of Wilson disease mutant ATP7B proteins. *Hum Mol Genet* 2000;9:1927-1935
- 52 Hou GQ, Liang XL, Chen R, Tang LW, Wang Y, Xu PY, Zhang YR, Ou CH. Copper transportation of WD protein in hepatocytes from Wilson disease patients in vitro. *World J Gastroenterol* 2001;7:846-851
- 53 Ren MS, Hu WB, Zhang Z, Ju SW, Fan YX, Wang GQ, Yang RM. Copper-chelating therapeutic effect in Wilson disease with different clinical phenotypes and polymorphisms of ATP7B gene. *World J Gastroenterol* 1998;4:340-342
- 54 侯国庆, 梁秀龄, 黄帆, 陈嵘, 欧翠华, 杨春水, 王莹. 肝豆状核变性患者 Wilson 病蛋白及其基因的改变. *世界华人消化杂志* 2000;8:988-992
- 55 Lockhart PJ, Mercer JF. Functional analysis of the sheep Wilson disease protein (sATP7B) in CHO cells. *Eur J Cell Biol* 2001;80:349-357
- 56 Xu P, Liang X, Jankovic J, Le W. Identification of a high frequency of mutation at exon 8 of the ATP7B gene in a Chinese population with Wilson disease by fluorescent PCR. *Arch Neurol* 2001;58:1879-1882
- 57 黄帆, 梁秀龄, 徐评仪, 林平, 周向平, 王莹, 侯国庆, 程钢. 用荧光 PCR 对中国人肝豆状核变性进行早期诊断及携带者检测. *中华医学遗传学杂志* 2001;18:17-20
- 58 Butler P, McIntyre N, Mistry PK. Molecular diagnosis of Wilson disease. *Mol Genet Metab* 2001;72:223-230
- 59 Yuce A, Kocak N, Demirtas M, Ozen H, Gurakan F, Ozguc M. DNA haplotype analysis for the diagnosis of Wilson disease in siblings. *Acta Paediatr* 2000;89:1142-1144
- 60 王维治. *神经病学*. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:215-218
- 61 Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, Benhamou JP, Valla D. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;48:849-852
- 62 Schilsky ML. Treatment of wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:54-59
- 63 Najda J, Stella-Holowiecka B, Machalski M. Low-dose zinc administration as an effective Wilson's disease treatment. *Biol Trace Elem Res* 2001;80:281-284
- 64 Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364-370
- 65 Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, Sternlieb I, Guy SR, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation* 2001;72:1232-1236
- 66 Michalczyk AA, Rieger J, Allen KJ, Mercer JF, Ackland ML. Defective localization of the Wilson disease protein (ATP7B) in the mammary gland of the toxic milk mouse and the effects of copper supplementation. *Biochem J* 2000;352:565-571
- 67 Minami T, Kaneda S, Otsuka T, Jiao Z, Suzuki Y, Yamada T, Matsumoto K, Izumi K. Role of Atp7b gene in spontaneous and N-diethylnitrosamine-induced carcinogenesis in a new congenic strain, WKAH.C-Atp7b rats. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:841-847
- 68 DiDonato M, Zhang J, Que L Jr, Sarkar B. Zinc binding to the NH2-terminal domain of the Wilson disease copper-transporting ATPase: implications for in vivo metal ion-mediated regulation of ATPase activity. *J Biol Chem* 2002;277:13409-13414
- 69 Hou ZJ, Narindrasorasak S, Bhushan B, Sarkar B, Mitra B. Functional analysis of chimeric proteins of the Wilson Cu(I)-ATPase (ATP7B) and ZntA, a Pb(II)/Zn(II)/Cd(II)-ATPase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2001;276:40858-40863
- 70 Sarkar B. Copper transport and its defect in Wilson disease: characterization of the copper-binding domain of Wilson disease ATPase. *J Inorg Biochem* 2000;79:187-191
- 71 Roelofsen H, Wolters H, Van Luyn MJ, Miura N, Kuipers F, Vonk RJ. Copper-induced apical trafficking of ATP7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism for biliary copper excretion. *Gastroenterology* 2000;119:782-793
- 72 Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, Erez O, Holcberg G, Mazor M. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:232-234



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

